

# DISGENESIS OVARICA, VARIEDAD NO TURNER CON EUNUCOIDISMO

(Presentación de cinco casos)

*Fernando del Corral, M. D.\*; Alberto Pradilla, M. D.\*; Carlos  
Eduardo Niño, M. D.\* y Luis Fernández\*\**

Desde que Henry Turner, 1; en 1938 describió el síndrome que lleva su nombre, caracterizado por infantilismo sexual, cuello en trapecio y cubitus valgus han aparecido sinnúmero de sinónimos. A la descripción original y a medida que nuevos estudios eran posibles, se agregaron nuevas características. Así en 1942 Varney et al, 2; demostraron niveles altos de gonadotropinas en pacientes de corta estatura y retardo en la maduración sexual, concluyendo que el síndrome era debido a un defecto ovárico primario y no al hipopituitarismo como se había sugerido.

Sólo en 1954, el advenimiento del método de la cromatina sexual permitió a otros autores, 4, 5, 6 y 7; demostrar que algunos de estos individuos a

pesar de su apariencia femenina, y diferenciación sexual, presentaban cromatina negativa, correspondiente al rasgo masculino. Grumbach, 5; en 1955 modificó el término por el de disgenesia gonadal. Con la determinación del número de cromosomas humanos en 1946 por Tjio y Levan, 24; y el uso de medios para el estudio de ellos, se comprobó que estos individuos presentaban en un 80% un cariotipo de 45 XO, 4, 13.

En 1960, Hamblen y cols., 16; proponen el término general de síndrome congénito de ovarios rudimentarios, que incluye los pacientes con sexocromatina positiva y negativa y señala que algunas pacientes muestran cierta evidencia de insuficiencia adrenocortical caracterizada por una deficiente producción de 17 cetosteroides y señala que estas pacientes permanecen hipotricósicas a pesar de la terapia estrogénica, a no ser que se agregue una terapia androgénica adecuada, siendo esto diferente a la respuesta obtenida en la castrada prepuberal.

\* Departamento de Obstetricia y Ginecología y Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad del Valle. Cali, Colombia, S. A.

\*\* Interno. Facultad de Medicina. Universidad del Valle.

Clásicamente el síndrome se ha descrito como: estatura corta, infantilismo sexual, amenorrea y una amplia variedad de anomalías congénitas, 8; tales como: cuello piramidal, falanges cortas en manos y pies, cübitus valgus, aumento de la envergadura, defecto del condilo medio de la tibia, osteoporosis, ligera demora en la maduración ósea, tórax escutiforme, baja implantación del cabello, coartación de la aorta. Como anomalías menos frecuentes se han descrito: fusión de vértebras cervicales, escoliosis, espina bífida oculta, defectos viscerales, sordomudez de varios grados, paladar de arco alto, hipoplasia de la mandíbula, implantación baja de las orejas, sindactilia, escleras azulosas, retardo mental, telangiectasis, nevus pigmentarios, etc.

El síndrome se asocia a hipergonadotropinuria, disminución de los estrógenos urinarios y disminución de los 17 cetosteroides, 16.

En los casos de síndrome de Turner hay un común denominador, 9; que es la disgenesia ovárica o sea el síndrome caracterizado por gonadas rudimentarias, ausencia de células germinales, genitales internos y externos hipoplásicos y/o infantiles. Es evidente que ninguna de las características clínicas antes mencionadas pueden ser consideradas como patognomónicas del síndrome.

Morales y colaboradores, 9; y Rozman, 15; se refieren al síndrome denominándolo: "disgenesia gonadal pura", a los casos no asociados con malformaciones y "síndrome de Turner" pro-

piamente dicho, a aquellos que se asocian a ellas.

Debido a que este síndrome, se presenta también en varones, el término de disgenesia gonadal parece aún más apropiado. Kinch y colaboradores, 14; señalan que en la disgenesia gonadal, el individuo debe tener sexocromatina de 45 (XO) o un mosaico (XO/XX) y en su clasificación las pacientes con sexocromatina de 46 (XX), son agrupadas bajo el término de disgenesia ovárica con sus variedades: folicular o afolicular, hipoplasia ovárica y agenesia ovárica con características eunucoideas.

