

# Hiperandrogenismo: diagnóstico

F. Rodríguez Hierro y L. Ibáñez Toda

Sección de Endocrinología. Hospital Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona.

(*An Esp Pediatr* 2002; 56 [Supl 4]: 28-33)

Se habla de hiperandrogenismo para aquellas circunstancias en las que la acción biológica de los andrógenos está aumentada. Los mecanismos fisiopatológicos son variados y se relacionan en la tabla 1.

TABLA 1. Mecanismos de hiperandrogenismo

Aumento de la producción endógena de andrógenos (suprarrenales, gónadas, tejidos periféricos)
Aumento de la biodisponibilidad (reducción de la SHBG)
Bloqueo de su transformación en estrógenos (carencia de P-450 aromataasa)
Aumento de la sensibilidad periférica a los andrógenos
Administración exógena de andrógenos

TABLA 2. Manifestaciones clínicas del hiperandrogenismo

<b>En el feto</b>
Fetos femeninos (pseudohermafroditismo femenino)
Virilización de los genitales externos en grado variable
Mínimo desarrollo de los conductos de Wolff
Virilización del cerebro
Aceleración del crecimiento
Fetos masculinos (virilización)
Aumento del tamaño del pene
Aceleración del crecimiento
<b>En la edad prepuberal</b>
Aceleración del crecimiento
Aceleración de la edad ósea
Hipertrofia muscular
Aumento de la gravedad de la voz
Pubarquia precoz
Cambios de olor corporal
Acné <i>vulgaris</i>
Aumento del pelo corporal
Hidrosadenitis supurada
Hipertrofia de clítoris (niñas)
Aumento del tamaño del pene (varones)
<b>En la edad puberal y pospuberal (niñas)</b>
Hirsutismo
Irregularidades menstruales
Atrofia de las mamas
Infertilidad
Aumento de la libido

Las principales manifestaciones clínicas de los hiperandrogenismos se relacionan en la tabla 2. Dependen de diversos factores: sexo, edad, intensidad del hiperandrogenismo, etiología, asociación a otros trastornos hormonales y factores individuales de susceptibilidad. No existe una correlación estricta entre la intensidad del hiperandrogenismo bioquímico y su expresión clínica, existen incluso casos de hiperandrogenismo bioquímico sin traducción clínica (hiperandrogenismo "críptico") y casos de hiperandrogenismo clínico sin alteraciones hormonales demostrables (hirsutismo idiopático).

Las causas de hiperandrogenismo son variadas. En las tablas 3 y 4 se relacionan las principales causas de hiperandrogenismo prenatal y posnatal y en esta clasificación se ha tenido en cuenta el origen de los andrógenos. En el período prenatal la causa más importante es la hiperplasia suprarrenal congénita fetal, las restantes causas tienen escaso interés por su rareza y porque rara vez ocasionan una virilización intensa del feto; la carencia de P-450 aromataasa fetal, aunque es excepcional, ilustra sobre el papel endocrino de la placenta. En el niño prepúber deben considerarse la hiperplasia suprarrenal congénita, la resistencia a los glucocorticoides, los tumores suprarrenales y sobre todo la pubarquia precoz idiopática, mientras que en la adolescente tiene un extraordinario interés el llamado síndrome de ovarios poliquísticos (SOP).

A continuación se describen las principales formas de hiperandrogenismo en el niño y adolescente excluyendo la hiperplasia suprarrenal congénita que es objeto de comunicación aparte.

## CARENCIA DE P-450 AROMATASA

Diversas mutaciones del gen *CYP19* producen carencia del enzima P-450 aromataasa<sup>1</sup>. Durante el embarazo la carencia de aromataasa placentaria impide que los andrógenos de procedencia materna y fetal se aromaticen a estrógenos por lo que aumenta su concentración; durante la pubertad aumenta también la concentración de andrógenos, pues su producción por el ovario está aumentada al ser estimulado por la LH elevada y su aromataización a estrógenos está bloqueada por la carencia de la aromataasa.

Los recién nacidos del sexo femenino aparecen virilizados (pseudohermafroditismo femenino) y las madres durante el último trimestre presentan virilización, que desaparece después del parto. En la pubertad las pacientes no desarrollan los caracteres sexuales secundarios, aparece virilización, ovarios poliquísticos, retraso de la edad ósea, talla alta y osteopenia. El tratamiento con estrógenos elimina la virilización, regresa los ovarios poliquísticos, desarrolla los caracteres sexuales secundarios, produce el estirón de crecimiento puberal, cierra los cartílagos de crecimiento y cura la osteopenia.

