

Valores inesperados de testosterona plasmática en transfemeninas (varones biológicos) durante la terapia hormonal de afirmación de género. Presentación de 2 casos. Publicación póstuma

Enzo Devoto C[†], Lucía Aravena C[†].

Unexpected plasma testosterone values in transfeminines (biological males) during gender-affirming hormone therapy. Presentation of 2 cases. Posthumous publication

Resumen: Se comunican 2 personas transfemeninas (transgénero de varón a mujer) que consultaron al endocrinólogo a los 20 años para terapia hormonal de afirmación de género. Durante los primeros 18 meses fueron tratadas con esquema múltiple clásico con análogos del GnRH o Medroxiprogesterona, espironolactona o flutamida y gel de estrógeno; no se logró descender la testosterona plasmática constatándose muy escasa desmasculinización. Cumplido estrictamente el tratamiento se comprobó una persistente frenación de gonadotropinas en ambos casos. Este hecho sugirió una fuente androgénica patológica testicular o suprarrenal. Esta última se descartó por haber acusado una pubertad normal y por ausencia de masas suprarrenales. Una de las transfemeninas presentó un tumor testicular cuya histopatología demostró un seminoma. Se analiza el impacto de esta terapia hormonal feminizante en el testículo, más aún con el antecedente de criptorquidea. La terapia hormonal permitió desenmascarar el tumor testicular y realizar su tratamiento precoz. PET/CT de control poscirugía (-). En ambas transfemeninas solo la orquiectomía bilateral logró bajar la testosterona plasmática al nivel de lo señalado como feminización. Palabras clave: Terapia hormonal de afirmación de género; Testosterona; Transfemenina.

Abstract: This study explores the case of two transfeminine (male-to-female transgender) individuals who initiated gender-affirming hormone therapy in adulthood, whose plasma testosterone levels remained unresponsive during the first 18 months of gender affirming hormone therapy, including analogues of GnRH or Medroxyprogesterone to curb gonadotropins, spironolactone or flutamide as antiandrogens, as well as estrogen gel. Minimal demasculinization was observed. After strictly following treatment, a complete and persistent gonadotropin suppression was confirmed. This fact suggested a pathological androgenic testicular or adrenal source. An adrenal origin was discarded due to the patient's normal puberty and absence of adrenal masses. There was no self-administration of exogenous testosterone. In both transfeminine cases, bilateral orchiectomy was the sole intervention that effectively reduced plasma testosterone to feminizing levels (under 50 ng/dl). One of the cases presented a testicular tumor, the histology of which revealed a pure seminoma. The impact of this hormone therapy on the testicle is analyzed. In both, testosterone reached levels of feminization only with orchiectomy.

Keywords: Gender affirming hormone therapy; Testosterone; Transfeminine.

1. Médico. Consulta privada. Santiago, Chile.

*Correspondencia: Lucía Aravena C. / lucia_aravena@yahoo.es

Sin apoyo financiero.

Sin conflictos de interés.

Las 2 pacientes dieron su consentimiento por escrito para publicarlas anónimamente.

Recibido: 20-11-2023.

Aceptado: 01-12-2023.

ARTÍCULO ORIGINAL

Introducción

Los objetivos de la terapia hormonal de afirmación de género femenino (THAGF), son impedir la masculinización frenando la secreción de testosterona con análogos del GnRH o progestágenos de depósito, o antagonizando periféricamente su acción con antiandrógenos como espironolactona, flutamida y otros.

Se feminiza con estrógenos orales o transdérmicos que actuando en su receptor hipotálamo hipofisiario pueden suprimir también la testosterona¹.

Según las recomendaciones de la Endocrine Society, en transfemeninas (varones biológicos) se requiere bajar la testosterona total (T) a menos de 50 ng/dl y alcanzar niveles de estradiol entre 100 a 200 pg/ml². Clínicamente feminizar implica disminución de libido y erección, aumento de masa grasa con disminución de masa y fuerza muscular, desarrollar mama, aumento de la suavidad de la piel y disminución del crecimiento del cabello terminal³.

Se presentan 2 personas transfemeninas de 20 años, que durante 18 meses de THAGF no experimentaron cambios clínicos de desmasculinización (caída de vello corporal y sexual, disminución de libido y erección) y la T se mantuvo permanentemente elevada.

Se observó una frenación persistente de las gonadotrofinas lo que hizo plantear una fuente androgénica patológica testicular o suprarrenal.

Caso 1. VVC

Varón de 20 años que consulta por THAGF. Desde los 12 años iniciando la pubertad presenta una depresión adaptativa a disforia de género diagnosticada y tratada siempre por siquiatra.

Examen físico: Voz gruesa varonil. Vello corporal excesivo en cara, tórax, abdomen, muslos y brazos. Vello pubiano romboidal. Sin ginecomastia. Talla 1.66 Peso 61 K. IMC: 24 K/m². Testículo derecho (TD) 25 cc Testículo izquierdo (TI) 16 cc. Palpación normal. Antecedente de criptorquidea izquierda resuelta quirúrgicamente a los 8 años. Antecedentes familiares de cáncer (-).

Laboratorio: FSH 3.57; LH 4,3 mIU/ml (VR hasta 10); T 875 ng/dl (VR 300 - 1000); SHBG 29 nmol/l; (VR: 10 - 57) testosterona biodisponible calculada 517 ng/dl (59.1%). Estradiol 36.5 pg/ml; PRL 8.4 ng/ml.

Terapia: Después de 9 meses de Medroxiprogesterona 104 mg IM cada 3 meses con Flutamida 250 mg cada 12 horas y estradiol transdérmico 0.1%: 2 mg/día: T 730 ng/dl; LH 0,4 mIU/ml; Estradiol 102 pg /ml. Hubo crecimiento mamario Tanner III. Mantiene exceso de vello corporal.

Después de 9 meses con la misma terapia excepto medroxiprogesterona reemplazada por triptorelina 11.25 mg cada 3 meses: T 872 y 974 ng/dl, LH 0.1 mIU/ml, Estradiol 181 pg/ml, DHEA-S 188 ug/dl; Androstenediona 2.3 ng/ml (VR 0.8 - 2); 17 hidroxiprogesterona 0,1 ng/ml. Sin otros cambios clínicos.

TAC suprarrenal normal. Ecotomografía testicular: TD 39 x 16 mm con área focal quística de 2 cm con múltiples

microcalcificaciones. TI izquierdo 32 x 11 mm. Alfafetoproteína 120 ng/ml (VR<300) deshidrogenasa láctica 130 UI/L y subunidad beta de HCG 0.3 mIU/ml.

Se realiza orquiectomía simple con genitoplastia feminizante (Dr. Mc Millian). Anatomía patológica: TD 2 nódulos tumorales de contornos muy netos de 2,6 y 2 cm. TI de 2,5 x 2,5 cm albugínea lisa y brillante, sin tumor.

Histopatología TD: seminoma puro sin compromiso de rete testi ni albugínea ni epidídimo y atrofia tubular severa. TI: Atrofia tubular severa. Hospital Carlos van Buren. Valparaíso.

Después de la cirugía, PET/CT normal. Tercer mes poscirugía: Testosterona 21 ng/dl LH 1.12 mIU/ml. Usa solo estradiol gel.

Caso 2 AGN

Varón de 20 años consulta por THAGF referido por siquiatra que le trata disforia de género desde los 14 años al no tolerar sus cambios puberales.

Examen físico y genital normal. Destaca exagerado vello pubiano romboidal y corporal. Testículo derecho e izquierdo con volumen de 25 cc. Normales.

Laboratorio: T 875 Estradiol 45.9 pg/ml; LH 9.4 mIU/ml; FSH 0.3 mIU/ml; PRL 11.26. Eutiroides. Cortisol 15.8.

Se inició triptorelina 11.25 cada 3 meses y espironolactona 25 mg por 3 veces al día. Después de 2 ampollas de triptorelina (6 meses de terapia): T 515 LH 4.83 Estradiol 9.5 pg/ml. Dos meses después de tercera ampolla de triptorelina: T 859 ng/ml. Se cambia a medroxiprogesterona 150 mg mensual manteniendo espironolactona y estradiol gel. Después de 6 meses sin disminución de vello corporal: T 795 ng/ml LH: 0,7 mIU/ml. Estradiol 152 pg/ml. Potasemia 4.3 mEq/l.

Ecotomografía testicular y RM abdomen y pelvis normales. Alfafetoproteína, subunidad beta de gonadotrofina coriónica y deshidrogenasa láctica normales.

Sin terapia por 3 meses: T 889 ng/ml; LH 7 mIU/ml

Con 22 años con T en valor de su sexo biológico con 18 meses de THAGF y habiendo discutido opciones reproductivas, decide junto a siquiatra, endocrinólogo y cirujano, realizarse orquiectomía bilateral junto a penectomía radical y plastia de uretra. Hospital Clínico del Sur. Concepción.

Anatomopatológica testicular: extensa atrofia con reducción de túbulos y células de Sertoli, disminución y detención de la espermatogénesis. Sin evidencia de tumor.

Dos años después de esta cirugía y con terapia estrogénica transcutánea se aprecia y se siente muy femenina congruente a su identidad de género. Se titula de psicóloga.

Discusión

Un 25% de las personas transfemeninas con THAGF no suprimen T³.

Los 2 casos estaban con antigonadotropos (análogos del GnRH y medroxiprogesterona), más antiandrógenos (espironolactona con su débil acción progestínica) y estradiol obteniéndose supresión de LH. Habitualmente se requiere esta terapia múltiple, ya que el uso exclusivo de estrógenos descendiendo muy poco la LH.

Hay que revisar la adherencia a la THGF, ya que algunas

transfemeninas bajan las dosis o descartan alguno de los fármacos por molestarles la disminución de libido y erección, sabiendo que son síntomas esperables.

Si existe supresión de LH con T elevada, hay que buscar otras fuentes de andrógenos que se puedan corregir y que son independientes de gonadotropinas. LH elevada implica investigar gondotropinoma³.

La pubertad precoz, la única manifestación evidente de hiperandrogenismo en el varón, no estuvo presente en nuestros casos, pero de existir debió investigarse: 1. Pubertad familiar precoz independiente de gonadotropinas por mutación activante del gen del receptor de LH limitada al varón; 2. Hiperplasia suprarrenal no clásica por deficiencia de la 21 hidroxilasa; 3. Tumor suprarrenal³.

Con pubertad normal la fuente de T patológica podría ser testicular; comenzamos examinando testículos que al igual que la glándula tiroidea, son accesibles a la palpación. Antes de iniciar la THAGF enseñamos el autoexamen testicular y es indispensable nuestra propia palpación que a veces la apariencia fenotípica femenina hace olvidarla o distraer.

La ecotomografía testicular confirmó un tumor en una de las 2 transfemeninas (Caso 1), justo aquella con el antecedente de criptorquidea contralateral (1 de cada 4 casos de tumor testicular ocurre en el testículo descendido)⁴.

El estudio anatomopatológico de la orquiectomía demostró que se trataba de un seminoma. El cáncer testicular es la malignidad más frecuente en varones biológicos o cis (persona que se identifica con su género biológico o asignado al nacer), entre los 15 y 35 años y puede pasar desapercibido. En la mayoría de los casos corresponde a un tumor de la célula germinal (seminoma y no seminoma). Algunos tienen marcadores séricos que nuestros casos no presentaron⁵.

Las recomendaciones de la Endocrine Society² no consideran la THAGF como factor de riesgo de cáncer testicular, solo existiría riesgo moderado de cáncer de mama y prolactinoma. Estudios de cohorte de transfemeninas tratadas con orquiectomía como parte de la terapia quirúrgica de afirmación de género femenino (TQAGF) muestran un riesgo de cáncer testicular comparable al de un varón cis⁶.

El exceso de estrógenos puede alterar el parénquima testicular de manera similar al síndrome de disgenesia testicular, condición que predispone al cáncer testicular. Este síndrome vincula criptorquidea, hipospadia, infertilidad y malignidad testicular por probables errores en el desarrollo de los gonocitos embrionarios. Se postula que un exceso de estrógenos al inicio del embarazo puede alterar células germinales primordiales destinadas a espermatogonias, produciendo células premalignas que pueden convertirse en carcinoma in situ después del nacimiento. El estrógeno exógeno en transfemeninas podría activarlas⁷.