En 1955 Swyer, 10; describe dos casos con apariencia somática femenina, de proporciones eunucoideas, con falta de desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, amenorrea primaria y cromatina sexual negativa.

En 1957 Hoffenberg, 11; llama la atención sobre un caso de disgenesia gonadal en un paciente de aspecto normal pero eunucoide, con ausencia de desarrollo del seno, hipotricosis, gonadotropinas urinarias normales y sexocromatina positiva. El autor cita dos casos publicados en 1956 uno por Greemblatt, 17; similar pero con gonadotropinas normales e hipertrofia de clítoris y otro por Sum y Rakoff, 18; con gonadotropinas urinarias altas.

En el caso de Hoffenberg como en estos dos últimos, no se encontraron anomalías del síndrome de Turner.

En 1959 Elliot, 12; presenta tres hermanas, con el síndrome de disgenesia gonadal, cosméticamente bien desarrolladas, que sólo presentan osteoporosis, retardo en la edad ósea y epifitosis vertebral, todas ellas con cromatina sexual positiva.

Recientemente Kinch y colaboradores, 14; proponen una nueva clasificación de la falla ovárica primaria, presentando dos casos, de agenesia ovárica con eunucoidismo, en pacientes con estatura mayor de 65 pulgadas y de constitución eunucoide como la castrada antes de la pubertad, con envergadura mayor que la altura, un ligero pero definido desarrollo del seno, genitales internos y externos hipoplásicos, endometrio atrófico e hipoestrogenismo marcado, con hipergonadotropinuria y una sexocromatina positiva con cariotipo de 46 (XX).

#### *Material y métodos*

Es nuestra intención en este artículo presentar cinco pacientes con disgenesia ovárica, de apariencia normal femenina, tendencia eunucoide, amenorrea primaria en todas menos en una, pobre desarrollo de los senos, genitales internos hipoplásicos, hipergonadotropinuria, ausencia de malformaciones congénitas y cariotipo de 46 (XX).

Gonadotropinas se analizaron por el método de concentración de Bradbury, 19; y bioensayo de Klinefelter, 20.

Se practicaron ginecografías mediante inyección de 300 cms. de una mezcla a base de O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub> en cavidad abdominal, colocando al paciente en de-

cúbito ventral en una angulación de 45° con mesa en posición de Trendelenburg. Cromatina sexual en mucosa oral por medio de coloración con cresil violeta.

Cariotipo fue practicado en cultivos de leucocitos de sangre periférica, 24; en médula ósea y en uno de los casos se hizo cultivo de tejido ovárico.

#### *Caso Nº 1. M. N. L. (H. U. V.) \**

Paciente blanca, de 23 años con apariencia normal femenina, menarca a los 12 años, seguida de amenorrea de corta duración (seis meses y amenorrea secundaria desde los 16 años. Estatura 1.68 metros, envergadura 1.70 metros. A pesar de su escaso desarrollo del seno (estado I) y tendencia eunucoide, no se observó ninguna otra anomalía congénita. Los genitales internos se encontraron hipotróficos, escaso desarrollo del vello pubiano y auxiliar. El himen se encontró íntegro; vagina pequeña, estrecha e hipotrófica. Útero pequeño, no lográndose palpar anexos.

Las gonadotropinas urinarias en 24 horas fueron positivas hasta 79.2 en M. U. U. \*. Los oxosteroides fueron de 9.5 y los 17 hidrocorticoides de 4.7 miligramos en orina de 24 horas. La sexocromatina en mucosa oral fue positiva. La ginecografía mostró útero hipoplásico y gonadas rudimentarias (figura 1).

---

\* Hospital Universitario del Valle "Evaristo García". Facultad de Medicina. Universidad del Valle. Cali, Colombia, S. A.



