

11217

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO 25



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL "LUIS CASTELAZO AYALA"

HIRSUTISMO ETIOLOGIA MAS FRECUENTE

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A:
DR. CESAR AUGUSTO CALVO CORREA

Asesor: Alfonso Murillo Uribe



MEXICO, D. F.

1990

FALLA DE ORIGEN



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.

INDICE

	página
Introducción	1
Definiciones	3
Objetivos del estudio	5
Hipótesis	6
Material y Métodos	7
Discucución	9
Resultados	10
Bibliografía	27

INTRODUCCION

El folículo piloso se desarrolla a partir de la octava semana de gestación y es derivado de la epidermis.

Aunque la concentración de folículos pilosos por unidad de área no varía en la piel de la cara de ambos sexos, sí es diferente entre las razas.

Los pelos no crecen continuamente, pero hay ciclos alternos de actividad e inactividad en su crecimiento que se denomina FASE ANAGENA, que es de crecimiento.

FASE CATAGENA, de involución.

FASE TELOGENA, de reposo.

EL pelo responde a los esteroides sexuales se denominan vello sexual y está localizado en la cara, parte baja del abdomen- parte anterior del muslo, pecho, las mamas, las axilas y el área púbica. Los andrógenos, particularmente la testosterona inician el crecimiento y aumenta el diámetro y la pigmentación del pelo.

Los estrógenos tienen un efecto opuesto a los andrógenos; el de los progestágenos en cambio es mínimo. Durante el embarazo puede incrementarse el asincronismo del crecimiento del cabello, alterando periodos de caída con periodos de crecimiento.

El exceso de pelo solo puede ser una impresión subjetiva. Esto significa que se debe evaluar todo un espectro de presentaciones, desde unos pocos pelos rubios hasta una distribución pilosa francamente masculina.-

DEFINICIONES

HIRSUTISMO

Crecimiento excesivo del vello de tipo sexual, con patrón masculino, el cual habitualmente en la mujer es escaso como en el labio superior, mentón, pecho, triangulo superior del pubis y extremidades.

HIPERTRICOSIS.

Aumento de la velloidad en todo el cuerpo en áreas propias de la mujer.

VIRILISMO

Es el hirsutismo acompañado de modificaciones orgánicas masculinizantes: calvicie, voz agravada, atrofia de manos, hipertrofia del clitoris, amenorrea, musculatura aumentada y habito corporal masculino/.

HIPERANDROGENEMIA

Es el aumento de androg'enos en el suero en presencia o ausencia de hirsutismo.

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA

Alteraciones en la esteroidogénesis debida a un bloqueo enzimático, el cual se manifiesta generalmente desde el nacimiento.

HIPERPLASIA SUPRARRENAL TARDIA

Alteración por un bloqueo enzimático en el metabolismo de los esteroides el cual se manifiesta clinicamente en la pubertad.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

1. Determinar la causa de hirsutismo en mujeres vista en la consulta externa.
2. Establecer si la determinación de niveles hormonales, precursores de esteroides, andrógenos cortisol y hormonas tiroideas permiten una orientación adecuada en el diagnóstico de la causa de hirsutismo.-

HIPOTISIS

El estudio clinico detallado y los niveles en suero de hormonas, estrogenos, androgenos, cortisol, T_3 , T_4 , TSH, permiten determinar la etiologia de hirsutismo.-

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 50 pacientes con hirsutismo, que acudieron a consulta externa de Ginecología Endocrina del Hospital "LUIS CASTELAZO AYALA", en el periodo comprendido del primero de Julio y el treinta de Diciembre de 1.988.

La edad promedio de las pacientes fué de 30 años (Rango de 18 a 40 años). A todas las pacientes se les realizó historia clínica y examen físico completo con la búsqueda de signos de hiperandrogenismo. 46 pacientes presentaron trastornos menstruales de diversos tipos.

Para la evaluación del hirsutismo se utilizaron los esquemas de Lorenzo. Se diseñó una clasificación con base en la suma de puntos asignados a cinco zonas del cuerpo (Labio superior, menton, pecho, pubis y extremidades); La escala va de 1 a 4 puntos conforme aumenta el grado de severidad de hirsutismo se determinaron cuatro grados: Mínimo (1 a 5 puntos), Leve (6 a 10) Moderado (11 a 15), Severo (16 a 20). De las cincuenta pacientes 8 tuvieron grado mínimo, 22 leve, 10 moderada y 10 severa.

