

# Atrasos Pubertários. Considerações a Propósito da Casuística de uma Consulta de Endocrinologia Pediátrica

LURDES LOPES, GRACIETE BRAGANÇA, ROSA PINA, GUILHERMINA FONSECA, AMÍLCAR MOTA

*Unidade de Endocrinologia Pediátrica  
Hospital de Dona Estefânia, Lisboa*

## Resumo

Os autores fizeram a revisão retrospectiva de 65 processos de jovens enviados à Consulta de Endocrinologia Pediátrica por atraso pubertário durante um período de 10 anos. O diagnóstico foi confirmado em 27 jovens e em 38 a observação e a evolução permitiram demonstrar que aquele não existia. Nos doentes com atraso pubertário, a idade média de referência à consulta foi  $14,6 \pm 3,3$  anos (média  $\pm$  DP) e o tempo médio de seguimento foi  $3,2 \pm 3,0$  anos. Os doentes com atraso pubertário comprovado dividiram-se por 3 grupos etiológicos: hipogonadismo temporário incluindo o atraso constitucional de maturação e anemias crónicas; situações hipergonadotróficas e hipogonadotróficas permanentes. Analisaram-se as características de cada grupo etiológico. Em 5 casos de hipogonadismo temporário e em 7 de condições permanentes foi feito tratamento; a idade cronológica e a idade óssea médias no início da terapêutica eram  $17,4 \pm 2,5$  anos e  $12,9 \pm 1,3$  anos respectivamente. Os autores concluem, de acordo com literatura recente, pela necessidade de referência e tratamento mais precoce destes doentes.

**Palavras-Chave:** Puberdade; atraso; casuística.

## Summary

The authors reviewed the clinical reports of 65 youngsters referred for pubertal delay to the Pediatric Endocrinology clinic during 10 years. According to the classical definition, the initial observation and/or the follow up allowed for the separation in 2 different groups: 27 adolescents with pubertal delay and 38 without true pubertal delay. The group with pubertal delay was analysed: mean age at the first consultation was  $14.6 \pm 3.3$  years (mean  $\pm$  SD) and mean follow up time was  $3.2 \pm 3.0$  years. The clinical evolution and endocrine evaluation of these patients allowed for the classification in one of 3 etiologic groups: temporary hypogonadism, including constitutional delay of growth and puberty and chronic anemias, permanent hypergonadotrophic conditions and permanent hypogonadotrophic conditions. Each etiological group was then analysed separately and the differences among groups are presented. Five cases of temporary hypogonadism and 7 of permanent conditions were treated; mean chronologic and bone age at the start of therapy were  $17.4 \pm 2.5$  and  $12.9 \pm 1.3$  years respectively. The authors conclude, in view of recent reports, for the need of a younger age of reference and treatment of these patients.

**Key-Words:** Puberty; pubertal delay; case report.

## I – Introdução

A puberdade é um tema que até há pouco tempo interessava quase só os pediatras ligados à Endocrinologia e mais recentemente, aos ligados à patologia da Adolescência. No entanto, com a extensão da idade pediátrica até aos 14-18 anos, esta área é cada vez mais da competência do pediatra geral.

A puberdade divide-se, de acordo com Tanner<sup>(1)</sup>, em 5 estádios globais determinados pela observação clínica: da mama na rapariga e dos genitais externos no rapaz; da pilosidade púbica e axilar em ambos os sexos. Assim, define-se um estádio 1 que corresponde à criança em que não houve ainda qualquer desenvolvimento pubertário; um estádio 2 de início de puberdade, o que se traduz na rapariga por presença de botão mamário e no rapaz por um volume testicular igual ou superior a 4 ml; estádios 3 e 4 de desenvolvimento progressivamente maior até se atingir o estádio 5 ou adulto que, na rapariga, corresponde à menarca. O volume testicular pode ser determinado

quer usando um orquidómetro de Prader (objecto difícil de obter) quer, usando uma régua graduada rígida (objecto de uso corrente!), medindo o comprimento e a largura, multiplicando-os e depois fazendo a média com o valor da determinação à direita e à esquerda: Índice de volume testicular = [(comp dta x larg dta) + (comp esq x larg esq)]:2.<sup>(2)</sup>

O atraso pubertário define-se por: ausência de botão mamário aos 13 anos ou de menarca aos 15 anos na

rapariga; volume testicular inferior a 4 ml aos 14 anos no rapaz; paragem em estágio pubertário intermediário durante 2 anos em ambos os sexos<sup>(3)</sup>.