Figura 1

Evolución: Fue sometida a terapia cíclica (dietil-etil bestrol 5 miligramos diarios) seguidos de Progesterona (Provera<sup>R</sup> 10 miligramos diarios en la segunda mitad), durante un año con un desarrollo complementario del seno, a un estado III, figura 2; con aparición de menstruaciones en escasa cantidad. La suspensión de la terapia cíclica, la llevó de nuevo a amenorrea. La administración de andrógenos permitió desarrollo satisfactorio del vello axilar y pubiano. Figura 2. El cariotipo en médula ósea, linfocitos de sangre periférica, demostró un complemento de 46 XX.

*Caso N° 2. M. L. R. (H. U. V.)*

Paciente mestiza de 25 años con apariencia normal femenina, con amenorrea primaria. Estatura 1.68 metros, envergadura 1.71 metros, con tendencia eunucoide; escaso desarrollo del seno (estado I) e hipotricosis axilar y pubiana.

El examen ginecológico reveló: paciente virgen con hipoplasia marcada

de ninfas, vagina estrecha y despulida e hipoplasia de útero, 5½ cms. de histerometría. La palpación combinada demostró ovarios de muy pequeño tamaño. Como hallazgos de importancia se encontraron múltiples telangiectasias en cara interna y externa de piernas, como las que se encuentran en el síndrome de Turner.

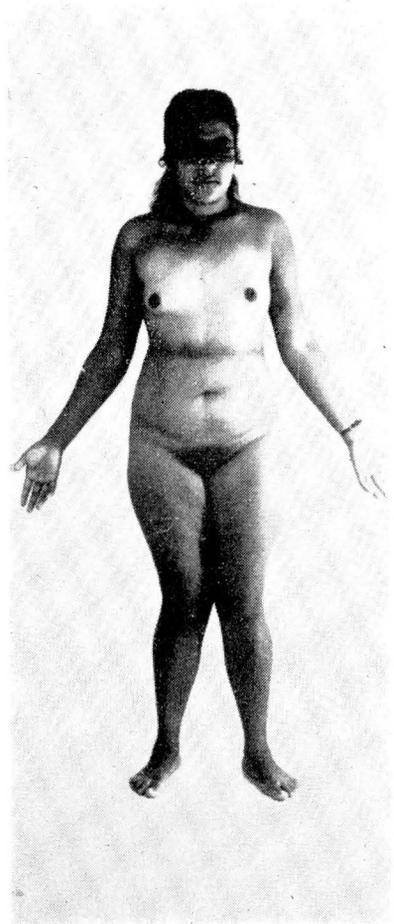


Figura 2

La sexocromatina en mucosa oral fue positiva, silla turca normal. El fro-  
tis vaginal (Shorr) no mostró evidencia  
de acción estrogénica. Las gonadotro-  
pinas fueron positivas hasta 79.2  
M. U. U.

La ginecografía reveló útero hipo-  
plásico y gonadas rudimentarias (figu-  
ra 3).

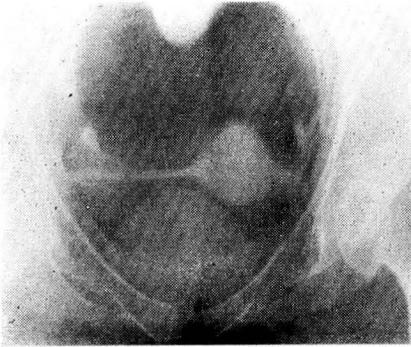


Figura 3

Evolución: Las pruebas de desca-  
mación con Progesterona (Chlormadi-  
none<sup>R</sup> 5 miligramos por 10 días) en  
dos ocasiones, fueron negativas (san-  
grado). Se instituyó terapia estrogéni-  
ca con dietil-etil-bestrol 5 miligramos  
diarios durante un año con desarrollo  
complementario del seno a un estado  
II (figura 4).

Se practicó laparotomía, encontrán-  
dose un útero hipoplásico y gonadas  
hipoplásicas de 3 cms. x 0.5 x 0.5, de  
color amarillo oro. Histológicamente se  
encontró un estroma fibroso y escasos  
foliculos primordiales (figura 4-A). El

\* Unidades Ratón. (Hembra),

cariotipo practicado en cultivos de mé-  
dula ósea y ovario demostró un com-  
p'emento normal de 46 XX, (figura  
4-B).

