

## AMENORREIA: ETIOLOGIAS RARAS E SUA COMPLEXIDADE DIAGNÓSTICA

### 1. RESUMO:

**Introdução:** A amenorreia pode ter diversas etiologias, sendo comumente dividida em causas primárias e secundárias. A investigação diagnóstica pode ser complexa a depender da etiologia, principalmente quando não guiada pela prevalência epidemiológica. Faz-se, assim, necessário o estabelecimento de um fluxograma diagnóstico que leve às principais hipóteses, pautando-o em uma revisão teórica que respalde a principal suspeita etiológica. **Metodologia:** Trata-se de estudo observacional descritivo do tipo "Relato de Caso" cujas informações foram obtidas exclusivamente por meio de análise do prontuário, sem envolvimento direto com a paciente. Além disso, uma revisão bibliográfica referente ao tema (amenorreia) foi realizada para maior suporte teórico. **Descrição do Caso:** Paciente feminina, 21 anos, apresentou-se com queixa de amenorreia primária e hipodesenvolvimento dos caracteres sexuais secundários (M2-3/P4). Possui história familiar de consanguinidade e infertilidade. Ao laboratório, apresentou FSH e LH elevados, estradiol reduzido e cariótipo normal (46, XX). Ao exame ginecológico, apresentou introito vaginal e cérvix pèrvios. À radiologia, identificou-se ovários atróficos e hipodesenvolvimento uterino. Todos os outros exames laboratoriais estavam normais. Foi feita reposição estrogênica, seguida de terapia hormonal combinada e a paciente seguiu tendo ciclos menstruais regulares. **Resultados e Discussão:** Na vigência de uma amenorreia primária, deve-se pesquisar causas hipotálamo-hipofisárias, ovarianas e uterovaginais. Entretanto, no presente caso, o quadro de hipogonadismo hipergonadotrófico (estradiol reduzido com LH e FSH aumentados) já direciona a avaliação etiológica para o compartimento ovariano. Dentre as causas de amenorreia primária que cursam com aumento sérico de gonadotrofinas, a investigação diagnóstica levou à insuficiência ovariana primária (IOP). No estudo da IOP, a suspeita etiológica foi reduzida às causas autoimunes e genéticas. A autoimunidade, apesar de controversa na literatura, foi levada em consideração devido a algumas semelhanças e à impossibilidade de sua exclusão. Já em relação à causa genética, foram excluídas grandes síndromes como a de Turner, X frágil e de Morris, tanto pela avaliação clínica, quanto pelo resultado do cariótipo (normal). Contudo, uma etiologia rara mereceu particular atenção: a disgenesia gonadal por mutações genéticas em pacientes 46, XX. Encontrou-se em literatura descrição de mutações genéticas em famílias consanguíneas capazes de explicar o quadro da paciente, com apresentação clínica muito parecida. A mutação em alguns genes envolvidos na

meiose (*STAG3*, *SYCE1*) resultaria no desenvolvimento anormal de oócitos, enquanto em outros (*MCM8* e *MCM9*) resultaria em instabilidade genômica associada a um hipogonadismo hipergonadotrófico em suas formas autossômicas recessivas. O histórico da paciente de consanguinidade e infertilidade familiar associado ao suporte teórico analisado fortalece a hipótese genética como etiologia mais provável. **Conclusão:** Diante dos prováveis diagnósticos etiológicos, considerados raros, e a ausência de disponibilidade de exames que os comprovem, a análise literária de outros relatos de casos similares fez-se uma importante ferramenta para o direcionamento diagnóstico ao estabelecer um paralelismo com o caso aqui relatado. Felizmente, mesmo frente à impossibilidade de se estabelecer um diagnóstico definitivo, a conduta terapêutica mais adequada para a paciente não sofreu interferência, visto que o tratamento de casos de IOP é o mesmo, independente da etiologia.

**Palavras-chave:** amenorreia; insuficiência ovariana primária; autoimunidade; ooforite; disgenesia gonadal 46 XX; mutação; hipogonadismo

## 2. INTRODUÇÃO:

Define-se amenorreia como a ausência de menstruação, que pode ser um sintoma transitório, intermitente ou permanente, resultante de alguma disfunção nos compartimentos do eixo endócrino-gonadal ou do trato uterovaginal [1]. É considerada fisiológica durante a infância, a gestação, a amamentação e o período pós-menopausa [2]. Excetuadas essas situações, a ausência de menstruação durante o menacme é considerada patológica e pode ser dividida em causas primárias e secundárias.

