

Artículos de Revisión

Gestación en paciente con insuficiencia ovárica primaria secundaria a mosaicismo de Síndrome de Turner

Ana Cristina Ruiz P.¹, María Victoria Rodríguez G.², Cristina Tejada L.¹, Juana Hernández H.², Carmina Salvador B.², Patricia Francia G.².

¹ Residente Obstetricia y Ginecología.

² Adjunto Obstetricia y Ginecología.

Servicio Obstetricia y Ginecología. Hospital San Pedro. Logroño. La Rioja. España

Correspondencia:

Ana Cristina Ruiz Peña

Hospital San Pedro. C/Piqueras 98 26006 Logroño (La Rioja)

e-mail: anaruiz1919@gmail.com

RESUMEN

La Insuficiencia Ovárica Primaria se define por una amenorrea secundaria de al menos cuatro meses de duración, deficiencia de esteroides sexuales (estradiol) y altas concentraciones séricas de hormona folículoestimulante (FSH) con al menos un mes de diferencia entre estas determinaciones, en mujeres menores de 40 años. Es una causa insidiosa de infertilidad pero en algunas ocasiones es transitoria y permite una gestación espontánea.

El Síndrome de Turner es un trastorno genético caracterizado por la pérdida o anomalías estructurales de un cromosoma X y que afecta a 1 de cada 2.500 mujeres nacidas vivas. Las manifestaciones clínicas varían entre pacientes, pero generalmente se relaciona con talla baja, coartación aórtica, disgenesia gonadal e insuficiencia ovárica primaria. Las técnicas de reproducción asistida como la criopreservación de ovocitos y de tejido ovárico, la maduración in vitro o la donación de ovocitos ofrecen opciones reproductivas en aquellos casos en los que no se produzca un embarazo espontáneo.

Palabras clave: Síndrome de Turner; insuficiencia ovárica primaria; terapia hormonal sustitutiva; fertilidad.

ABSTRACT

Primary Ovarian Insufficiency is considered a secondary amenorrhea of at least four months duration, sex steroid deficiency (estradiol) and high serum concentrations of follicle stimulating hormone (FSH) with at least one month difference between these determinations, in women under 40 years. It is an insidious cause of infertility but sometimes it is transient and allows a spontaneous pregnancy.

Turner syndrome is a genetic disorder characterized by the loss or structural abnormalities of an X chromosome that affects 1 in 2,500 women born alive. Clinical manifestations vary among patients, but it is usually associated with short stature, aortic coarctation, gonadal dysgenesis, and primary ovarian failure. Assisted reproduction techniques such as cryopreservation of oocytes and ovarian tissue, in vitro maturation or oocyte donation offer reproductive options in those cases in which there is no spontaneous pregnancy.

Key words: Turner's syndrome; primary ovarian insufficiency; hormone replacement therapy; fertility.

INTRODUCCIÓN

Insuficiencia Ovárica Primaria

Insuficiencia Ovárica Primaria (IOP) sustituye en la actualidad al término Fallo Ovárico Precoz (FOP) que es el que se había utilizado en los últimos años para definir una amenorrea secundaria que se presenta antes de los 40 años y que conlleva hipoestrogenismo, problemas de fertilidad y las consecuencias de la menopausia prematura (osteoporosis, enfermedad cardiovascular y trastornos neurovegetativos). Se presenta agotamiento folicular, por dotación insuficiente de folículos o destrucción acelerada de los ovocitos (1). Cursa con deficiencia de esteroides sexuales (estradiol) y altas concentraciones séricas de hormona folículoestimulante (FSH).

El 90% son idiopáticas predominando las secundarias a causas genéticas, autoinmunes y las iatrogénicas (Figura 1). Entre las causas genéticas, son frecuentes las deleciones Xq y Xp, las translocaciones, las aberraciones numéricas (47,XXX, 45,X0) o las premutaciones de X frágil. Entre las enfermedades autoinmunes son de importancia la insuficiencia poliglandular tipo I y II. Las causas iatrogénicas pueden ser quirúrgicas o secundarias al tratamiento oncológico ya que la quimioterapia y radioterapia pueden destruir las células germinales (2).