### RESISTENCIA CONGÉNITA A LOS GLUCOCORTICOIDES

Es un trastorno raro conocido desde hace años y del que en la actualidad se conocen algunos de sus mecanismos genéticos y moleculares<sup>2,3</sup>. La resistencia periférica al cortisol conduce a un aumento compensatorio de la producción de ACTH que eleva los niveles de cortisol (no aparece cuadro de hipercortisolismo por la resistencia al cortisol), de mineralocorticoides (con un cuadro de retención salina) y de hormonas androgénicas (virilización). El cuadro clínico es muy variado y pueden estar o no presentes síntomas del exceso de mineralocorticoides (hipertensión y alcalosis hipopotasémica), síntomas de hiperandrogenismo o un cuadro de fatiga crónica relacionada con el hipocortisolismo funcional.

El diagnóstico se apoya en los siguientes datos<sup>4</sup>: *a*) cortisol elevado en plasma y orina sin la coexistencia de un cuadro cushingoide; *b*) niveles plasmáticos de ACTH elevados o normales a pesar de la elevación del cortisol; *c*) el test de supresión con dexametasona no frena el cortisol; *d*) existencia de un ritmo de cortisol y de una respuesta del eje hipofiso-suprarrenal al estrés normal aunque a un nivel elevado de corticoides, y *e*) existencia de datos familiares de la enfermedad.

### TUMORES SUPRARRENALES

Son relativamente poco frecuentes. Pueden ser benignos (adenomas) o malignos (carcinomas) y tanto unos como otros secretores de hormonas o no secretores<sup>5,6</sup>. En general aparecen en la primera década de la vida y son más frecuentes en niñas que en niños (2,5:1). Ocasionan un cuadro de virilización en niñas y de seudopubertad precoz isosexual en niños. El cuadro suele ser rápidamente progresivo. Analíticamente se encuentran niveles extraordinariamente elevados de diversos andrógenos DHA, DHAS,  $\delta^4$ -A y testosterona, sin un patrón específico y sin que señalen el carácter benigno o maligno del tumor. La producción de cortisol puede estar elevada, pero las manifestaciones cushingoides son raras y en todo caso de pequeña intensidad. La administración de dexametasona no reduce de forma constante los niveles de andrógenos y no permite separar los tumores benignos de los malignos. El diagnóstico se basa en las técnicas de imagen (TC y RM), los

TABLA 3. Principales causas prenatales de hiperandrogenismo fetal

<b>Aumento de producción de andrógenos por el feto</b> Hiperplasia suprarrenal congénita
<b>Aumento de andrógenos de origen materno</b>
Origen suprarrenal Hiperplasia suprarrenal congénita, tumores suprarrenales
Origen ovárico Luteomas, <i>Hiperreactio luteinialis</i> , síndrome de ovario poliquístico, e hiperandrogenismo ovárico, tumores (arrhenoblastoma, tumor de células Sertoli-Leydig, tumor de Krukemberg, tumor de Brenner, otros)
Fármacos tomados por la madre Testosterona y derivados, progestágenos y derivados, medroxiprogesterona, noretindrona, metísetosterona, danazol, estilbesterol
<b>Aumento de andrógenos de origen fetal y materno</b> Deficiencia de P-450 aromatasas

TABLA 4. Principales causas posnatales de hiperandrogenismo

<b>Origen suprarrenal</b>
Primarias (autónomas) Pubarquia simple Hiperandrogenismo suprarrenal funcional (síndrome de ovarios poliquísticos) Tumores benignos y malignos Síndrome de Cushing
Secundarias al aumento de ACTH Hiperplasia suprarrenal congénita Déficit de 21-hidroxilasa Déficit de 3 $\beta$ -hidroxiesteroide-deshidrogenasa Déficit de 11 $\beta$ -hidroxilasa Síndrome de Cushing ACTH dependiente Resistencia a los glucocorticoides
<b>Origen ovárico</b> Hiperandrogenismo ovárico funcional (síndrome de ovarios poliquísticos) Tumores virilizantes
<b>Origen testicular</b> Tumores Testotoxicosis
<b>Origen placentario en madres gestantes</b> Déficit de P-450 aromatasas en el feto
<b>Aumento de la producción periférica</b> Obesidad Hiperandrogenismo idiopático
<b>Exógeno</b> Administración de fármacos (corticoides sintéticos, andrógenos, esteroides anabolizantes, levonorgestrel y progestágenos sintéticos)

tumores benignos suelen ser de menor tamaño (< 5 cm de diámetro) que los malignos, en los que precozmente se observa invasión de la cápsula y de los tejidos vecinos.