A amenorreia primária caracteriza-se como a ausência da menarca (primeira menstruação espontânea) e deve ser investigada a partir de três situações: (1) pelo menos 15 anos e caracteres sexuais secundários já presentes; (2) desenvolvimento mamário há pelo menos 5 anos e iniciado antes dos 10 anos; e (3) ausência de caracteres sexuais secundários aos 13 anos. Existem outras situações que merecem atenção especial, como a presença de dor pélvica cíclica em menores de 15 anos (pelo risco de obstrução do trato uterovaginal) e de estigmas sindrômicos (a exemplo, a Síndrome de Turner) [1], [2].

Já a amenorreia secundária caracteriza-se pela interrupção dos ciclos menstruais após o advento da menarca. Segundo a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

(FEBRASGO), a investigação diagnóstica deve ser iniciada após três meses sem menstruação ou quando ocorrem menos de nove menstruações ao longo de um ano [2].

A maior parte das causas de amenorreia secundária pode se apresentar como amenorreia primária [1]. Entretanto, devido à diferente epidemiologia das principais causas de cada tipo, há dois fluxogramas diferentes de investigação a serem seguidos para cada uma.

Apesar de o raciocínio clínico ser guiado muitas vezes pela epidemiologia, em situações menos comuns faz-se necessária uma investigação mais minuciosa. Não se encontrando uma etiologia clara e na ausência de recursos (geralmente mais complexos) para sua inspeção, o fluxograma diagnóstico pode ser feito por exclusão, com o afinilamento cada vez maior das hipóteses diagnósticas. Além disso, faz-se essencial a análise da literatura em busca de respaldo e paralelismo com casos menos comuns.

O presente relato lança mão dessa estratégia diagnóstica a fim de se chegar à hipótese clinicamente mais compatível com o quadro apresentado pela paciente, visto que o uso da prevalência epidemiológica não orienta com exatidão a principal suspeita etiológica.

### **3. METODOLOGIA:**

Trata-se de estudo observacional descritivo do tipo "Relato de Caso" cujas informações foram obtidas exclusivamente por meio de análise do prontuário, sem envolvimento direto com a paciente. Além disso, uma revisão bibliográfica referente ao tema (amenorreia) foi realizada para maior suporte teórico.

### **4. ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS:**

Durante a elaboração do caso, todos e quaisquer dados que pudessem identificar a paciente foram omitidos, garantindo o seu completo anonimato. Como não foi possível obter o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) da paciente, a responsável-técnica pela clínica de Endocrinologia forneceu um Termo de Anuência (TA), reforçando a importância do sigilo e da segurança da parte em estudo. Por fim, o trabalho foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP), para validação do cumprimento de todos os aspectos éticos e legais associados.

## 5. RELATO DO CASO:

M.M.P.L., feminina, 21 anos, procedente do Distrito Federal (DF), buscou atendimento em consultório particular, em julho de 1999, com queixa de amenorreia primária. Seu incômodo consistia, principalmente, em não se sentir feminina o suficiente, correlacionando diretamente a presença dos ciclos menstruais com o conceito social de “ser mulher”.

Durante a anamnese, relatou o surgimento de caracteres sexuais secundários aos 12 anos de idade e negou qualquer outro sintoma relevante, como dor pélvica cíclica. Nascida de parto normal a termo, apresentou desenvolvimento psicomotor normal para a idade e sem sinais de deficiência intelectual e social. Em relação à história familiar, relatou consanguinidade entre os pais (primos de primeiro grau), aspecto recorrente na família, além de tia e avó maternas com distúrbios psiquiátricos inespecíficos. Referiu, ainda, uma tia materna infértil, menarca materna por volta dos 15 anos e desconhecer histórico de amenorreia na família. Negou uso de medicamento, mudanças nos hábitos alimentares e prática de exercícios físicos, além de quaisquer outras queixas. Também negou início da vida sexual e quaisquer procedimentos intrauterinos.

Ao exame físico, apresentou 1,72 m de altura, com 63 kg (IMC de 21,3 kg/m<sup>2</sup>), pressão arterial de 120x80 mmHg e desenvolvimento sexual classificado como M2-3 e P4 nos estágios de Tanner. À inspeção, não apresentou demais alterações dignas de nota. Sem galactorreia à expressão mamária. O exame abdominal, de extremidades e da tireoide foram normais.

Foi encaminhada para avaliação ginecológica do trato uterovaginal, na qual se constatou introito vaginal e cérvix pervios, além de útero presente. Entretanto, na ultrassonografia pélvica, não foi possível a visualização dos ovários e o útero apresentou volume compatível com hipodesenvolvimento para a idade (12 cm<sup>3</sup>).

