



## Diagnóstico de menopausia prematura usando la medición de la hormona anti-mülleriana circulante

Arturo Zárate\*, Marcelino Hernández-Valencia\*\*, Edgar Austria\*\*\*, Renata Saucedo\*\*\*\*, Marión Hernández<sup>1</sup>

Nivel de evidencia: II-3

### RESUMEN

La producción de hormona anti-mülleriana por los folículos ováricos se inicia cerca de la pubertad y las concentraciones circulantes empiezan a descender progresivamente en la etapa de la premenopausia, coincidiendo con la disminución folicular; en consecuencia, los ciclos menstruales se hacen irregulares y frecuentemente anovulatorios. Por lo tanto, la cuantificación de la concentración de hormona anti-mülleriana tiene una correlación cercana con la reserva folicular y la capacidad reproductiva, más que las mediciones de FSH y de estradiol. Se describe el caso de dos pacientes con insuficiencia ovárica prematura sin diagnóstico y, por lo tanto, sólo tratadas con medicación estrógeno-progestágeno para inducir sangrados menstruales. Se encontraron concentraciones sanguíneas bajas ( $\leq 4$  ng/mL) en sangre de hormona anti-mülleriana; mediante ecosonografía se demostró la ausencia de folículos en los ovarios.

Se ha propuesto que la insuficiencia ovárica prematura pudiera resultar de un trastorno cromosómico, semejante a otras disgenesias gonadales; otra explicación del mecanismo es que pudiera deberse a algún trastorno de autoinmunidad. Por lo tanto, la sustitución hormonal combinada de estrógeno con progestágeno debe mantenerse durante varios años para evitar las complicaciones de la falta de estrógenos; para algunos casos, puede existir la posibilidad de embarazo mediante fertilización asistida con donación de óvulos.

**Palabras clave:** hormona anti-mülleriana, folículos ováricos, insuficiencia ovárica prematura

### ABSTRACT

The production of anti-müllerian hormone for the ovarian follicles begins near the puberty and the circulating levels begin to descend progressively in the stage of the pre-menopause coinciding with the depletion follicular and in consequence the menstrual cycles become irregular, frequently anovulatory. Therefore, concentration of anti-müllerian hormone shows a close correlation with follicular reserve and reproductive capacity, more than FSH and estradiol measurements.

We described two patients that developed premature ovarian failure without previous diagnosis and therefore just were treated pharmacologically with estrogen-progestagen to induce menstrual bleeding. In blood of both patients was found low levels ( $\leq 4$  ng/mL) of anti-müllerian hormone, and by means of sonography the absence of follicles was demonstrated in the ovaries.

Has intended that premature ovarian failure could be of a chromosomal dysfunction, similar to other gonadal dysgenesias, another explanation of the mechanism is that it could be for development of some autoimmunity dysfunction. Therefore, the combined hormonal substitution of estrogen with progestagen should stay during several years to avoid the complications for the lack of estrogens; in some cases, could be informed on offering the pregnancy possibility by means of the attended fertilization using ovules donor.

**Key words:** anti-müllerian hormone, ovarian follicles, premature ovarian failure

### RÉSUMÉ

La production de l'hormone anti-Müller par les follicules ovariens commence autour de la puberté et les taux circulants ont commencé à baisser progressivement dans la phase de pré-ménopausées, coïncidant avec la diminution folliculaire conséquence, les cycles menstruels deviennent souvent irréguliers et anovulatoires. Par conséquent, la quantification de la concentration de l'hormone anti-Müller est une corrélation étroite avec la réserve folliculaire et la capacité de reproduction, plutôt que des mesures de FSH et d'estradiol. Nous décrivons deux cas de patients présentant une insuffisance ovarienne prématurée non diagnostiqués et, par conséquent, traités seulement avec des médicaments œstrogène-progestatif pour induire des saignements menstruels. Les taux sanguins ont été trouvés à faible ( $\leq 4$  ng / mL) des niveaux d'hormone anti-Müller; par ecosonography démontré l'absence de follicules dans les ovaires.

Il est proposé que insuffisance ovarienne prématurée peut résulter d'une maladie chromosomique, semblable à une dysgénésie gona-

dique, une autre explication du mécanisme est que cela peut être dû à une maladie auto-immune. Par conséquent, l'œstrogène hormonal substitutif combiné à un progestatif doit être conservé pendant plusieurs années pour éviter les complications de l'absence d'œstrogènes, pour certains cas, il peut être la possibilité de grossesse par fécondation assistée avec don d'ovules.

