

UNIVERSIDADE DO PORTO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

Artigo tipo Case Report
Mestrado Integrado em Medicina

**SÍNDROME DE MAYER-ROKITANSKY-KÜSTER-HAUSER-
DESCRIÇÃO DE UM CASO CLÍNICO**

Inês Martins Coutinho

Orientador

Dra. Joana Maria Cunha Mesquita Guimarães Cardoso

Porto 2011

AGRADECIMENTOS

À Dra. Joana Mesquita Guimarães, pela escolha do presente caso, pela constante disponibilidade e dedicada orientação, fundamentais à realização do presente trabalho.

Aos meus pais, irmãos e colegas, pelo apoio, conselhos e ajuda ao longo de todo o percurso.

RESUMO

Introdução: A Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) caracteriza-se por uma aplasia congénita dos dois terços superiores da vagina associada a um amplo espectro de anomalias uterinas. Afectando cerca de 1 em cada 4500-5000 mulheres, pode manifestar-se de forma isolada (tipo I) ou, e mais comumente, associada a outras malformações (tipo II). A suspeita surge numa adolescente, fenotipicamente normal, cariótipo 46,XX e ovários funcionantes, com amenorrea primária. O diagnóstico deve ser confirmado por técnicas imagiológicas, as quais orientam a escolha terapêutica mais adequada. Esta é uma patologia com enorme impacto psicológico, principalmente no que se refere à fertilidade e capacidade residual de concepção destas mulheres.

Objectivo: Descrição e análise crítica de um *case report* de uma mulher de 34 anos, com forma atípica de MRKH. Expôr as peculiaridades do caso em contraposição à literatura e enfatizar a sua importância e influência na mulher em idade fértil e na sua capacidade de conceber um filho.

Descrição caso clínico: Reporta-se um caso de uma apresentação atípica da síndrome de MRKH, numa mulher de 34 anos, que aos 13 anos desenvolve quadro de hematometra. Os exames imagiológicos demonstraram agenesia vaginal parcial com útero preservado. Expõe-se a evolução do quadro, as abordagens terapêuticas eleitas e aborda-se a temática da fertilidade nas malformações müllerianas.

Discussão e Conclusão: Apresentando-se como uma forma rara do tipo I da síndrome de MRKH, em que o útero se encontra preservado, o presente caso demonstra a dificuldade inerente ao diagnóstico do espectro de malformações müllerianas.

PALAVRAS-CHAVE

Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser; malformações müllerianas; agenesia vaginal; forma atípica; fertilidade.

ABSTRACT

Introduction: MRKH syndrome is characterized by a congenital aplasia of the upper two-thirds of the vagina associated with a wide spectrum of uterine anomalies. Affecting about 1 in 4500-5000 females, it can be manifest isolated (type I) or, more commonly associated with other malformations (type II). The suspicion arises in a teenager, phenotypically normal, karyotype 46, XX and functioning ovaries with primary amenorrhea. The diagnosis must be confirmed by imaging techniques, which guide the most appropriate therapeutic choice. This is a disease with enormous psychological impact, especially with regard to fertility and residual ability to conceive a child in these women.

Objective: Description and critical analysis of a case report of a 34 year old woman with atypical MRKH. Expose the peculiarities of the case as opposed to literature and emphasize its importance and influence in fertile women and their ability to conceive.

Case report description: Refers to a case of an atypical presentation of MRKH syndrome, in a 34 year old woman, who at 13 years develops hematometra. The imagiological findings showed partial vaginal agenesis with a uterus. It is presented the elected therapeutic approaches in this case and the issue of fertility in müllerian agenesis.

Discussion and Conclusion: Presenting itself as a rare form of type I MRKH syndrome, this case demonstrates the difficulty inherent in the diagnosis of Müllerian anomalies spectrum.

KEY-WORDS

Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome; müllerian malformations; vaginal agenesis; atypical form; fertility.

ÍNDICE GERAL

AGRADECIMENTOS	I
RESUMO	II
ABSTRACT	III
ÍNDICE GERAL	IV
INTRODUÇÃO	5
DESCRIÇÃO CASO CLÍNICO	10
DISCUSSÃO	13
CONCLUSÃO	18
GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS	19
REFERÊNCIAS	20

INTRODUÇÃO

Os ductos Müllerianos e Wolferianos são os precursores embriológicos do sistema reprodutor interno feminino e masculino, respectivamente, co-existindo de forma indiferenciada no embrião até que os determinantes genéticos conduzam à sua diferenciação em ovários ou testículos. Na mulher, os ductos Müllerianos diferenciam-se em trompas de Falópio, útero, cérvix e porção superior da vagina ^{1,2}, enquanto ocorre a degenerescência dos ductos Wolferianos. Quando a formação e as vias de diferenciação dos ductos Müllerianos são comprometidas durante o desenvolvimento embrionário, inúmeras anomalias müllerianas podem ocorrer, espectro que pode estender-se desde variações anatómicas minor até à total aplasia das estruturas que compõem o sistema reprodutivo feminino ¹. Do espectro de anomalias müllerianas, a mais prevalente, presente em até 90 % dos casos de malformações identificadas ³, é a agenesia vaginal. Esta alteração resulta de um defeito inibitório no correcto desenvolvimento embrionário dos ductos paramesonéfricos, e pode encontrar-se associada a um amplo espectro de anomalias uterinas, desde agenesia, hipoplasia, duplicação ou mesmo útero normal ^{4,5}, variabilidade que caracteriza a entidade clínica denominada de Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH).

