

Notas clínicas

HYPERANDROGENISM IN A POSTMENOPAUSAL WOMAN

Ovarian androgen hypersecretion is a well-recognized cause of hirsutism and virilization in postmenopausal women. Postmenopausal ovarian hyperthecosis is a nonneoplastic functional disorder, which results from abnormal regulation of ovarian steroidogenesis. We present a patient with postmenopausal hyperandrogenism due to ovarian hyperthecosis.

Key words: Hyperandrogenism. Postmenopausal woman. Ovarian hyperthecosis.

Hiperandrogenismo en una mujer posmenopáusica

ELENA GARCÍA, VÍCTOR GARCÍA-HIERRO, LAURA DE LA MAZA, PILAR ÁLVAREZ, ESTEFANÍA SANTOS, JAVIER PI, LUIS CASTILLO Y ENRIQUE RUIZ

Sección de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario de Burgos. Burgos. España.

La hipersecreción ovárica de andrógenos es una causa conocida de hirsutismo y virilización en la posmenopausia. La hipertecosis ovárica posmenopáusica es una alteración funcional originada por una regulación anormal de la esteroidogénesis ovárica. Presentamos a una paciente con hiperandrogenismo posmenopáusico ocasionado por una hipertecosis ovárica.

Palabras clave: Hiperandrogenismo. Mujer posmenopáusica. Hipertecosis ovárica.

INTRODUCCIÓN

El hirsutismo en la posmenopausia es un problema relativamente infrecuente. La hipertecosis ovárica (HO) es una variante grave del síndrome de ovario poliquístico (SOP¹).

CASO CLÍNICO

Mujer de 70 años con antecedentes de hipertensión arterial y mastectomía izquierda por carcinoma intraductal de tipo comedón, tratado con tamoxifeno hasta el año 2005. En el momento de la consulta (2007) no tomaba ninguna medicación con efecto androgénico. Había presentado la menarquia a los 12 años, con reglas siempre irregulares, 4 gestaciones y menopausia a los 50 años. Desde la menarquia presentaba hirsutismo moderado de predominio en extremidades superiores e inferiores. Consultó al servicio de endocrinología por aparición progresiva de vello terminal desde los 64 años en la cara, la línea intermamaria y la región alta de la espalda. En los últimos 2 años había comenzado a afeitarse la cara y la espalda con una frecuencia aproximada de dos veces por semana y se le había desarrollado alopecia frontotemporal. En la exploración física se objetivó obesidad de grado 1 (índice de masa corporal = 32,2), alopecia de perfil androgénico e hirsutismo grave que alcanzaba una puntuación de 26 en la escala de Ferriman-Galwey, sin otros datos de virilización. Los únicos hallazgos patológicos detectados en el estudio bioquímico fueron: testosterona total, 1,06 (normalidad, 0,06-0,8) ng/ml, e insulina, 18,5 (normalidad, < 6,27) µU/ml. La glucosa estaba en 95 mg/dl y el índice de resistencia insulínica calculado por la fórmula HOMA (Homeostasis Model Assessment)² era 4,3. Las gonadotropinas y el estradiol eran concordantes con su edad y su estado posmenopáusico (folitropina [FSH], 63,1 [normalidad, 1,7-21,5] mU/ml; lutropina [LH], 40,2 mU/ml;

Correspondencia: Dra. E. García Fernández.
Sección de Endocrinología. Hospital Militar de Burgos.
P.º de los Comendadores, s/n. 09001 Burgos. España.
Correo electrónico: elenagarciafer@hotmail.com

Manuscrito recibido el 24-3-2008 y aceptado para su publicación el 23-7-2008.

