

## Disgenesia gonadal pura 46 XX, una causa infrecuente de hipogonadismo. Presentación de un caso

Irasel Martínez Montenegro<sup>1</sup>, Claudia Borges Alonso<sup>2</sup>.

### *Pure gonadal dysgenesis 46 XX, an uncommon cause of hypogonadism. Case presentation*

**Resumen:** El término disgenesia gonadal pura hace referencia a mujeres fenotípicas con infantilismo sexual, amenorrea primaria, hábito eunucoide y un cariotipo 46, XX o 46, XY sin anomalías cromosómicas. Puede asociarse a complicaciones como osteoporosis y síndrome metabólico, elevando el riesgo cardiovascular. Se presenta una paciente femenina de 16 años y 8 meses de edad que acude a consulta de endocrinología por presentar amenorrea primaria. **Palabras clave:** Amenorrea primaria, Disgenesia gonadal pura, Hipogonadismo, Infertilidad.

**Abstract:** The term pure gonadal dysgenesis refers to phenotypic women with sexual infantilism, primary amenorrhea and the eunucoid habit and a 46, XX or 46, XY karyotype without chromosomal abnormalities. It can be associated with complications such as osteoporosis and metabolic syndrome, increasing cardiovascular risk. We present a female patient of 16 years and 8 months of age who attended endocrinology clinic for presenting primary amenorrhea.

**Key words:** Hypogonadism, Infertility, Primary amenorrhea, Pure gonadal dysgenesis.

1. Especialista en Endocrinología. Máster en Infectología. Profesor Instructor. Servicio Endocrinología Hospital Teodoro Maldonado Carbo. Guayaquil, Guayas, Ecuador.

2. Especialista en Endocrinología. Servicio Endocrinología Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos. Guayaquil, Guayas, Ecuador.

Correo electrónico Dr. Irasel Martínez Montenegro / irasel051283@gmail.com. Teléfono 0987875795. Dirección: Guayacanes, Manzana 203 Solar 1, Guayaquil, Guayas, Ecuador.

### Introducción

El término disgenesia gonadal pura hace referencia a mujeres fenotípicas con infantilismo sexual y un cariotipo 46, XX o 46, XY sin anomalías cromosómicas<sup>1,2</sup>.

En el estudio hormonal se identifica un déficit en la secreción de estrógenos con pérdida de retroalimentación negativa para gonadotropinas, que ocasiona un aumento de la concentración plasmática de las mismas. El aspecto clínico está caracterizado por la amenorrea primaria y el hábito eunucoide. La disgenesia gonadal pura es una causa poco frecuente de disfunción ovárica.

En Ecuador existe escasa, prácticamente nula información sobre casos diagnosticados de Disgenesia Gonadal o Infertilidad Primaria. El Anuario de Estadísticas Hospitalarias del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC), indicó que en el 2010 se reportaron 503 casos de infertilidad femenina, cifra que en el año 2011 ascendió a 578. De estos 578 casos registrados, 396 causas no han sido identificadas, mientras que 157 de estos casos se deben a anomalías tubáricas. De las causas no identificadas, no se especifica si se asociaron a amenorrea primaria o secundaria. Una tesis del año 2015 para obtención del Título de Médico General realizada en la Universidad Nacional de Loja por la Dra. Mercedes Janeth Aguirre López, estudia los trastornos menstruales relacionados al estrés en estudiantes de una escuela de deportes en los que se incluyen: polimenorrea, oligomenorrea, amenorrea primaria, amenorrea secundaria, hipo e hipermenorrea, metrorragia, menometrorragia, dismenorrea, síndrome premenstrual. Ninguna presentó amenorrea primaria.

Recibido: 29-06-2019.  
Aceptado: 10-09-2019.

