

AMENORREA PRIMARIA

Resumen

Las principales causas de amenorrea primaria incluyen el síndrome de Turner, el síndrome de insensibilidad androgénica y la agenesia útero-vaginal. Para el diagnóstico, es práctico relacionar este síntoma con el grado de desarrollo puberal, la talla y con la presencia o no de anomalías en el tracto genital y es útil la siguiente clasificación, que será revisada desde el punto de vista genético:

- A) Amenorrea con retraso puberal:
Hipogonadismo hipergonadotrópico: síndrome de Turner (ST), síndrome de Swyer (XYGD), síndrome de Perrault y otras formas de disgenesia gonadal XX (XXGD).
Hipogonadismo hipogonadotrópico: síndrome de Kallmann (KS)
- B) Amenorrea con pubertad normal:
Síndrome de ovario poliquístico (SOP)
Hiperplasia adrenal congénita no clásica
Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH)
Síndrome de insensibilidad a los andrógenos (SIA)

PALABRAS CLAVE: Amenorrea, amenorrea primaria, clasificación, diagnóstico.

Ana Prötzel Pinedo

Jefa del Servicio de Genética
Hospital Nacional "Edgardo Rebagliati
Martins"

Rev Per Ginecol Obstet. 2008;54:166-169.

Primary amenorrhea

ABSTRACT

The most common causes of primary amenorrhea include Turner syndrome (TS), androgen insensitivity syndrome (AIS), and complete or partial absence of the uterus and vagina. It is useful for diagnosis to link this symptom with development of secondary sexual characteristics, height and presence or absence of genital anomalies. We recommend the following genetic classification:

- A. Amenorrhea with delayed puberty:
Hypergonadotropic hypogonadism: Turner syndrome (TS), pure gonadal dysgenesis XY or Swyer's syndrome (GDXY) and pure gonadal dysgenesis XX, Perrault syndrome and other forms of XX gonadal dysgenesis (GDXX)
Hypogonadotropic hypogonadism: Kallmann syndrome (KS)
- B. Amenorrhea with normal puberty:
Polycystic ovary disease
Non classical congenital adrenal hyperplasia
Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser's syndrome (MRKH) and
Androgen insensitivity syndrome (AIS)

Key words: Amenorrhea, primary amenorrhea, classification, diagnosis.

INTRODUCCIÓN

Amenorrea primaria se refiere a la ausencia de menstruación a los 14 años, si además existe ausencia de caracteres sexuales secundarios (desarrollo mamario, vello axilar y púbico) o ausencia de menstruación a los 16 años o más, con desarrollo normal de los caracteres sexuales secundarios; sin embargo, los criterios son bastante variables.^{1,2}

Los principales diagnósticos de amenorrea primaria incluyen:

- ✓ Agenesia útero-vaginal
- ✓ Síndrome de insensibilidad androgénica y,
- ✓ Síndrome de Turner

La evaluación clínica debe ser organizada en la base del desarrollo sexual y psicológico.

Una forma práctica de sistematizar el diagnóstico es relacionar este signo con el grado de desarrollo puberal o con la presencia o no de anomalías en el tracto genital.^{3,4}

AMENORREA CON RETRASO PUBERAL

Hipogonadismo hipergonadotrópico

No existe total acuerdo, pero en general se considera pubertad retrasada cuando no hay desarrollo mamario evidente a los 13 años de edad, el vello púbico está ausente a los 14 años y la menarquia no se ha presentado a los 16 años.

El ejemplo más común de hipogonadismo hipergonadotrópico es el síndrome de Turner (ST), causado por constitu-



ción cromosómica 45, X (Figura) y otras variantes, en las que faltan segmentos variables del cromosoma X, formando isocromosomas o cromosomas en anillo y los mosaicismos, que implican la presencia de diversas combinaciones con cariotipos 46,XX, 47,XXX, 46,XY, etc. Es por esta razón que es imperativo realizar el estudio citogenético ante todo cuadro sugestivo de ST, debido a que en estos casos mosaico, o en los isocromosomas, la cromatina sexual puede ser positiva y confundir el diagnóstico. Las manifestaciones clínicas clásicas incluyen: 'cuello alado', estatura baja, tórax amplio y plano, pabellones auriculares malformados e hipostrogenemia, que conduce a inmadurez sexual. En general, existe amplia variabilidad clínica con relación al cariotipo.

