

Actualización en la Etiopatogenia del Síndrome de Stein-Leventhal

Oscar Robert Aguilar*

Gonzalo Ramírez Montero**

Arnoldo Fournier Solano***

INTRODUCCION:

El cuadro clínico y su relación con los cambios histopatológicos fue descrito por Irving Stein y Leventhal en 1935, sin poderse explicar su etiopatogenia, ni el porqué la resección cuneiforme del ovario curaba en muchas ocasiones esta patología. Desde hace treinta años hay reportes en la literatura que tratan de explicar la etiología de este síndrome y sobre todo el porqué de la virilización y del engrosamiento de la albuginea del ovario. Queremos en este pequeño resumen, enfocar los últimos conceptos en relación a los mecanismos de etiopatogenia, y la causa de la controversia en relación a los distintos niveles hormonales encontrados por distintos autores, al dosificar las hormonas que intervienen en el mismo. A manera de ilustración presentaremos un caso clínico.

DEFINICION:

Queremos definir el Síndrome de Stein-Leventhal, como el trastorno en el eje diencéfalo-hipófisis-ovario, responsable de:

- 1) Manifestaciones Clínicas.
- 2) Alteraciones biológicas en la síntesis de los esteroides ováricos.
- 3) Cambios en la histología normal del ovario.

1) *Manifestaciones clínicas:*

Los hallazgos más frecuentes de tipo clínico son:
Esterilidad primaria o secundaria.
Obesidad.
Amenorrea u oligomenorrea.

* Jefe de Clínica Servicio de Ginecología I.M.I.C.

** Asistente del Servicio de Obstetricia I.M. I. C.

*** Residente Gineco-obstetricia H.C.S.S.

Hirsutismo.

Hipo o hipertrofia mamaria y genital.

2) *Alteraciones biológicas en la síntesis de los esteroides ováricos:*

Se han encontrado muy variables datos en la dosificación de estos esteroides, en los niveles de hormonas gonadotróficas y de los 17 ketosteroides como consecuencia, creemos nosotros, del momento evolutivo del síndrome en que han coincidido los diversos autores al abocarse al estudio del mismo, y exponer sus experiencias.

3) *Cambios en la histología normal del ovario:*

- 1) Crecimiento bilateral de ambos ovarios.
- 2) Aumento del número de quistes foliculares.
- 3) Atresia folicular (microquistes).
- 4) Hiperplasia y luteinización de la teca interna.
- 5) Hiperplasia de las células hiliares.
- 6) Hialinización de la albugínea.
- 7) Ausencia de quistes lúteos, pudiéndose encontrar cuerpos albicans atrésicos.

ETIOPATOGENIA:

Por estudios realizados por Goldzieher, Greenblat, Barraclough se cree que la alteración inicial se encuentra a nivel del hipotálamo y posiblemente sea desencadenada por alteraciones en la biosíntesis normal de los esteroides ováricos. Los mecanismos de interrelación neuro-endocrina constituyen un inquietante abismo en la medicina. Situar por lo tanto, estos mecanismos como base para fundamentar la etiología de un síndrome, resulta un terreno especulativo, pues es necesario realizar grandes concesiones teóricas en la búsqueda de una hipótesis de trabajo. Es útil recordar que la mayoría de las experiencias realizadas para la investigación de este síndrome, han sido practicadas en animales y la biología del ovario humano difiere de la de cualquier animal por la influencia de la corteza racional por lo cual no es exacto, hacer conjeturas basadas en las mismas, sino en una observación exhaustiva de los cambios anatomopatológicos en los ovarios humanos. En el ciclo menstrual normal, persiste una interrelación exacta entre las secreciones

