

Síndrome de ovarios poliquísticos: ¿Anomalia hipotalámica o gonadal?

AQUILES AYALA-RUIZ*
SERGIO VALENZUELA

La etiología del síndrome de ovarios poliquísticos permanece desconocida a pesar de los avances conseguidos por estudios bioquímicos y de morfología. No se ha podido establecer una correlación entre hallazgos histológicos y la producción hormonal hipofisaria o gonadal; sin embargo, se ha registrado una interacción anormal del eje hipotálamo-hipófisis-gonada, caracterizada por una relación aumentada entre la hormona luteinizante (LH) y la foliculo-estimulante (FSH), aunada a sobreproducción de andrógenos, particularmente androstenediona. Las pruebas de reserva hipofisaria con agonistas de la hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas o GnRH, además de demostrar hiperrespuesta de LH que coincide con elevación de androstenediona, ha permitido apreciar también incremento de los niveles de 17-hidroxiprogesterona. Dado que el patrón de formación de gonadotropinas y hormonas esteroides en la mujer con poliquistosis ovárica es muy semejante al de hombres normales, la hipótesis de que el trastorno básico radica en la conformación de un hipotálamo de tipo masculino, sigue siendo vigente.

CLAVES: Ovarios poliquísticos, hipotálamo, gonadotropinas, esteroides.

SUMMARY

Evidence obtained from the study of polycystic ovarian disease in the female is reviewed. The etiology of this problem remains unknown, in spite of advances achieved by means of biochemical and morphologic studies. No correlation has been observed between histological findings and the pituitary or gonadal hormone production. However, an abnormal hypothalamic-pituitary-gonadal interaction prevails, characterized by a increased LH-FSH ratio associated with high level of androgens, mainly androstenedione. The pituitary reserve test performed with potent GnRH agonists have confirmed the hyperresponse of LH along with that of androstenedione, as well as augmentation of 17-hydroxiprogesterone. Since the pattern of gonadotropins and steroid hormone secretion in women with polycystic ovarian disease resembles that seen in normal men, the basic alteration may well consist in a functionally "masculinized" hypothalamus.

KEY WORDS: Polycystic ovaries, hypothalamus, gonadotropins, steroids.

* Académico numerario.

Ambos autores: División de Investigación Biomédica. Instituto Nacional de Perinatología.

Antecedentes

La descripción de los ovarios poliquísticos ha sido hecha desde mediados del siglo XIX, asociándosele a meno o metrorragias hasta principios del siglo. En 1935, Stein y Leventhal¹ describieron la triada sintomática de hirsutismo, obesidad y amenorrea en lugar de menometrorragia, en asociación con ovarios bilateralmente crecidos. En los años siguientes, estos investigadores definieron las modificaciones clínicas y bioquímicas que podían suscitarse mediante la práctica de resección de cuña de los ovarios con fines terapéuticos. Basándose en su experiencia, se elaboraron criterios específicos para diagnóstico del síndrome de Stein-Leventhal. Toda mujer con amenorrea, obesidad e hirsutismo debía mostrar: 1. Ovarios bilateralmente crecidos; 2. 17-oxoesteroides urinarios normales, 3. ausencia de virilización.²⁻⁴ Sin embargo, el requisito de ovarios crecidos excluyó a una población considerable de mujeres con hallazgos semejantes, estrechándose el criterio diagnóstico. Conforme se ha ganado experiencia, el concepto de ovarios poliquísticos se ha ampliado hasta incluir mujeres con ovarios de tamaño normal, con elevaciones mínimas de 17-oxoesteroides y virilización. En la actualidad se considera que el síndrome de Stein-Leventhal sólo representa una de las varias formas como puede expresarse la poliquistosis ovárica.⁵⁻⁸ En la actualidad se define a la enfermedad por ovarios poliquísticos como aquella condición no tumoral del ovario, con hipersecreción de andrógenos dependiente de hormona luteinizante (LH), hiperplasia de las células de la teca o del estroma,

