

Artículos de Investigación

Cambios histológicos del tracto genital y riesgo de malignidad, en hombres transgénero sometidos a tratamiento androgénico.

Mireia Medina Soriano, Claudia Pilar Clemente Tomás, Patricia Cañete San Pastor, Ana María de Gonzalo Santos, Olivia Sanz Martínez, María Luisa Pérez Ebri, María Reyes Balanzá Chancosa.

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Doctor Peset (Valencia, España).

RESUMEN

Introducción y objetivos: La identidad de género es la vivencia interna e individual del género tal como cada persona la siente. En algunos casos, la adquisición de los caracteres sexuales secundarios del otro género es importante en el proceso de reasignación de género, siendo importante el tratamiento endocrinológico. La cuestión es si la administración prolongada de andrógenos es segura en los casos de pacientes transexuales mujer a hombre, ya que es poca la evidencia científica a largo plazo. El objetivo de este estudio es analizar las características clínicas de los pacientes trans de nuestra unidad, y los hallazgos anatomopatológicos de las piezas quirúrgicas de histerectomía y doble anexectomía, para ver la influencia de la androgenoterapia en los genitales internos femeninos. **Métodos:** Se trata de un estudio descriptivo donde se analizaron datos demográficos y clínicos de los pacientes remitidos para cirugía genital, así como se analizaron los resultados del estudio anatomopatológico de las piezas de histerectomía y anexectomía. **Resultados:** Se incluyeron 66 pacientes, de los que 59 se intervinieron. No se halló malignidad en ninguna de las piezas quirúrgicas, sí diversos hallazgos benignos como miomas, atrofia/proliferación endometrial, actividad folicular en ovarios u ovarios tipo síndrome de ovario poliquístico. **Conclusiones:** La exposición a andrógenos a largo plazo no parece producir cambios malignos en la histología uterina ni ovárica, sin embargo, a menudo lleva a cambios en la actividad y la arquitectura ovárica, apreciándose en la mayoría de los casos ovarios funcionales e incluso semejantes a los observados en mujeres con ovario poliquístico.

PALABRAS CLAVE: transexualidad, identidad de género, hombres transgénero, androgenoterapia.

ABSTRACT

Introduction and objectives: Gender identity is the internal and individual experience of the gender as each person feels it. In some cases, the acquisition of secondary sexual characteristics of the other gender is important in the process of gender reassignment, with endocrinological treatment being important. The question is whether prolonged administration of androgens is safe in cases of transsexual women to men, since there is little scientific evidence in the long term. The aim of this study is to analyze the clinical characteristics of trans patients in our unit, and the anatomopathological findings of the surgical pieces of hysterectomy and double adnexectomy, to see the influence of androgen therapy on the female internal genitalia. **Methods:** This is a descriptive study where demographic and clinical data of the patients referred for genital surgery were analyzed, as well as the results of the anatomopathological study of the hysterectomy and adnexectomy pieces were analyzed. **Results:** 66 patients were included, of which 59 were intervened. No malignancy was found in any of the surgical pieces, but several benign findings such as myomas, endometrial atrophy / proliferation, follicular activity in ovaries or ovaries like polycystic ovary syndrome. **Conclusions:** Long-term exposure to androgens does not seem to produce malignant changes in uterine or ovarian histology, however, it often leads to changes in ovarian activity and architecture, with functional ovaries being seen in most cases and even similar ones. those observed in women with polycystic ovary.

