

Agenesia uterina y ovárica. Una combinación inusual causante de hipogonadismo hipergonadotropo (HH)

Uterine and ovarian agenesis. An unusual combination causing hypogonadism hypergonadotrop (HH)

María Clara Benítez Cardoza¹, Roberto García Bermejo²

Recibido: 29/09/2020

Aceptado: 15/12/2020

Correspondencia:

¹ Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja, Cartagena. mclarabc22@hotmail.com, Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-2304-1222>.

² Endocrinólogo Pediatra de la, Universidad de Chile, Pediatra de la Universidad de Cartagena. Docente de la Universidad del Sinú, Cartagena. Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja, Cartagena. robertogarciabermejo@gmail.com, Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6266-4388>.

DOI: <https://doi.org/10.18041/2390-0512/biociencias.1.7845>

Cómo citar: Benítez Cardoza, M. . & García Bermejo, R. (2021). Agenesia uterina y ovárica. Una combinación inusual causante de hipogonadismo hipergonadotropo (HH). *Biociencias*, 16(1). <https://doi.org/10.18041/2390-0512/biociencias.1.7845>

Open Access



Resumen

Introducción: el hipogonadismo hipergonadotropo (HH) es causal de pubertad retrasada, caracterizada por una afección intrínseca gonadal que interrumpe la acción del eje hipotálamo - hipófisis - gonadal. Con etiología variada, incluye alteraciones genéticas o adquiridas. Como consecuencia de HH la asociación de agenesia uterina y ovárica en una misma paciente es inusual. La bibliografía especializada describe casos de HH con agenesia, disgenesia e hipoplasia ovárica, pero sin alteración uterina. **Descripción del caso:** paciente de 12 años que consulta por talla baja, con ausencia de desarrollo puberal. Los estudios hormonales demuestran la presencia de HH. Se solicita ecografía pélvica y resonancia magnética de pelvis, confirmando agenesia gonadal y uterina. Se trata con suplementos de calcio y estrógenos, como sustitución hormonal, para inducir caracteres sexuales secundarios y apoyar la salud ósea. Logra una talla final normal acorde con su talla medio parental y mejoría en su calidad de vida. **Discusión:** la talla baja y ausencia de caracteres sexuales secundarios es una forma de presentación clínica de HH. La agenesia ovárica, como causa de HH, asociada con agenesia uterina en una misma paciente, es una asociación inusual, lo cual motiva la publicación de este caso. **Conclusión:** es importante reconocer el HH de manera temprana, con el fin de brindar un tratamiento oportuno y mejorar la calidad de vida del paciente.

Palabras claves: disgenesia gonadal, hipogonadismo hipergonadotropo, pubertad, amenorrea primaria.

Abstract

Introduction: hypergonadotropic Hypogonadism (HH) is the cause of delayed puberty, characterized by an intrinsic gonadal condition that interrupts the action of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. With a varied etiology, including genetic or acquired alterations. The association of uterine and ovarian agenesis in the same patient as the cause of HH is unusual. There are cases described in the HH literature with agenesis, dysgenesis, ovarian hypoplasia, but without uterine alteration. **Case description:** 12-year-old patient who consults for short stature with absence of pubertal development. Hormonal studies suffering from HH. Pelvic ultrasound and pelvic magnetic resonance imaging are requested, confirming gonadal and uterine agenesis. Management is performed with calcium supplements, estrogens as hormonal replacement to induce secondary sexual characteristics and support in your bone health. Achieve a normal final size according to your average parental size and improvement in your quality of life. **Discussion:** short stature and absence of secondary sexual characteristics is a form of clinical presentation of HH. Ovarian agenesis as a cause of HH, associated with uterine agenesis in the same patient, is an unusual association, motivating the publication of the case. **Conclusion:** it is important to recognize HH early, in order to provide timely treatment, and thus improve quality of life.

Keywords: gonadal dysgenesis, hypergonadotropic hypogonadism, puberty, primary amenorrhea.

Introducción

El HH, como causa de pubertad retrasada, tiene una amplia variedad de etiologías. Las más comunes son ocasionadas por retraso constitucional del crecimiento y desarrollo o por enfermedades crónicas. Sin embargo, existen alteraciones estructurales secundarias a un proceso de formación embriológica incompleto o fallido, que se pueden asociar a alteraciones genéticas o cromosómicas (1,2).

Las malformaciones del tracto genital femenino tienen un amplio espectro, desde alteraciones simples hasta complejas, según el defecto formativo en el proceso del desarrollo de Müller (conducto para-mesonéfrico), estimando una incidencia aproximada del 7% de la población en general (3). Estas malformaciones se encuentran estrechamente relacionadas con la ausencia de pubertad e infertilidad (3).