Afectando cerca de 1 em cada 4500 a 5000 mulheres ^{6,7}, esta anomalia congénita é a segunda causa mais frequente de amenorreia primária, ultrapassada apenas pela disgenesia gonadal enquanto etiologia mais comum ^{1,3,7}. Assim sendo, a suspeita clínica desta síndrome surge na presença de uma adolescente com normal desenvolvimento pubertário (presença de caracteres sexuais secundários normais – telarca e adrenarca estadio 5 de Tanner), genitais externos normais, ovários funcionantes e um cariótipo feminino normal (46,XX), que se apresenta com amenorreia primária. Na maioria dos casos este é o principal, primeiro e único sinal clínico que a doente apresenta aquando da suspeita clínica. No entanto, e uma vez que a idade de menarca é um critério amplamente variável, este achado clínico é muitas vezes negligenciado pelas doentes, que recorrem ao especialista pela presença de outra sintomatologia enquanto queixa inicial (ex. queixas álgicas hipogástricas, lombares ou pélvicas), decorrentes da presença de malformações associadas (ex: renais) ⁸. Apesar dos ovários serem

normalmente funcionantes, traduzido por níveis normais de FSH, LH e 17β estradiol assim como pela ausência de sinais de hiperandrogenismo ^{9,10}, existem referências à presença de ovários poliquísticos e tumores ováricos em mulheres com a síndrome de MRKH, apesar de ainda não estar comprovada a presença desses achados patológicos enquanto parte do espectro clínico da síndrome ⁹.

Na presença de suspeita clínica, o exame físico metuculoso é o primeiro e um passo essencial para estabelecer o diagnóstico da síndrome supracitada. Uma vez que um exame ginecológico minucioso, aparentemente normal, não exclui em definitivo o diagnóstico da síndrome de MRKH ¹¹, para que este seja estabelecido de forma definitiva é necessário recorrer a técnicas imagiológicas com maior sensibilidade e especificidade, nomeadamente a ecografia transabdominal, enquanto exame de primeira linha e, quando esta não é suficientemente esclarecedora, a RMN. Estes irão revelar, na maioria dos casos, a presença de uma agenesia uterina simétrica ou assimétrica e a ausência completa ou hipoplasia marcada apenas das porções superiores e média da vagina. Uma vez que resulta de um precursor embrionário diferente, o terço inferior da vagina encontra-se presente, podendo este remanescente vaginal apresentar diferentes profundidades (2-7 cm) ⁹⁻¹¹.

Nos casos em que o tratamento cirúrgico é ponderado, deve ser realizada uma celioscopia que, apesar de ser um método diagnóstico invasivo, permite precisar a localização anatômica para a implantação da neo-vagina. Uma vez determinado o diagnóstico da síndrome de MRKH é essencial uma investigação adicional para avaliar a possibilidade da existência de malformações associadas noutros órgãos e sistemas, quer na doente quer nos seus familiares, anomalias estas, que na maioria dos casos não são pesquisadas, passando despercebidas aos olhos do especialista e sendo fonte de sintomatologia anos mais tarde ^{8,9}.

Podendo manifestar-se de forma isolada (tipo I ou sequência Rokitansky) ou, e mais comumente, associada a defeitos renais, vertebrais e, em menor frequência, cardíacos e auditivos (tipo II ou associação MURCS – aplasia do ducto de Müller, displasia renal e anomalias da coluna cervical), a síndrome de MRKH pode ser classificada segundo dois subtipos ¹²: a forma típica, cujos achados laparoscópicos e laparotômicos detectam a presença de remanescentes müllerianos simétricos, com trompas de Falópio normais; a forma atípica da síndrome que apresenta um ou dois

gomos uterinos hipoplásicos e assimétricos, associados a malformações tubares, nomeadamente hipoplasia das trompas de Falópio ou aplasia uni ou bilateral ^{3,9}. Neste subtipo da síndrome, associadas às anomalias congénitas do aparelho genital feminino encontram-se inúmeras malformações em vários órgãos e sistemas, dos quais o mais comumente afectado é o sistema renal, em 30 a 40% dos doentes ^{9,13}. Encontra-se principalmente agenesia renal unilateral (23-28%), ectopia renal uni ou bilateral (17%), hipoplasia renal (4%), rim em ferradura e hidronefrose ^{9,14}. Também o sistema ósseo é frequentemente afectado, em 20% dos casos, atingindo principalmente a coluna vertebral (anomalia de Klippel-Feil, fusão de corpos vertebrais, escoliose) e mais raramente a face e as extremidades. Defeitos auditivos estão presentes em 10 a 25% dos doentes ⁹ e, raramente, ocorrem defeitos cardíacos e malformações digitais (sindactília, polidactília). Devido a esta simultaneidade de anomalias presentes, este subtipo da síndrome é denominado, como anteriormente referido, de associação MURCS e é a forma mais prevalente e mais grave da síndrome em questão ⁸.

A presença destas malformações em associação com as anomalias genitais femininas, que estabelecem o diagnóstico da síndrome em primeira instância, constituem um fenótipo que se sobrepõe ao presente em outras síndromes, sendo portanto necessário um correcto diagnóstico diferencial da associação MURCS ¹⁰. Este passa pelas patologias que se apresentam com amenorreia primária e normal desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, a saber: agenesia vaginal isolada, septo vaginal transverso e síndrome da insensibilidade androgénica ^{9,11}.

