

Ενδοκρινολόγος

Τμήμα Ενδοκρινολογίας, Διαβήτη και Μεταβολισμού,
Νοσοκομείο «ΠΑΝΑΓΙΑ», Θεσσαλονίκη

Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) είναι η πιο συνηθισμένη ενδοκρινοπάθεια σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Η νόσος παρουσιάζει μια πολυμορφία στην κλινική, ενδοκρινολογική, απεικονιστική και ιστοπαθολογική της εικόνα. Αυτή η ετερογένεια, ιδίως των κλινικών εκδηλώσεων, οδήγησε στη διοργάνωση ενός πρώτου συνεδρίου το 1990 από το NIH των Η.Π.Α. (NIH Consensus Conference on PCOS) για τον καθορισμό των διαγνωστικών κριτηρίων της νόσου, τα οποία όμως αναθεωρήθηκαν το 2003 από μία δεύτερη αντίστοιχη συνάντηση (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshopgroup). Σύμφωνα λοιπόν με τα συμπεράσματα αυτής της συνάντησης για να τεθεί η διάγνωση του PCOS πρέπει να υπάρχουν τουλάχιστον δύο από τα εξής τρία κριτήρια 1) oligo και/ή ανωορρηξία, 2) κλινικά και/ή βιοχημικά ευρήματα υπερανδρογοναιμίας και 3) πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών. Η έλλειψη λοιπόν ειδικής διαγνωστικής εξέτασης, σε συνδυασμό με τα διαφορετικά κλινικά χαρακτηριστικά των γυναικών με PCOS, επιβάλλουν τη διαφορική διάγνωση από άλλες παθήσεις που παρουσιάζουν παρόμοιες κλινικές εκδηλώσεις και υπερανδρογοναιμία. Έτσι η διαφορική διάγνωση θα γίνει από την υπερθήκωση της ωοθήκης, την υπερπλασία των κυττάρων της πύλης της ωοθήκης, τη συγγενή υπερπλασία των επινεφριδίων (κλασσική και όψιμη έναρξης), το σύνδρομο Cushing και τους ανδρογονοπαραγωγούς όγκους (ωοθήκης και επινεφριδίων).

1. Υπερθήκωση της ωοθήκης

Είναι γνωστή από χρόνια η επικάλυψη που υπάρχει μεταξύ των κλινικών εκδηλώσεων του PCOS και της ωοθηκικής υπερθήκωσης. Η υπερθήκωση αφορά την κατάσταση εκείνη κατά την οποία η ωοθήκη περιέχει νησίδες υπερπλαστικών ωχρινοποιημένων κυττάρων θήκης διάσπαρτες μέσα στο στρώμα, που παράγουν αυξημένα ποσά τεστοστερόνης. Η έκταση αυτής της διασποράς μπορεί να είναι από μικρή έως μεγάλη. Μια μικρή μορφή υπερθήκωσης μπορεί να ανευρεθεί στις ωοθήκες γυναικών με PCOS και το γεγονός αυτό έχει οδηγήσει στη θεωρία ότι οι δύο αυτές διαταραχές αντιπροσωπεύουν ένα συνεχόμενο φάσμα μίας νόσου. Η

σοβαρού βαθμού υπερθήκωση μπορεί να συνοδεύεται από εκτεταμένη και πυκνή αύξηση των ινοβλαστών, που έχει σαν αποτέλεσμα οι ωθήκες να είναι διογκωμένες και εξαιρετικά σκληρές. Ο βαθμός όμως της υπερθηκωτικής μετατροπής της ωθήκης δεν συσχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου.

