

## CASOS CLÍNICOS

# Amenorrea primaria y disgerminoma en una paciente con disgenesia gonadal pura, reporte de caso

Diego Guerrero-Gómez<sup>1</sup>, Yessica Agudelo-Zapata<sup>2</sup>, Héctor Sandoval-Alzate<sup>2</sup>, Luis Maldonado-Acosta<sup>3</sup>, Juan Manuel Arteaga-Díaz<sup>4</sup>, Roberto Franco-Vega<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>Estudiante de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.

<sup>2</sup>Residente Especialidad en Endocrinología. Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.

<sup>3</sup>Médico especialista en Endocrinología. Profesor Asociado. Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.

<sup>4</sup>Médico especialista en Endocrinología. Profesor Titular. Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.

**Correspondencia:** Diego Armando Guerrero Gómez. Correo electrónico: daguerrero@unal.edu.co

**Conflictos de interés:** Ninguno de los autores declara conflictos de interés.

**Fecha de recepción:** 27/09/2016

**Fecha de aceptación:** 26/10/2016

## Resumen

La amenorrea primaria representa un reto diagnóstico para el médico general y especialista, dado que el espectro etiológico es amplio y se requiere de un adecuado enfoque para garantizar una correcta orientación terapéutica.

Se presenta el caso de una paciente de 18 años de edad con amenorrea primaria, quien a los 15 años presentó cuadro de abdomen agudo por disgerminoma ovárico. Cariotipo reportado como 46XY, configuró el diagnóstico de disgenesia gonadal pura o síndrome de Swyer.

El presente reporte de caso ilustra los principales hallazgos de la disgenesia gonadal pura y ejemplifica el abordaje secuencial diagnóstico de una paciente con amenorrea primaria.

**Palabras clave:** amenorrea, disgerminoma, disgenesia gonadal.

## Abstract

Primary amenorrhea is a diagnostic challenge for Specialists and Primary Care Physicians, for proper treatment is required to perform a clinical approach and rule out differential diagnoses.

This is a case report of a 18 years old patient with primary amenorrhea, who at age of 15 years old presented acute abdomen for ovarian dysgerminoma. Karyotype reported 46XY, and pure gonadal dysgenesis (Swyer syndrome) was diagnosed.

This case report illustrates the main clinical features of pure gonadal dysgenesis and the primary amenorrhea's clinical approach.

**Key words:** Amenorrhea, Dysgerminoma, Gonadal Dysgenesis.

## Introducción

La amenorrea primaria tiene una incidencia del 1,2% en la población femenina<sup>(1)</sup> y su abordaje diagnóstico representa un reto, tanto para médicos generales como para especialistas, dado el amplio espectro de los diagnósticos diferenciales, que abarca desde trastornos funcionales hormonales como el hipotiroidismo o la hiperprolactinemia hasta causas primarias como la disgenesia gonadal<sup>(2)</sup>.

El enfoque diagnóstico de la amenorrea primaria es fundamental para su orientación terapéutica que busca la prevención de complicaciones asociadas<sup>(3,4)</sup>, tales como el desarrollo de neoplasia por parte de las gónadas con cromatina Y, el déficit estrogénico con repercusiones en la salud ósea y la infertilidad<sup>(5,6)</sup>.

El objetivo de este reporte de caso clínico es ilustrar el enfoque de la amenorrea primaria a través de una paciente con diagnóstico de disgenesia gonadal pura que, como complicación, presentó abdomen agudo por disgerminoma ovárico que se pudo prevenir con un enfoque temprano y adecuado.

## Presentación del caso

Paciente de género femenino de 18 años de edad, natural y procedente de Bogotá, vive con sus padres. Al interrogatorio no refiere antecedentes de importancia, historia perinatal normal, crecimiento y desarrollo adecuado. A los 14 años, dada la ausencia de menarquia y telarquia, consulta por primera vez y recibe indicación de pautas de puericultura y seguimiento clínico.

Un año después, presenta un cuadro de abdomen agudo que requirió intervención quirúrgica, con hallazgo de masa en

ovario izquierdo de 62 g de peso y dimensiones de 6,5x5x4 cm, la cual es reseca, con reporte de patología compatible con tumor germinal tipo disgerminoma ovárico.

