

Sucesso reprodutivo em paciente feminina com diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico pós fertilização *in vitro*: relato de caso

Reproductive success in a female patient diagnosed with hypogonadotropic hypogonadism after in vitro fertilization: case report

Julianny Guerra Rodrigues¹, Layza Merizio Borges¹

RESUMO

Introdução: O hipogonadismo hipogonadotrófico congênito (HHC) é uma condição genética rara, caracterizada por baixos níveis de gonadotrofinas e esteroides sexuais na ausência de anormalidades anatômicas e funcionais do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, sua incidência é de aproximadamente 1:10.000 – 1:8.6000 e a razão entre homens e mulheres é de 3,6:1. A reposição hormonal pode ser usada em pacientes sem desejo reprodutivo, visando surgimento dos caracteres sexuais secundários, e em vigência de desejo reprodutivo, objetiva-se a ovulação e produção de espermatozoides. **Objetivo:** Objetiva-se através deste relato de caso enriquecer a bibliografia sobre o assunto e acrescentar à comunidade científica, dada a raridade do caso e escassez de conteúdo científico sobre saúde reprodutiva em mulheres com HHC. **Relato de caso:** Paciente, 40 anos, nuligesta, diagnosticada com HHC procurou atendimento devido desejo reprodutivo, o casal realizou, inicialmente, tentativas em 2018, sem sucesso, e realizaram nova busca pelo procedimento em 2021, quando foi submetida à nova estimulação ovariana, aspiração folicular e fertilização, obtendo cinco embriões, submetidos a análise genética pré-implantacional, selecionando os euplóides para transferência. Foi então realizada transferência de dois embriões com sucesso de implantação e evolução de um deles com nascimento de recém-nascido saudável. **Conclusão:** Além da incidência discrepante entre os sexos, tornando o diagnóstico de HHC ainda mais raro no sexo feminino, o momento do diagnóstico nestes casos pode ocorrer de forma mais tardia. Técnicas reprodutivas de baixa complexidade podem ser ofertadas, mas uma parcela importante dessas pacientes precisarão de técnicas de reprodução assistida.

Palavras-chave: Hipogonadismo hipogonadotrófico congênito. Técnica de reprodução assistida. Fertilidade. Reserva ovariana.

ABSTRACT

Introduction: Congenital hypogonadotropic hypogonadism (HHC) is a rare genetic condition, characterized by low levels of gonadotropins and sex steroids in the absence of anatomical and functional abnormalities of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, its incidence is approximately 1:10,000 – 1: 8,6000 and the male to female ratio is 3.6:1. Hormone replacement can be used in patients without reproductive desire, aiming at the emergence of secondary sexual characteristics, and in the presence of reproductive desire, the objective is ovulation and sperm production. **Objective:** Given its extremely low incidence, good evidence relevant to several aspects for reproductive medicine in HHC is weak. That said, this case report is intended to enrich the bibliography on the subject and add to the scientific community. **Case report:** Patient, 40 years old, nulligest, diagnosed with HHC sought medical care due to reproductive desire, the couple initially made attempts in 2018, without success, and carried out a new search for the procedure in 2021, when she underwent new ovarian stimulation, follicular aspiration and fertilization, obtaining five embryos, subjected to pre-implantation genetic analysis, selecting euploids for transfer. Two embryos were then transferred, with successful implantation and one of them evolving into a healthy newborn. **Conclusion:** In addition to the discrepant incidence between genders, making the diagnosis of HHC even rarer in females, the moment of diagnosis in these cases may occur later. Low-complexity reproductive techniques can be offered, but a significant proportion of these patients will need assisted reproduction techniques.

Keywords: Congenital hypogonadotropic hypogonadism. Assisted reproductive techniques. Fertility. Ovarian reserve.

¹ Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória/ES, Brasil.

Correspondência:

juliannyguerra3@gmail.com

Direitos autorais:

Copyright © 2024 Julianny Guerra Rodrigues, Layza Merizio Borges.

Licença:

Este é um artigo distribuído em Acesso Aberto sob os termos da Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional.

Submetido:

6/10/2024

Aprovado:

20/11/2024

ISSN:

2446-5410

INTRODUÇÃO

O hipogonadismo hipogonadotrófico congênito é uma condição genética rara, caracterizada por baixos níveis de gonadotrofinas e esteroides sexuais na ausência de anormalidades anatômicas e funcionais do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, podendo cursar com puberdade incompleta ou ausente e infertilidade¹.

Os mecanismos que comandam o tempo correto da puberdade não são totalmente compreendidos, além disso, fatores como bem-estar geral, nutrição, fatores genéticos, alterações ambientais, tais como desregulação endócrina, química, mudança social, parecem desempenhar um papel^{2,3}.

O centro de pulso de GnRH é o principal regulador da puberdade através do seu controle sobre secreção das gonadotrofinas hipofisárias e é ativo ainda na vida fetal. Como resultado, os níveis de gonadotrofinas mudam durante o desenvolvimento fetal, na infância, puberdade e idade adulta⁴.

