

Curso de formación continuada en endocrinología y nutrición

Hiperandrogenismo

M.T. MORIES^a, J.M. MIRALLES^a, J.J. CORRALES^a, D. MARTÍN^a,
J. GARCÍA^b, T. FLORES^c Y O. BLANCO^c

^aServicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario. Salamanca. España. ^bServicio de Urología. Hospital Universitario. Salamanca. España. ^cServicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario. Salamanca. España.

HYPERANDROGENISM

Hyperandrogenism is one of the most common endocrine diseases affecting adult women. Clinical presentation includes hirsutism, with or without menstrual disturbances (oligomenorrhea, amenorrhea) and, less frequently, virilization. We report the case of a woman of reproductive age with hyperandrogenism, secondary amenorrhea, and virilization. The diagnostic role of laboratory tests and imaging techniques is discussed.

Key words: Hyperandrogenism. Hirsutism. Androgen-secreting tumor. Adrenal myelolipoma.

El hiperandrogenismo es un problema endocrinológico frecuente en mujeres adultas. Su manifestación más habitual es el hirsutismo, acompañado o no de trastornos menstruales y con menor frecuencia de virilización. Se presenta un caso clínico de hiperandrogenismo con amenorrea secundaria y virilización en una mujer en edad fértil. Se evalúa el papel de las diferentes determinaciones hormonales y técnicas de imagen en el diagnóstico etiológico de este cuadro.

Palabras clave: Hiperandrogenismo. Hirsutismo. Tumor secretor de andrógenos. Miolipoma adrenal.

CASO CLÍNICO

Mujer de 38 años que consulta por hirsutismo y amenorrea secundaria.

Antecedente familiares

No refiere antecedentes endocrino-metabólicos. Madre y una hermana sin datos clínicos de exceso de andrógenos. Madre diagnosticada de trastorno bipolar; tío materno con cuadro depresivo. Resto sin interés.

Antecedentes personales

Trastorno bipolar diagnosticado 4 años antes con 2 ingresos por intento autolítico. Úlcus péptico. Apendiceptomía. Fumadora de 20 cigarrillos/día. No bebedora. Ha seguido diferentes tratamientos psiquiátricos en los últimos 4 años: risperidona, clorhidrato de biperideno, halazepam, ziprasidona, carbonato de litio, clonazepam, quetiapina y lorazepam. Desde hacía 3 meses tomaba 600 mg/12 h de ácido valproico y 200 mg/12 h de quetiapina.

Enfermedad actual

La paciente refería aumento de peso y aparición de vello en zonas androgenodependientes –cara, abdomen, región sacra y muslos– en los últimos 3 años, con mayor incremento en el último año. Refería, asimismo, irregularidades menstruales, oligomenorrea progresiva y desde hacía nueve meses estaba en amenorrea.

Correspondencia: Dra. M.T. Mories.
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Salamanca.
P.º de San Vicente, 58-182. 37007 Salamanca. España.
Correo electrónico: tmories@usal.es

Manuscrito recibido el 30-9-2005; aceptado para su publicación el 7-12-2005.

Previamente sus menstruaciones habían sido regulares y había tenido un embarazo, que terminó por interrupción voluntaria, hacía 15 años. En el último año también había notado seborrea, discreta alopecia de predominio frontotemporal, tono de voz más grave (que atribuía a su hábito tabáquico) y mayor incremento de peso, con distribución central de la grasa. Aumento del volumen mamario. Episodio de galactorrea unos 18 meses antes, que no había vuelto a repetirse. Sin cefalea, clínica neurológica ni visual. La paciente no había controlado cifras de presión arterial (PA). Sin debilidad muscular ni fragilidad capilar. Resto de anamnesis dirigida, sin datos de interés.

