

11217  
13  
2ej.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES  
HOSPITAL ESPAÑOL**

**ANDROGENIZACION DE ORIGEN OVARICO**

(A PROPOSITO DE CUATRO CASOS ATIPICOS)

**TRABAJO REGLAMENTARIO  
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA  
DE ESPECIALISTA EN  
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

**PRESENTA EL MEDICO CIRUJANO  
JUAN ERNESTO BOLIO BALTIERRA**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**MEXICO, D.F. 1985**



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## I N D I C E

	Pág.
I.- ESTEROIDOGENESIS OVARICA. . . . .	1
II.- BIOSINTESIS DE ESTROGENOS Y ANDROGENOS. . . . .	6
III.- FISIOPATOLOGIA DE LA VIRILIZACION DE ORIGEN OVARICO . . . . .	9
IV.- CIRCULACION Y DIFUSION DE LOS ANDROGENOS HACIA LOS TEJIDOS PERIFERICOS . . . . .	12
V.- PACIENTES, MATERIALES Y METODOS . . . . .	14
VI.- EVOLUCION DE LAS PACIENTES. . . . .	22
VII.- REVISION BIBLIOGRAFICA. . . . .	26
VIII.- DISCUSION. . . . .	29
IX.- CONCLUSIONES. . . . .	44
X.- REFERENCIAS . . . . .	48

## PROLOGO

La existencia de la excreción de andrógenos por la orina de la mujer se conoce desde hace varios años y se supone que los andrógenos fisiológicamente proceden de la corteza suprarrenal.

Lo que ha llevado a descubrir la existencia de una función androgénica en el ovario ha sido la aparición de casos de virilismo en los cuales la virilización no se puede atribuir a la función suprarrenal, ni tampoco a ningún tumor funcionante del ovario.

Hill en 1937 y Deanesley en 1938 descubrieron la virilización de origen ovárico.

La virilización de origen ovárico, de la misma manera que el virilismo suprarrenal, puede ser producido por hiperplasia y por tumores.

Por estudios recientes se ha comprobado que la formación de andrógenos en el ovario se debe a un trastorno metabólico en la formación de esteroides, ya que los andrógenos son precursores de la formación de estrógenos, y un bloqueo en el sistema enzimático de la esteroidogénesis puede determinar una formación exagerada de andrógenos.

Lo anterior, aunado al entusiasmo del D.C.M. --- Efraín Vázquez Benítez, Jefe del Departamento de Endocrinología del Hospital Español, me proporcionó la base para estu--

dier cuatro casos de pacientes con virilización de origen ovárico debido a:

1. Tumor de células hiliares.
2. Cistoadenoma pseudomucinoso multilobulado.
3. Cistoadenoma seroso papilar.
4. Ovarios poliquísticos con interacción medicamentosa fenotiazínica y por difenilhidantoinato.

El objetivo de ésta tesis es analizar en forma global la producción androgénica ovárica, sobre todo en casos poco frecuentes de virilización y que no reconocen a los tumores funcionantes ampliamente estudiados.

Por otra parte, deseo que la presente sirva como una muestra de agradecimiento para todas las personas que de alguna manera contribuyeron en la elaboración de éste trabajo.

## ESTEROIDOGENESIS OVARICA

El ovario tiene la capacidad de sintetizar tres tipos de hormonas: los estrógenos, la progesterona y los andrógenos. Las dos primeras son las más importantes, porque representan la función específica del ovario; sin embargo, los andrógenos son metabolitos indispensables para la formación de estrógenos.

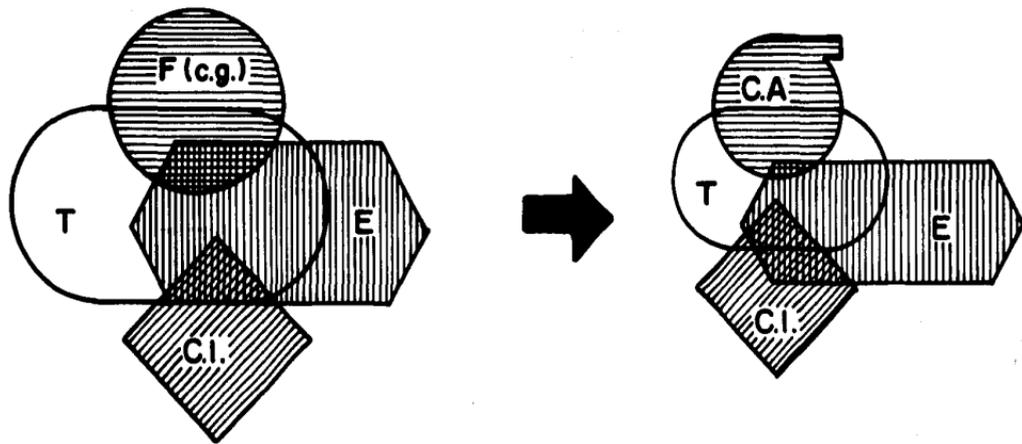
El metabolismo de estas hormonas, así como su naturaleza físico química, no difiere del que ocurre en la corteza suprarrenal y en el testículo, sin embargo la cantidad e importancia de los productos finales son diferentes en las tres glándulas.

Actualmente es cada vez mayor la evidencia de que ciertos tipos de células ováricas producen preferentemente varios esteroides: las estructuras foliculares forman los estrógenos, los elementos del estroma los andrógenos y el cuerpo lúteo la mayor parte de progestágenos (Fig.1).

Estos compartimientos, en determinadas circunstancias de hiperplasia o de tumor, no son autónomos, ya que pueden actuar en conjunto y secretar todas las hormonas mencionadas o en su defecto predominar la del compartimiento más alterado.

Regulación de la función ovárica.

# COMPARTIMIENTOS OVARICOS



F(c.g.): FOLICULO (CELULAS DE LA GRANULOSA)  
T : TECA  
E : ESTROMA  
C.I. : CELULAS INTERSTICIALES  
C.A. : CUERPO AMARILLO

FIG. 1

**Eje hipotálamo - hipófisis - ovario:** la regulación de la actividad gonadal hormonal y su función reproductora se realizan a través de un complejo sistema de interrelaciones y autorregulaciones entre el sistema nervioso central, la hipófisis y el ovario.

Hasta el momento, es la fisiología hipotalámica, y sobre todo la hipofisiaria, la que mejor se conoce, pero existen pruebas clínicas, anatómicas y fisiológicas que indican la participación de estructuras superiores, como la corteza cerebral y el sistema límbico. Por ejemplo, se habla de una influencia inhibitoria de la secreción de gonadotropinas por parte del sistema límbico y de la glándula pineal y se conocen qué problemas de tipo emocional y ambiental son capaces de modificar de manera significativa la función reproductora normal.

En los últimos años, el hipotálamo y los centros nerviosos situados en su proximidad han ganado cada vez más importancia por el eminente papel que desempeñan en el sistema endocrino.

Hasta hace poco se hablaba de la existencia en el hipotálamo del adulto de dos centros de regulación de gonadotropinas: el centro de regulación tónica y el centro de regulación cíclica o fásica.

El primero, localizado en la eminencia media y núcleo arqueado, es el causante de la secreción de gonadotropinas en niveles basales como los que se encuentran durante la fase folicular y la fase lútea de un ciclo menstrual normal.

El otro centro, localizado en el área preóptica en la rata, es el causante de la descarga brusca de gonadotropinas que ocurre a mitad de un ciclo ovulatorio y que ocasiona la ovulación.

A la luz de los nuevos conocimientos, parece que el ciclo se regula por un efecto directo de los estrógenos ováricos que, al ir aumentando con la maduración folicular, hacen que los receptores membranales y posiblemente citoplásmicos - del gonadotropo regulen la producción, el almacenamiento progresivo y, finalmente, la liberación súbita de la LH cuando - su cantidad alcanza un límite umbral, o cuando la permeabilidad de la membrana se modifica suficientemente bajo el efecto de los mismos estrógenos.

Respecto de la integración del sistema endocrino - con el nervioso, cada día se acepta más la idea de considerar al cerebro como "órgano endocrino" particularmente respecto a la reproducción, y parece que pronto se conocerán los fenómenos del comportamiento sexual en su concordancia con los cambios hormonales.

Puede señalarse actualmente, con un margen razonable de certeza, que los centros nerviosos corticales (con más evidencia los del paleocórtex, y los del neocórtex) están conectados con los núcleos hipotalámicos por medio de una o varias neuronas de relevo, entre las cuales se establece la conducción por medio de los variados neurotransmisores que se - han identificado a satisfacción (la serotonina, la dopamina y la noradrenalina).

La neurona del núcleo ventromediano del hipotálamo tiene propiedades hormonales y con mucha propiedad se le designa como "neurona transductora", pues su producto no es ya un neurotransmisor, sino una neuro hormona (GnRH), polipéptido compuesto por 10 aminoácidos (Glu-His-Trp-Ser-Tir-Gli-Leu-Arg-Pro-Gli) y su efector no es ya otra neurona, sino una célula glandular de la hipófisis anterior.

La hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) alcanza la adenohipófisis por el sistema portal hipofisiario. - Una vez alcanzada la hipófisis, la hormona hipotalámica reconoce los receptores específicos membranales y, a través de la estimulación del sistema adenilciclasa AMP cíclico y posiblemente del monofosfato cíclico de guanosina (cGMP), induce la liberación de hormona folículo estimulante y hormona luteinizante (FSH + LH), que es una glucoproteína que se fija en el receptor de la célula ovárica, misma que a su vez elabora esteroides que actúan mediante un receptor - transportador del citosol de las células endometriales como, por ejemplo, de efector final.

La FSH tiene como función importante el desarrollo y crecimiento del folículo primordial.

La presencia de la LH es fundamental para que ejerza su acción estimulando la esteroidogénesis folicular. La secreción brusca de LH durante la fase ovulatoria provoca el rompimiento del folículo, la expulsión del óvulo e inicia la secreción de progesterona por el cuerpo lúteo.

Los esteroides ováricos ejercen una influencia reguladora sobre la secreción de gonadotropinas, probablemente a través de los centros hipotalámicos que van a la hipófisis. - Los estrógenos inhiben la secreción de FSH. Las mujeres sin función ovárica presentan generalmente una elevada secreción de FSH y LH.

Debido a la castración se forman en la hipófisis - las llamadas células de castración, que son basófilas y contienen vacuolas.

La administración de estrógenos impide el desarrollo de las células de castración en los roedores castrados y hace disminuir la excreción de gonadotropinas en la mujer con insuficiencia ovárica.

Los estrógenos son componentes de sistemas de retroalimentación de tipo positivo y negativo a nivel del eje - hipotálamo - hipófisis - ovario. La retroalimentación se - - ejerce tanto a nivel hipotalámico como hipofisiario. No es - fácil delimitar los efectos en uno u otro tejido, sino el resultado final, o sea, la modificación de la liberación de gonadotropinas (70, 71, 72, 73, 74, 75, 84).

Funcionalmente el "eje hormonal reproductor" se integra en tres etapas: neuronal, neurohormonal y periférica, - con sus respectivos "mensajeros químicos" de categorías muy - especiales en cada etapa.

## II

### BIOSINTESIS DE ESTROGENOS Y ANDROGENOS

Con los estudios del metabolismo intermedio de los esteroides se ha demostrado con plena satisfacción que todos los tejidos esteroideogénicos parten, para la producción de sus esteroides específicos, del tronco común del colesterol que, al perder parte de su cadena lateral por oxidación a nivel del carbono 20 de su estructura, da lugar a la pregnenolona (Fig. 2).

A partir de este precursor se pueden seguir dos - - vías principales aunque al final de cuentas confluyen, en el camino intermedio pueden tener diversas implicaciones.

Una vía es mediada por la acción sucesiva de enzimas que transforman el sistema 3-hidroxi-delta-5 de la molécula y conducen de inmediato a la progesterona y demás metabolitos de toda la serie de corticoides y andrógenos que llevan la estructura 3-ceto-delta-4.