Caracterizada como agenesia mülleriana, com ou sem malformações associadas, a patogénese da síndrome MRKH é hoje amplamente conhecida, reconhecendo-se como mecanismo patogénico de base a presença de um defeito inibitório no desenvolvimento mesodérmico, culminando em anomalias nos ductos paramesonéfricos ⁶. No entanto, a sua etiologia de base permanece ainda desconhecida. Inicialmente, a síndrome de MRKH foi reconhecida como anomalia esporádica, tendo-se associado vários factores não-genéticos e ambientais à sua etiologia (ex. diabetes gestacional, talidomida) os quais foram posteriormente excluídos ⁹. Actualmente existe um crescente discernimento para a presença de anomalias semelhantes nas mães e parentes mais distantes da probando, apontando para uma provável componente genética ¹⁰, possivelmente não detectada anteriormente pelo especial ênfase dado na literatura aos aspectos patológicos

e terapêuticos da aplasia mulleriana, menosprezando a história médica passada da família. Nesses casos, a síndrome apresenta um traço autossômico dominante, com penetrância incompleta e expressividade variável^{9,10}, facto que poderá sugerir que a sua verdadeira prevalência se encontra subestimada. Apesar das incertezas acerca da etiologia desta síndrome, o espectro de malformações encontradas sugere um defeito na embriogénese de órgãos e sistemas intimamente relacionados durante o período do desenvolvimento que decorre entre a quarta e décima-segunda semana de gestação¹⁴.

Esta é uma patologia com um enorme impacto psicológico nas jovens mulheres afectadas, não só devido às suas manifestações clínicas, mas também devido à sua interferência na vida sexual, assim como na capacidade de concepção. As respostas emocionais ao diagnóstico variam com a idade da doente assim como com a relação da mesma com os seus pais¹⁵, no entanto, manifestam-se invariavelmente por altos níveis de angústia e ansiedade após a confirmação do diagnóstico, sendo a esterilidade o aspecto mais difícil de aceitar^{9,15}. Desta forma, a abordagem terapêutica destes casos implicará não só a reparação dos defeitos anatómicos congénitos, mas também uma avaliação multidisciplinar que inclua um acompanhamento psicológico enquanto medida integrante do restante tratamento⁷⁻⁹. Sessões de apoio em grupo e o aconselhamento/apoio psicológico são uma mais-valia para o equilíbrio emocional da doente, necessário não só para encarar o diagnóstico e as suas consequências, assim como para a decisão de efectuar correcção do defeito anatómico, constituindo um determinante fundamental a um resultado final favorável^{9,15,16}.

A correcção dos defeitos anatómicos consiste na criação de uma neo-vagina, por meio de técnicas cirúrgicas e não cirúrgicas. Estas podem consistir em técnicas de dilatação perineal activas, baseando-se no uso de moldes progressivamente maiores nos casos em que a profundidade do remanescente vaginal o permite – técnica de Frank; ou passivas – modificação do método de Frank por Ingram e o procedimento de Vecchiotti. As opções cirúrgicas, laparotómicas ou laparoscópicas, recorrem a diferentes materiais para a reconstrução da vagina: vaginoplastia intestinal (Baldwin) ou peritoneal (procedimento de Davydov), retalhos cutâneos (McIndoe)¹⁷ e, mais recentemente, utilização de membranas amnióticas^{18,19}, mucosa oral e cultura de tecido vaginal autólogo *in vitro*¹⁹. Esta multiplicidade de opções possui vantagens e desvantagens inerentes ao método ou procedimento escolhido, assim como ao material eleito. Apesar

da literatura preconizar o tratamento não cirúrgico como o de primeira linha ^{7,20} e essa abordagem seguida de uma possível vaginoplastia ser a que se mostra preferível também em termos de relação custo-eficácia ²¹, a opção terapêutica eleita depende essencialmente da escolha informada da paciente e da experiência do médico e do centro de referência onde se irá realizar o procedimento ^{7,9,20}. Independentemente da técnica escolhida, essa correcção só deve ser realizada quando a adolescente deseja tornar-se sexualmente activa ⁸, uma vez que neo-vaginas criadas durante a infância apresentam altas taxas de insucesso com frequente necessidade de re-intervenções cirúrgicas ¹¹.

Neste ponto, é de salientar ainda a importância da temática da fertilidade, das técnicas disponíveis e da capacidade residual que estas mulheres possuem para conceberem um filho. A infertilidade é a regra nestas doentes, excepto nos raros casos em que o útero se encontra intacto ⁴. Uma vez que a ovulação se processa normalmente, actualmente as mulheres possuem a oportunidade de recorrerem a técnicas de fertilização *in vitro* utilizando os seus próprios óvulos, recorrendo posteriormente à maternidade de substituição ^{4,9,22}. No entanto, e uma vez que a componente genética da síndrome não se encontra esclarecida, o risco de transmissão da patologia não pode ainda ser estimado.

Neste ponto, e no âmbito do projecto de dissertação, a presente tese visa expor e analisar de forma crítica um *case report* de uma mulher de 34 anos portadora de uma forma atípica da síndrome supracitada, abordando as particularidades inerentes a este caso. Sendo uma entidade clínica rara e, inevitavelmente, pouco conhecida na prática comum, este trabalho pretende também alertar para as suas dificuldades diagnósticas e enfatizar a importância e influência que estas malformações genitais congénitas acarretam na mulher em idade fértil e na sua capacidade de conceber um filho.