As causas de atraso pubertário ou hipogonadismo são várias, como se pode ver no Quadro I, mas as mais frequentes são as incluídas no grupo dos hipogonadismos temporários (atraso constitucional da maturação, doenças crónicas e nutricionais, alterações hormonais)<sup>(3)</sup>.

### QUADRO I Etiologia do atraso pubertário

Adaptado de <sup>(3)</sup>

#### **I – Hipogonadismo temporário**

- Atraso constitucional da puberdade – esporádico, familiar
- Doenças crónicas – gastro-intestinais (d. inflamatórias), renal (insuficiência renal crónica), d. debilitantes (anemia hemolítica, hemocromatose)
- Doenças nutricionais – má nutrição, estados de má absorção (fibrose quística, d. celíaca), d. debilitantes (neoplasias), grande gasto de energia (ginastas jovens de alta competição)
- Alterações hormonais – hipotiroidismo, défice isolado em hormona de crescimento, excesso de glucocorticoides (Síndrome de Cushing, iatrogenia)

#### **II – Situações hipogonadotróficas permanentes**

##### **Congénitas**

- No rapaz
  - Isoladas – défice de gonadotrofinas (esporádico, familiar)
    - défice de LH (eunuco fértil)
  - Síndromes polimalformativas – com anosmia (S. Kallman)
    - com outra sintomatologia (S. Prader-Willi)
  - Pan-hipotuitarismo ou défice múltiplo do eixo hipotálamo-hipofisário (idiopático, S. sela turca vazia)

- No rapariga
  - Défice isolado de gonadotrofinas (esporádico, familiar)
    - S. polimalformativos – com anosmia (S. Kallmann)
      - com outra sintomatologia (S. Prader-Willi)
  - Panhipopituitarismo ou défice múltiplos (idiopático, S. sela turca vazia)

##### **Adquiridas**

- Tumores supraselares (craniofaringeoma)
- Destrução da hipófise (adenomas, cirurgia, traumatismo)
- Hiperprolactinémias (adenoma)

#### **III – Situações hipergonadotróficas permanentes**

##### **Congénitas**

- No rapaz
  - Anomalias dos gonossomas – S. Klinefelter (XXY e variantes)
    - Disgenésia gonadal (XO/XY e variantes)
  - Anomalias da biossíntese hormonal e dos receptores – défice enzimáticos da biossíntese de testosterona
    - défice de 5 $\alpha$ -reductase, insensibilidade parcial aos androgénios
  - Síndromes polimalformativas – S. Noonan
  - Síndromes de regressão testicular – Anorquia (completa), testículos rudimentares (parcial)
    - agenésia ou hipoplasia das células de Leydig

- Na rapariga
  - Anomalias dos gonossomas – S. Turner (XO e variantes)
    - Disgenésia gonadal (XO/XY e variantes)
  - Síndromes polimalformativas – S. Prader-Willi, S. Laurence-Moon-Biedl
  - Disgenésia ovárica com 46 XX

##### **Adquiridas**

- De patogénese conhecida
  - castração traumática ou cirúrgica
  - orquite bilateral, ooforite auto-imune
  - quimio ou radioterapia
  - infecções crónicas (tuberculose)
- De mecanismo desconhecido
  - oligo e azoospermia idiopática
  - S. células de Sertoli isoladas
  - insuficiência ovárica prematura

Os rapazes por via da fisiologia normal da puberdade iniciam o seu desenvolvimento cerca de 2 anos mais tarde que as raparigas [em média aos  $11,6 \pm 1,2$  e  $11,1 \pm 1,3$  anos respectivamente (média  $\pm$  desvio padrão de 3 séries diferentes)] e têm o pico de crescimento pubertário mais tarde (entre o estágio genital 4 e 5 nos rapazes; entre os estádio mamário 2 e 3 nas raparigas) <sup>(4,5)</sup>. Assim, os rapazes que iniciam a puberdade tardiamente, mesmo ainda dentro do limite superior do normal, vão progressivamente afastando-se dos seus pares, mais altos e mais desenvolvidos. Esta situação condiciona, por vezes, problemas de índole psicológica a estes adolescentes, justificando-se a realização de terapêutica que vise acelerar a maturação pubertária.

