

11217

2
2ej

**CENTRO HOSPITALARIO
"20 DE NOVIEMBRE"**

I.S.S.S.T.E.

EVALUACION DIAGNOSTICA DE LA AMENORREA PRIMARIA

**TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER LA
ESPECIALIDAD DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA

DR. OSCAR LUIS ABARCA POMPOSO

ASESOR

DR. ALBERTO ALVARADO GARCIA

MEXICO, D. F.

GENERACION 91-94

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

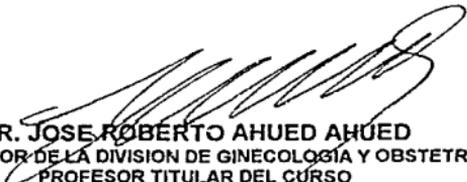


UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

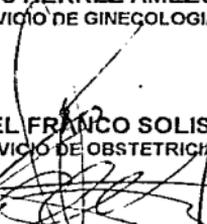
Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DR. JOSE ROBERTO AHUED AHUED
COORDINADOR DE LA DIVISION DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

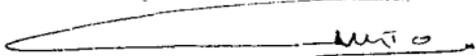
DR. RAFAEL GUTIERREZ AMEZCUA
JEFE DEL SERVICIO DE GINECOLOGIA



DR. MANUEL FRANCO SOLIS
JEFE DEL SERVICIO DE OBSTETRICIA



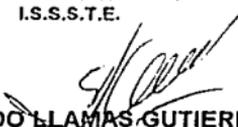
DR. JULIO LABANZAT MARTINEZ
JEFE DE ENSEÑANZA DE LA DIVISION DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA



DR. ALBERTO ALVARADO GARCIA
ASESOR DE TESIS



DR. ERASMO MARTINEZ CORDERO
JEFE DEL SERVICIO DE INVESTIGACION DEL C. H. "20 DE NOVIEMBRE"
I.S.S.S.T.E.



DR. EDUARDO LLAMAS GUTIERREZ
COORDINADOR DEL SERVICIO DE ENSEÑANZA DEL C. H. "20 DE NOVIEMBRE"
I.S.S.S.T.E.

INDICE

INTRODUCCION	1
CLASIFICACION	2
FUSION DE LOS LABIOS	3
HIMEN INPERFORADO	3
SINDROME DE MAYER-ROKITANSKY-KUSTER-HAUSER	4
FEMINIZACION TESTICULAR	5
TABIQUE VAGINAL TRANSVERSO	7
VAGINA DOBLE O TABICADA	8
AGENESIA UTERINA	8
SINDROME DE TURNER	9
DISGENESIA GONADAL PURA	14
DISGENESIA GONADAL MIXTA	16
DEFICIENCIA DE 21 HIDROXILASA	18
DEFICIENCIA DE 17 HIDROXILASA	21
DEFICIENCIA DE 17-20 DESMOLASA	23
SINDROME DEL OVARIO RESISTENTE	23
AGENESIA GONADAL	25
ADENOMA HIPOFISARIO SECRETOR DE PROLACTINA	26
SINDROME DE KALLMAN	27
CRANEOFARINGEOMAS	28
INTEGRACION CLINICA	30
BIBLIOGRAFIA	34

INTRODUCCION

La menstruación es el resultado de la acción de los esteroides ováricos sobre el endometrio. Estas hormonas producidas por la gónada en respuesta a la estimulación de la hormona foliculo-estimulante (FSH) y de la hormona Luteinizante (LH), producidas por la adenohipófisis., bajo la influencia de los factores liberadores (GnRH) segregados por el hipotálamo y transportados por la pituitaria por el sistema venoso porta. Cualquier falla en la producción hormonal en algún punto de este complicado mecanismo o a la falta de integridad anatómica de los órganos sexuales internos, determinara la amenorrea patológica.

Definimos a la amenorrea primaria como aquella que no se ha presentado espontáneamente a los 16 años de edad; aunque es aconsejable iniciar el estudio diagnóstico a los 14 años de edad, si además de la ausencia de menstruación presenta falta de desarrollo de los caracteres sexuales secundarios.

Las investigaciones se ven facilitadas por la disponibilidad de determinaciones sensibles de gonadotrofinas plasmáticas, las técnicas de bandeado cromosómico, la laparoscopia y la ecografía que permiten el estudio de las gónadas, y por la tomografía axial computada que facilita el diagnóstico temprano de los tumores de la hipófisis. El estudio de la prolactina sérica constituye un indicador sensible de la disfunción hipotálamo-hipofisaria, o de un probable microadenoma secretor ubicado a nivel de la hipófisis. Se pueden determinar los niveles de testosterona plasmática, hormona de crecimiento y cortisol, como así también de otros principios hormonales que son de valor para llegar al diagnóstico correcto.

La incorporación de las hormonas liberadoras de gonadotrofinas (GnRH) y de otros potentes análogos, provee también la posibilidad de efectuar una prueba dinámica de la función hipotálamo-hipofisaria. Sin embargo, además de estos adelantos en técnicas diagnósticas, una cuidadosa historia, el examen físico y los estudios básicos de laboratorio, siguen siendo el primer paso fundamental en la evaluación de la amenorrea.

CLASIFICACION

Se han sugerido múltiples clasificaciones de la amenorrea primaria; pero en este trabajo, por motivos didácticos, clasificaremos las amenorreas primarias desde el punto de vista etiológico, en el lugar del eje hipotálamo-hipofisis-ovario, en donde se encuentre la lesión; desde este punto de vista se clasifican en: (1,4).

1) ANOMALIAS CONGENITAS DE UTERO, VAGINA Y VULVA

- Fusión de los labios
- Himen imperforado
- Tabique vaginal transverso
- Vagina doble o tabicada
- Ausencia congénita de vagina (Sx Mayer, Rokitansky Kuster, Hauser).
- Feminización testicular (Insensibilidad congénita a los

andrógenos.

2) OVARICAS

- Sx de Turner
- Diagnosa gonadal pura
- Diagnosa gonadal mixta
- Deficiencia de 21- hidroxilasa
- Deficiencia de 17- alfa hidroxilasa
- Deficiencia de 17-20 desmolasa
- Sx de ovario resistente
- Agenesia gonadal

3) HIPOFISIARIAS

- Adenomas hipofisarios productores de prolactina.

4) HIPOTALAMICAS

- Sx Kallman
- Craneofaringiomas.

I.- ANOMALIAS CONGENITAS DE UTERO, VAGINA Y VULVA.

Fusión de los labios:

Los labios mayores y menores pueden adosarse en la línea media con una adherencia que a primera vista parece ser el rafé medio de un perineo masculino. En ocasiones, esta unión es tan completa que impide la micción normal. El tratamiento consiste en la separación de los labios y el uso del gel de petrolato o alguna pomada estrogénica para evitar la recurrencia de las adherencias (2).

Himen imperforado.

El desarrollo embrionario, la punta sólida de los conductos de Müller fusionados, hace contacto con la pared dorsal del seno urogenital para formar el tubérculo de Müller, donde se localiza el himen. La placa vaginal es una proliferación de células del seno que desplaza al tubérculo y después se canaliza, comenzando en el himen. Este se origina en el seno urogenital. Cuando no aparece el conducto, se produce himen imperforado, que es una alteración rara que debe distinguirse del tabique vaginal transverso, que constituye el sitio de unión entre la mucosa vaginal derivada de los conductos de Müller y la derivada del seno urogenital y ocurre cuando hay algún defecto en la formación del tubérculo de Müller o cuando no se canaliza la placa vaginal.(2,3).

Es muy raro diagnosticar himen imperforado antes del inicio de la pubertad y debe incidirse cuando se descubre. En ocasiones se descubre que la vagina contiene líquido transparente y mucoso que aparenta ser secreción cervical acumulada. En ocasiones el mucocolpos alcanza proporciones considerables. Si esta alteración no se descubre hasta después del inicio de la pubertad, aparecen síntomas por la acumulación de sangre menstrual. El síntoma más común es el dolor cíclico en la parte inferior del abdomen y a veces sorprende que las cantidades abundantes de sangre que pueden acumularse en la vagina, útero y trompas de Falopio causen muy pocas molestias.(2,3).

El tratamiento de esta alteración consiste en efectuar una incisión en cruz en el himen y extirpar colgajos triangulares. Por lo general se administran antibióticos debido a la presencia de sangre antigua y la posibilidad de infección bacteriana. (2,3).

Ausencia congénita de vagina:

(Síndrome de Mayer-Rokitansky Kuster-Hauser)

La ausencia congénita de vagina rara vez constituye una alteración aislada y suele acompañarse de trastornos uterinos, renales y esqueléticos. La agenesia o disgenesia de la porción vaginal uterina, de los conductos de Müller, se explica por un defecto o detención en el progreso descendente normal de los conductos paramesonefricos fusionados hacia el seno urogenital.

Las pacientes suelen tener cierto grado de agenesia uterina, así que el termino preciso es aplasia parcial de los conductos de Müller, pues esta alteración constituye la ausencia de la porción vaginal derivada de ellos (2,16,17).

La ausencia congénita de vagina, también se conoce como síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser, y se refiere a la alteración caracterizada por vagina con extremo distal ciego, ausencia de la porción superior de la vagina y ausencia parcial o completa del cuello uterino (2,16).

Esta anomalía es rara y su frecuencia es de uno en cada 5 a 20 mil nacimientos femeninos (2).

Las características clínicas del Sx de mayer.Rokitansky- Kuster-Hauser son:

A) Amenorrea primaria, B) Ausencia parcial o completa de vagina, C) Una variedad de anomalías uterinas, I) Anomalías esqueléticas, renales y de otros tipos, E) Particularidades sexuales secundarias femeninas normales , y F) Cariotipo 46 XX.(2,17).

Suele haber trompas de falopio. Los ovarios son normales desde el punto de vista anatómico y funcional, así que el desarrollo puberal es normal, con excepción de la menarca. (2,3,16,17).