Exploración física

Talla: 161 cm; peso: 79 kg; índice de masa corporal (IMC): 30,5 kg/m²; cintura: 102 cm; PA: 100/70 mmHg. Buen estado general, consciente y colaboradora; normocoloración de piel y mucosas, bien hidratada y obesidad de distribución central. Voz discretamente grave. Lanugo facial generalizado (labio superior, mentón, mejillas y patillas), junto con vello terminal en el labio superior y el mentón (2 + 2 puntos en la escala de Ferriman), tórax (1 punto), abdomen superior (2 puntos), abdomen inferior (3 puntos), brazos (1 punto), muslos (4 puntos) y sacro (3 puntos), totalizando 18 puntos en la escala de Ferriman. Discreta alopecia de distribución androgénica. Ausencia de acné y *acantosis nigricans*. Facies redondeada, sin chapetas, estrías, hematomas ni otros signos de fragilidad capilar. Sin bocio. Las mamas eran normales, sin galactorrea en la exploración. La auscultación cardiopulmonar era normal. No se palpaban masas ni visceromegalías abdominales. Clítoris de 13 mm de longitud. El resto de los genitales externos no presentaba anomalías. Sin edemas. La exploración neurológica era normal.

Pregunta 1

Con los datos clínicos expuestos, ¿cuál sería la sospecha clínica inicial?

- Tumor ovárico o adrenal productor de andrógenos.
- Síndrome del ovario poliquístico frente a hipertecosis.
- Hiperplasia adrenal congénita de comienzo tardío.
- Síndrome de Cushing.
- Hiperandrogenismo iatrogénico (fármacos).

Respuesta

Las posibles causas de hiperandrogenismo en una mujer en edad fértil se presentan en la tabla 1¹. La edad de presentación del cuadro, la evolución relativamente rápida y la intensidad de las manifestaciones de hiperandrogenismo, con datos de virilización, hacen sospechar una causa tumoral, aunque no pueden des-

TABLA 1. Causas de hiperandrogenismo en mujer en edad fértil

Ováricas
Síndrome del ovario poliquístico (SOP)
Hipertecosis
Tumores ováricos secretores de andrógenos
Adrenales
Hiperplasia adrenal congénita de comienzo tardío
Síndrome de Cushing
Tumores adrenales secretores de andrógenos (adenoma, carcinoma)
Resistencia a glucocorticoides
Situaciones específicas del embarazo
Luteoma
<i>Hyperreactio luteinialis</i>
Déficit de aromatasa en el feto
Otras
Periférico
Idopático
Hiperprolactinemia
Hipotiroidismo
Iatrogénicas (fármacos)

cartarse clínicamente otras etiologías. El inicio temporal de los síntomas coincide con el tratamiento psiquiátrico, por lo que se debe considerar un posible efecto iatrogénico de éste. En este sentido, la paciente ha tomado diferentes fármacos, entre ellos neurolépticos (risperidona, ziprasidona, quetiapina) que pueden condicionar incremento ponderal, hiperprolactinemia, galactorrea y alteraciones menstruales^{2,3}. Ahora bien, de todos estos tratamientos, sólo el ácido valproico aparece en la bibliografía como capaz de originar un cuadro de hiperandrogenismo como el que presenta la enferma. Este antiepiléptico puede producir alteraciones menstruales, alopecia, incremento ponderal, hiperandrogenismo e incluso un cuadro de ovario poliquístico^{4,5}. Pero considerando que la paciente llevaba sólo 3 meses tomando este fármaco y que el inicio de la clínica se remonta a 3 años atrás, esta causa es descartable.

Entre las posibles causas de hiperandrogenismo, la más frecuente es el síndrome del ovario poliquístico⁶ (SOP), una de cuyas características más relevantes es el antecedente de disfunción ovulatoria con alteraciones menstruales de inicio puberal⁷. En el caso de nuestra paciente, las menstruaciones habían sido regulares desde la menarquia hasta el inicio del cuadro, 3 años antes. Ello hace improbable el diagnóstico de SOP, aunque la resistencia insulínica adquirida que se puede asociar a un aumento significativo de peso, como el que había tenido la enferma, podría inducir un cuadro clínico de SOP⁸. El hecho de que el hirsutismo no aparezca hasta los 35 años no excluye un SOP, ya que en esta entidad el hirsutismo puede aparecer antes, durante o después de la pubertad, hasta la tercera década de la vida¹. Aunque la virilización es rara en el SOP, puede aparecer en los casos de su variedad más grave: la hipertecosis ovárica^{9,10}.

