Serie de casos

Hipogonadismo hipergonadotrópico femenino

Female Hypergonadotropic Hypogonadism

Raquel Cabrera Panizo[1*] https://orcid.org/0000-0002-1346-5427

Marlen Rivero González[1] https://orcid.org/0000-0002-2503-8852

Thaily Rivero González[2] https://orcid.org/0000-0002-1949-9804

Karla Pérez Linares[2] https://orcid.org/0000-0001-5006-2355

[1]Hospital Pediátrico Docente "William Soler". La Habana, Cuba.

[2]Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

[*]Autor para la correspondencia: raquelcp@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La insuficiencia gonadal o hipogonadismo hipergonadotrópico es responsable de alrededor de un 40 % de los retrasos de la pubertad en las adolescentes. Presenta causas diversas e incidencia variable. Puede ser congénita o adquirida.

Objetivo: Identificar la edad de diagnóstico del hipogonadismo hipergonadotrópico, así como las causas y la respuesta al tratamiento.

Presentación de casos: Se realizó un estudio en tres pacientes adolescentes que asistieron a consulta de endocrinología por no presentar desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, a quienes se les realizó ultrasonido ginecológico, edad ósea, estudio hormonal y se indicó tratamiento recomendado.

Resultados: En las tres adolescentes estudiadas se hizo el diagnóstico de hipogonadismo hipergonadotrópico y se indicó tratamiento sustitutivo hormonal, con el cual se logró el desarrollo sexual.

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

Conclusiones: La ausencia de desarrollo sexual puede deberse a trastornos endocrinos. La causa endocrina diagnosticada es el hipogonadismo femenino hipergonadotrópico. La respuesta al tratamiento sustitutivo hormonal depende del momento del diagnóstico y la causa de la afección. Se logró en las tres pacientes el desarrollo puberal y se evitaron complicaciones derivadas de esta entidad.

Palabras clave: hipogonadismo hipergonadotrópico; retraso puberal; insuficiencia gonadal; pubertad diferida; infantilismo sexual.

ABSTRACT

Introduction: Gonadal insufficiency or hypergonadotropic hypogonadism is responsible for approximately 40 % of pubertal delays in adolescents. It has diverse causes and variable incidence. It can be congenital or acquired.

Objective: To identify the age at which hypergonadotropic hypogonadism is diagnosed, as well as its causes and response to treatment.

Case report: A study was conducted on three adolescent patients who attended an endocrinology consultation due to the lack of development of secondary sexual characteristics. Gynecological ultrasound, bone age, and hormonal studies were performed, and recommended treatment was prescribed.

Results: The three adolescents studied were diagnosed with hypergonadotropic hypogonadism and hormone replacement therapy was prescribed, which led to sexual development.

Conclusions: The absence of sexual development may be due to endocrine disorders. The diagnosed endocrine cause is female hypergonadotropic hypogonadism. Response to hormone replacement therapy depends on the timing of diagnosis and the cause of the condition. Pubertal development was achieved in all three patients, and complications associated with this condition were avoided.

Keywords: hypergonadotropic hypogonadism; delayed puberty; gonadal insufficiency; delayed puberty; sexual infantilism.

Recibido: 29/06/2024

Aceptado: 12/06/2025

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

Introducción

El hipogonadismo femenino es el síndrome que resulta de la insuficiente producción de estradiol por el ovario. Puede ser consecuencia de una secreción deficiente de gonadotropinas por fallo hipotálamo-hipofisario (hipogonadismo hipogonadotrópico) o por un trastorno que afecta el ovario primariamente (hipogonadismo hipergonadotrópico).[1,2,3,4]

El hipogonadismo hipergonadotrópico posee siempre origen ovárico. Se produce cuando desaparece el efecto inhibidor del estradiol sobre la producción de gonadotropinas, pues les falta *el feedback* negativo de los esteroides sexuales que están disminuidos; por tanto, bioquímicamente cursa con niveles disminuidos de estradiol (E2) y elevados de FSH y LH.[4,5]

La etiología varía; se han descrito diferentes genes y mutaciones que pueden estar implicados, tales como mutaciones homocigóticas del gen SHOX1. Las causas congénitas incluyen las alteraciones de los cromosomas, como el síndrome de Turner y sus variantes, y el síndrome de Noonan femenino; también, alteraciones de las gónadas como la disgenesia gonadal pura con cariotipo 46, XX; disgenesia gonadal pura con cariotipo 46, XY; disgenesia gonadal mixta con cariotipo 45, X; y 46, XY y sus variantes.