En el manejo de la insuficiencia ovárica primaria, una vez determinada la causa, se sugiere el uso de terapia estrogénica y realizar prevención y manejo de la osteoporosis y de la enfermedad cardiovascular. Con relación a la infertilidad, se está realizando criopreservación de embriones y ovocitos para autodonación, así como criopreservación de tejido ovárico cortical para autotrasplante posterior (3). Los agonistas de GnRH podrían proteger los ovarios en casos de quimioterapia.

Para el diagnóstico de insuficiencia ovárica primaria necesitamos conocer:

- Niveles de FSH y estradiol
- Pruebas de función tiroidea, glucosa en ayunas, electrolitos y creatinina
- A veces, estudios genéticos

La insuficiencia ovárica primaria se sospecha en las mujeres menores de 40 años con infertilidad de causa desconocida, alteraciones menstruales como amenorrea secundaria o síntomas de deficiencia de estrógenos. Debe realizarse primeramente una prueba para descartar embarazo. En un segundo tiempo, se evalúan los niveles séricos de FSH y estradiol semanalmente durante 2 a 4 semanas: si los niveles de FSH son altos (> 20-30 mIU/mL) y los

de estradiol bajos (< 20 pg/mL), se confirma una insuficiencia ovárica. Entonces se realizan más estudios según la causa sospechada.

En algunos casos, a pesar de descartar previamente gestación, hiperprolactinemia o trastornos tiroideos, si la analítica sanguínea no aporta la información necesaria (FSH y LH altas y estradiol bajo), es preciso administrar estrógenos y progestágenos a la paciente en amenorrea. Si menstrúa, se diagnostica insuficiencia ovárica primaria.

Síndrome de Turner

El Síndrome de Turner (45 X0) es una alteración genética provocada por la ausencia total o parcial de un cromosoma X, causando un espectro clínico variable desde falta de desarrollo de caracteres sexuales, aspecto infantil y esterilidad hasta déficit intelectual u otras alteraciones estructurales. La ausencia del cromosoma Y determina el sexo femenino (4, 5).

Etiológicamente viene determinado por no disyunción meiótica, haploinsuficiencia de genes y mecanismos de imprinting.

Afecta a 1 de cada 2.500 mujeres nacidas vivas aunque en la actualidad se conoce que los fetos 45X suponen un 2% de las concepciones, siendo un 99% abortos espontáneos y un 1% aquellas que sobrevivirían. De hecho, el ST está implicado en un 10% de las pérdidas gestacionales acaecidas durante el primer trimestre (6).

Es posible realizar un diagnóstico prenatal mediante un cribado bioquímico y la ecografía. Como principales alteraciones estructurales que se pueden considerar marcadores ecográficos para su diagnóstico de sospecha prenatal son (7): translucencia nuchal >3 mm, hígroma quístico (tumoración nuchal asimétrica y multiseptada), hidrops fetal, cardiopatías congénitas (coartación de aorta y ventrículo izquierdo hipoplásico) y hueso nasal <2,5 mm.

Son características además las malformaciones craneofaciales, esqueléticas, cardíacas y nefrourológicas. También alteraciones en el volumen de líquido amniótico, retraso de crecimiento intrauterino y alteraciones de los vasos linfáticos (aumento del pliegue nuchal, hidrops fetal, y el hígroma quístico) (4,5).

El espectro clínico es muy variable aunque el conjunto confiere un fenotipo común. Aquellas pacientes con ST clásico presentan fenotipos más notorios desde el nacimiento, lo que facilita el

diagnóstico prenatal o neonatal. Los mosaicismos pueden pasar desapercibidos (5, 6).

Suelen presentar talla baja y disgenesia gonadal e insuficiencia ovárica primaria (hipogonadismo hipergonadotropo e infertilidad). Existe también relación con trastornos neurosensoriales, alteraciones del aprendizaje y del perfil cognitivo-psicosocial (8, 9, 10).