**Mots-clés:** hormone anti-Müller, follicules ovariens, insuffisance ovarienne prématurée

## RESUMO

A produção de hormônio anti-mülleriano pelos folículos do ovário começa em torno da puberdade e níveis circulantes começou a cair gradualmente na fase pré-menopausa, coincidindo com a diminuição folicular nesse sentido, o ciclo menstrual geralmente se tornam irregulares e anovulatórios. Portanto, a quantificação da concentração de hormônio anti-mülleriano uma estreita correlação com a reserva folicular e capacidade reprodutiva, ao invés de medidas de FSH e estradiol. Nós descrevemos dois casos de pacientes com insuficiência ovariana prematura não diagnosticada e, portanto, tratados apenas com medicação estrógeno para induzir a menstruação. Os níveis de sangue foram encontradas baixas ( $\leq 4$  ng / mL), níveis de hormônio anti-mülleriano, por ecosonography demonstraram a ausência de folículos nos ovários.

Propõe-se que a falência ovariana prematura pode resultar de um distúrbio cromossômico, semelhante à disgenesia gonadal, uma outra explicação do mecanismo é que ele poderia ser devido a uma desordem auto-imune. Portanto, o estrógeno de reposição hormonal combinada com progestógeno deve ser mantida por vários anos para evitar as complicações da falta de estrogênio, em alguns casos ela pode ser a possibilidade de uma gravidez por fertilização assistida com óvulos doados.

**Palavras-chave:** hormônio anti-mülleriano, os folículos ovarianos, falência ovariana prematura

La medición en sangre de la hormona anti-mülleriana puede predecir la edad de inicio de la menopausia e incluso servir como indicador de la reserva de folículos ováricos, lo cual sería de utilidad clínica para programar un embarazo natural o por fertilización asistida.<sup>1</sup> La producción de hormona anti-mülleriana por los folículos ováricos se inicia cerca de la pubertad y las concentraciones circulantes empiezan a descender progresivamente en la etapa de la premenopausia, coincidiendo con la disminución folicular, por lo que se ha propuesto que la medición de la hormona anti-mülleriana pudiera tener más utilidad

clínica, ya que las cifras de FSH, estradiol y de inhibina B son erráticas.<sup>2</sup> Al aproximarse la menopausia, descienden las concentraciones de hormona anti-mülleriana y, en consecuencia, los ciclos menstruales se hacen irregulares, frecuentemente anovulatorios, hasta que desaparecen los folículos y la amenorrea es definitiva (Cuadro 1). Se ha hecho una estimación de la cantidad de folículos primarios que tiene una mujer desde la vida fetal y que, debido a una apoptosis voraz, van desapareciendo paulatinamente hasta que se extinguen con la menopausia (Cuadro 2). Por lo tanto, la concentración de hormona anti-mülleriana muestra una correlación cercana con la reserva folicular y la capacidad reproductiva, más que las mediciones de FSH y de estradiol.<sup>3</sup> La hormona anti-mülleriana es una glicoproteína con una estructura parecida a las otras moléculas (inhibina y activina) también producidas por las células de la capa granulosa del ovario (Figura 1); pertenecen a la familia del factor de crecimiento transformante  $\beta$  que es codificado por un gene que se encuentra en el cromosoma 19; también existe su receptor correspondiente (hormona anti-mülleriana R2) que es codificado por otro gene que está localizado en el cromosoma 12.

Los experimentos de Alfred Jost en la primera mitad del siglo pasado permitieron demostrar la existencia de un factor decisivo en la diferenciación sexual de los genitales

\* Jefe de la Unidad de Investigación en Enfermedades Endocrinas, IMSS, Profesor de Medicina, UNAM, Investigador Nacional Emérito, SNI. Unidad de Investigación de Endocrinología, Diabetes y Nutrición, Centro Médico Nacional, IMSS, y Departamento de Radiodiagnóstico del Hospital Ángeles México, México D. F.

Correspondencia: Dr. Arturo Zárate, Hospital Ángeles México, Agrarismo 208-601, colonia Escandón, México 11800, México D.F. Tel: 5272-6211, 5588-7521. Correo electrónico: zarate@att.net.mx

Recibido: 4 de octubre de 2010. Aceptado: 16 de diciembre de 2010.

