

An unexpected pregnancy in a patient with hypergonadotropic hypogonadism – case report

Uma gravidez inesperada num caso de hipogonadismo hipergonadotrófico – caso clínico

Catarina Moniz*, Rute Ferreira*, Ricardo Fonseca*, Carlos Vasconcelos*, António Saraiva*
Hospital de Egas Moniz, CHLO-EPE, Lisboa

Abstract

We present a case of a woman who had a bone marrow transplant at 4 years old for an acute lymphoblastic leukaemia, with remission. A diagnosis of primary ovarian failure secondary to chemotherapy and irradiation during the bone marrow transplant was made at 16,9 years, because of short stature and primary amenorrhea. At 23 years the patient got spontaneously pregnant and delivered a healthy boy.

Keywords: Primary ovarian failure; neoplasm; fertility.

INTRODUÇÃO

O hipogonadismo hipergonadotrófico pode resultar de defeitos congénitos, adquiridos ou de mutações genéticas. Dentro das causas congénitas há a salientar a síndrome de disgenesia gonadal: a síndrome de Turner, as variantes de disgenesia gonadal 46,XX ou 46,XY e a disgenesia gonadal mista 46,X/46,XY, bem como os défices das enzimas esteroidogénicas (a 17-hidroxilase/17,20-desmolase, a 17-cetoesteróide redutase, a 3-β-hidroxiesteróide desidrogenase e a aromatase P-450). Em relação aos defeitos adquiridos a falência ovárica pode resultar de doença auto-imune, de doenças inflamatórias, infecciosas ou infiltrativas, de causas iatrogénicas como ressecção cirúrgica, quimioterapia ou radioterapia. No que diz respeito às causas genéticas destacam-se as mutações no receptor FSH e no gene codificador de LH^{1,2}.

A Síndrome de Turner é a causa mais comum de hipogonadismo hipergonadotrófico, mas nos últimos anos tem-se registado aumento no número de casos resultantes da terapêutica anti-neoplásica, nomeadamente no contexto de transplantes de medula óssea².

*MD, Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital de Egas Moniz, CHLO-EPE, Lisboa

CASO CLÍNICO

Os autores apresentam uma doente do sexo feminino, com 25 anos, referenciada à consulta de Endocrinologia pelo Serviço de Genética, aos 16,9 anos, por baixa estatura e amenorreia primária. Referia pubarca aos 15 anos, mas sem desenvolvimento mamário.

Dos antecedentes pessoais salientava-se gestação de termo, peso 3850g, normal desenvolvimento psicomotor e de aprendizagem. Aos quatro anos fez transplante medular por leucemia linfoblástica aguda (LLA), com remissão. História familiar de pai com 36 anos, estatura 173 cm, saudável; mãe com 35 anos, estatura 156 cm e com menarca aos 16 anos, saudável e uma irmã de 14 anos, com menarca aos 13 anos. Estatura alvo familiar 159,5±10 cm.

À observação na primeira consulta: estatura de 148,7cm (-2,14 DP) e peso 47 kg (-0,93 DP), alterações sugestivas de Síndrome de Turner (pescoço alado, implantação baixa dos pavilhões auriculares, cubitus valgus, afastamento mamilar e sindactilia parcial do 2º e 3º dedos do pé esquerdo). Estadio pubertário P3M1.

Os exames complementares de diagnóstico realizados revelaram um hipogonadismo hipergonadotrófico: FSH 101 mUI/ml; LH 16,1 mUI/ml e Estradiol <9pg/ml. O cariótipo, no sangue periférico e nos fibroblastos cutâneos, era 46,XX. Na ecografia pélvica não foi identificado útero ou anexos e na TC pélvica admi-

tia-se um «esboço uterino atrofico, de pequena expressão dimensional, não havendo alterações valorizáveis nas áreas anexiais que não têm as características de desenvolvimento habituais para o grupo etário».

Iniciou terapêutica de reposição estrogénica com estradiol transdérmico 6,25 g, no período nocturno, durante 3 meses, 12,5 g, no período nocturno, durante 6 meses e por fim 12,5 g durante a noite e até às 17h, durante 4 meses^{3,4}. No último período a doente menstruou e iniciou então terapêutica combinada com estro-progestativo. Um ano após o início da reposição de estrogénios constatou-se um aumento de 5 cm na estatura, tendo atingido a estatura adulta de 153,7 cm (- 1,49 DP), que se encontrava dentro da estatura familiar esperada.