KEYWORDS: transsexuality, gender identity, transgender men, androgen therapy

INTRODUCCIÓN

La identidad de género es la vivencia interna e individual del género tal como cada persona la siente. Esta circunstancia personal puede corresponder o no con el sexo asignado en el nacimiento, consistente en la apreciación visual de los órganos genitales externos. La existencia de personas trans, cuya identidad de género sentida no corresponde con la que le asignaron al nacer, está presente en todas las culturas de la humanidad y en todo tiempo histórico¹. En algunos casos, la adquisición de los caracteres sexuales secundarios del otro género es importante en el proceso de reasignación de género, aunque no es un paso necesario para todas las personas trans. En este aspecto, el tratamiento endocrinológico es la primera herramienta para conseguirlo. Sin embargo, los riesgos médicos de las hormonas exógenas hace que tenga que encontrarse un balance entre las necesidades psicológicas de los pacientes y estos riesgos^{2, 3}. Una cuestión importante es si la administración prolongada de andrógenos es segura, ya que son pocos los casos publicados, por lo que es poca la evidencia científica a largo plazo y se cree que hay infraestimación de las complicaciones^{4, 5}. Uno de los primeros artículos publicados al respecto en 1985 con 32 pacientes, no objetivó ningún caso de malignización, pero sí describen otros hallazgos anatomopatológicos como atrofia endometrial⁶. Posteriormente, se publicaron otras series de entre 12 y 112 pacientes, sin hallazgos de malignidad, pero sí atrofia endometrial y ovarios con características similares al síndrome de ovario poliquístico (SOP)⁷⁻⁹.

Son pocos los casos reportados en la literatura de cáncer en pacientes sometidas a tratamiento androgénico, pero hacen referencia a cáncer de ovario (3 casos), vagina (1 caso), cérvix (2 casos) y endometrio (1 caso)¹⁰⁻¹⁵. Actualmente, nuestro conocimiento acerca de la seguridad de la administración de testosterona sobre el tracto genital femenino es limitado, y los datos disponibles son discordantes. El objetivo de este trabajo es analizar las características de los pacientes trans de nuestra unidad y los hallazgos anatomopatológicos de las piezas quirúrgicas, para ver la influencia de la androgenoterapia en los genitales internos femeninos.

MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo realizado por el servicio de Ginecología del Hospital Universitario

Doctor Peset de Valencia, que forma parte de la Unidad de Identidad de Género (UIG) de la Comunidad Valenciana, en colaboración con el Servicio de Anatomía Patológica. Los pacientes que acuden a la UIG son valorados según el protocolo establecido, por un psicólogo clínico especializado, y por un endocrinólogo, el cual inicia y controla el tratamiento hormonal cruzado. Desde el servicio de endocrinología se nos remiten aquellos sujetos con deseo de cirugía genital (histerectomía y doble anexectomía).

Se han revisado y analizado las historias clínicas de los pacientes que llegaron a nuestras consultas para valorar la realización de cirugía genital, desde el año 2008 hasta el 2018. Se recogieron y analizaron datos demográficos y clínicos como: edad, edad de la menarquia, peso y talla, índice de masa corporal (IMC), factores de riesgo cardiovascular (diabetes mellitus, dislipemia, hipotiroidismo y tabaquismo), meses de androgenoterapia hasta la cirugía, vía de acceso quirúrgico y complicaciones postquirúrgicas. También se revisaron los hallazgos anatomopatológicos encontrados en las piezas quirúrgicas de histerectomía y anexectomía. En primer lugar, se dividieron los hallazgos según benignos o malignos. En segundo lugar, se realizó una clasificación de los diferentes hallazgos benignos encontrados en útero, trompas, ovarios y cérvix.

RESULTADOS

Se incluyó un total de 66 pacientes, de los cuales 59 habían sido intervenidos de histerectomía y doble anexectomía (89,39%). Hubo 7 pacientes a los que no se les llegó a intervenir, algunos revocaron la cirugía por motivos personales, y otros fueron pérdidas de seguimiento. De los intervenidos, a 56 (94,91%) se les operó vía laparoscópica y a 3 (5,08%) por laparotomía. Las 3 laparotomías se indicaron por dificultades técnicas por adherencias y/o varias cirugías abdominales previas. Hubo 2 casos con complicaciones postquirúrgicas (7%), siendo éstas un hematoma de cúpula vaginal que requirió ingreso para antibioterapia intravenosa y que finalmente drenó espontáneamente; y una hemorragia vaginal puntual al mes de la cirugía, que no requirió ningún tipo de intervención.