El otro camino se realiza a través de la oxidación a nivel del C-17 que hace desaparecer la cadena lateral respectiva para sustituirla por el grupo 17-Oxo, cuyo primer eslabón es la dehidroepiandrosterona.

Cualquiera de estos caminos que se siga inicialmente para lo que aquí interesa, continúa con la modificación de la otra parte de las dos mencionadas de la molécula y confluyen en el dueto androstendiona - testosterona que aparentemente son inconvertibles con bastante facilidad.

# ESTEROIDOGENESIS OVARICA

(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11)

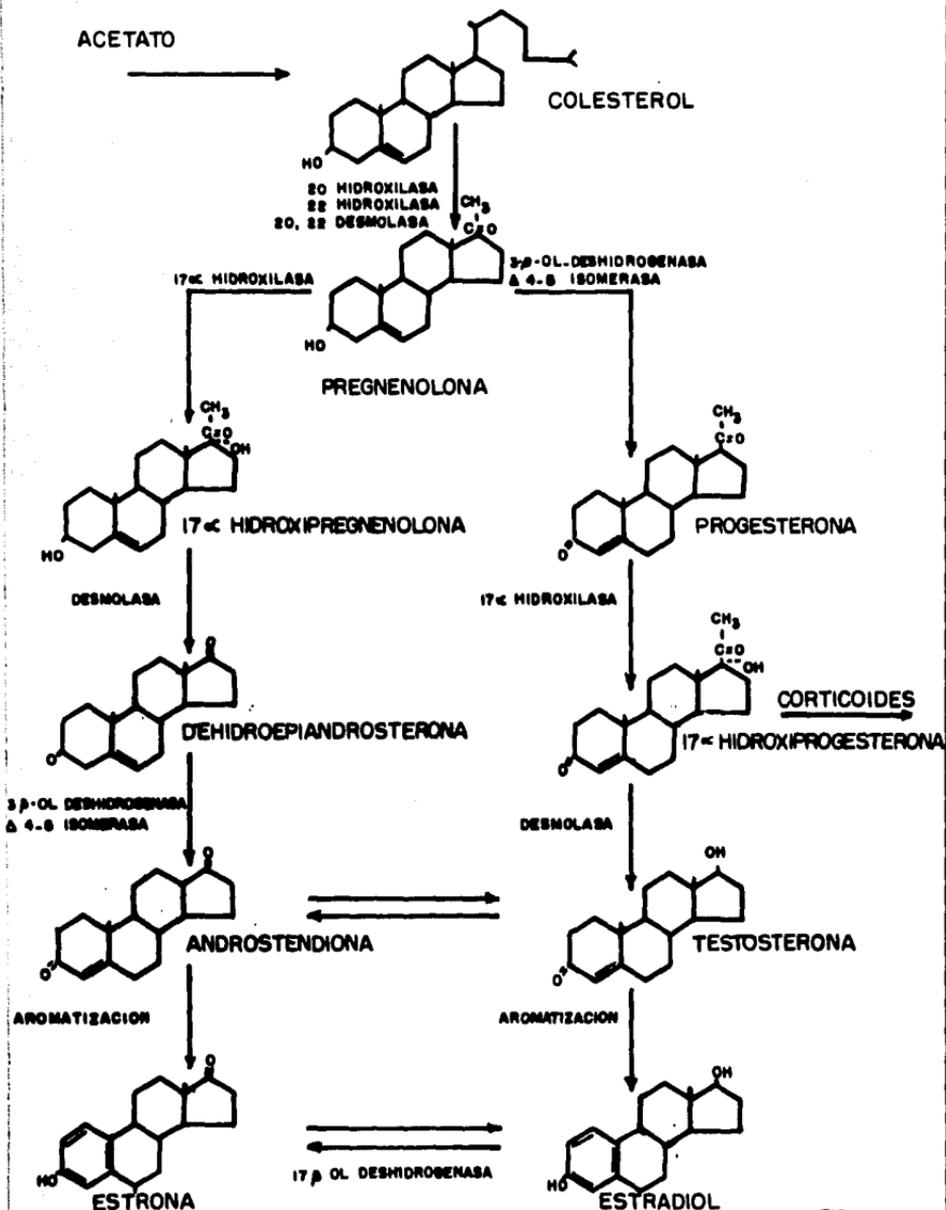


FIG. 2

En la mujer, en el compartimiento tecal del ovario y luego en la granulosa y cuerpo amarillo, la testosterona y la androstendiona son oxidadas sucesivamente en el C-19 para hacer desaparecer este grupo como formaldehído y convertirlo por reacomodo de las dobles ligaduras resultantes en estradiol y de éste en estrona y estriol (Figs. 3, 4, 5).

En la figura 2 se esquematizan estos hechos.

Aparentemente el testículo, extraabdominal y a una temperatura comparativamente más baja, sigue en forma predominante el camino de la derecha del esquema, en tanto que el ovario, intraabdominal y a una temperatura más alta, sigue preponderantemente el camino de la izquierda.

Durante muchos años se afirmó que la dehidroepian--drosterona (DHA) era exclusiva de la glándula suprarrenal, pero este concepto se rectificó cuando Greenblatt y Mahesh encontraron más cantidad de este compuesto en la sangre de la vena ovárica que en la sangre periférica y cuando Goldsieber y colaboradores demostraron en determinaciones bioquímicas y Vásquez y colaboradores en histoquímica, una importante actividad de la 3-beta-hidroxilasa-isomerasa, que es la encargada de esa transformación en el tejido ovárico normal y patológico (12, 13, 14).

Más recientemente, Kirschner, cateterizando las venas ováricas y suprarrenales, determinó que la producción de andrógenos corresponde en un 50% a los ovarios y un 50% a las suprarrenales (76).

Teniendo en cuenta éstas diferencias iniciales, sumadas a la ya transformación periférica por tejidos diversos, se

establece un distinto perfil en los esteroides circulantes en ambos sexos, como se señala en el siguiente cuadro.

**ANDROGENOS PLASMATICOS EN AMBOS**

**SEXOS (ng/dl)**

	<b>MASCULINO</b>	<b>FEMENINO</b>
<b>Testosterona</b>	500 - 1000	15 - 60
<b>Dihidrotestosterona</b>	60	10 - 30
<b>Dehidroepiandrosterona</b>	-	150 - 740
<b>Androstendiona</b>	80	100 - 310
<b>Androstenodiol</b>	110	30 - 120

# ESTEROIDOGENESIS FOLICULAR

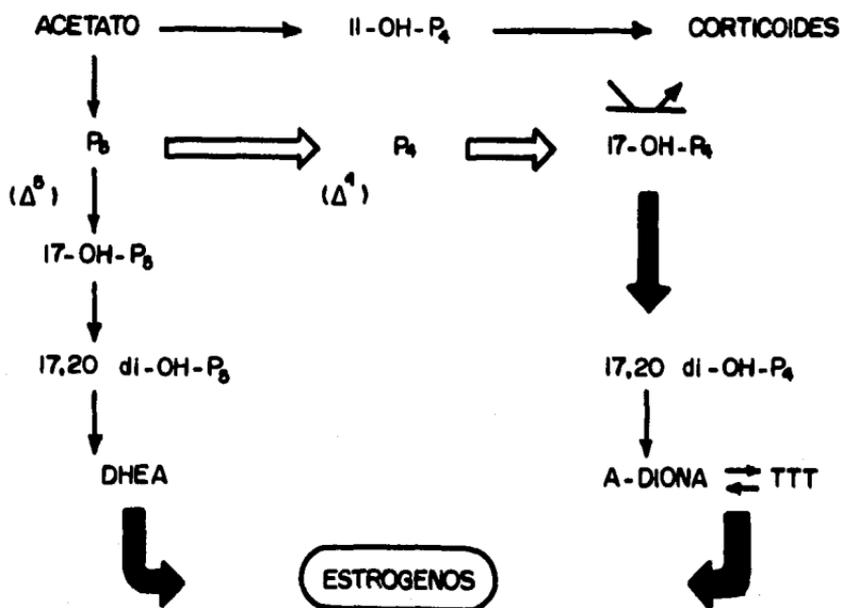
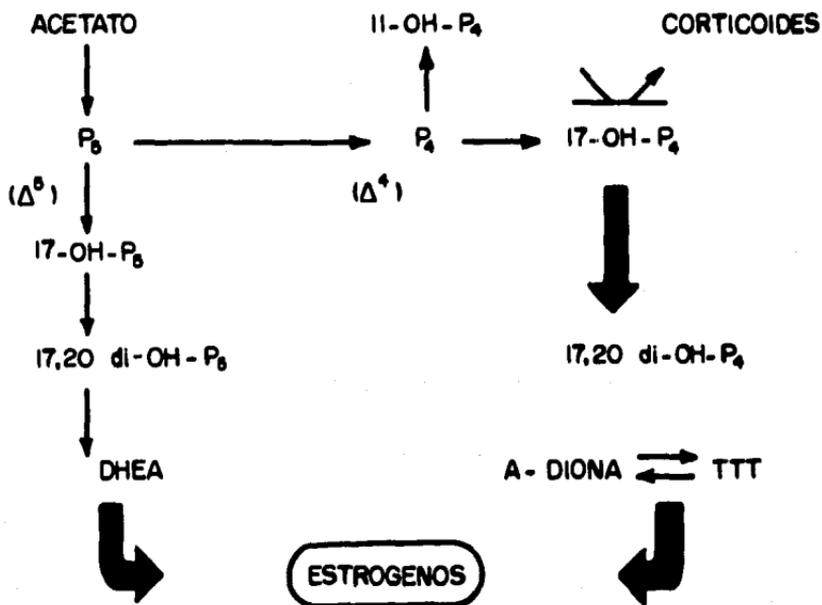


FIG. 3



# ESTEROIDOGENESIS LUTEA



### III

#### FISIOPATOLOGIA DE LA VIRILIZACION DE ORIGEN OVARICO

En el momento actual se sabe que las diferencias hormonales entre la mujer y el varón son de tipo cuantitativo ya que, cualitativamente, en ambos se producen tanto estrógenos como andrógenos en los órganos esteroidogénicos (ovarios, testículos, corteza suprarrenal) y son metabolizados en órganos periféricos como el hígado, la piel, el tejido subcutáneo y probablemente otros, como el cerebro y el hipotálamo. Las tasas de producción y transformación de los esteroides son variables en promedio para ambos sexos y dentro de los individuos de cada sexo, según diversas circunstancias fisiológicas y patológicas.

Debido a estos ya no se puede hablar globalmente de hiperandrogenismo como una entidad única, sino de diversos tipos de androgenismo en los que cambian los perfiles de esteroides circulantes; por otro lado, las consecuencias clínicas de esos perfiles pueden ser diversas y conducir a entidades emparentadas entre sí pero no idénticas (15).

Otro hecho que se debe considerar es que las variantes del exceso de andrógenos circulantes son diversas en su etiología y punto de origen, lo cual explica, en parte, los perfiles mencionados, pues serán distintas las proporciones de las fracciones androgénicas según provengan de la corteza suprarrenal o del ovario y según se trate de un problema puramente funcional, de una hiperplasia o de un tumor (16).

Por otra parte, las repercusiones sobre las diversas áreas de la economía son diversas también según la edad -

en que se manifieste el hiperandrogenismo: son muy diferentes cuando aparecen en el período prenatal o perinatal, cuando son peripuberales o de la edad adulta o de la época postmenopáusicas.

Por último, las alteraciones producidas por el hiperandrogenismo son función de la respuesta local de los tejidos efectoros, según que puedan transformar o no las moléculas estrógenas.

Así, una piel capaz de captar y transformar la testosterona responderá con acné o hipertrichosis, en tanto que la que tenga una deficiencia de la 5 alfa-reductasa no será capaz de manifestar su respuesta aun a niveles excesivos de dicho esteroide.

Por esto es fácil comprender que hiperandrogenismo es un término que, aunque etimológicamente parece único y comprensivo, en la práctica puede tener variantes que dependen del esteroide que se encuentre predominantemente aumentado y de la manera de como se encuentre la "sensibilidad específica" de los efectoros, dependiente a su vez de sus capacidades enzimáticas y de su riqueza en "receptores" citoplasmáticos y "receptores" nucleares (17).