Quatro anos após o diagnóstico foram colocadas pela doente dúvidas acerca da fertilidade e efetuou-se ecografia pélvica que documentou a presença de útero e anexos de acordo com o esperado para a idade. Neste contexto, repetiu-se o estudo laboratorial, sem a toma de terapêutica estro-progestativa, com resultados contraditórios: inicialmente FSH 14,7 UI/L; LH 3,67 UI/L; Estradiol 17,0 pg/ml e após seis meses FSH 103 UI/L; LH 83,7 UI/L; Estradiol 14,0 pg/ml. Foi realizada prova LH-RH para avaliação do eixo gonadotrófico com resposta normal: valores basais e pico de FSH de 31,4 e 43,0 UI/L e de LH de 10,0 e 20,5 UI/L, respectivamente.

Aos 23 anos a doente engravidou, sem assistência médica, e teve uma gravidez sem intercorrências com parto eutócico de termo e peso do recém-nascido de 3100g. Após a gravidez manteve ciclos regulares e engravidou novamente passados 3 anos, tendo tido um parto eutócico de termo e sendo o peso do recém-nascido de 3600g.

DISCUSSÃO

Neste contexto, o principal diagnóstico a considerar será o de uma falência ovárica resultante da terapêutica para a LLA, com recuperação da função ovárica, embora tardia.

O sistema endócrino é altamente susceptível a lesão por elevadas doses de quimioterapia ou irradiação corporal total aquando de transplantes de células hematopoéticas durante a infância. Os órgãos endócrinos mais afetados são a glândula tiroideia, a hipófise, as gónadas e as hormonas que suportam o desenvolvimento e a estabilidade do sistema esquelético⁵.

O ovário é particularmente sensível aos efeitos adversos destas terapêuticas pelo número finito de células germinativas após o período fetal⁶. Um estudo prospectivo de Morse *et al* demonstrou que três meses após o início de quimioterapia há um declínio de hormona anti-Mulleriana, independentemente do seu valor aquando do diagnóstico, da idade, da menarca ou do tratamento⁷. A falência ovárica ocorre entre 6 a 12% dos doentes pediátricos submetidos a tratamentos para doenças neoplásicas em geral^{8,9}, mas entre 65 a 84% dos sujeitos a transplante de células hematopoéticas⁵. Os fatores de risco associados ao desenvolvimento de falência ovárica são a idade do diagnóstico (mais frequentes com idade superior a 12 anos); irradiação dos ovários e exposição a ciclofosfamida e procarbazona⁸.

A probabilidade de recuperação da função ovárica varia de acordo com a idade, o agente de quimioterapia e o tipo de irradiação¹⁰⁻¹². Numa série publicada por Sanders, sete anos após o transplante a probabilidade de ter função ovárica normal era de 92% para os doentes submetidos a ciclofosfamida e de 24% para os submetidos a ciclofosfamida e a irradiação corporal total¹¹. Nesta série, o tempo para a recuperação ovárica variou de acordo com o regime terapêutico, entre 0,25 e 3,5 anos após ciclofosfamida e entre 3 a 7 anos após irradiação corporal total¹¹. De modo a detectar a recuperação ovárica recomenda-se a reavaliação periódica da função ovárica nas doentes a fazer terapêutica estrogénica substitutiva. Deve-se repetir esta avaliação a intervalos regulares¹⁰.

As gravidezes de doentes submetidas a transplante medular devem ser consideradas de alto risco, pois estão associadas a complicações como aborto espontâneo, parto pré-termo e fetos com baixo peso¹³.

No caso descrito, a doente foi submetida a transplante medular aos 4 anos e desenvolveu falência ovárica e baixa estatura. Na primeira observação haviam alguns dados que poderiam sugerir um Síndrome de Turner, contudo esta hipótese foi excluída pelo resultado do cariótipo. Neste contexto assumiu-se um quadro de falência ovárica decorrente da terapêutica com citotóxicos e irradiação corporal total aquando do transplante medular e a doente iniciou terapêutica de substituição hormonal. O aumento das dimensões uterinas após a terapêutica de reposição com estrogénios é o esperado nestas situações¹⁴. Quando a doente expressou desejo de fertilidade fez-se reavaliação da função ovárica tendo-se detetado flutuações dos valores de gonadotrofinas e estrogénios que estão descritos em algumas séries publicadas, nomeadamente em doentes