40 pacientes mostraron imágenes de ovario poliquísticos por estudio ultrasonográfico y las 10 restantes mostraron imágenes de ovarios normales.

En el laboratorio de Hormonas del Hospital LUIS CASTELAZO A.

se determinarán las hormonas LH, FSH, PRL, E₂, T₃, T₄, TSH - androgénos por radio inmunoanálisis.

A las pacientes con hirsutismo moderado a severo se les sometió a prueba de estimulación con ACTH, el día previo a la estimulación, a las 8 horas; se tomó la muestra de sangre para las determinaciones basales de los precursores esteroideos, - de androgénos y del cortisol y a las 24 se les administró - 1 miligramo de dexametazona via oral. La prueba se inició a las 8 horas del día siguiente con una toma de muestra postdexametazona e inmediatamente después se realizó la infusión en bolo de ACTH con determinaciones a 60, 120, 180 minutos.

DISCUSION

El hirsutismo idiopatico se ha convertido en una entidad rara pues con la determinacion de los andrógenos por radio inmunoanálisis, principalmente de testosterona libre, se demuestra que casi todas las mujeres con hirsutismo tienen aumentado uno o varios de los andrógenos.

El hirsutismo idiopatico propiamente dicho, es aquel en que no se encuentra ningún andrógeno aumentado aún la testosterona libre. En consecuencia, representaría un problema del organo efector.

La variación en los niveles de LH en la enfermedad poliquística puede ser excesiva. Para definir el LH se requiere mediciones frecuentes. Los valores de LH son altos en la mayoría de las pacientes con enfermedad poliquística los niveles de FSH son normales o bajos y es elevada la proporción LH de FSH.

Se observa una correlación positiva entre los valores basales de estrógenos y el aumento de LH.

Hubo aumentos importantes de prácticamente todos los andrógenos en mujeres con enfermedad poliquística del ovario.

La testosterona sérica es el mejor marcador de la secreción de andrógenos ovarico en la enfermedad poliquística del ovario.-

RESULTADOS

El marcador más sensible para el aumento de la producción de androgénos es el hirsutismo.

De las cincuenta pacientes estudiadas, cuarenta presentaron ovario poliquístico lo que corresponde al 80%. Dos pacientes presentaron niveles androgénicos normales se clasificaron como hirsutismo idiopático lo que corresponde al 4%, tres pacientes presentaron hiperplasia suprarrenal 6%, dos pacientes presentaron hirsutismo secundario al tratamiento con Danazol 4%, tres pacientes no se encontraron alteraciones hormonales ni en la prueba de supresión por lo que se clasificaron como alteración en la sensibilidad individual a los androgénos intrínsecos.

En un tiempo se creyó que la insuficiencia ovarica en pacientes con ovarios poliquísticos dependía de la barrera mecánica de la cápsula ovárica engrosada. Sin embargo, puede probarse ovulación mediante clomifeno en presencia de una cápsula intacta.

No todos los androgénos tienen la misma actividad biológica. Si le damos a la testosterona una potencia relativa de 100, la potencia de los otros androgénos sería: Dihidrotestosterona (DHT), 200. Androstenodiona, 20. DHEA, 3. DHEA-S, 3.

Por lo tanto, con pequeñas cantidades de los androgénos poten

tes T y DHT la acción tendrá gran efecto, mientras que para que ocurran cambios clínicos se requieren concentraciones - mucho más grandes de los andrógenos más débiles.

Lo primero que debe hacerse es una buena historia clínica - determinando el tiempo de aparición del hirsutismo y su evolución . Si ésta es rápida hace pensar en un tumor, lo mismo que si hay signos de virilismo. Descartar uso de drogas, cambios asociados con acromegalia o síndrome de Cushing. La hiperplasia suprarrenal congénita casi siempre es diagnosticada y tratada antes de la pubertad.