Apresentamos os resultados do estudo retrospectivo dos casos de atraso pubertário seguidos na Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Dona Estefânia, visando determinar a prevalência deste tipo de patologia na Consulta, os grupos etiológicos e as características dos doentes seguidos e, ainda, as atitudes terapêuticas adoptadas.

## II – Material e Métodos

Analisaram-se 65 processos clínicos de doentes com provável atraso pubertário referidos à Consulta de Endocrinologia Pediátrica durante os primeiros 10 anos de existência, de 1983 a 1993.

Colheram-se dados referentes a: data de nascimento, sexo, motivo de referência e data da 1.<sup>a</sup> consulta, antecedentes familiares e pessoais, observação inicial, exames complementares realizados, evolução clínica e laboratorial subsequente, terapêutica instituída.

Definiu-se atraso pubertário do acordo com os critérios referidos atrás, utilizando-se também os estádios pubertários de Tanner.

A idade óssea foi avaliada segundo o método de Greulich e Pyle <sup>(6)</sup>.

Para as determinações laboratoriais usaram-se técnicas correntes dos Laboratórios de Endocrinologia, Bioquímica e Hematologia do Hospital de Dona Estefânia.

Seguiu-se a classificação referida no Quadro I para a definição dos grupos etiológicos.

Foram excluídos os casos de Síndrome de Turner por terem apresentação clínica diferente, uma vez que as dismorfias características e a baixa estatura permitem geralmente o diagnóstico antes da puberdade.

## III – Resultados

De acordo com os critérios definidores de atraso pubertário, a observação inicial e/ou a evolução clínico-laboratorial, confirmou-se o atraso pubertário em 27

jovens; um grupo de 38 jovens foi também seguido na Consulta durante um intervalo de tempo apreciável, entre 0,1 e 5,8 anos ( $1,4 \pm 1,4$  anos), a fim de esclarecer a possibilidade do diagnóstico, o qual foi posteriormente infirmado. Os jovens com atraso pubertário foram seguidos entre 0,8 e 10 anos ( $3,2 \pm 3,0$  anos) e foram referidos mais tarde do que o grupo de jovens em que esse atraso não existiu (respectivamente  $14,6 \pm 3,3$  anos e  $12,8 \pm 1,4$  anos).

Durante o período de tempo considerado foram seguidas na Consulta 2292 crianças. Assim, o atraso pubertário constituiu apenas 1,3% da globalidade das consultas.

Os exames laboratoriais realizados, nomeadamente a determinação dos níveis plasmáticos de FSH, LH, testosterona/estradiol quer basais quer pós-estimulação por LHRH, bem como a evolução clínica, permitiram o diagnóstico etiológico. Assim, hipogonadismo temporário foi diagnosticado em 17 casos: 8 jovens tinham atraso constitucional simples e 9 apresentavam doenças crónicas; situações permanentes hipergonadotróficas encontraram-se em 5 doentes e as hipogonadotróficas em 5 doentes (Quadro II).

QUADRO II  
Diagnóstico etiológico dos doentes observados

Etiologia	M	F	Total
• Atraso Constitucional de Maturação	5	3	8
• Doenças Crónicas	4	5	9
• Hipogonadismo Hipergonadotrófico	4	1	5
• Hipogonadismo Hipogonadotrófico	4	1	5
Total	17	10	27

Na população estudada observou-se predominância do sexo masculino (1,7 M: 1F).

O motivo de referência à consulta foi, na maior parte dos casos e etiologias (Quadro III), baixa estatura e/ou atraso pubertário.

