

AMENORREA PRIMARIA

Dr. Alfredo Jácome Roca *
Dr. Bernardo Moreno Escallón **
Dr. Lázaro Jiménez González **
Dra. Claudia Varón ***

La amenorrea o ausencia de menstruación es una causa común de consulta. La mayoría de los casos están representados por causas fisiológicas tales como embarazo y lactancia, estados prepuberales y menopausia, o por los de amenorrea secundaria en quienes la regla se ha presentado antes, pero que desaparece por un periodo determinado de tiempo, considerado con criterio estricto por algunos como de seis meses para mujeres con ciclos regulares o de doce para aquellas con ciclos irregulares.

La amenorrea primaria es una situación menos común y se define como la ausencia de menarquia a los 18 años, aunque este diagnóstico podría entrar a considerarse en pacientes de 16 años o más con menarquia retrasada en quienes otros signos de pubertad que suelen aparecer previamente —tales como pubarquia, telarquia y adrenarquia— no se observan. La división de amenorrea en primaria y secundaria es algo artificial, ya que algunos pacientes con trastornos que usualmente se asocian a amenorrea primaria, logran menstruar espontáneamente algunas veces¹.

La historia y el examen físico son muy importantes para un diagnóstico inicial, ya que en algunas ocasiones el mismo problema existe en otras hermanas o se observa un fenotipo característico como en el Síndrome de Turner o en el de los testículos feminizantes; la asociación de signos de hiperandrogenismo nos haría pensar en una hiperplasia suprarrenal congénita o en tumores suprarrenales u ováricos con elevada producción de andrógenos; el infantilismo sexual, en causas hipotalámicas o hipofisarias, si además hay corta estatura sin otras alteraciones fenotípicas; un fenotipo femenino puberal normal sin genitales internos y palpables nos haría pensar en una agenesia uterina, mientras que una queja de dolor abdominal cíclico con distensión pélvica sugiere un himen imperforado que se comprueba al examen pélvico².

Los exámenes de laboratorio que deben solicitarse son las gonadotropinas FSH y LH, el estradiol —y en ocasiones la prolactina—, además del cariotipo, o en su defecto, la cromatina sexual. Entre otras ayudas diagnósticas estarían las imagenológicas (ecografía pélvica, Rayos X de silla turca o tomografía computarizada de alta resolución en la misma región, carpograma y otros exámenes radiológicos), la laparoscopia o la laparotomía. En algu-

nas oportunidades se han de realizar pruebas dinámicas para valorar los ejes de hipotálamo-hipófisis con las glándulas efectoras.

El estudio de estos pacientes lo hacemos en el Hospital San Ignacio de Bogotá, con un equipo multidisciplinario constituido por Endocrinólogos Generales y Ginecológicos, Genetistas, Radiólogos y Patólogos. La mayoría de los casos son referidos a la Consulta de Esterilidad y Endocrinología Ginecológica donde en total se atienden entre 250 y 300 casos al año, de los cuales un 23% corresponde a pacientes con amenorrea y aproximadamente el 8% a casos de amenorrea primaria. En ocasiones los pacientes son referidos a la Consulta de Endocrinología General, pero en cualquier eventualidad, el estudio lo hacemos conjuntamente.

En cuanto a la clasificación, algunos prefieren incluir los casos de amenorrea primaria o secundaria en forma conjunta, tomando como base la presencia o ausencia de anomalías cromosómicas; otros se basan en el fenotipo (pseudohermafroditismos masculino y femenino, hipogonadismos con fenotipo femenino, hipogonadismo con virilización, amenorrea con desarrollo puberal normal, etc.). También se encuentran clasificaciones extensas que tratan de incluir todos los casos posibles. En esta presentación preferiremos hacer una división sencilla, por niveles, clasificando las amenorreas primarias en hipotálamo-hipofisarias, gonadales, anomalías anatómicas y las asociadas a trastornos suprarrenales o tiroideos. Otras causas podrían ser las enfermedades sistémicas debilitantes tales como diabetes, colagenosis, desnutrición, enfermedades crónicas o malignas, etc.

Como uno de los objetos de esta revisión es presentar la casuística más interesante observada en el Hospital Universitario San Ignacio, profundizaremos en las diversas causas comprendidas en esta clasificación, a medida que se vayan describiendo los diferentes pacientes y diagnósticos.

En cualquier caso, la amenorrea primaria es un trastorno poco común que resulta de errores fetales en el desarrollo gonadal, gonadoductal y genital en el 60% de los casos. La mitad de estos están constituidos por síndromes de disgenesia gonadal (típica tipo Turner, mixta y pura), un tercio por disgenesia mülleriana y un sexto, por errores en el desarrollo genital. El restante 40% de las mujeres tiene amenorrea primaria por hipogonadismo hipogonadotrófico, otras endocrinopatías, Síndrome de "ovarios resistentes" (folículos insensibles a las gonadotropinas), ovarios escleroquisticos, pubertad retrasada idiopática o sinequias endometriales. Es evidente que la mitad de las pacientes con amenorrea primaria presentan enfermedad ovárica primaria, fuera de otros trastornos gonadales en donde hay cariotipo XY o enfermedades tumorales¹.

* Académico de Número

** De las Unidades de Endocrinología, Esterilidad y Endocrinología Ginecológica, Departamentos de Medicina Interna y Gineco-Obstetricia, Facultad de Medicina, Universidad Javeriana y Hospital San Ignacio de Bogotá.

*** Residente de Radiología.

La aparición de la menarquia normal presupone entonces no sólo la ausencia de anomalías anatómicas sino también un eje hipotálamo-hipófisis-ovario intacto. Recordemos que en el hipotálamo se produce la gonadotropina u hormona liberadora de gonadotropinas, también denominada con las siglas Gn-RH (gonadotrophin releasing hormone) o LH-RH (Luteinizing hormone-releasing hormone), aunque en realidad se produce la liberación de ambas gonadotropinas LH y FSH; para obtener un efecto "liberador" se requiere de una secreción pulsátil, mientras que la secreción —o administración— sostenida, produciría el efecto contrario de inhibición de las gonadotropinas, por lo que las gonadotropinas de acción larga (como la Buserrelina) se utilizan en la terapéutica de la pubertad precoz, endometriosis, etc.