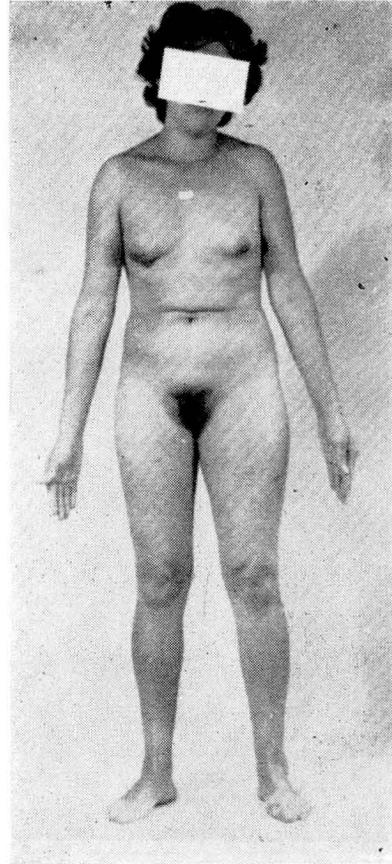


Figura 4

Caso Nº 3. G. C. (H. U. V.)

Paciente mestiza de 27 años con  
aparición normal femenina, con ame-  
norrea primaria. Estatura 1.70 metros,  
envergadura 1.74 metros, con tenden-  
cia eunucoide. Escaso desarrollo del

seno (estado I), hipotricosis axilar y pubiana. El examen pélvico reveló ausencia de desarrollo de ninfas, himen íntegro, vagina lisa y estrecha, cuello puntiforme, útero rudimentario y anexos no palpables. La sexocromatina fue positiva. Las gonadotropinas fue-

ron positivas hasta la cuarta dilución (79.2 M. U. U.); silla turca normal. La citología vaginal (Shorr) demostró un hipoestrogenismo marcado. La ginecografía reveló hipoplasia de útero y gonadas rudimentarias (figura 5).

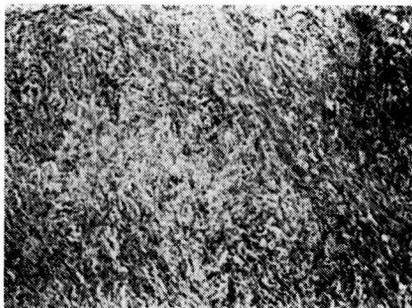


Figura 4-A



Figura 4-B

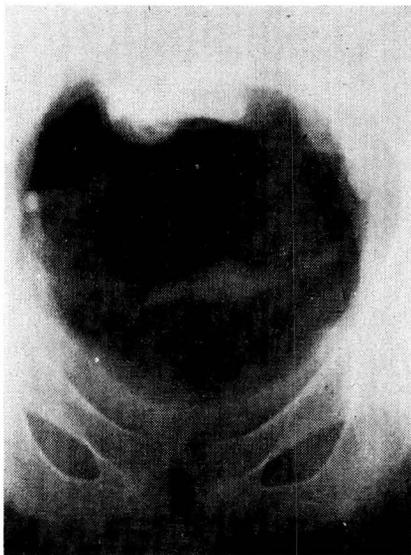


Figura 5

Evolución: Fue sometida a terapia cíclica con estrógenos (Premarin<sup>R</sup> 3.75 miligramos por día) Progesterona (Chlormadinone<sup>R</sup> 2 miligramos) en segunda mitad del ciclo, con desarrollo complementario del seno a un estado II, ligero aumento de peso y de la distribución grasa en la cadera (figura 6). Cariotipo practicado en sangre periférica demostró 46 XX, médula ósea no dió suficientes metafases para estudio,

