

PROTOCOLO “Evaluación de parámetros asociados a la persistencia de desarrollo folicular en varones transexuales tratados con testosterona”.

Investigadora principal: Dra. Yanina Florencia Durán

Otros investigadores: Dr. Marcelo Loyato. Dra. Cecilia Calvar

Centro: Hospital Juan A. Fernández (C.A.B.A)

Servicio: Endocrinología

Jefa del servicio: Dra. Cecilia Calvar

Fecha: 4 de Abril de 2016

Versión: 1.0

“Evaluación de parámetros asociados a la persistencia de desarrollo folicular en varones transexuales tratados con testosterona”.

Introducción:

La terapia con testosterona es una parte fundamental del tratamiento de los varones trans, para inducir los caracteres sexuales secundarios del género masculino y disminuir los relativos al género femenino. El efecto de este tratamiento sobre el ovario se encuentra poco estudiado en estos pacientes. Existen pocas investigaciones que evaluaron el rol de la testosterona en el desarrollo folicular en humanos [1-5]. Estudios en animales sugieren un rol estimulador sobre folículos en etapas tempranas del desarrollo y una inducción a la atresia folicular [6 7]. La hormona antimulleriana (AMH) es secretada por células de la granulosa en forma proporcional al número de pequeños folículos antrales (5-8 mm) [8 9]. En un estudio reciente en varones trans, los niveles de AMH disminuyeron en forma significativa luego del tratamiento hormonal. Sin embargo estos pacientes habían recibido un tratamiento combinado con análogos de GnRh e inhibidores de la enzima aromatasa que pudieron haber influido en el resultado [10]. No hay estudios que evalúen el efecto de testosterona como monoterapia sobre el nivel de AMH. En pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP), desorden endocrino caracterizado por la presencia de alteraciones del ciclo menstrual, hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico y ovarios poliquísticos en la ecografía ginecológica, existe un mayor desarrollo de estos folículos hallándose valores de AMH entre 3 y 4 veces superiores a los niveles normales [11-13]. Saito y colaboradores encontraron una frecuencia de 58 % de SOP en 69 pacientes previo al inicio del tratamiento hormonal [14]. En un estudio aun no publicado, nosotros encontramos una prevalencia del 52% de SOP en nuestra población de varones trans.

Se han reportado casos de cáncer ovárico en pacientes trans luego de varios años de tratamiento hormonal [15 16]. Existen estudios que demuestran la presencia de receptores de andrógenos en estas neoplasias sugiriendo un efecto potenciador del crecimiento tumoral [16 17]. Asimismo, se observó desarrollo folicular en el ovario contralateral de un paciente trans hormonizado, al que se le realizó ooforectomía por cáncer de ovario [15]. En 2013 Saito y col. estudiaron 11 pacientes trans hormonizados a los que se les realizó cirugía para reasignación de sexo. El estudio histológico de los ovarios demostró la presencia de folículos primordiales, preantrales y antrales tempranos no hallándose diferencias cuando se los comparó con los ovarios de 10 mujeres sin SOP que habían sido operadas por neoplasias de cuello uterino o endometrial [18]. En otro estudio se evidenció la presencia de quistes en ovarios en 13 varones trans bajo terapia con testosterona [19]. Sin embargo, resulta controversial el efecto del tratamiento con dosis elevadas de testosterona sobre la morfología ovárica de estos pacientes ya que 2 estudios demostraron una disminución del volumen ovárico y mayor número de folículos atrésicos respectivamente [18 19]. En nuestra experiencia (datos no publicados) hemos observado que algunos pacientes trans bajo terapia con testosterona, presentan ausencia mientras que otros presentan persistencia de desarrollo folicular en ecografías ginecológicas de control.

Nosotros hipotetizamos que el desarrollo folicular persistente en varones transexuales bajo tratamiento hormonal, podría ser un factor de riesgo para cáncer de ovario y que el hallazgo de factores asociados a dicha persistencia podría ser de ayuda para determinar que pacientes se favorecerían con la ooforectomía inicial.

Objetivo: Evaluar morfología ovárica en varones trans tratados con testosterona y los parámetros relacionados a la persistencia del desarrollo folicular.