que se manifiesta por anovulación generada a partir de una alteración en el ritmo de maduración folicular, con desarrollo de ovarios androgénicos y multiquisticos.⁹ En el Cuadro I se ha resumido la secuencia de eventos o etapas en que se puede manifestar la poliquistosis ovárica; de acuerdo con esto, debe considerarse como un signo y no como un diagnóstico, pues cualquier situación que ocasione anovulación crónica puede ser la responsable de que aparezcan múltiples quistes en los ovarios. Así, se ha encontrado que antes de la pubertad, cuando todavía no hay ovulación, los ovarios exhiben poliquistosis. La producción anormal de esteroides sexuales, como sucede en la enfermedad de Cushing, la hiperplasia suprarrenal congénita, la acromegalia y con los tumores productores de andrógenos de la corteza suprarrenal, da lugar a ovarios poliquísticos, por interferir con la maduración folicular ordenada, indispensable para la ovulación.¹⁰⁻¹²

Morfología

Macroscópicamente, los ovarios poliquísticos están aumentados de tamaño y son de color pálido, demostrando varios quistes foliculares (Fig. 1). Histológicamente, se caracterizan por presentar hiperplasia de las células de la teca, con un número relativo de células de la granulosa e hiperplasia de estroma.^{13,14} Estos hallazgos difieren sólo cuantitativamente de los propios del ovario normal. La hiperplasia y luteinización de la teca interna ocurre como parte del proceso de atresia en folículos preantrales y antrales. La mayoría de ovarios poliquísticos contienen

Cuadro I

Espectro de presentación del síndrome de ovarios poliquísticos

| A | B (Síndrome de Stein-Leventhal) | C |
|--------------------------|------------------------------------|---------------------|
| Menstruación normal | Amenorrea | Virilización |
| Ovarios de tamaño normal | Ovarios bilateralmente crecidos | Tecosis del estroma |
| | Tecosis interna | |

Modificado de Givens JR.⁹



Figura 1. Imagen macroscópica del ovario poliquistico, en la que destacan abundantes quistes foliculares de diverso tamaño y el engrosamiento de la túnica albugínea o cortical.

gran cantidad de folículos atrésicos. El fenómeno de atresia es dependiente de andrógenos y secundario a la elevación de LH. Los folículos atrésicos no contienen células de la granulosa; en su lugar existe una membrana basal engrosada, con células de la teca hiperplásicas y luteinizadas. De modo que en la poliquistosis ovárica destaca un predominio en el desarrollo de las células de la teca, que contrasta con deficiencia relativa de células de la granulosa. Los quistes foliculares se pueden encontrar en diferentes etapas de desarrollo, con frecuencia mayor de atresia. Estos quistes pueden contener células de la granulosa, aunque frecuentemente son de tipo picnótico o degenerativo.

Algunos investigadores⁹ han clasificado a los ovarios poliquisticos en cuatro tipos (Figs. 2A, 2B, 2C y 2D): tipo 1, cuando en el patrón histológico prevalece una mayor número de quistes foliculares, con baja cantidad de quistes atrésicos y mínima hiperplasia del estroma; tipo 2, con quistes foliculares en moderada cantidad e hipertecosis; tipo 3, quistes foliculares aislados, hiperplasia acentuada del estroma, con *corpora albicans*; tipo 4, hipertecosis acentuada, luteinización de las células del estroma que conforman islotes (*corpora candidans*), separados de los folículos.

No se ha podido establecer una correlación clara entre niveles plasmáticos de LH y testosterona y la morfología del ovario,^{15,16} si bien se ha observado frecuencia mayor de hirsutismo y virilización en los tipos histológicos 3 y 4. En contraste con esto, los ovarios crecidos exhiben con más frecuencia los tipos histológicos 1 y 2, mientras que los de tipo 4 suelen ser de tamaño normal y sin quistes visibles en la superficie.

