

Diagnosticul sindromului de ovare polichistice la adolescente

The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents

Anamaria
Cârstea,
Liviu Popovici,
Monica M.
Cîrstoiu

Secția de Obstetrică-
Ginecologie III
a Spitalului Universitar
de Urgență București

Correspondență:
Dr. Anamaria Cârstea
e-mail: anamaria.carstea@
yahoo.com

Abstract	Rezumat
Polycystic ovary syndrome (PCOS) is considered one of the most common endocrine disorders of women in full reproductive period. PCOS is characterized by oligo and / or anovulation, clinical signs and/or biochemical hyperandrogenism and polycystic ovaries, after exclusion of other causes of androgen excess. Other clinical criteria not included in the definition are: obesity, impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, altered lipid profile and association with cancers (endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma). In adolescent normal puberty characteristics often overlap over the signs and symptoms of PCOS described above and as to the present there is no precise definition of PCOS in adolescent girls, early diagnosis is delayed and thus are limited long-term consequences like infertility, type 2 diabetes, the risk of endometrial hyperplasia and endometrial cancer. This article presents the specificities of adolescent PCOS diagnosis. Keywords: polycystic ovary syndrome, diagnosis, adolescents	Sindromul de ovare polichistice (SOP) este considerat una dintre cele mai frecvente afecțiuni endocrinologice ale femeii în plină perioadă reproductivă. SOP este caracterizat de oligo- și/sau anovulație, semne clinice și/sau biochimice de hiperandrogenism și ovare polichistice, după excluderea altor cauze de exces androgenic. Alte criterii clinice neincluse în definiție sunt reprezentate de: obezitate, toleranță alterată la glucoză, diabet zaharat tip 2, profil lipidic alterat și asocierea cancerelor (hiperplazie endometrială și carcinom endometrial). În cazul adolescentelor, caracteristicile pubertății normale se suprapun deseori peste semnele și simptomele SOP descrise mai sus și cum până în prezent nu există o definiție exactă a SOP în cadrul adolescentelor, diagnosticul precoce este întârziat și astfel nu sunt limitate consecințele pe termen lung ca infertilitatea, diabetul zaharat tip 2, hiperplazia endometrială și riscul de carcinom endometrial. Acest articol prezintă particularitățile de diagnostic ale SOP la adolescente. Cuvinte-cheie: sindrom de ovare polichistice, diagnostic, adolescente

Introducere

Sindromul de ovare polichistice (SOP) este considerat una dintre cele mai frecvente afecțiuni endocrinologice ale femeii în plină perioadă reproductivă. Prevalența SOP este raportată între 4% și 12%, cu o ușoară variație interracială⁽¹⁾. Sindromul a fost prima dată descris în 1935 de către Stein și Leventhal, sub forma a 7 cazuri clinice de femei care prezentau amenoree, infertilitate, obezitate, hirsutism și ovare polichistice⁽²⁾. De la descrierea inițială din 1935, definiția SOP a suferit diferite modificări, astfel, în 1990, la National Institutes of Health (NIH), criteriile majore sunt reprezentate de anovulația cronică cu semne clinice și/sau biochimice ale hiperandrogenismului, cu excluderea altor boli cu exces androgenic (disfuncție tiroidiană sau suprarenală). În 2003, la întâlnirea dintre European Society of Human Reproduction and Embryology și American Society for Reproductive Medicine (ESHRE/ASRM) de la Rotterdam, s-a propus ca diagnosticul să cuprindă două din următoarele trei criterii: oligo- și/sau anovulație, semne clinice și/sau biochimice de hiperandrogenism și ovare polichistice, aceste criterii fiind considerate după excluderea altor cauze de exces androgenic. Recent, în 2009, Androgen Excess și PCOS Society au publicat un raport

în care se susține caracterul hiperandrogenic al bolii și propune revizuirea termenului de hiperandrogenism (hirsutism și/sau hiperandrogenemie) și de disfuncție ovariană (oligo-anovulație și/sau ovare polichistice), cu excluderea altor cauze de exces androgenic. Alte criterii clinice neincluse în definiție sunt reprezentate de: obezitate, toleranța alterată la glucoză, diabet zaharat tip 2, profil lipidic alterat și asocierea cancerelor (hiperplazie endometrială și carcinom endometrială).