Material y métodos:

Diseño del estudio: Cohortes prospectivo

Protocolo del estudio: Se estudiarán 30 varones trans que consulten al Servicio de Endocrinología para control y seguimiento de hormonización. Se ofrecerá participar a los pacientes que cumplan con los siguientes criterios de enrolamiento:
Criterios de inclusión:

1. Hombre trans ≥ 18 años
2. Virgen de tratamiento hormonal
3. Acepta participar del estudio mediante la firma del consentimiento informado, siendo el sujeto capaz de comprender el estudio y el consentimiento.

Intervención/muestreo/recolección de datos:

Desde la fecha de inicio de enrolamiento, se les ofrecerá a los pacientes que concurren a la consulta médica habitual participar del estudio. Este ofrecimiento se realizará de manera consecutiva hasta enrolar 30 pacientes

Procedimientos:

A los pacientes que hayan aceptado participar y firmado el consentimiento informado se les realizará:

- Revisión de Historia clínica
- Interrogatorio dirigido/historia clínica dirigida
- Examen físico dirigido para detección de hirsutismo, acantosis, estigmas de sme de Cushing, galactorrea y palpación tiroidea.
- Extracción de sangre para dosajes hormonales en fase folicular temprana (FFT): LH, FSH, Estradiol, prolactina, testosterona total y libre, SHBG, DHEAS, Delta 4 Androstenediona, 17OH progesterona, TSH, T4 L Y AMH)
- Ecografía ginecológica abdominal y/o transvaginal.

A los 6 y 12 meses de iniciada la hormonización se les realizarán:

- Extracción de sangre para dosajes hormonales en FFT: LH, FSH, Estradiol, prolactina, Testosterona total y libre, SHBG, DHEAS, Delta 4 Androstenediona, TSH, T4L Y AMH.
- Ecografía ginecológica abdominal y/o transvaginal.

Los datos se recolectarán en la HCE y/o en fichas *ad hoc*
Se evaluarán los siguientes datos:

1. Variables socio-demográficas: edad, sexo, nivel educacional y ocupacional.
2. Historia médica general: historia de exposición a alcohol, drogas, tabaco;
3. Variables relacionadas al resultado de dosajes hormonales

4. Variables relacionadas al resultado de ecografía.

Las variables precedentes se incluirán en las fichas de recolección de datos y/o en la HCE.

Análisis estadístico:

Los datos serán transferidos y analizados con el programa SPSS. Se evaluará la persistencia de desarrollo folicular por ecografía y su relación con los niveles de AMH. Se evaluará la asociación entre persistencia de desarrollo folicular y diferentes parámetros clínicos y bioquímicos.

Se utilizará regresión logística multivariable para evaluar la asociación entre el desarrollo folicular y los diferentes factores en estudio. Se evaluará la presencia de factores confundidores y modificación de efecto. Se presentarán las tasas crudas y ajustadas.

Recursos financieros totales

Rubro	Detalle	Monto
Gastos corrientes		
Gastos clínicos	Reactivos para laboratorios especializados, ecografías y consultorías endocrinológicas	25000
Art. Librería		300
Bibliografía		0
Equipamiento	Toner para impresora	5000
Total		30300

Bibliografía:

1. Amirikia H, Savoy-Moore RT, Sundareson AS, Moghissi KS. The effects of long-term androgen treatment on the ovary. *Fertil Steril* 1986;**45**(2):202-8
2. Futterweit W, Deligdisch L. Histopathological effects of exogenously administered testosterone in 19 female to male transsexuals. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;**62**(1):16-21
3. Spinder T, Spijkstra JJ, Gooren LJ, Hompes PG, van Kessel H. Effects of long-term testosterone administration on gonadotropin secretion in gonadal female to male transsexuals compared with hypogonadal and normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;**68**(1):200-7 doi: 10.1210/jcem-68-1-200[published Online First: Epub Date]].
4. Pache TD, Chadha S, Gooren LJ, et al. Ovarian morphology in long-term androgen-treated female to male transsexuals. A human model for the study of polycystic ovarian syndrome? *Histopathology* 1991;**19**(5):445-52
5. Grynberg M, Fanchin R, Dubost G, et al. Histology of genital tract and breast tissue after long-term testosterone administration in a female-to-male transsexual population.