Estas mujeres buscan atención medica después de la pubertad por amenorrea o, en caso de agenesia parcial, por la posibilidad de dolor inferior del abdomen, secundario a menstruación oculta. Se estima que aproximadamente un 7% de estas pacientes cuentan con un útero funcional con hematometra. (2). Del 20 al 40% de estas pacientes presentan alteraciones de las vías urinarias como: riñón único, riñón pélvico, ectopia cruzada, ectopia homolateral y obstrucción

ureteropelvica bilateral; por lo que toda paciente con agenesia vaginal debe ser objeto de pielografía excretora (2,17).

El 12% de estas enfermas presentan anomalías óseas de la columna como la inclusión lumbar del primer segmento sacro; así como anomalías en las extremidades y costillas. (2,4).

En la actualidad el tratamiento de la aplasia vaginal incluye tres opciones: cavitación perineal quirúrgica primaria con aplicación de un injerto cutáneo de espesor parcial, descrito en principio por McIndoe; autodilatación perineal primaria no quirúrgica descrita por Frank y segunda operación quirúrgica para creación de una bolsa labio-perineal o interposición de una asa intestinal.(2,4,5,6,216,17).

Se recomienda la histerectomía en las pacientes que tienen atresia cervical con ovarios normales y desarrollo normal de la parte superior del sistema de conductos de Müller; ya que en estas enfermas aunque es posible construir una vagina artificial, en ellas es muy difícil mantener la permeabilidad hacia la cavidad endometrial, de manera que pueda sustituirse el cuello. El pronóstico de fecundidad normal es muy malo (2,5,6).

Feminización Testicular

(Síndrome de Insensibilidad congénita a los andrógenos)

Cuando se comprueba un conducto vaginal ciego y ausencia del útero, el diagnóstico probable es la feminización testicular. La paciente afecta de feminización testicular es un varón pseudohermafrodita. El término varón se refiere al sexo gonádico y, por consiguiente, el individuo posee testículos y un cariotipo XY; pseudohermafrodita significa que los genitales son de carácter opuesto a las gónadas y por tanto, el individuo es fenotípicamente mujer, pero con vello pubiano y axilar ausente o escaso. (4, 7, 19).

El varón pseudohermafrodita es un varón genético y gonádico con ausencia de virilización. La falta de desarrollo masculino puede considerarse como un cuadro de formas incompletas de feminización testicular, representados por alguna respuesta androgénica. La transmisión de este trastorno se realiza a través de un gen recesivo ligado al cromosoma X, que es responsable del receptor intracelular de los andrógenos. (4, 19).

Desde el punto de vista clínico, debe considerarse el diagnóstico en: (4, 19, 22)

- 1 Una niña con hernias inguinales, ya que los testículos están con frecuencia parcialmente descendidos.
- 2 Una paciente con amenorrea primaria y carente de útero.
- 3 Una paciente carente de vello corporal.

Estas pacientes parecen normales en el momento del nacimiento, salvo la posible presencia de una hernia inguinal, y muchas de ellas no son entendidas por el médico hasta la pubertad. El crecimiento y desarrollo son normales, si bien la estatura global suele ser superior al promedio y puede existir una tendencia eunucoide (brazos largos, manos y pies de gran tamaño). Las mamas, aunque voluminosas, son anormales; el tejido glandular no es abundante, los pezones son pequeños y las areolas de coloración pálida. (4, 7, 22).

Más del 50% de las pacientes presentan hernia inguinal (4). Por lo general, los labios menores están poco desarrollados y la vagina es menos profunda de lo normal. Las trompas de Falopio rudimentarias se hallan constituidas por tejido fibromuscular y solo a veces presentan algún recubrimiento epitelial (4).

En estas pacientes se ha descrito la presencia de riñones en herradura. Los testículos pueden ser intraabdominales, pero con frecuencia se hallan en el interior de la hernia. Son similares a cualquier testículo croptorquídico, salvo que pueden ser modulares. Después de la pubertad, los testículos presentan un desarrollo tubular y los túbulos están tapizados por células germinales inmaduras y células de Sertoli. No existe espermatogénesis. Es elevada la incidencia de neoplasia en estas gónadas, por lo que una vez alcanzado el desarrollo completo después de la pubertad, se extirpan las gónadas y se someterá a la paciente a tratamiento de sustitución hormonal. (24).

Esta es la única excepción a la regla de que las gónadas con un cromosoma Y deben ser extirpadas antes de la pubertad. La razón obedece a que el desarrollo conseguido con la sustitución hormonal no parece igualar a los cambios puberales uniformes debidos a las hormonas endógenas. Cuando se estudió por primera vez la feminización testicular, se comprobó que los 17 cetosteroides urinarios eran normales, y esto sugirió que podía existir una resistencia a la acción androgénica más que una ausencia de andrógenos, o sea una insensibilidad androgénica congénita. Además los niveles plasmáticos de testosterona se hallan dentro de los límites normales o elevados del varón, y tanto el aclaramiento plasmático como el metabolismo de testosterona son normales. Por consiguiente, estas pacientes producen testosterona, pero no responden a los andrógenos, bien a los andrógenos propios o a los administrados por vía local o general. (4, 7).

Por tanto, no se realizan las fases críticas de la diferenciación sexual que requieren andrógenos, y el desarrollo es por completo femenino. (3, 4, 7, 19, 22, 23).

En la actualidad, este proceso se considera con certeza como un Síndrome de insensibilidad congénita a los andrógenos. Se caracteriza por: (4, 22, 23).

- 1 Fenotipo femenino normal.
- 2 Cariotipo masculino normal 46,XY.
- 3 Niveles masculinos de testosterona sanguínea, normales o ligeramente elevados.

Los casos de feminización testicular incompleta representan pacientes con cierto efecto androgénico. Estos casos pueden presentar hipertrofia del clítoris o incluso puede existir pene.

Se desarrolla vello axilar y pubiano juntamente con crecimiento de las mamas. En estos casos no debe diferirse la gonadectomía con el fin de evitar una indeseable virilización ulterior. Las pacientes carentes de actividad de la 17-deshidrogenasa testicular presentaron una alteración de la producción de testosterona y clínicamente muestran feminización testicular incompleta. Como el tratamiento es idéntico en las formas completas e incompletas, no es esencial un diagnóstico preciso. (3, 4, 6, 7, 19, 22, 23).

TABIQUE VAGINAL TRANSVERSO

Es una anomalía muy rara y puede confundirse fácilmente con agenesia vaginal o con Himen imperforado si no explora adecuadamente. (2).

Los síntomas dependen por completo de la presencia de orificios en el tabique, en un cuyo caso la menstruación puede ser en apariencia normal y no se sospecha dificultad alguna hasta que se encuentra obstrucción vaginal cuando la paciente se casa o embaraza. Si el tabique es imperforado, no es posible que la sangre menstrual fluya al exterior y aparecen síntomas poco después de la menarca por retención de sangre. El diagnóstico se hace fácilmente con ultrasonografía. (2, 3).

Se presenta con mayor frecuencia en la unión del tercio superior y medio de la vagina, aunque se ha encontrado en otros puntos del conducto vaginal; incluyendo el extremo cercano del cuello. El tabique debería estar revestido en ambos lados por epitelio plano estratificado, pero esto varía. Su espesor también cambia y puede ser desde muy delgado hasta demasiado grueso; el estroma esta formado por fibras de colágena y músculo liso. (2).

Para el tratamiento se requiere de dilatación manual o extirpación quirúrgica, que no es difícil. Sin embargo, en ocasiones el tabique es tan grueso que se vuelven anastomasar las partes superior e inferior de la vagina; puede ser necesario crear un espacio entre el recto y la vejiga utilizando un artefacto de Lucite con un conducto para el paso de sangre menstrual pues ocurre epitelización en 4 a 6 meses. (2, 3, 6).

VAGINA DOBLE O TABICADA

La vagina doble o tabicada puede acompañarse de útero y trompas de Falopio normales o duplicación completa del cuerpo y cuello uterinos. El tabique, que es longitudinal y anteroposterior, puede ser parcial o extenderse casi hasta el orificio vaginal. Ambos lados suelen encontrarse permeables, pero en algunos casos raros aquel se desvía del centro y se fusiona con la pared vaginal lateral, de manera que un lado de la vagina y el útero se encuentran obstruidos y distendidos por retención de sangre menstrual. (2,3).

El tabique vaginal sin obstrucciones asintomático y no se descubre hasta que la paciente se casa, debido a que provoca dispareunia. En otros casos se diagnostica hasta el parto. El corte del tabique vaginal generalmente es sencillo, aunque puede sangrar en abundancia. Cualquier tabique que provoca dispareunia, obstrucción, o ambas, debe ser extirpado (2, 3).

UTERO:

Es muy raro encontrar una mujer sana desde otros puntos de vista, con ausencia uterina y vaginal de longitud normal. Por lo general estas pacientes presentan grados variables de agenesia vaginal, que ya se describieron. (2, 16, 17, 18, 19).

Existen otras múltiples malformaciones uterinas como útero unicorne, cuerno uterino rudimentario, útero doble simétrico (en sus diferentes variedades), pero que no producen amenorrea y por lo tanto no los trataremos en este trabajo. (2).

OVARICAS

SINDROME DE TURNER

Turner en 1973 describió el cuadro que lleva su nombre caracterizado por talla baja, infantilismo sexual, pterigion colli, y cubitus valgus. Posteriormente se demostró que el cuadro se asociaba con agnesia ovárica o mejor dicho con, gónadas rudimentarias o una cintilla blanca (3).

Durante algún tiempo no se dudó de que estos individuos fueran realmente mujeres.

Sin embargo después del descubrimiento de la cromatina sexual de Barr y Bertran (1949), se comprobó que un elevado porcentaje de pacientes tenían sexo cromatínico negativo, es decir tenían sexo cromatínico masculino. (3).

