

Curso de Doctorado: Amenorreas.  
Prof. J. Ordás.  
Hospital Materno-Infantil La Paz.

# FALLO OVÁRICO PREMATURO

Alicia Guntiñas Castillo.  
Residente de Obstetricia y Ginecología.  
Hospital MI La Paz.

## **Definición**

El fallo ovárico prematuro (FOP) se define como el cese de la función ovárica por debajo de los 40 años.<sup>(1)</sup> Se caracteriza por la ausencia de ovulación y niveles elevados de gonadotropinas séricas.<sup>(2)</sup> Puede, además, estar presente un síndrome climatérico asociado completo o parcial, o incluso carecer de él y presentar la paciente como única sintomatología amenorrea.<sup>(3)</sup>

*El único criterio diagnóstico del síndrome son niveles de FSH >40 UI/L, obtenidos en dos ocasiones, separadas al menos un mes, en mujeres menores de 40 años.*<sup>(4)</sup>

## **Epidemiología**

La incidencia es de 1/1000 antes de los 30 años y 1/100 antes de los 40.<sup>(5)</sup> Aproximadamente el 1% de las mujeres experimentarán insuficiencia ovárica antes de los 40 años. En mujeres con amenorrea primaria, la prevalencia oscila entre el 10% y el 28%.<sup>(6)</sup>

## **Etiopatogenia y fisiopatología**

La etiología es *desconocida* pero diversos *factores genéticos y medioambientales* están involucrados, sugiriendo heterogeneidad.

Aunque se han reportado casos de FOP familiar, se conoce muy poco sobre la incidencia y el modelo hereditario de esta forma idiopática. En un estudio realizado en Milán en 1998<sup>(1)</sup> encontraron que el 31% de las pacientes tenían un FOP familiar y el estudio del pedigrí sugería fuertemente un modelo familiar con *transmisión dominante*, materna y/o paterna, y *penetrancia incompleta*.

Hay una hipótesis que involucra a genes ligados al cromosoma X en la etiología del FOP se basa en su frecuente asociación con recombinaciones cromosómicas y monosomías. En los últimos años se han descrito varios genes. En dos de ellos: FRAXA y POF1B, se ha demostrado formalmente su responsabilidad en el FOP.<sup>(2)</sup>

En ocasiones, se pueden identificar anomalías específicas en los cromosomas sexuales. Las más frecuentes son las dotaciones 45,X y 47,XXY, seguidas de los mosaicismos y las anomalías estructurales específicas de los cromosomas sexuales. En las mujeres que consultan por insuficiencia ovárica prematura el estudio del mosaicismo 45,X/46XX mediante hibridación fluorescente *in situ* (*fluorescence in situ hybridization*, FISH) puede detectar un porcentaje más alto de células con un solo cromosoma X.<sup>(7)</sup>

En Finlandia se ha identificado un grupo de pacientes con insuficiencia ovárica y cromosomas normales, y con un *patrón hereditario recesivo*. En ellas se ha detectado una *mutación puntual en el gen del receptor de FSH* y se ha demostrado que ésta era la causa de la insuficiencia ovárica en esta población<sup>(8)</sup>. La mutación explicaba el 29% de los casos

en 75 mujeres finlandesas con insuficiencia ovárica. En estas mujeres, se detectaron por ultrasonografía folículos ováricos, aunque el volumen de los ovarios era pequeño. Se sabe que en Finlandia la cantidad de enfermedades hereditarias es elevada. En un estudio para detectar la mutación en mujeres estadounidenses y brasileñas, no se logró detectar ni un caso en mujeres que presentaban insuficiencia ovárica prematura<sup>(9)</sup>.

