

Amenorrea premenárgica. Síndrome de gonadas rudimentarias (*)

Doctor Edwin C. Hamblen ()**

(Traducción y resumen del doctor Gonzalo Echeverry P.)

Vamos a tratar hoy del tema de la amenorrea inicial, es decir, de la amenorrea en la mujer que nunca ha tenido reglas. No soy partidario de la conocida clasificación de amenorreas primarias y secundarias, porque me parece que se presta a ambigüedades, y unos la toman en el sentido cronológico para determinar que la amenorrea primaria es la de la mujer que nunca ha tenido reglas, y la secundaria es la de la mujer que ha tenido reglas y deja de tenerlas, y otros la toman en sentido etiológico para expresar que la primaria es cuando la deficiencia es primitiva del ovario, y la secundaria es por causas extra-ováricas. Por esta razón he creado los términos de amenorrea premenárgica y amenorrea post-menárgica, que se definen por sí solos.

Acostumbro considerar la amenorrea como un síntoma de finalidad. Por ejemplo, si una mujer ha tenido reglas, y deja de tenerlas, no digo que está en amenorrea, a no ser que piense que nunca más va a volver a menstruar, a no ser que se corrija la causa determinante de la amenorrea. Por esta razón, no considero la amenorrea en una mujer que ha tenido reglas, hasta que no pasen 12 meses sin menstruación, y siempre y cuando que anteriormente no hayan existido períodos amenorreicos de esa duración. La razón para esto es que hay que diferenciar entre la verdadera supresión de las reglas y las reglas infrecuentes, y la literatura está llena de "Amenorreas" de dos y tres meses, cuando con más propiedad debería hablarse de reglas infrecuentes que muchas veces corresponden inclusive a ciclos ovulatorios.

(*) Conferencia dictada por el autor en el curso de Endocrinología, efectuado en la Facultad de Medicina Javeriana, de Bogotá, en febrero de 1959.

(**) Profesor de endocrinología de la Universidad de Duke, Durhan, N. C. Estados Unidos de América.

Entrando ya en la consideración de la mujer que nunca ha menstruado, vemos que puede presentárenos bajo varios aspectos:

Unas veces será la niña que nunca ha tenido reglas, tiene una edad superior en algunos años a la edad en que usualmente menstrúan por primera vez las niñas, y además falta en ella el desarrollo somático acorde con la pubertad. Son casos de hipoestrogenismo definitivo, de apubescencia, y no solo de falta de menstruación.

Otras se presentarán con una edad también superior a la usual de la menarquia, sin haber menstruado, pero habiendo hecho un pequeño progreso en su pubertad, con iniciación de desarrollo de los senos, de pelo axilar y púbico, etc., y a éstas las llamamos hipopubescentes.

Otras pacientes habrán tenido oportunamente todos los cambios somáticos de la pubertad, pero sin menstruaciones. Son pacientes bien estrogenizadas, con todos los caracteres sexuales secundarios completos, pero sin reglas. En éstos, en que no hay evidencia de hipoestrogenismo, debemos pensar en que el defecto radica en el útero: ausencia, marcada hipoplasia, o un defecto endometrial tan marcado, que no permite la sangría bajo influencias endocrinas normales. En estos casos el diagnóstico deberá hacerse por el examen pélvico recto-abdominal, la histerografía, el sondeo uterino, etc. También puede ocurrir en este tipo de pacientes que la amenorrea se deba simplemente a un bloqueo hipotalámico, y por ello siempre debe hacerse en ellas una prueba inicial de progesterona, pues si hay un endometrio receptivo, al darles progesterona y suspenderla bruscamente, deben tener hemorragia de supresión. No entramos en los casos de oclusión del cervix, del himen, etc., pues estos no son amenorreas.

Hay otro tipo de niñas que nunca han tenido reglas, pero que han hecho algún progreso somático, sin completar definitivamente su pubescencia. Puede tratarse simplemente de un retardo en la pubertad, pues hay algunas niñas que a los diez y siete años no han tenido sus reglas, y de un momento a otro comienzan a menstruar, siendo mujeres completamente normales. En estas pacientes es de esperar que las gonadotropinas sean bajas y no hayan alcanzado aún los niveles adultos, no habiendo habido por consiguiente un estímulo hipofisario suficiente para producir la pubescencia normal. O podría tratarse de

una seria deficiencia hipofisaria, resultante de la existencia de tumor pituitario. Hay que tener presente todas estas posibilidades, y tratar de excluirlas en el diagnóstico diferencial. En este grupo de pacientes el título de gonadotropinas urinarias puede ser bajo (hipofunción pituitaria o simple retardo), o alto (ovarios rudimentarios o testis rudimentarias en el síndrome de gonadas rudimentarias congénitas), o normal, y entonces quizás se trate de un problema hipotalámico de origen psicógeno.

