

### VIRILIZACIÓN EN UNA MUJER POSMENOPÁUSICA. CONSIDERACIONES DIAGNÓSTICAS Y TERAPÉUTICAS

TERESA MONTOYA<sup>a</sup>, GUADALUPE GUIJARRO<sup>b</sup>, ROSA ELVIRA<sup>b</sup> Y JUANA OLIVAR<sup>c</sup>

#### VIRILIZATION OF A POST-MENOPAUSAL WOMAN. DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC CONSIDERATIONS

Virilizing tumors are rare disorders that commonly develop in the adrenal cortex or the ovaries. Because these tumors are usually millimetric, androgen-secreting ovarian tumors can be particularly difficult to identify through commonly available imaging techniques and can thus pose a diagnostic challenge. We present the case of a 71-year-old woman who presented with severe clinical hyperandrogenism and biochemical traits suggestive of an ovarian source but who was diagnosed with a 10-cm adrenal mass.

*Key words:* Hirsutism. Virilization. Androgen-secreting tumor. Ovarian hyperandrogenism. Gonadotropin-releasing hormone agonist.

<sup>a</sup>*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Infanta Elena. Madrid. España.*

<sup>b</sup>*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Getafe. Madrid. España.*

<sup>c</sup>*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Infanta Sofía. Madrid. España.*

Los tumores virilizantes son poco frecuentes, proceden del ovario o de la corteza adrenal. El diagnóstico etiológico es en ocasiones muy complejo debido a que los tumores ováricos secretores de andrógenos son habitualmente de tamaño milimétrico y no se detectan mediante las pruebas de imagen convencionales. Presentamos el caso de una paciente de 71 años de edad con hiperandrogenismo grave de perfil típicamente ovárico, en la que se detectó una masa adrenal de 10 cm.

*Palabras clave:* Hirsutismo. Virilización. Tumor secretor de andrógenos. Hiperandrogenismo ovárico. Agonistas GnRH.

## INTRODUCCIÓN

El objetivo primordial en la evaluación de una mujer con hiperandrogenismo grave es localizar el origen del exceso hormonal. Los tumores virilizantes de ovario son generalmente microscópicos, de crecimiento muy lento, y en ocasiones la exploración quirúrgica es la única manera de localizarlos. La presencia añadida de una gran masa adrenal puede actuar como factor de confusión.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 71 años, remitida a la consulta de endocrinología desde el servicio de dermatología donde había consultado por alopecia. Fumadora de 1 paquete de cigarrillos al día. Presentaba como antecedentes personales: hipertensión arterial sin tratamiento; diabetes mellitus tipo 2 (DM2) sin complicaciones metadiabéticas, de 2 años de evolución y en tratamiento con 875 mg/8 h de metformina; colecistectomía en 1995; resección transuretral en el año 2004 de un carcinoma urotelial grado I.

Su historia obstétrica incluía 15 gestaciones, menarquia a los 13 años y menopausia a los 46 años de edad. Había presentado reglas regulares hasta la menopausia. En el momento de la consulta no tomaba ninguna medicación con efecto androgénico. Relataba aparición rápidamente progresiva, de 1 año de evolución, de vello terminal en zonas andrógeno-dependientes, alopecia importante, agravamiento del tono de voz y un aumento de 6 kg de peso. En la exploración física presentaba presión arterial 165/90 mmHg; peso, 95 kg; talla, 172,5 cm; índice de masa corporal, 32,8. Mostraba una distribución central de la grasa, piel seca, in-

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Correspondencia: Dra. T. Montoya.  
Correo electrónico: tmonalv@alumni.unav.es

Manuscrito recibido el 26-5-2009 y aceptado para su publicación el 1-9-2009.

tensa alopecia frontotemporal e hirsutismo grave de 24 puntos en la escala de Ferriman-Galway. En la exploración abdominal no se detectaron masas y en la exploración ginecológica se objetivó clitoromegalia.