Dentro de las causas adrenales, la hiperplasia adrenal congénita de comienzo tardío (HAC) presenta una clínica similar a la del SOP¹¹, con sangrado uterino

TABLA 2. Resultados hormonales en una paciente con hiperandrogenismo grave

	1.ª determinación	2.ª determinación	Valores de referencia ^a
Testosterona total	2,90 ng/ml	2,70 ng/ml	0-1 ng/ml
Testosterona libre	9,50 pg/ml	10 pg/ml	0-4 pg/ml
DHEA-S	383 µg/dl	462 µg/dl	30-360 µg/dl
Androstendiona	16 ng/ml	28 ng/ml	0,1-3,5 ng/ml
17-OHP	4,3 ng/ml	4 ng/ml	0,1-1,5 ng/ml
11-desoxicortisol	25,9 ng/ml	24 ng/ml	< 8 ng/ml
Alfa-diol**	43 ng/ml	22 ng/ml	0,2-6,5 ng/ml
LH	17 mU/l	15 mIU/ml	1-20 mU/l
FSH	8 mU/l	4 mIU/ml	2-15 mU/l
PRL	162 µU/ml		30-900 µU/ml
Cortisol basal	270,5 nmol/l		200-550 nmol/l
ACTH basal	25,5 pg/ml		< 70 pg/ml
Test de Nugent	40 nmol/l		< 50 nmol/l
TSH	1,21 µU/ml		0,20-5 µU/ml

^aMujeres en edad fértil en fase folicular. ^{**}Androstendiol glucurónico.

DHEA-S: sulfato de dihidroepiandrosterona; 17-OHP: 17-hidroxiprogesterona; LH: hormona luteinizante; FSH: hormona foliculostimulante; PRL: prolactina; ACTH: corticotropina; TSH: tirotropina.

anovulatorio e hirsutismo progresivo, que suele iniciarse en la pubertad. Puede haber o no una pubarquia prematura y antecedentes familiares de hiperandrogenismo. En este caso, la menarquia fue a los 13 años, no hay hirsutismo en otras mujeres de la familia y el comienzo de la clínica es demasiado tardío para pensar en esta entidad etiológica. El síndrome de Cushing podría originar un cuadro similar al de la paciente, aunque no hay hipertensión ni otros signos físicos característicos.

La enferma no presenta galactorrea en el momento de la consulta, pero sí hay un antecedente previo que, junto con las medicaciones a que ha estado sometida^{2,3}, obliga a descartar una hiperprolactinemia. De cualquier forma, no explicaría la clínica de virilización. Con respecto al hipotiroidismo sucede lo mismo, además de que no hay otros datos clínicos que lo apoyen. En cuanto a un posible hiperandrogenismo periférico o idiopático, se trata de un diagnóstico de exclusión, que sólo puede establecerse una vez descartadas otras etiologías. De cualquier forma, suele ir con función ovulatoria normal y no se asocia a signos de virilización¹².

Aunque, como en cualquier amenorrea secundaria hay que descartar embarazo, la historia clínica va en contra de cualquiera de las situaciones específicas que pueden ocasionar hiperandrogenismo en una embarazada.

En resumen, nuestra sospecha clínica inicial va a favor de un origen tumoral del cuadro, aunque sin descartar un SOP-hipertecosis. Considerando que la mayoría de los tumores secretores de andrógenos son de origen ovárico, en cualquier caso el ovario parece el origen más probable del cuadro de hiperandrogenismo de la paciente.

Pregunta 2

¿Qué determinaciones hormonales solicitaría?

a. Testosterona total y libre.

b. Sulfato de dihidroepiandrosterona (DHEA-S), androstenediona, 17-hidroxiprogesterona (17-OHP).

c. Hormona foliculostimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), prolactina (PRL) y tirotropina (TSH).

d. Cortisol y corticotropina (ACTH) basales y cortisol postsupresión nocturna con 1 mg de dexametasona.

e. Todas las anteriores.