### PUBARQUIA PRECOZ IDIOPÁTICA

Se llama así a la aparición aislada de pelo en el área genital en niños antes de los 9 años y en niñas antes de los 8 años sin causa conocida. Pueden estar presentes otros signos de androgenización como pelo axilar, acné, desarrollo de las glándulas cutáneas apocrinas con cambio del olor corporal y moderada aceleración del crecimiento y de la maduración ósea. El pelo, una vez aparecido, sigue un curso lentamente progresivo. La pubarquia precoz es mucho más frecuente en el sexo femenino que en el masculino. Este trastorno no parece tener un efecto negativo ni sobre el comienzo de la pubertad ni sobre la talla definitiva<sup>7</sup>.

La pubarquia precoz se debe a la maduración adelantada de la suprarrenal (adrenarquia prematura). Los niveles plasmáticos de los andrógenos suprarrenales, DHEA, DHAS, y  $\delta^4$ -A están moderadamente aumentados para la edad cronológica y corresponden a los propios de un niño que se encuentra en el estadio puberal II de Tanner.

El diagnóstico diferencial se plantea con las formas tardía y heterozigota de hiperplasia suprarrenal congénita y con la pubertad precoz central. Las formas tardías de hiperplasia suprarrenal congénita se identifican con el test de ACTH, pero las formas heterozigotas exigen el estudio genético. En las formas tardías la existencia de otros signos de virilización, como clitoromegalia, avance marcado de la edad ósea o hipercrecimiento orientarán a este diagnóstico, pero el test de ACTH es la clave diagnóstica. En el caso más frecuente, deficiencia de 21 hidroxilasa, el hallazgo de niveles basales moderadamente altos de 17-OHP (cifras superiores a 100 ng/dl) indicarían la conveniencia de hacer el test de ACTH, que puede valorarse con normogramas y valores de referencia publicados<sup>8</sup>.

En la pubertad precoz central clínicamente aparecen otros cambios de maduración sexual como desarrollo de la mama en la niña o aumento del tamaño del pene en el niño. Los niveles basales de gonadotropinas pueden estar elevados y se elevan aún más con el test de la GnRH o mejor con los agonistas de GnRH (A-GnRH).

La pubarquia precoz en las niñas despierta en la actualidad gran interés por tres hechos: uno, porque un porcentaje elevado de estas pacientes, hasta el 45%, presenta pasados tres o más años de la menarquia un típico cuadro de hiperandrogenismo ovárico funcional, caracterizado por una respuesta aumentada de 17-OH progesterona al estímulo con agonistas de la GnRH, que suele estar precedido por una disfunción ovárica sin traducción clínica<sup>9,10</sup>; dos, porque en estas pacientes es frecuente la existencia de hiperinsulinemia, con todo lo que ello supone de tolerancia alterada a la glucosa y dislipemia aterogénica, y estas alteraciones pueden encontrarse precozmente incluso ya en el momento de la pubarquia precoz<sup>11</sup>; y tres, porque muchas de estas niñas presentaron un bajo peso al nacer para la edad gestacional<sup>12</sup> y se ha sugerido la existencia de un trastorno endocrino secuencial de origen prenatal: bajo

peso al nacer, pubarquia precoz durante la infancia, e hiperandrogenismo suprarrenal y ovárico en la pubertad<sup>13</sup>, aunque los lazos fisiopatológicos que subyacen a esta secuencia aún no son conocidos.

La pubarquia precoz en el varón no se asocia a alteraciones endocrino-metabólicas ni a un bajo peso al nacer, lo que sugiere que esta enfermedad en el sexo masculino puede considerarse una variante normal del desarrollo.

### SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS (SOP)

El SOP es el trastorno endocrino más frecuente en mujeres<sup>14</sup>. Lo padecen el 4-7% de las mujeres en edad reproductiva y en España, Asunción et al<sup>15</sup> confirman esta elevada frecuencia al encontrarlo en el 6,5% de 154 mujeres madrileñas no seleccionadas. La importancia de este síndrome depende no sólo de su frecuencia, sino de que es la causa más frecuente de infertilidad anovulatoria (80%) y de hirsutismo (el 75%)<sup>16</sup> y de que está muy relacionado con el síndrome metabólico X (hiperinsulinismo, obesidad, dislipemia, diabetes tipo 2 y afectación cardiovascular)<sup>17,18</sup>.

El SOP fue inicialmente descrito por Stein y Leventhal en 1935 y estaba compuesto por la asociación de ovarios poliquísticos, hirsutismo, amenorrea y obesidad. Treinta años más tarde se llamó la atención sobre la existencia de alteraciones del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal (niveles elevados de LH, niveles normales de FSH, con el consiguiente aumento de la relación LH/FSH). Posteriormente la difusión del examen ecográfico de los ovarios señaló lo equívoco del nombre de "síndrome de ovarios poliquísticos", ya que la misma imagen ovárica se puede observar en más del 20% de mujeres "normales"<sup>19</sup> y en mujeres afectadas de diversas endocrinopatías y, por otra parte, puede faltar en pacientes que clínicamente tienen signos de hiperandrogenismo y anovulación y que se considera que están afectadas de un síndrome de ovarios poliquísticos. En 1990, los National Institutes of Health constituyeron un grupo para investigar este síndrome y no pudieron consensuar una denominación, pero establecieron como criterio conceptual que es razonable considerar el diagnóstico de SOP en mujeres que presentan hiperandrogenismo, con o sin manifestaciones cutáneas, y trastornos de la menstruación (anovulación u oligoovulación) si podían descartarse otras endocrinopatías como la hiperplasia suprarrenal congénita, la hiperprolactinemia, las enfermedades tiroideas y los tumores suprarrenales<sup>20</sup>.

El hiperandrogenismo es pues uno de los datos fundamentales para el diagnóstico. El hiperandrogenismo puede ser clínico (acné, hirsutismo, alopecia temporal androgénica) y/o bioquímico (aumento de andrógenos en plasma). Los datos clínicos no tienen una relación estricta con los cambios hormonales. El hiperandrogenismo puede ser ovárico, suprarrenal o mixto. Conocer el origen de los andrógenos tiene interés a la hora de establecer el tratamiento. En la mayoría de las pacientes existe un hiperandrogenismo ovárico funcional relacionado posiblemente

te con una disregulación del citocromo P-450c17 ovárico. El test del A-GnRH (test de Leuprolide) pone en evidencia una elevación de 17-OHP ovárica. En mayor o menor grado también existe participación suprarrenal en el hiperandrogenismo como se comprueba por la frecuente existencia de cifras elevadas de DHEAS, DHEA y por la respuesta exagerada de 17-OHP al test del ACTH. Algunas pacientes con este patrón hormonal eran diagnosticadas de una forma tardía de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de  $3\beta$  hidroxisteroide-deshidrogenasa. Posteriormente, la realización de estudios moleculares ha permitido descartar este déficit enzimático y catalogar a estas pacientes como afectadas de hiperandrogenismo suprarrenal funcional<sup>21</sup>.

Los trastornos de la menstruación son el otro dato fundamental para el diagnóstico. Típicamente las pacientes presentan amenorrea u oligomenorrea y existe anovulación. La anovulación es crónica y de inicio peripuberal. Excepcionalmente, las menstruaciones pueden ser normales pero ello no indica con certeza que los ciclos sean ovulatorios. También se han descrito formas atenuadas del síndrome en mujeres que ovulan<sup>22</sup>. Otros síntomas relacionados con la disfunción ovárica incluyen metrorragias, interrupciones del embarazo, complicaciones del embarazo y un riesgo aumentado de carcinoma endometrial.

La imagen ecográfica del ovario, tamaño superior a 9 ml, presencia de quistes con un diámetro de unos 10 mm de disposición preferentemente periférica y aumento del estroma, es muy característica, pero se debe insistir que aunque durante algún tiempo el hallazgo de ovarios poliquísticos era imprescindible para el diagnóstico e incluso su sola presencia era ya suficiente para hacerlo, en la actualidad se considera sólo un hallazgo que apoya el diagnóstico pero que no es imprescindible y, de hecho, muchos endocrinólogos ni siquiera solicitan ecografía ovárica cuando otros datos permiten establecer el diagnóstico de SOP.