En 1955, Gordan y cols. propusieron el término de disgenesia gonadal para designar a todos los individuos con gónadas rudimentarias. (3).

Actualmente existe una cierta confusión en cuanto a la nomenclatura debido a un doble hecho no todos los individuos con el cuadro clásico descrito por Turner tienen gónada en cintilla y, a la inversa, existen individuos con gónadas en cintilla que no tienen morfológicamente los signos descritos por Turner. (3, 7).

Para clasificar este concepto, Jones, Turner, Ferguson-Smith; en 1966, proponen incluir como síndrome de Turner a aquellos individuos que reúnen los siguientes caracteres: Infantilismo sexual, aunque aparentemente son mujeres talla baja y gónada rudimentaria independientemente cariotipo. Adicionalmente pueden tener o no otros signos somáticos. (3, 8).

En resumen, según el concepto clásico, no todo síndrome de Turner es una disgenesia gonadal y, a la inversa, no toda disgenesia gonadal es un síndrome de Turner. (3, 8).

Cariotipo:

El cariotipo más frecuente es el 45XO (4, 20, 21). Le sigue en frecuencia el mosaico 46XX/45XO. En el 40% de los casos existe una estructura en mosaico. Frecuentemente (22%) se aprecian anomalías en la estructura de los cromosomas, tales como deleción, es decir, fragmentación o pérdida de una parte del cromosoma. (3).

Etiopatogenia:

La característica fundamental de la disgenesia gonadal es la ausencia de células germinales en la gónada. (3).

No existe una explicación segura sobre la causa que produce la desaparición de las células germinales. Se ha esgrimido una serie de hipótesis, tales como anomalías cromosómicas, inflamaciones, tóxicos, traumatismos, trastornos de la migración de las células germinales, etc. Actualmente goza de gran aceptación la teoría cromosómica: se supone que, para que la meiosis de las células germinales, que tiene lugar durante la vida embrionaria, se realice normalmente, se precisa que los dos cromosomas sexuales sean normales.

Si hay alteración en la estructura de estos cromosomas, la meiosis se inhibe y el resultado final es la desaparición de los ovocitos y sus formaciones foliculares. En cambio persiste el tejido intersticial del ovario y la rete ovaril. (3, 8, 20, 21).

Anamnesis:

No existen casos similares en la descendencia. Al nacimiento el peso es a menudo inferior a 2 500 grs., aún en gestación a término. (3).

Ya en la infancia la talla es baja, inferior a la talla media. En la época de la pubertad llama la atención la ausencia del comienzo de la menstruación. Frecuentemente en esta época la paciente sufre sofocaciones e hipertensiones que se atribuyen al incremento de la producción de las gonadotropinas (climaterio prepuberal).(3).

Exploración:

Talla: Uno de los signos más importantes del cuadro es la talla baja, habitualmente inferior a 1.5 mts. Llama la atención la talla baja de estas pacientes, debido a que en la actualidad se sabe que la castración en fase prepuberal produce individuos de talla alta.

Habitualmente existe un alargamiento de las extremidades superiores, por lo que la braza es superior a la talla. (3, 4).

Aparato genital:

El aspecto macroscópico de las gónadas es muy característico: aparecen como unas cintas o cordones blancos, de una anchura aproximada de 0.5 cms. Microscópicamente, la gónoda aparece revestida del epitelio germinal y por debajo de él se observa la estroma cortical en la que no existen formaciones foliculares. Esta ausencia de elementos germinales es, sin duda, el dato histológico más característico de este cuadro. En embriones, fetos y recién nacidos con cariotipo 45,XO pueden existir algunas células germinales pero son muy escasas y luego desaparecen, de forma que en la pubertad han desaparecido totalmente, (3, 5, 8).

Se ha llamado la atención sobre la posibilidad de aparición de tumores desarrollados sobre estas gónadas. Se han demostrado que estos tumores aparecen fundamentalmente en casos en los que existe un cromosoma Y en el cariotipo; en cambio, se han descrito tumores del ovario en ausencia del cromosoma Y. En casos con coromatina sexual positiva se han descritos tumores de células hiliares con masculinización, pero benignos (2, 5, 8).

Los genitales internos, vagina, útero y trompas existen aunque son totalmente infantiles. En ocasiones se aprecia hipertrofia del clítoris, que se relaciona con una fuente androgénica que puede residir en la hipertrofia de células hiliares del ovario o en la suprarrenal (3, 8).

Caracteres sexuales secundarios:

Existe vello pubiano, aunque en escasa cantidad. El vello axilar es frecuentemente aún más escaso que el vello pubiano. Es muy característica la ausencia completa del desarrollo de las mamas, lo que unido a la talla baja da a estos pacientes un aspecto anifado. El tono de voz es típicamente femenina. Es bastante característica la implantación baja del pelo en la nuca (3).

Malformaciones extragenitales:

Las facies tienen expresión triste y miedosa y frecuentemente da la impresión de vejez (facies senil), lo que llama la atención entre el aspecto general infantil de la paciente. La piel de la cara puede ser atrófica (3).

Puede haber deformaciones como hundimiento del mentón, paladar ojival o paladar escindido. El incisivo lateral superior puede faltar. Las orejas pueden tener una implantación baja y ser de gran tamaño. Igualmente puede existir sordera parcial o total (3).

En ocasiones se aprecia extravismo, miopía, epicanto, cataratas e hipertelorismo. El cuello es corto y ancho. frecuentemente se aprecia un pliegue cutáneo que de la apófisis mastoides, se extiende hasta el acromion (3, 8, 9, 10). Este signo, llamado PTERIGION COLLI, es bastante característico, si bien no se observa en todos los casos. (3).

Se calcula que aparece en el 25-50% de los casos. Por otra parte existen individuos femeninos sin disgenesia gonadal que tienen este signo; así como individuos masculinos con atrofia testicular (3).

A veces se aprecian alteraciones osteoarticulares como retraso en la edad, ósea, con persistencia de los cartílagos de conjunción, osteoporosis y cúbitus valgus; tórax en forma de escudo (ancho) (3, 10).

Pueden existir alteraciones cardíacas como coartación de la aorta, más raramente estenosis de la mitral, pulmonar, o hipertensión acompañando o no las alteraciones cardíacas (2, 3, 8).

Se sabe que las malformaciones son mucho más frecuentes en las pacientes con cariotipo XO que en las pacientes XX (3).

Sexualidad, psiquismo o inteligencia:

Habitualmente existe una reducción importante de la libido. El cociente intelectual de estas pacientes frecuentemente es bajo, aunque a veces puede ser normal (3).

Determinaciones hormonales:

La hormona del crecimiento se encuentra normal y la administración de la misma es ineficaz para estimular el crecimiento de la paciente. Las tasas de estrógenos son siempre bajas. También los 17 cetosteroides están bajos. En cambio las gonadotrofinas están elevadas, dato este importante para el diagnóstico (3).

Diagnóstico:

En el recién nacido el diagnóstico es difícil. Cuando se observa además de manos y pies, debe sospecharse la isgenesia gonadal y, se asocia Pterigión Colli u otra de las anomalías señaladas, es necesario practicar cariotipo para llegar a un diagnóstico seguro (2, 3, 8).

En el adulto, cuando aparece amenorrea junto a malformaciones extragenitales y enanismo, si el cariotipo es 45, XO y la tasa de gonadotrofinas es alta, el diagnóstico de disgenesia gonadal es muy probable, aunque se aprecia siempre el estudio laparoscópico y biopsico de la gónada. (3, 8, 10).

Cuando existe amenorrea primaria sin enanismo ni malformaciones, el diagnóstico esta condicionado por la prueba cromosómica, la dosificación de gonadotrofinas y, sobre todo, por el estudio macro y microscópico de la gónada. (3, 10).

Es importante resaltar que las formas oligosintomáticas, fundamentalmente las formas con cariotipo 46,XX de disgenesia gonadal, solamente pueden ser diagnosticadas mediante laparotomía exploradora y biopsia gonadal. (3).

Tratamiento:

Estas pacientes deben ser educadas como mujeres. En la época de la pubertad es conveniente administrar estrógenos para conseguir un buen desarrollo de los caracteres femeninos. (3, 10).

Se aconsejan los preparados estilbenicos estilbestrol, a dosis de 0.5 a 1 mg/día. Posteriormente pueden elevarse las dosis a 5 mg. y asociarse a gestágenos para producir descamaciones periódicas. Es aconsejable la asociación con gestágenos para evitar los efectos indeseables de los estrógenos solos, ya que se han descrito casos adenocarcinoma de endometrio en pacientes afectadas de disgenesia gonadal y tratadas largo tiempo con estrógenos. (3).

Cuando existe hipertrofia del clítoris, es conveniente su extirpación mediante las operaciones plásticas adecuadas. (3, 6).

Se ha utilizado la hormona del crecimiento con resultados mediocres. (3).

Se ha intentado la implantación de ovarios humanos o células germinales, pero estas técnicas están todavía en período de experimentación, aunque, indiscutiblemente parecen prometedoras (3).

Es aconsejable la extirpación de las gónadas, en primer lugar, porque son funcionalmente inútiles. Por otra parte, pueden experimentar degeneración maligna. Por último el estudio histológico de la gónada completa es útil para el diagnóstico. Sin embargo, la experiencia demuestra que los individuos 45,XO no mosaico no tienen tendencia a desarrollar tumores. Por ello en estos casos pueden conservarse las gónadas si se desea (3, 4, 5, 6, 11).

DISGENESIA GONADAL PURA (Síndrome de Swyer):

En el año de 1955 Swyer describió una serie de pacientes con fenotipo femenino, talla normal, aunque con cierta tendencia al eunucoidismo, amenorrea primaria e infantilismo sexual (9, 10, 11); dos años después, Hoffenberg y Jackson propusieron que este tipo de pacientes fuera considerado como disgenesia gonadal en mujeres "aparentemente normales", insistiendo en la ausencia de alteraciones somáticas correspondientes al fenotipo Turner. Posteriormente Hardnen y Stewart denominaron "disgenesia gonadal pura" al cuadro y se le enunciaron las siguientes características: (3, 9).