En el estudio analítico presentaba: hematíes, 5.261.000/l; hemoglobina, 17,3 g/dl; hematocrito, 50,4%; volumen corpuscular medio, 88,9 fl; leucocitos y plaquetas normales; glucosa, 180 mg/dl; creatinina, 1,3 mg/dl; ácido úrico, 7,2 mg/dl; Na, 140 mmol/l; K, 3,8 mmol/l; colesterol total, 200 mg/dl; colesterol LDL, 174 mg/dl; colesterol HDL, 32 mg/dl; triglicéridos, 209 mg/dl, glucohemoglobina A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>), 8,2%. El resto de las determinaciones, incluyendo urea, calcio, fósforo, pruebas de función hepática, proteínas y coagulación, fueron normales.

Los resultados del estudio hormonal se presentan en la tabla 1. El estudio mostró cifras elevadas de testosterona total, 5,4 (normalidad en menopausia, 0,07-0,65) ng/ml; testosterona libre, 7,3 (normalidad en menopausia, 0,29-1,7) pg/ml, y 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), 2,1 (normalidad en menopausia, 0,23-1,3) ng/ml, con concentraciones de sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEA-S) y androstendiona normales. La concentración de testosterona libre se cuantificó mediante valoración directa. Mediante el test de ACTH (250 µg) se descartó el déficit de 21-hidroxilasa en su forma no clásica, con respuesta de 17-OHP y cortisol normales. Los valores de folitropina (FSH), lutropina (LH) y estradiol eran concordantes para su edad y estado posmenopáusico. Los marcadores tumorales: gonadotropina coriónica, alfa-fetoproteína, antígeno carcinoembrionario (CEA) y CEA-125 resultaron negativos.

Con la sospecha de hiperandrogenismo de origen ovárico se realizó estudio de imagen. En la eco-Doppler transvaginal no se observaron masas anexiales ni líquido libre. La resonancia magnética abdominal y pelviana identificó una gran masa heterogénea, en la glándula suprarrenal izquierda, de bordes bien definidos de 10 cm de diámetro. La tumoración era hiperintensa en T2 y, en la fase opuesta, en T1 perdía intensidad, lo que indicaba contenido graso en su interior, indicativo de adenoma. El útero y los ovarios eran de aspecto y tamaño normales (figs. 1 y 2).

Se completó entonces estudio de funcionalidad con los siguientes resultados: cortisol basal, 20,01 µg/dl (6-26); cortisol a las 23 h, 1,6 µg/dl; cortisoluria, 128 µg/24 h (35-200); cortisol tras test de supresión nocturna con 1 mg de dexametasona, 1,4 µg/dl; ACTH, 21 pg/ml; cortisol y cortisoluria tras test de supresión débil con dexametasona (0,5 mg/6 h/2 días), 0,7 µg/dl y 0,64 µg/24 h; las metanefrinas en orina, aldosterona y actividad renina plasmática fueron normales.

Las concentraciones de testosterona no mostraron cambios tras supresión con dexametasona (0,5 mg/6 h/2 días) (tabla 1).

En este punto nos planteamos el siguiente diagnóstico diferencial: coexistencia de tumor ovárico (oculto) productor de andrógenos e incidentaloma suprarrenal frente a tumor adrenal secretor de testosterona de forma aislada. Aunque el primero de los diagnósticos parecía el más probable, debido al gran tamaño y las características radiológicas de la masa adrenal se decidió realizar una intervención en dos tiempos, inicialmente se realizaría la adrenalectomía y posteriormente la histerectomía con salpingo-ooforectomía bilateral.

Como estaba programado, se intervino quirúrgicamente a la paciente mediante abordaje transperitoneal subcostal izquierdo y se extirpó la glándula suprarrenal izquierda.

Al día siguiente de la cirugía, se solicitó analítica, y se observó la normalización de las cifras de testosterona total y libre (tabla 1). Se repitió la analítica pasado 1 mes (tabla 1) objetivándose cifras de testosterona similares a las prequirúrgicas.

El resultado anatomopatológico de la pieza fue de adenoma adrenal. Macroscópicamente, la glándula adrenal estaba totalmente reemplazada por una masa adenomatosa de 10 × 9 cm de tamaño, que pesaba 380 g. La masa estaba compuesta primariamente por cordones de células alargadas, de núcleo pequeño, de citoplasma rico en lípidos semejantes a las células de la zona fascicular adrenal, junto con nidos dispersos de células de compacto citoplasma eosinófilo semejantes a las células de la zona reticular adrenal. No se observaron atipias ni invasión capsular.

