

Poliquistosis ovárica ¿Defecto en el generador de pulsos de GnRH ?

En 1935 Stein y Leventhal¹ reportaron la presencia de ovarios poliquísticos en mujeres con amenorrea, hirsutismo y obesidad. Estudios morfológicos e histológicos de los ovarios de estas pacientes revelaron adelgazamiento de la túnica albugínea, hiperplasia de la teca interna y del estroma cortical y múltiples folículos subcapsulares en diversos estadios de atresia¹. Sin embargo cuando se reconoció tanto la heterogeneidad de la histología ovárica como la de los hallazgos clínicos en mujeres con ovarios poliquísticos se estableció el término de síndrome de poliquistosis ovárica (SPCO)². En años posteriores se describió un incremento en la concentración plasmática de LH o de la relación de LH/FSH, hallazgo que fue considerado como patognomónico del síndrome y por lo tanto, utilizado como criterio diagnóstico en reemplazo de la biopsia ovárica. Más recientemente se demostró que la hiperandrogenemia es una característica típica del síndrome³ y las nuevas técnicas de imágenes permitieron de un modo no invasivo, demostrar la presencia de ovarios poliquísticos en asociación con el aumento de andrógenos plasmáticos. No obstante estos hallazgos no son específicos. Mujeres con hiperplasia suprarrenal congénita debida a deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa⁴ o aquellas con hiperprolactinemia secundaria a prolactinomas pueden tener ovarios poliquísticos e incremento de los niveles plasmáticos de LH, indistinguibles de un SPCO. De la misma manera en estudios poblacionales se ha demostrado que hasta un 23% de mujeres con ciclos ovulatorios, completamente normales, cumplen con los criterios ecográficos descritos en el SPCO⁵. En la actualidad, algunos investigadores utilizan como criterio diagnóstico la presencia de oligomenorrea e hirsutismo, otros además de los síntomas referidos requieren la presencia de hiperandrogenemia mientras que para algunos una mujer hiperandrogénica padece un SPCO, independientemente de los hallazgos ecográficos o de las anormalidades gonadotróficas que presente⁵. Cualquiera sea el criterio que se utilice: ecográfico o clínico y bioquímico, el SPCO representa el 75% de las mujeres infértiles anovulatorias⁶.

Se considera que este desorden es funcional ya que la presencia de una alteración anatómica no es un requisito indispensable para su diagnóstico y porque además el síndrome es gonadotrófico-dependiente.

Otra característica del síndrome que ha sido reconocida ya desde los estudios de Stein y Leventhal es que los síntomas del mismo se presentan desde la menarca. Sin embargo el SPCO en mujeres adultas semeja desde varios puntos de vista las características fisiológicas de adolescentes perimenárquicas. Tanto la anovulación como el aumento moderado de los niveles plasmáticos de LH y de los andrógenos son una característica de los primeros ciclos posteriores a la menarca, y el descenso de ambos a los niveles aceptados como normales se produce cuando se alcanzan ciclos ovulatorios. En la actualidad se considera que la persistencia de un patrón oligomenorreico, con niveles incrementados de LH y andrógenos más allá de los 2 años de edad ginecológica es indicativo de un SPCO⁷.

La patogénesis del SPCO es objeto de gran controversia y debate. La heterogeneidad clínica y bioquímica de este desorden hace muy difícil encontrar un único factor etiológico. Se estima que el SPCO es la endocrinopatía más frecuente que afecta a mujeres en edad reproductiva, llegando su incidencia al 5%. Durante los últimos 10 años se han publicado innumerables trabajos tendientes a entender los mecanismos neuroendócrinos y esteroideogénicos, así como también los factores sistémicos y locales implicados en esta defectuosa foliculogénesis. A pesar de las investigaciones realizadas,

hasta el momento se desconoce la etiología de este síndrome. En realidad, es difícil discernir si la disfunción es primariamente hipotálamo-pituitaria, ovárica, o si la misma es secundaria a un desorden metabólico generalizado, específicamente resistencia a la insulina.

