

Instituto Nacional de Endocrinología
Departamento de Salud Reproductiva

BÚSQUEDA DE TRASTORNOS ENDOCRINOS EN PACIENTES CON FALLA OVÁRICA PREMATURA

Dr. Rubén S. Padrón Durán,¹ Dr. Jorge Sell Lluveras² y Dra. Lidermys Montejo³

RESUMEN

Se estudiaron 62 casos con falla ovárica prematura (FOP) de causa no iatrogénica para conocer la frecuencia de trastornos endocrinos en estas pacientes y si es recomendable la búsqueda rutinaria de dichos trastornos. Se excluyeron 14 mujeres con FOP de causa iatrogénica. A las incluidas en el estudio se les confeccionó una historia clínica completa y se les midió tiroxina total, hormona tiroestimulante, anticuerpos antimicrosomales tiroideos, glucemia, calcio total, fosfatos en suero y orina de 24 h y se les hizo prueba de estimulación suprarrenal con corticotropina (ACTH). También se indicó radiografía simple de silla turca y tomografía axial computadorizada de la hipófisis. Se constató que tenían bocio eutiroideo 13/62 pacientes (20,9 %) y algún tipo de trastorno tiroideo 18/62 (29 %). En el 36 % de las pacientes en las que se realizó la prueba de estimulación con ACTH, la respuesta de cortisol fue nula o disminuida, aunque no se recogieron manifestaciones clínicas de déficit hormonal. No se hallaron alteraciones de la glucemia en ayunas, calcio o fosfatos. Se observó un microadenoma hipofisario en 4/62 casos (6,4 %). En conclusión, los resultados indicaron que las mujeres con FOP no suelen presentar alteraciones de la glucemia en ayunas ni del metabolismo del calcio y el fósforo. Los trastornos tiroideos y adrenales son comunes por lo que es recomendable su búsqueda rutinaria en estas pacientes. La frecuencia de microadenomas hipofisarios también sugiere que su búsqueda debe hacerse en toda mujer con FOP.

DeCS: INSUFICIENCIA OVARICA PREMATURA/complicaciones; AMENORREA; GONADOTROPINAS.

La falla ovárica prematura (FOP) se caracteriza por amenorrea secundaria y gonadotropinas (Gn) elevadas en mujeres

menores de 40 años de edad.¹ Sus causas pueden dividirse desde el punto de vista práctico en iatrogénicas y no iatrogénicas.

¹ Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Endocrinología. Investigador Titular.

² Especialista de I Grado en Endocrinología. Instructor.

³ Especialista de I Grado en Endocrinología.

Este trastorno afecta aproximadamente al 1 % de las mujeres y representa el 4-18 % de las pacientes con amenorrea secundaria.^{2,3} Se ha descrito la asociación de FOP con otros trastornos endocrinos, como hipotiroidismo (con bocio o sin él), hipertiroidismo, insuficiencia adrenal, hipoparatiroidismo y diabetes mellitus (DM), también se ha informado su asociación con enfermedades autoinmunes no endocrinas como la artritis reumatoidea, el lupus eritematoso sistémico y el vitiligo, entre otras.^{4,6} Por estas asociaciones, algunos investigadores han recomendado la búsqueda de rutina de enfermedades autoinmunes en esas pacientes.^{7,8} La incidencia real de estos trastornos endocrinos en mujeres con FOP no se conoce con exactitud pues son muy contados los estudios realizados con este fin. En un trabajo reciente⁸ se reportó que en el 27 % de los casos se asociaba con hipotiroidismo; el 2,5 %, con insuficiencia adrenal; el 2,5 %, con diabetes mellitus y no se halló ningún caso con hipoparatiroidismo. El objetivo de este estudio es conocer la frecuencia de otros trastornos endocrinos en un grupo de pacientes con FOP y, según el resultado, determinar si es recomendable la búsqueda rutinaria de dichos trastornos.

MÉTODOS

Se estudiaron 62 mujeres menores de 40 años que acudieron a consulta por amenorrea secundaria, en el Departamento de Salud Reproductiva del Instituto Nacional de Endocrinología (INEN), en las cuales se comprobó la existencia de cifras elevadas de gonadotropinas (FSHy LH mayor de 30 UI/L) al menos en dos ocasiones; o sea, con diagnóstico de FOP.¹ Se excluyeron del estudio 14 mujeres con FOP de causa iatrogénica.

