

Morbilidad en pacientes transexuales con autotratamiento hormonal para cambio de sexo

Antonio Becerra Fernández^a Daniel Antonio de Luis Román^a Gonzalo Piédrola Maroto^a

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

Fundamento: La demanda para cambio de sexo en transexuales va en aumento, y los tratamientos son cada vez más numerosos. Estos pacientes encuentran múltiples problemas para ser atendidos en hospitales públicos españoles y recurren a la autoterapia hormonal, sin control médico, por lo que pueden sufrir diversos efectos adversos, objetivo que se plantea analizar en este trabajo.

Pacientes y métodos: Estudio transversal y descriptivo sobre la morbilidad de la autoterapia hormonal para cambio de sexo en 57 transexuales con una edad media (DE) de 30 (7) años.

Resultados: El tratamiento combinado con estrógenos y antiandrógenos en 31 transexuales varones a mujer se asoció a hiperprolactinemia en un 77,4% de los pacientes y a elevación de enzimas hepáticas hasta en un 12,9%. El tratamiento androgénico en 26 transexuales mujeres a varón se asoció a hiperprolactinemia en un 38,5% de los pacientes y a elevación de enzimas hepáticas hasta en un 19,2%. Las concentraciones séricas (X [DE]) de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos fueron mayores en transexuales mujeres a varón que en transexuales varones a mujer (197,3 [40,2] frente a 160,6 [38,0] mg/dl; $p = 0,033$; 131,4 [29,4] frente a 104,8 [26,4] mg/dl; $p = 0,049$, y 131,3 [62,7] frente a 67,4 [25,6]; $p = 0,001$, respectivamente). Los cocientes colesterol total/colesterol HDL y colesterol LDL/colesterol HDL fueron también mayores en transexuales mujeres a varón que en transexuales varones a mujer (4,94 [1,20] frente a 3,32 [0,71]; $p = 0,006$, y 3,20 [0,87] frente a 2,04 [0,63], $p = 0,003$, respectivamente).

Conclusiones: La alteración del riesgo cardiovascular, la presencia de hiperprolactinemia y las alteraciones de la función hepática deben tenerse en cuenta en los pacientes transexuales sometidos a tratamiento hormonal.

Palabras clave: Transexual. Cambio de sexo. Tratamiento hormonal. Efectos adversos. Hiper prolactinemia. Riesgo cardiovascular.

En las últimas décadas, la demanda para el cambio de sexo en pacientes transexuales ha aumentado enormemente¹. Este incremento ha sorprendido a muchos profesionales de la salud que no han querido o no han sabido abordar este problema prácticamente ausente todavía de los textos médicos, y considerado más bien un hecho marginal de aberración sexual. Esta actitud, no sólo de los profesionales sanitarios sino también de la sociedad en general, ha hecho que los transexuales tropiecen con multitud de problemas para

ser tratados en los hospitales públicos españoles y busquen refugio y soluciones precisamente en la marginalidad. Los transexuales buscan adaptar su cuerpo al sexo biológico opuesto al que se sienten pertenecer. El tratamiento hormonal desempeña un papel importante en este proceso². De forma ideal, el tratamiento hormonal debe suprimir los caracteres sexuales secundarios del sexo original e inducir los del sexo opuesto lo más completa y rápidamente posible. Por ello, hay una inclinación a maximizar la dosis hormonal y usar muy diversas pautas de tratamiento aprendidas de la experiencia de otros transexuales. Así, la autoterapia con esteroides sexuales incrementa el riesgo de efectos adversos³. Estos efectos han sido ampliamente publicados en tratamientos con esteroides sexuales para afecciones más convencionales, como contraceptivos orales en mujeres de edad fértil^{4,5}, sustitución estrogénica en mujeres posmenopáusicas⁶, tratamiento estrogénico del carcinoma de próstata⁷ o sustitución androgénica en varones⁸; sin embargo, en transexuales las publicaciones sobre efectos adversos del tratamiento hormonal para el cambio de sexo han sido escasas.

El objetivo de nuestro trabajo fue analizar los efectos adversos de la autoterapia con esteroides sexuales para el cambio de sexo en una población de transexuales.

