

Insuficiencia ovárica prematura

R. Braham, S. Christin-Maitre

La insuficiencia ovárica prematura o hipogonadismo hipergonadótropo, no es excepcional. Se define por una amenorrea primaria o por la aparición de una amenorrea secundaria antes de los 40 años de edad, a lo que se suma hipoestrogenemia y elevación de las gonadotropinas. Salvo en los casos en que la causa es evidente, como el síndrome de Turner, en numerosas ocasiones se dice que la insuficiencia ovárica es «idiopática», incluso después de efectuar una valoración completa (clínica, genética, autoinmunitaria, etc.). Sin embargo, los avances recientes, sobre todo en el campo de la genética, permiten entender mejor la fisiopatología de esta afección y proponer nuevas consideraciones etiológicas. El objetivo principal del tratamiento es la sustitución de la carencia hormonal para evitar la osteoporosis y las complicaciones cardiovasculares. Aunque se han descrito reanudaciones intermitentes del funcionamiento ovárico y embarazos espontáneos, hoy la técnica más eficaz para producir el embarazo es la fecundación in vitro por donación de ovocito.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Todos los derechos reservados.

Palabras Clave: Ovarios; Menopausia; Amenorrea; Síndrome de Turner; Hipogonadismo; Gonadotropinas

Plan

■ Introducción	1	■ Tratamiento	13
■ Desarrollo de los ovarios	2	Tratamiento hormonal sustitutivo	13
Diferenciación ovárica	2	Tratamiento con hormona de crecimiento	14
Ovario adulto	2	Tratamiento preventivo	14
■ Fisiopatología	2	Tratamiento de la infertilidad	15
■ Atresia folicular	4	Consejo genético	15
■ Crecimiento folicular basal independiente de las gonadotropinas	4	■ Conclusión	16
■ Crecimiento folicular dependiente de las gonadotropinas	4		
■ Etiología	4		
En la especie humana	5		
Modelos animales con genes candidatos no identificados en la especie humana	10		
■ Diagnóstico clínico	11		
Diagnóstico positivo	11		
Diagnóstico etiológico	11		
■ Valoración	11		
■ Complicaciones	12		
Complicaciones cardiovasculares	12		
Osteoporosis	12		
Trastornos psicológicos	13		

■ Introducción

La insuficiencia ovárica prematura (IOP, OMIM 311360) es una de las causas de hipogonadismo en la mujer. Se distinguen dos tipos de hipogonadismo. El hipogonadismo hipogonadótropo, es decir, con gonadotropinas de hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH) normales o bajas, es de origen central, hipotalámico o hipofisario. El hipogonadismo hipergonadótropo o IOP, con gonadotropinas aumentadas, es de origen periférico, es decir, ovárico.

La IOP es una depleción prematura de las funciones ováricas. Se define por una deficiencia ovárica periférica, caracterizada por una amenorrea primaria o secundaria que aparece alrededor de los 40 años de edad y que se asocia a una concentración de FSH superior a 30 mUI/l [1]. La forma más grave se manifiesta por impuberismo con amenorrea primaria, es decir, falta de menstruación en la pubertad, mientras que las formas de aparición pospuberal se caracterizan por una amenorrea secundaria asociada a un desarrollo de los caracteres sexuales

secundarios, la mayoría de las veces normal, con presencia de oleadas de calor. La insuficiencia ovárica es un proceso ineluctable en la especie humana y se produce, en promedio, alrededor de los 51 años (menopausia [2]); la concepción es poco probable después de los 49 años [3]. Con el paso de tiempo, la edad promedio de la menopausia se mantiene estable a pesar del aumento de la esperanza de vida, al contrario que la edad de la menarquia, que ha disminuido claramente desde principios del siglo XX.

Alrededor del 10% de las mujeres son menopáusicas entre los 40-45 años y el 88%, después de los 45 años [4]. La IOP es una menopausia que aparece precozmente antes de los 40 años. Sin embargo, debe preferirse el término insuficiencia ovárica prematura al de menopausia precoz [5]. La edad de la menopausia estaría muy influida por los factores genéticos, tal como lo sugiere un estudio reciente relativo a 600 pares de gemelas [6]. Los factores ambientales, como el tabaco, también pueden modificar en gran medida la edad de la menopausia [7]. La IOP está lejos de ser excepcional y su prevalencia es de alrededor del 2% de la población femenina [8]. Alcanza el 1% a los 40 años y el 0,1% a los 30 años. Entre las pacientes que presentan una amenorrea primaria, el porcentaje de insuficiencias ováricas es del 10-28% y entre las que presentan una amenorrea secundaria, del 4-18% [9]. Esta enfermedad, relativamente frecuente, acarrea serias consecuencias físicas, funcionales y psicológicas. Al respecto, la carencia estrogénica causada por la insuficiencia ovárica tiene consecuencias metabólicas y cardiovasculares y determina un inicio rápido de la osteoporosis en mujeres jóvenes. Además, la ausencia de ciclos ovulatorios termina de forma ineluctable en una esterilidad casi definitiva. Por otra parte, las repercusiones psicológicas de la amenorrea, sobre todo cuando se asocia a impuberismo, son considerables [10].