- a) Fenotipo femenino
- b) Amenorrea primaria
- c) Tallas normal
- d) Mamas disminuidas de tamaño o no desarrolladas
- e) Vello sexual ausente o escaso
- f) Genitales externos de tipo infantil
- g) Presencia de útero y trompas
- h) Presencia de estrías gonadales

Los estudios de cromatina sexual han mostrado igual frecuencia de casos con cromatina negativa y positiva, sin correlación con las características clínicas de las pacientes; los análisis citogenéticos también han mostrado cariotipos femeninos, o masculinos, así como mosaicismos; sin embargo, debe mencionarse que el

estudio citogenético sólo se realiza en un tejido y por lo tanto no puede descartarse la posibilidad de mosaicismo (9).

Todo lo anterior y además la semejanza que existe con el síndrome de Turner sugiere, pero no establece, que un error cromosómico es el responsable de la diferenciación defectuosa en este síndrome (9).

La disgenesia gonadal pura representa comparativamente al experimento del animal castrado de Jost, donde se demuestra que en ausencia de gónadas, el individuo se desarrolla siguiendo la línea del sexo femenino independientemente de su composición cromosómica (8,9). Otra consideración importante en estos casos es la tendencia que tienen al desarrollo de tumores gonadales, en especial el disgerminoma y el gonadoblastoma; por lo tanto siempre se plantea la necesidad de extirpar las estrías tanto con fines diagnósticos como para eliminar la posibilidad de una neoplasia. (4,8,9,10,11). Presentan niveles femeninos normales de testosterona. (2).

Etiología:

La disgenesia gonadal pura no constituye un trastorno homogéneo ni fenotípica ni cromosómicamente. Algunos tienen defectos genéticos ligados al cromosoma X o autosómicos. Otras causas posibles incluyen mosaicismo cromosómico limitados al tejido gonadal y destrucción en útero de tejido germinativo por procesos infecciosos o ambientales (11, 25).

Dos terceras partes de los individuos con cariotipo 46 XY nunca presentan menstruación, en tanto que las restantes tienen uno o más episodios menstruales y en ocasiones son fértiles (11, 26, 2).

Se considera que alrededor del 10% de los individuos con cariotipo XY muestran signos de virilización, incluyendo clitoromegalia, y frecuentemente desarrollan (como ya dijimos anteriormente) tumores en las bandas gonadales; por lo que deberán extirparse en plan profiláctico siempre que exista un cromosoma Y (5, 6, 11, 12).

DISGENECIA GONADAL MIXTA

El término disgenecia gonadal mixta se refiere a la situación de un testículo anormal en un lado y una gónada rudimentaria, una estría, ausencia de gónada o tumor en el otro. (2,5). Estos pacientes muestran genitales externos virilizados en forma incompleta con desarrollo de falo y distintos grados de función labioecrotales (2,3).

Más del 60% son criados como mujeres. Casi siempre aparecen útero, vagina y trompa de falopio cuando menos en un lado (2, 29).

El cuadro fue inicialmente descrito por Greenblat en 1958, en una paciente con fenotipo femenino, crecimiento del clítoris, genitales internos femeninos y con una estría gonadal de un lado y un testículo en lado contralateral. (2,3).

Poco después el síndrome fue estudiada más ampliamente por Sahval y se le confirmó una categoría especial; de acuerdo con este autor, incluye los casos de diferenciación gonadal simétrica, habitualmente testículo de un lado y una estría o un tumor del otro, o también puede ser un tumor gonadal bilateral. Los genitales internos corresponden al tipo femenino, aunque pueden haber remanentes de los conductos de Wolff; en cambio la apariencia de los genitales externos es muy variable.

El fenotipo puede ser: (9,29)

- 1 Femenino normal.
- 2 Femenino con clítoromegalia.
- 3 Ambiguo
- 4 Masculino con criptorquidia e hipospadias.
- 5 Masculino normal.

Llama la atención que puede existir todo el espectro de virilización externa con la mínima o ausente interna. En el momento de la pubertad no hay desarrollo mamario (y si la presenta sugiere fuertemente la presencia de un tumor gonadal productor de estrógenos; casi siempre gonadoblastoma o disgerminoma) ni menstruación y en cambio aparecen datos de virilización: en general se hace mas grande el clítoris, que adquiere características semejantes al pene. (2,9).

La cromatina sexual es negativa y la composición cromosómica es muy variada, de los cuales el más común es el 45XO/46,XY en los que la línea celular XY

estimula la diferenciación testicular y la 45XO, provoca el desarrollo de una estría contralateral, lo que explicaría la variabilidad fenotípica. (2, 3, 29).

No obstante la presencia en algunos casos de un testículo o remanentes de los conductos de Wolff puede no haber inhibición de las estructuras Mullerianas e inclusive genitales externos del tipo femenino, esto pudiera explicarse suponiendo que el testículo se desarrolla más tardíamente de lo normal y así su secreción se inicia en un tiempo en que las estructuras genitales ya no responden a su acción. Esto se cita en favor de la teoría que responden a su acción. Esto se cita en favor de la teoría que enuncia " Es necesario una sincronización entre la secreción testicular y el desarrollo genital". (9,29).

Si el paciente es criado como varón, la conservación testicular se torna en controvertida. Aarskog observo que: (2).

- a) Los tumores se desarrollan en los rudimentos gonadales escrotales, más no en los testículos escrotales.
- b) Cuando aparecen tumores en los testículos intra-abdominales, siempre hay conductos de Müller intra-abdominales.
- c) Si aparece un tumor en un rudimento gonadal, también ocurre en el testículo abdominal contralateral.

Con base en estas observaciones recomienda:

- 1 Todo rudimento gonadal debe extirparse.
- 2 Los testículos escrotales deben conservarse.
- 3 Hay que extirpar los testículos intra-abdominales, a menos que puedan volverse a colocar dentro del escroto y no se acompañen de conductos Müller homolaterales.

Si el diagnóstico se hace en el periodo de recién nacido, estos enfermos podrían funcionar mejor como mujeres. Si el sexo asignado es el femenino se aconseja una laparotomía exploradora temprana con gonadectomía profiláctica y que puede haber tumores gonadales en la infancia y los testículos secretan andrógenos en la pubertad. Es necesario administrar un repuesto estrogénico y utilizar progestagenos para proteger el endometrio (2, 28, 29).

En estos enfermos los tumores gonadales constituyen un problema grave. La frecuencia de neoplasias en la gónadas disgenéticas se calcula en un 25% y se han comunicado varios tipos de tumores, que incluyen gonadoblastomas, disgerminoma, coriocarcinoma, teratoma, taratoblastoma y otros (2, 28, 29).

DEFICIENCIA DE 21- HIDROXILASA

La hiperplasia adrenal congénita fue descrita por primera vez en Nápoles por Crecchio en 1865, es consecuencia de una falla en los sistemas enzimáticos que a partir del colesterol intervienen en la esteroidogénesis en las glándulas adrenales (30).

En 1960 Holub y Jailer, demostraron que el bloqueo a nivel de la hidroxilación en el carbono 21 es la causa más común de HSC (hiperplasia suprarrenal congénita), ya que el 90 al 95% de los casos son debidos a al deficiencia de la enzima 21 hidroxilaza (21-OH). Esta enzima se encarga de la conversión de progesterona y 17 hidprogesterona (17-OHP) a 11 desoxicorticoesterona y 11 desoxicortisol respectivamente, pasos intermedios en la biosíntesis de mineralocorticoides y glucocorticoides, observándose como resultado de su deficiencia grados diversos de insuficiencia adrenal. Por otra parte y como consecuencia de este bloqueo, la 17-OHP se acumula en exceso y es derivada hacia la ruta de biosíntesis de los andrógenos, lo que causa un exceso en la producción de los mismos, por lo que la virilización es uno de los aspectos más importantes de este trastorno (30),

La HSC por deficiencia de 21-hidroxilasa es la causa más común de genitales ambiguos en el recién nacido; provoca cerca del 95% de los casos. (2, 8, 30) En la mujer se observa virilización en el momento de nacer aunque casi nunca se diagnostica en el varón fenotípico. La función suprarrenal comienza hacia el tercer mes de la gestación, así que el feto femenino se encuentra expuesto a cifras elevadas de andrógenos en un momento crítico de la diferenciación sexual. Al nacimiento tiene:

- a) Hipertrfia del clítoris, que semeja un pene.
- b) Fusión variable de los pliegues labioescrotales que puede ser bulbosa o rugosa simulando el escroto.
- c) Distintos grados de virilización de la uretra hasta el grado de la peniana.

Genitales internos, útero y trompas de falopio permanecen normales debido a que en su desarrollo la testosterona carece de efectos y los ovarios son normales. Desde el punto de vista fenotípico, la mujer 46,XX afectada, es muy similar a un varón con criptorquidea bilateral e hipospadias y, cuando hay una verdadera uretra peniana, muchas veces se le asigna un sexo erróneo. En consecuencia se tendrá en mente el diagnóstico de HSC 46,XX en todo recién nacido con fenotipo masculino y testículos bilaterales no descendidos y debe hacerse un frotis bucal o careotipo antes de asignársele el sexo. La virilización de la niña puede ser muy ligera o nula al nacimiento y manifestarse en etapas posteriores (3, 8, 30).

Las mujeres con HSC se reconocen al nacimiento ya que tienen genitales externos ambiguos con clitoromegalia, aunque puede haber variaciones.