La hipófisis se encarga de la producción de gonadotropinas FSH y LH, gracias a un "feedback" positivo por intermedio de los ascendientes niveles de estrógenos en la primera mitad del ciclo, relacionados con un folículo ovárico que se va madurando; durante la ovulación se observa un "pico" de las gonadotropinas, particularmente de la LH. La regulación del cuerpo lúteo, responsable de la secreción de progesterona, es menos clara, y en algunos animales, se ha visto la acción de la prolactina, que anteriormente se llamó —por su acción en ellos—, "hormona luteotrófica". A nivel uterino, los estrógenos estimulan el endometrio para volverlo proliferativo, mientras que los progestágenos lo convierten en secretor. Obviamente se requiere de unos genitales anatómicamente intactos para la aparición de una regla normal³.

A. TRASTORNOS HIPOTALAMICO-HIPOFISIARIOS ASOCIADOS A AMENORREA PRIMARIA

Los tumores y otras enfermedades crónicas del área hipotalámica pueden producir una pubertad precoz, pero también amenorrea primaria como puede ocurrir en el craneofaringioma y otros hipogonadismos hipogonadotróficos como el Síndrome de Kallmann⁴. Los tumores e infartos hipofisiarios más comúnmente se asocian a amenorrea secundaria como en los macro y microprolactinomas (galactorrea-amenorrea), acromegalias o Síndrome de Sheehan; pero un tumor hipofisiario de aparición temprana y crecimiento lento puede llevar al paciente a consultar por amenorrea primaria⁵, o si se ha presentado la menarquia, por amenorrea secundaria temprana; igual ocurriría con tumores del área hipotalámica, como en un caso de glioma del nervio óptico que tuvimos la oportunidad de observar en San Iguacio, con trastornos visuales, obesidad marcada, hiperprolactinemia y amenorrea secundaria antes de los 20 años. La ablación quirúrgica de la hipófisis o la radiación, los tumores metastásicos o los procesos infiltrativos (Hans-Schüller-Christian, hemocromatosis) o granulomatosos (TBC, sífilis) pueden cursar también con amenorrea, algunas veces primaria.

Como casos representativos de amenorrea primaria en este grupo describimos brevemente sendos pacientes: uno con macroprolactinoma y otro con Síndrome de Kallmann (femenino); en el estudio de 23 casos del NIH, sólo nueve eran de sexo femenino⁴.

Prolactinoma. Una paciente de 23 años consultó por amenorrea primaria. A los 20 años acudió al médico de su ciudad natal por la misma razón, aunque a los trece presentó la aparición de vello axilar y púbico sin desarrollo de los senos. Unas gonadotropinas a los 20 años fueron bajas (FSH: menos de 2 mU/ml.; LH: 2.6 mU/ml.), unos 17 cetosteroides fueron normales para la edad (10.5 mg./24 horas), un carpograma mostró retraso en la maduración esquelética (15 años) y una radiografía de silla turca mostró triple fondo (¿variante anatómica?) y volumen en el límite alto de lo normal. Tomó entonces una asociación de estro-

progestágenos por un año, con lo que menstruó; posteriormente lo suspendió, por lo que presentó amenorrea de más de un año de evolución. Nuestro examen mostró una paciente en buenas condiciones, estatura de 1.56 mts., signos vitales normales, antropometría normal; se observa cuello de base amplia, senos hipoplásicos, genitales externos femeninos normales, vello púbico y axilar normales, discreto acortamiento de cuarto metacarpiario en mano derecha. Campimetría por confrontación normal. Unas gonadotropinas resultaron nuevamente bajas (FSH: 3.2 mU/ml.; LH: menos de 3.0 mU/ml); la prolactina era mayor de 200 mg./ml. La silla turca mostró un aumento de tamaño en proyección lateral, sin evidencia de procesos erosivos, mientras que la politomografía mostró aumento de volumen con adelgazamiento del piso en algunos cortes (Fig. 1). Un cariotipo fue XX. Se le inició bromocriptina en dosis de 5 mg. diarios, con lo que le reaparecieron las reglas y se normalizó la prolactina.

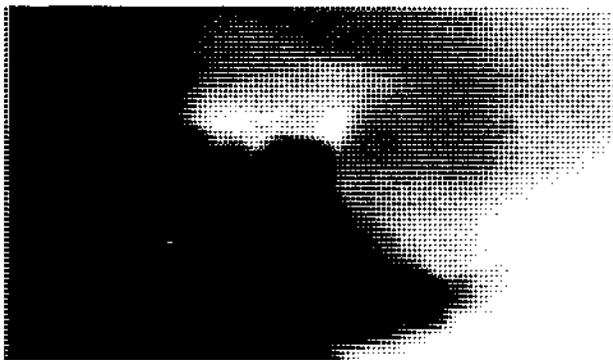


Fig. 1. Politomografía de silla turca que muestra aumento de volumen con adelgazamiento del piso en algunos cortes, consistente con el diagnóstico de prolactinoma.