El hirsutismo, sin embargo, es raro que esté asociado a otra cosa distinta que no sea la anovulación crónica, pero aunque se piense que en los ovarios está la causa. Se debe descartar un tumor y una causa suprarrenal del problema.

ENDOCRINOLOGIA DE LA UNIDAD PILOCEBACEA.

Tanto las glándulas sebáceas como los folículos pilosos sexuales dan origen a la unidad pilocebacea la cual es gobernada por ciclicidad inherente de cada folículo piloso y su dependencia androgénica. Esta estructura posee la capacidad de convertir la testosterona a dehidrotestosterina por una actividad enzimática de 5 Alfa reductasa característica de este sitio, así mismo posee una actividad de aromatización de androstendiona a estrona, lo que probablemente tenga un efecto de modulación para determinar el grado de hirsutismo.

PRODUCCION DE ANDROGENOS EN LA MUJER

Son los ovarios y la suprarrenal las glándulas encargadas de producir los androgenos. La testosterona deriva en un 50% de la conversión periférica de androstendiona y el otro 50% por partes iguales del ovario y la suprarrenal. El sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEA-S) deriva casi exclusivamente de la suprarrenal, como también el 90% de la deshidroepiandrosterona (DHEA). La androstendiona, por partes iguales del ovario y la suprarrenal. (Figura 1).

Cerca del 80% de la testosterona circulante está unida a la-

globulina fijadora o transportadora de hormonas sexuales que que es una Beta globulina específica de alta afinidad. Un 19% está unida a la albúmina y un 1% libre, siendo esta la porción activa que se puede desplazar desde el compartimiento vascular a las células blanco. La DHEA-S y la androstenediona no están unidas a proteínas de una manera significativa y por lo tanto el radio inmunoanálisis refleja toda su actividad biológica. La globulina transportadora se produce en el hígado y es disminuida por los andrógenos, en cambio la aumentan los estrógenos, el hipertiroidismo y el embarazo. En la mujer hirsuta la testosterona total puede ser normal pero como los andrógenos deprimen la globulina transportadora, se aumenta la testosterona libre.

ACTIVIDAD DE LOS ANDROGENOS

No todos los andrógenos tienen la misma actividad biológica. Si le damos a la testosterona una potencia relativa de 100 - la potencia de los otros andrógenos sería Dihidrotestosterona 200. ANDROSTENODIONA, 20. DHEA, 3. DHEAS, 6. Por lo tanto pequeñas cantidades de testosterona dihidrotestosterona la acción tendrá gran efecto, mientras que para que ocurran cambios clínicos se requieren concentraciones mucho más grandes de andrógenos más débiles.

CAUSAS DEL HIRSUTISMO

El hirsutismo se puede desarrollar como resultado de dos mecanismos:

1. NIVELES ELEVADOS ANDROGENICOS.

El aumento de exposición del folículo piloso a diferentes substratos androgénicos da como resultado crecimiento del vello esto debido a una actividad in situ de conversión de testosterona a dehidrotestosterona por acción de la 5 Alfa reductora. Después de la unión intracelular de la dehidrotestosterona la expresión androgénica toma lugar en el folículo piloso.

Por otra parte la dehidroepiandrosterona y androstendiona pueden ser transformadas a testosterona y de ahí a dehidrotestosterona la cual mediante una ceto reducción es eliminado como androstenodiol al torrente sanguíneo. Este metabolito se ha encontrado en concentraciones elevadas en mujeres con hirsutismo.

En pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos del 30% al 40% no presentan hirsutismo aún en presencia de niveles androgénicos elevados. Este fenómeno parece obedecer a una sensibilidad del folículo piloso para responder a diferentes concentraciones androgénicas.

2. AUMENTO DE ACTIVIDAD DE LA 5 ALFA REDUCTOSA.

El hirsutismo observado en algunas mujeres con niveles de testosterona normales así como hirsutismo regular hasta hace poco era reconocido como hirsutismo idiopático, actualmente se sabe que este desorden se debe a un aumento en la actividad de la 5 Alfa reductasa en la piel y folículos pilosos de estas pacientes, incrementándose así la conversión de testosterona a dehidrotestosterona (1). Cuando han sido comparadas pacientes con niveles elevados de andrógenos poliquístico con pacientes afectadas de hirsutismo idiopático (con niveles androgénicos normales), observó un incremento en la actividad de la 5 Alfa reductasa evidenciando por un aumento de androstenediol plasmático (2). La razón de este incremento es desconocida.