Elshymi presenta una transfemenina bajo THAGF con testosterona no suprimida. Encontró un seminoma secretor de gonadotropina coriónica que estimulaba la producción de T. Al igual como sucedió en el caso 1, el tumor fue desenmascarado por la THAGF. Existen comunicados otro seminoma descubierto

en una vaginoplastia de inversión del pene, también un caso de carcinoma *in situ* de células germinales; otro de teratoma testicular maduro; y otra publicación de un tumor mixto de células germinales bajo THAGF⁸. Existe también el tumor de células de Leydig testicular secretor de andrógenos que generalmente se presenta con pubertad precoz⁹.

Aunque el caso 2 no presentó tumor testicular, decidió junto al equipo de salud tratamiento con TQAGF. La histopatología constató atrofia tubular testicular. El severo daño de la espermatogénesis de la THAGF implica darle a conocer a la transfemenina opciones de preservación de la fertilidad ya que existe desinterés y poca utilización de los procedimientos de conservación de espermios por desinformación¹⁰. Los 2 casos optaron por no tener hijos biológicos.

Concluimos que en una transfemenina adulta con pubertad normal, el tumor testicular puede ser una causa de T elevada con LH suprimida bajo THAGF; esta terapia hormonal permite descubrir el cáncer testicular en etapa precoz donde la cirugía aún es curativa.

La TQAGF logra la anhelada baja de la T y se asocia con mejores resultados en salud mental¹¹.

Referencias

1. Devoto E. Consideraciones generales sobre las personas transgénero y sugerencias para el anestesiólogo. *Rev Chil Anest*. 2022; 51: 685-689.
2. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, Hannema SE, Meyer WJ, Murad MH, et al. *Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 3869-3903. doi: org/10.1210/jc.2017-01658
3. Maheshwari A, Nippoldt T, Davidge-Pitts C. An Approach to Nonsuppressed Testosterone in Transgender Women Receiving Gender-Affirming Feminizing Hormonal Therapy. *J Endocr Soc*. 2021 Sep 1; 5(9): bvab068. doi: 10.1210/endo/bvab068
4. Florou M, Tsilidis E, Siomou E, Koletsá T, Syrnioti A, Spyridakis E, et al. *Orchidopexy for congenital cryptorchidism in childhood and adolescence and testicular cancer in adults: An updated systematic review and meta-analysis of observational studies*. *Euro J Pediatr* 2023; 182: 2499-2507. doi: 10.1007/s00431-023-04947-9.
5. de Nie I, Wiepjes CM, de Blok CJM, van Moorselaar RJA, Pigot GLS, van der Sluis TM, et al. Incidence of testicular cancer in trans women using gender-affirming hormonal treatment: A nationwide cohort study. *BJU Int*. 2022 Apr; 129(4): 491-497. doi: 10.1111/bju.15575.
6. Bonapace-Potvin M, Bijou-Coulon S, Medor, M C, Brassard P, Belanger M. Incidence of Testicular Cancer in Transfeminine Patients following Vaginoplasty with Orchiectomy. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2022 Apr; 10(4): e4051.
7. Chandhoke G, Shayegan B, Hotte S J. Exogenous estrogen therapy, testicular cancer, and the male to female transgender population: A case report. *J Med Case Rep*. 2018; 12: 373. doi: 10.1186/s13256-018-1894-6
8. Elshymi G, Tran K, Harman SM, Correa R. Unmasked Testicular Seminoma During Use of Hormonal Transgender Woman Therapy: A Hidden hCG-Secreting Tumor. *J Endocr Soc*. 2020 Jul 1; 4(7): bvaa074. doi: 10.1210/endo/bvaa074.
9. Grand T, Hermann AL, Gérard M, Arama E, Gérard M, Garrouche N, et al. Precocious puberty related to Leydig cell testicular tumor: The diagnostic imaging keys. *Eur J Med Res*. 2022; 27: 67. doi: 10.1186/s40001-022-00692-1
10. Peri A, Ahler A, Gook D, O'Connell M, Bourne H, Nightingale M, et al. Predicting successful sperm retrieval in transfeminine adolescents after testicular biopsy. *J Assist Reprod Genet*. 2021 Oct; 38(10): 2735-2743. doi: 10.1007/s10815-021-02293-z
11. Almazan NA, Keuroghlian AS. Association Between Gender-Affirming Surgeries and Mental Health Outcomes. *JAMA Surg*. 2021 Jul 1; 156(7): 611-618. doi: 10.1001/jamasurg.2021.0952