Síndrome de Kallmann (femenino). Una paciente de 18 años consultó con amenorrea primaria; la revisión por sistemas mostró, además, una falta de aparición de caracteres sexuales secundarios e hiposmia. Al examen se encontró una paciente con una estatura de 1.47 mts., 40.5 kgs. de peso, fenotipo femenino, falta de desarrollo de los senos (Fig. 2), codo valgo, ausencia de vello axilar y púbico, y genitales externos femeninos infantiles (Fig. 3). Los exámenes paraclínicos mostraron una FSH de 6.7 mUI/ml., una LH de 2.9 mUI/ml., Estradiol de 2.2 pg/ml. La ecografía pélvica mostró útero y ovarios hipoplásicos, el cariotipo fue 46 XX, la radiografía de silla turca y un electroencefalograma fueron normales y el carpograma mostró una edad ósea de 10.4 años. En vista del hipoestrogenismo con gonadotropinas bajas, se practicó una prueba de estimulación con 100 ug de LH-RH intravenosos, tomando muestras basales y tres más cada 30 minutos post-estimulación, tanto de LH como de FSH (expresados en mUI/ml.). Los resultados fueron de 2.5, 3.6, 6.2 y 6.8 para LH, 3.2, 6.5, 9.5 y 11.5 para FSH. Esta pobre respuesta, particularmente de la LH, es difícil de interpretar en cuanto a diagnóstico de anomalía anatómica (hipófisis vs. hipotálamo), puesto que en algunos casos se hace necesaria una estimulación continuada con la gonadotropina para obtener una buena respuesta del gonadotropo, es decir, una respuesta bifásica con elevación de la LH a los 30 minutos (mayor que la de FSH), con cifras entre 25 y 80 mUI/ml. Se hizo un diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico tipo Kallmann (por la hiposmia asociada) y se inició terapia de suplencia a base de estrógenos y progestágenos, obteniéndose buena respuesta (Fig. 4).



Fig. 2. Paciente con Síndrome de Kallmann, fenotipo femenino; hay falta de desarrollo de los senos y ausencia de vello sexual.



Fig. 3. Genitales externos femeninos infantiles en la misma paciente.



Fig. 4. La terapia de suplencia se asoció a aparición de vello púbico en dicha paciente con Síndrome de Kallmann.

B. TRASTORNOS GONADALES

En los pacientes con amenorrea primaria, el trastorno se encuentra con bastante frecuencia localizado en las gónadas, que pueden ser disgenéticas, como en los casos típicos de Turner, en las disgenesias gonadales mixtas o atípicas (donde hay talla baja con otras malformaciones, mosaicismo con presencia de un Y, genitales externos hipoplásicos femeninos o ambiguos, genitales internos con estructuras masculinas y femeninas —cintillas fibrosas y testículo disgenético—), o en las disgenesias gonadales puras (6, 7, 8, 9). Se pueden también observar casos de pseudohermafroditismo masculino como los testículos feminizantes, la regresión testicular (agonadismo) o defectos enzimáticos (8, 10). Finalmente los raros casos de tumores ováricos productores de andrógenos pueden originar también una amenorrea primaria.

Síndrome de Turner. Desde que Turner informó en 1938 los primeros siete casos, esta entidad se ha convertido en una de las causas más comunes de amenorrea primaria. Presentan variadas malformaciones como corta estatura y cuello alado, anomalías de la cabeza, ojos, oídos, como hipertelorismo ocular, epicanthus, implantación baja de las orejas, alteraciones en la forma del paladar; deformidades torácicas e hipertelorismo mamario, anomalías cardiovasculares como la coartación de la aorta, hipertensión y telangiectasia intestinal. Obviamente hay hipoplasia de genitales externos e internos —infantilismo sexual—, y amenorrea primaria. También hay manifestaciones esqueléticas con retardo en la maduración ósea, cúbitus valgus, 4o. metacarpiano corto, osteoporosis, edema de manos y pies que se pueden observar en la infancia, cutis laxa, queloides e hipoplasia de las uñas. Muy ocasionalmente se pueden advertir déficit intelectuales⁶.

Entre 1968 y 1978 tuvimos la oportunidad de seguir 11 casos de síndrome de Turner en la consulta de endocrinología del Hospital San Ignacio. Desde esa fecha, tenemos una incidencia aproximada de un caso nuevo al año (Fig. 5).

El 80% de los pacientes tienen el típico cariotipo 45 X0, pero pueden existir también mosaicismos. Las gonadotropinas LH y FSH están característicamente elevadas, con niveles no detectables de estradiol; hay gónadas rudimentarias e hipoplasia uterina a la ecografía y laparoscopia. Hay buena respuesta al tratamiento de suplencia con estrógenos y progestágenos.

Testículos Feminizantes. Una interesante variedad de pseudohermafroditismo masculino es esta enfermedad familiar que se transmite, bien con un gen recesivo ligado al sexo o como un gen



Fig. 5. Paciente con Síndrome de Turner. Obsérvese la corta estatura (1.21 mts. para 12 años), hipertelorismo ocular y mamario, cuello corto, implantación baja de las orejas, epicantus, cúbitus valgus e infantilismo sexual.

autosómico dominante limitado a los hombres. Las gónadas — de tipo masculino—, que se encuentran en el abdomen, han sido descritas como testículos fetales, inmaduros o criptorquídicos. La producción de andrógenos y estrógenos es normal en estas pacientes pero los tejidos son refractarios a la acción androgénica; el fenotipo es femenino mientras que el cariotipo es masculino.

En la década de los 70, Ospina y Medina, estudiaron en el Hospital San Ignacio a tres hermanas con este Síndrome¹⁰, de 16, 18 y 20 años; presentaban características similares, con talla y peso adecuados para la edad, con senos bien desarrollados, vello axilar ausente, vello púbico ausente en la menor, muy escaso en las dos mayores; genitales externos femeninos con vagina ciega de 4, 6 y 7 cms. de longitud, respectivamente; gónadas abdominales con ausencia de útero y trompas; cariotipo 46 XY en las tres y un valor estrogénico medio de 72.7, 52.3 y 53.7, respectivamente.

El estudio histológico de las gónadas —tanto a la microscopía de luz como electrónica—, descrito en detalle por Ospina y Medina, mostró ausencia de espermatogénesis, células de Sertoli que ocupaban casi toda la luz de los túbulos seminíferos y un espacio intersticial formado por células de Leydig y tejido conectivo.

Después de la gonadectomía —realizada para evitar una degeneración maligna—, las pacientes presentaron oleadas de calor, cansancio y cefalea, por lo que se trataron con terapia de suplencia a base de estrógenos conjugados. Una de las pacientes recibió metil-testosterona como única terapia, pero al cabo de seis meses no se apreció ninguna respuesta ni clínica, ni en la citología vaginal, demostrándose la refractoriedad a los andrógenos.

