

# **Hipogonadismo Hipogonadotrófico na Mulher: A propósito de um caso clínico**

**Vanessa Filipa da Costa Rodrigues**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(mestrado integrado)

Orientador: Doutor Renato Silva Martins

**maio 2021**



## **Dedicatória**

*Quero dedicar esta dissertação aos meus pais, à minha irmã e ao meu namorado, que me apoiaram incondicionalmente ao longo deste percurso de seis anos, e me proporcionaram muito amor, compreensão e confiança para que conseguisse ultrapassar todos os obstáculos desta jornada.*



## Agradecimentos

Num trabalho que configura o encerramento do meu percurso académico, mas que também retrata um dos períodos mais trabalhosos e exigentes que tive até ao dia de hoje, quero deixar o meu profundo e sincero agradecimento a todas as pessoas que de alguma forma tornaram possível a sua realização:

Ao meu orientador, Dr. Renato Martins por todo o apoio, disponibilidade e esclarecimentos que sempre prestou. Agradeço pela sugestão do tema e motivação que me transmitiu para o desenvolvimento do mesmo.

Aos meus pais, que são o meu maior apoio e os meus pilares, pela compreensão, por acreditarem em mim e me encorajarem e incentivarem constantemente, permitindo que me superasse a cada passo. Obrigada por todo o amor, carinho e valores que me transmitiram e por todo o esforço que fizeram e, continuam a fazer para que isto seja possível.

À minha irmã, o meu porto de abrigo, a minha companheira de sempre, a minha confidente, que apesar de ser mais nova me ensina tanto. É a energia em pessoa, que faz com que seja impossível não estar feliz sempre que ela está por perto. Obrigada por demonstrares tantas vezes e de uma forma só tua, o quando gostas de mim e te orgulhas da pessoa que sou.

Ao meu namorado, por me acompanhar desde há 7 anos, pela sua capacidade de me tranquilizar e me deixar feliz só com a tua presença. Por me ter proporcionado dos momentos mais felizes da minha vida, e por me apoiar sempre que precisei. Obrigada pelo amor, carinho, amizade e proteção e que continuemos a caminhar juntos na conquista dos nossos sonhos.

Aos meus avós, padrinhos e restante família, por estarem sempre ao meu lado, pelo carinho e amizade.

Às minhas amigas, algumas desde os primeiros anos de vida, outras desde o liceu, e aquelas que esta faculdade me deu, por toda a amizade, os momentos partilhados e por estarem sempre ao meu lado.

E por fim, à Faculdade Ciências da Saúde por me ter acolhido, nestes últimos seis anos, pela aprendizagem e formação académica que me proporcionou.



## Resumo

**Introdução:** O Hipogonadismo Hipogonadotrófico ainda que raro, é uma das várias etiologias quer de amenorreia primária, quer de amenorreia secundária e caracteriza-se por apresentar diversos fenótipos nas mulheres por ele afetadas. É consequência de doenças congénitas ou adquiridas/funcionais que afetam o hipotálamo e/ou a hipófise. Esta patologia caracteriza-se pela diminuição da concentração sérica de estradiol, associada a baixos níveis séricos das gonadotrofinas: hormona folículo-estimulante e hormona luteinizante. A diminuição das concentrações destas hormonas resulta da falência ou da secreção pulsátil inadequada da hormona libertadora de gonadotrofinas, ou da incapacidade da hipófise anterior responder a este pulso.

**Objetivos:** A presente dissertação tem como objetivo reunir a informação necessária para um bom conhecimento desta doença na mulher, através de uma revisão de literatura e comparação com um caso clínico.

**Métodos:** Análise de artigos publicados entre 1997 e 2020, na *PubMed*, *Medscape* e *Google Scholar*, na língua inglesa ou portuguesa.

**Resultados:** É apresentado um caso clínico de uma mulher de 36 anos, com história de gravidez prévia bem-sucedida, que recorreu à consulta de Infertilidade no Centro Hospitalar e Universitário da Cova da Beira, por quadro de infertilidade e amenorreia secundárias, que após investigação dirigida se diagnosticou com hipogonadismo hipogonadotrófico, no entanto a sua etiologia permanece incerta. À luz da literatura analisada, existe apenas um outro caso sobreponível, existindo escassa informação sobre esta patologia com início na idade adulta em mulheres. Apesar de, uma das principais morbidades ser a infertilidade existem outras repercussões do hipoestrogenismo que determinam grande impacto na saúde da mulher, sendo a maioria destas revertida se for possível o tratamento da condição de base.

**Conclusão:** Em geral, esta entidade clínica acarreta mais consequências na saúde do que as anteriormente consideradas e em determinados casos, como o descrito, é difícil identificar a etiologia por trás desta. É, por esta razão, crucial que sejam desenvolvidas mais investigações nesta área, de forma a ampliar o conhecimento clínico e assim permitir um diagnóstico quer clínico, quer etiológico e um tratamento, com maior precocidade.

## **Palavras-chave**

Hipogonadismo hipogonadotrófico; Hipogonadismo secundário; Défice de GnRH; Amenorreia Secundária.

## Abstract

**Introduction:** Hypogonadotropic Hypogonadism, although rare, is one of several etiologies, either of primary amenorrhea and secondary amenorrhea, and it is characterized by exhibiting several phenotypes in the women affected by it. It is a consequence of congenital or acquired/functional diseases that affect the hypothalamus and/or the pituitary gland. This pathology is characterized by a decrease in the serum concentration of estradiol, associated with low serum levels of gonadotropins: follicle stimulating hormone and luteinizing hormone. The decrease in the concentrations of these hormones results from the failure or inadequate pulsatile secretion of the gonadotropin-releasing hormone, or the inability of the anterior pituitary to respond to this pulse.

**Objectives:** This dissertation aims to gather the necessary information for a good understanding of this disease in women, through a literature review and comparison with a clinical case.

**Methods:** Analysis of articles published between 1997 and 2020, in PubMed, Medscape and Google Scholar, in English or Portuguese.

**Results:** It is reported a clinical case of a 36-year-old woman with a history of a successful previous pregnancy, who was referred to the Infertility Department at *Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira*, due to secondary infertility and amenorrhea, and after a directed investigation, she was diagnosed with hypogonadotropic hypogonadism. However, its etiology remains uncertain. In the light of the literature analyzed, there is only one other similar case, and it was verified that there is scarce information about this pathology, with its beginning during the adulthood in women. Although one of the main morbidities is infertility, there are other repercussions of hypoestrogenism that have a major impact on the women's health, most of which can be reversed when the underlying condition is treated.

**Conclusion:** In general, this clinical entity entails more health consequences than those previously considered, and in certain cases, as described, it is difficult to identify the etiology behind it. It is therefore, crucial, that further research is developed in this area, in order to broaden the clinical knowledge, and thus allow an early diagnosis and treatment.

## **Keywords**

Hypogonadotropic hypogonadism; Secondary hypogonadism; Deficiency of GnRH;  
Secondary amenorrhea.

# Índice

Dedicatória .....	iii
Agradecimentos .....	v
Resumo .....	vii
Abstract.....	ix
Lista de Tabelas .....	xiii
Lista de Acrónimos .....	xv
1. Introdução.....	1
2. Metodologia.....	3
3. Resultados .....	4
3.1. Fisiologia .....	4
3.2 Etiologia.....	5
3.2.1 Causas congénitas .....	5
3.2.1 Causas adquiridas .....	8
3.3. Apresentação clínica .....	10
3.4. Diagnóstico .....	12
3.5. Tratamento .....	14
3.6. Repercussões na saúde da mulher .....	17
4. Descrição do caso clínico .....	19
5. Discussão do caso clínico.....	22
6. Conclusão .....	24
7. Bibliografia .....	26
Anexos .....	30



## **Lista de Tabelas**

Tabela 1 – Causas genéticas do hipogonadismo hipogonadotrófico

6



## Lista de Acrónimos

ACCP	Atraso Constitucional do Crescimento e da Puberdade
AFC	<i>Antral Follicle Counts</i> (contagem de folículos antrais)
AHF	Amenorreia Hipotalâmica Funcional
AMH	<i>Anti-Mullerian Hormone</i> (hormona anti-mulleriana)
$\beta$ -hCG	<i><math>\beta</math>-Subunit of Human Chorionic Gonadotropin</i> (subunidade $\beta$ da gonadotrofina coriônica humana)
BiRADs	<i>Breast Imaging-Reporting and Data System</i>
CHARGE	<i>Colobomata, Heart Anomalies, Choanal Atresia, Retardation, Genital and Ear anomalies</i>
CHD7	<i>Chromodomain-Helicase-DNA-binding protein 7 gene</i>
CHUCB	Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira
CRH	<i>Corticotropin-Releasing Hormone</i> (hormona libertadora de corticotrofina)
DEXA	<i>Dual-Energy X-ray Absortimetry</i> (densitometria óssea de dupla energia)
DMO	Densidade Mineral Óssea
FGF8	<i>Fibroblast Growth Factor 8 gene</i>
FGFR1	<i>Fibroblast Growth Factor Receptor 1 gene</i>
FSH	<i>Follicle Stimulating Hormone</i> (Hormona folículo-estimulante)
GnRH	<i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i> (Hormona libertadora de gonadotrofinas)
GNRH1	<i>Gonadotropin Releasing Hormone 1 gene</i> (gene da hormona libertadora de gonadotrofinas)
GnRHR	<i>Gonadotropin Releasing Hormone Receptor</i> (recetor da hormona libertadora de gonadotrofinas)
GNRHR	<i>Gonadotropin Releasing Hormone Receptor 1 gene</i>
hCG	<i>Human Chorionic Gonadotropin</i> (gonadotrofina coriônica humana)
HH	Hipogonadismo Hipogonadotrófico
HHA	Hipogonadismo Hipogonadotrófico Adquirido
HHC	Hipogonadismo Hipogonadotrófico Congénito
HHG	Hipotálamo-hipófise-gónadas
HHI	Hipogonadismo Hipogonadotrófico Idiopático
HHIn	Hipogonadismo Hipogonadotrófico Idiopático normósmico