Debido a un postoperatorio muy largo y complicado (infección de la herida quirúrgica, neumonía hospitalaria bilateral y descompensación hiperglucémica), la paciente rechazó la doble anexectomía más histerectomía. Ante la negativa al tratamiento quirúrgico y con la certeza del origen ovárico del hiperandrogenismo, se le planteó el tratamiento con análogos de GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas). La reducción de los valores de testosterona en el postoperatorio inmediato indicaba que la secreción de andrógenos dependía de gonadotropinas, suprimidas transitoriamente por el estrés de la cirugía. Además, tras realizar un ciclo corto con acetato de ciproterona (Androcur®), se suprimieron parcialmente las cifras de testosterona (tabla 1). Para confirmar la sospecha de hiperandrogenismo ovárico dependiente de gonadotropinas se realizó un test con análogos de GnRH. Tras la administración intramuscular en dosis única de 3,5 mg de triptorelina, se midieron las concentraciones hormonales semanalmente (días 0, 7, 14, 28) durante 1 mes (tabla 2). Las

**TABLA 1. Determinaciones hormonales en situación basal, tras test de supresión con dexametasona, tras realizar adrenalectomía y tras tratamiento con acetato de ciproterona**

Parámetro	Intervalo normal en la menopausia	Basal	Supresión con dexametasona	Postoperatorio inmediato	1 mes tras adrenalectomía	Tras ciclo con acetato de ciproterona
Testosterona total (ng/ml)	0,07-0,65	5,4	5,6	0,3	5,2	1,3
Testosterona libre (pg/ml)	0,29-1,7	7,3	7	1	7,6	2,1
DHEA-S (ng/ml)	70-3.480	56	48	52	48	67
Androstendiona (ng/ml)	0,3-1,8	1,3	1,2	0,9	1,3	0,9
17-OHP (ng/ml)	0,23-1,3	2,1	2,3		1,1	
FSH (mU/ml)	42-126	39			36	
LH (mU/ml)	11-50	17			14	
Estradiol (pg/ml)	< 15	21				

DHEA-S: sulfato de deshidroepiandrosterona; 17-OHP: 17-hidroxiprogesterona; FSH: folitropina; LH: lutropina.



Fig. 1. Resonancia magnética (secuencia HASTE): masa de grandes dimensiones (10 cm) sobre glándula adrenal izquierda, de bordes bien definidos, heterogénea, con algún septo en su interior.



Fig. 2. Resonancia magnética (secuencia T1 en fase opuesta): la masa adrenal pierde intensidad, lo que indica contenido graso en su interior. Indicativo de adenoma.

concentraciones de testosterona total y libre decrecieron hasta normalizarse en torno a la segunda semana. El mismo efecto se comprobó en las cifras de androstendiona, 17-OHP, FSH, LH y estradiol. Los valores de DHEA-S no se modificaron.

Actualmente la paciente está a la espera de iniciar tratamiento con análogos de GnRH y de replanteamiento de la cirugía como tratamiento definitivo.

## DISCUSIÓN

La aparición de hirsutismo con signos de virilización, junto con cifras marcadamente elevadas de testosterona, generalmente se produce por hiperandrogenismo ovárico: tumor ovárico secretor de andrógenos o hipertecosis ovárica<sup>1</sup> (variante más grave del síndrome de ovario poliquístico). Pero también puede ser causada por un tumor virilizante de origen adrenal. Los tu-

moreos secretores de andrógenos proceden con mayor frecuencia del ovario y constituyen menos del 5% del total de las neoplasias ováricas<sup>2</sup>.

La principal complicación en el manejo de una paciente con hiperandrogenismo es frecuentemente la localización del exceso de andrógenos. La presentación clínica de un proceso tumoral es similar en unos y otros tumores y no permite distinguir la fuente del exceso de andrógenos. En los casos de hipertecosis la evolución suele ser más lenta<sup>3</sup> y generalmente se asocia a resistencia a la insulina, obesidad central, hipertensión arterial, hiperlipemia, glucemia basal alterada o DM2 e hiperuricemia<sup>3,4</sup>.