Otras causas son las alteraciones de la síntesis de hormonas, resistencia primaria del ovario, bloqueos de la síntesis de testosterona, déficit de la síntesis de estrógenos (carencia de 17-hidroxilasa, 17-desmolasa) y mutaciones de los genes de los receptores de gonadotropinas (LHr y FSHr).[6,7]

Dentro de los síndromes que se asocian con hipogonadismo hipergonadotrópico, se citan: síndrome de Smith-Lemli-Opitz, distrofia miotónica de Steiner, síndrome de Robinow, síndrome de Bloom, síndrome de ataxia telangiectasia, lentiginosis múltiple y otros.[6,7]

Hay causas adquiridas, entre ellas están torsión bilateral del ovario, castración traumática o quirúrgica, radioterapia, leucosis, cirrosis, hemocromatosis, síndrome de ovario resistente a gonadotropinas, quimioterapia y fallo ovárico prematuro idiopático.[6,7]

En cuanto a la quimioterapia, existen fármacos con mayor gonadotoxicidad como la procarbazina, el cisplatino, el busulfán y la ciclofosfamida.[6,7] En el fallo ovárico prematuro idiopático o menopausia prematura los ovarios presentan tamaño reducido, y el examen microscópico muestra un estroma ovárico denso con pocos folículos o sin ellos y con apariencia semejante a los ovarios de la menopausia.[8,9]

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

Por otra parte, hay enfermedades sistémicas como la galactosemia (único error innato del metabolismo, conocido con efecto directo sobre la función gonadal), que daña a los ovarios por acúmulo de galactosa 1-fosfato, lo cual es tóxico para el desarrollo del ovario.[8,9]

En el síndrome autoinmune poliglandular se produce lesión del ovario por infiltración linfocitaria, pero la etiología no está clara y se ha asociado con factores genéticos. El déficit de estrógenos provoca detención de la pubertad y amenorrea primaria o secundaria con menopausia precoz, aunque se plantea que es más frecuente pasada la edad puberal, como amenorrea secundaria.[6]

Clínicamente, el hipogonadismo puede variar según el momento de aparición y la causa que le dio origen.[6]

Cuando es prepuberal, no hay desarrollo o son muy pobres los caracteres sexuales (desarrollo de los genitales, crecimiento de mamas, redistribución de la grasa, maduración del esqueleto, etc.) y no hay menarquia, es decir, hay una amenorrea primaria.[10,11,12]

Si es pospuberal, las manifestaciones clínicas son las de una menopausia prematura con los propios síntomas secundarios a la privación de estrógenos como: amenorrea secundaria, sequedad vaginal, sofocos, etc.; si no se trata, conduce, a largo plazo, también a la osteoporosis, la hipercolesterolemia u otras.[10,11,12]

El tratamiento, de no poder remediar la causa responsable, conlleva siempre prescribir sustitutivo hormonal con la combinación de estrógenos y progestágenos, administrados de forma cíclica y en dosis fisiológicas.[10,11,12]

Si el hipogonadismo es prepuberal pretende dos objetivos: inducir el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y de la maduración psicosomática, y promover maduración ósea e incremento de la densidad mineral ósea, lo que evita el cierre precoz de la epífisis, que repercutiría negativamente en la talla final.[13,14,15,16,17]. Si es pospuberal, el objetivo sería el mantenimiento de los caracteres sexuales secundarios, las menstruaciones regulares, el apoyo psicológico y la prevención de la osteoporosis.[10,12]

Con el presente trabajo se presentaron los casos de tres pacientes del sexo femenino, que asistieron a consulta, se les realizó el diagnóstico de hipogonadismo hipergonadotrópico y se indicó el tratamiento recomendado.

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

Presentación de casos

Caso 1

Paciente femenina de 17 años (FN: 19/11/88), procedente de Ciudad de La Habana, que asistió a consulta el día 03/10/06 porque no había menstruado. Presentó antecedentes patológicos personales (APP) de trasplante de médula ósea por leucemia mieloide M4 a los 10 años de edad, por lo que necesitó tratamiento citostático y radioterapia. No refirió antecedentes patológicos (APF).

