

## Agregación familiar de causa genética en familiares de primer grado de mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos

### Familial clustering of genetic origin in first-degree relatives of women with polycystic ovary syndrome

Dra. Gisel Ovies Carballo,<sup>I</sup> Dra. Irelys Sardiñas Díaz,<sup>I</sup> MSc. Gilda Monteagudo Peña,<sup>I</sup> MSc. Alicia Martínez de Santelices Cuervo,<sup>II</sup> Dr. Roberto Lardoext Ferrer<sup>II</sup>

<sup>I</sup>Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

<sup>II</sup>Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

**Introducción:** la existencia de manifestaciones del síndrome de ovarios poliquísticos en familiares de primer grado de pacientes con ese síndrome, ha permitido sospechar la participación de un componente genético en su patogénesis.

**Objetivos:** identificar características clínicas del síndrome de ovarios poliquísticos en familiares de primer grado de mujeres con ese síndrome, e identificar si existe agregación familiar para el síndrome de ovarios poliquísticos.

**Métodos:** se realizó un estudio descriptivo transversal, en 28 mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos y 28 mujeres sin él, todas entre 18 y 49 años. Se les realizó un interrogatorio, examen físico, así como un árbol genealógico detallado buscando familiares de primer grado con estigmas del síndrome. Se calcularon las estadísticas descriptivas de todas las variables. Se realizó un estudio de agregación familiar general, y luego particular de casos y controles. Se calculó el OR con un 95 % de intervalo de confianza, como estadígrafo que mide la magnitud de asociación, y se estimó el riesgo de padecer la enfermedad si existía el antecedente familiar. En todos los casos se consideró un nivel de significación de  $p < 0,05$ .

**Resultados:** 19 de los familiares de primer grado de las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos tuvieron hirsutismo, y solo 3 de los controles ( $p = 0,00$ ); en el caso de las alteraciones menstruales, 16 de los familiares de primer grado de parentesco de los casos, manifestó este trastorno, y en los controles fueron

solamente 7 ( $p= 0,04$ ). La calvicie de aparición en edades tempranas está presente en 16 de los hombres con parentesco de primera línea filial de las mujeres afectadas, y solo 3 se observaron en los controles ( $p= 0,03$ ). De los 48 familiares de primer grado estudiados de las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos, el 37,50 % tenían criterios del síndrome. En el estudio de agregación familiar se estimó una posibilidad de 14,27 veces mayor de padecer la enfermedad, si se es familiar de un paciente afectado.

**Conclusiones:** los estigmas de síndrome de ovarios poliquísticos y el mismo como tal son frecuentes en los familiares de primer grado de mujeres con él, y se demostró que existe agregación familiar.

**Palabras clave:** síndrome de ovarios poliquísticos, genética, agregación familiar.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** manifestations of polycystic ovary syndrome in first-degree relatives of patients suffering this disorder have allowed suspecting the involvement of a genetic component in its pathogenesis.

**Objectives:** to identify the clinical characteristics of the polycystic ovary syndrome in the first-degree relatives of women with this syndrome and to detect the familial clustering for the polycystic ovary syndrome.

**Methods:** cross-sectional and descriptive study of 28 females with polycystic ovary syndrome and 28 syndrome-free females aged 18 to 49 years-old. They were questioned and physically examined, and a detailed family tree was created to look for first-degree relatives with the syndrome stigma. Summary statistics for all variables were estimated. A general familial clustering study in addition to a case and control study were performed. The 95 % CI odds ratio was estimated as a statistic that measures the range of association. The risk of suffering the disease in case of familial background was also assessed. The level of significance was  $p < 0.05$  in every case.

**Results:** nineteen of the first-degree relatives of women with the polycystic ovary syndrome had hirsutism and just three of the controls ( $p= 0.00$ ). Regarding the menstrual alterations, this disorder manifested itself in 16 of the first degree relatives and in 7 of the controls ( $p= 0.04$ ). Baldness appears at early ages in 16 of first-degree male relatives and only 3 were found in the controls ( $p= 0.03$ ). Of 48 studied first-degree relatives of women with polycystic ovary syndrome, 37.50 % met the syndrome criteria. The familial clustering study estimated that the relative of a patient is 14.27 more likely to suffer the disease.

