

AMENORREA PRIMARIA

Factor causal

Dres: Jaime SEMINARIO A.; Luz JEFFERSON C.; Victor DIAZ H. y Carlos MUÑOZ T.

Miembros del Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Arzobispo Loayza

RESUMEN

Se estudian 12 pacientes con amenorrea primaria: por factor ovárico (4), factor uterino (4), hipofisario (1), hipotalámico (2), no establecido aún (1).

Se encuentra que las causas más frecuentes son congénitas y la causa más frecuente la disgenesia gonadal. Existen etiologías (tuberculosis endometrial y tumores cerebrales) que nos obligan a hacer un buen diagnóstico y lo más pronto posible.

INTRODUCCION

La ausencia de menstruación después de los 18 años, se considera amenorrea primaria. Para que exista menstruación es indispensable que el eje hipotálamo-hipófisis-ovario-útero, sea normal, intacto y funcional para que como culminación ocurra la estimulación rítmica del ovario, la ovulación y la menstruación.

La amenorrea es consecuencia de diversos factores tales como: genéticos, nutricionales, emocionales, enfermedades generales, trastornos ováricos, hipofisarios, tiroideos, tumorales e infecciosos.

Para una mujer joven la ausencia de menarquia, la hace diferente a las demás, la frustra mas aún cuando descubre que es estéril.

Siendo tan trascendente y variada la amenorrea, nuestra preocupación como médicos nos llevó a realizar un estudio con los siguientes objetivos:

- Establecer la frecuencia de amenorrea primaria en nuestro hospital.
- Establecer un protocolo para estudio de una paciente con amenorrea que pueda ser utilizada por todo el servicio de ginecología, que tenga la cualidad de ser sencillo, de bajo costo, pues nuestras paciente son de condición económica baja, y que nos lleve al diagnóstico del factor causal (hipotálamo, hipofisario, ovárico o uterino), en razón de que éstas pacientes son mal manejadas por la mayoría de especialistas y los no especialistas, siendo ésto de mucha importancia ya que puede tratarse de tumores intracerebrales ó de infecciones latentes.

Luego de conseguir el diagnóstico etiológico, conseguir nuestro máximo objetivo: el embarazo ó en su defecto, la menstruación.

MATERIAL Y METODOS

Este es un estudio prospectivo que se inició hace aproximadamente 18 meses, efectuado en el servicio de ginecología del Hospital Arzobispo Loayza.

Las pacientes fueron estudiadas en los consultorios externos de ginecología y en los servicios de hospitalización.

Toda paciente con diagnóstico de amenorrea primaria; es decir, mayor de 18 años y que nunca presentó menstruación, fué manejada con los siguientes pasos:

Anamnesis: una historia completa fue importante, directa e indirecta preguntando a los familiares la historia pre-natal, exposición a medicamentos, irradiaciones, etc. La historia menstrual de la madre, tías y hermanas. El desarrollo cronológico de los cambios en la pubertad debe ser investigado cuidadosamente tales como, telarquia, pubarquia, antecedentes patológicos infecciosos (tuberculosis), cefaléa, galactorres, anosmia, etc.

Examen clínico: un completo examen físico y examen pélvico fué esencial, se tuvo especial atención en los signos de actividad de los esteroides sexuales. Adecuado desarrollo de las mamas, vello pubiano, y axilar, signos tales como estatura corta con o sin anomalías somáticas asociadas. Infantilismo sexual, información adicional fué obtenida durante el exámen pélvico (himen imperforado, obstrucción del canal vaginal, ausencia de útero, tumoraciones, etc.

Laboratorio y otros exámenes: son poco los exámenes para establecer el diagnóstico:

Evaluación de estrógenos endógenos por medio del colpocitograma, test de progesterona (medroxiprogesterona 50 mg. V.O.)

- Biopsia de endometrio
- Cromatina sexual
- Dosaje de gonadotrofinas (FSH/LH)
- Estimulación con LH—RH.
- Rx. silla turca
- Laparoscopia - laparotomía.

Se manejan las pacientes buscando el factor causal dependiendo de la presencia o no de útero. Si está presente el útero se siguió el cuadro 1.

Cuadro 1

Progesterona (50 mgr. 0)		
+	-	
Anor. crónica	Estrog + Prog.	
	+	-
	FSH/LH	Bx. endometrio factor uterino
Bajas ó N1 factor hipot-hipof.	altas factor ovárico	cromatina cuadro clínico laparoscopia
Rx. cráneo Prolactina — Estim. Gn Rh.		Diagnóstico etio- lógico
Normal F. Hipotalámico	Anormal F. hipofisario	

Ante la ausencia de útero se procede a estudio cromosómico y dosaje de gonadotrofinas, laparoscopia y laparotomía.

El tratamiento dependió del factor causal.

RESULTADOS

El estudio global de pacientes con amenorrea incluidos primaria y secundaria es de 83, siendo las pacientes con amenorrea primaria de 12 correspondiendo el 14.4 o/o. El análisis de las pacientes con amenorrea secundaria será motivo de otro trabajo.

Los factores causales de amenorrea uterina fueron 4 correspondiendo el 33.3 o/o, igual que el ovárico.

La etiología hipofisaria estudiamos a 1 sola paciente e hipotalámica a dos.

Factor uterino: dentro de las causas uterinas tuvimos una paciente joven (19 años) que al momento del examen clínico tenía engrosamiento de anexos, pruebas hormonales negativas, se le practicó biopsia de endometrio encontrándose granulomas tipo TBC. Está en tratamiento médico hasta el momento.

Hubieron dos pacientes semejantes, que no respondieron a ambos test hormonales y que al momento del estudio endometrial no se obtuvo muestra por estar atrófico el endometrio. A pesar de tener los demás órganos blancos bien estimulados (colpocitograma). A una de ellas se le realizó laparoscopia y se le encontró anexos pequeños. La paciente IX al examen clínico se encontró mamas bien desarrolladas, fondo vaginal sólo tercioexterno y en la laparoscopia se encontraron anexos normales y útero ausente, se hizo el diagnóstico de S. Mayer-Rokitansky-Kuster.

Factor ovárico: fueron cuatro pacientes con factor Ovárico, tuvieron prueba negativa a progesterona y positiva a estrógenos — progesterona.

Gonadotrofinas séricas elevador — cromatina sexual negativa.

La paciente V tiene 42 años y un fenotipo TURNER, se hará laparoscopia para confirmar el cuadro.

La paciente VI, al examen clínico es una mujer con caracteres sexuales secundarios bien desarrollados, talla alta, además de las pruebas descritas, en la laparoscopia se encontró un tumor ovárico tipo digerminoma y en el otro anexo una estría ovárica.

Las pacientes VII y VIII una de ellas tiene talla Normal y la otra talla corta, su laparoscopia se realizará en éstos días.

Factor hipofisario: la paciente IX es una paciente que a través de los años fué perdiendo la visión y refería cefaléa. Al examen clínico tiene fenotipo Turner, (talla corta, etc.) con infantilismo sexual. En la radiografía de cráneo se encontró silla turca aumentada y calcificaciones cerebrales. La arteriografía demostró gran tumoración compatible con craneofaringeoma. La cromatina sexual fué negativa, tiene diagnóstico por lo tanto de síndrome de Turner y craneofaringeoma. La paciente será operada del tumor cerebral para conservar la escasa visión del único ojo.

Factor hipotalámico: la paciente X, tiene un cuadro clínico: obesidad leve, hirsutismo leve y amenorrea. La prueba de progesterona fué positiva. El dosaje de progesterona fué positiva. El dosaje de gonadotrofinas se encontró disociación LH:10 mU/ml. y FSH 4 mU/ml. Se procedió a estimularla con factor liberador de LH.

Se trató a la paciente con clomifene 100 mg. por día por 5 días y menstruó normalmente, tuvo temperatura basal bifásica en el 2o. ciclo de tratamiento.

La paciente XI, refirió en la anamnesis falta de desarrollo de caracteres sexuales secundarios y anosmia, al examen clínico tenía cuadros de infantilismo sexual.

Sus gonadotrofinas 0.61 y 2.5, en el examen laparoscópico se encontró genitales internos infantiles.

Se le estimuló con factor liberador de gonadotrofinas teniendo respuesta con elevación de LH; el diagnóstico es síndrome Kallman, su tratamiento por el momento hormonoterapia.

La paciente XII, es obesa y tiene galactorrea tuvo prueba de privación y progesterona positiva, sus gonadotrofinas fueron bajas (2.5 y 0.6), prolactina normal, cromatina sexual negativa, radiografía de cráneo normal. Se repetirá el estudio de gonadotrofinas y proláctica, se hará laparoscopia.

DISCUSION

No deberíamos ser tan rígidos al decir que 18 años es el tope límite para decir que la amenorrea primaria es

**ESTUDIOS Y DIAGNOSTICOS EFECTUADOS EN LAS 12 PACIENTES
CON AMENORREA PRIMARIA**

No. H.C.	Otras hormonas y Colpocitol.	Laparos.	Cromat. sexual	Est. con LH-RH	Silla turca	DIAGNOSTICO
280203	Estrog.	—	—	—	—	TBC endometrial
31578	Test. 270	Ov. y trompas pas peq.	20 o/o	—	—	Sind. Rokitansky-Kuster
295702	Colp. estrogénico	Ov. y trompas peq.	10 o/o	—	—	Factor uterino
55636	Normal	—	—	—	—	Factor uterino
228585	—	En estudio	Neg.	—	—	Sind. Turner
108344	—	Tumor ovárico, dígerminoma, estrías ováricas	Neg.	—	—	Disgenesia gonad.
180940	—	En trámite	Neg.	—	—	Factor ovárico
193590	—	En trámite	—	—	—	Factor ovárico
129216	Ausencia de func. estrogén.	—	Neg.	Dism.	Aument. de tamaño	Cráneo faringeoma Sind. Turner
388683	—	Ovarios poliquísticos	10 o/o	Pico LH exagerado	N1.	Sind. Stein-Leventhal
212009	—	Utero y ov. infantiles	8 o/o	Pico LH bajo pte.	N1.	Sind. Kallman
399586	—	En trámite	0 o/o	—	N1.	Factor hipof. ? Ovárico?

patológica; ya que los 16 años que no ocurra la menarquia, no hubieran signos de pubarquia debe ponernos en guardia y sospechar tal patología.

Este grupo pequeño de paciente (12), representa algunas de las variadas causas de amenorrea primaria. Nos dá idea de su frecuencia a lo largo de 18 años. Además nos expresa lo descrito por otros autores que la causa más frecuente es de origen congénito (1), (2), (3), (7), (8), (9). Tradicionalmente, se ha considerado lo anterior que la amenorrea primaria es un signo de enfermedad genética-endocrina, excepcionalmente en la literatura americana se describe que la amenorrea primaria puede ser causada por una lesión adquirida en etapa temprana, etapa de la vida como en la TBC genital, la bibliografía peruana (HAL) (11), (19), nos indica que la amenorrea primaria asociada a tuberculosis es mucho más frecuente de lo que sospechamos, el 87 o/o de las pacientes que consultaron por esterilidad, tuvieron TBC, de éstas 4.4 o/o consultaron por amenorrea primaria (11).

Es sorprendente la omisión temprana de un diagnóstico oportuno pues según autores 87.5 o/o consultaron por amenorrea primaria en edades arriba de los 19 años (4); como en el primer caso que describimos que lógicamente ha permanecido por los menos 6 años con el cuadro infeccioso latente. Esto sugiere que los antecedentes clásicos de TBC pueden no estar presentes en la TBC genital como serían el contacto TBC y el antecedente personal tuberculoso, en otra parte de la economía. Por el contrario existen datos clínicos que deben hacernos sospechar fuertemente esta patología como sería la amenorrea primaria asociada a dolor pélvico crónico y el desarrollo adecuado de caracteres sexuales secundarios. De particular importancia son los estudios especializados tales como: Rx. simple de abdomen (calcificaciones), histerosalpingografía, biopsia de endometrio y lógicamente la demostración que existe patrón hormonal semejante al que se observa en pacientes con ciclos menstruales normales (por medio de colpocitología, temperatura basal bifásica, esteroides ováricos).

**ESTUDIOS Y DIAGNOSTICOS EFECTUADOS EN LAS 12 PACIENTES
CON AMENORREA PRIMARIA**

No. H.C.	Anamnesis	Ex. clín.	Prog.	Estrog. +Prog.	Bx. Endom.	FSH/LH
280203	—	Engrosam. anexial	—	—	TBC endom.	—
31578	—	Fondo vag. 1/3 ext.	—	—	—	2.5/3.5
295702	—	Normal	—	—	Dificultad negativa en 2 oport.	—
55636	Dolor hipogástrico mensual	Normal	—	—	Dificultad Neg. LU.: secretor	—
228585	—	Fenotipo Turner	—	—	—	27/12.3
108344	—	Normal	—	+	—	—
180940	—	Normal	—	+	—	31/23
193590	—	Atrofia genital	—	—	—	41-22/39-20.3
129216	Cefaléa, pérdida de la visión	Fenotipo Turner ceguera atrofia gen.	—	+	—	5.1/2.1
388683	TBC pulmon. curada	Obesidad leve hirsutismo.	+	—	—	3/10
212009	Anosmia	Infantilismo	—	+	—	<0.625/ 2.5
399586	—	Obesidad galact	—	+	—	<2.5/ 0.625

Los pacientes II y III tienen diagnóstico de amenorrea por factor uterino. La negatividad de la biopsia de endometrio no logró determinar ninguna causa orgánica, no había antecedente de infecciones. Cabe destacar que en una de ellas (III), la laparoscopia demostró una hipogenesia de una trompa lo que estaría en favor de un cuadro congénito agregado, su función ovárica fué normal (colpocitograma).

La paciente IV, amenorrea por factor uterino es una paciente joven bien desarrollada que en un inicio fué problema de diagnóstico diferencial entre el cuadro de feminización testicular y el síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster, (1), (3), (14), ante la ausencia de útero no se hicieron las pruebas realizadas, se aclaró el diagnóstico ya que éste síndrome se caracteriza por feminización adecuada en la pubertad, cromatina sexual, cariotipo XX, ausencia de los 2/3 superiores de vagina y útero, aunque pueda encontrarse rudimento uterino, presencia de trompas y ovarios normales. Existen malfor-

maciones urinarias en el 33 o/o y óseas en el 12 o/o, de los casos (3), éstas malformaciones son una traducción de una alteración primaria del mesodermo que se refleja en un útero, vagina, tracto urinario y huesos.

En cambio el cuadro de feminización testicular tiene cromatina sexual, cariotipo XY, ausencia de genitales internos femeninos, presencia de testículos abdominales, testosterona en niveles masculinos y la causa es por insensibilidad androgénica. Este cuadro no se presentó en el tiempo que se realizó este trabajo.

Factor ovárico.— debido al dosaje de gonadotrofinas séricas; a técnicas citogénicas y el uso de laparoscopia está aumentando el número de pacientes con amenorrea por falla ovárica.

En el pasado la causa más frecuente de falla ovárica era el síndrome de Turner o fenotipos semejantes con anomalías cromosómicas. Las técnicas de radioin-

munoensoyo para gonadotropina séricas, han permitido incrementar pacientes con fenotipo y genotipo Normal. (46 XX) al grupo de pacientes con amenorrea primaria por falla ovárica.

Este grupo de pacientes con falla ovárica y cromosomas normales, son catalogadas como pacientes con disgenesia gonadal (7), (8), (9), (10), (17) o gónadas rudimentarias (estrías). La implicancia es, si la etiología de la falla ovárica en las pacientes con cromosomas normales, es genética.

Dentro de éste grupo heterogéneo existen diversas etiologías, el nexa que une a éstos grupos es falla gonadal.

Falla ovárica con cromosomas anormales: en éste grupo existen un espectro de cromosomas sexuales en los cariotipos tales como: 45X/46XX y 45X/46XY. El principal hallazgo clínico es la estatura corta siendo otras anomalías somáticas: membrana cervical, tórax en escudo, etc. Es lógico asumir que la ausencia de cromosomas sexuales es el eslabón a la presencia de gónadas anormales (estrías) y falla ovárica. Esta es la causa más común de la amenorrea hipergonadotropa, y el cariotipo 45X constituye el principal grupo de correlación cariotipo-fenotipo parece comprobado que la talla corta depende de la falta (técnicamente monosomía) de la rama corta de una cromosoma X.

Las pacientes con falla ovárica y cromosomas normales o sea cariotipo 46XX y 46XY se les denomina disgenesia gonadal pura. Estas pacientes tienen talla y cromosomas normales. Dentro de un grupo de 82 pacientes (8), con amenorrea primaria y secundaria, 30 tuvieron cariotipo normales (46XX y 46XY) y estatura normal; de éstas pacientes el 60 o/o tuvo amenorrea primaria.

Una elevación de niveles de FSH en dos consecutivas determinaciones pueden ser considerada diagnóstica de falla ovárica y deben tomarse muestras para estudios citogenéticos.

El cuadro de disgenesia gonadal pura, XY es infrecuente pero hay que tener en cuenta por la probabilidad de malignización de las gónadas rudimentarias (estrías), éste cuadro debe diferenciarse del síndrome de feminización testicular (por palpación de cervix, infantilismo sexual y niveles de testosterona bajas).

Entre las causas de disgenesia gonadal pura (XX) están:

- Autosomas recesivos
- Factores ambientales
- Autosomas anormales
- Infecciones
- Enf. autoinmunes
- Ovario resistente a gonadotropinas
- Deficiencia de 17-hidroxilasa.

Encontramos un grupo de 5 pacientes con falla ovárica siendo diagnosticadas por gonadotropinas elevadas, cromatina sexual negativa, talla corta en 3 pacientes que corresponderían a sind. de Turner (cromosomas anormales).

El diagnóstico diferencial de las disgenias se da con el estudio del cariotipo, que no lo hemos realizado por falta de medios económicos. Así nuestras pacientes que son cromatina negativa, podrían tener cariotipo 45X, 46XY/45X ó 46XY, lo cual daría una valiosa ayuda, pues nos dá la pauta para extirpación de gónadas. De las pacientes, hubo dos pacientes con talla normal, no se le hizo estudio laparoscópico a la paciente VII, por problemas de la paciente. La paciente VI fué sometida a laparocopia y laparotomía por tener quiste de ovario que al estudio anatomo-patológico, resultó un digerminoma.

Estas dos pacientes corresponden a un cariotipo 46XY ó sea una disgenesia gonadal pura.

La probabilidad de malignización de las gónadas rudimentarias en pacientes concromosoma sexual Y, nos obliga a insistir en un estudio citogenético completo, que por desgracia no está al alcance de nuestros pacientes.

Factor hipofisario: dentro de éste grupo están los tumores de hipófisis. Cuando vemos una paciente con amenorrea tenemos la obligación de descartar un tumor de hipófisis por que ellos tienen un tratamiento, del cual depende la vida del paciente y la curación está relacionada directamente al momento que se diagnostica. El tumor que más comunmente produce amenorrea en la mujer joven es el cráneoofaringeoma (2), (13), (21): tumor congénito derivado de la bolsa de Rathke que se desarrolla intraselar ó supraselar a los adenomas cromóforos. Es un tumor muy fácil de diagnosticar al tomar una radiografía de cráneo, pues se califica.

Aquí cabe recalcar lo que dijimos en el párrafo anterior: nos encontramos ante una paciente con amenorrea primaria de 43 años de edad con tumor cerebral que correspondía a un cráneoofaringeoma y que hacía 10 años que había perdido la visión en un ojo y está perdiendo la visión en el otro. Esto nos dice que la paciente ha estado 28 años con la posibilidad que le diagnostiquen éste tumor, si se hubiese investigado la amenorrea. El 4 o/o de las amenorreas primarias son producidas por tumores hipofisarios (6).

Factor hipotalámico.— de éste grupo tenemos 2 pacientes:

La paciente X, que tuvo como diagnóstico disfunción hipotálamo-hipofisaria (16), (21) (ovario Poliquístico). El cuadro clínico (ampliamente conocido) no suele manifestarse con amenorrea primaria. Aquí vale la pena discutir el tratamiento.

Demostrada la causa se decide el tratamiento, defendiendo de los deseos de la paciente, si consulta por amenorrea y/o infertilidad. Si es por amenorrea sólo se le dará tratamiento cíclico hormonal como el caso presentado cuando consulta por infertilidad se le estimulará con cromifene.

El caso XI, es una paciente con hipogonadismo hipogonadotrópico con anosmia mejor conocida como el síndrome de Kallman (15), (18), (22). Este síndrome fué descrito en 1944, en Londres con la triada de anosmia, hipogonadismo y ceguera para los colores. Parece más

común en hombres, pero muchos casos han sido descritos en mujeres.

Este síndrome es congénito, pero que sea hereditario es incierto. Un reporte reciente refiere la trasmisión de éste síndrome de un padre a su hijo lo que sugeriría que sea automático dominante. Los hallazgos en autopsias han sido: aplasia de bulbos olfatorios, hipófisis normal hipoplasia del hipotálamo. Estas pacientes tienen el resto de hormonas hipofisarias hormonales. El hallazgo universal son los niveles bajos de gonadotrofinas, con los siguientes síntomas: falla del desarrollo sexual secundario, eunucoidismo, infertilidad, amenorrea y ausencia de crecimiento en la pubertad.

La causa: la falta de hormona liberadora de gonadotrofinas LH—RH. Trabajos reportados demuestran los resultados: que éstas pacientes consigan el embarazo y el parto con tratamiento (22).

A nuestra paciente se le han hecho todas las pruebas para demostrar éste cuadro. Actualmente está con tratamiento hormonal para el desarrollo de sus caracteres sexuales secundarios.

La paciente XII, no se ha definido su diagnóstico de factor o factores causales, pues si bien tiene cromatina sexual negativa que nos habla de falla ovárica, tiene dosaje de gonadotrofinas bajas, está renovándose sus dosis hormonales.

CONCLUSIONES

La amenorrea primaria, es un cuadro poco frecuente.

- El mayor porcentaje de pacientes con amenorrea primaria tiene un origen congénito.
- En nuestro medio se debe tener en cuenta que la tuberculosis se puede manifestar por amenorrea.
- El factor causal más frecuente fueron las disgenesias gonadales, es de suma importancia, conocer el cariotipo pues nos dá pautas en el tratamiento.
- Los tumores congénitos supracelares o de hipófisis se manifiestan también con amenorrea, del estudio temprano y bien llevado de la paciente, dependerá su vida; ya que un tratamiento temprano es necesario.
- El pronóstico en cuanto a fertilidad es casi nulo.

BIBLIOGRAFIA

1. CASTHELY y others: Laproscopy: On important tool in the diagnosis of the Rokitansky Syndrome. A.J. O.G., 94:571, 1974.
2. DEWHURTS: Amenorrea primaria y secundaria. Clin. Obst. y Gin. 1:619, 1974.
3. GRIFFIN, J.F. ESWARDS, C.; MODDEN, J.D., WILSON J.A.: congenital absence of vagina: The mayer Rokitansky-K. Syndrome. A. Intern. med. 85:224, 1976.
4. IDUÑATE y Carlos D.M. etc.: Amenorrea primaria de etiología tuberculosa, Gin Obst. mexicana 46: 273, Junio 1979.
5. JEWELWIZ, R.: The diagnosis and treatment of amenorrhea. Fertil. Steril. 27 (12) 1347-58. Dic. 76.
6. SOACLIN UFER, Hormonoterapia en gineco-obstetricia, 118, 41. ed., 1976.
7. E. SUNCEDA AVELLO: Diagnóstico en obstetricia y ginecología, 2a. ed. 1980.
9. Mc. DOUOUGH, P.G. BYRD Jr.,: Tho PT phematipic and citogenetic findings in 82, patients with 1a. ovarian failure. Fertil Steril, 28:638, 1977.
10. Mc. DOUOUGH, Amenorrhea — etiologic approach to diagnosis 30 (1), Jul. 78.
11. MUÑOZ T., Carlos: Tuberculosis genital — Tesis doctoral 1959.
12. E. NOVAK, G. Jones: Tratado de ginecología. 5a. ed. 1975.
13. PETITO C.K.: Craniopharingioma a clinical review and pathological review cancer, 37 (1944), 1976.
14. S. RODRIGUEZ, FORSBACH, CASTILLO, amenorrea primaria y malformaciones congénitas — Ginen Obstet. Mex. 46:273 Jun, 1979.
15. M. SOULES, Ch. Hammond,; Female Kallmans Syndrome: Evidence for a hypothalamic LH—RH deficiency. Fertil Steril. 33:82, 1980.
16. STEIN AND LEVENTHAL: amenorrea associated with bilateral polycystic ovarian Am. J. obstet. Gynecol. 29:181, 1935.
17. SWYER, GIM: Male pseudo hermaphroditismo: a hitherto undercribed form Br. med. J. 2:709, 1955.
18. TAGATZ, G. FIOLKOW, P.J.: Hipogonadotropico hypogonadismo associated with anosmia in the females N. Engl. J. Med. 290:10, 1974.
19. URTEAGA PUENTE, Jorge Andrés: Amenorrea uterina en el Hospital Arzobispo Loayza — Tesis bachiller, 1975.
20. WILLIAMS R.H.: Text book of endocrinology 5a. ed. 1974 p. 400.
21. YEN—JAFJE — Reproductive endocrinology, 1978.
22. YOSHIMOTO Y. Moridera and H. Imura, Restoration of normal pituitary gonadotrope reserver by administration of LH—RH in patient with hypogonadotrope hypogonadism N. Engl. J. Med. 292:242, 1975.