

Translocación (X ; 6) y menopausia precoz

M.J. Carazo

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Blanca Paloma. Huelva. España.

INTRODUCCIÓN

La menopausia precoz se produce cuando declina la función ovárica a una edad anticipada con respecto a la menopausia normal. Habitualmente se ha considerado la edad de los 40 años como el límite para definir un fallo ovárico precoz¹. El hallazgo de oligoamenorrea o amenorrea secundaria con gonadotropinas elevadas hasta cifras propias de la menopausia (hormona foliculostimulante [FSH] y hormona luteoestimulante [LH] > 40 mU/ml), con hipoestronismo, orientan hacia una función ovárica alterada. La etiología del fallo ovárico precoz comprende cirugía, radioterapia y quimioterapia, enfermedades virales, alteraciones hormonales, enfermedades autoinmunes o déficit hormonales, aunque en la mayoría de los casos no se encuentra una causa². Son frecuentes los casos idiopáticos que presentan remisión. En el estudio de las causas la realización de un cariotipo a la paciente es obligada. Se ha demostrado que los factores genéticos desempeñan un papel en el fallo ovárico precoz³. Estas alteraciones cromosómicas afectan al cromosoma X en el número y la estructura, así como en los mosaicismos, provocando agotamiento folicular y menopausia precoz³.

Presentamos el caso clínico de una paciente que acudió por amenorrea secundaria a la que se le realizó un cariotipo que puso de manifiesto una translocación t (X ; 6).

CASO CLÍNICO

Paciente de 24 años de edad que acudió por amenorrea secundaria. La última regla tuvo lugar 3 meses antes de la visita. En los antecedentes familiares destacaba el diagnóstico de adenocarcinoma de endometrio en la abuela materna, el padre sano y la madre con ciclos menstruales normales. En los antecedentes personales destacaba que había sido intervenida de adenoidectomía y amigdalectomía en la infancia, padecía

hipercolesterolemia y era fumadora de aproximadamente un paquete de cigarrillos diarios. Sus antecedentes obstétricos y ginecológicos eran los siguientes: menarquia con 11 años, adrenarquia, pubarquia y telarquia normales; fórmula menstrual: 4-5/irregular; fecha de la última regla (FUR) 3 meses antes de la visita; nuligesta; dismenorrea primaria intensa; relaciones sexuales habituales normales. Había tomado contraceptivos orales para regularización del ciclo y como tratamiento de la dismenorrea. Tras suspender los contraceptivos se agudizó la irregularidad menstrual, con amenorrea secundaria, siendo diagnosticada de «útero infantil y ovarios poco desarrollados» y se le pautó gestágeno para conseguir la deprivación menstrual. La paciente, alarmada con este diagnóstico, acudió a la consulta. La exploración física fue normal, sin síntomas ni signos de hipoestronismo, con genitales externos y mamas normales. La talla era de 1,50 m. Mediante espéculo se apreció una vagina con buen trofismo, cérvix de nulípara, posterior, bien epitelizado; el tacto vaginoabdominal evidenció un útero en anteversoflexión, en la línea media, indoloro, con buena movilización; el cérvix era posterior, indoloro a la movilización; los anejos no se palpaban y los parametrios estaban libres. En la triple toma de Wied se puso de manifiesto un frotis de células intermedias sin signos de hipoestronismo y ausencia de infección o anomalías citológicas. En la ecografía abdominal se evidenció un útero en la línea media y anteversoflexión, de superficie regular y ecoestructura homogénea de 58 × 20 × 30 mm con endometrio lineal; los ovarios eran de características normales, con folículos de pequeño tamaño sin actividad ovulatoria. En la analítica general, el hemograma no mostró anemia; la bioquímica general, incluidos sodio, potasio, calcio y fósforo y glucemia, se encontraba dentro de la normalidad; en la coagulación no se detectaron alteraciones.

Perfil hormonal: las cifras de gonadotropinas estaban elevadas (FSH: 64,8 mU/ml; LH: 25 mU/ml), el 17-beta-estradiol (< 5 pg/ml) y la progesterona (1,30 ng/ml) estaban disminuidos y el resto de las hormonas, incluidas prolactina, 17 alfa-hidroxi progesterona, andrógenos, cortisol, tiroxina, hormona estimuladora

 Aceptado para su publicación el 19 de enero del 2001.