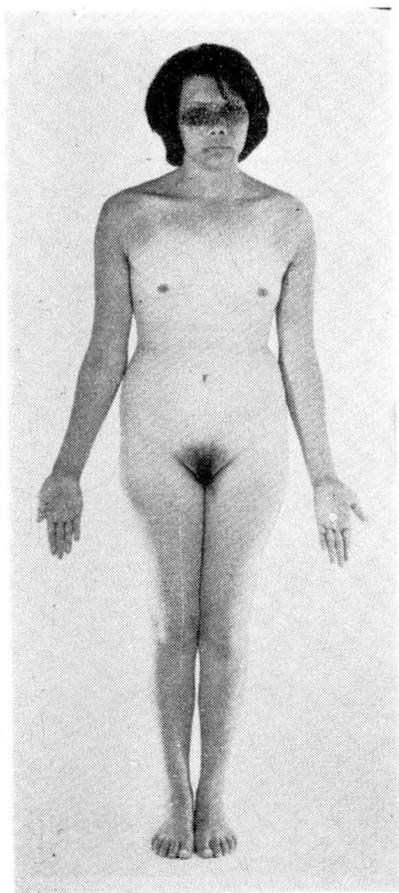


Figura 6

Caso Nº 4. M. de C. (H. U. V.)

Paciente mestiza de 29 años con apariencia normal femenina, con amenorrea primaria. Estatura 1.69 metros, envergadura 1.73 metros, con tendencia eunucoide. Senos ausentes, sólo se aprecia areola plana, no pigmentada.

El examen ginecológico reveló: escaso vello pubiano y axilar, ninfas normales, himen complaciente, vagina es-

trecha y despulida, cuello puntiforme, útero pequeño (histerometría 5 cms.). Anexos no palpables. La sexocromatina de mucosa oral fue positiva; silla turca normal; 17 oxosteroides 4.5 y 17 hidrocorticoides 7 miligramos en orina de 24 horas. El frotis vaginal (Shorr) no mostró evidencia de acción estrogénica. Las gonadotropinas fueron positivas hasta la cuarta dilución (79.2 M. U. U.). La ginecografía reveló útero pequeño, gonadas rudimentarias (figura 7).



Figura 7

Evolución: Fue sometida a terapia cíclica Estrógenos y Progesterona (Mestranol<sup>R</sup> 120 microgramos y Chlormadinone<sup>R</sup> 5 miligramos diarios) por 20 días de cada mes, durante 8 meses, con sangrías respectivas al finalizar cada ciclo, con una duración de 2 días y el uso de 2 paños por día.

Se produjo desarrollo del seno a un estado II, con areolas pigmentadas, aumento moderado de peso, mejor distribución grasa en las caderas; no hubo modificaciones del vello axilar y pu-

biano. Figura 8. Cariotipo en médula ósea y sangre periférica mostró complemento de 46 XX.

*Caso N° 5. B. O. (H. U. V.)*

Paciente blanca, obesa, de 18 años con apariencia normal femenina, con amenorrea primaria. Estatura 1.70 metros, envergadura 1.73 metros, con tendencia eunucoide. Muy escaso vello axilar y pubiano. Escaso desarrollo del seno (estado II) con areola plana, no pigmentada.

Como antecedente familiar de importancia, figuran tres miembros de su familia con parálisis de Bell.

El examen pélvico reveló: ninfas no desarrolladas, himen íntegro, vagina estrecha, útero hipoplásico, anexos no palpables. La sexocromatina fue positiva. Citología vaginal (Shorr), hipoestrogenismo marcado, silla turca normal.

Las gonadotropinas urinarias fueron positivas hasta la cuarta dilución (79.2 M. U. U.). La ginecografía reveló útero hipoplásico y gonadas rudimentarias (figura 9).

Evolución: Fue sometida a terapia cíclica con Estrógenos (Premarin<sup>R</sup>) 3.75 miligramos diarios por 20 días de cada mes y Progesterona (Provera<sup>R</sup>) 5 miligramos diarios en la segunda mitad del ciclo, durante un año, con escasas sangrías consecuentes a cada ciclo. Más adelante fue sometida a terapia

de mantenimiento con Premarin<sup>R</sup> 0.625 miligramos diarios. No hubo modificación en el desarrollo de los senos ni caracteres sexuales secundarios (figura 10) No se practicó cariotipo.

