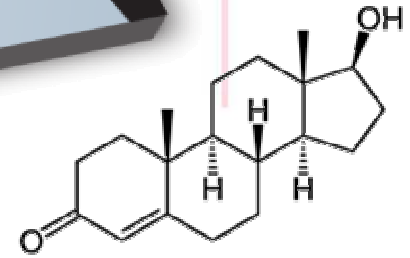


GENE



CUANDO LA TESTOSTERONA ES PROTAGONISTA...

Jorge Francés Ferre R-4

Pablo Sánchez González R-4

Servicio de Análisis Clínicos

Mujer de 64 años que consulta a Dermatología por caída de cabello y aparición de vello terminal facial de evolución progresiva durante 1 año

Antecedentes:

- Bocio
- DM tipo 2 (buen control metabólico)
- HTA, DLP, hiperuricemia

Exploración: se observa patrón de alopecia androgénica



Se solicita al Laboratorio analítica con estudio hormonal

Resultado de analítica de hormonas

Hormona (unidades)	Resultado 5/12/2013	Valor de referencia
Testosterona (ng/mL)	3,97	0,2-0,8
Androstendiona (ng/mL)	4,5	0,4-4,5
DHEA-S (µg/mL)	1,4	0,7-3,9

Debido al resultado de testosterona se solicita nueva muestra para confirmación de resultados

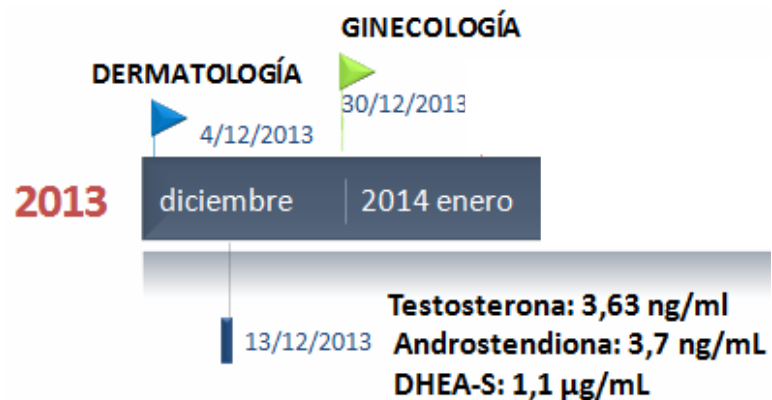
Valor de alarma: resultado de prueba de laboratorio cuya rápida comunicación puede suponer un beneficio para la evolución clínica del paciente

Resultado de la analítica de confirmación

Hormona (unidades)	Resultado 13/12/2013	Valor de referencia
Testosterona (ng/mL)	3,63	0,2-0,8
Androstendiona (ng/mL)	3,7	0,4-4,5
DHEA-S (µg/mL)	1,1	0,7-3,9

Al tratarse de un valor de alarma de testosterona en mujer (>1,5 ng/mL), desde el Laboratorio se avisa al servicio de Dermatología

La paciente se remite a Ginecología para valorar el posible origen ovárico de la producción de testosterona



AT
IA



Hospital General
Universitari d'Alacant

Valoración por Ginecología:

- Sin sangrado postmenopáusico
- Genitales externos normales
- Ecografía ovárica transvaginal: ovarios pequeños sin folículos y avasculares



Exploración ginecológica sin hallazgos relevantes

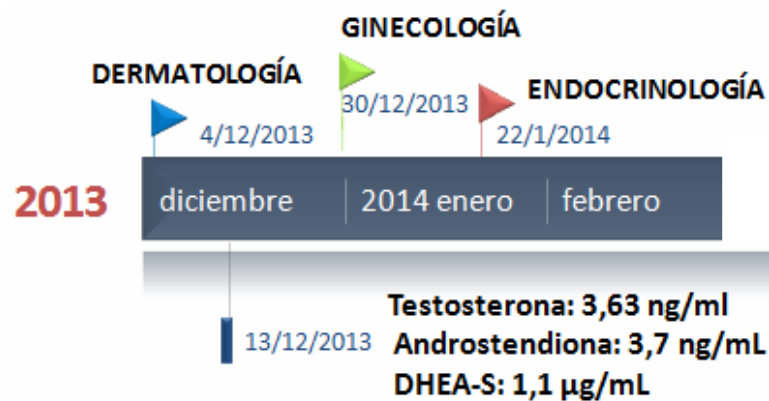
Se decide remitir a la paciente a Endocrinología para seguimiento del hiperandrogenismo

Valoración por Endocrinología :

Ante los hallazgos bioquímicos y la exploración normal ginecológica se solicitan pruebas de imagen



Hospital General
Universitari d'Alacant



Hospital General
Universitari d'Alacant



GENERALITAT
VALENCIANA



Hospital General
Universitari d'Alacant

RMN abdominal: sin hallazgos relevantes

TAC suprarrenales:

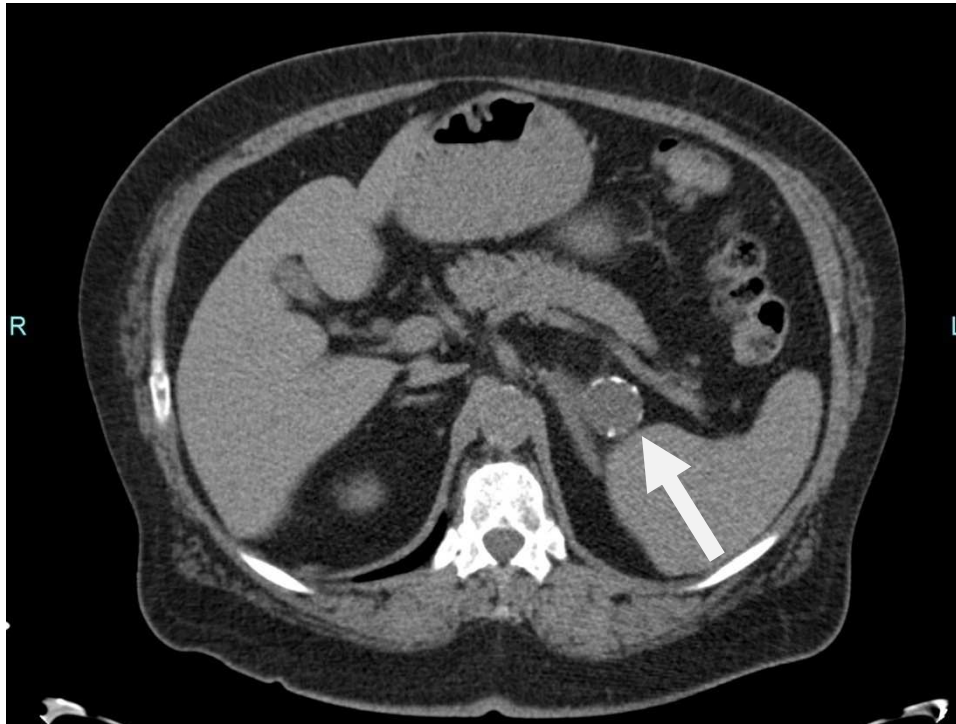
- Suprarrenal derecha: sin hallazgos relevantes
- Suprarrenal izquierda: presencia de dos nódulos