Soy de opinión que si a la edad de once años una niña no comienza a dar las primeras manifestaciones de iniciación de su pubescencia, debe ser estudiada, lo mismo que si a los quince años no ha presentado menstruaciones, no importa el grado de estrogenización que manifieste. Estas son las normas de conducta que aconsejo, y creo que son correctas.

Es completamente imposible tratar en una conferencia como ésta cada una de las posibles etiologías de este síndrome, pero debemos aceptar ante todo que a estas pacientes hay que estudiarlas completamente, en una forma muy amplia, y el paso preliminar más importante del estudio es hacer una historia clínica muy cuidadosa. "Dejar a la paciente relatar tranquilamente su historia, que ella dará el diagnóstico", como bien dijo el finado John D. Murphy. Como parte importante de esta historia clínica, acostumbro hacer lo que llamó la "revisión de síntomas por glándulas", es decir, anotar todos los síntomas o signos que puedan tener relación con cada una de las glándulas endocrinas: pituitaria, tiroides, suprarrenales, etc., no olvidando el hipotálamo que puede ser de máxima importancia. Luego, de acuerdo con los datos obtenidos del interrogatorio y del examen físico, hacer los exámenes de laboratorio que estén indicados y puedan ser de utilidad.

En el grupo preadolescente de niñas a o hipopubescentes se encuentra siempre un hipoestrogenismo más o menos marcado, además de la amenorrea, y se harán determinaciones de gonadotropinas, 17-cetosteroides, 17-hidroxiesteroides, edad ósea, radiografías de la silla turca, campo visual, colesterol sanguíneo, iodoproteinemia, ventriculogramas para buscar tumores hipotalámicos, electroencefalogramas y lo demás que se juzgue oportuno. Desde el punto de vista académico es importante la determinación del factor cromatínico, ya que no desde el punto de vista práctico, pues se parte de la base de que estamos tratando mujeres, y no hay problema de asignación de sexo.

Al no poder tratar a espacio todos los casos de amenorreas premenárrquicas, vamos a detenernos un poco en el llamado "Síndrome de gonadas rudimentarias". He adoptado este término de Del Castillo y su grupo, de Buenos Aires, pues creo que es el que mejor lo define. Antes usaba la expresión "Aplasia o hipoplasia congénita de las gonadas", que es tan bueno como el anterior, pero más largo. No me gusta el término de "Agenesia ovárica", pues algunas de estas pacientes pueden tener tejido ovárico o gonadal, y el término implica ausencia total de ovarios, y además cuando se comenzaron a hacer determinaciones cromáticas se encontró que el 80% de estos pacientes son cromáticamente negativos, es decir, genéticamente masculinos, y no se puede hablar de agenesia ovárica en estos casos. Entonces se sugirió el término de "Disgenesia gonadal", que no me parece aceptable, pues no me gustan los términos que no tratan de definir la función, y además esta denominación se le había dado ya a dos síndromes diferentes, de manera que tendríamos una tercera disgenesia gonadal.

Los pacientes de síndrome de gonadas rudimentarias están muy bien descritos por el grupo de Cleveland, como individuos que tienen un climaterio premenárrquico. Nunca tuvieron una menstruación, pero tampoco la tendrán nunca, así que han pasado ya su cambio de vida aunque apenas tengan quince años. El síndrome implica naturalmente una situación irreversible, ya que estos pacientes tienen la misma deficiencia intrínseca de los ovarios que la mujer que ha pasado el cambio de vida. Además, se trata de pacientes definitivamente estériles, pues no hay manera de hacer desarrollar esas gonadas rudimentarias y hacer de ellas ovarios funcionantes que puedan producir óvulos normales. Si estas gonadas no pueden ser estimuladas ni siquiera por la propia hipófisis de la paciente, trabajando con una intensidad 10 a 15 veces mayor que lo normal, ¿qué podemos esperar de nuestra terapia gonadotrofinica? Estas pacientes pueden eventualmente hacer unas pequeñas muestras de pubescencia, especialmente en lo relacionado con la aparición de vello axilar y genital, pero hay que tener en cuenta que la aparición del vello depende de las suprarrenales y no de los ovarios, los cuales solo determinan la distribución ginecoide de éste.

