

R. Moreno<sup>a</sup>  
V. Bonet<sup>a</sup>  
M. Mascaró<sup>a</sup>  
V. Ramo<sup>a</sup>  
A. Marques<sup>a</sup>  
M. Codina<sup>b</sup>  
E. Antón<sup>c</sup>  
R. Ramos<sup>c</sup>

Servicios de <sup>a</sup>Obstetricia y Ginecología, <sup>b</sup>Endocrinología y <sup>c</sup>Anatomía Patológica. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca.

### Correspondencia:

Dr. R. Moreno Mira.  
Martí Rubí, 104.  
07141 Sa Cabaneta. Marratxi. Baleares.  
Correo electrónico: rmorenom@meditex.es

Fecha de recepción: 8/11/00

Aceptado para su publicación: 6/3/01

## Tumor ovárico virilizante oculto: "un problema diagnóstico". Estudio de 2 casos

*Occult virilizing ovarian tumor:  
a diagnostic problem.  
Study of 2 cases*

R. Moreno, V. Bonet, M. Mascaró, V. Ramo, A. Marques, M. Codina, E. Antón, R. Ramos. Tumor ovárico virilizante oculto: "un problema diagnóstico". Estudio de 2 casos. *Prog Obstet Ginecol* 2001;44:187-193.

## INTRODUCCIÓN

El hiperandrogenismo es un fenómeno relativamente frecuente en la práctica ginecológica que afecta al 2-10% de las mujeres y cuyo origen, en la mayoría de los casos, se atribuye a causas funcionales<sup>1</sup> aunque una pequeña proporción de pacientes que no alcanza el 1%<sup>2</sup> tiene una neoplasia productora de andrógenos.

Los tumores ováricos virilizantes son raros ya que no representan más del 1% del total de tumores de ovario y el 10% de las neoplasias ováricas secretoras de hormonas esteroideas<sup>3</sup>, y son sospechados la mayoría de las veces por los altos valores de andrógenos y la brusca instauración y acusadas manifestaciones de virilización. Sin embargo, el estudio sistemático de la paciente no siempre es capaz de filiar adecuadamente el origen del cuadro, y se necesita un alto nivel de sospecha de tumor ovárico para instaurar el tratamiento adecuado.

Presentamos 2 casos de tumor virilizante de ovario pertenecientes al grupo de los raros tumores de células lipídicas evaluados y tratados mediante cirugía laparoscópica en nuestro hospital.

## CASOS CLÍNICOS

### Caso 1

Paciente de 41 años remitida a nuestro hospital para evaluación de hirsutismo grave acompañado de amenorrea. Las manifestaciones tenían una evolución de 13 años, iniciándose con un aumento del vello facial y mamario y complicándose 10 años más tarde con amenorrea. En las dos ocasiones en que consultó anteriormente no se pudo constatar, según refería, nada anormal en las exploraciones practicadas. En su historial médico no existían datos relevantes, y entre sus antecedentes familiares tan sólo destacaba la existencia de un hirsutismo leve con síndrome de ovario poliquístico (SOP) en una hija de 19 años. La menarquia había ocurrido a los 13 años, refiriendo oligomenorrea desde la misma, con esterilidad secundaria a partir del nacimiento de su hija, fruto de la única gestación de su vida. No había sido sometida a intervenciones quirúrgicas o estudiada o tratada por esterilidad.

El examen físico inicial revelaba una talla de 166 cm, un peso de 102,1 kg y una presión arterial de