La identificación de material del cromosoma Y es muy importante en las pacientes con el síndrome de Turner, debido al riesgo de desarrollar gonadoblastoma u otros tumores gonadales. El objetivo es buscar marcadores del cromosoma Y: gen SRY y/o repeticiones centroméricas DYZ3-Y. Aproximadamente, un 8% de pacientes con ST presenta material de cromosoma Y en el análisis molecular, según diferentes comunicaciones.⁵

Otras disgenesias gonadales presentan el mismo patrón de FSH y LH elevados y niveles bajos de estradiol (E_2), pero el cariotipo es normal (46,XX) y no están presentes los estigmas somáticos propios del Turner; se las conoce como disgenesias gonadales 'puras'.

En el grupo de disgenesias gonadales XX está también el síndrome de Perrault, un raro defecto de origen genético, que se hereda con probable patrón autosómico recesivo y afecta tanto a hombres como a mujeres, pero de una manera muy diferente. Ambos presentan sordera neurosensorial moderada a severa, pero solo las mujeres tienen disgenesia gonadal, gónadas en cintilla en lugar de ovarios y amenorrea primaria. El gen causante no ha sido aún identificado.

En general, la disgenesia gonadal pura con cariotipo XX (XXGD) es muy heterogénea, desde el punto de vista genético. Es frecuente la herencia recesiva, habiéndose detectado familias afectadas en Finlandia, donde investigadores de la Universidad de Helsinki postularon la existencia de un gen ODG1 (por: *ovarian dysgenesis* tipo 1)⁶; este fue posteriormente mapeado en el cromosoma 2, habiéndose demostrado que codifica el gen del receptor de la hormona

estimulante folicular. Otra forma ligada al cromosoma X, se relaciona con mutaciones del gen BMP15.

El síndrome de Swyer (disgenesia gonadal pura XY o sexo reverso) se debe a mutaciones en el gen SRY ubicado en el cromosoma Y, en 15% de los casos, a mutaciones en otros genes, como DHH, NR5A1 (SF1) y varios otros, que generarían una proteína truncada que afectaría la unión SRY ADN, lo que refuerza la importancia funcional relacionada a la actividad del ADN con el dominio SRY HMG-box. Clínicamente, se muestra una mujer con fenotipo sexual inmaduro, presencia de útero y trompas, talla normal y cariotipo 46,XY.⁷ Algunos de los genes implicados pueden causar diferentes alteraciones de la diferenciación sexual en afectados dentro de la misma familia, ya que en el fenotipo influyen otros genes posiblemente modificadores. Debido a la gran heterogeneidad genética de este síndrome, las formas de herencia pueden ser AD, AR, ligada al X e incluso, ligada al Y.

Hipogonadismo hipogonadotrópico

Ocurre cuando los niveles de FSH y LH están bajos. Puede estar presente antes o después de completarse la pubertad y frecuentemente no tiene un origen genético. La génesis del hipogonadismo hipogonadotrópico involucra liberación lenta de GnRH, causada por componentes multifactoriales, o disminución de la grasa corporal e incremento de las beta endorfinas. Así mismo, puede estar relacionado a un desarrollo anormal del hipotálamo.

El síndrome de Kallmann (KS) es la asociación de hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático o aislado, con anosmia. Existen 4 tipos diferentes: a) el síndrome de Kallmann 1 (KS1), causado por la mutación en KAL1, se hereda liga-

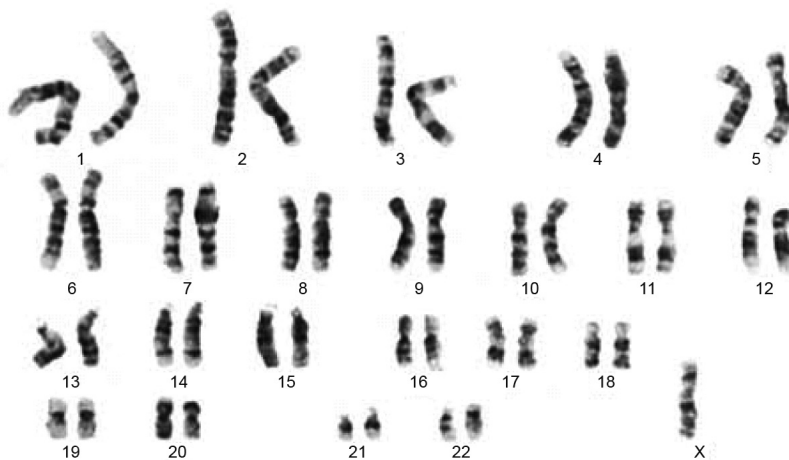


Figura. Amenorrea primaria. Cariotipo de síndrome de Turner.