DESCRIÇÃO DO CASO CLÍNICO

S.C.F.B., 34 anos (N. 30/12/1976), sexo feminino, raça caucasiana, natural de Lousada, residente no Porto, licenciada em Direito, a exercer advocacia, casada.

Como antecedentes pessoais relevantes, nasceu de parto eutócico com 39 semanas, sem intercorrências obstétricas. Apresentou um desenvolvimento pubertário fisiológico, com início da telarca e adrenarca aos 12 anos de idade, e um desenvolvimento estado-ponderal dentro dos percentis para a sua idade. Ambos os seus pais apresentaram um desenvolvimento pubertário fisiológico. Não existe história familiar de malformações congénitas.

Aos 13 anos de idade, inicia quadro de dores hipogástricas e lombares de grande intensidade, de carácter opressivo e contínuas, sem factores de agravamento, cessando espontaneamente passados cerca de 3 dias. O quadro clínico era cíclico, manifestando-se mensalmente durante cerca de 1 ano. Não apresentava perdas hemáticas ou massas abdominais palpáveis.

Em virtude do primeiro episódio, recorreu ao seu médico assistente assim como a outros especialistas de Medicina Geral e Familiar, sem que lhe tenha sido identificada a etiologia do referido quadro clínico. Foi efectuada prova terapêutica com Provera® 5 mg, sem que tenha ocorrido perda hemática.

Face à recorrência dos episódios álgicos, foi encaminhada para consulta de Ginecologia. Aquando da realização do exame físico e ginecológico constatou-se a presença de um normal desenvolvimento pubertário, com mamas simétricas e pêlo axilar e púbico de normal distribuição – estadio 5 de Tanner, assim como genitais externos normais. Ao exame ginecológico não foi possível a realização de toque vaginal unidigital. Perante os achados do exame físico, a investigação diagnóstica prosseguiu com a realização de uma ecografia transabdominal, a qual revelou a presença de um útero de normais dimensões, ecoestrutura normal, com cavidade uterina preenchida com líquido hipotransparente, órgãos anexiais normais e a presença de uma imagem linear, não visível em toda a extensão, compatível com possível remanescente vaginal. Não haviam alterações em outras estruturas pélvicas. É efectuado o diagnóstico de agenesia

vaginal parcial, da sua porção superior, e hematometra. Posteriormente realizou-se RMN que revelou a presença de útero com hipoplasia vaginal. Aquando do estudo da malformação congénita, foi efectuada pesquisa de presença de outras anomalias sistémicas, através da realização de ecografia reno-vesical, RMN abdomino-pélvica e ecocardiograma bidimensional. Todos os exames foram normais.

A doente apresentava um perfil endócrino normal assim como um normal cariótipo feminino.

Perante os achados clínicos e imagiológicos, a doente iniciou toma de anticoncepcionais orais (ACO) de forma contínua e, depois de uma adequada avaliação multidisciplinar, foi encaminhada para o Hospital de Paredes, onde foi tentado desbridamento cirúrgico, fácil no 1/3 inferior, não tendo sido conseguido na restante porção. No Hospital Geral de Santo António (HGSA), com 15 anos de idade, realizou nova cirurgia. Esta consistiu na introdução de um molde para tentativa de dilatação do canal vaginal. Na cirurgia foi identificado o colo uterino com exteriorização de corantes para a vagina aplásica. Ao molde, adaptou-se com sucesso uma cânula, introduzida através do orifício externo do colo uterino. Esta intervenção permitiu reverter o quadro clínico e, a partir deste momento, a doente menstruou de forma regular, com cataménios de 5 a 6 dias, sem outras queixas. Manteve ACO para regulação do fluxo menstrual. Foi aconselhada a fazer uso diário do molde vaginal, no domicílio, o qual acabou por abandonar poucos meses mais tarde.

Manteve acompanhamento anual em consulta externa no HGSA, com seguimento ecográfico. Em uso de ACO regularmente, com cataménios e interlúnios regulares.

Aos 20 anos de idade, manifesta o desejo de iniciar a sua vida sexual. Uma vez que não fez uso sistemático do molde vaginal, a doente referia que não conseguia penetrações completas, uma vez que estas eram muito dolorosas e acarretavam traumatismos com sangramento no acto. Nesta altura, é aconselhada a manter as relações sexuais enquanto método natural para dilatação do canal vaginal.

Posteriormente, a doente, por opção própria, abandonou temporariamente o seguimento em consulta externa, assim como abandonou a toma do contraceptivo oral. Nesse período, e após o abandono do ACO, recorreu ao S.U. do Hospital Padre

Américo por quadro de dores suprapúbicas intensas, com horas de evolução, que limitavam as actividades da vida diária. No S.U. foi detectada a presença de novo hematometra, tendo-se procedido à dilatação cirúrgica do orifício cervical externo e drenagem do mesmo. Retoma a toma de contraceptivo oral.

Neste período, e ponderando a possibilidade de uma nova intervenção cirúrgica mais definitiva, uma vez que as relações sexuais se mantinham dolorosas, é encaminhada para o Hospital de Santa Maria, para a reconstrução do canal vaginal com a realização de uma vaginoplastia intestinal em 2005. A partir desta altura, consegue realizar penetrações completas, sem dores ou traumatismo.

