

# Hipertecosis ovárica: ¿Una entidad diferente al síndrome de ovarios poliquísticos? Reporte de un caso

Drs. José Terán Dávila, José Rosales, Luis Cadena

*Servicio de Endocrinología y Biología de la Reproducción Humana. Maternidad "Concepción Palacios", Caracas. Centro Colaborador del Programa Especial de Reproducción Humana de la Organización Mundial de la Salud.*

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad no existe consenso al considerar si la hipertecosis es una variante del síndrome de ovarios poliquísticos (SOP), o una entidad nosológica diferente (1). En 1943, Frankel utilizó el término de "hipertecosis", por primera vez, para describir una lesión no neoplásica del ovario humano caracterizada por una hiperplasia del estroma, acompañada de islotes de células tecales luteinizadas, esparcidos dentro del mismo, sobre todo a nivel del hilio ovárico (2). Culliner y Shippel en 1949 (3) y Shippel en 1955 (4), reportaron la asociación del hallazgo histopatológico antes descrito con la presencia clínica de trastornos menstruales y de manifestaciones virilizantes; denominaron a esta entidad "síndrome de hipertecosis".

En Venezuela, en 1976, Zaitzman y col. (5) reportaron el caso de una adolescente que consultó por hirsutismo acentuado y signos de virilización, por lo que se le practicó ooforectomía para biopsia, la cual reveló la presencia de múltiples quistes foliculares, hiperplasia del estroma cortical y signos de hipertecosis.

Han sido descritas dos variedades de hipertecosis ovárica: la tipo 1, también llamada leve y la tipo 2 o severa (6,7). La hipertecosis tipo 1 se caracteriza clínicamente por trastornos menstruales del tipo oligomenorrea o amenorrea, exceso de peso e hirsutismo leve de aparición rápida (8). En tanto que, en la tipo 2 los signos y síntomas antes descritos son más acentuados; pueden aparecer además signos de franca virilización como: voz grave, alopecia o hipertrofia del clítoris. La hipertecosis ovárica

además de aparecer durante la vida reproductiva de la mujer, ha sido descrita antes de la menarquía, después de la menopausia, e incluso durante el embarazo (9-14). Otro elemento interesante de este padecimiento es su asociación con resistencia insulínica severa (a diferencia del SOP donde es leve o moderada) e hiperinsulinismo compensatorio (15-17), acantosis nigricans (18,19), diabetes mellitus, insuficiencia hepática y acromegalia.

La producción androgénica en la hipertecosis es elevada; los niveles de testosterona generalmente están por encima de 2 ng/ml en la tipo 2, lo que obliga a realizar un diagnóstico diferencial con tumores virilizantes de ovario, enfermedades suprarrenales o ciertos estados intersexuales (5,20).

Histológicamente, la variedad 1 de hipertecosis recuerda al SOP, en el sentido, de que los ovarios están aumentados de volumen, presentan una superficie lisa nacarada y al corte se aprecian múltiples quistes foliculares pequeños, subcorticales, e hiperplasia del estroma; pero se diferencian en que el estroma de los ovarios con hipertecosis leve presenta cúmulos dispersos de células intersticiales luteinizadas. En la hipertecosis tipo 2 el ovario carece de quistes foliculares, predomina un estroma de aspecto firme y de coloración amarillenta por el depósito de grandes cantidades de lípidos, lo que denota la intensa actividad esteroidogénica (6,7).

La etiología de la hipertecosis no se ha dilucidado aún. Se piensa que esta entidad se transmite bajo un patrón autosómico dominante (5) y se produce debido a una diferenciación de las células intersticiales del estroma ovárico en células luteinizadas capaces de sintetizar andrógenos, tal vez inducida por un mecanismo hormonal aún desconocido.

*Recibido: 21-08-98*

*Aceptado para publicación: 17-11-99*

El aumento en los niveles séricos de hormona luteinizante (LH), produce una hiperplasia de las células intersticiales, por lo cual se sintetizará una mayor cantidad de andrógenos. Algunos estudios clínicos demuestran que las pacientes afectadas por hipertecosis no presentan niveles aumentados de LH, sino por el contrario, son normales o incluso bajos (6,7,21-23), lo que sugiere una mayor sensibilidad de estas células a la LH.

