

DIAGNOSTICUL SINDROMULUI OVARULUI POLICHISTIC. PARTICULARITĂȚI LA PACIENTELE ADOLESCENTE

Polycystic ovaries diagnosis. Particularities in teen patients

Șef Lucr. Dr. A. Ghemigian^{1,2}, Dr. I. Popescu¹, Dr. E. Petrova¹, Dr. N. Dumitrescu¹,
Dr. M. Olaru¹, Conf. Dr. D. Păun^{1,2}

¹Institutul Național de Endocrinologie „C.I. Parhon“, București

²Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

REZUMAT

Conform consensului de la Rotterdam din 2003 aflat în vigoare și la ora actuală, diagnosticul sindromului ovarelor polichistice (SOP) se pune în prezența a minimum 2 din următoarele 3 criterii: oligo/anovulație, hiperandrogenism clinic și/sau biochimic și ovare cu aspect micropolichistic, în condițiile excluderii altor cauze de hiperandrogenism (hiperplazie adrenală congenitală, sindrom Cushing, tumori virilizante).

AES (Androgen Excess Society) a efectuat recenzia datelor din literatura medicală și a studiilor existente și a publicat în Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism o declarație de poziție în legătură cu diagnosticul SOP, care aduce câteva precizări la consensul anterior:

1. Oligo/anovulația: Consecință a disfuncției ovulatorii, acestea sunt prezente la cca 75% dintre paciente. Restul de 25%, cu menstrre ritmice, au oligo/anovulație subclinică confirmată prin nivelul repetat scăzut al progesteronului în ziua 21 a ciclului menstrual.

2. Hiperandrogenismul biochimic evidențiat prin valoarea crescută a testosteronului liber se constată la 60-80% dintre pacientele cu SOP. Cu valoare diagnostică redusă, se pot doza DHEAS (crescut în 25% din cazuri) și androstendionul (crescut în 10% din cazuri).

Dintre semnele clinice de hiperandrogenism cel mai relevant este considerat hirsutismul (60% dintre paciente) care este evaluat prin scorul Ferriman-Gallwey modificat (mFG). El poate asocia acnee (15-25%) și alopecie androgenică (5%).

3. Aspectul micropolichistic al ovarelor se constată prin ecografie transvaginală la 75% dintre pacientele cu SOP, constând în: cel puțin un ovar cu volumul > 10 cm³ sau prezentând minimum 12 foliculi cu diametrul cuprins între 2-9 mm.

Anomaliile gonadotropilor, obezitatea și rezistența la insulină nu fac parte din definiția sindromului și nu sunt necesare pentru confirmarea diagnosticului.

Cuvinte cheie: hirsutism, hiperandrogenism, anovulație, micropolichistic

ABSTRACT

According to the 2003 Rotterdam consensus, diagnosis of polycystic ovarian syndrome (PCOS) is established in presence of at least two of the following three criteria: oligo/anovulation, clinical and/or biochemical hyperandrogenism and micropolycystic appearance of ovaries after exclusion of other causes of hyperandrogenism (congenital adrenal hyperplasia, Cushing's syndrome, virilizing tumors).

AES (Androgen Excess Society) conducted a review of existing studies, medical literature and published in the Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism a position statement in relation to the diagnosis of PCOS, which brings some clarifications to the previous consensus:

1. Oligo/Anovulation: Consequence of ovulatory dysfunction, they are present in about 75% of patients. The remaining 25% of patients which have rhythmic menses have subclinical oligo/anovulation confirmed by repeated low progesterone level on day 21 of the menstrual cycle.

2. Biochemical hyperandrogenism evidenced by the increased free testosterone level is found in 60-80% of patients with PCOS. Low diagnostic value have the dosing of DHEAS (up to 25% of cases) and androstenedione (up to 10% of cases). Of clinical signs of hyperandrogenism most relevant is considered hirsutism (60% of patients) assessed by modified Ferriman-Gallwey score (mFG). It can be associated with acne (15-25%) and androgenic alopecia (5%).

3. The micropolycystic appearance of the ovaries seen by transvaginal ultrasound in 75% of patients with PCOS, comprising: at least one ovarian volume > 10 cm³ or showing at least 12 follicles with a diameter between 2-9 mm. Gonadotropic abnormalities, obesity and insulin resistance syndrome are not part of the definition and are not necessary to confirm the diagnosis.