Mais tarde, a doente revela incapacidade de engravidar, ao fim de mais de um ano de relações sexuais funcionais desprotegidas. É então encaminhada para as consultas de Procriação Medicamente Assistida (PMA), na Maternidade Júlio Dinis (MJD). No acompanhamento em PMA, foram tentadas várias transferências intra-uterinas de embriões fertilizados *in vitro*, no entanto, apesar da reconstrução da neovagina, não era possível efectuar a passagem do cateter através da vagina para o útero, devido à impossibilidade em transpor o orifício cervical externo uterino.

Foram realizadas duas transferências intra-tubares de gâmetas (GIFT) por laparoscopia, sem sucesso. Posteriormente, efectuou-se a transferência transmiometrial de embriões, com sucesso, mas sem gestação. De forma a solucionar este entrave, em 2011, a doente realizou nova vaginoplastia com enxerto cutâneo da parede abdominal. Após o procedimento cirúrgico foi conseguida com sucesso a transferência transcervical de embriões. Duas semanas após a transferência, a doente recorre à MJD e apresenta um resultado positivo no teste de gravidez.

DISCUSSÃO

O presente caso, atípico na sua apresentação clínica e único nos achados imagiológicos, retrata a variabilidade clínica e imagiológica que estas malformações podem adquirir, reforçando a evidência de que o espectro de malformações müllerianas não é mutuamente exclusivo, desafiando desta forma os clínicos mais experientes. Estas anomalias podem apresentar-se como malformações isoladas do útero ou vagina ou associadas entre si, numa ampla janela de sobreposições que dificulta, ainda actualmente, a correcta standardização da variabilidade de achados clínicos e imagiológicos²³.

As anomalias dos ductos müllerianos (ADM) são malformações congénitas raras, afectando 0,5% das mulheres²⁴, e destas apenas uma minoria (<5%) diz respeito à agenesia do útero e vagina, síndrome denominada de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser²⁴. Apesar da sua incidência reflectir um espectro de anomalias de aparente diminuta relevância clínica, esta síndrome é a causa mais comum de agenesia vaginal²⁵ e a segunda causa de amenorreia primária.

Assintomáticas durante a infância, as malformações müllerianas são na sua maioria detectadas na adolescência, média de idades aquando do diagnóstico situa-se entre os 15 e os 18 anos¹¹, intervalo que reflecte o típico diagnóstico tardio destas anomalias congénitas. A maioria destas encontra-se associada a ovários funcionantes e, portanto, a um desenvolvimento adequado dos caracteres sexuais secundários, assim como dos genitais externos, aspectos concordantes com os achados do caso clínico apresentado. Este facto mascara a presença de anomalias do aparelho genital feminino interno, conduzindo a que a maioria destas malformações apenas seja reconhecida com o início da puberdade, quando as adolescentes/ jovens adultas recorrem ao especialista por distúrbios menstruais – amenorreia primária, intercorrências sexuais ou infertilidade²⁶.

Nos raros casos, 6 a 10 %²⁷, em que ocorre agenesia vaginal com desenvolvimento uterino normal, o diagnóstico pode ser efectuado precocemente. A presença de um útero funcionante com obstrução do tracto de saída do fluxo menstrual culmina em quadros de hematometra, caracterizados pela presença de dores pélvicas e

lombares baixas intermitentes com periodicidade de cerca de 3 a 4 semanas^{19,28}. Esta forma de apresentação atípica e rara da síndrome de MRKH encontra-se retratada no caso clínico citado, em que a doente, com normal desenvolvimento pubertário, estado endócrino e genitais externos, inicia quadro de dores hipogástricas e lombares intensas, intermitentes e mensais, compatível com hematometra, aos 13 anos de idade. Desta forma, a idade de diagnóstico e o início de investigação neste caso encontra-se abaixo do típico início tardio da suspeita clínica.

O diagnóstico da síndrome de MRKH é essencialmente um processo de exclusão, assente nos achados de um exame físico completo, com ênfase na avaliação dos caracteres sexuais secundários, um exame ginecológico minucioso, baseando-se também nos resultados negativos dos testes genéticos e endócrinos²⁹. Uma vez que um exame físico normal nem sempre traduz a ausência de malformações uterovaginais, exames imagiológicos subsequentes devem acompanhar sempre a avaliação diagnóstica das doentes com suspeita de agenesias müllerianas. A ecografia abdominal é o exame de primeira linha a realizar nestes casos^{5,10,27,29}. Uma vez que este exame imagiológico pode revelar-se inconclusivo ou incompleto em alguns casos, a RMN é actualmente uma alternativa mais sensível e específica, não só para a confirmação da agenesia uterina e vaginal, mas também para identificar e avaliar outras possíveis anomalias sistémicas associadas à síndrome^{27,30}. Este exame é particularmente útil na avaliação de anomalias renais, especialmente ectopia e agenesia²⁹. Nos casos que se traduzem pela presença de dores pélvicas cíclicas, a RMN tem ainda capacidade para detectar a presença de tecido endometrial funcionante.

A celioscopia não é actualmente uma ferramenta preponderante no diagnóstico, no entanto, pode ser útil na avaliação e tratamento de doentes que se apresentam com os referidos sintomas⁵. Uma vez que se trata de um método diagnóstico invasivo, esta deve ser reservada para os casos em que uma intervenção cirúrgica é ponderada.