Para finalizar éstas consideraciones sobre la fisiopatología del hiperandrogenismo es conveniente hacer hincapié en el hecho pocas veces considerado de que, si bien el exceso de producción concretamente en la mujer puede originarse en el ovario o en la suprarrenal, la resultante final dependerá de la suma total de los esteroides que produzcan ambos órganos. Dicho de otra manera y como ejemplo concreto, si el - -

hiperandrogenismo es ovárico primitivo, representará periféricamente en función de los niveles de andrógenos y del tipo de éstos que esté produciendo la corteza suprarrenal.

El equilibrio dinámico entre estas diversas fracciones, a su vez dependerá de la influencia que el perfil androgénico ejerce sobre el sistema hipotálamo - hipófisis en su potencialidad de producir gonadotropinas y en la capacidad de éstas para estimular la esteroidogénesis a nivel de los compartimientos del tejido ovárico y de sus enzimas específicas.

#### IV

### CIRCULACION Y DIFUSION DE LOS ANDROGENOS HACIA LOS TEJIDOS PERIFERICOS

En la circulación los andrógenos viajan unidos a un grupo de proteínas, entre ellas la albúmina, pero más significativamente a una globulina relativamente específica -- que tiene afinidad particular por los esteroides estrogénicos y androgénicos. Esta proteína es la "globulina fijadora de esteroides sexuales" (SHBG), con un peso molecular de 1'000 000 y una afinidad mayor por el estrógeno que por la testosterona.

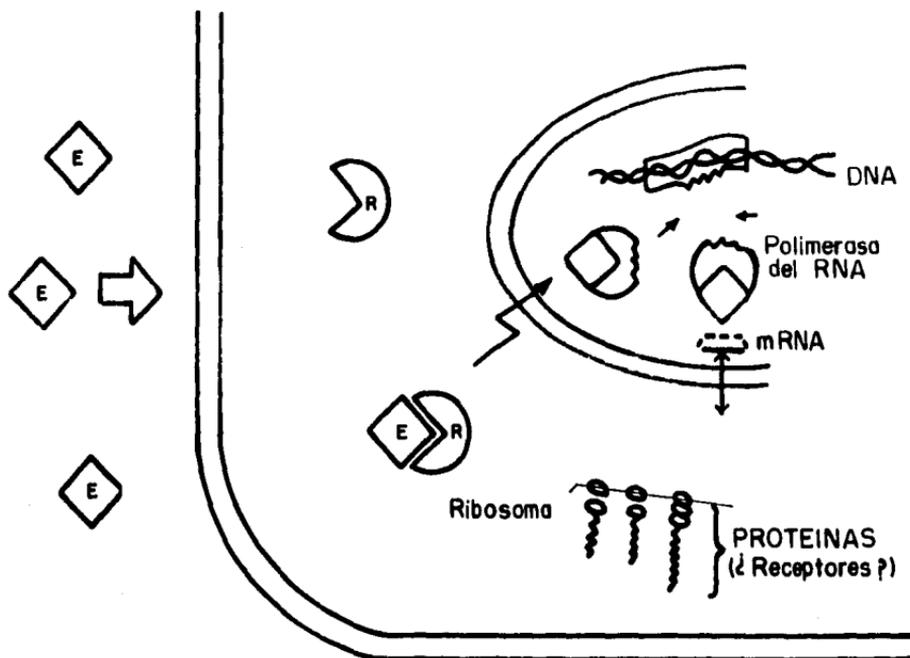
La DHA, en cambio, parece ser más transportada por la albúmina pero en su forma de unión bastante lábil, de la cual es fácilmente desplazada, sulfatada y eliminada por vía renal.

Ya en los tejidos se establece un equilibrio dinámico entre la SHBG, el esteroide libre y la proteína receptora de los citoplasmas.

De la calidad y de la cantidad de este receptor depende la cantidad de testosterona que el tejido capte (Fig. 6).

Finalmente, la testosterona debe ser transformada por la 5-alfa-reductasa a 5-dihidrotestosterona y será ésta la que realmente actúe sobre el núcleo celular para iniciar sus efectos específicos sobre la producción de RNA mensajero, la actividad de éste en la traducción del código genético en los ribosomas y en ellos la síntesis de proteínas.

# REPRESENTACION ESQUEMATICA DEL MECANISMO DE ACCION DE LOS ESTEROIDES SOBRE LA CELULA EFECTORA.



EL ESTEROIDE LIBRE SE COMBINA EN EL PLASMA CON UNA PROTEINA DE --  
TRANSPORTE QUE PUEDE SER UNA PROTEINA ESPECIFICA O BIEN LA GLOBULINA  
FIJADORA DE HORMONA ESTEROIDE (SHBG). EL ESTEROIDE NO LIGADO ES EL --  
UNICO QUE PUEDE SER ABSORBIDO POR LA CELULA. UNA VEZ EN EL INTE--  
RIOR DEL CITOPLASMA, QUEDA LIGADO A UNA PROTEINA LIGADORA ESPECIFICA,  
DE CUYA PRESENCIA DEPENDE LA COMPETITIVIDAD DEL EFECTOR.

ESTA PROTEINA DEL CITOSOL ACARRREA AL ESTEROIDE HASTA EL RETICULO --  
ENDOPLASMICO RUGOSO (RER) DONDE ES LIBERADO EL ESTEROIDE QUE PASA  
DIRECTAMENTE AL NUCLEO. SE SUPONE QUE EN EL RER O EN EL MISMO NU--  
CLEO, EL RNA<sub>m</sub> ACTUA LLEVANDO A CABO LA ANULACION DEL GENE REPRE--  
SOR CON LO CUAL SE INICIA LA ACTIVIDAD DE LA POLIMERASA DEL RNA --  
QUE ENVIA UN MENSAJE CIFRADO GENETICAMENTE A LOS RIBOSOMAS, LOS  
CUALES SINTETIZAN PROTEINAS CONSIDERADAS RECEPTORES DE ESTAS HOR--  
MONAS, SIENDO EL RESULTADO FINAL DE LA ACCION ESTEROIDEA.

El resultado final de este complicado proceso depende, por lo tanto, de la relación múltiple entre producción, transporte, captación y eliminación, en cuyas diversas fases pueden influir los estrógenos y los corticoides, además de la presencia de cofactores de las enzimas involucradas que, como se sabe, son elementos indispensables de compleja composición derivados de las vitaminas.

## PACIENTES, MATERIALES Y METODOS

Los cuatro casos que se presentan en seguida, se estudiaron y trataron en el servicio de Endocrinología del Hospital Español de la ciudad de México:

**CASO I (1972), número de expediente, 4853:** paciente de 70 años de edad con menarca a los 11 años. TM: 28-30/6-7, dismenorrea premenstrual y transmenstrual, que desapareció a los 30 años al iniciar vida sexual activa. G;VIII F; V A;II Menopausia; 45 años.

Inicia su padecimiento en 1963 al notar enronquecimiento de la voz, caída del cabello e hirsutismo. A la exploración se encontró:

Peso de 78 kg, talla; 1.60 m. TA; 140/90, alopecia parcial de región frontal, hirsutismo en la cara, tórax, abdomen y extremidades.

Un gammagrama preoperatorio (enero de 1972) sugirió sin demostrar claramente una glándula suprarrenal izquierda anormal, aumentada de tamaño y alargada.

Una urografía excretora mostró silueta renal izquierda aumentada en su polo superior, compresión de los cálices superiores y medios.

Laboratorio: 17 cetoesteroides después de estimulación con 40 u. de ACTH intravenosa: a las 6 horas; 11.4 ng/24 h.

FSH; + 48 y - 46 u.r./24 h. (normal; 13 a 27 u.r.)

17 cetoesteroides; 8.2 mg.

17 OHcs (17 cetogénicos); 10.4 mg. Electrolitos y perfil bioquímico; normales. Depuración de creatinina; Creatinina en orina 12 horas; 167.50 mg%. Creatinina en plasma; - 0.70 mg%.

Volumen urinario; 0.472 ml/min. Depuración renal - de la creatinina endógena; 112.943. ml/min.

Al no haber datos de hiperfunción suprarrenal y no haber respuesta clara de las pruebas de estimulación ovárica - se hace el diagnóstico de posible tumor virilizante del ova--rio determinándose efectuar laparotomía y estudio de los ova--rios.

El 16 de febrero de 1972, se efectúa laparotomía y se encuentra el ovario derecho de superficie blanquecina lisa y brillante, el izquierdo regularmente ovoide, blanco rosado-lobulado de consistencia firme; debido a que ambos están crecidos se efectúa ooforectomía bilateral. Se exploraron por - palpación los suprarrenales y no se encontraron crecidas.

El estudio histopatológico (B-483-72) reportó: ova--rio derecho con estroma cortical ovárico con áreas hialinas - de antiguos cuerpos funcionales y a nivel del hilio grupos - densos de células de Berger de citoplasma finamente granular - de color ocre y núcleos regulares en forma, tamaño y caracte--res tintóreos, núcleo prominente; se observan bandas de teji--do conjuntivo denso fibroso y aislados cristaloides de Reinke.

El diagnóstico fue: tumor de células hiliares. - - Hiperplasia nodular del estroma ovárico.

CASO II (1981), número de expediente 49471; paciente de 63 años con menarca a los 12 años. TM; 28x3. G;O VSA; 18 años. Menopausia; 45 años.

Inicia su padecimiento en 1974 al empezar a notar - calvicie, aparición de vello anormal en el pubis, abdomen mamas y miembros inferiores, el cual se ha incrementado progresivamente y últimamente también hay barba y bigote.

A la exploración: peso, 58 kg. Talla; 1.58 m. TA;- 140/90, calvicie frontoparietal, bozo y barba. Vello periarreolar en mamas. En abdomen implantación androide del vello así como en el pubis. Clítoris hipertrófico, labios mayores desarrollados, vagina estrecha. Utero ligeramente crecido; - ovario derecho aumentado de tamaño, móvil duro.

Cuello sano. Extremidades con aumento del vello sobre todo en las piernas.

Laboratorio: testosterona sérica; 1.41 mg/ml. Cortisol matutino, vespertino y postdexametasona; normal. 17 Ks; 4.5 mg. 17 OHcs (17 cetogénicos); 14.3 mg/24 h, cifras normales de 10 a 15 mg/24 h. Exámenes preoperatorios normales.

Una vez integrado el diagnóstico de tumor de ovario virilizante, el 1 de diciembre de 1981, se efectúa histerectomía total abdominal extrafascial y salpingo ooforectomía bilateral.

El útero medía 7x3.5x1.8; el ovario derecho, 8x6x4- de aspecto congestivo hemorrágico; el ovario izquierdo 2x2x1, blando y aspecto hemorrágico.

El estudio histopatológico (B-3306-81) reportó: pared uterina: revestimiento mucoso endometrial, estroma denso con vasos de paredes y endotelio poco aparente, glándulas de curso recto y ondulado revestidas por epitelio cilíndrico simple y pseudoestratificado en algunas glándulas hiperplásicas. Ovario derecho: con pared quística revestida por epitelio cilíndrico alto sin alteraciones nucleares y cavidades con material eosinófilo en la luz revestidas por el mismo tipo de epitelio.

Ovario izquierdo: con estroma cortical ovárico con áreas hialinas de antiguos cuerpos funcionales, cavidades quísticas revestidas por epitelio cúbico y zonas de luteinización.

El diagnóstico fue: cistoadenoma pseudomucinoso multilobulado. Esclerosis cortical ovárica. Quistes de inclusión cortical. Hiperplasia glandular simple del endometrio.

CASO III (1980), número de expediente 232 635; paciente de 40 años de edad, hipertensa, tratada irregularmente con alfa metil dopa, obesa desde la infancia. Menarca a los 13 años. TM; 60-90x3-4. VSA; 14 años G; XI P; X A; I FUR; 27 mayo 1980.

Inicia su padecimiento en 1970, al notar la aparición de vello más grueso y de color más negro que lo habitual en la barba y desde hace cinco años ha aumentado y se empezó a hacer más evidente en el abdomen; además nota la presencia de una tumoración que le provocaba dolores frecuentes en el bajo vientre con predominio en la fosa ilíaca izquierda.