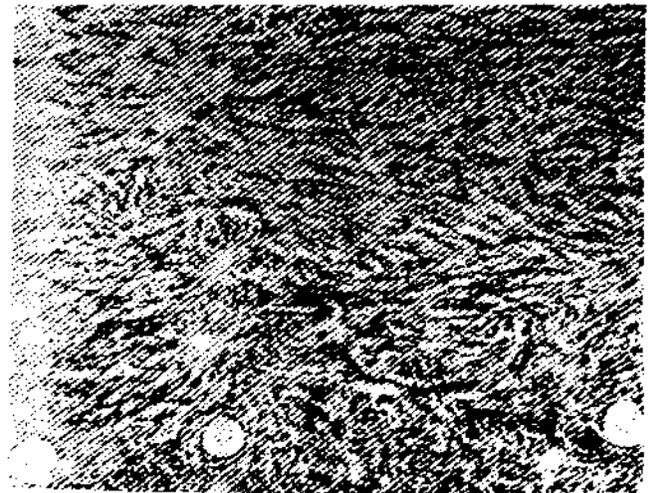


Figura 2A. Imágenes histológicas apreciables en el síndrome de ovarios poliquisticos: A. Engrosamiento de la túnica albugínea, con hiperplasia de células corticales y folículos primordiales (tipo 1).

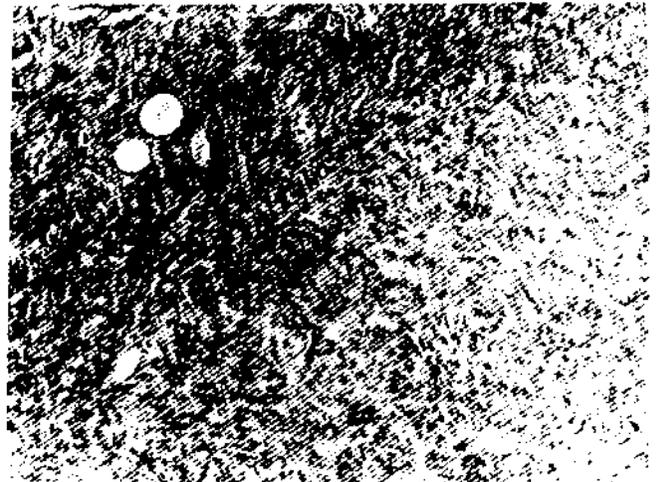


Figura 2 B. Condensación folicular de la cortical (tipo 2).



Figura 2. C. Quiste folicular conformado por una línea de células estromales (tipo 3).

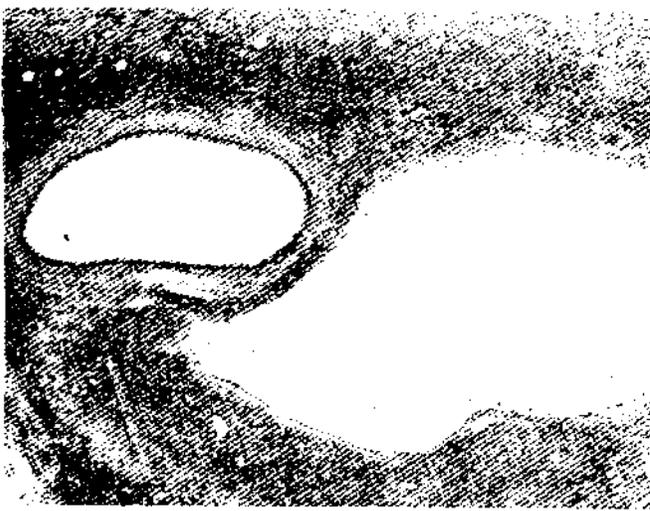


Figura 2. D. Quiste atrésico (*corpora candidans*) y quiste folicular con hiperplasia de células tecales a su alrededor (tipo 4).