Na abordagem ao caso descrito e em concordância com a literatura, após os exames físico e ginecológico que levantaram a suspeita da possível malformação do aparelho genital, a investigação prosseguiu com a realização de uma ecografia transabdominal. Esta revelou a presença de uma possível agenesia vaginal parcial com útero morfológica e estruturalmente normal, e regiões anexiais íntegras. Na incapacidade de caracterizar devidamente a extensão da provável agenesia, os achados

ecográficos foram confirmados pela realização subsequente de uma RMN abdominopélvica. Perante achados concordantes em ambas as modalidades imagiológicas, a celioscopia não foi realizada, apesar da presença de um quadro compatível com hematometra.

No que se refere aos testes endócrinos (valores de LH, FSH e 17βEstradiol) e testes genéticos, a doente apresentava um perfil endócrino normal associado a um normal cariótipo.

O diagnóstico destes casos não está completo sem a pesquisa da possível presença de malformações sistémicas associadas, as quais se encontram patentes nos casos da forma atípica da síndrome. Na investigação do presente caso, foi efectuada não só ecografia reno-vesical mas também RMN que, na ausência de achados, excluiu a associação de malformações ureterovesicais. Realizou ecocardiograma bidimensional, que se encontrava normal. Perante a ausência de outras malformações, a doente manifestava uma provável apresentação atípica da forma isolada, ou tipo I, da síndrome de MRKH. Esta forma é caracterizada por aplasia uterina ou pela presença de remanescentes müllerianos simétricos no local anatómico do útero, com tecido endometrial funcionante em alguns casos^{5,29}, como se encontra patente neste.

Apesar das recentes referências a uma possível componente genética autossómica dominante de penetrância incompleta e expressividade variável, não existem no presente caso evidências da presença de malformações, sistémicas ou do aparelho genital feminino, na família da doente.

A síndrome de MRKH apresenta uma ampla janela de apresentações clínicas e anatómicas representando um *continuum* de malformações embrionárias, que ocorrem em diferentes fases do desenvolvimento²⁹. A sobreposição de achados entre as inúmeras malformações e a sua variabilidade de apresentações tornam o seu diagnóstico diferencial difícil, o que por sua vez condiciona a capacidade de estabelecer um correcto diagnóstico final. No presente caso, este é um ponto fulcral, uma vez que este se apresenta de forma atípica, com o útero presente, condicionando dessa forma um quadro clínico inicial também ele raro quando associado à síndrome em questão. Os principais diagnósticos diferenciais que se colocam são aqueles que condicionam amenorrea primária numa adolescente sem outros achados relevantes: agenesia vaginal isolada e

síndrome da insensibilidade androgénica, que em virtude de ser uma forma de pseudohermafroditismo masculino não se considera um diagnóstico diferencial plausível neste caso.

Em virtude do quadro inicial e na presença de um útero normal, uma outra malformação assume-se de relevo nos diagnósticos diferenciais, o septo vaginal transverso. Caracterizado pela presença de um quadro inicial semelhante ao exposto neste caso, esta patologia é muito mais rara do que a presente síndrome (incidência de cerca de 1 em cada 72 000 mulheres ³¹). A RMN permite nestes casos obter uma imagem detalhada da localização do septo e da sua espessura, quando presente. Neste caso, a RMN efectuada nesta doente não revelou a presença de qualquer septo e, portanto, apesar do quadro clínico inicial sobreponível, este diagnóstico é excluído no caso apresentado.

A principal dúvida diagnóstica neste caso reside na capacidade de diferenciar uma possível forma atípica da síndrome de MRKH isolada, em que o útero se encontra preservado, de uma agenesia vaginal isolada.

Apesar do diagnóstico correcto ser a base para a escolha das opções terapêuticas a realizar subsequentemente, o leque de intervenções disponíveis é amplamente coincidente para a maioria das malformações, opções que podem englobar intervenções cirúrgicas ou não cirúrgicas. Qualquer que seja a modalidade a eleger, o tratamento deve providenciar uma vagina anatómica e fisiologicamente normal, com um comprimento apropriado que assegure uma adequada vida sexual ^{24,32}. Portanto, este só deve ser ponderado quando a doente deseja iniciar a sua vida sexual. Neste caso, mais relevante do que o *timing* do início da vida sexual era a necessidade de reverter o quadro clínico de hematometra. Assim, no presente caso as opções terapêuticas foram tomadas face a três pontos distintos: tratamento de hematometra, proporcionar vida sexual funcional e nova intervenção face à incapacidade de engravidar.

Referidas pelo *American Congress of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG), as opções não cirúrgicas de dilatação vaginal são amplamente preconizadas como tratamento de primeira linha ³³. Esta foi também a modalidade de primeira linha no presente caso. Essa técnica, apesar de relatada como uma abordagem terapêutica de sucesso na literatura ¹⁷, é dependente de várias variáveis: a idade, a destacar neste caso,

o comprimento vaginal (pelo menos 3-4 cm ³⁴) e a necessidade de um período de 12 meses para conseguir uma vagina funcional ³⁵. Particularmente indicada para mulheres mais velhas e com alto grau de motivação, quando utilizada em jovens menores de 18 anos apresenta altas taxas de *noncompliance* ³⁵. Neste caso, a intervenção foi efectuada aos 15 anos de idade e, devido ao desconforto que método acarreta e ao longo período de manutenção que exige, a doente acabou por abandonar o uso de moldes meses mais tarde.