Respuesta

Además de una analítica general que incluya hemograma, velocidad de sedimentación globular (VSG), glucemia, iones, función renal, pruebas hepáticas con lactatodeshidrogenasa (LDH) y coagulación, que resultó normal, y un test de embarazo, que fue negativo, se solicitaron todas las determinaciones hormonales descritas. Siguiendo el protocolo local de estudio del hiperandrogenismo, se realizaron también determinaciones de 11-desoxicortisol y androstenediol glucurónico. Los resultados se recogen en la tabla 2. Asimismo, se determinó la insulinemia basal, con un valor de HOMA (índice de resistencia insulínica = glucemia basal [mmol/l] × insulinemia basal [µU/dl]/22,5 de 2,6 normal < 3).

Los resultados hormonales confirman el hiperandrogenismo y los valores de testosterona total > a 2 ng/ml, con testosterona libre que duplica el límite superior de la normalidad, apoyan la hipótesis de un origen tumoral^{13,14}, aunque valores en este rango también pueden verse en mujeres con hipertecosis¹⁵⁻¹⁷. Tanto el ovario como la adrenal secretan testosterona, aunque en situaciones fisiológicas el 50% de la misma procede de la conversión periférica de androstenediona y en menor medida de DHEA. La androstenediona se segrega tanto en el ovario como en la adrenal y, aunque su actividad androgénica es relativamente débil (posee sólo un 10% de la actividad biológica de la testosterona), puede convertirse en testosterona y dihidrotestosterona en los tejidos diana sensibles a andrógenos. Los valores de androstenediona de la paciente están entre 4 y 8 veces por encima del valor normal, lo que sigue apoyando un origen tumoral del hiperandrogenismo¹⁸⁻²⁰. Los niveles de DHEA-S están discretamente incrementados

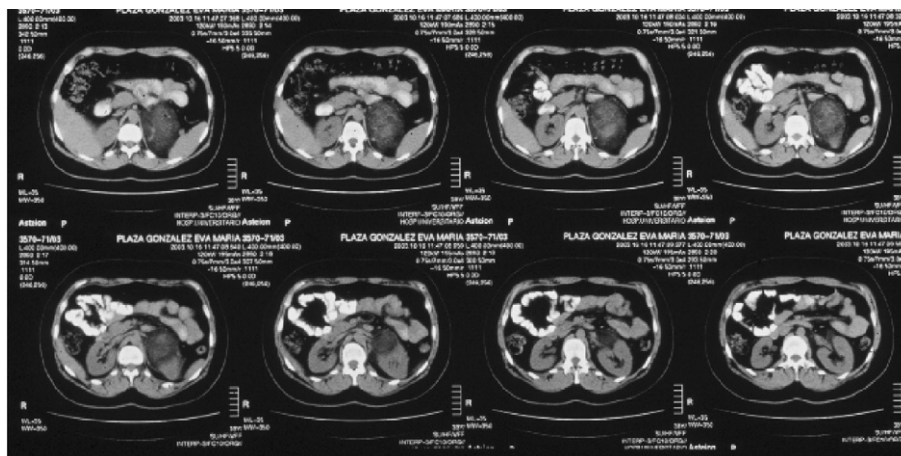


Fig. 1. Tomografía computarizada (TC) abdominal. Se objetiva una masa adrenal izquierda de $7 \times 9 \times 7$ cm, compatible con melolipoma.

(383 y 462 $\mu\text{g/dl}$). La DHEA-S es un andrógeno de origen casi exclusivamente adrenal, pero que puede encontrarse también moderadamente elevado en hiperandrogenismos de origen ovárico. En los tumores adrenales virilizantes, los valores de DHEA-S suelen estar muy elevados, por encima de 800 $\mu\text{g/dl}$ ^{14,16,21,22}.

Por tanto, los valores muy elevados de testosterona y androstenediona junto con DHEA-S sólo discretamente elevada, orientarían hacia una fuente ovárica de hiperproducción de andrógenos (tumor, hipertecosis), pero sin descartar un tumor adrenal virilizante.