Aparte de la LH, existen otros factores que pueden estimular la actividad esteroideogénica del estroma ovárico, cabe mencionar: ciertas lipoproteínas, las catecolaminas, y la insulina (24). Estudios *in vitro* señalan a la insulina como un potente estimulador de la producción ovárica de andrógenos porque induce la diferenciación y luteinización de las células del estroma ovárico, capacitándolas para la producción de hormonas esteroideas (25-27). En este sentido, Velázquez y col. (28) demostraron que los niveles elevados de insulina en el SOP contribuyen al aumento de la síntesis ovárica de andrógenos, lo cual favorece la atresia folicular y por consiguiente, la anovulación y el estado de infertilidad.

La hipertecosis ovárica posee elementos clínicos, ecosonográficos, endocrinológicos y terapéuticos distintos al SOP, por lo que presentamos un caso evaluado y tratado en nuestro servicio, para que sirva de ejercicio en el sentido de saber si corresponde a un SOP o a una hipertecosis ovárica.

### Caso clínico

Se trata de una paciente de 14 años de edad, quien acudió a consulta externa de nuestro servicio por presentar trastornos menstruales e hirsutismo severo. Se reporta como producto de un primer embarazo, con antecedentes familiares de una tía materna con hirsutismo y anovulación crónica. Entre sus antecedentes personales, cabe mencionar, menarca a los 12 años, precedida por pubarca a los 7 años y telarca normal. Ciclos menstruales regulares hasta los 13 años cuando inicia hiperpolimenorrea. Niega galactorrea, relaciones sexuales o uso de medicamentos. Concomitantemente hirsutismo facial, infraumbilical y glúteo, de aparición y progresión rápida.

Al examen físico: fenotipo femenino, con peso, talla y cifras tensionales acorde a su edad, volumen mamario normal e hipertrichosis importante en miembros superiores e inferiores. Igualmente se observó hirsutismo acentuado en la región facial,

cuello, región intermamaria, periareolar y glútea, acompañado en todas estas áreas por acné y seborrea (Figura 1). La evaluación ginecológica reveló vulva de aspecto normal, salvo hipertrofia del clítoris de 1,8 x 1,2 cm, y vello pubiano de distribución androide (Figura 2).



Figura 1. Nótese el evidente y exagerado acné.



Figura 2. Nótese el hirsutismo severo y la hipertrofia del clítoris.

Se practicó estudio ultrasonográfico con un equipo Shimatsu (Japón, Inc.) y transductor transrectal de 7,5 MHz, el cual reportó un útero en posición indiferente, de tamaño y forma normal, miometrio regular y línea endometrial no visible. Ambos ovarios de forma redondeada, aumentados de volumen (9 cm<sup>3</sup>), con su cápsula engrosada y presencia de múltiples quistes periféricos pequeños,

con diámetros menores de 10 mm, sin evidencia de un folículo dominante y un aumento importante de la ecogenicidad del estroma. Glándulas suprarrenales de tamaño, forma y eco-patrón normal.

Se practicó una curva de tolerancia glucosada que resultó normal.

#### Perfil hormonal

Hormonas	Resultados	Valor normal
TSH	3,00 mU/ml	0-7
T <sub>4</sub> libre	1,32 ng/dl	0,68-2
FSH	4,00 U/l	0,6-8,0(*)
LH	40,00 U/l	0,8-12,6(*)
Progesterona	2,30 ng/ml	2,5-28(*)
Estradiol	328 pg/ml	120-350(*)
DHEAS	2 217 ng/dl	350-4 200
17 αOHprogesterona	1,85 ng/dl	1,26-4,28(*)
Testosterona	1,00 ng/ml	0,3-0,95
Androstenediona	3,03 ng/ml	0,5-4,1
Prolactina	10,10 ng/ml	5-25

(\*) Fase lútea.

#### Evolución

Se intentó repetidamente la inducción de ovulación mediante el uso de citrato de clomifeno a dosis crecientes sin lograr ningún resultado. En vista de que el intenso hirsutismo de la paciente le ocasionaba severos trastornos conductuales (depresión, deseo de suicidio) y de la refractariedad del estado de anovulación a las medidas farmacológicas convencionales se decidió optar por el tratamiento quirúrgico.

Se practicó laparotomía exploradora tipo Pfannenstiel, observándose ambos ovarios aumentados de tamaño y superficie lisa, se realizó resección bilateral en cuña. El estudio histopatológico de las muestras reportó, macroscópicamente, fragmentos de tejido ovárico con una cortical engrosada de color nácar y la presencia de múltiples quistes subcorticales, de tamaño variable menores de 8 mm de diámetro y contenido acuoso. El corte microscópico demostró aspectos semejantes, observándose un notable engrosamiento de la cortical, la presencia de numerosos quistes subcorticales limitados por una delgada capa de células de la teca granulosa, ausencia de cuerpos lúteos o albicans, y

como hallazgo relevante, un estroma ovárico hiperplásico con marcados signos de luteinización, lo que corrobora el diagnóstico de hipertecosis (Figura 3).

Posterior a su intervención quirúrgica, la paciente inicia en forma espontánea sus ciclos menstruales regulares y ovulatorios (progesterona sérica en fase lútea de 14 ng/ml). Además, y de manera poco usual, se inicia una disminución rápida, y casi desaparición, de su hirsutismo corporal.

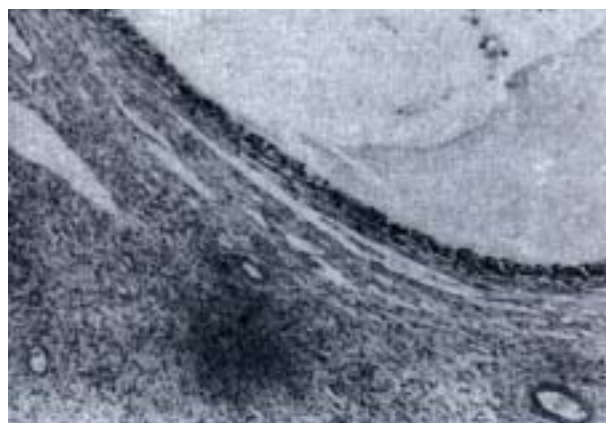


Figura 3. Nótese la ausencia de células tecales alrededor del quiste y la presencia en el estroma ovárico.

#### DISCUSIÓN

El SOP constituye la primera causa de consulta por amenorrea secundaria y sus características clínicas, ecográficas, endocrinológicas y terapéuticas son bastante conocidas por nosotros, pero eventualmente nos puede consultar una paciente prepúber, posmenopáusica o embarazada (9-14), por la aparición de signos, síntomas y valores hormonales muy parecidos a los reportados en el SOP, pero mucho más acentuados, incluso pueden encontrarse signos marcados de virilización, lo que nos obliga a pensar en la presencia de un tumor androgenizante o de una hipertecosis ovárica (5,8,20).

Otro elemento llamativo de este cuadro "parecido" al SOP es el gran crecimiento bilateral de los ovarios, con la presencia o no de múltiples quistes subcorticales pequeños, donde resalta la hiperplasia del componente estromal y la presencia en su interior de cúmulos esparcidos de células

intersticiales luteinizadas con capacidad esteroideogénica (1,2,8). Esta sobreproducción androgénica estromal favorece significativamente los procesos de atresia folicular con la consiguiente anovulación y el hirsutismo severo.

El hiperandrogenismo de origen ovárico impide en la mayoría de las pacientes portadoras de hipertecosis, lograr una inducción de ovulación con la batería terapéutica que actualmente tenemos a nuestro alcance; por tal motivo, tenemos que recurrir al tratamiento quirúrgico que consiste en la resección en cuña de ambos ovarios con la finalidad de extraer una porción suficiente del estroma ovárico, y así

reducir su producción androgénica. La extracción de este tejido trae como consecuencia la disminución brusca de los niveles de testosterona que mejora, no sólo el cuadro clínico (acné, hirsutismo, hipertrofia del clítoris, etc.), sino que también permite el reinicio espontáneo de los ciclos ovulatorios, tal como se observó en nuestra paciente.

Es importante señalar que después del tratamiento debe administrarse terapia hormonal de reemplazo (anticonceptivos orales) para evitar que la patología pueda recidivar en un futuro, la cual se suspende temporalmente sólo cuando la paciente desee un embarazo.

### Cuadro 1

#### Diferencias entre hipertecosis ovárica y el SOP

---

El SOP aparece exclusivamente durante los años reproductivos de la mujer, en tanto, la hipertecosis, además de este lapso, puede surgir también antes de la pubertad y manifestarse como amenorrea primaria, durante el embarazo o después de la menopausia (9-14).

El SOP puede presentar: hirsutismo, acné y obesidad, en tanto que en la hipertecosis, estos signos y síntomas son más exagerados, incluso podemos encontrar clínica de franca virilización tal como: voz grave, alopecia, hipertrofia del clítoris y trastornos de la conducta sexual (8).

Histológicamente, en el SOP las células tecaes luteinizadas están confinadas alrededor del folículo ovárico, mientras que, en la hipertecosis ovárica, estas células tecaes luteinizadas están dispersas en el estroma, lejos de los folículos, en cúmulos celulares distribuidos cerca del hilio (1,2).

En el SOP, frecuentemente la LH es alta y la FSH normal o baja, en tanto, que en la hipertecosis la LH es normal o incluso baja (7,6,21-23).

En el SOP no hay aumento en la producción ovárica de progesterona ni de 17- $\alpha$ hidroxiprogesterona durante la fase proliferativa, en tanto, que en ciertos casos de pacientes portadoras de hipertecosis estas hormonas pueden estar aumentadas lo que sugiere un bloqueo parcial de la 17-20 desmolasa (7).

La hipertecosis ovárica se asocia frecuentemente a padecimientos como: la diabetes mellitus, hipertensión esencial, acromegalia, insuficiencia hepática y resistencia insulínica severa con acantosis nigricans, por el contrario en el SOP, no encontramos habitualmente patologías asociadas (15-19).

En el SOP la prueba de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) exagera la respuesta de LH, por el contrario, en la hipertecosis ovárica, la misma es normal (8).

En el SOP, la inducción de ovulación con medicamentos como el citrato de clomifeno, se logra en un 80% de los casos. Este éxito terapéutico del clomifeno es mínimo cuando se intenta inducir ovulación en las pacientes con hipertecosis, donde la tasa de ovulación no supera el 0,8%.

No se ha demostrado ingerencia genética en las pacientes con SOP, en tanto que en la hipertecosis se ha descrito un patrón autosómico dominante (5).

---

## DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado a la memoria de nuestro colega, compañero y amigo, el Dr. José Ramón Bouchard, quien se ha marchado, un poco antes que nosotros, por el camino que todos debemos recorrer.

El Dr. Bouchard murió pero no pereció, porque murió con amor a la virtud y en la virtud se consagran todos los géneros de la sabiduría.

“Todo aquello que siente, conoce, quiere y tiene la facultad de desarrollarse es celestial y divino, y por esta razón tiene que ser inmortal”

Ciserón.