Al examen físico se encontró:

- edad cronológica (EC): 17 años y 11 meses
- peso (P): 39 kg. Talla (T): 153 cm
- P/E: entre 10 y 25 percentil
- T/E: < 3 percentil (talla correspondiente a los 10 años)
- P/T: 10-25 percentil
- tiroides no palpable
- no Chvostek
- mamas y vello púbico: ambos en estadio 2 de Tanner. Genitales externos de aspecto normal.

Los exámenes complementarios mostraron:

- Estudio hormonal
  - FSH 81 elevado VR (0,6 – 9,5) UI/l
  - LH 28 elevado VR (0,7 - 9) UI/l
  - Estradiol no detectable VR (209-833) pmol
  - Prolactina 374 normal VR (80- 500) mUI/l
  - TSH. 6, 7 elevado VR (0,3- 3,5) mUI/l
  - T4 115 normal VR (50-150) nmol/ml
- Ultrasonido ginecológico: útero pequeño mide entre 3,8 y 1,5mm; impresiona hipoplásico. No se visualizan los anejos.
- Edad ósea: 14 años (retrasada con relación a la edad cronológica).

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

Se realizó evaluación ginecológica a los 18 años, que concluyó:

- mamas en estadio 2: vulva de aspecto normal
- tacto vaginal (TV): útero y anejos sin alteraciones
- colposcopía: cérvix con ectopia periorificial pequeña

La impresión diagnóstica (ID) fue la siguiente:

- Hipogonadismo hipergonadotrópico secundario a quimio y radioterapia
- Hipotiroidismo subclínico

Se inició tratamiento con 18 años y 1mes de edad, utilizando estrógenos conjugados tab. 0, 625 mg (dosis indicada ¼ tab diario, llegando hasta 1 tab/día), más levotiroxina sódica (tab 100 mcg) 1 tab/día.

En el curso de su evolución, se evaluó por consulta externa. Al año de tratamiento (19 1/12) se normalizaron la FSH, LH, Estradiol, TSH y T4, y continuó el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios.

Al año y 10 meses 20 0/12 menstruó, en este momento, se sustituyeron los estrógenos conjugados por Roselle. Presentó menstruaciones regulares.

Se mantuvo seguimiento en consulta hasta este momento, en que se envió al Instituto de Endocrinología, por considerar que se trató de una paciente que era atendida en el Instituto de Hematología que radica en el mismo hospital en que se realiza el estudio. Al examen físico presentaba:

- EC: 20 0/12
- peso: 41 kg.Talla: 154 cm
- mamas: estadio de 4 Tanner. Vello: estadio 4-5 de Tanner
- edad ósea: 17 años

Se logró desarrollar los caracteres sexuales secundarios, así como la menarquia de forma regular. Con relación a la talla, solo obtuvo un aumento de 1 cm, posiblemente

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

por el momento en que se inició el tratamiento (17 años) y además la presencia de hipotiroidismo subclínico.

Caso 2

Paciente femenina de 14 años, procedente de Matanzas, que asistió a consulta el día 25/1/06 porque no había menstruado y refirió, además, fatigas y sofocos hacía un mes. Presentó APP de castración de ambos ovarios por teratoma ovárico, que necesitó tratamientos citostáticos antes y después de la operación. En los APF se detectó que la madre falleció por accidente tránsito.

Al examen físico se constató:

- edad cronológica: 14 años y 2 meses
- peso: 50 kg. Talla: 168 cm
- P/E: 75-90 percentil
- T/E: 97 percentil
- P/T: 10-25 percentil
- tiroides no palpables
- no Chvosteck
- mamas estadio 2 de Tanner
- vello estadio 2 de Tanner
- genitales externos de aspecto normal

Los exámenes complementarios mostraron:

- Estudio hormonal
  - FSH 62,2 elevado VR (0,6-9,5) UI/l
  - LH 17,4 elevado VR (0,7-9) UI/l
  - Estradiol no detectable VR (209-833) pmol
  - TSH 3,4 normal VR (0,3-3,5) mUI/l
  - T4 119,3 normal VR (50-150) nmol/ml
- Ultrasonido ginecológico: útero pequeño. Ausencia de los anejos
- edad ósea: 14 años y 2 meses (igual a la edad cronológica)

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

La impresión diagnóstica (ID) fue la siguiente: hipogonadismo hipergonadotrópico secundario a castración quirúrgica.