Los valores basales de 17-OHP y de 11-desoxicortisol están, asimismo, elevados. Se consideran valores normales de 17-OHP los inferiores a 2 ng/ml. Valores por encima de 8 ng/ml serían diagnósticos de una HAC no clásica por déficit de 21-hidroxilasa. Entre 2 y 8 ng/ml, como es el caso de nuestra paciente, son sospechosos de HAC, aunque pueden aparecer en otras patologías como el SOP^{23,24}. En cuanto al 11-desoxicortisol, se considera normal por debajo de 8 ng/ml, y la paciente presenta niveles que triplican el límite superior de la normalidad, lo que va a favor de un bloqueo de la 11-beta-hidroxilasa. Se describe una forma no clásica de este defecto enzimático, equiparable a la forma no clásica o de comienzo tardío del déficit de 21-hidroxilasa, que cursa con hiperandrogenismo pero sin la hipertensión característica de la forma clásica²⁵. Los valores de androstenediol glucuronido están muy elevados y se justifican por ser éste un metabolito de la dihidrotestosterona²⁶.

Los valores de FSH son normales y los de LH están en rango alto de la normalidad; el cociente LH/FSH es mayor de 2. Este patrón hormonal es típico, aunque no diagnóstico del SOP^{27,28}. Los valores de PRL están en rango normal y los de TSH descartan hipotiroidismo. Los valores normales de cortisol y ACTH basales, y el test de Nugent descartan tanto un síndrome de Cushing como un cuadro de resistencia a glucocorticoides.

Pregunta 3

Considerando los resultados anteriores, ¿qué exploraciones complementarias programaría?

a. Ecografía ovárica.

b. Tomografía computarizada (TC) abdominopélvica.

c. Pruebas dinámicas hormonales.

d. a y b.

e. a, b y c.

Respuesta

Las pruebas de imagen para valorar la anatomía ovárica y adrenal son obligadas, dado el perfil clínico y hormonal de la paciente y la sospecha de tumor virilizante. En cuanto a las pruebas dinámicas, los valores discretamente elevados de 17OHP y muy elevados de 11desoxicortisol, con cortisol normal, son indicativos de un bloqueo de la 11-beta-hidroxilasa con/sin bloqueo de la 21-hidroxilasa, por lo que es recomendable hacer un test de estímulo con ACTH para valorar la respuesta de estos esteroides, aunque la presentación clínica no es sugerente de una HAC de comienzo tardío. En cuanto a la realización de otros tests dinámicos (supresión con agonistas hormona liberadora de LH [LH-RH] o con dexametasona, o estímulo con gonadotropina coriónica humana [HCG]), no siempre distinguen un origen ovárico o adrenal del problema, o entre entidades tumorales o no tumorales. En cuanto a la prueba de supresión con agonistas de la LH-RH, los valores de testosterona pueden disminuir al administrar los mismos tanto en los hiperandrogenismos ováricos de origen no tumoral como tumoral y en adenomas adrenales productores de testosterona²⁹. Además, los tumores adrenales secretores de testosterona pueden responder a la HCG^{30,31}. La prueba de supresión con dexametasona no discrimina entre un tumor ovárico o adrenal como fuente de andrógenos²¹ y no siempre lo hace entre un origen tumoral o no tumoral de éste³², ni entre una hiperplasia y un tumor adrenal³³.

La ecografía ovárica realizada a la paciente por vía transvaginal no evidenciaba anomalías, y los ovarios eran de tamaño y ecoestructura normales. En la TC abdominal se objetivaba una masa adrenal izquierda de $7 \times 9 \times 7$ cm (fig. 1), de densidad heterogénea, con alto contenido graso. La imagen se realizaba de forma irre-

gular tras la administración del contraste endovenoso, y era radiológicamente compatible con mielolipoma adrenal. La masa contactaba con polo superior de riñón izquierdo, por lo que podría corresponder a un angiomielolipoma renal. Los ovarios eran de tamaño normal y no se evidenciaban masas anexiales. Se realizó una angiografía, que confirmó la presencia de una masa adrenal izquierda, escasamente vascularizada, que respetaba completamente la integridad del riñón y que seguía siendo compatible con mielolipoma adrenal izquierdo. Por tanto, las pruebas de imagen nos muestran una lesión adrenal sugerente de mielolipoma, tumoración benigna no funcionante, aunque se han descrito casos de adenomas adrenales funcionantes con focos de mielolipoma³⁴.

El test de estímulo con ACTH no elevaba significativamente los valores ya basalmente altos de 17-hidroxiprogesterona ni de 11-desoxicortisol. Se completó el estudio con determinaciones basales de renina y aldosterona, que resultaron en rango normal, y de catecolaminas, ácido vanilmandélico y metanefrinas, que estaban también dentro de la normalidad.