**Tabla 1. Determinaciones realizadas antes y después de la administración de triptorelina y anticonceptivos orales**

|                   | ACO triptorelina |      | Referencia   |
|-------------------|------------------|------|--|
| Testosterona      | 3,61             | 6,63 | 0,1-0,9 ng/ml  |
| SHBG              | 18               | 146  | 12-140 nmol/l  |
| DHEAS             | 31,60            | 97   | 10-334 µg/dl   |
| Androstendiona    | 2,20             | 0,79 | 0-39 ng/ml   |
| 17-OHP            | 0,7 (1,62*)      | –    | 0,1-4,8 ng/ml  |
| Cortisol          | 12,2 (22,2*)     | –    | 4,3-22,4 µg/dl   |
| LH                | 4,22             | 0,13 | Fase folicular: 1,7-18 mU/ml<br>Pico ovulatorio: 9-92 mU/ml<br>Fase lútea: 0,5-17 mU/ml  |
| FSH               | 3,70             | 1,5  | Posmenopausia: 6,9-59 mU/ml<br>Fase folicular: 1,3-10 mU/ml<br>Pico ovulatorio: 4,7-42 mU/ml<br>Fase lútea: 1,1-9 mU/ml<br>Posmenopausia: 37-117 mU/ml |
| Estradiol         | 32,3             | < 10 | Fase folicular: 15-165 pg/ml<br>Pico ovulatorio: 140-526 pg/ml<br>Fase lútea: 33-196 pg/ml<br>Posmenopausia: 0-133 pg/ml                               |
| Cortisoluria 24 h | 74,4             | 85,2 | 28-213 µg/24 h   |
| Test DXM**        |                  |      |  |
| Cortisol          | 0,7              | –    | 4,3-22,4 µg/dl   |
| Hemograma         | N                | –    |  |
| Glucemia          | 99               | –    | 70-115 mg/dl   |
| Colesterol        | 238              | –    | 150-220 mg/dl  |

DHEAS: sulfato de dehidroepiandrosterona; 17-OHP: 17-hidroxiprogesterona; SHBG: *sex hormone binding globuline*; LH: hormona luteinizante; FSH: hormona foliculostimulante; N: normal.

\*Test de ACTH (hormona adrenocorticotropa): 25 U de ACTH sintética y determinación a los 60 min.

\*\*Test de DXM (dexametasona): 0,5 mg de DXM cada 6 h durante 48 h y determinación.

140/80 mm/Hg con un biotipo androide y obesidad troncular. Existía una voz ronca, hipertrofia muscular, alopecia frontoparietal, aumento del tamaño del clítoris y distribución masculina del vello. La puntuación en la escala de Ferriman-Galwey ascendía a 27. La exploración de los genitales internos fue normal. No existían alteraciones tiroideas o mamarias.

Las determinaciones sanguíneas practicadas pusieron de manifiesto unas concentraciones de testosterona de 3,61 ng/ml, lo cual orientaba sobre la existencia de un tumor androgenosecretante. Las restantes determinaciones, tal y como se muestra en la tabla 1, fueron normales, salvo una leve hipercolesterolemia. En la ecografía transvaginal realizada se halló un úte-

ro sin anormalidades con un endometrio de 7 mm y unos ovarios de tamaño normal y morfología compatible con ovario poliquístico. La tomografía computarizada (TC) suprarrenal y los marcadores tumorales ováricos (antígeno carcinoembrionario [CEA]), CA125 y gonadotropina coriónica [HCG]) no evidenciaron anomalías.

En este punto y dados los datos no concluyentes hasta ahora referidos, para filiar el origen y naturaleza de los altos valores de testosterona se plantea un intento de supresión mediante anticonceptivos orales combinados con acetato de ciproterona y, posteriormente, tras una primera laparoscopia que se reveló normal aunque con estudio biopsico compatible con síndrome de ovario poliquístico, con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (Gn-Rh) (triptorelina) durante 3 meses sin conseguirse respuesta, persistiendo los altos valores de testosterona (tabla 1).

Finalmente, y ante la alta sospecha de tumor ovárico productor de andrógenos no detectado mediante las biopsias ováricas previamente realizadas, en una paciente con deseos gestacionales cumplidos, se indica la realización de ooforectomía bilateral perlaparoscópica.

El estudio anatomopatológico reveló un ovario derecho de 2,3 × 1,5 × 3 cm con hiperplasia estromal llamativa sin signos de malignidad. El ovario izquierdo medía 3 × 3 × 2,3 cm en el que existía una hiperplasia estromal acompañada de un área nodular irregular de 15 mm en la zona hiliar formada por células de amplio citoplasma eosinófilo con núcleos regulares, nucléolo prominente y presencia de inclusiones nucleares. Se observaban estructuras cristaloides altamente sugestivas de cristales de Reinke. Existía, asimismo, en estas células tumorales, una ligera atipia nuclear y escasos depósitos de lípidos en el citoplasma. Todo ello fue compatible con tumor de células de Leydig.