O tratamento foi efectuado em 9 doentes (Quadro IV); a média das idades no início do tratamento foi de  $17,4 \pm 2,5$  anos (14,6-21,8 anos) e a média das idades ósseas  $12,9 \pm 1,3$  anos (9,5-14,5 anos).

Passamos agora a analisar os doentes por grupos etiológicos, dividindo os hipogonadismos temporários em 2 grupos distintos por se ter verificado apresentarem características bastante diferentes.

**QUADRO III**  
Motivo de Consulta

Motivo de Consulta (e/ou)	ACM*	DCr*	HHiper*	HHipo*	Total
• Baixa estatura	7	4	1	2	14
• Atraso pubertário	4	9	–	3	16
• Hipogenitalismo / micropénis	–	–	–	1	1
• Criptorquidia	–	–	2	–	2
• Outros	–	–	3	–	3

ACM – Atraso constitucional de maturação; DCr – Doenças crónicas; HHiper – Hipogonadismo hipergonadotrófico; HHipo – Hipogonadismo hipogonadotrófico

**QUADRO IV**  
Características dos doentes tratados

Etiologia	Sexo	1. <sup>a</sup> C IC	IO	P	Rx IC	IO
ACM	M	15,3	11,5	1	15,4	11,5
ACM	M	14,3	9,5	1	14,6	9,5
Talassémia major	M	16,8	12,5	2	19,4	13,4
Talassémia major	F	16,1	10,8	1	21,8	13,0
Talassémia major	F	17,6	12,0	2	20,0	14,0
Anorquidia	M	7,8	–	1	15,9	–
Anorquidia	M	20,0	13,5	1	20,0	13,5
S. Klinefelter	M	18,9	14,5	2	18,9	14,5
Déf. gonadotrofinas	M	15,5	–	1	16,1	13,3
Déf. gonadotrofinas	M	13,7	11,6	1	15,0	13,5
S. Kallman	M	17,4	13,0	1	17,5	13,0
Déf. múltiplos	M	6,6	3,5	1	14,8	13,0

IC – Idade cronológica; IO – Idade óssea; P – Estádio pubertário, 1.<sup>a</sup> C – 1.<sup>a</sup> Consulta; Rx – Início do tratamento; ACM – Atraso constitucional de maturação

### 1. Atraso constitucional de maturação

O atraso constitucional de maturação ocorreu em 8 doentes [5 rapazes (M) e 3 raparigas (F)] depois de excluídas outras patologias e verificou-se uma evolução clínica compatível.

Em 3 de 5 casos em que os antecedentes familiares eram conhecidos, havia história familiar de atraso pubertário. Em todos, os antecedentes pessoais eram irrelevantes.

Estes jovens foram vistos pela 1.<sup>a</sup> vez entre os 13,2 e os 15,3 anos (14,1 anos  $\pm$  0,9 anos) apresentando nesta altura idade óssea de 9,5 a 13,5 anos (12,0 anos  $\pm$  1,4 anos). Foram seguidos durante 1,7  $\pm$  1,2 anos.

Os primeiros sinais pubertários ocorreram dos 14,5 aos 16,2 anos (15,3  $\pm$  0,6 anos) e só uma rapariga se

encontrava no estágio P2 na 1.<sup>a</sup> consulta, estando todos os outros no estágio P1. Em 2 raparigas o diagnóstico de atraso pubertário baseou-se na idade de menarca  $\geq$  15 anos; uma destas, é a exceção referida.

Nas figuras 1 e 2 podem ver-se a evolução estatural dos rapazes e das raparigas com atraso constitucional de maturação.

Foi efectuada terapêutica apenas em 2 rapazes (Quadro IV), tendo sido utilizada testosterona «dépôt» em doses baixas durante um curto espaço de tempo (50 mg em injeção intramuscular mensal durante 3 meses) conforme preconizado na literatura<sup>(7, 8)</sup>; os jovens ficaram satisfeitos com o resultado obtido em termos de desenvolvimento genital e não houve repercussões sobre o crescimento estatural ou efeitos secundários indesejáveis.

