

# AMENORREA SECUNDARIA-MOSAICISMO 45,X/46,XX-FERTILIDAD Y REINICIO DE FUNCION MENSTRUAL. Caso clínico .

**Jesús A. Osuna C.**

Unidad de Endocrinología, IAHULA; Laboratorio de Andrología-Centro de Microscopía Electrónica, Escuela de Medicina-Universidad de Los Andes. Mérida-Venezuela.

## RESUMEN

**Objetivo:** Presentación de una paciente de 17 años de edad, con un mosaicismo 45,X/46,XX que consultó por amenorrea secundaria, con posterior normalización del ciclo menstrual y fertilidad.

**Metodos:** Historia clínica, estudios endocrinos, laparoscopia, biopsia de ovarios y estudio citogenético.

**Resultados:** La paciente inició cambios puberales espontáneos a la edad de 11 años y menarca a los 13 años, seguida de ciclos regulares de 28 días, hasta el momento de su consulta por amenorrea secundaria de 10 meses de evolución. En el exámen físico se constató una talla de 1,48 m., peso corporal de 40 Kg, normal desarrollo de sus caracteres sexuales secundarios y ausencia de alteraciones somáticas particulares. La citología vaginal mostró predominio de células intermedias y ausencia de células superficiales. El estudio hormonal reveló una concentración sérica de LH y FSH en límites altos de la normalidad, estradiol bajo y valores normales de TSH, T4 libre, prolactina y cortisol. La prueba de estimulación con GnRH reveló una respuesta exagerada de ambas gonadotropinas. El estudio citogenético reveló un mosaicismo 45,X/46,XX. Prueba progestacional: ausencia de sangrado por privación postratamiento con medroxiprogesterona: 10 mg/día/7 días. negativa. Durante 34 meses presentó sangramientos inducidos con ciclos combinados de estrógenos + progesterona, después de lo cual presentó menstruaciones espontáneas hasta lograr embarazo a los 22 años de edad. A las 38 semanas de embarazo se realizó cesárea electiva de la cual se obtuvo un varón normal. Retorno menstrual a los 4 meses posparto con continuidad de ciclos regulares hasta su edad actual de 29 años.

**Conclusiones:** El presente caso ilustra el amplio espectro clínico del mosaicismo 45,X/46,XX, en una paciente con diferentes grados de su función ovárica, la cual inició con una menarca normal, seguida de insuficiencia ovárica con amenorrea secundaria hipergonadotrópica y posterior reinicio de ciclos menstruales regulares y subsiguiente fertilidad.

**Palabras clave:** amenorrea secundaria, disgenesia gonadal, insuficiencia ovárica prematura.

## ABSTRACT

**Objective:** To present a 17-year-old patient with 10-months-secondary amenorrhea, and a 45,X /46,XX mosaicism, who subsequently normalized her menstrual cycles and had spontaneous pregnancy.

**Methods:** Data from the clinical history; endocrinological studies, laparoscopy and ovarian biopsy, and cytogenetic analysis are presented.

**Results:** This patient presented spontaneous pubertal changes at the age of 11 years, and her menarche at 13 years of age, with regular menses every 28 days, and then she developed secondary amenorrhea of 10 months duration at 17 years of age. On physical examination she presented a height of 1,48 m., and her weight was 40 Kg. Her secondary sexual characters were normal and no particular somatic malformation were present. Vaginal cytology smear showed predominance of intermediate cells. Laboratory tests showed low serum estradiol levels, high FSH and LH serum concentration. Prolactin, free thyroxine, TSH and cortisol serum concentration were within normal range. LH and FSH values gave an exaggerated response to GnRH stimulus. Cytogenetic study showed a 45,X/46,XX mosaicism. Progestational test was negative. For 34 months she presented regular menses while on combined estrogen + progesterone therapy. Thereafter she resumed spontaneous regular menses, until she became pregnant at the age of 22 years. At 38 weeks of pregnancy, caesarean section was performed and a normal male baby was obtained. Regular menses were resumed four months after delivery, and continued normally until her present 29 years of age.

**Conclusions:** The present case shows the wide clinical spectrum of the 45,X/46,XX mosaicism, in a patient with different levels of ovarian function, starting with a normal menarche, followed by ovarian failure and hypergonadotropic amenorrhea, and subsequent restoration of regular menstrual cycles, and fertility.

