



HIPOGONADISMO HIPERGONADOTRÓFICO: UM ESTUDO SOBRE AS PRINCIPAIS SÍNDROMES DA PUBERDADE TARDIA

Matheus Manhães Moreira ¹, Julia Bartolomeo Siqueira ¹, Larissa Zuanetti Silva ², Letícia Caetano da Silva ², Bruna Bonifácio ², Vitorya Vanini Cardoso ³, Rafael Felicissimo Da Cruz ³, Antônio Job Torres del Fiaco ³, Amanda Liria Jesus Lima ⁴, Havila Sabta da Costa ⁵, Davyl Bezerra Viana ⁵, Rodrigo Batista Rodrigues ⁶, Lays Figueira Castelo Branco ⁶, Gabriel Silva de Mesquita ⁶, Alan Amorim Miranda ⁷, Mario Sergio G. Oliveira ⁷, Gabriela de Oliveira Maciel Silva ⁸, Márcio Silva da Conceição ⁹, Giovanna Larsen Yamaki ¹⁰, Emanuele Souza Dias ¹¹, Ana Paula Mariano Kerber ¹², Hellen Cristina Garcia ¹³, Daniela Celis Severgnini ¹³

 <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n3p192-203>
Artigo publicado em 05 de Março de 2025

REVISÃO SISTEMÁTICA

RESUMO

O hipogonadismo hipergonadotrófico (HH) é um distúrbio endocrinológico caracterizado pela falência gonadal primária, em que ocorre uma deficiência na produção de hormônios sexuais pelas gônadas, o que leva a um aumento compensatório dos níveis de gonadotrofinas. A puberdade tardia é um atraso no desenvolvimento das características sexuais secundárias e na maturação sexual, com base na avaliação de parâmetros como o crescimento, o desenvolvimento mamário nas mulheres e o aumento do volume testicular nos homens. A relevância deste estudo reside na necessidade crescente de diagnóstico e manejo adequados do hipogonadismo hipergonadotrófico, especialmente devido ao impacto significativo que a puberdade tardia pode ter na qualidade de vida dos indivíduos afetados. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, a qual investigou sobre as formas clínicas da puberdade tardia relacionadas ao hipogonadismo hipergonadotrófico, pela coleta de dados nas plataformas PubMed, LILACS, Periódicos CAPES, EMBASE e Scielo, dos últimos 5 anos. Assim, o HH é um distúrbio endócrino complexo, manifestado pela falha nas gônadas e compensada por níveis elevados de gonadotrofinas (FSH e LH). Esse quadro clínico se reflete em puberdade tardia ou incompleta, sendo responsável por uma série de síndromes genéticas que afetam tanto os homens quanto as mulheres. As principais condições associadas ao hipogonadismo hipergonadotrófico incluem a Síndrome de Klinefelter, a Síndrome de Turner, a Síndrome de Swyer, o Hipogonadismo Hipergonadotrófico Idiopático e a Disgenesia Gonadal. Cada uma dessas síndromes apresenta características clínicas, diagnósticas e terapêuticas específicas, refletindo a diversidade dos mecanismos patológicos subjacentes.

Palavras-chave: Pediatria; Puberdade tardia; Hipogonadismo hipergonadotrófico.