GENERALITAT
VALENCIANA



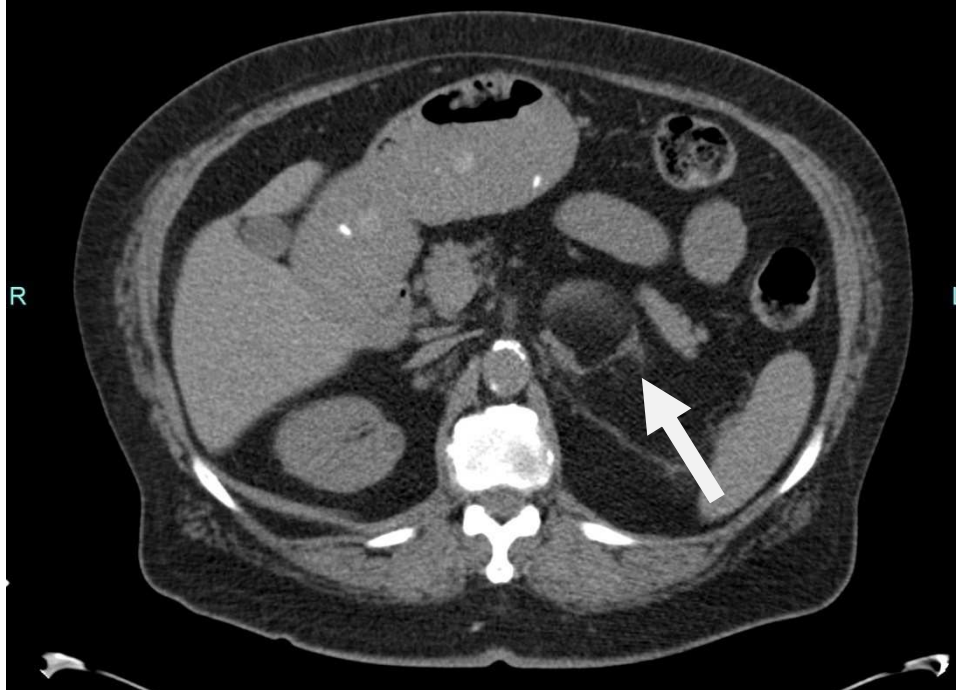
Hospital General
Universitari d'Alacant



Hospital General
Universitari d'Alacant

Nódulo de 2,6 cm de
morfología redondeada **sin**
hallazgos morfológicos
sugestivos de carcinoma

Hospital General
Universitari d'Alacant



Hospital General
Universitari d'Alacant

Nódulo de 3,7 cm compatible
con un mielolipoma

Hospital General
Universitari d'Alacant



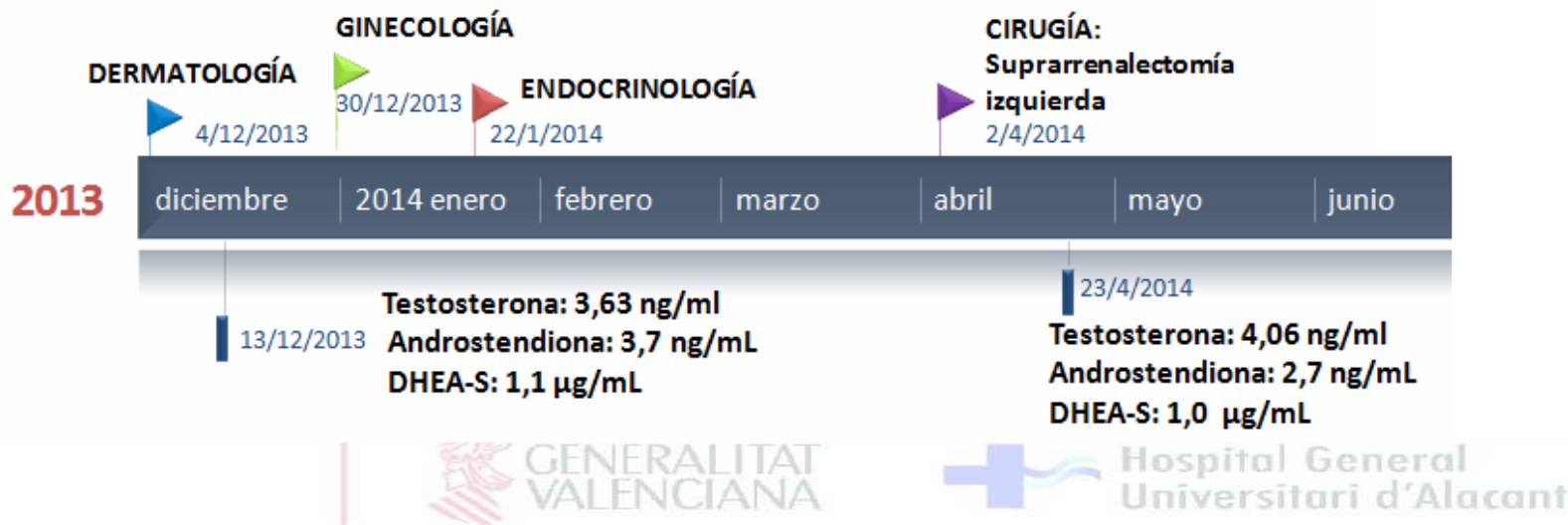
Ante los hallazgos bioquímicos y radiológicos se decide realizar **suprarrenalectomía izquierda**

- Anatomía patológica: combinación adenoma y mielolipoma benigna

Analíticas post suprarrenalectomía

Hormona (unidades)	Resultado 04/04/2014	Resultado 23/04/2014	Valor de referencia
Testosterona (ng/mL)	1,99	4,06	0,2-0,8
Androstendiona (ng/mL)	2,1	2,7	0,4-4,5
DHEA-S (µg/mL)	0,9	1,0	0,7-3,9

La persistencia de elevados niveles de testosterona post cirugía sugieren origen ovárico de producción de andrógenos



Se decide la realización de **anexectomía bilateral laparoscópica**

– Anatomía patológica:

- Ovario derecho: **tumor de células de Leydig** de 15 mm
- Ovario izquierdo: sin alteraciones significativas

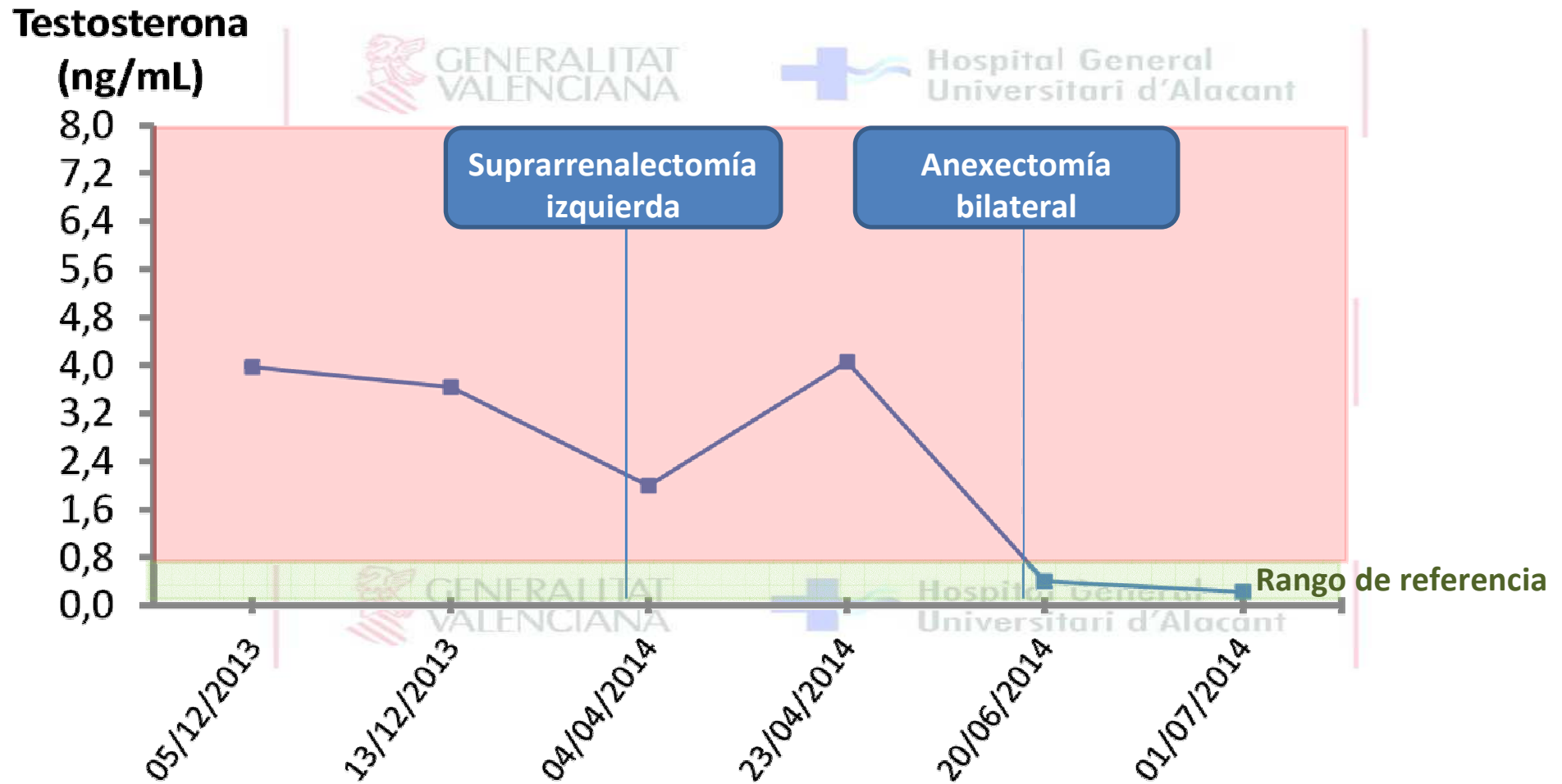
Seguimiento bioquímico post-anexectomía

Hormona (unidades)	Resultado 20/06/2014	Resultado 01/07/2014	Valor de referencia
Testosterona (ng/mL)	0,40	0,22	0,2-0,8
Androstendiona (ng/mL)	2,3	1,1	0,4-4,5