## CASO CLÍNICO

### Caso clínico

Paciente femenina de 16 años y 8 meses de edad acude a consulta por presentar amenorrea primaria. Atendida a los 15 años por primera vez, fue tratada con valerato de estradiol-norgestrel<sup>1</sup> comprimido diario por 21 días con descanso de 7 días, que según refiere fue utilizado por un período de entre 5 y 6 meses sin precisar tiempo exacto. Previamente sus mamas presentaban poco desarrollo, sin embargo, no consta en los registros de la paciente realizados por otros médicos. Luego del tratamiento pudo observarse desarrollo mamario que alcanzó el estadio IV de Tanner y sangrado por privación al concluir cada ciclo de anticonceptivos.

Al interrogatorio esfera cognitiva normal, pubarquia a los 11 años. Al examen físico: aspecto eunucoide, talla 160 cm, brazada 166 cm, peso 60 kg, ausencia de signos dismórficos, desarrollo mamario estadio Tanner IV. No presentó signos de hiperandrogenismo: receso frontotemporal, acné, hirsutismo, voz grave, desarrollo muscular, hipertrofia del clítoris; tampoco signos de resistencia a la acción de la insulina: acantosis nigricans.

En exámenes de laboratorio: hormona foliculo estimulante (FSH) 71,47 mUI/ml (3,5-12,5 mUI/ml), hormona luteinizante (LH) 65,85 mUI/ml (2,4-12,6 mUI/ml), 17-beta estradiol 13,11 (24,5-195 p g/ml), realizados en fase folicular.

Se informa los estudios de imagen. Ecografía ginecológica: útero con textura homogénea 59 x 22 x 26 mm, endometrio de 1 mm, ovario derecho 22 x 11 mm, ovario izquierdo 17 x 10 mm; tomografía pélvica: útero mide 4,2 x 2,7 x 1,7 (longitudinal, transversal y antero posterior); radiología de mano izquierda: edad radiológica de 17 años (método Greulich y Pyle). Estudio genético informa: cariotipo 46 XX realizado en sangre venosa periférica, utilizando linfocitos T. Se analizaron 20 metafases, suficientes para hacer el diagnóstico cuando se presumen anomalías cromosómicas numéricas o estructurales.

Teniendo en cuenta el cuadro clínico, los estudios hormonales, cromosómico y radiológicos se realizó el diagnóstico de disgenesia gonadal pura incompleta 46 XX. Se indicó el tratamiento farmacológico sustitutivo con estrógeno y progestágeno.

### Discusión

La disgenesia gonadal pura la presentan pacientes que tienen fenotipo femenino normal e infantilismo sexual, sin alteraciones cromosómicas, aunque su cariotipo puede ser 46, XX ó 46, XY<sup>1,2</sup>.

En la forma 46, XX los genitales externos e internos son femeninos, con cintillas gonadales, vagina, útero, y trompas. La talla es normal o alta, con hábito eunucoide y sin fenotipo turneriano. No tienen desarrollo puberal y presentan amenorrea primaria. Es rara la transformación maligna de las gónadas, por lo que no está indicada la gonadectomía. El estudio endocrinológico muestra un hipogonadismo hipergonadotrópico<sup>2</sup>. Algunos casos se han asociado a sordera neurosensorial o síndrome de Perrault<sup>4</sup>.

En la variante 46, XY los genitales son femeninos con clítoris de tamaño normal o aumentado, talla normal o alta, restos gonadales bilaterales y hábito eunucoide. Si los testículos disgenésicos producen cantidades significativas

de testosterona puede producirse un ligero aumento de tamaño del clítoris al nacer, y es posible que haya virilización en la pubertad. La forma incompleta de disgenesia gonadal 46, XY consistiría en cualquier grado de ambigüedad de los genitales externos y conductos internos. Hay un riesgo mayor de transformación neoplásica de los restos gonadales o testículos disgenésicos, y está indicada la gonadectomía<sup>1</sup>.