Diversas alteraciones se encuentran con frecuencia asociadas a este trastorno: hiperinsulinemia, insulinoresistencia, tolerancia alterada a la glucosa, dislipemia, alteración de la fibrinólisis, obesidad y afectación cardiovascular. La insulinoresistencia no suele ser intensa y para su diagnóstico es suficiente hallar elevada en ayunas la relación glucosa/insulina. La insulinoresistencia se observa en mujeres con SOP sin obesidad y al parecer es más intensa en las pacientes con anovulación que en aquellas que tienen algunos ciclos ovulatorios. Debido a esta resistencia a la insulina, las mujeres con SOP tienen un riesgo aumentado de presentar tolerancia alterada a la glucosa y diabetes tipo 2. En un estudio reciente<sup>23</sup> el 31% de las mujeres obesas con SOP y edad fértil tenían tolerancia alterada a la glucosa y el 7,5% padecían diabetes. A medida que avanza la edad el riesgo de diabetes parece ser mayor. Parece pues obligado controlar periódicamente el metabolismo glucídico en pacientes con SOP.

Entre las alteraciones del perfil lipídico encontradas se encuentran aumento del colesterol total, triglicéridos y

LDL-colesterol, y reducción de los niveles de HDL-colesterol y de apolipoproteína A-I. Estas alteraciones están en relación con el hiperandrogenismo pero sobre todo con el hiperinsulinismo.

La actividad reducida de la fibrinólisis y la elevación de la actividad en plasma del inhibidor 1 del activador del plasminógeno se han relacionado con el posterior aumento de la patología cardiovascular de estas pacientes.

La obesidad se encuentra en un porcentaje próximo al 50% y con frecuencia es de tipo androide (elevación de la relación cintura/caderas); la obesidad aumenta el riesgo de intolerancia a la glucosa y diabetes, así como de enfermedad cardiovascular. En las pacientes jóvenes es rara la hipertensión, pero con la edad aumenta la frecuencia hasta llegar a ser del 40%, igualmente está aumentado el riesgo de aterosclerosis y de infarto de miocardio.

El trastorno tiene una base genética. Existe una clara asociación familiar. Estudios que estudian la correlación madre-hija, hermana-hermana y gemelas univitelinas así lo atestiguan. Se han buscado diversos marcadores genéticos de susceptibilidad y se ha señalado que en la porción N-terminal del gen del receptor de los andrógenos existe una secuencia altamente polimórfica de trinucleótidos CAG repetidos y que cuanto menor es el número de CAG mayor es la actividad del receptor y recientemente variaciones del número de este triplete, incluso dentro del rango normal (11-38), se han relacionado con el SOP<sup>24</sup>.

Junto a formas "primarias" de SOP existen formas secundarias a otras endocrinopatías como aumento de la producción de andrógenos (hiperplasia suprarrenal congénita) e hiperinsulinismos de distinta etiología. La relación de hiperinsulinismo y SOP es íntima. Se ha señalado previamente su frecuente asociación y posiblemente en muchos casos el hiperinsulinismo sea la causa del hiperandrogenismo. En los casos de hiperinsulinismo intenso por insulinoresistencia primaria y grave se producen intensos hiperandrogenismos, en mujeres con diabetes tipo 1, frecuentemente hiperinsulinizadas, existe una frecuencia aumentada de SOP, como ha señalado recientemente entre nosotros Escobar-Morreale et al<sup>25</sup>, y cuando las pacientes con SOP son tratadas con agentes sensibilizantes a la insulina disminuye la hiperandrogenemia, el hirsutismo, la hiperrespuesta ovárica a los A-GnRH y llega a restaurarse la función ovárica<sup>26</sup>.

## HIPERANDROGENISMO IDIOPÁTICO

Hasta en el 10% de los pacientes la hiperandrogenemia a pesar de una investigación exhaustiva, es de causa desconocida.

## CONDUCTA DIAGNÓSTICA

### Historia clínica completa

Deben recogerse datos como: historia familiar positiva, incidencias durante el embarazo (en especial virilización

materna y fármacos tomados por la madre), presencia de anomalías genitales en el recién nacido, peso y talla al nacer, fármacos que toma, edad de aparición de los síntomas de hiperandrogenismo y rapidez de su progresión, antecedentes de pubarquia precoz.