Durante a investigação hormonal, apresentou os seguintes resultados ao laboratório:

- (1) Hormônio folículo-estimulante (FSH - *Follicle-Stimulating Hormone*): 174 mUI/mL (elevado);
- (2) Hormônio luteinizante (LH - *Luteinizing Hormone*): 52,7 mUI/mL (elevado);
- (3) Estradiol: 3 pg/mL (reduzido);
- (4) Testosterona livre: 0,52 ng/dL (normal - nunca ultrapassou esse valor no acompanhamento longitudinal).

Foi realizada avaliação complementar de outros eixos endócrinos, com todos os resultados dentro dos valores de referência:

- (1) Prolactina: 5,20 ng/mL;
- (2) Cortisol: 12,9 µg/dL;
- (3) T4 livre: 1,15 ng/dL;
- (4) Hormônio estimulador da tireoide (TSH - *Thyroid - Stimulating hormone*): 2,04 mU/L.

Devido ao laboratório sugestivo de hipogonadismo hipergonadotrófico, a principal etiologia em amenorreias primárias (disgenesia gonadal) precisou ser investigada, sendo solicitado cariótipo, cujo resultado foi 46 XX, sem alterações. Além disso, foi feita avaliação radiográfica de etiologia central, que apresentou sela túrcica normal.

Na investigação de possível causa de amenorreia secundária cursando como primária, foi realizado o teste da progesterona (10 dias de acetato de medroxiprogesterona por via oral), notando-se pequeno sangramento “em borra”, com duração de três dias. A ultrassonografia pélvica foi repetida a fim de eliminar qualquer viés avaliador-dependente e os mesmos resultados foram encontrados.

Na conduta, foi optado por introduzir estrógeno conjugado em baixas doses por um tempo limitado, visto que mulheres com amenorreia primária e hipodesenvolvimento dos caracteres sexuais secundários devem receber esse hormônio de forma isolada, inicialmente, na tentativa de gradualmente mimetizar a maturação puberal [3]. Evoluiu com desenvolvimento mamário Tanner 5. Posteriormente, foi iniciado anticoncepcional conjugado a fim de simular ciclos menstruais e, assim, sanar seu incômodo quanto à questão social de sua autoimagem feminina. Os ciclos mantiveram uma média de 34 dias, com duração do fluxo menstrual de aproximadamente 7 dias. Devido ao risco de baixa massa óssea, foi enfatizada a necessidade de exercícios físicos constantes e alimentação saudável.

Durante o acompanhamento longitudinal da paciente, a investigação laboratorial foi seriada. Observou-se concentrações de FSH e LH elevados nos dois primeiros anos, com tendência à queda, sendo o FSH predominante em relação ao LH. Os valores de cortisol matinal, TSH e T4 livre tiveram suas dosagens sempre em níveis normais ao longo dos anos, assim como todos os outros exames laboratoriais. Foi investigada autoimunidade para a tireoide, com a dosagem do anticorpo antitireoperoxidase (anti-TPO) negativo. Não foram dosados anticorpos adrenais ou anti-ovários. Além disso, um acompanhamento conjunto com ginecologista e nutricionista foi instituído, o que foi fundamental para a adoção de uma alimentação relativamente saudável e de exercícios físicos regulares pela paciente.

No seguimento após a fase inicial de estimulação estrogênica, as imagens das ultrassonografias pélvicas demonstraram aumento do volume uterino (30,6 cm<sup>3</sup>) e a descrição dos anexos permaneceu como “presença de ovários atroficos”.

Após dez anos de acompanhamento, a paciente e o marido demonstraram interesse em ter filhos, questionando se existia a possibilidade de ela gestar. Embora algumas mulheres com esse quadro consigam conceber sem nenhum tratamento, as taxas de gestação são muito baixas, havendo amplas opções para a reprodução humana, incluindo fertilização *in vitro* (FIV) com doação de óvulo, doação de embriões e adoção. Algumas mulheres optam por indução da ovulação com citrato de clomifeno ou gonadotrofinas exógenas, mas não há comprovação da eficácia desse método [3].

Tal possibilidade foi amplamente discutida com os familiares. O debate durou aproximadamente dois anos, quando a paciente optou pela FIV. Essa foi realizada com o espermatozoide do marido e um óvulo doado. A gestação transcorreu naturalmente, com o nascimento de um casal de gêmeos a termo, por parto cesáreo. A paciente amamentou satisfatoriamente por pelo menos os seis primeiros meses pós-parto. Ademais, o diagnóstico etiológico permaneceu em aberto, sem implicar em um comprometimento na escolha terapêutica para o quadro apresentado.

## **6. RESULTADOS E DISCUSSÃO:**

### **6.1. Considerações Iniciais:**

A investigação inicial da amenorreia consiste em defini-la como primária ou secundária. Como muitas causas de amenorreia secundária podem se apresentar na forma primária, essas devem ser consideradas no desenrolar da investigação, a depender dos resultados encontrados.

