

Hiperandrogenismo en la posmenopausia: experiencia de un centro hospitalario

Hyperandrogenism in postmenopausal women: a single center experience

Genovesi E¹; Cazado E²; Arébalo de Cross G¹; Bruno OD^{1†}; Gomez RM^{1†}; Danilowicz K¹; Mocarbel YA¹

¹ División Endocrinología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

² Servicio de Endocrinología, Hospital General de Agudos J. M. Penna, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Correspondencia: Email: genovesielbio@gmail.com - Dirección postal: Av. Córdoba 2351, Ciudad de Buenos Aires

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Resumen: La literatura, en cuanto al hiperandrogenismo en la posmenopausia, es escasa y está limitada fundamentalmente a reportes de casos. En este trabajo revisamos los aspectos clínicos, hormonales, radiológicos y de evolución posterior al tratamiento en 12 pacientes con esta condición. La alopecia androgénica fue la manifestación clínica más frecuente; la causa tumoral ovárica fue la más prevalente. La mediana de testosterona fue de 5,1 ng/dl (0,5-8,9) sin diferencias significativas entre el subgrupo tumoral vs no tumoral. La ecografía transvaginal permitió localizar la lesión ovárica en el 71,4% mientras que la tomografía computada de abdomen en el 100% cuando la fuente de andrógenos fue adrenal. El 83,3% (10/12) de los pacientes normalizaron los valores de testosterona total luego del tratamiento instaurado. En conclusión, una sospecha clínica inicial acompañada de un uso adecuado de los métodos diagnósticos permite arribar a la resolución oportuna de esta patología y sus complicaciones.

Palabras clave: hiperandrogenismo; posmenopausia; virilización; testosterona; alopecia; clitoromegalia.

Summary: *The literature on hyperandrogenism in postmenopausal women is scarce and primarily limited to case reports. In this study, we reviewed the clinical, hormonal, radiological, and post-treatment evolution aspects in 12 patients with this condition. Androgenic alopecia was the most common clinical manifestation and ovarian tumorous cause was the most prevalent. The median testosterone level was 5.1 ng/dl (0.5-8.9) with no significant differences between the tumorous and non-tumorous subgroups. Transvaginal ultrasound allowed for the localization of ovarian lesions in 71.4% of cases, while abdominal computed tomography identified the adrenal source of androgens in 100% of cases. Eighty-three percent (10/12) of patients normalized their total plasmatic testosterone after treatment was initiated. In conclusion, an initial clinical suspicion coupled with the appropriate use of diagnostic methods allows for the timely resolution of this pathology and its complications.*

Keywords: hyperandrogenism; postmenopause; virilization; testosterone; alopecia; clitoromegaly

INTRODUCCIÓN

El hiperandrogenismo en la posmenopausia (HAP) es una entidad infrecuente caracterizada por la presencia de andrógenos circulantes elevados, de origen ovárico y/o adrenal, que dan lugar a una constelación de signos y síntomas que incluyen grados variables de hirsutismo asociados o no a signos de virilización como alopecia androgénica, clitoromegalia o cambios en la voz⁽¹⁾. La diferenciación diagnóstica entre causas tumorales y no tumorales es fundamental dado que, particularmente los tumores adrenales secretores de andrógenos, suelen tener un comportamiento más agresivo, con mayor morbimortalidad^(2,3). Los objetivos del presente trabajo son:

- 1) Describir las características clínicas, bioquímicas, radiológicas y etiológicas de mujeres con HAP.
- 2) Correlacionar niveles de testosterona total y la etiología tumoral versus no tumoral del HAP.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un análisis descriptivo retrospectivo de 12 historias clínicas de mujeres en menopausia que concurren al servicio de endocrinología de nuestro hospital con diagnóstico de HAP. Se definió menopausia como amenorrea mayor a 1 año y/o niveles de hormona folículo estimulante (FSH) > 40 mUI/ml en dos ocasiones. El hiperandrogenismo se definió por la presencia de signos clínicos de hirsutismo y/o virilización y/o testosterona total > 0,8 ng/dl. Se analizaron edad al diagnóstico, motivo de consulta, tiempo de evolución de los síntomas hasta el diagnóstico y la presencia de: hirsutismo definido por escala de Ferriman y Gallway > 8, alopecia androgénica, clitoromegalia y cambios en la voz. Se determinó testosterona total (TT), FSH, hormona luteinizante (LH) y estradiol (E₂). Se completó la evaluación mediante ecografía transvaginal con doppler (ecoTV), tomografía computada (TC) y/o resonancia magnética de abdomen y pelvis con y sin contraste. En todos los casos se describió la evolución bioquímica posterior al tratamiento cuando este fue instaurado. Se realizó análisis estadístico mediante Test de Fisher definiendo una $P < 0,05$ como estadísticamente significativa.

RESULTADOS

El grupo analizado (n=12) presentó una media de edad al diagnóstico de 62,5 años (50-81). La mediana de tiempo evolutivo de inicio de los síntomas hasta el diagnóstico del HAP (n=7) fue de 18 meses (2-156). La causa del HAP fue tumoral en el 66,7% (8/12): tumor de células de Leydig (3/8), tumor de células de Sertoli-Leydig (1/8), tumor de células del hilio (1/8), carcinoma adrenal (1/8), adenoma adrenal cosecretor de andrógenos y cortisol (1/8) y adenoma adrenal secretor de andrógenos (1/8). La causa no tumoral representó el 33,3% (4/12): hipertecosis ovárica (2/4) e hiperplasia suprarrenal congénita no clásica (HSCNC) (2/4). Al analizar la cohorte según la fuente productora de andrógenos la localización ovárica representó el 58,3% (7/12) y la adrenal el 41,7% (5/12). Los motivos de consulta fueron alopecia androgénica e hirsutismo (n=5), alopecia androgénica aislada (n=5), virilización asociada a fenotipo Cushing (n=1), incidentaloma suprarrenal (n=1) e hiperandrogenismo bioquímico (n=1). La virilización estuvo presente en el 91,7% (11/12) de las pacientes: alopecia androgénica 72,7% (8/11) (FIGURA 1), cambios en la voz 41,7% (5/12) y clitoromegalia 62,5% (5/8).

El análisis bioquímico evidenció una mediana de TT de 5,1 ng/dl (0,5-8,9). Cuando se agrupó a las pacientes según etiología, el subgrupo de HAP tumoral presentó una mediana de TT de 4,1 ng/dl (1,31-8,9) vs subgrupo no tumoral de 1,14 ng/dl (0,5-1,97) ($P=0,06$) (FIGURA 2a). La mediana de E₂ entre ambos grupos fue similar con un valor de 38 pg/ml (27-352) para el subgrupo tumoral y de 37 pg/ml (19,5-52) para el subgrupo no tumoral ($P=0,44$) (FIGURA 2b). En cuanto a las gonadotropinas la mediana de FSH fue menor en el grupo tumoral 44 mUI/ml (0,1-96,7) que en el no tumoral 54,7 mUI/ml (26,1-83,3) ($P=0,5$) (FIGURA 2c). Similar comportamiento presentó la LH cuya mediana fue menor en el grupo tumoral 15,6 mUI/ml (0,1-54,8) al compararlo con el grupo no tumoral 25,5 mUI/ml (15,9-25,5) ($P=0,5$) (FIGURA 2d). Respecto a los métodos por imágenes en el subgrupo de HAP ovárico la ecoTV localizó lesión en el 71,4% (5/7) resultando prevalentemente en patología unilateral

57% (4/7). El diámetro mayor de tumor ovárico fue de 18 cm (0,17-18). En cuanto al HAP adrenal la TC abdominal localizó la lesión en el 100% (5/5) siendo unilateral cuando correspondió a los casos no asociados a HSCNC. El diámetro mayor de tumor adrenal hallado fue de 6 cm (1-6cm). Luego de ins-

taurado el tratamiento, quirúrgico o farmacológico, el 83,3% (10/12) de los pacientes normalizaron los valores de TT.

En la TABLA 1 se resumen las características radiológicas, histológicas, el tratamiento instaurado y su evolución bioquímica posterior.



Figura 1. Alopecia androgénica en paciente con hipertecosis ovárica.

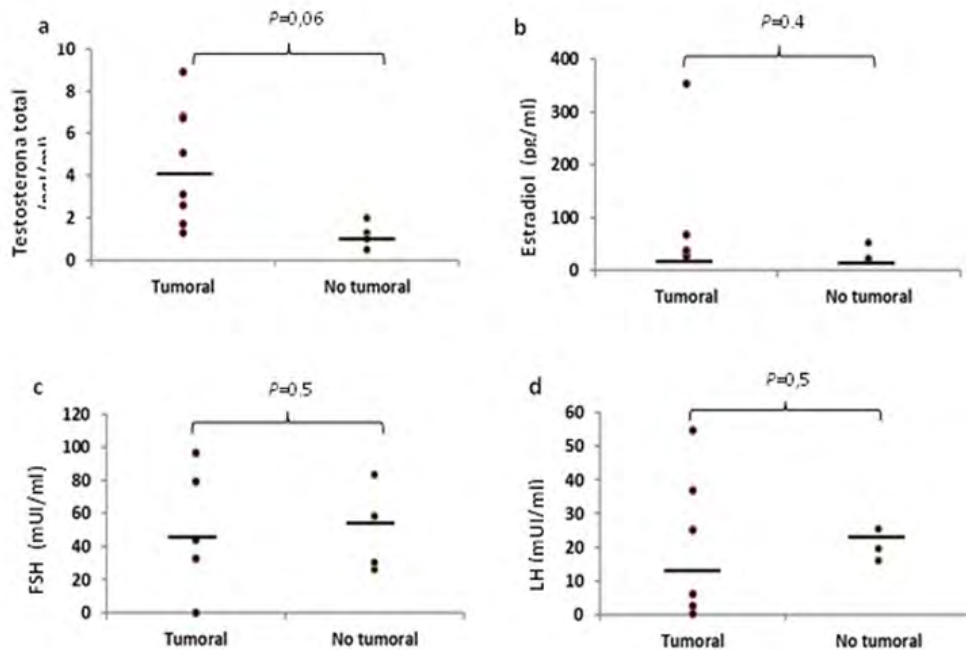


Figura 2. Valores individuales de testosterona total (a), estradiol (b), FSH (c) y LH (d). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en ninguna de las cuatro variables analizadas.

Caso	EcoTV	TC/RM	Histología	Tratamiento	TT pre tratamiento (ng/ml)	TT post tratamiento (ng/ml)
1	Normal	-	Tumor de células de Leydig	Ooforectomía bilateral	6,8	0,38
2	Quístico	-	Tumor de células de Leydig	Ooforectomía bilateral	3,1	< 0,2
3	Sólido	-	Tumor de células de Leydig	Ooforectomía bilateral	5,1	0,18
4	Sólido	OD: nódulo 15X10cm	Tumor de células del hilio	Ooforectomía bilateral	8,9	< 0,2
5	Sólido	-	Tumor de células Leydig-Sertoli	Ooforectomía bilateral	1,71	0,2
6	Ovarios ↑ tamaño	Ovarios ↑ tamaño	Hipertecosis ovárica	Ooforectomía bilateral	1	0,14
7	Sólido	GSRI: nódulo de 4cm	Hipertecosis ovárica	Ooforectomía bilateral	1,97	0,33
8	-	Nódulo 16mm GSRI	HSCNC	Betametasona 0,3 mg/día	1,28	0,28
9	Normal	Hiperplasia bilateral	HSCNC	-	0,5	-
10	-	Nódulo 5,1cm GSRD	Carcinoma adrenal	Adrenalectomía derecha	2,59	-
11	-	Nódulo de 1,5cm en GSRI	Adenoma adrenal secretor solo de andrógenos	Adrenalectomía izquierda	1,31	0,9
12	-	Nódulo GSRI	Adenoma adrenal secretor de andrógenos y corticoides	Adrenalectomía izquierda	6,7	0,2

Tabla 1. Características radiológicas, histológicas, el tratamiento instaurado y su evolución bioquímica posterior. TT: testosterona total; ecoTV: ecografía transvaginal, GSRI: glándula derecho suprarrenal izquierda; GSRD: glándula suprarrenal derecha; OD: ovario.

DISCUSIÓN

Describimos en este trabajo el perfil clínico, bioquímico, radiológico y de respuesta al tratamiento de 12 pacientes con HAP evaluadas en un único centro. Solo un estudio multicéntrico de origen francés que evaluó a 22 mujeres con HAP intentó correlacionar, como nosotros, parámetros que pudieran distinguir entre etiología tumoral vs no tumoral⁽⁴⁾.

En nuestra cohorte el signo clínico más prevalente fue la alopecia androgénica. Si bien se sabe que con la edad se incrementa su prevalencia, sobre todo en mayores de 70 años, la asociación con otros signos de hiperandrogenismo debe hacernos sospechar una situación patológica de base^(5,6). En

este contexto, la búsqueda sistemática de signos de virilización debe ser la regla. En nuestra cohorte, un 91,2% de las pacientes presentaban al menos uno de ellos.

En cuanto a la fuente productora de andrógenos, y al igual que lo descrito, la etiología ovárica tumoral fue la más prevalente⁽⁴⁾. En nuestra casuística, el tumor de células de Leydig fue el subtipo más frecuente. Respecto a la fuente adrenal es de interés destacar dos casos (nro 8 y 9) (TABLA 1) con diagnóstico de HSCNC en la posmenopausia, situación sumamente infrecuente^(7,8).

Desde el punto de vista bioquímico, no pudimos demostrar diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tumoral vs no tumoral en cuanto

a las variables analizadas. Solamente encontramos una tendencia a presentar valores más elevados de TT en el subgrupo tumoral. Esto se contraponen con los resultados obtenidos por el trabajo francés ya mencionado donde concluyen que la probabilidad de presentar un tumor secretor de andrógenos es de 8,4 a 10,8 veces mayor cuando alcanzan niveles de TT > 1,4 ng/ml⁽⁴⁾. En cuanto a las gonadotropinas únicamente la paciente con carcinoma suprarrenal logro suprimirlas. Los tumores ováricos, incluso aquellos con severa hiperandrogenemia, no evidenciaron supresión de LH/FSH; situación ya observada en otras publicaciones^(9,10).

Al momento de la evaluación imagenológica es importante tener en cuenta que la prevalencia de lesiones adrenales no funcionantes se incrementa con la edad⁽¹¹⁾. En este contexto, hay que estar alerta frente a la posibilidad de un coincidentaloma adrenal no funcionando en una mujer posmenopáusicas con elevación aislada de testosterona; la verdadera fuente de andrógenos puede localizarse en los ovarios^(12,13). Esta situación sucedió en el caso nro. 7 (TABLA 1) donde se interpretó inicialmente como un hiperandrogenismo adrenal secundario a una lesión de 4cm el cual persistió posterior a la adrenalectomía unilateral. Al profundizar su estudio se demostró una lesión ovárica sólida unilateral cuya anatomía patológica resultó ser una hipertecosis ovárica.

En cuanto a las lesiones ováricas y, al igual que lo descrito en la literatura⁽¹⁴⁾, los tumores ováricos productores de andrógenos fueron prevalentemente unilaterales. Sin embargo, el compromiso

bilateral puede estar presente, como el caso nro. 4 (TABLA 1), que correspondió a un tumor de células del hilio bilateral⁽¹⁵⁾.

La definición de la causa del hiperandrogenismo es fundamental para dirigir un tratamiento oportuno ya que la hiperandrogenemia en la mujer posmenopausica se asocia positivamente con riesgo aumentado de cáncer de mama, sobre todo aquel receptor hormonal positivo^(16,17). En nuestra cohorte logramos una tasa de curación del 83,3%. En dos casos no hay datos disponibles dado que una paciente falleció luego de la suprarrenalectomía por cáncer adrenal, en tanto que otra paciente con HSC-NC se rehusó a iniciar tratamiento glucocorticoideo.