HYPERGONADOTROPIC HYPOGONADISM: A STUDY ON THE MAIN SYNDROMES OF DELAYED PUBERTY

ABSTRACT

Hypergonadotropic hypogonadism (HH) is an endocrinological disorder characterized by primary gonadal failure, where there is a deficiency in the production of sex hormones by the gonads, leading to a compensatory increase in gonadotropin levels. Delayed puberty refers to a delay in the development of secondary sexual characteristics and sexual maturation, based on parameters such as growth, breast development in women, and testicular volume increase in men. The relevance of this study lies in the growing need for proper diagnosis and management of hypergonadotropic hypogonadism, especially due to the significant impact delayed puberty can have on the quality of life of affected individuals. This is a systematic literature review, which investigates the clinical forms of delayed puberty related to hypergonadotropic hypogonadism by collecting data from platforms such as PubMed, LILACS, CAPES Periodicals, EMBASE, and Scielo from the past five years. Thus, HH is a complex endocrine disorder manifested by gonadal failure, compensated by elevated gonadotropin levels (FSH and LH). This clinical picture is reflected in delayed or incomplete puberty, responsible for a series of genetic syndromes that affect both men and women. The main conditions associated with hypergonadotropic hypogonadism include Klinefelter syndrome, Turner syndrome, Swyer syndrome, Idiopathic Hypergonadotropic Hypogonadism, and Gonadal Dysgenesis. Each of these syndromes presents specific clinical, diagnostic, and therapeutic features, reflecting the diversity of the underlying pathological mechanisms.

Keywords: Pediatrics; Delayed puberty; Hypergonadotropic hypogonadism.

Instituição afiliada – ¹FAMINAS-BH, ²Uninove, ³UNAERP, ⁴Funjob/ FAME, ⁵UNITPAC, ⁶UNIRG, ⁷ FESAR, ⁸Unifipmoc, ⁹UEPA, ¹⁰UNIDERP MS, ¹¹UNICESUMAR, ¹²UEL, ¹³UNIDEP.

Autor correspondente *Matheus Manhães Moreira* - matheusmanhaes497@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

O hipogonadismo hipergonadotrófico (HH) é um distúrbio endocrinológico caracterizado pela falência gonadal primária, em que ocorre uma deficiência na produção de hormônios sexuais pelas gônadas, o que leva a um aumento compensatório dos níveis de gonadotrofinas (hormônio luteinizante - LH e hormônio folículo-estimulante - FSH) pela glândula pituitária. Esse tipo de hipogonadismo está associado a uma disfunção nas gônadas, seja por causas genéticas, anátomo-fisiológicas ou autoimunes, e pode ocorrer em diversos contextos clínicos, incluindo as síndromes de puberdade tardia, que apresentam sinais e sintomas típicos dessa condição (Butler, Purushothaman, 2021).

A puberdade tardia é um atraso no desenvolvimento das características sexuais secundárias e na maturação sexual, com base na avaliação de parâmetros como o crescimento, o desenvolvimento mamário nas mulheres e o aumento do volume testicular nos homens. Definida como a ausência de sinais puberais até os 13 anos em meninas e 14 anos em meninos, a puberdade tardia pode ser fisiológica, devido a uma variação do desenvolvimento, ou patológica, geralmente associada a distúrbios hormonais ou problemas de saúde subjacentes, como o hipogonadismo hipergonadotrófico (Mohanraj, Prasad, 2023).

As principais causas do hipogonadismo hipergonadotrófico incluem condições genéticas, como a síndrome de Turner, a síndrome de Klinefelter, e o déficit em 21-hidroxilase, além de doenças autoimunes, trauma gonadal ou tratamentos que envolvem radiação ou quimioterapia. Essas condições levam a uma falência das gônadas, resultando em níveis reduzidos de esteroides gonadais (estrógenos e testosterona) e níveis elevados de LH e FSH, que são sinais típicos do hipogonadismo hipergonadotrófico (Harrington, Palmert, 2022).

Os sintomas mais frequentemente associados ao hipogonadismo hipergonadotrófico incluem atraso na puberdade, ausência de características sexuais secundárias, amenorreia primária nas mulheres e baixa estatura devido à desaceleração do crescimento ósseo. Além disso, outros sintomas podem incluir infertilidade, disfunção sexual e, em alguns casos, desenvolvimento de características secundárias



inapropriadas para a faixa etária, como aumento da gordura corporal em mulheres com síndrome de Turner (Gaudino et al., 2022).