El signo principal puede limitarse a fusión posterior de los labios sin clitoromegalia, que es tan rara como para posponer el diagnóstico. La exposición de andrógenos excesivos entre la 8ª y 13ª semana de gestación puede provocar fusión labial y clitoromegalia y la exposición en etapas posteriores provoca solo esta última. La única explicación posible es que los pliegues genitales (labios menores) pueden ser más sensibles a los andrógenos que el tubérculo genital (clitoris) (2).

La mujer no tratada es androgenizada, anovulatoria y amenorreica después de la pubertad (2).

La patogenia es simple. Todas las formas de HSC tienen una deficiencia relativa de cortisol por la actividad reducida en la enzima 21-hidroxilasa. Esto provoca aumento en secreción de ACTH, estimulación y crecimiento suprarrenal secreción androgénica suprarrenal, acumulación de progesterona y 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) y exceso de testosterona con virilización consecuente. La deficiencia de cortisol puede ser peligrosa para la vida, pero en general es leve y las crisis solo son producidas cuando ocurre alguna tensión importante. En los casos más graves, puede haber deshidratación y choque hipovolémico por pérdida excesiva de sal durante las primeras semanas de vida. Casi en 66% de los casos existe cierta depleción de sal. En la mujer, la virilización constituye la pauta para establecer el diagnóstico (2, 8).

Los pacientes con depleción de sal no producen cantidades normales de cortisol y aldosterona, mientras que los que no presentan esta alteración, solo hay disminución leve en la producción de cortisol y un índice mayor de aldosterona. Al inicio se propusieron dos teorías, la de la enzima "única" y "múltiple", con distinto sistemas de 21-hidroxilasa para la síntesis de cortisol y aldosterona, sin embargo después se demostró que la suprarrenal determina las diferencias en la producción hormonal en ambos tipos de HSCV (2).

Las zonas fasciculadas y glomerulosa funcionan como dos glándulas distintas. La primera muestra un defecto en la 17-hidroxilación en la HSC con pérdida de sal y simple, mientras que en la segunda aparecen defectos solo en la HSC con pérdida de sal. En la zona fasciculada esta alterada la vía de los mineralocorticoides y de los glucocorticoides distales a la 21-hidroxilación, mientras que la cifra elevada de la aldosterona y DOC en el HSC simple sugiere que el defecto es menor y la activación de 21-hidroxilasa es mayor en la zona glomerulosa (2).

El diagnóstico de laboratorio de HSC se hace con la medición de hormonas basales y prueba de estimulación suprarrenal. En años pasados las mediciones tradicionales eran 17-cetosteroides urinarios, 17-hidroxicorticoides y pregnatriol. El patrón de esteroides urinarios era vital para establecer el diagnóstico, pero ahora se efectúan pruebas más específicas de la hormona en sangre o saliva. (2, 8, 30).

La producción sanguínea de testosterona y androstenediona es elevada y en la deficiencia de 21 hidroxilasa se acumulan en la sangre tanto 17-alfahidroxiprogeterona como progesterona, que se excreta en forma de pregnatriol en la orina. En el recién nacido, el diagnóstico de deficiencia de 21-hidroxilasa se hace midiendo la 17- β -HP sérica en el tercer día de vida. Puede utilizarse una gota de sangre en papel filtro para determinar la 17-OHP en forma rápida, y también es posible medir el contenido salival de 17-OHP para vigilar al enfermo. Estas pruebas rápidas permiten identificar en forma precisa a los individuos afectados antes de que haya choque circulatorio. (2).

El diagnóstico prenatal puede hacerse midiendo el 17-OHP en el líquido amniótico que es confiable en la HSC clásica con pérdida de sal. Esto permitió intentar la supresión farmacológica de la glándula suprarrenal fetal dentro del útero con dexametasona exógena, que es eficaz para prevenir la masculinización de los genitales externos. (2).

La evolución natural de la HSC virilizante no tratada es virilización progresiva, edad ósea avanzada y estatura elevada durante la niñez, pero final baja debido al cierre precoz de las epifisis. La meta del tratamiento es proporcionar una substitución de las hormonas deficientes, lo que provoca supresión de ACTH, menos estimulación de las suprarrenales y normalización de los glucocorticoides y esteroides sexuales. La terapéutica a elegir es la substitución con cortisol. (2, 8, 30).

El tratamiento médico consiste en la administración de dosis fisiológicas de cortisol (12 \pm 3 mg/m² SC/día) dados en su equivalente como dexametasona, prednisona e hidrocortisona. Generalmente las cifras no sobrepasan los 30 mg/m² SC/día de cortisol, exceptuando las situaciones de estrés (cirugía, infección y trauma) 30).

En los casos de perdedores de sal, el aporte de mineralocorticoides se administra en forma de desoxicorticosterona en dosis de 12-25 mg. cada 15 días IM o en forma de 9 alfa fludocortisona en dosis de 0.05-0.1 mg por día, además de un suplemento de sodio en forma de cloruro por vía oral en dosis de 2-3 g diarios divididos con los alimentos. (30).

El diagnóstico de laboratorio de HSC se hace con la medición de hormonas basales y prueba de estimulación suprarrenal. En años pasados las mediciones tradicionales eran 17-cetosteroides urinarios, 17-hidroxicorticoides y pregnatriol. El patrón de esteroides urinarios era vital para establecer el diagnóstico, pero ahora se efectúan pruebas más específicas de la hormona en sangre o saliva. (2, 8, 30).

La producción sanguínea de testosterona y androstenediona es elevada y en la deficiencia de 21 hidroxilasa se acumulan en la sangre tanto 17-alfahidroxiprogesterona como progesterona, que se excreta en forma de pregnatriol en la orina. En el recién nacido, el diagnóstico de deficiencia de 21-hidroxilasa se hace midiendo la 17-OHP sérica en el tercer día de vida. Puede utilizarse una gota de sangre en papel filtro para determinar la 17-OHP en forma rápida, y también es posible medir el contenido salival de 17-OHP para vigilar al enfermo. Estas pruebas rápidas permiten identificar en forma precisa a los individuos afectados antes de que haya choque circulatorio. (2).

El diagnóstico prenatal puede hacerse midiendo el 17-OHP en el líquido amniótico que es confiable en la HSC clásica con pérdida de sal. Esto permitió intentar la supresión farmacológica de la glándula suprarrenal fetal dentro del útero con dexametasona exógena, que es eficaz para prevenir la masculinización de los genitales externos. (2).

La evolución natural de la HSC virilizante no tratada es virilización progresiva, edad ósea avanzada y estatura elevada durante la niñez, pero final baja debido al cierre precoz de las epífisis. La meta del tratamiento es proporcionar una sustitución de las hormonas deficientes, lo que provoca supresión de ACTH, menos estimulación de las suprarrenales y normalización de los glucocorticoides y esteroides sexuales. La terapéutica a elegir es la sustitución con cortisol. (2, 8, 30).

El tratamiento médico consiste en la administración de dosis fisiológicas de cortisol (12 ± 3 mg/m² SC/día) dados en su equivalente como dexametasona, prednisona e hidrocortisona. Generalmente las cifras no sobrepasan los 30 mg/m² SC/día de cortisol, exceptuando las situaciones de estrés (cirugía, infección y trauma) (30).

En los casos de perdedores de sal, el aporte de mineralocorticoides se administra en forma de desoxicorticosterona en dosis de 12-25 mg. cada 15 días IM o en forma de 9 alfa fludocortisona en dosis de 0.05-0.1 mg por día, además de un suplemento de sodio en forma de cloruro por vía oral en dosis de 2-3 g diarios divididos con los alimentos. (30).

El Tx glucocorticoides debe instituirse en cuanto se hace el diagnóstico y continuarse durante toda la vida, cambiando la dosis conforme aumenta la masa corporal. (2, 8,).

Los índices más útiles para obtener la dosis adecuada son cifras plasmáticas de 17-OHP a androstenediona, edad ósea y talla. Los criterios para el control adecuado incluyen ausencia de crisis por pérdida de sal, detención de la virilización, índice normal de maduración esquelética y edad ósea normal, velocidad de crecimiento normal (para HSC) y ausencia de signos de exceso de esteroides. (2, 8, 30).

Incluso la niña recién nacida muy virilizada tiene el potencial para desarrollarse normalmente. El tratamiento médico y quirúrgico adecuados deben lograr que se convierta en una mujer con potencial reproductor normal. (2).

La meta del tratamiento quirúrgico es extirpar el tejido eréctil excesivo, proporcionar una vagina exteriorizada que funcione bien para la menstruación y el coito y conservar el glande del clítoris. En general se requiere de vaginoplastia y la exteriorización debe tomar en cuenta la localización del orificio vaginal en relación con la uretra, que podría abrirse después dentro de la vagina, lo que provoca estancamiento de sangre y cierto grado de retención e infección urinaria. El clítoris hipertrofico debe intervenirse quirúrgicamente con introducción de su tejido eréctil en el monte de Venus, dejando el glande expuesto para que funcione como órgano sexual. La clitoridectomía presenta resultados funcionales poco satisfactorios. Otra forma de tratar la hipertrofia del clítoris es la resección del cuerpo, en la que se extirpa el tejido eréctil de este órgano y se conserva el glande. (2).

DEFICIENCIA DE LA 17-ALFAHIDROXILASA

Esta enzima participa en la estereoidogénesis suprarrenal y ovárica no solo de estrógenos, sino de glucocorticoides para cuya formación se requiere de la 17-alfahidroxilación. Precisamente a consecuencia de la deficiencia de corticoides, la suprarrenal es hiperestimulada acumulándose el esteroide previo a la enzima deficiente, es decir la progesterona y la desoxicorticosterona (DOCA) (2,8,11,12).

En la mujer se manifiesta por fenotipo femenino, pero con hipoplasia genital y amenorrea primaria; cariotipo normal con hipergonadotrofinemia que orienta a una insuficiencia primitiva de ovario. No obstante el compromiso suprarrenal determina hipertensión e hiperpotasemia (12).