La media de edad de los pacientes operados, al inicio del seguimiento en nuestra unidad, fue de 29,31 años, con una edad promedio de menarquia de 12,43 años. El peso y la talla medios, previos a la intervención, fueron de 70,6 kg y 164,23 cm, respectivamente; lo

que suponía un IMC promedio de 26,18. Presentaban factores de riesgo cardiovascular 10 pacientes (16.9%), entre los que destacaban la diabetes mellitus, la dislipemia, el hipotiroidismo y el tabaquismo. Los pacientes recibieron previamente a la cirugía una media de 29,72 meses de tratamiento con androgenoterapia (tabla 1). En relación al estudio anatomopatológico de las piezas quirúrgicas, en el útero se observaron pólipos endometriales únicos en 6 pacientes (9,8%), y leiomiomas en 8 pacientes (13,8%), en el mayor de los casos en número de 4 miomas, sin superar ninguno de ellos los 5 cm. A nivel endometrial, en 25 pacientes (42,6%) se halló un patrón endometrial atrófico, y de tipo proliferativo en otros 22 (37,7%). Sólo en uno de los casos (1,63%) se obtuvo un resultado de tumoración, concretamente, un tumor adenomatoide (de características benignas). Respecto al estudio anatomopatológico cervical, se observó metaplasia en 14 pacientes (23%), y en otros 9 (14,7%), se observaron quistes mucosos endocervicales. El resto de piezas quirúrgicas no mostraron hallazgos de interés.

El estudio histológico de las trompas no mostraba ninguna alteración en 56 pacientes (95%). Y, sólo en 3 sujetos (5%), se observaron quistes paratubáricos. El análisis histopatológico de los ovarios mostró actividad folicular en 53 pacientes (90%). En otros 4 pacientes (6,7%) se observó un patrón de poliquistosis cortical similar al hallado en los ovarios de las pacientes con SOP. Sólo en 2 pacientes (3.3%) se obtuvo un patrón ovárico fibroso (tabla 2).

DISCUSIÓN

La histerectomía total con doble anexectomía vía laparoscópica ofrece resultados quirúrgicos adecuados para la cirugía de reasignación de sexo, con escasa morbilidad posterior, en comparación con la vía laparotómica 16. Los hallazgos histológicos encontrados en nuestros pacientes, nos sugieren que el tratamiento androgénico prolongado no condiciona proliferación maligna de las células de los órganos del tracto genital femenino, aunque pueden tener influencia en la aparición de otros hallazgos benignos. El rol de los andrógenos en el útero no está del todo claro. Se detectan receptores androgénicos tanto en endometrio como en miometrio, encontrando mayores cambios a nivel del endometrio, tanto atrofia del mismo como proliferación e incluso hiperplasia, debido a la conversión de esos andrógenos en estrógenos 17. Esta aromatización de andrógenos se ha demostrado en población de mujeres jóvenes en

edad reproductiva, como corresponde a la población de estudio de transexuales mujer a hombre (MaH) 18. Sin embargo, la mayoría de estudios que evalúan el efecto de la terapia androgénica en el útero, y particularmente en el endometrio, hacen referencia a población en edad postmenopáusica, donde parece ser que los andrógenos tienden más a provocar una atrofia endometrial, en lugar de proliferación 17-20. En cuanto al miometrio, nos encontramos como hallazgo benigno, pacientes con miomas, lo que puede deberse a la intensa expresión de receptores androgénicos tras un tratamiento prolongado con andrógenos. Estudios experimentales sugieren que la administración de testosterona se asocia con hipertrofia de células miometriales 21. Sin embargo, la prevalencia de miomas en la población general, aunque es difícil de conocer ya que muchas veces se trata de un hallazgo casual, oscila entre el 7 y el 25%, según series 22-25. No obstante, según la clasificación por edad, en mujeres de 25 a 29 años, la prevalencia es de 3.3 por 1000 mujeres; en la franja de 30 a 34, prevalencia de 6.8, en 35 a 39 años; prevalencia de 10.3, y de 40 a 44, prevalencia de 16.0 22. Si correlacionamos estos datos de la literatura con nuestros hallazgos, la incidencia de miomas en nuestra población está aumentada para todos los grupos de edad, excluyendo el de 40-44 años. Los cambios que se pueden observar en los ovarios debido al efecto de los andrógenos, son a consecuencia de efectos directos e indirectos de los mismos, actuando sobre la proliferación y crecimiento de las células ováricas 7. Uno de los hallazgos más frecuentes en los pacientes transexuales MaH es encontrarnos con ovarios de aspecto poliquístico, con un aumento significativo del número de los folículos antrales pequeños 26. Esto se relaciona con el hallazgo de ovarios de aspecto poliquístico en mujeres con causas ováricas de hiperandrogenismo (síndrome de ovario poliquístico) y no ováricas, como hiperplasia adrenal congénita o tumores productores de andrógenos 27. Este hecho debido al incremento de estímulo de factores de crecimiento debido a andrógenos en exposiciones prolongadas, que afectan a las células de la teca y de la granulosa, inhibiendo además la apoptosis 28, 29. Uno de los estudios en pacientes transexuales MaH con una mayor población, obtiene hallazgos que coinciden con la evidencia disponible, con prácticamente un 80% de pacientes con hallazgos histológicos tipo SOP en los ovarios analizados 7. Nuestros resultados son más heterogéneos, no solo limitados por la menor muestra, sino por la heterogeneidad en el tiempo de tratamiento

androgénico, lo que parece influir en los hallazgos anatomopatológicos. Otro hallazgo destacable en el análisis histopatológico de los ovarios en nuestra población, es la detección de actividad folicular en un 24.3% de los pacientes. El hecho de objetivar actividad folicular en pacientes sometidos a tratamiento androgénico (sin cirugía genital), nos hace reflexionar acerca del riesgo de gestación en hombres trans no operados que mantienen relaciones sexuales con hombres cis, con penetración vaginal. Varios estudios describen casos de gestación en hombres trans durante el tratamiento hormonal cruzado con andrógenos 30, 31, por lo que si un embarazo no es algo que la pareja desee, se debe aconsejar a nuestros pacientes en esta situación que empleen métodos anticonceptivos para evitar la gestación.

CONCLUSIÓN

Los pacientes transexuales MaH representan un modelo particularmente interesante para estudiar los efectos de la androgenoterapia en el tracto genital femenino. En conclusión, la exposición a andrógenos a largo plazo no parece producir malignización en útero y anejos, sin embargo a menudo lleva a cambios en la actividad y la arquitectura ovárica, apreciándose en la mayoría de los casos ovarios funcionales e incluso semejantes a los observados en mujeres con SOP.

BIBLIOGRAFIA

- Boletín Oficial del Estado. Ley 8/2017, de 7 de abril, integral del reconocimiento del derecho a la identidad y a la expresión de género en la Comunitat Valenciana. BOE-A2017-5118, núm. 112, de 11 de mayo de 2017.
- Moore, E., Wisniewski, A., & Dobs, A. (2003). Endocrine treatment of transsexual people: a review of treatment regimens, outcomes, and adverse effects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(8), 3467-3473.
- Gooren, L. (2005). Hormone treatment of the adult transsexual patient. *Hormone Research in Paediatrics*, 64(Suppl. 2), 31-36.
- Levy, A., Crown, A., & Reid, R. (2003). Endocrine intervention for transsexuals. *Clinical Endocrinology*, 59(4), 409-418.
- Mueller, A., & Gooren, L. (2008). Hormone-related tumors in transsexuals receiving treatment with cross-sex hormones. *European Journal of Endocrinology*, 159(3), 197-202.
- Miller, N., Bedard, Y. C., Cooter, N. B., & Shaul, D. L. (1986). Histological changes in the genital tract in transsexual women following androgen therapy. *Histopathology*, 10(7), 661-669.
- Grynberg, M., Fanchin, R., Dubost, G., Colau, J. C., Brémont-Weil, C., Frydman, R., & Ayoubi, J. M. (2010). Histology of genital tract and breast tissue after long-term testosterone administration in a female-to-male transsexual population. *Reproductive biomedicine online*, 20(4), 553-558.
- Perrone, A. M., Cerpolini, S., Maria Salfi, N. C., Ceccarelli, C., De Giorgi, L. B., Formelli, G., ... & Meriggiola, M. C. (2009). Effect of Long-Term Testosterone Administration on the Endometrium of Female-to-Male (FtM) Transsexuals. *The journal of sexual medicine*, 6(11), 3193-3200.
- Loverro, G., Resta, L., Dellino, M., Cascarano, M. A., Loverro, M., & Mastrolia, S. A. (2016). Uterine and ovarian changes during testosterone administration in young female-to-male transsexuals. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 55(5), 686-691.
- Urban, R. R., Teng, N. N., & Kapp, D. S. (2011). Gynecologic malignancies in female-to-male transgender patients: the need of original gender surveillance. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 204(5), e9-e12.
- Hage, J. J., Dekker, J. J. M. L., Karim, R. B., Verheijen, R. H. M., & Bloemena, E. (2000). Ovarian cancer in female-to-male transsexuals: report of two cases. *Gynecologic oncology*, 76(3), 413-415.
- Dizon, D. S., Tejada-Berges, T., Koelliker, S., Steinhoff, M., & Granai, C. O. (2006). Ovarian cancer associated with testosterone supplementation in a female-to-male transsexual patient. *Gynecologic and obstetric investigation*, 62(4), 226-228.
- Schenck, T. L., Holzbach, T., Zantl, N., Schuhmacher, C., Vogel, M., Seidl, S., ... & Giunta,

- R. E. (2010). Vaginal carcinoma in a female-to-male transsexual. *The journal of sexual medicine*, 7(8), 2899-2902.
14. Driák, D., & Samudovsky, M. (2005). Could a man be affected with carcinoma of cervix?-The first case of cervical carcinoma in trans-sexual person (FtM)-case report. *ACTA MEDICA-HRADEC KRALOVE-*, 48(1), 53.
15. Joint, R., Chen, Z. E., & Cameron, S. (2018). Breast and reproductive cancers in the transgender population: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*.
16. O'hanlan, K. A., Dibble, S. L., & Young-Spint, M. (2007). Total laparoscopic hysterectomy for female-to-male transsexuals. *Obstetrics & Gynecology*, 110(5), 1096- 1101.
17. Zang, H., Sahlin, L., Masironi, B., Eriksson, E., & Lindén Hirschberg, A. (2007). Effects of testosterone treatment on endometrial proliferation in postmenopausal women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(6), 2169-2175.
18. Futterweit, W., & Deligdisch, L. (1986). Histopathological effects of exogenously administered testosterone in 19 female to male transsexuals. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 62(1), 16-21.
19. Hickok, L. R., Toomey, C., & Speroff, L. (1993). A comparison of esterified estrogens with and without methyltestosterone: effects on endometrial histology and serum lipoproteins in postmenopausal women. *Obstetrics and gynecology*, 82(6), 919-924.
20. Gelfand MM1, Ferenczy A, Bergeron C. (1989). Endometrial response to estrogenandrogen stimulation. *Prog Clin Biol Res*. 1989;320:29-40.
21. Braga, M., Bhasin, S., Jasuja, R., Pervin, S., & Singh, R. (2012). Testosterone inhibits transforming growth factor- β signaling during myogenic differentiation and proliferation of mouse satellite cells: potential role of follistatin in mediating testosterone action. *Molecular and cellular endocrinology*, 350(1), 39-52.
22. Marshall, L. M., Spiegelman, D., Barbieri, R. L., Goldman, M. B., Manson, J. E., Colditz, G. A., ... & Hunter, D. J. (1997). Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstetrics & Gynecology*, 90(6), 967-973.
23. Marsh, E. E., Ekpo, G. E., Cardozo, E. R., Brocks, M., Dune, T., & Cohen, L. S. (2013). Racial differences in fibroid prevalence and ultrasound findings in asymptomatic young women (18–30 years old): a pilot study. *Fertility and sterility*, 9 (7), 1951-1957.
24. Downes, E., Sikirica, V., Gilabert-Estelles, J., Bolge, S. C., Dodd, S. L., Maroulis, C., & Subramanian, D. (2010). The burden of uterine fibroids in five European countries. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 152(1), 96-102.
25. Cramer, S. F., & Patel, A. (1990). The frequency of uterine leiomyomas. *American journal of clinical pathology*, 94(4), 435-438.
26. Spinder, T., Spijkstra, J. J., Van Den Tweel, J. G., Burger, C. W., Van Kessel, H., Hompes, P. G. A., & Gooren, L. J. G. (1989). The effects of long term testosterone administration on pulsatile luteinizing hormone secretion and on ovarian histology in eugonadal female to male transsexual subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 69(1), 151-157.
27. De Leo, V., La Marca, A., Lanzetta, D., Cariello, P. L., D'antona, D., & Morgante, G. (1998). Effects of flutamide on pituitary and adrenal responsiveness to corticotrophin releasing factor (CRF). *Clinical endocrinology*, 49(1), 85-89.
28. Sherwood, E. R., Van Dongen, J. L., Wood, C. G., Liao, S., Kozlowski, J. M., & Lee, C. (1998). Epidermal growth factor receptor activation in androgen-independent but not androgen-stimulated growth of human prostatic carcinoma cells. *British journal of cancer*, 77(6), 855.
29. Takayama, K., Fukaya, T., Sasano, H., Funayama, Y., Suzuki, T., Takaya, R., ... & Yajima, A. (1996). Endocrinology: Iminunohistochemical study of steroidogenesis and cell proliferation in polycystic

- ovarian syndrome. *Human Reproduction*, 11(7), 1387- 1392.
30. Light, A. D., Obedin-Maliver, J., Sevelius, J. M., & Kerns, J. L. (2014). Transgender men who experienced pregnancy after female-to-male gender transitioning. *Obstetrics & Gynecology*, 124(6), 1120-1127.
31. Obedin-Maliver, J., & Makadon, H. J. (2016). Transgender men and pregnancy. *Obstetric medicine*, 9(1), 4-8.
-

Tabla 1. Datos demográficos y clínicos.

<i>Edad (años)</i>	29,31 (16 – 49)
<i>Menarquia (años)</i>	12,43 (9 – 16)
<i>Peso (Kg)</i>	70,6 (40 – 136)
<i>Talla (cm)</i>	164,23 (152 – 176)
<i>IMC</i>	26,18 (16,65 – 44,41)
<i>FRCV (n° pacientes y %)</i>	10 (16,9%)
- <i>Diabetes Mellitus</i>	2 (3,38%)
- <i>Dislipemia</i>	6 (10,1%)
- <i>Hipotiroidismo</i>	3 (5,08%)
- <i>Tabaquismo</i>	31 (52,54%)
<i>Androgenoterapia (meses)</i>	29,72 (7 – 96)

Tabla 2. Resultados anatomopatológicos de las piezas quirúrgicas

ÚTERO	
- Pólipos endometriales	6 (9,8%)
- Leiomiomas	8 (13,8%)
- Patrón endometrial atrófico	25 (42,6%)
- Patrón endometrial proliferativo	22 (37,7%)
- Tumor adenomatoide (benigno)	1 (1,63%)
CÉRVIX	
- Metaplasia	14 (23,7%)
- Quistes mucosas endocervicales	9 (14,7%)
- Sin hallazgos	36 (61%)
TROMPAS UTERINAS	
- Sin alteraciones	56 (95%)
- Quistes paratubáricos	3 (5%)
OVARIOS	
- Actividad folicular normal	53 (90%)
- Patrón SOP	4 (6,7%)
- Patrón fibroso	2 (3,3%)