

## Artículo Original

## Transtornos Tiroideos en pacientes con falla ovárica prematura

Dr. Rubén S. Padrón\*, Dra. Lidermys Montejo\*\*, Dr. Jorge L. Sell\*\*\*

### Resumen

La falla ovárica prematura (FOP), también llamada Menopausia Precoz, se define como la pérdida de la función cíclica de los ovarios antes de los 40 años de edad y después de la pubertad. Se ha reportado anomalías endocrinas y autoinmunes asociadas con la FOP y se ha sugerido que las enfermedades tiroideas son comunes. Sesenta y dos mujeres con FOP fueron estudiadas para determinar la frecuencia de trastornos tiroideos, ya que no hay estudios sobre esta asociación en esta región geográfica. La evaluación incluyó historia clínica y examen físico, medición de tiroestimulina (TSH), tiroxina total y prueba para anticuerpos tiroideos antimicrosomales. Se hallaron trastornos tiroideos en 18/62 pacientes (29%), cuatro conocían que tenían bocio y este se halló en otros nueve casos durante el examen físico (13/62=20.9%). Solamente en 2 pacientes se halló hipotiroidismo y en 7/35 (20%) la prueba de autoinmunidad fue positiva. En conclusión, nuestros resultados coinciden con los reportados en otras regiones geográficas, pues se demostró una alta frecuencia de trastornos tiroideos en pacientes con FOP, la mayoría de ellos sin manifestaciones clínicas de disfunción. Se recomienda el pesquiasaje rutinario de trastornos tiroideos en mujeres con FOP.

**Palabras claves:** Falla ovárica prematura, Menopausia precoz, Transtornos tiroideos, Bocio, Anticuerpos antimicrosomales tiroideos, Tiroiditis de Hashimoto, Bocio tóxico difuso.

### Abstract

Premature ovarian failure (POF) or Premature menopause is defined as the loss of the cyclic ovarian function before the age of 49 years and after puberty. Endocrine and autoimmune abnormalities have been reported in association with POF, and it is suggested that thyroid diseases are common. Sixty two women with POF were studied to determine the frequency of thyroid disorders, since there are not similar studies in this geographic region. Evaluation included clinical history and physical examination, measurement of TSH and total thyroxine, and antimicrosomal thyroid antibodies test. Thyroid disorders were found in 18/62 patients (29%), four were known to have goiter and nine goiter were discovered at physical examination (13/62=20.9%). Only two patients were found to have hypothyroidism and seven yielded positive autoimmune test. In conclusion, our results agree with those reported in other geographic regions. High frequency of thyroid disorders was demonstrated in POF, most of them without clinical dysfunction. It is recommended routine screening of women with POF for thyroid disorders.

**Key words:** Premature ovarian failure, Premature menopause, Thyroid disorders, Goiter, Hashimoto's thyroiditis, Thyroid antimicrosomal antibodies, Toxic Goiter.

### Introducción

La Falla Ovárica Prematura (FOP), también llamada Menopausia Precoz, se define como el cese de la actividad folicular cíclica de los ovarios antes de los 40 años de edad y después de la pubertad; por tanto se caracteriza clínicamente por amenorrea secundaria, hipogonadotropinismo y grados variables de déficit estrogénico<sup>(1,2)</sup>.

Se ha descrito la asociación del FOP con otros trastornos endocrinos y/o autoinmunes desde la década de los años 50 del siglo pasado. La mayoría de los reportes se basan en la descripción de casos aislados o pequeños grupos de pacientes; las publicaciones de series con más de 50 pacientes son escasas<sup>(3,7)</sup>. Las enfermedades y trastornos tiroideos son las que más comúnmente se han hallado asociadas a la POF, pero

Departamento de Salud Reproductiva, Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

\* Doctor en Ciencias Médicas, Profesor consultante y titular, investigador titular, especialista de primer y segundo grado en Endocrinología.

Dirección de correspondencia: Zapata y D., Vedado y PLaza. La Habana, Cuba. CP. 10400.

\*\* Especialista de primer grado en Endocrinología.

\*\*\* Especialista de primer y segundo grado en Endocrinología.