El laboratorio hormonal corrobora el cuadro al mostrar un aumento de los metabolitos precursores de la 17-alfahidroxilación, es decir, de la progesterona, la 11-desoxicorticosterona y la corticosterona (2, 8, 11, 12).

Los ovarios de estas pacientes son normales respecto del crecimiento folicular y de su tamaño, pero anormales desde el punto de vista esteroideogénico. Por ello la falta de estradiol libera a las gonadotrofinas y los valores elevados de FSH producen crecimiento folicular múltiple pudiendo determinar agrandamiento ovárico bilateral y cuadro abdominal agudo doloroso. El producto final del ovario es la progesterona y por ello los valores son equivalentes o aún superiores a la fase progestacional del ciclo y su constatación en una amenorrea facilita el diagnóstico. (8, 10, 11, 12).

Estas pacientes deben ser tratadas con corticoides crónicamente para inhibir la hiperplasia suprarrenal y evitar la hipertensión y la crisis de alcalosis hipotásémica. (2, 8, 10, 11, 12, 31).

DEFICIENCIA DE 17, 20-DESMOLASA

En mujeres 46,XX con deficiencia de 17,20-desmolasa se encuentra amenorrea primaria, infantilismo sexual y fenotipo femenino normal, con estructuras del conducto de Muller y ovarios estructuralmente normales. La cifra basal de androstenediona y testosterona es baja, con aumento de progesterona y 17-alfahidroxiprogesterona. También se observó elevación de LH con respuesta excesiva a la hormona liberadora de gonadotropina, así como FSH más cercana a lo normal, lo que sugiere una inhibición intacta de la producción estrogénica. A pesar de que la abundancia de casos 46,XY reconocidos sugiere una herencia recesiva ligada al cromosoma X, este caso en particular sugiere la posibilidad de una herencia autosómica recesiva. (2).

SINDROME DEL OVARIO RESISTENTE

Estas pacientes tienen un desarrollo normal pero parecen tener una falla ovárica funcional primaria (5). La biopsia de ovario muestra gran número de folículos primarios. Se especula que la etiología radica en un defecto en la proteína receptora de FSH a nivel de las células granulosas; por lo que el ovario no responde al estímulo. Aunque inicialmente se sugirió como etiología un proceso de tipo autoinmune; esto se ha descartado, ya que no se ha encontrado infiltrado linfocitario en el ovario de estas pacientes. (5,12).

En este síndrome, a pesar de existir gonadotropinas endógenas elevadas, el ovario conserva su apariencia prepuberal e inclusive la administración de gonadotropinas exógenas es incapaz de originar una respuesta ovárica. (4,5,12).

El padecimiento es raro, se han reportado pocos casos en la literatura internacional, y no se ha podido aclarar su fisiopatología. (12).

El cuadro clínico se caracteriza por: (12)

- a) Amenorrea primaria.
- b) Escaso desarrollo sexual.
- c) Datos de laboratorio de hipoestrogenismo.
- d) Expresión elevada de hipoestrogenismo.

La presencia de amenorrea primaria junto con la imagen histológica de un ovario prepuberal permiten diferenciar el trastorno con una menopausia temprana o una disgenesia gonadal. El estudio citogenético de estas pacientes no ha mostrado anomalías. Hasta ahora no se ha podido encontrar una explicación adecuada al hecho que algunas de estas pacientes presentan espontáneamente su pubarquia y telarquia. (12).

Se ha sugerido que existe un periodo de desarrollo ovárico en el cual la gónada es insensible al estímulo hipofisiario y que tal periodo es esencial para el desarrollo subsecuente de la receptividad folicular; por lo tanto una detención en la maduración folicular podría explicar el trastorno. (12).

Seegar Jones y Cols., describieron tres casos por ellos estudiados, de la siguiente manera: presentaban amenorrea primaria con desarrollo mamario y genital escaso, valores altos de FSH y LH, con cariotipo normal. Los estrógenos urinarios oscilaban entre 5 y 10 microgramos/24 Hs y la respuesta a la administración de progesterona era positiva. Los ovarios se encontraban como bandeletas engrosadas y el estudio histológico demostró numerosos folículos primordiales y muy pocos en crecimiento que no sobrepasaban el estado antral inicial. La estroma ovárica mostraba células bien estimuladas, hiperplásicas en algunas áreas y luteinizadas en otras. El aspecto histológico sugería una falta de FSH, pese a que esta gonadotropina se encontraba aumentada en todas las determinaciones. Los autores descartaron la posibilidad de una reacción autoinmune por la ausencia de infiltrado linfocitario y de una disgenesia gonadal por el cariotipo normal, y la presencia de numerosos folículos normales. La administración de clomifeno o de HMG (Gonadotropina Menopausica Humana) no producía maduración folicular ni ovulación, pero la HCG (Gonadotropina Coriónica Humana) después del clomifeno aumentaba la producción estrogénica. (12).

Se han descrito formas de Sx de ovario resistente secundarias, la cual está relacionada con una enfermedad autoinmune, desarrollada por diversas circunstancias y en ocasiones reversibles. El diagnóstico de las formas secundarias se realiza separando la fracción γ -globulina del suero y observando la inhibición de la unión específica de la FSH a su receptor. (12).

Así como la forma primitiva es una entidad muy infrecuente, definitiva, sin tratamiento (hasta que se conozca el mecanismo de maduración "in vitro" del oocito) y de base genética, la forma secundaria o adquirida tiene una frecuencia considerablemente mayor y estaría causada por un mal funcionamiento del receptor a FSH consecuente al desarrollo de una reacción antígeno anticuerpo. Como toda reacción autoinmune, puede disminuir con el tiempo, máxime si se bloquea el antígeno (FSH) por tiempo más o menos prolongado y ello justifica

algunas normalizaciones y embarazos reportados en la literatura, luego de tratamientos repetidos con estrógenos, mientras que resulta refractaria a la HMG, salvo en dosis altas. (12).

AGENESIA GONADAL

La insuficiencia gonádica debida a agenesia no se acompaña de problemas clínicos complicados. Si bien no se dispone de información precisa, es posible establecer algunas conjeturas respecto a las causas de la ausencia de desarrollo.

Así se ha sospechado de influencias víricas y metabólicas al principio de la gestación. No obstante, el resultado final es innegable: el hipogonadismo hipergonadotrópico. (4,40).

La ausencia total de una o ambas gónadas es un suceso muy raro, usualmente se combina con ausencia del sistema renal del lado afectado que sugiere un mayor defecto en el desarrollo temprano del mesénquima mesonefrogenético. Los ductos gonadales y los genitales externos aparecen rudimentarios. Las gónadas no se desarrollan o pueden degenerar en un estudio temprano de su desarrollo; aunque no se conoce la etiología de este padecimiento se han sugerido algunas hipótesis como se menciona en el párrafo anterior, (7,40).

Estas pacientes no presentan desarrollo de senos, ni útero, ni gónadas. Estas pacientes se diferencian de aquellas que presentan testículos y tampoco desarrollan genitales internos femeninos; la diferencia es que las pacientes con agnesia gonadal no presentan ni ovarios ni testículos. (15).

Es difícil postular por que una paciente con agonadismo no tiene órganos reproductivos internos femeninos. Ya que estas pacientes no tienen testículos no tienen el factor inhibidor Mulleriano, por lo que el útero debería desarrollarse. Se ha sugerido también que en una etapa temprana del desarrollo embriológico el tejido testicular estuvo presente y que esto produce el factor inhibidor Mulleriano.

Por razones desconocidas los testículos desaparecen después de inhibir el sistema Mulleriano. Son pacientes con fenotipo y cariotipo femenino. (15).

3) HIPOFISIARIA

ADENOMAS HIPOFISIARIAS SECRETORES DE PROLACTINA

Aunque casi siempre es un problema de la vida adulta, también puede observarse tumores secretores de prolactina en niñas, preadolescentes y adolescentes, que conducen a una insuficiencia del crecimiento y desarrollo, o a la amenorrea primaria. No todas las masas intraselares son neoplásicas. Se han descrito tuberculomas y depósitos de grasa como causa de compresión primaria que conduce a la amenorrea hipogonadotrópica. (4).

Los adenomas secretores de prolactina son los tumores hipofisarios más comunes. Los tumores de menos de 1 cm de diámetro se designan como microadenomas y los de tamaño superior a 1 cm como macroadenomas. Los adenomas hipofisarios se han agrupado clásicamente conforme a su capacidad de tensión como eosinófilos, basífilos y cromóforos. (4,11,12).

El cuadro clínico producido por estos tumores varían de acuerdo a la extensión de los mismos; pero se caracterizan por cefalea, alteraciones visuales y déficit en la producción de gonadotrofinas y de otras hormonas tróficas hipofisarias, acompañada de amenorrea; lo que induce a la investigación de la función hipofisaria. (4,8,10,11). El tratamiento de estas pacientes puede ser médico o quirúrgico. (4).

Tratamiento quirúrgico:

Es el tratamiento de elección en los macroadenomas, intolerancia a la bromocriptina o resistencia a la misma. Estos tumores frecuentemente no tienen extensión supraselar. (4,34,35). Esta técnica está representada por el acceso transfenoidal a la silla turca utilizando el microscopio operatorio. Este acceso se realiza por vía sublabial, con disección por debajo de la mucosa nasal, extirpación del tabique nasal para exponer el seno esfenoidal, resección del suelo del seno esfenoidal para poner al descubierto la silla turca. Por regla general, el tejido tumoral se distingue del tejido firme, amarillo anaranjado, de la hipófisis anterior normal. Sin embargo, puesto que los adenomas hipofisarios no poseen cápsula, el límite entre el tumor y el tejido normal, suele ser impreciso. (4,34,35).

Las complicaciones de la cirugía pueden ser la recidiva del tumor o deficiencia hipofisaria. En caso de recidiva del tumor o deficiencia hipofisaria. En caso de

recidiva con crecimiento constante de la tumoración, se debe instaurar tratamiento indefinido con bromocriptina, a la dosis ya recomendada. (4,34,35).