Pregunta 4

Con los resultados de las exploraciones practicadas, ¿cuál sería el diagnóstico etiológico más probable del cuadro de hiperandrogenismo de la paciente?

- Tumor ovárico no localizado en las técnicas de imagen realizadas.
- Tumor adrenal virilizante.
- SOP, hipertecosis
- HAC.
- Los resultados de las exploraciones no son concluyentes.

Respuesta

El cuadro de virilización y los valores de testosterona y androstenediona apoyan un origen tumoral, ovárico o adrenal, o una hipertecosis. Aunque los valores de DHEA-S, esteroide de origen casi totalmente adrenal, están sólo discretamente elevados y pueden aparecer en ese rango en pacientes con SOP, los de 11-desoxicortisol, muy elevados, orientan a un origen adrenal del problema. La falta de respuesta del 11-desoxicortisol al estímulo con ACTH va en contra de una HAC y a favor de una secreción autónoma de esteroides por parte de la adrenal³⁵, con un bloqueo enzimático de la 11-beta-hidroxilasa. Además, se ha objetivado una masa adrenal en la TC abdominal. Aunque radiológicamente sea sugerente de mielolipoma, no puede descartarse que sea la fuente de andrógenos, ya que no hay diagnóstico histológico y se han descrito adenomas adrenales con focos de mielolipoma³⁴. Las pruebas de imagen no han detectado lesiones ováricas concomitantes.

Por todo ello, nos inclinamos hacia un diagnóstico de tumor adrenal virilizante, aunque los datos no son concluyentes.



Fig. 2. Imagen macroscópica de la masa adrenal extirpada. La tumoración mide 11 x 9 cm, y al corte muestra en su interior un nódulo amarillento central de 3 cm, rodeado de tejido lobulado de aspecto adiposo.

Pregunta 5

¿Cuál sería la actitud a seguir?

- Vigilancia evolutiva, sin tratamiento.
- Tratamiento médico con antiandrógenos + anti-conceptivos y vigilancia de la masa adrenal.
- Exploración laparoscópica ovárica.
- Extirpación quirúrgica de la masa adrenal.
- Cateterismo de venas suprarrenales y ováricas.

Respuesta

El tamaño de la masa adrenal, mayor de 6 cm, es indicación de extirpación quirúrgica, independientemente de que sea o no funcionante y de que sea o no el origen del hiperandrogenismo^{36,37}. Se pospone la posible realización de otras técnicas diagnósticas (exploración laparoscópica ovárica y/o cateterización venosa³⁸) al resultado de la cirugía. La paciente es intervenida (suprarrenalectomía izquierda), y el postoperatorio cursa sin complicaciones. El estudio anatómopatológico de la pieza muestra macroscópicamente (fig. 2) una tumoración de 11 x 9 cm de tamaño, que pesa 175 g, y que al corte muestra en su interior un nódulo amarillento central, de 3 cm, rodeado de tejido lobulado de aspecto adiposo, pigmentado, de color pardo-amarillento. El estudio microscópico es informado como nódulo cortical funcionante, con pleomorfismo celular y abundantes cuerpos eosinófilos intracitoplasmáticos, sin actividad proliferativa relevante ni invasión capsular, asociado a mielolipoma.

El tamaño del tumor adrenocortical funcionante, menor de 5 cm, sin invasión capsular, y sus características histológicas van a favor de la benignidad (adenoma)³⁹⁻⁴³. De cualquier forma, la distinción histopatológica entre adenoma y carcinoma adrenal es difícil⁴², y será la evolución clínica la que establezca el diagnóstico definitivo^{41,44}.