Hallazgos hormonales

Una de las alteraciones hormonales más consistentes descubiertas desde un principio en asociación con poliquistosis ovárica, ha sido la detección de concentraciones elevadas de LH en orina.¹⁷ Más tarde, el radioinmunoanálisis no sólo permitió demostrar la existencia de concentraciones elevadas de LH en el plasma, sino además producción normal o disminuida de FSH.¹⁸ También pudo demostrarse que la secreción inadecuada de gonadotropinas se hallaba asociada a aumento en la frecuencia o amplitud en los pulsos de secreción de LH.¹⁹ Aunque la poliquistosis del ovario puede cursar con niveles normales de LH, los muestreos seriados de sangre exhiben tendencia hacia valores altos de LH, con una relación de LH/FSH por lo general elevada. Otro hallazgo importante es la producción aumentada de andrógenos como son androstenediona, testosterona y dehidroepiandrosterona, cuya anormalidad es principalmente cuantitativa y no cualitativa.^{6,20,21} Por otra parte, las pruebas de reserva hipofisaria de gonadotropinas efectuadas mediante estímulo con hormona hipotálamica liberadora de gonadotropinas o GnRH han demostrado aumento de sensibilidad de LH.²² La elevada concentración de LH, ya sea espontánea o bajo estímulo con GnRH, exhibe, además, correlación positiva con los niveles de estrógenos (estrón y estradiol).²³ La baja concentración de FSH, aunque pudiera obedecer a un mecanismo de retroalimentación negativa dado por estrón, también podría obedecer a la formación de una proteína folicular denominada inhibina, igualmente se ha encontrado elevada.²⁴

Por otra parte, se han descrito pacientes con poliquistosis del ovario en asociación con acantosis nigricans, los

que exhiben resistencia a la insulina,²⁵ sin que coexista necesariamente obesidad. Esta resistencia a la insulina es debida a disminución de receptores celulares disponibles, a pesar de encontrarse hiperinsulinemia; queda por aclararse la relación causa-efecto de este fenómeno. Sin embargo, se ha observado desaparición de la acantosis al extraerse un luteoma dentro de un ovario poliquístico.²⁶

Factor hipotalámico

El hallazgo de concentraciones elevadas de LH con déficit de FSH en circulación, ha hecho pensar que la falla inicial en el síndrome de ovarios poliquísticos radique en una interacción anormal del eje hipotálamo-hipófisis, como lo demuestra además la sensibilidad del gonadotropo hipofisario, que al ser estimulado con GnRH da lugar a hiperrespuesta de LH, hasta cuatro veces superior a lo normal. Esta hipótesis no explica los casos de poliquistosis ovárica con niveles plasmáticos de gonadotropinas dentro de límites normales.²⁷ Por otro lado, se ha visto que aproximadamente una tercera parte de la población con poliquistosis ovárica presenta hiperprolactinemia,^{28,29} fenómeno que se supone es ocasionado por deficiencia relativa de dopamina (neurotransmisor), con alteración en la secreción pulsátil de GnRH, la que daría lugar a secreción anormal de LH y FSH. Asimismo, en casos de enfermedad de Cushing con hipersecreción de corticotropina (ACTH) consecutiva a un adenoma hipofisario, se observa, además, producción anormal de gonadotropinas con ovarios poliquísticos.¹⁰ Esta situación suele ser reversible cuando se corrige la sobreproducción de ACTH.

Factor ovárico

Dado que hay pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos sin elevada concentración de LH o con secreción inadecuada de gonadotropinas, también se ha atribuido este trastorno a disfunción del ovario, caracterizada por hiperandrogenismo funcional.³⁰ Tanto en estudios *in vivo* como *in vitro*, se ha documentado biosíntesis deficiente de estríola causa de la falla de ciertas enzimas ováricas, como es la delta-5-isomerasa-3-beta-hidroxiesteroide-dehidrogenasa (3-beta-HSD).³¹⁻³⁴ La producción anormal de andrógenos (androstenediona o testosterona) provoca elevación de estrógenos, predominantemente estrón, que sensibilizan la hipófisis para ocasionar sobreproducción de LH.³⁵ Al parecer la integridad del aparato folicular requiere mecanismos de control intactos entre el ovocito y las células foliculares que lo rodean. Se considera esencial la acción de un inhibidor de la maduración de ovocitos secretado por las células de la granulosa, para mantener la

viabilidad del ovocito en profase; a la vez, un inhibidor de la luteinización previene la luteinización de las células foliculares.³⁶ Cualquier falla de estos mecanismos de control puede favorecer la tasa de atresia folicular, produciéndose un elevado número de folículos atrésicos con hiperplasia de las células de la teca; tal proceso reduciría el número de células de la granulosa, con producción disminuida de estrógenos y formación mayor de andrógenos.