La embriogénesis es un proceso complejo, a la sexta semana se encuentra una indiferencia embrionaria sexual. Existen dos sistemas de conductos genitales: los conductos de Wolff (mesonéfrico) y los de Müller. Estos últimos dan origen a la trompa uterina y al conducto útero-vaginal. Durante la evolución del embrión, estas estructuras van diferenciándose hasta desarrollar las estructuras femeninas (4). Los genes más estudiados, que se expresan de manera activa durante la diferenciación de los conductos de Müller, incluyen el wnt-4, SHOX, PAX, Cfr y AMH (5). De forma paralela, los ovarios suelen desarrollarse luego de la persistencia de una porción pequeña del mesonefro, inducido por la ausencia de SRY y AMH (5). Cualquier trastorno en la vía embrionaria, según sea la intensidad y la porción en la que se presente, puede generar una malformación en el desarrollo del útero o del ovario (4,6).

Entre las causas de pubertad retrasada se destaca la presencia de HH, caracterizada por la liberación aumentada de LH y FSH secundaria a una alteración o disfunción gonadal, que a su vez limita la producción de esteroides sexuales, afectando el desarrollo puberal en la mujer. Si hay presencia de un HH asociado a talla baja, severa o no, se debe descartar el síndrome de Turner (ST), que se da de manera frecuente por una monosomía del cromosoma X y se presenta en aproximadamente el 2% de todas las concepciones (7). El fenotipo de la paciente con ST se puede deber al desequilibrio genómico del cromosoma X ausente o por influencias aditivas en el cromosoma X presente, lo cual implica una regulación alterada en su expresión y se desencadena por la ausencia del segundo cromosoma sexual (8).

Por otra parte, la agenesia ovárica es una patología poco frecuente, por lo general se asocia con la ausencia de la trompa de falopio ipsilateral, con patologías renales o sin ellas (9). Si se presenta es de predominio unilateral. La presencia del otro ovario permite que las pacientes tengan un desarrollo sexual normal. La teoría más aceptada sostiene que las células germinales primordiales no se desarrollan ni migran, ocasionando una alteración en el desarrollo gonadal. No obstante, los genitales externos suelen ser normales, porque los estrógenos materno - placentarios completan su desarrollo en la etapa embriológica (10,11).

Finalmente, la presencia de agenesia uterina ocasiona amenorrea primaria sin HH, que por lo general se encuentra asociada con el Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, en el cual también existe agenesia uterina y ausencia congénita del tercio superior de la vagina (11). Esta es la segunda causa de amenorrea primaria después de la disgenesia gonadal, con una incidencia de 1/5.000 recién nacidos (11,12).

La asociación de la agenesia ovárica con la uterina es infrecuente. En la bibliografía especializada aún no se ha reportado esta asociación en una misma paciente.

A continuación se presenta el caso de una paciente con agenesia ovárica y uterina conjunta.

Descripción del caso

Paciente femenina de 12 años y 10 meses, consulta en endocrinología pediátrica por talla baja. Peso y talla al nacer normal. Niega antecedentes personales y familiares. Tiene dos hermanos masculinos sanos. Menarca de madre a los 15 años. Resultados del examen físico: talla, 138 cm (-2,7 DE); peso, 29 kg (-3,12 DE); IMC, 15,2 (-1,81DE). Tanner mama y vello púbico I. Manchas blancas en la piel desde el nacimiento, que respetan y siguen las líneas de Blaschko en tórax. Paladar ojival, cúbito valgo.

Estudios hormonales realizados: FSH: 75,3 μ UI/ml; LH: 28,8 μ UI/ML; prolactina: 11,1 ng/ml; t4libre: 7,4 μ g/dl; TSH: 3,44 μ UI/ml; AMH: 1,0 ng/ml.

Carpograma: 10 años de edad ósea.

Estudios imagenológicos: la ecografía pélvica denota ausencia de ovarios y estructuras müllerianas. Se solicita resonancia de pelvis en la que no se observan útero ni ovarios. Hallazgos compatibles con agenesia uterina y ovárica.

Densitometría Ósea Volumétrica (DMOV): -2,6 DE de cuerpo total.

Estudios genético y molecular: cariotipo en 25 mitosis 46XX. Microarreglos: 180 k resolución: duplicación citoband 5q23.1, de significado incierto.

Se inicia tratamiento de sustitución hormonal induciendo el desarrollo de sus caracteres sexuales secundarios. Se observa aumento progresivo de tejido mamario, aparición de VP: Tanner IV mamas y vello púbico III. Talla a los 17 años: 160 cm (-1,22 DE). Carpograma de 18 años. Actualmente continúa con tratamiento de estrógenos conjugados, suplemento de calcio y vitamina D. En seguimiento, además de su DMOV.