A menudo, la exploración clínica, hormonal y de citogenética básica no permite detectar la causa, salvo aquellas causas clásicas como el síndrome de Turner, la quimioterapia y la radioterapia.

En estos últimos años se han producido avances espectaculares sobre la comprensión de los mecanismos genéticos y moleculares del funcionamiento ovárico, lo cual ha permitido levantar gradualmente el velo de estas formas, hasta entonces idiopáticas, de IOP.

■ Desarrollo de los ovarios

Los ovarios están situados en el espacio retrouterino y se presentan como pequeños órganos ovoides y aplanados de 30-40 mm de largo por 15 mm de ancho. Más o menos cubiertos por el pabellón de la trompa uterina, se mantienen en su posición por cuatro ligamentos y están unidos al ligamento ancho por el mesoovario.

Diferenciación ovárica

El ser humano posee en su genoma 46 cromosomas, es decir, 22 pares de autosomas y un par de cromosomas sexuales o gonosomas X e Y. El cariotipo femenino tiene dos cromosomas X, mientras que el cariotipo masculino tiene un X y un Y. La determinación del sexo gonadal no es un producto del número de cromosomas sexuales, sino más bien de la presencia o ausencia del cromosoma Y. El papel determinante del cromosoma Y en la diferenciación de las gónadas se debe a la presencia, en el brazo corto de este cromosoma, del gen *SRY*. Ante la falta del cromosoma Y y, por tanto, del gen *SRY*, las gónadas se diferencian en ovarios. En los últimos años, algunos factores como *Wnt4* o la *R-espondina* se han revelado necesarios para la formación del ovario [11].

La diferenciación del ovario es más tardía que la del testículo: se inicia en el transcurso de la octava semana.

Las células germinales se diferencian entonces en ovogonias. Los cordones sexuales que mantienen contacto con el epitelio celómico superficial siguen desarrollándose, mientras que los más profundos se retraen. Así, al final del período embrionario, en el ovario es posible distinguir la corteza con los cordones sexuales y las células germinales primordiales (PGC, del inglés *primordial germinal cells*) y la médula, con un estroma sin cordones sexuales.

En el transcurso del cuarto mes, tras el ingreso de los vasos procedentes de la médula, los cordones sexuales se disgregan en la región cortical. Cúmulos de células aisladas rodean las ovogonias, que se multiplican de forma sincrónica por división mitótica hasta alcanzar una reserva máxima de 7 millones de ovogonias en torno a las 20 semanas de desarrollo. Gradualmente, oleadas de ovogonias entran de forma espontánea en la profase de la primera división meiótica.

Desde el quinto mes, los ovocitos que han terminado la profase de la primera división meiótica se rodean de una capa estratificada de células procedentes de los cordones sexuales, que pasan a llamarse células foliculares o células de la granulosa. El ovocito I rodeado por las células foliculares se denomina folículo primordial y permanece bloqueado en el estadio diploteno de la primera división meiótica hasta la pubertad.

La gran actividad mitótica de las ovogonias produce millares de folículos primordiales durante el período fetal precoz, pero después del nacimiento no se forma ninguna ovogonia.

La primera división meiótica comienza entonces en el estado embrionario y termina en el momento de la pubertad. Cabe señalar que la presencia de PGC es indispensable para la formación de los folículos, pues su ausencia conduce a la formación de cordones estériles que más tarde degeneran para dejar un ovario compuesto sólo por estroma.

Ovario adulto

En el ovario adulto, hasta el estadio preovulatorio el ovocito todavía está bloqueado en la primera división de la meiosis, pero aumenta de volumen hasta alcanzar 120 µm de diámetro. Al inicio de un ciclo menstrual, cada ovario tiene 1-8 folículos cavitarios de 3-5 mm de diámetro que se han desarrollado con más rapidez que los otros al final del ciclo precedente. La LH estimula la producción de andrógenos por las células de la teca. Bajo la influencia de la FSH, cuyo nivel plasmático aumenta de forma gradual, estos folículos continúan con un crecimiento rápido. La FSH estimula la actividad aromataza, que produce estradiol a partir de los andrógenos suministrados por las células de la teca interna. También estimula la producción del factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1), el cual, asociado al estradiol, estimula la multiplicación de las células de la granulosa. La FSH también favorece la formación de sus propios receptores en la membrana de las células del folículo, lo que a su vez aumenta su sensibilidad a esta hormona. Las células foliculares secretan al mismo tiempo una cantidad creciente de inhibina, la cual que ejerce un retrocontrol sobre la producción de FSH. El folículo que acumula más receptores de la FSH sigue siendo sensible a bajas dosis de FSH y se convierte en el folículo dominante, seleccionado para continuar con un crecimiento acelerado hasta el estadio preovulatorio. Los otros folículos entran en atresia.

■ Fisiopatología

Es clásico hablar del proceso de envejecimiento ovárico (*ovarian aging*) cuando la reserva folicular desciende y la ovulación se hace menos frecuente. Se produce una alteración progresiva de la foliculogénesis

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3918983>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3918983>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)