CLASIFICACION DEL HIRSUTISMO.

FACTORES INTRINSECOS.

1. Genéticos.

Diferencias de sensibilidades individuales, raciales y familiares a los andrógenos intrínsecos.

2. Fisiológicos.

Puberquia prematura, pubertad precoz, embarazo, menopausia.

3. Idiopáticos.

FACTORES EXTRINSECOS.

1. Traumatismo local,

Rayos X, yesos, irritación.

2. Drogas.

2.1. No virilizantes; Dilantin, Corticosteroides, Estreptomina, Danazol, Metopirona.

2.2. Virilizantes en potencias; Progestegenos, Androgenoterapia, Metilttestosterona, Vitaminicos geriatricos.

TRASTORNOS ENDOCRINOS.

1. Origen suprarrenal.

1.1. Hiperplasia suprarrenal congénita, y del adulto.

1.2. Adenoma o carcinoma suprarrenal.

1.3. Tumores de restos suprarrenales.

2. Origen Ovarico.

2.1. Hirsutismo simple.

2.2. Enfermedad de ovario androgénico.

2.3. Tumores virilizantes de ovario.

3. Origen Hipofisiario.

3.1. Síndrome Cushing.

3.2. Acromegalia.

3.3. Hipotiroidismo juvenil.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

4. Problemas de intersexo.

4.1. Seudohermafroditismo masculino.

4.2. Disgemesia Gonadal mixta.

5. Hirsutismo en síndrome poco frecuentes.

Desnutrición, anorexia nerviosa, porfiria, síndrome de mor-
gagni, síndrome de Cornelia de Lange.

EVALUACION DEL HIRSUTISMO.

1. Número de folículos pilosos presentes.

2. El grado que el andrógeno convierte al lanugo en reposo -
en pelo adulto.

3. La proporción de crecimiento con respecto a las fases de
reposo en los folículos pilosos afectados.

4. El asincronismo de los ciclos de crecimiento en los agre-
gados de folículos pilosos.

5. El grosor y el grado de pigmentación individual de los pe-
los.

El factor principal aumento de los niveles de andrógenos -
(primordialmente la testosterona) que produce un estímulo in-
icial del crecimiento y actúan después para mantener la con-
tinuidad del crecimiento. Por regla general se comprobará -

que toda mujer con hirsutismo presenta una producción aumentada de testosterona y androstenoidona si se somete a un estudio mediante técnicas sofisticadas.

La rapidez del desarrollo del hirsutismo es de importancia porque podría tratarse de un tumor productor de andrógenos. Es muy rara la hiperplasia suprarrenal debida a una deficiencia enzimática que se presenta en la edad adulta.

La hiperplasia suprarrenal congénita que puede conducir al hirsutismo se diagnostica y trata antes de la pubertad.

El hirsutismo en la infancia obedece por regla general, a hiperplasia suprarrenal congénita o a tumores productores de andrógenos. Problemas genéticos, como los mosaicos que contienen y/o la feminización testicular incompleta producen signos de estimulación androgénica en la pubertad.

La virilización durante el embarazo se debe conducir a sospechar un luteoma, no es un verdadero tumor, sino una reacción exagerada del estroma ovarico a la gonadotropina crónica. El luteoma remite después del parto el único riesgo es la masculinización de un feto hembra, que ocurre aproximadamente en el 65% de los casos. Los embarazos subsiguientes son normales.

DIAGNOSTICO

El hirsutismo se vé frecuentemente asociado a otros padecimientos como son enfermedad de Cushing, ovarios poliquisticos, hiperprolactinemia, hipotiroidismo y los diferentes grados de deficiencia de 21 Hidroxilasa caracterizados por incremento en la producción de androgénos. Cabe mencionar que el inicio súbito de hirsutismo de rapida progresión asociado con niveles elevados androgenicos es sugestivo de una neoplasia ovarica o suprarrenal productora de estos esteroides. Por lo tanto es necesario determinar la causa o causas productoras de hiperandrogenismo así como la actividad de 5 Alfa reductiva en los casos de hirsutismo idiopatico.

El hirsutismo se asocia en un gran porcentaje con la anovulación crónica.

Una buena historia clinica determinando el tiempo de aparición del hirsutismo y su evolución.-

DETERMINACIONES HORMONALES.

El radioinmunoanálisis desplazó la determinación de los 17-cetosteroides y 17 hidroxisteroides de orina de 24 horas - porque mucho tiempo era el examen que se contaba para valorar el hirsutismo. Pero tiene grandes limitaciones, solo refleja el 50% de los andrógenos.

Fuera de la determinación de Prolactina y de función tiroidea que se realiza en las pacientes anovulatorias se debe practicar una biopsia de endometrio sobre todo si son mayores de 35 años.

El síndrome de Cushing puede presentarse con hirsutismo y, - mas tarde con masculización. Las mediciones mas utiles en - estado basal para descubrir el síndrome de Cushing son la - excreción urinaria de cortisol libre en 24 horas. Los 17 cetosteroides y 17 hidroxisteroides son menos confiables. Si - hay duda de; diagnostico se puede emplear alguna prueba de su presión.

La prueba de una dosis de Dexametasona 1mg por la noche por vía oral y se extrae sangre a las 8 de la mañana siguiente para determinar el cortisol plasmático. Un valor inferior a 6ug/dl descarta el síndrome plasmático. Este síndrome es improbable con valores entre 6 y 10 ug/dl, mientras un valor superior a - 10ug/dl es altamente de hiperfunción suprarrenal.

La medición de la DHEA-S ya que se produce casi exclusivamente en la suprarrenal. Cuando esta normal se descarta casi con seguridad una enfermedad suprarrenal y queda casi establecido el origen ovarico de la excesiva producción de androgénos.

Si la DHEA-S esta por encima de 700 ug/dl se debe hacer la prueba de supresión suprarrenal con dexametazona, se puede utilizar la de Abrahan en la cual se administran 0.5mg de dexametazona a las 11 de la noche durante 15 días y de nuevo se miden los androgénos. Si la DHEA-S desciende a valores normales (menos de 50ug/dl) se diagnostica una hiperplasia suprarrenal.

Si no desciende totalmente se debe pensar en un tumor, lo cual se confirma con una tomografía.

Cuando los valores de la DHEA-S se encuentran por debajo de 700ug/dl se descarta la suprarrenal como causa primaria del problema y se trata de disfunción anovulatorio. La testosterona total se encuentra aumentada cerca del 70% de las pacientes anovulatorias con hirsutismo, pero en casi todas esta aumentada la testosterona libre por lo que algunos autores dicen que no se justifica medir testosterona libre en las pacientes hirsutas, por lo que se hace solo testosterona total. Si estan por encima de 2ng/dl, se debe descartar un tumor productor de androgénos. Son sumamente raros. Cuando son de origen ovarico casi todos son palpables. Si se sospecha un tumor

no se palpa masa y la DHEA-S es normal, se debe hacer una tomografía de la suprarrenal y solo dejar la anglografía selectiva para cuando lo anterior dé negativo.

La deficiencia de 21 Hidroxilasa o de la libre Hidroxilasa pueden confirmarse por los niveles elevados de 17 Hidroxiprogesterona.

En la Hiperprolactinemia si están elevados los valores de Dhea-S y 17 cetosteroides estos bajan con la Bromocriptina. En el síndrome de ovario poliquístico el patrón hormonal se observa:

LH aumentada. FSH normal o disminuida. PRL normal o aumentada. Estrogenos aumentados.

TRATAMIENTO

Antes y durante el tratamiento del hirsutismo debe contarse con un método fácil y objetivo para evaluar cuantitativamente el hirsutismo y en lo posible debe ser evaluado por el mismo examinador en el seguimiento de la paciente.

Si se trata de una anovulación persistente y la paciente desea quedar embarazada se le da:

Citrato de Clomifeno iniciando con 50 mg. diario a partir del 5 día y se solicitan niveles de progesterona para saber si esta ovulando.