Nici unul din grupurile de mai sus nu a propus un criteriu diferit pentru diagnosticul SOP la adolescente. În cazul adolescentelor, caracteristicile pubertății normale se suprapun deseori peste semnele și simptomele SOP descrise mai sus și astfel limitează diagnosticul precoce al SOP. Datorită acestui motiv, mai mulți autori au propus diverse criterii de diagnostic pentru adolescentele cu SOP. Sultan și Paris⁽³⁾ au recomandat ca adolescentele să întrunească patru din următoarele cinci criterii: oligo- sau amenoree la >de 2 ani de la menarha, hiperandrogenism clinic (hirsutism, acnee, seboree, alopecie și hiperhidroză), hiperandrogenism biochimic, rezistență crescută la insulină sau hiperinsulinemie și ovare polichistice. Carmina și colaboratorii⁽⁴⁾ au sugerat aplicarea criteriilor Rotterdam, cu condiția ca în cazul

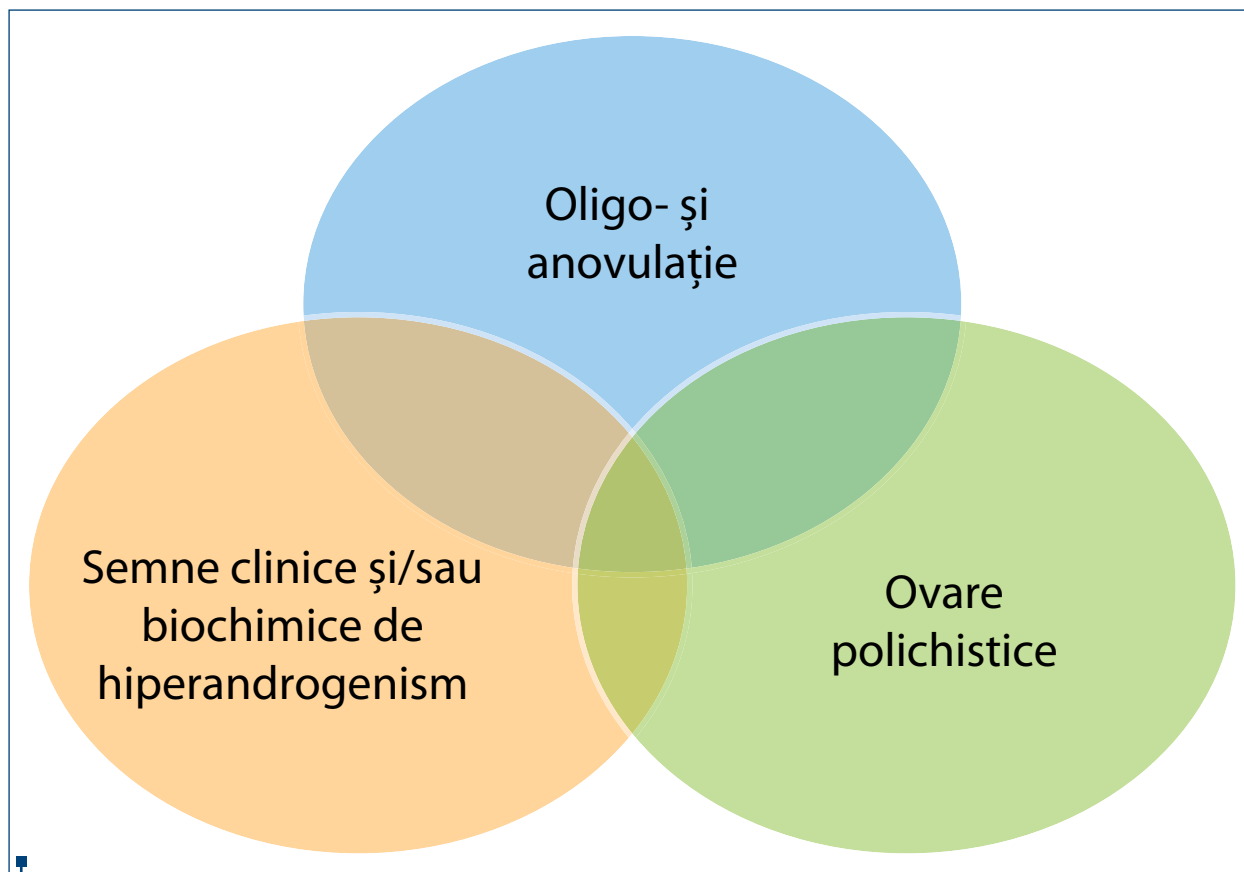


Figura 1. Criteriile de diagnostic al sindromului de ovare micropolichistice la adolescente (trebuie întrunite toate cele trei criterii)

adolescentelor să fie întrunite toate cele trei criterii (figura 1). Diagnosticul și tratamentul precoce al SOP vor limita consecințele pe termen lung care, pe lângă infertilitate, include diabet zaharat tip 2, hiperplazia endometrială și risc de carcinom endometrial.

Modificările hormonale la pubertate și fiziopatologia SOP