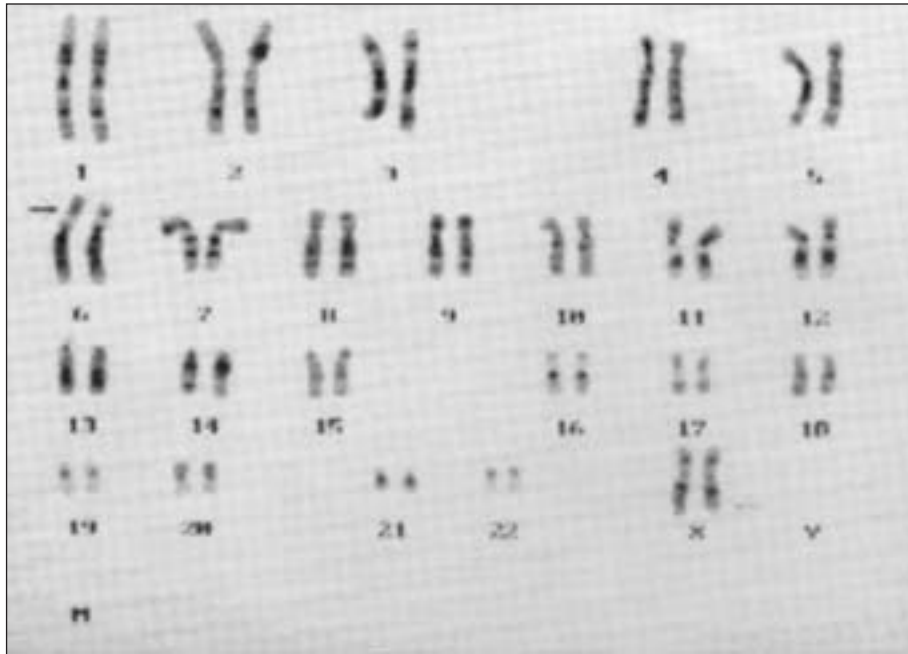


Fig. 1. Cariotipo de la paciente en el que se observa la translocación entre el cromosoma 6 y el X.

del tiroides (TSH) y las pruebas de evaluación de la reserva funcional eran normales. En ausencia de datos clínicos orientativos no se solicitaron determinaciones inmunológicas. Con el diagnóstico de hipogonadismo hipergonadotropo se procedió a descartar un fallo ovárico prematuro. El resultado del cariotipo fue: fórmula cromosómica 46, XX, t (X ; 6) (q27; p23), en todas las metafases estudiadas (fig. 1). Se informó a la paciente y se le planteó la biopsia ovárica que rechazó. Se le pautó tratamiento hormonal sustitutivo. Se aconsejó estudio genético de los familiares.

DISCUSIÓN

La incidencia del fallo ovárico precoz antes de los 40 años es del 1% y del 1% antes de los 30 años^{2,4}. En mujeres con amenorrea primaria se ha calculado que la prevalencia del fallo ovárico precoz oscila entre el 10 y el 28%, y en mujeres con amenorrea secundaria entre el 4 y el 18%⁴. Cuando el fallo ovárico con amenorrea secundaria tiene lugar entre los 41 y los 44 años se denomina menopausia precoz y su incidencia es del 5%⁵. Se ha observado una agrupación familiar de los casos de fallo ovárico precoz y menopausia prematura⁵⁻⁹. La incidencia de casos familiares de fallo ovárico precoz varía entre el 4⁸ y el 31%⁷. El análisis de los árboles familiares sugiere que el patrón de herencia es autosómico dominante materno o paterno li-

mitado al sexo, o bien un patrón de herencia ligada al cromosoma X con penetración incompleta que afecta tanto al fallo ovárico precoz como a la menopausia prematura⁵⁻⁹. Un estudio minucioso permite distinguir entre los casos de aparición familiar o esporádica.