estradiol, 24,1 [normalidad, 1-50] pg/ml). Se realizó una prueba de supresión con dexametasona para andrógenos (0,5 mg de dexametasona/6 h, 4 días) en la que se objetivó una adecuada supresión de los esteroides adrenales (desidroepiandrosterona sulfato [DHEAS]: basal, 0,8 µg/ml; cuarto día, 0,5 µg/ml, y cortisol: basal, 24,7 µg/dl; cuarto día, 1,1 µg/dl) y ausencia de supresión de la testosterona total (basal, 1,06 ng/ml; cuarto día, 1,03 ng/ml). Se realizó una ecografía ginecológica, en la que no se detectaron masas anexiales, si bien el tamaño ovárico era ligeramente mayor del esperado para una mujer posmenopáusica. Se evidenció una línea endometrial centrada, engrosada para la edad de la paciente, hasta de 12 mm de espesor, con posibles cambios quísticos y/o lámina endocavitaria alta que indicaban la posibilidad de hiperplasia, pólipo o neoplasia. El resultado de las pruebas hormonales realizadas orientaba hacia un hiperandrogenismo ovárico, por lo que se la derivó a ginecología para la realización de un legrado uterino y una ooforectomía bilateral por vía laparoscópica. En espera de la cirugía, se inició tratamiento con análogo de la GnRH (triptorelina en ampollas de 3,75 ml) a razón de 1 ampolla al mes, con lo que se logró normalizar las concentraciones de testosterona total (fig. 1) y frenar la progresión de la alopecia. En el legrado uterino se objetivó un pólipo endometrial y en el análisis anatomopatológico de los ovarios, una hipertecosis ovárica difusa. Dos meses después de la cirugía, la paciente mantenía concentraciones de testosterona total normales, estabilización de la alopecia y mejoría del hirsutismo sin necesidad de tratamiento con el análogo de GnRH.

DISCUSIÓN

El hiperandrogenismo en la posmenopausia es infrecuente y suele deberse a causas ováricas³. Entre éstas se encuentran la HO⁴⁻⁷ y los tumores ováricos secretores de andrógenos.

La HO se refiere al aumento significativo del tejido estromal con unas células de tipo teca luteinizadas, dispersas entre capas de células parecidas a fibroblastos. Tanto los hallazgos clínicos como los histológicos representan una versión exagerada del SOP¹ con una producción mayor de andrógenos, en la que se puede alcanzar una concentración de testosterona tres veces el límite superior de la normalidad (> 2 ng/ml) en ausencia de tumor. Sin embargo, en mujeres posmenopáusicas con HO puede encontrarse testosterona sólo levemente aumentada, como fue el caso de nuestra paciente. En este grupo de edad la testosterona disminuye de forma fisiológica, por lo que la testosterona total ligeramente aumentada será claramente patológica. Clínicamente se presenta como un hirsutismo grave de corta evolución⁸ que puede acompañarse de otros datos de virilización. Sin embargo, la progresión del hirsutismo es más lenta que cuando la causa es tumoral. En nuestro caso el hirsutismo era grave, pero había ido aumentando a lo largo de 6 años. Las concentraciones elevadas de testosterona pueden producir disminución de la LH por bloqueo de la acción estrogénica en el eje hipotálamohipofisario⁹. La secreción ovárica de grandes cantidades de andrógenos aumenta