Estas tres hermanas pertenecen al grupo de pacientes con síndrome completo; cuando hay algunos signos de virilización como clitoromegalia y algo de vello axilar, se considera incompleto.

Agonadismo XY. Una paciente de 17 años consultó por amenorrea primaria. Al examen, tenía una estatura de 1.58 mts.; 47.5 kg. de peso; fenotipo femenino, infantilismo sexual, había escaso vello púbico, clitoris y uretra normales; la vagina estaba presente. No había desarrollo mamario (Fig. 6 y 7); los exámenes de laboratorio mostraron una LH de 59.7 mUI/ml; Estradiol no detectable, valor estrogénico medio de cero a la citología; Testosterona total de 0.15 mg/ml.; 17-hidroxiprogesterona, 0.1 mg/ml.; DHEA 71.8 ug/dl.; TSH 3.8 uUI/ml.; T₄ 10.4 ug/dl.; cariotipo 46 XY (Fig. 8). Se practicó laparotomía, encontrándose todas las estructuras de Müller (útero, trompas) completas. Había ausencia de gónadas en la cavidad pélvica y en los conductos inguinales (Fig. 9). Se examinó tejido del sitio donde deberían estar las gónadas, lo que sólo mostró tejido fibroso y muscular. Se inició terapia de suplencia, con estrógenos y progestágenos, por lo que presentó desarrollo de los senos y ciclos regulares. Este síndrome de fenotipo femenino con genitales internos, cariotipo masculino, hipergonadotropinismo (con valores de menopausia) y ausencia de estrógenos, con niveles de andrógenos en el límite bajo de lo normal, nos llevó a hacer el diagnóstico de un síndrome de regresión testicular o agonadismo XY.



Fig. 6. Paciente con agonadismo XY. Hay fenotipo femenino con ausencia de telarquia y de vello axilar.



Fig. 7. Genitales externos femeninos infantiles en la paciente con síndrome de regresión testicular (agonadismo XY). Hay escaso vello púbico, clitoris de tamaño normal, vagina presente.

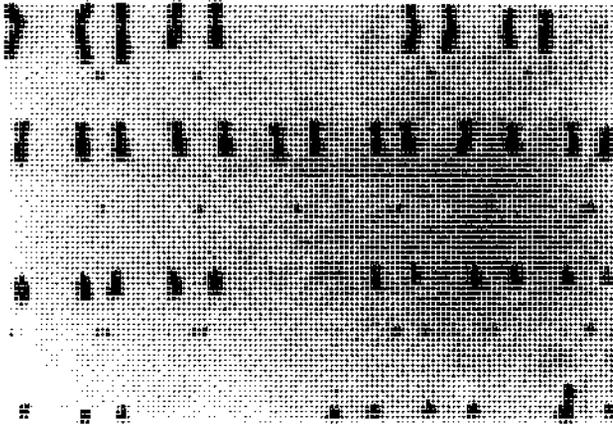


Fig. 8. Cariotipo XY en el mismo caso de regresión testicular y fenotipo femenino.

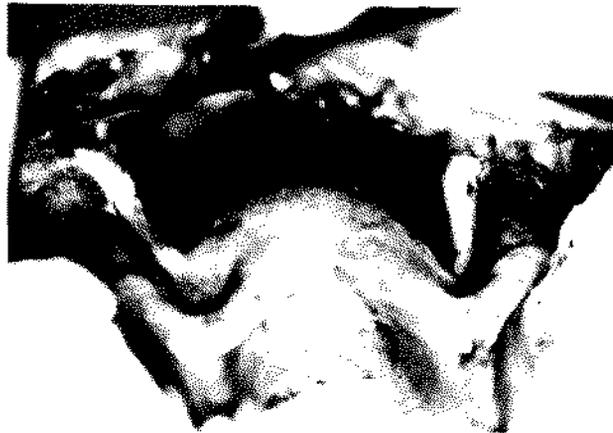


Fig. 9. Obsérvese útero y trompas a la laparotomía.

Falla ovárica prematura. Una paciente de 28 años consultó porque a los 15 años tuvo dos episodios menstruales y luego entró en amenorrea. Al examen se encontró una paciente de fenotipo femenino, con estatura de 1.65 mts. y 63 kilos de peso; desarrollo de caracteres sexuales secundarios estado II a III según la clasificación de Tanner, con genitales externos femeninos, útero hipoplásico, ovarios no palpables. Había aumento de vello en miembros inferiores.

Los exámenes de laboratorio mostraron una FSH de 94.1 mUI/ml.; LH de 27.3 mUI/ml.; Estradiol de 35 pg/ml.; Progesterona de 0.1 mg/ml. y un valor estrogénico medio de 52.5, o sea, una deficiencia de hormonas sexuales con hipergonadotropinismo; cariotipo de 46XX. Las pruebas de función tiroidea mostraron una T₄ de 6.1 ug/dl., índice de T₄ libre de 2.6 y TSH de 13.6 uUI/ml. El hipotiroidismo subclínico se confirmó con una prueba de TRH que dio una respuesta magnificada con TSH (en uUI/ml.) basal de 11.6, 87.5 a los 30 minutos, y 75.8 a la hora. Los exámenes de química sanguínea fueron normales, excepto la colesterolemia que estaba en 282.1 mg/dl. El calcio, el fósforo y la PTH fueron normales; la radiografía de silla turca fue normal; el carpograma mostró una edad ósea de 17 años y la radiografía de columna dorso-lumbar mostró un proceso osteo-condrósico tipo Schwermann (Fig. 10). La ecografía mostró un útero pequeño con ovarios elongados y la laparoscopia confirmó útero hipoplásico con ovarios atrésicos (Figs. 11 y 12).