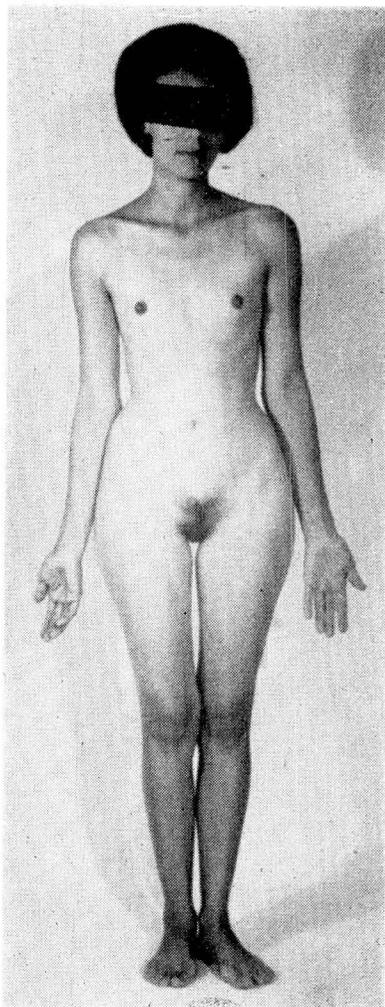


Figura 8

## COMENTARIO

Las múltiples diferencias clínicas, encontradas en los casos de disgenesia gonadal, sugieren aberraciones genéticas similares a aquellas ocurridas en síndromes, tales como: el de Laurence-Moon-Biedl, o en la osteogenesis imperfecta, los cuales se asocian con diferentes combinaciones de anomalías congénitas, 11.

De acuerdo con Hoffenberg, 11; si el síndrome fuera causado por una mutación de un gene dominante, o en varios genes de la célula germinal primitiva, no se podría observar tendencia hereditaria, a causa de la infertilidad esencial de los progenitores. No obstante hay quienes sostienen que puede existir una transmisión de padres a hijos, 12, 22, 23.

Se aduce también la evidencia de una transmisión directa de anomalías cuyo trazo hereditario sería dominante de alta penetración y de expresividad variable, 23. Hay quien explica este síndrome, 11; postulando tres genes conectados estrechamente entre sí y situados en el mismo cromosoma; uno de ellos transmitiría el infantilismo (hipogonadismo intrauterino) otro explicaría la corta estatura y un tercero las diferentes anomalías cardíacas, musculares, esqueléticas, etc. Dependiendo de estas combinaciones todos los tres factores genéticos podrían presentarse constituyendo un síndrome completo con todas sus características y en el caso de faltar uno o varios de estos factores se presentarían síndromes incompletos. Cuando el gene hereditario sea para infantilismo, se tendría el caso de hipogonadismo intrauterino, caso



Figura 9

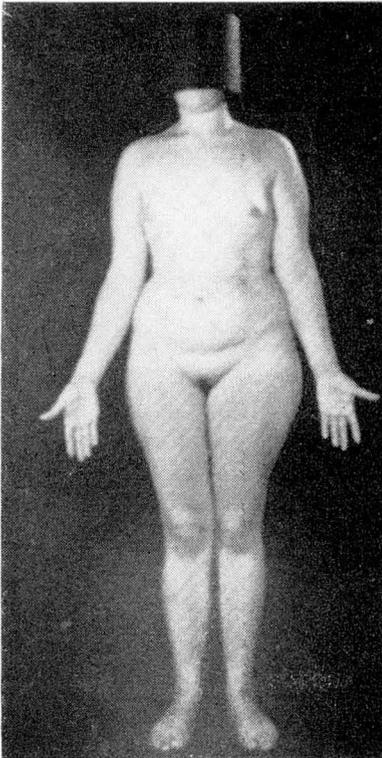


Figura 10

en el cual se podría encontrar una mujer de aspecto normal en apariencia y estatura, con amenorrea y sin anomalías, cuya cromatina puede ser positiva o negativa, 10, 14, 17.

En los casos de disgenesia gonadal por eunucoidismo este podría ser explicado como otra anomalía congénita independiente, 11; tales serían los casos explicados por Swyer, 10; Hoffenberg, 11; Greemblatt, 17; Sun y Rakoff, 18; así como los cinco pacientes mencionados en este artículo.

Mientras que la heterogenea naturaleza de la disgenesia gonadal sea mejor conocida y los estudios de citogenética permitan un análisis más adecuado de dichos casos, debemos aceptar que pueden existir diferentes modalidades de ésta entidad, 14. Vale la pena tener en cuenta que en los casos de cariotipo con 46 XX se pueden presentar tres variedades de acuerdo a lo postulado por Kinch, 14; o sea agenesia ovárica con eunucodismo, disgenesia ovárica en sus variedades folicular o afolicular y casos menos severos de hipoplasia ovárica.

Es comprensible el por qué en los casos menos severos como serían los de disgenesia ovárica e hipoplasia, se puede presentar en ocasiones alguna actividad endocrina de ovarios como sucedió en el caso N° 1, por nosotros presentado. Estas variedades pueden presentarse sin malformaciones congénitas y la característica primordial sería el infantilismo genital con gonadas rudimentarias, en pacientes de estatura normal o en los cuales la tendencia eu-

nucoide o el eunucodismo serían la malformación congénita única. Los casos aquí presentados serían una evidencia de un mismo síndrome, pero con una franca tendencia eunucoide. Vale la pena destacar que en estos pacientes, además de sus ovarios radiológicamente demostrados como francamente hipoplásicos, todos presentaban un cuadro análogo, con aspecto somático femenino definido, una franca tendencia eunucoide, hipoplasia genital, hipotricosis de grado variable, amenorrea primaria en cuatro de las cinco pacientes, hipoestrogenismo marcado e hipergonadotropinuria.

El interés de estudios citogenéticos radica en la importancia del cromosoma X por defectos estructurales (deleción, isocromosoma) o su ausencia y tiene una relación estrecha con la maduración de los ovarios. Se ha intentado en estos pacientes el estudio de varios tejidos, linfocitos en sangre periférica, célula de medula ósea y en una de ellas, ovario buscando no solamente la presencia de mosaico sino de anomalías estructurales.

Dentro de las condiciones en que existe un complejo normal pero contrario al genotipo, el mejor ejemplo es el síndrome de feminización testicular, pacientes con cromatina negativa, complemento XV. La condición es causada por un gene mutante que se transmite por madres normales. El error genético afecta aparentemente el metabolismo de las células intersticiales del testículo, por lo que los genitales externos no se desarrollan. El otro ca-

so está representado por los casos que presentamos de disgenesia ovárica.

Estos tipos de malformación demuestran la validez en humanos de la experimentación en animales en los cuales se demuestra que los testículos embrionarios producen un inductor que es esencial para la masculinización, que los ovarios no tienen una gran significancia en el desarrollo del sistema reproductivo y que todos los embriones tienen una tendencia hacia la feminización, 25. La posibilidad de genotipos femeninos con complemento XY ha sido seguida, 31; lo que estaría en desacuerdo con el concepto anterior.

En los casos de complementos 46 XX asociados con disgenesia gonadal

la falla intrínseca existe solamente en el desarrollo del ovario. El infantilismo genital, hipoplasia uterina, seno, serían consecuencia de la falla hormonal secundaria, consecuente al ovario rudimentario.

## SUMARIO

Se presentan cinco pacientes, con disgenesia ovárica de apariencia normal femenina con tendencia eunucoide. Amenorrea primaria en todas menos en una, pobre desarrollo del seno, genitales internos hipoplásicos, hipergonadotropinuria, ausencia de malformaciones congénitas y complemento sexual cromosómico de 46 XX.

