

## Síndrome de ovario resistente. Reporte de un caso

Fred Morgan Ortiz,\* Cuauhtémoc Meza Mendoza,\*\* Isabel Beltrán Lugo,\* Beatriz Caballero Rodríguez,\*\*\* Juan Omar Contreras Soto\*\*\*\*

Nivel de evidencia: III

### RESUMEN

A las pacientes con amenorrea primaria, infantilismo sexual y gonadotropinas hipofisarias elevadas se les diagnostica hipogonadismo hipergonadotrópico con presunta insuficiencia ovárica que puede ser secundaria a una alteración cromosómica, insuficiencia intrínseca del ovario o de los receptores para gonadotropinas, principalmente FSH (resistencia ovárica). Se comunica el caso de una paciente de 16 años de edad que acudió a la consulta de endocrinología por amenorrea primaria y falta de desarrollo de caracteres sexuales secundarios. A la exploración física completa se encontraron: talla de 1.58 m y peso de 57 kg, mamas con desarrollo incipiente (Tanner I), escaso vello púbico y axilar (Tanner I). El ultrasonido reportó útero y ovarios pequeños. Los estudios de laboratorio reportaron concentraciones prepúberes elevadas de FSH y LH, estradiol y testosterona, prolactina, TSH, T3 y T4 normales. Cariotipo femenino normal. La laparoscopia diagnóstica reportó dos cintillas ováricas; la biopsia abundantes folículos primordiales y estroma fusocelular, sin evidencia de folículos primarios y antrales, lo que integra el diagnóstico de síndrome de ovario resistente.

**Palabras clave:** hipogonadismo hipergonadotrópico, resistencia ovárica, amenorrea primaria.

### ABSTRACT

Patients with primary amenorrhea, sexual infantilism and elevated pituitary gonadotropins are frequently diagnosed with hypogonadism hypergonadotropic and suspected ovarian failure, secondary to a chromosomal abnormality, intrinsic ovarian failure or altered receptors for gonadotropins, mainly FSH (ovarian resistance). We report the case of a 16-year-old, admitted to the endocrinology clinic for primary amenorrhea and lack of development of secondary sexual characteristics. A complete physical examination revealed: height of 1.58 m and 57 kg weight, with incipient breasts (Tanner I), sparse pubic and axillary hair (Tanner I). The ultrasound reported small uterus and ovaries. Laboratory studies reported high levels of FSH and LH, estradiol and testosterone levels before puberty, prolactin, TSH, T3 and T4 normal. Normal female karyotype. Diagnostic laparoscopy was performed which showed two ovarian slips; biopsy was taken and reported both abundant primordial follicles and spindle cell stroma without evidence of primary and antral follicles, which integrates the diagnosis of resistant ovary syndrome.

**Key words:** hypergonadotropic hypogonadism, ovarian resistance, primary amenorrhea.

### RÉSUMÉ

Chez les patients avec une aménorrhée primaire, infantilisme sexuel et gonadotrophines hypophysaires sont élevées fréquemment diagnostiquées souffrant d'insuffisance ovarienne hypogonadisme soupçonné hypergonadotrope peut être secondaire à une anomalie chromosomique, une insuffisance ovarienne ou des récepteurs intrinsèques pour les gonadotrophines, principalement la FSH (la résistance de l'ovaire). Nous rapportons le cas d'un 16 ans qui a assisté à l'endocrinologie de la aménorrhée primaire et sous-développé des caractères sexuels secondaires. Un examen physique complet sont: hauteur de 1,58 m et poids 57 kg, seins peu développés (Tanner I), du pubis clairsemée et pilosité axillaire (Tanner I). L'échographie rapporté petit utérus et les ovaires. Des études en laboratoire ont rapporté des concentrations élevées d'prépubères LH et FSH, estradiol et de testostérone, la prolactine, TSH, T3 et T4 normaux. Normal caryotype femelle. Ovarien coelioscopie diagnostique rapporté deux voies; une biopsie abondants follicules primordiaux et la broche stromale sans preuve de follicules antraux et primaire, qui comprend le diagnostic du syndrome des ovaires résistant.