Normalización de los niveles de testosterona

EVOLUCION DE CONCENTRACIONES DE TESTOSTERONA





La paciente acude a consulta de Endocrinología y refiere mejora del hirsutismo tras la operación

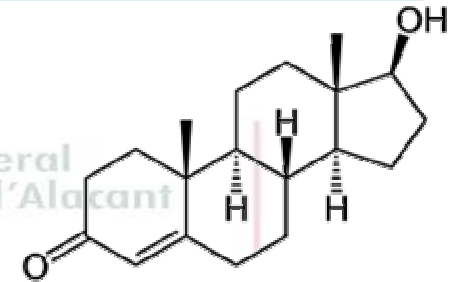
Actualmente se realiza control hormonal semestral

- Última analítica realizada hasta el momento actual

Hormona (unidades)	Resultado 29/09/2015	Valor de referencia
Testosterona (ng/mL)	0,19	0,2-0,8
Androstendiona (ng/mL)	1,5	0,4-4,5

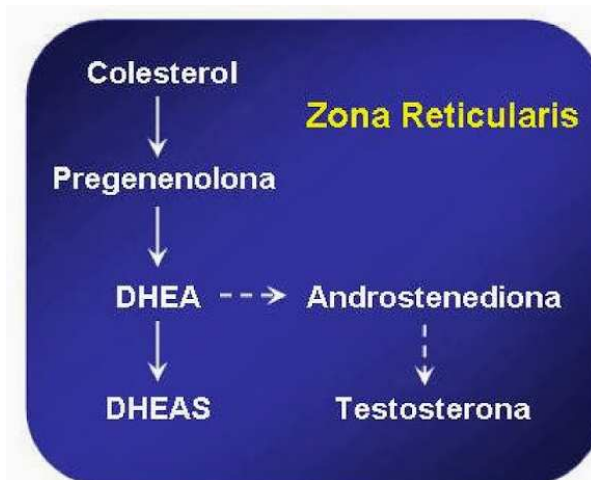
TESTOSTERONA

Andrógeno de estructura esteroide (19 C)
que circula principalmente unido a SHBG



SÍNTESIS DE TESTOSTERONA

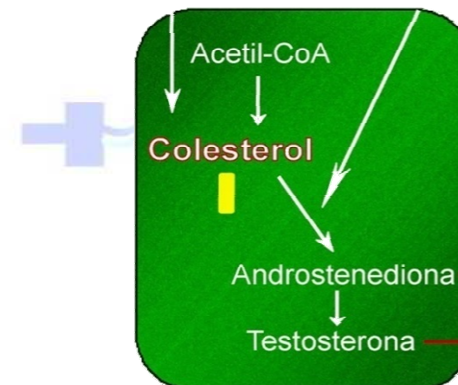
Corteza suprarrenal



Gónadas

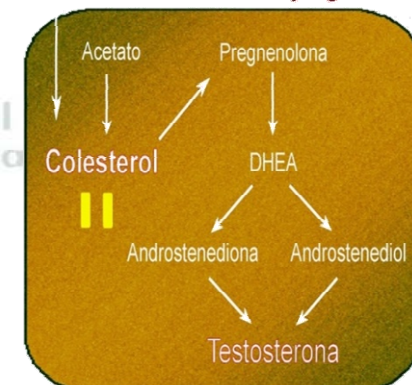
Ovario

Células de la Teca



Testículo

Células de Leydig

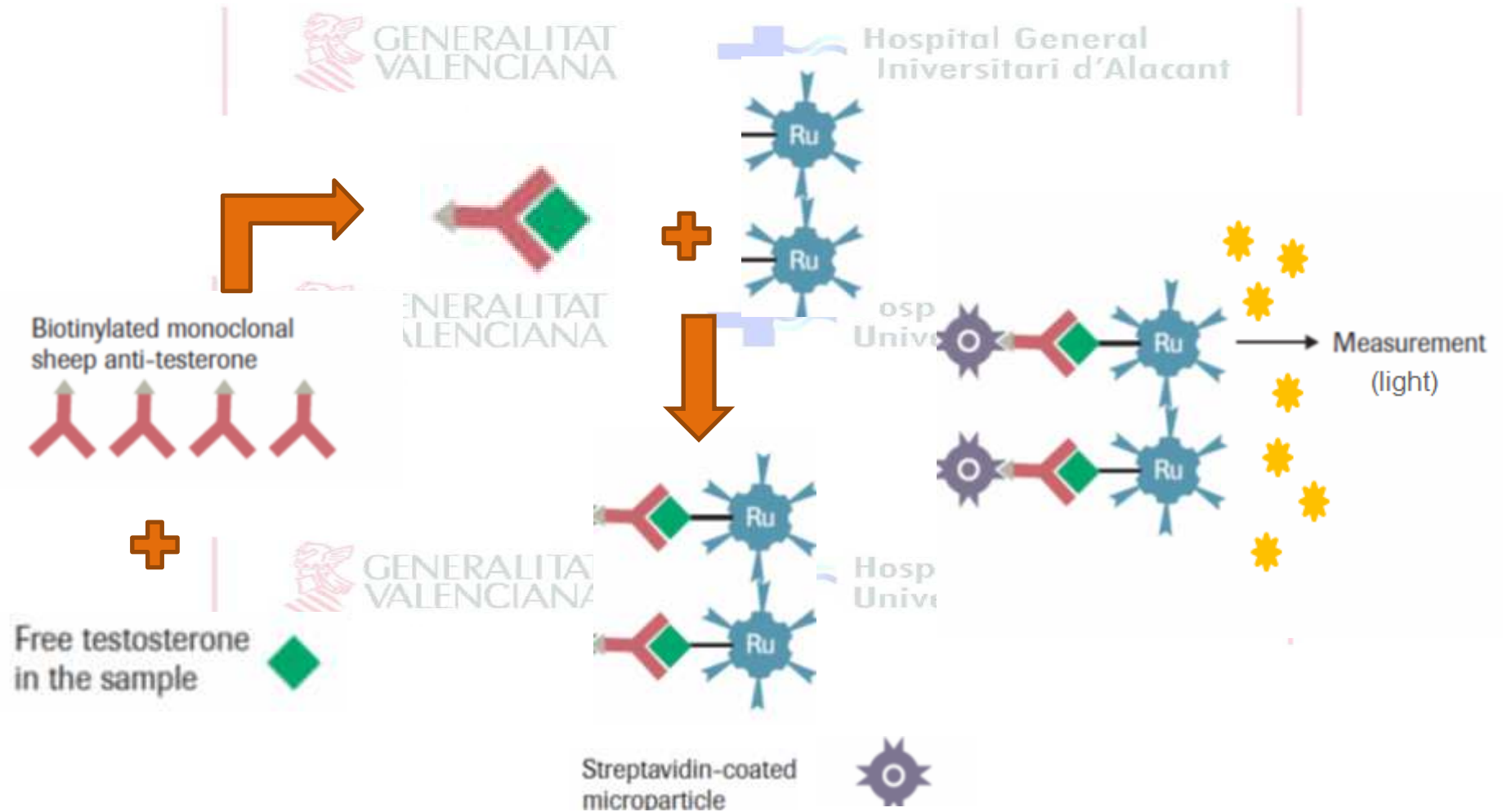


MEDIDA DE LA CONCENTRACIÓN DE TESTOSTERONA

- Inmunoensayos quimioluminiscentes automatizados
 - Utilizados en la práctica clínica por rapidez y practicabilidad
- Radioinmunoensayos (RIA)
 - Mayor sensibilidad pero más laboriosos
- Cromatografía líquida con detección por espectrometría de masas (LC/MS)
 - Mayor sensibilidad y especificidad pero requiere de un analizador costoso y de personal experto