hMG	<i>Human Menopausal Gonadotropin</i> (gonadotrofina menopáusic humana)
HSS	Histerossonossalpingografia
IGF-1	<i>Insuline-Like Growth Factor 1</i> (fator de crescimento semelhante à insulina 1)
IU	Inseminação Intrauterina
IMC	Índice de Massa Corporal
KAL1	<i>Kallmann 1 gene</i>
KISS1	<i>Kisspeptin 1 gene</i>
KISS1R	<i>Kisspeptin 1 Receptor gene</i>
LH	<i>Luteinizing Hormone</i> (hormona luteinizante)
OMS	Organização Mundial da Saúde
PMA	Procriação Medicamente Assistida
PROK2	<i>Prokineticin 2 gene</i>
PROKR2	<i>Prokineticin Receptor 2 gene</i>
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SAAF	Síndrome de Anticorpos Anti-Fosfolipídicos
SDHEA	Dehidroepiandrosterona
SK	Síndrome de Kallmann
SNC	Sistema Nervoso Central
TAC3	<i>Tachykinin 3 gene</i>
TACR3	<i>Tachykinin 3 Receptor gene</i>
TC-CE	Tomografia Computorizada Cranioencefálica
TSH	<i>Thyroid-Stimulating Hormone</i> (hormona estimuladora da tiroide)
TZ	Teratozoospermia

## 1. Introdução

O eixo hipotálamo-hipófise-gónadas (HHG) apresenta um papel crucial para o correto desenvolvimento e maturação do sistema reprodutor. O ponto chave para o bom funcionamento deste eixo é a periodicidade e amplitude da secreção pulsátil da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH), que é imprescindível para que ocorra estimulação ótima dos gonadotrofos hipofisários, permitindo assim, a secreção adequada de gonadotrofinas, uma vez que este gerador de pulsatilidade é o regulador com maior importância na puberdade (1,2).

É de notar, que alterações em qualquer um dos níveis do eixo conduzem ao desenvolvimento de hipogonadismo, que pode ser classificado como hipogonadotrófico ou hipergonadotrófico (1,3), consoante as anormalidades ocorram no hipotálamo/hipófise ou nas gónadas, respetivamente. O hipogonadismo acarreta várias morbidades nos indivíduos afetados, sendo a principal, o desenvolvimento de infertilidade (3,4), que no caso das mulheres advém da anovulação (5,6), a qual é responsável por cerca de 21% das causas de infertilidade no sexo feminino. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a infertilidade define-se como sendo a incapacidade para alcançar a gravidez depois de 12 meses, ou mais, de relações sexuais regulares, na ausência de uso de métodos contraceptivos (7). A OMS delimita a etiologia da anovulação em três grupos distintos: o Grupo 1, diz respeito ao hipoestrogenismo hipogonadotrófico, onde estão incluídas cerca de 5 a 10 % das mulheres com amenorreia por anovulação (8); o Grupo 2, corresponde ao normoestrogenismo normogonadotrófico; e, por fim, o Grupo 3 equivale ao hipoestrogenismo hipergonadotrófico, este último representando a forma de hipogonadismo mais prevalente na idade adulta (1).

O hipogonadismo hipogonadotrófico (HH) ou hipogonadismo secundário caracteriza-se por uma disfunção hipotalâmica, que induz uma diminuição da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH), mas também por alterações hipofisárias e, que está associada a níveis séricos diminuídos da hormona luteinizante (LH) e da hormona foliculo-estimulante (FSH), os quais determinam concentrações circulantes reduzidas dos esteroides sexuais (estradiol e testosterona)(1,2,9–11). O HH é uma patologia rara e até ao momento não foi descrita nenhuma predileção racial (3).

As causas mais frequentemente associadas ao desenvolvimento do HH são as adquiridas, no entanto, este pode estar associado a um conjunto de alterações congénitas (2,11). No que concerne a esse conjunto, nesta dissertação serão apenas abordadas as formas

congénitas do hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático (HHI). O HHI é definido como a deficiente secreção de gonadotrofinas e hormonas sexuais, na ausência de alterações anatómicas ou funcionais do eixo HHG (2). É comum ser dividido essencialmente em dois grupos: hipogonadismo associado a anosmia e/ou hiposmia, ou hipogonadismo sem alterações no sentido do olfato. O primeiro é também designado de Síndrome de Kallmann (SK) e o segundo, de hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático normósmico (HHIn). Em termos de proporções, a SK é responsável por cerca de 2/3 dos casos, enquanto o HHIn cumpre apenas 1/3 destes (1). Sabe-se que o HHI é 2 a 5 vezes menos frequente no sexo feminino comparativamente ao masculino (2), sendo a sua incidência em mulheres de, aproximadamente, 1:50000 (12,13).

No que diz respeito às causas adquiridas, são vários os distúrbios/patologias estruturais ou funcionais associados(as) ao desenvolvimento de HH, os quais serão descritos no corpo da dissertação. Fazem parte destes, as formas funcionais que são uma causa frequente de infertilidade feminina adquirida e apresentam-se normalmente com amenorreia secundária (5,14). A amenorreia secundária define-se como a ausência de menstruação durante um período mínimo de 3 meses e está presente em aproximadamente 3-5% das mulheres adultas (5,14).

O interesse e as vantagens do conhecimento desta patologia passam pelo facto de que, a mesma, tem repercussões bastante importantes na saúde global da mulher (5,14). Deste modo, quanto mais familiarizados os profissionais de saúde estiverem no que concerne a este distúrbio, ainda que seja raro, mais precoce será o seu diagnóstico e como tal mais cedo será instituído o tratamento adequado, evitando ou reduzindo o impacto desta condição na qualidade de vida das mulheres afetadas. Por conseguinte, a presente dissertação tem como objetivo reunir o conhecimento existente nas várias vertentes deste tema, de forma a permitir um adequado conhecimento do HH na mulher e a melhorar o seu acompanhamento, através de uma revisão de literatura e comparação com um caso clínico. A mesma encontra-se estruturada conforme se descreve em seguida: o item 2 inclui a metodologia; o item 3 corresponde à apresentação dos conceitos fundamentais e das relações existentes, para a compreensão do tema da dissertação; o item 4 apresenta a descrição do caso clínico, onde se expõem os dados recolhidos; o item 5 promove a discussão do caso clínico à luz dos conceitos apresentados no item 3; o item 6 apresenta as conclusões do presente estudo, assim como sugestões para investigações futuras.

## 2. Metodologia

No que concerne à realização desta dissertação, a informação foi recolhida entre outubro de 2020 e março de 2021, através de uma pesquisa na base de dados *Pubmed*®, *Medscape* e *Google Scholar*. Foram considerados artigos publicados em inglês e português, entre 1997 e 2020. As palavras-chave utilizadas foram: “Hypogonadotropic hypogonadism”, “deficiency of GnRH”, “secondary hipogonadism”, “secondary amenorrhea”.

Relativamente ao caso clínico apresentado, este foi descrito com recurso aos dados do processo clínico da paciente, e para a utilização dos mesmos foi obtido o parecer favorável da Comissão de Ética para a Saúde do CHUCB (anexo 1), após solicitado consentimento informado.

## 3. Resultados

### 3.1. Fisiologia

Como referido anteriormente, os eventos relacionados com a vida reprodutiva feminina, de que é exemplo o início da puberdade, bem como a regulação dos ciclos menstruais, dependem do funcionamento intacto do eixo HHG, em que o elemento fundamental é a secreção pulsátil da GnRH (15). Enquanto que nos homens adultos estes pulsos sucedem a cada 2 horas, no sexo feminino o esquema de pulsatilidade é bem mais complexo, variando de acordo com o momento reprodutivo em que se encontram e da fase do ciclo ovulatório (9,15). A síntese e a secreção de gonadotrofinas são reguladas pela frequência com que são gerados os pulsos (2,15). Por conseguinte, aqueles pulsos cuja frequência é baixa (a cada 2-3h), induzem a libertação da FSH através do aumento da expressão do gene FSH- $\beta$  e, em contrapartida, quando a frequência é maior (a cada 1-1.5h) ocorre expressão do gene LH- $\beta$ , que em última instância leva à secreção da LH (1,2,15). É de focar ainda a necessidade da estimulação pulsátil pela GnRH para que o seu recetor (GnRHR) nas células secretoras de gonadotrofinas (gonadotrofos) seja ativado (2,15). Não obstante, também se constata que caso a frequência dos pulsos seja, ou demasiado frequente e contínua, ou demasiado baixa, os níveis séricos de gonadotrofinas serão diminuídos (2).

Os neurónios produtores de GnRH são células neuroendócrinas que estão distribuídas como uma rede difusa (16) no núcleo arqueado do hipotálamo. Todavia, desenvolvem-se na placa olfativa e só por volta da 6<sup>a</sup> semana e meia de desenvolvimento embrionário é que iniciam a migração ao longo do nervo olfatório, através da placa cribiforme para o prosencéfalo, alcançando por fim a sua localização final no núcleo arqueado, em torno da 13<sup>a</sup> e a 16<sup>a</sup> semanas de gestação (9,11,15,17,18). Este desenvolvimento atípico demonstra a existência de uma relação estreita entre estes neurónios e o sistema olfativo (15,19).