Se hicieron los diagnósticos de falla ovárica prematura de tipo afolicular asociada a cariotipo normal, hipotiroidismo primario

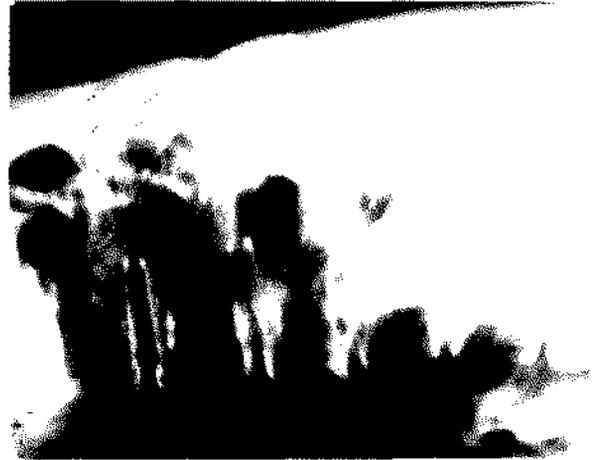


Fig. 10. Proceso osteocondrósico vertebral tipo Schwermann (en una paciente con falla ovárica prematura).



Fig. 11. La pinza de Rochester muestra la gónada atrésica a la laparoscopia.

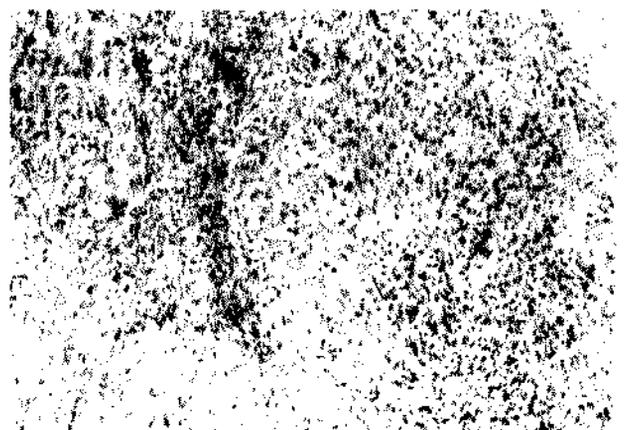


Fig. 12. La histología ovárica muestra ausencia de folículos en la paciente con falla ovárica prematura.

subclínico y epifisitis vertebral tipo enfermedad de Schwermann. Se realizó un tratamiento de suplicia con estrógenos conjugados y medroxiprogesterona, con buenos resultados; aunque esta paciente representa una amenorrea secundaria, la incluimos por lo prematuro de la desaparición de sus reglas.

C. TRASTORNOS SUPRARRENALES Y TIROIDEOS

La hiperplasia suprarrenal congénita, una entidad de transmisión genética y susceptibilidad ligada a los antígenos HLA en el brazo corto del cromosoma 6, tiene una incidencia variable, según la región del mundo donde se hagan los estudios; en los Estados Unidos, por ejemplo, la incidencia es de uno en 50.000, aproximadamente.

Como el diagnóstico se hace al nacimiento o en una edad temprana —también se puede hacer "in útero"—, el tratamiento adecuado en las mujeres afectadas permite la aparición de la menarquia. En los hombres hay macrogenitosomía (pseudopubertad) precoz. Si la mujer está en edad puberal pero no se ha hecho el diagnóstico o se ha suspendido el tratamiento, se observará una amenorrea primaria, con pseudohermafroditismo femenino por virilización.

Hasta 1978 se habían estudiado en el Hospital San Ignacio siete pacientes (cinco mujeres y dos hombres) con hiperplasia suprarrenal por deficiencia de 21-hidroxilasa, parcial en seis y con bloqueo completo en uno¹. Posteriormente se han observado algunos casos más, tanto de la variedad congénita como de la llamada "de aparición tardía", con manifestaciones de hirsutismo, oligomenorrea o amenorrea secundaria. Los niveles de andrógenos están elevados, estando también incrementados en forma característica los niveles serios de 17-hidroxi-progesterona y los urinarios de pregnanetriol.

Los tumores ováricos productores de andrógenos —que rara vez se observan—, pueden cursar con amenorrea primaria. Igualmente, puede ocurrir en las pacientes con hipotiroidismo juvenil (o con Enfermedad de Graves), en quienes no se ha iniciado tratamiento para su enfermedad de base.

Hiperplasia suprarrenal congénita y amenorrea primaria. En 1983 se recibió en el Servicio de Medicina Interna del Hospital San Ignacio a una paciente de 22 años, referida para estudio de artralgias. Presentaba amenorrea primaria y antecedentes de hirsutismo y acné desde temprana edad. Al examen se encontró una paciente con talla corta, hábito androide, acné facial, senos hipotróficos con escaso tejido mamario derecho, vello púbico androide, genitales externos sin clitoris (aunque se palpaba cordón fibroso desde pubis hasta introito vaginal). No había desarrollo de labios mayores ni menores, había un esbozo de introito vaginal sin observarse meato uretral y al tacto rectal se palpaba masa pequeña, móvil, paramediana derecha que parecía corresponder a útero pequeño. Los anexos estaban libres (Fig. 13).



Fig. 13. Obsérvese hirsutismo en las piernas y genitales externos (sin clitoris) en una paciente con hiperplasia suprarrenal congénita.

Al revisar la historia se encontró que la paciente había sido estudiada 15 años antes por nosotros, cuando a los siete años consultó por pubarquía, hipertrofia clitoridiana desde el nacimiento, con erecciones en los últimos 18 meses. Al examen se encontró una paciente de 1.32 de estatura, hipertrofia del clitoris (de tres centímetros con capuchón redundantes), vulva normal e introito con vagina rudimentaria, vello púbico escaso. La edad ósea estaba en once años, los 17-cetoesteroides urinarios estaban en 10.0 mgs. en 24 horas (normal, menos de 2.5), 17-hidroxi-corticosteroides urinarios de 1.3 mg./24 horas, pregnanetriol urinario en 12.3 mg./24 horas, con buena supresión post-betametasona de los 17-cetoesteroides que descendieron a 1.3 mg./24 horas. Se le hizo el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita y se le instauró el tratamiento supresivo (—practicándose además una clitoridectomía—), pero la madre no le dio el tratamiento ni le explicó a la hija qué tipo de enfermedad tenía.