MEDIDA DE LA CONCENTRACIÓN DE TESTOSTERONA

Inmunoensayo Elecsys® ECLIA (Roche)



INDICACIONES DE LA MEDIDA DE LA CONCENTRACIÓN DE TESTOSTERONA

➤ EN NIÑOS

- Evaluación de recién nacidos con **genitales ambiguos** o **virilización**
- Evaluación de niños-niñas con **pubertad retrasada** o **precoz**

➤ EN VARONES

- Evaluación de varones con síntomas o signos de **hipogonadismo**
- Seguimiento de pacientes con **cáncer de próstata**
- Monitorización de **terapia de reemplazo** de testosterona
- Monitorización de **terapia antiandrogénica**

➤ EN MUJERES

- Evaluación de mujeres con:
 - **Hirsutismo**
 - **Virilización**
- Diagnóstico y seguimiento de **tumores secretores de andrógenos**

INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS DE TESTOSTERONA EN MUJERES

Concentraciones normales (<0.8 ng/mL)	Concentraciones ligeramente elevadas (0,8-1,5 ng/mL)	Concentraciones muy elevadas (>1,5 ng/mL)
-Mujeres sin patología	-Síndrome del ovario poliquístico	-Tumor ovárico o suprarrenal
- Insuficiencia ovárica - Tras ooforectomía/ suprarrenalectomía	- Hiperplasia suprarrenal congénita	+ elevación de 17- hidroxiprogesterona
	-Otras causas de hiperandrogenismo no tumoral	
		+ Signos de virilización

INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS DE TESTOSTERONA EN MUJERES

Valor de testosterona en mujer con signos de virilización superior a 1,5 ng/mL



Confirmación de la elevación en una nueva muestra

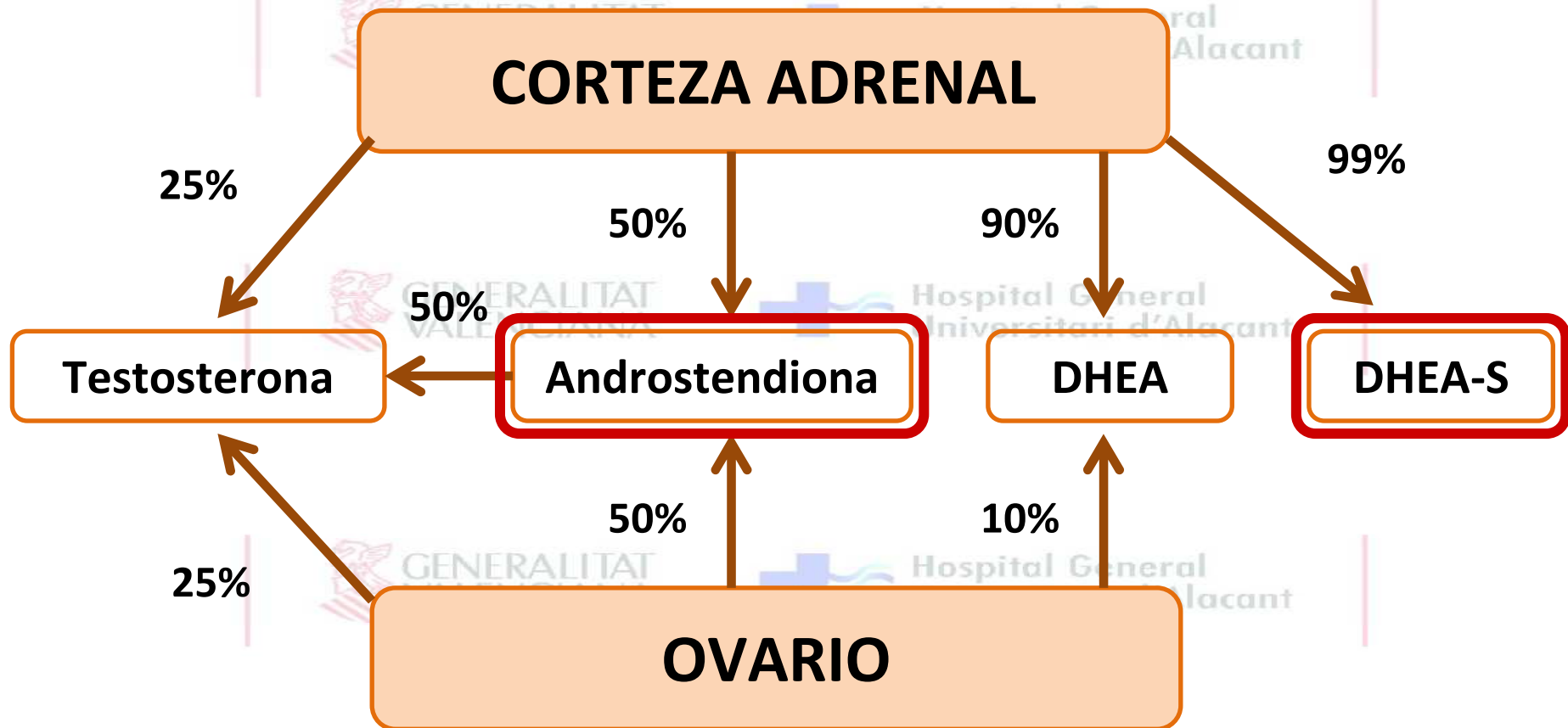


Evaluación de las concentraciones de otros andrógenos:

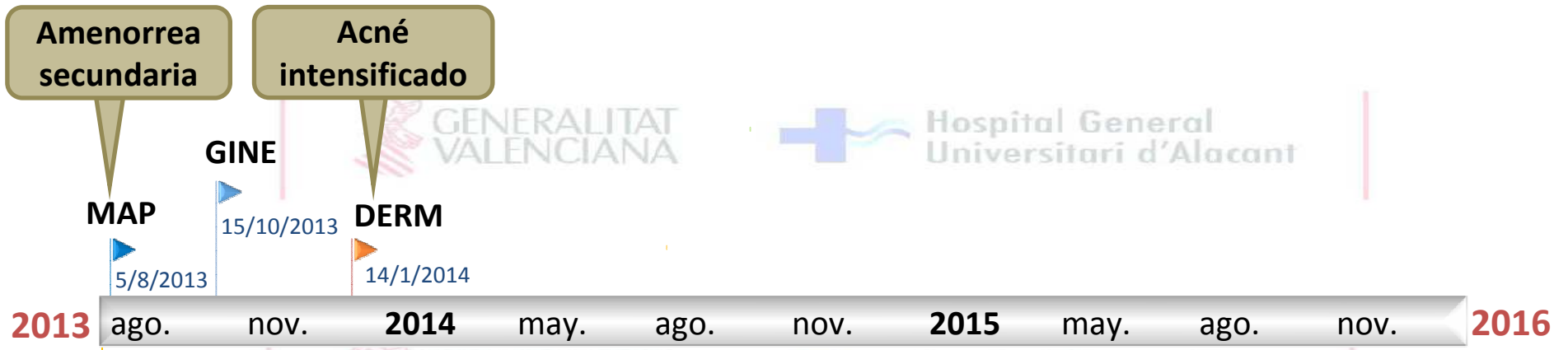
- Androstendiona
- Dehidroepiandrostendiona sulfato (DHEA-S)

MEDIDA DE LA CONCENTRACIÓN DE OTROS ANDRÓGENOS

ORIGEN DE LOS ANDRÓGENOS CIRCULANTES







Mujer de 16 años que consulta por amenorrea secundaria de 7 meses de evolución

Menarquia a los 14 años

Acné en tratamiento por Dermatología desde pubertad

Valoración por Ginecología

Exploración ecográfica: útero y anejos normales

Valoración por Dermatología

Se solicita estudio hormonal basal

Intensificación de acné en los últimos 8 meses junto con vello facial de reciente aparición

Se comunica el resultado
elevado de testosterona

Se amplia determinación de
17-OH-Progesterona



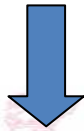
Se solicita nueva muestra
para confirmar resultados