## REFERENCIAS

- Pardo Palma RA. Síndrome de ovarios poliquísticos. En: Terán Dávila J, Febres Balestrini F, editores. *Endocrinología ginecológica y reproducción humana*. Caracas: Editorial Ateproca; 1995.p.413-459.
- Frankel L. Thecoma and hypertecosis of the ovary. *J Clin Endocrinol* 1943;3:557-559.
- Culiner A, Shippel S. Virilism and theca cell hyperplasia of the ovary: A syndrome. *J Clin Gynaecol Br Emp* 1949;56:439-445.
- Shippel S. The ovarian thecal cell: part IV. The hyperthecosis syndrome. *J Clin Gynaecol Br Emp* 1955;62:321-353.
- Zaitzman de Soffer M, Acosta H, Vegas H. Hipertecosis y virilización en la pubertad: presentación de un caso. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1976;36:347-353.
- Wentz AC, Gutai JP, Jones GS, Migeon CJ. Ovarian hyperthecosis in the adolescent patient. *J Pediatr* 1976;88:488-493.
- Nagamani M, Lingold JC, Gomez LG, Garza JR. Clinical and hormonal studies in hyperthecosis of the ovaries. *Fertil Steril* 1981;36:326-332.
- Nagamani M. Polycystic ovary syndrome variants: hyperthecosis. En: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, editores. *Reproductive endocrinology, surgery, and technology*. Filadelfia: Lippincott-Raven Publishers; 1996.p.1257-1269.
- Braithwaite SS, Erkman-Balis B, Avila TD. Postmenopausal virilization due to ovarian stromal hyperthecosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;46:295-300.
- Van-Heyningen C, MacFarlane IA, Diver MJ, Muronda C, Tuffnell D. Virilization due to ovarian hyperthecosis in a postmenopausal woman. *Gynecol Endocrinol* 1988;2:331-338.
- Goldman JM, Kapadia JL. Virilization in a postmenopausal woman due to ovarian stromal hyperthecosis. *Postgrad Med J* 1991;67:304-306.
- Leedman PJ, Bierre AR, Martin FIR. Virilizing nodular stromal hyperthecosis, diabetes mellitus and insulin resistance in a postmenopausal woman. Case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:1095-1098.
- Matthew JG, Lynch MB, Kyle PR, Raphael SS, Lockhart BP. Unusual ovarian changes (hyperthecosis) in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1959;77:335-347.
- Erkkola R, Seppala P, Klemi PJ. Virilization during pregnancy due to bilateral hyperthecosis. A case report. *Horm Res* 1985;21:83-87.
- Yen SSC. Anovulación crónica causada por trastornos endocrinos periféricos. En: Yen SSC, Jaffe RB, editores. *Endocrinología de la reproducción. Fisiología, fisiopatología y manejo clínico*. 3ª edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A.; 1993.p.603-657.
- Abraham GE, Buster JE. Peripheral and ovarian steroids in ovarian hyperthecosis. *Obstet Gynecol* 1976;47:581-586.
- Nagamani M, Dinh TV, Kelder ME. Hyperinsulinemia in hyperthecosis of the ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:384-389.
- Annos T, Taymor ML. Ovarian pathology associated with insulin resistance and acanthosis nigricans. *Obstet Gynecol* 1981;58:662-664.
- Dunaif A, Hoffman AR, Scully RE, Flier JS, Longcope C, Levy LJ, et al. Clinical, biochemical and ovarian morphologic features in women acanthosis nigricans and masculinization. *Obstet Gynecol* 1985;66:545-552.
- Aiman J, Edman CD, Worley RJ, Vellios F, MacDonald PC. Androgen and estrogen formation in women with ovarian hyperthecosis. *Obstet Gynecol* 1978;51:1-8.
- Judd HL, Scully RE, Herbst AL, Yen SCC, Ingersol FM, Kliman B. Familial hyperthecosis: comparison of endocrinologic and histologic findings with polycystic ovarian disease. *Am J Obstet Gynecol* 1973;117:976-982.
- Farber M, Daoust PR, Rogers J. Hyperthecosis syndrome. *Obstet Gynecol* 1974;44:35-41.
- Katz M, Hamilton SM, Albertyn L, Pimstone BL, Cohen BL, Tiltman AJ. Virilization with diffuse involvement of ovarian androgen secreting cells. *Obstet Gynecol* 1977;50:623-627.
- Erickson FG, Magoffin DA, Dyer AC. The ovarian androgen producing cells: a review of structure/function relationships. *Endocr Rev* 1985;6:371-399.
- Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ. Effects of insulin on steroidogenesis in cultured porcine ovarian theca. *Fertil Steril* 1983;40:237-241.
- Poretsky L, Kalin MF. The gonadotropic function of insulin. *Endocr Rev* 1987;8:132-141.
- Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of human ovarian stroma and theca. *Obstet Gynecol* 1984;64(Suppl):73-80.
- Velázquez E, Arata de Bellabarba G, Mendoza SG. Papel de la insulina y andrógenos sobre la respuesta ovulatoria al citrato de clomifeno en el síndrome de ovarios poliquísticos. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1997;57(1):29-35.