Pubertatea este inițiată cu maturizarea axului hipotalamo-hipofizo-ovarian și secreția hormonului de eliberare a gonadotrofinei-(GnRH), a cărui activitate este suprimată în timpul copilăriei. Diferite frecvențe ale impulsurilor de GnRH determină hipofiza să producă hormonul luteinizant (LH) și hormon foliculostimulant (FSH), care stimulează celulele tecale și granuloase ovariene. Celulele tecale produc androstendion, pe care celulele granuloase din jur, prin aromatază, îl transformă în estradiol. Rezultatele schimbărilor estrogenice din timpul pubertății includ dezvoltarea sânilor, creșterea oaselor și depunerea de grăsime. În această perioadă, glanda suprarenală secretă, de asemenea, cantități crescute de androgeni, cum ar fi dehidroepiandrosteron (DHEA) și DHEA sulfat (DHEAS), care sunt responsabile pentru dezvoltarea părului pubian și axilar, precum și a acneei. Creșterea ulterioară a androgenilor ovarieni facilitează, de asemenea, dezvoltarea de creștere a pă-

rului sexual. Cu toate că etiologia exactă a SOP nu este clară, hiperandrogenismul se presupune a fi un defect de bază. Nivelurile crescute de androgeni, în primul rând produse de ovare (cu o contribuție mai mică de la nivelul glandelor suprarenale și al țesutului adipos periferic), interferează cu sensibilitate hipotalamusul la feedback-ul negativ de la ovar, crescând astfel frecvența pulsațiilor GnRH⁽⁵⁾. Aceste pulsații persistente determină secreția crescută de LH⁽⁶⁾ care, la rândul său, stimulează celulele tecale ovariene cu producerea unei cantități și mai crescute de androgeni. Scăderea relativă a secreției de FSH duce la o mai mică aromatizare a androgenilor în estradiol și la afectarea dezvoltării foliculare, ce rezultă în perioadele prelungite de oligomenoree, care sunt caracteristice acestui sindrom.

Ca și caracteristici centrale ale SOP, anumite modificări metabolice care sunt asociate cu acest sindrom sunt, de asemenea, fiziologic în timpul pubertății. Hiperinsulinemia este frecventă în rândul adolescenților sănătoși; sensibilitatea la insulină scade cu aproximativ 50% și există o creștere compensatorie a secreției de insulină, care se întoarce la nivelurile prepubertare la maturitate^(7,8). Cu toate acestea, atât rezistența la insulină, cât și hiperinsulinemia sunt mai severe la adolescentele cu SOP, comparativ cu populația adolescentă generală⁽⁹⁾. Insulina stimulează sinteza

de androgeni în celulele tecale ovariene⁽¹⁰⁾ și inhibă producția hepatică de globulină care leagă hormonii sexuali (sex hormone binding globulin)⁽¹¹⁾. Împreună, aceste efecte determină creșterea nivelului circulant de androgeni liberi, perpetuând astfel fiziopatologia care stă la baza acestui sindrom. În plus, rezistența la insulină promovează eliberarea de acizi grași neesterificați din ficat și din țesutul adipos, din cauza scăderii activității lipoprotein-lipazei, ceea ce contribuie la dislipidemia asociată sindromului.

Diagnosticul de SOP la adolescente

În prezent, adolescentele sunt diagnosticate cu SOP pe aceleași criterii descrise anterior pentru adulți.

Menstruațiile neregulate sunt o caracteristică frecventă a SOP și apar la mai mult de 75% din populația adultă cu SOP⁽¹²⁾ și este, de cele mai multe ori, cea mai timpurie manifestare clinică la adolescente⁽¹³⁾. Acestea sunt definite ca menstruații care apar la intervale mai mari de 6 până la 8 săptămâni, în absența disfuncțiilor tiroidiene, suprarenale sau hipofizare. Acest model de menstruație poate fi greu de deosebit de anovulația asociată cu pubertatea, deoarece axul hipotalamo-hipofizo-ovarian se maturizează progresiv, pe o perioadă de mai mulți ani după menarhă. Deși cicluri menstruale neregulate nu pot fi singurul criteriu pentru acest sindrom, ele reprezintă un semn important, care ar trebui să fie urmărit în diagnosticul acestui sindrom la adolescente. Când oligomenoreea este persistentă sau este prezentă în legătură cu simptome de exces de androgeni, se recomandă o evaluare suplimentară pentru SOP.

Excesul de androgeni joacă un rol important în fiziopatologia SOP. Majoritatea (>80%) din adulții cu SOP au hiperandrogenemie⁽¹²⁾. În adolescență, semne clinice de hiperandrogenism, cum ar fi acneea severă sau hirsutismul, pot cere o evaluare pentru SOP. Dar, deși acneea poate reprezenta un simptom de hiperandrogenism subiacent⁽¹⁴⁾, este prea frecventă în rândul adolescenților pentru a fi utilizată ca singur criteriu de hiperandrogenism clinic. Peste 90% dintre femeile în vârstă de 18 de ani au o formă de acnee, iar 23% au acnee care necesită farmacoterapie; această prevalență scade la maturitate⁽¹⁵⁾. Prezența acneei severe în rândul adolescentelor a fost demonstrată ca fiind corelată cu nivelul de DHEAS și, în mai mică măsură, cu nivelul de testosteron total și liber⁽¹⁶⁾. Hirsutismul poate fi un marker mai fiabil de hiperandrogenism la adolescente, și apare la aproximativ 60% din femeile adulte cu SOP. Având în vedere fiabilitatea scăzută a acestor simptome clinice de hiperandrogenism, nivelurile serice crescute de androgeni oferă cea mai bună măsură a excesului de androgeni în adolescență. Deși există o creștere fiziologică a nivelurilor de androgeni în timpul pubertății normale, hiperandrogenemia biochimică rămâne o caracteristică definitorie a SOP. Nivelul crescut de testosteron liber este cel mai frecvent efect observat biochimic⁽¹⁷⁾.

Morfologia ovariană a fost introdusă ca unul dintre criteriile Rotterdam de diagnostic pentru SOP. Într-

adevăr, SOP și populațiile de control au o suprapunere semnificativă a morfologiei ovariene, iar o mare parte (estimările variază de la 10% la 48%) din adolescentele care nu au SOP pot avea ovare polichistice^(18,19,20). Van Hooff și colaboratorii⁽²¹⁾ au observat ovare polichistice la 9% din adolescentele cu cicluri menstruale regulate, la 28% cu cicluri neregulate (lungime medie a ciclului între 22 și 41 de zile), iar în 45% cu oligomenoree și a găsit o asociere cu nivelurile crescute de androgeni. Diagnosticul de ovare polichistice creează dificultăți suplimentare în rândul adolescentelor. În primul rând, aspectul ovarian și volumul pot varia în adolescență; s-a raportat că ovarele pot dezvolta o morfologie polichistică de-a lungul timpului, și ovarele mărite în volum, cu aspect polichistic, pot deveni ulterior normale⁽²²⁾, în al doilea rând, ecografia transabdominală este preferată abordării transvaginale la adolescente, dar această abordare poate fi limitată din punct de vedere tehnic la persoanele supraponderale și obeze. Aceste provocări în evaluarea cu ultrasunete face acest criteriu de diagnostic mult mai puțin util în adolescență. Studii recente au sugerat imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) ca o modalitate cu potențial mai precis pentru a evalua ovarele⁽²³⁾, dar în prezent ecografia transabdominală rămâne instrumentul de imagistică primar în această populație.

Riscul metabolic al adolescentele cu SOP

Odată ce diagnosticul de SOP a fost stabilit la o adolescentă, ea ar trebui să fie testată pentru tulburări metabolice. Deși nu fac parte din definiția SOP, disfuncțiile metabolice constituie un risc important, asociat cu acest sindrom, și se pot manifesta la o vârstă fragedă. *Acanthosis nigricans* (pigmentarea cutelor de piele de pe ceafă și axile) și obezitatea tronculară sunt echivalentul clinic pentru rezistența la insulină. O treime din adolescentele cu SOP întrunesc criteriile de sindrom metabolic, reprezentate prin mai mulți factori de risc, inclusiv obezitate, dislipidemie, hipertensiune arterială și intoleranță la glucoză, comparativ cu aproximativ 5% din adolescentele din populația generală^(24,25). Coviello și colaboratorii⁽²⁴⁾ au raportat o asociere între acest sindrom și sindromul metabolic independent de indicele de masă corporală (IMC); adolescenți obezi cu SOP au avut o prevalență mai mare a sindromului metabolic decât adolescenți obezi fără SOP. Prevalența crescută a sindromului metabolic la o vârstă așa de fragedă subliniază importanța screeningului periodic al acestei populații pentru a reduce riscul de diabet și/sau boala coronariană. Obezitatea abdominală este frecventă în SOP și este asociată cu disfuncții metabolice mai mari la adolescenții cu SOP⁽²⁶⁾.

Concluzii

Deși diagnosticul de SOP la adolescente poate fi dificil din cauza asocierii sale puternice cu sindromul metabolic, o evaluare completă este indicată. Hiperandrogenemia este de multe ori constatarea cea mai de încredere în acest grup de vârstă. Epidemia actuală de obezitate

încă din copilărie poate crește severitatea simptomelor de SOP și subliniază importanța diagnosticului precoce și precis. La pacientele cu hiperandrogenemie bine definită, trebuie efectuată o analiză metabolică. În plus, având în vedere datele conform cărora SOP ar

fi o boală genetică, este important să se verifice atât istoricul familial al SOP, cât și al bolilor metabolice. La adolescentele la care diagnosticul nu este clar, este de preferat să se urmărească simptomele și să se repete evaluarea în 6 până la 12 luni. ■

Bibliografie

1. Chang RJ. Polycystic ovarian syndrome and hyperandrogenic states. In: Strauss J, Barbieri R, eds. Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2004:597-632.
2. Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome and insulin-resistant hyperinsulinemia. J Am Acad Dermatol. 2001;45:S095.
3. Sultan C, Paris F. Clinical expression of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. Fertil Steril. 2006;86(suppl 1):S6.
4. Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. Am J Obstet Gynecol. 2010;203:201.e1-201.e5.
5. Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, et al. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. J Clin Endocrinol Metab. 1988;66:165-172.
6. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, et al. Longitudinal evaluation of the different gonadotropin pulsatile patterns in anovulatory cycles of young girls. J Clin Endocrinol Metab. 1992;74:836-841.
7. Caprio S, Plewe G, Diamond MP, et al. Increased insulin secretion in puberty: a compensatory response to reductions in insulin sensitivity. J Pediatr. 1989;114:963-967.
8. Hannon TS, Janosky J, Arslanian SA. Longitudinal study of physiologic insulin resistance and metabolic changes of puberty. Pediatr Res. 2006;60:759-763.
9. Lewy VD, Danadian K, Witchel SF, Arslanian S. Early metabolic abnormalities in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. J Pediatr. 2001;138:38-44.
10. Nestler JE, Jakubowicz DJ, de Vargas AF, et al. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83:2001-2005.
11. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1991;72:83-89.
12. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Androgen Excess Society. Position statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:4237-4245.
13. Avvad CK, Holewenger R, Silva VC, et al. Menstrual irregularity in the first postmenarchal years: an early clinical sign of polycystic ovary syndrome in adolescence. Gynecol Endocrinol. 2001;15:170-177.
14. Slayden SM, Moran C, Sams WM Jr, et al. Hyperandrogenemia in patients presenting with acne. Fertil Steril. 2001;75:889-892.
15. Cunliffe WJ, Gould DJ. Prevalence of facial acne vulgaris in late adolescence and in adults. Br Med J. 1979;1:1109-1110.
16. Lucky AW, Biro FM, Simbarti LA, et al. Predictors of severity of acne vulgaris in young adolescent girls: results of a five-year longitudinal study. J Pediatr. 1997;130:30-39.
17. Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. Fertil Steril. 2005;83:1717-1723.
18. Bridges NA, Cooke A, Healy MJ, et al. Standards for ovarian volume in childhood and puberty. Fertil Steril. 1993;60:456-460.
19. Mortensen M, Rosenfield RL, Littlejohn E. Functional significance of polycystic-size ovaries in healthy adolescents. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:3786-3790.
20. Blank SK, Helm KD, McCartney CR, Marshall JC. Polycystic ovary syndrome in adolescence. Ann N Y Acad Sci. 2008;1135:76-84.
21. van Hooff, Voorhorst FJ, Kaptein MB, et al. Polycystic ovaries in adolescents and the relationship with menstrual cycle patterns, luteinizing hormone, androgens, and insulin. Fertil Steril. 2000;74:49-58.
22. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, et al. Longitudinal change of sonographic ovarian aspects and endocrine parameters in irregular cycles of adolescence. Pediatr Res. 1995;38:974-980.
23. Yoo RY, Sirlin CB, Gottschalk M, Chang RJ. Ovarian imaging by magnetic resonance in obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome: a pilot study. Fertil Steril. 2005;84:985-995.
24. Coviello AD, Legro RS, Dunaif A. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:492-497.
25. Alemzadeh R, Kichler J, Calhoun M. Spectrum of metabolic dysfunction in relationship with hyperandrogenemia in obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol. 2010;162:1093-1099.
26. Bruni V, Dei M, Nannini S, et al. Polycystic ovary syndrome in adolescence. Ann N Y Acad Sci. 2010;1205:175-184.

PREZENTARE PRODUS



Bio-Oil: produsul cel mai recomandat de medici pentru cicatrice și vergeturi*

Bio-Oil este un produs de îngrijire specializat în îmbunătățirea aspectului cicatricelor și vergeturilor vechi și noi, a nuanței neuniforme a tenului și a pielii îmbătrânite sau deshidratate. Datorită ingredientului revoluționar PurCellin Oil, Bio-Oil este un ulei uscat care se absoarbe rapid în piele. Bio-Oil este recomandat în timpul sarcinii pe zonele predispuse la vergeturi. Pentru detalii suplimentare accesați www.bio-oil.com.

*În Marea Britanie, conform „The Thinking Shop, Strategic Research Consultancy 2008”