Pacientes y métodos

Pacientes

Se revisaron las historias clínicas de pacientes transexuales atendidos en nuestra consulta entre diciembre de 1993 y diciembre de 1997. El diagnóstico de transexualismo se hizo en base a los Standards of Care of the Harry Benjamin Gender Dysphoria Association⁹. Del total de 148 pacientes transexuales, 57 fueron incluidos en este estudio. Los motivos de exclusión fueron los siguientes: sin tratamiento hormonal previo y/o tratados con antidepresivos (n = 62), sólo con tratamiento antiandrógeno (n = 21), tratamiento previo durante menos de 6 meses (n = 5) y datos incompletos (n = 3). La población incluida en este estudio presentó una edad (media [DE]) de 30,2 (7,4) años, entre 18 y 44 años, y comprendía 31 transexuales varones a mujer (V-a-M) y 26 transexuales mujeres a varón (M-a-V).

Autoterapia hormonal

Todos los pacientes se habían sometido a autoterapia hormonal a distintas dosis y pautas al menos 6 meses y un máximo de 10 años. El tratamiento de transexuales V-a-M consistió en estrógenos en forma de enantato de estradiol a dosis de 100 a 200 mg/mes i.m. (n = 27) (la dosis parenteral recomendada en mujeres menopáusicas es 20 a 100 mg/mes). Este compuesto suele llevar asociado en la misma preparación 150 mg de un progestágeno (algestona) por cada 10 mg de estrógenos. Además, el tratamiento se completa con 200 a 400 mg de un antiandrógeno como el acetato de ciproterona (la dosis máxima diaria recomendada para el tratamiento de mujeres hiperandrogénicas es de 100 mg administrados de forma secuencial). Algunos estaban tratados con parches a distintas pautas y dosis de preparados con estradiol (n = 4). En cuanto a los transexuales M-a-V, el tratamiento era más uniforme; éste consistía básicamente en ésteres de

testosterona de larga acción, de 250 mg i.m. cada 1-2 semanas (n = 21). Algunos utilizaban la vía oral en forma de undecanoato de testosterona, 120 a 160 mg/día (n = 5).

Protocolo de estudio

Los pacientes fueron estudiados en la primera consulta. Después de una anamnesis cuidadosa a la búsqueda de factores de riesgo claros de hepatopatía o procesos tromboembólicos, realizamos una exploración clínica específica buscando datos de ambos procesos. Sólo cuando existía algún dato sospechoso de la anamnesis o de la exploración realizamos ecografía. Medimos el peso corporal, la talla y el índice de masa corporal (IMC = peso corporal en kg/talla² en m²), y determinamos en suero glucosa, urea, creatinina, colesterol total (CT), triglicéridos (TG), colesterol HDL (cHDL), colesterol LDL (cLDL), enzimas hepáticas y concentraciones séricas de prolactina (PRL), testosterona (T), -4-androstenediona (A), sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S), 17-β-estradiol (E₂), progesterona (PG), 17OH-progesterona (17OH-PG) y TSH.

Métodos de laboratorio

Todas las determinaciones bioquímicas, excepto las hormonales, fueron realizadas automáticamente en un autoanalizador BM/Hitachi 717, mediante técnicas enzimáticas a punto final. La concentración en suero de glucosa, CT y TG se determinó mediante un método enzimático colorimétrico. Se consideraron diabéticos los pacientes con concentraciones iguales o superiores a 126 mg/dl¹⁰, y dislipémicos, aquellos con CT o TG superior a 200 mg/dl. La separación de las partículas HDL del CT se hizo por precipitación con polietilenglicol. Se consideraron dislipémicos los pacientes con valores inferiores a 35 mg/dl. La determinación de cLDL se calculó usando la fórmula de Friedewald et al¹¹, en la que $cLDL = CT - ([TG/5] + cHDL)$. Se consideraron dislipémicos los pacientes con valores de cLDL superiores a 150 mg/dl. Los cocientes CT/cHDL y cLDL/cHDL¹² se calcularon a partir de los parámetros lipídicos y lipoproteicos obtenidos, considerando en riesgo cardiovascular a los pacientes con valores superiores a 4 y a 3, respectivamente. La urea se determinó por el test UV cinético, considerando como rango de normalidad 10-50 mg/dl, y la creatinina, por el método de Jaffé, cinético, sin desproteinización, y con valores de normalidad de hasta 1,2 mg/dl. La GOT se determinó mediante el test UV aspartato-aminotransferasa, considerando valores de normalidad hasta 35 U/l; la GPT con el test UV alanina-aminotransferasa, y valores normales hasta 35 U/l, y la GGT mediante el test L- * -glutamyl transferasa, y como valores normales hasta 30 U/l. En los pacientes con valores elevados de cualquiera de las transaminasas se realizó análisis serológico de hepatitis B mediante ELISA (Abbott Laboratories, Chicago, Illinois, EE.UU.) y ARN de hepatitis C mediante PCR.