La visita postoperatoria a los 3 meses no presentó alteraciones, estando la paciente asintomática y con un valor de testosterona en sangre dentro de la normalidad (0,14 ng/ml).

## Caso 2

Paciente de 57 años que consulta en nuestro hospital por hirsutismo. Entre sus antecedentes personales figuraba una rinitis alérgica y una hepatitis sin

**Tabla 2. Determinaciones antes y después de la intervención quirúrgica**

|                   | Pre-operatorio | Post-operatorio | Referencia   |
|-------------------|----------------|-----------------|--|
| Testosterona      | 4,85           | 0,46            | 0,1-0,9 ng/ml  |
| SHBG              | 24,6           | —               | 12-150 nmol/l  |
| DHEAS             | 53,8           | 91              | 10-334 µg/dl   |
| Androstendiona    | 2,60           | 2,10            | 0-39 ng/ml   |
| Cortisol basal    | 12,45          | —               | 4,3-22,4 µg/dl   |
| LH                | 33,5           | 16,31           | Fase folicular: 1,7-18 mU/ml<br>Pico ovulatorio: 9-92 mU/ml<br>Fase lútea: 0,5-17 mU/ml<br>Posmenopausia: 6,9-59 mU/ml   |
| FSH               | 19,53          | 51,5            | Fase folicular: 1,3-10 mU/ml<br>Pico ovulatorio: 4,7-42 mU/ml<br>Fase lútea: 1,1-9 mU/ml<br>Posmenopausia: 37-117 mU/ml  |
| Estradiol         | 12,5           | < 10            | Fase folicular: 15-165 pg/ml<br>Pico ovulatorio: 140-526 pg/ml<br>Fase lútea: 33-196 pg/ml<br>Posmenopausia: 0-133 pg/ml |
| Cortisoluria 24 h | 112,2          | —               | 28-213 µg/24 h   |
| Hemograma         | N              | —               |  |
| Glucemia          | 95             | —               | 70-115 mg/dl   |
| Colesterol        | 244            | —               | 150-220 mg/dl  |

DHEAS: sulfato de dehidroepiandrosterona; SHBG: *sex hormone binding globuline*; LH: hormona luteinizante; FSH: hormona foliculostimulante; N: normal.

complicaciones a los 35 años. Había sido intervenida quirúrgicamente de amigdalectomía, turbinectomía por hipertrofia de cornetes nasales e histerectomía vaginal sin anexectomía por prolapso uterino de III grado a la edad de 54 años. No refería antecedentes de alteraciones menstruales, la menopausia había ocurrido a los 50 años, había tenido 4 hijos mediante partos vaginales y dos abortos espontáneos, que requirieron sendos legrados obstétricos.

La paciente refería en el momento de la primera consulta un hirsutismo progresivo de 3 años de evolución junto con caída del cabello, que hizo necesaria la administración de minoxidil tópico. La exploración física constató la existencia de un hirsutismo grave con distribución masculina del vello en la cara, tórax, abdomen, muslos, espalda y brazos, una alopecia frontoparietal, un peso de 70 kg, una talla de 160 cm y una presión arterial de 140/90 mmHg. La puntuación en la escala de Ferriman-Galwey fue de 22. El resto de la exploración fue normal.

**Tabla 3. Tumores de células esteroideas**

|  |
|--|
| Luteoma del estroma                                    |
| Tumor de células de Leydig (tumor de células hiliares) |
| Tumor de células de Leydig de tipo no hiliar           |
| Tumor de células esteroideas de tipo no especificado   |

Entre las pruebas complementarias que se solicitaron figuraban una TC abdominopélvica que fue normal, unos marcadores tumorales de ovarios (hCG, alfafetoproteína, CEA y CA125) igualmente normales y una ecografía transvaginal con Doppler color que evidenciaba unos ovarios normales, aunque en el derecho existía un área hipocogénica central mal definida con flujo de baja resistencia. Los análisis sanguíneos que se practicaron se muestran en la tabla 2.