A las pacientes incluidas en la investigación se les confeccionó una historia clínica completa con un examen físico exhaustivo y se les realizaron las mediciones siguientes: tiroxina total (T4) y hormona tiroestimulante (TSH) por radioinmunoanálisis, anticuerpos antimicrosomales tiroideos por ELISA, prueba de estimulación suprarrenal con ACTH,⁹ glucosa plasmática en ayunas por el método de glucosa oxidasa y determinación de calcio total y fosfatos en suero y orina de 24 h por los métodos de la O-cresoftaleína y del molibdato de amonio, respectivamente. Como valores de referencia se tomaron los establecidos por el laboratorio del INEN. También se indicó radiografía simple de la silla turca, en distintas vistas en todas las pacientes y tomografía axial computadorizada (TAC) contrastada de la hipófisis cuando se hallaron signos directos o indirectos de tumor desde el punto de vista clínico y/o radiográfico, o sea, se siguieron los criterios de la Sociedad Cubana de Imagenología para la indicación de TAC vigente en los años 1996-1998. Se determinó que, en caso de que algunos de estos exámenes complementarios iniciales dieran alterados, se tomaría la conducta establecida (nacional e internacionalmente) para el diagnóstico y tratamiento de los trastornos endocrinos.⁹⁻¹¹ Se realizó un análisis exploratorio de las variables involucradas en el estudio.

RESULTADOS

La edad de las pacientes en el momento del diagnóstico osciló en el rango de 20 a 39 años y el tiempo medio de amenorrea fue de 55,6 meses (rango de 6-240 meses).

En relación con los trastornos tiroideos, en la anamnesis se halló que 4 pacientes habían sido tratadas previamente por

enfermedades tiroideas, 2 de ellas por bocio tóxico difuso (BTD) y 2, por bocio difuso eutiroideo (BDE); además, en este estudio se comprobó bocio difuso en el examen físico en otras 9 pacientes; todas con T4 y/o TSH normal, excepto una. En total, en 13 de las 62 mujeres (20,9 %) con FOP se constató bocio. También en 7 de 35 casos (20 %) se hallaron anticuerpos antimicrosomales tiroideos positivos, sólo 2 de estas pacientes tenían bocio difuso eutiroideo, la otras 5 no. Por último, en una paciente sin bocio se comprobó TSH elevada y anticuerpos antimicrosomales tiroideos positivos, esta no presentó síntomas ni signos clínicos de disfunción tiroidea (tabla). En total, hallamos 18 de las 62 pacientes (29 %) con algún tipo de trastorno relacionado con la tiroides.

TABLA. Frecuencia de trastornos endocrinos en mujeres con falla ovárica prematura

Examen	No./total	(%)
Bocio clínico	13/62	(20,9)
TSH-T4 anormal	2/43	(4,7)
Anticuerpos antimicrosomales (+)	7/35	(20,0)
Estimulación con ACTH anormal	9/25	(36,0)
Glucemia en ayunas elevada	0/62	(-)
Calcio y fosfatos anormales	0/62	(-)
TAC hipofisaria (microadenoma)	4/62	(6,4)

En 19 de las 25 mujeres (36 %) en las que se realizó la prueba de estimulación adrenal con ACTH se observó la respuesta del cortisol nula o disminuida; aunque estas pacientes no tenían manifestaciones clínicas de déficit hormonal. En ninguna paciente se encontró alteración de las determinaciones de glucemia, calcio y fosfatos. En 4 de 62 pacientes (6,4 %) se demostró la existencia de un microadenoma hipofisario (tabla).