Las determinaciones hormonales se realizaron en ayunas en todos los pacientes, entre las 08.00 y las 09.00 h. La TSH se determinó por IRMA (Auto Delfia, Wallac, Gaithersburg, MD), y para el resto se utilizó un inmunoanálisis automático (IMMULITE, desarrollado por Diagnostic Products Corp, Los Ángeles, California, EE.UU.). Para las PRL se realizaron dos determinaciones, tras permanecer el paciente en reposo sentado al menos 30 min, donde se hicieron las extracciones sanguíneas en los tiempos 15 y 0 min, tomándose como valor el tiempo 0; con un límite de normalidad inferior a 20 mU/l, y unos coeficientes de variación inter e intraanálisis del 6,6 y del 10,5%, respectivamente. En los pacientes con valores de PRL superiores a 100 mU/l se realizó una RNM hipófisis con un aparato de superconductividad (Siemens, Alemania).

Análisis estadístico

Se realizó un análisis de tipo descriptivo de ambos grupos estudiando cada una de las variables, expresándolas como media (DE). Estudiamos las diferencias entre ambos grupos mediante análisis de la variancia bilateral. Un estudio de prevalencia de anormalidades de las distintas variables fue realizado para transformar las variables cuantitativas en cualitativas y poder comparar ambos grupos mediante el test de la χ^2 . Como nivel de significación consideramos válido una $p < 0,05$.

Resultados

En la tabla 1 se exponen los valores medios de los distintos parámetros de laboratorio. Se observa que los transexuales M-a-V presentan concentraciones de GOT significativamente mayores que los transexuales V-a-M. Lo mismo ocurre en cuanto a los valores de CT, TG, cLDL y cocientes CT/cHDL y cLDL/cHDL.

En la tabla 2 se recogen las prevalencias de alteraciones de las mismas variables, observándose que en general éstas son más comunes en transexuales M-a-V, excepto en las de creatinina (más frecuentes en transexuales V-a-M). La comparación de estas prevalencias entre ambos grupos alcanzan nivel de significación estadística en el IMC, enzimas hepáticas (GOT y GPT), CT, cLDL y cociente CT/cHDL.

En la tabla 3 se exponen los valores medios basales hormonales; se observan valores significativamente mayores de PRL en los transexuales V-a-M que en los transexuales M-a-V. Por contra, los valores de T y A eran mayores en transexuales M-a-V que en transexuales V-a-M. No hubo diferencias significativas en el resto de las hormonas estudiadas.

En la tabla 4 se recogen las prevalencias de las distintas alteraciones hormonales. En cuanto a las hormonas hipofisarias, las alteraciones de FSH, LH y PRL fueron significativamente más prevalentes en transexuales V-a-M. Por contra, las alteraciones de T, A y PG fueron significativamente más frecuentes en transexuales M-a-V, sin diferencias significativas en las del resto de las hormonas.

Discusión

La baja incidencia de acontecimientos cardiovasculares en mujeres premenopáusicas y el rápido incremento tras la menopausia hace sospechar sobre el papel protector de los estrógenos en la enfermedad cardiovascular. Los beneficios de los estrógenos se deben a la mejora del perfil lipoproteico, a la prevención de la oxidación de las partículas cLDL y a la acción directa sobre el endotelio vascular que inhibe la adhesión celular y promueve la vasodilatación¹³. El tratamiento estrogénico en mujeres menopáusicas ha demostrado reducir el riesgo de infarto de miocardio un 35%. Así, el tratamiento con estrógenos en transexuales V-a-M los coloca en la categoría de riesgo de las mujeres premenopáusicas y, por contra, la terapia androgénica en transexuales M-a-V los sitúa en la categoría de riesgo del varón³. Nuestro estudio confirma este hecho. En los transexuales M-a-V, tanto los valores de CT, TG y cLDL como el riesgo cardiovascular medido por los cocientes CT/cHDL y cLDL/cHDL fueron significativamente mayores que en transexuales V-a-M. También las prevalencias de hipercolesterolemia y de cLDL elevados y con cociente CT/cHDL elevado fueron significativamente mayores en los primeros. Moffatt et al¹⁴ demuestran que en mujeres levantadoras de pesos el uso de andrógenos produce un descenso de los valores de cHDL en comparación con las que no los utilizan, y con cocientes CT/cHDL menos favorables. Sin embargo, recientemente se ha señalado el efecto

favorable del tratamiento con andrógenos al reducir la acumulación de grasa visceral, factor de riesgo central del síndrome X, y mejorar la sensibilidad a la insulina¹⁵. En tres de nuestros pacientes M-a-V tratados con andrógenos encontramos concentraciones de glucemia basal iguales o superiores a 126 mg/dl, valores diagnósticos de diabetes mellitus¹⁰. No creemos que este efecto pueda relacionarse con dicho tratamiento, sino más bien con una sensibilidad insulínica ya previamente alterada por la obesidad asociada (fueron los únicos pacientes con un IMC superior a 29). Además, se sugiere que la aromatización de testosterona a estradiol podría evitar los efectos desfavorables de los andrógenos sobre los factores de riesgo cardiovascular¹⁶. En nuestro estudio, aunque las alteraciones del perfil lipídico en transexuales no puedan ser comparadas y ajustadas para la edad con un grupo control parecen suficientes para sugerir que el tratamiento con andrógenos eleva el riesgo cardiovascular. No podemos asegurar con nuestros resultados si el tratamiento estrogénico produjo un descenso de este riesgo en los pacientes transexuales V-a-M.

La conexión entre valores sanguíneos hormonales y lipídicos es compleja. Estudios epidemiológicos¹⁷ sugieren que cambios en los valores sanguíneos de lípidos, similares a los ocurridos durante el tratamiento estrogénico, reducen el riesgo cardiovascular. Pero los estrógenos no previenen episodios recurrentes de enfermedad coronaria en varones hiperlipémicos con infarto de miocardio previo. Además, en pacientes con cáncer de próstata, el tratamiento con estrógenos se ha asociado a un incremento en la incidencia de acontecimientos cardiovasculares y mortalidad⁷. El efecto de los andrógenos sobre los lípidos sanguíneos (incremento de CT y descenso de cHDL) ha sido encontrado en mujeres tratadas con testosterona (100 a 800 mg/mes i.m.) por transexualismo¹⁸. Este estudio demuestra un incremento de los valores de CT a dosis baja (100 a 300 mg/mes) y alta (800 mg/mes), pero no a dosis media (400 mg). Esta última dosis es comparable a la usada por los pacientes de nuestro estudio, en quienes sí encontramos mayores valores de CT y mayor prevalencia de hipercolesterolemia que en transexuales V-a-M tratados con estrógenos, pero sin diferencias entre ambos grupos en cuanto a valores de cHDL o en prevalencias de cHDL disminuida.

Las alteraciones de las enzimas hepáticas encontradas en nuestro estudio no pueden ser atribuidas a hepatitis viral puesto que ninguno de los pacientes incluidos presentó serología positiva, aunque no podemos descartar su origen tóxico (alcohol), al no ser criterio de exclusión. Las anormalidades transitorias de las enzimas hepáticas sin producir lesión hepática han sido descritas en estudios sobre varones tratados con estrógenos por transexualismo¹⁷ o en pacientes con cáncer de próstata tratados con estrógenos⁷. Se han publicado tres casos de carcinoma hepatocelular en pacientes tratados con acetato de ciproterona¹⁷. Por otra parte, altas dosis de este producto (150-300 mg/día) se han relacionado con hepatotoxicidad durante los 3-6 meses del inicio del tratamiento en algunos pacientes con cáncer de próstata⁷. En nuestros pacientes no se encontró ningún signo de tumor hepático, pero el uso de este fármaco podría ser la causa de la elevación de las enzimas hepáticas en 4 sujetos de nuestra población V-a-M.

El tratamiento estrogénico en varones también se ha asociado con un incremento en la incidencia de complicaciones tromboembólicas³. No hemos objetivado, mediante anamnesis y exploración clínica detallada y ecografía, esta complicación en ninguno de nuestros pacientes.