O diagnóstico do hipogonadismo hipergonadotrófico é baseado na história clínica detalhada, avaliação física e exames laboratoriais, incluindo a dosagem dos hormônios sexuais (estradiol ou testosterona), dosagem das gonadotrofinas (FSH e LH), bem como a avaliação genética em alguns casos. A ultrassonografia das gônadas também pode ser útil para investigar possíveis anomalias anatômicas e alterações estruturais das gônadas. Em alguns casos, testes funcionais, como o teste de estimulação com GnRH, podem ser realizados para avaliar a resposta da glândula pituitária à estimulação hormonal (Gohil, Eugster, 2020).

O manejo do hipogonadismo hipergonadotrófico envolve principalmente a reposição hormonal, com o objetivo de induzir a puberdade, corrigir o déficit hormonal e promover o desenvolvimento das características sexuais secundárias. A terapia de reposição hormonal, tanto com estrogênios para as mulheres quanto com testosterona para os homens, deve ser ajustada de acordo com a idade do paciente e as necessidades individuais, visando também à manutenção da saúde óssea, ao controle da massa muscular e ao suporte psicológico para o enfrentamento dos aspectos emocionais dessa condição. Além disso, em casos específicos, pode ser necessária intervenção adicional para tratar a infertilidade ou outras complicações associadas (Harrington, 2024).

A relevância deste estudo reside na necessidade crescente de diagnóstico e manejo adequados do hipogonadismo hipergonadotrófico, especialmente devido ao impacto significativo que a puberdade tardia pode ter na qualidade de vida dos indivíduos afetados. O conhecimento aprofundado sobre as diferentes causas desse distúrbio e as opções de tratamento contribui para melhorar o prognóstico dos pacientes, oferecendo-lhes uma abordagem terapêutica personalizada e eficaz. Além disso, o estudo é essencial para aumentar a conscientização sobre essa condição, tanto em ambientes clínicos quanto educacionais, para uma detecção precoce e uma intervenção terapêutica bem-sucedida.

A justificativa para este estudo se baseia na escassez de investigações abrangentes sobre o hipogonadismo hipergonadotrófico em sua totalidade, particularmente no que diz respeito à puberdade tardia e suas complicações associadas.



A compreensão detalhada das várias síndromes e condições subjacentes que causam hipogonadismo hipergonadotrófico é fundamental para proporcionar uma abordagem diagnóstica mais assertiva e uma estratégia terapêutica mais eficaz. Além disso, a pesquisa sobre os desfechos a longo prazo desses pacientes é crucial para melhorar a qualidade de vida e os resultados clínicos desses indivíduos, além de contribuir para a evolução do tratamento dessa condição complexa.

METODOLOGIA

Este estudo configura-se como uma revisão sistemática da literatura, com o objetivo de analisar os avanços no diagnóstico e no tratamento do hipogonadismo hipergonadotrófico (HH), com ênfase nas síndromes associadas à puberdade tardia. A coleta de dados foi realizada em bases de dados eletrônicas amplamente reconhecidas, como PubMed, LILACS, Periódicos CAPES, EMBASE e SciELO, priorizando artigos mais recentes e relevantes sobre o tema, desde os aspectos clínicos até os avanços nos tratamentos terapêuticos. A pesquisa foi orientada pelos descritores em Ciências da Saúde (DeCS) “Hipogonadismo Hipergonadotrófico”, “Puberdade Tardia”, “Tratamento de Hipogonadismo”, “Síndromes de Puberdade Tardia”, “Disfunções Endócrinas” e “Distúrbios Genéticos”, permitindo a identificação dos estudos mais pertinentes e atualizados.