No caso relatado, a paciente, aos 21 anos, apresentou-se com amenorreia primária e desenvolvimento parcial dos caracteres sexuais secundários (M2-3/P4). Possuía crescimento estatural satisfatório, configurando um quadro de atraso puberal parcial.

A puberdade consiste no desenvolvimento de caracteres sexuais secundários associados à aceleração do crescimento, ambos influenciados por produção hormonal endógena. A evolução puberal normal ocorre a partir da adrenarca e da gonadarca: (1) a adrenarca consiste no aumento da liberação de andrógenos suprarrenais por volta dos 6 a 8 anos de idade óssea; e (2) a gonadarca, que é o aumento dos esteroides sexuais produzidos pelas gônadas, ocorre a partir da ativação do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal [4]. Essa produção hormonal leva ao desenvolvimento, em meninas,

primeiro da telarca (desenvolvimento do broto mamário) e, em seguida, da menarca, sendo essa normalmente no estágio M4 de Tanner, já na desaceleração do crescimento [5].

Nos casos de atraso puberal, se houver uma causa específica identificada, a terapia deve ser direcionada para tal causa, a exemplo da remoção cirúrgica de um tumor hipofisário. Em causas não específicas, deve-se avaliar o quadro clínico como um todo, mas, em geral, as indicações giram em torno da reposição do hormônio deficitário [6]. No presente caso, deve ser pesquisada a causa específica do atraso puberal da paciente, a fim de guiar a terapêutica. Assim, a investigação deve se iniciar por sua queixa principal: a amenorreia primária.

## **6.2. Investigação Inicial da Amenorreia:**

Dentre as etiologias mais prevalentes de amenorreia primária, estão: disgenesia gonadal (43%), agenesia mülleriana (15%), atraso constitucional da puberdade (14%), síndrome dos ovários policísticos (SOP) (7%), deficiência isolada do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) (5%), septo vaginal transversal (3%), perda de peso/anorexia nervosa (2%) e hipopituitarismo (2%). As etiologias menos prevalentes incluem hímen imperfurado, síndrome de insensibilidade androgênica completa, hiperprolactinemia/prolactinoma (e outros tumores hipofisários), hiperplasia adrenal congênita (HAC), hipotireoidismo, defeitos do sistema nervoso central, craniofaringioma e Doença de Cushing. Nas regiões com alta incidência de tuberculose, deve-se considerar tal diagnóstico como possível causa quando apresentado em sua forma pélvica [1].

No fluxograma diagnóstico, sabe-se que o eixo endócrino-gonadal é dividido em três compartimentos (hipotálamo, hipófise e ovário), além do trato uterovaginal.

A investigação iniciou-se pelo trato uterovaginal. Na avaliação ginecológica e ultrassonográfica, foi possível descartar obstruções do trato, porém com especial atenção à não observação dos ovários e presença de útero pequeno. Também foi descartada a síndrome de insensibilidade androgênica (Síndrome de Morris): pacientes com cariótipo 46, XY que possuem deficiência funcional nos receptores de andrógenos, com prejuízo durante o processo de virilização. Com isso, o indivíduo adquire um fenótipo feminino, apesar do sexo gonadal masculino, cursando com amenorreia primária, ausência de útero e de pilificação, vagina curta e presença de testículos [7]. Ademais, devido à ausência de procedimentos uterinos, pode-se afastar também a hipótese de sinéquias (Síndrome de Asherman).

Já em relação ao compartimento hipotalâmico-hipofisário, a análise laboratorial de FSH e LH elevados somada à radiografia de sela túrcica sem alterações e à ausência de baixa estatura afastam uma doença no local. A ausência de clínica compatível com causa hipotálamo-hipofisária,

como alterações alimentares, cefaleia, defeitos no campo visual, fadiga, poliúria, polidipsia e galactorreia, também corrobora para a exclusão dessa etiologia.

Assim, a investigação deve ser direcionada ao compartimento ovariano do eixo endócrino-gonadal. Dentre esses, foi possível afastar alguns diagnósticos diferenciais aliando achados clínicos, laboratoriais e radiológicos. A SOP foi afastada devido à ausência de hiperandrogenismo clínico (acne e hirsutismo) e laboratorial (níveis androgênicos normais), além de ausência de cistos ao exame ultrassonográfico. A ausência de virilização permite afastar tumor ovariano e adrenal secretor de andrógenos, além de HAC clássica, pois também não há histórico de crise hipovolêmica neonatal.

A clínica de desenvolvimento parcial de caracteres sexuais secundários sugere secreção deficiente de estradiol, comprovada laboratorialmente. Aliado a isso, as dosagens aumentadas de FSH e LH explicitam um quadro de hipogonadismo hipergonadotrófico. Dentre suas causas, a disgenesia gonadal merece especial atenção como etiologia mais prevalente de amenorreia primária.