Conclusiones

La evidencia aquí presentada no ayuda a determinar la causa del síndrome de ovarios poliquísticos. A lo sumo puede concluirse que se trata de un trastorno en el balance de las interacciones que regulan al eje hipotálamo-hipófisis-ovario, sin que sea posible definir cuál es el evento primario: la relación aumentada de LH-FSH, o el hiperandrogenismo ocasionado por predominio de células tecales y del estroma. La respuesta sigue siendo elusiva, principalmente por falta de una alteración consistente, así como por la participación de factores múltiples, a saber: 1. Inconstancia en la elevación del LH; 2. Hiperprolactinemia e hiperinsulinismo eventual; 3. Ausencia de elevación simultánea de androstenediona y testosterona; 4. Desconocimiento del grado o nivel de fallas enzimáticas más frecuentes. Se ha de esperar a que con el advenimiento de nuevas sustancias o reactivos se lograra maximizar la respuesta hormonal alterada que prevalece en la poliquistosis ovárica. Así por ejemplo, las pruebas de reserva hipofisaria y ovárica mediante el empleo de agonistas potentes de GnRH han permitido reconocer lo que pueden ser las primeras fallas sistemáticas asociadas a poliquistosis, como la producción elevada de 17-alfa-hidroxiprogesterona y de androstenediona, aunada a hiperrespuesta de LH con baja formación de FSH.³⁷ En pacientes con deficiencia de 3-beta-HSD estimuladas con estos agonistas de GnRH no ocurre elevación de 17-alfa-hidroxiprogesterona. Sin embargo, resulta curioso que las mujeres con ovarios poliquísticos, exhiben un patrón de formación de gonadotropinas y esteroides muy similar al de varones normales, lo que viene a reforzar la vieja teoría del "hipotálamo masculino" y de la gónada de caracteres masculinos (túnica albugínea engrosada e hiperplasia del estroma). Quedan por reconocer, además, posibles malformaciones genéticas, ya que se han distinguido en mujeres con ovarios poliquísticos herencias dominantes ligadas al cromosoma X o modos autosómicos dominantes.⁹ También deben investigarse cambios ocurridos durante la pubertad, ya que en ciertos casos de poliquistosis se recaban antecedentes de adrenarca exagerada como consecuencia de sobrepeso. En virtud de que en la

obesidad ocurre aumento en la actividad suprarrenal, es de suponer una producción aumentada de andrógenos, cuyos efectos potenciales sobre el hipotálamo y la hipófisis serían posibles desencadenantes de secreción inadecuada de gonadotropinas. Por último, debe señalarse que la fisiología del ovario aún se halla lejos de ser lo suficientemente conocida, pues se desconocen los mecanismos bioquímicos que intervienen en el fenómeno de la atresia, la selección del folículo dominante y en el papel de las nuevas sustancias reguladoras, como activina, inhibina, folistatina, así como de otras no tan nuevas, como la prolactina, las prostaglandinas, los péptidos vasoactivos y la insulina.

Referencias

1. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181.
2. Stein IF. The Stein-Leventhal syndrome, a curable form of sterility. *N Engl J Med* 1958; 259: 420.
3. Leventhal ML. The Stein-Leventhal syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1958; 76: 825.
4. Stein IF. The management of bilateral polycystic ovaries. *Fertil Steril* 195; 6: 189.
5. Givens JR. Hirsutism and hyperandrogenism. *Adv Intern Med* 1976; 26: 221.
6. Goldzieher JM, Axeirod LR. Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1963; 14: 631.
7. Ayala AR. Etiología y fisiopatología de la virilización. *Ginec Obstet Méx* 1980; 48: 425.
8. Canales ES, Zárate A. Tratamiento médico de los defectos en la ovulación. En: Zárate A, Mac Gregor C. ed: Manejo de la pareja estéril. México: Trillas, 1987: 43.
9. Givens JR. Ovarian disorders. En: Kohler PO, ed: Clinical endocrinology. New York: J. Wiley & Sons, 1986: 303.
10. Mackenna JT. Pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1988; 318: 558.
11. Yen SSC. The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1980; 12: 177.
12. Gabrilove J, Sharma DC, Dorfman RI. Adrenocortical 11-beta-hydroxylase deficiency and virilism first manifest in adult women. *N Engl J Med* 1965; 272: 1189.
13. Green JA, Goldzieher JW. The polycystic ovary. IV. Light and electron microscope studies. *Am J Obstet Gynecol* 1965; 91: 173.
14. Shippel S. The ovarian theca cell. IV. The hyperthecosis. *J Obstet Gynaecol Brit Emp* 1955; 62: 321.
15. Berger MJ, Taymor ML, Patton WC. Gonadotropin levels and secretory patterns in patients with typical and atypical polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1975; 26: 619.
16. Patton WC, Berger MJ, Thompson JE. Pituitary gonadotropin responses to synthetic luteinizing hormone releasing hormone in patients with typical and polycystic ovary disease. *Am J Obstet Gynecol* 1975. 121: 382.
17. Mac Arthur JW, Ingersoll FM, Worcester J. The urinary excretion of interstitial cell and follicle-stimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system. *J Clin Endocrinol Metab* 1958; 18: 1202.
18. Yen SSC, Vela P, Rankin J. Inappropriate secretion of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1970; 30: 345.