Os critérios de inclusão foram rigorosamente definidos, abrangendo ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte, revisões sistemáticas, metanálises e artigos de consenso que abordaram as principais síndromes associadas ao hipogonadismo hipergonadotrófico, bem como técnicas diagnósticas, terapias farmacológicas e intervenções hormonais. Foram considerados apenas estudos que discutiram explicitamente o manejo do hipogonadismo hipergonadotrófico e da puberdade tardia, com ênfase em síndromes genéticas, tratamentos hormonais e abordagens terapêuticas específicas para a indução da puberdade e melhora da fertilidade. Também foram incluídos estudos que investigaram a eficácia de diferentes modalidades de imagem e testes hormonais.

O período de publicação foi restrito a artigos publicados entre 2019 e 2024, a fim de garantir a atualidade e relevância das informações. A pesquisa foi limitada a estudos



redigidos em português, inglês ou espanhol. Os critérios de exclusão foram rigorosamente aplicados, descartando artigos publicados antes de 2019, estudos que não abordaram diretamente o hipogonadismo hipergonadotrófico ou a puberdade tardia, ou que se concentraram exclusivamente em aspectos diagnósticos sem discutir intervenções terapêuticas. Também foram desconsiderados estudos com metodologias inadequadas, como falta de randomização, ausência de controle de grupo, cegamento ou seguimento insuficiente dos participantes, conforme avaliação pela Escala de PEDro.

A busca inicial resultou em 1.350 registros. Após a triagem preliminar, com a leitura dos resumos, 1.050 artigos foram excluídos por não atenderem aos critérios estabelecidos. Os 300 artigos restantes foram analisados mais profundamente, resultando na seleção final de 11 estudos que abordam detalhadamente o diagnóstico, manejo e avanços terapêuticos no tratamento do hipogonadismo hipergonadotrófico, com foco nas principais síndromes associadas à puberdade tardia. Durante a análise dos artigos selecionados, foram avaliados os métodos de diagnóstico, como dosagens hormonais, testes de estímulo, exames genéticos e de imagem, além das intervenções terapêuticas, como a reposição hormonal, o uso de análogos de GnRH, e as abordagens minimamente invasivas para a indução da puberdade. A análise crítica dos dados será realizada à luz das diretrizes atuais e das melhores práticas no manejo do hipogonadismo hipergonadotrófico, com foco na avaliação das intervenções mais eficazes e seguras para os pacientes, considerando a evolução do quadro clínico e os resultados a longo prazo.

RESULTADOS

O hipogonadismo hipergonadotrófico (HH) é uma condição em que há um aumento compensatório nas concentrações de hormônios gonadotróficos (FSH e LH) devido à falha nas gônadas, que resultam em uma produção inadequada de hormônios sexuais. Esse distúrbio pode ser subdividido em diversas síndromes genéticas que se manifestam clinicamente por meio de puberdade tardia, ou seja, a não ocorrência da puberdade dentro do intervalo esperado de desenvolvimento. Dentre as principais síndromes associadas ao HH, destacam-se a Síndrome de Klinefelter, a Síndrome de



Turner, a Síndrome de Swyer, a Hipogonadismo Hipergonadotrófico Idiopático e a Disgenesia Gonadal, cada uma com características clínicas, diagnósticas e terapêuticas próprias (Takaleh et al., 2024).

A Síndrome de Klinefelter (47,XXY) é a forma mais comum de hipogonadismo hipergonadotrófico, caracterizando-se pela presença de um cromossomo X extra no cromossomo sexual. Essa síndrome afeta apenas os homens, com uma incidência de aproximadamente 1 em 500 a 1.000 nascimentos masculinos. Os indivíduos com Síndrome de Klinefelter apresentam testículos pequenos e não funcionais, com níveis elevados de FSH e LH devido à falha na produção de testosterona. A puberdade nesses indivíduos costuma ser atrasada, com pouca ou nenhuma virilização. A detecção da síndrome é feita principalmente por cariótipo, com exames hormonais que evidenciam os altos níveis de gonadotrofinas. O tratamento baseia-se na reposição de testosterona para promover o desenvolvimento das características sexuais secundárias e melhorar a qualidade de vida. Além disso, o acompanhamento da função cognitiva e psicológica é essencial devido à prevalência aumentada de dificuldades de aprendizado e questões emocionais (Butler et al., 2022).