El estudio hormonal es el primer paso en el diagnóstico etiológico. Concentraciones de testosterona total superiores a 2 ng/ml con valores de testosterona libre que duplican el límite superior de la normalidad indican un proceso tumoral<sup>5,6</sup>, aunque también pueden apa-

**TABLA 2. Determinaciones hormonales en situación basal y tras administración intramuscular de 3,75 mg de triptorelina**

Parámetro	Tras tratamiento con análogo GnRH				
	Basal	1 semana	2 semana	3 semana	4 semana
Testosterona total (ng/ml)	5,8	0,59	0,3	0,16	0,17
Testosterona libre (pg/ml)	7,4	1,8	0,9	0,2	0,5
DHEA-S (ng/ml)	46,5	39,3	31,2	31,2	49,6
Androstendiona (ng/ml)	1,3	0,9	0,7	0,3	0,2
FSH (mU/ml)	34	4,3	2,7	2,5	3,5
LH (mU/ml)	14	2,2	0,79	0,02	0,01
Estradiol (pg/ml)	11,1	13,2	7,7	5,7	2,3

DHEA-S: sulfato de deshidroepiandrosterona; FSH: folitropina; LH: lutropina.

recer estas cifras en la hipertecosis ovárica<sup>7</sup>. El estudio hormonal que mostró la paciente fue: cifras de testosterona libre > 7 pmol/l, con concentraciones de DHEA-S y androstendiona normales y sin evidencia de déficit de 21-hidroxilasa. Este perfil hormonal orientaría hacia una fuente ovárica de hiperproducción de andrógenos, ya que los tumores de origen adrenal típicamente producen grandes cantidades de DHEA-S (> 800 µg/dl), con cifras más bajas de testosterona<sup>6,8</sup>. Sin embargo, aunque muy raros, se han descrito tumores adrenales productores de testosterona de forma aislada, con cifras normales de DHEA-S<sup>9-11</sup>.

Con el perfil clínico y hormonal de la paciente, es preciso realizar pruebas de imagen para valorar la anatomía de los ovarios y de las glándulas adrenales. Los hallazgos observados en la paciente complicaron en gran medida el diagnóstico: la eco-Doppler transvaginal no evidenció anomalías, los ovarios eran de tamaño y ecoestructura normales para la edad de la paciente. En la resonancia magnética se identificó una gran masa en la glándula suprarrenal izquierda de 10 cm de diámetro. La ecografía transvaginal combinada con el Doppler-color es actualmente la técnica más sensible para los procesos ováricos<sup>12,13</sup>. La hipertecosis ovárica suele presentarse como un alargamiento bilateral de los ovarios incluso en la posmenopausia, aunque también pueden ser de tamaño normal<sup>3</sup>. Por el contrario, los tumores virilizantes del ovario en el adulto son frecuentemente tan pequeños que no se detectan mediante esta técnica, ya que precisa de un tamaño tumoral de entre 0,5 y 2 cm para su correcta detección<sup>12,14,15</sup>, por lo que en muchas ocasiones se recurre a técnicas invasivas, como la cateterización selectiva de las venas ováricas o la laparotomía exploradora. En el estudio de las glándulas adrenales la tomografía computarizada y la resonancia magnética son las técnicas de elección. Los tumores virilizantes de origen adrenal generalmente son grandes masas benignas<sup>16</sup>.

A la vista de los resultados, se completó estudio de funcionalidad adrenal que descartó síndrome de Cushing y las concentraciones de testosterona no respondieron a la supresión con dexametasona. La prueba de supresión con dexametasona, al igual que otros tests dinámicos (supresión con análogos de GnRH o estímulo con gonadotropina coriónica humana), no discrimina entre un origen ovárico o adrenal como fuente de andrógenos, ni tampoco distingue entre procesos tumorales o no tumorales. La supresión de la testosterona tras la administración de análogos de GnRH se ha descrito tanto en hiperandrogenismos de origen ovárico como en tumores adrenales e hiperplasias adrenales secretoras de testosterona<sup>10,16,17</sup>. Del mismo modo, la supresión con dexametasona tampoco permite el diagnóstico diferencial, pues se han documentado tumores virilizantes de ovario que respondían a dexametasona<sup>8</sup>, y para complicar el diagnóstico el 10% de los tumores ováricos de células esteroideas producen cortisol y muestran signos bioquímicos similares a los de un Cushing adrenal<sup>18</sup>.