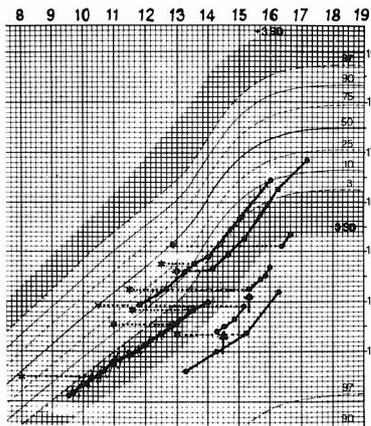


FIG. 1 – Curva de crescimento dos rapazes com atraso constitucional de maturação (\*idade óssea; •idade cronológica; início do tratamento)

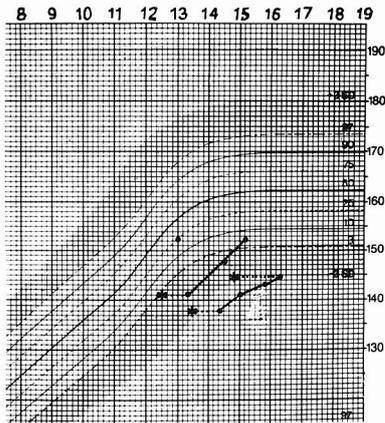


FIG. 2 – Curva de crescimento das raparigas com atraso constitucional de maturação (\*idade óssea; •idade cronológica)

## 2. Doenças crónicas

Observaram-se 4 rapazes e 5 raparigas com doença crónica, ou melhor com anemia hereditária [6 casos (3 M; 3 F) de talassémia major; 2 casos (1 M; 1 F) de drepanocitose; 1 caso (F) de talasso-drepanocitose]. Todos, exceptuando um caso de heterozigotia para a drepanocitose, foram referidos pela Consulta de Hematologia do Hospital de Dona Estefânia.

A primeira consulta realizou-se dos 13,5 aos 17,8 anos ( $15,9 \pm 1,5$  anos), relativamente mais tarde que nos outros grupos; nesta altura, as idades ósseas iam dos 8,8 aos 13 anos ( $11,4 \pm 1,4$  anos).

Os primeiros sinais pubertários apareceram dos 14,7 aos 17 anos ( $15,6 \pm 1,2$  anos); 4 doentes (2M e 2F) tinham já iniciado a puberdade quando foram observados pela primeira vez; apresentavam-se todos no estágio P2

e tinham idade compreendidas entre 16,8 e 20,0 anos. Em 5 raparigas, a menarca natural ou induzida ocorreu em idade  $\geq 15$  anos.

O crescimento destes doentes está documentado nas figuras 3 e 4.

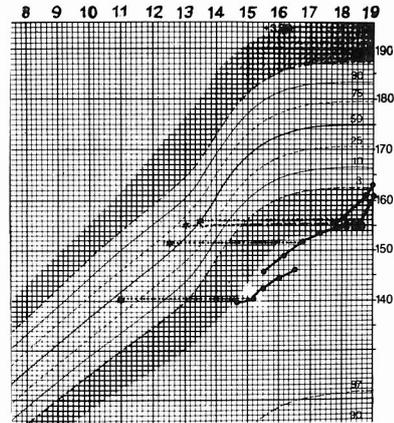


FIG. 3 – Curva de crescimento dos rapazes com doença crónica (\*idade óssea; •idade cronológica)

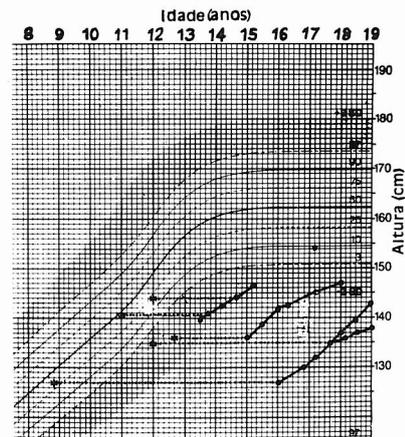


FIG. 4 – Curva de crescimento das raparigas com doença crónica (\*idade óssea; •idade cronológica)

Os exames laboratoriais permitiram excluir outras eventuais patologias associadas.