Este artículo debe citarse como: Zárate A, Hernández-Valencia, Austria E, Saucedo R, Hernández M. Diagnóstico de menopausia prematura usando la medición de la hormona anti-mülleriana circulante. Ginecol Obstet Mex 2011;79(5):303-307.

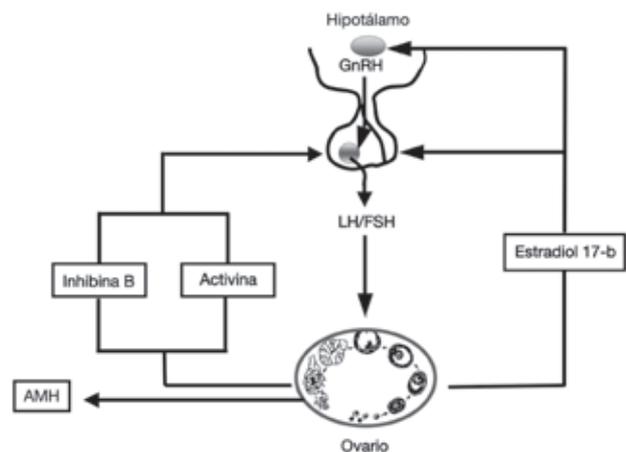
**Cuadro 1.** Cantidad de folículos ováricos primordiales en la mujer

Etapa	(n)
Fetal (semana 20)	10 M
Nacimiento	1 M
Pubertad	300 mil
Perimenopausia	100

~ 400 folículos alcanzan la ovulación en toda la edad reproductiva

**Cuadro 2.** Características principales en la transición menopáusica entre los 40 y 50 años

- Decremento del número de folículos
- Reclutamiento folicular irregular en cada ciclo menstrual
- Disminución de la inhibina B
- Elevación de la concentración de FSH
- Secreción irregular de estradiol 17-β
- Formación de un cuerpo lúteo defectuoso
- Ciclos anovulatorios frecuentes
- La amenorrea permanente marca el inicio de la menopausia



**Figura 1.** Bosquejo de la regulación hipofisaria sobre la secreción hormonal del ovario y el mecanismo de retroalimentación.

internos de los mamíferos. Este factor, ahora conocido como hormona anti-mülleriana, se encarga de inhibir, de manera ipsilateral, los conductos de Müller que dan origen en el feto femenino a las trompas, útero y tercio superior de la vagina, de tal manera que cuando está ausente se desarrolla un fenotipo femenino de los genitales internos. Esta hormona es producida por las células de Sertoli del

testículo embrionario desde las primeras semanas de gestación y simultáneamente el testículo también produce testosterona para inducir el desarrollo de los genitales de tipo masculino. Por lo tanto, en ausencia de testículo, independientemente del sexo cromosómico, el fenotipo de los genitales internos es femenino.<sup>4</sup> En los niños se encuentra hormona anti-mülleriana circulando desde la infancia, la cual persiste durante la etapa reproductiva y desaparece paulatinamente; en cambio, en las mujeres, la producción de hormona anti-mülleriana se inicia después de la pubertad en las células de la granulosa del folículo, aparentemente para regular de manera cíclica el reclutamiento y desarrollo de los folículos ováricos necesarios para alcanzar la correcta ovulación. La irremediable extinción del aparato folicular anuncia la menopausia y, por ello, descienden las concentraciones de hormona anti-mülleriana, inhibina B y estradiol, lo cual coincide con la irregularidad del ciclo menstrual y deceso reproductivo. Generalmente, la menopausia se inicia cerca de los 50 años de edad, pero de manera excepcional, cerca de 1% puede ser antes de los 40 años, por lo que se conoce como insuficiencia ovárica prematura y puede confundir el diagnóstico y su tratamiento médico; además, la etiología es abigarrada.<sup>5,6</sup> En este artículo se describe el caso de dos pacientes con insuficiencia ovárica prematura sin diagnóstico y, por lo tanto, sólo tratadas con medicación estrógeno-progestágeno para inducir sangrados menstruales.