De acordo com duas grandes séries de pacientes, a causa mais frequente de atraso puberal em ambos os sexos é o atraso constitucional de crescimento e puberdade (ACCP). As demais principais etiologias são hipogonadismo hipogonadotrófico funcional/adquirido (lesões infecciosas ou infiltrativas da hipófise, hiperprolactinemia, trauma encefálico, radiação no cérebro/hipófise, exercícios exaustivos, abuso de álcool ou drogas, doença sistêmica), hipogonadismo hipergonadotrófico (insuficiência gonadal) e hipogonadismo hipogonadotrófico congênito^{2,5}.

A incidência do hipogonadismo hipogonadotrófico é de aproximadamente 1:10.000 – 1:8.600¹ e a razão entre homens e mulheres é de 3,6:1⁶. A forma congênita pode ainda ser dividida naquela que cursa com anosmia (síndrome de Kallmann) e sem anosmia (idiopático), sendo a síndrome de Kallmann presente em 2/3 dos casos¹.

Nas pacientes do sexo feminino, 10% dos casos de hipogonadismo hipogonadotrófico congênito apresentam menarca, 50% apresentam telarca e 80% pubarca⁷. Fator este que contribui de forma impactante para o diagnóstico tardio ou mesmo subdiagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico em mulheres.

Quanto ao tratamento desses pacientes, a reposição androgênica ou terapia sequencial de estrogênio e progesterona podem ser usados em pacientes sem desejo reprodutivo, com o objetivo de estimular o surgimento dos caracteres sexuais secundários assim como os ciclos menstruais. Em vigência de desejo reprodutivo, está recomendado o uso de hormônios para estimular a normalização dos níveis hormonais e, em alguns casos, a ovulação ou produção de espermatozoides, visando uma gestação natural, como o uso gonadotrofina menopausal humana (hMG) seguido da gonadotrofina coriônica humana (hCG) para maturação folicular. O pulso de GnRH também é uma opção⁸.

Entretanto, muitos pacientes podem não obter sucesso com esse método, necessitando de tratamentos de reprodução assistida, como Inseminação Intrauterina (IUI), Fertilização in vitro e Transferência Embrionária (FIV-ET), Injeção Intracitoplasmática de Espermatozóide (ICSI) e Extração Testicular de Espermatozoides (TESE)⁸.

Há evidência limitada para resposta ovariana e resultados reprodutivos em pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico que realizaram fertilização in vitro (FIV). Alguns estudos mostraram resultados semelhantes de FIV nesses pacientes e em pacientes com outras causa de infertilidade⁹.

Dada a incidência extremamente baixa de hipogonadismo hipogonadotrófico, principalmente no público feminino, evidências relevantes em vários aspectos para medicina reprodutiva nessas pacientes são escassas. Notamos necessidade de documentar este relato de caso de sucesso reprodutivo em paciente com diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico submetida à técnica de reprodução assistida para enriquecer a bibliografia sobre o assunto e acrescentar à comunidade científica.

RELATO DE CASO

Paciente feminina, 40 anos, nuligesta, casada, com diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico congênito (deficiência isolada de gonadotrofinas de origem hipotalâmica). O diagnóstico baseou-se na história de amenorreia primária aos 15 anos de idade, associada a ausência de caracteres sexuais se-

cundários e níveis séricos suprimidos de FSH, LH e estradiol. Na ocasião, foi descartada a síndrome de Kallmann, pois a paciente não apresentava anosmia, discinesia, daltonismo ou ictiose; e tumor de hipófise, através de tomografia computadorizada da sela túrcica, que se mostrou dentro da normalidade. O cariótipo da paciente também se apresenta dentro da normalidade (46, XX). Assim que o diagnóstico foi firmado, foi prescrito para a paciente o uso de estrogênio conjugado (Premarin®), com subsequente desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários e menarca, corroborando ainda mais para o diagnóstico. O hormônio foi mantido dos 15 aos 20 anos de idade. Após os 20 anos, o Premarin® foi substituído pelo Gynera® (etilnilestradiol 0,03 mg + gestodeno 0,075 mg), para promover maior proteção do endométrio, e a paciente manteve ciclos menstruais regulares.

Aos 37 anos, a paciente apresentou desejo reprodutivo e, junto ao seu cônjuge, de 35 anos, procurou o serviço de reprodução assistida do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, na ocasião. Ela apresenta história patológica pregressa de hipotireoidismo, e fazia uso de levotiroxina 50 mcg (Levoid®). O parceiro é ex-tabagista, apresentando sobrepeso e dislipidemia e possui uma filha hígida de outro relacionamento.