Ante los altos valores de testosterona, y descartadas alteraciones suprarrenales que pudieran explicar el cuadro, se sospecha un hiperandrogenismo de origen ovárico por lo que se realiza una ooforectomía bilateral mediante laparoscopia de unos ovarios aparentemente normales. Existían escasas adherencias en la zona pélvica y una cavidad abdominal normal. La citología de líquido peritoneal practicada puso de manifiesto criterios de benignidad, y el estudio anatomopatológico de los ovarios dio como resultado la existencia de un tumor bilateral de células esteroideas histológicamente benigno de 1,2 cm en el ovario derecho y de 2 cm en el izquierdo.

El postoperatorio cursó satisfactoriamente con normalización de los niveles de testosterona que se reflejan en la tabla 2.

## DISCUSIÓN

Los tumores de células lipídicas, también denominados tumores de células esteroideas, son un raro grupo de neoplasias que representan el 0,1% de los tumores ováricos. Engloba a un conjunto de lesiones ováricas morfológicamente parecidas aunque de distinta procedencia celular, como células luteinizadas, células de Leydig y células de la corteza adrenal y que se muestran en la tabla 3<sup>4,5</sup>.

La aparición de un rápido e intenso hirsutismo con signos importantes de virilización, tal y como ocurrió en nuestras pacientes, nos debe alertar sobre la existencia de un tumor androgenosecretante y de-

190 be poner en marcha una secuencia diagnóstica que encuentre el origen de la hiperproducción tumoral de andrógenos a la vez que elimine la posibilidad de otras enfermedades causantes de hiperandrogenismo. La excesiva producción de andrógenos está causada la mayoría de las veces, sobre todo en la premenopausia, por anovulación crónica o menos frecuentemente por hipertecosis ovárica<sup>6</sup>. Más raramente puede ser originada por hiperplasia, adenoma o carcinoma suprarrenal o por tumores ováricos del estroma-cordones sexuales (tumor de Sertoli-Leydig, tumor de células de la granulosa, fibromas tecomas), tumores de células esteroideas o lipídicas y tumores no funcionantes o metastásicos que provocan hiperplasia y luteinización de la estroma<sup>7</sup>.

La exploración física detallada a través de la cuantificación del grado de hirsutismo mediante sistemas de graduación, como el de Ferriman-Gallwey, nos permite objetivar la evolución de las pacientes y debe ser complementada con el análisis en sangre periférica de la testosterona, DHEAS y androstendiona. Clásicamente se ha considerado que valores superiores a 2 ng de testosterona por ml junto con unas cifras normales de DHEAS eran altamente sospechosas de tumor ovárico; sin embargo, este umbral falla frecuentemente por la existencia de tumores con cifras inferiores y, a la inversa, ausencia de tumores con cifras superiores por lo que se ha recomendado usar el límite de 2,5 veces la cifra superior del rango normal para la sospecha de tumor, debiéndose además corregir en función de la edad<sup>3</sup>. La cuantificación del estradiol y gonadotropinas puede tener interés sobre todo en la posmenopausia. La hormona estimuladora del tiroides (TSH) y la prolactina serán solicitadas si existe sospecha de alteraciones en esa zona. La realización de pruebas para eliminar la posibilidad de síndrome de Cushing, como la cortisoluria de 24 h o la frenación del cortisol mediante el test de la dexametasona, es interesante, sobre todo en pacientes obesas o con hallazgos exploratorios sugestivos. El déficit de 21-hidroxilasa deberá ser descartado mediante la determinación de la 17-hidroxiprogesterona, y en los raros casos de tumores ováricos productores de la misma o en cifras límites se practicará un test de hormona adrenocorticotropa (ACTH).