Durante 15 años no volvió a control. En la admisión posterior que mencionamos se corroboró el diagnóstico pues presentaba una testosterona elevada de 7.8 nMol/L. y 17-hidroxi-progesterona igualmente elevada de más de 12 nMol/L., cifras que descendieron post-supresión a 1.0 y 1.36, respectivamente. La laparoscopia mostró genitales internos normales infantiles y la genitografía mostró que la vagina y uretra desembocaban en orificio común. Se practicó vaginoplastia y se inició terapia supresiva con corticoides y suplementación inicial con estro-progestágenos, con lo que la paciente inició sus menstruaciones, empezaron a aparecer los caracteres sexuales femeninos secundarios y a reducirse el hirsutismo.

D. ANORMALIDADES ANATOMICAS

Los errores fetales en el desarrollo gonadoductal y genital son también causa de ausencia de menarquia; entre estos están los casos de Síndrome de Rokitansky-Küster-Hauser (ausencia de útero), himen imperforado, sinequias endometriales, etc.

Queremos presentar aquí dos casos de Síndrome de Rokitansky, uno clásico y otro con atresia ovárica asociada.

Síndrome de Rokitansky y Atresia Ovárica. Una paciente de 18 años consultó por amenorrea primaria. Al examen la estatura era de 1.66 mts., 47 kilos de peso, fenotipo femenino e infantilismo sexual (Fig. 14). El laboratorio mostró una FSH de 108 mUI/ml., LH de 53 mUI/ml., 17-beta-estradiol de 12 pg/ml., valor estrogénico medio de 50, carpograma con una edad ósea de 12 años, cariotipo 46XX, (Fig. 15); ecografía pélvica con ausencia de genitales internos femeninos lo que se comprobó a la laparoscopia, observándose además una excrescencia de 0.2 mts. de diámetro en repliegue vesical derecho que resultó ser tejido ovárico atresico. Se hicieron entonces los diagnósticos de Rokitansky-Küster-Hauser asociado a ovario ectópico rudimentario e hipogonadismo secundario a falla ovárica asociada a cariotipo normal. Se inició tratamiento de suplencia, con buen desarrollo de los senos (Fig. 16).

Síndrome de Rokitansky Clásico. Paciente de 23 años que consultó por amenorrea primaria. Al examen se encontró una paciente con estatura de 1.60, pesu de 51 kilos y nn desarrollo normal de caracteres sexuales secundarios (Fig. 17). Presentaba una vagina ciega de 2 cmts. de profundidad, con genitales internos no palpables.

La ecografía pélvica mostró ausencia de útero y trompas con gónadas presentes. Con el diagnóstico de Síndrome de Rokitansky-Küster-Hauser, se practicó una vaginoplastia (Fig. 18).

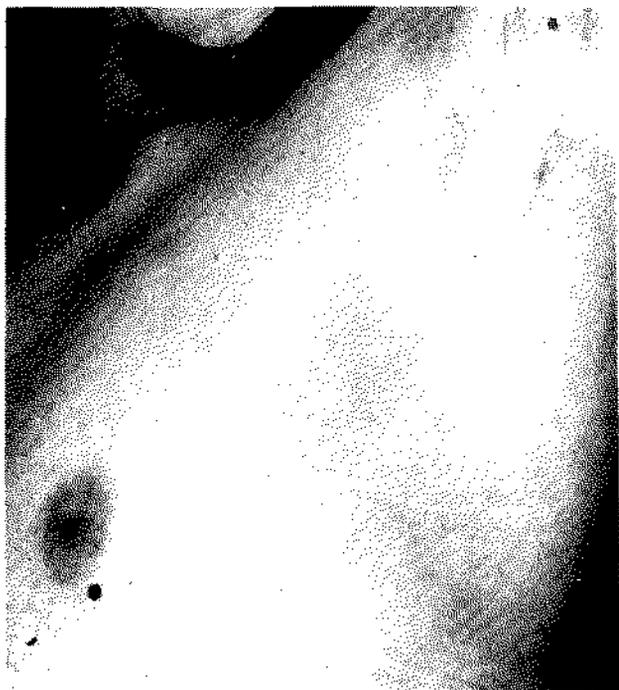


Fig. 14. Obsérvese la falta de vello axilar y de desarrollo de los senos en una paciente con agenesia uterina —Síndrome de Rokitansky—, y atresia ovárica.

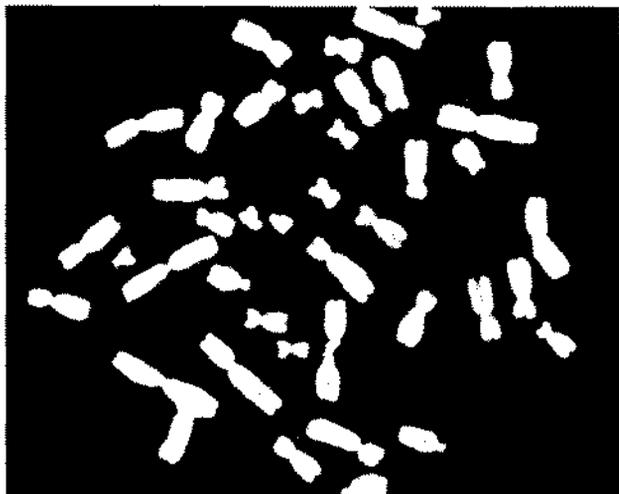


Fig. 15. Cariotipo XX (cromosomas fluorescentes) en la paciente con agenesia uterina y atrofia ovárica.



Fig. 16. La misma paciente muestra desarrollo de los senos con el tratamiento estrogénico de suplencia.