A la exploración: peso, 98 kg. Talla; 1.55 m. - TA; 160/90, Bazo importante, hirsutismo en la región supra-iliaca. Mamas pequeñas. Abdomen globoso por abundante - pániculo adiposo con dolor a la palpación en la fosa iliaca izquierda donde se palpa tumoración de 10 cm, de diámetro aproximadamente, dolorosa a la palpación y presión, móvil, no adherida, útero difícil de precisar, "pelotea al - hacer presión" vertical alternativa. Cuello sano.

Laboratorio y gabinete: 17 cetoesteroides: 8.7 -- mg/24 h. (normal; 5-15 mg/24 h.); Testosterona sérica; - 0.36 mg/dl (normal; 0.2-0.5 mg). Creatinina; 1.48 g. Volúmen; 1860 ml. Glucosa; 128 mg/dl.

Tomografía computada abdominal: suprarrenales normales y en la pelvis dos masas que parecen quísticas de 11 cm. de diámetro.

El 20 de agosto de 1980 se efectúa laparotomía y se encuentra quiste ovárico izquierdo de 14 cm. de diámetro y otro del ovario derecho de 20 cm. ambos de superficie lisa, brillante, sin excrecencias ni adherencias, bien limitados. Utero pequeño. Pelvis profunda. Por esto último y además por presentarse sangrado profuso se efectúa - histerectomía subtotal con salpingo-colecistomía bilateral.

El estudio histopatológico (B-2544-80) reportó: - ovario derecho de 20x12x9 y el izquierdo de 14x12x8 cm. de diámetro; ambos de superficie lisa renitente, que al corte muestran un líquido lechoso de color amarillento blanquecino; la superficie interna muestra áreas lisas y áreas con aspecto vegetante. Microscópicamente: pared quística con revestimiento de células cilíndricas de tipo seroso con --

presencia de muchas prolongaciones papilares intraluminales que presentan un estroma laxo y edematoso o fibroso con revestimiento de células cilíndricas altas de aspecto seroso. La zona sólida muestra parénquima ovárico con presencia de algunos quistes que muestran revestimiento de células foliculares con algunos cuerpos blancos y escasos folículos primordiales.

El diagnóstico fue: cistoadenoma seroso papilar - de ambos ovarios. Quistes foliculares y folículos quísticos. Hiperplasia glandular simple del endometrio.

CASO IV (1971), número de expediente 120 105; paciente de 18 años de edad, con debilidad mental media y daño orgánico cerebral diagnosticados en 1966. Menarca a los 10 años 6 meses de edad. TM; 90-150x5 hasta los 15 años en que se le diagnostica insuficiencia ovárica anovulatoria; - recibe tratamiento con esteroides (clormadinona con mestranol) regularizándose los ciclos; en el último año, a pesar del tratamiento, la menstruación ha sido irregular y escasa y al suspender los esteroides se presenta amenorrea. FUR;- 20 abril de 1971. G;0

Inicia su padecimiento en 1969 al notar la madre de la paciente que presentaba vello en el mentón, en la región esternal media y en ambas mamas y abundante en la región suprapúbica y piernas.

A la exploración: paciente obesa, con dificultad para recordar hechos pasados y recientes, vello en el mentón y región malar, en cara anterior de tórax, región esternal media y en mamas. Aumento del vello pubiano hasta la - región umbilical y en piernas.

Laboratorio y gabinete: cromatina sexual positiva;  
60% de cromatina sexual positiva.

17 Ks; 4.7 mg/24 h. (normal; 4 a 15 mg/24 h.).

17 OHes; 12.7 mg/24 h. (normal; 10 a 15 mg/24 h.).

Yodo proteico; 4.1 mcg/100 ml. Yodo inorgánico; -  
0.3 mcg/100 ml.

HFE; 4.8 u.r./24 h. (normal; 13 a 27 u.r.).

Flebografía de suprarrenales: crecimiento de la --  
glándula suprarrenal izquierda, imagen de sustracción, da--  
tos compatibles con adenoma suprarrenal y posible hiperpla--  
sia.

Pelvineconeusografía: no concluyente por mala --  
preparación.

Gramograma renal y suprarrenal: dentro de límites -  
normales.

El 26 de agosto de 1971, se efectúa laparotomía y--  
se encontró útero disminuido pero de consistencia y forma -  
normal. Trompas normales.

Ovarios aumentados, de color blanco nacarado. Cáp--  
sula suprarrenal derecha normal; la izquierda aumentada, --  
sin detectar por palpación tumor.

Por lo anterior se efectúa resección cuneiforme de  
ovarios y suprarrenalectomía izquierda.

El estudio histopatológico (B-2679-71) reportó: qu--  
sta de ovario izquierdo con discreta esclerosis cortical con  
folículos primordiales.

**Folículos quísticos. Cuerpo amarillo hemorrágico.**

**Cuña de ovario derecho con hiperplasia cortical nodular focal, folículos primarios, folículos atresicos. Folículos quísticos con zonas de luteinización teal.**

**Suprarrenal izquierda: la fascicular muestra discreto aumento en su celularidad. (B-2633-71).**

## VI

### EVOLUCION DE LAS PACIENTES

En el primer caso expuesto, una vez que no se pudo demostrar por los estudios efectuados alteración suprarrenal y disfunción ovárica, el tratamiento quirúrgico demostró el origen del hiperandrogenismo en la paciente; la regresión de la androgenización no fue posible valorarla, ya que meses después la paciente falleció de un carcinoma gástrico.

En el segundo caso, el tratamiento quirúrgico fue determinante para solucionar las manifestaciones virilizantes en la paciente, ya que ha sido posible seguir controlándola en la consulta externa pudiendo observar que el pelo ha vuelto a salir, el bazo y la barba han desaparecido y el vello que había aparecido en manos, abdomen, pubis y miembros inferiores, ha disminuido notablemente.

En el tercer caso, fue evidente ante la presencia de las tumoraciones pélvicas, que el tratamiento quirúrgico era la elección adecuada, además de que no había otra causa posible de la aparición del hirsutismo como quedó confirmado. La paciente, un mes después de la intervención, había evolucionado satisfactoriamente, pero debido a que radica en la ciudad de Paraiso, Tabasco, hasta la fecha no ha sido posible observarla para poder valorar la regresión de las alteraciones.

La cuarta paciente fue dada de alta en octubre de 1971, y siguió asistiendo a la consulta externa hasta julio -

de 1973. Durante éste tiempo seguía teniendo trastornos menstruales (opsomenorrea), continuaba tratamiento con fines sustitutivos de mestranol y clormadinona y tanto el vello facial como el peso seguían aumentando.

Reingresa al servicio de medicina interna en agosto de 1975 para estudio nuevamente del hirsutismo, el cual aparentemente no había aumentado desde 1971, además obesidad - - (peso habitual 54 kg. ahora 66 kg), y trastornos menstruales.

Por lo anterior se solicitan: 17 Ks, 17 OHcs en - - tres muestras, resultan normales (Fig. 7).

Testosterona RIA; 0.67 ng/ ml. Normal; 0.20 a 0.50 ng.

Cortisol postsupresión con 1 mg de dexametasona - - oral; 47.71 ng/dl.

Normal; 12 a 60 ng/dl.

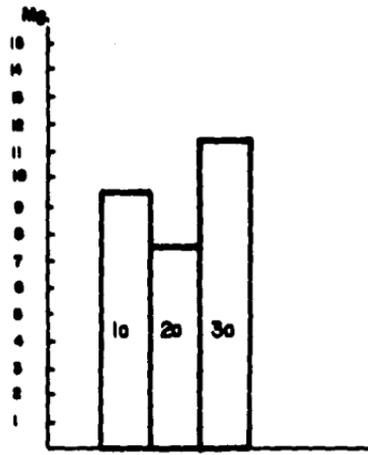
T3; 1.05 (0.70 a 1.10)      T4; 4.8 (6 a 12)

Tiroxina libre; 5.8      (4.2 a 13.2)

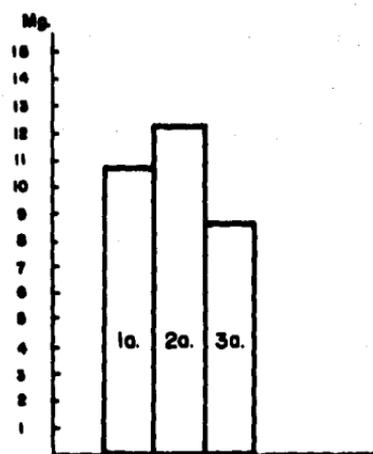
Yodo hormonal; 3.1      (3.9 a 7.8)

Captación I 131 a las 24 horas; 20.1% (15 a 50%)

Determinación de 17 cetoesteroides y 17 hidrocorticoides con supresión con dexametasona 2.4 y 8 mg, y estimulación con ACTH; Resultados, normales.



MUESTRAS  
 DETERMINACION DE 17 Ka.  
 NORMAL: 4 a 18 Mg.



MUESTRAS  
 DETERMINACION DE 17 Ohrs  
 NORMAL: 10 a 18 Mg.

En octubre de 1975, se vuelve a valorar el caso llegando a las siguientes conclusiones:

- a) Se descarta patología suprarrenal.
- b) El cuadro clínico actual se atribuye a poliquistosis ovárica.
- c) No existe patología tiroidea.

El plan que se decide establecer es terapia sustitutiva a base de estrógenos y progestágenos, durante seis meses.

Acude nuevamente a la consulta en mayo de 1979; tiene menstruación espontánea con ciclos 30/3, continúa perdiendo pelo de la cabeza y ha aparecido más vello heterosexual en la cara y en el tronco.

Testosterona RIA; 0.33 (0.2 - 0.5 ng/ml).

En diciembre de 1979 continúa reglando espontáneamente y sin problemas diferentes a los ya conocidos.

En junio de 1980, la hipertricosis sigue aumentando tiene mucho vello pigmentado y grueso en el abdomen.

En diciembre de 1980, hay hipertricosis androide - muy abundante, ciclos menstruales de 30/3-4.

En junio de 1981, continúa menstruando espontáneamente.

En septiembre de 1981, acude a consulta por haber presentado retraso menstrual de 50 días y por haber aumentado la pilosidad corporal heterosexual y calvicie francamente magculina. Se solicitan determinaciones de 17 Ks y 17 OHes; resultan normales.

En abril de 1982, hay mayor cantidad de velle heterosexual sobre todo en la región esternal.

Debido a que no ha sido posible demostrar que la hipertricosis se debe a hiperandrogenismo, ésta podría ser respuesta excesiva del folículo pileoso, por lo que se inicia tratamiento con acetato de ciproterona a dosis de 1 tableta - por 21 días.

En agosto de 1982, sigue presentando ciclos menstruales cada 30 días y continúa tomando el acetato de ciproterona.

Se revisa el caso con los servicios de medicina interna y psiquiatría y se llega a la conclusión de que el problema de ovarios poliquísticos es severo y que la hipertricosis está exacerbada por el uso de difenilhidantoínate sódico, clorhidrato de clorpromacina y clorhidrate de trifluoperasina. Se decide continuar con el tratamiento antiandrógeno establecido.