A Síndrome de Turner (45,X) é uma condição cromossômica que afeta as mulheres, caracterizada pela ausência parcial ou total de um cromossomo X. A incidência estimada é de 1 em 2.500 nascimentos femininos. Em indivíduos com Síndrome de Turner, a puberdade é tipicamente ausente ou extremamente atrasada, devido à falha nas gônadas, que frequentemente são não funcionais. Os níveis de FSH e LH são elevados, refletindo o hipogonadismo hipergonadotrófico. Além do atraso puberal, essas pacientes apresentam estatura baixa, dismorfias faciais e cardíacas, e disfunção ovariana, frequentemente com falência ovariana precoce. O diagnóstico é feito por cariótipo, que identifica a monossomia do cromossomo X, e o acompanhamento hormonal com dosagens de FSH e LH. O tratamento inclui a reposição hormonal com estrogênio e progesterona para induzir a puberdade e a preservação da função óssea. Em alguns casos, pode ser indicada a utilização de hormônio de crescimento para melhorar a estatura final (Steiner, Saenger, 2022).

A Síndrome de Swyer (Disgenesia Gonadal Completa) é uma condição rara e ocorre devido a mutações nos genes envolvidos na diferenciação gonadal, resultando

em indivíduos genotipicamente masculinos (46,XY) com gônadas disgenéticas, que não possuem função hormonal. Essa síndrome afeta tanto homens quanto mulheres, sendo uma das causas mais frequentes de hipogonadismo hipergonadotrófico em pacientes com cromossomos XY. A puberdade em indivíduos com a síndrome de Swyer não ocorre ou é extremamente atrasada, pois as gônadas não são capazes de produzir hormônios sexuais. O diagnóstico é feito com análise cromossômica (cariótipo), com níveis elevados de FSH e LH e uma ausência de testosterona ou estrogênio. O tratamento envolve a reposição hormonal para indução da puberdade, com estrogênio para as mulheres e testosterona para os homens, com o objetivo de promover o desenvolvimento das características sexuais secundárias. Além disso, devido à presença de gônadas disgenéticas, esses pacientes têm um risco aumentado de desenvolver gonadoblastomas, sendo recomendada a remoção das gônadas não funcionais (Fallat, Hertweck, Klipstein, 2021).

A Disgenesia Gonadal, uma condição em que há um desenvolvimento anormal das gônadas, pode ocorrer de forma isolada ou ser parte de síndromes mais complexas. Essa condição resulta em falência ovariana ou testicular, levando ao aumento de FSH e LH. A disgenesia gonadal pode ser observada em várias síndromes genéticas, como a Síndrome de Turner ou a Síndrome de Klinefelter. O diagnóstico é realizado por avaliação clínica, exames hormonais e, frequentemente, cariótipo ou análise genética para identificar as causas subjacentes. A terapia consiste na reposição hormonal para indução da puberdade e, em alguns casos, intervenção cirúrgica para remoção de gônadas disgenéticas devido ao risco de malignidade (Matsumoto et al., 2019).

Métodos diagnósticos para as condições de hipogonadismo hipergonadotrófico geralmente incluem a avaliação clínica detalhada, análise hormonal com dosagem de FSH, LH, testosterona (para homens) e estrogênios (para mulheres), além de exames de imagem para avaliar o desenvolvimento das gônadas. O cariótipo é essencial para a identificação de condições cromossômicas, como a Síndrome de Klinefelter e a Síndrome de Turner. A biópsia gonadal pode ser indicada em casos de disgenesia gonadal para avaliar a presença de gônadas não funcionais e o risco de malignidade (Krawczyk et al., 2022).

