

A amenorréia primária causada por elevados níveis de PRL é uma condição rara e poucos casos dessa associação tem sido descritos.

São apresentados 2 casos de amenorréia primária em pacientes hiperprolactinêmicas, sendo uma delas portadora de prolactinoma.

São também discutidos os seus aspectos fisiopatológicos, terapêuticos e a evolução clínica e laboratorial. Salienta-se a importância da dosagem de PRL em pacientes com amenorréia primária e caracteres sexuais secundários normais.

The primary amenorrhea caused by hyperprolactinemia is a rare condition. A few cases of this condition has been described. We present 2 cases of primary amenorrhea in hyperprolactinemic patients, one of them with prolactinoma. We also discuss the physiopathologics and therapeutics aspects besides the clinic and laboratorial features. We emphasize the importance of plasma PRL measurement in patients with primary amenorrhea and normal secondary sexual characteres.

## HIPERPROLACTINEMIA E AMENORRÉIA PRIMÁRIA

### *HIPERPROLACTINEMIA AND PRIMARY AMENORRHEA*

**Marcos Felipe Silva de Sá**  
**Marcos Dias de Moura**  
**Rui Alberto Ferriani**  
**Valdir Pereira Modotte**

Trabalho realizado no Setor de Endocrinologia Tocoginecológica do Departamento de Ginecologia e Obstetria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

#### **UNITERMOS**

Amenorréia Primária Prolactin  
Hiperprolactinemia Prolactinoma TRH

#### **KEY-WORDS**

Primary Amenorrhea Prolactin  
Hyperprolactinemia Prolactinoma TRH

A amenorréia primária pode ser causada por vários fatores, constituindo-se um dos principais motivos de consulta médica entre os endocrinologistas ginecológicos. A falta de desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários associada à falta de menstruação são encontradas nos casos de hipogonadismo hiper ou hipogonadotróficos. Entretanto, o desenvolvimento normal destes caracteres sexuais com falta de menstruação é mais sugestivo de alterações do trato genital. Mais recentemente, alguns autores tem chamado atenção

neste último grupo para as amenorréias primárias em pacientes hiperprolactinêmicas. A amenorréia primária hiperprolactinêmica é uma rara condição caracterizada por início de telarca e pubarca na idade correta, mas com ausência de menstruação. Ela tem sido encontrada, segundo alguns autores, em 36% dos casos de amenorréia primária com níveis normais de gonadotrofinas e em 3,3% das pacientes com níveis elevados de PRL (Kemmann e col. 1979).

Tendo em vista a pequena frequência desta associação (51 casos

publicados até hoje), o presente trabalho tem por objetivo relatar 2 casos de amenorréia primária causadas por elevados níveis de PRL.

## PACIENTES E MÉTODOS

No presente trabalho descrevemos 2 pacientes com hiperprolactinemia e amenorréia primária atendidas no Ambulatório de Endocrinologia Tocoginecológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP. Para diagnóstico e acompanhamento destas pacientes foram realizados exames clínicos, dosagens plasmáticas de Hormônio Folículo Estimulante (FSH), Hormônio Luteinizante (LH), Estradiol (E<sub>2</sub>), PRL, T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub>, pelo método de radioimunoensaio. Os exames radiológicos de sela túrcica foram realizados através de RX simples, Planigrafia e Tomografia computadorizada, sendo também feito testes de estimulação hipofisária com 200 ug endovenoso de TRH (Thyrotropin - Releasing Hormone).

Os dados clínicos e laboratoriais destas pacientes podem ser observados na Tabela 1.