Ante la sospecha de tumor y ausencia de masa palpable es importante tratar de establecer su correcta localización mediante distintas técnicas. La TC abdominal constituye un método adecuado para la eva-

luación de las glándulas suprarrenales, sobre todo para la detección de adenomas de pequeño tamaño y, si bien determinados autores hablan de un diámetro lesional mínimo de 1,5 cm, otros consiguen detectar lesiones de menos de 1 cm<sup>8</sup>. La resonancia magnética aporta una información complementaria a la hora de analizar los componentes tisulares del tumor.

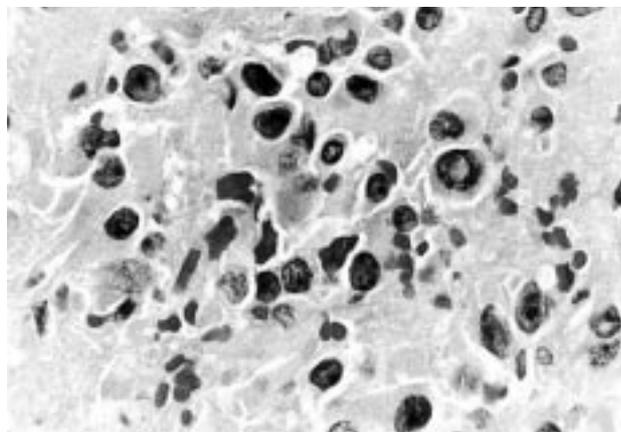
El método de referencia para el estudio morfológico de los ovarios es la ultrasonografía. Puede detectar, por vía endovaginal y con una sonda de 7,5 Mhz, lesiones de 0,5 cm de diámetro. Algunos autores han publicado casos de tumores de células hiliares detectados mediante Doppler<sup>9</sup>.

De todos modos, las técnicas anteriormente descritas tienen sus limitaciones y no es raro que las exploraciones sean normales y el tumor se descubra tras la intervención quirúrgica y estudio anatomopatológico.

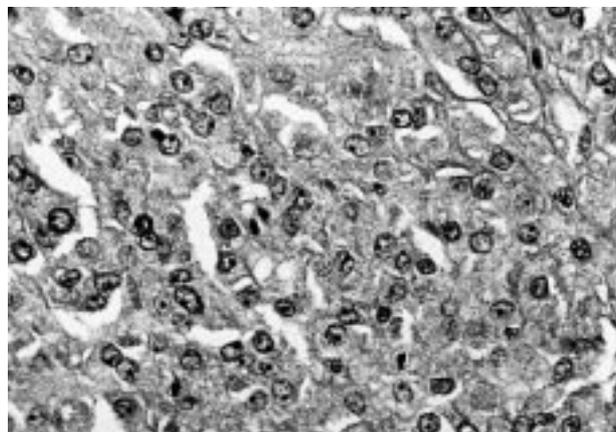
Otros medios propuestos para la localización del tumor han sido la cateterización selectiva de las venas ováricas y suprarrenales con medición de metabolitos androgénicos o la gammagrafía con yodo metilnorcolesterol; sin embargo, son técnicas difíciles, no exentas de morbilidad y que no pueden emplearse rutinariamente si bien en algunos casos han dado resultados satisfactorios en manos experimentadas<sup>3,8,10,11</sup>.

La existencia de hiperandrogenismos ováricos dependientes de las gonadotropinas ha sido la base para tratar de inhibir la secreción de testosterona procedente de dicho lugar mediante la administración de análogos de la Gn-RH o anticonceptivos hormonales orales. Este mecanismo podría ser usado como test para diferenciar un tumor de origen ovárico de uno de origen adrenal, e incluso han sido descritos casos de tumores androgénicos que inhibían su secreción ante la administración de dichos fármacos<sup>12</sup>. Los resultados han sido dispares y se ha informado de dificultades a la hora de filiar adecuadamente el origen y la naturaleza funcional o tumoral del hiperandrogenismo<sup>13,14</sup>.

En nuestras pacientes las pruebas solicitadas parecían descartar un origen adrenal o un bloqueo enzimático en ambas; sin embargo, en el caso 1 se planteó inicialmente la existencia de una forma extrema de síndrome de ovarios poliquísticos o una hipertecosis ovárica a la vista de los resultados de la ecografía transvaginal y la primera laparoscopia rea-



**Figura 1.** Áreas celulares separadas por áreas eosinófilas acelulares. Los núcleos presentan hiperchromasia y ocasionales inclusiones intranucleares, así como cristales eosinófilos elongados compatibles con cristales de Reinke.