Discusión

Se describe el caso de una paciente que inicialmente acude por talla baja. Llama la atención que a los 13 años no daba ninguna señal de inicio de pubertad. Tenía un fenotipo especial asociado, por lo cual se solicitan diversos estudios para descartar el ST (7). La paciente presenta hallazgos sorprendentes de HH, asociado con agenesia ovárica y uterina, con cariotipo normal (46XX). Se recalca que una paciente clásica de ST presenta *cintilla* gonadal bilateral, sin ausencia uterina, por lo que se descarta esta enfermedad en la paciente de este estudio (8). Se solicita un estudio molecular para establecer la causa de la asociación con agenesia ovárica y uterina. Se encuentra duplicación en el brazo largo del cromosoma 5. Este hallazgo es incierto y no concluyente en una alteración sindrómica asociada.

Al diagnosticar esta asociación se inicia tratamiento de sustitución hormonal progresivo con suplementos de calcio y vitamina D. Los objetivos de este procedimiento son desarrollar caracteres sexuales secundarios, realizar el estirón puberal, libido, y evitar la persistencia de osteoporosis debido a ausencia crónica estrogénica. En caso de persistir la osteoporosis se plantearía el inicio de bifosfonatos (12).

Actualmente la paciente presenta una talla final adecuada con el tratamiento establecido y un desarrollo normal de los caracteres secundarios, mejorando así su calidad de vida.

Conclusión

La talla baja es un motivo de consulta frecuente con diversas patologías. El HH, aunque no es frecuente, puede ser una de ellas. Es de vital importancia una evaluación sistemática del paciente y realizar un diagnóstico precoz para tener un abordaje terapéutico adecuado, según sea el caso.

Las agenesias uterina y ovárica son entidades raras, hasta la fecha en la bibliografía actualizada no se encuentra descripción de su asociación. El manejo adecuado y temprano en la paciente ayudó a mejorar su autoestima y su calidad de vida, permitiéndole alcanzar una talla normal final y la presencia en su desarrollo de caracteres sexuales secundarios. El uso de suplementos vitamínicos de calcio y vitamina D, asociados con la terapia estrogénica, contribuyen a evitar enfermedades cardiovasculares y mejorar su osteoporosis a futuro.

Referencias

1. Cañete-Estrada R, Gil-Campos M. DCV. Pubertad retrasada. Hipogonadismos. AEP, 2019; (1): 253-266.
2. Güemes-Hidalgo M, Ceñal González-Fierro M, Hidalgo-Vicario M. Pubertad y adolescencia. *Adolescere Rev Form Contin la Soc Española Med la Adolesc.*, 2017; 5(1): 7-22.

3. Bhagavath B, Greiner E, Griffiths KM, Winter T, Alur-Gupta S, Richardson C et al. Uterine Malformations: An Update of Diagnosis, Management, and Outcomes. *Obstet Gynecol Surv.*, 2017; 72(6): 377-392.
4. Porcu G, Heckenroth H. Malformaciones uterinas e infertilidad. *EMC - Ginecol* [Internet]. 2005;41(3):1-11. [Internet] Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1283-081X\(05\)44252-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1283-081X(05)44252-6).
5. Howard SR, Dunkel L. Delayed Puberty-Phenotypic Diversity, Molecular Genetic Mechanisms, and Recent Discoveries. *Endocr Rev.*, 2019; 40(5): 1285-1317.
6. Shaco-levy R, Robboy SJ. 23 - Normal Ovaries, Inflammatory and Non-Neoplastic Conditions [Internet]. Third Edition. *Pathology of the Female Reproductive Tract*. 2018. 509-534 p. [Internet] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-7020-4497-7.00023-6>.
7. De Marqui ABT. Turner syndrome and genetic polymorphism: a systematic review. *Rev Paul Pediatr (English Ed)* [Internet]. 2015;33(3):363-70. [Internet] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rppede.2015.06.001>.
8. Álvarez-Nava F, Lanes R. Epigenetics in Turner syndrome. *Clin Epigenetics*, 2018; 10(1): 1-20.
9. Smith J, Moyle P, Addley H, Freeman S. Imaging benign gynaecological conditions. *Obstet Gynaecol Reprod Med* [Internet]. 2018;28(8):229-36. [Internet] Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2018.07.003>.
10. Horii M, Boyd TK, Quade BJ, Crum CP, Parast MM. Chapter 1 - Female Genital Tract Development and Disorders of Childhood [Internet]. Third Edition. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*. Elsevier Inc.; 2018. 1-21 p. [Internet] Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-44732-4.00001-7>
11. Carta Clínica Síndrome de Mayer-Rokitansky- Küster-Hauser: a propósito de un caso Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: A case report *Discusión*, 2016; 42(5):50-52.
12. Ortiz FM, Mendoza CM, Lugo IB, Rodríguez BC, Soto JOC. Síndrome de ovario resistente. Reporte de un caso. *Ginecol Obstet Mex.*, 2011; 79(7): 436-440.