Keywords: hirsutism, hyperandrogenism, anovulation, micropolycystic

Autor corespondent:

Șef Lucr. Dr. A. Ghemigian, Institutul Național de Endocrinologie „C.I. Parhon“, Bdul Aviatorilor, nr. 34-36, sector 1, București
E-mail: adinaghemi@yahoo.com

SINDROMUL OVARELOR MICROPOLICHISTICE este una dintre cele mai frecvente afecțiuni endocrine ale femeilor, cu o prevalență cuprinsă între 6% (pe baza criteriilor de diagnostic NIH – National Institute of Health) (1) și 15% (atunci când sunt aplicate criteriile de la Rotterdam) (2). Etiologia sindromului este complexă și încă insuficient elucidată, existând în prezent mai multe teorii care încearcă să găsească o etiopatogenie comună pentru diferitele forme clinice ale acestei entități care se caracterizează printr-un complex de semne și simptome cu prezență și intensitate variabilă, în mod diferit grupate, făcând ca pacientele cu PCOS să fie un grup heterogen.

Expresia fenotipică este variabilă, dar include de obicei oligo-anovulație, hiperandrogenism clinic sau biochimic și ovare cu aspect micropolichistic. Se asociază cu risc crescut pentru: infertilitate, hemoragii uterine disfuncționale, carcinom endometrial, sindrom metabolic (obezitate, diabet zaharat tip II, dislipidemie, HTA), boală cardiovasculară (3).

Comparația de simptome descrisă de Goldzieher et al în 1963 este încă valabilă și în prezent (Fig. 1) (24), deși obezitatea are o prevalență mai mare în unele zone geografice cum ar fi SUA.

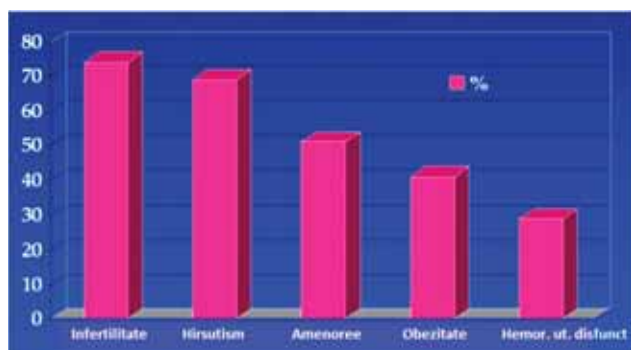


FIGURA 1. Prevalența componentelor și complicațiilor SOP

În plus, diagnosticul SOP presupune excluderea:

- altor cauze de hiperandrogenism cum ar fi hiperplazia adrenală congenitală, sindromul Cushing și tumorile virilizante;
- hirsutismului idiopatic, care afectează 5-7% femeii hirsute cu cicluri menstruale regulate și fără hiperandrogenemie;
- altor cauze de disfuncție ovulatorie cum ar fi hiperprolactinemia, disfuncțiile tiroidiene.

Ulterior, în 2010, la Amsterdam, consensul ESHRE/ ASRM pentru SOP a sistematizat cunoștințele actuale și a identificat lacunele (3):

- diagnosticul SOP la adolescente;
- markerii clinici ai hiperandrogenemiei;
- tulburările ciclului menstrual;
- contracepția;
- riscurile metabolice, cardiovasculare și neoplazice.

DISFUNCTIA OVULATORIE ȘI TULBURĂRILE CICLULUI MENSTRUAL

Deși oligo/amenoreea afectează cca 75% dintre femeile cu SOP (4), ovulația se poate produce spontan, fiind raportată în până la 32% din ciclurile menstruale ale femeilor SOP (5).

Pacientele cu SOP și menstruale ritmice au oligo/anovulație subclinică, necesitând confirmare prin obiectivarea nivelului repetat scăzut al progesteronului între zilele 20-24 ale ciclului menstrual (7).

Pacientele amenoreice au hiperandrogenism mai sever și un număr mai mare de foliculi antrali. Este de remarcat faptul că menstruațiile devin ritmice pe măsura înaintării în vârstă (6). Hiperinsulinismul, dislipidemia și hipertensiunea arterială se corelează mai degrabă cu obezitatea decât cu pattern-ul ciclului menstrual (6).