DISCUSIÓN

La asociación de la FOP con otros déficit endocrinos, como el hipotiroidismo, la

insuficiencia suprarrenal y el hipoparatiroidismo fue descrita desde la década de los 50 (hace más de 50 años).¹²⁻¹⁴ La mayoría de los informes se basan en la descripción de casos aislados o de pequeños grupos de pacientes. Las publicaciones sobre la frecuencia de estas asociaciones en series de no menos de 40 pacientes son más recientes, aunque siguen siendo muy escasas.^{7,8,15,16} La frecuencia reportada es muy variable pues depende de los criterios diagnósticos y de selección usados, del tipo de centro donde se realizó el estudio y de las facilidades de laboratorio disponibles, entre otros factores. Los trastornos tiroideos son los que más comúnmente se han hallado asociados a la FOP^{6-8,16,17} y nuestro estudio confirma su alta frecuencia pues hallamos algún tipo de trastorno tiroideo en el 29 % de las pacientes. Los hallazgos más frecuentes suelen ser el BDE y el hipotiroidismo, aunque también se han observado BTD y tiroiditis de Hashimoto.^{6-8,16-18} En una serie publicada recientemente⁸ se informó una alta frecuencia (27 %) de hipotiroidismo primario; diagnóstico que se basó fundamentalmente en el hallazgo de TSH elevada y/o T4 libre disminuida. En nuestra serie hallamos 13 pacientes (20,9 %) con bocio difuso, solamente 2 de ellas tenían antecedentes de BTD y en 7 de 35 casos (20 %) se detectaron anticuerpos antimicrosomales tiroideos. Solamente en un caso se halló TSH elevada sugestiva de hipotiroidismo primario.

Se ha reportado que la enfermedad de Addison y la autoinmunidad adrenal o ambas, se presentan en un rango amplio (de 2-25 %) de las mujeres con FOP,^{5-8,19-21} esta asociación sugiere una causa autoinmune del déficit gonadal.⁶ La falla de la función ovárica puede preceder en muchos años el comienzo de la insuficiencia adrenal y se han descrito casos que

desarrollaron una enfermedad de Addison muchos años después (hasta 14 años) de la FOP.^{5,6,8} Por consiguiente, es posible que la diferencia en la frecuencia comunicada en distintas series esté influida por el tipo de paciente que se estudió y por el tiempo que medie entre el estudio y la duración de la amenorrea secundaria. Es probable que a mayor duración de la amenorrea, la frecuencia de insuficiencia adrenal sea mayor. Con respecto a la esfera adrenal, en nuestra serie, la prueba de estimulación con ACTH realizada en 25 pacientes mostró que el 36 % de ellas presentó una respuesta del cortisol nula o disminuida, lo que indica una baja o nula reserva glucocorticoidea. Esta alta frecuencia hallada en esta serie, comparada con la de otros estudios publicados,⁸ pudiera deberse al tiempo de amenorrea que ha transcurrido hasta el momento del estudio, el que ha sido relativamente largo, (de 55,64 meses como promedio) algo más de 4,5 años. Es probable que si seguimos a todas nuestras pacientes por un período mayor, la frecuencia de insuficiencia suprarrenal total o parcial aumentare.

La función adrenal de las mujeres con FOP, en las que se observa una baja o nula reserva, puede permitirles una vida completamente normal en su actividad diaria, sin manifestaciones clínicas. Sin embargo, en situaciones de estrés metabólico como cirugía, traumatismos y accidentes, entre otras, en las que las glándulas suprarrenales deben aumentar significativamente su producción esteroidea, es posible que el aumento de la síntesis y secreción del cortisol sea inadecuada e insuficiente; por lo que estas pacientes pueden necesitar un tratamiento rápido e intensivo con glucocorticoides exógenos para prevenir una crisis de insuficiencia adrenal que puede poner en peligro su vida. Por tanto, si se diagnostica una baja reserva adrenal

en una paciente con FOP, esta debe ser informada y advertida de la posibilidad, aunque sea remota, de que en tales situaciones de estrés podría presentar una emergencia médica en las que es imprescindible la administración aguda de glucocorticoides, e incluso, en algunas es recomendable que sean portadoras de una tarjeta que explique la posible necesidad mencionada.

En una extensa revisión de la literatura sobre FOP publicada en 1997,⁶ se halló una asociación con DM tipo 1 y/o ICA+ en el 1,7 % de las pacientes reportadas. En otra serie numerosa de 199 casos, informada ese mismo año,⁸ a las que se les hizo prueba de tolerancia a la glucosa (PTG), se halló el 2,5 % con niveles de glucemia en ayunas y a las 2 h, francamente anormales.

En nuestra serie no hallamos ninguna paciente con DM conocida y tampoco con hiperglucemia en ayunas durante el estudio. No indicamos PTG en ninguna y creemos que esta prueba solo debe indicarse si existen otros factores de riesgo o si la glucemia en ayunas está alterada.¹¹

Se ha descrito la asociación ocasional de hipoparatiroidismos con FOP,^{5,6,19} pero en el estudio reciente⁸ donde se determinó calcio sérico sistemáticamente en 113 pacientes con FOP no se halló ningún caso sugestivo de enfermedad paratiroidea. En nuestra serie se determinó calcio y fosfatos séricos y urinarios en todas las pacientes y no hallamos ningún valor anormal que indicara un trastorno paratiroideo, ni manifestaciones clínicas que sugirieran alguna alteración a ese nivel, lo cual coincide con lo reportado recientemente y sugiere que esta asociación es poco común.