En este punto, nos planteamos el diagnóstico diferencial entre hiperandrogenismo de origen ovárico (tumor oculto frente a hipertecosis) asociado a incidentaloma suprarrenal y tumor adrenal secretor de testosterona de forma aislada. La primera de las opciones parecía la más probable debido a la gran prevalencia de adenomas adrenales no secretores en la población general, la baja frecuencia de tumores adrenales productores de testosterona de forma aislada y el pequeño tamaño de muchos tumores virilizantes de ovario.

Se decide efectuar intervención en dos tiempos, inicialmente suprarrenalectomía y posteriormente histerectomía con doble anexectomía. El procedimiento terapéutico de elección en una mujer posmenopáusica con sospecha de hiperandrogenismo de origen ovárico (tumoral, hipertecosis) en el que no se detectan lesiones ováricas es la ooforectomía bilateral con análisis histológico de la pieza quirúrgica, se recomienda asociar histerectomía debido a que la secreción ovárica de grandes cantidades de andrógenos aumenta la producción periférica de estrógenos, lo que incrementa el riesgo de hiperplasia y carcinoma endometrial<sup>4,19,20</sup>. Además, en esta paciente está indicada la adrenalectomía izquierda debido a las dimensiones de la masa, ya que un tamaño mayor de 6 cm es indicación de extirpación quirúrgica independientemente de que la masa sea o no funcionante y de que sea o no el origen del hiperandrogenismo<sup>21,22</sup>. Se realizó primeramente suprarrenalectomía izquierda, con el resultado anatómopatológico de la pieza de adenoma adrenal. Con la certeza del origen ovárico del hiperandrogenismo de la paciente, se le propuso completar el tratamiento con una histerectomía más salpingo-ooforectomía bilateral, proceso que rechazó debido a un postoperatorio muy complicado.

Aunque la naturaleza exacta del hiperandrogenismo ovárico no se puede determinar en la paciente estudiada, la conducta fisiológica de una hipertecosis ovárica no se diferencia de un tumor oculto virilizante de ovario, pues su naturaleza suele ser benigna en más del 95% de los casos<sup>23</sup>. La gran mayoría de los descritos en mujeres posmenopáusicas suelen ser tumores de células del Leydig<sup>1,18,20,24-26</sup> (del subtipo células del hilio), que se caracterizan por ser tumores unilaterales, de pequeño tamaño, frecuentemente menores de 1 cm, por lo que no se detectan con facilidad mediante las pruebas de imagen habituales<sup>12</sup>, en su mayoría son benignos y de excelente pronóstico<sup>27</sup>.

Ante la negativa al tratamiento quirúrgico y en los casos de hiperandrogenismo ovárico en los que la cirugía está contraindicada, se han empleado con éxito los análogos de GnRH. Estudios previos han demostrado que la secreción de andrógenos producida por la hipertecosis ovárica y ciertos tumores ováricos es sensible a gonadotropinas, es decir, la producción ovárica de andrógenos no es autónoma<sup>20,23,24</sup>. Para confirmar el diagnóstico de hiperandrogenismo ovárico dependiente de gonadotropinas, se realizó a la paciente un test con el



análogo de GnRH triptorelina. Tras la administración de triptorelina la paciente presentó un marcado descenso de las gonadotropinas acompañado de la normalización de las cifras de testosterona. Los resultados demostraron la dependencia de gonadotropinas del hiperandrogenismo de la paciente. Este hecho explicaría, como en otros pacientes<sup>28</sup>, la normalización transitoria de la testosterona observada en el postoperatorio inmediato de la adrenalectomía, probablemente debida a un descenso transitorio de las gonadotropinas por el estrés de la cirugía. Además, las cifras basales de FSH y LH de la paciente (en intervalo normal para la menopausia, a pesar de las concentraciones elevadas de andrógenos) indicaban que la secreción de andrógenos no tenía efecto inhibitorio directo en la secreción de gonadotropinas. Por último, la respuesta parcial al acetato de ciproterona o a los anticonceptivos orales se ha descrito en muchos otros casos<sup>29-31</sup>. El efecto inhibitorio de los análogos de GnRH en la secreción de andrógenos por el ovario no sólo está mediado por la supresión de las gonadotropinas endógenas, sino que se ha demostrado un efecto directo en las células tumorales<sup>32,33</sup>.