do al cromosoma X y se manifiesta solo en varones; en mujeres, b) KS2, causado por mutación en *FGFR1*; c) KS3, causado por mutación en *PROKR2*; y, d) KS4, causado por mutación en *PROK2*, son heredados de manera autosómica dominante. Las características más importantes en las mujeres adultas son amenorrea primaria y pobre o nulo desarrollo mamario. El hábito corporal es eunucoide, la maduración ósea está retardada, pero la talla es usualmente normal. Las pacientes pueden o no ser conscientes de su deficiencia olfatoria. Además, pueden existir otros defectos, como sindactilia, agenesia renal unilateral, hipoacusia neurosensorial, paladar y labio hendidos, agenesia de uno o más dientes, braquidactilia y agenesia del cuerpo calloso. El diagnóstico, para casos simples no familiares en mujeres, se hace con el análisis de secuenciación de *FGFR1*, *PROKR2* y *PROK2*.⁸⁻⁹

Otros síndromes asociados con hipogonadismo por disfunción hipotalámica son el síndrome de Prader-Willi y el de Lawrence-Moon-Bardet-Biedl.

AMENORREA CON PUBERTAD NORMAL

Frecuentemente, la amenorrea con pubertad normal, está asociada con hirsutismo. La causa más común es el síndrome de ovario poliquístico (SOP), caracterizado por anovulación en presencia de hiperfunción androgénica. La presencia de agregación familiar plantea la existencia de genes predisponentes, que aún se encuentran en investigación, como el gen *FST* ubicado en el cromosoma 5. Se ha demostrado que existe una asociación alélica significativa entre polimorfismos de pentanucleótidos repetidos en posición 5' al gen *CYP11A* y SOP, en un grupo de 97 pacientes, estableciéndose una fuerte asociación entre alelos de este polimor-

fismo y niveles de testosterona, que a su vez se asocia a hirsutismo y SOP.¹⁰⁻¹³

Otra causa de amenorrea es la rara deficiencia de 21-hidroxilasa de inicio tardío, la cual es causada por mutaciones del gen 21-hidroxilasa, que resulta en niveles excesivos de 17-hidroxiprogesterona. También llamada hiperplasia adrenal congénita no clásica, puede ocurrir en 1 a 10% de mujeres con hirsutismo.

La amenorrea que resulta de anomalías del tracto genital puede deberse a la ausencia de órganos reproductivos. El síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) se caracteriza por agenesia de útero y los dos tercios superiores de la vagina. Debido a que existe función ovárica normal y producción de E_2 , los genitales externos, el desarrollo de las mamas y el vello púbico son normales y el cariotipo es normal: 46,XX. Este síndrome es responsable del 15% de amenorreas primarias y ocupa el segundo lugar después del síndrome de Turner, como la causa más común de amenorrea primaria. Puede ser aislado (tipo I) o asociado a defectos renales, vertebrales y, menos frecuentemente, a defectos cardíacos o auditivos (tipo II o asociación MURCS: aplasia del conducto mülleriano, displasia renal y anomalías de las somitas cervicales). En los casos familiares, el MRKH parece ser transmitido como rasgo autosómico dominante, con penetrancia incompleta y expresividad variable, que podría estar en relación a mutaciones en algún gen mayor del desarrollo (*WNT4*) o a un desbalance cromosómico limitado.¹⁴⁻¹⁵

El síndrome de insensibilidad a los andrógenos (SIA), conocido también como síndrome de feminización testicular, está presente en 10% de pacientes con amenorrea. Se debe a una anomalía en el gen que codifica el receptor

de andrógenos (RA), localizado en el cromosoma X(q11-12), con un tamaño de 70 kb y con una región codificante dividida en 8 exones. Las mutaciones son muy variadas y van desde mutaciones puntuales hasta delección completa del gen. El patrón de herencia es, por tanto, recesivo ligado al cromosoma X. En dos de cada tres casos, el SIA se hereda por vía materna; en el tercio restante, se produce una mutación espontánea en el óvulo. Las gónadas son testículos productores de testosterona; sin embargo, esta no tiene efecto, porque el receptor de andrógeno no es funcional. La apariencia fenotípica en pacientes con esta condición es femenina, incluyendo el desarrollo de mamas, pero no hay útero, debido a la acción de la hormona antimülleriana en la época fetal. Debido al patrón hormonal masculino circulante, los testículos permanecen intraabdominales o parcialmente descendidos (usualmente diagnosticados como hernias inguinales) y los vellos axilar y púbico son escasos o ausentes.