## DESCRIÇÃO DOS CASOS

**CASO 1** - Paciente VAS, 25 anos, branca, procurou o serviço em novembro de 1984 com queixa de

amenorréia primária, galactorréia mastalgia e engurgitamento mamário. Negava atividade sexual, e outras doenças familiares e pessoais. Telarca e pubarca ocorreram em idades esperadas. Ao exame físico foi constatado desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, mamas de tamanho normal com secreção láctea à expressão. Não foram constatadas outras alterações. Apresentava níveis normais de gonadotrofinas, estradiol e hormônios tireoideanos, com valores bem elevados de PRL (132 ng/ml) (Tabela I). Paciente foi submetida ao teste de estimulação hipofisária com 200 ug de TRH endovenoso, sem apresentar resposta (14,5% de incremento). Realizado planigrafia de sela túrcica que mostrou duplo contorno do assoalho selar com rebaixamento da borda lateral direita sugestivo de lesão expansiva intra-selar. Iniciado terapêutica com bromocriptina 2,5 mg/dia, tendo menstruado 2 meses após, com desaparecimento da galactorréia. Como houvesse persistência dos valores de PRL acima do normal, aumentado a dose de bromocriptina até 7,5 mg/dia, vindo a apresentar ciclos menstruais regulares e ovulatórios. A tomografia computadorizada de sela túrcica realizado 14 meses após início da terapêutica mostrou-se normal. O exame de fundo de olho e campimetria foram normais. (Figura 1).

**CASO 2** - Paciente CSJ, 23 anos, branca, atendida em março de 1983 com queixa de amenorréia primária e cefaléia, sem galactorréia. Negava antecedentes morbidos pessoais e familiares e não fazia uso de nenhuma medicação. Ao exame físico não foi constatada nenhuma anormalidade, sendo os caracteres sexuais secundários presentes e normais. Os exames laboratoriais realizados mostraram níveis elevados de PRL basal (560 ng/ml) com níveis normais de gonadotrofinas e hormônios tireoideanos, porém estradiol diminuído. Paciente foi submetida ao teste de estimulação hipofisária com 200 ug EV. de TRH sem se mostrar reativo (36,0% de incremento). Raios X simples de crânio se mostrou normal, assim como os demais exames radiológicos subsequentes (tomografia computadorizada, planigrafia). Iniciado terapêutica com bromocriptina 2,5 mg/dia, aumentando-se gradativamente a dose até 17,5 mg/dia. Paciente veio a menstruar 6 meses após início da terapêutica, embora com ciclos anovulatórios. A suspensão da medicação pela paciente ocasionou a elevação dos níveis de PRL e presença de amenorréia. Atualmente está sem medicação (por conta própria) e com ciclos menstruais irregulares, com 3 - 4 meses de intervalo (Figura 2).

TABELA 1

Dados clínicos e laboratoriais de duas pacientes com amenorréia primária

PACIENTE	IDADE (anos)	COR *	PESO (kg)	ALTURA (cm)	CARACTERES SEXUAIS SECUNDÁRIOS	DOSAGENS HORMONAIS					
						PRL (ng/ml)	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)	ESTRADIOL (pg/ml)	T <sub>3</sub> (ng/100 ml)	T <sub>4</sub> (ug/100 ml)
1 (VAS)	25	BR	52.0	158	presentes e normais	132	12.0	6.2	112.0	140.0	6.0
2 (CSJ)	23	BR	47.6	156	presentes e normais	560	5.2	10.0	30.0	170.0	4.9

\*BR - branca

Valores normais: PRL - 5-25 ng/ml  
 FSH - 5-20 mIU/ml  
 LH - 5-20 mIU/ml  
 Estradiol - 45-450 pg/ml  
 T<sub>3</sub> - 80-220 ng/100 ml  
 T<sub>4</sub> - 3.2-8.4 ug/ml