**Mots-clés:** hypogonadisme, hypergonadotrope, de l'ovaire de résistance, une aménorrhée primaire

### RESUMO

Em pacientes com amenorreia primária, infantilismo sexual e gonadotrofinas hipofisárias são elevados frequentemente diagnosticado com suspeita de falência ovariana hipogonadismo hipergonadotrófico pode ser secundário a uma anomalia cromossómica, falência ovariana ou receptores intrínseco para gonadotrofinas, principalmente FSH (resistência de ovário). Um caso de um 16-year-old que participou da endocrinologia de amenorreia primária e subdesenvolvidos características sexuais secundárias. Um exame físico completo foram: altura de 1,58 m e peso 57 kg, seios pouco desenvolvidos (Tanner I), púbica esparsos e pelos axilares (Tanner I). O ultrassom relatou útero pequeno e ovários. Estudos laboratoriais relataram concentrações elevadas de pré-púberes de LH e FSH, estradiol e testosterona, prolactina, TSH, T3 e T4 normal. Cariótipo feminino normal. Ovário laparoscopia diagnóstica relatou dois tratos; biópsia abundantes folículos primordiais e do eixo do estroma, sem evidências de folículos antrais e primário, que inclui o diagnóstico da síndrome dos ovários resistentes.

**Palavras-chave:** hipogonadismo hipergonadotrófico, ovário resistência, amenorreia primária.

**E**l síndrome de ovario resistente es una causa rara de hipogonadismo hipergonadotrópico. La falta de respuesta ovárica a la estimulación trópica de las gonadotropinas puede detener la maduración de los folículos ováricos; también puede originar falta de retroalimentación negativa gonadal y concentraciones elevadas circulantes de hormona folículo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH).<sup>1</sup> La prevalencia se desconoce; su origen es sólo una hipótesis y su existencia como padecimiento independiente de la insuficiencia ovárica prematura es motivo de controversia, debido a que la insuficiencia ovárica prematura puede iniciarse antes o después de la menarquia.<sup>2</sup> La existencia del síndrome de resistencia ovárica como un padecimiento distinto ha sido recientemente debatida. Liu y colaboradores sugieren que el síndrome de resistencia del ovario podría ser “una de los primeras etapas en el curso natural de la insuficiencia ovárica prematura”.<sup>3</sup>

El diagnóstico de síndrome de ovario resistente es muy raro. Su frecuencia estimada es de 1% en pacientes menores de 40 años de edad y de 0.1% en menores de 30 años de edad.<sup>2</sup> En 1969, Georgeanna Seeger Jones y De Moraes-Ruehsen describieron, por primera vez, el síndrome cuando estudiaron tres pacientes con amenorrea primaria y gonadotropinas elevadas. Lo reportaron como síndrome de ovario resistente a las gonadotropinas.<sup>4</sup> Las biopsias de ovario de las pacientes estudiadas por Jones y De Moraes-Ruehsen mostraban folículos primordiales y en algunos casos antrales, sin otros signos de madurez. Los autores sugirieron que estas pacientes eran sensibles

a las gonadotropinas, pero que el tejido ovárico era “resistente” y apropiadamente acuñaron el término de “ovario resistente”. La primera de las tres pacientes estudiadas por Jones y De Moraes-Ruehsen fue la señorita Savage, de ahí el epónimo de *síndrome de Savage*. En este síndrome, las pacientes acuden al médico por amenorrea y la mayoría tiene un desarrollo incipiente de caracteres sexuales secundarios (telarca y pubarca en grado I de la escala de Tanner), cariotipo normal, ausencia de enfermedad autoinmune y concentraciones elevadas de gonadotropinas, aunque se observan folículos ováricos en la biopsia.<sup>2,4,5</sup> Los folículos son insensibles a la estimulación hormonal, a diferencia de lo que sucede con el agotamiento prematuro de los folículos en una alteración más común: insuficiencia ovárica prematura. Ésta puede ocurrir antes o después de la menarquia, aunque con mayor frecuencia existe el antecedente de ciclos menstruales regulares que desaparecen antes de los 40 años de edad.

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 16 años de edad, que acudió al servicio de Endocrinología para valoración inicial por amenorrea primaria e infantilismo sexual. Sin antecedentes de cambios en su peso o problemas de alimentación, ejercicio vigoroso, galactorrea, anosmia, cefalea, trastornos visuales o intolerancia al frío. Tenía como antecedentes de importancia una cirugía de conducto lagrimal a los 10 meses de edad y amigdalectomía a la edad de 13 años.