**Key words:** secondary amenorrhea, gonadal dysgenesis, premature ovarian failure.

## Dirigir correspondencia a:

Dr. Jesús Alfonso Osuna C.: Profesor Titular-ULA, Apartado 156, Mérida 5101. josunac@cantv.net

## INTRODUCCION

Existe una estrecha relación entre el cariotipo y el fenotipo de las pacientes con disgenesia gonadal, la cual tiene su mayor expresión fenotípica en la monosomía 45,X o síndrome de Turner (ST). En los mosaicismos 45,X/46,XX las alteraciones somáticas y viscerales están atenuadas. La pubertad espontánea se presenta en el 16% de las pacientes con ST y en el 40% de las que presentan mosaicismo 45,X/46,XX; sin embargo, la función menstrual es espuria y en un plazo impredecible las pacientes pueden desarrollar insuficiencia gonadal<sup>1</sup>. Algunas pacientes con mosaicismo 45,X/46,XX conservan la función ovárica y menos del 5% han logrado embarazos espontáneos<sup>2</sup>. La ausencia parcial o total de un cromosoma X es la causa de la pérdida progresiva de la población folicular en las pacientes con síndrome de Turner<sup>3</sup>, mientras que aquellas que presentan mosaicismo 45,X/46,XX pueden conservar una reserva ovárica que les permite iniciar la pubertad, desarrollar caracteres sexuales secundarios y aun ser fértiles.

## CASO CLINICO

Paciente del sexo femenino de 17 años de edad, consultó por presentar amenorrea de 10 meses de evolución, sin otras manifestaciones de enfermedad, ni antecedentes patológicos relevantes. Nació de embarazo normal con peso al nacer de 2,850 Kg. Primera y segunda infancia normales. La paciente presentó su menarca a los 13 años, precedida de cambios puberales espontáneos a la edad de 11 años. Ciclos menstruales regulares de 28 días hasta el momento de su consulta por amenorrea secundaria de 10 meses de evolución. En el examen físico se constató talla de 1,48 m., y peso de 40 Kg, normal desarrollo de caracteres sexuales secundarios y ausencia de alteraciones somáticas particulares (sin el fenotipo Turner). El ultrasonido pelviano mostró útero pequeño y ovarios con escasos folículos. A la exploración laparoscópica se observó la presencia de ovarios pequeños de color blanquecino y aspecto fusiforme. El estudio histológico mostró un tejido ovárico cónsono con disgenesia gonadal, compuesto mayoritariamente por estroma denso, estructuras foliculares mal definidas, sin signos de actividad folicular. Radiografía de cráneo (área selar): normal.. La citología vaginal mostró predominio de células intermedias, no se observaron células superficiales. Química sanguínea y hematología básica normales. El estudio hormonal reveló una concentración sérica de FSH de 18,5 mUI/mL y LH de 14 mUI/mL en límites altos de la normalidad; estradiol: 25 pg/mL, prolactina: 4,2 ng/mL; con valores normales de TSH,

tiroxina y cortisol. La prueba de estimulación con GnRH mostró respuesta exagerada de ambas gonadotropinas (Tabla I). Análisis citogenético: cromatina sexual 12% de cuerpos de Barr; cariotipo 45,X/46,XX. En 90 metafases estudiadas se encontró monosomía 45,X en el 12,6%. Prueba progestacional: ausencia de sangrado por privación postratamiento con medroxiprogesterona 10 mg/día por 7 días. Durante 34 meses presentó menstruaciones inducidas con tratamiento combinado con estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona cíclica (10 mg/día por 12 días). Durante el tratamiento no se modificó el volumen mamario y se observó aumento del peso corporal (44 kg). Después de suspender el tratamiento con ciclos combinados (E+P) presentó menstruaciones espontáneas, hasta lograr embarazo a los 22 años, complicado con amenaza de aborto que mejoró con reposo y sedante uterino. A las 38 semanas de gestación se realizó cesárea segmentaria, obteniéndose un recién nacido normal del sexo masculino, quien ha tenido un desarrollo normal hasta los 6 años de edad actual. Cuatro meses después de la cesárea la paciente reinició menstruaciones regulares y a los 29 años de edad presenta niveles basales plasmáticos de LH y FSH normales. La paciente seguirá controles por lo menos anuales, porque es posible la recurrencia de sus trastornos menstruales y la pérdida definitiva de su función ovárica.