Se inició tratamiento a los 14 años y tres meses con estrógenos conjugados (tab 0,625 mg) a la dosis indicada, comenzando con ¼ diario y llegando hasta 1 tab/día en el curso de su evolución.

Al año de tratamiento (15 años y tres meses), se normalizaron los niveles de la FSH, LH y estradiol; aparecieron los caracteres sexuales secundarios y la menarquia. Se sustituyó el tratamiento de estrógenos conjugados por Triquilar.

A los 2 años (edad cronológica 16 años):

- mamas estadio 4 de Tanner
- vello 4-5 Tanner
- peso 50 kg. Talla 168 cm
- edad ósea 16 años y 4 meses
- menstruaciones regulares

Caso 3

Paciente femenina de 16 años y tres meses, procedente de ciudad de La Habana, que asistió a consulta de Endocrinología el día 6/3/07 porque no ha menstruado. Refirió, además, fatigas hace tres años. No se registraron APF ni APP.

Al examen físico:

- edad cronológica: 16 años y 9 meses
- peso: 53,3 kg. Talla: 163 cm
- P/E: 50-75 percentil
- T/E: 75-90 percentil
- P/T: 50-75 percentil
- tiroides no palpable
- no Chvosteck
- mamas y vello: ambos en estadio 2 de Tanner.

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

Exámenes complementarios:

- Estudio hormonal:
  - FSH 83 Elevado VR (0,6-9,5) UI/l
  - LH 25,8 Elevado VR (0,7-9) UI/l
  - Estradiol 73 Bajo VR (209-833) pmol
  - Prolactina 156 Normal VR (80-500) mUI/l
  - TSH 3, 0 Normal VR (0,3-3,5) mUI/l
  - T4 94 Normal VR (50-150) nmol/ml
- ultrasonido ginecológico: útero 58x28x34 mm, no se visualizaron las gónadas. Impresionó agenesia ovárica.
- edad ósea: 14 años (retrasada)
- Rx de silla turca: normal
- cromatina oral: positiva en 20 metafases.

Se realizó exploración por la paroscopía, que confirmó el diagnóstico:

- macroscópicamente: ovario izquierdo presentó fragmento de tejido ovárico de 1,5 cm. Ovario derecho presentó tejido blanquecino de 4 mm de diámetro.
- microscópicamente: tejido correspondiente a estroma ovárico sin folículo.

Impresión diagnóstica: hipogonadismo hipergonadotrópico secundario a agenesia ovárica bilateral

Se inició tratamiento a los 16 años y 11 meses de edad con estrógenos conjugados (tabletas 0,625 mg) a la dosis indicada, comenzando con ¼ diario y llegando hasta 1 tableta/día.

En el curso de su seguimiento, a los tres meses de tratamiento, aparecieron los caracteres sexuales secundarios (17 años y 2 meses), comenzó a tener manchas hasta un verdadero sangramiento que se extendió hasta siete días. Posteriormente comenzó a tener menstruaciones regulares.

Examen físico:

- EC: 17 años y 9 meses

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

- mamas: estadio 3 de Tanner
- vello: 3-4 Tanner
- edad ósea que corresponde con la edad cronológica.

Discusión

La definición de hipogonadismo hipergonadotrópico incluye las manifestaciones clínicas caracterizadas por la ausencia o el pobre desarrollo sexual, y que bioquímicamente cursa con niveles descendidos de E2 y elevados de FSH y LH.[3]

Las tres pacientes presentadas que asistieron a la consulta de endocrinología tenían un motivo común: pobre desarrollo de los caracteres sexuales secundarios (mama y vello estadio 2 de Tanner), amenorrea y sofocos.