que recuperaram a função ovárica¹⁰. Este parece-nos ser dos casos descritos na literatura em que a recuperação ovárica ocorreu mais tarde, cerca de 20 anos após o transplante. Na literatura estão descritos casos de doentes com recuperação da função gonadal até 8 anos após a terapêutica com fármacos citotóxicos e irradiação corporal necessários ao transplante de medula. Nas séries publicadas por Sanders *et al*¹¹ e por Spinelli *et al*¹⁵ há referência a normal restabelecimento das gónadas até 7 anos após terapêutica. Rahhal e Eugster¹⁶ publicaram um caso em que descrevem recuperação ovárica 8 anos após o transplante. No caso descrito, a idade precoce da exposição à terapêutica para a LLA provavelmente foi o factor que condicionou de forma positiva a recuperação da fertilidade. Por outro lado, salientamos o facto da gravidez ter decorrido sem problemas e de ser um recém nascido de peso normal.

Este caso é muito importante pois revela-nos a possibilidade de recuperação da função ovárica mesmo tardiamente. Neste sentido, é importante alertar as doentes para a possibilidade de engravidar e até para evitar uma gravidez indesejada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lanvin N. Manual of Endocrinology and Metabolism. 4ª Edição. Baltimore MD: Williams & Wilkins. 2009.
2. Melmed S, Polonsky K, Larsen P, Kronenberg H. Williams Textbook of Endocrinology. 12th Edition. Philadelphia. 2011.
3. Ankarberg-lindgren C, Elfving M, Wikland KA, Norjavaara E. Nocturnal Application of Transdermal Estradiol Patches Produces Levels of Estradiol That Mimic Those Seen at the Onset of Spontaneous Puberty in Girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(7):3039–3044.
4. Ankarberg-lindgren C, Kristom B, Norjavaara E. Physiological Estrogen Replacement Therapy for Puberty Induction in Girls: A Clinical Observational Study. *Horm Res Paediatr.* 2014;81:239–244.
5. Dvorak C, Garcia C, Sanders J, Cheng E, Baker K, Pulshipher M e Patick A. NCI, NHLBI/PBMTC First International Conference on Late Effects after Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation: Endocrine Challenges-Thyroid Dysfunction, Growth Impairment, Bone Health, & Reproductive Risks. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2011;17(12):1725–1738.
6. Liu Y, Wu C, Lyu Q, Yang D, Albertini DF, Keefe DL, et al. Germline stem cells and neo-oogenesis in the adult human ovary. *Dev Biol.* 2007;306(1):112–120.
7. Mörse H, Elfving M, Lindgren A, Wölner-Hanssen P, Andersen C, Øra I. Acute onset of ovarian dysfunction in young females after start of cancer treatment. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(4):676–681.
8. Chemaitilly W, Mertens A, Mitby P, Whitton J, Stovall M, Yasui Y, et al. Acute ovarian failure in the childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(5):1723–1728.
9. Stillman R, Schinfeld J, Schiff I, Gelber R, Greenberger J, Larson M, et al. Ovarian failure in long-term survivors of childhood malignancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;139(1):62–66.
10. Thibaud E, Rodríguez-Macias K, Trivin C, Espérou H, Michon J, Brauner R. Ovarian function after bone marrow transplantation during childhood. *Bone Marrow Transplant.* 1998;21(3):287–290.
11. Sanders JE, Buckner CD, Amos D, Levy W, Appelbaum FR, Doney K, et al. Ovarian function following marrow transplantation for aplastic anemia or leukemia. *J Clin Oncol.* 1988;6(5):813–818.
12. Sarafoglou K, Boulad F, Gillio a, Sklar C. Gonadal function after bone marrow transplantation for acute leukemia during childhood. *J Pediatr.* 1997;130(2):210–216.
13. Sanders JE, Hawley J, Levy W, Gooley T, Buckner CD, Deeg HJ, et al. Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood.* 1996;1;87(7):3045–352.
14. Bath LE, Critchley HO, Chambers SE, Anderson R a, Kelnar CJ, Wallace WH. Ovarian and uterine characteristics after total body irradiation in childhood and adolescence: response to sex steroid replacement. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999;106(12):1265–1272.
15. Spinelli S, Chiodi S, Bacigalupo A, Brasca A, Menada MV, Petti AR, Ravera G, Gualandi F, VanLint MT SM. Ovarian recovery after total body irradiation and allogeneic bone marrow transplantation- long-term follow up of 79 females. *Bone Marrow Transplant.* 1994;14(3):373–380.
16. Rahhal S, Eugster E. Unexpected Recovery of Ovarian Function Many Years after Bone Marrow Transplantation. *J Pediatr.* 2008;152:289–290.