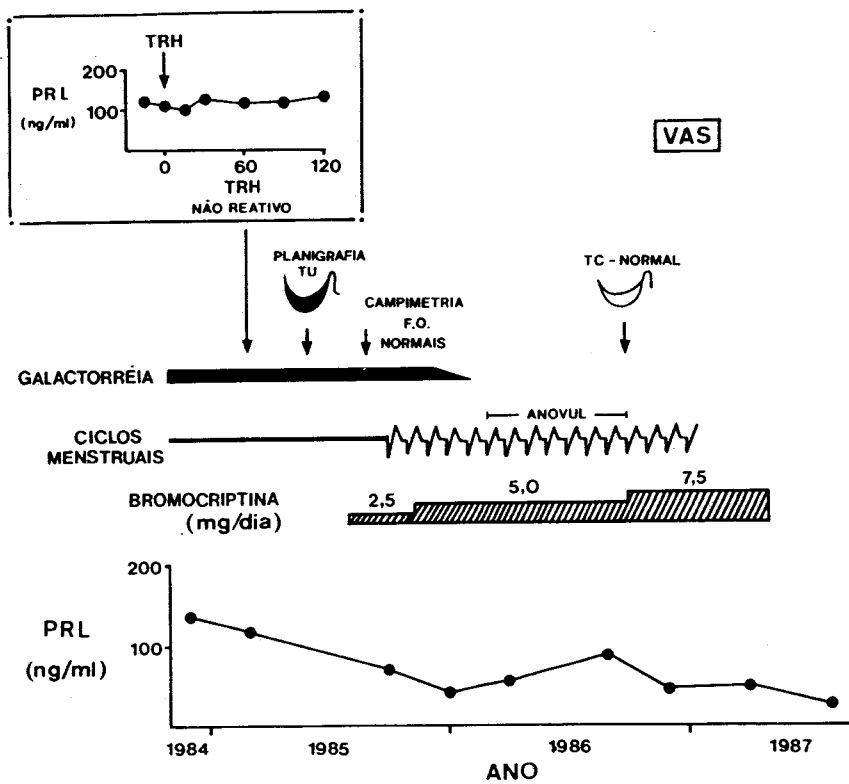


FIGURA 1  
Evolução clínica e laboratorial do caso nº 1

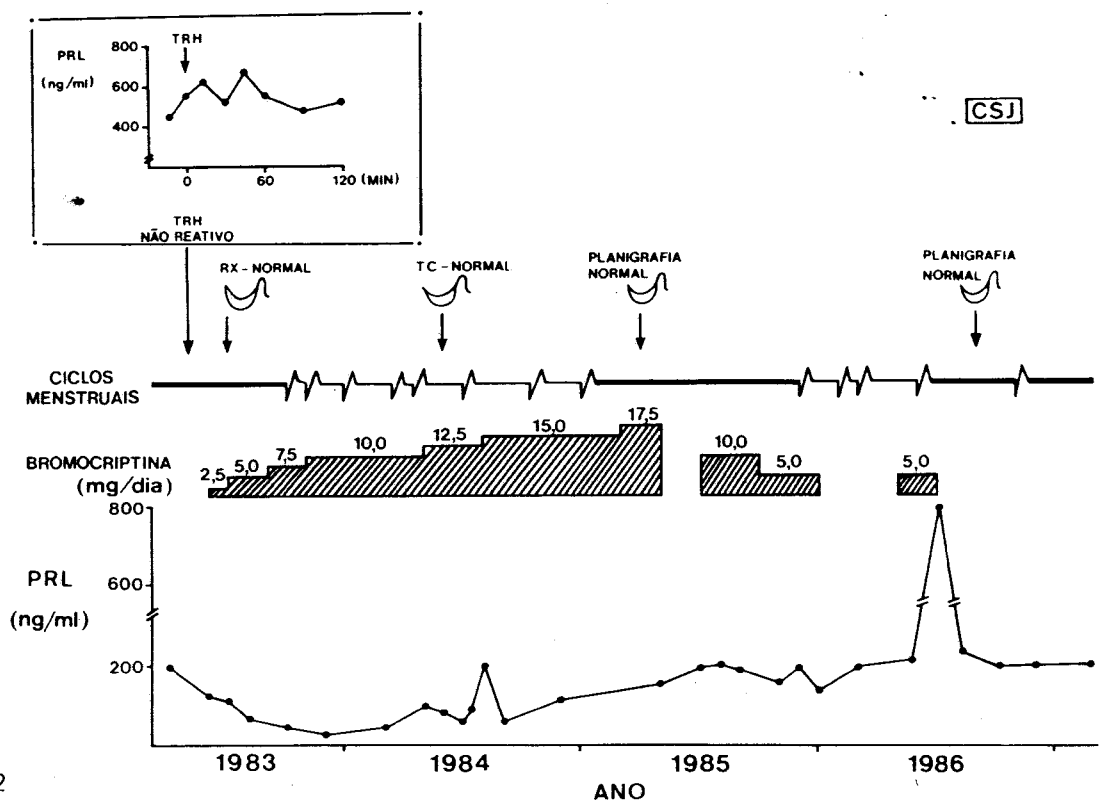


FIGURA 2  
Evolução clínica e laboratorial do caso nº 2

## DISCUSSÃO

A presença de hiperprolactinemia em mulheres com amenorréia primária é bastante incomum, sendo que no presente trabalho relatamos 2 casos (1,7%) entre os 116 casos de amenorréia primária atendidas no setor de Endocrinologia Ginecológica, dados ainda inferiores ao de Kemmann e col., 1979, que encontraram 4 casos (3,3%) entre suas 29 pacientes com amenorréia primária. Em recente revisão, Hughes e col., 1987, relataram 51 casos desta associação, sendo que 84% delas apresentavam galactorréia, o que foi encontrado em apenas 1 das nossas pacientes. Entretanto, sabe-se que pacientes com hiperprolactinemia franca podem não apresentar galactorréia, indicando que apesar de a PRL ser o hormônio mais importante na sua fisiopatologia, outros fatores estão envolvidos na lactogênese. Parece portanto, que não há correspondência entre os níveis de PRL e a presença de galactorréia (Silva de Sá e cols., 1987b).

O mecanismo responsável pelo aumento da PRL da menarca é desconhecido. Sabe-se que para a estimulação da secreção de PRL os estrógenos ocupam sem dúvida um papel de destaque. A história prévia de uso de anticoncepcionais orais em pacientes com hiperprolactinemia tem sido relatada por vários autores, sendo encontrada em 60 a 75% dos casos de prolactinoma, embora outros pesquisadores não atribuam aos estrógenos o papel desencadeador dos prolactinomas. Entretanto, apesar de alguns dados controversos, não se sabe ainda ao certo se é apenas um fator desencadeante. Portanto, parece sedutor postular que exista uma resposta inadequada dos lactotrófos ao aumento fisiológico dos estrógenos durante a puberdade, levando a uma hiperprolactinemia. Colabora para esta hipótese a ocorrência de telarca e pubarca na época adequada. Por outro lado, a hiperprolactinemia já poderia estar presente antes da pu-