### Valoración clínica

Interesa valorar todos los síntomas de hiperandrogenismo (tabla 2) y especialmente la existencia e intensidad del hirsutismo. Se considera anormal una puntuación superior a 8 en el score de Ferriman y Gallwey. Muchas mujeres se creen hirsutas con puntuaciones inferiores a 8 o con presencia de pelo en áreas corporales donde la mujer tiene normalmente pelo (hirsutismo).

### Valoración de los trastornos menstruales

Debe tenerse presente que irregularidades menstruales en los primeros 2 años posmenarquia se consideran normales. Se habla de oligomenorrea para ciclos de más de 45 días y de amenorrea para la ausencia de ciclos durante más de 3 meses consecutivos.

### Exploración clínica completa

Interesa en especial el índice de masa corporal (peso [kg]/talla [m<sup>2</sup>]), la relación cintura/caderas y la exploración de los caracteres sexuales, comprobar si existe desarrollo o involución de las mamas y conocer la existencia de clitoromegalia.

### Determinaciones analíticas basales

Se debe solicitar la determinación de andrógenos (T total,  $\delta^4$ -A, DHAS), 17-OHP, SHBG, LH, FSH, prolactina, cortisol, glucemia, insulinemia, lípidos plasmáticos, y calcular el índice de andrógenos libre, equivalente a la testosterona libre, o biológicamente activa [testosterona (nmol/l) 100/SHBG (nmol/l)]. En el período peripuberal y pospuberal las determinaciones se deben efectuar en la fase folicular del ciclo (3.<sup>er</sup>-8.<sup>o</sup> día del ciclo) o después de, al menos, 2 meses de amenorrea.

La clínica junto a las determinaciones basales son suficientes en algunos casos para el diagnóstico. Si toda la analítica es normal se habla de hiperandrogenismo clínico idiopático. Cifras muy elevadas de 17-OHP son propias del déficit de 21 hidroxilasa. Cifras de T muy altas se observan en los tumores suprarrenales y también en la hiperplasia suprarrenal congénita. Cifras muy altas de DHAS son también características de los tumores suprarrenales. Cuando está elevado el cortisol y los andrógenos se debe sospechar síndrome de Cushing o tumor suprarrenal, especialmente en este último si predominan los síntomas androgénicos. Un intenso hipercortisolismo sin clínica sugestiva de ello señala una posible resistencia al cortisol. Niveles moderadamente elevados de DHAS son propios del hiperandrogenismo suprarrenal, mientras que la elevación de la  $\delta^4$ -A sugiere hiperandrogenismo ovárico. Niveles elevados de

LH y normales de FSH con una relación LH/FSH > 2,5 apoyan el diagnóstico de SOP. Cifras elevadas de prolactina identifican la hiperprolactinemia y una relación muy elevada de glucemia/insulina (igual o superior a 20  $\mu$ U/ml) es diagnóstica de hiperinsulinemia.

### Tests funcionales

Test de ACTH: se administran 0,25 mg, i.v., una dosis y se determinan 17-OHP, 17-OHPreg, cortisol, DHEA, DHAS y  $\delta^4$ -A a los 0 y 60 minutos. Una respuesta elevada señala el origen adrenal del hiperandrogenismo. Si el test de leuprolide es normal, se puede hacer el diagnóstico de hiperandrogenismo suprarrenal funcional.

Test de leuprolide se administran 500  $\mu$ g, s.c. en una dosis y se determinan LH, FSH, 17-OHP, y estradiol a las 0 y 24 h, y LH y FSH a las 3 h. Una respuesta elevada de 17-OHP señala el origen ovárico del hiperandrogenismo, si en el test de ACTH la respuesta de los esteroides suprarrenales fue normal se hace el diagnóstico de hiperandrogenismo ovárico funcional. Si existe una respuesta aumentada tanto al test de ACTH como al de leuprolide el hiperandrogenismo se califica de mixto.

Test de supresión con dexametasona: se administran 0,5 mg/8 h/5 días y se determina cortisol, 17-OHP, T, DHEA. Una frenación de los andrógenos en presencia de niveles suprimidos de cortisol ( $\leq 1 \mu$ g/dl) confirma el origen suprarrenal del hiperandrogenismo. En los tumores suprarrenales la supresión puede ser escasa o nula.