A medida que se realicen estudios genéticos en mujeres con insuficiencia ovárica prematura es previsible que se identifiquen múltiples subgrupos, cada uno con una base biológica diferente de la insuficiencia ovárica, un resultado sugestivo de una entidad heterogénea con múltiples causas. Por ejemplo, se ha comunicado un caso de amenorrea primaria hipergonadotrópica debida a una *mutación puntual en el gen del receptor de LH*<sup>(10)</sup>. La FSH y la LH estaban sólo ligeramente aumentadas y se detectaron múltiples folículos ováricos, con desarrollo y esteroidogénesis hasta el estado antral precoz. Los niveles prácticamente normales de gonadotropinas probablemente eran consecuencia de la acción de la inhibina, porque la secreción de esta sustancia por parte de las células de la granulosa es FSH dependiente y no está influenciada por la LH. Esta paciente tenía dos hermanos con pseudohermafroditismo masculino 46,XY por hipoplasia de las células de Leydig causada por la misma mutación en el gen del receptor de LH. Otro ejemplo pueden ser las traslocaciones publicadas entre regiones de los cromosomas X e Y que comparten secuencias homólogas en pacientes con amenorrea secundaria e insuficiencia ovárica. Las secuencias en el brazo largo del cromosoma X ( Xq 27-28) son homólogas a las del brazo largo del cromosoma Y (Yq 11.22), lo que da lugar a errores en el proceso de recombinación. Además, se ha comunicado que las mutaciones parciales (llamadas premutaciones) en el lugar que transmite el síndrome de X frágil son más frecuentes en mujeres con insuficiencia ovárica prematura<sup>(11)</sup>.

Según Barbarino-Monnier<sup>(12)</sup> dos mecanismos fisiopatogénicos podrían ser involucrados en el FOP: la depleción de folículos iniciales o la disfunción folicular.

Lo más probable es que la causa de la insuficiencia ovárica sea la aceleración de la atresia folicular, porque incluso los pacientes 45,X (síndrome de Turner) tienen al inicio una dotación completa de células germinales.

Además, la insuficiencia ovárica prematura puede provenir de un proceso autoinmune, o quizá de la destrucción de los folículos a causa de una infección, como la ooforitis urliana, o de una lesión física por irradiación o quimioterapia.

Se han comunicado algunos casos de insuficiencia ovárica con trastornos autoinmunes. Se ha intentado detectar anticuerpos ováricos mediante inmunofluorescencia indirecta, pero los resultados han sido variables y de escasa significación clínica<sup>(13)</sup>. Con los métodos actualmente disponibles se obtienen resultados positivos sólo en un grupo reducido de pacientes con insuficiencia ovárica, los resultados no son uniformes y no es posible establecer la necesidad o indicación de la determinación de

anticuerpos antiovario. Tampoco ha dado resultado la determinación de anticuerpos antirreceptores de gonadotropinas.

### ***Clínica y diagnóstico***

El trastorno puede aparecer a diferentes edades y depende de la cantidad de folículos que no se hayan destruido. Resulta útil considerar las diferentes formas clínicas como etapas del proceso de cambio perimenopáusico, sin que importe la edad cronológica de la paciente. Si la pérdida de folículos ha sido muy rápida, la forma de presentación es la amenorrea primaria sin desarrollo sexual. Si el agotamiento folicular se produce durante la pubertad o más tarde, el grado de desarrollo fenotípico y el momento de inicio de la amenorrea secundaria variarán en consecuencia.

Se ha sugerido que las determinaciones de gonadotropinas y de estradiol en sangre se deben realizar semanalmente, en cuatro ocasiones.

Es razonable realizar algunas determinaciones seleccionadas para detectar enfermedades autoinmunes. Las siguientes, se deben realizar periódicamente (cada varios años), como parte del seguimiento a largo plazo de los trastornos autoinmunes asociados: calcio, fósforo, glucosa en ayunas, cortisol matinal, T<sub>4</sub> libre, TSH, anticuerpos antitiroideos (si la función tiroidea es anormal), hemograma completo y eritrosedimentación, proteínas totales, índice albúmina/globulina, factor reumatoideo, y anticuerpos antinucleares.