berdade, e apenas se começa a manifestar através de sua inibição à pulsatilidade do GnRH após o início da puberdade, levando portanto o quadro de amenorréia primária (Hughes e col., 1987).

A presença de desenvolvimento mamário normal nestas pacientes, sugere que: 1) O excesso de produção de PRL deve ter-se desenvolvido durante a puberdade, após a telarca e pubarca mas antes da menarca ou 2) A hiperprolactinemia desenvolveu-se antes da puberdade mas não causou uma alteração significativa no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal que pudesse interferir no início da puberdade. Esta segunda hipótese pode não se aplicar à paciente número 2 visto que ela tem FSH nos limites inferiores da normalidade com diminuição do estradiol.

A ocorrência de prolactinomas nestas pacientes também é rara. Hughes e col., 1987 não encontraram tumor à investigação radiológica em nenhuma de suas 4 pacientes, enquanto que Kemmann e col., 1979 encontraram alterações radiológicas em apenas 1 de suas 4 pacientes, embora não confirmado histologicamente após a cirurgia. Já Sadeghi-Nejad e cols., 1981 e Coulam e cols., 1981 encontraram alterações radiológicas sugestivas de tumor em suas 3 e 8 pacientes respectivamente. Estes achados foram confirmados após a remoção cirúrgica transesfenoidal embora 1 caso de Coulam e cols., 1981 não tenham encontrado o tumor durante a cirurgia. As dificuldades diagnósticas do prolactinoma ainda persistem, podendo as alterações radiológicas da sela túrcica não serem encontradas em pacientes com microadenoma em fase incipiente. Nestes casos, os testes de estimulação ou supressão hipofisária podem ser bastante úteis. Nos nossos casos, a paciente nº 1, que mostrava alterações selares compatíveis com tumor, apresentou teste do TRH não reativo, confirmando tal diagnóstico. Já a não responsividade do teste na paciente