Η υπερθήκωση προκαλεί σοβαρού βαθμού υπερανδρογοναιμία και σε αντίθεση με το PCOS η διαταραχή αφορά αποκλειστικά την ωθήκη. Τα επίπεδα της DHEA-S είναι συνήθως μέσα στα φυσιολογικά όρια, ενώ τα επίπεδα της ανδροστενεδιόνης και της τεστοστερόνης είναι πολύ αυξημένα, η τελευταία μάλιστα μπορεί να ξεπεράσει και το επίπεδο των 200 ng/dl. Εντούτοις η αργή εμφάνιση των συμπτωμάτων διαφοροδιαγιγνώσκει την υπερθήκωση από τους ανδρογονοπαραγωγικούς όγκους. Τα επίπεδα των γοναδοτροφινών είναι φυσιολογικά και αυτό θέτει την υπόνοια ότι ο υπερθηκωτικός ιστός μπορεί να είναι υπερευαίσθητος στη διέγερση του από τις γοναδοτροφίνες. Σε μερικές περιπτώσεις όμως τα επίπεδα των γοναδοτροφινών μπορεί να βρεθούν και χαμηλότερα λόγω των υψηλών επιπέδων της T στην κυκλοφορία. Η υπερθήκωση συνοδεύεται από υπερινσουλιναιμία και το εύρημα αυτό μπορεί να παίζει καθοριστικό κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της νόσου. Η LH μαζί με την ινσουλίνη δρουν συνεργικά και ενεργοποιούν τους υποδοχείς του IGF-1 για την παραγωγή ανδρογόνων. Παρ'όλο που τα επίπεδα των υποδοχέων της ινσουλίνης βρέθηκαν χαμηλά στην ωθήκη, οι υποδοχείς του IGF-1 έχουν βρεθεί σε φυσιολογικά επίπεδα. Εξαιτίας των υψηλών συγκεντρώσεων των ανδρογόνων οι ασθενείς με υπερθήκωση παρουσιάζουν σοβαρή υπερτρίχωση και ένα σημαντικό ποσοστό των σημείων της αρρενοποίησης όπως κλειτοριδομεγαλία, ανδρικού τύπου φαλάκρα, βράγχος φωνής, ανάπτυξη σκελετικών μυών και ανδρικού τύπου πύελο. Η διαταραχή μπορεί να είναι και αμφοτερόπλευρη, η δε διάγνωση τίθεται ιστολογικά αν και ενδείξεις παρέχει και το υπερηχογράφημα.

Οι ασθενείς με υπερθήκωση παρουσιάζουν γενικά αντίσταση και η υπερανδρογοναιμία τους είναι ανθεκτική στη μακροχρόνια καταστολή των ωθηκών με τη χορήγηση αντισυλληπτικών δισκίων. Η θεραπεία είναι δύσκολη και ενδεχομένως η σφηνοειδής εκτομή ή η ωθηκεκτομή να καταστεί απαραίτητη. Η χορήγηση όμως GnRH αγωνιστών έχει πετύχει δραματική ελάττωση της υπερανδρογοναιμίας και σε μια περίπτωση μάλιστα και επίτευξη ωορρηξίας μετά από χορήγηση και ανθρώπων μετεμμηνοπαυσιακών γοναδοτροφινών.

2. Υπερπλασία των κυττάρων της πύλης της ωθήκης

Είναι μία σπάνια καλοήθης κατάσταση η οποία συνήθως εμφανίζεται σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η υπερπλασία αυτή μπορεί να εμφανιστεί είτε ως μεμονωμένη είτε σε συνδυασμό με την υπερπλασία του στρώματος της ωθήκης. Τα κύτταρα της πύλης είναι μορφολογικά παρόμοια με τα κύτταρα Leydig των όρχεων. Στην κατάσταση αυτή η συγκέντρωση της T στο πλάσμα είναι αυξημένη με αποτέλεσμα την εμφάνιση των κλινικών εκδηλώσεων της υπερανδρογοναιμίας. Η

διάγνωση είναι δύσκολη και η ιστολογική εξέταση είναι απαραίτητη για να τεθεί η οριστική διάγνωση.

3. Συγγενής Υπερπλασία Επινεφριδίων

Μεταξύ των διαφόρων ενζυματικών διαταραχών της συγγενούς υπερπλασίας των επινεφριδίων αυτή η οποία πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από το PCOS είναι η ατελής μορφή της έλλειψης της 21-υδροξυλάσης. Η έλλειψη του ενζύμου αυτού έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της 17-υδροξυπρογεστερόνης με περαιτέρω συνέπεια την αύξηση της παραγωγής της ανδροστενεδιόνης και της τεστοστερόνης.