La exposición a estrógenos endógenos (gestación) o exógenos (contraceptivos orales) se asocia a un

incremento en la síntesis, almacén y secreción de prolactina, y a proliferación de células lactotrofas pituitarias¹⁹, pudiendo producir adenomas (al menos en animales de experimentación). El mecanismo de acción continúa siendo controvertido, aunque cualquier medicación con propiedades antagonistas dopaminérgicas puede disminuir la inhibición de la secreción de PRL, dando lugar a hiperprolactinemia²⁰. En ratas, los prolactinomas pueden ser inducidos por altas dosis de estrógenos¹⁹. En humanos, la inducción de un prolactinoma por el uso de estrógenos no se ha establecido con claridad, aunque se sugiere que algunas mujeres son más sensibles a los efectos lactogénicos de los estrógenos exógenos²¹, y lo mismo podría aplicarse a los varones²². La administración de estrógenos en transexuales V-a-M da lugar a grados variables de hiperprolactinemia, que puede asociarse con agrandamiento pituitario²³, aunque sólo se han descrito 2 casos, uno con valores de 6,2 U/l (valores normales, 0,05-0,30 U/l)²⁴ y otro con 114 μ g/l (valores normales inferiores a 20 μ g/l)²⁵. La magnitud del incremento de los valores de PRL se ha asociado con la dosis de estrógenos²³, y todos los pacientes de nuestro estudio utilizaron altas dosis de estrógenos. En los únicos 4 casos (todos V-a-M, tratados con estrógenos) que superaron los valores de 100 mU/l realizamos una RNM hipofisaria, que fue negativa, pero un factor de confusión en nuestros pacientes es el uso concomitante de acetato de ciproterona, que también incrementa la secreción de PRL²⁶, aunque en menor grado.

El grupo de transexuales V-a-M de nuestro estudio no sólo presentó concentraciones de PRL significativamente más elevadas que las de transexuales M-a-V sino también el doble de prevalencia de hiperprolactinemia, lo que sugiere el mayor efecto del tratamiento estrogénico (y/o acetato de ciproterona) que del androgénico, y por mecanismos diferentes. Estos datos concuerdan con los referidos en la bibliografía^{19,20} y también con el supuesto papel de los estrógenos como inductores de hiperprolactinemia.

No hemos encontrado referencias acerca de la asociación del tratamiento androgénico con hiperprolactinemia. De los 10 pacientes M-a-V tratados con andrógenos que presentaban hiperprolactinemia, sólo en cinco encontramos valores elevados de E_2 , y en tres de estos últimos, además, elevación de T. Los 16 pacientes M-a-V restantes con valores de PRL normal también tuvieron valores normales de E_2 y de T. Algunos autores han señalado que la magnitud del incremento de los valores de PRL podría asociarse a la dosis de estrógenos²³ y otros han atribuido esta diferencia a la distinta sensibilidad a los efectos lactogénicos de los estrógenos^{21,22}. Estos hallazgos sugieren que el origen de la hiperprolactinemia en estos pacientes parece estar relacionado, al menos en parte, con la conversión mediante aromatización periférica de los andrógenos a estrógenos, pero podrían asociarse otros mecanismos.

A pesar de las limitaciones de nuestro trabajo, al ser un estudio descriptivo, podemos comprobar cómo en los pacientes transexuales el tratamiento hormonal produce una inversión del riesgo cardiovascular innato a nuestro sexo biológico, así como la presencia de una hiperprolactinemia farmacológica y alteraciones de la función hepática. Por ello, debemos tener en cuenta este tipo de situaciones en nuestra práctica clínica. La inclusión en la sanidad pública del tratamiento para cambio de sexo en transexuales evitaría la automedicación y reduciría la morbilidad asociada.