Numa segunda fase, a doente é submetida a vaginoplastia intestinal sigmoidea, por incapacidade de ter penetrações completas. Apesar da intervenção inicial, o facto de não ter usado o molde sistematicamente conduziu a re-estenoses do canal vaginal. A vaginoplastia é uma modalidade de criação cirúrgica de uma neovagina, e dos materiais enxertáveis a serem usados, o sigmóide é aquele que apresenta melhores resultados ^{35,36}. A colovaginoplastia é também uma técnica que assegura bons resultados em termos sexuais ^{34,35}. Após a intervenção cirúrgica a doente apresentou resolução do quadro.

Apesar das relações sexuais funcionais, durante mais de um ano a doente não conseguiu engravidar, tendo por esse motivo procurado ajuda especializada. No âmbito da PMA, foram realizadas várias modalidades de transferência embrionária, quer transcervical, intra-tubar ou transmiometrial, sem sucesso. Desta forma, a doente, por opção própria, a submeteu-se a nova intervenção. Realizou vaginoplastia com retalho cutâneo (Procedimento de McIndoe) e, em concordância com a literatura, a paciente foi aconselhada a usar molde vaginal posteriormente à cirurgia (geralmente durante 3-6 meses) ³⁵.

A tendência actual é a evolução dos tratamentos cirúrgicos para técnicas minimamente invasivas, passando pela criação laparoscópica de uma neovagina como tratamento cirúrgico de primeira linha ^{19,24}.

Em virtude do enorme impacto das manifestações clínicas e da interferência na vida sexual e capacidade de engravidar, o acompanhamento psicológico deverá ser parte integrante do tratamento, nestes casos ⁷⁻⁹. As respostas emocionais variam com a idade do diagnóstico e com a relação da doente com os pais ¹⁵ e a esterilidade é o ponto mais angustiante desta síndrome ^{9,15}. Neste caso a ausência do factor infertilidade associado a uma relação próxima entre a doente e os pais, conduziu a uma percepção menos

angustiante da patologia, não tendo sido necessário um apoio psicológico especializado para a doente.

A infertilidade é a regra nas doentes com síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, excepto nos raros casos, como o presente, em que o útero se encontra intacto. Apesar da fertilidade estar integra, os defeitos anatómicos e as inúmeras correcções cirúrgicas e não cirúrgicas a que foi submetida resultaram em estenoses e aderências que condicionaram a sua capacidade de concepção. Sem factor masculino ou feminino que justificasse esta dificuldade, o factor anatómico emerge como responsável, também porque as inúmeras transferências embrionárias transcervicais não foram realizadas por incapacidade de encontrar comunicação vagino-uterina. Por este motivo, foi tentada a transferência intra-tubar de gâmetas e transferência transmiometrial, conseguidas com sucesso, apesar de não terem culminado numa gestação.

Após a vaginoplastia de retalho cutâneo, a última transferência intra-uterina foi realizada com sucesso, com posterior resultado positivo no teste de gravidez.

CONCLUSÃO

Apresentando-se como uma forma rara do tipo I da síndrome de MRKH, em que o útero se encontra preservado, o presente caso demonstra a dificuldade inerente ao diagnóstico do espectro de malformações müllerianas.

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS

ACO	Anticoncepcionais orais
ACOG	American Congress of Obstetricians and Gynecologists
ADM	Anomalias ductos müllerianos
FIV	Fertilização <i>in vitro</i>
FSH	Follicle-stimulating hormone (Hormona folículo-estimulante)
GIFT	Gamete intra-fallopian transfer (Transferência intra-tubar de gâmetas)
HGSA	Hospital Geral de Santo António
LH	Luteinizing hormone (Hormona luteinizante)
MJD	Maternidade Júlio Dinis
MRKH	Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser
MURCS	Müllerian hypoplasia/aplasia, renal agenesis and cervicothoracic somite dysplasia (aplasia ducto de Müller, displasia renal e displasia dos somitos cervicotorácicos)
PMA	Procriação medicamente assistida
RMN	Ressonância Magnética
SU	Serviço de Urgência

REFERÊNCIAS

1. Mane SB SP, Dhende NP, Obaidah A, Acharya H, Reddy S, Arlikar J, Goel N. Our 10-year experience of variable Müllerian anomalies and its management. *Pediatr Surg Int* 2010;26:795-800.
2. Stec A. WM-H. Isolated Distal Vaginal Agenesis Masquerading as Recurrent Urinary Infections in an Adolescent Female. *J Pediatr* 2011;1:684.
3. Guerrier DM, T. ; Pasquier, Laurent; Pellerin, I. . The Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome (congenital absence of uterus and vagina) - phenotypic manifestations and genetic approaches. *Journal of Negative results in BioMedicine* 2006;5.
4. Ben-Rafael Z B-HI, Levy T, Orvieto R. Simplifying ovulation induction surrogacy in women with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Human Reproduction* 1998;13:1470-1.
5. Doyle JO LM. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) syndrome with a single septate uterus: a novel anomaly and description of treatment options. *Fertil Steril* 2009;92.
6. Griffin JE EC, Madden JD, Harrod MJ, Wilson JD. Congenital absence of the vagina. The Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Annals of Internal Medicine* 1976;85:224-36.
7. Folch M PI, Konje JC. Mullerian agenesis : etiology, diagnosis and management. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2000;55:644-9.
8. Pace G NF, Paradiso GG, Vicentini C. The Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Arch Ital Urol Androl* 2007;79:39-40.
9. Morcel K CL, Guerrier D. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2007;2.
10. Morcel K GD, Watrin T, Pellerin I, Levêque J. The Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) syndrome: clinical description and genetics. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2008;37:539-46.
11. Barbosa G V-GM. Adolescente con síndrome de Mayer-von Rokitansky-Kuster-Hauser: la importancia de un manejo integral multidisciplinario. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 2006;57:305-11.
12. Strubbe EH CC, Willemsen WN, Rolland R, Thijn CJ. The Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) syndrome without and with associated features: two separate entities? *Clinical Dysmorphology* 1994;3:192-9.