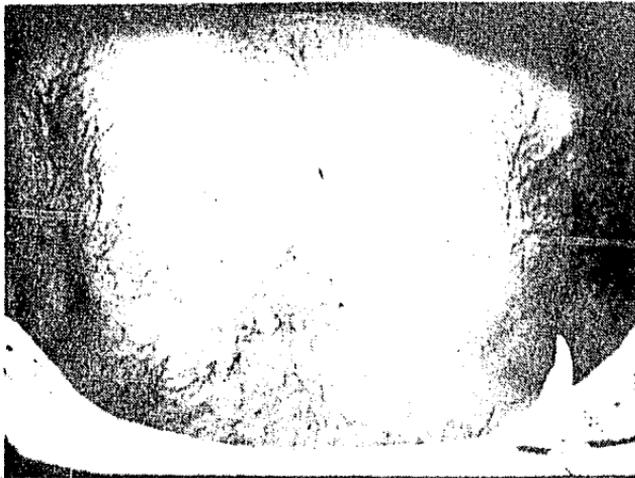
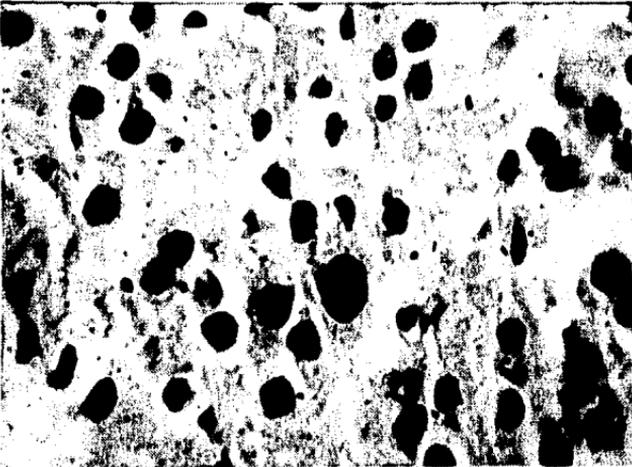
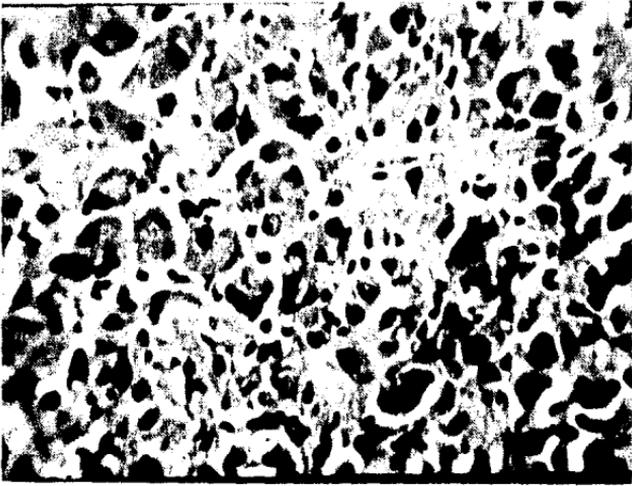


FIG. 8.- CASO I: ARRIBA: HIRSUTISMO EN LA ESPALDA.  
ABAJO IZQ: ALOPECIA PARCIAL EN -  
REGION FRONTAL ANTES DE OPERARSE.  
ABAJO DER: DESPUES DE LA OPERACION.



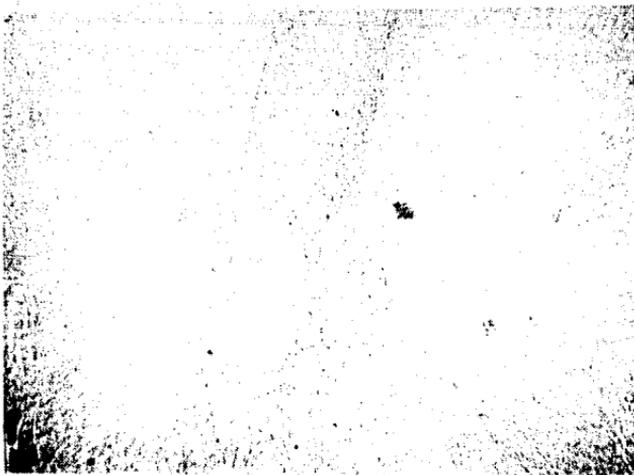
**FIG. 9.- TUMOR DE CELULAS HILIARES. ARRIBA, A PEQUEÑO AUMENTO; ABAJO MAYOR AUMENTO..**



FIG. 10.- CASO II: OBSER-  
VESE LA CALVI-  
CIE Y LA BARBA  
ANTES DE LA --  
OPERACION..



FIG. 11.- REGRESION DE LA  
CALVICIE DESPUES  
DE LA OPERACION.



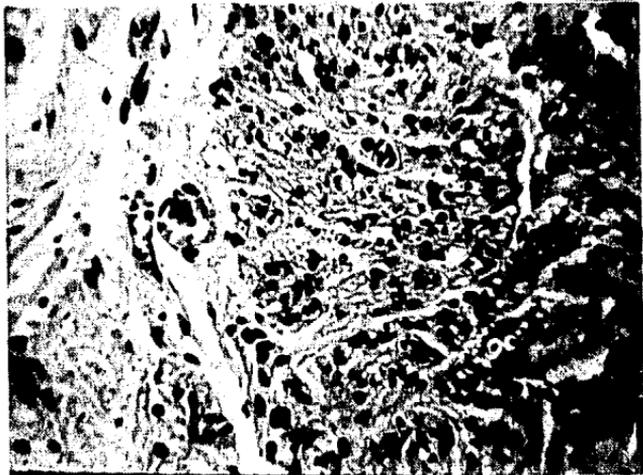
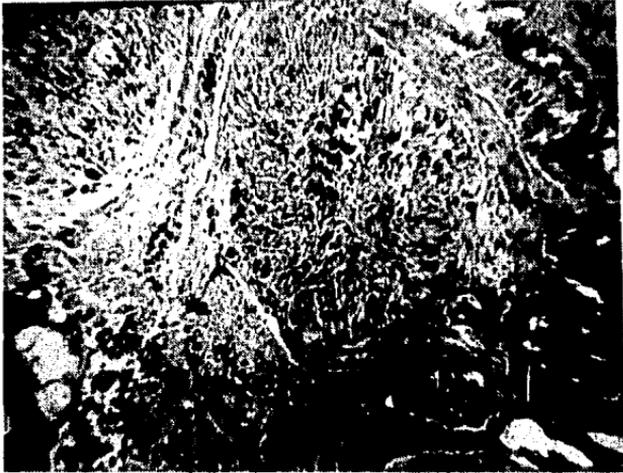
**FIG. 12.- CISTADENOMA PSEUDOMUCINOSO MULTILOBULADO  
ARRIBA A PEQUEÑO AUMENTO; ABAJO MAYOR --  
AUMENTO.**



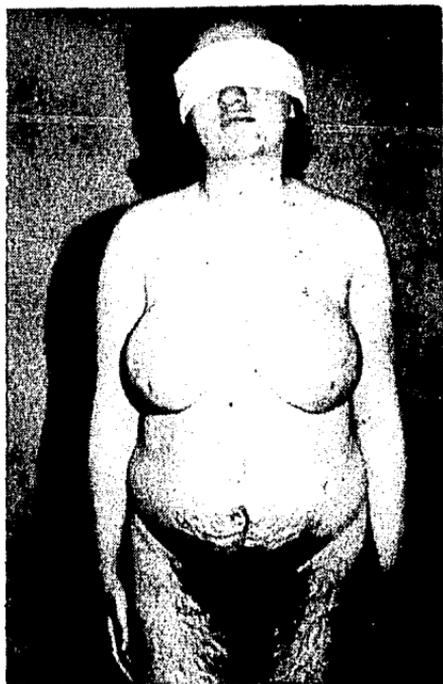
**FIG. 13.- CASO III.- ARRIBA OBSERVESE EL HIRSUTISMO  
EN CARA Y LA OBESIDAD.**

**ABAJO: QUISTE OVARICO DERECHO DE 20X12X9 cm.**

**QUISTE OVARICO IZQUIERDO DE 14X12X8 cm.**



**FIG. 14.-\_CISTOADENOMA SEROSO PAPILAR DE AMBOS OVARIOS**



**FIG. 15.- CASO IV: PACIENTE OBESA, CALVICIE -  
INCIPIENTE E HIR-  
SUTISMO EN TRONCO  
Y EXTREMIIDADES.**

## VII

### REVISION BIBLIOGRAFICA

Hasta el año 1966 en la literatura mundial se habían estudiado 50 casos de posibles tumores de las células del hilio ovárico (18 a 58).

Los tumores de las células del hilio tienen algunas características morfológicas, pero el diagnóstico diferencial son los cristaloideos intracitoplasmáticos de Reinke y un diagnóstico positivo no puede hacerse si no están presentes. Si éstos están ausentes, el diagnóstico de un tumor de las células del hilio debe hacerse con precaución, aunque la probabilidad existiera basados en otros criterios clínicos e histológicos.

De las 50 pacientes estudiadas, 23 tuvieron tumores en los cuales se encontraron cristaloideos de Reinke. De las 27 restantes, en 19 no se encontraron cristaloideos de Reinke y en 8 pacientes la confirmación no se hizo sobre la presencia o ausencia de los cristaloideos.

Las pacientes Reinke positivas son ligeramente de más edad en promedio que las otras pacientes estudiadas.

El grado postmenopáusico o menorragia ocurrió exclusivamente en el grupo Reinke positivos.

Evidencia de masculinización fue un poco más común en los casos sin cristaloideos de Reinke; sin embargo, hipertensión y obesidad se encontraron con más frecuencia en pacientes con tumores Reinke positivos.

En general el ovario derecho, es el sitio del tumor, el cual en su mayoría, en estado fresco, es usualmente de color café oscuro, aunque tumores ocasionales fueron grises o blancos.

El diámetro promedio de los tumores Reinke positivos fue 2.9 cm, comparado con 4.6 cm, en promedio del grupo de tumores Reinke negativos. Otros datos significativos en el grupo Reinke positivos fueron los siguientes: 69% de las pacientes tuvieron miomas uterinos; en el 74% de las endometriosis se encontró hiperplasia, pólipos o carcinoma; y la excreción diaria de 17 esteroesteroides fue menor de 25 mg/24 horas.

En todas las pacientes con tumores Reinke positivos ésta cifra puede considerarse dentro de límites normales.

El número reportado de tumores de células del hilio ovárico es suficiente y permite una razonable contribución de sus caracteres clínicos y patológicos.

La virilización clínica asociada con cistoadenoma del ovario es rara. Scully, revisando las lesiones androgénicas del ovario, solamente encontró dos de éstos casos y uno de él mismo.

Hasta el año de 1974 solamente se conocían cinco casos del tipo quístico mucinoso con asociación a virilización; tres de éstos ocurrieron durante el embarazo - - - (59-60-61).

Los signos que presentaron las pacientes fueron: acné facial, cambio de voz, pelo en la barba y piernas, crecimiento del clítoris, tumoración pélvica grande; las ci---

frase de 17 cetoesteroides en una paciente fue de 33.8 mg/24 horas; en las demás estuvieron dentro de límites normales.

A todas se les efectuó laparotomía para extirpar las tumoraciones.

Según estudio histopatológicos de las cinco pacientes, había cistoadenomas con áreas de luteinización en el estroma ovárico.

En todos estos casos no hubo recurrencia de tumoración y la virilización desapareció parcial o completamente en todos después de la extirpación.

En la literatura hasta 1982 no se conocen casos de virilización inducida por la ingestión de medicamentos fenotiazínicos; sólo se encuentra, en 1984 en el informe de una conferencia clinicopatológica sobre hirsutismo, la asociación de éste con la ingestión de algunos medicamentos como las fenotiazinas, el difenilhidantoinato, minoxidilo y diazóxido (62).

Cabe la posibilidad de que el hirsutismo por las características del caso aquí presentado, sea uno de los primeros que se conocen.

## VIII

### DISCUSION

La virilización es la respuesta por el exceso de andrógenos por parte de las estructuras androgénico - sensibles de la mujer, tales como los músculos, laringe, clítoris y folículos pilosos sexuales. Se define en los siguientes puntos.

1.- Cuando los caracteres sexuales secundarios de la mujer son predominantemente masculinos.

2.- Cuando los caracteres sexuales secundarios femeninos están ausentes o en regresión.

3.- Cuando hay clítoris hipertrófico (75)

En forma resumida puede decirse que la manifestación del hiperandrogenismo es gradual y se inicia cuando es puro por una fase de desfeminización seguida de una fase de verdadera virilización.

En la primera fase se establecen en forma más o menos sucesiva: anovulación, amenorrea, atrofia mamaria y genital, así como cambios en la cantidad y distribución del tejido adiposo que hacen perder a la mujer su contorno corporal típico.