Αν και η κλινική εικόνα αυτής της διαταραχής είναι δυνατό να είναι δυσδιάκριτη απ' αυτή του PCOS, ορισμένα σημεία μπορεί να στρέψουν τη διάγνωση προς αυτή. Αυτά είναι η σοβαρού βαθμού υπερτρίχωση, η αύξηση του μεγέθους της κλειτορίδας, ο φυσιολογικός εμμηνορρυσιακός κύκλος και το κοντό ανάστημα. Οι ωοθήκες μορφολογικά παρουσιάζονται παρόμοιες με αυτές των ασθενών με PCOS αν και η παρουσία κυστικών θυλακίων δεν είναι σταθερό εύρημα. Η δεύτερη πιο συνηθισμένη έλλειψη ενζύμου είναι αυτή της 11-β-υδροξυλάσης, η οποία μπορεί επίσης να προκαλέσει ήπια υπερτρίχωση μέσω των αυξημένων επιπέδων της 17-υδροξυπρογεστερόνης και της 11-δεοξυκορτιζόλης. Η συνυπάρχουσα όμως υπέρταση συχνά διαχωρίζει αυτή τη διαταραχή από τη μορφή της συγγενούς υπερπλασίας των επινεφριδίων που οφείλεται στην έλλειψη της 21-υδροξυλάσης.

4. Σύνδρομο Cushing

Είναι γνωστό ότι οι κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου Cushing οφείλονται στην αυξημένη έκκριση κορτιζόλης από τα επινεφρίδια, είτε λόγω υπερπαραγωγής ACTH (από την υπόφυση ή από έκτοπη εστία) είτε λόγω αυτόνομης παραγωγής κορτιζόλης από κάποιο επινεφριδικό νεόπλασμα. Από τα κυριότερα κλινικά σημεία της νόσου είναι η παχυσαρκία, η υπερτρίχωση, η ακμή και οι διαταραχές της εμμήνου ρύσεως. Τα παραπάνω ευρήματα υπάρχουν και στο PCOS. Η επιπλέον όμως ύπαρξη και άλλων χαρακτηριστικών σημείων όπως το πανσεληνοειδές προσωπίο, ο βουβάλειος ήβος, η λέπτυνση δέρματος, η ύπαρξη κυανέρυθρων ραβδώσεων στην κοιλιά, η υπέρταση και η οστεοπόρωση κατευθύνουν τη διάγνωση προς το σύνδρομο Cushing. Τα επίπεδα των ανδρογόνων ανευρίσκονται αυξημένα αλλά το κύριο εργαστηριακό εύρημα είναι η αύξηση της τιμής της ελεύθερης κορτιζόλης των ούρων του 24ώρου και οι αυξημένες τιμές κορτιζόλης ορού, που δεν δείχνουν ημερήσια διακύμανση και δεν καταστέλλονται κάτω από 5 μg/dl μετά από χορήγηση δεξαμεθαζόνης. Όσον αφορά τον υπερηχογραφικό έλεγχο των ωοθηκών στο σύνδρομο Cushing στις περισσότερες περιπτώσεις δεν ανευρίσκεται η τυπική εικόνα που παρουσιάζεται στο PCOS.

5. Αρρενοποιητικοί όγκοι

Οι όγκοι που υπερπαράγουν ανδρογόνα μπορεί να ανευρίσκονται τόσο στις ωθήκες όσο και στα επινεφρίδια. Σε αντίθεση με τη βαθμιαία εγκατάσταση και εξέλιξη των κλινικών εκδηλώσεων της λειτουργικής υπερανδρογοναιμίας οι αρρενοποιητικοί όγκοι παρουσιάζουν ταχεία εγκατάσταση και επιδείνωση αυτών. Μέσα σε σύντομο χρονικό διάστημα εμφανίζεται σοβαρού βαθμού υπερτρίχωση που συνοδεύεται από αρρενοποίηση. Παρά την ένταση των αρρενοποιητικών εκδηλώσεων, στα αρχικά στάδια της νόσου οι όγκοι έχουν παρόμοιες κλινικές εκδηλώσεις με αυτές του PCOS. Η ταχεία έναρξη των συμπτωμάτων αποτελεί το σημαντικό στοιχείο στη διαφορική διάγνωση. Σε μερικές περιπτώσεις οι όγκοι είναι τόσο μεγάλοι ώστε μπορεί να γίνουν αντιληπτοί και με την ψηλάφηση διευκολύνοντας έτσι τη διάγνωση.