Tuvo una infancia normal pero con ausencia de evolución a la pubertad. No se había realizado previamente ningún examen ginecológico. Todos sus familiares de primer grado tuvieron desarrollo normal de la talla hasta la pubertad. A la exploración física se encontraron: talla de 1.58 m y peso de 57 kg. Su desarrollo mamario y del vello púbico y axilar se encontraban en grado I de la escala de Tanner (Figura 1). Los genitales externos mostraban un aspecto infantil, con himen intacto, que no permitió la exploración vaginal armada (Figura 2). A la exploración rectal se encontró una estructura palpable en la línea media que podía corresponder al útero.

Los estudios de laboratorio iniciales incluyeron: cuantificación de FSH (con un resultado de 53.87 mUI/mL, cuantificación de LH [13.96 mUI/mL] y prolactina [5.88 ng/mL]. Los exámenes de laboratorio adicionales incluyeron: cuantificación de estradiol y progesterona

\* Departamento de Ginecología y Obstetricia.

\*\* Departamento de Endocrinología.

\*\*\* Jefatura de Anatomía Patológica.

\*\*\*\* Residente de tercer año de Ginecología y Obstetricia.

Coordinación Universitaria del Hospital Civil de Culiacán. Universidad Autónoma de Sinaloa.

Correspondencia: Dr. Fred Morgan Ortiz. Eustaquio Buelna 91, colonia Gabriel Leyva, Culiacán 80030, Sinaloa, México. Correo electrónico: fmorganortiz@hotmail.com

Recibido: 7 de febrero de 2011. Aceptado: 28 de abril de 2011.

Este artículo debe citarse como: Morgan-Ortiz F, Meza-Mendoza C, Beltrán-Lugo I, Caballero-Rodríguez B, Contreras-Soto JO. Síndrome de ovario resistente. Reporte de un caso. Ginecol Obstet Mex 2011;79(7):436-440.



Figura 1. Desarrollo mamario incipiente (Tanner I)



Figura 2. Escaso vello púbico. Vulva y vagina hipoestrogenizadas (Tanner I)

que se encontraron en concentraciones prepuberales ( $<20$  pg/mL y  $0.5$  ng/dL, respectivamente). La concentración de testosterona fue de  $0.1$  ng/mL. Las concentraciones de androstenediona, sulfato de dehidroepiandrosterona y 17-OH progesterona fueron normales.

Los resultados de los estudios de tiroides y la química sanguínea completa incluidos colesterol, calcio y fósforo fueron normales. La ecografía abdominal mostró una vagina normal, con útero de  $4.1 \times 2.1 \times 2.5$  cm, sin lograrse observar los ovarios. Los estudios de imagen de cráneo no revelaron ninguna anormalidad.

El análisis cromosómico mostró un cariotipo normal 46 XX, sin evidencia de mosaicismo. Los estudios para

determinar autoinmunidad no mostraron anticuerpos antitiroideos o antinucleares. Se realizó una laparoscopia diagnóstica. A la exploración bajo anestesia se encontró un himen intacto y vagina de longitud normal. En la laparoscopia se encontraron gónadas pequeñas bilaterales en forma de cintillas de  $1 \times 0.5$  cm aproximadamente, trompas de Falopio de longitud y morfología normales y útero de tamaño y morfología normales (Figuras 3, 4 y 5). Se tomaron biopsias de ambas gónadas, en las que se observaron abundantes folículos primordiales y estroma fusocelular, sin folículos primarios (Figura 6).



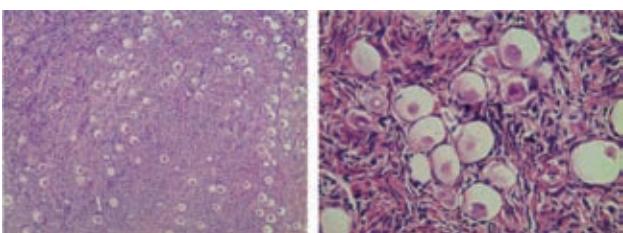
Figura 3. Útero de aspecto normal con ambas salpinges de longitud y morfología normales



Figura 4. Ovario izquierdo en forma de cintilla con dimensiones de  $1.0 \times 0.5$  cm del que se tomó biopsia



**Figura 5.** Ovario derecho en forma de cintilla con dimensiones de 1.0 x 0.5 cm del que se tomó biopsia



**Figura 6.** Imágenes de la biopsia ovárica en las que se observan abundantes folículos primordiales y estroma fusocelular y ausencia de folículos primarios (Hematoxilina-eosina, 40x)

Después de los estudios diagnósticos, se le indicó a la paciente terapia hormonal secuencial (estrógeno-progestágeno) que indujo sangrado por supresión al término del ciclo de terapia hormonal. Ésta se mantuvo durante todo su seguimiento.