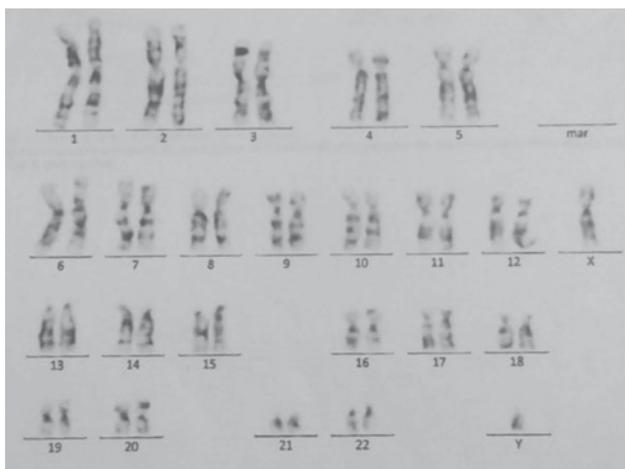
En estudios imaginológicos posteriores se documenta con ultrasonido ausencia quirúrgica de ovario izquierdo, hipoplasia ovárica derecha e hipoplasia uterina que es confirmada por resonancia magnética (RM). En la evaluación hormonal presenta niveles bajos de estradiol con elevación de la hormona folículo estimulante (FSH), configurando un diagnóstico bioquímico de hipogonadismo hipergonadotrópico. La testosterona total, la hormona luteinizante (LH), la hormona estimulante del tiroides (TSH), la prolactina y la alfa-feto proteína fueron normales (**tabla 1**).

Es valorada por genética, donde solicitan cariotipo con bandeado G que es reportado como 46XY (**figura 1**). Adicionalmente, indican estudio de hibridización *in situ* con fluorescencia (FISH) para el gen SRY (por sus siglas en inglés *Sex-Determining Region Y*), con hallazgo de señal positiva para SRY.

**Tabla 1. Pruebas hormonales**

Fecha	Examen	Resultado
Ago-2015	Estradiol	7,6 pg/mL
	Testosterona total	0,18 ng/mL
	LH	34,29 mUI/mL
	FSH	68,09 mUI/mL
	TSH	2,9 mU/L
	PRL	12,2 ng/mL
Abr-2016	Alfa-feto proteína	2,6 UI/mL

**Figura 1. Cariotipo con bandeado g**



**Resultado:** 46,XY

**Interpretación:** El análisis citogenético mostró un complemento cromosómico 46XY en todas las metafases analizadas. Esa constitución gonosómica se encuentra normalmente en personas del sexo masculino. Se recomienda consejería genética y realizar al paciente un análisis molecular del gen SRY por Fish, debido a que la determinación del sexo se da por la expresión de este gen. Nuestro laboratorio dispone del método.

**Figura 2. Apariencia general de la paciente**



Durante el seguimiento por ginecología oncológica sugieren realizar ooforectomía derecha y realizar densitometría ósea con Z-score para cuerpo total menos cabeza en rango normal de -0,9 desviaciones estándar. Deciden iniciar terapia hormonal con levonorgestrel y etinilestradiol y remiten al servicio de endocrinología.

En esta evaluación se encuentra al examen físico una paciente con facies usuales femeninas (**figura 2**), talla de 1,63 metros con peso de 52,5 kg, normotensa, sin clínica de hirsutismo, Tanner de 1 para mamas

y vello púbico, con genitales externos normoconfigurados y en la valoración por ginecología con adecuado desarrollo de labios mayores, menores e introito vaginal, sin palpación de masas pélvicas.

Con el cuadro clínico de amenorrea primaria, ausencia de caracteres sexuales secundarios, presencia de órganos genitales femeninos internos, elevación de FSH y antecedente de disgerminoma ovárico en contexto de paciente con cariotipo 46XY, se planteó el diagnóstico de disgenesia gonadal pura o síndrome de Swyer por parte de las especialidades que evaluaron a la paciente.

Está pendiente la realización de secuenciación del gen SRY.

En la valoración por el servicio de endocrinología se decide realizar ajuste de terapia hormonal con estrógenos y progestágenos. Actualmente la paciente es atendida por el servicio de psiquiatría, se encuentra identificada con su rol femenino, tiene vida sexual activa con orientación heterosexual y refiere menarquia posterior al comienzo de la terapia hormonal.

## Discusión

La amenorrea primaria es la ausencia de menarquia en las mayores de 16 años que presenten caracteres sexuales secundarios o en las mayores de 13 años con ausencia de telarquia<sup>(3,4)</sup>. Representa un motivo de consulta de difícil abordaje diagnóstico que requiere del entendimiento de la fisiología del ciclo menstrual, contemplando los diferentes segmentos del eje relacionado: hipotálamo-hipófisis-gónadas.

Debe hacerse una historia clínica completa y adecuada con énfasis en la historia familiar ginecológica, antecedentes perinatales, patrón de crecimiento, un examen físico que además del análisis del fenotipo y los signos vitales, tenga en cuenta la valoración cuidadosa de la presencia de caracteres sexuales secundarios, tales como desarrollo mamario de acuerdo con los estadios de Tanner, presencia de vello axilar y púbico y configuración de genitales externos<sup>(3,4)</sup>.

Dentro de las herramientas diagnósticas de primera línea se sugiere el uso de ultrasonido pélvico para valorar la presencia y normalidad de los órganos genitales internos y en caso de no encontrar imagen uterina, se indica la realización de cariotipo con el fin de confirmar el sexo genético y establecer diagnósticos diferenciales.