Sin embargo, desde el punto de vista etiológico, el antecedente era diferente: en la primera paciente, haber sido tratada con quimio y radioterapia; en el segundo caso, castración ovárica por teratoma de ovario bilateral; y en el tercero, presencia de una agenesia ovárica. Estas entidades, entre otras, se reportan como causa etiológica de hipogonadismo hipergonadotrópico femenino.[4]

Fernandes y otros[18], en su estudio realizado a pacientes con amenorrea primaria. Determinaron que el 46, 47 % de los pacientes presentaban hipogonadismo hipergonadotrópico. Las etiologías identificadas incluían: Síndrome de Turner, disgenesia ovárica e insuficiencia ovárica primaria, en ese orden de frecuencia. Sin embargo, similar investigación, elaborada por *Kriplani* y otros [19], identificó los defectos anatómicos como primera causa de amenorrea (47 %), seguido por los trastornos en la función gonadal (20, 5%); en este caso, predominó la disgenesia ovárica sobre el síndrome de Turner y solo se identificaron estas causas.

Bibi y otros [20] coincidieron con el estudio anterior en cuanto a que el hipogonadismo hipergonadotrópico ocupara un segundo orden (17 %), de acuerdo con las causas de amenorrea, y aunque no especifican sus causas, mencionan que siete de estas pacientes presentaban ausencia de ovarios en los ultrasonidos (US). Estas investigaciones posicionan al hipogonadismo hipergonadotrópico como causa relativamente frecuente de amenorrea; sin embargo, las etiologías expuestas en la presente serie de casos no se contemplan en estos, puesto que en el único estudio que se menciona la ausencia de ovarios, no se especifica a qué se debe.

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

Respecto a la agenesia ovárica diagnosticada en una de las pacientes, se considera una entidad poco frecuente y puede asociarse con otras alteraciones del sistema genitourinario. En la revisión de la literatura solo se encontró un caso semejante, pero la paciente presentaba, además, agenesia uterina y otras malformaciones menores.[21]

La edad cronológica con que asistieron a consulta fue de 17 11/12, 14 2/12 y 16 9/12 años, respectivamente.

Al considerar el cuadro clínico (ausencia de desarrollo sexual y amenorrea primaria), así como el resultado de los complementarios, se confirmó la presencia de un hipogonadismo hipergonadotrópico prepuberal. Se utilizó el mismo esquema terapéutico sustitutivo hormonal en las tres pacientes, según lo indicado.[6,7,11]

A pesar de que el tratamiento no se inició a la misma edad cronológica, considerando su primera asistencia a consulta, en las tres pacientes se logró el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, lo cual se pudo confirmar mediante examen físico y después de dos años de seguimiento en consulta.

En cuanto a la menarquia, apareció al año y 10 meses, año y 9 meses y, la última, a los 3 meses posteriores al inicio del tratamiento hormonal. La normalización de los parámetros hormonales sucedió después del año de su inicio.

En la primera paciente demoró más la aparición de los caracteres sexuales secundarios y se piensa que estuvo en relación con el inicio tardío del tratamiento a los 18 años de edad. En esta paciente se registra el antecedente de haber sido tratada con quimioterapia y radiaciones, por presentar leucemia mieloide crónica y trasplante de medula ósea a los 10 años de edad. También se confirmó el diagnóstico de hipotiroidismo primario, posiblemente, producido por la misma causa. Estos factores repercutieron en su ganancia pondoestatural, que fue prácticamente nula: la paciente solo aumentó 1 cm de talla.

La radioterapia y quimioterapia utilizadas en el tratamiento de neoplasias sólidas y hematológicas durante la infancia constituyen tóxicos gonadales. El trasplante de médula ósea y los efectos de la radioterapia metabólica, por administración de iodo,[1,3,1] también pueden provocar afectación gonadal. La insuficiencia ovárica es casi constante si se aplica una dosis de radiación ovárica de más de 20 grays pelviabdominal y, en caso de irradiación corporal total (preparación para un injerto de médula ósea), influye también la amplitud del campo de irradiación y su fraccionamiento.[11] Con relación a la quimioterapia, existen medicamentos más tóxicos que otros. En esta paciente se utilizaron varios citostáticos.