Referencias Bibliográficas:

1. Eklund PLE, Gooren LJJ, Bezemer PD Prevalence of transsexualism in the Netherlands. *Br J Psychiatry* 1988; 152: 641-648 [[Medline](#)]
2. Hamburger C Endocrine treatment of male and female transsexualism. En: Green R, Money J, editores. *Transsexualism and Sex Reassignment*. Baltimore: John Hopkins University, 1969; 291-307
3. Van Kesteren PJM, Asscheman H, Megens JAJ, Gooren LJJ Mortality and morbidity in transsexual subjects treated with cross-sex hormones. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47: 337-342 [[Medline](#)]
4. Stadel BV Oral contraceptives and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1981; 305: 612-618 [[Medline](#)]
5. Royal College of General Practitioners Oral Contraception Study: Mortality among oral-contraceptive users *Lancet* 1977; 2: 727-731
6. Vischer U Estrogens and atherosclerosis: a direct protective effect on the vascular wall? *Eur J Endocrinol* 1997; 137: 343-344
7. Veterans Administration Co-operative Urological Research Group Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. *Surg Gynecol Obstet* 1967; 124: 1.011-1.017 [[Medline](#)]
8. Wilson JD, Griffin JE The use and mis-use of androgens. *Metabolism* 1980; 29: 1.278-1.295 [[Medline](#)]
9. Walker PA, Berger JC, Green R, Laub DR, Reynolds CL, Wollman L Standards of care. The hormonal and surgical sex reassignment of gender dysphoric persons. *Arch Sex Behav* 1985; 14: 79-90 [[Medline](#)]
10. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus *Diabetes Care* 1988; 21 (Supl 1): 5-16
11. Friedewald WT, Levy IR, Fredrickson DS Estimation of plasma low density lipoprotein cholesterol concentration without the use of preparative ultracentrifugation. *Clin Chem* 1972; 18: 499-509 [[Medline](#)]
12. Assmann G, Schulte H Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence to atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). *Am J Cardiol* 1992; 70: 733-737 [[Medline](#)]
13. Nathan L, Chaudhuri G Estrogens and atherosclerosis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1997; 37: 477-515 [[Medline](#)]
14. Moffatt R, Wallace M, Sady S Effects of anabolic steroids on lipoprotein profiles of female weight lifters. *Physician Sports Med* 1990; 18: 106-110

15. Mårin P, Krotkiewski M, Björntorp P Androgen treatment of middle-aged, obese men: Effects on metabolism, muscle and adipose tissues. *Eur J Int Med* 1992; 1: 329-336
16. Gooren LJG Testosteron: a good-hearted hormone? En: Abstract book of Satellite Symposium on testosterone replacement therapy of IV European Congress of Endocrinology, Sevilla, 1998; 13
17. Asscheman H, Gooren LJG, Eklund PLE Mortality and morbidity in transsexual patients with cross-gender hormone treatment. *Metabolism* 1989; 38: 869-873 [[Medline](#)]
18. Gooren LJG The endocrinology of transsexualism: a review and commentary. *Psychoneuroendocrinology* 1990; 15: 3-14 [[Medline](#)]
19. Pérez RL, Machiavelli GA, Romano MI, Burdman JA Prolactin release, oestrogens and proliferation of prolactin-secreting cells in the anterior pituitary gland of adult male rats. *J Endocrinol* 1986; 108: 399-403 [[Medline](#)]
20. Ben Jonathan N Dopamine: a prolactin-inhibiting hormone. *Endocrine Rev* 1985; 6: 564-589
21. Luciano AA, Sherman BM, Chapler FK, Hauser KS, Wallace RB Hyperprolactinemia and contraception: a prospective study. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 506-510 [[Medline](#)]
22. Gooren LJG, Harmsen-Louman W, Van Kessel H Follow-up of prolactin levels in long-term oestrogen-treated male-to-female transsexuals with regard to prolactinoma induction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985; 22: 201-207 [[Medline](#)]
23. Asscheman H, Gooren LJG, Assies J, Smits JPH, De Slegte R Prolactin levels and pituitary enlargement in hormone-treated male-to-female transsexuals. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988; 28: 583-588 [[Medline](#)]
24. Gooren LJG, Assies J, Asscheman H, De Slegte R, Van Kessel H Estrogen-induced prolactinoma in a man. *J Clin Endocrinol Metabol* 1988; 66: 444-446
25. Kovacs K, Stefaneau L, Ezzat S, Smyth HS Prolactin-producing pituitary adenoma in a male-to-female transsexual patient with protracted estrogen administration. A study morphologic study. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 562-565 [[Medline](#)]
26. Gooren L, Van der Veen EA, Van Kessel H Modulation of prolactin secretion by gonadal steroids in men. En: MacLeod RM, Scampagnini V, editores. *Central and peripheral regulation of prolactin function*. Nueva York: Raven Press, 1980; 373