

Presentación de casos

Instituto Nacional de Endocrinología
Departamento de Salud Reproductiva

MENSTRUACIÓN ESPONTÁNEA EN LA DISGENESIA GONADAL TURNERIANA: A PROPÓSITO DE 6 PACIENTES

Dr. Felipe Santana Pérez,¹ Dra. Olga Lidia Verdeja Varela² y Dr. Rubén S. Padrón Durán³

RESUMEN

Se presentaron 6 pacientes con disgenesia gonadal turneriana asociada con producción estrogénica endógena constatada indirectamente por la evidencia clínica de menstruaciones espontáneas. Se presentó cariotipo con una sola línea celular 45,X sólo en 1 paciente mientras que en el resto predominó el mosaicismo, 3 con fórmula 45,X/46,XX y 2 con la fórmula 45,X/46,XX/47,XXX. La amenorrea secundaria fue el motivo de consulta más frecuente (5 pacientes) y un caso consultó por infertilidad. Se comprobó que la función menstrual, aunque se asocia más comúnmente con las fórmulas mosaicos, se puede presentar incluso en mujeres con Síndrome de Turner con cariotipo 45,X en sangre periférica. El fallo gonadal primario y su consecuencia, la amenorrea primaria e infertilidad, no debe considerarse un efecto constante en la disgenesia gonadal turneriana. Se recomendó su búsqueda activa en toda paciente con amenorrea secundaria, en especial en aquéllas con baja talla y/o malformaciones somáticas turnerianas.

Descriptor DeCS: SINDROME DE TURNER; TRASTORNOS DE LA MENSTRUACION.

En 1938, *Turner*¹ describió la asociación de infantilismo sexual, amenorrea primaria, baja talla, *cubitus valgus* y cuello alado; cuadro clínico que desde entonces se

conoce como síndrome de Turner. Posteriormente, *Wilkins* y *Fleischmann*² describieron las gónadas como cintillas bilaterales de tejido conectivo sin células

¹ Especialista de II Grado en Endocrinología. Maestro en Ciencias en Salud Reproductiva. Investigador Auxiliar. Instructor.

² Especialista de I Grado en Endocrinología.

³ Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Endocrinología. Investigador y Profesor Titular.

germinales, y en 1959, *Ford* y otros³ demostraron que las pacientes con fenotipo Turner y disgenesia gonadal tenían un cariotipo 45,X.

Existen diversos informes de mujeres con disgenesia gonadal turneriana y función ovárica conservada, menstruaciones espontáneas e incluso algunas con embarazos.⁴⁻⁹ En los artículos publicados en nuestro país sobre disgenesia gonadal turneriana sólo se ha descrito una paciente con amenorrea secundaria.¹⁰ En el presente trabajo reportamos 6 mujeres con disgenesia gonadal turneriana y menstruaciones espontáneas atendidas en nuestra institución y hacemos una breve revisión de la literatura.

PRESENTACIÓN DE CASOS

En la tabla 1 presentamos las características generales y citogenéticas de las mujeres con disgenesia gonadal turneriana, además del motivo de consulta

y en la tabla 2 agrupamos los caracteres sexuales secundarios, malformaciones somáticas y estudio anatómico de estos casos. A continuación describimos la historia menstrual de cada una de las pacientes: *caso 1*: con ciclos menstruales regulares hasta hace 1 año que comenzó con oligomenorrea; *caso 2*: con menstruaciones regulares durante 4 años, luego comenzó con oligomenorrea y posteriormente, amenorrea secundaria; *caso 3*: ciclos regulares durante 1 año y luego, menstruaciones escasas e irregulares hasta que presentó amenorrea secundaria; *caso 4*: con ciclos regulares durante 4 años y luego oligomenorrea hasta la amenorrea; *caso 5*: después de su menarquía a los 15 años, refirió una historia de ciclos menstruales regulares cada 30 d durante 9 años, luego comenzó con oligomenorrea y posteriormente, amenorrea y *caso 6*: menstruaciones regulares hasta los 15 años y posteriormente oligomenorrea hasta llegar a la amenorrea.

TABLA 1. Características generales y citogenéticas de las mujeres con disgenesia gonadal turneriana

No. de casos	Edad al diagnóstico (años)	Raza	Talla (cm)	Edad de la menarquía (años)	Motivo de consulta	Cariotipo
1	33	Blanca	140	14	Infertilidad	45,X
2	34	Blanca	166	15	Amenorrea secundaria	45,X/46,XX
3	18	Blanca	166	16	Amenorrea secundaria	45,X/46,XX
4	20	Blanca	138	14	Amenorrea secundaria	45,X/46,XX
5	29	Blanca	136	15	Amenorrea secundaria	45,X/46,XX/ 47,XXX
6	19	Blanca	141	13	Amenorrea secundaria	45,X/46,XX/ 47,XXX

TABLA 2. Caracteres sexuales secundarios, alteraciones somáticas y resultados del estudio anatómico