À investigação dos fatores de infertilidade conjugal, foi detectado, além do hipogonadismo gonadotrófico, uma oligospermia leve. O casal realizou, inicialmente, tentativas de indução hormonal da ovulação, sem sucesso, pois a paciente não apresentou ovulação. Em 2018, foram submetidos à fertilização *in vitro*. Para o estímulo ovariano foram utilizados os seguintes hormônios: menopurina 225 UI/ dia (Menopur®) por 14 dias, acetato de cetrotrelax 0,25 mg/ dia (Cetrotide®), por 4 dias, e alfacoriogonadotrofina hCG recombinante 250 mcg/0,5 mL (Ovidrel®) – dose única. Na aspiração folicular, foram obtidos sete óvulos maduros, sendo que cinco foram fertilizados, obtendo-se 5 embriões em terceiro dia (D3), que foram criopreservados.

Para a transferência embrionária intrauterina, o preparo endometrial foi realizado com os hormônios valerato de estradiol 6 mg/dia (Primogyna®) associado a progesterona micronizada 600 mg/dia (Utrogestan®). A paciente realizou três

transferências embrionárias intrauterinas, não apresentando implantação embrionária em nenhuma delas.

Em 2020, o casal procurou novo atendimento em clínica de reprodução assistida privada em Vitória/ES. Foram realizados novos exames para investigação dos fatores de infertilidade. Em relação ao fator feminino, foi constatada boa reserva ovariana (Hormônio Anti-mulleriano = 2,43) e função tireoideana adequada (TSH = 1,9). Foram realizados exames para investigação de trombofilia, que se mostraram normais e avaliação da cavidade endometrial através da histeroscopia diagnóstica sendo descartadas patologias intracavitárias que poderiam constituir obstáculo à implantação embrionária.

Quanto ao fator masculino, foi realizado novo espermograma, que demonstrou oligospermia (concentração de espermatozoides/ml de 3.900.000) e aumento da fragmentação do DNA espermático (28%), associado à varicocele. O cônjuge da paciente foi encaminhado ao andrologista e realizou cirurgia de varicocele em fevereiro de 2021. Após 3 meses, foi realizado novo espermograma, que estava normal (volume 2,0 ml/ concentração espermatozoides/ml 122.000.000/ móveis progressivos 49%/ vivos 69%/ normais 11%).

Diante das falhas de implantações embrionárias anteriores, foi proposta nova estratégia de protocolo hormonal, com uso de gonadotrofina combinada recombinante (Pergoveris®), objetivando melhor desenvolvimento folicular. Além disso, devido à idade feminina avançada para fertilidade (40 anos), foi sugerido manter a evolução embrionária na incubadora até o estágio de blastocisto, seguido de biópsia embrionária e análise genética pré-implantacional (PGT-A), a fim de triar os embriões geneticamente, selecionando os embriões euploides para transferência.

Em maio de 2021, a paciente iniciou o estímulo hormonal ovariano, em que foi utilizado Pergoveris® 225 UI/dia por 14 dias, acetato de cetrotrelax 0,25 mg/ dia (Cetrotide®), por 4 dias, e alfacoriogonadotrofina hCG recombinante 250 mcg/0,5 mL (Ovidrel®) – dose única, conforme ilustrado na Tabela 1.

A aspiração folicular ocorreu no dia 16/06/2021, em que foram obtidos 27 óvulos maduros, sendo que 19 foram fertilizados, obtendo-se 19 embriões

TABELA 1. Evolução do processo ovulatório

Data	Dia do Ciclo	Dia do Estímulo	FOD	FOE	Espessura endometrial
31/05/2021	2	1	*6,4,4,4,4,4,3,3,3	*4,3,3,3,3,2	7,2 mm
04/06/2021	6	5	*6,5,5,4,4,4,3,3,3,3,3,3,2,	*4,4,4,4,4,4,3,3,3,2	4,4 mm
07/06/2021	9	8	*11,10,9,8,8,8,7,7,7,7,4	*10,9,9,8,7,7,7,7,7,7	5,8 mm
09/06/2021	11	10	*14,13,13,12,12,11,10,10,9,9,8, 8,8,8,8,7,7,7,6,6,5	*14,12,10,10,10,9,9,9,9, 9,9,9,8,8,7,7,7,6,5,5	10,3 mm
11/06/2021	13	12	*17,17,16,14,13,13,12,12,12,12, 11,11,11,11,11,11,11,11,10,1 0,10,10,8	*17,13,12,12,12,12,12,1 2,12,11,11,11,10,10,10,1 0,10,10,10,10,10,9,9,9, 8,8,7,6	14,7 mm
14/06/2021	16	15	*23,22,21,21,20,19,19,18,1 7,15	*20,20,19,18,17,17,17,16, 16,15,15,14	15,7 mm

* Folículos do Ovário Direito (FOD); Folículos do Ovário Esquerdo (FOE). Fonte: Elaboração própria.

em terceiro dia (D3), 8 blastocistos expandidos em quinto dia (D5) e 5 blastocistos expandidos em sexto dia (D6), que foram biopsiados e criopreservados. Dos 13 embriões biopsiados, o casal optou por realizar a análise genética em 6 embriões, dos quais 2 se apresentaram euplóides e 4 apresentaram alterações genéticas, sendo descartados.