## BIBLIOGRAFIA

1. TURNER H. H.: Syndrome of infantilisms, congenital webbed neck, and cūbitus valgus. *Endocrinology*, 23: 566-1938.
2. VARNEY KUNYON Y KOCH, (VARNER R. F. KENYON A. T. and KOCH F. C.): An association of short stature, retarded sexual development and high urinary gonadotropin titers in women. *J. Clin. Endocrinology*, 2: 137; 1942.
3. WILKINS Y FLEISCHMANN (WILKINS L. and FLEISCHMAN W.): Ovarian agenesis; pathology associated clinical symptoms and the bearing on theories sex differentiation. *J. Clin. Endocrinol.* 4: 357, 1944.
4. POLANI P. E., HUNTER W. F. and LENNOX B.: Chromosomal sex in Turner's syndrome with coarctation of aorta. *Lancet.* 2: 1280; 1954.
5. WILKINS L., GRUMBACH M. M. and VAN WYK J. J.: Chromosomal sex in "ovarian agenesis". *J. Clin. Endocrinol and metab.* 14: 1276, 1954.
6. KERKMOF A. M. and STOLTE L. A.: Two cases of "hypoplasia" of the ovaries (partial primary agenesis of the gonads. *Acta endocrinol.* 21: 106, 1956.
7. BARR M. L.: An interim note on the application of the skin biopsy test of chromosomal sex to hermaphrodites. *Surg. Gynec. and Obst.* 99: 184, 1954.
8. LEVIN B.: Gonadal disgenesis clinical on roentgenologic manifestations. *A. M. J. of Roentgenology.* 87, Nº 6, 1116-1127, June, 1962.

9. MORALES A. BARREIRO H. SANCHEZ A.: Citogenética del síndrome de Turner. *Revista Clínica Española* N° 3, 165-168, Mayo, 1964.
10. SWYER G.: In male pseudohermaphroditism a hitherto undescribed form. *Brit. M. J.* 2: 709, 1955.
11. HOFFENBERG R. and JACKSON W. P. O.: Gonadal Dysgenesis in normal looking females. *Brit. M. J.* 1: 1281, 1957.
12. ELLIOT G. A., SANDLER A., RABINOWITZ D.: Gonadal disgenesis in three sisters. *J. Clin. Endocrinol. and Metabol.* 19: 995-1003, 1959.
13. PORD C. R. et al: A sex chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet.* 1: 711, 1959.
14. KINCH R. A., PLUNKETT E. SMOUT M., CARR D.: Primary ovarian failure. *Am J. Obst. & Gynec.*, 91, N° 5, 630-641, March, 1965.
15. ROZMAN C.: Alteraciones numéricas de los cromosomas sexuales. *Medicina Clínica.* Año XXI, tomo XLI, N° 1, 12-16, julio, 1963.
16. HAMBLÉN E. C., PALMA E. POSHYACHINDA D.: The congenitally rudimentary gonad syndrome. *Clin. Obst. & Gynec.* V. 3, N° 1, 207-219, March, 1960.
17. GREEMBLATT R. B. CARMONA N. and HIGDON L. (1956); Cit. by Hoffenberg et al.: Gonadal dysgenesis in normal looking females. *Brit. M. J.* 1: 1281, 1957.
18. SUN, L. C. and RAKOFF A. E. (1956) Cit. by HOFFENBERG et al.: Gonadal disgenesis in normal looking females. *Brit. M. J.* 1: 1281, 1957.
19. BRADBURY: *Proc. Soc. Exper. Biol. Am.* 71: 228, 1949.
20. KLINEFELTER-ALBRIGHT.: *J. Clin. End.* 3: 529, 1943.
21. FRACCARO M., GENZELL C. A. and LINDSTEN J.: Plasma level of growth hormone and chromosome complement in four patients with gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Acta Endocrinol.* 34: 496-507, 1960.
22. DAVIDSON W. M. and Smith D. R.: *Postgrad. Med. J.* 32: 578, 1956.
23. ROSSI R. and CAFLISCH A.: Cit. by HOFFENBERG R. and JACKSON W. P. O.: Gonadal dysgenesis in normal looking females. *Brit. M. J.* 1: 1281, 1957.
24. FEGGEN R.: Manual de trabajo en citogenética. Ed. Am. Soc. Clin. Path. 1964.
25. JOST A.: Sur le controle hormonal de la differenciation sexuelle de Lapin. *Arch. Anat. Micr. Morph Exp.* 39: 577, 1950.