En la segunda etapa aparecen la hipertricosis, -- acné, alopecia, hipertrofia del clítoris, aumentan las masas musculares y el tamaño de la laringe lo cual ocasiona -- enronquecimiento de la voz.

Quando el hiperandrogenismo es complejo y va acompañado de estrogenismo, la secuencia no es tan precisa y -- puede no aparecer toda la variedad de sus manifestaciones, -- ya que a veces va acompañada de hipertrofia mamaria en lugar de atrofia, el clitoris no necesariamente crece y las manifestaciones cutáneas son disímolas.

Un término que se debe definir con precisión es hirsutismo que se debe entender como la pilosidad excesiva que implica crecimiento prominente de vello en regiones en las cuales es normal en el hombre pero anormal en la mujer, tales como la barba, nariz, orejas, dedos de las manos y -- pies, hombros, tórax, abdomen. bajo y muslos.

Además, sólo debe tomarse en cuenta el vello que -- tenga una longitud de 5 mm o más, que sea grueso, firme y -- pigmentado.

El crecimiento del vello, dentro de una misma región tiene fases alternas de actividad y reposo, de manera que su presencia y cantidad distan de ser fijas, ya que un folículo piloso dado puede estar en fase distinta de la de sus vecinos.

El desarrollo del folículo piloso está altamente -- influido por factores hormonales diversos y medicamentosos -- y es un efector particularmente sensible a los andrógenos, -- por lo cual un cambio en el balance de los esteroides circun -- lantes es capaz de alterar la proporción existente entre -- folículos activos e inactivos y causar la aparición de hirsutismo e su mantenimiento (12, 13).

Otro punto importante, se refiere a la apreciación

de la intensidad del hirsutismo, la cual puede estar sujeta a muchas contingencias de apreciación subjetiva, tanto por parte de la paciente, familiares o del médico.

En un estudio comparativo en una población estudiantil entre mujeres sanas y mujeres consideradas como portadoras de hirsutismo, con varones sanos, McKnight concluyó que era factible estimar el grado y amplitud del hirsutismo en siete regiones corporales cuya pilosidad puede ser normal o anormal, según el sexo, en la siguiente forma:

- Zona 1 : cara
- Zona 2 : abdomen
- Zona 3 : cara anterior del tórax
- Zona 4 : brazos y muslos
- Zona 5 : antebrazos y piernas
- Zona 6 : región lumbosacra
- Zona 7 : hombros y región alta del dorso

De acuerdo con ésta clasificación por regiones se facilita apreciar si una paciente debe incluirse como caso de hirsutismo o no, pues la mujer normal carece de vello en las regiones 1,3,6 y 7 y su distribución es peculiar en las demás (15).

Aclarados estos dos conceptos los síndromes virilizantes se clasifican en la siguiente forma:

#### CLASIFICACION DE LOS SINDROMES VIRILIZANTES

	Suprarrenal	
FOR SU CAUSA	Ovárico	
	Exógenos	Iatrogeno
		Trasplacentario

## FOR LA EPOCA DE PRESENTACION

Congénitos

Neonatales

Adquiridos

Peripuberales

Adulto

Gimaterio

## FOR NIVEL DE MANIFESTACIONES

Diencéfalo - hipofisario

Genital

Somático

Tomando en cuenta la clasificación anterior, los casos aquí presentados son de origen ovárico y adquiridos y con las manifestaciones genitales y somáticas ya conocidas.

Las causas que pueden provocar éstas alteraciones son los tumores funcionantes del ovario con acción virilizante, el edema masivo del ovario, entidad recientemente identificada, síndrome de ovarios poliquísticos y la ingestión de medicamentos que producen alteraciones a nivel de la unidad pilosebáceas.

Los tumores masculinizantes son poco frecuentes, de histogénesis muy diferente, a veces problemática o desconocida, y cuyo único rasgo seguro es producir masculinización.

Los principales tumores encontrados en este grupo son:

1. Arrenoblastoma, también conocido como androblastoma o adenoma tubular de Pick. La mayoría de los tumores virilizantes del ovario son de este tipo. Este tumor se ve en mujeres adultas jóvenes más que en los extremos de la vida. - Es activo, puede ser localmente maligno, pero rara vez da metástasis.

El aspecto histológico varía desde túbulos testiculares bien diferenciados hasta masas de células anaplásicas. - No obstante, la mayoría de los tumores, muestra células dispuestas en cordones con intentos dispersos de formación de túbulos.

También es característica de las células con núcleos intensamente coloreados, la orientación en ángulo recto respecto del cordón o columna, o efecto en espalitada.

Los tumores constan, probablemente, de células tubulares testiculares e intersticiales. Estas últimas secretan andrógenos y las variaciones en su número relativo explican por qué algunos tumores son más androgénicos que otros.

Los andrógenos que producen son fundamentalmente - testosterona y dehidroepiandrosterona y se dice que el arrenoblastoma es bioquímicamente más eficaz en el metabolismo de la primera que el testículo normal. Los niveles plasmáticos de ambas hormonas están aumentados, pero la excreción urinaria de 17 cetoesteroides no está significativamente elevada.

El efecto clínico de los arrenoblastomas consiste en suprimir la femineidad y producir virilismo en grado variable.

La ovulación y la menstruación cesan y la vagina, - el útero y las mamas se atrofian; puede haber hipertrofia del clítoris, cambios en la voz, hirsutismo, acné y calvicie.

La extirpación del tumor revierte el virilismo (77, 78, 79, 80, 81).

2. Masculinoblastoma. Es un tumor masculinizante-sólido excepcional, compuesto por células claras grandes que parecen células luteínicas o de la corteza adrenal.

Puede confundirse histológicamente con un luteoma.

Se desconoce su histogénesis, pero se piensa que se trata de una forma de arrenoblastoma en la cual predominan - las células intersticiales.

El mismo tumor se ha denominado de muchas formas; - tumor lipóide virilizante, luteoma masculinizante, tumor de - células claras, y, en el pasado hipernefoma.

Es probable que el tumor cortical adrenal del ova- - rio, también virilizante, sea idéntico (81).

3. Ginandroblastoma. Es un tumor del estroma, en - el cual están presentes elementos celulares de la teca y la - granulosa, y de células de Sertoli y de Leydig.

Es posible la actividad estrógenica y androgénica, - aunque comúnmente es virilizante y rara vez mixta.

Se presenta en pacientes entre los 20 y los 50 años - de edad que consultan por irregularidades menstruales asocia-

das con virilización.

Estos tumores suelen ser unilaterales, quísticos o sólidos, y varían desde el color gris hasta el amarillo.

Los pocos tumores descritos con este título muestran mezclas de patrones de células de la granulosa y arrembolasto; algunos son femineizantes y otros virilizantes. Tales descripciones, y en realidad todas las mencionadas, destacan que la diferencia entre muchos de los tumores sexuales es funcional más que histológica (82).

4. Tumor de células hiliares: Es uno de los más raros tumores virilizantes. Las células que lo constituyen proceden del hilio del ovario, debido a lo cual Berger las denominó células hiliares o células semejantes a las de Leydig del testículo. Están en estrecha relación con los nervios simpáticos.

Berger demostró posteriormente que la virilización puede ser causada por una hiperplasia difusa de estas células o por un adenoma de las mismas.

Existe confusión respecto del diagnóstico de los tumores de las células del hilio ovárico, ya que para determinarlo, los patólogos han incluido una referencia específica que deben contener las lesiones y son los cristaloides de Reinke y han designado su presencia con el término "Reinke positivos" (58).

El citoplasma de las células del hilio ovárico es ligeramente eosinófilo y granular y uno puede observar entre esta sustancia las siguientes inclusiones: lípidos, granulaciones finas, pigmento café oscuro, cuerpos hialinos de inclusión y cristaloides de Reinke (57).

La mayoría de los casos conocidos, coinciden con hiperplasia de las células hiliares, adenoma o tumor, lo que podría implicar que éstas células tienen una naturaleza virilizante (42).

La hiperplasia de las células hiliares se caracteriza por presentar células con morfología semejante a las células de Leydig del testículo. La abundancia de éstas células causa niveles altos de testosterona y virilización (63, 68).

Los cristaloides de Reinke, son estructuras que Reinke describió primero, en 1896, en el citoplasma de las células de Leydig del testículo humano. Estas estructuras fueron consideradas únicas de las células intersticiales del testículo hasta 1900 cuando su presencia fue demostrada en el ovario.

Usualmente los cristaloides miden 10 - 20 micras de longitud, están divididos longitudinalmente por una línea clara, y se encuentran solos o en pares. Los extremos son redondos, cuadrados o ligeramente cónicos, y un halo claro puede rodear la estructura.

Poco es el conocimiento de la composición de los cristaloides, aunque histoquímicamente parecen ser proteínas-

y tienen afinidad por los colorantes ácidos; no son sudanofílicos y no son disueltos por los solventes de las grasas.

Con fijadores, como las soluciones de Bouin o Zenker, y con colorantes ácidos fuertes son mas fácilmente detectables.

La coloración tricrómica de Masson da un buen contraste y permite identificarlos con facilidad.

La inexplicable aparente afinidad de las células hiliares por las fibras nerviosas no medulares y canales vasculares del hilio ovárico es más sorprendente y es la razón por la cual Berger inicialmente llamó a éstas células "simpatícotrópicas" (58).

Desde el punto de vista clínico, se trata de mujeres en las cuales la masculinización aparece sobre todo en la edad madura. Se observa en ellas el crecimiento de barba y bigote, al mismo tiempo que no es raro observar la caída del cabello. Con frecuencia la menstruación desaparece, las mamas se atrofian y se produce una menopausia precoz.

5. Luteoma. Es un tumor muy complejo, se le ha confundido con frecuencia con el hipernefroma y con algunas formas de arrenoblastoma.

El rasgo clínico y patológico más importante de éstos tumores es la virilización, hecho paradójico que parece difícil de atribuir al cuerpo amarillo. Sin embargo, gracias a las observaciones clínicas y anatomopatológicas de Morris y Scully, se sabe que la luteinización del tejido intersticial del ovario tiene carácter virilizante o androgénico (61).

Estos son los tumores funcionantes del ovario con acción virilizante plenamente identificados. En seguida se analizan los otros factores que pueden producir elevada producción de andrógenos y virilización.

Cistoadenomas del ovario. La virilización asociada con estos tumores es rara. Los cistoadenomas tiene su origen del llamado epitelio germinal del ovario.

A diferencia de los tumores que se originan del estroma gonadal, células germinales o de restos congénitos del ovario, en general no son funcionantes.

En este grupo se encuentran el cistoadenoma seroso y el pseudomucinoso, tumoraciones quísticas más frecuentes de todos los tumores ováricos.

a) Cistoadenoma pseudomucinoso: En aproximadamente el 10% de los casos el tumor es bilateral. Adquiere gran tamaño y es multilocular.

El punto de crecimiento del quiste está marcado por una masa de cavidades pequeñas; algunas de las cavidades más grandes podrían resultar por ruptura de los tabiques. Las papilas intraquísticas, cuando están presentes, son pequeñas y escasas y las paredes internas generalmente son lisas. El espesor de la pared externa varía y el color puede ser blanco, gris o azul plateado. No hay adherencias en los tejidos adyacentes, a menos que se haya producido un cambio degenerativo en la pared.

Los quistes están tapizados por células cilíndricas altas; éstas secretan un material consistente en una glucoproteína que parece mucina, pero es químicamente algo distinta - porque contiene más polisacáridos neutros. El contenido líquido es espeso y viscoso; incoloro, amarillo, verde o marrón de acuerdo con la presencia de pigmentos sanguíneos derivados de hemorragias intraquisticas previas.

b) Cistoadenoma seroso: En comparación con el quiste pseudomucinoso, tiene paredes delgadas y menos cavidades, a menudo sólo una. Su superficie es lisa y azul plateada.

Puede alcanzar un gran tamaño, pero habitualmente - tiene dimensiones moderadas. En alrededor del 30% de los casos, los tumores son bilaterales. El epitelio que tapisa el quiste es cilíndrico, a menudo ciliado, y se asemeja al del endosálpinx.