A día de hoy, se ha replanteado la cirugía a la paciente y por el momento la desestima, por lo que nos planteamos el uso terapéutico de los análogos de GnRH. Aunque actualmente no hay consenso en el tratamiento con análogos de GnRH en esta enfermedad, se han descrito ciclos de duración de 6 semanas hasta 16 meses, tanto en hipertecosis como en tumores virilizantes de ovario<sup>23,25,34</sup>. Se han documentado remisiones prolongadas, con normalización de las cifras de testosterona y ausencia de síntomas durante periodos de observación de 3 y 4 años tras suspender la medicación<sup>23,25</sup>. La utilización de este tratamiento se descarta como primera opción teniendo en cuenta los buenos resultados de la cirugía y su mejor relación coste-eficacia. Sin embargo, se ha propuesto el uso de análogos de GnRH como una nueva vía de tratamiento conservador en pacientes que no aceptan la cirugía o en aquellos en los que está contraindicada<sup>19</sup>.

Las conclusiones obtenidas de este caso son: la presencia de un tumor adrenal no descarta la fuente ovárica de secreción de andrógenos, el diagnóstico diferencial es, en ocasiones, muy complicado debido a la poca especificidad de las pruebas dinámicas y a la alta prevalencia de incidentalomas adrenales. Los resultados analíticos postoperatorios se deben interpretar con cautela pues, como en el presente caso, pueden inducir a error. Y en segundo lugar, la respuesta a los agonistas de GnRH informa sobre la dependencia del hiperandrogenismo ovárico a las gonadotropinas. Los análogos de GnRH inducen la inhibición de las concentraciones de gonadotropinas y permiten la normalización de las de andrógenos, por lo que podrían ser una opción terapéutica en pacientes que están a la espera de cirugía o en aquellos en los que está contraindicada o la rechazan.

## BIBLIOGRAFÍA

- Honoré LH, Chari R, Mueller HD, Cumming DC, Scott JZ. Postmenopausal hyperandrogenism of ovarian origin. A clinicopathologic study of four cases. *Gynecol Obstet Invest.* 1992; 34:52-6.
- Cronje HS, Niemand I, Bam RH, Woodruff JD. Review of the granulosa-theca cell tumors from the emil Novak ovarian tumor registry. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:323-7.
- Krug E, Berga SL. Postmenopausal hyperthecosis: functional dysregulation of androgenesis in climacteric ovary. *Obstet Gynecol.* 2002;99:893-7.
- García E, García-hierro V, De la Maza L, Álvarez P, Santos E, Pi J, et al. Hiperandrogenismo en una mujer posmenopáusica. *Endocrinol Nutr.* 2008;55:376-8.
- Friedman CI, Schmidt GE, Kim MH, Powell J. Serum testosterone concentrations in the evaluation of androgen-producing tumors. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;153:44-9.
- 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.
- Nichelson E, Toffle RC. Hyperandrogenemia associated with insulin resistance mimicking an androgen producing tumor. *W V Med J.* 2002;98:61-2.
- Derksen J, Nagesser SK, Meinders AE, Haak HR, Van de Velde CJ. Identification of virilizing adrenal tumors in hirsute women. *N Engl J Med.* 1994;331:968-73.
- Sciarra F, Tosti-Croce C, Toscano V. Androgen-secreting adrenal tumors. *Minerva Endocrinol.* 1995;20:63-8.
- Leinonen P, Ranta T, Sieberg R, Pelkonen R, Heikkilä P, Kahri A. Testosterone-secreting virilizing adrenal adenoma with human chorionic gonadotrophin receptors and 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1991;34:31-5.
- Pollock WJ, McConnell CF, Hilton C, Lavine RL. Virilizing Leydig cell adenoma of adrenal gland. *Am J Surg Pathol.* 1986; 10:816-22.
- Monteagudo A, Heller D, Husami N, Levine RU, McCaffrey R, Timor-Tritsch IE. Ovarian steroid cell tumors: sonographic characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997;10:282-8.
- Wang PH, Chao HT, Liu RS, Cho YH, Ng HT, Yuan CC. Diagnosis and localization of testosterone-producing ovarian tumors: imaging or biochemical evaluation. *Gynecol Oncol.* 2001;83:596-8.
- Lobo RA. Ovarian hyperandrogenism and androgen-producing tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1991;20:773-805.
- Walsh JW, Taylor KJ, Wasson JF, Schwartz PE, Rosenfield AT. Gray-scale ultrasound in 204 proved gynecologic masses: accuracy and specific diagnostic criteria. *Radiology.* 1979;130:391-7.
- Danilowicz K, Albiger N, Vanegas M, Gómez RM, Cross G, Bruno OD. Androgen-secreting adrenal adenomas. *Obstet Gynecol.* 2002;100:1099-102.
- Lószló FA, Tóth S, Kocsis J, Pávó, Szécsi M. Testosterone-secreting gonadotropin-responsive adrenal adenoma and its treatment with the antiandrogen flutamide. *J Endocrinol Invest.* 2001;24:622-7.
- Gorgojo JJ, Almodóvar F, López E, Vicente del Cerro J, Tejerina E, Donnay S. Coincidental diagnosis of an occult hilar steroid cell tumor of the ovary and a cortisol-secreting adrenal adenoma in a 49-year-old woman with severe hyperandrogenism. *Fertil Steril.* 2003;80:1504-7.
- Di Bisceglie C, Brocato L, Tagliabue M, Bertagna A, Gianotti L, Ghigo E, et al. Acute goserelin administration inhibits gonadotropin and androgen secretion in post-menopausal women with ovarian hyperandrogenism. *J Endocrinol Invest.* 2003;26:206-10.
- Pascale MM, Pugeat M, Roberts M, Rousset H, Déchaud H, Dutrieux-Berger N, et al. Androgen suppressive effect of GnRH