Aunque la hipófisis es la productora de la hipersecreción de Gn en la FOP, prácticamente no se ha puesto atención a los cambios hipofisarios que pudieran desarrollarse en estas pacientes; sólo en

pocos casos se ha realizado radiografía simple de la silla turca y, en muy contadas ocasiones, se ha reportado el resultado de la tomografía computadorizada de la hipófisis.²²

La frecuencia de microadenomas hipofisarios hallados incidentalmente en estudios anatomopatológicos de la hipófisis en pacientes sin disfunción endocrina varía mucho en la literatura. En una revisión reciente de 16 series publicadas entre los años 1980 y 2000²³ halló un rango de 1,4 a 27 %; los autores deducen que estas diferencias pueden deberse al grosor de los cortes que se dan a la glándula al preparar las láminas a observar. La mayoría de estos adenomas no son hipersecretores *in vivo*, aunque estudio *in vitro* han demostrado que muchos de ellos son capaces de secretar gonadotropinas y/o Prl, además, la mayoría de estos se han descrito en el sexo masculino.^{24,25}

Los tumores hipofisarios de Gn *in vivo* también llamadas "gonadotropinomas primarios" son muy raros, sobre todo en mujeres, quizás su diagnóstico es poco común por la ausencia de síntomas clínicos específicos de la hipersecreción de Gn.

No hemos encontrado en la literatura, en una búsqueda en MEDLINE, ninguna serie de pacientes con FOP en la que se halla buscado sistemáticamente la frecuencia de adenomas hipofisarios, por lo que no se ha determinado su incidencia real. En nuestra serie hallamos 4 pacientes (6,4 %) con microadenomas hipofisarios, pero por la ausencia de manifestaciones neurooftalmológicas tumorales y de disfunciones endocrinas no han sido tratadas quirúrgicamente, por lo que no es posible determinar si estos microadenomas son secretores o no secretores de Gn. Serán necesarios otros estudios más específicos para conocer su naturaleza.

En conclusión, según nuestros resultados, las pacientes con FOP no suelen presentar alteraciones clínicas ni humorales del metabolismo del calcio y el fósforo, ni tampoco de la glucemia en ayunas. Los trastornos relacionados con el tiroides y con las glándulas suprarrenales son comunes, lo que indica la conveniencia de su búsqueda sistemática en estos casos. Así mismo, la frecuencia de microadenomas hipofisarios en esta serie sugiere que es recomendable su búsqueda en las mujeres con FOP.

SUMMARY

62 premature ovarian failures (POF) of non iatrogenic cause were studied to know the frequency of endocrine disorders in these patients and whether or not the routine screening of such disorders is recommendable. 14 women with POF of iatrogenic cause were excluded. A complete medical history of those women included in the study was made and total tiroxin, thyroid stimulating hormone, thyroid anticromosomal antibodies, glycaemia, total calcium, phosphates in serum and urine of 24 hours were measured. They also underwent suprarenal stimulation test with corticotrophin (ACTH). Simple X-rays of the sella turcica and CAT of the hypophysis were indicated, too. Euthyroid goiter was confirmed in 13 of the 62 patients (20.9 %) and some type of thyroid disorder was found in 18 of them (29 %). In 36 % of the individuals that underwent the stimulation test with ACTH, the cortisol response was null or diminished, though no clinical manifestations of hormone deficit were observed. There were no alterations of fasting glycaemia, calcium, or phosphates. A hypophysis microadenoma was detected in 4 of the 62 cases (6.4 %). To conclude, the results showed that it is not common to find alterations of fasting glycaemia or of the metabolism of calcium and phosphorus among women with POF. As the thyroid and adrenal disorders are usual, their routine screening is recommended in these patients. The frequency of hypophysis microadenomas suggests that it should be searched in every woman with POF.

