

## Insuficiencia ovárica prematura secundaria a mosaicismo de síndrome de Turner: reporte de caso

### *Premature ovarian failure secondary to mosaicism of Turner syndrome: a case Report*

Sophie José<sup>1,2a</sup>, Alejandra Pereira<sup>1,2a</sup>

#### Resumen

La insuficiencia ovárica prematura (IOP) es un síndrome caracterizado por amenorrea primaria o secundaria, hipergonadotropinemia e hipoestrogenismo. Esta condición clínica puede obedecer a múltiples etiologías; sin embargo, es idiopática en la mayor parte de los casos. Es una condición benigna, pero con importantes repercusiones en la esfera reproductiva y condición general. La conducta diagnóstica en pacientes con amenorrea incluye una exhaustiva anamnesis y exploración física, así como también múltiples exámenes laboratoriales e imagenológicos. Generalmente se encuentra niveles de estradiol bajo 50pg/ml y niveles de FSH sobre 40 mUI/ml. Dentro de los estudios a realizar en casos de amenorrea se incluye el cariotipo. En casos de síndrome de Turner, la amenorrea primaria es la regla, sin embargo en mosaicismos de Turner el fenotipo puede ser variado, incluyendo amenorrea o menstruaciones espontáneas de acuerdo al porcentaje de líneas celulares 46XX y 45X.

**Palabras claves:** Amenorrea, insuficiencia ovárica primaria, mosaicismo, Síndrome de Turner (Fuente: DeCS-BIREME)

#### Abstract

Premature ovarian failure (POF) is a syndrome characterized by primary or secondary amenorrhea, hypergonadotropinemia and hypoestrogenism. This clinical condition may be due to multiple etiologies; however, it is idiopathic in most cases. It is a benign condition, but with important repercussions in the reproductive sphere and general condition. The diagnostic in patients with amenorrhea includes a thorough anamnesis and physical examination, as well as multiple laboratorial and imaging tests. Generally, estradiol levels are below 50pg / ml and FSH levels above 40mIU / ml. Within the studies to be carried out in cases of amenorrhea, the karyotype is included. In cases of Turner syndrome, primary amenorrhea is the rule, however in Turner mosaicisms the phenotype can be varied, including amenorrhea or spontaneous menstruation according to the percentage of 46XX and 45X cell lines.

**Keywords:** amenorrhea, primary ovarian failure, mosaicism, Turner syndrome (Source: MeSH-NLM)

1. Hospital Escuela Universitario. Tegucigalpa, Honduras
  - a. Universidad Nacional Autónoma de Honduras. Tegucigalpa, Honduras
  - b. Médico especialista en Ginecología y Obstetricia

**Citar como:** José S, Pereira A. Insuficiencia ovárica prematura secundaria a mosaicismo de síndrome de Turner: reporte de caso. Rev Hisp Cienc Salud. 2019; 5(2):84-88

Recibido: 26-05-2019

Aceptado: 18-06-2019

REV HISP CIENC SALUD. 2019; 5 (2)

## INTRODUCCIÓN

Amenorrea se define por ausencia de ciclos menstruales. Las causas son anatómicas, cromosómicas y genéticas. La existencia de ciclos menstruales se traduce en un buen funcionamiento del eje hipotálamo-hipofisario, ovarios, integridad del útero y permeabilidad de tracto cervico-vaginal. Las manifestaciones clínicas de la IOP pueden ser amenorrea primaria o amenorrea secundaria. Se manifiesta bioquímicamente con niveles de FSH altos, niveles bajos de estradiol y hormona Antimülleriana (HAM). El 90% de las IOP son idiopáticas. Cualquier causa que disminuye el número de folículos, aumenta su atresia o produzca un reclutamiento folicular acelerado, podría estar involucrado. El protagonismo del cromosoma X es evidente ya que, tanto para la formación y desarrollo ovárico se necesitan de dos cromosomas X funcionales. Sin embargo, es posible que la IOP ocurra en momentos posteriores al nacimiento como consecuencia de procesos autoinmunes, metabólicos, infecciosos o por iatrogenicidad.<sup>(1,2)</sup>

La conducta diagnóstica en pacientes con amenorrea debe incluir anamnesis y exploración física completa; que incluya peso, altura, determinación del desarrollo puberal, examen de las características sexuales secundarias (vello púbico y axilar, mamas), aspecto del clítoris, vulva y vagina, signos de hiperandrogenemia y de virilización (seborrea, acné, hirsutismo), secreción mamaria, comprobar presencia de cuello uterino y vagina normales. Búsqueda de datos clínicos de enfermedad de Turner, alteración tiroidea, disfunción suprarrenal, masa anexial, útero voluminoso, galactorrea. Las pruebas laboratoriales complementarias deben incluir: prueba de embarazo, ecografía pélvica, determinación de niveles de FSH, LH y prolactina, determinación de edad ósea mediante radiografía de la muñeca izquierda. Si se encuentran caracteres sexuales secundarios normales, buscar anomalías uterovaginales, Síndrome de Rokitansky-Küster-Hauser, síndrome de resistencia a andrógenos, tumores virilizantes (de ovarios y suprarrenal), síndrome de ovarios poliquísticos. En ausencia de caracteres secundarios investigar sobre: síndrome de Turner, síndrome de Kallman. Resonancia magnética en busca de adenomas secretores de prolactina y los tumores hipotálamo-hipofisarios ya que también son responsables de amenorrea. Anorexia nerviosa o amenorreas secundarias a ejercicio físico excesivo deben descartarse como última opción.

(1)

El síndrome de Turner (ST) es la consecuencia de la pérdida total o parcial de un cromosoma X. El cariotipo característico es 45X, con una incidencia estimada de 1:2500 nacimientos de mujeres vivas. Además, existen con menos frecuencia mosaicismos y anomalías del cromosoma X. En casi todas las pacientes el fenotipo resultante es el de una mujer de estatura baja, amenorrea primaria con infertilidad debida a IOP, asociado de manera variable a otras características: línea de cabello nugal baja, orejas bajas, mandíbula pequeña, cúbito valgo, hipoplasia de las uñas, paladar alto, hinchazón de las manos y los pies en el período neonatal, 4to hueso metacarpiano corto, pezones discretos y caja torácica ancha. También pueden observarse las anomalías cardíacas y renales, el hipotiroidismo, los trastornos de la audición y la visión, los problemas gastrointestinales y dermatológicos y las neoplasias. Aunque algunos de los pacientes pueden ser diagnosticados al nacer debido a la presencia de hallazgos dismórficos, el diagnóstico se retrasa hasta la niñez, la adolescencia o más tarde. La inteligencia generalmente no se ve afectada.<sup>(3)</sup>

El diagnóstico se realiza mediante un análisis de cariotipo de la sangre periférica que muestra las anomalías numéricas y / o estructurales del cromosoma X. Aunque el cariotipo ST clásico es 45 X, existe un 30-40% que tiene un patrón de mosaico con una segunda línea celular (45, X / 46, XX, 45, X / 47, XXX, 45, X / 46, XY, 45, X / 47, XYY y 46, X, delXq). La forma más común de mosaicismo es 45, X / 46, XX (15%) que incluye tanto la línea celular con el cariotipo normal como la estructura citogenética patológica. Estos pacientes pueden tener un fenotipo normal en lugar de las características típicas del ST. La menstruación espontánea ocurre en aproximadamente el 3% de las mujeres 45 X y hasta el 20% de las mujeres con mosaicismo.<sup>(3)</sup>

En ST las gónadas se diferencian de forma correcta hasta el tercer mes de gestación, después hay una degeneración folicular acelerada, acompañada de fibrosis estromal, que supone un fallo ovárico en los primeros meses o años de vida. La amenorrea primaria es la norma en estas mujeres con ST. El requisito de una doble dosis de genes ligados al X se apoya en la pubertad espontánea completa alcanzada en aproximadamente un tercio de los pacientes niveles altos de mosaicismos.<sup>(4,5)</sup>

El fenotipo en pacientes con ST puede variar ampliamente y excluir el diagnóstico temprano, las consecuencias del reconocimiento tardío de estas anomalías pueden ser devastadoras. Las mujeres con ST tienen mayor morbilidad cardiovascular, mayor riesgo de osteoporosis, hipotiroidismo, diabetes, dislipidemia. Por lo que el abordaje debe ser multidisciplinario. (6)

La hormonoterapia es el manejo más efectivo en pacientes con IOP. Indicada para reducir el riesgo de osteoporosis, enfermedad cardiovascular, y atrofia urogenital. El tratamiento hormonal en pacientes con IOP debe continuar hasta que se alcance la edad promedio de menopausia natural (edad de 50 a 51 años). Respecto a la fertilidad, sólo un 2-5% de mujeres con ST consiguen gestaciones espontáneas, siendo más común en las que tienen mosaicismo. En la literatura sólo han sido informados cerca de 30 embarazos a término y sin complicaciones materno-fetales en mujeres con Síndrome de Turner. (4,7,8,9)

## REPORTE DE CASO

Paciente femenina de 17 años que consulta por periodos menstruales irregulares caracterizados por amenorreas de más de 6 meses. Antecedentes Gineco-obstétricos: Menarquia a los 14 años, solamente 6 ciclos menstruales en 3 años, menstruaciones cada 5 ó 6 meses. Axilarquia a los 9 años, pubarquia y telarquia a los 12 años. Niega uso de anticonceptivos, cirugías ginecológicas, niega signos de hipoposterogenismo (síntomas vasomotores, sequedad vaginal, dispareunia, incontinencia urinaria) Niega inicio de vida sexual activa. Nuligesta. En la anamnesis niega antecedentes familiares de fertilidad, menopausia precoz y trastornos autoinmunes. En cuanto a los antecedentes personales niega hábitos tóxicos, trastornos autoinmunes, enfermedades tiroideas, quimio/radioterapia.

Al examen físico: biotipo mesomorfo, con talla 163 cm (P50), peso 70.2 kg (P82), índice de masa corporal 26.49 (P92). Normotensa. Sin dismorfias o síndromes malformativos evidentes a la inspección. Sin signos de patología autoinmune (vitíligo, exoftalmos, bocio, signos de hipotiroidismo) En la evaluación ginecológica se encontró características sexuales secundarias presentes.

REV HISP CIENC SALUD. 2019; 5 (2)

Mamas con características Tanner V (acorde para la edad). Vello púbico escaso en el pubis que no alcanza los muslos, correspondiente a Tanner IV.

Ultrasonido reporta Útero en anteversoflexión que mide 3.88 cm de longitud, 2.5 de ancho y 3 cm de diámetro. Línea endometrial normal de 5 mm. Ambos ovarios en posición y forma normal, disminuidos de tamaño. Ovario derecho que mide 1.8x2x1.5cm, Volumen de 3.2ml. Ovario izquierdo 2.1x1.5x1.6 cm, volumen de 3.1 ml. No se observan folículos maduros.

Determinaciones laboratoriales son los siguientes: FSH 90mU/ml, LH 50mU/ml (ambos elevados), Prolactina 21.6 ng/ml. medidas en dos ocasiones con un intervalo de 3 meses obteniendo iguales resultados. Biometría hemática normal. Pruebas de función tiroidea dentro de rangos normales (TSH1.8). Niveles de Vitamina D 26.65 ng/ml (valores de referencia 20-40ng/ml), Calcio 9.56 mg/dl (normal). Con dichos resultados se afirma el diagnóstico de Insuficiencia ovárica primaria, por lo que se realizan test adicionales incluyendo cariotipo. Se da consejería genética, se realiza cariotipo observándose alteración en mosaico bajo el cromosoma X de 46,XX (91%)/45,X(9%), Mosaicismo de Turner. (Figura 1A y 1B)

Se da manejo interdisciplinario iniciando tratamiento hormonal sustitutivo con píldoras combinadas de estrógenos y progestágenos, para prevenir hipoposterogenismo, osteoporosis y riesgo de enfermedad cardiovascular. Se da suplementos de calcio y Vitamina D para prevenir osteoporosis. Hasta la fecha la paciente se encuentra con menstruaciones regulares, ciclos de 28 días, menstruación de 3 días de duración, flujo moderado. No tiene planes de concepción en el momento. La paciente se encuentra bajo apoyo psicológico.

Figura 1A. Imagen con 46,XX



**Figura 1B. Imagen con 45,X**



## DISCUSIÓN

La amenorrea primaria es la característica más frecuente en niñas con ST con diagnóstico tardío. Existen múltiples causas de amenorrea primaria por lo cual debe realizarse un estudio completo en las personas que presentan dicho trastorno, por lo que es un desafío diagnóstico para el médico tratante. Es importante el diagnóstico y manejo temprano para los resultados de talla, salud ósea y apoyo psicosocial. En países desarrollados el diagnóstico generalmente es temprano y el manejo se centra en optimizar crecimiento y diagnosticar otras anomalías congénitas. Sin embargo, en nuestro escenario el manejo va orientado a inducción de la pubertad, evaluación de comorbilidades. <sup>(10)</sup>

El ST se caracteriza por una alta variabilidad fenotípica, fluctuando desde la forma clásica hasta pacientes que son prácticamente indistinguibles de la población general, como es el caso expuesto. El mosaicismo 45, X/46, XX tiene una frecuencia del 11%, es de los mosaicos que tiene el fenotipo más leve, talla mayor al promedio y pubertad espontánea hasta en un 40%, características que pueden retrasar el diagnóstico. Conductas diagnósticas indican sospechar Turner en ausencia de características sexuales secundarias, sin embargo el diagnóstico de Turner se retrasa cuando presenta mosaicismo para dicha patología puesto que las características fenotípicas no son tan floridas y muchas veces es difícil llegar a pensar en este diagnóstico, por esta razón debe estar incluido el cariotipo en los estudios solicitados a pacientes con amenorrea, de esta forma poder hacer un diagnóstico temprano e iniciar un manejo oportuno. <sup>(11)</sup>