La amenorrea primaria se puede clasificar en cuatro grandes grupos, de acuerdo con la presencia o no de útero y mamas (clasificación de Maschak y cols.), los grupos son: las pacientes que tienen mamas y útero, aquellas con mamas sin útero, las que no tienen mamas pero tienen útero y las pacientes que no tienen mamas ni útero<sup>(4,6)</sup>. Claramente, la paciente descrita se encuentra como parte del grupo de pacientes sin mamas pero con útero.

Como la configuración de genitales internos de la paciente fue adecuada, se descartó la agenesia mülleriana 46XX y la insensibilidad a andrógenos (46XY). En este punto, lo siguiente para el enfoque es determinar gonadotropinas, en la paciente descrita, los niveles séricos de FSH eran elevados, lo que configuraba un hipogonadismo hipergonadotropo, que sugiere en primera medida disgenesia gonadal por cromosopatía (síndrome de Turner, insuficiencia ovárica primaria y disgenesia gonadal pura), cuya aproximación diagnóstica requirió de la realización de cariotipo, que fue reportado como 46XY, lo que sugería el diagnóstico de disgenesia gonadal pura.

En el caso contrario a la paciente, si los niveles séricos de FSH fueran normales o bajos, el enfoque de la amenorrea primaria va a depender del grado de desarrollo mamario, siendo este último una medida de acción estrogénica y por ende ovárica, que en caso de Tanner igual o mayor a 2 obliga

a descartar trastornos del tracto de salida genital, tales como himen imperforado o septum transversal vaginal. En caso de normalidad anatómica, se deberán considerar los trastornos que de manera usual generan amenorrea secundaria, pero que en formas severas pueden comprometer la menarquia, tales como el síndrome de ovario poliquístico, el hipotiroidismo, la hiperprolactinemia, entre otros.

Bajo estas últimas condiciones, pero en pacientes con ausencia de desarrollo mamario, se debe descartar la deficiencia congénita de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), retardo constitucional de la pubertad o desórdenes hipotálamo-hipofisarios. Si las gonadotropinas (LH y FSH) están significativamente disminuidas y lo que predomina es la disminución de LH con FSH normal, la diferenciación debe hacerse entre amenorrea hipotalámica funcional asociada a trastornos alimentarios, ejercicio excesivo o estrés y enfermedades sistémicas, como la enfermedad celíaca o la diabetes mellitus tipo 1 que podrían comprometer de manera severa la secreción de GnRH<sup>(3,4,6)</sup>.

En resumen, de acuerdo con el enfoque presentado y con base en la presencia de útero, niveles bajos de estradiol con elevación de la FSH y cariotipo 46XY, el presente reporte configura de manera certera un cuadro de disgenesia gonadal pura o síndrome de Swyer<sup>(7)</sup>. El manejo de este trastorno, además del soporte psiquiátrico, requiere de terapia hormonal que posibilite el desarrollo de características sexuales secundarias y brinde protección ósea, así como de la realización profiláctica de gonadectomía por el alto riesgo neoplásico asociado a la presencia de cromatina Y<sup>(7-9)</sup>.

El abordaje empleado en dicho caso resulta ser adecuado pero tardío, con consecuencias importantes físicas y psicológicas para la paciente, pudiéndose entre otras, prevenir el desarrollo de abdomen agudo con los riesgos en términos de morbilidad asociados. Resulta importante para los médicos generales y especialistas tener la pericia clínica para enfocar de manera temprana los casos de amenorrea primaria y poder realizar un diagnóstico etiológico adecuado que permita establecer una orientación terapéutica acorde.

## Referencias

1. Camacho, P., Gharib, H. and Sizemore, G. (2007). Evidence-based endocrinology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
2. Reindollar R, Rogers Byrd J, McDonough P. Delayed sexual development: A study of 252 patients. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1981;140(4):371-380.
3. Committee TP, Society A, Medicine R. Current evaluation of amenorrhea. Fertility and Sterility. 2004;82(1):266-72.
4. Sepúlveda J, Alarcón M, Jaimes H. Amenorrea Primaria. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología. 2009;60(1):57-67.
5. Tam Y, Wong Y, Pang K, To K, Yiu A, Wong H et al. Tumor risk of children with 45,X/46,XY gonadal dysgenesis in relation to their clinical presentations: Further insights into the gonadal management. Journal of Pediatric Surgery. 2016;51(9):1462-1466.
6. Fritz MSperoff L. Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad. Barcelona: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
7. King TConway G. Swyer syndrome. Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity. 2014;21(6):504-510.
8. Bastian C, Muller J, Lortat-Jacob S, Nihoul-Fékété C, Bignon-Topalovic J, McElreavey K et al. Genetic mutations and somatic anomalies in association with 46,XY gonadal dysgenesis. Fertility and Sterility. 2015;103(5):1297-1304.
9. Krasna I, Lee M, Smilow P, Sciorra L, Eierman L. Risk of malignancy in bilateral streak gonads: The role of the Y chromosome. Journal of Pediatric Surgery. 1992;27(11):1376-1380.