19. Yen SSC. Chronic anovulation due to inappropriate feedback system. En: Yen SSC, ed: Reproductive endocrinology, physiology, pathophysiology and clinical management. Philadelphia: WB Saunders, 1978; 297.
20. Bardin CW, Lipsett MB. Testosterone and androstenedione blood production rates in normal women with idiopathic hirsutism or polycystic ovaries. *J Clin Invest* 1967; 56: 435.
21. Kirschner MA, Jacobs JB. Combined ovarian and adrenal vein catheterization to determine the site(s) of androgen production in hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 33: 199.
22. Rebar R, Judd HL, Yen SSC y col. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1976; 57: 1320.
23. DeVane GW, Czekala NM, Judd HL. Circulating gonadotropins, estrogens and androgens in polycystic ovarian disease. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121: 496.
24. De Jong FH, Sharpe RM. Evidence for inhibin-like activity in bovine follicular fluid. *Nature* 1976; 263: 71.
25. Khan CR, Flier JS, Bar RS y col. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. *N Engl J Med* 1976; 294: 739.
26. Givens JR, Kerber JJ, Wisner WL y col. Remission of acanthosis nigricans associated with polycystic ovarian disease and a stroma luteoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38: 347.
27. Givens JR, Andersen RN, Umstot ES, Wisner WL. Clinical findings and hormonal responses in patients with polycystic ovarian disease with normal versus elevated luteinizing hormone levels. *Obstet Gynecol* 1976; 47: 388.
28. Luciano AA, Chapler FK, Sherman BM. Hyperprolactinemia in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1984; 41: 719.
29. Bruno F, Poccia G, Masci P. Relazione tra prolattina e deidroepiandrosterone solfato in donne affette da policistosis ovarica (PCO). *Min Endocr* 1985; 10: 223.
30. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implication, etiology and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140: 815.
31. Axelrod LR, Goldzieher J. The polycystic ovary. III. Steroid biosynthesis in normal and polycystic ovarian tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1962; 22: 431.
32. Erickson GF, Hsueh AJ, Quingley ME, Rebar RW, Yen SSC. Functional studies of aromatase activity in human granulosa cells from normal and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 49: 514.
33. Axelrod LR, Goldzieher JW, Ross SD. Concurrent 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency in adrenal and polycystic ovary. *Acta Endocrinol* 1965; 48: 392.
34. Rosenfield RL, Rich BH, Wolfsdorf JJ y col. Pubertal presentation of congenital delta-5-3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 345.
35. Naftolin F, Ryan KJ, Petro Z. Aromatization of androstenedione by the diencephalon. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 36: 368.
36. Channing CP, Anderson CD, Hoover DJ y col. The role of non-steroidal regulators in control of oocyte and follicular maturation. *Rec Prog Horm Res* 1982; 38: 331.
37. Barnes RB, Rosenfield RL, Burstein S, Ehrmann DA. Pituitary ovarian responses to nafarelin testing in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1989; 320: 559.

