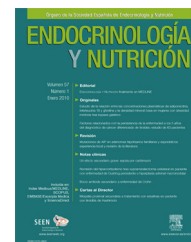


ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

www.elsevier.es/endo



CARTA CIENTÍFICA

Concentraciones séricas elevadas de testosterona en una mujer con diabetes e insuficiencia renal terminal

High serum testosterone concentrations in a diabetic woman with end-stage renal disease

El trasplante simultáneo de riñón-páncreas (SPK) está indicado en pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 (DM 1) e insuficiencia renal terminal. En general, no está indicado en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 (DM 2)¹ dado que la insulinoresistencia empeora con el tratamiento esteroideo e inmunosupresor, así como por la ganancia de peso que ocurre después del trasplante; no obstante, en pacientes cuidadosamente seleccionados y no obesos los resultados son equivalentes a los de pacientes con DM 1². En otros tipos de diabetes la experiencia es casi anecdótica, habiéndose publicado un estudio que muestra una evolución favorable en diabetes monogénica por mutación del gen HNF1A³.

En pacientes que se evalúan para trasplante es obligado descartar neoplasias que contraindiquen dicho procedimiento. En mujeres con hiperandrogenismo las neoplasias son un origen infrecuente del mismo pero es obligado sospecharlas ante ciertas circunstancias clínico-analíticas como pueden ser valores de andrógenos sustancialmente elevados. Presentamos el caso clínico de una paciente afectada de diabetes e insuficiencia renal terminal en hemodiálisis en la que se detectaron concentraciones muy elevadas de testosterona en el estudio pretrasplante.

Mujer de 32 años con diabetes de 16 años de evolución en tratamiento con insulina. Presentaba retinopatía diabética moderada y nefropatía diabética en hemodiálisis desde hacía 3 años. Entre sus antecedentes familiares destacaban el padre diabético diagnosticado a los 30 años en tratamiento insulínico y con afectación renal y la madre presentaba una diabetes tratada con hipoglucemiantes orales, además de la abuela materna y la tía paterna.

El tratamiento hipoglucemiante de la paciente era con premezclas de insulina 30/70 en el desayuno y la cena e insulina aspart en el almuerzo que se modificó a terapia basal bolo con insulina glargina y aspart. El resto de tratamiento farmacológico era: candesartan, atorvastatina, calcitriol, omeprazol, amitriptilina y flunarizina.

La paciente fue derivada para valoración de trasplante SPK. La paciente refería un aumento del vello en los

2 últimos años sin alteración del ciclo menstrual. Nunca estuvo gestante. El examen físico reveló hirsutismo leve (Ferriman-Gallwey 8), discretas entradas frontales, mamas hipotróficas y genitales externos normales. Presentó hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) de 6,5%, péptido C (PC) de 3,79 ng/mL (valores normales [VN]: 1,1-4,4) y anticuerpos frente a glutamato descarboxilasa, tirosina-fosfatasa y anti-insulina negativos. El estudio genético mostró la mutación p.R200W «non-synonymous coding» en heterocigosis en el exón 3 en el gen HNF1A.

El estudio hormonal mostró una testosterona total (TST) (fase folicular) de 6,13 ng/mL (VN en mujer: <0,8 ng/mL). Otros resultados fueron: 17-OH progesterona 2,4 ng/mL (VN: 1,0-2,4), folitropina 2,5 mU/mL (VN: 1,7-21,5), lutropina 7,1 mU/mL (VN: 1,0-12,6), androstendiona 4,7 ng/mL (VN: 0,8-2,4) y sulfato de dehidroepiandrosterona 4.906 ng/mL (VN: 609-3.400). La albúmina sérica y la globulina ligadora de hormonas sexuales (SHBG) estaban dentro del rango de referencia (4,4 g/dL y 28 nmol/L). El proteinograma fue normal salvo por un ligero aumento policlonal de la fracción gamma: 1,5 g/dL (0,7-1,3).

Las diluciones de la muestra para TST mostraron como resultados: 50% 2,0 ng/mL y 25% 1,37 ng/mL. Las concentraciones de TST se confirmaron en 3 muestras en nuestro laboratorio mediante el inmunoensayo Elecsys® Testo II (Roche Diagnostics, GmbH, Germany): 6,99, 7,16 y 9,36 ng/mL. Se obtuvo de otro laboratorio un resultado de 7,2 ng/mL con otro inmunoensayo (Immulite 2000®: Siemens Healthcare Diagnostics Inc., EE. UU.). Se determinaron los niveles de testosterona libre en el laboratorio externo mediante radioinmunoanálisis (RIA Coat-A-Count Free Testosterone, Siemens Healthcare Diagnostics Inc., EE. UU.) en 2 ocasiones, mostrando valores normales: 1,4 y 3,0 pg/mL (VN: 0,7-3,6).

Las técnicas de imagen (ecografía, resonancia magnética, angiotomografía computarizada) no detectaron enfermedad a nivel ovárico ni adrenal. Una ecografía transvaginal registró una formación sólido-quística en la región central del ovario izquierdo de 13 mm con un aumento de la vascularización periférica; un segundo estudio no confirmó la neoformación. Los marcadores tumorales estaban en los intervalos de referencia.

Dada la escasa androgenización y normalidad de las pruebas morfológicas se decidió estudiar otras opciones. Evaluamos concentraciones de testosterona antes (7,47 ng/mL) e inmediatamente después (7,1 ng/mL) de la

hemodiálisis. Ante la necesidad de descartar la neoplasia antes del trasplante se procedió a la cateterización de drenajes venosos ováricos que permitió excluir el origen ovárico. Finalmente, se realizó una tomografía por emisión de positrones con ^{18}F -fluorodesoxiglucosa que no mostró actividad metabólica patológica.

Puesto que la posibilidad de un tumor productor de andrógenos podía ser aceptablemente descartada, manteniéndose la interferencia analítica como la causa más probable y considerando, asimismo, que la diabetes tipo por mutación de HNF1A era una posible indicación individualizable, se realizó el SPK. La paciente actualmente está sin tratamiento insulínico con HbA_{1c} de 4,8%, PC de 3,56 ng/mL y creatinina de 1,2 mg/dL (0,5-1,2).

En la reevaluación analítica presentó concentraciones de TST inesperadamente normales (0,24 ng/mL) usando el mismo método Elecsys® Testo II (Roche Diagnostics, GmbH, Germany). Las concentraciones postrasplante de otros andrógenos fueron también notablemente más bajas. En el postrasplante se volvieron a analizar 2 muestras almacenadas del pretrasplante, mostrando de nuevo resultados igualmente elevados con nuestro método habitual pero valores normales usando un método adaptado para la cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS).

El caso presentado muestra 2 peculiaridades: presencia de diabetes monogénica por mutación de HNF1A, condición no estandarizada para el SPK, y una analítica con resultados muy patológicos que obligó a la exclusión de una producción tumoral de andrógenos.

Históricamente, el diagnóstico del tipo de diabetes se basaba en criterios fenotípicos; actualmente, se completa con PC y autoinmunidad pancreática. Clásicamente, dada la excreción renal del PC, un paciente con diabetes y fallo renal en hemodiálisis con $\text{PC} < 10 \text{ ng/mL}$ era considerado insulino-pénico; este es el punto de corte incluido en los protocolos de SPK de algunos centros, valor que podría estar francamente magnificado. La población insulino-pénica puede estar relativamente bien diferenciada, incluso en presencia de insuficiencia renal con niveles de PC mucho más bajos (0,6, 1,5 o 3 ng/mL según el estudio)². Una publicación reciente sugiere que la diabetes por mutación del gen HNF1A puede ser indicación de SPK².

Para descartar un tumor productor de andrógenos en mujeres con valores francamente elevados de testosterona puede realizarse una tomografía computarizada (TC) o una resonancia magnética (RM) adrenal, así como una RM y una ecografía transvaginal de los ovarios. Si las pruebas de imagen son negativas debe procederse al cateterismo de drenajes ováricos y adrenales⁴. En este caso, dada la normalidad de la TC y la RM adrenal con un resultado positivo de la primera imagen transvaginal, optamos por la cateterización selectiva de los ovarios dada la dificultad adicional del cateterismo adrenal. El estudio permitió excluir el origen ovárico.

En cuanto a los posibles cambios de las concentraciones de andrógenos asociados con un fallo renal crónico o con la hemodiálisis otros estudios publican valores más bajos⁵. Las concentraciones obtenidas pre y posdiálisis en la paciente descrita fueron similares.

Otra posible explicación de los niveles elevados de TST con la testosterona libre normal podría haber sido una

alteración en la SHBG u otras proteínas transportadoras; se describe que en la diabetes por mutación del gen HNF4A pueden disminuir las concentraciones de transtiretina⁶. Esto no se ha descrito en el caso de la mutación de HNF1A en la que, no obstante, se pueden ver modificadas las concentraciones del complemento C5-C8⁶. Por tanto, existe alguna evidencia de que la diabetes genética pueda afectar la síntesis hepática de proteínas.

En resumen, la paciente descrita presentaba hirsutismo leve, ciclos menstruales regulares, valores muy patológicos de TST pero normales de testosterona libre y un diagnóstico diferencial complejo. Dada la discordancia clínico-analítica persistía la sospecha de una interferencia analítica en el inmunoensayo, como se ha descrito en publicaciones previas respecto a presencia de anticuerpos heterófilos, factor reumatoide, ciertos medicamentos, esteroides conjugados, inmunoglobulinas, etc^{7,8}. Todos los inmunoensayos directos disponibles en la actualidad pueden dar falsas elevaciones de testosterona en ciertas muestras. Estas interferencias se detectan con mayor frecuencia en mujeres; pueden pasar desapercibidas en los hombres por su rango de referencia superior⁷. La fuente de la interferencia puede permanecer inabarcable en la mayoría de los casos. Recientemente, se ha descrito una interferencia analítica en mujeres con fallo renal en hemodiálisis con el mismo método usado en nuestro laboratorio, aunque las concentraciones obtenidas eran discretamente elevadas, en ningún caso tan elevadas como las de esta paciente⁹.

Cuando se sospecha una interferencia analítica las muestras pueden ser reanalizadas con otros inmunoensayos o usando uno de los procedimientos de extracción descritos¹⁰; no obstante, la mejor opción es utilizar un método de referencia. La LC-MS/MS ha demostrado ser una técnica altamente específica en la determinación de la testosterona sérica y útil para bajas concentraciones (niños y mujeres) si el equipo tiene una adecuada sensibilidad^{7,9}. En los últimos años el uso de este método se ha incrementado en los laboratorios clínicos que determinan hormonas esteroideas dado que ningún inmunoensayo cumple los necesarios requerimientos analíticos de precisión con rangos de medida $< 1 \text{ ng/mL}$ ⁹, siendo el coste por determinación muy similar al inmunoensayo si se dispone del instrumento.

El análisis LC-MS/MS de las muestras pretrasplante de esta paciente confirmó que las concentraciones de testosterona habían sido siempre normales y, por tanto, las concentraciones elevadas obtenidas con el inmunoensayo se debieron a la presencia de un interferente analítico. Dado que la interferencia desapareció después del trasplante creemos que se relacionó con la enfermedad renal terminal o la hemodiálisis. Con la técnica analítica apropiada se podrían haber evitado pruebas diagnósticas agresivas y costosas que retrasaron el proceso de trasplante.

Bibliografía

1. Light JA, Barhyte DY. Simultaneous pancreas-kidney transplants in type I and type II diabetic patients with end-stage renal disease: Similar 10-year outcomes. *Transplant Proc.* 2005;37:1283-4.
2. Esmatjes E, Fernández C, Rueda S, Nicolau J, Chiganer G, Ricart MJ, et al. The utility of the C-peptide in the phenotyping

- of patients candidates for pancreas transplantation. Clin Transplant. 2007;21:358–62.
3. Saudek F, Průhová S, Boucek P, Lebl J, Adamec M, Ek J, et al. Maturity-onset diabetes of the young with end-stage nephropathy: A new indication for simultaneous pancreas and kidney transplantation? Transplantation. 2004;77:1298–301.
 4. Levens ED, Whitcomb BW, Csokmay JM, Nieman LK. Selective venous sampling for androgen-producing ovarian pathology. Clin Endocrinol (Oxf). 2009;70:606–14.
 5. Doumouchtsis KK, Kostakis AI, Doumouchtsis SK, Grapsa EI, Passalidou IA, Tziomalis MP, et al. The effect of sexual hormone abnormalities on proximal femur bone mineral density in hemodialysis patients and the possible role of RANKL. Hemodial Int. 2008;12:100–7.
 6. Karlsson E, Shaat N, Groop L. Can complement factors 5 and 8 and transthyretin be used as biomarkers for MODY 1 (HNF4A-MODY) and MODY 3 (HNF1A-MODY)? Diabet Med. 2008;25:788–91.
 7. Kane J, Middle J, Cawook M. Measurement of serum testosterone in women; what should we do? Ann Clin Biochem. 2007;44:5–15.
 8. Ramaeker D, Brannian J, Eglund K, McCaul K, Hansen K. When is elevated testosterone not testosterone? When it is an immunoassay interfering antibody. Fertil Steril. 2008;90:886–8.
 9. Brandhorst G, Streit F, Kratzsch J, Schietecatte J, Roth HJ, Lippa PB, et al. Multicenter evaluation of a new automated electrochemiluminescence immunoassay for the quantification of testosterone compared to liquid chromatography tandem mass spectrometry. Clin Biochem. 2011;44:264–7.
 10. Hernández N, Mauri M, Alfayate R, Torregrosa ME, Chinchilla V. A fifty-one-year-old woman with raised testosterone concentration. Endocrinol Nutr. 2011;58:50–1.
- María Rosario Vallejo Mora^{a,*}, Raquel Yahyaoui^b, Anita Dayaldasani^b, Óscar Pozo^c y Stella González Romero^a
- ^a *Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España*
- ^b *Unidad de Gestión Clínica de Laboratorio, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España*
- ^c *Bioanàlisi i serveis analítics, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques, Barcelona, España*
- * Autor para correspondencia.
Correo electrónico: rosariovallejomora@hotmail.com (M.R. Vallejo Mora).