**Conclusions:** polycystic ovary syndrome stigmas and the syndrome as such are frequent in the first-degree relatives of women suffering this disorder and it was proved that familial clustering does exist.

**Keywords:** polycystic ovary syndrome, genetics, familial clustering.

---

## INTRODUCCIÓN

Desde la primera descripción en 1935 del síndrome de Stein y Leventhal — posteriormente llamado síndrome de ovarios poliquísticos (SOP)— mucho se ha investigado sobre el tema, principalmente en lo concerniente a sus mecanismos patogénicos y criterios diagnósticos,<sup>1</sup> y no es hasta 1990 que el *National Institute of Child Health and Human Development* propuso una forma de enunciar el SOP.<sup>2</sup>

Este síndrome constituye el trastorno endocrinológico que más afecta la esfera reproductiva durante el periodo fértil de la mujer.<sup>3,4</sup> Sus causas se desconocen con exactitud, pero la mayoría de los expertos coinciden en plantear que es un síndrome de origen multifactorial, en el que intervienen factores genéticos y ambientales, los cuales se conocen solo parcialmente, y por ello, se requiere de una intensa investigación para determinar qué elementos causales están contribuyendo a la aparición de este cuadro clínico.

La existencia de manifestaciones del síndrome en familiares de primer grado de pacientes con SOP, ha permitido sospechar un factor hereditario mediante mutación o sobre expresión de uno o más genes.<sup>5</sup>

El primer estudio genético en SOP se realizó en 1968, por *Cooper* y otros,<sup>6</sup> que incluyó 18 pacientes con síndrome de Stein-Leventhal, y observaron mayor frecuencia de oligomenorrea, hirsutismo y aumento de volumen de los ovarios en las hermanas de los casos afectados, que en las hermanas de los controles. Tres años después, *Givens* y otros<sup>7</sup> publican un primer reporte, en el que se describe en 2 familias, mujeres de varias generaciones con hirsutismo y ovarios aumentados de volumen. Luego, en 1975 *Wilroy* y otros<sup>8</sup> realizaron un estudio en mujeres con diagnóstico de SOP, e informan que el 47 % de las hijas tenían similares características clínicas, y dentro de la descendencia masculina, el 89 % de hijos presentaron un índice de hormona luteinizante/hormona folículo estimulante (LH/FSH) mayor de 2, lo cual también se ha descrito en el SOP.

Otros autores<sup>9</sup> informan que el 87 % de las hermanas de las mujeres con SOP estudiadas, tienen imagen ultrasonográfica de ovarios poliquísticos y/o niveles elevados de andrógenos, así como el 67 % de las madres. Sin embargo, el estudio de *Lunde* y otros<sup>10</sup> solo reporta de 6 a 15 % de familiares de primer grado afectados. Por su parte, *Legro* y otros<sup>11</sup> estudiaron 80 mujeres con SOP, y encontraron que en el 45 % las hermanas presentaban signos de hiperandrogenismo.

Años más tarde, *Kahsar-Miller* y otros<sup>12</sup> estudiaron la prevalencia de SOP en familiares de primer grado de mujeres con este síndrome, y encontraron en el 61 % de las familiares de primer grado de las mujeres imágenes por ultrasonido compatibles con ovarios poliquísticos, y en el 22 % de los familiares masculinos de primer grado, calvicie de aparición antes de los 30 años. Sin embargo, otros autores<sup>13</sup> informan por cientos más altos de pacientes afectadas de SOP que tienen familiares de primer grado con oligomenorrea, hirsutismo o niveles de testosterona elevada.

Sobre la base de estos hallazgos, en los últimos años, se han publicado varios estudios<sup>14-21</sup> que han identificado genes candidatos involucrados en los diferentes procesos patogénicos del SOP, y confirman aún más la participación de factores genéticos en la etiología de este síndrome.

De todo lo anterior se deduce, a pesar de la falta de uniformidad en los criterios diagnósticos utilizados, a la variabilidad en las poblaciones estudiadas, y a que los estudios disponibles —en su mayoría— han sido realizados varios años atrás, la existencia de una base genética en la patogenia de esta entidad, de ahí la motivación para realizar este estudio, con los objetivos de identificar características clínicas del SOP en familiares de mujeres con este síndrome, y determinar si existe agregación familiar para el SOP.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal, que incluyó 28 mujeres con SOP según los criterios de Rotterdam,<sup>2</sup> provenientes de las consultas de reproducción del Instituto Nacional de Endocrinología, y 28 mujeres sin SOP provenientes del área de salud de Plaza de la Revolución, todas entre 18 y 49 años. Se les realizó un árbol genealógico detallado con al menos 3 generaciones buscando familiares de primer grado con estigmas de SOP, los cuales fueron estudiados para su confirmación o buscar signos aislados del mismo. Se consideraron, para el diagnóstico de SOP, los mismos criterios de Rotterdam.<sup>2</sup> A los familiares estudiados se les realizó ultrasonido ginecológico transvaginal buscando imagen sugestiva de ovarios poliquísticos, interrogatorio que incluyó antecedentes patológicos personales (APP), antecedentes patológicos familiares (APF), menarquía, fórmula menstrual, historia obstétrica, examen físico general (peso, talla y tensión arterial), índice de hirsutismo, búsqueda de acné y acantosis nigricans. Se calcularon las estadísticas descriptivas de todas las variables, en cada uno de los grupos: media, desviación estándar, frecuencias y proporciones (expresadas en %). Para la comparación de las medias se usó la prueba de students (o su análogo no paramétrico), y para la comparación de proporciones, la prueba de chi cuadrado, o prueba exacta de Fisher.

Se realizó un estudio de agregación familiar general, y luego particular de casos y controles. Se realizaron tablas de contingencia con los familiares de primer grado afectados o no por SOP, como primer paso para identificar la contribución de la participación genética en la entidad. Se calculó el OR con un 95 % de intervalo de confianza como estadígrafo que mide la magnitud de asociación, y se estimó el riesgo de padecer la enfermedad si existiera el antecedente familiar. Los cálculos se realizaron con el paquete estadístico SPSS, y en todos los casos se consideró un nivel de significación de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

En el análisis de los resultados primero se tuvieron en cuenta los familiares que tenían alguna de las manifestaciones características del síndrome de forma aislada, por considerarse este dato de valor clínico, y luego se buscaron los que realmente cumplían los criterios para diagnóstico de SOP.

La [tabla 1](#) muestra la frecuencia de casos y controles con antecedentes de familiares de primer grado con trastornos que se presentan frecuentemente en el SOP, y se aprecia que el 50,0 % de los casos tenía algún familiar de primera línea con hirsutismo, mientras que solo el 4,17 % de los controles tenían este antecedente, resultado que fue estadísticamente significativo ( $p = 0,00$ ).

En cuanto a los trastornos menstruales, 12 casos (42,85 %) presentaron familiares de primer grado con el referido antecedente, mientras que en los controles, solo 4 (16,67 %) manifestaron tener algún familiar con esta alteración. La alopecia masculina de aparición temprana se presentó en familiares de primer grado en 9 casos (32,14 %), y solo en 2 de los controles (8,33 %).

**Tabla 1.** Distribución de los casos y controles con familiares de primer grado que presentan manifestaciones clínicas del síndrome de ovarios poliquísticos (SOP)

| Manifestación clínica  | Casos con familiar de primer grado afectados (n= 28) |       | Controles con familiares de primer grado afectados (n= 28) |       | p*   |
|------------------------|------------------------------------------------------|-------|------------------------------------------------------------|-------|------|
|                        | N                                                    | %     | N                                                          | %     |      |
| Hirsutismo             | 14                                                   | 50,0  | 1                                                          | 4,17  | 0,00 |
| Trastornos menstruales | 12                                                   | 42,85 | 4                                                          | 16,67 | 0,15 |
| Infertilidad           | 3                                                    | 10,71 | 1                                                          | 4,17  | 0,36 |
| Alopecia masculina     | 9                                                    | 32,14 | 2                                                          | 8,33  | 0,11 |

\*Prueba de chi cuadrado.

En el análisis del total de familiares de primer grado que presentó hirsutismo, trastorno menstrual, infertilidad o calvicie temprana en varones, tanto de los casos como controles ([tabla 2](#)), se obtuvo que 19 de los familiares de primer grado de las mujeres con SOP tuvieron hirsutismo, y solo 3 de los controles, lo que fue altamente significativo ( $p= 0,00$ ); en el caso de las alteraciones menstruales 16 de los familiares de primer grado de parentesco de los casos, manifestó este trastorno, mientras en los controles fueron solamente 7, con una significación estadística de 0,04. El antecedente de infertilidad se encontró en 11 de todos los familiares de primer grado de los casos, y en 6 de los controles. La calvicie de aparición en edades tempranas está presente en 16 de los hombres con parentesco de primera línea filial de las mujeres afectadas, y solo 3 se observaron en los controles ( $p= 0,00$ ).

Teniendo en cuenta las posibles categorías clínicas y ultrasonografías a obtener, en los familiares de primer grado estudiados de las pacientes con SOP ([tabla 3](#)), el 14,58 % solo tenía evidencia de hiperandrogenismo, igual porcentaje tenían oligomenorrea, y solo el 4,17 % tuvo exclusivamente morfología ovárica sugestiva de SOP. A su vez, el 20,83 % tenía hiperandrogenismo más oligomenorrea, el 8,33 % presentó tanto hiperandrogenismo, oligomenorrea como morfología ovárica del SOP, y el 4,17 % hiperandrogenismo y morfología ovárica sugestiva de SOP, así como igual proporción tuvo oligomenorrea y alteraciones ultrasonográficas del síndrome en cuestión. De los 48 familiares de primer grado estudiados, 18 (37,50 %) tenían criterios de SOP.

**Tabla 2.** Total de familiares de primer grado de los casos y los controles con manifestaciones clínicas de síndrome de ovarios poliquísticos (SOP)

| Manifestaciones clínicas | Familiares de primer grado de casos | Familiares de primer grado de controles | p*   |
|--------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------|------|
| Hirsutismo               | 19                                  | 3                                       | 0,00 |
| Trastornos menstruales   | 16                                  | 7                                       | 0,04 |
| Infertilidad             | 11                                  | 6                                       | 0,21 |
| Alopecia masculina       | 16                                  | 3                                       | 0,00 |

\*Prueba de chi cuadrado.

**Tabla 3.** Categorías clínicas y ultrasonográficas en los familiares de primer grado estudiados de las pacientes con el síndrome de ovarios poliquísticos (SOP)

|                       | Categorías clínicas y ultrasonográficas                 | No. | %     |
|-----------------------|---------------------------------------------------------|-----|-------|
| Alteraciones aisladas | Hiperandrogenismo                                       | 7   | 14,58 |
|                       | Oligomenorrea                                           | 7   | 14,58 |
|                       | Morfología ovárica sugestiva de SOP                     | 2   | 4,17  |
| SOP                   | Hiperandrogenismo y oligomenorrea                       | 10  | 20,83 |
|                       | Hiperandrogenismo y morfología ovárica sugestiva de SOP | 2   | 4,17  |
|                       | Oligomenorrea y morfología ovárica                      | 2   | 4,17  |
|                       | Hiperandrogenismo, oligomenorrea y morfología ovárica   | 4   | 8,33  |
| No alteraciones       | Ningún síntoma ni signo                                 | 14  | 29,17 |
| Total                 |                                                         | 48  | 100   |

La [tabla 4](#) describe la cantidad de casos y controles con familiares de primer grado que presentan diagnóstico del SOP, y se aprecia que el 42,86 % de los casos tenían un familiar de primer grado con el síndrome, mientras que solo 1 control (4,17 %) tuvo 1 familiar con diagnóstico de esta entidad, lo cual fue estadísticamente significativo ( $p= 0,03$ ). Además, se observó que existe una posibilidad 17,25 veces mayor de tener un familiar de primer grado afectado si se tiene un SOP, que si no se tiene ese antecedente.

En cuanto al estudio de agregación familiar de todos los familiares de primer grado, determinados mediante el árbol genealógico ([tabla 5](#)), se observó que 18 familiares de primer grado de los casos tenían la enfermedad, y solo 1 familiar de primer grado de los controles, lo cual es estadísticamente significativo ( $p= 0,00$ ), con una posibilidad de 14,27 veces mayor de padecer la enfermedad si se es familiar de un paciente afectado.

**Tabla 4.** Distribución de los casos y los controles, según la presencia de familiares de primer grado afectados con el síndrome de ovarios poliquísticos (SOP)

|                                                          | Casos |        | Controles |        | Total |        |
|----------------------------------------------------------|-------|--------|-----------|--------|-------|--------|
|                                                          | No.   | %      | No.       | %      | No.   | %      |
| Con antecedentes de familiares de primer grado afectados | 12    | 42,86  | 1         | 4,17   | 13    | 25,00  |
| Sin antecedentes de familiares de primer grado           | 16    | 57,14  | 23        | 95,83  | 39    | 75,00  |
| Total                                                    | 28    | 100,00 | 24        | 100,00 | 52    | 100,00 |

Prueba exacta de Fisher  $p= 0,03$ , OR= 17,2.

**Tabla 5.** Estudio de agregación familiar del síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) en familiares de primer grado en casos y controles, según genealogía

|             | Familiares de primer grado afectados de los casos |        | Familiares de primer grado afectados de los controles |        | Total |        |
|-------------|---------------------------------------------------|--------|-------------------------------------------------------|--------|-------|--------|
|             | No.                                               | %      | No.                                                   | %      | No.   | %      |
| Enfermos    | 18                                                | 32,72  | 1                                                     | 2,94   | 19    | 21,35  |
| No enfermos | 37                                                | 67,28  | 33                                                    | 97,06  | 70    | 78,65  |
| Total       | 55                                                | 100,00 | 34                                                    | 100,00 | 89    | 100,00 |

Prueba exacta de Fisher  $p= 0,00$ , OR= 14,27.

La tabla 6 especifica la agregación familiar solamente en las hermanas, tanto de casos como de controles, y se observó que hubo 9 casos (32,14 %) con hermanas que presentaban el síndrome, mientras que en los controles solo 1 tuvo una hermana enferma (4,17 %), resultando altamente significativo ( $p= 0,00$ ), con un OR= 10,89.

**Tabla 6.** Estudio de agregación familiar del síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) en casos y controles con hermanas afectadas, según genealogía

|             | Casos con hermanas afectadas |        | Controles con hermanas afectadas |        | Total |        |
|-------------|------------------------------|--------|----------------------------------|--------|-------|--------|
|             | No.                          | %      | No.                              | %      | No.   | %      |
| Enfermas    | 9                            | 32,14  | 1                                | 4,17   | 10    | 19,23  |
| No enfermas | 19                           | 67,86  | 23                               | 95,83  | 42    | 80,77  |
| Total       | 28                           | 100,00 | 24                               | 100,00 | 52    | 100,00 |

Prueba exacta de Fisher  $p= 0,00$ , OR= 10,89.

## DISCUSIÓN

Es bien conocido que los trastornos menstruales como manifestación clínica de oligoovulación y el hirsutismo como expresión de hiperandrogenismo, son frecuentes en las mujeres con SOP, y constituyen criterios diagnósticos del síndrome,<sup>4</sup> pero todo parece indicar que estos no solo son frecuentes en las mujeres que padecen el síndrome, sino que también en sus familiares, en lo cual se confirma por el elevado por ciento de estas mujeres que refirieron, en nuestro estudio, tener familiares afectados de algún trastorno relacionado con la esfera reproductiva, si se compara con aquellas sin diagnóstico del síndrome.

El hirsutismo estuvo presente en familiares de la mitad de las mujeres con SOP, muy superior a lo ocurrido con los familiares de las mujeres sin SOP, lo cual coincide con los resultados de varios reportes de *Givens* y otros.<sup>7,13,22</sup> Por su parte, *Ferriman* y otros<sup>15</sup> estudiaron 381 pacientes con SOP y 179 controles, y encontraron una diferencia significativa entre ambos grupos en lo referente a la presencia de hirsutismo en los familiares de primer grado de las primeras.

Las alteraciones en el sangrado menstrual en miembros de la familia de mujeres con SOP, también tienen una elevada frecuencia, lo cual coincide con los resultados de investigación de otros autores.<sup>6,7,13,22</sup> Ya desde 1968, *Cooper* y otros<sup>6</sup> estudiaron 18 pacientes con el entonces llamado síndrome de Stein-Levanthal, y observaron una elevada frecuencia de hermanas con oligomenorrea. Posteriormente, *Givens* y otros<sup>7,13,22</sup> publicaron varios estudios en series de familiares de primer grado de pacientes con diagnóstico de SOP, y encontraron alta frecuencia de alteraciones menstruales entre estos, similar a lo reportado por *Ferriman* y otros.<sup>23</sup>

En fecha reciente se publicó un reporte de casos de 2 pacientes con SOP, cuyas hermanas, madres y abuelas presentaron oligomenorrea.<sup>24</sup>

Si bien no hubo diferencias significativas en relación con el por ciento de mujeres con y sin SOP que refirieron antecedentes en la familia de infertilidad, sí hubo mayor número de las primeras con dicho antecedente, y es importante señalar que este aspecto es difícil de evaluar, ya que se hace imposible comprobar que se trate realmente de una infertilidad anovuladora solo por el interrogatorio, pero es un dato que no se debe despreciar, y más aún si se vincula con el antecedente de trastorno menstrual, que sí orienta más a una disfunción ovulatoria.

Resulta llamativa la alta frecuencia de calvicie temprana en familiares hombres de las pacientes con SOP estudiadas, resultado que no sorprende, a la luz de diferentes investigaciones realizadas por otros autores.<sup>6,9,12,25,26</sup> *Lunde* y otros<sup>10</sup> estudiaron 132 mujeres con SOP y 71 controles, en los cuales se encontró que el 19,7 % de los familiares hombres de las mujeres afectadas tenían este antecedente, en contraste con solo el 6,5 % de los controles, lo cual ha llevado a plantear que esta pudiera ser la expresión masculina del síndrome.

En cuanto a la frecuencia de aparición del síndrome como tal en los familiares estudiados, esta no fue nada despreciable, y concuerda con los resultados de otros investigadores. *Kahsar* y otros<sup>12</sup> estudiaron 93 pacientes con SOP, y el 24 % de sus madres y el 32 % de sus hermanas presentaron también la enfermedad. *Legro* y otros<sup>10</sup> encontraron que el 22 % de las hermanas de pacientes con SOP padecen la entidad referida, sin embargo otros autores, como *Lunde* y otros,<sup>11</sup> han encontrado frecuencias superiores. Por su parte, *Hague* y otros<sup>27</sup> encontraron que de 52 hermanas de mujeres con SOP, 45 (87 %) tenían el síndrome, y el 67 % en las madres.

Los estudios realizados en hijas de mujeres afectadas con la entidad que nos ocupa, son extremadamente escasos, lo cual guarda relación con la frecuencia de infertilidad de estas pacientes, que es de alrededor de un 75 %,<sup>4</sup> sin embargo *Wilroy*<sup>8</sup> publicó una investigación en la que plantea que el 47 % de las hijas de las mujeres estudiadas por él, tenían clínica compatible con el diagnóstico de SOP.

Cuando se realizó el análisis de agregación familiar, nuestros resultados demostraron y apoyaron que en el SOP, el porcentaje de familiares afectados — independientemente de su grado de parentesco— es mayor en mujeres con el síndrome, lo que permite inferir la participación del componente genético en la aparición de la enfermedad, y que es muy probable que en las familias de los individuos enfermos se estén segregando genes que predispongan su desarrollo. El hecho de que la mayor aparición de afectados se encuentre entre los familiares de primer grado, permite inferir, que mientras mayor sea la proporción de genes a compartir, mayor será la probabilidad a desarrollar la enfermedad.

Desde que en 1968, *Cooper* y otros<sup>6</sup> realizaron el primer estudio en familias de pacientes con SOP, y propusieron un modo de herencia autosómico dominante con penetrancia reducida, varios han sido los autores<sup>7,10,23,27</sup> que han propuesto diferentes modos de herencia, tal es el caso de *Ferriman* y otros,<sup>15</sup> que proponen un patrón de herencia ligada al cromosoma X, al igual que *Govind* y otros,<sup>9</sup> aunque este último también propone la posibilidad de una herencia autosómica dominante; sin embargo, los autores opinan que en este caso no se debe limitar a un clásico patrón mendeliano, y somos del criterio de que se deba a una herencia multifactorial, en la que existe la participación de múltiples genes con efecto aditivo

y con influencia de factores ambientales, o incluso, podría plantearse que estemos ante un modo de herencia influida por el sexo, dada las diferencias endocrinas entre ambos sexos, y a la posibilidad de existir un fenotipo masculino para el síndrome.

En resumen, a pesar de que los estudios en este sentido son nulos en nuestro medio y escasos a nivel internacional —y que por demás, no tienen la metodología adecuada para medir agregación familiar, además de haber sido realizados hace varios años— no por esto dejan de tener valor y haber abierto el camino para profundizar en los aspectos genéticos y de herencia de esta entidad, tan frecuente y controversial. Por su parte, nuestros resultados confirman la existencia de un componente genético en la patogénesis de este síndrome, abre el camino para futuras investigaciones en este campo en nuestro ámbito, y permite recomendar lo importante de estudiar a la familia de estas pacientes para su diagnóstico temprano y prevenir futuras complicaciones.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice. Bulletin 41 on polycystic ovary syndrome can be found at *Obstet Gynecol.* 1990;100:1389-91.
2. ESHRE/ASRM-Sponsored Pcwg. Consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) 2004 Rotterdam. *Hum Reprod.* 2004;19:41-7.
3. Ovies CG, Verdeja VOL, Zamora RH. Frecuencia y características clínicas, hormonales y ultrasonográficas sugestivas de síndrome de ovarios poliquísticos en un grupo de mujeres con síndrome metabólico. *Rev Cubana Endocrinol.* 2008;19:20-4.
4. Acosta C. Patrón hormonal de mujeres con diagnóstico clínico y ecográfico del síndrome de ovarios poliquísticos. *Rev Cubana Endocrinol.* 2004;15:13-7.
5. Jerome FS III. Some New Thoughts on the Pathophysiology and Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2003;997 (Women's Health and Disease: Gynecologic and Reproductive Issues):42-8.
6. Cooper HE, Spellacy WN, Prem KA, Cohen WD. Hereditary factors in the Stein-Leventhal syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1968;100:371-87.
7. Givens JR. Ovarian hyperthecosis. *N Engl J Med.* 1971;285:691-4.
8. Wilroy RS Jr., Givens JR, Wiser WL, Coleman SA, Andersen RN, Summitt RL. Hyperthecosis: an inheritable form of polycystic ovarian disease. *Birth Defects Orig Artic.* 1975;11:81-5.
9. Govind A OM, Clayton RN. Polycystic Ovaries are Inherited as an Autosomal Dominant Trait: Analysis of 29 Polycystic Ovary Syndrome and 10 Control Families. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:38-43.
10. Lunde O, Magnus P, Sandvik L, Hoglo S. Familial clustering in the polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Obstet Invest.* 1989;28:23-30.

11. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF 3<sup>rd</sup>, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Nat Acad Sci USA*. 1998;95:14956-60.
12. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril*. 2001;75:53-8.
13. Givens J. Familial polycystic ovarian hyperthecosis: a study of two families. *Am J Obstet Gynecol*. 1971;11:959-72.
14. Pérez MS, Cerrone GE, Benencia H, Márquez N, De Piano E, Frechtel G. Polimorfismos en los genes CYP11  $\alpha$  y CYP17  $\gamma$  etiología del hiperandrogenismo en pacientes con poliquistosis ovárica. *Medicina*. 2008;68:129-34.
15. Unsal T, Konac E, Yesilkaya E, Yilmaz A, Bideci A, Ilke H, et al. Genetic polymorphisms of FSHR, CYP17, CYP11A, CAPN10, INSR, SERPINE1 genes in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *J Assist Reprod Genet*. 2009;26:205-16.
16. Mukherjee S, Maitra A. Molecular & genetic factors contributing to insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Indian J Med Res*. 2010;131:743-60.
17. Mukherjee S, Shaikh N, Khavale S, Shinde G, Meherji P, Shah N. Genetic variation in exon 17 of INSR is associated with insulin resistance and hyperandrogenemia among lean Indian women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2009;160:855-62.
18. Yilmaz M, Yurtcu E, Demirci H, Ergun MA, Ersoy R, Karakoc A, et al. Calpain 10 gene single-nucleotide 44 polymorphism may have an influence on clinical and metabolic features in patients with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2009;32:13-7.
19. Gu BH, Baek KH. Pro12Ala and His447His polymorphisms of PPAR-gamma are associated with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed*. 2009;18:644-50.
20. Baba T, Endo T, Sata F, Nagasawa K, Honnma H, Kitajima Y, et al. The contributions of resistin and adiponectin gene single nucleotide polymorphisms to the genetic risk for polycystic ovary syndrome in a Japanese population. *Gynecol Endocrinol*. 2009;25:498-503.
21. Millinar B, Ferk P, Pfeifer M, Gersak K, Marc J. Lipin 1 Gene Polymorphisms in Polycystic Ovary Syndrome. *Horm Metab Res*. 2011;29 (Epub ahead of print).
22. Givens J. Familial polycystic ovarian disease. *Endocrinal Metab Clin North Am*. 1988;17:771-83.
23. Ferriman D, Purdie AW. The inheritance of polycystic ovarian disease and a possible relationship to premature balding. *Clin Endocrinol*. 1979;11:291-300.
24. Joe-Kechebelu NN, Mbamara SU, Kechebelu J. Familial trend in Polycystic Ovary Syndrome. *Ann Afr Med*. 2013;12:182-4.

25. Legro R. Is there a male phenotype in polycystic ovary syndrome families? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13 (Suppl 5):1307-9.
26. Legro RS, Kunesman AR, Demers L, Wang S, Bentley-Lewis R, Dunaif A. Elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels as the reproductive phenotype in the brothers of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2134-6.
27. Hague WM, Adams J, Reeders ST, Peto TE, Jacobs HS. Familial polycystic ovaries: a genetic disease? *Clin Endocrinol (Oxf).* 1988;29:593-605.

Recibido: 19 de mayo de 2014.

Aprobado: 20 de julio de 2014.

*Gisel Ovies Carballo.* Instituto Nacional de Endocrinología. Calle Zapata y D, Vedado, municipio Plaza de la Revolución. La Habana, Cuba. Correo electrónico: [govies@inend.sld.cu](mailto:govies@inend.sld.cu)