**Tabla 1. Prueba de estimulación con GnRH**

minutos	0	30	60
LH (mUI/mL)	3	56	27
FSH ((mUI/mL)	10	51	39

## DISCUSION

La paciente de este reporte fuera de la baja estatura no presentó otras alteraciones somáticas. Los niveles plasmáticos basales de FSH y LH estaban anormalmente elevados durante la amenorrea; después de la prueba con progesterone éstos se normalizaron, pero bajo el estímulo con GnRH la respuesta de ambas gonadotropinas fue exagerada, similar a la que se obtiene en los estados de hipogonadismo hipergonadotrópico. Estos hallazgos, sumado a la histología de los ovarios, orientaron el diagnóstico hacia la disgenesia gonadal versus insuficiencia ovárica prematura, comprobándose posteriormente la existencia de mosaicismo 45,X/46,XX. En esta paciente no se encontraron otras alteraciones endocrinas usualmente asociadas a la insuficiencia ovárica prematura, como son la

insuficiencia corticodrenal o la enfermedad tiroidea autoinmune

Cabe destacar el hecho de que en esta paciente se reiniciaron ciclos menstruales regulares y logró embarazo espontáneo después de la terapia combinada (E+P). Con base al análisis retrospectivo de la función menstrual en pacientes con historia de oligomenorrea o amenorrea secundaria, que posteriormente desarrollaron insuficiencia ovárica prematura, se ha planteado que la pérdida de la regularidad menstrual puede ser un signo de insuficiencia ovárica<sup>4</sup>. Además, tanto la disgenesia ovárica 45,X/46,XX como la insuficiencia ovárica prematura, no tienen límites definidos en relación con su etiopatogenia, puesto que las alteraciones genéticas, como las observadas en nuestra paciente, no son infrecuentes en mujeres con menopausia prematura<sup>5,6</sup>.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous pubertal development in Turner's

Syndrome. Italian Study Group for Turner Syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:1810-1813.

2. Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JAH. Turner's syndrome in Adulthood. Endocr Rev 2002;23:120-140.
3. Weiss L. Additional evidence of gradual loss of germ cells in the pathogenesis of streak ovaries in Turner's syndrome. J Med Genet 1971;8:540-544.
4. Alzubaidi NH, Chapin HL, Vanderhoff VH, Calis KA, Nelson LM. Meeting the needs of young women with secondary amenorrhea and spontaneous premature ovarian failure. Obstet Gynecol 2002;99:720-725.
5. Laml T, Preyer O, Umek W, Hengstschlager M, Hanzal H. Genetic disorders in premature ovarian failure. Human Reprod Update 2002;8:483-491.
6. Monier-Barbarino P, Forges T. The genetic basis of premature ovarian failure. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2002;31:333-342.



## JORNADA NACIONAL DE ENDOCRINOLOGIA PROGRAMA PRELIMINAR

Caracas, 30 de Octubre - 01 de Noviembre de 2003

### I. Endocrinología Reproductiva

- 1) *Historia Reproductiva como predictor de Enfermedad Cardiovascular*
- 2) *Anticoncepción Hormonal. Conceptos Actuales*
- 3) *Menopausia. Retos terapéuticos después del Women's Health Initiative (WHI)*
- 4) *Efecto de los estrógenos Sobre la Función Cognitiva en la Mujer Posmenopáusica*
- 5) *Osteoporosis Posmenopáusica. Tratamiento Combinado*

### II. Tiroides

- 1) *Deficiencia de Yodo. Su Interrelación con Enfermedad Tiroidea Autoinmune*
- 2) *Neoplasia Endocrina Múltiple. Experiencia del Hospital Universitario de Caracas*
- 3) *Enfermedad Tiroidea Subclínica*
- 4) *Punción con Aguja Fina de Tiroides. Implicaciones Diagnósticas*
- 5) *Tratamiento de la Oftalmopatía Autoinmune*

### III. Diabetes – Metabolismo

- 1) *Enfoque Actual del Tratamiento de la Hipertensión en el Diabético*
- 2) *Disfunción de la Célula Adiposa en el Síndrome Plurimetabólico*
- 3) *Diagnóstico Temprano de la Arteriosclerosis Subclínica*
- 4) *Papel de la Terapia Hipolipemiente en la enfermedad cerebro vascular inicial y Recurrente*
- 5) *HDL y Triglicéridos como Objetivos Terapéuticos*

**Brindis de Reencuentro**

**www.svem.org**