En las pacientes que no desean embarazo el tratamiento es con anticonceptivos combinados, el progestageno tiene una acción inhibidora y el estrógeno aumenta los niveles de la globulina transportadora de hormonas sexuales.

Una alternativa para la paciente que está contraindicado los anticonceptivos se usa la Medroxiprogesterona 150mg. Im cada tres meses.

Si la causa es de origen suprarrenal (hiperplasia) el tratamiento es con corticoides (Dexametasona).

Si la causa es por un tumor el tratamiento es quirúrgico.

Actualmente el tratamiento del hirsutismo se realiza con antiandrogénicos.

Acetato de Citoproterona (Androcur) en presentación de 10 y 50 mg.

Acetato de Ciproterona mas etinil extra Diol (Diane).

MG. de Acetato de Ciproterona 0.05mg, de Etinilestradiol. Se inicia a partir del 5 día del ciclo por 21 días.

Se dan combinadas el Androcur el Diane y se ha visto buenos resultados.

El acetato de Ciproterona tiene efecto antigonadotropico y - progestageno ademas de competir con la dehidrotestosterona por el receptor de androgenos en varios organos blancos.

En conclusión las drogas antiandrogénicos pueden ser empleados en hirsutismo de diversa etiología. Los beneficios a veces solo se empiezan a notar despues de seis a nueve meses - de terapia. Las recurrencias son frecuentes al suspender el tratamiento. Es aconsejable complementar el tratamiento con procedimientos cosmeticos(electrolisis) cuando se haya estabilizado el hirsutismo.

Otra droga que se utiliza es la espironolactona, un antagonista de la aldosterona (3,4). La espironolactona ejerce una doble acción, inhibiendo la biosíntesis ovarica de andrógenos y compitiendo a nivel de los receptores periféricos.

Las dosis oscilan de 50 a 200mg/día en vista de los efectos desconocidos de la espironolactona sobre el feto, es necesario una contracepción efectiva.

La Cimetidina se cree que su acción es a nivel de los receptores periféricos, no hay mucha experiencia en la actualidad sobre su uso en el hirsutismo.

B I B L I O G R A F I A

1. Schewekert, H.U., Milewich. L., and Wilson, J.D..
Aromatization of androsteneidone by isolated human hairs.
J Clin Endocrinol Metab 40. 413, 1.975.
2. Lobo, R.A., Gobelsman. U., and Horton R, Evidence For the
importance of peripheral tissue in the development of
hirsutism in polyeystic ovary ayndrome. J. Clin Endocri-
nol Metab 57. 393. 1.983.
3. Wild RA. LMSTOT ES. Andrson RN, Givens JR, Adrenal func-
tion in hirsutism. II. Effect of oral contraceptive, J Clin
Endocrinol Metab 54. 676, 1.982.
4. Boisselle A., Tremblay RR, New Ttherapeutic approach to
the hirsute patient, Fertil Steril 32. 276, 1.979.
5. Serafini, P., Lobo, R.A. Increase 5 reductase activjty in
Idiopathic hirsutism. Fertil Steril 43. 74, 1.985.
6. Wild, R.A., Umotot, E.S., Andersen, R.N., and Givans, J.R
Adrenal function in hirsutism. Effect of an oral contracepti
ve. J.R. Clin Endocrinol Metab 54. 676, 1.982.

7. Neuman, F., Von, R., Berswordt-Wallrade, W., Ciger, H., Steinberk, J.D., Hahn, J.D. and Kramer, M. Aspects of androgen dependent evens as studied by antiandrogens. Recent Prog Horm Res 26. 337, 1.970.
8. Kutten, F. Rigaug, C, Wright, F. and Mauvais-Jarvis. P. Treatment of hirsutism by oral cyproterone acetate and-precutaneous estradiol. J Clin Endocrinol Metab 51. 1107 1.980.
9. Menard, R.H. Guenther, T.M., Kun, H, And Gillerette, J.R. Studies on the destruccction of testicular cytochrome P-50 by spironolactone. J. Biol Chem 254, 1726, 1.979.
10. Cuming, D.C., Yang, J.C. Rebar, R.W. and Yen, C.S., Trea tmen of hirsutism with spironolactone. JAMA 247. 1295., 1982.