HIPOTALAMICA

SINDROME DE KALLMAN

Este cuadro, descrito inicialmente en el hombre, en la mujer se caracteriza por amenorrea primaria con anosmia congénita. También se han descrito otros defectos somáticos asociados, tales como paladar hendido, asimetría facial, ceguera para los colores, agenesia renal, sordera, anomalías cardiovasculares, etc. Según Weinstein, es una forma relativamente frecuente de hipogonadismo hipogonadotrópico, donde la anosmia por agenesia o hipoplasia del lóbulo olfatorio se asocia con una deficiencia de LH-RH. (4,12,13,37).

Se considera una anomalía hereditaria como carácter recesivo ligado al cromosoma X, que se transmite por la mujer normal o que padece anosmia parcial o total. La anosmia es secundaria a la ausencia o hipoplasia del lóbulo olfatorio del cerebro (la autopsia de varios casos ha revelado hipoplasia del hipotálamo); por tanto, es posible que la deficiencia de gonadotrofinas este causada por el desarrollo anormal del cerebro. (8,10,12,37).

Fue descrita por primera vez por Maestre de San Juan en el año 1856 y no por Morsier (1964), como se afirma en la mayoría de las publicaciones (3).

Como ya se dijo anteriormente se caracteriza por la ausencia o hipoplasia del lóbulo olfatorio del cerebro e infantilismo sexual, por lo que existe: (3,4,11,12),

- a) Anosmia.
- b) Amenorrea primaria.
- c) Falta de desarrollo de los caracteres sexuales secundarios.
- d) Cariotipo femenino normal.

Los ovarios son semejantes a los de las niñas, es decir, contienen folículos primordiales, pero carecen de formaciones foliculares en maduración. Para algunos autores las tasas de gonadotrofinas están en límites de la normalidad. Otros en cambio encuentran muy descendidos los niveles de gonadotrofinas. (10).

A estas pacientes se les puede provocar hemorragia uterina con estrógenos y progesterona y potencialmente inducir la ovulación con menotropinas humanas seguidas de gonadotropina coriónica. (4,37).

Dado que el centro productor de LH-RH esta dañado, no hay respuesta a la administración de clomifeno. En este grupo se puede incluir las pacientes con anorexia nerviosa, casos donde la lesión es reversible, siempre que la paciente logre recuperar su peso ideal. (4,37).

Inducción a la ovulación:

En caso de que se desee inducir la ovulación se puede estimular el ovario con la administración de menotropina humana (HMG) a la dosis de 75 UI cada 8 hs hasta lograr crecimiento y maduración folicular, que se certifica con niveles crecientes de estrógenos y con ultrasonografía. Después de 48 hs se aplican 10,000 UI de gonadotropina coriónica (HCG), lo cual induce ruptura folicular y ovulación. (14,37).

CRANEOFARINGIOMAS

Uno de los tumores que en la infancia conduce al fallo de la función hipofisaria gonadotropa es el craneofaringioma. (10,38). Son tumores que se originan en restos epiteliales provenientes de la oclusión incompleta del conducto craneofaríngeo (bolsa de Rathke). Usualmente se presentan sobre la superficie anterior del tallo pituitario ya sea por debajo o por encima del diafragma sellar. Son sólidos o quísticos, constituyen una de las neoformaciones más frecuentes de localización intracraneal en las dos primeras décadas de la vida y su crecimiento determina manifestaciones neurológicas, de la vía óptica y endocrina.

El compromiso de la vía óptica con hemianopsia bitemporal, por lo general es una de las primeras manifestaciones del tumor y la más frecuente, asociándose con diferentes grados de insuficiencia pituitaria. Así mismo, puede haber hipertensión cerebral. (12,3,8).

La función gonadotrópica usualmente se encuentra afectada y no responde al estímulo con LH-RH. La somatotrofina esta igualmente deprimida, mientras que los valores de prolactina son normales o elevados. Las radiografías por lo común muestran calcificaciones en la región suprasellar y en un 70% de los niños se

aprecia agrandamiento de la silla turca. La tomografía axial computada aporta datos de gran valor diagnóstico. (12,38,39).

El tratamiento para los craneofaringiomas sigue siendo discutido. Muchos recomiendan extirpación total, mientras que otros sugieren biopsis y resección parcial seguidos por radiaciones. Los de diámetro menor de 3 cms tienen un mejor pronóstico. (12,38,39).

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

INTEGRACION CLINICA

PACIENTES CON UTERO PRESENTE SIN DESARROLLO DE SENOS:

En esta categoría el desorden primario puede deberse a: falla hipotalámica causada por una inadecuada producción de gonadotropina liberadora hipotalámica (GnRH); falla hipofisiaria; falla en el desarrollo gonadal y/o su función debida a una anomalía genética (15).

La forma más fácil de diferenciar entre una falla del SNC y una falla gonadal en pacientes hipoestrogénicas es la medición de la FSH por radioinmunoanálisis. Las pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico (falla central) tienen FSH baja y en ocasiones normal. Las pacientes con falla gonadal (falla periférica) tienen FSH elevadas, dentro del rango postmenopáusico. Se necesita un cariotipo si la FSH está elevada; la ecisión de la gónada se lleva a cabo si hay presencia de cromosoma y o con evidencia clínica de exceso de andrógenos. (15).

Esencialmente todas las pacientes con anomalías gonadales son estériles, porque la ovulación usualmente no se puede inducir. Se debe de indicar terapia substitutiva exógena con estrógenos y progesterona para la estimulación y crecimiento de los senos y la prevención de osteoporosis; el grado de desarrollo del seno no está relacionado con la dosis de estrógenos utilizada.

Es suficiente una dosis de 0.625 mg diarios para el desarrollo normal de los senos y prevención de la osteoporosis. Se adiciona progesterona en los 12 últimos días del ciclo para prevenir una sobreestimulación del endometrio por los estrógenos. (3,6,10,15)

PACIENTES CON DESARROLLO DE SENOS Y UTERO AUSENTE:

Hay dos tipos de desordenes en esta categoría; la feminización testicular y la ausencia congénita de útero. La insensibilidad androgénica es un desorden inherente y la agenésia uterina es debida a una falla en el desarrollo de los conductos müllerianos.

Feminización testicular completa (insensibilidad androgénica). Los individuos con este síndrome tienen un iotipo 46,XY; testículos y fenotipo femenino. En la forma completa las características clínicas son total falta de vello púbico y axilar, desarrollo normal de senos y vagina, con agenésia uterina. Este síndrome que está ligado a un cromosoma X recesivo o a un X dominante, con penetración

incompleta, podría encontrarse en algunos miembros de la familia (4,7,15,19,22,23,24).

El defecto básico podría ser la falta de receptores a andrógenos, o el defecto funciona en el citosol y en el núcleo de la célula. En estos enfermos, los ovarios, el útero y los oviductos están ausentes, porque los testículos secretan cantidades normales de factor inhibidor Mulleriano. Los testículos también producen niveles normales de testosterona y estradiol, y los niveles séricos de gonadotropinas están normales. La presencia del desarrollo normal de los senos, aún con niveles bajos de estradiol (menos de 30 picogramos/ml) es aparentemente por la oposición que tienen a los andrógenos (4,7,15).

Las adrenales secretan pequeñas cantidades de estrógenos además de los testículos y la conversión periférica de androstenediona a estrona y estradiol; parece ser que esto adecua el desarrollo normal de los senos. (15).

Se pueden utilizar las medidas séricas de testosterona para diferenciar el Sx de feminización testicular (niveles normales en masculinos mayor de 300 nanogramos/ml) de la ausencia congénita de útero (niveles femeninos normales de 20 a 85 nanogramos/ml). Otros datos clínicos de la ausencia congénita de útero incluyen desarrollo normal del vello púbico y axilar, en la mayoría de los casos; ovulación normal (4,15,19,22).

Como regla general cualquier paciente con anomalías en la diferenciación sexual y cromosoma Y, debe de tener resección de gónadas por la alta incidencia de malignidad reportada en dichos casos. En pacientes mayores de 30 años con el Sx de insensibilidad androgénica, la malignidad gonadal se ha reportado en 22%, con un 50% de tumores como los adenomas y quistes. La malignidad gonadal usualmente es el disgerminoma o gonadoblastoma. Como no se ha reportado malignidad en los púberes, se recomienda su resección hasta después de haber completado el desarrollo sexual.

Después de la madurez sexual deben de removerse e iniciar una terapia substitutiva con estrógenos para prevenir la osteoporosis. Sí es necesario, dilatación vaginal progresiva o una vaginoplastia al alcanzar el inicio de la vida sexual (3, 4, 7, 15, 19, 22, 23).

Ausencia congénita del útero.- Estas pacientes tienen ovarios presentes, desarrollo sexual secundario normal y alteraciones físicas en los senos compatibles con ovulación. En el diagnóstico diferencial, el Sx insensibilidad incompleta a los andrógenos con desarrollo axilar y púbico normal debe ser considerado. En ambas condiciones el útero esta ausente y la gónadas normales.

Los niveles de testosterona están dentro del rango femenino cuando es una ausencia congénita de útero, y cuando es una insensibilidad a los andrógenos, se encuentra dentro del rango masculino. Para documentar si existe o no ovulación se puede utilizar la curva de temperatura basal o los valores de progesterona sérica. Si ocurre ovulación, obviamente se descarta el Sx de insensibilidad androgénica. Contrariamente, niveles de testosterona sérica en el rango masculino descarta el Sx de Rokitansky (2, 15, 17).

La mayoría de las pacientes con ausencia congénita de útero tiene una función ovárica normal; por lo que no necesitan el reemplazo hormonal. Si la vagina esta ausente también (Sx de Rokitansky) se deberá realizar vaginoplastia; pero si esta presente y es pequeña, se deberán realizar dilataciones vaginales. Con los recientes avances de fertilización in vitro puede ser posible que la pareja pueda tener sus propios hijos genéticos (2, 4, 5, 6, 15, 16, 17).