## CASOS CLÍNICOS

Como se muestra en el Cuadro 3, se trata de dos mujeres sin antecedentes familiares relevantes, menarquia cerca de los 12 años de edad con desarrollo sexual completo y menstruaciones regulares hasta la oligomenorrea antes de los 39 años de edad, por lo cual recibieron ciclos de una combinación oral de estrógenos con progestágeno para provocar el sangrado menstrual y que mejorara la lubricación vaginal. En ambos casos se encontraron concentraciones bajas ( $\leq 4$  ng/mL) en sangre de hormona anti-mülleriana estimada con técnica de radioinmunoanálisis y estuches comerciales (DSL, Diagnostico, Beckman). Mediante una ecosonografía de alta resolución con un transductor intracavitario (Ultrasonido Siemens, 6.5 mHz) se demostró la ausencia de folículos en los ovarios, como se muestra en la Figura 2. Las pacientes fueron informadas detalladamente acerca

**Cuadro 3.** Principales características de dos pacientes con insuficiencia ovárica prematura

	Caso 1	Caso2
Edad (años)	35	37
Embarazos	0	0
Cirugía abdominal	no	no
Oligo-amenorrea (años)	3	3
Dispareunia	sí	sí
Bochornos	sí	sí
Hipotiroidismo	no	no
FSH	38	47
Estradiol 17-β	12	25
HAM	2	<2
TSH	1.5	2

Cifras normales: FSH (25-40 ng/mL); estradiol 17-β (25-100 pg/mL); HAM (≥4 ng/mL); TSH (≤4 mU/L)



**Figura 2.** Fotografía del ovario mediante ultrasonido transvaginal para demostrar la ausencia de folículos en el caso número 2.

de su diagnóstico y pronóstico, y aceptaron la medicación de estrógenos con progestágeno por vía oral para inducir menstruaciones regulares y aliviar las molestias climatéricas, incluida particularmente la dispareunia y los intensos bochornos. También se explicó que la esterilidad se podría corregir en el futuro mediante fertilización asistida y la obtención de óvulos por donación.

## DISCUSIÓN

Este informe confirma que ante la sospecha de insuficiencia ovárica prematura en mujeres con amenorrea secundaria prolongada con síntomas climatéricos, es conveniente medir en sangre la concentración de hormona anti-mülleriana seguido de un ecosonograma que revele la disminución o ausencia de folículos en los ovarios, ya que frecuentemente las cifras de FSH, estradiol e inhibina son muy variables y dificultan el diagnóstico. Existe un informe de la existencia de insuficiencia ovárica prematura en 1950 que describe 20 mujeres con amenorrea secundaria, bochornos, esterilidad y atrofia del endometrio,<sup>7</sup> pero hasta ahora la insuficiencia ovárica prematura se considera un trastorno insólito de etiología desconocida, no obstante que se han acumulado numerosas publicaciones. Se ha propuesto que pudiera resultar de un trastorno cromosómico, semejante al de otras disgenesias gonadales, en las que la migración de células germinales primordiales desde la raíz dorsal del mesenterio hacia la cresta genital es interrumpida o existe un defecto en el desarrollo de la gónada indiferenciada en la misma cresta genital.<sup>8</sup> Incluso, se llegó a pensar que podría corresponder a una “forma frustrada” de disgenesia gonadal<sup>9</sup> y con el avance del estudio genómico han aparecido otros reportes.<sup>10,11</sup> Otra explicación del mecanismo se encuentra en algún trastorno de autoinmunidad debido a la asociación con otras enfermedades de este tipo, como la de Addison, el hipotiroidismo por Hashimoto, hipoparatiroidismo, artritis reumatoide, entre otros, en los que se han encontrado anticuerpos tisulares circulantes.<sup>12</sup> En un estudio previo se describieron 27 casos de insuficiencia ovárica prematura en los que nueve tenían anticuerpos ováricos circulantes y adicionalmente dos de ellos padecían hipotiroidismo;<sup>13</sup> en otro reporte se describen dos casos de insuficiencia ovárica prematura asociados con hipotiroidismo, síndrome de Sicca y anticuerpos anti-ováricos y anti-tiroideos.<sup>14</sup> Por contraste, ninguno de los dos casos aquí reportados mostraba datos, clínicos o de laboratorio, para sospechar algún trastorno de autoinmunidad.

En la actualidad se cree que no tiene justificación realizar biopsia del ovario con fines de investigación molecular y se prefiere proceder al manejo terapéutico. Como se trata de mujeres menores de 40 años de edad, la restitución hormonal combinada de estrógeno con progestágeno debe mantenerse durante varios años para

evitar las complicaciones de la falta de estrógenos; asimismo, en algunos casos se puede ofrecer la posibilidad de embarazo mediante fertilización asistida con donación de óvulos.