- agonist in ovarian hyperthecosis and virilizing tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;41:571-6.
21. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med*. 2003;138:424-9.
  22. Mories MT, Miralles JM, Corrales JJ, Martín D, García J, Flores T, et al. Hiperandrogenismo. *Endocrinol Nutr*. 2006;53:143-9.
  23. Efstathiadou Z, Tsatsoulis A. Long-term remission of ovarian hyperandrogenism after short-term treatment with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril*. 2001;75:59-62.
  24. Picón MJ, Lara JI, Sarasa JL, Recasens JD, 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;142:619-22.
  25. Barnes RB, Ehrmann DA. Long-term suppression of testosterone after treatment with a gonadotropin-releasing hormone agonist in a woman with a presumed testosterone secreting ovarian tumor. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:1746-8.
  26. Regnier C, Bennet A, Malet D, Guez T, Plantavid M, Rochaix P, et al. Intraoperative testosterone assay for virilizing ovarian tumor topographic assessment: report of a Leydig cell tumor of the ovary in a premenopausal woman with an adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3074-7.
  27. McLellan AR, Mowat A, Cordiner J, Beastall GH, Wallace AM, Connell JM, et al. Hilus cell pathology and hirsutism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1990;32:203-12.
  28. Goodarzi MO, Dawson DW, Li X, Lei Z, Shintaku P, Rao CV, et al. Virilization in bilateral macronodular adrenal hyperplasia controlled by luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:73-7.
  29. Haning RV Jr, Loughlin J, Shapiro SS. Diagnosis and resection of an oral contraceptive-suppressible Sertoli-Leydig cell tumor with preservation of fertility and a 7-year follow-up. *Obstet Gynecol*. 1989;73:901-5.
  30. Brumsted JR, Chapitis J, Riddick D, Gibson M.J. Norethindrone inhibition of testosterone secretion by an ovarian Sertoli-Leydig cell tumor. *Clin Endocrinol Metab*. 1987;65:194-7.
  31. Drife JO, O'Malley BP, Rosenthal FD. Long-term suppression of a testosterone-producing ovarian tumour by oestrogen/progestogen therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1987;27:121-4.
  32. Emons G, Ortmann O, Pahwa GS, Löhns U, Wetterling T, Di ovarian Leydig cell tumor. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1992;52:487-93.
  33. Lamberts SW, Timmers JM, Oosterom R, Verleun T, De Jong FH. Testosterone secretion by cultured arrhenoblastoma cells: suppression by a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;54:450-4.
  34. Adashi EY. Potential utility of gonadotropin-releasing hormone agonists in the management of ovarian hyperandrogenism. *Fertil Steril*. 1990;53:765-79.