Test de tolerancia oral a la glucosa: indicado en los casos de hiperandrogenismo ovárico y cuando la relación glucemia/insulinemia es elevada. En las adolescentes con hiperandrogenismo ovárico es típico el hallazgo de picos de insulina > 100-150  $\mu$ U/ml durante el test, y la persistencia de cifras de insulinemia > 50  $\mu$ U/ml a las 2 h de la administración de la glucosa.

### Exploraciones de imagen

La RM es muy útil para la localización de los tumores suprarrenales y gonadales. La ecografía ovárica añade poco al diagnóstico de un hiperandrogenismo funcional ovárico y su utilidad práctica es controvertida.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Grumbach MM, Auchus RJ. Estrogen: consequences and implications of human mutations in synthesis and action. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4677-4694.
2. Vottero A, Combe H, Lecomte P, Longui CA, Chrousos GP. A novel mutation of the glucocorticoid receptor in familial glucocorticoid resistance. San Diego: Proc 81st Annual Meeting of The Endocrine Society, 1999; 90.
3. Shahidi H, Vottero A, Stratakis CA et al. Imbalanced expression of the glucocorticoid receptor isoforms in cultured lymphocytes from a patient with systemic glucocorticoid resistance and chronic lymphocytic leukemia. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 254: 559-565.
4. De Castro M, Chrousos CP. Glucocorticoid resistance. *Curr Ther Endocrinol Metab* 1997; 6: 188-189.



5. Flack MR, Chrousos GP. Neoplasms of the adrenal cortex. En: Holland R, ed. *Cancer medicine*, 4.<sup>a</sup> ed. New York: Lea and Febiger, 1996; 1563-1570.
6. Latronico AC, Chrousos GP. Extensive personal experience: adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1317-1324.
7. Ibáñez L, Virdis R, Potau N et al. Natural history of premature pubarche: An auxological study. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 254-257.
8. Azziz R, Dewailly D, Overbach D. Clinical review 56: Nonclassic adrenal hyperplasia: Currents concepts. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 810-815.
9. Ibáñez L, Potau N, Virdis R et al. Postpubertal outcome in girls diagnosed of premature pubarche during childhood: increased frequency of functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1599-1603.
10. Ibáñez L, De Zegher F, Potau N. Anovulation after precocious pubarche: early markers and time course in adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2691-2695.
11. Ibáñez L, Potau N, Chacon P, Pascual C, Carrascosa A. Hyperinsulinaemia, dyslipaemia and cardiovascular risk in girls with a history of premature pubarche. *Diabetologia* 1998; 41: 1057-1063.
12. Ibáñez L, Potau N, Francois I, De Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3558-3562.
13. Ibáñez L, Potau N, Marcos MV, De Zegher F. Adrenal hyperandrogenism in adolescent girls with a history of low birthweight and precocious pubarche. *Clin Endocrinol* 2000; 53: 523-527.
14. Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovary syndrome (PCOS): Arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1897-1879.
15. Asunción M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2434-2438.
16. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 853-861.
17. Conway GS, Agrawal R, Betteridge DI, Jacobs HS. Risk factors for coronary arterydisease in lean and obese women with the polycystic ovaries. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 37: 119-125.
18. Robinson S, Henderson AD, Gelding SV et al. Dyslipidaemia is associated with insulin resistance in women with polycystic ovaries. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44: 277-284.
19. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries: A common finding in normal women. *Lancet* 1988; 1: 870-872.
20. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. En: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, eds. *Polycystic ovary syndrome*. Oxford: Blackwell Scientific, 1992; 377-384.
21. Rosenfield RL. Editorial. Evidence that idiopathic functional adrenal hyperandrogenism is caused by dysregulation of adrenal steroidogenesis and that hyperinsulinemia may be involved. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 878-880.
22. Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovaries in hirsute women with normal menses. *Am J Med* 2001; 111: 602-606.
23. Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of the risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance un polycystic ovary syndrome: A prospective controlled study in 254 affected woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 185-189.
24. Mifsud A, Ramirez S, Yong EL. Androgen receptor gene CAG trinucleotide repeats in anovulatory infertility and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3484-3488.
25. Escobar-Morreale HF, Roldan B, Barrio R, Alonso M, Sancho J, De la Calle H et al. High prevalence of the polycystic ovary syndrome and hirsutism in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4182-4187.
26. Ibáñez L, Potau N, Marcos MV, De Zegher F. Treatment of hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia, and hyperinsulinism in nonobese, adolescent girls: effect of flutamide. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3251-3255.