nº 2, com exames radiológicos de sela túrcica normais, pode significar que neste caso o teste do TRH seja um indicativo bastante precoce da presença de um microadenoma hipofisário que ainda não promoveu alterações radiológicas selares, como já relatado anteriormente em outras pacientes (Silva de Sá e cols., 1987a). Por outro lado devemos também considerar a possibilidade de pacientes hiperprolactinêmicas com alterações radiológicas selares não serem portadoras de prolactinoma e sim de outras alterações anatômicas ou mesmo outros tumores, como o próprio craniofaringeoma (Bevan e cols., 1987).

O tipo de tratamento efetuado nestas pacientes deve ser o mesmo das pacientes com amenorréia secundária. Nas pacientes sem tumores demonstráveis, o uso de drogas agonistas da dopamina, como a bromocriptina, ainda é a terapêutica de eleição. Ela fornece geralmente bons resultados onde a reversibilidade do quadro clínico, com ciclos menstruais regulares, e a ocorrência de gestações, sugere a integridade do eixo hipotálamo-gonadal. Nos dois casos apresentados, a terapêutica com bromocriptina forneceu bons resultados, com desaparecimento da galactorréia e presença de ciclos menstruais regulares e ovulatórios (nº 1). Já a paciente nº 2, embora com a descontinuidade terapêutica, observa-se um resultado satisfatório com o uso da bromocriptina. Nossos dados estão de acordo com Bergh e cols., 1979 que obtiveram sucesso em 6 de suas 7 pacientes portadoras de tumor tratados com bromocriptina.

Os resultados concernentes à gravidez, nestas pacientes com amenorréia primária hiperprolactinêmica, não são muito animadores, tendo sido relatados até hoje apenas 9 gravidezes, sendo 6 após o tratamento simples com bromocriptina e 3 com o uso de gonadotrofinas, sendo que apenas uma paciente apresentou alargamento selar durante a gravidez.

# ARTIGOS ORIGINAIS

Baseados nos dados apresentados, acreditamos que a dosagem de PRL deva ser sempre incluída na investigação de pacientes que apresentam amenorréia primária, principalmente naquelas com caracteres sexuais secundários normais.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BERGHT T., NILLIUS S. J., WIDE L. - Bromocriptine treatment of seven women with primary amenorrhea and prolactin secreting tumours. Clin. Endocrinol 10: 145, 1979.
2. BEVAN J. S., BURKE C. W., ESIRI M. M., ADAMS C. B. T. - Misinterpretation of prolactin levels leading to management errors in patients with sellar enlargement. Am. J. Med. 82: 29, 1987.
3. COULAM C. B., LAWS JR. E. R., ABBOUD C. F., RANDALL R. V. - Primary amenorrhea and pituitary adenomas. Fertil Steril, 35: 615, 1981.
4. HUGHES E. G., GARNER P. R. - Primary amenorrhea associated with hyperprolactinemia: four cases with normal sellar architecture and absence of galactorrhea.
5. KEMMANN E., JONES JR. - Hyperprolactinemia and primary amenorrhea. Obstet. Gynecol. 54: 692, 1979.
6. SADEGHI-NEJAD A., WOLFSDORF J. I., BILLER B. J., POST K. D., SENIOR B. - Hyperprolactinemia causing primary amenorrhea. J. Pediatrics, 99: 802, 1981.
7. SILVA DE SÁ M. F., MOURA M. D., FERRIANI R. A. - O uso do teste do TRH no diagnóstico precoce do prolactinoma. J. Bras. Ginec., 97: 401, 1987(a).
8. SILVA DE SÁ M. F., MOURA M. D., FERRIANI R. A. - Síndrome hiperprolactinêmica-Galactorréia. Em: Tratado de Ginecologia. Ed. Halbe H W, vol. 2, Ed. Roca - São Paulo, p. 993, 1987(b).