Em decorrência do histórico de falhas recorrentes de implantação embrionária, optou-se pela realização do exame ERA (*Endometrial Receptivity Array*) antes da transferência embrionária, com objetivo de analisar a receptividade endometrial individualizada da paciente. O resultado do exame foi endométrio pré-receptivo.

Para a transferência embrionária intrauterina, o preparo endometrial foi realizado com os hormônios valerato de estradiol 6 mg/dia (Primogyna®) e estradiol hemi-hidratado 0,6 mg (O-estrogel®) associado a progesterona micronizada 600 mg/dia (Utrogestan®) e progesterona gel vaginal 8% (Crinone®). Iniciou uma sequência de ultrassonografias transvaginais em 30 de junho de 2021, identificado como terceiro dia do ciclo menstrual, observando útero retrovertido de volume normal, a espessura endometrial evoluiu de 6,3 mm para 6,5 mm em 02 de julho de 2021 e 8,0 mm em 13 de julho de 2021. Optado pela transferência embrionária dos dois embriões euplóides em 19 de julho de 2021, correspondendo ao dia 16º do ciclo menstrual e 14º dia do estímulo ovariano.

A Fertilização *in vitro* obteve sucesso após o processo descrito acima e em 18 de agosto de 2021,

a paciente realizou a primeira ultrassonografia obstétrica que constatou gestação única, com presença de batimentos cardioembrionários e idade gestacional de 6 semanas e 6 dias. A gestação evoluiu sem intercorrências e culminou com parto cesáreo a termo, recém-nascido do sexo masculino.

DISCUSSÃO

O hipogonadismo hipogonadotrófico (HHC) congênito é uma condição genética rara, podendo cursar com puberdade incompleta ou ausente e infertilidade¹. A incidência do hipogonadismo hipogonadotrófico é aproximadamente 1:10.000 – 1:8.6000 e é uma condição ainda mais rara no sexo feminino com razão entre os sexos de 3,6:1^{1,6}.

Vale lembrar que além da incidência discrepante entre os sexos, tornando o diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico ainda mais raro no sexo feminino, o momento em que o diagnóstico é dado nestes casos pode ocorrer de forma mais tardia. Isso se justifica pois após a primeira semana de nascimento, o nível plasmático de estrogênio proveniente da placenta declina, levando ao aumento da secreção pulsátil de GnRH e consequentemente elevação das gonadotrofinas e esteroides sexuais em crianças de ambos os sexos, com pico de secreção entre 1-3 meses de idade (minipuberdade)¹⁰. Essa condição abre uma janela de oportunidade para realização de diagnóstico precoce que só é verdade no sexo masculino visto que este apre-

senta manifestações clínicas mais evidentes, como o desenvolvimento de alguns caracteres sexuais, que estando ausentes podem levantar essa suspeita diagnóstica, enquanto, no sexo feminino, a minipuberdade provoca elevados níveis de gonadotrofinas que resultam no aumento do desenvolvimento folicular ovariano¹⁰ pela ativação transitória do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, já marcadores precoces de deficiência de gonadotrofinas não foram identificados⁵, desta forma, não apresentando janela de oportunidade clinicamente evidente para o diagnóstico precoce no sexo feminino.

É notório que o espectro clínico do hipogonadismo hipogonadotrófico congênito é altamente variável podendo ir de deficiência gonadal completa até deficiência gonadal parcial. A queixa mais prevalente é de amenorreia primária em quase 90% das mulheres com HHC. Menos de 10% das mulheres com HHC apresentam sangramento menstrual, que na maioria das vezes envolve um ou dois episódios de sangramento durante a adolescência antes da amenorreia crônica se instalar⁹. Oligomenorreia crônica foi reportada, mas sua frequência é considerada baixa^{9,11}. No caso relatado, a paciente em questão teve diagnóstico tardio, que se deu durante a adolescência, em decorrência do atraso no desenvolvimento de caracteres sexuais secundários e amenorreia primária.

Atraso puberal é o marco para diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico congênito na adolescência e este ainda permanece como um diagnóstico de exclusão. Entre 14 e 16 anos, dificilmente é possível diferenciar hipogonadismo hipogonadotrófico congênito e atraso constitucional do crescimento e puberdade (ACCP). Baixas doses de gonadotrofinas confirmam o diagnóstico.

O impacto psicológico do HHC é constantemente negligenciado. A ausência de hormônios sexuais e seu impacto na aparência física constitui grande causa de estresse psicológico. Esse mesmo estudo sugere que profissionais de saúde frequentemente não documentem de maneira adequada esses problemas e alguns pacientes tendem a rejeitar o impacto psicológico do desenvolvimento puberal deficiente. Especificamente, HHC pode estar acompanhado de ansiedade e depressão, e esses sintomas são frequentemente subestimados pelos médicos.

Baixa autoestima e distúrbio de autoimagem também foram reportados e pode evitar o desenvolvimento psicossocial adequado⁵. Além disso, é possível que a percepção errônea de sua infertilidade também contribua para seu mal-estar.

Os níveis de estradiol nas mulheres com esse diagnóstico são usualmente baixos ou, em casos pouco comuns em que são utilizados testes com maior sensibilidade, esse hormônio pode estar no limite inferior da normalidade durante a fase folicular. Além disso, baixos níveis de andrógenos (androstenediona e testosterona) são reportados nessas mulheres, apesar da concentração normal de sulfato de deidroepiandrosterona (S-DHEA), isso se justifica pela estimulação inadequada das células tecais pelos baixos níveis de LH que exibem um padrão pulsátil de secreção em muitos pacientes⁵.

O teste de GnRH pode ser útil para o diagnóstico, entretanto, foi pouco utilizado em mulheres com HHC e a maioria obteve um pico de LH atenuado em relação a mulheres normais¹¹.

O ultrassom transvaginal demonstrou uma redução significativa do volume ovariano em mulheres com HHC comparado com mulheres saudáveis em mulheres adultas com mesma idade e essa alteração possui relação com a severidade da deficiência de estradiol e atrofia endometrial⁵.

A inibina B é um marcador do número de folículos antrais e é secretado pelas células da granulosa. Poucos estudos avaliaram os níveis de inibina B em mulheres com HHC. Já a concentração de hormônio anti-mulleriano (AMH) foi significativamente menor em mulheres com HHC que em mulheres saudáveis, embora dois terços dos pacientes apresentem níveis séricos de AMH dentro da faixa normal. O subgrupo de mulheres com HHC com menor volume ovariano e contagem folicular antral apresentou níveis de AMH significativamente mais baixos, consistentes com níveis mais baixos de FSH. No entanto, baixos níveis de AMH não devem ser considerados um mau prognóstico de fertilidade, pois tanto a administração de GnRH pulsátil quanto a administração de gonadotrofina podem levar à fertilidade e serão acompanhadas por um aumento nos níveis séricos de AMH⁵.

Como dito acima, os níveis elevados de gonadotrofinas na minipuberdade desempenham impor-

tante papel no desenvolvimento folicular ovariano. Além disso, os níveis de estradiol (E2) começam a aumentar depois de uma semana do nascimento, estando associado também à foliculogênese, e sofrendo redução durante o segundo ano de vida. O aumento pós-natal de gonadotrofinas também induz a produção de inibina B e AMH pelas células da granulosa^{5,12}. A significância biológica da minipuberdade e suas consequências na capacidade reprodutiva ainda não são totalmente compreendidas. Esse período pode ser crítico para a saúde reprodutiva futura e merece investigação adicional.

Testes de reserva ovariana são usados para prever a resposta ao estímulo ovariano em tratamentos de reprodução assistida. Embora não haja nenhum exame perfeito para afirmar o prognóstico reprodutivo, a contagem de folículos antrais (AFC) e a dosagem de hormônio anti-mulleriano (AMH) possuem bom valor preditivo, sendo superiores à dosagem de FSH no 3º dia do ciclo menstrual^{5,9}. Embora evidências sugiram que AFC e AMH são ótimos preditores da reserva ovariana na população em geral, conhecimento da sua aplicabilidade clínica para pacientes com HH é fraca⁹.

Reposição androgênica ou terapia sequencial de estrogênio e progesterona podem ser usados em pacientes sem desejo reprodutivo, com objetivo de desenvolvimento de caracteres sexuais e regularizar o ciclo, enquanto a combinação de hCG e gonadotrofina menopausal humana (hMG) é usado para induzir fertilidade⁷, como o protocolo que foi utilizado no presente caso.

Técnicas de baixa complexidade podem ser ofertadas, mas muitas mulheres podem não obter sucesso com esses métodos já que a maioria visa corrigir a deficiência hormonal sem estimular ovulação propriamente dita, logo, uma parcela importante dessas pacientes precisarão de técnicas de reprodução assistida. Há evidência limitada para resposta ovariana e resultados reprodutivos em pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico que realizaram FIV. Alguns estudos mostraram resultados semelhantes de FIV nestes pacientes e em pacientes com outras causas de infertilidade⁵.

No estudo publicado por Yinjie Gao et al⁸ foi realizada uma revisão sistemática e metanálise de ensaios retrospectivos com objetivo de determinar

a efetividade das técnicas de reprodução assistida na fertilidade de pacientes com HHC e similaridade dos resultados, quando comparado com pacientes com outras causas de infertilidade. Foi observado, então, que a taxa de gravidez nos pacientes com HHC foi de 48% entre mulheres e 46% entre homens e foi visto também que a taxa reduziu de acordo com aumento da idade, fator este que também possui influência direta nos resultados reprodutivos de pacientes com outras causas de infertilidade. Ainda neste estudo desempenhado por Yinjie Gao et al⁷, a gestação múltipla ocorreu em 30% e abortamento em 14,7%, valores estes que não aumentaram por se tratar de pacientes com HHC. Síndrome de hiperestimulação ovariana severa não foi observada em pacientes com HHC, apesar de ser necessário maiores doses de gonadotrofina.

Esses dados também foram corroborados por Gustavo N. Cecchino et al, que realizaram um estudo de coorte retrospectivo e observacional que incluíram mulheres inférteis com diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico e mostraram que a taxa de fertilização e nascidos vivos foram similares entre as pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico e o grupo controle.

Por ser a técnica mais eficaz, com taxa de sucesso aproximada de 35%, optou-se pela realização de fertilização *in vitro* neste caso e em relação ao protocolo realizado no tratamento de fertilização *in vitro*, a paciente compareceu à clínica no terceiro dia da menstruação, para ser submetida à ultrassonografia transvaginal bidimensional de base que tinha como finalidade certificar que a mesma se encontrava apta ao tratamento, através da avaliação do endométrio, aferição do volume de ambos os ovários e contagem dos folículos ovarianos antrais. A estimulação ovariana controlada foi realizada através do uso do FSH e LH recombinantes (Pergoveris®, Merck-Serono) na dose de 225 UI diariamente por 14 dias. A supressão pituitária foi feita através do uso do antagonista de GnRH (Cetrotide®, Merck-Serono) diariamente, após a obtenção de, pelo menos, dois folículos com diâmetro médio maior ou igual a 14mm, até o dia da aspiração folicular. O desenvolvimento folicular foi monitorado por ultrassonografia transvaginal bidimensional, a intervalos variáveis, até se obter, pelo menos, dois

folículos com diâmetro médio maior ou igual a 18 mm, quando 250 UI de gonadotrofina coriônica (hCG) recombinante (Ovidrel®, Merck-Serono) foi administrada via subcutânea para obtenção da maturação folicular final. A recuperação de oócitos foi obtida através da aspiração folicular guiada por ultrassonografia transvaginal em 35-37 h após a administração de hCG.

Os oócitos foram classificados como maduros se as células coronais ainda se opunham ao oócito, mas o cumulus já havia se expandido em uma massa macia. Tais oócitos foram então fertilizados através de fertilização *in vitro* com injeção intracitoplasmática de espermatozoides. A classificação dos embriões em estágio de blastocisto foi realizada segundo Gardner, 1999. De acordo com o desenvolvimento embrionário, no quinto ou sexto dia, o embrião em estágio de mórula retardada deve alcançar o estágio de blastocisto expandido. No quinto dia, o blastocisto humano deve apresentar mais que 60 células e no sexto dia deve ter pelo menos o dobro deste número de células. O blastocisto foi considerado de grau superior quando apresentava trofoectoderma coeso, composto por numerosas células em forma de foice, bem como uma massa de células firmemente embalada no quinto ou sexto dia (blastocisto expandido). Foram obtidos 27 óvulos maduros, sendo que 19 foram fertilizados, obtendo-se 19 embriões em terceiro dia (D3), oito blastocistos expandidos em quinto dia (D5) e cinco blastocistos expandidos em sexto dia (D6), que foram biopsiados e criopreservados. Dos 13 embriões biopsiados, o casal recebeu aconselhamento e optou por realizar a Triagem Genética Pré-implantacional para Aneuploidias (PGT-A) em seis embriões. A PGT-A evidenciou dois embriões euplóides e quatro apresentaram alterações genéticas, sendo descartados.

O PGT-A é um teste genético que identifica alterações cromossômicas numéricas (aneuploidias) em embriões antes de sua implantação a partir de uma amostra coletada por biópsia embrionária. Com tecnologia de sequenciamento de nova geração (SNG), o PGT-A analisa todos os cromossomos. As alterações cromossômicas são detectadas antes da transferência do embrião ao útero materno para permitir decisões informadas e, a partir da seleção de embriões euplóides, permitir que a taxa de

sucesso da gravidez por ciclo de tratamento de FIV aumente para aproximadamente 60%.

Além disso, em decorrência do histórico de falhas recorrentes de implantação embrionária, optou-se pela realização do exame ERA (*Endometrial Receptivity Array*) antes da transferência embrionária, com objetivo de analisar a receptividade endometrial individualizada da paciente. O ERA é um teste de diagnóstico molecular que é utilizado para determinar se o endométrio apresenta um perfil receptivo depois de cinco dias com exposição a progesterona, o período que o endométrio está normalmente no momento adequado para a implantação embrionária. Este método analisa o perfil de expressão gênica do tecido endometrial. Desta forma, o ERA atua aumentando a possibilidade de um tratamento de FIV exitoso.

A transferência de dois embriões criopreservados ocorreu em um ciclo artificial substituído por hormônio.

O preparo endometrial foi feito com valerato de estradiol (Primogyna®, Bayer) administrado por via oral, na dose de 6 mg/dia, associado a estradiol hemi-hidratado 0,6 mg (O-estrogel®), 4 pumps/dia durante 10 dias, quando novo ultrassom bidimensional foi realizado para verificar a espessura e o aspecto do endométrio, que evidenciou padrão endometrial pré-receptivo, representando um deslocamento da janela de implantação da paciente, sendo realizado então ajuste do período de uso da progesterona para 154 horas (+ ou - 3 horas) antes da transferência embrionária. Conforme protocolo de FIV, neste dia, as pacientes também realizam a ultrassonografia transvaginal tridimensional para avaliação do volume e da vascularização endometriais. Todas as pacientes que apresentam espessura endometrial de no mínimo 7 mm no ultrassom bidimensional recebem 600 mg de progesterona micronizada (Utrogestan®, FQM) intravaginal diariamente e progesterona gel vaginal 8% (Crinone®), a partir deste dia, e a transferência embrionária foi realizada no quinto dia de uso da progesterona. Os processos de criopreservação e descongelamento foram realizados conforme as recomendações do fabricante (Ingamed®, Brasil). A transferência de embriões criopreservados foi realizada através da utilização do cateter de Sidney

(Cook®, Austrália), guiada por ultrassonografia abdominal, estando a paciente com repleção vesical, sendo transferidos dois embriões euplóides. Para diagnosticar a gravidez, a concentração de β -hCG sérico quantitativo foi determinado 11 dias após a transferência de embriões, apresentando resultado positivo. O estradiol e a progesterona foram mantidos até 12 semanas de gestação. A ultrassonografia transvaginal obstétrica foi realizada cinco semanas após a transferência dos embriões, sendo visualizado embrião único, com batimentos cardioembrionários presentes e idade gestacional compatível com 6 semanas e 6 dias.

CONCLUSÃO

O presente caso clínico reporta o diagnóstico clínico e laboratorial do HHC em uma paciente do sexo feminino em idade puberal, o que permitiu o desenvolvimento dos caracteres sexuais em momento oportuno de sua vida, sua identificação com o grupo social, a melhora da sua autoimagem e da sua autoestima. Tais intervenções proporcionaram uma relação conjugal e, mais tarde, o desejo reprodutivo. Neste momento, as técnicas de reprodução assistida foram imprescindíveis para que a paciente realizasse o sonho de ter um filho e esse relato de caso demonstra, em detalhes, o protocolo bem-sucedido de tratamento de fertilização *in vitro* realizado pelo casal. Paciente com HHC, na maioria dos casos, são submetidas a um diagnóstico tardio e pouco se tem na literatura sobre o manejo adequado destes casos e boas evidências para tal, principalmente estudos com foco no futuro reprodutivo destes pacientes.

A partir da iniciativa e desejo reprodutivo da paciente, inicialmente foram realizadas técnicas de baixa complexidade, induzindo ovulação, sem resposta adequada conforme previsto em literatura baseado no perfil hormonal da patologia, sendo então optado por prosseguir para fertilização *in vitro* associado a estímulo ovariano incluindo o hCG recombinante, realizando três tentativas sem sucesso de transferência embrionária, o que instigou não somente nova avaliação da reserva ovariana com dosagem sérica de hormônio anti-mulleriano e contagem de folículos antrais, como também a investigação de

patologias intracavitárias, sendo realizado histeroscopia diagnóstica de resultado normal. Vale chamar atenção para o tempo decorrido entre a manifestação do desejo reprodutivo, quando a paciente tinha 37 anos, e a idade que a paciente tinha na ocasião do parto, 41 anos, tempo este que também aponta para uma dificuldade que as pacientes de infertilidade podem estar sujeitas, neste caso especificamente as pacientes portadoras de HHC, numa situação na qual a idade impacta fortemente no sucesso da fertilização. Diante disso, pode-se levantar a discussão entre os profissionais ginecologistas, obstetras e fertiliteutas, de quando seria o melhor momento para introduzir o assunto de desejo reprodutivo e o tempo ideal para iniciar as tentativas.

É importante ressaltar que, além de apresentar o diagnóstico de HHC como causa de infertilidade, o cônjuge apresentava fator masculino, cujo manejo foi fundamental no sucesso do tratamento. Dessa maneira, deve-se sempre investigar e identificar outros fatores de infertilidade que possam estar associados, ainda que o paciente já tenha um diagnóstico, pois assim, é possível eleger a técnica mais adequada para o casal e otimizar as chances de sucesso do tratamento, lembrando sempre de se levar em conta o tempo disponível para tentativas, levando em conta o envelhecimento e impacto biopsicossocial.

REFERÊNCIAS

1. Fraietta R, Zylberstejn DS, Esteves SC. Hypogonadotropic hypogonadism revisited. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68 Suppl 1(Suppl 1):81-8. doi: 10.6061/clinics/2013(sup01)09. PMID: 23503957; PMCID: PMC3583156.
2. Raivio T, Miettinen PJ. Constitutional delay of puberty versus congenital hypogonadotropic hypogonadism: Genetics, management and updates. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019 Jun;33(3):101316. doi: 10.1016/j.beem.2019.101316. Epub 2019 Sep 5. PMID: 31522908.
3. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev*. 2003 Oct;24(5):668-93. doi: 10.1210/er.2002-0019. PMID: 14570750.
4. Layman LC. Hypogonadotropic hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007 Jun;36(2):283-96. doi: 10.1016/j.ecl.2007.03.010. PMID: 17543719.

5. Young J, Xu C, Papadakis GE, Acierno JS, Maione L, Hietamäki J, Raivio T, Pitteloud N. Clinical Management of Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism. *Endocr Rev.* 2019 Apr 1;40(2):669-710. doi: 10.1210/er.2018-00116. PMID: 30698671. Dzemaili S, Tiemensma J, Quinton R, Pitteloud N, Morin D, Dwyer AA. Beyond hormone replacement: quality of life in women with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Endocr Connect.* 2017;6(6):404-12.
6. Shaw ND, Seminara SB, Welt CK, Au MG, Plummer L, Hughes VA, Dwyer AA, Martin KA, Quinton R, Mericq V, Merino PM, Gusella JF, Crowley WF Jr, Pitteloud N, Hall JE. Expanding the phenotype and genotype of female GnRH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Mar;96(3):E566-76. doi: 10.1210/jc.2010-2292. Epub 2011 Jan 5. PMID: 21209029; PMCID: PMC3047229.
7. Gao Y, Yu B, Mao J, Wang X, Nie M, Wu X. Assisted reproductive techniques with congenital hypogonadotropic hypogonadism patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 2018 Nov 19;18(1):85. doi: 10.1186/s12902-018-0313-8. PMID: 30453944; PMCID: PMC6245556.
8. Yilmaz S, Ozgu-Erdinc AS, Yumusak O, Kahyaoglu S, Seekin B, Yilmaz N. The reproductive outcome of women with hypogonadotropic hypogonadism undergoing in vitro fertilization. *Syst Biol Reprod Med.* 2015;61(4):228-32. doi: 10.3109/19396368.2015.1037936. Epub 2015 Jun 4. PMID: 26042899.
9. Cecchino GN, Canillas GM, Cruz M, García-Velasco JA. Impact of hypogonadotropic hypogonadism on ovarian reserve and response. *J Assist Reprod Genet.* 2019 Nov;36(11):2379-2384. doi: 10.1007/s10815-019-01587-7. Epub 2019 Oct 18. PMID: 31625035; PMCID: PMC6885483.
10. Brioude F, Bouligand J, Trabado S, Francou B, Salenave S, Kamenicky P, Brailly-Tabard S, Chanson P, Guiochon-Mantel A, Young J. Non-syndromic congenital hypogonadotropic hypogonadism: clinical presentation and genotype-phenotype relationships. *Eur J Endocrinol.* 2010 May;162(5):835-51. doi: 10.1530/EJE-10-0083. Epub 2010 Mar 5. PMID: 20207726.
11. Dzemaili S, Tiemensma J, Quinton R, Pitteloud N, Morin D, Dwyer AA. Beyond hormone replacement: quality of life in women with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Endocr Connect.* 2017 Aug;6(6):404-412. doi: 10.1530/EC-17-0095. Epub 2017 Jul 11. PMID: 28698240; PMCID: PMC5551425.
12. Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user's guide. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Aug;217(2):129-140. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.027. Epub 2017 Feb 21. PMID: 28235465.

LMR. Redação: JGR, LMB. Revisão: JGR, LMB. Aprovação da versão final: LMB. Supervisão: JGR, LMB.

Financiamento

O artigo contou com financiamento próprio.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Aprovação no comitê de ética

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Espírito Santo sob o número do parecer CAAE 77232323.3.0000.5071 e parecer da aprovação número 6.910.273.

Disponibilidade de dados de pesquisa e outros materiais

Dados de pesquisa e outros materiais podem ser obtidos por meio de contato com os autores.

Editores responsáveis

Neide Aparecida Tosato Boldrini, Ana Daniela Izoton De Sadovsky, Marcelo Ramos Muniz, Renata Scarpat Careta, Eliana Bernadete Caser, Lucia Martins Diniz, Fabio Petersen Saraiva, Maria da Penha Zago Gomes, Ketty Lysie Libardi Lira Machado, Vitor Fiorin de Vasconcellos, João de Siqueira Neto, Fernando Luiz Torres Gomes.

Endereço para correspondência

Rua Comissário Octávio Queiroz, 1140, Jardim da Penha, Vitória/ES, Brasil, CEP: 29060-270.

DECLARAÇÕES

Contribuição dos autores

Concepção: JGR, LMB. Investigação: JGR, LMB. Metodologia: JGR, LMB. Coleta de dados: JGR, LMB. Tratamento e análise de dados: JGR,