- Reproductive biomedicine online 2010;**20**(4):553-8 doi:
10.1016/j.rbmo.2009.12.021[published Online First: Epub Date]].
6. Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. The role of androgens in follicle maturation and ovulation induction: friend or foe of infertility treatment? *Reproductive biology and endocrinology : RB&E* 2011;**9**:116 doi: 10.1186/1477-7827-9-116[published Online First: Epub Date]].
 7. Hillier SG, Tetsuka M. Role of androgens in follicle maturation and atresia. *Bailliere's clinical obstetrics and gynaecology* 1997;**11**(2):249-60
 8. Visser JA, Themmen AP. Anti-Mullerian hormone and folliculogenesis. *Molecular and cellular endocrinology* 2005;**234**(1-2):81-6 doi: 10.1016/j.mce.2004.09.008[published Online First: Epub Date]].
 9. Jeppesen JV, Anderson RA, Kelsey TW, et al. Which follicles make the most anti-Mullerian hormone in humans? Evidence for an abrupt decline in AMH production at the time of follicle selection. *Molecular human reproduction* 2013;**19**(8):519-27 doi: 10.1093/molehr/gat024[published Online First: Epub Date]].
 10. Caanen MR, Soleman RS, Kuijper EA, et al. Antimullerian hormone levels decrease in female-to-male transsexuals using testosterone as cross-sex therapy. *Fertil Steril* 2015;**103**(5):1340-5 doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.02.003[published Online First: Epub Date]].
 11. Pigny P, Merlen E, Robert Y, et al. Elevated serum level of anti-mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;**88**(12):5957-62 doi: 10.1210/jc.2003-030727[published Online First: Epub Date]].
 12. Vendola KA, Zhou J, Adesanya OO, Weil SJ, Bondy CA. Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary. *J Clin Invest* 1998;**101**(12):2622-9 doi: 10.1172/JCI2081[published Online First: Epub Date]].
 13. Billig H, Furuta I, Hsueh AJ. Estrogens inhibit and androgens enhance ovarian granulosa cell apoptosis. *Endocrinology* 1993;**133**(5):2204-12 doi: 10.1210/endo.133.5.8404672[published Online First: Epub Date]].
 14. Baba T, Endo T, Honnma H, et al. Association between polycystic ovary syndrome and female-to-male transsexuality. *Hum Reprod* 2007;**22**(4):1011-6 doi: 10.1093/humrep/del474[published Online First: Epub Date]].
 15. Hage JJ, Dekker JJ, Karim RB, Verheijen RH, Bloemena E. Ovarian cancer in female-to-male transsexuals: report of two cases. *Gynecologic oncology* 2000;**76**(3):413-5 doi: 10.1006/gyno.1999.5720[published Online First: Epub Date]].
 16. Dizon DS, Tejada-Berges T, Koelliker S, Steinhoff M, Granai CO. Ovarian cancer associated with testosterone supplementation in a female-to-male transsexual patient. *Gynecol Obstet Invest* 2006;**62**(4):226-8 doi: 10.1159/000094097[published Online First: Epub Date]].
 17. Kuhnel R, de Graaff J, Rao BR, Stolk JG. Androgen receptor predominance in human ovarian carcinoma. *Journal of steroid biochemistry* 1987;**26**(3):393-7
 18. Ikeda K, Baba T, Noguchi H, et al. Excessive androgen exposure in female-to-male transsexual persons of reproductive age induces hyperplasia of the ovarian cortex and stroma but not polycystic ovary morphology. *Hum Reprod* 2013;**28**(2):453-61 doi: 10.1093/humrep/des385[published Online First: Epub Date]].
 19. Nakaguma M PT, Gruetzmacher CH. Histological Effects of Long-Term Androgen Therapy in Genital Tract of Female-to-Male Transsexual Subjects. *ENDO* 2016 2015;**OR 21-1**