La paciente del caso expuesto está dentro del porcentaje de los mosaicos 46XX/45X que pueden iniciar pubertad espontáneamente y permanecer con ovulaciones regulares durante un tiempo variable pero breve antes de desarrollar falla gonadal. Unos de los desafíos en estos casos es preservar la fertilidad, por lo que el manejo debe ser multidisciplinario incluyendo técnicas de reproducción asistida. <sup>(11)</sup>

## Consideraciones éticas

la publicación de este caso para fines educativos se realiza con autorización de la paciente. Los autores han recibido la capacitación Research Ethics vía online en The Global Health Networks.

## Financiamiento

Autofinanciado

## Conflictos de Interés

Las autoras niegan tener conflictos de interés

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Koskas, M. Azria, E. Amenorreas. EMC Tratado de medicina. Vol21, No.1 2017. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1636-5410\(16\)81801-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1636-5410(16)81801-2)
2. Lopez Villaverde, V. Flores Aznar, E. Romeu Sarrió, A. Guía 9, Estudio de la insuficiencia Ovarica Primaria (IOP) e insuficiencia Ovarica Oculta (IOO), Hospital Universitario Virgen de Valme. Clínica Embryocenter. Sevilla. Disponible en: <https://www.sefertilidad.net/docs/biblioteca/guiasPracticaClinicas/guia9.pdf>
3. Gurson, S. Ercal, D. Turner Syndrome and Its Variants. J Pediatr Res 2017;4(4):171-5 DOI: 10.4274/jpr.35744
4. Ros-Cerro, C. Castelo-Branco, C. El síndrome de Turner en la edad adulta, Artículo de Revisión. REVCOG 2010; 15:(4):149-153
5. Rossetti, R. Ferrari, I. Bonomi, M. Persani, L. Genetics of primary ovarian insufficiency. Clin Genet 2017; 91: 183–198. doi: 10.1111/cge.12921
6. Garner, A. et al. Anatomy of Turner Syndrome, Review. Clinical Anatomy 29:638–642 (2016) DOI: 10.1002/ca.22727

7. Ríos Orbañanos, I. et al. Síndrome de Turner: del nacimiento a la edad adulta. *Endocrinol Nutr.* 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2015.06.010>
8. Hormone therapy in primary ovarian insufficiency. Committee Opinion No. 698. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2017;129:e134–41. Disponible en : <https://www.acog.org/-/media/Committee-Opinions/Committee-on-Gynecologic-Practice/co698.pdf?dmc=1&ts=20170420T2334252809>
9. Ochoa Bohórquez LI, Cuesta Castro DP, Ramírez Castro JL, Ocampo Villa JJ, et al. Gestación a término en una paciente con Síndrome de Turner en mosaico. *Medicina U.P.B.* [en línea] 2008, 27 (Julio-Diciembre) : [Fecha de consulta: 19 de abril de 2019] Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=159013081010> > ISSN 0120-4874
10. Saikia UK, Sarma D, Yadav Y. Delayed presentation of turner syndrome: Challenge to optimal management. *J Hum Reprod Sci* 2017;10:297-301.
11. Goecke, C. García, H. Update on the management of Turner Syndrome in girls and adolescents. Review of the Literature and Incorporation of Recommendations of the new Clinical Guidelines. Original Article. *Rev. chil. endocrinol. diabetes* 2018; 11(4): 148-1
12. Zhong Q, Layman LC. Genetic considerations in the patient with turner syndrome-45, X with or without mosaicism. *Fertil Steril* 2012;98:775-9.
13. Apperley LJ, Das U, Ramakrishnan R, Dharmaraj P, Blair J, Didi M, et al. Mode of clinical presentation and delayed diagnosis of turner syndrome. *Arch Dis Child* 2016;101:259-60.
14. Lee MC, Conway GS. Turner's syndrome: Challenges of late diagnosis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:333-8.
15. Al Alwan I, Khadora M, Amir I, Nasrat G, Omair A, Brown L, et al. Turner syndrome genotype and phenotype and their effect on presenting features and timing of diagnosis. *Int J Health Sci (Qassim)* 2014;8:195-202

**Correspondencia:**

Sophie José

Email: [drsophiej@hotmail.com](mailto:drsophiej@hotmail.com)