Em relação ao tratamento, o manejo do hipogonadismo hipergonadotrófico é

principalmente hormonal. A reposição de testosterona é indicada para os homens, com o objetivo de induzir a puberdade, melhorar a virilização e a saúde óssea. Para as mulheres, o tratamento hormonal envolve o uso de estrogênio e progesterona, com a introdução gradual da terapia para promover o desenvolvimento de características sexuais secundárias. O acompanhamento contínuo é fundamental para monitorar os efeitos da terapia, ajustando doses e avaliando complicações, como a osteoporose. Além disso, a remoção de gônadas disgenéticas, quando necessário, deve ser realizada devido ao risco aumentado de malignidade (Seppa et al., 2021).

Em conclusão, o hipogonadismo hipergonadotrófico é uma condição que engloba diversas síndromes genéticas associadas à puberdade tardia, com uma abordagem diagnóstica que envolve exames clínicos, hormonais e genéticos. O tratamento, baseado principalmente na reposição hormonal, permite a indução da puberdade e melhora da qualidade de vida dos pacientes, sendo fundamental o acompanhamento multidisciplinar para otimizar os resultados e prevenir complicações a longo prazo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O hipogonadismo hipergonadotrófico (HH) é um distúrbio endócrino complexo, manifestado pela falha nas gônadas e compensada por níveis elevados de gonadotrofinas (FSH e LH). Esse quadro clínico se reflete em puberdade tardia ou incompleta, sendo responsável por uma série de síndromes genéticas que afetam tanto os homens quanto as mulheres. As principais condições associadas ao hipogonadismo hipergonadotrófico incluem a Síndrome de Klinefelter, a Síndrome de Turner, a Síndrome de Swyer, o Hipogonadismo Hipergonadotrófico Idiopático e a Disgenesia Gonadal. Cada uma dessas síndromes apresenta características clínicas, diagnósticas e terapêuticas específicas, refletindo a diversidade dos mecanismos patológicos subjacentes.

A Síndrome de Klinefelter, a mais prevalente entre as condições de HH, é marcada pela presença de um cromossomo X adicional no cariótipo masculino (47,XXY), resultando em testículos não funcionais e níveis elevados de gonadotrofinas. A Síndrome de Turner, por sua vez, afeta as mulheres, com a ausência parcial ou total de



um cromossomo X, comprometendo a função ovariana e resultando em puberdade ausente ou atrasada, além de outras anomalias clínicas. Já a Síndrome de Swyer, associada à disgenesia gonadal completa, implica a presença de gônadas disgenéticas em indivíduos geneticamente masculinos. A Disgenesia Gonadal, que envolve um desenvolvimento anômalo das gônadas, também é comumente associada a outras síndromes genéticas, levando à falência gonadal e necessidade de intervenções terapêuticas.

Os métodos diagnósticos utilizados para o hipogonadismo hipergonadotrófico incluem exames clínicos detalhados, testes hormonais com dosagens de FSH, LH, testosterona e estrogênios, além de análises genéticas, como o cariótipo, para a identificação das alterações cromossômicas subjacentes. A biópsia gonadal pode ser indicada em casos de disgenesia gonadal, a fim de avaliar o risco de malignidade. O tratamento, baseado principalmente na reposição hormonal, visa induzir a puberdade e promover o desenvolvimento das características sexuais secundárias. A reposição de testosterona é indicada para os homens, enquanto as mulheres requerem a introdução gradual de estrogênio e progesterona. Além disso, é fundamental o acompanhamento contínuo dos pacientes para monitorar a resposta terapêutica e prevenir complicações associadas, como a osteoporose e o risco de malignidade em casos de gônadas disgenéticas.

Embora os avanços no diagnóstico e manejo do hipogonadismo hipergonadotrófico tenham proporcionado uma melhoria significativa na qualidade de vida dos pacientes, ainda existem lacunas importantes no entendimento sobre os mecanismos moleculares subjacentes e a variabilidade clínica dessas síndromes. O tratamento hormonal, embora eficaz, não aborda todas as questões relacionadas ao desenvolvimento psicológico e à função cognitiva, que também exigem atenção específica. Além disso, a abordagem terapêutica, particularmente no que diz respeito à remoção de gônadas disgenéticas e à avaliação da função endócrina a longo prazo, continua a ser um desafio.

Portanto, a realização de mais estudos, especialmente em áreas como genética molecular, terapias de reposição hormonal personalizadas e intervenções psicossociais, é fundamental para um melhor entendimento das condições associadas ao



hipogonadismo hipergonadotrófico. A pesquisa contínua sobre essas síndromes permitirá não apenas otimizar o manejo clínico, mas também melhorar a qualidade de vida e o bem-estar de pacientes que enfrentam as complexidades desse distúrbio endócrino.

REFERÊNCIAS

BUTLER, Gary; UMASUTHAN SRIRANGALINGAM; FAITHFULL, Jennie; et al. Klinefelter syndrome: going beyond the diagnosis. *Archives of Disease in Childhood*, v. 108, n. 3, p. 166–171, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35948402/>>. Acesso em: 21 fev. 2025.

BUTLER, Gary ; PREETHA PURUSHOTHAMAN. Delayed puberty. *Minerva Pediatrica*, v. 72, n. 6, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32748610/>>. Acesso em: 21 fev. 2025.

FALLAT, Mary E; HERTWECK, Paige ; KLIPSTEIN, Sigal. Swyer Syndrome/46 XY Gonadal Dysgenesis: Remove the Tubes or Not? *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, v. 34, n. 6, p. 771–772, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34742465/>>. Acesso em: 21 fev. 2025.

GAUDINO, Rossella; DE FILIPPO, Gianpaolo; BOZZOLA, Elena; et al. Current clinical management of constitutional delay of growth and puberty. *Italian Journal of Pediatrics*, v. 48, n. 1, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35331309/>>. Acesso em: 21 fev. 2025.

GOHIL, Anisha ; EUGSTER, Erica A. Delayed and Precocious Puberty: Genetic Underpinnings and Treatments. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, v. 49, n. 4, p. 741–757, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33153677/>>. Acesso em: 21 fev. 2025.

HARRINGTON, Jennifer. Delayed Puberty Including Constitutional Delay. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, v. 53, n. 2, p. 267–278, 2024. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38677869/>>. Acesso em: 21 fev. 2025.

HARRINGTON, Jennifer ; PALMERT, Mark R. An Approach to the Patient With Delayed Puberty. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 107, n. 6, p. 1739–1750, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38677869/>>. Acesso em: 21 fev. 2025.



em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35100608/>>. Acesso em: 21 fev. 2025.

KRAWCZYK, Angelika; KRETEK, Anna; PLUTA, Dagmara; et al. Non-obvious diagnosis and breast development in pure gonadal dysgenesis. *Ginekologia Polska*, v. 93, n. 6, p. 519–520, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35730347/>>. Acesso em: 21 fev. 2025.

MATSUMOTO, Fumi; MATSUYAMA, Satoko; MATSUI, Futoshi; et al. Variation of Gonadal Dysgenesis and Tumor Risk in Patients With 45,X/46,XY Mosaicism. *Urology*, v. 137, p. 157–160, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31883875/>>. Acesso em: 21 fev. 2025.

MOHANRAJ, Swathi ; PRASAD, Hemchand Krishna. Delayed Puberty. *Indian Journal of Pediatrics*, v. 90, n. 6, p. 590–597, 2023. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37127825/>>. Acesso em: 21 fev. 2025.

SEPPÄ, S.; KUIRI-HÄNNINEN, Tanja; HOLOPAINEN, Elina; et al. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Diagnosis and management of primary amenorrhea and female delayed puberty. *European Journal of Endocrinology*, v. 184, n. 6, p. R225–R242, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33687345/>>. Acesso em: 21 fev. 2025.