de la F.S.H., y la L.H., y los esteroides ováricos; mecanismo dirigido por la *NeuroHormona Hipotalámica denominada Estimulante Gonadotrófica*. En el síndrome que nos ocupa, se altera la biosíntesis de los esteroides ováricos, o la receptibilidad del hipotálamo a los mismos; la alteración en la síntesis de los esteroides es debida al bloqueo en los procesos de aromatización por falta de enzimas (deshidrogenasas) y lo cual da origen a un aumento de los metabolitos intermedios de orden androgénico (11 Desoxi-17 Ketosteroides) lo cual trae consigo la pérdida del equilibrio normal andrógeno-estrógeno que es de 1 a 7, y con esto se interfiere el mecanismo de retroinhibición Hipotálamo-Adenohipófisis desencadenándose un estímulo persistente sobre Adenohipófisis que origina una persistencia de F.S.H., u F.H., sobre ovario dando esto un mayor aumento de catabolitos intermedios de orden androgénico hasta llegar el momento en que las reservas de la adenohipófisis se agotan, pues no tienen oportunidad de almacenar gonadotrofinas.

CAMBIOS OVARICOS POR LA PERSISTENCIA DE F.S.H. Y L. H.

La F.S.H., estimula la granulosa y aparecen los microquistes foliculares. También estimula las células embriológicas del hilio, habiendo hiperplasia de éstas con producción de andrógenos, y éstos, que también son producidos por estímulo de la L.H., al hipertrofiar y luteinizar la teca interna, son los responsables del crecimiento e hialinización de la albugínea por aumento del tejido colágeno.

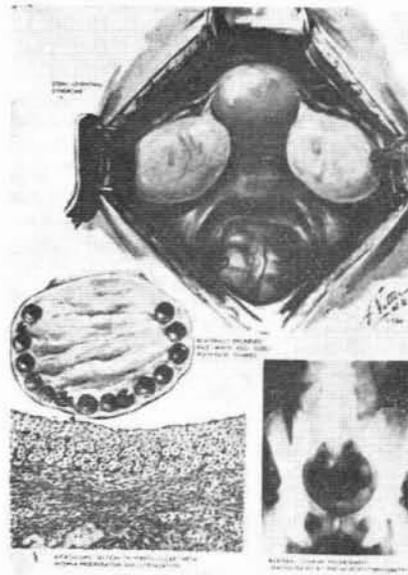


FOTO No. 1—Véase el aumento de tamaño de los ovarios. Los microquistes foliculares con hialinización de la albugínea

La acción persistente de la F.S.H., y la L.H., sobre el ovario, produce consigo un aumento de folículos quísticos atrésicos y luteinización de las células de la teca interna, esta luteinización, junto con la hiperplasia de las células hiliares, es la responsable del aumento de los niveles androgénicos previamente elevados por alteración de la biosíntesis de los esteroides que provocan un aumento de los metabolitos intermedios de orden androgénico. Este incremento del nivel Androgénico produce hialinización de la albugínea a base de tejido colágeno, y determina el hirsutismo.

PRESENTACION DE UN CASO CLINICO.

Paciente: N.M.M. Edad: 30 años. Maestra. Soltera.

Antecedentes Hereditarios: Sin datos de hirsutismo familiar.

Esterilidad primaria en una de sus hermanas.

Antecedentes Personales no Patológicos: Sin particularidades.

Antecedentes Personales Patológicos: Sin particularidades.

Antecedentes Traumáticos y Quirúrgicos: Fractura de tibia durante su niñez.

Antecedentes Ginecológicos:

Menarquia a los 14 años con duración de 8 días, cantidad sin cuantificar. No hubo traumatismo psíquico. Segunda menstruación a los 8 meses con mismos caracteres. A partir de este momento refiere hirsutismo generalizado y períodos de amenorrea de 60 a 90 días con sangrados subsiguientes de 8 a 10 días y dismenorrea franca. Leucorrea abundante pre y post menstrual. Niega relaciones sexuales. Sueños frecuentes. Líbido presente. Orgasmo negativo. A partir de los 17 años recibió medicación hormonal (progesterona) durante 5 años con lo cual corrigió su ciclo menstrual y su cuadro dismenorrico, persistiendo el mismo con ritmo de 60-90, durante el tratamiento. El cuadro recidivó al faltar el estímulo hormonal exógeno por lo cual debe repetirlo en tres ocasiones durante los 13 años de su padecer.