Como limitantes del presente trabajo encontramos que el bajo n de casos probablemente limitó la posibilidad de encontrar diferencias estadísticamente significativas en las variables evaluadas. Por otro lado, no tuvimos disponibilidad al momento de la valoración de las pacientes de muchas de las herramientas diagnósticas descriptas en la literatura como medición de hormona antimülleriana, inhibina B, cateterismo ovárico o pruebas de supresión con GnRh.

CONCLUSIÓN

El HAP es una rara condición la cual requiere de una valoración diagnóstica cuidadosa que involucra una anamnesis y examen físico pormenorizado asociado a un uso racional de los métodos complementarios bioquímicos y radiológicos que, en su conjunto, nos permitirán descubrir en la gran mayoría de los casos la etiología subyacente.

Referencias

1. Markopoulos MC, Kassi E, Alexandraki KI, Mastorakos G, Kaltsas G. Hyperandrogenism after menopause. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(2):79-91.
2. Cordera F, Grant C, Van Heerden J, et al. Androgen-secreting adrenal tumors. *Surgery.* 2003; 134(6):874-80.
3. Moreno S, Montoya G, Armstrong J, et al. Profile and outcome of pure androgen-secreting adrenal tumors in women: Experience of 21 cases. *Surgery.* 2004;136(6):1192-8.
4. Sarfati J, Bachelot A, Coussieu C, Meduri G, Touraine P. Impact of clinical, hormonal, radiological, and immunohistochemical studies on the diagnosis of postmenopausal hyperandrogenism. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(5):779-88.
5. Birch MP, Messenger JF, Messenger AG. Hair density, hair diameter and the prevalence of female pattern hair loss. *Br J Dermatol.* 2001;144(2):297-304.
6. Vexiau P, Chaspoux C, Boudou P, et al. Role of androgens in female-pattern androgenetic alopecia, either alone or associated with other symptoms of hyperandrogenism. *Arch Dermatol Res.* 2000;292(12):598-604.
7. Wright AD, Harvey TC, Holder G, Anderson DC, Rudd BT. Congenital adrenal hyperplasia in a 66-year-old female. *Postgrad Med J.* 1981;57(667):317-20.
8. Vigliani MB, Buster JE. Nonclassic 21-hydroxylase deficiency presenting as endometrial hyperplasia with uterine bleeding in a 67-year-old woman. *Fertil Steril.* 2012;97(4):950-2.
9. Sehemby MAS, Bansal PAK, Sarathi V, et al. Virilising ovarian tumors: a single center experience. *Endocr Connect.* 2018;7(12):1362-9.
10. Pascale M-M, Pugeat M, Roberts M, et al. Androgen Suppressive Effect of GnRH Agonist in Ovarian Hyperthecosis and Virilizing Tumours. *Obstet Gynecol Surv.* 1995;50(5):369-71.
11. Young WF. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med.* 2007;356(6):601-10.
12. Marcondes JAM, Curi DDG, Matsuzaki CN, et al. Ovarian hyperthecosis in the context of an adrenal incidentaloma in a postmenopausal woman. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52(7):1184-8.
13. Alpañés M, González-Casbas JM, Sánchez J, Pián H, Escobar-Morreale HF. Management of postmenopausal virilization. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):2584-8.
14. Horta M, Cunha TM. Sex cord-stromal tumors of the ovary: A comprehensive review and update for radiologists. *Diagnostic Interv Radiol.* 2015.
15. Cserepes E, Szücs N, Patkós P, et al. Ovarian steroid cell tumor and a contralateral ovarian thecoma in a postmenopausal woman with severe hyperandrogenism. *Gynecol Endocrinol.* 2002;16(3):213-6.
16. Kaaks R, Rinaldi S, Key TJ, et al. Postmenopausal serum androgens, oestrogens and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12(4):1071-82.
17. Hormones E, Key TJ, Appleby PN, et al. Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies. *Br J Cancer.* 2011;105(5):709-22.

