

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

RESUMEN

Introducción: El Hipogonadismo Hipergonadotropo (HH) es causal de pubertad retrasada, caracterizada por afección intrínseca gonadal que interrumpe la acción del eje hipotálamo – hipófisis- gonadal. Con etiología variada, incluyendo alteraciones genéticas o adquiridas. La asociación de agenesia uterina y ovárica en una misma paciente como causa de HH es inusual. Existen casos descritos en la literatura 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. Estudios hormonales que demuestran HH. Se solicita ecografía pélvica y resonancia magnética de pelvis confirmando agenesia gonadal y uterina. Se realiza manejo con suplementos de calcio, estrógenos como sustitución hormonal para inducir caracteres sexuales secundarios y apoyo en su salud ósea. Logra una talla final normal acorde a su talla medio parental y mejoría de 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 a agenesia uterina en una misma paciente, es una asociación inusual, motivando la publicación del caso. **Conclusión:** Es importante reconocer al HH de manera temprana, con el fin de brindar un tratamiento oportuno, y así mejorar la calidad de vida.

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

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

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

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

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 causadas por retraso constitucional del crecimiento y desarrollo y/o enfermedades crónicas; sin embargo, existen alteraciones estructurales secundarias a un proceso de formación embriológica incompleto o fallido, los cuales 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-mesonérfico); estimando una incidencia aproximada del 7% de la población en general (3). Estas malformaciones se

encuentran estrechamente relacionadas con la presencia de ausencia de pubertad e infertilidad (3).

La embriogénesis es un proceso complejo, encontrándose que, a la sexta semana existe una indiferencia embrionaria sexual. Se observan dos sistemas de conductos genitales: los conductos de Wolff (mesonéfrico) y los conductos de Müller; estos últimos darán origen a la trompa uterina y el conducto útero-vaginal. A lo largo de la evolución del embrión, estas estructuras van diferenciándose hasta el fin de 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*, *Cftr* y *AMH* (5). De manera paralela, los ovarios suelen desarrollarse luego de una persistencia de una porción pequeña del mesonefro, inducido por la ausencia de la *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; caracterizado por la liberación aumentada de LH y FSH secundaria a una alteración o disfunción gonadal y que a su vez limita la producción de esteroides sexuales. Por lo tanto se ve afectado el desarrollo puberal en la mujer. Si hay presencia de un HH asociado a talla baja, severa o no, se debe descartar Síndrome de Turner (ST); causada frecuentemente por una monosomía del cromosoma X y presente en aproximadamente el 2% de todas las concepciones (7). El fenotipo de la paciente con ST, puede ser debido al desequilibrio genómico del cromosoma X ausente y/o por influencias aditivas en el cromosoma X presente, conllevando a una regulación alterada en su expresión y desencadenada por la ausencia del segundo cromosoma sexual (8).

Por otro lado, la agenesia ovárica es una patología poco frecuente; y por lo general se asocia a ausencia de la trompa de falopio ipsilateral asociadas o no a patologías renales (9). Si esta ocurre es de predominio unilateral. la presencia del otro ovario permite que las pacientes presenten su desarrollo sexual normal. Los pacientes tienen cariotipo normal (46 XX). la teoría más aceptada es que las células germinales primordiales no se desarrollan ni migran, ocasionando una alteración en el desarrollo gonadal; sin embargo, al apreciar 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. Por lo general se encuentra asociada al Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser; en la cual existe además de agenesia uterina, ausencia congénita del tercio superior de la

Agenesia uterina y ovárica. una combinación inusual causante de hipogonadismo hipergonadotropo (HH) vagina (11). Es la segunda causa de amenorrea primaria después de la disgenesia gonadal. Con incidencia 1/5000 recién nacidos. (11,12)

La asociación de agenesia ovárica con agenesia uterina es infrecuente. Hasta el momento no se ha reportado esta asociación en una misma paciente en la literatura.

Se presenta a continuación el caso de una paciente con agenesia ovárica y uterina conjunta.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 12 años 10 meses, consulta a endocrinología pediátrica por talla baja. Peso y talla al nacer normal. Antecedentes personales y familiares niega. Tiene dos hermanos masculinos sanos. Menarca de madre a los 15 años. Al examen físico: talla: 138 cm (-2.7 DE); peso: 29kg (-3.12 DE); IMC: 15.2 (-1.81DE). Tanner mama y vello púbico I. En piel manchas blancas desde el nacimiento, que respetan y siguen las líneas de Blasenko 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: Ecografía Pélvica: ausencia de ovarios y estructuras müllerianas. Se solicita por este hallazgo Resonancia de Pelvis donde no se observa 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: 160cm (-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 casi a los 13 años no presentaba ningún indicio de inicio de pubertad. La paciente tenía fenotipo especial asociado, por lo que se solicita una serie de estudios

intentando descartar el ST (7). La paciente descrita tiene hallazgos sorprendentes de HH, asociado a agenesia ovárica y uterina, con cariotipo normal (46XX). Se recalca que la paciente clásica de ST presenta *cintilla* gonadal bilateral, sin ausencia uterina, por lo que se descarta esta enfermedad en la paciente en mención (8). Se solicita estudio molecular para intentar dilucidar la causa de la asociación de agenesia ovárica y uterina; encontrándose duplicación en el brazo largo del cromosoma 5. Este hallazgo es incierto, y no concluyente en una alteración sindrómica asociada.

Al realizar el diagnóstico de esta asociación a la paciente se le inicia tratamiento de sustitución hormonal progresivo; y suplementos de calcio y vitamina D. Los objetivos son: el desarrollo de 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 instaurado, mejorando así su calidad de vida, debido a la presencia de una talla normal final y su desarrollo de los caracteres secundarios al igual que sus pares.

CONCLUSIÓN

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

La agenesia uterina y ovárica son entidades raras, sin encontrar descripción de su asociación en la literatura hasta la fecha. El manejo adecuado y temprano en la paciente ayudó a la mejoría de su calidad de vida, mejorando su autoestima por alcanzar una talla normal final y presencia de su desarrollo de caracteres sexuales secundarios. El uso de suplementos vitamínicos de calcio y vitamina D, asociados a la terapia estrogénica en la paciente, apoyaría a evitar enfermedades cardiovasculares y mejorar su osteoporosis a futuro.

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

REFERENCIAS

1. Ramón Cañete Estrada, Mercedes Gil Campos M. DCV. Pubertad retrasada. Hipogonadismos. AEP. 2019;(1):253–66.
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):377–92.
4. Porcu G, Heckenroth H. Malformaciones uterinas e infertilidad. EMC - Ginecol [Internet]. 2005;41(3):1–11. Available from: [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):1285–317.
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. Available from: <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. Available from: <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. Available from: <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. Available from: <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):50–2.
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):436–40.

Post-Print