A secreção pulsátil de GnRH inicia-se apenas a partir da 16<sup>a</sup> semana de gestação, dado que os neurónios produtores de GnRH enquanto se encontram no processo de migração não contêm vesículas secretoras (17). A sua secreção é mantida durante toda a gestação, diminuindo mais tarde, em torno dos 6 meses de idade no sexo masculino, ao passo que no sexo feminino esta diminuição se verifica por volta dos 1 a 2 anos de idade (11,17). Esta fase é denominada de mini-puberdade, uma vez que existe uma concentração significativa de gonadotrofinas em circulação, com a subsequente produção de esteroides sexuais, ainda que não exista gametogénese como na puberdade propriamente dita (15,18,19).

O período da infância, segue-se à mini-puberdade e, é assinalado por uma secreção de baixa amplitude e pulsatilidade de GnRH e por quiescência gonadal (9,11,15,19). O início da puberdade caracteriza-se pela reativação do eixo reprodutivo, começando predominantemente com o aumento da amplitude da LH durante o sono e subida subsequente dos níveis de esteroides sexuais, mantendo os níveis pré-púberes ao longo do dia (11). Em concordância com a progressão da puberdade, a libertação das gonadotrofinas passa a acontecer também durante o dia, com a finalidade de completar o desenvolvimento do sistema reprodutor (11,15,17), uma vez que este período é responsável pelo crescimento das gónadas, pela esteroidogénese e pela gametogénese, os quais por sua vez, culminam no desenvolvimento das características sexuais secundárias e levam, por fim, ao atingimento da fertilidade.

Entre a infinidade de sinais centrais e periféricos como hormonas, neurotransmissores e neuropeptídeos (9) que foram implicados na regulação da atividade das células que secretam GnRH (15), foi recentemente descoberto que a kisspeptina (um secretagogo potente da GnRH) é o principal regulador dessa secreção e, por esta razão, desempenha um papel chave na iniciação da secreção de GnRH durante a puberdade (6,15,19,20). Estudos que verificaram a presença de níveis reduzidos de secreção de kisspeptina durante a quiescência juvenil, corroboram a sua importância no controlo do mecanismo que gera os pulsos de GnRH (15).

## **3.2 Etiologia**

### **3.2.1 Causas congénitas**

O hipogonadismo hipogonadotrófico congénito (HHC) não é tão comum como o HH por causas adquiridas (21), ainda assim, a etiologia congénita tem um peso considerável nesta patologia. O HHC é geneticamente heterogéneo, incluindo casos familiares e esporádicos (18).

No que concerne a este conjunto de distúrbios, as formas congénitas são normalmente distribuídas em dois grupos, consoante o acometimento ou não do sentido do olfato – na presença de anosmia e/ou hiposmia associada ao HH, denomina-se Síndrome de Kallmann (SK) e corresponde a 2/3 dos casos; se o sentido do olfato estiver intacto define-se HH normósmico isolado (HHIn)(1). Os casos de SK têm maior tendência para serem esporádicos e, em contrapartida, os casos de HHIn estão mais associados a formas familiares (22).

Até ao momento, são conhecidas apenas 30% das bases genéticas para o HHI (13) e, conforme anteriormente exposto, é um distúrbio mais prevalente no sexo masculino, o que se traduz num número bastante reduzido de estudos anteriores sobre esta patologia em mulheres (2,13,17).

Anteriormente, a deficiência de GnRH, a qual é transmitida por hereditariedade autossómica dominante, autossómica recessiva ou ligada ao cromossoma X, era considerada um distúrbio monogénico. Recentemente, em 2007, foi desenvolvida uma investigação (23), onde foi analisada a existência de penetrância incompleta associada à expressividade variável em membros da mesma família com HHC, que tinham as mesmas mutações e foi proposto um modelo de oligogenicidade, que assenta na interação de 2 ou mais loci, como explicação para as variações de fenótipo. Estes resultados são também reconhecidos em diversos outros estudos que obtêm conclusões similares, esclarecendo que este fenómeno é explicado pela existência de interações oligogénicas e interações entre a genética e fatores ambientais (15,19,24).

Apesar da maioria dos casos ainda não ter a base molecular conhecida (9,11), em seguida serão descritos na tabela 1, alguns dos genes mais comumente associados a esta patologia. Os defeitos no gene KAL1, atualmente renomeado de ANOS1, foram os primeiros reportados, em 1991, como causa da deficiência de GnRH, associados à SK (11). É de ressaltar ainda, que apesar de se poder considerar óbvia, a relação da mutação no gene que codifica a GnRH (GNRH1) como causa do HHI, a verdade é que a mutação neste gene só foi ultimamente identificada, em 2009, numa investigação (25), em que demonstraram a sua presença em apenas um doente com HHIn, de 310 doentes que fizeram parte do estudo. Assim, apesar de ter sido reconhecida a sua relação com o HHIn, as alterações neste gene configuram uma causa rara desta patologia.

Tabela 1. Causas genéticas do hipogonadismo hipogonadotrófico. (18,24)

Gene	Locus	Fenótipo associado à perda de função	Hereditariedade
Genes envolvidos na migração dos neurónios GnRH			
KAL1 ou ANOS1	Xp22.3	Codifica a anosmina-1, uma proteína da matriz extracelular, que demonstrou ser essencial para a migração dos neurónios olfativos e dos neurónios secretores de GnRH. Este gene está também presente noutros tecidos, o que justifica as alterações associadas ao Síndrome de Kallmann (ligada ao X): frequentemente relacionado com a presença de agenesia renal unilateral e de movimentos em espelho (9,27).	Recessiva ligada ao X (19)

Hipogonadismo Hipogonadotrófico na Mulher: a propósito de um caso clínico

CHD7	8q12	É o gene que se encontra mutado na síndrome de CHARGE (coloboma; anomalias cardíacas; atresia das coanas; atraso no desenvolvimento e/ou no crescimento; anomalias genitais e/ou urinárias; e anomalias no ouvido e/ou surdez) (19,27). Está associado ao HHIn e também à SK (19,26).	Autossômica dominante (19)
FGFR-1	8p11.2	Controla a migração, o destino final específico e a sobrevivência dos neurónios produtores de GnRH (28). As mutações neste gene, podem ter ou não afetação das células olfativas e por isso estão associadas quer ao desenvolvimento de HHIn, quer à SK (19,26). Outras alterações como, a fenda palatina, anomalias ósseas e dentárias podem ser encontradas (18).	Autossômica dominante (19)
FGF8	10q24.3	Codifica o ligando do recetor FGFR-1 e por isso mutações neste gene culminam em HHIn ou SK (26). Podem ainda manifestar-se com: fenda palatina/labial, e anomalias ósseas (18).	Autossômica dominante (19)
PROK2/ PROKR2	3p13/ 20p12.3	Semelhantes às mutações no gene FGFR1, podem estar associados quer à SK, quer ao HHIn (11,26,28). Estes doentes apresentam uma considerável variabilidade fenotípica (27). Podem apresentar outros sintomas como: displasia fibrosa, sincinesia e epilepsia (27).	Autossômico recessivo ou dominante (19)
<b>Defeitos na síntese e na secreção de GnRH</b>			
KISS1/ KISS1R (GPR54)	1q32/ 19p13.3	Codificam a kisspeptina e o seu recetor. A kisspeptina é uma proteína que é secretada por neurónios hipotalâmicos e constatou-se que a via de sinalização desta, tem uma ação essencial no período da puberdade e na fertilidade, tratando-se de um potente regulador positivo da secreção de GnRH (5,6,15,27). O feedback exercido pelos esteroides sexuais na libertação de GnRH, é exercido por meio desta via (2,5). As mutações nestes genes determinam o desenvolvimento de HHIn (15,19,24).	Autossômico recessivo (19)
TAC3/ TACR3	12q13.3/ 4q24	Codifica a neurocinina B (NKB) e o seu recetor, regula a secreção e homeostase dos neurónios produtores de GnRH (15,27). Os defeitos nestes genes estão associados ao HHIn. Nas mutações no TACR3, é frequente a presença de micropénis e criptorquidismo nos rapazes afetados, evidenciando a importância deste gene tanto no início da infância, como na puberdade (15,27). Sublinha-se que estes defeitos genéticos estão associados a altas taxas de reversibilidade do HHI (19,27).	Autossômico recessivo (19)
<b>Resistência à ação da GnRH</b>			
GNRHR	4q13.2	As mutações estão dispersas por todo o gene e correspondem a 40-50% dos casos familiares de HHIn e a 17% dos casos esporádicos de HHIn (27,29). Os doentes com estas alterações genéticas manifestam um amplo espectro de fenótipos (29-31).	Autossômico recessivo (19)

Num estudo interessante (32) foi analisada a distribuição das mutações genéticas que estão associadas às formas hereditárias do HHIn em 22 famílias, com mais do que um membro afetado e foi constatado que:  $\frac{3}{4}$  das famílias expressavam mutações em cinco genes, que foram anteriormente associados às formas familiares (27,30) (GNRHR, TACR3, TAC3, KISS1R e KISS1); e que as duas mutações genéticas mais comuns nos casos familiares são: o GNRHR e o TACR3, os quais estavam presentes em cerca de 32% e 27% das famílias, respetivamente. Por esta razão, os autores deste estudo, defendem que sempre que existe suspeita de HHIn, estes dois genes devem ser os primeiros a serem analisados.

### 3.2.1 Causas adquiridas

O hipogonadismo hipogonadotrófico adquirido (HHA) pode ser consequência de qualquer processo patológico, quer estrutural, ou funcional, que afete o eixo hipotálamo-hipófise, através da supressão da secreção da GnRH (2,20). As causas adquiridas, na generalidade das situações, têm origem na idade adulta (33) e a maioria dos doentes afetados evidencia deficiências em múltiplas hormonas hipofisárias (26).