La etiología de la mayoría de los casos de fallo ovárico precoz es desconocida. Aparte de las causas genéticas, el fallo ovárico precoz se ha relacionado con la cirugía (castración, ooforectomías unilaterales, resecciones parciales del ovario); infecciones de tipo viral por parotiditis, citomegalovirus (enfermas con sida, linfomas o sometidos a trasplantes), aunque también se han observado casos en pacientes con malaria o shigellosis; los tratamientos de quimioterapia y radioterapia; tóxicos (drogodependencia, tabaquismo); anomalías metabólicas, como la galactosemia, el déficit de 17-alfa-hidroxilasa, o los déficit de las enzimas colesterol desmolasa o 17-20 desmolasa o aromatasas; el estrés y, por último, las causas inmunológicas. El fallo ovárico precoz puede manifestarse clínicamente en algunas pacientes con otros trastornos endocrinológicos con producción de anticuerpos (enfermedad de Addison, hipoparatiroidismo, hipotiroidismo, lupus eritematoso sistémico [LES], miastenia grave, artritis reumatoide, anemia hemolítica, etc.). Un caso especial que requiere una biopsia ovárica para su diagnóstico es el síndrome de Savage o del ovario resistente, en el cual se observan ovarios

con abundantes folículos primordiales detenidos en fase antral que no responden a las cifras elevadas de gonadotropinas, quizás por la presencia de sustancias inhibitorias de la acción de la FSH, o bien por alteraciones del receptor de FSH o posreceptor^{10,11}.

La fisiopatología del fallo ovárico precoz se deriva de los procesos fisiológicos de oogénesis y migración de las células germinales primitivas al futuro ovario, meiosis y foliculogénesis durante la vida embrionaria, la infancia y la pubertad. Los posibles mecanismos que provocarían la depleción del *pool* ovárico de ovogonias y folículos serían un descenso del número de células germinales, una aceleración del ritmo de meiosis de manera que se agote la reserva ovárica de folículos y oogonias y la destrucción posnatal de las células germinales¹². Se ha postulado que la atresia de oocitos es el mecanismo más probable y que el ritmo es variable en función del individuo y de los factores genéticos relacionados¹². También se ha teorizado que los mecanismos de apoptosis celular sobre están implicados en el fallo ovárico precoz¹³. La galactosemia es un trastorno autosómico recesivo provocado por un déficit de la enzima galactosa 1-fosfato uridil transferasa que ocasiona la acumulación de galactosa o sus metabolitos, sustancias tóxicas para el parénquima ovárico que reducen la migración de las células germinales hacia la cresta gonadal; también se afecta la bioactividad de la molécula de las gonadotropinas que contiene galactosa y galactosamina. Los déficit enzimáticos restantes se caracterizan por una carencia de estrógenos con afección de los mecanismos de retroalimentación, con fallo adrenal según la enzima implicada.

El espectro morfológico es variable: los ovarios desde el nacimiento pueden adoptar la forma de cintillas fibrosas que contienen estroma por debajo del epitelio germinal con una zona central de vasos y la *rete ovarii* y carecen totalmente de folículos y células germinales (disgenesias gonadales) o, por el contrario, contienen pocas células germinales que no inician la meiosis y desaparecen hacia la pubertad (monosomías; por ejemplo, síndrome de Turner)¹².

Con respecto a la etiopatogenia, los dos cromosomas X deben estar presentes, intactos y activos en los oocitos¹⁴. Las anomalías más frecuentes de los cromosomas X que provocan fallo ovárico precoz son las monosomías (45 X0) y trisomías (47 XXY), seguidas de los mosaicismos (45 X0/46 XX) y las anomalías estructurales específicas de los cromosomas sexuales (deleciones, inversiones, translocaciones balanceadas, isocromosomas)^{15,16}.

Se han publicado casos de fallo ovárico precoz en mosaicismos de bajo nivel¹⁷ y asociados a trisomía

18¹⁸. Desde un punto de vista molecular, utilizando las técnicas citogenéticas de PCR y FISH se ha podido determinar una «región crítica»¹⁹ en el brazo largo del cromosoma X que necesariamente debe estar íntegra para el mantenimiento de la función ovárica. Esta región se localiza en Xq13-q26-q27, según los autores¹⁹⁻²². En la descripción original de la zona crítica, con las técnicas de tinción para realización del cariotipo se apreció un segmento de bandas brillantes en el brazo largo del cromosoma X que contenía pocos genes si se comparaba con las bandas oscuras¹⁹. Esta región aparentemente se dividía en dos segmentos, el Xq13-q22 y el Xq22-26, separados por un espacio corto en Xq22 que no intervendría en la función gonadal²³. El efecto de la región crítica del cromosoma X humano se expresa en cualquier lugar donde se ha roto esa zona²¹. El grado de pérdida de oocitos y atresia y la disgenesia gonadal resultante se relacionan con la extensión de la zona afectada dentro de la región crítica y no con los genes afectados²⁴. Estudios posteriores han extendido esta región a las zonas proximales de Xp y Xq²⁵. No se descarta que pueda haber genes autosómicos implicados en la diferenciación ovárica y en el fallo gonadal^{25,26}. Se ha descrito fallo ovárico precoz en casos de errores en el entrecruzamiento de los cromosomas entre la secuencia Xq28 y la Yq11 que son homólogos²⁷. Se han publicado excepciones que afectan a la zona crítica del cromosoma X, sin que se asocien a fallo ovárico precoz^{21,28}. Aparte del fallo gonadal, se pueden expresar rasgos fenotípicos tipo Turner y no Turner²¹. En la bibliografía se describe un caso de una translocación X-6 no balanceada que presentó disgenesia gonadal y retraso mental. La madre de esta paciente era portadora balanceada de la misma translocación y no presentó disgenesia gonadal pero sí fallo ovárico precoz²⁹.