E-mail: maydayma@infomed.sld.cu

su frecuencia es muy variable en las distintas series. En 1999, Hoek et al<sup>(8)</sup> revisaron 33 informes de la literatura entre 1964 y 1999 con un total de 629 pacientes y hallaron que los trastornos tiroideos era la asociación mas prevalente con un 13.8% de los casos. Estos trastornos pueden consistir en un cuadro clínico bien definido o en la comprobación de anticuerpos antitiroideos circulantes<sup>(9,17)</sup>. En nuestra región geográfica no hay reportes sobre esta asociación en grupos de pacientes. El objetivo de este estudio es conocer en nuestro medio, la frecuencia de enfermedades y trastornos tiroideos en un grupo de pacientes con FOP.

### Material y métodos

Se estudiaron 62 mujeres menores de 40 años de edad que consultaron por amenorrea secundaria en el Departamento de Salud Reproductiva del INEN, en las cuales se diagnosticó FOP (FSH y LH > 40 UI7L, al menos en dos ocasiones). Se excluyeron las pacientes con FOP de causa Iatrogénica.

Se confeccionó historia clínica minuciosa y examen físico detallado, especialmente dirigidos a detectar síntomas y signos de trastornos tiroideos. Se realizaron mediciones de tiroxina total (T4t) y hormona tiroestimulante (TSH) por radioinmunoensayo, así como determinación de anticuerpos antimicrosomales tiroideos por ELISA. Se consideró el diagnóstico de hipotiroidismo cuando el nivel de TSH estaba elevado y el de T4t disminuido, independiente de la presencia de bocio en el examen físico.

Se aplicó la prueba de T de student para comparar la edad cronológica y la edad del FOP sin trastornos tiroideos y de la prueba de  $\chi^2$  para comparar los casos con sin bocio.

### Resultados

La edad cronológica media de las pacientes con FOP asociada con trastornos tiroideos fue 30.2 +/- 4.5 años (rango: 19-37) y la edad media en que se presentó la FOP fue 25.2 +/- 5.9 (rango: 16-36). No hubo diferencias significativas con las pacientes con FOP sin trastornos tiroideos asociados. (Tabla 1).

**Tabla 1**  
Edad cronológica y edad de la FOP en las pacientes con o sin trastornos tiroideos

Edad	Con trastornos tiroideos		Sin trastornos tiroideos	
	x+/- de	(rango)	x+/- de	(rango)
Cronológica	30.2 + 4.5	(19-37)	31.8 + 4.9	(19-39)
Edad de la FOP	25.2 +/- 5.9	(16-36)	28.4 +/- 5.7	(14-38)

p=N.S.

En la anamnesis se recogió historia clínica anterior de bocio en 4 pacientes (6.4%), dos de ellas con bocio difuso eutiroideo (BDE) (3.2%) y dos con bocio tóxico difuso (BTD). Además en el examen físico se halló bocio difuso entre otras 9 pacientes (14.5%), por lo que el total de casos con bocio fue de 13 (20.9%) (Tabla 2).

**Tabla 2**  
Frecuencia de bocio clínico en las pacientes con FOP

Bocio clínico	n	%
Historia de BDE	2	3.2
Historia de BTD	2	3.2
Bocio sin historia anterior	9	14.5
Total	13	20.9

BDE: Bocio difuso eutiroideo / BTD: Bocio tóxico difuso

Los estudios tiroideos de laboratorio mostraron TSH elevada y T4t disminuida sólo en una de los 13 pacientes con bocio (7.7%) y en 1/30 pacientes sin bocio (3.4%). Los anticuerpos antimicrosomales tiroideos fueron positivos en 7/35 pacientes (20%); este grupo está formado por 2/13 pacientes con bocio (15.4%) y por 5/22 pacientes sin bocio (22.7%). No hubo diferencias significativas en la frecuencia de alteraciones en los estudios tiroideos de laboratorio entre las pacientes con bocio y la que no lo tenía. En total hallamos 18 de las 62 pacientes (29%) con algún trastorno tiroideo. (Tabla 3)

**Tabla 3**  
Resultados de los estudios tiroideos de laboratorio en las pacientes con FOP según la presencia de bocio.

Estudios de laboratorio	n	%
Pacientes con bocio:	13/62	20.9
TSH y T4t alteradas	1/13	7.7
Anticuerpos antimicrosomales+	2/13	15.4
Pacientes sin bocio:	49/62	79.1
TSH y T4t alteradas	1/30*	3.4
Anticuerpos antimicrosomales+	5/22	22.7
subtotales Pacientes con y sin bocio:		
TSH y T4t alteradas	2/43	4.7
Anticuerpos antimicrosomales+	7/35	20
Total del trastornos	18/62	29

\*esta paciente también presentó anticuerpos antimicrosomales positivos.

### Discusión

La FOP se asocia con frecuencia a trastornos autoinmunes y/o endocrinos, en ambos grupos los trastornos tiroideos son los hallazgos más comunes. En la clásica serie de Rebar y

Connolly <sup>(5)</sup> de 97 pacientes con FOP se halló 12.4% con trastornos tiroideos. En la amplia revisión de Hoek et al <sup>(8)</sup> se encontró un total de 13.8% de pacientes con distintos tipos de trastornos tiroideos entre las mujeres con FOP. En dicha revisión puede constatar una amplia variabilidad en las frecuencia de trastornos tiroideos, al analizar las series con 10 o más casos se comprueba que la frecuencia varía entre 0 y 37.5%. La frecuencia en nuestra serie fue alta (29%), lo que coincide con las series que reportan porcentajes más elevados.

Los trastornos tiroideos más frecuentes en estas pacientes suelen ser el bocio eutiroideo y el hipotiroidismo primario <sup>(5-8)</sup>. Los primeros reportes de FOP e hipotiroidismo primario data de los primeros años de la década de los 50 del siglo pasado <sup>(23, 24)</sup>. En una de las series más numerosas de 119 pacientes con FOP publicada en 1997 <sup>(6)</sup> se hallaron evidencias de hipotiroidismo primario en un alto porcentaje de los casos (27%). Sin embargo en la serie de Rebar y Connolly <sup>(5)</sup> de 97 casos, la frecuencia de hipotiroidismo fue baja (2.1%). En nuestra serie solamente se halló TSH elevada y T4t disminuida, diagnóstico de hipotiroidismo primario en dos de 43 pacientes (4.7%), por lo que se observó que la mayoría tenía función tiroidea normal. El 20.9% de nuestras pacientes tenía bocio, de éstas sólo una tenía hipotiroidismo primario y el resto función tiroidea normal. Estos resultados se acercan más a los de Rebar y Connolly <sup>(5)</sup> que a los de Kim et al <sup>(6)</sup>.

Otro trastorno tiroideo común en las pacientes con FOP es la Tiroiditis de Hashimoto, pero su frecuencia es muy variable, algunos autores han comunicado una alta frecuencia entre 15% y 37% <sup>(7,9,25-28)</sup>, mientras que otros la han hallado ausente <sup>(8,29)</sup> o en porcentajes mucho más bajos de alrededor de 5% <sup>(5,30,31)</sup>. Kim et al <sup>(6)</sup> reportaron enfermedad autoinmune del tiroides en el 8.1% de 591 pacientes con FOP. En las pacientes con FOP y enfermedad autoinmune del tiroides también se ha reportado la asociación con lupus eritematoso sistémico <sup>(25,33,34)</sup> y recientemente se publicaron dos pacientes con FOP y tiroiditis autoinmune con cariotipo 47, xxx <sup>(35)</sup>.

En nuestra serie las pruebas inmunológicas sugirieron la tiroiditis de Hashimoto en el 20% de todas las pacientes, ésta frecuencia fue de 15 % entre las pacientes con bocio y de 22.7% entre las que no tenían bocio. Se observó que la tiroiditis de Hashimoto fue mucho más común que el hipertiroidismo primario. No hubo ninguna paciente de ésta serie con la asociación de FOP, tiroiditis de Hashimoto y lupus eritematoso o sistémico, tampoco se halló cariotipo anormal en ninguna de ellas.

La otra enfermedad tiroidea que se ha observado con cierta frecuencia en las pacientes con FOP en el BTDO o enfermedad de Graves-Basedow; se ha reportado una frecuencia entre el 7% a 18% <sup>(15,36)</sup>.

Sin embargo en la mayoría de las series, ésta posición ha sido poco común <sup>(3,5,7,9,37)</sup> o no se ha hallado ninguna paciente con ambos trastornos <sup>(6,8,29-31)</sup>. Solamente dos de nuestras pacientes refirieron historia de hipertiroidismo, tratadas previamente con <sup>(3)</sup> I, aunque en el momento del estudio su función tiroidea fue normal. En las pacientes con FOP también se han descrito ocasionalmente otros trastornos tiroideos, como la tiroiditis subaguda <sup>(5)</sup> y la atrofia del tiroides autoinmune <sup>(38)</sup>, trastornos que no observamos entre nuestras pacientes.

En resumen nuestros resultados indican que existe una alta frecuencia de trastornos tiroideos en pacientes con FOP, la mayoría de ellos sin manifestaciones clínicas de disfunción, lo que coincide con lo reportado en otras regiones geográficas. Por estos hallazgos se considera conveniente recomendar el despistaje rutinario de trastornos tiroideos en las mujeres con FOP.

## REFERENCIAS

1. De Moraes-Ruehsen M, Jones GS. Premature ovarian failure. *Fertil Steril.* 1967;18:440-61.
2. Padrón RS, Sell JL, Montejó L, Torres F. Etiología de la menopausia precoz. *Rev Iberoamer Menop.* 2001;3:3-10
3. Rebar RW, Erikson FG, Yen SSC. Idiopathic premature ovarian failure: clinical and endocrine characteristics. *Fertil Steril.* 1982;37:35-41.
4. Menon V, Edwards RL, Butt WR, Bluck M, Lyneh SS. Review of 59 patients with hypergonadotrophic amenorrhea. *Brit J Obstet Gynaecol.* 1984;91:63-6
5. Rebar RW, Connolly HV. Clinical features of young women with hypergonadotrophic amenorrhea. *Fertil Steril.* 1990;53:804-10
6. Kim TJ, Anasti JN, Flack MR, Kinzey LM, Defensor RA, Nelson LM. Routine endocrine screening for patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* 1997;89:777-9
7. Padrón RS, Sell JL, Montejó L. Búsqueda de algunos trastornos endocrinos en pacientes con fallas ovárica prematura. *Rev Cub Endocrinol.* 2001;3:3-10
8. Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr REV.* 1997;18:107-34.
9. De Moraes-Ruehsen M, Blizzard RM, Grecia-Bunell R, Jones GS. Autoimmunity and ovarian failure. *Amer J Obstet Gynecol.* 1972;112:693-703.
10. Williamson HO, Phangay SA, Mathue S, Mathur RS, Baker ER, Fundenberg HH. Myasthenia gravis, premature menopause and thyroid autoimmunity. *Amer J Obstet Gynecol.* 1980;137:893-901.
11. Coulam CB, Kempers RD, Randall RV. Premature ovarian failure: Evidence for the autoimmune mechanism. *Fertil Steril.* 1981;36:238-40.
12. Coulam CB, Ryan C. Prevalence of circulating antibodies directed towards ovaries among women with premature ovarian failure. *Am J Reprod Immunol Microbiol.* 1985;9:23-4.

13. Aiam J, Smentek C. Premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1985;66:9-14
14. Mignon MH, Schoemaker J, Kleingold M, Rao BR, Drexage HA. Premature Ovarian failure. I. The association with autoimmunity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod* 1989;30:59-66.
15. Muechler EK, Huang KE, Schenk E. Autoimmunity in premature ovarian failure. *Int J Fertil* 1991;36:99-103.
16. Nelson LM, Kimzey CM, Merriam GR, Fleisher TA. Increased peripheral T Lymphocyte activation in patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1992;55:1082-7.
17. Hoek A, Van Kasteren V, de Haan-Meulman M, Hoojikaas H, Schoemaker J, Drexage HA. Analysis of peripheral blood lymphocyte subsets, NK cells, and delayed type hypersensitivity skin test in patients with premature ovarian failure. *Am J Reprod Immunol*. 1995;33:495-502.
18. Alper MM, Garner PR. Premature ovarian failure: its relation ship to autoimmune disease. *Obstet Gynecol* 1985;66:27-30.
19. Belvisi L, Bombelli F, Sironi L, Doldi N. Organ-Specific autoimmunity in patients with premature ovarian failure. *J Endocrinol Invest*. 1993;16:889-92.
20. Betterle C, Rossi A, Dalla-Paia S, Artifone A, Pedinni B, Gravasio S, Caretto A. Premature ovarian failure: autoimmunity and natural history. *Clin Endocrinol*. 1993;39:35-43.
21. Ayala A, canales ES, Karchmer S, Alarcon D, Zarate A. Premature ovarian failure and hypothyroidism associated with Sicca syndrome. *Obstet Gynecol*. 1979; 53 (suppl 3):985-1015.
22. Wolffendbottel BH, Weber RF, Prins MS, Verschoor L. Premature ovarian failure and autoimmune hypothyroidism in the absence of Addison's disease. *Neth J MED*. 1987; 30:128-34.
23. Crispell KR, Parson W. The administration of purified growth hormone to a female with hypoadrenalism, hypothyroidism, diabetes mellitus, and secondary amenorrhea, simulating hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1952; 22: 15 5-9.
24. Guinet P, Pommatau E. Le pseudo-panhypopituitarisme par insufficiencies associes ovarienne, thyroidienne et semanale. *Ann Endocrinol*. 1954; 15: 327 - 32.
25. Luborsky JL, Visintin I, Boyers S, Asari T, Caldwell B, De Chenney A. Ovarian antibodies detected by immobilizing antigen immunoassay in patients with premature ovarian failure, *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70:69 -75.
26. Coulam BC, Kenneth SK, Tung MD. Autoimmune basis of premature ovarian failure. *Immunol Allergy clin N Am*. 1994;14:739-51
27. Miyake T, Sato Y, Takauchi S. Implications of circulating autoantibodies and peripheral blood lymphocytes for the genesis of premature ovarian failure. *J reprod immunol*. 1987;12:163-71.
28. Hague WM, Tan SL, Adams J, Jacobs HS. Hypergonadotropic amenorrhoea. Etiology and outcome in 93 young women. *Int J Gynaecol Obstet*. 1987;25:121-9.
29. Pekonen F, Sieberg P, Makinen T, miettinen a; YH-Korkala O. Immunological disturbances in patients with premature ovarian failure. *Clin Endocrinol* 1986;25:1-6
30. Russell P, Bannatyne P, Shearman RP, Fraser IS, Corbett P. Premature hypergonadotropic ovarian failure: Clinicopathological studies of 19 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1982;1:185-201
31. Ho PC, Tang GW, Fu KH, Fan MC, Lauton JM. Immunologic studies in patients with premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*. 1988;71:622-6
32. Kim JG, Moon SY, Chang YS, Lee JY. Autoimmune premature ovarian failure. *J Obstet Gynecol*. 1995;21:59-66.
33. Moncayo-Naveda HE, Moncayo R, Benz R, Wolf A, Lauritzen C. Organ Specific antibodies against ovary in patients with systemic lupus erithematosus. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;160:1227-9
34. LeThiHuong D, Gompel A, Wechsler B, Piette Jc. Spontaneous pregnancy in a woman with lupus and thyroiditis despite imminent premature ovarian failure. *Ann Rheum Dis* 2004;63:108-9
35. Goswami R, Goswami D, kobra M, Guota N, Dubey S, Dabhwai V. Prevalence of the triple X syndrome in phenotypically normal women with premature ovarian failure and its association with autoimmune thyroid disorders. *Fertil Steril*.
36. La barbera AR, Miuller MM, ober C, Rebar CW. Autoimmune etiology in premature ovarian failure. *Am J Reprod Immunol microbiol*. 1988;16:115-21
37. Aiman J, Smentek C. Premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*. 1990;74:376-81
38. Orgina G, Pinna G, CAmедda A, De falco V, Santoro M, Melille RM, Elisei R, Rimei C, Lai S, Carcassi C, Mariotti S. A new germline RET mutation apparently devoid of transforming activity serendipitously discovered in a patient with atrophic autoimmune thyroiditis and primary ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4810-6.