A nivel facial se describe la "facies de esfinge", hipomímica y con expresión melancólica, epicanto, ptosis y estrabismo. El paladar es ojival, y junto a la coexistencia con micrognatia, condiciona las dificultades en la alimentación y el fallo de medro que presentan estas pacientes fundamentalmente en los primeros años de vida. Los pabellones auriculares son grandes, de baja implantación y retrovertidos. El cuello es corto (hipoplasia de vértebras cervicales) con piel redundante formando el pterigium colli (7, 8, 9). Es típico el linfedema distal, el cabello de implantación baja, mamilas separadas, uñas displásicas y la luxación congénita de cadera.

Tienen predisposición por procesos neoplásicos, sobre todo aquellas con restos de cromosoma Y, donde el riesgo acumulado de gonadoblastoma es de un 7,9% a los 25 años. También tumores del sistema nervioso central (meningiomas), de vejiga y de útero (Figura 2).

Otras patologías observadas son trastornos endocrinos, siendo muy frecuente la diabetes mellitus tipo 1 y 2, enfermedades autoinmunes como la artritis, y anomalías cardiovasculares como la dilatación de la raíz de la aorta, coartación de aorta, la hipertensión, síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico y la válvula aórtica bicúspide. Esto confiere un aumento del riesgo de disección aórtica, lo que constituye la principal causa de muerte (10).

El diagnóstico definitivo se realiza mediante cariotipo y puede ser o prenatal (amniocentesis) o postnatal. Es conveniente descartar T18, T13, T21, Sd. Roberts o Noonan, infecciones TORCH, parvovirus B19, isoimmunizaciones o diabetes gestacional (6).

El tratamiento es sintomático y consiste en un manejo hormonal incluyendo la administración de hormona de crecimiento, que es efectiva para mejorar el crecimiento y la estatura final con un incremento de 7.2 cm en altura de promedio. Es primordial una terapia hormonal sustitutiva (THS) en el momento adecuado también para garantizar una adecuada feminización y adaptación social, mejorar la función cognitiva y evitar el síndrome metabólico derivado de

la insuficiencia ovárica primaria de estas pacientes. Las terapias endocrinas pueden añadir estrógenos y progesterona a la hormona de crecimiento para promover el desarrollo puberal y crecimiento, aunque la edad de inicio de éste aún se encuentra en debate (8, 10).

La fertilidad es muy baja en el Síndrome de Turner es muy baja observándose gestaciones espontáneas en el 5% de las pacientes, siendo ésta tasa algo mayor en los mosaicismos.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente de 34 años en estudio en las consultas de ginecología por amenorrea secundaria de 8 meses de evolución y deseo gestacional. Se realiza estudio básico detectándose unos ovarios de aspecto ecográfico atróficos (1 ó 2 folículos antrales) y unos resultados analíticos con FSH 30 mU/mL, HAM 0,1 ng/mL, LH 42 UI/L y estradiol 15 pg/mL. Ante la sospecha de insuficiencia ovárica primaria, se solicita estudio genético confirmándose un cariotipo femenino portador en mosaico de una monosomía del cromosoma X (Síndrome de Turner) con un cromosoma marcador extra de origen desconocido, en el 30% de las células estudiadas. El otro 70% de las metafases presenta cariotipo femenino normal. Fórmula: 46,X,+mar[15]/46,XX[35].

En el caso de nuestra paciente, a pesar de ser un mosaicismo de Síndrome de Turner, su reserva ovárica en el momento del diagnóstico era mínima por lo que un embarazo espontáneo o la estimulación de sus propios folículos era prácticamente imposible. Tras este diagnóstico, se le explica a la paciente las diferentes opciones reproductivas:

-Ovodonación+FIV (semen de donante o semen de pareja).

-THS hasta los 45 años, si no desea gestación.

-FIV+DGP (denegada en sesión clínica por baja reserva ovárica).

Finalmente, nuestra paciente logra gestación mediante ovodonación y semen de pareja. El embarazo transcurre con normalidad, con algún control ecográfico más por ectasia piélica fetal. Parto instrumental tipo fórceps Kielland sin incidencias.