**Figura 2.** Patrón difuso de células que presentan núcleos redondos con pequeño nucléolo y amplio citoplasma eosinófilo. De forma ocasional se acompaña de alguna célula inflamatoria.

lizada. Sin embargo, dicho síndrome, si bien podía existir desde hacía años por la historia de anovulación crónica e hirsutismo leve que refería la paciente, no explicaba probablemente la instauración rápida de una virilización en los últimos 2 años que además evidenciaba una ausencia de respuesta a la administración de anticonceptivos hormonales orales y análogos de la Gn-RH. En el caso 2, la ecografía evidenció, en cambio, una imagen mal definida en el ovario derecho que podría apuntar a la existencia de una tumoración en dicho ovario pero no pudo demostrar la presencia de lesiones en el otro ovario, cosa que contradujo claramente el estudio histopatológico que halló un tumor de células esteroides bilateral. La bilateralidad en estos tumores es ocasional, cifrándose en un 6% si bien otras series no encuentran casos<sup>5,15</sup>.

El tratamiento de elección en una paciente posmenopáusica con hiperandrogenismo sintomático o virilización sin evidencia de masa suprarrenal u ovárica es la ooforectomía bilateral perlaparoscópica<sup>6,16</sup>. Esta conducta podría ser extensible a la paciente premenopáusica con deseos gestacionales cumplidos. En la paciente joven habría que agotar todas las posibilidades diagnósticas para localizar el tumor y en la propia intervención quirúrgica estudiar a fondo los ovarios practicando preferentemente una ooforectomía unilateral.

El estudio anatomopatológico de nuestras pacientes dio como resultado el hallazgo de un tumor de

células de Leydig y un tumor de células esteroides de tipo no especificado. El primero de ellos está formado por células esteroides indistinguibles de las células de Leydig testiculares. También denominado tumor de células hiliares, aunque un 20% de ellos son extrahiliares, representan un 20% del total de tumores de células lipídicas o esteroides. Suelen ocurrir en mujeres posmenopáusicas o perimenopáusicas y son típicamente pequeños, unilaterales y benignos<sup>17</sup>, produciendo virilización en un 75% de los casos. Es un tumor pardusco constituido por células poligonales que contiene en un 40-50% de los casos una estructura cristaloides citoplasmática, patognomónica de las células de Leydig y con función desconocida denominada cristales de Reinke<sup>6</sup>. El potencial maligno es nulo o muy pequeño y está asociado a las dimensiones del tumor<sup>3</sup>.

El tumor de células esteroides de tipo no especificado es el grupo más frecuente constituyendo el 56-60%<sup>4,5</sup>. La mayoría son androgénicos (56-77%), se comportan de forma maligna en la cuarta parte de los casos y se ven en su mayoría antes de la menopausia (edad media, 43-47 años)<sup>5</sup>. Es un grupo heterogéneo de tumores probablemente de distinto origen y quizás representen un grupo con características poco diferenciadas difícil de clasificar en otros grupos (figs. 1 y 2).

Los mecanismos fisiopatológicos que dirigen el desarrollo de estos tumores son todavía desconocidos; sin embargo, las posibles explicaciones han otorgado un papel preponderante a las gonadotro-

192 pinas. Diversas situaciones que cursan con un aumento de la actividad de dichas gonadotropinas provocan un incremento de la producción androgénica del ovario con hiperplasia y luteinización de células estromales como ocurre en el embarazo, la posmenopausia o en pacientes con coriocarcinoma<sup>18</sup>. Por otra parte, se ha demostrado la sensibilidad de diversos tumores ováricos productores de hormonas esteroides a la estimulación *in vitro* por parte de gonadotropinas y también por parte de análogos y antagonistas de la Gn-RH<sup>19,20</sup>. Por último, y como ya se ha comentado, se han observado casos de tumores ováricos androgénicos dependientes de gonadotropinas que inhiben su secreción ante la administración de un análogo de la Gn-RH<sup>12-14</sup>.