Existe evidencia que una alteración del sistema insulina/IGFs puede ser suficiente como para causar anomalías en la esteroidogénesis ovárica, actuando sinérgicamente con la LH⁸. Sin embargo, la aparente paradoja de la sensibilidad ovárica a la acción de la insulina en un estado de insulinoresistencia, no ha podido ser explicada aún. Con las evidencias actuales el defecto metabólico no puede ser considerado como la causa de este síndrome, no obstante deben ser tenidas en cuenta las implicancias que el mismo genera en lo que respecta a calidad de vida (dislipidemia, diabetes mellitus tipo II, intolerancia a la glucosa, aumento del riesgo de infarto de miocardio).

Otro mecanismo propuesto tendiente a explicar la fisiopatología del síndrome es la anormal regulación, disregulación, de la esteroidogénesis ovárica particularmente a nivel de la enzima citocromo P-450c17, la cual posee actividad 17-hidroxilasa y 17,20-liasa que condicionaría una hipersecreción de andrógenos (vía delta-4) y que ha sido denominado hiperandrogenismo ovárico funcional⁹.

La hormona luteinizante principal regulador de la biosíntesis de andrógenos induce la expresión de los genes que codifican para las enzimas P-450c17 y P-450c17 por lo cual este defecto no puede ser considerado independiente de la acción de LH, sino que por el contrario sería favorecido por un exceso de la misma en plasma, tal cual lo demuestran estudios *in vitro* e *in vivo*. Las bases bioquímicas postuladas para este defecto son poco claras, se sostiene que la normal down-regulation de la actividad 17,20 liasa inducida por acción de LH ocurriría en menor grado y que este defecto sería fundamentalmente ovárico, pero la misma enzima también participa en la esteroidogénesis adrenal, por lo que deberían existir otros factores autocrinos o paracrinos que induzcan el defecto a nivel ovárico.

A pesar de los diversos caminos que se han tomado en la investigación de los mecanismos etiopatogénicos que condicionan la PCO, muchas veces los mismos, quizás de un modo indirecto estuvieron relacionados a un patrón alterado de secreción gonadotrófica. En la década pasada una corriente de estudios apoyaba el origen hipotalámico del síndrome a partir de las alteraciones encontradas en la secreción espontánea de LH: aumento de la concentración, aumento de la amplitud de los pulsos, e incremento de la frecuencia de los mismos, que sugiere una actividad incrementada del generador de pulsos de GnRH. Varios mecanismos pueden ser responsables del incremento tanto de la amplitud de los pulsos como de la concentración basal de LH, entre ellos un aumento de la masa de hormona liberada por pulso, una prolongada vida media ($t_{1/2}$) de las moléculas de LH y un aumento de la secreción basal (no pulsátil) de LH. Estos parámetros no pueden ser estimados con programas discretos para el análisis de los pulsos como los habitualmente utilizados (e.g. Cluster) sino que requieren la utilización de métodos que permitan estimar no solo las propiedades secretorias de una hormona sino también las de depuración. Por otro lado, la mayoría de los estudios publicados hasta la actualidad, han utilizado un radioinmunoensayo convencional para la determinación de los niveles circulantes de LH que mide las diferentes isoformas de la hormona pero además la subunidad- α libre, que ha sido demostrado se encuentra incrementada en el SPCO. Combinando la utilización de un inmunoensayo altamente específico para la determinación de LH lo que permite excluir la presencia de subunidad- α , con un análisis de deconvolución para caracterizar los parámetros de secreción y de depuración de LH demostramos que en las etapas iniciales del síndrome, dos de estos tres mecanismos son aplicables: un aumento de la masa de LH secretada por pulso acompañada de una discreta pero significativa prolongación de la $t_{1/2}$ de la LH endógena. Asimismo describimos un incremento de la frecuencia de eventos secretorios y que el perfil secretorio de LH se caracteriza por un marcado desorden de la liberación de esta gonadotropina¹⁰.

Las anomalías secretorias de las gonadotropinas en el SPCO podrían responder a un excesivo estímulo por el GnRH hipotalámico. Nuestro novedoso hallazgo de mayor irregularidad en la liberación de LH sugiere un mecanismo de regulación alterado y/o un aumento en la complejidad de los estímulos

neuroregulatorios en el SPCO. La combinación de elevación de LH y esteroides ováricos puede sugerir un defecto en el feed-back negativo.

La estimación de una prolongación en la vida media de las moléculas de LH podría deberse a un aumento en la liberación de LH basal (no pulsátil), a una prolongación o asimetría de la forma del pulso secretorio o a la liberación de isoformas alteradas de LH por la pituitaria. Dado que los estrógenos modulan la expresión de las glicosiltransferasas que sintetizan los oligosacáridos, la mayor $t_{1/2}$ de LH estimada en PCO podría indicar isoformas alteradas circulantes. También demostramos que los niveles de 17 α -OH-progesterona (17OHP) y androstenediona (A) están positivamente relacionados con los niveles séricos de LH, principalmente con la masa y la tasa de producción en las adolescentes con SPCO. Estos datos coinciden con los hallazgos de Apter y Taylor quienes reportaron una correlación positiva entre la media de secreción de LH y 17-OHP y A en niñas hiperandrogénicas y adultas con SPCO y apoyarían la hipótesis que una alteración en la enzima citocromo P-450c17 se relacionaría con la fisiopatología del síndrome. Por otro lado, tal como lo demostraron Taylor y Yen en mujeres adultas, observamos una relación negativa del índice de masa corporal (IMC) con la concentración media de la secreción de LH y verificamos además que el incremento del IMC afecta específicamente la masa de LH secretada por pulso y la tasa de producción de 12h de LH. Estos hallazgos podrían explicar el hecho de encontrar niveles séricos normales de LH en mujeres con el síndrome rebatiendo una de las principales objeciones a la hipótesis del defecto hipotalámico en el SPCO.

Poder discernir si el desorden del proceso de liberación de LH por la pituitaria es una anomalía intrínseca de este síndrome o es secundaria al exceso de andrógenos (o estrógenos o GnRH) requerirá futuros estudios.

Es probable que se necesiten muchos años de investigación para entender la etiopatogenia del SPCO. No obstante, enfocar esta patología con una visión amplia que tienda a mejorar no sólo el problema que en un momento determinado motiva a la paciente a la consulta (llámese hirsutismo, obesidad, infertilidad) sino su calidad de vida futura es un deber para todos aquellos involucrados en el manejo de esta patología.

María Cecilia García Rudaz, María Gabriela Ropelato
Centro de Investigaciones Endocrinológicas (CEDIE),
Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires

1. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obst Gynecol* 1935; 29: 181-91.
2. Culliner A, Shippel S. Virilism and theca cell hyperplasia of the polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynecol Br Commonw* 1949; 56: 429-35.
3. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology and management. *Amer J Obstet Gynecol* 1981; 140: 815-30.
4. Dewailly D, Vantyghem-Handiquet MC, Saussard C, et al.: Clinical and biological phenotypes in late-onset 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 418-23.
5. Clayton RN, Ogden U, Hodgkinson J, et al. How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population. *Clin Endocrinol* 1982; 37: 127-34.
6. Berger MJ, Taylor ML, Patton WC. Gonadotropin levels and secretory patterns in patients with typical and atypical polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1975; 26: 619-26.
7. Apter D. Endocrine and metabolic abnormalities in adolescent with a PCOS-like condition: Consequences for adult reproduction. First International Symposium on the Developmental Aspects of Androgen Excess. Minneapolis, June 1997.
8. Nestler JE. Role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome, and its clinical implications. *Sem Reprod Endocrinol* 1997; 15: 111-22.
9. Ehrmann DA, Barnes R, Rosenfield R. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 1995; 16: 322-51.
10. * García Rudaz MC, Ropelato MG, Escobar ME, Vel-dhuis JD, Barontini M. Augmented frequency and mass of LH discharged per burst are accompanied by increased disorderliness of LH release in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* (in press).