La secreción que llena el quiste, es fluida y acuosa y contiene diversas albúminas y globulinas. Es incolora, a menos que se contamine con pigmentos hemáticos.

Hechas estas consideraciones no se evidencia la causa por la que puedan ser tumores funcionantes.

Scully interpretó el cambio visto en los tres casos que él revisó como ejemplo, en los cuales el crecimiento del epitelio mucinoso puede ser causado por diferenciación del estroma ovárico hacia células luteínicas androgénicas.

Parece probable que los tumores ováricos epiteliales primarios o secundarios pueden afectar el estroma en tal forma que el mesénquima está alterado tanto morfológica y funcio

nalmente debido a la producción de andrógenos por el tejido - (59, 60).

Morris y Scully han concluido que algunos tumores - ováricos primarios benignos y malignos con luteinización del estroma pueden producir hormonas esteroides (61).

La hiperplasia del endometrio que se llega a encontrar puede ser el resultado del leve incremento de la formación de estrógenos y la acción de éstos sobre un endometrio - que previamente puede estar atrófico o no (64).

Síndrome de ovarios poliquísticos. Es una de las - causas más comunes de excesiva producción de andrógenos en la mujer.

Clinicamente se encuentran en las pacientes: hirsutismo, infertilidad, trastornos menstruales, incluidos amenorrea y acné, como síntomas predominantes en la enfermedad. - La virilización, desde el punto de vista clínico, es rara - - (65).

El comienzo es típicamente en el período postpuberal pero puede ser más tarde y puede ser familiar.

La enfermedad de ovarios poliquísticos incluye, pero está claramente no limitada al síndrome clásico de Stein - Leventhal (obesidad, hirsutismo, mujer amenorreica con ova--- rios grandes y excreción normal de 17 cetosteroides).

Se conoce fenomenología acerca de éste síndrome, pero poco se sabe de su patogénesis.

Además del incremento de los niveles de testosterona, los niveles plasmáticos de estrógenos están elevados lo cual refleja su formación periférica para secretar androstendiona y testosterona.

Típicamente los niveles plasmáticos de LH están por encima de los límites normales, mientras que los niveles plasmáticos de FSH tienden a ser bajos. De esta manera la proporción en el plasma de LH - FSH está incrementada en casi 3:1.

Los cambios en los niveles de gonadotropinas pueden deberse a la excesiva producción de estrógenos por una retroalimentación positiva para la secreción de LH (aumento de la sensibilidad pituitaria a la hormona liberadora de hormona luteinizante).

La anovulación persistente se ha atribuido a la supresión de la maduración folicular por los andrógenos.

Anatomopatológicamente se encuentran ovarios bilateralmente hipertróficos (doble tamaño del normal) y de color blanco nacarado que al corte presentan engrosamiento fibroso de la túnica albugínea (la cual contiene miles de folículos primordiales "atrapados") y, en el estroma, poliquistosis con hiperplasia y luteinización de la teca interna; no hay cuerpos lúteos ni albicans porque al síndrome es anovulatorio.

La hipertecosis ovárica, representada histológicamente por la presencia de lagunas y luteinización de las células

las de la teca en el estroma ovárico, son menos comunes que el síndrome de ovarios poliquísticos (60, 62, 66, 67, 69).

La patogénesis del síndrome se desconoce, pero parece existir un desarreglo entre la señal ovárica y la respuesta hipotálamo - hipófisis, con la lesión principal en el sistema nervioso central.

Interacción medicamentosa. Los efectos androgénicos pueden ser el resultado de la ingestión o inyección de testosterona o de otras hormonas androgénicas o por el uso de compuestos antiestrogénicos.

Por otra parte, el hirsutismo ha sido asociado con algunos medicamentos comúnmente usados como las fenotiazinas, el difenilhidantoinato, minoxidilo y el dióxido (62).

Cualquiera de estos medicamentos puede influir altamente en el desarrollo del folículo piloso alterando la proporción existente entre folículos activos e inactivos y dar como resultado la aparición de hirsutismo o su mantenimiento, como ya se mencionó.

Edema masivo del ovario. La virilización secundaria a edema masivo del ovario es un caso raro.

Los factores etiológicos considerados hasta la fecha son: compromiso vascular; torsión parcial o intermitente del pedículo ovárico, lo que causaría significativo edema del tejido y luteinización del estroma ovárico; el edema masivo del ovario per se, con torsión del mesoovario o sin ella se ha encontrado en 11 mujeres.

La mayoría de las pacientes fueron jóvenes adolescentes con una gran masa anexial.

Las jóvenes pacientes descritas tuvieron signos de pubertad precoz a los seis años de edad, los cuales regresaron después de la resección de un gran ovario edematoso torcido que contenía luteinización de las células del estroma. Pero lo tanto, está empezando a manifestarse que un deterioro en la perfusión del ovario o edema del estroma puede causar luteinización de las células del estroma y que la secreción anormal de esteroides por tales células podrían ser las causas directas de los cambios endocrinológicos observados en algunas mujeres.

Aunque los estudios de laboratorio sostienen esta hipótesis, aún no son confiables.

Con esta última entidad, se confirma que la luteinización del estroma ovárico es capaz de alterar la esteroidogénesis y provocar los cambios que se traducirán en virilización de un organismo femenino (83).

## IX

### CONCLUSIONES

Se estudiaron cuatro pacientes con virilización de origen ovárico determinado por los resultados del estudio - - histopatológico.

Como una ayuda en el diagnóstico, las observaciones clínicas particulares de cada caso son derivadas de los antecedentes recopilados en la historia clínica.

La paciente con un tumor de las células hiliares generalmente es postmenopáusica, con hirsutismo y otros signos de masculinización.

Paradójicamente, a pesar del virilismo, un buen número de pacientes tiene sangrado uterino anormal. Hipertensión arterial, diabetes y obesidad se encuentran en casi la mitad de las pacientes y en menor número mionas uterinos.

Los tumores de las células del hilio en la mayoría de los casos son muy pequeños, y no pueden detectarse al examen pélvico, pero cuando es palpable, el tumor generalmente está limitado a un ovario.

La paciente con un cistadenoma del ovario por lo general es joven, en la época reproductiva de la vida, como sucedió en tres de las pacientes estudiadas. La obesidad, acné facial e hirsutismo fueron los signos predominantes, - -

aunque pueden presentar cualquier signo de virilización.

Las tumoraciones pélvicas son grandes y detectables al examen pélvico y pueden ser unilaterales o bilaterales.

El síndrome de ovarios poliquísticos se encuentra con más frecuencia en la etapa postpuberal con los signos ya mencionados.

El interés de la paciente estudiada fue la interacción medicamentosa a la que ha estado sometida y la repercusión virilizante que ha tenido.

En general, los estudios de laboratorio, como la excreción total de 17 cetosteroides no han sido concluyentes, ya que todos oscilaron en cifras dentro de límites normales.

Estos últimos, aunque su determinación, tiene poco valor, deben solicitarse, ya que cuando están en cifras normales la alteración es de origen ovárico y cuando se encuentran elevados podrá ser por alteración suprarrenal.

El estudio integral de estas pacientes incluye, además, exploración física completa, rayos X de epifisis, para determinar si la maduración esquelética corresponde a la edad cronológica; arteriografía, gamagrama y tomografía axial computarizada.

En relación con el tratamiento de los estados hiperandrogénicos, se mencionan algunos lineamientos que se utilizan en la práctica para su manejo.

1. Si el problema fundamental es de trastornos - - menstruales y el hirsutismo es solamente leve y de importancia secundaria, se recurre a la administración cíclica de un antiandrogéno, con el fin de que el estrógeno (Valerianato de Estradiol) desplace de sus proteínas transportadoras al andrógeno y facilite su excreción renal.

Esto se une al efecto antiandrogénico de la ciproterona que bloquea el efecto sobre el folículo piloso y decrece el hirsutismo, o se detiene su progreso, así como el acné, la otra manifestación cutánea de hiperandrogenismo.

2. Cuando el problema fundamental es de anovulación, se trata de incidir sobre la alteración en la fisiopatología diencefalo - hipofisaria por medio del clomifeno, con dosis de 50 a 100 mg. diarios a partir del quinto hasta el no vena día del ciclo.

3. Cuando lo anterior no da resultado, particularmente si se encuentra alta la cifra de 17 - oxo - esteroides - urinarios cuyo componente más abundante en la mujer es la - - DHA, o cuando ésta se encuentra elevada en el plasma, la mejor indicación son los corticoides, usando 5 mg, de prednisona o 0.75 mg de dexametasona dos o tres veces al día durante períodos de tres a seis meses.

Se debe vigilar en forma muy estrecha todo tratamiento con corticoides para no causar problemas de iatrogenia.

Es frecuente que si se logra invertir la fisiopatología del hiperandrogenismo, esta permanezca corregida muchos

meses después de suspender el tratamiento.

4. Cuando se demuestra por los métodos apropiados que se trata de ovariosis poliquística con gonadas voluminosas y no se obtienen resultados por los procedimientos anteriores o cuando las tumoraciones ováricas son grandes, se debe efectuar un tratamiento quirúrgico.

En conclusión, el tratamiento debe ajustarse a las necesidades clínicas reales de cada caso individual y a lo que se desea obtener para no excederse en tratamientos innecesarios o no perder tiempo valioso con los que de antemano ya se preveía que van a ser inoperantes.

## REFERENCIAS

- 1.- Ryan, K J, Petro, I:  
Steroid biosynthesis of human ovarian  
granulosa and thecal cells.  
J. Clin. Endocr. Metab, 26: 46, 1966.
- 2.- Ryan, K J, Short, R.V:  
Cholesterol formation by granulosa  
and thecal cells of the equine follicle.  
Endocrinology 78: 214, 1966.
- 3.- Beyer, K F, Samuels L.T:  
Distribution of steroid 3  $\beta$ -ol-dehydroge  
nase in cellular structures of adrenal gland.  
J Biol Chem, 219: 69, 1956.
- 4.- Sully, R E and Cohen, R.B.:  
Oxidative - enzyme activity in normal and  
pathologic human ovaries.  
Obstet and Gynecol, 24: 667, 1981.
- 5.- Wallace E and Silberman, N:  
Biosynthesis of steroid sulfates by human  
ovarian tissue.  
J Biol Chem, 239: 2809, 1964.
- 6.- Warren, J C and Salhanick, H A:  
Steroid biosynthesis in the human ovary.  
J Clin Endocr. Metab 21: 1218, 1961.

- 7.- Warren, J C, & Salhanick, H A:  
Demonstration of 17 alfa hydroxylase in the human ovary.  
J Clin Endocr Metab 21:21 1376, 1961.
- 8.- Fienberg R, Cohen R B:  
Oxidative enzymes in luteinisation: A Hig teochemical study with especial reference to persistent follicular cyst and the stromal theca cell.  
Obstet and Gynecol 28: 406, 1966.
- 9.- Axelrod L R, Goldsieber, J W:  
Mechanism of biochemical aromatisation of steroids.  
J Clin Endocr Metab, 22: 537, 1962.
- 10.- Bjersing, L, Carstensen, H:  
Biosynthesis of steroids by granulosa cells of the porcine ovary in vitro.  
J Reprod, Fert 14: 101, 1967.
- 11.- Loutfi, G, Peron, F, Dorfman R:  
Formation of 20 alfa hydroxy-D4-pregnen-3-one and D4-androsten-3,17-dione in rodent ovaries.  
Endocrinology, 71: 938, 1962.
- 12.- Vásquez E:  
Hiperandrogenismo.  
Hospital Español de México. Comunicación personal.