Subject headings: OVARIAN FAILURE, PREMATURE/complications; AMENORRHEA, GONADOTROPINS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De Moraes-Ruehsen M, Jones GS. Premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1967;18:440-61.
2. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986;67:604-6.
3. Reindollar HR, Novak M, Sandra PT, McDonough GP. Adult-onset amenorrhea: a study of 262 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:531-43.
4. Alper MM, Garner PR. Premature ovarian failure: its relationship to autoimmune diseases. *Obstet Gynecol* 1985;66:27-30.
5. Coulam CB, Tung TSK. Autoimmune basis of premature ovarian failure. *Immunol Allergy Clin North Am.* 1994;14:739-52.
6. Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev* 1997;18:107-34.
7. Rebar RW, Erickson GF, Yen SSC. Idiopathic premature ovarian failure: clinical and endocrine characteristics. *Fertil Steril* 1982;37:35-41.
8. Kim TJ, Anasti JN, Flack MR, Kimzey LM, Defensor RA, Nelson LM. Routine endocrine screening for patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1997;89:777-9.
9. Prueba de estimulación con ACTH. En: Mateo de Acosta O, Padrón RS, eds. Manual de diagnóstico y tratamiento en endocrinología y metabolismo. La Habana: Editorial Científico-Técnica, 1985:569-70.
10. Arnaud C. Las hormonas calciotrópicas y enfermedad ósea calciotrópica. En: Greenspan FS, Baxter JD, eds. Endocrinología básica y clínica. Ciudad México: El Manual Moderno, 1995:261-345.
11. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of the WHO consultation. Geneva 1999:1-59.
12. Crispell KR, Parson W. The administration of purified growth hormone to a female with hypoadrenalism, hypothyroidism, diabetes mellitus, and secondary amenorrhea, simulating panhypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 1952;22:155-9.
13. Guinet P, Pommatau E. Le pseudo-panhypopituitarism: par insufficiences associées ovarienne, thyroïdienne et séméale. *Ann Endocrinol* 1954;15:327-32.
14. Rupp JJ, Paschkis KE. Pluriglandular insufficiency simulating panhypopituitarism: report of two cases. *Am J Med* 1955;18:507-11.
15. Menon V, Edwards RL, Butt WR, Bluck M, Lynch SS. Review of 59 patients with hypergonadotrophic amenorrhea. *Br J Obstet Gynecol* 1984;91:63-6.
16. Rebar RW, Connolly HV. Clinical features of young women with hypergonadotrophic amenorrhea. *Fertil Steril* 1990;53:804-10.
17. Belvisi L, Bombelli F, Sironi L, Doldi N. Organ-specific autoimmunity in patients with premature ovarian failure. *J Endocrinol Invest* 1993;16:889-92.
18. Betterle C, Rossi A, DallaPrias S, Artifoni A, Redini B, Gravasso S, et al. Premature ovarian failure: autoimmunity and natural history. *Clin Endocrinol* 1993;39:35-43.
19. Karlsson FA, Kampe O, Winqvist O, Burman P. Autoimmune disease of the adrenal cortex, pituitary, parathyroid glands and gastric mucosa. *J Intern Med* 1993;234:379-86.
20. Chen S, Sawicka J, Betterle C, Powell M, Prentice L, Volpato M, et al. Autoantibodies to steroidogenesis enzymes in autoimmune pluriglandular syndrome, Addison's disease and premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1871-6.
21. Melner MH, Feltus FA. Autoimmune premature ovarian failure-endocrine aspects of a T cell disease. Editorial. *Endocrinology* 1999;150:3401-3.
22. Okuda K, Yoshikawa M, Ushiroyama T, Sugimoto O, Maeda T, Mori H. Two patients with hypergonadotrophic ovarian failure due to pituitary hyperplasia. *Obstet Gynecol* 1989;74:498-501.
23. Tomita T. Pituitary adenomas and granular cell tumors. Incidence and localization in 150 pituitary glands. *Lab Med Int* 2000;17:18-21.
24. Kwekkeboom DJ, de Jong FH, Lamberts WJ. Gonadotropin release by clinically nonfunctioning and gonadotroph pituitary adenomas *in vivo* and *in vitro*: relationship to sex and effects of thyroid stimulating hormone, gonadotrophin releasing hormone and bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:1128-35.
25. Molitch ME. Gonadotroph-cell pituitary adenomas. *N Engl J Med* 1991;324:626-7.

Recibido: 4 de abril del 2001. Aprobado: 4 de octubre del 2001.

Dr. Rubén S. Padrón Durán. Instituto Nacional de Endocrinología, Zapata y D, El Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba.