

INTRODUCCIÓN

El fallo ovárico precoz (FOP) se ha definido como aquella condición caracterizada por amenorrea primaria, o al menos cuatro meses de amenorrea secundaria, hipoestrogenismo y elevación de las gonadotropinas en mujeres por debajo de los 40 años de edad. A partir de 2007, el término de insuficiencia ovárica primaria (IOP) se propuso para sustituir al de FOP porque expresaba con más rigor un deterioro progresivo de la función ovárica y contemplaba la posibilidad de un desarrollo folicular espontáneo o de una recuperación transitoria de menstruaciones.

La primera aproximación diagnóstica a la insuficiencia ovárica precoz debe pasar por una anamnesis detallada, exploración ginecológica, analítica completa, ecografía vaginal y estudio del cariotipo. Hay que señalar que a pesar de la realización de todas las anteriores exploraciones, la causa subyacente en la mayoría de los casos seguirá siendo idiopática.

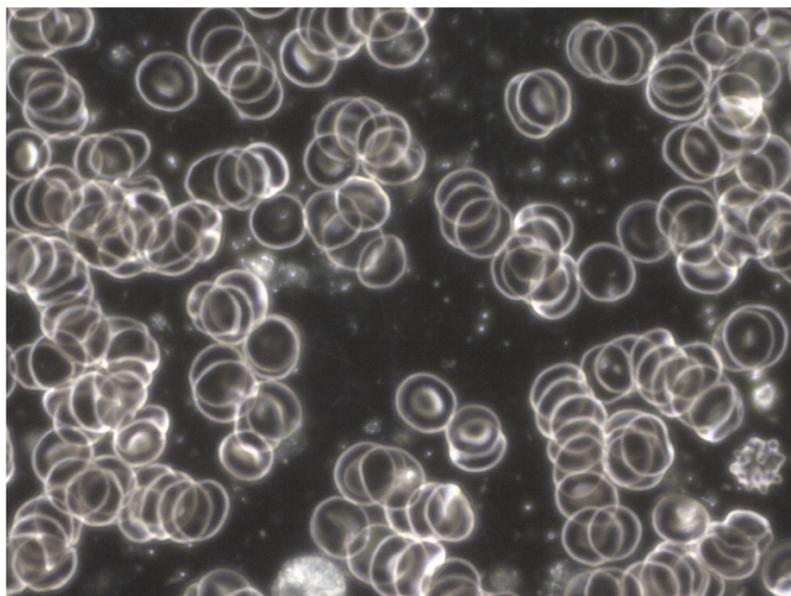
CASO CLÍNICO

Mujer de 45 años derivada de ginecólogo privado a nuestro centro en 2016 para continuar el seguimiento de terapia hormonal sustitutiva (estradiol+norgestrel), el cual había comenzado en 2010 por diagnóstico de IOP idiopática.

- Antecedentes ginecológicos: tercigesta con una cesárea anterior en 2006, un parto vaginal eutócico en 2008 y un aborto precoz. FUR 2010. Citologías previas normales.
- Antecedentes familiares: hija con ptosis bilateral y blefarofimosis, estudios genéticos normales. Padre: miastenia ocular y temblor esencial; madre: marcha inestable-hipocinética de posible causa familiar y fallo ovárico precoz a los 37 años.
- Antecedentes médicos:
 - ✓ **2012** → estudio por neurología por episodios de mareos con sensación de inestabilidad, síncope de repetición, fasciculaciones, debilidad generalizada y cefaleas intensas.
 - ✓ **2013** → se realiza RMN cerebral, estudio de autoanticuerpos (anti-DNA, anti-musculo estriado y anticardiolopinas), EMG, estudio de distrofia miotónica de Steinert y síndrome de X fragil, resultando todas las pruebas normales.
 - ✓ **2015** → sufre un bloqueo AV completo paroxístico de etiología desconocida, portadora de marcapasos.
 - ✓ **2016** → primera visita en ginecología de HCUVA. Aporta analíticas hormonales e informes clínicos de consulta privada sugerentes de IOP desde 2010. Se decide continuar con THS.
 - ✓ **2017** → consulta de revisión en ginecología. La paciente decide abandonar el tratamiento con THS por relacionarlo con la aparición de cefaleas intensas y debilidad generalizada.
 - ✓ **Abril 2018** → estudio por Medicina Interna debido al conjunto de síntomas neurológicos y cardiológicos sin etiología aparente, se plantea la posibilidad de una enfermedad de Lyme crónica a pesar de ausencia de epidemiología significativa, junto con la posibilidad de otras infecciones como C. Pneumoniae, Coxiella burnetti o Varicela Zoster. Se realiza serología completa que resulta negativa para todos los casos. Se realiza detección en sangre de espiroquetas mediante microscopía de campo oscuro que resulta positiva.
 - ✓ **Mayo 2018**: ingresa para tratamiento antibiótico intravenoso de la Enfermedad de Lyme.
 - ✓ **Septiembre 2018**: última visita en ginecología, refiere franca mejoría de los síntomas climatéricos y neurológicos, a pesar de encontrarse un año sin THS.
 - ✓ **Otros antecedentes**: Síndrome de hipersensibilidad electromagnética. Asma alérgica, intolerancia a la lactosa, miopía, presión intraocular elevada.

ETIOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA OVÁRICA PRECOZ

- 1) Causas genéticas (antecedentes maternos de fallo ovárico prematuro, distrofia miotónica de Steinert, síndrome de X fragil, síndrome de Turner, trisomía X, mosaicismos, deleciones y translocaciones en el cromosoma X, defectos genéticos autosómicos...).
- 2) Autoinmunitarias (enfermedad de Addison, síndrome pluriglandulares, LES, síndrome antifosfolípido...).
- 3) Infecciones sistémicas (parotiditis, varicela, sigelosis, malaria, VIH...)
- 4) Causas iatrogenas (radioterapia pélvica, quimioterapia, cirugía pélvica...).
- 5) Causas tóxicas (tabaco, metales pesados, disolventes, pesticidas, plásticos y químicos industriales...).



Microscopía de campo oscuro: visualización de espiroquetas en sangre

ENFERMEDAD DE LYME

- Zoonosis. Espiroquetas del género *Borrelia* (*B. Burgdorferi*).
- *Daño vascular endotelial* y neurotropismo. Mayor prevalencia en países de Europa central y del Este.
- Formas clínicas: eritema migrans, síntomas no focales (fiebre y sudoración, malestar general, fatiga, cefaleas, deterioro cognitivo, parestesia), síntomas focales (parálisis facial, meningitis, mononeuritis múltiple, encefalitis, artritis, bloqueo auriculoventricular, pericarditis, uveítis, queratitis, acrodermatitis crónica atroficante, linfocitoma).
- Síntomas en probable relación con mecanismos autoinmunes.
- Diagnóstico: serología, visualización directa microscopía campo oscuro, PCR, cultivo.
- Tratamiento antibiótico: ceftriaxona + doxiciclina.

DISCUSIÓN

El manejo diagnóstico-terapéutico de la IOP requiere un enfoque multidisciplinar que permita abordar todas las posibles causas de esta entidad. Es imprescindible un seguimiento estrecho y la realización de las pruebas oportunas que nos permitan ir descartando las diferentes posibles etiologías para llegar al diagnóstico correcto. Siendo todas las pruebas negativas y obteniendo una positividad en la visualización directa de espiroquetas en sangre mediante microscopía de campo oscuro, es cuando se plantea la posibilidad de encontrarse frente a una fase tardía de la enfermedad de Lyme, ya que los síntomas neurológicos y cardiológicos que había presentado la paciente podrían ser compatibles con una de las fases de la enfermedad. La hipótesis de que la IOP pudiese haber aparecido como consecuencia de la infección sistémica, está fundada en la gran mejoría de la sintomatología climatérica tras el tratamiento de la Enfermedad de Lyme. Varias teorías podrían apoyar el mecanismo de acción: una de ellas podría ser un daño endotelial producido a nivel de las arterias ováricas por las espiroquetas. Por otra parte, existen estudios que sugieren que parte de la clínica de la enfermedad de Lyme podría ser debida a un mecanismo de autoinmunidad, mecanismo también implicado en una proporción de casos de IOP. Estos postulados requieren de nuevas investigaciones para su corroboración. Además, nuestra paciente presentaba otro factor de riesgo muy importante, el hereditario, lo que podría haber actuado como factor predisponente para el desarrollo de IOP en conjunción con la infección sistémica por espiroquetas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- V. López Villaverde, E. Flores Aznar, A. Romeu Sarrió. Estudio de la insuficiencia ovárica precoz (IOP) e insuficiencia ovárica oculta (IOO). SEISEGO, 20 de abril de 2017. 1-11.
- Caroline Rayment, Norma O'Flynn. Diagnosis and management of patients with Lyme disease. NICE guideline. British Journal of General Practice, November 2018. 546-547.
- Nelson LM. Primary ovarian insufficiency. N Engl J Med 2009 Feb 5; 360(6):606-614.
- Marques A. Chronic Lyme Disease: A Review. Infect Dis Clin N Am. 2008;22:341-60.