No. de casos	Caracteres sexuales secundarios		Malformaciones somáticas	Estudio anatómico
	Mamas	Genitales externos		
1	-	-	Ojos almendrados, cuello corto, cuarto metacarpiano derecho corto. Implantación baja del cabello en la nuca	Histerosalpingografía: útero pequeño bicorne, trompas permeables
2	Areolas hipopigmentadas	Hipotróficos, labios menores hipopigmentados Vello pubiano escaso	Implantación baja del cabello en nuca y frente	-
3	Poco desarrollo de areolas y pezones hipopigmentados	Hipotróficos e hipopigmentados Escaso vello sexual	Acortamiento del cuarto metacarpiano bilateral. <i>Cubitus valgus</i> bilateral	Laparoscopia: hipoplasia de genitales internos
4	Areolas y pezones hipopigmentados	Hipotróficos	Implantación baja del cabello en nuca y frente. <i>Cubitus valgus</i> bilateral y sindactilia	Laparoscopia: hipoplasia de genitales internos
5	Normales	Normales	Micrognatia, nevos pigmentados en cara, cuello y tórax Implantación baja del cabello en nuca. <i>Cubitus valgus</i> bilateral Acortamiento del cuarto metacarpiano. Ángulo carpal 112°. Tórax escutiforme y paladar alto	-
6	Poco desarrolladas	Vello axilar y pubiano escaso	-	Pelvineumografía: útero y ovarios hipoplásicos

DISCUSIÓN

El diagnóstico de disgenesia gonadal turneriana (DGT) debe ser considerado en todos los casos de amenorrea primaria, sobre todo si se asocia a baja talla y malformaciones somáticas; pero también debe tenerse presente en las pacientes con amenorrea secundaria, aún después de un embarazo.^{11,12} El motivo de consulta de las pacientes con DGT está relacionado con la edad en que acuden al médico por primera vez. Durante el período puberal o pospuberal suelen consultarnos por la ausencia de maduración sexual y la

amenorrea primaria; sin embargo, en algunos casos que no tienen cariotipo 45,X el motivo de consulta en esta época puede ser la amenorrea secundaria.¹¹ Esta última fue la causa fundamental de consulta en 5 de nuestras 6 pacientes. Es excepcional que estas pacientes nos consulten por infertilidad como ocurrió en uno de nuestros casos.

*Singh y Carr*¹³ explicaron la presencia de función menstrual en estas pacientes por la persistencia de células germinales en los ovarios atrésicos, toda vez que consideraron que en los embriones con cariotipo 45,X existe migración de los

gonocitos hacia las crestas gonadales que luego se atresian, más que la ausencia congénita de células germinales. Es posible imaginar que ocasionalmente no todas las células germinales degeneran y que algunas pueden permanecer en el ovario por un período variable, lo que permite a la paciente tener algún grado de maduración sexual y posiblemente una breve función menstrual.

Los estudios histológicos recientes demuestran que los ovarios de los fetos con cariotipo 45,X tienen una fase normal de diferenciación, hasta aproximadamente el tercer mes de vida intrauterina, seguida de una aceleración del proceso normal de pérdidas de oocitos, con la concomitante aceleración de la fibrosis estromal que lleva a la formación progresiva de las *streak* gónadas o cintillas gonadales.⁹ Ésta pudiera ser la explicación del caso 1 con cariotipo 45,X en sangre periférica.

No puede eliminarse la posibilidad de mosaicos cromosómicos en otros tejidos, aunque se han publicado casos aislados con desarrollo puberal espontáneo en mujeres con constitución cromosómica 45,X en varios tejidos¹⁴ y en algunas de éstas se ha logrado el embarazo.¹⁵

En la DGT, el útero generalmente es rudimentario o está muy disminuido de tamaño; sin embargo, en algunos pacientes puede hallarse diferentes grados de maduración y desarrollo uterino, e incluso, en raras ocasiones, útero normal.¹⁶ Esto explica, en parte, que algunas de estas pacientes puedan presentar menstruaciones espontáneas durante cierto período, como ocurrió en los 6 casos aquí informados.

En una publicación muy reciente, de 1998, *Tarani* y otros¹⁷ señalan que el embarazo en mujeres con disgenesia gonadal turneriana es posible en el 2 % de los casos, en las que está conservada la región Xq13-Xq26, que es la que contiene los genes que controlan la función ovárica, o en pacientes con un mosaico cromosómico con líneas celulares 46,XX que preservan la función ovárica, este tipo de mosaicismo, con una línea celular 46,XX se observó en 5 de nuestras 6 pacientes.

La frecuencia de pubertad espontánea y menstruaciones en la disgenesia gonadal turneriana oscila entre el 5 y el 10 % de las pacientes, aunque en algunas series ha sido tan alta como en el 20 %.¹⁸⁻²¹ Este cambio en la frecuencia se debe, en primer lugar, a una búsqueda más activa de la disgenesia gonadal turneriana en niñas con baja talla, aún con función ovárica conservada, así como un despistaje en las pacientes con amenorrea secundaria y malformaciones somáticas turnerianas menores, aunque presentan talla normal. Lo primero ocurrió en 4 de nuestras pacientes, mientras que la segunda posibilidad se comprobó en 2 casos.