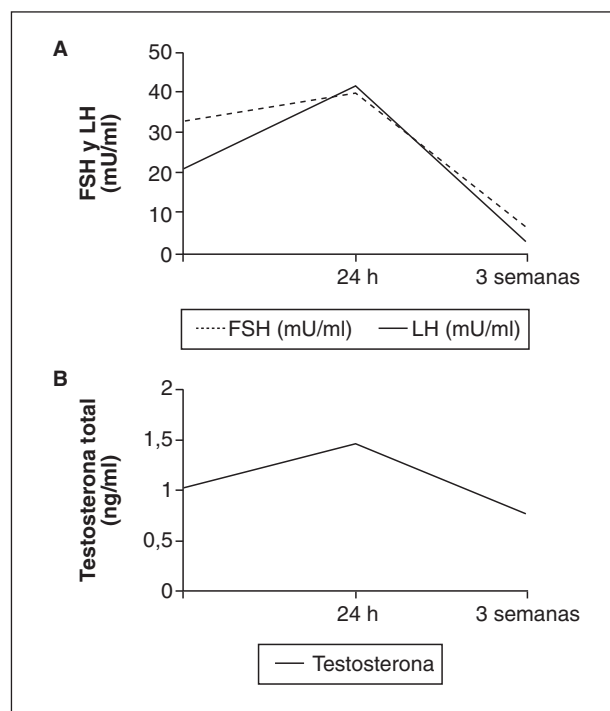


Fig. 1. A las 24 h y las 3 semanas de administrar un análogo de la gonadorrelinina, respuesta de A: folitropina (FSH) y lutropina (LH), y B: testosterona total.

la producción periférica de estrógenos e incrementa el riesgo de hiperplasia y de carcinoma endometrial¹⁰. Nuestra paciente finalmente no presentó este último. Bioquímicamente se caracteriza por testosterona elevada, DHEA y DHEAS en el límite bajo de lo normal, LH inmunorreactiva normal o escasa con LH bioactiva abundante y alto cociente LH bioactiva/LH inmunorreactiva¹¹. Este cociente y la DHEAS se relacionan con el hiperinsulinismo de estas pacientes¹². La insulina y el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) estimulan la proliferación de las células teca intersticiales, de modo que la hiperinsulinemia puede ser un importante factor etiológico de la HO¹³. De hecho, la HO se suele asociar al síndrome metabólico, y en estas enfermas se puede determinar obesidad, hipertensión arterial, hiperlipemia y diabetes mellitus tipo 2. Nuestra paciente presentaba un índice HOMA patológico¹⁴, obesidad e hipertensión arterial.

Ante una sospecha de hiperandrogenismo ovárico, se debe realizar una ecografía transvaginal. Los ovarios posmenopáusicos tienen un volumen medio de 2,5-3,7 ml, a pesar de su exposición a concentraciones elevadas de gonadotropinas^{15,16}. Un volumen ovárico bilateral en una mujer posmenopáusica de más de 6 ml es muy inadecuado de HO. La ecografía ovárica permite detectar también tumores ováricos de al menos 1 cm de diámetro. Algunos de estos tumores, como los de células del hilio, suelen ser de muy pequeño tamaño, por lo que puede que no se los

objetivo en las técnicas de imagen. El tratamiento con análogos de GnRH no permite diferenciar las distintas formas de hiperandrogenismo ovárico, ya que tanto la HO como distintos tumores ováricos (de células del hilio, células de Leydig, de células de la granulosa, de células de Sertoli-Leydig, luteoma estromal) responden¹⁷.

El procedimiento diagnóstico y terapéutico de elección en mujeres posmenopáusicas con sospecha de hiperandrogenismo ovárico en las que no se detectan lesiones ováricas en las técnicas de imagen es la ooforectomía bilateral con análisis histológico de la pieza quirúrgica. En los casos en que se sospeche HO y la cirugía esté contraindicada, se han empleado con éxito los análogos de la GnRH¹⁸⁻²⁰, que logran normalizar las concentraciones de testosterona en 1 mes y disminuyen el tamaño ovárico.

Como conclusión, la HO en una mujer posmenopáusica puede manifestarse como un hirsutismo grave con o sin virilización, con una concentración sérica de testosterona levemente elevada. El hiperandrogenismo que ocasiona es más grave que en el SOP, pero progresa más lentamente que cuando la causa es tumoral. El diagnóstico y tratamiento de la HO en este grupo de edad consiste en la ooforectomía bilateral.

BIBLIOGRAFÍA

- Judd H, Scully R, Herbst A. Familial hyperthecosis: comparison of endocrinologic and histologic findings with polycystic ovarian disease. *Am J Obstet Gynecol*. 1973;117:976-82.
- Pérez M, Montanya E. Técnicas para el estudio de la resistencia insulínica. Una valoración crítica. *Av. Diabetol*. 2001;17:179-86.
- Honore LH, Chari R, Mueller HD, Cumming DC, Scott JZ. Postmenopausal hyperandrogenism of ovarian origin. A clinicopathologic study of four cases. *Gynecol Obstet Invest*. 1992;34:52-6.
- Goldman JM, Kapadia LS. Virilization in a postmenopausal woman due to ovarian stromal hyperthecosis. *Postgrad Med J*. 1991;67:304-6.
- Braithwaite SS, Erkman-Bahs B, Avila TD. Postmenopausal virilization due to ovarian stromal hyperthecosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1978;46:295-300.
- Sailly RE, Mark EJ, McNeely WF, McNeely BU. Case records of the Massachusetts General Hospital (case 22-1988). *N Engl J Med*. 1988;318:1449-57.
- Manieri C, Di Bisceglie C, Fornengu R, Grosse T, Zumpano E, Calvo F, et al. Postmenopausal virilization in a woman with gonadotropin dependent ovarian hyperthecosis. *J Endocrinol Invest*. 1998;21:128-32.
- Krug E, Berga SL. Postmenopausal hyperthecosis: functional dysregulation of androgenesis in climacteric ovary. *Obstet Gynecol*. 2002;99:893-7.
- Nagamani M, Lingold J, Gomez L, Barza J. Clinical and hormonal studies in hyperthecosis of the ovaries. *Fertil Steril*. 1981;36:326-32.
- Nagamani M, Hannigan EV, Dihn TV, Stuart CA. Hyperinsulinemia and stromal luteinization of the ovaries in postmenopausal women with endometrial cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;67:144-8.
- Nagamani M, Osuampke C, Kelder ME. Increased bioactive luteinizing hormone levels and bio/inmuno ratio in women with hyperthecosis of the ovaries: possible role of hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:1685-9.
- Nagamani M, Dihn T, Kelder M. Hyperinsulinemia in hyperthecosis of the ovaries. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;154:384-9.
- Duleba A, Spaczynski R, Olive D. Insulin and insulin-like growth factor I stimulate the proliferation of human ovarian theca-interstitial cells. *Fertil Steril*. 1998;69:335-40.
- McAuley KA, Mann JJ, Chase JG, Lotz TF, Shawn GM. Point: HOMA satisfactory for the time being: HOMA: the best for the simple determination of insulin sensitivity, until something better comes along. *Diabetes Care*. 2007;30:2411-3.
- Goswamy RK, Campbell S, Royston JP, Bhan V, Battersby RH, Hall VJ. Ovarian size in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol*. 1988;95:795-801.
- Hall DA, McCarthy KA, Kopans DB. Sonographic visualization of the normal postmenopausal ovary. *J Ultrasound Med*. 1986;5:9-11.
- Picón MJ, Lara JJ, Sarasa JL, Recasens JD, Clouet R, Gonzalo MA, et al. Use of long-acting gonadotrophin-releasing hormone analogue in a postmenopausal woman with hyperandrogenism due to a hilus cell tumor. *Eur Endocrinol*. 2000;142:619-22.
- Steingold KA, Judd HL, Nieberg RK, Lu JK, Chang RJ. Treatment of severe androgen excess due to ovarian hyperthecosis with a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;154:1241-8.
- Parr JH, Abraham RR, Seed M, Short F, Wynn V. The treatment of a hyperandrogenic and virilizing state in an elderly female with a synthetic LHRH agonist. *J Endocrinol Invest*. 1988;11:483-6.
- Pascale MM, Pugeat M, Roberts M, Rousset H, Dechaud H, Dutrex-Berger N, et al. Androgen suppressive effect of GnRH agonist in ovarian hyperthecosis and virilizing tumors. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;41:571-6.
- Efstathiadou Z, Tsatsoulis A. Long-term remission of ovarian hyperandrogenism after short-term treatment with gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril*. 2001;75:59-62.