A las paciente con agenesia completa de útero y/o vagina también se les ha encontrado anomalías en el tracto urinario. Defectos mayores, como la ausencia de riñón se han reportado en un 15% de estas pacientes y defectos menores en un 40%. A causa de esta asociación, se deben realizar urografía excretora de rutina. Dentro de las anomalías óseas que acompañan a esta patología es la fusión congénita de la vértebras cervicales, con una incidencia del 15% también (15).

PACIENTES SIN DESARROLLO DE SENOS Y AUSENCIA DE UTERO

En este apartado se engloban prácticamente 3 patologías: Agonadismo, deficiencia de 17, 20-desmolasa y deficiencia de 17-alfahidroxilasa con careotipo 46, XY (15).

Agonadismo

Estas pacientes no desarrollan senos, ni útero, ni gónadas. Es difícil postular porque una paciente con agonadismo no tiene órganos reproductivos internos femeninos. Ya que estas pacientes no tiene testículos, no tienen el factor inhibidor Mulleriano, por lo que el útero debería desarrollarse. Se ha sugerido que en una etapa temprana del desarrollo embriológico el tejido testicular estuvo presente y que esto produjo el factor inhibidor Mulleriano. Por razones desconocidas los testículos desaparecen después de la inhibición del sistema Mulleriano. Por esta razón a este síndrome también se le conoce como Sx de testículos fantasmas (4,15).

Deficiencia de 17, 20-desmolasa

Esta es una enzima necesaria para convertir la 17-alfapregnenolona a dehidroepiandrostenediona y 17-alfahidroxiprogesterona a androstenediona. Llevado a una falla en la síntesis de los esteroides sexuales, pero con capacidad para llevar a cabo cortisol y desoxicorticosterona. Se han encontrado testículos abdominales, los cuales deberán retirarse quirúrgicamente (15).

Deficiencia de 17-alfahidroxilasa, con cariotipo 46, XY

Estos pacientes presentan amenorrea primaria, desarrollo incompleto de las características sexuales secundarias, agenesia uterina e hipertensión. La diferencia entre estos pacientes y los 46, XX y deficiencia de la misma enzima, es precisamente la ausencia de útero. La falta de desarrollo de los senos distingue este desorden de la insensibilidad a los andrógenos. El diagnóstico y manejo de estos desordenes es exactamente el mismo para el cariotipo 46, XX, con deficiencia de 17-alfahidroxilasa (2,8,15).

PACIENTES CON DESARROLLO DE SENOS Y UTERO PRESENTE:

Estas pacientes están representadas por grupos de patologías con disfunción hipotalámica, falla hipotálamo-hipofisaria o por falla ovárica, de las cuales ya se ha hablado ampliamente y en las cuales la prolactina nos da la pauta diagnóstica a seguir, tomando en cuenta sus niveles séricos si se encuentran elevados o normales; apoyados por la respuesta positiva o negativa de la prueba de la progesterona y determinando posteriormente los niveles séricos de FSH y LH (15).

BIBLIOGRAFIA

- 1 Marcus A. Krupp, MD., Diagnóstico clínico y tratamiento, Ed. El Manual moderno, 1989.
- 2 Novak, Tratado de ginecología, Ed. Interamericana, 11ª edición, 1988
- 3 Gonzalez-Merlos, Ginecología, 5ª edición, Editorial Salvat 1988
- 4 Eperoff, Endocrinología, Editorial Harper and Row Edicion 1985
- 5 John J Sciarra, MD, Vol 5, Edition 1985
- 6 Fernandez del Castillo, Carlos, estados intersexuales (punto de vista del cirujano ginecologo) actualizacion en temas de ginecologia y obstetricia. Federacion Mexicana de Asociaciones de Ginecologia y obtetricia 1984
- 7 Dan Tolchinsky, Endocrinology Maternal-Fetal, WB Sanders Company 1980
- 8 Robert H. Williams, Tratado de endocrinologia, Ed. Salvat, 4ª Edicion 1981
- 9 Zarate Treviño Arturo, Endocrinologia ginacologica y del embarazo, Ed. La prensa medica Mexicana, 2ª Ed. 1982
- 10 Yen, Endocrinology, Ed, Mosby, 2ª Ed. 1991
- 11 Harrison, Principios de medicina interna, Ed, Interamericana Undecima edición (7ª en español) 1989
- 12 Tozzini, Esterilidad e infertilidad, Ed. Panamericana, 2ª Ed. 1989
- 13 J. Bertrand, R. Rapport, P. Sisonenko, Endocrinologia pediatria. Fisiologia y fisiopatologia clinica Ed. Salvat 1987
- 14 Boletín de la Federación Mexicana de asociaciones de ginecología y obstetricia No. 2 1985, pp: 1-5
- 15 Daniel R. Mishell Jr. MD Infertility, Contraception and reproductive endocrinology, Blackwell Scientific Publications, Third edition 1991

- 16 Javier Orozco-Sanchez, Ricardo Neri-Vela y Cols. Atresia congénita de vagina, *Boletín médico del Hospital Infantil de México*. Vol. 48 Septiembre 1991
- 17 Cindy W. Cristian MD, Walter W. Tunnessen Jr. MD Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser. Syndrome: Congenital Agenesis of the vagina, *American Journal Disease Children*, Vol, 146 1992, pp: 1313-1314
- 18 nces R. Batzer, MD, Stephen L. Corson, MD y Cols. Genetic offspring in patients with vaginal agenesis: Specific medical and legal issues. *Am J.Obstet Gynec*, Vol. 167, No.5, November 1992. pp:1288-1291.
- 19 Debra S. Heller, MD et al. Mullerian Remnants in complete androgen insensitivity syndrome, *Int J. Infertil*, Vol 37, No. 5, 1992, pp: 283-285
- 20 MR Caballín, r Miro, M M Perez. Anomalías de los cromosomas sexuales. *Medicine*, No. 48, 1988, pp: 3060-3066
- 21 J. Navarro, J. Benet, et al. Citogenética de la infertilidad y esterilidad, *Medicine*, No. 48, 1988, pp: 3067-3074
- 22 Robert E. Sgully, MD et al. *The New England Journal of Medicine*, Vol 322, No. 13 March 1990, pp: 917-925
- 23 J.A.W.M. van Zijl, J:L:E: Evers, et al. testicular Feminization Syndrome in the Neonate, *Gynecol Obstet invest*, No. 29 pp: 161-164.
- 24 W. Gleen Hurt, MD, Joann N Bourthua, MD, et al. Seminoma in pubertad patient with androgen insensibility syndrome, *Gynecol obctet invest*, Vol 161, N° 3. 1989. pp: 530-531.
- 25 Itu mohapatra, Ariachery Chinama Amimi, MD, et al, Gonadal Dysgenesis with no uterus or vagina in a female, *The Journal of reproductive medicine*, Vol 37, N° 2, 1992, pp: 177-180.
- 26 Arlene D. Bardeguet, MD, et al. Multifetal pregnancy in a gonadal dysgenesis mosaic, *Obstetric & Gynecology*, Vol 76, N° 3, Part 2, 1990, pp: 502-504.
- 27 Mark V. Sauer, MD, et al. Succesful twin pregnancy after embryo donation to a patients with XY gonadal dysgenesis, *Am J. Obstet Gynecol*, Vol 161, N° 2, pp: 380-381.

- 28 Yoshihito Fukamatsu, et al. Bilateral Gonadoblastoma Producing Steroid Hormones in a Patient with 45,x/46,xy Gonadal Dysgenesis, *Gynecol Obstet Invest* N° 30, 1990, pp: 189-191.
- 29 Marcos Felipe Silva de J. et al. Disgenesia gonadal mixta. *Ginecología y Obstetricia de México*, Vol. 42, N° 254, Dic 1977, pp: 377-388.
- 30 Gustavo A. Rodriguez-Leon, y Cols. Hiperplasia adrenal congénita secundaria a deficiencia de 21-hidroxilasa, *Bol Med del Hosp Inf de México*, Vol 47, N° 8, Agosto de 1990, pp: 562-566.
- 31 M.C. Young and I.A. Hughes, loss of therapeutic control in congenital adrenal hiperplasia due to interaction between dexamethasone and primidone, *Acta Pædiatr Scand*, N° 80, 1991, pp: 120-124.
- 32 Management of Prolactinoma, *Lancet*, Vol 336, Sept 15, 1990, pp: 661,662.
- 33 Robert L. Lesser, MD, et al. Visual function improvement in patients with macroprolactinomas treated with bromocriptine, *Am J. of Ophthalmology*, Vol 109, N° 5, May 1990, pp: 535-543.
- 34 Chandra M. Tiwary, MBS, MA, MBA, *American J. Disease Child*, Vol 143, May 1989, pp: 521-523.
- 35 J. Calaf, A Cabrero et al, Tratamiento de prolactinoma, *Endocrinología*, Vol 32, N° 2, 1985, pp: 73-82
- 36 Arturo Zárate y cols, Manejo del adenoma hipofisiario secretor de prolactina, *Monografías médicas*, Vol 118, N° 6, Junio 1982, pp:
- 37 David Bick, MD et al. Brief report: Intragenic deletion of the Kallig-1 gene in Kallman syndrome. *The New England Journal of Medicine*, Vol 326, N° 26, Jun 25 1992, pp: 1752-1755.
- 38 Edward R. Laws, Jr, MD, *J. Neurosurg*, Vol 74, Jun 1991, pp: 1025-1026.
- 39 Ashvin T. Ragoowansi, MD, et al. *J. Neurosurg*, Vol 74, April 1991, pp: 653-655.

40 Damian L. S. eustace, Congenital absence of fallopian tube and ovary, European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, Vol 46, 1991, pp 157-158.