A título exemplificativo seguem-se algumas das alterações estruturais descritas como etiologia do HH:

- Doenças infiltrativas, tais como, a sarcoidose, a histiocitose de células de Langerhans, a hipofisite linfocítica (2,9,34) e a hemocromatose. A hemocromatose é a doença que está mais associada ao défice isolado de gonadotrofinas (33) e o mecanismo pelo qual desencadeia HH é, por haver deposição seletiva do ferro nos gonadotrofos, com subsequente destruição destes (34,35). Todavia, esta etiologia não é tão comum na mulher em idade fértil, uma vez que a sua deleção nas menstruações, previne a acumulação de níveis aumentados deste ião (34).
- Tumores do SNC e lesões ocupantes de espaço podem induzir alterações na circulação portal hipotálamo-hipofisária e na secreção hipotalâmica de GnRH, sendo os mais comuns, os adenomas hipofisários e os craniofaringiomas, porém, existem outros tumores cerebrais, como o tumor das células germinativas e os meningiomas, que também podem estar envolvidos (2,9,34). É comum nestas etiologias existir alteração de outras hormonas hipofisárias, para além das gonadotrofinas (2).
- Trauma cerebral pode acarretar défices singulares ou de múltiplas hormonas hipofisárias em  $\frac{2}{3}$  dos casos e destes, os eixos mais vulgarmente afetados são o hipotálamo-hipófise-ovário e o eixo da hormona do crescimento (2,9,34).

- Terapias com uso de radiação a nível cerebral para tratamento de tumores do SNC ou de leucemias, podem provocar alterações na secreção da GnRH, dado que os neurónios hipotalâmicos são mais radiosensíveis, do que as células da hipófise (11,34).
- Hipofisectomia ou outros procedimentos cirúrgicos suscetíveis de provocar danos na hipófise (9).
- Apoplexia hipofisária, que pode ser desencadeada por uma hemorragia súbita e de larga extensão ao nível da hipófise, ou provocada por trauma (11,20).

No que diz respeito às formas funcionais, as mesmas caracterizam-se por um defeito transitório na secreção da GnRH, na ausência de uma causa anatómica e são consideradas tipicamente reversíveis (9). Neste grupo existe uma enorme diversidade de patologias sistémicas, de que são exemplo:

- Amenorreia hipotalâmica, a qual é uma causa comum de HH funcional em mulheres (13), que está relacionada com a supressão do eixo HHG e inibição da secreção pulsátil de GnRH, em resposta a alterações significativas de peso, à prática exagerada de exercício físico ou ao stress excessivo (por exemplo: anorexia nervosa e stress emocional severo) (9,13,26,34,36).
- Patologia tiroideia: tanto o hipertiroidismo, como o hipotiroidismo, podem acometer o eixo HHG (26). O hipotiroidismo pode estar associado à redução da sensibilidade dos gonadotrofos à GnRH (26). Por outro lado, as mulheres que sofrem de hipertiroidismo, normalmente desenvolvem ciclos anovulatórios, que se traduzem na evolução para a infertilidade (34).
- Síndrome de Cushing é uma das etiologias possíveis, visto que o cortisol tem ação direta depressora na frequência do pulso de LH induzida pela GnRH e, desta forma, doenças ou fármacos que produzam hipercortisolismo podem resultar em HH (9,34).
- A hiperprolactinemia determinada pela presença de um prolactinoma, ou pelo uso de medicações que interferem com o sistema dopaminérgico, é das formas mais frequentes de HH de causas adquiridas, dado que a prolactina exerce uma função inibitória na libertação pulsátil da GnRH (2,9,26,34).
- Outras doenças endócrinas como: obesidade mórbida e diabetes mellitus tipo II (3).
- Determinadas medicações, tais como: agonistas/antagonistas da GnRH, quimioterápicos, opioides, glicocorticoides e psicotrópicos; podem induzir a supressão, ainda que reversível dos níveis séricos das hormonas sexuais (2,34).

Ainda no que diz respeito à amenorreia hipotalâmica funcional (AHF), é de referir que, a seguir à gravidez, esta é uma das causas mais comuns de amenorreia secundária na mulher em idade fértil, correspondendo a cerca de 20 a 35% dos casos (5). Um aspeto particular da AHF e que pode ter um efeito causal nesta, é a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, associado ao stress, com aumento da CRH e consequente aumento dos níveis de cortisol que, por sua vez, tal como já antes mencionado, induzem a diminuição do pulso de GnRH (5,37). Eventualmente, pode ainda estar relacionada com secreção anormal de outras hormonas hipofisárias, níveis séricos baixos de insulina e de IGF-1, e aumento da sensibilidade à insulina (5). O facto da perda excessiva de peso, dos distúrbios alimentares e do stress quer físico, quer mental, não provocarem amenorreia em todas as mulheres afetadas, conduziu à conclusão da existência de suscetibilidade destas, tendo mais tarde sido identificada uma predisposição genética para a AHF, ao se verificarem variantes raras em genes que estão associados ao HHI (11,28). A deficiência de leptina, que é uma hormona que estimula o sistema reprodutivo endócrino e que regula a função neuronal de GnRH (19), foi indicada como um fator essencial para o surgimento da AHF (14), uma vez que esta hormona, assim como a noradrenalina, estimula a secreção da GnRH (1). Para além da leptina e da CRH, outras substâncias (5) foram implicadas na etiologia da AHF, tais como: a kisspeptina, o neuropéptido Y, a grelina, a  $\beta$ -endorfina e a alopregnalona.

### **3.3. Apresentação clínica**

As diferentes apresentações clínicas dependem do momento em que o HH teve início (adquirida vs. congénita), da severidade das alterações/defeitos (parcial vs. completo) e da sua duração (funcional vs. permanente) (9,11). Para além disso, dentro da mesma causa, nomeadamente no que diz respeito às causas congénitas, indivíduos com as mesmas alterações genéticas podem demonstrar espectros fenotípicos completamente diferentes (9).

O hipoestrogenismo profundo é responsável pela presença de amenorreia e pela ausência de ovulação, a qual por sua vez causa a infertilidade (5). Estas, associadas às alterações no desenvolvimento das características sexuais secundárias são as principais manifestações clínicas da mulher com HH.

O HHC é caracterizado, na maioria das vezes, pela ausência do desenvolvimento pubertário ou pelo desenvolvimento incompleto (2), com amenorreia primária, e características sexuais secundárias ausentes ou pobremente desenvolvidas (9), de que é exemplo, o

desenvolvimento mamário, que pode ser altamente variável, encontrando-se presente na maioria dos casos (21). O aspeto eunucoide (membros longos em comparação com o tronco) é uma manifestação masculina, quando o HH surge na fase pré-púbere, que resulta da ausência do encerramento epifisário dos ossos longos, uma vez que este depende da ação da testosterona (2). Apesar de, em alguns casos, no sexo masculino, sobretudo quando existe história familiar, poderem estar presentes alterações à nascença, como criptorquidismo e micropénis (9,11), no sexo feminino não existem achados físicos específicos ao nascimento (13,26). Para além destas alterações, como já acima mencionado, a anosmia e/ou hiposmia, são manifestações características nos doentes com SK (9) e podem existir também malformações renais ou agenesia renal (2). As restantes anormalidades associadas aos diferentes genes afetados foram descritas anteriormente na Tabela 1.

Nos casos de HHI, existe uma maturação adrenal normal e, por esta razão, os androgénios por esta produzidos, podem permitir um normal crescimento dos pelos púbicos e axilares (2). Assim, estas doentes evidenciam espectros que variam entre a ausência da adrenarca e o seu desenvolvimento normal (2,13,21). Num estudo de 2017 (13), constatou-se que cerca de 50% das mulheres com HHI detinha algum grau de desenvolvimento de características sexuais secundárias: 51% tinham algum nível de pubarca espontânea; 46% apresentavam telarca espontânea; 4,3% experienciaram 1 a 2 menstruações, que só depois evoluíram para amenorreia. Em contraste, um estudo anterior, em 2011 (22), identificou que 88% das mulheres apresentavam um desenvolvimento de pubarca normal e que 10% manifestaram 1 a 2 menstruações antes de desenvolverem amenorreia. Outros estudos revelaram que existe enorme variedade de fenótipos no que concerne à presença de telarca e pubarca, nestas mulheres e que, o seu desenvolvimento pode ser praticamente normal (13).

Nas situações em que o HH tem início na idade adulta (relacionado maioritariamente com as formas adquiridas), as mulheres afetadas exibem um desenvolvimento normal das características sexuais secundárias, associado a: amenorreia secundária; diminuição da libido; infertilidade; e diminuição da densidade mineral óssea (DMO) (9,26). Em determinadas causas adquiridas, existem outras alterações associadas ao HH, tais como: a hiperprolactinemia, que pode ter associada a presença de galactorreia e hirsutismo (3,11); a existência de um IMC reduzido, défice nutricional severo, alterações características de distúrbios alimentares ou, até mesmo presença de sofrimento psicológico, podem ser manifestações da AHF (28); nos craniofaringiomas, o HH pode-se apresentar em simultâneo com défices do campo visual, atraso no crescimento e diabetes insípida (11); na

Síndrome de Cushing, a mulher pode desenvolver acne, hirsutismo, obesidade do tronco, entre outros (3).

As mulheres que sofrem de HH possuem: ovários de dimensões reduzidas, os quais por vezes não são visíveis ecograficamente (5,13,21) e que, raramente, possuem folículos maduros (17); tamanho diminuído do útero e supressão da ciclicidade endometrial, com permanência na fase inicial proliferativa com espessura fina (5,13); atrofia e secura da mucosa vaginal e da vulva que, por sua vez, afetam a sua função sexual, com o surgimento de dispareunia (8).

### **3.4. Diagnóstico**

O diagnóstico do HH na mulher é feito através da quantificação das concentrações séricas reduzidas de estradiol, na presença de níveis diminuídos ou anormalmente normais de FSH e de LH (9), associados clinicamente, à existência de amenorreia. Em todas as mulheres que se apresentem com amenorreia, deve ser sempre excluída a gravidez, através da medição dos níveis de  $\beta$ -hCG (34). Após a confirmação do diagnóstico de HH, deve ser investigada a sua etiologia, tal como é descrito em seguida.

A pesquisa de alterações deve ser iniciada pelo exame físico detalhado, com avaliação do desenvolvimento das características sexuais secundárias, através dos estadios de Tanner (2). Nas mulheres com hipogonadismo, deve ser realizada uma ecografia endovaginal, de forma a avaliar o sistema reprodutivo feminino (os achados característicos do HH, foram mencionados na subsecção “apresentação clínica”) (17).

É importante distinguir o HH que surge em consequência da disfunção hipotalâmica e aquele que é subsequente a doenças hipofisárias. Para esse efeito, usa-se o teste de estimulação de GnRH, com administração de GnRH exógeno – se ocorrer resposta com secreção de gonadotrofinas, confirma-se a etiologia hipotalâmica (5,9).

O diagnóstico de HHC/HHI, geralmente não é feito antes da idade expectável para o início da puberdade (9,19), dado que a maioria das pacientes não apresenta outras alterações, para além das relacionadas com o período pubertário, que permitam suspeitar desta patologia (13). Apesar da SK ser quase exclusivamente retratada em rapazes, existem casos descritos no sexo feminino e nestas, o diagnóstico pode ser feito precocemente, na medida em que a presença de defeitos olfativos pode suscitar a sua suspeição (13,22). Para avaliação destes défices, são realizados testes de olfato, ou pode-se recorrer à ressonância magnética (RMN) para verificar a existência de alterações nos bulbos olfatórios ou a sua

ausência, no entanto, deve-se recorrer apenas à RMN, se porventura a criança for demasiado nova para ser submetida aos testes de olfato (9). Na SK, deve ser realizada uma ecografia renal, de forma a avaliar a presença de alterações renais (2). Como o HHI resulta de alterações ao nível de vários genes, deve ser avaliado o cariótipo e realizado um estudo genético mais detalhado nos doentes em que se suspeita desta etiologia e, para além disso, deve ser questionada a presença de história familiar (2).

No que respeita ao HH despoletado na idade adulta, quando este se relaciona com patologias estruturais adquiridas, as alterações nos níveis de gonadotrofinas não são, na grande maioria dos casos isoladas e, como tal, pode ser presumido o seu diagnóstico quando existem anormalidades em múltiplas hormonas hipofisárias (9), com necessidade de confirmação, através de exames de imagem (5) como: a tomografia computadorizada cranioencefálica (TC-CE) ou a RMN. Para investigação de outras formas adquiridas, deve-se: avaliar o ferro sérico e a capacidade total de ligação do ferro, para excluir hemocromatose (20,35); quantificar os níveis de prolactina (1,2,34), de cortisol (3), de TSH e hormonas tiroideias (34), para excluir hiperprolactinemia, hipercortisolismo, e patologia da tiroide, respetivamente; questionar a doente se tem história de trauma cranioencefálico; e interrogar sobre o uso de medicações que estão envolvidas na patogenia do HH. Por fim, para se estabelecer o diagnóstico de AHF (5) é preciso eliminar todas as etiologias referidas anteriormente, uma vez que este se trata de um diagnóstico de exclusão (34) e, deve ser pesquisada a presença de distúrbios alimentares (nomeadamente, anorexia nervosa), de atividade física excessiva ou de condições associadas a elevado stress psicológico e/ou emocional (2,5).

Quando o HH tem início na idade adulta, e foram excluídas doenças endócrinas, tumores do SNC, outras anormalidades estruturais e não existe evidência de alterações funcionais, tais como: níveis de stress elevados; distúrbios alimentares; ou prática excessiva de exercício físico, pode ser feito o diagnóstico de HHIn de início na idade adulta (9,11,12). Este já foi previamente relatado em homens (17,33,38) e, num estudo de 2007 (39), foi apontada a possível existência de um processo autoimune, com produção de anticorpos direcionados contra as gonadotrofinas ou contra os gonadotrofos. No entanto, até ao momento, os casos existentes na literatura que foram descritos em mulheres, analisam doentes que manifestaram apenas 1 ou 2 menstruações e subsequente amenorreia, sendo por esses autores considerada uma amenorreia primária (13,22,40). Existe apenas um estudo em que a doente diagnosticada com HHIn de início na idade adulta, manteve menstruações durante vários anos, até ao aparecimento de amenorreia secundária (12).

O atraso constitucional do crescimento e da puberdade (ACCP), em virtude das suas semelhanças clínicas com o HHI, constitui o seu principal diagnóstico diferencial (13). Geralmente, apenas é possível fazer a sua distinção, quando aos 18 anos, as doentes manifestam sinais de início e progressão da puberdade (13), estando neste cenário, perante um diagnóstico de atraso constitucional da puberdade. Uma pista para o diagnóstico, pode ser a existência de história familiar de início tardio da puberdade, presente em 50-75% dos casos de ACCP (13). O ACCP é mais comum do que a deficiência de GnRH (17).

### **3.5. Tratamento**

O tratamento das mulheres afetadas com HH depende da sua etiologia, da fase da vida em que estas mulheres se encontram e do seu desejo de procriação. Quando o HH é de causas adquiridas, principalmente as formas funcionais, o tratamento da patologia de base, permite reverter o hipogonadismo. O tratamento da AHF (41) é um exemplo, no qual existe uma abordagem multidisciplinar dos vários fatores que possam estar envolvidos: alterações no estilo de vida com apoio de um nutricionista, permitem reverter o balanço energético negativo, através da recuperação do peso perdido em excesso, e/ou com a redução da intensidade do exercício físico (41); acompanhamento psicológico, com intervenções como a terapia cognitivo-comportamental, estão associadas à diminuição dos níveis de cortisol e podem, por isso, reverter os níveis de stress aumentados (41); acompanhamento psiquiátrico, nas situações em que existe depressão ou distúrbios de ansiedade, com necessidade de terapêutica farmacológica (41).

Nos casos em que a etiologia do HH não é passível de ser tratada, a base do tratamento é repor os níveis normais de estrogénio e promover a fertilidade. Assim, a abordagem destas raparigas/mulheres pode ser dividida em dois grupos: um grupo em que as raparigas têm atraso/ausência no desenvolvimento da puberdade, em que o principal objetivo é promover e manter o adequado desenvolvimento das características sexuais secundárias e função sexual (3); e outro grupo, onde se enquadram as mulheres com HH que pretendem ser férteis e alcançar a gravidez.

No primeiro grupo, a indução da puberdade é feita através da reposição hormonal (9). A administração de estradiol, preferencialmente pela via transdérmica, deve ser inicialmente realizado com baixas doses, de forma a simular o processo de desenvolvimento pubertário gradual normal (9,17,18,42), com aumento progressivo destas ao longo de 1 a 2 anos (18). Esta titulação das doses de estradiol administrado, permite um normal desenvolvimento

uterino (42) e mamário (17), em consonância com as outras características sexuais secundárias. A administração de progesterona cíclica deve ser iniciada depois de dois anos de tratamento com estradiol ou a partir do momento em que ocorra a primeira hemorragia de privação (18,42), durante 12 a 14 dias em cada ciclo, de forma a promover o desenvolvimento endometrial adequado (17) e maximizar o desenvolvimento mamário (18).

No segundo grupo, em que o objetivo é a fertilidade, a indução da ovulação pode ser realizada de duas formas: com recurso a GnRH exógena ou com gonadotrofinas exógenas (3,9,17), ambas com resultados equiparáveis. Nas situações em que a patologia resulta de disfunção hipotalâmica, pode ser usada qualquer uma das formas de tratamento, no entanto, se for consequência de disfunção hipofisária, apenas será eficaz a terapia com gonadotrofinas exógenas. A terapia de indução de ovulação tem sucesso em 95% das mulheres (3). Antes de se iniciar o tratamento da infertilidade, devem ser excluídas doenças hipofisárias e da tiroide, uma vez que estas patologias têm tendência a agravar com a gravidez e deve-se avaliar a integridade do sistema reprodutor da mulher (permeabilidade das trompas de Falópio e a cavidade uterina), através da histerossonossalpingografia (HSS) (18,36).

- A terapia com administração pulsátil de GnRH exógena, produz estimulação endógena dos ovários e deve ser administrada, por via subcutânea ou intramuscular, em doses que variam entre 75-250 ng/kg, a cada 90 min (9). Este regime de tratamento assemelha-se mais à forma fisiológica, contrariamente ao uso de gonadotrofinas exógenas e, por esta razão, apresenta taxas superiores de ovulação, com menor risco de síndrome de hiperestimulação ovárica (9) e de gravidez múltipla (18). Não obstante, poucas doentes aderem a este tratamento, em virtude da necessidade de carregar uma bomba de infusão subcutânea no corpo, por longos períodos de tempo (4).
- Quando é usado o regime de administração de gonadotrofinas, a estimulação ovárica é exógena e pode ser usada uma combinação de LH e FSH recombinantes (4) ou a gonadotrofina menopáusica humana (hMG) (9). A hMG é a forma mais usada e deve ser iniciada com uma baixa dose, que vai sendo titulada até alcançar 75-150 UI por dia, com acompanhamento ecográfico simultâneo e medição repetida dos níveis de estradiol, para ajuste da dose de acordo com a resposta ovárica (18). No momento em que for visível um folículo dominante com dimensão superior a 18 mm, é injetada intramuscularmente a gonadotrofina coriônica humana (hCG), numa dose entre 5000-10000 UI se urinária ou 250mg se for hCG

recombinante, para induzir a ovulação (9,36). Este tratamento é melhor tolerado pelas mulheres (4), mas tem elevado risco (36%) de gestação múltipla (36).

O uso de terapia hormonal oral combinada, durante os 2 a 3 meses anteriores ao início da terapia de indução da ovulação, permite modificar o ambiente hipoestrogénico e alcançar o desenvolvimento endometrial adequado (4), resultando em maior taxa de sucesso de gravidez.

Quando ocorre indução da ovulação, deve-se realizar o procedimento de inseminação intrauterina (IIU) ou programar relações sexuais, às 36 horas após a indução da ovulação e, um dia após a IIU, deve ser iniciada a reposição de progesterona vaginal diariamente, para permitir o suporte do corpo lúteo (36,43).

As mulheres com HH carecem de tratamento e seguimento durante toda a vida, exceto: os 10-20% dos casos de HHC em que se demonstrou existir recuperação espontânea (3,13); e aquelas, cujo tratamento da causa subjacente, nomeadamente quando as causas são adquiridas, revertem o estado de hipogonadismo.

Antes de se iniciar o tratamento desta patologia, com procriação medicamente assistida (PMA), normalmente são avaliados alguns marcadores da reserva ovárica, de forma a prever o *outcome* do tratamento. São vários os marcadores propostos para refletir o *pool* de folículos primordiais, dos quais são exemplos (43,44): a contagem de folículos antrais (AFC); o nível de FSH ao 3º dia do ciclo menstrual; a concentração sérica da hormona anti-mulleriana (AMH); o volume ovárico; e os níveis séricos de inibina. De todos estes, a AMH e a AFC são os mais correlacionados com a contagem de folículos primordiais (43). Apesar disto, nos casos de HHI no sexo feminino, há elevada dificuldade em antecipar qual será a sua resposta à estimulação com base na reserva ovárica, uma vez que quer os níveis de AMH, quer os valores de AFC não são confiáveis para serem usados neste contexto (43), em parte por falta de conhecimento sobre a sua aplicabilidade nestas doentes (45). Não obstante, os resultados de um estudo recente, em 2019 (45) permitiram concluir que: as doentes com HH exibem níveis aumentados de AMH e que requerem doses superiores de gonadotrofinas, num maior período de tempo, para atingir os mesmos resultados que mulheres com infertilidade tubária ou por fator masculino; os níveis de AFC se encontram diminuídos nas mulheres com HH. Para além disso, as mulheres com HH funcional não demonstram supressão dos níveis de AMH, uma vez que nestas a concentração de FSH está reduzida, mas não ausente e, por isso pode ocorrer o recrutamento de folículos primordiais, para um estádio posterior com consequente produção de AMH (43).

### **3.6. Repercussões na saúde da mulher**

O HH acarreta variadas consequências a curto e a longo prazo na saúde da mulher, maioritariamente relacionadas com o hipoestrogenismo, sendo as mais relevantes, as alterações na reprodução, na saúde sexual, na saúde óssea, no sistema cardiovascular e na saúde mental (5,13,19).

As repercussões ao nível da reprodução são as que têm mais destaque, visto que constituem o principal motivo pelo qual as mulheres afetadas recorrem aos cuidados de saúde, uma vez que se tratam de consequências a curto-prazo, e facilmente identificáveis pela mulher. Existem vários entraves à reprodução (5,6,41), de que são exemplo: a amenorreia; o subdesenvolvimento das características sexuais secundárias; a diminuição da libido; e a anovulação, que determina a incapacidade para alcançar a gravidez de forma espontânea. Mesmo que a mulher consiga engravidar, esta gravidez deve ter uma vigilância rigorosa e mais frequente, devido ao risco aumentado para várias complicações obstétricas (5).

Num estudo realizado na Turquia, a prevalência de disfunção sexual observada em mulheres com HH, foi de 64% (8). A afetação da função sexual nestas mulheres, é uma consequência dos níveis reduzidos de estradiol, dado que estes instigam a atrofia da mucosa vaginal, da vulva e do colo do útero com diminuição da sua lubrificação e, conseqüente, secura, ocasionando desconforto ou até mesmo dispareunia (8). Por este motivo, estas mulheres reportam uma frequência reduzida de atividade sexual, comparativamente com aquelas cujos níveis de estradiol são normais (8).

As repercussões a longo-prazo mais significativas do HH são os efeitos deletérios ao nível da saúde óssea, dado que os estrogénios exercem ações importantes ao nível do osso (ativação das unidades de remodelação óssea; supressão da reabsorção óssea; estimulação da atividade óssea) (5) e, como tal, o seu défice associa-se: à incapacidade para atingir o pico de massa óssea; desmineralização óssea prematura (14); formação óssea inadequada (14), contribuindo todas estas alterações para aumentar o risco de diminuição da DMO (5). Assim, as mulheres afetadas têm alto risco de desenvolver osteopenia, osteoporose severa e fraturas patológicas (5,14), sendo o seu aparecimento em idade mais jovens (3,5,46). Por este motivo, as doentes com amenorreia com mais de 6 meses de evolução com níveis diminuídos de estrogénio, têm indicação para DEXA da coluna espinal (6).

Como é do conhecimento geral, o estradiol é um fator protetor do risco cardiovascular e, por isso, quando existe défice desta hormona sexual, as doentes têm um risco aumentado de eventos cardiovasculares e apresentam disfunção endotelial (5,6,41). Outras alterações

que envolvem este sistema, que foram observadas em mulheres com AHF, são as alterações no perfil lipídico (5,47), apresentando-se com níveis aumentados de: colesterol total; colesterol LDL; apolipoproteína B; triglicéridos.

As mulheres com HH têm maior dificuldade em lidar com o stress diário, demonstram maior dependência interpessoal (5,41) e têm maiores taxas de depressão e ansiedade (47), sendo que naquelas com AHF, estas taxas podem ser explicadas pelos típicos níveis de cortisol elevados (5). Um outro estudo evidenciou que, a disfunção sexual pode comprometer a qualidade de vida destas mulheres, para além de ter influência na sua autoestima e associação com esgotamento emocional (8).

## 4. Descrição do caso clínico

Mulher de 36 anos, que foi referenciada à consulta de Planeamento Familiar-Infertilidade, do CHUCB, em março de 2019, com história de infertilidade e amenorreia secundárias, com 2 anos de evolução. Apresentou a telarca e pubarca com idade equiparável aos seus pares, com progressão normal da menarca aos 13 anos. Descreve menstruações desde os 13 anos de idade até cerca dos 24 anos, com ciclos menstruais regulares, até ao momento da morte do seu anterior companheiro, período este, a partir do qual iniciou ciclos irregulares e de duração superior a 40 dias por ciclo, associados a sintomas pré-menstruais e dismenorreia. Por esta razão, iniciou a toma de contraceptivo oral combinado e refere que apresentava hemorragias de privação na semana de descanso. Nega história de infeções vaginais prévias ou de cirurgias do sistema reprodutor.

Antecedentes obstétricos de gravidez com parto eutócico, aos 18 anos de idade, de um menino com 2800 g, fruto dessa relação anterior. Refere atividade sexual regular, com frequência 1-2 vezes por semana, com o atual companheiro, com quem mantém uma relação desde há 10 anos, e negou a presença de dispareunia ou de outras disfunções sexuais. A doente menciona ter interrompido o uso de contraceptivo oral desde há dois anos, porque pretendia alcançar a gravidez e, desde a cessação do seu uso, iniciou a amenorreia. Como não conseguiu engravidar recorreu a tratamento para indução da ovulação, durante 6 meses, mas sem obtenção de sucesso. Tem história de ansiedade/depressão, com mais de 10 anos de evolução, que teve início após a morte do companheiro anterior, para a qual se encontra medicada com mexazolam. Apresenta história pessoal de cirurgia para remoção de hérnia discal na coluna lombar em 2017. Sem alergias conhecidas, sem hábitos tabágicos, alcoólicos ou toxicológicos.

O atual cônjuge, de 41 anos de idade, nega antecedentes pessoais relevantes e não tem filhos. Negou consumo de álcool ou drogas e afirma ser fumador, em média 10 cigarros/dia.

Nenhum dos dois tinha história de viagens recentes ou exposições particulares.

Realizou-se estudo do casal, que revelou:

- O marido não tinha alterações relevantes no estudo bioquímico, sendo apenas de destacar a análise do espermograma, que demonstrou a presença de teratozoospermia (TZ) com apenas 1 % de formas normais;

- Foi excluída a possibilidade de amenorreia secundária a gravidez, através da medição nula da  $\beta$ -hCG. Sem alterações no exame físico, com desenvolvimento mamário e de pelos púbicos no estadio 5 de Tanner, salientando-se apenas um IMC de 29 kg/m<sup>2</sup>. A mulher apresentava níveis diminuídos das gonadotrofinas, FSH e LH, associados a níveis também reduzidos de estradiol e de dehidroepiandrosterona (SDHEA). Para além destes, também a AMH se encontrava bastante diminuída. Os níveis séricos de TSH e de prolactina encontravam-se dentro dos parâmetros normais, assim como a 17-Hidroxiprogesterona. O estudo da coagulação não revelou alterações, à exceção do anticoagulante lúpico, que era ligeiramente positivo e no estudo imunológico não existia presença de infeção atual. Mamografia sem alterações – BiRADs1. Cariótipo feminino normal, 46,XX.

Foi pedida consulta da especialidade de Medicina Interna, para estudo dos fatores imunológicos de forma a investigar possível síndrome de anticorpos anti-fosfolipídicos (SAAF), uma vez que apresentava anticoagulante lúpico positivo e o estudo de autoimunidade revelou que, tanto os anticorpos anti-nucleares e anti-citoplasmáticos, como os anti-fosfolipídicos se encontravam negativos, com repetição negativa do anticoagulante lúpico. Desta forma, foi excluído o diagnóstico de SAAF por ausência de critérios clínicos.

Realizou uma TC-CE, com intuito de avaliar a sela turca, que não revelou alterações e foi feito o diagnóstico de HH de etiologia desconhecida. Numa nova avaliação bioquímica e hormonal, verificou-se a manutenção de níveis diminuídos de FSH, LH, estradiol, AMH com nível inferior ao anteriormente documentado e os restantes parâmetros, nomeadamente TSH, T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>, cortisol, aldosterona e renina eram normais. Para além destes, também o estudo do ferro se encontrava dentro dos valores da normalidade.

No decorrer destas avaliações, a doente mantinha amenorreia e foi realizada uma ecografia endovaginal, com deteção de um útero atrófico, com endométrio atrófico de 3 mm de espessura, o ovário esquerdo não se conseguiu visualizar e o ovário direito tinha dimensões reduzidas, com alguma atividade folicular insipiente, com contagem de folículos antrais de 3. Realizou-se também uma HSS que não revelou alterações e a doente iniciou novo contraceptivo oral combinado, para avaliar a sua resposta com hemorragia de privação.

Passados 4 meses de uso de anticoncepcional combinado oral, apresentou-se na consulta (janeiro de 2021) e afirmou ter tido hemorragia durante estes meses. As novas análises não demonstravam alterações em relação às anteriores e foi decidido manter o esquema

com estradiol/progesterona, tendo sido iniciado tratamento com FSH recombinante e LH recombinante, com agendamento de um ciclo de tratamentos de procriação medicamente assistida (PMA).

## 5. Discussão do caso clínico

O caso clínico em estudo, revela uma mulher com amenorreia e infertilidade secundárias, que tinham 2 anos de evolução, no momento em que iniciou o acompanhamento na consulta de infertilidade. Tinha antecedentes obstétricos de um parto eutócico sem intercorrências, sem antecedentes de relevo e sem alteração no exame físico, com evidência de anormalidades nos ciclos menstruais há mais de 10 anos (irregularidade, com período superior a 40 dias de duração e com sintomas pré-menstruais associados). Estas alterações motivaram o início da terapêutica hormonal combinada, a qual foi interrompida quando decidiu tentar engravidar, porém sem sucesso. No início da investigação foi diagnosticada com HH, mas sem evidência da sua etiologia.

Na literatura consultada, apenas se encontra descrito um caso clínico (12) de HH de etiologia desconhecida na mulher, com início na idade adulta, o qual quando comparado ao caso acima descrito apresenta muitos aspetos sobreponíveis.

Este artigo (12) descreve uma mulher de 35 anos, que à semelhança do caso reportado nesta dissertação, apresentou um normal desenvolvimento das características sexuais secundárias e iniciou a menarca aos 13 anos, mantendo menstruações com ciclos regulares até aos 18 anos de idade. A partir dessa altura, o seu ciclo tornou-se irregular e progrediu para amenorreia secundária e aos 27 anos iniciou seguimento tendo sido diagnosticada com HHI com início na idade adulta, uma vez que foram excluídas síndromes familiares e patologias estruturais ou funcionais. Os seus autores compararam este caso a outro (40), que é bastante semelhante no que concerne ao desenvolvimento pubertário, no entanto, esta mulher apresentou uma única menstruação espontânea aos 18 anos de idade e pertencia a uma família com historial de HH, em que se concluiu que o hipogonadismo era consequência de duas mutações com perda de função no gene do recetor da GnRH.

A avaliação clínica da doente em estudo, apesar de não se encaixar em nenhuma categoria diagnóstica anteriormente descrita, enquadra-se melhor na descrição de uma forma não familiar, de hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático, com início na idade adulta. Esta apresentava níveis reduzidos de FSH, LH e estradiol, confirmando o diagnóstico de HH, tinha associados níveis normais de prolactina, cortisol, TSH e hormonas tiroideias, pelo que, à partida, se exclui a hiperprolactinemia, hipercortisolemia e patologia da tiroide como possíveis causas.

À semelhança do caso descrito na literatura (12) foram também excluídas patologias estruturais do SNC, com recurso a exames de imagem e a doente não referiu história de

trauma que pudesse justificar o início da patologia. A história familiar de alterações no desenvolvimento pubertário ou de infertilidade era negativa, para além de que não apresentava alterações no sentido do olfato. Ao agrupar estas informações ao facto de ter iniciado na idade adulta, com anterior desenvolvimento pubertário normal, permite eliminar algumas formas congénitas, como causa do HH neste caso.

No estudo publicado (12) foi excluída aquela que é uma das causas mais comuns de amenorreia secundária, a amenorreia hipotalâmica funcional (5). No entanto, no que diz respeito à mulher estudada nesta dissertação, permanece a dúvida quanto à possível existência de uma etiologia funcional, nomeadamente a forma associada ao stress e ansiedade. A associação entre o início da depressão e do distúrbio de ansiedade, com o surgimento das irregularidades no ciclo reprodutivo, que foram descritas a partir desse momento na mulher em estudo, pode instigar a consideração destas patologias como a possível base para o desenvolvimento do HH na mesma. Ainda assim, esta carece de algumas alterações que são expectáveis em mulheres que padecem de AHF, especificamente os níveis de cortisol aumentados (5), característicos desta patologia, e o facto de não ter revertido a amenorreia com o tratamento da depressão.

A etiologia precisa do HH desta doente continua incerta, uma vez que não é possível excluir completamente a influência da depressão e da ansiedade, no surgimento do HH nesta mulher, sobrepondo-se ao facto de não ser possível rejeitar a hipótese da existência de uma mutação genética, que seja responsável por um fenótipo amplamente variado, como a verificada em alguns estudos que identificam mulheres que apresentaram unicamente uma ou duas menstruações e desenvolveram amenorreia subsequente (13,22).

Salienta-se ainda, que no decorrer da avaliação, concluiu-se que para além do fator feminino, existe ainda um fator masculino para a infertilidade deste casal (TZ de 1%) e, por esta razão, como é evidente tem que existir um tratamento síncrono de ambos os indivíduos, para que seja possível alcançar a desejada gravidez.

## 6. Conclusão

O caso em estudo nesta dissertação do ponto de vista fenotípico, afigura-se como uma equivalência dos casos de HHI de início na idade adulta que foram relatados inúmeras vezes nos indivíduos do sexo masculino.

O hipogonadismo hipogonadotrófico é uma patologia rara e o seu diagnóstico é feito através da confirmação de níveis diminuídos de gonadotrofinas, associados a concentrações séricas de estradiol também reduzidas.

Apesar das inúmeras causas atribuíveis, as formas adquiridas são as mais comuns e uma quantidade significativa destas, quando tratada, permite reverter o hipogonadismo. Todavia, nas situações em que não seja exequível a reversão da causa, é ainda possível, de igual forma reverter a fertilidade, ou induzir a puberdade, dependendo da idade e fase em que a doente se encontre. Assim, apesar de ser relevante conhecer a etiologia do HH, esta não é indispensável para que se proceda ao tratamento e para a obtenção de um melhor *outcome* nestas mulheres.

Em geral, esta patologia acarreta muito mais consequências na saúde da mulher, para além das suas repercussões na sexualidade e que não devem ser descuradas. Por esta razão, é crucial um diagnóstico atempado desta condição, com início precoce do tratamento de reposição hormonal, de forma a prevenir essas implicações. É ainda fundamental que ao longo do seu seguimento, estas mulheres tenham suporte, quer física, quer psicologicamente, com o objetivo de melhorar o seu estado mental, autoestima e qualidade de vida.

A realização da dissertação comporta algumas limitações, que decorrem, fundamentalmente, do processo de recolha da informação, uma vez que existe um número extremamente reduzido de investigações e estudos desta patologia nas mulheres, que surge em virtude da baixa prevalência desta condição e a maior incidência no sexo masculino.

Finalmente, dada a raridade da entidade e as limitações apresentadas, seria benéfico que fosse criado um registo internacional, onde casos clínicos raros como este, fossem inseridos à medida que vão surgindo, com o objetivo de aumentar a sua acessibilidade a todos os profissionais de saúde, permitindo um melhor conhecimento sobre o HHI de início na idade adulta em mulheres. À vista disso, estaria a ser construída uma base de dados, que permitiria o desenvolvimento de estudos mais aprofundados desta patologia

nas mulheres, que se traduziria numa melhor compreensão clínica e etiológica, permitindo uma abordagem mais otimizada destas doentes.

## 7. Bibliografia

1. Fraietta R, Zylberstejn DS, Esteves SC. Hypogonadotropic hypogonadism revisited. *Clinics*. 2013;68(SUPPL. 1):81–8.
2. Skalba P, Guz M. Hypogonadotropic hypogonadism in women. *Polish J Endocrinol*. 2011;62(6):560–7.
3. Vogiatzi M. Hypogonadism [Internet]. Medscape. 2019 [updated 2010 Apr 3; cited 2020 Nov 17]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/922038-overview>
4. Yilmaz S, Ozgu-Erdinc AS, Yumusak O, Kahyaoglu S, Seckin B, Yilmaz N. The reproductive outcome of women with hypogonadotropic hypogonadism undergoing in vitro fertilization. *Syst Biol Reprod Med*. 2015;61(4):228–32.
5. Meczekalski B, Katulski K, Czyzyk A, Podfigurna-Stopa A, Maciejewska-Jeske M. Functional hypothalamic amenorrhea and its influence on women's health. *J Endocrinol Invest*. 2014;37(11):1049–56.
6. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, Kaplan JR, Mastorakos G, Misra M, et al. Functional hypothalamic amenorrhea: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(5):1413–39.
7. World Health Organization. Infertility [Internet]. WHO. 2020 [updated 2020 Sep 14; cited 2020 Nov 18]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>
8. Barut MU, Çoksüer H, Sak S, Bozkurt M, Agacayak E, Hamurcu U, et al. Evaluation of sexual function in women with hypogonadotropic hypogonadism using the female sexual function index (FSFI) and the beck depression inventory (BDI). *Med Sci Monit*. 2018;24:5610–8.
9. Silveira L, MacColl G, Bouloux P. Hypogonadotropic hypogonadism. *Semin Reprod Med*. 2002;20(4):327–38.
10. Seminara SB, Oliveira LM, Beranova M, Hayes FJ, Crowley WF. Genetics of hypogonadotropic hypogonadism. *J Endocrinol Invest*. 2000;23(9):560–5.
11. Hayes F, Dwyer A, Pitteloud N. Hypogonadotropic Hypogonadism (HH) and Gonadotropin Therapy. In: *Endotext* [Internet]. 2013 Nov 25. MDText.com, Inc., South Dartmouth (MA); 2000. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279078/>
12. Kauffman RP. Adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and pregnancy in a 35-year-old woman: A case report. *J Reprod Med Obstet Gynecol*. 2008;53(2):132–4.


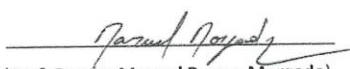
13. Tang R yi, Chen R, Ma M, Lin S qing, Zhang Y wen, Wang Y ping. Clinical characteristics of 138 chinese female patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Endocr Connect*. 2017;6(8):800–10.
14. Santoro N. Update in hyper- and hypogonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(11):3281–8.
15. Maggi R, Cariboni AM, Marelli MM, Moretti RM, Andrè V, Marzagalli M, et al. GnRH and GnRH receptors in the pathophysiology of the human female reproductive system. *Hum Reprod Update*. 2016;22(3):358–81.
16. Raivio T, Falardeau J, Dwyer A, Quinton R, Hayes FJ, Hughes VA, et al. Reversal of Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. *N Engl J Med*. 2007;357(9):863–73.
17. Popat V. Gonadotropin-Releasing Hormone Deficiency in Adults [Internet]. *Medscape*. 2017 [updated 2017 Jan 9; cited 2021 Jan 23]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/255152-overview>
18. Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, De Roux N, Dodé C, Dunkel L, et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism-pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(9):547–64.
19. Kim SH. Congenital hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome: Past, present, and future. *Endocrinol Metab*. 2015;30(4):456–66.
20. Ross A, Bhasin S. Hypogonadism: Its Prevalence and Diagnosis. *Urol Clin North Am*. 2016;43(2):163–76.
21. Young J. Congenital hypogonadotropic hypogonadism in females. *Encycl Endocr Dis*. 2018;2(April):439–43.
22. Shaw ND, Seminara SB, Welt CK, Au MG, Plummer L, Hughes VA, et al. Expanding the phenotype and genotype of female GnRH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(3):566–76.
23. Pitteloud N, Quinton R, Pearce S, Raivio T, Acierno J, Dwyer A, et al. Digenic mutations account for variable phenotypes in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Invest*. 2007;117(2):457–63.
24. Dwyer AA, Raivio T, Pitteloud N. Reversible hypogonadotropic hypogonadism. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(6):R267–74.
25. Chan YM, De Guillebon A, Lang-Muritano M, Plummer L, Cerrato F, Tsiaras S, et al. GNRH1 mutations in patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(28):11703–8.
26. Ferreira L, Silveira G, Latronico AC. Approach to the patient with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(5):1781–8.
27. Topaloğlu AK. Update on the Genetics of Idiopathic Hypogonadotropic

- Hypogonadism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017;9(Suppl 2):113–22.
28. Caronia LM, Martin C, Welt CK, Sykiotis GP, Quinton R, Thambundit A, et al. A Genetic Basis for Functional Hypothalamic Amenorrhea. *N Engl J Med*. 2011;364(3):215–25.
  29. Beranova M, Oliveira LMB, Bédécarrats GY, Schipani E, Vallejo M, Ammini AC, et al. Prevalence, phenotypic spectrum, and modes of inheritance of gonadotropin-releasing hormone receptor mutations in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(4):1580–8.
  30. De Roux N, Young J, Brailly-Tabard S, Misrahi M, Milgrom E, Schaison G. The same molecular defects of the gonadotropin-releasing hormone receptor determine a variable degree of hypogonadism in affected kindred. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(2):567–72.
  31. Meysing AU, Kanasaki H, Bedecarrats GY, Acierno JS, Conn PM, Martin KA, et al. GNRHR mutations in a woman with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism highlight the differential sensitivity of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone to gonadotropin-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(7):3189–98.
  32. Gürbüz F, Damla Kotan L, Mengen E, Şıklar Z, Berberoğlu M, Dökmetaş S, et al. Distribution of gene mutations associated with familial normosmic idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2012;4(3):121–6.
  33. Suzuki F, Shimizu C, Umetsu M, Nagai S, Takeuchi J, Endo M, et al. Adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism due to isolated pituitary gonadotropin deficiency. *Intern Med*. 2004;43(7):571–4.
  34. Rothman MS, Wierman ME. Female hypogonadism: Evaluation of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis. *Pituitary*. 2008;11(2):163–9.
  35. McDermott JH, Walsh CH. Extensive clinical experience: Hypogonadism in hereditary hemochromatosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(4):2451–5.
  36. Committees P, Society A, Endocrinology R. Use of exogenous gonadotropins for ovulation induction in anovulatory women: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2020;113(1):66–70.
  37. Gordon CM. Functional hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med*. 2010;363(4):365–71.
  38. Ioannidou-Kadis S, Wright PJ, Neely RD, Quinton R. Complete reversal of adult-onset isolated hypogonadotropic hypogonadism with clomiphene citrate. *Fertil Steril*. 2006;86(5):1513.e5-1513.e9.
  39. De Bellis A, Sinisi AA, Conte M, Coronella C, Bellastella G, Esposito D, et al. Antipituitary antibodies against gonadotropin-secreting cells in adult male patients

- with apparently idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):604–7.
40. De Roux N, Young J, Misrahi M, Genet R, Chanson P, Milgrom E. A family with hypogonadotropic hypogonadism and mutations in the gonadotropin-releasing hormone receptor. *N Engl J Med.* 1997;337(22):1597–602.
  41. Roberts RE, Farahani L, Webber L, Jayasena C. Current understanding of hypothalamic amenorrhoea. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020;11:1–12.
  42. Greenman Y. Hypogonadotropic hypogonadism in women: treatment options. *Endocrinol Metab.* 2013;1(2):62–6.
  43. Chan C, Liu K. Clinical pregnancy in a woman with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and low AMH: utility of ovarian reserve markers in IHH. *J Assist Reprod Genet.* 2014;31(10):1317–21.
  44. Committee P, Society A. Diagnostic evaluation of the infertile female: A committee opinion. *Fertil Steril.* 2015;103(6):e44–50.
  45. Cecchino GN, Canillas GM, Cruz M, García-Velasco JA. Impact of hypogonadotropic hypogonadism on ovarian reserve and response. *J Assist Reprod Genet.* 2019;36(11):2379–84.
  46. Olivius C, Landin-Wilhelmsen K, Olsson DS, Johannsson G, Tivesten Å. Prevalence and treatment of central hypogonadism and hypoandrogenism in women with hypopituitarism. *Pituitary.* 2018;21(5):445–53.
  47. Ilovayskaya I, Zektser V, Lazebnik L. Similarity of female central (hypogonadotropic) hypogonadism and postmenopause. *Climacteric.* 2017;20(4):356–61.

## Anexos

### Anexo I – Parecer da Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar da Universitário Cova da Beira

<b>IMPRESSO</b>	
<b>Parecer da Comissão de Ética para a Saúde</b>	
 Centro Hospitalar Cova da Beira, EPE	Código: CHC.B.IMP.COMET.01
Edição: 5	Revisão: 0
<hr/>	
<b>Parecer nº:</b> 74/2020	<b>Data:</b> 2020.12.22
<b>Assunto:</b> Estudo nº 67/2020 – “Hipogonadismo hipogonadotrófico na mulher: a propósito de um caso clínico”	
<b>Membros da CES do CHCB:</b>	<b>Exma. Senhora Investigadora:</b> Vanessa Filipa da Costa Rodrigues
<b>Prof. Doutor Manuel Passos Morgado</b> (Presidente, Farmacêutico)	A Comissão de Ética do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, em reunião realizada em 2020.12.22 deliberou emitir parecer relativamente à realização Estudo nº 67/2020 – “Hipogonadismo hipogonadotrófico na mulher: a propósito de um caso clínico”.
<b>Dra. Ana Paula Torgal Carreira</b> (Vice-Presidente, Assistente Social)	<b>Membros da CES do CHUCB presentes:</b> Prof. Doutor Manuel Passos Morgado Dra. Ana Paula Torgal Carreira Enfa. Maria Gabriela Ramalinho Dra. Maria Teresa Bordalo Santos Dr. Luís Manuel Ribeiro
<b>Dr. Luís Manuel Ribeiro</b> (Médico)	Dr. Luís Manuel Carreira Fiadeiro Dr. António Luciano Costa
<b>Enf. Maria Gabriela Ramalinho</b> (Enfermeira)	<b>Parecer:</b> Apreciado o projeto do estudo, foi decidido por unanimidade dos votantes emitir parecer favorável à sua realização.
<b>Dra. Maria Teresa Bordalo Santos</b> (Psicóloga)	Este parecer não dispensa eventuais requisitos ou procedimentos por parte do Responsável pelo Acesso à Informação (RAI) ou do Encarregado de Proteção de Dados (EPD) desta instituição, no âmbito do previsto no Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados (RGPD) ou noutra legislação aplicável quanto a acesso, tratamento e proteção de dados.
<b>Dr. Luís Manuel Carreira Fiadeiro</b> (Jurista)	A realização do estudo carece da necessária autorização por parte do Ex.mo Conselho de Administração do CHUCB e no seu decurso pode ser sujeito a auditorias.
<b>Dr. António Luciano Costa</b> (Teólogo)	O Presidente da CE do CHUCB   (Prof. Doutor Manuel Passos Morgado)
<small>Página: 1 de 1</small>	