Evolución postoperatoria

A las 6 semanas de la cirugía, las menstruaciones se reanudan espontáneamente. A los 3 meses, la paciente refiere una franca disminución del crecimiento del vello, y mejoría de la seborrea y de la alopecia. En la exploración, persiste la obesidad central, con un peso de 82 kg, y se objetiva una disminución importante del vello, que desciende a 7 puntos en la escala de Ferriman. Análíticamente, se normalizan los valores de testosterona total y libre, DHEA-S, androstenediona, 11-desoxicortisol, 17-OHP y androstenediol glucurónido. Los valores de PRL y gonadotropinas se mantienen en el rango normal. Siguen, asimismo, en el rango normal los valores de cortisol y ACTH, y es normal la respuesta del cortisol, el 11-desoxicortisol y la 17-OHP al estímulo con ACTH. El hemograma, la VSG, la bioquímica básica y las pruebas hepáticas con LDH están dentro de la normalidad. Tras 18 meses de seguimiento, la paciente continúa sin datos clínicos ni analíticos de hiperandrogenismo.

Diagnóstico final

Tumor adrenal secretor de andrógenos, con datos histopatológicos a favor de benignidad (adenoma), asociado a mielolipoma.

BIBLIOGRAFÍA

- Bulun S, Adashi E. The physiology and pathology of the female reproductive axis. En: Williams RH, editor. Williams textbook of endocrinology. Philadelphia: WB Saunders; 2003. p. 587-664.
- Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: mechanism, clinical features and management. *Drugs*. 2004;64:2291-314.
- Bobes J, García-Portilla MP, Rejas J, Hernández G, García-García M, Rico-Villademoros F, et al. Frequency of sexual dysfunction and other reproductive side-effects in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine, or haloperidol: the results of the EIRE study. *J Sex Marital Ther*. 2003;29:125-47.
- McIntyre RS, Mancini DA, McCann S, Srinivasan J, Kennedy SH. Valproate, bipolar disorder and polycystic ovarian syndrome. *Bipolar Disord*. 2003;5:28-35.
- Isojarvi JI, Tauboll E, Herzog AG. Effect of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function in individuals with epilepsy. *CNS Drugs*. 2005;19:207-23.
- Azziz R, Sánchez L, Knochenhauer E, Moran C, Lazenby J, Stephens K, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:453-62.
- Franks S. Adult polycystic ovary syndrome begin in childhood. *Clin Endocrinol Metab*. 2002;16:263-72.
- Ehrmann D. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2005;352:1223-36.
- Manieri C, Di Bisceglie C, Fornengo R, Grosso T, Zumpano E, Calvo F, et al. Postmenopausal virilization in a woman with gonadotropin dependent ovarian hyperthecosis. *J Endocrinol Invest*. 1998;21:128-32.
- Barth JH, Jenkins M, Belchetz PE. Ovarian hyperthecosis, diabetes and hirsuties in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;46:123-8.
- Speiser P, White P. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med*. 2003;349:776-88.
- Azziz R, Carmina E, Sawaya M. Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev*. 2000;21:347-62.
- Friedman C, Schmidt G, Kim M, Powell J. Serum testosterone concentrations in the evaluation of androgen-producing tumors. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;153:44-9.
- Waggoner W, Boots L, Azziz R. Total testosterone and DHEAS levels as predictors of androgen-secreting neoplasms: a population study. *Gynecol Endocrinol*. 1999;13:394-400.
- Aiman J, Edman C, Worley R, Vellios F, MacDonald P. Androgen and estrogen formation in women with ovarian hyperthecosis. *Obstet Gynecol*. 1978;51:1-9.
- Lobo R. Ovarian hyperandrogenism and androgen-producing tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1991;20:773-805.
- Nichelson E, Toffle R. Hyperandrogenemia associated with insulin resistance mimicking an androgen producing tumor. *W V Med J*. 2002;98:61-2.
- Sawetawan C, Rainey W, Word R, Carr B. Immunohistochemical and biochemical analysis of a human Sertoli-Leydig cell tumor: autonomous steroid production characteristic of ovarian theca cells. *J Soc Gynecol Invest*. 1995;2:30-7.
- Wiebe R, Morris C. Testosterone/androstenedione ratio in the evaluation women with ovarian androgen excess. *Obstet Gynecol*. 1983;61:279-84.
- Surrey E, Ziegler D, Gambone J, Judd H. Preoperative localization of androgen-secreting tumors: Clinical, endocrinologic, and radiologic evaluation of ten patients. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;158:1313-22.
- Derksen J, Nagesser S, Meinders A, Haak H, Van de Velde C. Identification of virilizing adrenal tumors in hirsute women. *N Engl J Med*. 1994;331:968-73.
- Bennet A. Hirsutism and hypertrichosis in adults; investigations and treatment. *Ann Dermatol Venereol*. 2002;129:804-12.
- Azziz R, Hincapié L, Knochenhauer E, Dewailly D, Fox L, Boots L. Screening for 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril*. 1999;72:915-25.
- Speiser P. Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30:31-59.
- White P. Steroid 11 β -hydroxylase deficiency and related disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30:61-79.
- Rittmaster R. Androgen conjugates: physiology and clinical significance. *Endocr Rev*. 1993;14:121-32.
- Dunaif A. Insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *Ann NY Acad Sci*. 1993;687:60-4.
- Chang R, Katz S. Diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999;28:397-408.
- Kennedy L, Traub A, Atkinson A, Sheridan B. Short term administration of gonadotropin-releasing hormone analog to a patient with a testosterone-secreting ovarian tumor. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;64:1320-2.
- Loszjo F, Toth S, Kocsis J, Pavo, Szecsi M. Testosterone-secreting gonadotropin-responsive adrenal adenoma and its treatment with the antiandrogen flutamide. *J Endocrinol Invest*. 2001;24:622-7.
- Danilowicz K, Albiger N, Vanegas M, Gómez R, Cross G, Bruno O. Androgen-secreting adrenal adenomas. *Obstet Gynecol*. 2002;100:1099-102.
- Kaltsas G, Isidori A, Kola B, Skelly R, Chew S, Jenkins P et al. The value of the low-dose dexamethasone suppression test in the differential diagnosis of hyperandrogenism in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2634-43.
- Soranno D, Prasad V, David R, Oberfield S, Greco A, Sivaraman N et al. Hypertension and virilization caused by a unique desoxycorticosterone and androgen-secreting adrenal adenoma. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1999;12:215-20.