Estas pacientes presentan con frecuencia deficiencias extra-endocrinas múltiples, siendo una de las más frecuentes la corta estatura, impropriadamente llamada "Enanismo ovárico". Es muy

común también la predisposición a la osteoporosis, y casi todos los casos muestran ya a los quince o diez y seis años una marcada desmineralización de los huesos, y si no se tratan adecuadamente, desarrollarán la osteoporosis clínica, pues no tienen la acción anabólica de los estrógenos sobre sus huesos. Son frecuentes también la mentalidad retardada o deficiente, los nevus pigmentarios múltiples, la ausencia de huesos o de partes de ellos, especialmente de la cabeza del radio, el estrabismo, los defectos en la audición, la sindactilia, la polidactilia, la retinitis pigmentaria, etc.

Hay un grupo que está caracterizado por el cuello en hama-ca y el *cubitus valgus*, y que ha sido separado del otro y llamado síndrome de Turner, quien lo describió inicialmente desde el punto de vista académico, según lo que él podía observar en los pacientes, sin saber que estos pacientes tenían una deficiencia ovárica intrínseca, ni hipergonadotropuria, y creyendo que se trataba de pacientes con hipopituitarismo, por lo cual los trataba —sin éxito, naturalmente— con gonadotrofinas. Después el síndrome fue mejor estudiado por el grupo de Albright y el grupo de Del Castillo, quienes aclararon que se trataba de un síndrome de gonadas rudimentarias.

Cuando ya estuvieron disponibles los tests cromatínicos para la determinación del sexo genético, se vio que de este grupo general del llamado síndrome de Turner se desprendían dos grupos diferentes: los genéticamente femeninos, cromatínicamente positivos, que son la minoría y los genéticamente masculinos cromatínicamente negativos, que son la mayoría. Esta es la razón por la cual creemos que es preferible la denominación de síndrome de gonadas rudimentarias a la de agenesia ovárica o a la de síndrome de ovarios rudimentarios, pues acabamos de ver que la mayoría son genéticamente masculinos, y el término gonadas no prejuzga sobre el carácter ovárico o testicular del órgano. La coexistencia de órganos mullerianos desarrollados, es decir, de órganos genitales femeninos aunque se trate de machos genéticos, hace que en todos los casos a estas pacientes se les asigne el sexo femenino y sean tratadas como mujeres.

En relación con el tratamiento de estas pacientes, lo más que se les puede ofrecer es una mayor estimulación estrogénica, o sea una buena terapia estrogénica de sustitución, combinada ocasionalmente con progesterona para evitar cualquier riesgo de hiperplasia endometrial. Sería un plan permanente de veinte días de estrógenos por mes, dando cada dos o tres meses diez días de

progesterona al final de uno de los ciclos estrogénicos e interrumpiendo por tres meses cada año la medicación. Así tratadas, se encontrarán casos de pacientes que después de un año o más de tratamiento, desarrollan bien sus senos, aumentan de peso, tienen hemorragias genitales de supresión cuando se suspenden los estrógenos, etc. A pesar de estos buenos resultados, algunas de ellas no desarrollan vello genital o axilar, y en estos casos se encontrará que tienen 17-cetosteroides muy bajos, tratándose ya de un defecto endocrino combinado en el cual no solo hay gonadas rudimentarias sino también suprarrenales deficientes que no producen una cantidad suficiente de andrógenos, para determinar el desarrollo piloso. Si a estas pacientes se le adiciona a la terapia estrogénica cíclica un poco de andrógenos, se verá que aparece el pelo axilar y genital. Es un caso curioso de pacientes a quienes hay que darles andrógenos para completar su feminización.

A veces la respuesta de estas pacientes al tratamiento es muy pobre. Si el único problema en estos casos fuera el de las gonadas rudimentarias, con la terapia de suplencia se podría hacer de ellas mujeres muy bien conformadas, pero hay casos en que no se puede lograr, por ejemplo, un desarrollo satisfactorio de los senos porque son pacientes que no tienen tejido mamario, como resultante de otro de los múltiples defectos congénitos de este síndrome, que envuelven diferentes sistemas: la mente, el oído, el aparato circulatorio (frecuencia de la coartación aórtica), los huesos y cartílagos de conjugación (falta de crecimiento a pesar del tratamiento hormonal de suplencia), etc.

Ninguna de estas malas respuestas o respuestas incompletas al tratamiento está condicionada al patrón cromatinico, pues hay respuestas buenas y malas, tanto en los cromatinicamente positivos como en los cromatinicamente negativos. En los casos en que al defecto congénito gonadal no se agrega ninguno otro, los resultados de la terapéutica de suplencia son excelentes, y se puede hacer de estas pacientes mujeres absolutamente completas desde el punto de vista somático, mental, psicológico, etc., con la excepción inevitable de la esterilidad, pues ya vimos que son pacientes definitivamente estériles, ya que pueden suplirse terapéuticamente las secreciones hormonales de las gonadas, pero en ningún caso su función germinativa.