Después del inicio de la terapia hormonal comenzó la telarquia y pubarquia con mamas de grado IV y vello púbico de grado III de la escala de Tanner.

El sangrado por supresión era de características normales, con intervalos de 30 días y duración aproximada de siete días.

La resonancia magnética de cráneo se reportó normal, sin evidencia de adenoma. A la paciente se le informó del posible potencial de reproducción con ovocitos de donadores y fecundación *in vitro*. La paciente continúa en tratamiento con anticonceptivos orales y alendronato

por osteopenia severa. Se le ofreció seguimiento con estudios de imagen y densitometría ósea con rayos X de energía dual en forma periódica para evaluar el riesgo de osteoporosis.

## DISCUSIÓN

Después del reporte de Seeger Jones y De Moraes-Ruehsen en 1969, Van Campenhout y colaboradores estudiaron a una paciente de 26 años de edad con amenorrea primaria, hipoplasia uterina y caracteres sexuales secundarios inmaduros. A la paciente se le diagnosticó síndrome de ovario resistente.<sup>6</sup> Estos autores propusieron una estricta definición para este síndrome y establecieron que sólo se puede diagnosticar si se cumplen los siguientes tres criterios: 1) hipersecreción de gonadotropinas, 2) folículos ováricos histológicamente normales en las biopsias de ovario y 3) respuesta disminuida de estos ovarios a la estimulación exógena con gonadotropinas menopáusicas humanas o con gonadotropina pituitaria (la estimulación masiva puede producir una respuesta). En la paciente de 16 años que aquí se reporta, se presentaron los dos primeros criterios, sólo faltó realizar la estimulación con gonadotropinas exógenas para evaluar la respuesta ovárica.

El origen de este síndrome se desconoce. La mayor parte de las teorías aceptadas apunta hacia defectos en los receptores de las gonadotropinas (FSH o LH) en el ovario.<sup>7,8</sup> Esto puede deberse a la ausencia de receptores en los folículos o a receptores defectuosos con mutaciones puntuales raras, traslocaciones o alteraciones posreceptor con complejos hormona-receptor inadecuadamente estimulados.<sup>8</sup> Otras explicaciones incluyen gonadotropinas defectuosas, con moléculas anormales de FSH o LH.<sup>9</sup>

Otros autores han propuesto que el síndrome de ovario resistente puede ser causado por una alteración en el sistema del segundo mensajero, que produce una señal defectuosa no relacionada con una anomalía estructural de la gonadotropina o de su receptor.<sup>1</sup> También se propone un mecanismo de autoinmunidad subclínico, con anticuerpos circulantes dirigidos contra las moléculas de FSH, LH o sus receptores.<sup>2</sup>

Los defectos en la molécula de gonadotropina o su receptor son críticos. Las mutaciones en el receptor de FSH pueden llevar a hipogonadismo hipergonadotrópico con insuficiencia ovárica primaria, porque el receptor de la FSH es necesario para el crecimiento del folículo, la

formación de estrógenos y la maduración del ovocito. Cuando un ovario es resistente o no puede utilizar la FSH circulante, puede ocasionar un retraso de la pubertad e infertilidad posterior.<sup>10</sup> Para el caso de las mutaciones del receptor de LH, las alteraciones fenotípicas son menos pronunciadas, pero la foliculogénesis es defectuosa y se manifiesta con anovulación, fase lútea ausente, feminización tardía o incompleta en la pubertad; puede haber amenorrea e infertilidad.<sup>11</sup>

En un estudio que incluyó a 75 pacientes con hipogonadismo hipergonadotrópico, amenorrea (80% primaria) y cariotipo normal, se encontró que 22 pacientes tenían una mutación puntual en el exón 7 del receptor para FSH.<sup>1,12</sup> Estas pacientes mostraban un patrón de herencia mendeliana recesiva. Los caracteres sexuales secundarios mostraban variaciones, por lo general la talla era menor que en las pacientes sin la mutación puntual.

Si en la ecografía transvaginal o en las biopsias de ovario se detectan folículos, ello sugiere que hay actividad residual del receptor. Por esto se propone que todas las pacientes con síndrome de ovario resistente deben ser estudiadas para localizar alguna mutación en el gen del receptor de FSH. Aunque estos hallazgos no pudieron ser reproducidos por otro autor en Estados Unidos.<sup>13</sup> En el caso de que no exista mutación, la alteración probablemente sea posreceptor, lo que involucra la transducción de señales.

Existe un caso reportado de hiperprolactinemia asintomática en una paciente con síndrome de ovario resistente pero su asociación no está claramente establecida. Los autores proponen que las pacientes pueden tener un adenoma pituitario pequeño, que no es detectable por los estudios de imagen actuales. Hay reportes de producción ectópica de prolactina en casos de carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, gonadoblastoma o en la pared de un teratoma ovárico o quiste dermoide.<sup>14</sup> Otra alternativa es una variante de la molécula de prolactina que es biológicamente inactiva pero inmunorreactiva. Como en otros casos de hipogonadismo hipergonadotrópico, se recomienda la terapia hormonal (estrógeno y progestágeno) si la paciente tiene el útero intacto, como la del caso que aquí se reporta, para la inducción de la pubertad y sangrado menstrual, crecimiento del esqueleto y para prevenir la disminución de la densidad mineral ósea. Esta última debe evaluarse periódicamente. El tratamiento adicional con bisfosfonatos

puede ser necesario para reducir al mínimo la pérdida de la densidad ósea.

## REFERENCIAS

1. Aittomaki K, Lucena JLD, Pakarinen P, Sistonen P, et al. Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. *Cell* 1995;82:959-967.
2. Meskhi A, Seif MW. Premature ovarian failure. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006;18:418-426.
3. Liu JY, Gromoll J, Cedars MI, La Barbera AR. Identification of allelic variants in the follicle stimulating hormone receptor gene of females with and without hypergonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril* 1998;70:326-331.
4. Jones GS, De Moraes-Ruehsen M. A new syndrome of amenorrhea in association with hypergonadotropins and apparently normal ovarian follicular apparatus. *Am J Obstet Gynecol* 1969;104:597-600.
5. Katz S, Marshall J, Khorram O. An unusual case of ovarian resistance syndrome. *Obstet Gynecol* 2003;101:1078-1082.
6. Van Campenhout J, Vauclair R, Maraghi K. Gonadotropin-resistant ovaries in primary amenorrhea. *Obstet Gynecol* 1972;40:6-12.
7. Talbert LM, Raj MHG, Hammond MG, Greer T. Endocrine and immunologic studies in a patient with resistant ovary syndrome. *Fertil Steril* 1984;42:741-744.
8. Touraine P, Beau I, Gougeon A, Meduri G, Desroches A, Pichard C, et al. New Natural Inactivating Mutations of the Follicle-Stimulating Hormone Receptor: Correlations between Receptor Function and Phenotype. *Molecular Endocrinology* 1999;13:1844-1854.
9. Layman LC. Mutations in human gonadotropin genes and their physiologic significance in puberty and reproduction. *Fertil Steril* 1999;71:201-218.
10. Layman LC, Lee EJ, Peak DB, Nammoum AB, Vu KV, van Lingen BL. Brief report: Delayed puberty and hypogonadism caused by mutations in the follicle-stimulating hormone (beta)-subunit gene. *N Engl J Med* 1997;337:607-611.
11. Latronico AC, Anasti J, Arnhold IJP, Rapaport R, Mendonca BB, Bloise W, et al. Testicular and ovarian resistance to luteinizing hormone caused by inactivating mutations of the luteinizing hormone-receptor gene. *N Engl J Med* 1996;334:507-512.
12. Aittomaki K, Herva R, Stenman UH, Juntunen K, Ylostalo P, Hovatta O, et al. Clinical features of primary ovarian failure caused by a point mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3722-3726.
13. Layman LC, Amde S, Cohen DP, Jin M, Xie J. The Finnish follicle stimulating hormone receptor (FSHR) gene mutation in women with 46, XX ovarian failure is rare in the United States. *Fertil Steril* 1998;69:300-302.
14. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical gynecologic endocrinology and infertility, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:421-486.