(cc) BY-NC Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

Un alto porcentaje de los pacientes en los que se emplean ambos tratamientos presentan secuelas endocrinológicas. Las más frecuentes son el hipogonadismo (83 %), el hipotiroidismo (56 %) y el déficit de GH (50 %).[22]

Los avances en el tratamiento de las enfermedades malignas han mejorado sustancialmente la supervivencia de los pacientes afectados, lo que ha supuesto un aumento en la frecuencia de efectos secundarios a largo plazo. En general, estos tratamientos repercuten con más intensidad en la función de gametogénesis que la propia secreción esteroidea de la glándula, con influencia de la edad a la que se inició el tratamiento, el fármaco, las dosis administradas y su duración.[12]

Moussaouia y otros[23] describieron un caso de una paciente de 13 años diagnosticada con leucemia mieloide aguda, que recibió tratamiento con citarabina, idarubicina, etopósido y mitoxantrona. Puesto que estos citostáticos se consideran como bajo riesgo de gonotoxicidad, la niña presentó un desarrollo puberal normal: la menarquia ocurrió a los 13 años y alcanzó el estadio 3 de Tanner. Sin embargo, un mes después de practicarle la ovariectomía total derecha para criopreservación de tejido ovárico, se le diagnosticó hipogonadismo hipergonadotrópico. Los autores del caso concluyeron que fue un efecto secundario a la cirugía; sin embargo, no se puede descartar que el tratamiento quimioterapéutico no haya influido en la aparición del hipogonadismo.

Conclusiones

La ausencia de desarrollo sexual puede provocar trastornos endocrinos. La causa endocrina diagnosticada fue el hipogonadismo femenino hipergonadotrópico. La respuesta al tratamiento sustitutivo hormonal dependió del momento del diagnóstico y la causa del hipogonadismo: se logró en las tres pacientes el desarrollo puberal y se evitaron complicaciones derivadas de esta entidad.

Referencias bibliográficas

1. Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, de Roux N, Dodé C, Dunkel L, *et al*. European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism-pathogenesis, diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol. 2015 [acceso

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

03/05/2022];11:547-64. Disponible en: https://www.nature.com/articles/nrendo.2015.112.pdf

2. Lima Amato LG, Latronico AC, Gontijo Silveira LF. Molecular and Genetic Aspects of Congenital Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism. Endocrinol Metab Clin North Am. 2017 46(2):283-303. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.01.010

3. Avendaño MS, Vázquez MJ, Tena-Sempere M. Disentangling puberty: novel neuroendocrine pathways and mechanisms for the control of mammalian puberty. Hum Reprod Update. 2017 [acceso 03/05/2022];23(6):737-63. Disponible en: https://academic.oup.com/humupd/article/23/6/737/4097589?login=true

4. Guerrero Fernández J. Hipogonadismo hipergonadotropo. En: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Actualización en Endocrinología Pediátrica. Barcelona: Pulso; 2012. p. 141-51.

5. Cañete Estrada R, Gil Campos M, Cañete Vázquez MD. Pubertad retrasada. Hipogonadismos. Protoc diagn ter pediatr. 2019 [acceso 03/05/2022];1:253-66. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/16_pubertad_retr.pdf

6. Cañete Estrada R. Pubertad retrasada. En: Cruz. Tratado de Pediatría. 11 edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014. p. 1265-70.

7. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, *et al*. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. Eur J Endocrinol. 2017 [acceso 03/05/2022];177(3):G1-70. Disponible en: https://eje.bioscientifica.com/downloadpdf/journals/eje/177/3/EJE-17-0430.xml

8. AndersonS. Galt Deficiency Galactosemia. Am j matern/ child nur 2018 [acceso 03/05/2022];43(1): 44-51. Disponible en: https://journals.lww.com/mcnjournal/Fulltext/2018/01000/GALT_Deficiency_Galactosemia.8.aspx

9. Berry GT. Classic Galactosemia and Clinical Variant Galactosemia. 2000. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, editors. GeneReviews® Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022 [access 03/05/2022]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1518/

10. Klein KO, Rosenfield RL, Santen RJ, Gawlik AM, Backeljauw PF, Gravholt CH, *et al*. Estrogen replacement in turner syndrome: literature review and practical considerations. J Clin Endocrinol Metab. 2018 [acceso 03/05/2022];103(5):1790-803. Disponible en: https://repub.eur.nl/pub/114281/