Efectuámos terapêutica hormonal em 3 doentes (Quadro IV); o rapaz fez o tratamento indicado atrás; uma das raparigas faz actualmente uma pílula anticonceptiva pois não foi possível manter ciclos regulares sem terapêutica hormonal e a outra iniciou estrogénios em doses baixas<sup>(9, 10)</sup>.

## 3. Hipogonadismo hipogonadotrófico

Diagnosticaram-se 5 casos de hipogonadismo hipogonadotrófico: 2 casos de anorquia; 1 caso de S.

Klinefelter; 1 caso (M) de S. Noonan; 1 caso de S. Prader-Willi (F).

Estes doentes foram vistos pela primeira vez entre os 6,5 e os 20 anos; as idade ósseas tinham por isso uma grande dispersão.

Os antecedentes familiares eram irrelevantes. Nestes doentes, a existência de antecedentes pessoais de criptorquidia, herniorrafia ou estatura elevada constituíram o motivo de referência.

Os exames auxiliares de diagnóstico realizados para além de demonstrarem o hipogonadismo hipergonadotrófico, variaram também consoante as etiologias.

O tratamento foi efectuado em 3 rapazes (Quadro IV) tendo-se utilizado doses progressivamente crescentes de testosterona «dépôt» até se atingirem as doses substitutivas habitualmente aconselhadas<sup>(6)</sup>.

#### 4. Hipogonadismo hipogonadotrófico

Seguimos 5 casos de hipogonadismo hipogonadotrófico: 3 casos (M) de défice isolado de gonadotrofinas, um dos quais com anosmia (S. Kallman) e 1 caso (M) de défice múltiplo; numa doente não foi possível estabelecer uma etiologia certa do hipogonadismo hipogonadotrófico tratando-se, provavelmente, de uma síndrome não identificada.

Num dos casos de défice isolado de gonadotrofinas havia antecedentes familiares de hipogonadismo.

A idade na 1.<sup>a</sup> consulta oscilou entre os 6,6 e os 15,5 anos. Em todos os casos, as idades ósseas apresentavam atraso em relação à idade cronológica (de 1,2 a 4,4 anos).

Os diagnósticos etiológicos basearam-se em doseamentos hormonais adequados.

No tratamento efectuado em 4 rapazes utilizou-se um esquema terapêutico semelhante ao descrito (Quadro IV).

#### Discussão

Dada a definição temporal de atraso pubertário, o seguimento por período de tempo significativo é, muitas vezes, imprescindível para decidir se se trata de facto, de atraso ou, apenas da evolução pubertária de acordo com os limites considerados normais. Assim, houve um número apreciável de jovens que se manteve em seguimento na consulta até ao completo esclarecimento da situação.

Globalmente, verifica-se a habitual predominância do sexo masculino que, no entanto, não é respeitada nos casos de doença crónica. Em relação à repartição por grupos etiológicos, também na nossa consulta a patologia mais frequente foi o hipogonadismo temporário<sup>(3)</sup>, ainda que com uma representação exagerada do grupo das anemias crónicas devida a uma referência preferencial

através da Consulta de Hematologia Pediátrica do nosso Hospital.

Na maioria dos jovens com atraso constitucional de maturação verificamos haver também antecedentes familiares de atraso pubertário, e o crescimento e a puberdade evoluíram de forma normal tal como é habitualmente descrito nestes casos<sup>(5)</sup>. O tratamento efectuado em 2 rapazes obteve os resultados esperados com boa progressão estatural (Figura 1) e dos caracteres sexuais secundários.

Os adolescentes com doença crónica foram-nos referidos um pouco tardiamente. O grande número de doentes com talassémia major e atraso pubertário mas sem outras endocrinopatias, (por exemplo: hipotireoidismo adquirido ou hipogonadismo hipogonadotrófico associados à hemocromatose transfusional) comprova o facto de ser o atraso pubertário a alteração endócrina mais frequente<sup>(11, 12)</sup>. Em relação à terapêutica efectuada, verificou-se a sua eficácia sem afectar de forma desfavorável o crescimento que, nestes doentes pode já de si estar comprometido. Não houve, também, quaisquer acções secundárias associadas a esse tratamento, apesar destes doentes poderem ser particularmente sensíveis<sup>(11)</sup>.