13. Basile C DMV. Renal abnormalities in Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *J Nephrol* 2001;14:316-8.
14. Oppelt P RS, Kellermann A, Brucker S, Hauser G, Ludwig K, Strissel P, Strick R, Wallwiener D, Beckmann M. Clinical aspects of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: recommendations for clinical diagnosis and staging. *Human Reproduction* 2006;21:792-7.
15. Poland ML ET. Psychologic aspects of vaginal agenesis. *J Reprod Med* 1985;30:340-4.
16. Weijenborg PT tKM. The effect of a group programme on women with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2000;107:365-8.
17. Gargollo PC CGJ, Diamond DA, Thomas P, Burke V, Laufer MR. Should progressive perineal dilation be considered first line therapy for vaginal agenesis? *J Urol* 2009;184:1882-9.
18. Fotopoulou C SJ, Gehrman N, Schoenborn I, Lichtenegger W. Functional and anatomic results of amnion vaginoplasty in young women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Fertil Steril* 2010;94:317-23.
19. Panici PB RI, Gasparri ML, Maffucci D, Marchese C, Bellati F. Vaginal reconstruction with the Abbè-McIndoe technique: from dermal grafts to autologous in vitro cultured vaginal tissue transplant. *Semin Reprod Med* 2011;29:45-54.
20. DK E. Congenital malformations of the genital tract and their management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17:19-40.
21. Routh JC LM, Cannon GM Jr, Diamond DA, Gargollo PC. Management strategies for Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser related vaginal agenesis: a cost-effectiveness analysis. *J Urol* 2010;184:2116-21.
22. Esfandiari N CE, O'Brien A, Gotlieb L, Casper RF. Gestational carrier is an optimal method for pregnancy in patients with vaginal agenesis (Rokitansky syndrome). *Int J Fertil Womens Med* 2004;49:79-82.
23. Creighton S. H-CM. Correlation or confusion: The need for accurate terminology when comparing magnetic resonance imaging and clinical assessment of congenital vaginal anomalies. *J Pediatr Urol* 2011.
24. Brucker S. RK, Campo R., Oppelt P., Isaacson K. Treatment of congenital malformations. *Semin Reprod Med* 2011;29:101-12.
25. Karateke A HB, Parlak O, Cam C, Coksuer H. Intestinal vaginoplasty: seven years' experience of a tertiary center. *Fertil Steril* 2010;94:2312-5.

26. El Khamlichi A AN, Dafiri R. Typical form of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome and ectopic kidney. A rare association. *Gynecol Obstet Fertil* 2011;39:40-3.
27. Khamlichi A. AN, Dafiri R. Forme typique du syndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser et rein ectopique: association rare. *Gynecol Obstet Fertil* 2011;39:40-3.
28. Aremu A AVA, Ibitoye B. O., Asaleye C. M.,Oboro V. O. Mayer - Rokitansky - Kuster - Hauser Syndrome: Two Cases Of A Rare Non Hereditary Disorder In Siblings. *The Internet Journal of Radiology* 2006;5.
29. Pompili G MA, Franceschelli G, Flor N, Meroni R, Frontino G, Fedele L, Cornalba G. Magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Radiol Med* 2009;114:811-26.
30. Govindarajan M RR, Kalyanpur A, Ravikumar. Magnetic resonance imaging diagnosis of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *J Human Reprod Sci* 2008;1:83-5.
31. ED G. Transverse upper vaginal septum presenting in pregnancy: a case report and review of the literature. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003;43:381-3.
32. Rawat J AI, Pandey A, Khan TR, Singh S, Wakhlu A, Kureel SN. Vaginal agenesis: Experience with sigmoid colon neovaginoplasty. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2010;15:19-22.
33. ACOG CoAHC. ACOG Committee Opinion No. 355: Vaginal agenesis: diagnosis, management, and routine care. *Obstet Gynecol* 2006;108:1605-9.
34. Gatti C DRC, Lombardi L, Caravaggi F, Casolari E, Casadio G. Sexuality and psychosocial functioning in young women after colovaginoplasty. *J Urol* 2010;184.
35. Thomas J. BJ. Vaginal Substitution: attempts to create the ideal replacement. *J Urol* 2007;178:1855-59.
36. Lima M RG, Randi B, Dòmmini M, Gargano T, La Pergola E, Gregori G. Vaginal replacement in the pediatric age group: a 34-year experience of intestinal vaginoplasty in children and young girls. *J Pediatr Surg* 2010;45:2087-91.