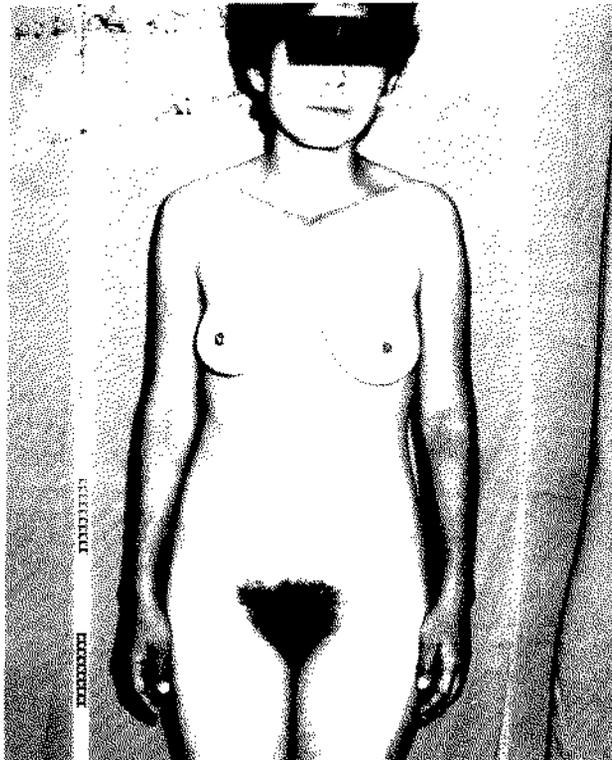


Fig. 17. Paciente con Síndrome de Rokitansky, caracteres sexuales secundarios normales.



Fig. 18. Se practicó vaginoplastia a esta paciente.

DISCUSION

En esta revisión general del problema de las amenorreas primarias, el objeto principal es informar el enfoque multidisciplinario que le damos en el Hospital San Ignacio, ilustrando la descripción con alguna casuística interesante.

La amenorrea primaria es sólo el síntoma principal, el cual motiva al paciente a consultar. Múltiples son, sin embargo, los problemas de salud que estos pacientes presentan; el infantilismo genital, por ejemplo, tiene implicaciones psicológicas y sociales

en relación con la familia o con personas de su misma edad, además de las sexuales propiamente dichas, por su incapacidad física de formar pareja sin un tratamiento adecuado y su infertilidad.

El hipogonadismo lleva a la osteoporosis, las gónadas masculinas (o sus restos) intraabdominales tienen un potencial carcinogénico y la presencia de hiperandrogenismo traumatiza al paciente; los tumores intraselares o hipotalámicos pueden además tener repercusiones neurooftalmológicas, mientras que algunos trastornos hereditarios ameritan el estudio genético de la familia.

En nuestra experiencia lo que más comúnmente vemos es el Turner, que usualmente presenta los estigmas clásicos que ya hemos descrito⁶; las anomalías anatómicas no son raras, como vemos, por los dos casos presentados de agenesia uterina.

Los microprolactinomas son básicamente un problema de infertilidad con amenorrea secundaria y galactorrea; es pues, una enfermedad benigna. Los macroprolactinomas (en hombres o en mujeres) pueden además tener complicaciones en las vías ópticas y algunas otras alteraciones neurológicas. No es frecuente que éstos causen amenorrea primaria, pero si ocurre, se observa pubarquia y adrenarquia como en la paciente que aquí presentamos.

El advenimiento de los agonistas de la dopamina, tipo bromocriptina, han facilitado el tratamiento, tanto de los micro como de los macroprolactinomas.

Un estudio de investigadores americanos, canadienses y británicos sobre 16 mujeres y 11 hombres, entre 29 y 43 años, con macroprolactinoma (dos de los pacientes ya habían sido operados), con prolactinemias de más de 150 ng/mL, y con evidencia radiológica de extensión extrasellar, fueron tratados por seis meses o más con dosis de bromocriptina que variaron entre 7.5 y 20 mg diarios. Todos los pacientes tuvieron disminución en la prolactina y 18 la normalizaron; todos los tumores disminuyeron de tamaño y la mitad se aminoró en más del 50%; las manifestaciones clínicas (trastornos visuales, galactorrea, amenorrea, impotencia y pérdida de la libido) mejoraron o desaparecieron en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, se observó re-expansión del tumor en tres de cuatro pacientes, en quienes se suspendió el tratamiento después de un año, lo que confirma que el manejo médico de los prolactinomas, aunque es de elección como tratamiento inicial, debe usarse por largos periodos de tiempo, si no de por vida, particularmente en macroadenomas; otros abogan por la cirugía transesfenoidal⁵.

El Síndrome de Kallmann o hipogonadismo hipogonadotrópico asociado a anosmia o hiposmia, es una entidad de ocurrencia poco común. Liebllich y Cols., del Instituto Nacional de la Salud de los Estados Unidos, estudiaron 23 pacientes (9 mujeres y 14 hombres) pertenecientes a 18 familias; dentro de ellos (en 7 familias) hubo varias personas más afectadas, cinco anósmicas pero eugonadales y dos auósmicas pero con hipogonadismo hipogonadotrópico. El único déficit endocrino clínico en estos pacientes fue el relacionado con FSH y LH que estaban bajos (a pesar de niveles subnormales de testosterona o estradiol) y su mala respuesta al Clomifeno, con buena respuesta a la gonadotropina coriónica en los hombres tratados. Las respuestas a la gonadorelina (LH-RH) fueron heterogéneas y hubo pacientes con anomalías sutiles en la función hipotálamo-hipofisiaria. Otras manifestaciones fenotípicas que se presentaron en algunos de estos casos (mas no en el nuestro), fueron obesidad, diabetes, sordera neurosensorial, criptorquidia, ginecomastia, hendiduras labiales o del paladar, osteopenia, y otras manifestaciones de naturaleza genética. Las manifestaciones más importantes de este Síndrome parece heredarse algunas veces de una manera autosómica recesiva. En los pocos pacientes de la literatura en quienes se ha hecho autopsia, se ha observado agenesia de los bulbos olfatorios junto con "hipoplasia global" del hipotálamo⁴.

Overzier describió una serie de casos de agonadismo verdadero que corresponde a individuos genéticamente XY, de aspecto habitualmente femenino, estatura normal, usualmente sin anomalías somáticas, ausencia de desarrollo mamario y escaso pelo axilar y pubiano. No presentan útero ni gónadas, no existe seno urogenital ni vagina y la uretra se abre al exterior en la base del clitoris.