La ovaritis autoinmunitaria puede causar insuficiencia ovárica que provoca amenorrea primaria, oligomenorrea, detención de la pubertad y en ocasiones, aumento del tamaño de los ovarios con quistes. Con mucha frecuencia se asocia a otras enfermedades endocrinas autoinmunitarias, especialmente enfermedad de Addison<sup>1</sup>.

La hipofunción gonadal debido a mutaciones en el receptor de FSH son clínicamente semejantes a las que presentan disgenesia gonadal: tienen caracteres sexuales secundarios poco desarrollados o ausentes y elevadas concentraciones séricas de FSH y LH4. Se observa un desarrollo folicular normal hasta el estado antral, pero no hay folículos preovulatorios ni cuerpo lúteo demostrado en la biopsia<sup>5</sup>. Los ovarios son atróficos<sup>6</sup>.

Se han descrito mutaciones que inactivan el receptor de LH en la mujer 46, XX, clínicamente cursan con desarrollo puberal espontáneo, amenorrea primaria o secundaria y anovulación. Se observa un desarrollo folicular normal hasta el estado antral, pero no hay folículos preovulatorios ni cuerpo lúteo<sup>5</sup>.

Excepcionalmente algunos casos de disgenesia gonadal pura se presentan de forma incompleta con cierto grado de hipoplasia ovárica, permitiendo producción de estradiol para dar lugar a crecimiento y desarrollo mamario, también algunas menstruaciones pero que, a la larga, terminará produciendo amenorrea secundaria<sup>4</sup>. En contadas ocasiones, hay embarazos antes del cese de la función ovárica<sup>7,8</sup>.

Nuestro caso se concluye como una disgenesia gonadal pura incompleta debido a la ausencia de menarquía con logro de cierto desarrollo mamario inicial, perfil hormonal que revela hipogonadismo hipergonadotroppo prepuberal, cariotipo 46, XX y estudios de imagen de región pélvica que muestran útero y ovarios hipoplásicos, pero no cintilla gonadal. Reviste gran importancia ya que por la baja prevalencia y la posibilidad de diagnóstico y tratamiento temprano que puedan evitar complicaciones como osteoporosis y síndrome metabólico que elevan secundariamente el riesgo cardiovascular.

### Referencias

1. Achermann JC, Hughes IA. Disorders of sex development. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2011:868-934.563.
2. Mayayo E, Labarta J. I. Pubertad retrasada. Hipogonadismo. En: M. Pombo, 3 ed. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. Editorial McGraw-Hill 2002; 742-765.
3. Marlin S, Lacombe D, Jonard L, Leboulanger N, Bonneau D, Goizet C et al. Perrault syndrome: report of four new cases, review and exclusion of candidate genes. *Am J Med Genet A*. 2008; 1; 146A(5): 661-664.
4. Themmen APN, Huhtaniemi IT. Mutations of gonadotropins and gonadotropin receptors: elucidating the physiology and pathophysiology of pituitary-gonadal function. *Endocr Rev*. 2000; 21: 551-583.
5. Misrahi M, Meduri G, Pissard S, Bouvattier C, Beau I, Loosfelt H, et al. Comparison of immunocytochemical and molecular features with the phenotype in a case of incomplete male pseudohermaphroditism associated with a mutation of the luteinizing hormone receptor. *J Clin*

## CASO CLÍNICO

- Endocrinol Metab.* 1997; 82(7): 2159-2165.
6. Aittomaki K, Lucena JL, Pakarinen P, Sistonen P, Tapanainen J, Gromoll J, et al. Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. *Cell.* 1995; 82(6): 959-968.
  7. Simpson J, Christakos A, Horwith M, et al. Gonadal dysgenesis in individuals with apparently normal chromosomal complements: tabulation of cases and compilation of genetic data. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1971; 7(6): 215-228.
  8. Hague WM, Adams J, Reeders ST, Jacobs HS. 45 X Turner's syndrome in association with polycystic ovaries. Case report. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989; 96: 613-618.