El diagnóstico se confirma mediante la realización de un cariotipo en linfocitos sanguíneos solicitando al laboratorio de genética la determinación de la presencia de mosaicismo o del cromosoma Y. La laparotomía o laparoscopia diagnósticas con biopsia gonadal para cariotipo completan el diagnóstico. Con respecto a la fertilidad de estas pacientes, algunas veces se ha conseguido la inducción de la foliculogénesis y la ovulación en alteraciones parciales³⁰, siendo candidatas en su mayoría a las técnicas de reproducción asistida con donación de ovocitos³¹. Se requiere tratamiento hormonal sustitutivo durante toda la vida. Se han descrito algunos casos de mujeres con fallo ovárico precoz que presentan la premutación del cromosoma X frágil, por lo que se ha propuesto su determinación a modo de marcador genético a descartar en algunas familias^{32,33}. Es necesario el consejo genético

y el estudio de los familiares. En casos de que la herencia sea de tipo autosómico o ligada al cromosoma X y la transmisión materna, el riesgo de la recurrencia del fallo ovárico precoz es del 50%, mientras que si la transmisión es paterna, dicho riesgo es del 100% en casos de herencia ligada al cromosoma X y del 50% cuando es autosómica⁷. El riesgo puede variar en función de la penetrancia. Las repercusiones psicológicas de la paciente ante el diagnóstico pueden requerir apoyo profesional. Es recomendable abordar el problema directamente haciendo comprender a la paciente la naturaleza del problema y nunca plantear la duda acerca de la realidad biológica de su naturaleza femenina. Hay que transmitir esperanzas y ofrecer los avances en técnicas de reproducción asistida. Diagnósticos como «matriz y ovarios infantiles» sólo causan ansiedad y desesperanza, y no son dignos de la ginecología actual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aiman J, Smentek C. Premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 9-14.
2. Coulam CB. Premature gonadal failure. *Fertil Steril* 1982; 38: 645-655.
3. Coulam CB, Stringfellow S, Hoefnagel D. Evidence for a genetic factor in the etiology of premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1983; 40: 693-695.
4. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 604-606.
5. Vegetti W, Marozzi A, Manfredini E, Testa G, Alagna F, Nicolosi A et al. Premature ovarian failure. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 161: 53-57.
6. Conway GS, Kaltsas G, Patel A, Davis MC, Jacobs HS. Characterization of idiopathic premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1996; 65: 337-341.
7. Vegetti W, Grazia Tibiletti M, Testa G, de Lauretis Yankowski, Alagna F, Castodi E et al. Inheritance in idiopathic premature ovarian failure: analysis of 71 cases. *Hum Reprod* 1998; 13: 1796-1800.
8. Van Kasteren YM, Hundscheid RD, Smits AP, Cremers FP, Van Zonneveld P, Braat DD. Familial idiopathic premature ovarian failure: an overrated and underestimated genetic disease? *Hum Reprod* 1999; 14: 2455-2459.
9. Mattison DR, Evans MI, Schwimmer WB, White BJ, Jensen B, Schulman JD. Familial premature ovarian failure. *Am J Hum Genet* 1984; 36: 1341-1348.
10. Anastasi J N. Premature ovarian failure: an update. *Fert Steril* 1998; 70: 1-15.
11. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Endocrinología ginecológica e infertilidad* (6.ª ed. en castellano). Barcelona: Waverly Hispánica, S.A., 2000; 422.
12. Rebar RW, Cedars MI. Hypergonadotropic forms of amenorrhea in young women. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21: 173-191.