34. Wagnerova H, Lazurova I, Bober J, Sokol L, Zachar M. Adrenal myelolipoma. 6 cases and a review of the literature. *Neoplasma*. 2004;51:300-5.
35. Imai T, Tobinaga J, Morita-Matsuyama T, Kikumori T, Sasano H, Seo H et al. Virilizing adrenocortical adenoma: in vitro steroidogenesis, immunohistochemical studies of steroidogenic enzymes, and gene expression of corticotropin receptor. *Surgery*. 1999;125:396-402.
36. NIH State of the Science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *NIH Consensus State Sci Statements*. 2002;19:1-25.
37. Rumbach M, Biller B, Braunstein G, Campbell K, Carney J, Godley P et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med*. 2003;138:424-9.
38. Kaltsas G, Mukherjee J, Kola B, Isidori A, Hanson J, Dacie J, et al. Is ovarian and adrenal venous catheterization and sampling helpful in the investigation of hyperandrogenic women? *Clin Endocrinol*. 2003;59:34-43.
39. Weiss I. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol*. 1984;8:163-9.
40. Gicquel C, Bertagna X, Gaston V, Coste J, Louvel A, Baudin E, et al. Molecular markers and long-term recurrences in a large cohort of patients with sporadic adrenocortical tumors. *Cancer Res*. 2001;61:6762-7.
41. Aubert S, Wacrenier A, Leroy S, Devos P, Carnaille B, Proye C, et al. Weiss system revisited: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol*. 2002;26:1612-9.
42. Lucon A, Pereira M, Mendonca B, Zerbini M, Saldanha L, Arap S. Adrenocortical tumors: results of treatment and study of Weiss'score as a prognostic factor. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2002;57:251-6.
43. Moreno S, Montoya G, Armstrong J, Leteurtre E, Aubert S, Vantyghem M, et al. Profile and outcome of pure androgen-secreting adrenal tumors in women: experience of 21 cases. *Surgery*. 2004;136:1192-8.
44. Pohlank C, Tannapfe A, Eichfeld U, Schmidt F, Fuhrer D, Paschke R, et al. Does tumor heterogeneity limit the use of the Weiss criteria in the evaluation of adrenocortical tumors? *J Endocrinol Invest*. 2004;27:565-9.