## REFERENCIAS

1. Burger HG, Hale GE, Dennerstein L, Robertson DM. Cycle hormone changes during perimenopause: the key role of ovarian function. *Menopause* 2008;15:603-610.
2. Soules MR, Sherman S, Parrot E, Rebar R, et al. Executive summary: stages of reproductive aging workshop (STRAW). *Fertil Steril* 2001;76:874-878.
3. Santoro N. Mechanisms of premature ovarian failure. *Ann Endocrinol (Paris)* 2003;64:87-92.
4. Jost A, Vigier B, Prepin J, Perchellet JP. Studies on sex differentiation in mammals. *Recent Prog Hormone Res* 1973;29:1-25.
5. Maneiro PJ, Alarcón D, Canales ES, Fishbeing M, et al. Menopausia precoz como expresión de una enfermedad de tipo autoinmune. Estudio endocrino e inmunológico. *Ginec Obstet Mex* 1973;33:407-413.
6. Zarate A, Karchmer S, Gomez E, Castelazo L. Premature menopause. *Am J Obstet Gynec* 1970;106:110-114.
7. Arias AR. Deficiencia ovárica prematura. *Rev Med Chile* 1950;78:373-376.
8. Jost A. Problems of fetal endocrinology. The gonadal and hypophyseal hormones. *Prog Hormone Res* 1953;8:379-385.
9. Molina RA, Greenblatt RB, Byrd JR. Premature menopause a "form frusta" of gonadal dysgenesis. *Am J Obstet Gynec* 1968;100:1148-1150.
10. De Vos M, Devroey P, Fauser B. Primary ovarian insufficiency. *Lancet* 2010;376:911-921.
11. Federman DD. The biology of human sex differences. *N Eng J Med* 2006;354:1507-1514.
12. Vazquez AM, Kenny FM. Ovarian failure and antiovarian antibodies in association with hypothyroidism, moniliasis and Addison and Hashimoto diseases. *Obstet Gynec* 1964;89:83-91.
13. Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev* 1997;18:107-134.
14. Ayala A, Canales ES, Karchmer S, Alarcón D, Zarate A. Premature ovarian failure and hypothyroidism associated with Sicca syndrome. *Obstet Gynec* 1979;53:98-101.

## ADDENDUM

**Alfred Jost. (1916-1991)** Extraordinario investigador francés, nacido en Estrasburgo, dotado de una habilidad técnica quirúrgica y conocimiento endocrinológico que le permitieron el estudio experimental de la diferenciación sexual en la etapa fetal de los mamíferos. Contribuyó a esclarecer el mecanismo de la diferenciación sexual de los genitales internos antecedido por el desarrollo renal que pasa por tres etapas embrionarias, que se denominan

pronéfrica, mesonéfrica y metanéfrica. Del mesonefros se forma el paranefros constituido por los conductos de Wolff y los de Müller, que a su vez originan los genitales internos embrionarios. Un factor inhibidor producido en el testículo se encarga de desvanecer los conductos de Müller y la testosterona del mismo testículo induce el desarrollo de los conductos de Wolff, adquiriéndose así el fenotipo masculino. Jost efectuó con gran destreza la extirpación de un testículo en un embrión de conejo y así permitió el desarrollo de los conductos müllerianos que formaron el útero y sus trompas y la vagina superior, es decir la constitución del fenotipo femenino ipsilateral. De esta manera surgió el concepto de un factor anti-mülleriano que ahora se conoce como hormona anti-mülleriana. Indudablemente, es interesante recordar que Alfred Jost fue invitado al Congreso Latinoamericano de Ginecología y Obstetricia, en la Ciudad de México en 1956; el profesor Jost fue un conferenciante plenario para disertar sobre el mecanismo de la diferenciación sexual. Más adelante se presentó en las prestigiadas Conferencias Laurencianas efectuadas anualmente en Mont Tremblant, Canadá, para divulgar sus trascendentales investigaciones sobre endocrinología fetal.<sup>4</sup> Jost mantuvo su prolija actividad en el Colegio de Francia y en la Academia Francesa de Ciencias (Figura 3).



**Figura 3.** Retrato de Alfred Jost en el Colegio de Francia.