DISCUSIÓN

La presentación clásica del Síndrome de Turner incluye la baja talla y el desarrollo puberal tardío.

Además encontramos otras características fenotípicas que incluyen el edema distal, pterigium colli, cúbito valgo, displasia ungueal y fascias de esfinge así como otras anomalías cardíacas, esqueléticas o nefrourológicas.

Aproximadamente el 45% de los pacientes presentan un Síndrome de Turner con línea celular 45XX pura. Los mosaicismos pueden incluir líneas celulares (sin Y): 46X, i(Xq) 46,XX, 47,XXX o bien líneas celulares que contengan Y (46,XY) en las que podemos encontrar gónadas disgenéticas intraabdominales o incluso testes intraabdominales (14), aunque existen pacientes con líneas celulares con presencia de Y sin signos de masculinización (predispuestas a desarrollar tumores de la célula de la granulosa) (15).

Resulta complicado definir fenotípicamente los mosaicismos de Síndrome de Turner ya que las alteraciones suelen ser más leves que en los síndromes puros. Normalmente estas pacientes tienen más opciones de experimentar un desarrollo puberal normal, ciclos menstruales regulares y gestaciones espontáneas que las pacientes con Síndrome de Turner puro, siendo aún así sus tasas de insuficiencia ovárica primaria y de abortos de repetición altas.

Son estas las razones que nos conducen a indicar a estas pacientes una preservación de su fertilidad. En el caso de nuestra paciente el diagnóstico fue tardío por lo que esta no fue una opción para ella. Si lo hubiéramos detectado antes, se podría haber ofrecido una criopreservación de ovocitos; siendo ésta la opción más aceptable para estas pacientes según múltiples autores (11).

Según Borgstrom et al (12) concluyeron que es más frecuente encontrar folículos funcionantes y mayor actividad ovárica en las pacientes con mosaicismos que en las pacientes con Síndrome de Turner puro, ya que estas presentan niveles inferiores de FSH y niveles mayores de la hormona antimülleriana (HAM). Esto hace posible la conservación de ovocitos viables y tejido funcional propio de la paciente.

A estas pacientes deberían ofrecerles el diagnóstico genético preimplantacional (DGP) a la hora de utilizar sus propios ovocitos, ya que encontramos un aumento en el riesgo de anomalías cromosómicas en sus fetos (13).

En el caso de que esto no sea posible, se recurre cada vez más a Técnicas de Reproducción Asistida (TRA), que implican la donación de ovocitos, la fecundación in vitro con transferencia embrionaria

(FIV-TE) y la criopreservación tanto de ovocitos como de tejido ovárico (3).

En nuestro caso el diagnóstico fue tardío: la reserva ovárica de la paciente era tan baja que ya no era posible criopreservar. Durante su adolescencia no hubo ningún hallazgo que hiciera pensar que la paciente podía presentar insuficiencia ovárica primaria, puesto que su desarrollo puberal y su menarquia ocurrió a una edad similar al del resto de mujeres. Además, la paciente era fenotípicamente normal, asintomática y sin ningún problema de salud hasta que a los 34 años debuta con amenorrea secundaria y consulta por deseo gestacional.

El diagnóstico se retrasa al no haber antes deseo gestacional ni alteraciones menstruales por lo que la paciente no consultó y no se llevó a cabo un estudio completo precoz con el que quizá se hubiese diagnosticado antes el mosaicismo de Síndrome de Turner, siendo posible en ese momento un embarazo espontáneo o la estimulación de sus propios ovocitos si hubiese tenido una Hormona Antimülleriana más elevada. Tras este diagnóstico, se le explica a la paciente las diferentes opciones reproductivas:

-THS hasta los 45 años si no desea gestación.

-FIV+DGP (denegada en sesión clínica por IOP con una HAM < 0,1).

-Ovodonación+FIV (semen de donante o semen de pareja); fue el tratamiento por el que optó la paciente, consiguiendo gestación en su primera transferencia, con un curso gestacional normal y un parto a término.