Οι όγκοι της ωθήκης που έχουν την ικανότητα να συνθέτουν στεροειδείς ορμόνες είναι σπάνιοι. Απ' όλα τα ωθηκικά νεοπλάσματα ένα ποσοστό περίπου 8% αποτελούν οι όγκοι που προέρχονται από τη γεννητική ακρολοφία. Απ' αυτούς οι μισοί είναι ινώματα που δεν παράγουν στεροειδείς ορμόνες. Από τους όγκους που μπορούν να παράγουν ορμόνες περίπου το 33-50% θα εκδηλώσουν χαρακτηριστικό κλινικό σύνδρομο. Άρα λοιπόν μόνο το 1.3-2% των ωθηκικών όγκων αναμένεται να παρουσιασθούν με αρρενοποιητικό σύνδρομο. Οι όγκοι της ωθήκης μπορεί να εκκρίνουν και άλλες ορμόνες εκτός από ανδρογόνα, όπως οιστρογόνα, χοριακή γοναδοτροφίνη, σεροτονίνη και θυροξίνη.

α) Όγκοι των κυττάρων Sertoli (Sertoli cell tumors)

Αυτοί οι όγκοι είναι σπάνιοι και αντιπροσωπεύουν το 0.02% όλων των ωθηκικών όγκων, δηλαδή περίπου το 0.5% των ορμονολογικώς λειτουργικών όγκων της ωθήκης. Ο όγκος πήρε την ονομασία του από τη μορφολογική ομοιότητα που παρουσιάζει με τα ορχικά σωληνάρια του όρχεως. Μόνο ένας όγκος των κυττάρων Sertoli έχει περιγραφεί που συνθέτει τόσο προγεστερόνη όσο και οιστρογόνα. Όλοι οι περιγραφέντες όγκοι ήταν σταδίου 1A (δηλ. εντός της ωθήκης και ασυμπτωματικοί) και αντιμετώπιστηκαν χειρουργικά.

β) Όγκοι των κυττάρων Sertoli-Leydig (Sertoli-Leydig cell tumors)

Οι όγκοι αυτοί, που είναι γνωστοί και ως αρρενοβλαστώματα, αντιπροσωπεύουν το 0.5% όλων των ωθηκικών όγκων και το 12-15% των λειτουργικών ωθηκικών όγκων. Έχουν τύχει ιδιαίτερας προσοχής και μελέτης από όγκους άλλων τύπων επειδή α) παρουσιάζονται σε νεαρή ηλικία, περίπου το 75% των όγκων έχει βρεθεί σε γυναίκες ηλικίας μικρότερης των 40 ετών, β) προκαλούν αρρενοποιητικό σύνδρομο λόγω ορμονικής δραστηριότητας, γ) η ιστολογική τους εικόνα μπορεί να προδικάσει αρκετά αξιόπιστα την πρόγνωση τους και δ) η κακοήθης μορφή τους

(ποσοστό 20%) είναι σχεδόν πάντοτε θανατηφόρα και δεν απαντά σε καμιά μορφή θεραπείας. Τα αρρενοβλαστώματα είναι συνήθως ετερόπλυρα και μπορεί να εμφανισθούν σε οποιαδήποτε ηλικία, αλλά είναι κυρίως όγκοι της αναπαραγωγικής ηλικίας της γυναίκας. Στην πρώτη μεγάλη δημοσιευθείσα ανακοίνωση που αφορούσε 238 ασθενείς, το 18% αυτών ήταν ηλικίας μικρότερης των 20 ετών, το 50% μεταξύ 20-40 ετών και το 10% μεταξύ 40-50 ετών. Σε άλλες μελέτες βρέθηκε ότι το 75% των ασθενών είχαν ηλικία μικρότερη των 40 ετών, ενώ ο μέσος όρος ηλικίας 207 ασθενών σε άλλη δημοσίευση ήταν 34.5 χρόνια. Τέλος, ανασκόπηση ασθενών με όγκους ενδιάμεσης και πτωχής διαφοροποίησης έδειξε ότι η πλειοψηφία των ασθενών ήταν μεταξύ 12-24 ετών.

Τα αρρενοβλαστώματα συνήθως προκαλούν αρρενοποιητικό σύνδρομο. Το ποσοστό εμφάνισης ποικίλλει στις δημοσιευθείσες μελέτες, από 50 έως 88%. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν κυρίως υπερτρίχωση (76%), βράγχος φωνής (49%), μεγέθυνση κλειτορίδας (49%) και ατροφία μαζικού αδένου (33%). Αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχει και σημαντικός αριθμός ασθενών που δεν παρουσιάζει αρρενοποιητικό σύνδρομο. Υψηλές συγκεντρώσεις ισχυρών ανδρογόνων, όπως η Τ ή η DHT, ανευρίσκονται στις περισσότερες αρρενοποιημένες ασθενείς. Οι πρώτες αναφορές περιείχαν μετρήσεις μόνο της έκκρισης των 17 κετοστεροειδών και ανέφεραν ότι περίπου το 50% των ασθενών είχαν υψηλά επίπεδα, τα οποία ομαλοποιούνταν μετά τη χειρουργική αφαίρεση του όγκου. Σε νεότερες μελέτες αναφέρεται ότι σχεδόν όλοι οι ασθενείς είχαν αυξημένα επίπεδα Τ (από 120-720 ng/dl), ορισμένες μάλιστα και Δ4-α (από 609-727 ng/dl), το σύνολο όμως των ασθενών είχαν αυξημένες τιμές 17-κετοστεροειδών στα ούρα.

Η πρόγνωση των αρρενοβλαστωμάτων βασίζεται σε διάφορες παραμέτρους. Η προχωρημένη σταδιοποίηση είναι κακό προγνωστικό σημείο και τα στάδια II και III της νόσου είναι συνήθως θανατηφόρα. Οι καλώς διαφοροποιημένοι όγκοι είναι θανατηφόροι στο 0-12% των περιπτώσεων, ενώ οι πτωχώς διαφοροποιημένοι στο 42-59% των περιπτώσεων. Η παρουσία ετερολόγων στοιχείων μέσα στον όγκο είναι γενικά καλής πρόγνωσης, αλλά η πρόγνωση αλλάζει δραματικά εάν τα στοιχεία είναι από μυ ή χόνδρο (70% των ασθενών αποβιώνουν). Η ρήξη του όγκου πριν ή κατά την εγχείρηση θεωρείται ένδειξη κακοήθειας. Υπάρχουν όμως και συγγραφείς που αναφέρουν ότι η πρόγνωση μπορεί να ποικίλει ακόμα και σε ασθενείς της ίδιας διαφοροποιημένης κατηγορίας όγκων.

Η θεραπεία είναι η χειρουργική αφαίρεση του όγκου. Η υποτροπή και οι μεταστάσεις αντιμετωπίζονται πάλι με εγχείρηση ή με εγχείρηση και ακτινοβολία. Έχουν δοκιμασθεί και διάφοροι συνδυασμοί χημειοθεραπείας χωρίς όμως ιδιαίτερη επιτυχία. Τέλος, η ακτινοβολία όσο και η χημειοθεραπεία δεν αντιμετωπίζουν τις μεταστάσεις και σχεδόν όλες οι ασθενείς που θα παρουσιάσουν μετάσταση θα καταλήξουν. Η επιβίωση των ασθενών με τεκμηριωμένο κακοήγη όγκο είναι συνήθως μικρότερη των 5 ετών, αν και σπάνια έχει αναφερθεί επιβίωση μέχρι και 15 χρόνια.

γ) Όγκοι των κυττάρων της πύλης (Hilus cell tumors)

Είναι σπάνιοι ανδρογονοπαραγωγοί όγκοι (0.02% των ωθηθικών όγκων), οι οποίοι απαντώνται συχνότερα σε γυναίκες μετεμμηνοπαυσιακής ηλικίας. Αναφέρεται ότι η μέση ηλικία εμφάνισης αυτών των όγκων, με θετικότητα στους κρυστάλλους Reinke, είναι τα 57 χρόνια, ενώ με αρνητικότητα τα 61 χρόνια, αν και έχει αναφερθεί και μια περίπτωση σε ασθενή ηλικίας 20 ετών. Όλες οι περιπτώσεις που έχουν περιγραφεί, πλην μιας, ήταν καλοήθεις. Συνήθως, οι όγκοι έχουν διάμετρο μικρότερη των 6 εκατοστών και μόνο δύο από τις περιγραφείσες περιπτώσεις ήταν αμφοτερόπλευροι. Τα επίπεδα της T ανευρίσκονται πάντα αυξημένα έως πολύ αυξημένα και έχει περιγραφεί μόνο ένας όγκος κυττάρων πύλης με αυξημένη δραστηριότητα της 5α-αναγωγάσης και δεκαπλάσια επίπεδα DHT. Η πρόγνωση είναι άριστη και όλες οι ασθενείς αντιμετωπίζονται χειρουργικά. Αυτοί οι όγκοι μπορεί να είναι και γοναδοτροφινοεξαρτώμενοι καθώς έχει βρεθεί ότι η χορήγηση ανάλογων γοναδοτροφινών (GnRH analogues) ελαττώνει την παραγωγή ανδρογόνων.

δ) Όγκοι των λιποειδών κυττάρων (Steroid or lipid cell tumors)

Είναι σπάνιοι όγκοι που παρουσιάζονται συνήθως μετά την εμμηνόπαυση και αντιπροσωπεύουν το 0.1% όλων των όγκων της ωθήκης. Η ιστολογική διάγνωση αυτών των όγκων συνήθως τίθεται όταν δεν μπορεί να γίνει μια πιο ειδική διάγνωση λόγω έλλειψης ειδικών ιστολογικών ευρημάτων. Φαίνεται λοιπόν ότι αποτελούν μια ετερογενή ομάδα όγκων καθώς δεν μπορούν ξεκάθαρα ιστολογικά να ταξινομηθούν σε κάποια άλλη κατηγορία. Η πλειοψηφία αυτών των όγκων είναι αρρενοποιητικοί (75%), μερικοί μπορούν να παράγουν οιστρογόνα (24%) και πολύ σπάνια (1%) μπορεί να συνθέτουν γλυκορτικοειδή και να προκαλέσουν σύνδρομο Cushing. Οι ασθενείς με όγκο λιποειδών κυττάρων έχουν αυξημένα επίπεδα 17-κετοστεροειδών στα ούρα, υψηλά επίπεδα Δ4-α στο πλάσμα, ενώ τα επίπεδα T είναι ελαφρώς αυξημένα. Αυτή η ορμονική εικόνα δεν παρουσιάζεται σε όλες τις περιπτώσεις και έτσι μπορεί να υποθεθεί ότι σε αυτή την κατηγορία περιλαμβάνονται διάφοροι τύποι όγκων. Η θεραπεία είναι η χειρουργική αφαίρεση του όγκου και των πέριξ αυτών ιστών. Το 75-80% των περιπτώσεων θεραπεύεται, αλλά για την πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων απαιτείται διάστημα 6-9 μηνών. Το υπόλοιπο 20-25% των ασθενών θα παρουσιάσει μεταστάσεις για τις οποίες δεν υπάρχει κάποια ειδική αγωγή, αν και έχει αναφερθεί σε μια ασθενή μείωση της στεροειδογένεσης με τη χορήγηση μιτοτάνης.

ε) Μη στεροειδοπαραγωγοί όγκοι

Ορισμένες φορές μπορεί να υπάρχει υπερανδρογοναιμία από ωθηθικούς όγκους (όγκοι του Brenner, κυσταδενώματα, κυσταδενοκαρκινώματα) οι οποίοι δεν συνθέτουν οι ίδιοι τις στεροειδείς ορμόνες. Πιστεύεται ότι αυτοί οι μη ορμονοεκκρι-

τικοί όγκοι προκαλούν αύξηση της παραγωγής των ανδρογόνων διεγείροντας τα γειτονικά κύτταρα της θήκης και του στρώματος.

Βιβλιογραφία

1. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004,19:41.
2. Young RH, Scully RE. Steroid cell tumors of the ovary. In: Fox H, Wells M eds. *Obstetric and Gynecological Pathology*. Spain, Churchill Livingstone; 2003:845
3. Roth LM. Sex cord stromal tumors of the ovary. In: Fox H and Wells M eds. *Haines and Taylor Obstetrical and Gynecological Pathology*, 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1995:823.
4. Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M and Longo RA. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *JCEM* 2008,91:2.
5. Judd HL, Scully RE, Herbst AL, Yen SS, Jngersol FM and Kliman B. Familial hyperthecosis: comparison of endocrinologic and histologic findings with polycystic ovarian disease. *Am J Obstet Gynecol* 1973, 117:976.
6. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *JCEM* 2004,89:453.
7. Takeuchi S, Ishihara N, Ohbayashi N et al. Stromal Leydig cell tumor of the ovary. *Int J Gynecol Pathol* 1999,18:178.
8. Nagamani M, Dinh TV, Kelder ME et al. Hyperinsulinemia in hyperthecosis of the ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1986, 154:384.
9. Nagamani M and Stuart CA. Specific binding sites for insulin-like growth factor 1 in the ovarian stroma of women with the polycystic ovarian disease and stromal hyperthecosis. *Am J Obstet Gynecol* 1990, 163:1992.
10. Steingold KA, Judd HL, Nieberg RK et al. Treatment of severe androgen excess due to ovarian hyperthecosis with a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist. *Am J Obstet Gynecol* 1986, 154:1241.
11. Καλτσάς Θ. Υπερανδρογοναιμία: Αίτια και Εκδηλώσεις. Εντατική Εκπαίδευση στην Ενδοκρινολογία. 5ος Κύκλος Γονάδες, Αθήνα 2002 σελ. 231.
12. Young RH and Scully RE. Endocrine tumors of the ovary. *Curr Top Pathol* 1992, 85:113.
13. Dennedy MC, Smith D, O'Shea D and McKenna T. Investigation of patients with atypical or severe hyperandrogenaemia including androgen-secreting ovarian teratoma. *Euro J Endocrinol* 2010.
14. Powell JL, Dulaney DP and Shiro BC. Androgen-secreting steroid cell tumor of the ovary. *South Med J* 2000,93:1201.
15. Stephens JW, Katz JR, McDermont N, McLean AB, Bouloux P-MG. An unusual steroid producing ovarian tumor. *Hum Reprod* 2002,17:1468.
16. Καλτσάς Θ. Διαφορική διάγνωση. Ημερίδες Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας, 1ος κύκλος Το σύνδρομο των Πολυκυστικών Ωοθηκών, Θεσ/νίκη 2002, σελ 179.
17. Carmina E. Ovarian and adrenal hyperandrogenism. *Ann NY Acad Sci* 2006, 1092:130.
18. Brown DL, Henrichen TL, Clayton AC, Hudson SB, Coddington CC 3rd and Vella A. Ovarian stromal hyperthecosis: sonographic features and histologic associations. *J Ultrasound Med* 2009,28:587.
19. Paraskevas M & Scully RE. Hilus cell tumor of the ovary. A clinicopathological analysis of 12

- Reinke crystal-positive and nine crystal negative cases. Int J Gynecol Pathol 1989,8:299.
20. Tracy SL,Askin FB,Reddick RL,Jackson B and Kurman RJ. Progesterone secreting Sertoli cell tumor of the ovary. Gynecol Oncol 1985,22:85.
 21. Oler A,Singh M and Ural SH. Bilateral ovarian stromal hyperplasia concealing a non hilar pure stromal Leydig cell tumor.J Reprod Med 1999,44:563.
 22. Κιντής Γ.Υπερανδρογονικές διαταραχές:υπερτρίχωση-ακμή.Ενημερωτικό φυλλάδιο της Ελληνικής Εταιρείας Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας,Αθήνα 1996