Hormona (unidades)	Resultado 12/05/14	Valor de referencia
FSH (UI/L)	7,7	FF y FL : 2 – 13,8 PO: 5,9 – 13,5
LH (UI/L)	5,2	FF y FL : 2 – 13,8 PO: 24 – 67
Estradiol (pg/mL)	25,9	FF: 30 – 100 FL: 50 – 150 PO: 100 – 400
Testosterona (ng/mL)	2,79	0,2 – 0,8
SHBG (nmol/L)	28	11 – 124

Hormona (unidades)	Resultado 12/05/14	Valor de referencia
17-OH-Progesterona (ng/mL)	33	FF: 0,32 – 1,47 FL: 0,25 – 2,91 PO: 0,19 – 0,71
DHEA-S (µg/mL)	4,8	0,7 – 4,9

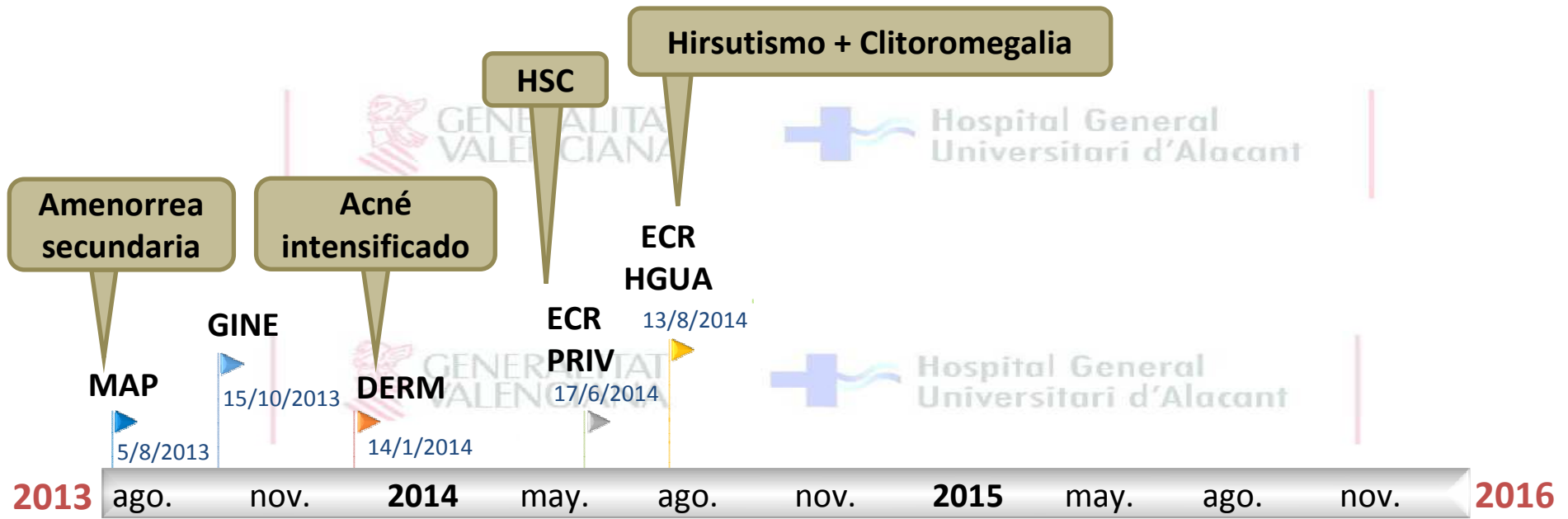
Confirmación de testosterona elevada

Androstendiona muy elevada



**Valores de alarma
compatibles con
hiperandrogenismo grave**

Hormona (unidades)	Resultado 02/06/14	Valor de referencia
FSH (UI/L)	4,9	FF y FL : 2 – 13,8 PO: 5,9 – 13,5
LH (UI/L)	4,2	FF y FL : 2 – 13,8 PO: 24 – 67
Estradiol (pg/mL)	25,8	FF: 30 – 100 FL: 50 – 150 PO: 100 – 400
Testosterona (ng/mL)	2,52	0,2 – 0,8
DHEA-S (mg/mL)	4,7	0,7 – 4,9
Androstendiona (ng/mL)	> 11,0	0,4 – 4,5
Cortisol (mg/dL)	12,1	8,0 – 25,0
ACTH (pg/mL)	2,0	9 – 52



Testosterona: 2,79 ng/mL
 Androstendiona: > 11 ng/mL
 17OHProgesterona: 33 ng/mL

DXM + ACO

Valoración por Endocrino privado

Ante resultado elevado de 17-OH-Progesterona establece diagnóstico de Hiperplasia Suprarrenal Congénita

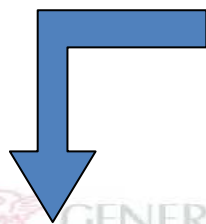
Tratamiento: DXM 0,25 mg/día + ACO

Valoración por Endocrinología:

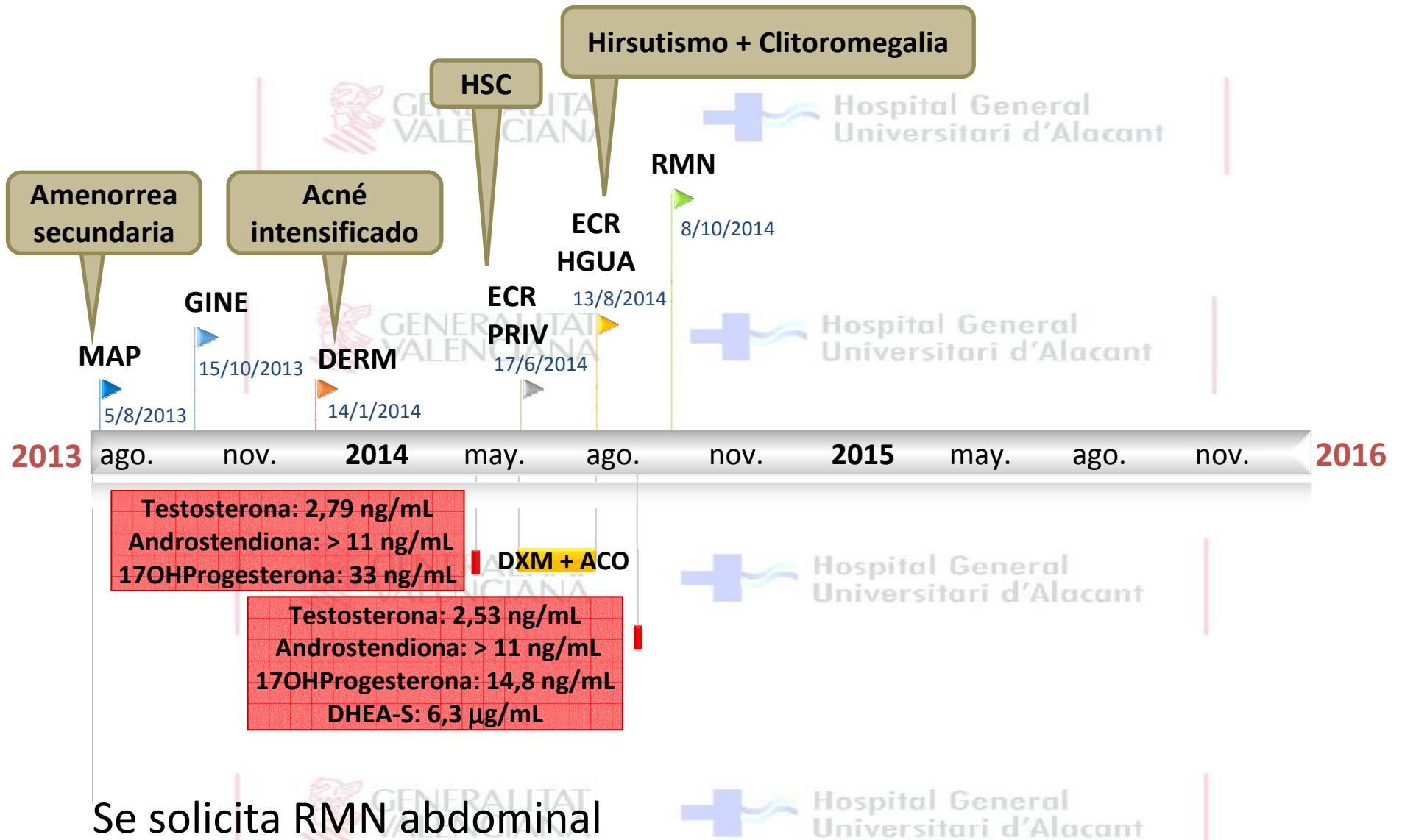
Se solicita de estudio hormonal

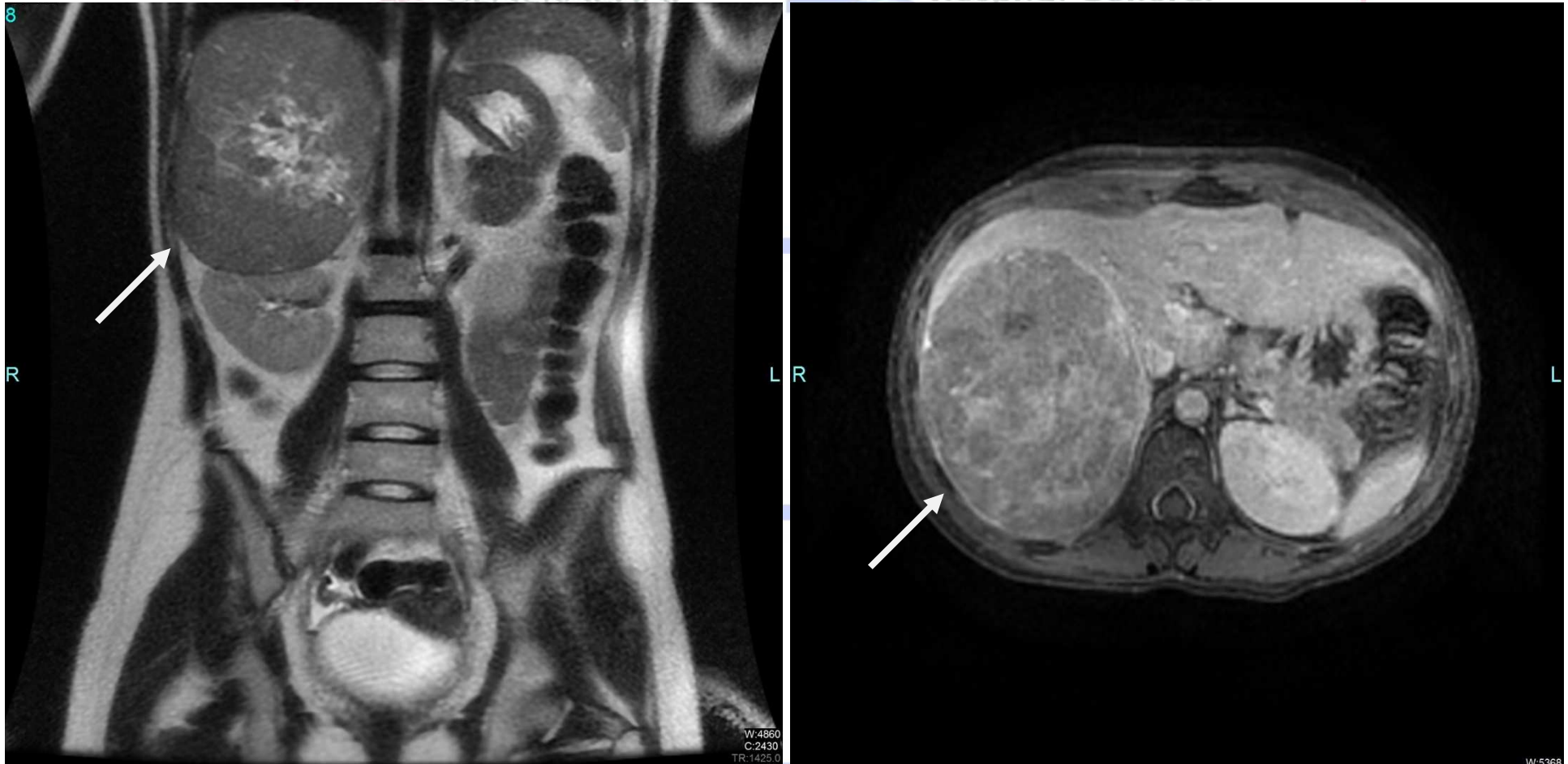
Hirsutismo moderado de predominio facial de 8 meses de evolución

Hormona (unidades)	Resultado 22/09/14	Valor de referencia
FSH (UI/L)	0,1	FF y FL : 2 – 13,8 PO: 5,9 – 13,5
LH (UI/L)	0,1	FF y FL : 2 – 13,8 PO: 24 – 67
Androstendiona (ng/mL)	> 11,0	0,4 – 4,5
Testosterona (ng/mL)	2,53	0,2 – 0,8
SHBG (nmol/L)	105	11 – 124
Cortisol (mg/dL)	18,6	8,0 – 25,0
17-OH-Progesterona (ng/mL)	14,80	FF: 0,32 – 1,47 FL: 0,25 – 2,91 PO: 0,19 – 0,71
ACTH (pg/mL)	4,3	9,0 – 52,0
DHEA-S (µg/mL)	6,3	0,7 – 4,9

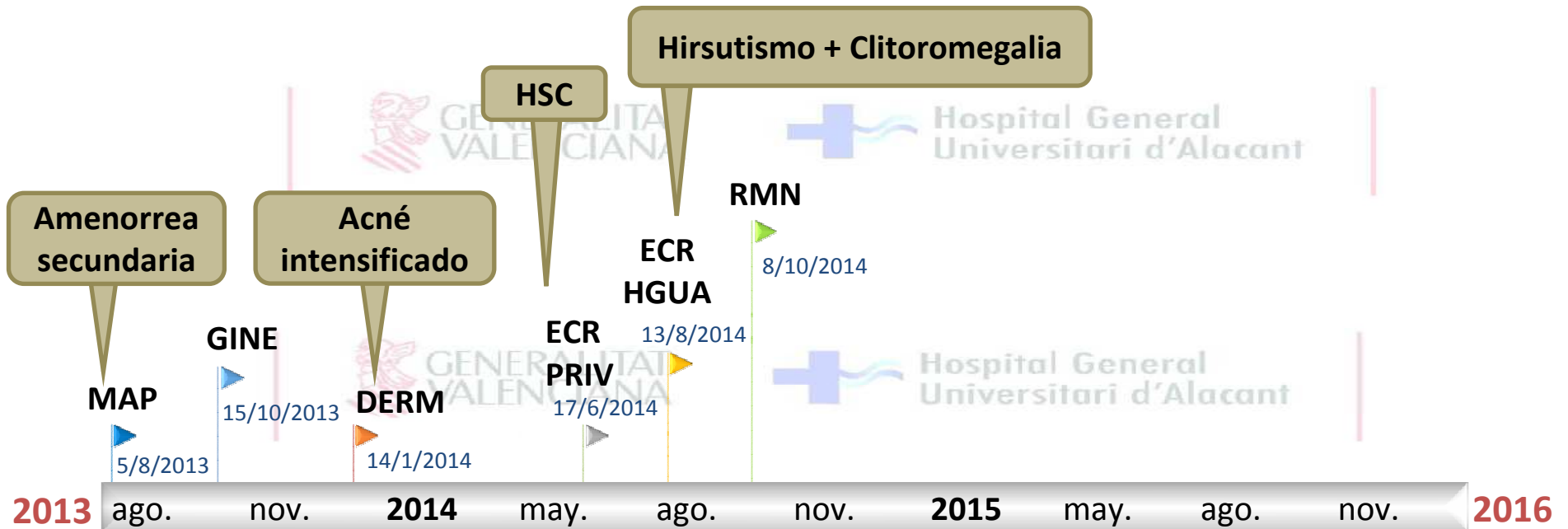


Persistencia de valores muy elevados de andrógenos





Masa tumoral heterogénea (14 cm) bien delimitada en glándula suprarrenal derecha, sin infiltración de anejos ni adenopatías