Por todo lo anterior, se ha sugerido la hipótesis de que los valores elevados de gonadotropinas podrían estimular la transformación tumoral a través de receptores específicos para la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculostimulante (FSH) que dichas neoplasias expresan<sup>8,21</sup>.

Otros hallazgos implicados en la génesis de tumores ováricos productores de hormonas esteroides han sido mutaciones específicas que afectan a la familia de las proteínas G, necesarias para la función y activación de señales intracelulares por parte de los receptores celulares de superficie, o también se han publicado trabajos sobre el papel de determinados agentes carcinogénicos en la producción de tumores de células de Leydig en animales de laboratorio<sup>22,23</sup>. Se ha sugerido que otro mecanismo productor de hiperplasia de células hiliares o de Leydig sería la presión ejercida por un tumor o quiste ovárico no secretante sobre dichas células<sup>18</sup>.

El síndrome de ovarios poliquísticos es uno de los trastornos endocrinológicos más frecuentes de la mujer en período de actividad genital, en el que se combina la mayoría de las veces una desorganización anatómica del ovario junto con una disregulación funcional del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

Como en la primera de nuestras pacientes, las manifestaciones de este síndrome suelen iniciarse poco después de la menarquia, con hirsutismo, anovulación e irregularidades menstruales, asociándose frecuentemente con resistencia a la insulina, hiperinsulinismo y obesidad. En su patogenia se combinan diversos mecanismos, desde anomalías genéticas, hasta disregulaciones de las activinas e inhibinas o del citocromo intraovárico P450c17, fundamental para la biosíntesis androgénica. Se genera un predominio de la acción de la LH que además aumenta su bioactividad y se ve favorecida por la insulina y/o el factor de crecimiento similar a la insulina I<sup>24</sup>. En nuestra paciente, la presencia probable de este cuadro se acompañó más tarde de un tumor de células de Leydig, lo que hace pensar sobre el papel que podría jugar la estimulación crónica por la LH en la transformación neoplásica.

Nuestro segundo caso era una paciente posmenopáusica desde hacía 7 años. La influencia que tal estado puede tener en la génesis de este tipo de neoplasias también ha sido largamente debatido. Se produce una prolongada exposición a altos valores de gonadotropinas. La LH es el principal estimulador de la producción androgénica ovárica al conservar durante la menopausia influencia sobre las células estromales y esto, como anteriormente hemos comentado, podría favorecer la aparición de un tumor androgénico<sup>8,19</sup>. Existen pocos datos sobre la función que la testosterona tiene en la regulación de las gonadotropinas, sobre todo tras la menopausia, sin embargo parece que ejerce un efecto inhibitorio sobre la LH produciéndose además respuestas alteradas a la Gn-RH<sup>12,25,26</sup>.