Padecimiento Actual:

Consulta por amenorrea de 90 días, dolor difuso en región anexial bilateral, hipererexcitabilidad, e hirsutismo generalizado.

Exploración por sistemas: S.D.P.

Piel: Cubierta por vello abundante de implantación tipo masculino (mejillas, mentón, tórax, región infraumbilical, pubis y miembros inferiores).

Pelvis: Tipo morfológico-Androide.

Obesidad exógena. Psiquismo lúcido, afebril, normotensa.

Exploración Ginecológica:

Mamas: de tamaño, forma y constitución correspondiente a una mujer adulta. Pezón y areolas cubiertas por vello abundante.

Vulva: S.D.P. clitoris de aspecto, forma y tamaño normales.

Himen: Intacto.

Tacto Rectal: Utero de tamaño normal, consistencia ligeramente aumentada. Ovarios aumentados de tamaño, superficie lisa y consistencia blanda, correspondiendo mayor tamaño al ovario izquierdo. Anexos libres.

Datos de Laboratorio:

Citología vaginal: (seriada) —6 tomas.—, Células de tipo cariopictórico eosinófilas reportadas en todos los frotis, que sugieren una acción estrogénica persistente, sin fase pregestacional.

Dosificación de 17 Ketos-y 17 hidroxí-esteroides: dentro de límites normales.

Glicemia: 94 mg. %

Colesterol: 200 mg. %

P.B.I.: 5.8 mcg. %

Hemograma completo: Dentro de límites normales.

Ginecografía: Se muestra en Fotografía.

Diagnóstico: Síndrome de Stein Leventhal.

Tratamiento: Resección cuneiforme de ambos ovarios.

Datos microscópicos durante la intervención: Ovarios aumentados de tamaño, de coloración blanco nacarado (se muestran) Suprarrenales: S.D.P.

Evolución Post Operatoria:

Sangrado abundante durante 4 días, con características de menstruación, al tercer día de su intervención. Dismenorrea ausente.

ESTUDIO HISTOLOGICO DE LA "CUÑA":

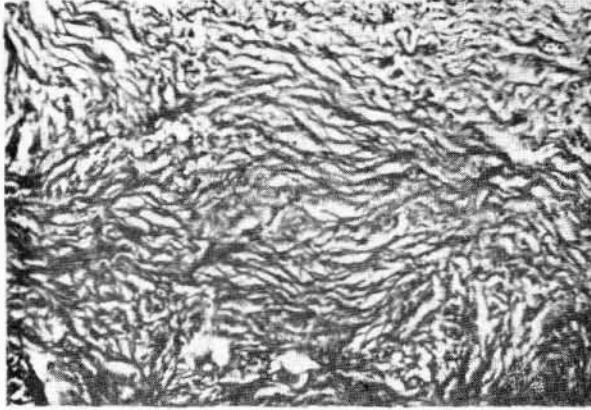


FOTO 2
Hialinización y engrosamiento de la túnica albugínea, más folículos quísticos (corresponde al corte de la pared de un quiste).

FOTO 3:
Hiperplasia e hiper-
cromía de la teca in-
terna.

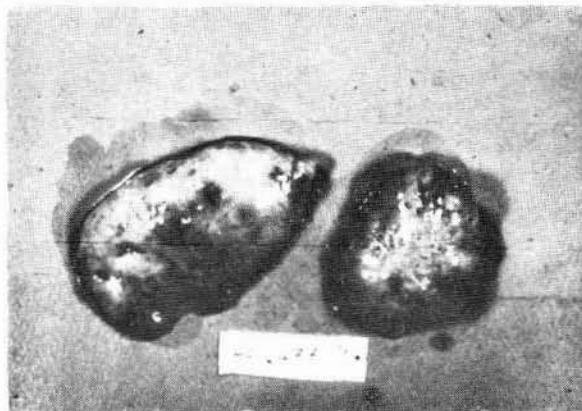
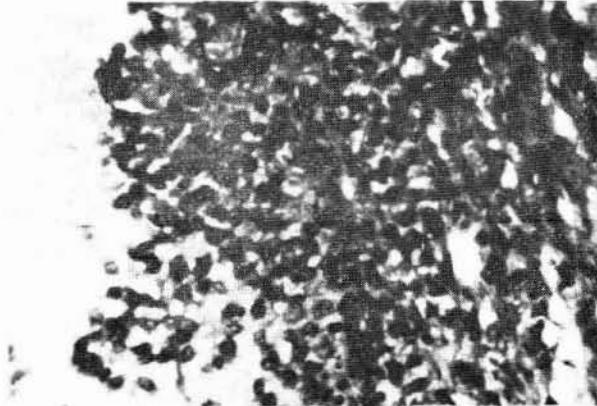
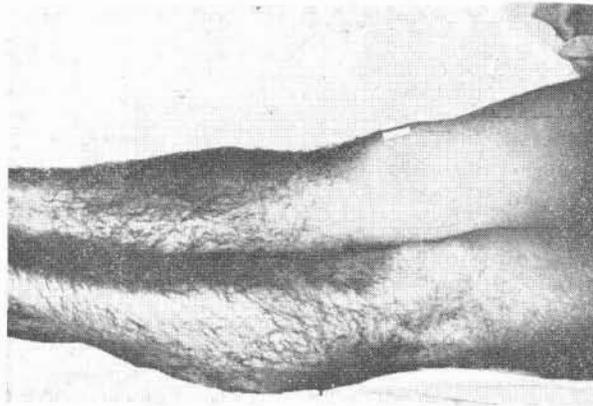


FOTO 4:
Cuñas reseccadas.



FOTO 5:
Fotografía del caso
clínico.

FOTO 6:
Fotografía del caso
clínico.



CONCLUSIONES:

Después de revisar la literatura actual en relación a la etiopatogenia de este síndrome, creemos que se han aportado datos muy valiosos en los últimos cinco años basados en un mejor conocimiento de la filosofía del Eje Hipotálamo-Hipófiso-Ovárico, adelantos llevados a cabo por la introducción del estudio de los esteroides "marcados", con lo cual, por medio de radioactividad, podemos determinar su concentración. También ha contribuido notablemente el estudio del ovario mediante el microscopio electrónico (estructuras íntimas). Pero a pesar de los adelantos anotados, quedan varias incógnitas por resolver en el difícil mecanismo de la filosofía del Eje (Diencefalo-Hipófiso-Ovárico) entre las cuales, creemos existen algunas ya aclaradas:

- 1) La alteración para el inicio de los cambios histopatológicos y biológicos de este síndrome, se encuentra en dos lugares a saber: a) En los núcleos hipotalámicos los cuales no responden correctamente al estímulo o inhibición de los esteroides ováricos en su mecanismo de retroalimentación.

2) En la alteración de la síntesis de los esteroides ováricos por deficiencias enzimáticas, principalmente en los procesos de aromatización, lo cual sería responsable del desequilibrio de la relación Estrógenos-Andrógenos, que normalmente es de 1 a 7.

3) Con lo dicho en los párrafos anteriores se puede concluir cuál es el mecanismo en la producción de este síndrome y del porqué existen trastornos de los caracteres sexuales secundarios de tipo masculinizante (Hirsutismo).

4) Creemos que la discrepancia existente en las dosificaciones hormonales, tanto de gonadotrofinas y 17 ketosteroides, como los signos clínicos que les acompañan, se deban a que ese síndrome tiene varias etapas evolutivas a saber:

a) *Primera etapa:*

Caracterizada por aumento en la excreción de F.S.H., y L.H., con niveles estrogénicos normales y ligero aumento en la excreción de 17 ketosteroides. Asimismo, un aumento considerable de metabolitos de origen androgénicos (intermedios) 11-desoxi-17 ketosteroides, lo cual se manifiesta clínicamente por hirsutismo y obesidad poco marcados, mamas en ocasiones hipertróficas o de tamaño normal, acompañados a su vez con el hallazgo histológico de endometrios activos en ocasiones hiperplásicos, y es posiblemente durante esta fase del síndrome que nos ocupa, en que se ha encontrado el mismo asociado con carcinoma de mama y endometrio.

b) *Segunda Etapa:*

Estaría caracterizada la misma desde el punto de vista de laboratorio, por disminución en los niveles de gonadotrofinas y estrógenos y aumento de catabolitos androgénicos, debido posiblemente al agotamiento de la adenohipófisis por la persistencia del estímulo neutro-hormonal del hipotálamo, lo cual se manifiesta clínicamente por disminución de los caracteres sexuales secundarios (hipoestrogenismo), atrofia mamaria, hirsutismo y obesidad marcadas e histológicamente, por una trofia endometrial y del epitelio vaginal.

Síntesis:

La primera etapa se caracteriza por un nivel estrogénico persistente, y la segunda etapa por un hipoestrogenismo.

Resección cuneiforme del ovario:

Creemos en el beneficio del tratamiento quirúrgico, si el mismo se practica durante la primera etapa del síndrome debido a que un bloqueo temporal quirúrgico en la producción de esteroides ováricos,

interfiere el mecanismo de retroalimentación positiva de la hipófisis, y ésta recupera y acumula ganadotrofinas en lugar de irias perdiendo con la misma velocidad que las produce. Si se lograra un acumulo suficiente de ganadotrofinas en la hipófisis por bloqueo del círculo vicioso a tal grado de que el centro hipotalámico de los ciclos se recupere, y a su vez el ovario pueda reconstituir sus sistemas enzimáticos, puede establecerse una función rítmica que persista.

RESUMEN

- 1) Se presenta una revisión actualizada en relación a la etiopatogenia del síndrome de STEIN-LEVENTHAL.
- 2) Se ilustra el trabajo con un caso clínico tratado quirúrgicamente.
- 3) Se hace énfasis en la importancia de que en el síndrome de Stein-Leventhal, exista una secuencia evolutiva en sus síntomas, signos clínicos y datos de laboratorio, que expliquen el por qué de la gran divergencia de criterios expresados por distintos autores para valorar estos casos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—CASTELAZO A.: Ultimos adelantos en la Biología del ovario. R. Ginec. y Obst. Mexicana. Julio 1965.
 - 2.—GOLDZIEHER, J. W. y AXELROD, L. R.: Clinical and Biochemical Features of the Polycystic Ovary. *Fertil. & Steril.*, 15:631., 1963.
 - 3.—KEETTEL, W. C., BREDBURY, J. T. y STODDARD, F. J.: Observations on the polycystic ovary Syndrome. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 73:954, 1957.
 - 4.—LEVENTHAL, M. C.: Functional and morphologic studies of the ovaries and suprarenal glands in the Stein-Leventhal Syndrome. *Am. J. Obst. & Gynec.* 84: 154, 1962.
 - 5.—PERLOFF, W. H., CHANNICK, B. J., HADD, H. E. y NODINE, J. H.: The Stein-Leventhal ovary: a manifestation of hyperadrecorticism. *Fert. Steril.*, 9:247, 1958.
 - 6.—SMITH, O. W. y RYAN, K. J.: Estrogen in the Human ovary. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 84:141, 1962.
 - 7.—WEISZ, J. and C. W. LLOYD: Estrogen and Androgen Production in vitro from 7-H-Progesterone by Normal and Polycystic Rat. Ovaries. *Endocrinology*. Oct. 1965. Vol. 77. N° 4.
-