13. Hsueh AJ, Eisenhauer K, Chun SY, Billig H. Gonadal cell apoptosis. *Recent Prog Horm Res* 1996; 51: 433-455 [discusión] 455-456.
14. Zinn AR, Page DC, Fisher EM. Turner syndrome: the case of the missing sex chromosome. *Trends Genet* 1993; 9: 90-93.
15. Dewald, GW, Spurbeck JL. Sex chromosome anomalies associated with premature gonadal failure. *Semin Reprod Endocrinol* 1983; 1: 79.
16. Devi A, Benn PA. X-chromosome abnormalities in women with premature ovarian failure. *J Reprod Med* 1999; 44: 321-324.
17. Devi AS, Metzger DA, Luciano AA, Benn PA. 45 X/46 XX mosaicism in patients with idiopathic premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1998; 70: 89-93.
18. Uehara S, Obara Y, Obara T, Funato T, Yaegashi N, Fukaya T et al. Trisomy 18 mosaicism associated with secondary amenorrhea: ratios of mosaicism in different samples and complications. *Clin Genet* 1996; 49: 91-94.
19. Sarto GE, Therman E, Patau K. X inactivation in man: a woman with t (Xq; 12q+). *Am J Hum Genet* 1973; 25: 262-270.
20. Powell CM, Taggart RT, Drumheller TC, Wangsa D, Qian C, Nelson LM et al. Molecular and cytogenetic studies of an X; autosome translocation in a patient with premature ovarian failure and review of the literature. *Am J Med Genet* 1994; 52: 19-26.
21. Therman E, Laxova R, Susman B. The critical region of the human Xq. *Human Genet* 1990; 85: 455-461.
22. Prueitt RL, Ross JL, Zinn AR. Physical mapping of nine Xq translocations breakpoints and identification of XPNPEP2 as a premature ovarian failure candidate gene. *Cytogenet Cell Genet* 2000; 89: 44-50.
23. Madan K. Balanced structural changes involving the human X: effect on sexual phenotype. *Hum Genet* 1983; 63: 216-221.
24. Ogata T, Matsuo N. Turner syndrome and female sex chromosome aberrations: deduction of the principal factors involved in the development of clinical features. *Hum Genet* 1995; 95: 607-629.
25. Simpson JL, Rajkovic A. Ovarian differentiation and gonadal failure. *Am J Med Genet* 1999; 89: 186-200.
26. Fryns JP, Kleczkowska A, Petit P, Van den Berghe H. Fertility in patients with X-chromosome deletions. *Clin Genet* 1982; 22: 76-79.
27. Delon B, Lallaoui H, Abel-Lablanche C, Geneix A, Bellec V, Benkhalifa M. Fluorescent in-situ hybridization and sequence-tagged sites for delineation of an X: Y translocation in a patient with secondary amenorrhoea. *Mol Hum Reprod* 1997; 3: 439-443.
28. Naguib KK, Sundareshan TS, Bahar AM, Al-Awadi SA, Jeryan LA, Hamdan MR. Fertility with deletion Xq25: report of three cases; possible exceptions for critical region hypothesis. *Fertil Steril* 1988; 49: 917-919.
29. Center JR, McElduff A, Roberts CG. Premature ovarian failure and ovarian dysgenesis associated with balanced and unbalanced X-6 translocations, respectively: implications for the investigation of ovarian failure. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1994; 34: 185-188.
30. Ishizuka B, Kudo Y, Ameniya A, Ogata T. Ovulation induction in a woman with premature ovarian failure resulting from a partial deletion of the X chromosome long arm 46,X,del(X)(q22). *Fertil Steril* 1997; 68: 931-934.
31. Remohí J, Simón C, Pellicer A, Bonilla-Musoles F. *Reproducción humana*. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana, 1996.
32. Conway GS, Payne NN, Webb J, Murray A, Jacobs PA. Fragile X premutation screening in women with premature ovarian failure. *Hum Rep* 1998; 13: 1184-1187.
33. Schwartz CE, Dean J, Howard-Peebles PN, Bugge M, Mikelsen M, Tommerup N et al. Obstetrical and gynecological complications in fragile X carriers. *Am J Med Genet* 1994; 51: 400-402.