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

11. Quigley CA, Wan X, Garg S, Kowal K, Cutler GB, Ross JL. Effects of low-dose estrogen replacement during childhood on pubertal development and gonadotropin concentrations in patients with Turner syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. J Clin Endocrinol Metab. 2014 [acceso 03/05/2022];99(9):E1754-64. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4154082/

12. Rose SR, Horne VE, Howell J, Lawson SA, Rutter MM, Trotman GE, *et al*. Late endocrine effects of childhood cancer. Nat Rev Endocrinol. 2016;12:319-36. DOI: https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.45

13. García García E, Álvarez del Vayo C, Domínguez Pascual I, González Cejudo C, Martínez Maestre MA. Tratamiento del hipogonadismo en el Síndrome de Turner. Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2017 [acceso 03/05/2022];8(Suppl). Disponible en: https://www.endocrinologiapediatrica.org/modules.php?name=articulos&idarticulo=390&idlangart=ES

14. Davenport ML. Approach to the patient with Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2010 [acceso 03/05/2022];95:1487-95. Disponible en: https://academic.oup.com/jcem/article/95/4/1487/2596297?login=true

15. Trolle C, Hjerrild B, Cleeman L, Mortensen KH, Gravholt CH. Sex hormone replacement in Turner syndrome. Endocrine. 2012 [acceso 03/05/2022];41:200-19. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Claus-Gravholt/publication/51858105_Sex_hormone_replacement_in_Turner_syndrome/links/0912f50c904ff25298000000/Sex-hormone-replacement-in-Turner-syndrome.pdf

16. Zacharin M. Pubertal induction in hypogonadism: Current approaches including use of gonadotrophins. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2015 [acceso 03/05/2022];29:367-83. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521690X15000147

17. Kriksciuniene R, Zilaitiene B, Verkauskiene R. The current management of Turner Syndrome. Minerva Endocrinol. 2016 [acceso 03/05/2022];41:105-21. Disponible en: https://europepmc.org/article/med/26878561

18. Fernandes J, Parpacén P, Pizzi R, Hernández E, Fung L, Centeno I. Amenorrea primaria: experiencia de la Unidad de Endocrinología Ginecológica del Hospital Universitario de Caracas (Revisión de la literatura). Rev Obstet Ginecol Venez. 2016 [acceso 03/05/2022];76(1):34-52. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?pid=S0048-77322016000100005&script=sci_arttext

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

19. Kriplani A, Goyal M, Kachhawa G, Mahey R, Kulshrestha V. Etiology and management of primary amenorrhoea: A study of 102 cases at tertiary centre. Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology. 2017;56:761e764. DOI: https://doi.org/10.1016/j.tjog.2017.10.010

20. Bibi K, Azim P, Kifayatullah M, Shakeel F, Aamir M. Primary amenorrhea in females attending gynaecological outpatient of a tertiary care hospital at Peshawar. J Pak Med Assoc. 2020;70(5):888-91. DOI: https://doi.org/10.5455/JPMA.24317

21. Benítez Cardoza M, García Bermejo R. Agenesia uterina y ovárica. Unacombinación inusual causante dehipogonadismo hipergonadotropo (HH). Biociencias. 2021;16(1). DOI: https://doi.org/10.18041/2390-0512/biociencias.1.7845

22. Marco Campos S, Cabanas Rodríguez P, Castro Feijóo L, Regueiro García A, Varela Pájaro C, Barreiro Conde J. Hipogonadismo hiper-hipogonadotropo y otras complicaciones endocrinológicas en superviviente de cáncer infantil. Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2021 [acceso 03/05/2022];12(1):35-41. Disponible en: https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E36/P1-E36-ES.pdf#page=38

23. Moussaouia D, Bénard J, Yaron M, Bernard F, Adam C, Vulliemoz N, *et al*. Hypergonadotropic hypogonadism after ovarian tissue cryopreservation on a 13-year-old female: A case report and review of the literatura. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2021;50:102029. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.102029

Conflicto de intereses

Las autoras declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Conceptualización: Raquel Cabrera Panizo y Marlen Rivero González.

Investigación: Raquel Cabrera Panizo y Marlen Rivero González.

Metodología: Raquel Cabrera Panizo.

Redacción-borrador original: Raquel Cabrera Panizo, Thaily Rivero González y Marlen Rivero González.

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

Redacción-revisión y edición: Karla Pérez Linares.

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES