

Concentraciones en suero de hormona antimülleriana en mujeres con y sin miomatosis uterina

Sebastián Carranza-Lira,¹ Jenifer Alejandra Bustamante-Mendoza,² Alfredo Leaños-Miranda,³ Inova Campos-Galicia,³ Isaías Estrada-Moscoso,⁴ Rosario Chan-Verdugo,⁵ María del Pilar Ramos-Godínez,⁶ Guadalupe Moncada-Claudio,⁶ María de Lourdes Peña-Torres⁶

RESUMEN

Antecedentes: la etiología de la miomatosis uterina es multifactorial y si existe relación entre ésta y la hormona hormona antimülleriana se desconoce.

Objetivo: determinar si existe diferencia en las concentraciones de hormona antimülleriana entre mujeres con y sin miomatosis uterina que explique la aparición de la miomatosis, y conocer la expresión de la hormona anti-mülleriana-RII en los miomas uterinos.

Material y métodos: estudio transversal, comparativo y descriptivo al que se incluyeron 60 mujeres (30 con y 30 sin miomatosis uterina). A las pacientes con miomatosis uterina se les realizó histerectomía total abdominal. El diagnóstico se confirmó por histopatología. Ambos grupos se parearon por edad y todas las concentraciones en suero de hormona antimülleriana se midieron por ELISA y se determinaron las de estradiol y progesterona. En el miometrio sano y en los miomas se realizó inmunohistoquímica.

Resultados: no se encontraron diferencias entre los grupos en edad (41.8 ± 5.6 años vs 41.4 ± 5.7 años), ni en peso, talla e índice de masa corporal. Las concentraciones en suero de hormona antimülleriana fueron menores en las mujeres con miomatosis uterina [0.21 ($0-10.4$) ng/mL vs 1.83 ($0-6.38$) ng/mL, $p < 0.005$]. No hubo diferencias entre los grupos en las concentraciones de estradiol y progesterona. El receptor de hormona antimülleriana no se expresó ni en el miometrio sano ni en los miomas.

Conclusiones: las mujeres con miomatosis uterina tuvieron menores concentraciones de hormona anti-mülleriana. Se requieren más estudios para determinar si existe alguna relación entre la hormona antimülleriana y los miomas.

Palabras clave: miomatosis uterina, hormona antimülleriana.

ABSTRACT

Background: The etiology of uterine leiomyomatosis is multifactorial and it is unknown if a relation between anti-

Müllerian hormone (hormona anti-mülleriana) and uterine leiomyomatosis exists.

Objective: To determine the differences of hormona anti-mülleriana levels in women with and without uterine leiomyomatosis.

Methods: 60 women were studied (30 with and 30 without uterine leiomyomatosis). The diagnosis was confirmed by histopathology. Both groups were paired by age and in all them serum levels of hormona antimülleriana were measured using ELISA, also estradiol and progesterone serum levels were determined. hormona anti-mülleriana-RII immunohistochemistry was done in healthy myometrium and in leiomyomas.

Results: The mean age between the groups didn't show statistical difference (41.8 ± 5.6 years vs. 41.4 ± 5.7 years). Also no differences were found in weight, height and body mass index. Serum levels of hormona antimülleriana were lower in those with leiomyomatosis [0.21 ($0-10.4$) ng/ml vs. 1.83 ($0-6.38$) ng/ml, $p < 0.005$]. No statistical differences were found in estradiol and progesterone serum levels between the groups. The hormona antimülleriana receptor was no expressed neither in the healthy myometrium nor in the leiomyomas.

Conclusions: Women with leiomyomatosis had lower hormona antimülleriana levels. More studies are needed to determine if a relation exists between hormona antimülleriana and uterine leiomyomas.

Key words: Uterine leiomyomatosis, anti-Müllerian hormone.

RÉSUMÉ

Antécédents: L'étiologie des fibromes utérins est multifactorielle et la corrélation entre cette hormone et AMH est inconnue.

Objectif: Déterminer s'il existe une différence dans les concentrations d'AMH entre les femmes avec et sans les fibromes utérins pour expliquer l'apparition de fibromes, et connaître l'expression de l'anti- hormone Müllerian -RII dans les fibromes utérins.

Méthodes: Étude transversale , descriptive et comparative qui comprenait 60 femmes (30 avec et 30 sans fibromes utérins). Chez les patients présentant des fibromes utérins subi une hysterectomie abdominale totale. Le diagnostic a été confirmé par histopathologie. Les deux groupes ont été appariés pour l'âge et toutes les concentrations d' AMH sérique ont été mesurés par ELISA et ont été déterminés estradiol et de progesterone. Dans les fibromes de myomètre sain et immunohistochimie a été réalisée.

Résultats: Il n'y avait pas de différences entre les groupes d'âge ($41,8 \pm 5,6$ ans contre $41,4 \pm 5,7$ ans), ou poids, taille et indice de masse corporelle. Les concentrations sériques d' AMH étaient inférieurs à ceux des fibromes utérins [$0,21$ (0 à $10,4$) ng/ml vs $1,83$ (0 à $6,38$) ng/ml, $p < 0,005$]. Il n'y avait pas de différences entre les groupes dans les concentrations d'estradiol et de progesterone. Récepteur AMH n'a pas été exprimé dans le myomètre et en bonne santé ou myomes.

Conclusions: Les femmes présentant des fibromes utérins avaient des concentrations plus faibles de l'hormone anti- Müller. D'autres études sont nécessaires pour déterminer s'il existe une relation entre l' AMH et des fibromes.

Mots-clés: Les fibromes utérins, l'hormone anti- Müllerian

RESUMO

Antecedentes: A etiología de miomas uterinos es multifactorial y la correlación entre este y el hormónio AMH es desconocida.

Objetivo: determinar se há diferença nas concentrações de AMH entre mulheres com e sem miomas uterinos para explicar a ocorrência de miomas, e conhecer a expressão de anti- mülleriano hormone- RII em miomas uterinos.

Métodos: Estudo transversal, descritivo e comparativo que incluiu 60 mulheres (30 com e 30 sem miomas uterinos). Em pacientes com miomas uterinos submetidas a histerectomia abdominal total. O diagnóstico foi confirmado pelo exame histopatológico. Ambos os grupos foram pareados por idade e todas as concentrações de soro AMH foram medidos por ELISA e foram determinados estradiol e progesterona. Nos miomas miométrio saudável e imuno-histoquímica foi realizada.

Resultados: Não houve diferenças entre os grupos quanto à idade ($41,8 \pm 5,6$ anos vs $41,4 \pm 5,7$ anos), ou de peso, altura e índice de massa corporal. As concentrações séricas de AMH foi menor nos pacientes com miomas uterinos [$0,21$ (0 - $10,4$) ng/ml vs $1,83$ (0 - $6,38$) ng/ml, $p < 0,005$]. Não houve diferenças entre os grupos nas concentrações de estradiol e progesterona. Receptor AMH não foi expressa no miométrio e saudável ou miomas.

Conclusões: As mulheres com miomas uterinos tinham menores concentrações de hormônio anti- mülleriano. Mais estudos são necessários para determinar se existe alguma relação entre AMH e miomas.

Palavras-chave: Miomas uterinos, hormônio anti- mülleriano.

- 1 División de Educación en Salud.
- 2 Ex-residente de Ginecología y Obstetricia.
- 3 Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva.
- 4 Servicio de Patología.
- 5 Laboratorio de Hormonas.
- 6 Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco Obstetricia Luis Castelazo Ayala, Instituto Mexicano del Seguro Social, México DF.
- 6 Instituto Nacional de Cancerología, Secretaría de Salud, México DF.

Correspondencia: Dr. Sebastián Carranza-Lira
Puente de piedra 150-422 torre I
14050 México DF
dr.sebastian.carranza.lira@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Carranza-Lira S, Bustamante-Mendoza JA, Leaños-Miranda A, Campos-Galicia I, Estrada-Moscoso I, Chan-Verdugo R, Ramos-Godínez MP, Moncada-Claudio G, Peña-Torres ML. Concentraciones en suero de hormona antimülleriana en mujeres con y sin miomatosis uterina. Ginecol Obstet Mex 2013;81:700-705.

www.femecog.org.mx

La hormona antimülleriana es una glucoproteína perteneciente a la superfamilia del factor de crecimiento transformante (TGF) β . En la mujer adulta sólo se produce en las células de la granulosa de los folículos ováricos;¹ el gen de la hormona antimülleriana y el de su receptor se encuentran en el cromosoma 19p13.3.² La hormona antimülleriana actúa a través de un receptor específico (AMH-RII) y otro inespecífico (AMH-RI) reclutado por el primero para crear un heterodímero.

La hormona antimülleriana induce la involución de los conductos de Müller, que dan lugar al desarrollo del útero, salpinges y tercio superior de la vagina.³

La función propuesta para la hormona antimülleriana es la inhibición del reclutamiento inicial de los folículos primordiales durante las fases de diferenciación y crecimiento durante el ciclo menstrual. La producción de

hormona antimülleriana aumenta significativamente del estadio primario al antral temprano^{4,5} y disminuye durante el proceso final de la maduración folicular.^{6,7} Durante la fase lútea se ha observado un incremento de la hormona antimülleriana quizá relacionado con la baja cantidad de folículos, pero sin relación con las concentraciones de estradiol y progesterona.⁸ Las concentraciones de hormona antimülleriana se modifican en diversas condiciones clínicas, disminuyen en la perimenopausia⁹ y son más bajas en la mujer obesa.¹⁰

Los miomas son tumores benignos de músculo liso que se originan en el miometrio con una frecuencia de aparición de 20-70%;¹¹ pueden ser asintomáticos o sintomáticos, cuando lo son condicionan efecto de masa o sangrado abundante. Cada mioma se origina de un miocito único,¹² pero se desconoce la primera mutación que origina la tumorigénesis. Puesto que estos tumores son sensibles a estrógenos y progesterona se desarrollan en los años reproductivos y disminuyen en la posmenopausia. Los esteroides sexuales actúan estimulando o inhibiendo la transcripción o producción de factores de crecimiento celular. Los leiomiomas, por sí mismos, crean un ambiente hiperestrogénico al parecer necesario para su crecimiento y mantenimiento. También tienen mayor densidad de receptores estrogénicos, lo que resulta en mayor unión al estradiol; y se ha observado que tienen menor conversión del estradiol a estrona.^{13,14}

El papel de la progesterona en los miomas no es aún del todo claro porque se han encontrado efectos estimulantes e inhibitorios porque las progestinas exógenas limitan su crecimiento.^{15,16} La combinación de progestinas más análogo de GnRH incrementa su crecimiento¹⁷ y la mifepristona se asocia con la disminución de su tamaño.¹⁸

Puesto que la hormona antimülleriana participa en la involución de las estructuras müllerianas que dan lugar al útero, y debido a que en las mujeres con miomas no existe información acerca de las concentraciones de hormona antimülleriana, el objetivo de este estudio fue determinar si existe diferencia en las concentraciones de hormona antimülleriana entre mujeres con y sin miomatosis uterina que explique la aparición de la miomatosis, y conocer la expresión de la hormona anti-mülleriana-RII en los miomas uterinos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal, comparativo y descriptivo al que se incluyeron 60 mujeres que se dividieron en dos grupos:

Grupo I con diagnóstico clínico y ultrasonográfico de miomatosis uterina y a quienes se realizó histerectomía abdominal, el diagnóstico se confirmó mediante estudio de histología (n=30) y Grupo II, mujeres sanas sin afección uterina o anexial documentada clínicamente y por ultrasonido (n=30) y que se parearon con las del Grupo I.

En todas las pacientes se documentaron: edad (años), peso (kg), talla (m), e índice de masa corporal (IMC) (peso/talla²). A todas se les extrajeron 5 mL de sangre de una vena periférica y se dejó coagular a temperatura ambiente durante 30 minutos, posteriormente se centrifugó a 1000 x g durante 15 minutos y el suero se separó en tres aliquotas que se almacenaron a -80 °C hasta el análisis.

Todas las determinaciones hormonales se efectuaron por duplicado; para la medición de hormona antimülleriana se utilizó un estuche comercial para ELISA (EIAab Wuhan, China) siguiendo las instrucciones del fabricante. La sensibilidad de la prueba fue de 0.195 ng/mL (intervalo 0.195 a 50 ng/mL). El coeficiente de variación intra e interensayo fue menor a 3.4%.

Para la determinación de estradiol y progesterona se utilizaron estuches comerciales para quimioluminiscencia (IMMULITE 2000 systems, UK).

Para la inmunohistoquímica de la hormona anti-mülleriana-RII se procedió de la siguiente manera: inmediatamente después de la histerectomía se tomaron muestras del miometrio sano y de los miomas, se fijaron en formaldehído durante 18-24 horas, posteriormente se incluyeron en parafina. Se realizaron cortes de cinco micrones y se montaron en laminillas cargadas positivamente (Genex-Brand, UK) y se procesaron de la siguiente manera:

Desparafinización: en xileno (10 min) y concentraciones decrecientes de alcohol etílico (a 100°C durante 10 minutos, a 96°C durante cinco minutos y a 70°C por espacio de cinco minutos).

Bloqueo de la actividad de la peroxidasa endógena: las laminillas se incubaron en una solución al 3% de peróxido de hidrógeno en metanol durante 15 minutos y después se lavaron en agua destilada 10 minutos.

Recuperación antigénica: las laminillas se sumergieron en solución amortiguadora de citrato 10 mM (pH 6) y calentaron a 121°C, en autoclave durante 15 minutos. Se dejaron enfriar cinco minutos y después se pusieron 15 minutos en un baño con solución amortiguada TBST (Dako, USA) (50 mM Tris- HCl, 300 mM NaCl, 0.1% Tween 20, pH 7.6).

Inmunomarcación: las laminillas se incubaron en una solución con albúmina sérica bovina fracción V (Sigma-Aldrich, USA), 1% en amortiguador TBST al 1% durante 60 minutos para bloquear los sitios de unión inespecíficos; posteriormente se incubaron con anticuerpo policlonal de conejo anti-hormona antimülleriana-RII (Abcam, USA) a una dilución final 1:500 en TBTS y albúmina sérica bovina al 1% a 4 °C durante toda la noche. Despues de lavar las laminillas con TBST se incubaron con un anticuerpo anti-conejo conjugado con peroxidasa a una dilución final de 1:2,000 durante una hora a 37 °C y en una cámara húmeda. Como control inmunohistoquímico negativo se utilizó suero de conejo normal.

Proceso de la reacción: se utilizó un estuche comercial con diaminobencidina y como sustrato cromógeno LSAB2 (Dako, USA), siguiendo las instrucciones del fabricante.

Coloración de contraste: las laminillas se sumergieron en hematoxilina de Mayer durante 15 segundos; para el procesado posterior se colocaron bajo una corriente de agua.

Montaje: se realizó con medio acuoso para montaje (VectaMount AQ, Vector Lab Ind.).

Para la observación de las preparaciones se utilizó un microscopio Leitz Dialux 20 EB. Las fotografías se tomaron con una cámara digital Olympus C4000 montada en el microscopio. La expresión de la hormona antimülleriana-RII se realizó con un analizador de imagen y en unidades arbitrarias.

Puesto que en la bibliografía no existe información al respecto, se decidió que el tamaño de muestra fuera de 30 casos, como un estudio piloto. Se utilizó estadística descriptiva, medidas de tendencia y dispersión. La comparación entre los grupos se realizó con t de Student para muestras independientes, dada la distribución normal de la muestra. En virtud de la distribución anormal para el análisis del día del ciclo en que se tomó la muestra, las concentraciones de hormona antimülleriana, estradiol y progesterona, se utilizó prueba U de Mann-Whitney.

El estudio fue aprobado por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación con el número R-2011-3606-8. Todas las pacientes firmaron el consentimiento informado de aceptación para participar en el estudio.

RESULTADOS

No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en relación con la edad (41.8 ± 5.6 años vs 41.4 ± 5.7 años, respectivamente), el peso (66.6 ± 10.9 kg vs 67.3 ± 9.23 kg) o la talla (1.5 ± 0.05 m vs 1.53 ± 0.06 m) e IMC (28.1 ± 4.3 vs 28.0 ± 3.3) para el Grupo I y II, respectivamente (Cuadro 1).

Cuadro 1. Datos generales entre las dos poblaciones

	I	II	p
Edad (años)	41.8 ± 5.6	41.4 ± 5.7	0.777
Peso (kg)	66.6 ± 10.9	67.3 ± 9.23	0.817
Talla (m)	1.5 ± 0.05	1.53 ± 0.06	0.521
Índice de masa corporal	28.1 ± 4.3	28.0 ± 3.3	0.925

Grupo I: con miomatosis uterina, Grupo II: sin miomatosis uterina

Los siguientes resultados se expresan en mediana (mínimo y máximo). El día del ciclo en que se tomó la muestra no mostró diferencias entre los grupos [Grupo I, día 20 (2-169) y para el Grupo II, día 20 (2-120)].

Las concentraciones en suero de hormona antimülleriana fueron significativamente menores en las mujeres con miomatosis uterina en comparación con las sin miomatosis, 0.21 (0-10.4) ng/mL vs 1.83 (0-6.38) ng/mL, respectivamente, $p < 0.005$. No hubo diferencias entre los grupos ni en las concentraciones en suero de estradiol 63.2 (19-741) pg/mL vs 63.1 (19-199) pg/mL, ni en las de progesterona 0.58 (0.2-12.1) ng/mL vs 0 (0-12.2) ng/mL. En el estudio de inmunohistoquímica no hubo expresión de la hormona antimülleriana-RII ni en el mioma ni en el miometrio sano.

Cuadro 2. Concentraciones séricas de hormona antimülleriana, estradiol y progesterona en ambos grupos

	I	II	p
Hormona antimülleriana (ng/mL)	0.21 (0-10.4)	1.83 (0-6.38)	0.005
Estradiol (pg/mL)	63.2 (19-741)	63.1 (19-199)	0.710
Progesterona (ng/mL)	0.58 (0.2-12.1)	0 (0-12.2)	0.063

Grupo I: con miomatosis uterina, Grupo II: sin miomatosis uterina

DISCUSIÓN

En el feto masculino la hormona antimülleriana induce la involución de las estructuras müllerianas, mientras que en el femenino su ausencia permite el desarrollo del útero, salpinges y parte de la vagina.³

Durante la pubertad, en la mujer es posible detectar concentraciones séricas de hormona antimülleriana, que son las responsables de la inhibición del reclutamiento de los folículos primordiales durante las fases iniciales de la diferenciación y crecimiento folicular del ciclo ovárico.⁵ Hasta ahora no existe información de la relación entre las concentraciones séricas de hormona antimülleriana y la miomatosis uterina.

En este estudio se encontró que las concentraciones en suero de hormona antimülleriana fueron menores en mujeres con miomas uterinos; sin embargo, no es posible establecer una implicación directa en la fisiopatogenia de la enfermedad porque es multifactorial.^{12,14,15,17} Las concentraciones de estradiol no tuvieron diferencia estadísticamente significativa; sin embargo, las de progesterona en el grupo sin miomatosis tuvieron una tendencia a ser estadísticamente menores. Esto debe tomarse en cuenta porque en este grupo varias pudieron estar en fase folicular, donde la concentración de hormona antimülleriana es mayor; sin embargo, no hubo diferencia estadísticamente significativa en el día del ciclo en que se tomó la muestra. Para evitar este sesgo sería útil investigar, con muestreo múltiple durante el ciclo menstrual para saber cómo se comporta la hormona antimülleriana en estas dos poblaciones.

Otra limitante del estudio es que fue transversal comparativo, por lo que no fue posible establecer una relación causa-efecto. Si la diferencia en las concentraciones de hormona antimülleriana es un factor relacionado que incrementa la susceptibilidad del miometrio a degenerar en miomas, no puede ser determinada. Por eso hacen falta estudios moleculares más específicos.

Con respecto al receptor hormona antimülleriana II, éste no se expresó ni en el mioma ni en el miometrio sano; sin embargo, otras técnicas más sensibles, como el Western blot o RT-PCR podrían ayudar a dilucidar si la hormona antimülleriana RII se expresa o no.

CONCLUSIÓN

Las mujeres con miomatosis uterina tuvieron menores concentraciones de hormona antimülleriana. Se requieren

más estudios para determinar si existe alguna relación entre la hormona antimülleriana y los miomas.

REFERENCIAS

1. Vigier B, Picard JY, Tran D, Legeai L, Josso N. Production of anti-müllerian hormone: another homology between Sertoli and granulose cells. *Endocrinology* 1984;114:1315-1320.
2. Cohen-Haguenauer O, Picard JY, Mattei MG, Serero S, Nguyen VC, De Tand MF, et al. Mapping of the gene for antimüllerian hormone to the short arm of human chromosome 19. *Cytogenet Cell Gener* 1987;44:2-6.
3. Jaffe RB. Disorders of sexual development. In: Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL. Eds. *Reproductive endocrinology. Physiology, pathophysiology and clinical management.* 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999;367.
4. Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, Karel B, Ingraham HA, Natchigal MW, et al. Anti-Müllerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary. *Endocrinology* 2002;143:1076-1084.
5. Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, et al. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod* 2004;10:77-78.
6. Baarens AR, Uilenbroek JT, Kramer P, Hoogerbrugge JW, van Leeuwen EC, Themmen AP, et al. Anti-müllerian hormone and anti-müllerian hormone type II receptor messenger ribonucleic acid expression in rat ovaries during postnatal development, the estrous cycle, and gonadotropin-induce follicle growth. *Endocrinology* 1995;136:4951-4962.
7. Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, Frydman N, Frydman R, Taieb J. Serum anti-Müllerian hormone dynamics during controlled ovarian hyperstimulation. *Hum Reprod* 2003;18:323-327.
8. Fanchin R, Méndez Lozano DH, Louafi N, Achour-Frydman N, Frydman R, Taieb J. Dynamics of serum anti-Müllerian hormone levels during the luteal phase of controlled ovarian hyperstimulation. *Hum Reprod* 2005;20:747-751.
9. Soto N, Iñiguez G, López P, Larenas G, Mujica V, Rey RA, et al. Anti-Müllerian hormone and inhibin B levels as markers of premature ovarian aging and transition to menopause in type I diabetes mellitus. *Human Reprod* 2009;24:2838-2844.
10. Freeman EW, Gracia CR, Sammel MD, Lin H, Chong-Leon LL, Strauss JF III. Association of anti-müllerian hormone levels with obesity in late reproductive-age women. *Fertil Steril* 2007;87:101-106.
11. Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol* 1990;94:435-438.

12. Mashal RD, Fejzo ML, Friedman AJ, Mitchner N, Nowak RA, Rein MS, et al. Analysis of androgen receptor DNA reveals the independent clonal origins of uterine leiomyomata and the secondary nature of cytogenetic aberrations in the development of leiomyomata. *Genes Chromosomes Cancer* 1994;11:1-6.
13. Englund K, Blanck A, Gustavsson I, Lundkvist U, Sjöblom P, Norgren A, et al. Sex steroid receptors in human myometrium and fibroids: changes during the menstrual cycle and gonadotropin-releasing hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;83:4092-4096.
14. Otubu JA, Buttram VC, Besch NF, Besch PK. Unconjugated steroids in leiomyomas and tumor-bearing myometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:130-133.
15. Goldzieher JW, Maqueo M, Ricaud L, Aguilar JA, Canales E. Induction of degenerative changes in uterine myomas by high-dosage progestin therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1966;96:1078-1087.
16. Tiltman AJ. The effect of progestins on the mitotic activity of uterine fibromyomas. *Int J Gynecol Pathol* 1985;4:89-96.
17. Carr BR, Marshburn PB, Weatherall PT, Bradshaw KD, Breslav NA, Byrd W, et al. An evaluation of the effect of gonadotropin-releasing hormone analogs and medroxyprogesterone acetate on uterine leiomyomata volume by magnetic resonance imaging: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1217-1223.
18. Steinauer J, Pritts EA, Jackson R, Jacoby AF. Systematic review of mifepristone for the treatment of uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2004;103:1331-1336.