CONCLUSIONES

El Síndrome de Turner es un trastorno genético caracterizado por la pérdida o anomalías estructurales de un cromosoma X y que afecta a 1 de cada 2.500 mujeres nacidas vivas. Las manifestaciones clínicas varían entre pacientes, pero generalmente se relaciona con talla baja, coartación aórtica, disgenesia gonadal e insuficiencia ovárica primaria.

El diagnóstico temprano del Síndrome de Turner en mosaico, permite la preservación de ovocitos previa al debut de insuficiencia ovárica primaria.

Las técnicas de reproducción asistida existentes ofrecen opciones en aquellos casos en los

que no se produzca un embarazo espontáneo como pueden ser la criopreservación de ovocitos y tejido ovárico, la fecundación in vitro o la donación de ovocitos y el diagnóstico genético preimplantacional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Janse F, Knauff EA, Niermeijer MF, Eijkemans MJ, Laven JS, Lambalk CB, Fauser BC, Goverde AJ. Similar phenotype characteristics comparing familial and sporadic premature ovarian failure. *Menopause*. 2010 Jul;17(4):758-65.
2. Kokcu A. Premature ovarian failure from current perspective. *Gynecol Endocrinol*. 2010; 26(8):555-62.
3. Murray A, Schoemaker MJ, et al. Population-based estimates of & the prevalence of FMR1 expansion mutations in women with early menopause and primary ovarian insufficiency. *Genet Med*. 2014; 16:19–24.
4. Lim HH, Kil HR, Koo SH. Incidence, puberty, and fertility in 45,X/47,XXX mosaicism: Report of a patient and a literature review. *Am J Med Genet Part A*. 2017; 9999:1–4.
5. Sahinturk, S., Ozemri Sag, S., Ture, M., Gorukmez, O., Topak, A., Yakut, T., & Gulden, T. A fertile patient with 45X/47XXX mosaicism. *Genetic Counseling*. 2015; 26, 29–34.
6. AEP. Síndrome de Turner: una guía para familias. Disponible en: www.turner-syndrome-us.org
7. Hjerrild BE, Havmand K. Turner syndrome and clinical treatment. *British Medical Bul*. 2008;86:77-93.
8. Calcaterra V, Larizza D, De Giuseppe R, De Liso F, Klersy C, Albertini R, Pozzebon I, Princis MP, Montalbano C, Madè A, Cena H. Diet and Lifestyle Role in Homocysteine Metabolism in Turner's Syndrome. *Med Princ Pract*. 2018 Oct 2.
9. Wasserman H1, Backeljauw PF1, Khoury JC2, Kalkwarf HJ3, Gordon CM1,4. Bone fragility in Turner syndrome: Fracture prevalence and risk factors determined by a national patient survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018 Jul;89(1):46-55.
10. Reinehr T1, Lindberg A2, Toschke C1, Cara J3, Chrysis D4, Camacho-Hübner C3. Weight gain in Turner Syndrome: association to puberty induction? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 Jul;85(1):85-91.
11. K Oktay, M.D. and G Bedoschi, M.D. Oocyte cryopreservation for fertility preservation in post-pubertal female children at risk for premature ovarian failure due to accelerated follicle loss in Turner Syndrome or cancer treatments. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2014 December ; 27(6): 342.
12. Borgstrom B, Hreinsson J, Rasmussen C, et al. Fertility preservation in girls with turner syndrome: prognostic signs of the presence of ovarian follicles. *J Clin Endocrinol Metab*. Jan; 2009 94(1):74–80.
13. K Oktay, M.D. and G Bedoschi, M.D. Oocyte cryopreservation for fertility preservation in post-pubertal female children at risk for premature ovarian failure due to accelerated follicle loss in Turner Syndrome or cancer treatments. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2014 December ; 27(6): 342–346.
14. Zhong Q, Layman LC. Genetic considerations in the patient with Turner syndrome--45,X with or without mosaicism. *Fertil Steril*. 2012;98(4):775–779.
15. Gantt PA, Byrd JR, Greenblatt RB, McDonough PG. A clinical and cytogenetic study of fifteen patients with 45,X/46XY gonadal dysgenesis. *Fertil Steril* 1980;34:216–21.