A idade média no início da terapêutica em todos os casos em que teve lugar foi relativamente elevada, mas a idade óssea estava dentro dos limites considerados normais para início de desenvolvimento pubertário. No entanto, dois trabalhos recentes<sup>(13, 14)</sup> que apresentam os resultados de estudos semelhantes efectuados após o fim da puberdade em rapazes e em raparigas com atrasos constitucionais não tratados, mostram que uma percentagem significativa destes jovens preferiria ter feito tratamento de desencadeamento da puberdade, caso lhes tivesse sido oferecido essa possibilidade. Estes dois estudos e a nossa pequena experiência fazem-nos repensar a idade de início do tratamento e apontam-nos uma atitude intervencionista, menos tardia, quer nos casos de hipogonadismo temporário quer, com maior razão, nas condições de hipogonadismo permanente.

O pequeno número de doentes seguidos por atraso pubertário que esta revisão da nossa casuística revela (1,3% dos doentes observados!) bem como o pequeno número de jovens com atraso pubertário associado a doença crónica, apesar de sermos um Hospital Central de referência para a Zona Sul do País mostra bem que a puberdade e a sua patologia estão ainda longe de ser motivo de preocupação para a maioria dos pediatras gerais.

Esperamos que esta pequena casuística consiga alertar todos quantos seguimos adolescentes para este problema com importantes implicações psicossociais.

## BIBLIOGRAFIA

1. Tanner J. M. Growth at Adolescence. 2nd Edition, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1962.
2. Burr I. M., Sizonenko P. C., Kaplan S. L., Grumbach M. M. Hormonal changes in puberty: I. Correlation of serum luteinizing hormone and follicle stimulating hormone with stages of puberty, testicular size, bone age in normal boys. *Pediatr Res* 1970; 4: 25-35.
3. Bourguignon J. P. Delayed Puberty and Hypogonadism. In Bertrand J., Rappaport R., Sizonenko P. C. eds. *Pediatric Endocrinology*, Williams & Wilkins, Baltimore, 1993: 404-19.
4. Wheeler M. D. Physical Changes of Puberty. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1991, 20: 1-14.
5. Stanhope R., Preece M. A. Management of constitutional delay of growth and puberty. *Arch Dis Child* 1988; 63: 1104-1110.
6. Greulich M. M., Pyle S. I. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford University Press; Stanford, 1970.
7. Zachmann M. Therapeutic Indications for Delayed Puberty and Hypogonadism in Adolescent Boys. *Horm Res* 1991; 36: 141-6.
8. Kelnar C. J. H. Treatment of the short, sexually immature adolescent boy. *Arch Dis Child* 1994; 71: 285-7.
9. Heinrichs C., Bourguignon J. P.. Treatment of delayed Puberty and Hypogonadism in Girls. *Horm Res* 1991; 36: 147-52.
10. Butler G.. The management of delayed puberty. *Current Paediatrics* 1994; 4: 178-83.
11. Borgna-Pignatti C., De Stefano P., Zonta L., Vullo C., De Sanctis V., Melevendi C., Naselli A., Masera G., Terzoli S., Gabutti V., Piga A. Growth and sexual maturation in thalassemia major. *J Pediatr* 1985; 106: 150-5.
12. Singhal A., Thomas P., Cook R., Wierenga K., Serjeant G. Delayed adolescent growth in homozygous sickle cell disease. *Arch Dis Child* 1994; 71: 404-8.
13. Crowne E. C., Shalet S. M., Wallace W. H. B., Emison D. M., Price D. A. Final height in boys with untreated constitutional delay in growth and puberty. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1109-12.
14. Crowne E. C., Shalet S. M., Wallace W. H. B., Emison D. M., Price D. A. Final height in girls with untreated constitutional delay in growth and puberty. *Eur J Pediatr* 1991; 150: 708-12.

*Correspondência:* Lurdes Lopes  
Serviço 1 – Hospital de Dona Estefânia  
Rua Jacinta Marto  
1169-045 Lisboa