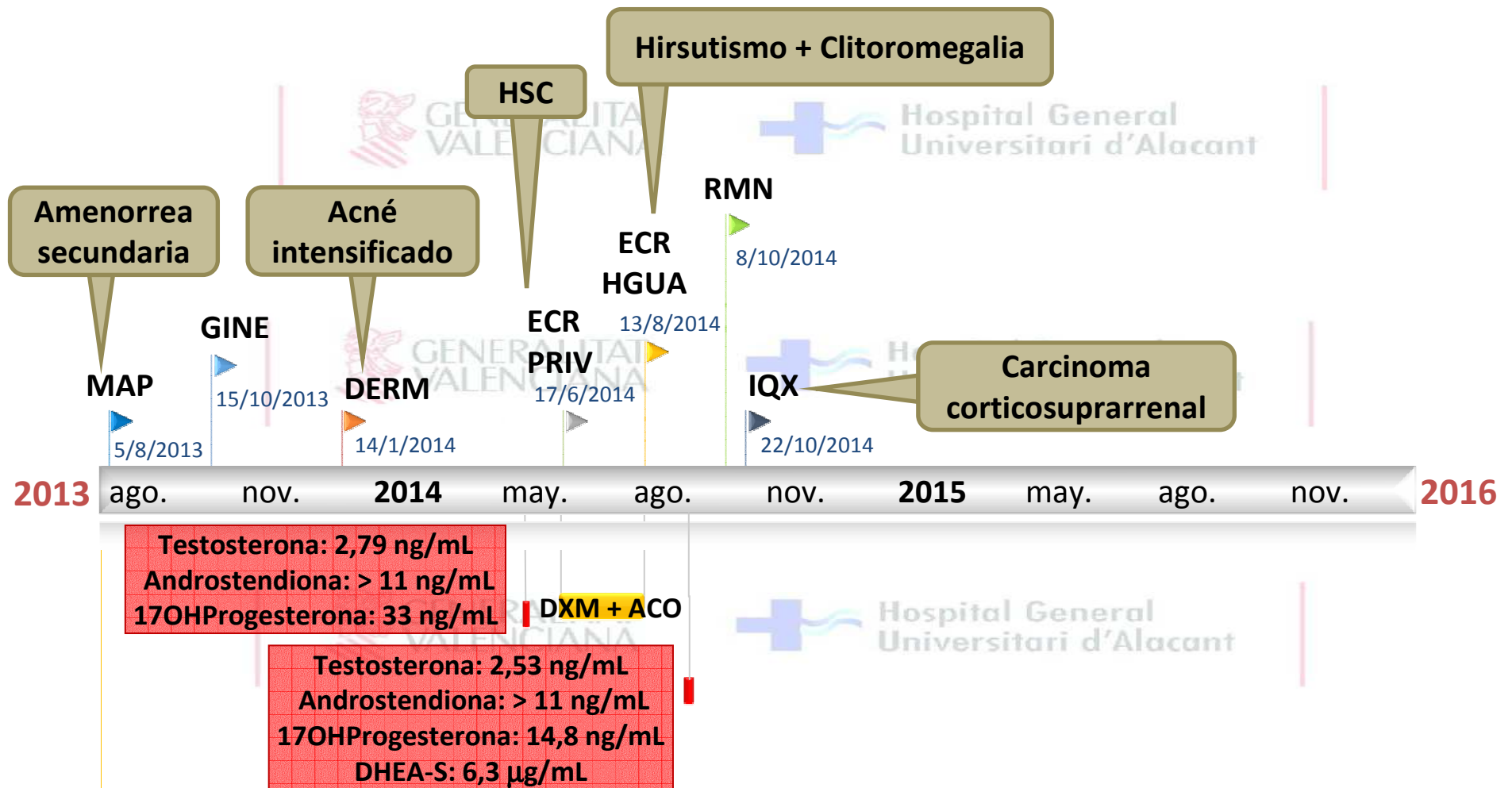
Testosterona: 2,79 ng/mL
 Androstendiona: > 11 ng/mL
 17OHProgesterona: 33 ng/mL

DXM + ACO

Testosterona: 2,53 ng/mL
 Androstendiona: > 11 ng/mL
 17OHProgesterona: 14,8 ng/mL
 DHEA-S: 6,3 µg/mL

Analito (unidades)	Resultado	Valor de referencia
Normetanefrina (mg/24h)	181	0 – 500
Metanefrina (mg/24h)	101	0 – 300
3-metoxitiramina (mg/24h)	162	103 – 434

Solicitud de metanefrinas en muestra de orina de 24 horas



Se programa suprarrenalectomía derecha

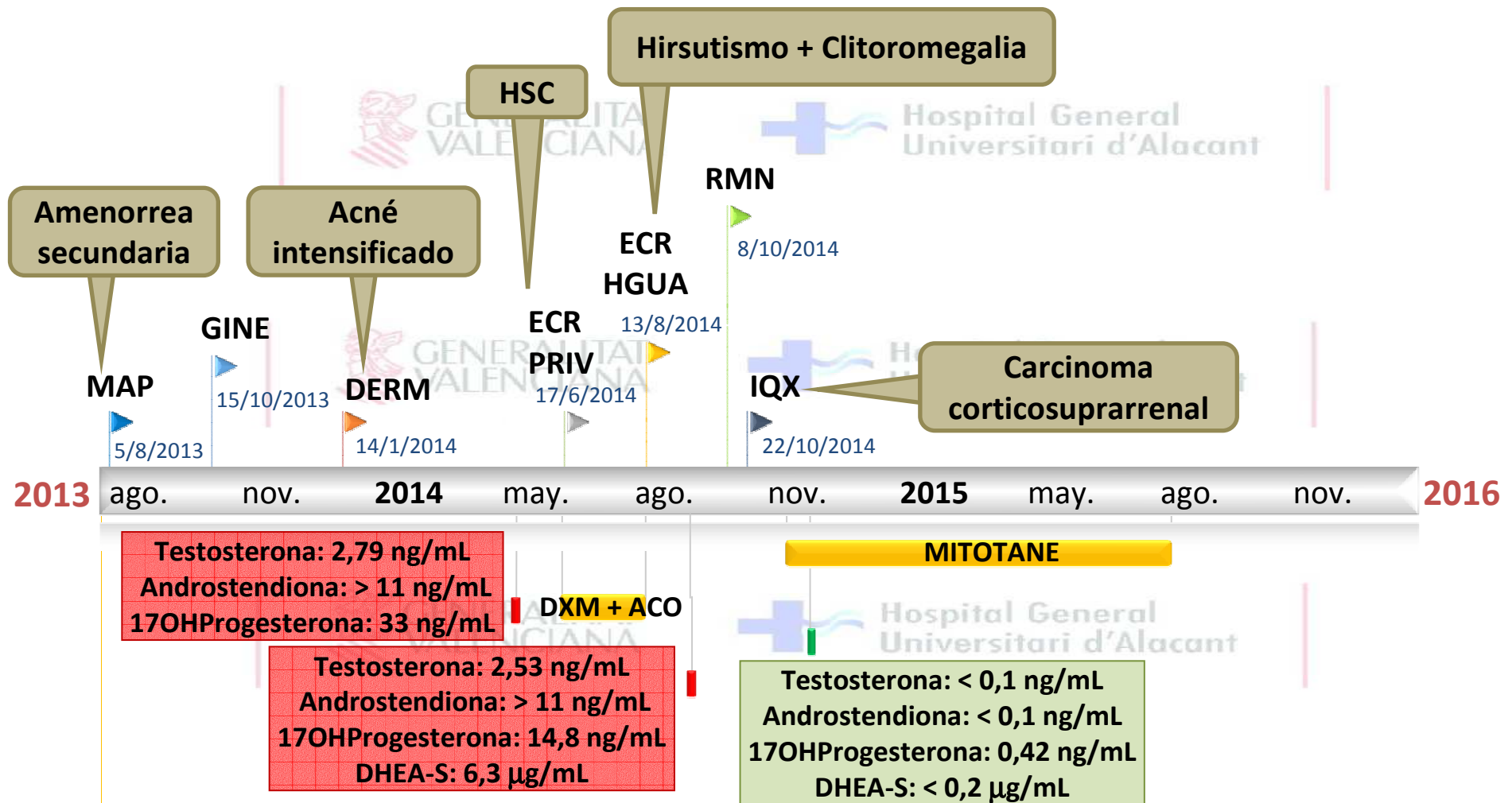
Anatomía patológica: carcinoma corticosuprarrenal estadio II con signos de invasión capsular y vascular