CRITERII DE DIAGNOSTIC

	Sindrom Stein-Leventhal	NIH 1990 (ambele)	Rotterdam 2003 (2 din 3)	Androgen Excess Society 2006 (hiperandrogenism + 1 dintre celelalte 2)
Hiperandrogenism	■	■	■	■
Oligo/amenoree	■	■	■	■
Ovare cu aspect micropolichistic	■	■	■	■

GRI DESCHIS = criteriul **NU** e necesar pentru diagnostic

NEGRU = criteriu **OBLIGATORIU**

GRI ÎNCHIS = criteriu **POSIBIL** dar **NU OBLIGATORIU**

FIGURA 2. Schemele de diagnostic recomandate de grupurile de experți

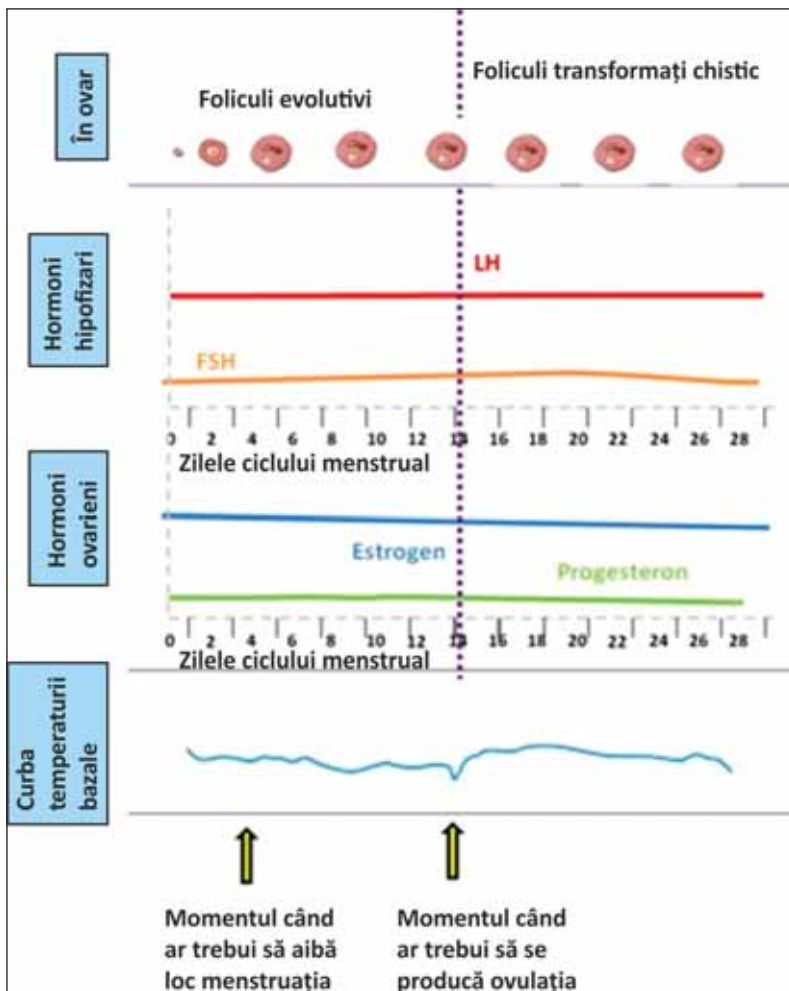


FIGURA 3. Disfuncția ovulatorie în SOP

HIPERANDROGENISMUL CLINIC ȘI/SAU BIOCHIMIC

Hirsutismul este cel mai bun marker **clinic** de hiperandrogenism, chiar atunci când se ține cont de particularitățile entice și factorii sistemici cum ar fi obezitatea. Afectează cca 70% dintre femeile cu SOP (3). Folosind scala Ferriman-Gallwey modificată, un rezultat de minim 3 poate fi considerat anormal; cu toate acestea, în majoritatea studiilor este folosit un cut-off de 6-8 (12).

Prin comparație, acneea și alopecia (izolate) nu se asociază la fel de frecvent cu hiperandrogenism (doar în 25%, respectiv 5% dintre cazuri) (13).

Hiperandrogenismul trebuie evaluat **biochimic** la toate femeile suspecte de SOP. Cea mai sensibilă investigație este dozarea testosteronului liber, care va fi crescut la 60-80% dintre paciente (8,9). Mai puțin relevantă este dozarea celorlalți androgeni a căror concentrație va fi crescută într-un procent mult mai mic de cazuri: DHEAS – 25%, androstendion – 10% (10).

Totuși, trebuie reținut că măsurarea nivelului seric de androgeni nu trebuie folosită ca unic criteriu pentru diagnosticul SOP, ci numai în combinație cu evaluarea clinică pe care nu trebuie să o înlocuiască (7), deoarece 20-40% dintre aceste paciente au androgeni în limite normale și în mod special testosteronul total – metodă cu rezultate variabile și cu acuratețe scăzută (11).

OVARELE MICROPOLICHISTICE

Se consideră sugestivă pentru diagnostic (14) prezența a cel puțin unui ovar cu volumul > 10 cm (3) / prezentând minimum 12 foliculi cu diametrul cuprins între 2-9 mm (3). Aspectul caracteristic este detectat prin ecografie transvaginală la 75% dintre paciente (15). Totuși, este recunoscută rata relativ mare de rezultate fals-pozitive (7).

În legătură cu diagnosticul SOP este important de menționat că o serie de anomalii prezente la un procent important dintre paciente cum ar fi: anomaliile gonadotropilor (LH crescut, raport LH/

FSH crescut), obezitatea, rezistența la insulină și hiperinsulinismul secundar nu reprezintă criterii de diagnostic (7).

OBEZITATEA

„Epidemia“ de obezitate a fost asociată cu creșterea prevalenței SOP, dar rolul etiologic efectiv al acesteia nu este demonstrat. Prevalența obezității la femeile cu SOP variază în funcție de țara de origine: 10% (Europa) până la 76% (SUA, Australia). Este caracteristică dispoziția centrală a excesului adipos, asociată cu o prevalență mai mare a tulburărilor de ciclu menstrual, o severitate mai mare a hiperandrogenismului și hirsutismului (16).

REZISTENȚA LA INSULINĂ. SINDROMUL METABOLIC

Prevalență și severitate maximă în cazul fenotipului clasic cu hiperandrogenism și anovulație cronică, independent de aspectul polichistic al ovarelor (17). La pacientele cu ciclu menstrual regulat, cu ovulație prezentă, tulburările metabolice sunt ușoare sau absente (3).

La pacientele cu SOP și obezitate incidența intoleranței la glucoză este de 30-40%, iar a diabetului zaharat de tip II de 10%.

Factorul de protecție cel mai important împotriva sindromului metabolic la femeile cu SOP este circumferința NORMALĂ a taliei.

Screeningul tulburărilor de glicoreglare la pacientele cu SOP se face prin TTGO (75 g glucoză; glicemie la 0-120') la pacientele cu BMI ≥ 30 kg/m² sau BMI normal care asociază factori de risc adiționali (acanthosis nigricans, istoric familial de

DZ2 sau DZ gestațional). Va fi repetat anual dacă se constată IGT sau la 2 ani dacă rezultatul este normal dar persistă factorii de risc. Deși hiperinsulinismul contribuie direct la disfuncția ovulatorie dozarea insulinemiei nu are utilitate practică (3).

DIAGNOSTICUL SOP LA ADOLESCENTE

Nu există un consens în legătură cu diagnosticul SOP la adolescente, deoarece unele caracteristici ale sindromului sunt prezente în mod fiziologic și tranzitor în adolescență.

În legătură cu **hiperandrogenismul clinic**: aceea este un fenomen frecvent întâlnit în adolescență, chiar în absența SOP, în legătură cu alopecia androgenică există puține date, iar hirsutismul progresiv în anii adolescenței rămâne cel mai important marker clinic. **Hiperandrogenemia** – relativ constant prezentă la adolescentele cu SOP, ar putea fi un element de diagnostic mai important decât aspectul clinic (18).

Anovulația cronică și tulburările de ciclu menstrual sunt, de asemenea, frecvent întâlnite la adolescente: ciclurile menstruale sunt anovulatorii în proporție de 85% în primul an și 59% în al treilea an după menarhă (19). 50% dintre adolescentele cu oligomenoree/amenoree secundară vor avea disfuncție ovulatorie permanentă, factorul predictiv cel mai important fiind indicele de masă corporală și nu hiperandrogenemia sau aspectul polichistic al ovarelor (20).

Aspectul micropolichistic al ovarelor poate exista la adolescente asimptomatice, de asemenea ovarele cu aspect multifolicular reprezintă un stadiu evolutiv normal în această perioadă (21). Volumul ovarian maxim se înregistrează la 1,5-3,8 ani după

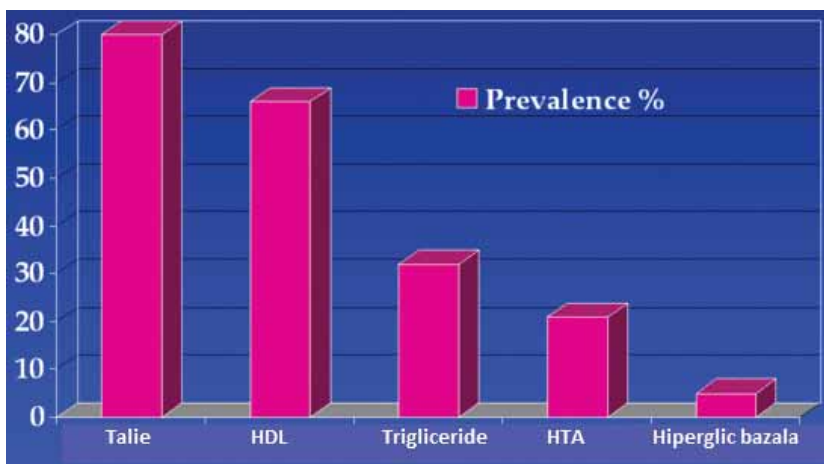


FIGURA 4. Prevalența componentelor sindromului metabolic la pacientele cu SOP (25)

Circumferința abdominală ≥ 88 cm; HDL < 50 mg/dl; TGL ≥ 150 mg/dl; TA $\geq 130/85$ mm Hg; glicemie bazală ≥ 110 mg/dl

menarhă (22). Este important de reținut și faptul că ecografia transabdominală are rezoluție mai mică în detectarea anomaliilor decât cea transvaginală.

SUGESTII PENTRU DIAGNOSTICUL SOP LA ADOLESCENTE

- Prezența tuturor celor 3 elemente din consensul de la Rotterdam (23)
- De preferat hiperandrogenemia elementelor clinice cu excepția hirsutismului progresiv
- Oligo/amenoree persistentă minimum 2 ani după menarhă sau amenoree primară la 16 ani
- Aspectul polichistic al ovarelor la ecografia transabdominală trebuie să se însoțească de creșterea volumului ovarian $> 10 \text{ cm}^3$

Dacă nu sunt întrunite criteriile de diagnostic, se impune monitorizare și reconsiderare dacă simptomele persistă. De asemenea, a fost propusă amânarea diagnosticului definitiv până la vârsta de 18 ani, dar, la fetele afectate, începerea precoce a tratamentului ar putea avea beneficii.

CONCLUZII

1. SOP este caracterizat în primul rând prin hiperandrogenism clinic (hirsutism)/biochimic (testosteron liber crescut).

2. Morfologia ovariană este importantă în stabilirea diagnosticului, aspectul normal ovarian nefiind un criteriu de excludere.
3. Disfuncția ovulatorie este caracteristică, dar ovulația este posibilă.
4. Ciclul menstrual regulat în prezența hirsutismului nu oferă garanție pentru o ovulație normală (obiectivare prin dozarea progesteronului seric ziua 20-24 a ciclului menstrual)
5. Ovarile polichistice se asociază cu disfuncția ovulatorie, dar în absența hiperandrogenismului clinic și/sau biochimic diagnosticul de SOP nu este cert.
6. Anomaliile gonadotropilor (LH/FSH \uparrow), obezitatea, rezistența la insulină, hiperinsulinismul nu fac parte din definiția sindromului, nu sunt necesare pentru confirmarea diagnosticului, dar complicațiile metabolice necesită evaluare.
7. Hiperandrogenismul se corelează pozitiv cu dereglările ciclului menstrual și disfuncția ovulatorie.
8. Obezitatea se corelează mai bine decât hiperandrogenismul cu complicațiile metabolice.

BIBLIOGRAFIE

1. Johnson T.R.B., Kaplan L.K., Ouyang P., Rizza R.A., National Institutes of Health – Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome, December 3-5, 2012
2. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19:41-7
3. Fauser C.J.M.B., Tarlatzis B.C., Rebar R.W., Legro R.S., Balen A.H., Lobo R., Carmina E., Chang J., Yildiz B.O., Laven J.S.E., Boivin J., Petraglia F., Wijeyeratne N., Norman R.J., Dunaif A., Franks S., Wild R.A., Dumesic D., Barnhart K. – Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group, *Fertility and Sterility*® Vol. 97, No. 1, January 2012; 0015-0282
4. Kumarpeli V., Seneviratne R.A., Wijeyeratne C.N., Yapa R.M., Dodampahala S.H. – A simple screening approach for assessing community prevalence and phenotype of polycystic ovary syndrome in a semi-urban population in Sri Lanka. *Am J Epidemiol* 2008; 168:321-8
5. Laven J.S., Imani B., Eijkemans M.J., Fauser B.C. – New approach to polycystic ovary syndrome and other forms of anovulatory infertility. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57:755-67
6. Elting M.W., Korsen T.J., Schoemaker J. – Obesity, rather than menstrual cycle pattern or follicle cohort size, determines hyperinsulinaemia, dyslipidaemia and hypertension in ageing women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55:767-76
7. Azziz R., Carmina E., Dewailly D., Diamanti-Kandarakis E., Escobar-Morreale H.F., Futterweit W., Janssen O.E., Legro R.S., Norman R.J., Taylor A.E., Witchel S.F. – Position Statement: Criteria for Defining Polycystic Ovary Syndrome as a Predominantly Hyperandrogenic Syndrome: An Androgen Excess Society Guideline, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1(11):4237-4245
8. Chang W.Y., Knochenhauer E.S., Bartolucci A.A., Azziz R. – Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertil Steril* 2005; 83:1717-1723
9. Hahn S., Tan S., Eisenbruch S., Quadbeck B., Herrmann B.L., Mann K., Janssen O.E. – Clinical and biochemical characterization of women with polycystic ovary syndrome in North Rhine-Westphalia. *Horm Metab Res* 2005; 37:438-444
10. Kumar A., Woods K.S., Bartolucci A.A., Azziz R. – Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol* 2005; (Oxf) 62:644-649
11. Van Uytvanghe K., Stock D., Kaufman J.M., Fiers T., De Leenheer A., Thienpont L.M. – Validation of 5 routine assays for serum free testosterone with a candidate reference measurement procedure based on ultrafiltration and isotope dilution-gas chromatography-mass spectrometry. *Clin Biochem* 2005; 38:253-261
12. DeUgarte C.M., Woods K.S., Bartolucci A.A., Azziz R. – Degree of facial and body terminal hair growth in unselected black and white women: toward a populational definition of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1345-1350
13. Azziz R., Sanchez L.A., Knochenhauer E.S., Moran C., Lazenby J., Stephens K.C., Taylor K., Boots L.R. – Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients.

- J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:453
14. **Jonard S., Robert Y., Cortet-Rudelli C., Pigny P., Decanter C., Dewailly D.** – Ultrasound examination of polycystic ovaries: is it worth counting the follicles? *Hum Reprod* 2003; 18:598-603
15. **Amer S.A., Li T.C., Bygrave C., Sprigg A., Saravelos H., Cooke I.D.** – An evaluation of the inter-observer and intra-observer variability of the ultrasound diagnosis of polycystic ovaries. *Hum Reprod* 2002; 17:1616-1622
16. **Elting MW, Kwee J, Korsen TJ, Rekers-Mombarg LT, Schoemaker J.** – Aging women with polycystic ovary syndrome who achieve regular menstrual cycles have a smaller follicle cohort than those who continue to have irregular cycles. *Fertil Steril* 2003; 79:1154-60
17. **Moran L., Teede H.** – Metabolic features of the reproductive phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2009; 15:477-88
18. **Jeffrey C.R., Coffler M.S.** – Polycystic ovary syndrome: early detection in the adolescent. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50:178-87
19. **Blank S.K., Helm K.D., McCartney C.R., Marshall J.C.** – Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1135:76-84
20. **Metcalf M.G., Skidmore D.S., Lowry G.F., Mackenzie J.A.** – Incidence of ovulation in the years after the menarche. *J Endocrinol* 1983; 97:213-9
21. **Venturoli S., Porcu E., Fabbri R., Paradisi R., Ruggeri S., Bolelli G., et al.** – Menstrual irregularities in adolescents: hormonal pattern and ovarian morphology. *Horm Res* 1986; 24:269-79
22. **Kelsey T.W., Dodwell S.K., Wilkinson A.K., Greve T., Andersen C.Y., Anderson R.A., Hamish W., Wallace B.** – Ovarian Volume throughout Life: A Validated Normative Model, PLOS ONE, September 2013, Volume 8, Issue 9
23. **Wiksten-Almstromer M., Hirschberg A.L., Hagenfeldt K.** – Prospective follow-up of menstrual disorders in adolescence and prognostic factors. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87:1162-8
24. **Goldzieher J.W., Axelrod L.R.** – Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1963; 14:631-653
25. **Legro R.S.** – Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome, Endotext