En definitiva, los tumores ováricos secretores de andrógenos son raros y en ocasiones difíciles de diagnosticar, pero deben ser tenidos en cuenta a la hora de estudiar a pacientes con síntomas de virilización.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Total testosterone and DHEAS levels as predictors of androgen-secreting neoplasms: a population study. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13: 394-400.
2. Copeland. *Ginecología*. Filadelfia: Editorial Médica Panamericana, 1993; 405-437.
3. Dewailly D, Deroubaix D, Decanter C, Cortet-Rudelli C. Hiperandrogénie et syndrome de virilisation chez la femme. *Encycl Méd Chir, Gynécologie*, 146-F-10, 1999; 11.
4. Matías-Guiu X, Prat J. Anatomía patológica de los estados hiperandrogénicos. *Cuadernos de Medicina Reproductiva* 1996; 2: 61-76.
5. Hayes MC, Scully RE. Ovarian steroid cell tumors (not otherwise specified): a clinicopathologic analysis of 63 cases. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 835-845.
6. Taylor HC, Pillay I, Setrakian S. Diffuse stromal Leydig cell hyperplasia: a unique cause of postmenopausal hyperandrogenism and virilization. *Mayo Clinic Proc* 2000; 75: 288-292.
7. Duun S. Bilateral virilizing hilus (Leydig) cell tumors of the ovary. *Acta Obstet Scand* 1994; 73: 76-77.
8. Surrey ES, De Sieglar D, Gambone JC, Judd HL. Preoperative localization of androgen-secreting tumors: Clinical, endocrinologic and radiologic evaluation of ten patients. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 1313-1322.
9. Russel JB, Lambert SJ, Taylor KJ, De Chemey AH. Detection in a postmenopausal woman by duplex Doppler scanning. *JAMA* 1987; 257: 962-963.
10. Lobo RA. Ovarian hyperandrogenism and androgen-producing tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; 20: 773-805.
11. Bricaire C, Raynaud A, Benotmane A, Clair F, Paniel B, Mowszowicz I et al. Selective venous catheterization in the evaluation of hyperandrogenism. *J Endocrinol Invest* 1991; 14: 949-956.
12. Picón MJ, Lara JL, Sarasa JL, Díaz Recasens J, Clouet R, Gonzalo MA et al. Use of a long-acting gonadotrophin-releasing hormone analogue in a postmenopausal woman with hyperandrogenism due to a hilus cell tumour. *Eur J Endocrinol* 2000; 142: 619-622.
13. Kennedy L, Traub AI, Atkinson AB, Sheridan B. Short term administration of gonadotropin-releasing hormone analog to a patient with a testosterone-secreting ovarian tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 1320-1322.
14. Chico A, García JL, Matías-Guiu X, Webb SM, Rodríguez J, Prat J et al. A gonadotropin dependent stromal luteoma: a rare cause of post-menopausal virilization. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 645-649.
15. Taylor HB, Norris HJ. Lipid cell tumors of the ovary. *Cancer* 1967; 20: 1953-1962.
16. Silva PD, Sorensen ML, Reynertson R, Virata RL, Mahairas GH. Laparoscopic removal of virilizing hilar cell tumor in a postmenopausal patient. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997; 4: 499-502.
17. Baiocchi G, Manci N, Angeletti G, Celleno R, Fratini D, Gilardi G. Pure Leydig cell tumour (hilus cell) of the ovary: a rare cause of virilization after menopause. *Gynecol Obstet Invest* 1997; 44: 141-144.
18. Hayes FJ, Sheahan K, Rajendiran S, McKenna TJ. Virilization in a postmenopausal woman as result of hilus cell hyperplasia associated with ovarian cyst. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 719-720.
19. Abrahamsson G, Norstrom A, Hahlin M, Knutsson F, Janson PO. Steroid production and gonadotropin sensitivity in vitro of a human hilus cell tumor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 244-246.
20. Emons G, Ortmann O, Pahwa GS, Lohrs U, Wetterling T, Dilling H et al. In vivo and in vitro effects of GnRH analogues on an ovarian Leydig cell tumour. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1992; 52: 487-493.
21. Nakano R, Kitayama S, Yamoto M, Shima K, Ooshima A. Localization of gonadotropin binding site in human ovarian neoplasm. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 905-910.
22. Cook JC, Klinefelter GR, Hardisty JF, Sharpe RM, Foster PM. Rodent leydig cell tumorigenesis: a review of the physiology, pathology, mechanisms and relevance to humans. *Crit Rev Toxicol* 1999; 29: 169-261.
23. Villares MC, Claudia A, Marino F, Zerbini MC, Miguel JA, Araujo L et al. Activating mutation of the stimulatory G protein (gsp) as a putative cause of ovarian and testicular human stromal Leydig cell tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2074-2078.
24. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Endocrinología ginecológica e infertilidad* (6.ª ed.) (1.ª ed. en castellano). Buenos Aires, Madrid: Waverly Hispánica, S.A., 2000; 487-522.
25. Calaf J, Prat J. Mujer de 56 años con virilización. *Méd Clin (Barc)* 1987; 89: 838-841.
26. Pérez A, Calaf J, Webb SM, Prat J, De Leiva A. Postmenopausal androgen secreting ovarian tumour: pathophysiological implications; a case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990; 35: 97-105.