Una de nuestras pacientes ha sido clasificada como agonadismo, en quien se encontró fenotipo femenino, cariotipo XY, ausencia de gónadas a la laparotomía pero con estructuras de Müller presentes, con un hipogonadismo hipergonadotrópico. Sus genitales externos mostraban escaso vello púbico y vagina; había varias diferencias con los casos de Overzier tales como clitoris normal en nuestro caso (vs. ligera hipertrofia), labios mayores normales (vs. hipoplásicos y fusionados en el rafé medio). El Síndrome de Overzier se puede explicar por una diferenciación fugaz y temporal del testículo fetal que es suficiente para inhibir el desarrollo de los conductos de Wolff⁸, en otras palabras, se produce factor inhibitorio de Müller, inhibiéndose la formación de útero, anexos y 2/3 superiores de vagina. Posteriormente se atrofia la gónada masculina, no se produce la testosterona fetal y no se desarrollan las estructuras dependientes de Wolff. Nuestro caso ni siquiera alcanzó a producir factor inhibitorio de Müller (por lo que tiene estas estructuras), de manera que es un agonadismo XY más anterior que los descritos por Overzier.

Nuestra paciente con falla ovárica prematura podría corresponder a una variedad incompleta de disgenesia gonadal pura XX o en su defecto, a un Síndrome poliglandular autoinmune (PGA); menos de cien casos se han informado del primer grupo, en los cuales hay un cariotipo 46 XX, que en los casos familiares es de herencia recesiva autosómica (en un porcentaje asociado a sordera neurosensorial), genitales externos e internos femeninos con bien cintilla (atresia) ovárica y ovario hipoplásico, bien con ovario hipoplásico de ambos lados, estatura normal sin estigmas de Turner, pubertad incompleta, falla ovárica prematura y estradiol plasmático disminuido o normal⁹. Nuestra paciente debió tener unos pocos folículos que le permitieron tener dos reglas. Luego el ovario se volvió atrésico.

La posibilidad de una PGA Tipo III en la cual hay enfermedad tiroidea autoinmune con alguna otra enfermedad autoinmune (v.gr. falla ovárica primaria) pero sin enfermedad de Addison¹², la consideramos por la asociación en nuestra paciente de hipotiroidismo subclínico y falla ovárica prematura, pero no es posible comprobarlo ya que no determinamos anticuerpos en esta paciente.

Por último, presentamos un par de casos con agenesia uterina (Síndrome de Rokitansky), uno de ellos con atresia ovárica asociada; otras anomalías anatómicas además de ésta que pueden cursar con amenorrea primaria, son el himen imperforado y las *sinequias* endometriales¹³.

Para finalizar, queremos comentar que después del examen físico, ayuda mucho la valoración endocrina en la clasificación de estas pacientes. Un hipogonadismo sugiere problema ovárico si hay FSH y LH altas o hipotálamo-hipofisiario si las gonadotropinas están bajas. Un eje normal podría sugerir anomalías anatómicas mientras que un hiperandrogenismo, alteraciones en la T4, podrían sugerir causas endocrinas extraováricas (suprarrenales o tiroideas) de amenorrea primaria. Posteriormente se hacen necesarios los estudios genéticos y los imagenológicos, incluyendo también las exploraciones visuales directas.

AGRADECIMIENTOS

A la Unidad de Genética Clínica y al Departamento de Radiología del Hospital San Ignacio, por los estudios realizados a nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. ROSS, GT, Vande Wiele RL. The ovaries. "Textbook of Endocrinology", R.H. Williams (Editor), 6a. Ed., WB Saunders, Philadelphia, 1981: 355-399.
2. JUBIZ, W. Endocrinología Clínica. Manual Moderno. México, 1981: 297-321.
3. MORENO-ESCALLON, B. Endocrinología del ciclo menstrual humano. Univ. Med., 1983. 25: 179-192.
4. LIEBLICH, JM, Rogel AD, White BJ, Rosen SW. Syndrome of anosmia with hypogonadotropic hypogonadism (Kallmann's Syndrome). Clinical and Laboratory Studies in 23 cases. Am J Med, 1982. 73: 506-519.
5. MOLICH, ME, Elton RL, y Cols del grupo de estudio de bromocriptina: Bromocriptine as primary Therapy for prolactin-secreting macroadenomas, results of a prospective multicenter study. J. Clin Endocrinol Metab. 1985. 60: 698-707.
6. DANOWSKI, TS. Clinical Endocrinology, Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1962. Vol. I, Cap. 30, Gonadal Dysgenesis.; 385-398.
7. FIGUEROA, P. Ovarios; en "Endocrinología Clínica". JP. Salvaneschi (Editor), Ed. El Ateneo, Buenos Aires, 1984.: 169-193.
8. MARTINEZ-ARANTES E. Dimorfismos Sexuales; en "Endocrinología Clínica", JP. Salvaneschi (Editor), Ed. El Ateneo, Buenos Aires, 1984.: 207-233.
9. GRUMBACH, MM, Conte FA. Disorders of sex differentiation. "Textbook of Endocrinology", RH Williams (Editor). 6ª Ed., WB Saunders, Philadelphia, 1981.: 423-514.
10. OSPINA, JE, Medina J. Ultraestructura del Síndrome de Feminización Testicular. Rev. Soc. Col. Endoc., 1978. 11:75-82.
11. NUÑEZ, F., Jácome A. Hiperplasia Suprarrenal Congénita, Valoración Hormonal y Morfológica de Siete Casos. Rev. Soc. Col. Endocrinol., 1978. 11:65-74.
12. NEUFELD, M., Maclaren NK, Blizzard RM. Two Types of Autoimmune Addison's Disease Associated with different Polyglandular Autoimmune (PGA) Syndromes. Medicine, 1981. 60:355-362.
13. MEDINA, J. Otero E., Mendoza C., Ospina JE, Ardila MC. Amenorrea Primaria, hallazgos clínicos y citogenéticos en quince pacientes. Rev. Col. Obst. Ginecol., 1972. 23:307-317.