FIGURAS**Figura 1.** Causas de Insuficiencia Ovárica Primaria.

GENÉTICA	-Disgenesia gonadal: sd X frágil, sd Turner -Trisomías 13 y 18 -Metabólicas: galactosemia, hemocromatosis
AUTOINMUNE	-Poliendocrinopatías
IATROGÉNICA	-Cirugía -Irradiación -Quimioterapia -Radioterapia -Tabaco -Químicos -Pesticidas
INFECCIOSA	-Parotiditis -Tuberculosis
ENFERMEDADES	-Anorexia nerviosa -Diabetes mellitus -Anemia perniciosa -Lupus eritematoso
IDIOPÁTICA	-Menopausia precoz verdadera -Síndrome de resistencia ovárica

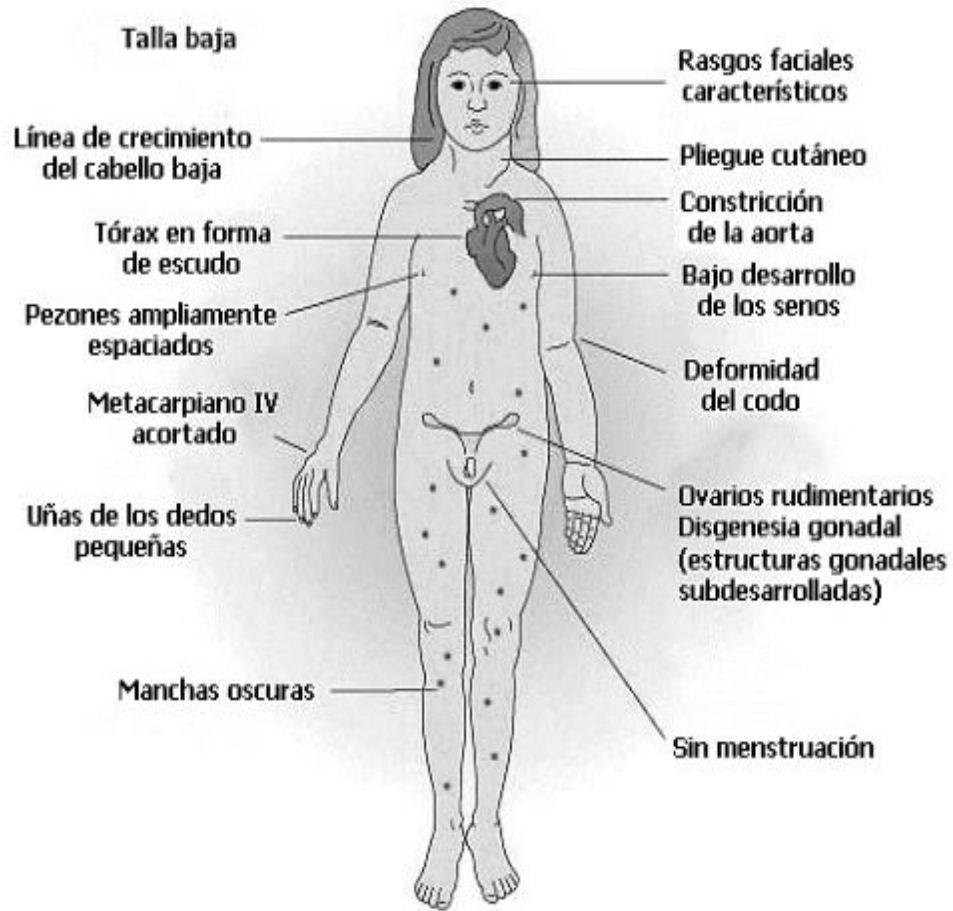


Figura 2. Características clínicas Síndrome de Turner. Cita 6 de la bibliografía