Si el aspecto de la paciente y los demás estudios del laboratorio son normales no es necesario la determinación de la reserva de hormona adrenocorticotrópica (*adrenocorticotropic hormone* , ACTH) mediante estimulación con corticotropina o metopirona. Está indicada la vigilancia periódica de la actividad suprarrenal, porque habitualmente la insuficiencia ovárica precede a la insuficiencia suprarrenal. No se justifica la investigación de anticuerpos antiováricos en el suero, ni de anticuerpos antigonadotropina, ya que no existe correlación entre el estado clínico y los resultados de estas pruebas.

Excepto el hipotiroidismo, no es frecuente hallar alteraciones asociadas con insuficiencia ovárica prematura. En una serie de 119 pacientes con insuficiencia ovárica prematura y cariotipo normal, estudiado por el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano de Bethesda<sup>(14)</sup>, se detectaron 10 nuevos casos de hipotiroidismo y 3 de Diabetes Mellitus; no se hallaron casos nuevos de insuficiencia suprarrenal, hipoparatiroidismo ni anemia perniciosa.

## **Manejo terapéutico**

La insuficiencia ovárica puede ser la consecuencia de más de una enfermedad. Un ejemplo reconocido es el de insuficiencia ovárica por un ritmo acelerado de atresia folicular, que provoca el agotamiento prematuro de la reserva de folículos. Otros casos pueden ser la consecuencia de un defecto en el mecanismo de los receptores de gonadotropinas. Las alteraciones en la fijación al receptor pueden deberse a modificaciones en la estructura del receptor, al bloqueo de los receptores ( e.j, por autoanticuerpos) o mutaciones genéticas que dan lugar a la producción de gonadotropinas con alteraciones estructurales, que no tienen capacidad de unión.

En las pacientes en las que se obtienen niveles elevados de gonadotropinas en determinaciones seriadas se podría establecer de forma razonable el diagnóstico de insuficiencia ovárica y considerarlas estériles.

Anteriormente, este diagnóstico se establecía sin dudar y se le explicaba detalladamente a la paciente que no podría embarazarse en el futuro.

Sin embargo, se ha demostrado la recuperación de la función ovárica normal en hasta el 10-20% de los casos, algunos meses después del diagnóstico de amenorrea secundaria y niveles elevados de gonadotropinas (con cariotipo normal).

De las mujeres con FOP espontáneo que tienen cariotipo normal, la mitad tienen folículos ováricos que funcionan intermitentemente<sup>(15)</sup>. Estas mujeres jóvenes producen estrógenos intermitentemente y a veces incluso ovulan a pesar de la presencia de niveles elevados de gonadotropinas.<sup>(16)</sup> A menudo, esto se ha asociado con la administración de estrógenos, lo que sugiere que estas sustancias pueden activar la formación de receptores en los folículos y que, en consecuencia, las gonadotropinas elevadas pueden estimular el crecimiento y desarrollo folicular (este punto está en discusión pues no se ha podido demostrar). A la inversa, se puede considerar un éxito del tratamiento mientras que en realidad la recuperación de la función ovárica fue espontánea.

En algunos casos, se ha observado la recuperación espontánea de la función ovárica y el embarazo sin ningún tratamiento.

En vista de los numerosos informes de casos que documentan la recuperación de la función ovulatoria normal en pacientes con cariotipos normales (entre el 10 y el 20% de estas pacientes) no podemos afirmar que estas mujeres son definitivamente estériles.

Si los niveles de FSH no son más altos que los de LH (un cociente FSH/LH < 1,0), y si los niveles de estradiol son superiores a 50 pg/ml se puede contemplar la posibilidad de inducir la ovulación. No se ha demostrado que sea beneficioso suprimir las gonadotropinas hasta los rangos normales con un agonista de GnRH, antes de administrar gonadotropinas exógenas. La experiencia con este enfoque no ha dado buenos resultados.

Se debe evaluar comparativamente las opciones de practicar una biopsia ovárica técnicamente adecuada o tratamiento empírico. El tratamiento empírico es la mejor

alternativa, ya que sólo en raras ocasiones las mujeres con amenorrea hipergonadotrópica se embarazan. Aunque por las cifras de gonadotropinas y estradiol existan algunos indicios de actividad folicular, la respuesta a la estimulación con gonadotropinas exógenas es pobre. En muchas de estas pacientes, mediante ultrasonografía transvaginal se puede detectar actividad folicular. Sin embargo, la significación de este hallazgo no está clara. Es dudoso que las pacientes en las que se observa folículos ováricos en la ultrasonografía tengan más probabilidades de lograr el embarazo como consecuencia del tratamiento.

La opción más eficaz es la de buscar un embarazo con oocitos donados<sup>(4,5)</sup>; no obstante, es importante señalar que las tasa de embarazo son menores con los oocitos donados por una hermana.

Como en otros casos de hipogonadismo, se recomienda el tratamiento hormonal sustitutivo. Sin embargo, dada la posibilidad de que se presenten ovulaciones espontáneas, los anticonceptivos orales son la mejor elección terapéutica si no se desea un embarazo.

Las mujeres con FOP deberían ser seguidas para descartar la presencia de enfermedades autoinmunes endocrinológicas asociadas, tales como, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal y diabetes mellitus.<sup>(6)</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

1. Vegetti W, Grazia Tibiletti, Testa G. Inheritance in idiopathic premature ovarian failure: analysis of 71 cases. *Human Reprod* 1998; 13(7): 1796-800.
2. Institute of Genetics, Biochemistry, and Evolution, Consiglio Nazionale delle Ricerche. *Semin Reprod Med* 2000; 18(1): 51-7.
3. Neyro Bilbao JL. Fallo ovárico prematuro. Diagnóstico y tratamiento. *Protocolos asistenciales en Ginecología y Obstetricia. Tomo II. S.E.G.O.* 1994; 66: 147-150.
4. Cibula D, Živny J. Premature ovarian failure síndrome. *Ceska Gynekol* 2000; 65(2): 98-102.
5. Van Kasteren YM. Premature ovarian failure. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144(45): 2142-6.
6. Speroff L.. Amenorrea. *Endocrinología Ginecológica e Infertilidad. Waverly Hispanica S.A.* 1999; 11: 421-86.
7. Devi AS, Metzger DA, Luciano AA, Benn PA. 45,X/46,XX mosaicism in patients with idiopathic premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1998; 70, 89.
8. Aittomäki K, Herva R, Stenman U-H, Juntunen K, Ylöstalo P, Hovatta O, de la Chapelle A. Clinical features of primary ovarian failure caused by a point mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81, 3722.
9. Layman LC, Made S, Cohen DP. The follicle-stimulating hormone receptor gene mutation is rare in North American women with 46,XX ovarian failure. *Fertil Steril* 1998; 69, 300.
10. Toledo SPA, Brunner HG, Kraaij R. An inactivating mutation of the luteinizing hormone receptor causes amenorrhea in a 46,XX female. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81, 3850.
11. Conway GS, Payne NP, Webb J. Fragile X permutation screening in women with premature ovarian failure. *Hum Reprod* 1998; 13, 1184.
12. Barbarino-Monnier P. From pathological diagnosis to ovulation induction. *Gynecol Obstet Fertil* 2001; 29(1): 39-48.
13. Wheatcraft NJ, Salt C, Milford-Ward A. Identification of ovarian antibodies by immunofluorescence, enzyme-linked immunosorbent assay or immunoblotting in premature ovarian failure. *Hum Reprod* 1997; 12, 2617.
14. Kim TJ, Anasti JN, Flack MR. Routine endocrine screening for patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1997; 89, 777.
15. Kalantaridou SN, Davis SR, Nelson LM. Premature ovarian failure. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27(4): 989-1006.
16. Kalantaridou SN, Nelson LM. Premature ovarian failure is not premature menopause. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 900: 393-402.