Seguimiento bioquímico postquirúrgico:

Hormona (unidades)	Resultado 27/10/14	Resultado 04/12/14	Valores de referencia
Testosterona (ng/mL)	< 0,1	< 0,1	0,2 – 0,8
Androstendiona (ng/mL)	0,2	< 0,1	0,4 – 4,5
17-OH-Progesterona (ng/mL)	0,54	0,42	FF: 0,32 – 1,47 FL: 0,25 – 2,91 PO: 0,19 – 0,71
DHEA-S (µg/mL)	< 0,2	< 0,2	0,7 – 4,9

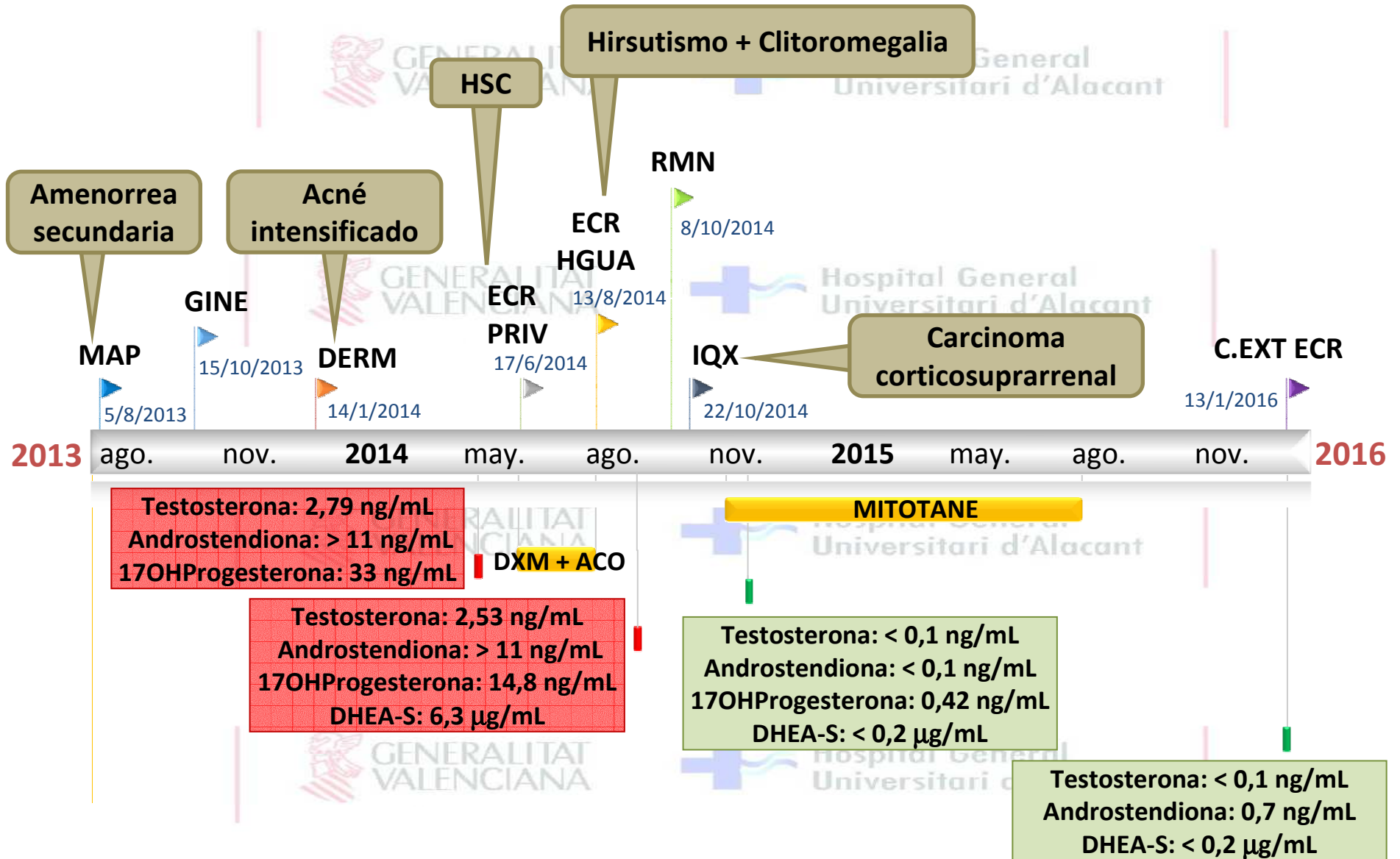


**Normalización de los niveles de
testosterona y otros andrógenos**



Seguimiento por Endocrinología:

Inicio de tratamiento con fármaco adrenolítico Mitotane (Lysodren) y monitorización del tratamiento



HIPERANDROGENISMO DE ORIGEN TUMORAL

PRESENTACIÓN CLÍNICA

➤ **Hirsutismo de progresión rápida**, evaluado mediante uso de escalas. Ej. Escala de Ferriman-Gallwey modificada

➤ **Otros signos de virilización:**

- Clitoromegalia
- Aumento de masa muscular
- Voz de tono más grave

➤ **Desfeminización**

El fenotipo clínico del hiperandrogenismo NO permite discriminar si su origen es o no tumoral

HIPERANDROGENISMO DE ORIGEN TUMORAL

PREVALENCIA

➤ Tumores adrenales: 1-2 casos/millón de habitantes
Mas frecuentes en mujeres perimenopáusicas y menopáusicas

❖ **Adenomas**: Menos frecuentes y de menor tamaño

❖ **Carcinomas**: Tumores malignos, más frecuentes, mayor tamaño y mayor producción androgénica

➤ Tumores ováricos:

Table 2 Ovarian androgen-secreting tumors in postmenopausal women.

Histologic type	Age at presentation (years)	Incidence (of all ovarian neoplasms, %)	Hormone secretion	Symptoms	Malignant potential
Sertoli–Leydig cell tumors (androblastomas)	Range, 2–75	0.5	Androgens, rarely estrogens	Virilization in about one-third of cases	Low
Granulosa cell tumors	40–70	2–3	Estrogens, rarely androgens	Postmenopausal bleeding, mass, rarely virilization	Low
Sertoli cell tumors	Range, 7–79	0.1	Estrogens	Virilization in about 30% of patients	Low
Hilus cell tumors	Peak at 6th decade	0.02	Androgens	Hirsutism and virilization in 50–75% of cases	Very rare

HIPERANDROGENISMO DE ORIGEN TUMORAL

LOCALIZACIÓN MEDIANTE IMAGEN

➤ Imagen ovárica:

Técnicas utilizadas: ultrasonografía trasvaginal o RMN abdominal

La ausencia de hallazgos radiológicos no excluye la presencia de tumor ovárico

➤ Imagen suprarrenales:

Técnicas utilizadas: TAC suprarrenales o RMN abdominal

La presencia de incidentalomas en las pacientes puede llevar a confusión

HIPERANDROGENISMO DE ORIGEN TUMORAL

TRATAMIENTO

➤ Tumores ováricos:

Cirugía: ooforectomía

Mujeres con deseos genésicos: análogos de GnRH

➤ Tumores adrenales:

Cirugía: suprarrenalectomía

En el caso de carcinomas: terapia coadyuvante con Mitotane u otros fármacos antiandrogénicos

TO TAKE HOME...



Cualquier **mujer con elevación pronunciada de testosterona** debe ser **evaluada**

Concentraciones elevadas de **testosterona sérica (> 1,5 ng/mL)** pueden orientar a un **hiperandrogenismo de origen tumoral**

La testosterona es un marcador precoz de presencia tumoral con mayor sensibilidad diagnóstica que los métodos de imagen

Una **concentración elevada de DHEA-S** en mujeres con testosterona sérica alta puede orientar a un **origen suprarrenal del tumor**



Es necesaria una comunicación fluida entre el laboratorio y el clínico para evitar diagnósticos erróneos que conllevan tratamientos inadecuados

AGRADECIMIENTOS

- **Servicio de Endocrinología**

- Dr. Antonio Picó
- Dr. Oscar Moreno



- **Servicio de Radiodiagnóstico**

- Dra. Cristina García Espasa



- **Servicio de Análisis Clínicos**

- Laboratorio de Hormonas
 - Dra. Rocío Alfayate
 - Dra. Victoria González
 - Dra. Maite Botella