En resumen, las pacientes con disgenesia gonadal turneriana pueden presentarse con una historia menstrual de duración variable seguida de amenorrea secundaria, sobre todo cuando tienen una línea celular 46,XX en su cariotipo, lo cual contribuye a que algunas tengan talla normal y solamente malformaciones somáticas turnerianas menores; por lo cual se recomienda su búsqueda activa en pacientes con estas características.

SUMMARY

6 patients with Turner's gonadal dysgenesis associated with endogenous estrogenic production indirectly confirmed by the clinical evidence of spontaneous menstruations are presented. Only one patient presented karyotype with a single 45,X, cellular line whereas mosaicism prevailed in the rest. 3 had 45,X/46,XX

formula and 2, 45,X/46,XX/47,XXX formula. Secondary amenorrhea was the main reason to attend the physician's office (5 cases). Only one patient looked for medical advice due to infertility. It was proved that the menstrual function, although it is more frequently associated with mosaic formulas, may appear even in women suffering from Turner's syndrome with 45,X karyotype in peripheral blood. Primary gonadal failure and its consequence, primary amenorrhea and infertility should not be considered as a constant effect in Turner's gonadal dysgenesis. It was recommended its active search in every patient with secondary amenorrhea, specially among those with low stature and/or Turner's somatic malformations.

Subject headings: TURNER'S SYNDROME; MENSTRUATION DISORDERS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Turner HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus. *Endocrinology* 1934;23:566-74.
2. Wilkins L, Fleischmann W. Ovarian dysgenesis: pathology, associated clinical symptoms. and bearing on theories of sex differentiation. *J Clin Endocrinol Metabol* 1944;4:357-75.
3. Ford C, Jones KW, Polani PE. A sex chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis. *Lancet* 1959;1:711-3.
4. Blimenthal AL, Allanson JE. Turner syndrome in a mother and daughter:r (X) and fertility. *Clin Genet* 1997;52:187-91.
5. Guerquin B. Turner's syndrome and pregnancy. A case report. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1993;88:342-4.
6. Baudier MM, Cihhal HJ, Dickey RP. Pregnancy and reproductive function in a patient with non-mosaic Turner syndrome. *Obstet Gynecol* 1985;65 (Suppl 3):60S-64S.
7. McCorquodale MM, Bowdle FC. Two pregnancies and the loss of the 46,XX cell line in a 45,X/46,XX Turner mosaic patient. *Fertil Steril* 1985;43:229-33.
8. Muaher S, Baramki TA, Diggs ES. Turner-phenotype in mother and daughter. *Obstet Gynecol* 1980;56:754-6.
9. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli Y, Segni M, Municchi G. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metabol* 1997;82:1810-3.
10. Padrón RS, Barón JA, Hung S, Arce B. Características clínicas del síndrome de Turner y sus variantes. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 1978;4:115-22.
11. Padrón RS. Factores genéticos y endocrinos de la infertilidad femenina. En: Padrón RS, ed. *Temas de reproducción humana*. La Habana: Editorial Científico-Técnica, 1990:99-113.
12. Padrón RS, Romeo J. Síndrome de Turner y sus variantes, En: Padrón RS, ed. *Temas de Reproducción masculina y diferenciación sexual*. La Habana: Editorial Científico-Técnica, 1990:119-42.
13. Singh Rp, Carr DH. The anatomy and histology of XO human embryos and fetuses *Anat Rec* 1966;155:369-83.
14. Lisker R, Jimenez R, Larrea F, Mutchinick O, Ruz L, Medina JM, et al. Cytogenetic and endocrine studies in a 45,X female subject with spontaneous sexual development. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:149-53.
15. Wray HL, Freeman MVR, Ming PML. Pregnancy in the Turner syndrome with only 45,X chromosomal constitution. *Fertil Steril* 1981;35:509-14.
16. Arce B, Padrón RS, Baron JA. Aspectos ginecológicos y estudio gonadal de la disgenesia gonadal turneriana. *Rev Cubana Med* 1981;20:29-37.
17. Tarani L, Lampariello S, Raguso G, Colloridi F, Pucarelli Y, Pasquino AM et al. Pregnancy in patients with Turner's syndrome: six new cases and review of literature. *Gynecol Endocrinol* 1998;12:83-7.
18. Park E, Bailey JD, Cowell CA. Growth and maturation of patients with Turner's syndrome. *Pediatr Res* 1983;17:1-7.
19. Lyon AJ, Preece MA, Grant DB. Growth curve for girls with Turner syndrome. *Arch Dis Child* 1985;60:932-5.

20. Massarano AA, Adams JA, Preece MA, Brook CGD. Ovarian ultrasound appearances in Turner syndrome. *J Pediatr* 1989;114:568-73.
21. Massa G, Vanderschueren L, Malvaux P. Linear growth in patients with Turner syndrome: influence of spontaneous puberty and parental height. *Eur J Pediatr* 1990;149:246-50.

Recibido: 19 de octubre de 1998. Aprobado: 20 de enero de 1999.

Dr. *Felipe Santana Pérez*. Instituto Nacional de Endocrinología. Departamento de Salud Reproductiva, Zapata y D, El Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba. CP 10400.