La regresión testicular espontánea, es un desorden genético raro de los varones, que produce agonadía y un fenotipo femenino, con agenesia total o parcial de útero, dependiendo de la época en que ocurrió la regresión testicular. Existen, además, ciertas deficiencias enzimáticas que afectan la producción de andrógenos y pueden ser causa de pseudohermafroditismo masculino (XY). En todo desorden con fenotipo femenino y cromosomas masculinos (XY) existe indicación estricta de retirar la (s) gónada (s) disgenética (s), para evitar cambios degenerativos malignos.

Otra causa menos frecuente de amenorrea primaria a tener en cuenta es el himen imperforado, el cual se presenta con útero abultado y dolor abdominal cíclico.



La importancia del diagnóstico causal en todo caso de amenorrea primaria, define el manejo clínico, terapéutico específico y preventivo para cada entidad y, en general, puede ser relativamente sencillo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ASRM. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril*. 2004;82 Suppl 1:S33-9.
2. Pletcher JR, Slap GB. Menstrual disorders. Amenorrhea. *Pediatr Clin North Am*. 1999;46(3):505-18.
3. Iglesias EA, Coupey SM. Menstrual cycle abnormalities: diagnosis and management. *Adolesc Med*. 1999;10(2):255-73.
4. Aloï JA. Evaluation of amenorrhea. *Compr Ther*. 1995;21(10):575-8.
5. Mazzanti L, Cicognani A, Baldazzi L, Bergamaschi R, Scarano E, Strocchi S, Nicoletti A, Mencarelli F, Pittalis M, Forabosco A, Cacciari E. Gonadoblastoma in Turner syndrome and Y-chromosome-derived material. *Am J Med Genet*. 2005;135(2):150-4.
6. Marlin S, Lacombe D, Jonard L, Leboulanger N, Bonneau D, Goizet C, Billette de Villemeur T, Cabrol S, Houang M, Moatti L, Feldmann D, Denoyelle F. Perrault syndrome: Report of four new cases, review and exclusion of candidate genes. *Am J Med Genet*. 2008;146A:661-4.
7. Kellermayer R, Halvax L, Czakó M, Shahid M, Dhillon VS, Husain SA, Süle N, Gómöri E, Mammel M, Kosztolányi G. A novel frame shift mutation in the HMG box of the SRY gene in a patient with complete 46,XY pure gonadal dysgenesis. *Diagn Mol Pathol*. 2005;14(3):159-63.
8. Aittomäki K. The genetics of XX gonadal dysgenesis. *Am J Hum Genet*. 1994;54(5):844-51.
9. Pallais JC, Pitteloud N, Seminara S, Crowley W Jr. Reproductive Endocrine Unit Massachusetts General Hospital Boston; Caudill, M. Medical Students Affairs, University of Connecticut Health Center, Farmington. May, 2007.
10. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19(1):41-7.
11. Gharani N, Waterworth DM, Batty S, White D, Gilling-Smith C, Cornway GS, McCarthy M, Franks S, Williamson R. Association of the steroid synthesis gene CYP11a with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism. *Hum Mol Genetics*. 1997;6:397-402.
12. Diamanti-Kandarakis E, Bartzis MI, Bergiele AT, Tsianateli TC, Kouli CR. Microsatellite polymorphism (tttta)(n) at -528 base pairs of gene CYP11 alpha influence hyperandrogenemia in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2000;73:735-41.
13. Gaasenbeek M, Powell BL, Sovio U, Haddad L, Gharani N, Bennett A, Groves CJ, Rush K, Goh MJ, Conway GS, Ruokonen A, Martikainen H, Pouta A, Taponen S, Hartikainen A-L, Halford S, Jarvelin M-R, Franks S, McCarthy MI. Large-scale analysis of the relationship between CYP11A promoter variation, polycystic ovarian syndrome, and serum testosterone. *J Clin Endocr Metab*. 2004;89:2408-13.
14. Strubbe EH, Cremers CW, Willemsen WN, Roland R, Thijn CJ. The Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) syndrome without and with associated features: two separate entities? *Clin Dysmorphol*. 1994;3:192-9.
15. Fedele L, Bianchi S, Frontino G, Ciappina N, Fontana E, Borruto F. Laparoscopic findings and pelvic anatomy in Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Obstet Gynecol*. 2007;109(5):1111-5.