- 13.- Vázquez E:  
Hirsutismo de origen ovárico.  
Hospital Español de México.  
Comunicación personal.
- 14.- Vázquez E:  
La exploración funcional del ovario en:  
Alvarez Bravo A y Vázquez E (Eds):  
Las exploraciones funcionales en Ginecología.  
AMGO. 1978.
- 15.- McKnight, E:  
The prevalence of "Hirsutism" in young women.  
Lancet (1964): 410.
- 16.- Moncada Lorenzo, E:  
J Clin Endocr 31: 556, 1970.
- 17.- Wyss H I & P.R. Huber:  
Transport and clearance of androgens in the  
woman en: Androgenisation in women.  
J Hammerstein y col (Eds).  
Excerpta Medica, Amsterdam, 1980.
- 18.- Cosaccesco, A, Dragonesco, S., Georgesco, M and  
Dimitshiotu, G.T. Luteinome de l'ovaire.  
Contribution anatomo clinique a l'etude du vi-  
rilisme ovarien.  
Presse Med 39: 1264, 1931.

- 19.- Berger, L.  
Sur l'existence de glandes sympathicotropes dans l'ovaire et le testicule humains; leurs rapports avec la glande interstitielle du testicule.  
C R Acad Sci (Paris) 175: 907, 1922.
- 20.- Pedersen, J.  
Virilizing ovarian tumors.  
J Clin Endocr 7:115, 1947.
- 21.- Husslein, H.  
Hilussellen im Ovar als Ursache der Senilen Hyperplasia Endometrii.  
Z Geburtsh Gynaek 130: 32, 1948.
- 22.- Waugh, D.  
Venningo, E.H., and McEachern, D: Sympathicotropic (Leydig) cell tumor of the ovary.  
J Clin Endocr 9:486, 1949.
- 23.- Sternberg, W.H.  
The morphology, androgenic function, hyperplasia, and tumors of the human ovarian hilus cells.  
Amer J Path 25: 493, 1949. (2 cases).
- 24.- Sachs, B.A., and Spiro, D. Leydig.  
(Sympathicotropic) cell tumor of ovary; report of a case with virilism, including postmortem findings.  
J Clin Endocr 11: 878, 1951.

- 25.- Young, W.R.  
Association of masculinizing tumor of the  
ovary and pregnancy.  
Illinois M J 100:263, 1951.
- 26.- Husslein, H.  
Hilusselladenom und Korpus Karzinom.  
Zbl Gynaek 73:1649, 1951.
- 27.- Laskowski, J and Wagner, T:  
Interstitioma Ovarii (Mesenchymoma Lipogra-  
nulocellulare).  
Nowotwory 3:7, 1952.
- 28.- Pedersen, J.  
Virilising ovarian tumors.  
J Clin Endocr 7:115, 1947.
- 29.- Levesque, J., Planson, R., Henry, M., Thevenet,  
B. and Duplay, D.  
Chromatographie des 17-cetosteroides dans un cas  
de puberté précoce par arrhenoblastome.  
Ann Endocr (Paris) 14:46, 1953.
- 30.- Scully, R.E.  
An unusual ovarian tumor containing Leydig cells  
but associated with endometrial hyperplasia in a  
postmenopausal woman.  
J Clin Endocr 13:1254, 1953.
- 31.- Langley, F.A.  
Sertoli and Leydig cells in relation to ovarian  
tumors.  
J Clin Path 7:10, 1954.

- 32.- Segaloff, A., Gordon, D., Horwitt, B.M.  
and Weed, J.C.  
Differential diagnosis of virilism.  
J Clin Endocr 15:142, 1955.
- 33.- Weed, J.  
Management of hirsutism in the female.  
Amer J Obstet Gynec 69:1348, 1955.
- 34.- Berkheiser, S.W.  
Hilus cell tumor of the ovary.  
Amer J Obstet Gynec 73:429, 1957.
- 35.- Plate, W.P.  
An ovarian interstitial cell tumor with  
estrogenic function.  
Acta Endocr (Kbh) 26:489, 1957.
- 36.- Lauga, L.P., and Francois, M.  
Tumeurs virilizantes de l'ovaire a cellules  
de Leydig.  
Bull Fed Gynec Obstet Franc 9:314, 1957.
- 37.- Israel, S.L. and Mutch, J.C.  
Endocrinologic effects of certain ovarian tumors.  
Surg Gynec Obstet 105:166, 1957.
- 38.- Jakobovits, A.  
Virilization bei Ovarihilus-sellengeschwulst  
geburmutterhypertropic und Masculinisationsyndrom.  
Gynecologia 146:440, 1958.

- 39.- Clinico-Pathologic Conference Case No. 44511.  
New Eng J Med 259:1222, 1958.
- 40.- Dougherty, C.M. and Thompson, W.B., and  
McCall, M.L.  
Hilus-cell and granulosa cell tumors in the  
same ovary.  
Amer J Obstet Gynec 76:653, 1958.
- 41.- Merrill, J.A.  
Ovarian hilus cells.  
Amer J Obstet Gynec 78:1258, 1959.
- 42.- Novak, E.R. and Mattingly, R.F.  
Hilus cell tumor of the ovary.  
Obstet Gynec 15:425, 1960. (siete casos).
- 43.- Taliaferro, I., Wells, E J., and Hoge, R.H.  
Ovarian hilus cell (Leydig cell) hyperplasia  
associated with masculinisation.
- 44.- Del Castillo, E.B., Argons, J., Grinberg R.,  
and Wais, S.  
Masculinisation caused by a tumor of ovarian  
hilar cells.  
Rev Asoc Med Argent 74:413, 1960.
- 45.- Dougherty, C.M. Thompson, J.D.  
Adrenal cortical and leydig-cell nodules in  
dysgenetic ovaries,  
Amer J Obstet Gynec 80:317, 1960.

- 46.- Vague, J., Temine Marhange, A., Payan, H., Maratore, R., Garrignes, J., Berthet, J. and Bonnet, J.  
A virilizing tumor of the ovary with Leydig's cells; clinical, anatomical and chemical studies.  
Ann Endocr (Paris) 21:437, 1960.
- 47.- Walosak, M.  
A case of a rare feminizing tumor of the ovary-interstitialis ovarii.  
Acta Med Pol I (3-4):197, 1960.
- 48.- German, E., Horowitz H, Wiele, R.V., and Torack, R.M.  
Leydig cell tumor of the ovary.  
J Clin Endocr 21:91, 1961.
- 49.- Teter, J., Hadworny, J., Zachwiej, E., and Bartoszewicz, W.L.  
Interstitial cell of ovary with virilism detected preoperatively with the help of endocrinological methods.  
J Obstet Gynaec Comm 68:451, 1961.
- 50.- Brock, D.R.  
Hilus cell tumors of the ovary.  
Amer J Obstet Gynec 82:386, 1961.
- 51.- Siganos, E.O.  
Two cases of virilization associated with ovarian hilar cell activity.  
J Obstet Gynec Brit Emp 68:979, 1961.
- 52.- Goodwin, J.W. Hermann, E.L. and Leavitt, T.  
An apparently estrogenic hilum cell tumor of the ovary.  
Obstet Gynec 19:467, 1962.

- 53.- Stewart, R.S. and Woodard, D.E.  
Malignant ovarian hilus cell tumor; the  
first reported case.  
Arch (Chic) 73:91, 1962.
- 54.- Seftel, H., Rosenweig, D., and Issacson, G.  
Virilisation caused by a lipid cell tumor  
of the ovary.  
S Afr Med J 36:21, 1962.
- 55.- Varangot, J.  
A case of masculinizing Leydig cell tumor  
of the ovary.  
Presse Med 71:2757, 1963.
- 56.- Warren, J.C., Erkna, B., Cheatum, S., and  
Holma, G.  
Hilus-cell adenoma in a dysgenetic with  
XX/XO mosaicism.  
Lancet 1:141 1964.
- 57.- Boivin Y., Richart R.M.  
Hilus cell tumors of the ovary: A review  
with a report of 3 new cases.  
Cancer 18:231, 1965.
- 58.- Dannihee D R., L G Donald, B W Ralph  
Hiliar Cell Tumors of the ovary.  
Obstet & Gynec 27:703, 1966.

- 59.- Laerence K C., Chan M B.  
Virilization in Pregnancy Associated with  
an ovarian Mucinous Cystadenoma.  
Amer J Obstet & Gynec 108:946, 1970.
- 60.- Fayer J A. R B Theodore, L M Gerard.  
Virilization in Pregnancy Associated with  
Polycystic Ovary Disease.  
Obstet & Gynec 44:511, 1974.
- 61.- Scully R E, Morris J M.  
Endocrine Pathology of the ovary, B  
St. Louis, 1958, The C.V. Mosby Company,  
pp 77,134,135.
- 62.- Clinicopathologic Conference.  
Hirsutism Progressing to Virilisation  
in an older woman.  
Am J Medicine 70:1255, 1981.
- 63.- Ayala R A.  
Etiología y Fisiología de la Virilización.  
Ginec Obstet Mex 48:425,1980.
- 64.- Woodruff J D. S.B Lea, J S Robert.  
Mucinous Tumors of the Ovary.  
Obstet Gynecol 16:699, 1960.
- 65.- Raj S G et al.  
Clinical aspects of the Polycystic  
Ovary Syndrome.  
Obstet & Gynec 49:552, 1977.

- 66.- Vázquez E.  
El ovario Poliquístico. Consideraciones  
alrededor de un experimento.  
Temas selectos de Gineco Obstetricia.
- 67.- Wortman J. B S Krishna, M John.  
Evidence for the Hypothalamic Origin of  
the Polycystic Ovary Syndrome.  
Obstet & Gynec 58:137, 1981.
- 68.- Teilum G.  
Special Tumors of Ovary and Testis.  
Scandinavian University Books.  
Munksgaard, Copenhagen 1971.
- 69.- Andrade A.  
Histología del Ovario Normal y de su pa-  
tología no Neoplásica.  
Revista Promeco No. 33
- 70.- Shahan G E, Marocelis GB and Marshall JR.  
Evaluation of ovulation and corpus luteum  
function using measurements of plasma  
progesterone.  
Obstet Gynec, 44:522, 1974.
- 71.- Gay V L.  
The hypothalamus Physiology and clinical  
use of releasing factors.  
Fertil, Steril 21:50, 1972.

ESTA TESIS NO PUEDE SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 72.- Greep R O.  
The gonadotropins and their releasing factors.  
J Rprod Fert (Supl) 20:1, 1973.
- 73.- Malacara J M, Beyler E y Reichlin S.  
Luteinizing hormone releasing factor activity in peripheral blood from women during the midecycle.  
J Clin Endocr Met 34:271, 1972.
- 74.- Pérez Palacios G; Iramain C A, Castañeda E. Rojo B, Long D W, Scaglia H y Gual C.  
Plasma profiles of pituitary gonadotropins and ovarian steroids in the normal menstrual cycle.  
Rev Invest Clin (Méx) 25:305, 1973.
- 75.- Williams R H.  
Tratado de Endocrinología.  
Salvat Editores. pp:465, 479 1978.
- 76.- Kirschner Ma. Jacobs J B.  
Combined ovarian and adrenal vein catheterisation to determine the site (s) androgen overproduction in hirsute woman.  
J Clin Endocrinol Met 33:199, 1971.
- 77.- Novak E. Long JH.  
Arrhenoblastoma of the ovary.  
Am J Obst and Gynec 92:1082, 1965.

- 78.- Pedowitz M D., O'Brien F.  
 Arrhenoblastoma of the ovary. Review of the  
 literature and report of 2 cases.  
 Obstetrics and Gynecology 16:62, 1960.
- 79.- Greenblatt R B, Mahesh V B, Gambrell R D.  
 Three case reports.  
 Obstetrics and Gynecology 39:567, 1972.
- 80.- Galle PC, Mc Cool J A., Elsner Carlene W.  
 Arrhenoblastoma during Pregnancy.  
 Obstetrics and Gynecology 51:359, 1978.
- 81.- Jeffcoate N.  
 Ginecología, Editorial Intermedica 1979.
- 82.- Norris H., Chorlton I.  
 Functioning tumors of the ovary.  
 Clin Obstet Gynec 17:189, 1974.
- 83.- Vasquez S B. Sotos J F, Kim M H.  
 Massive edema of the ovary and virilization.  
 Obstetrics and Gynecology 59:95, 1982.
- 84.- Vázquez E.  
 Algunos avances y tendencias en la Endocrinología Ginecológica.  
 Gaceta Médica de México (En Prensa), 1984.