### **6.3. Disgenesia Gonadal:**

Dentre as etiologias de disgenesia gonadal, deve-se excluir causas cromossômicas, como a síndrome de insensibilidade androgênica completa (já descartada) e Síndrome de Turner. Essa é marcada pelo cariótipo 45, X0 e sinais clínicos muito característicos quando em conjunto: implantação baixas das orelhas, tórax em escudo, hipertelorismo mamário, pescoço alado e baixa estatura - características ausentes na paciente relatada. Foi solicitada a cariotipagem para paciente, feita a partir da análise de 20 células e uso da técnica de bandeamento G, com resultado 46, XX (normal).

Segundo a literatura, a maior parte das pacientes com amenorreia primária possui útero e, dentre essas, a maioria possui anormalidades cromossômicas que causam disgenesia gonadal, cursando com insuficiência ovariana devido à depleção prematura de todos os oócitos e folículos [1]. Após a exclusão de Morris e Turner, os altos níveis séricos de FSH devem ser avaliados como sugestivos de uma falência ovariana precoce, também conhecida atualmente como insuficiência ovariana primária (IOP).

### **6.4. Insuficiência Ovariana Primária (IOP):**

A IOP é definida como uma falência gonadal antes dos 40 anos. Acomete cerca de 1% das mulheres antes dos 40 anos e 0,1% antes dos 30 anos [8]. Caracteriza-se laboratorialmente por

hipoestrogenismo e aumento das gonadotrofinas (normalmente acima de 40 mUI/mL), como no caso descrito (174 mUI/mL). Embora mulheres 46, XX com IOP normalmente se apresentem com amenorreia secundária, por vezes pode manifestar-se em sua forma primária e o diagnóstico é um pouco mais demorado, devido à necessidade de exclusão das causas típicas de amenorreia primária. O espectro fenotípico da patologia vai desde a completa ausência de maturação puberal até a menopausa precoce [9].

Existem diversas causas de falência ovariana precoce, incluindo exposição à radiação, uso de algumas drogas, autoimunidade e defeitos cromossômicos como a síndrome do X frágil e a síndrome de Turner (já descrita e excluída anteriormente). Entretanto, a etiologia permanece desconhecida em cerca de 75 a 90% dos casos [10] e a IOP pode fazer parte de síndromes ou apresentar-se isoladamente [11]. Sua patogênese consiste em dois grandes grupos: as causas por depleção folicular acelerada e as causas por diminuição da produção esteroidogênica sem perda de oócitos [10]. Para o presente caso, apenas o primeiro grupo tem importância clínica, logo, não serão abordadas as causas do segundo grupo.

A depleção folicular, na maioria das mulheres, inicia-se na 5ª década de vida, gerando irregularidade menstrual, ciclos anovulatórios e, finalmente, a menopausa. Entretanto, tal processo pode ser acelerado por diversos fatores, culminando em uma menopausa precoce. Dentre suas principais etiologias, destacam-se as genéticas, autoimunes e tóxicas [10].

No relato exposto, as causas tóxicas podem ser afastadas. Geralmente, associam-se a quimioterapia ou a radioterapia (nunca antes realizadas pela paciente), a toxinas em fumantes (negava tabagismo) e a infecções virais prévias - relação de causa e efeito ainda não muito bem estabelecida em mulheres, apesar de já comprovada em homens (orquite e falência testicular) [10].

Assim sendo, a investigação foi focada nas causas autoimunes e genéticas, com posterior confronto entre ambas.

#### **6.4.1. IOP - Causas Autoimunes:**

Cerca de 20% dos casos de IOP se dão por causa autoimune [12] tornando-se uma etiologia de grande relevância na investigação diagnóstica do caso em questão. Entretanto, essa porcentagem inclui a autoimunidade não só contra o ovário, mas também contra as gonadotrofinas e seus receptores. A ooforite autoimune em si é descrita como responsável por cerca de 4% dos casos de mulheres que se apresentam com IOP [13]. Ela foi inicialmente suspeitada em pacientes que, além de insuficiência ovariana, apresentaram insuficiência adrenal. Muitas apresentavam síndrome poliglandular autoimune, com autoanticorpos contra vários tecidos endócrinos. Também já foi

descrita em mulheres com desordens autoimunes não endocrinológicas, como lúpus eritematoso sistêmico, anemia perniciosa e miastenia gravis [13].

O mecanismo fisiopatológico da ooforite autoimune ainda é desconhecido, mas acredita-se em duas principais explicações: (1) exposição a um vírus ou a outras substâncias que gerem mimetismo molecular, com reação cruzada contra o tecido ovariano; e (2) exposição a alguma substância danosa ao ovário capaz de torná-lo antigênico. Há, também, forte evidência histológica de que quando há uma insuficiência adrenal sobrejacente a um quadro de IOP, exista uma insuficiência ovariana imunologicamente mediada. Ademais, existem apenas evidências circunstanciais de que a IOP autoimune ocorra na ausência de autoimunidade contra células esteroidais [13]. Ainda na suspeita de etiologia autoimune, recomenda-se uma avaliação tireoidiana.

Como característica radiológica, sabe-se que, inicialmente, a ooforite autoimune manifesta-se com ovários císticos aumentados, seguida por um processo atrófico crônico, semelhante ao que ocorre nas demais etiologias de IOP [13].

Deve ser ressaltado que há estudos que relatam controvérsias na correlação de IOP com autoimunidade, inclusive contestando a relevância da presença de anticorpos anti-ováricos na patogênese da IOP [14].

#### **6.4.2. IOP - Causas Genéticas:**

A maior parte dos casos de IOP é classificada como idiopática e, posteriormente, é dividida em formas esporádicas e formas familiares. Dentre os casos idiopáticos, uma grande contribuição advém das causas genéticas, sendo essas associadas a mutações em cromossomos somáticos, cromossomo X e DNA mitocondrial. Com o avanço da ciência, um novo entendimento sobre o assunto tem surgido e a lista de genes envolvidos, expandido [9].

Dentre as causas genéticas ainda não abordadas, existe a síndrome do X frágil, que possui forte correlação com a menopausa precoce. Contudo, essa cursa com disfunção intelectual e retardo mental, o que não é o caso da paciente - afastando essa hipótese diagnóstica.

Outra etiologia que, apesar de rara prevalência, possui grande valia para este caso, é o comprometimento de alguns genes associados à disgenesia gonadal em pacientes 46, XX. Tal causa foi descoberta a partir da análise de sequenciamento genético em famílias consanguíneas, na qual foi encontrada uma série de novos genes que apresentavam mutações aparentemente raras causadoras de amenorreia primária associada à IOP [10]. Como a IOP apresenta-se majoritariamente como amenorreia secundária, essa causa específica deve receber especial atenção por se apresentar como primária.

A maioria dessas mutações foram encontradas em genes importantes para a meiose, para a recombinação homóloga e que atuavam nos danos e reparos de DNA. Alguns dos genes sobrepõem-se a regiões do genoma associados à idade da menopausa da população em geral, indicando um possível envolvimento [10].

Em casos relatados em literatura, foi feita uma análise genômica acurada das pacientes acometidas, além de irmãos e parentes próximos sem acometimento clínico, a fim de comparar as condições genéticas nas quais a IOP surgiu. As pacientes acometidas, em todos os estudos analisados [9], [11], [15]-[17], possuíam pais consanguíneos (primos de primeiro grau). A maioria das mães destas pacientes apresentaram desenvolvimento puberal e menarca dentro do esperado. Apenas dois dos estudos não descrevem o desenvolvimento das mães das pacientes, porém não relatam qualquer história de alteração. Nesses mesmos estudos, há associação de mutações em alguns dos genes analisados causando casos de infertilidade em ratos.

Nos casos estudados, identificou-se que mutações em genes envolvidos na meiose (*STAG3*, *SYCE1*) resultariam em desenvolvimento anormal de oócitos [15], prejudicando a progressão ovocitária. Nos estudos que avaliaram genes implicados na recombinação homóloga e reparo de danos de fitas de DNA (*MCM8* e *MCM9*) [16],[17], foram encontradas, nas suas variantes autossômicas recessivas, disfunções endócrinas que resultaram em hipogonadismo hipergonadotrófico associado a instabilidade genômica. Mutações em outros genes, presentes tanto em forma de herança autossômica dominante quanto recessiva, já foram descritos como causa de IOP, sendo alguns deles: *GDF9*, *FIGLA*, *FSHR*, *NOBOX*, *NR5A1*, *NANOS3*, *SYCE1* e *HFMI* [11]. Além disso, um dos relatos listados descreve a avaliação ultrassonográfica dos órgãos pélvicos das pacientes do respectivo estudo, com a presença de ovários hipoplásicos ou ausentes [11].

Como dito anteriormente, a IOP pode se apresentar com uma enorme variabilidade clínica e fenotípica. Tal fator pode ser explicado tanto pela possível influência parcial de algumas mutações genéticas, quanto pela influência do meio no desenvolvimento fenotípico das pacientes. Um achado interessante foi introduzido no estudo “*Exome Sequencing Reveals SYCE1 Mutation Associated With Autosomal Recessive Primary Ovarian Insufficiency*” [9], no qual duas irmãs apresentaram exatamente a mesma mutação genética, com apresentações clínicas diferentes: uma teve o desenvolvimento puberal normal, apenas com amenorreia primária, enquanto a outra sequer entrou na puberdade. Esse tipo de diferença no fenótipo clínico se deve à influência combinada de fatores genéticos e ambientais que alteram a expressividade da mutação genética (por mecanismo desconhecido) [9].

### 6.4.3. IOP - Confronto entre Hipóteses:

Em relação à autoimunidade, o caso da paciente deve ser analisado levando-se em consideração a controvérsia que paira sobre a correlação da IOP aos processos autoimunes. Uma das principais características descritas da autoimunidade é o ataque concomitante a outros sítios orgânicos ou a presença de doença autoimune subjacente. A análise de exames laboratoriais da paciente opôs-se a esse padrão, sem indícios de insuficiência adrenal ou tireoidiana (anti-TPO negativo). Entretanto, como não houve a possibilidade de exclusão absoluta de autoimunidade contra essas glândulas, as dosagens séricas de cortisol matinal, TSH e T4 livre foram seriadas ao longo dos anos de acompanhamento, porém nunca demonstraram alterações.

Outro componente da história que desencoraja essa hipótese diagnóstica é o fato de a paciente apresentar, desde o início, ovários dificilmente visualizados na ultrassonografia pélvica, confrontando a característica radiológica de ovários císticos aumentados da ooforite autoimune. Entretanto, ela pode ter se apresentado ao serviço de saúde já na fase do processo atrófico crônico, não se podendo excluir a autoimunidade por esse motivo.

Já em relação à causa genética, o paralelismo da literatura com o presente caso é mais evidente. A IOP apresentada pela paciente, com causa essencialmente idiopática, pode ser explicada pela influência genética de mutações que alteram o desenvolvimento adequado de oócitos. Ainda quanto às mutações, salienta-se a importância da associação entre a instabilidade genômica e o desenvolvimento de hipogonadismo hipergonadotrófico [16],[17].

Ao analisar o componente radiológico, há mais uma compatibilidade com a literatura, visto que a paciente cursou com ovários ausentes na ultrassonografia pélvica, como o descrito em um dos relatos listados [11].

A apresentação clínica da paciente também pode ser justificada pela variabilidade clínica e fenotípica da IOP explicada na seção de “Causas Genéticas”. Ela apresentou desenvolvimento parcial de caracteres sexuais secundários na ausência de menarca. Provavelmente, devido à influência genética associada à influência ambiental, sua falência ovariana completa ocorreu somente após o início da puberdade, impedindo-a de completar essa fase.

Além disso, a história de consanguinidade na família predispõe ao aumento da probabilidade de genes mutantes se alinharem de tal forma a propiciar expressões defeituosas que resultem no desenvolvimento anormal de oócitos, prejudicando a progressão ovocitária. A história de infertilidade familiar também fortalece o envolvimento genético anteriormente descrito.

Portanto, apesar de rara, a literatura traz mais respaldo para a hipótese genética.

### **6.5. Entraves e Outras Considerações:**

O presente relato encarou algumas limitações para o estabelecimento da hipótese etiológica: (1) a investigação diagnóstica se iniciou em 1999, época na qual a disponibilidade de recursos para o aprofundamento laboratorial ainda era de difícil acesso; (2) no mesmo período, não havia relatos na literatura que respaldassem a suspeita diagnóstica genética; (3) devido ao custo monetário de um sequenciamento genético (realizado em poucos locais) associado às limitações financeiras da paciente, a realização do exame foi impossibilitada. Felizmente, embora a dificuldade de realização do sequenciamento genético ainda esteja presente por motivos financeiros e de acesso, atualmente é possível abranger mais hipóteses diagnósticas devido ao amplo respaldo científico que vem sendo construído ao longo dos anos.

Apesar da impossibilidade de se fechar um diagnóstico etiológico com absoluta certeza, a conduta em ambas as hipóteses é a mesma de qualquer outra paciente com IOP e foi adotada no presente caso. Inicialmente, deve-se instituir reposição hormonal estrogênica isolada, a fim de mimetizar gradualmente sua maturação puberal e, posteriormente, permitir a regularidade dos ciclos menstruais com a instituição de hormonioterapia conjugada [3]. Além disso, mantê-la em avaliação ambulatorial próxima para se assegurar de que não sofrerá consequências graves da falta de estrógenos a longo prazo, como osteoporose e doenças vasculares.

### **7. CONCLUSÃO:**

A investigação da amenorreia pode ser um tanto quanto complexa, principalmente quando a amenorreia secundária se apresenta como primária. Na literatura, existem diversos fluxogramas de como se investigar essa patologia. Entretanto, por vezes, um aprofundamento teórico e clínico pode ser necessário para identificar etiologias menos frequentes (não respaldadas pela epidemiologia).

No presente relato, a investigação precisou se aprofundar em causas mais raras, visto que as causas clássicas de amenorreia primária por si só não explicam a complexidade do quadro da paciente. O fluxograma diagnóstico aqui estabelecido nos levou a duas principais hipóteses diagnósticas. Na impossibilidade de confirmação de ambas, foi pesquisado respaldo na literatura, a fim de se conhecer e esclarecer a hipótese mais compatível. Baseado nisso, a disgenesia gonadal 46, XX por mutação genética se mostrou mais consistente do que a hipótese autoimune. Entretanto, Devido a algumas semelhanças clínicas e a não investigação de alguns auto-anticorpos, a causa autoimune não pôde ser efetivamente excluída.

Felizmente, a ausência de diagnóstico definitivo não interferiu na escolha da conduta mais adequada, visto que o tratamento de casos de IOP é o mesmo, independente da etiologia.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

[1] WELT, Corrine K; BARBIERI, Robert L. Evaluation and management of primary amenorrhea. **UpToDate**, 2020. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/search>>. Acesso em: 08 Set. 2020.

[2] TRATADO DE GINECOLOGIA DA FEBRASGO - Rio de Janeiro - Elsevier - 2019 - Cap. 38

[3] WELT, Corrine K. Management of spontaneous primary ovarian insufficiency (premature ovarian failure). **UpToDate**, 2020. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/search>>. Acesso em: 08 Set. 2020.

[4] COUTINHO, M. F. G. Crescimento e Desenvolvimento na Adolescência. Revista de Pediatria SOPERJ, Rio de Janeiro. 12 (suplemento 1). Páginas 28-34, Agosto 2011.

[5] LOURENÇO, B; QUEIROZ, L.B. Crescimento e desenvolvimento puberal na adolescência. Rev Med (São Paulo). 89(2). Páginas 70-5. Abril-Junho 2010.

[6] JR CROWLEY, William F; PITTELOUD, Nelly. Approach to the patient with delayed puberty. **UpToDate**, 2020. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/search>>. Acesso em: 08 Set. 2020.

[7] MELO, Karla F.S. et al. Síndrome de insensibilidade aos andrógenos: análise clínica, hormonal e molecular de 33 casos. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo. v. 49, n.1, p.87-97, Fevereiro 2005. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27302005000100012&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302005000100012&lng=en&nrm=iso)> Acesso em: 07 Set.2020.

[8] NÁCUL, A. P. Quando suspeitar e quando investigar a insuficiência ovariana prematura (IOP). **Febrasgo.org**, 2018. Disponível em: <<https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/312-quando-suspeitar-e-quando-investigar-a-insuficiencia-ovariana-prematura-iop>>. Acesso em: 08 Set. 2020.

- [9] VRIES, L; BEHAR, D. M; SMIRIN-YOSEF, P; LAGOVSKY, I; TZUR, S; BASEL-VANAGAITE, L. Exome sequencing reveals SYCE1 mutation associated with autosomal recessive primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab (U.S.A)*. 99 (10): E2129-E2132. Out. 2014.
- [10] WELT, Corrine K. Pathogenesis and causes of spontaneous primary ovarian insufficiency (premature ovarian failure). **UpToDate**, 2020. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/search>>. Acesso em: 08 Set. 2020.
- [11] SMIRIN-YOSEF, P. et al. A biallelic mutation in the homologous recombination repair gene SPIDR is associated with human gonadal dysgenesis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Dez. 2016.
- [12] ASSUMPÇÃO, C. R. L. Falência ovariana precoce. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 58/2: 132-143. 2014.
- [13] WELT, Corrine K. Clinical features and diagnosis of autoimmune primary ovarian insufficiency (premature ovarian failure). **UpToDate**, 2020. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/search>>. Acesso em: 08 Set. 2020.
- [14] SHELLING, A. N. Premature ovarian failure. Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Medical and Health Sciences, University of Auckland. New Zealand. 140(5):633-41. 2010.
- [15] CABURET, S. et al. Mutant Cohesin in Premature Ovarian Failure. *The New England Journal of Medicine*. 370;943-9. Março 2014.
- [16] AIASIRI, S. et al. Exome sequencing reveals *MCM8* mutation underlies ovarian failure and chromosomal instability. *J Clin Invest*. 125 (1): 258-262. Janeiro 2015.
- [17] WOOD-TRAGESER, M. et al. MCM9 Mutations Are Associated with Ovarian Failure, Short Stature, and Chromosomal Instability. *The American Journal of Human Genetics*. 95: 754-762. Dez. 2014.