

Dijagnostika i terapijski pristup PCOS u adolescentnoj dobi



Dr. sc. Nevena Krnić, spec. pedijatar
Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb

PCOS

- najčešći uzrok kronične anovulacije, hiperandrogenizma i infertiliteta
- 6-15% žena reproduktivne dobi (72-84% hiperandrogenizma)
- rizik za razvoj metaboličkih komplikacija (poremećena tolerancija glukoze, DM2, dislipidemija), hipertenzije, kardiovaskularnih bolesti, infertiliteta, karcinoma endometrija
- kompleksan poremećaj → nasljedna predispozicija (poligenetska etiologija), čimbenici okoliša (intrauterino → fetalno programiranje), promjene tjelesne težine, inzulinska rezistencija, poremećaji u steroidogenezi i metabolizmu steroida...
- heterogena klinička slika

Kriteriji za dg. PCOS

NIH (1990)	2/2: (1) hiperandrogenizam (klinički ili biokemijski); (2) disfunkcija jajnika
Rotterdam (2003)	2/3: (1) hiperandrogenizam (klinički ili biokemijski); (2) poremećaj ovulacije; (3) PCO morfologija
Androgen Excess Society (2006)	hiperandrogenizam (klinički ili biokemijski) i (1) poremećaj ovulacije ili (2) PCO morfologija
Androgen Excess and PCOS Society (2009)	2/2: (1) hiperandrogenizam (klinički ili biokemijski) i (2) disfunkcija jajnika (poremećaj ovulacije i/ili PCO morfologija)

Kriteriji za dg. PCOS u adolescenciji

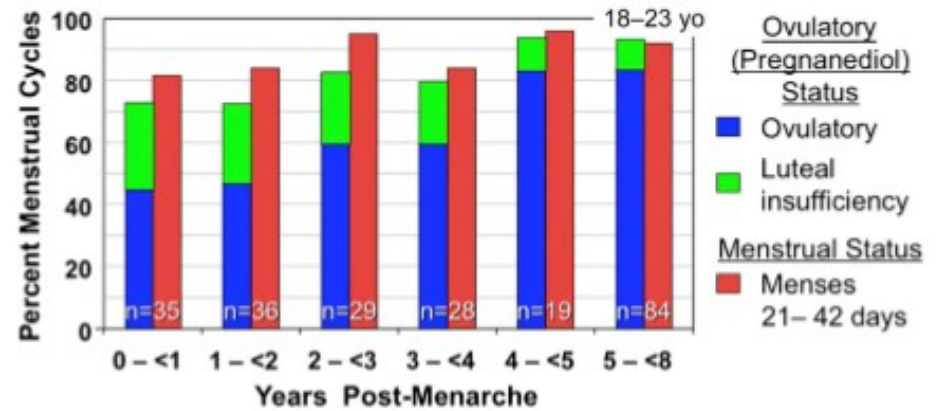
Sultan i Paris (2006) <i>Fertil Steril. 2006; 86(Suppl 1):s6</i>	4/5: (1) oligo/amenoreja 2 god. nakon menarhe; (2) klinički hiperandrogenizam; (3) biokemijski hiperandrogenizam; (4) inzulinska rezistencija; (5) PCO morfologija
ESHRE/ASRM Consensus Workshop Group (2012) <i>Fertil Steril. 2012; 97(Suppl 1):28.e25–38.e25</i>	3/3: (1) oligo/amenoreja 2 god. > menarhe ili primarna amenoreja > 16 god; (2) hiperandrogenizam (klinički i biokemijski); (3) volumen jajnika >10 cm ³
The Endocrine Society Clinical Practice Guidelines (2013) <i>J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 4565–4592.</i>	(1) hiperandrogenizam (klinički i/ili biokemijski), nakon isključivanja drugih patoloških uzroka i (2) oligo/amenoreja Anovulacija i PCO morfologija ne bi trebali biti dg. kriteriji

The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome during Adolescence

Selma F. Witchel^a Sharon Oberfield^b Robert L. Rosenfield^c Ethel Codner^d
Andrea Bonny^e Lourdes Ibáñez^f Alexia Pena^g Reiko Horikawa^h
Veronica Gomez-Loboⁱ Dipesalema Joel^j Hala Tfayli^k Silva Arslanian^l
Preeti Dabadhao^m Cecilia Garcia Rudazⁿ Peter A. Lee^o

Pediatric Endocrine Society + predstavnici Androgen Excess and PCOS Society (2015):

- **neredoviti ciklusi** obzirom na ginekološku dob i **perzistiranje kroz 1-2 godine** (2 godine nakon menarhe, primarna amenoreja >15 god)
- **klinički hiperandrogenizam** (umjereno teški/teški oblik hirsutizma i/ili akni) i **biokemijski hiperandrogenizam** (testosteron iznad gornje granice za odraslu dobi uz pouzdan laboratorij)
- *prethodno isključiti druge bolesti koje mogu uzrokovati slične simptome



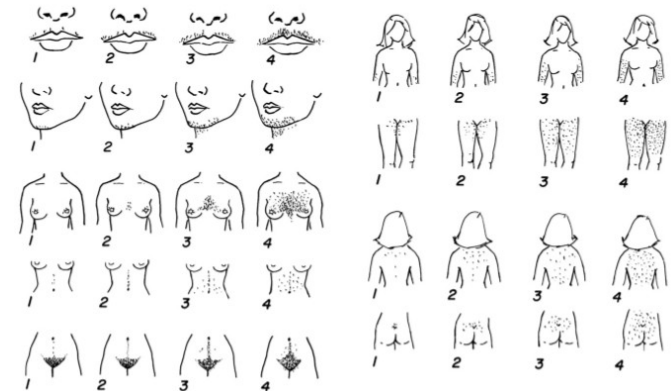
1. Anovulacijski ciklusi

- fiziološka anovulacija u adolescenciji (50% u 1. postmenarhalnoj godini, asimptomatski)
- **<19 dana i > 90 dana** patološko bez obzira na dob
- 75% ciklusa traje 21-45 dana u 1. postmenarhalnoj god., 95% ima redovite cikluse (21-40 dana) u 5. ginekološkoj god.
- 1/3 simptomatske anovulacija u adolescenciji perzistira i u odrasloj dobi → rizik veći kod hiperandrogenizma

- oligomenoreja > 2 god. → sumnja na PCOS
- adolescentice s PCOS:
 - 68% oligomenoreja, 28% sekundarna amenoreja, 4% primarna amenoreja *Roe et al. J Pediatr 2013;162:937-941*
- teži poremećaj menstruacijskog ciklusa je često povezan s težim oblikom PCOS i višim razinama androgena
 - adolescentice s primarnom amenorejom i PCOS češće imaju metabolički sy. i više razine androstendiona od onih s oligomenorejom *Rachmiel et al. Arch Pediatr Adolesc Med 2008; 162(6): 521–525*

2. Simptomi hiperandrogenizma

- ne postoji konsenzus o kliničkim kriterijima za dg. hipersekrecije androgena u adolescentnoj dobi
- hirzutizam → FGS (8-15 blagi, 16-24 umjereni)
- niža donja granica za dg. u adolescenciji
adultni stupanj oko 2 godine nakon menarhe ili oko 15. godine
- akne → umjereno teški/teški oblik
 - teški oblik akni → 40% vjerojatnost razvoja PCOS



Martin et al. *J Clin Endocrin Metab.* 2008;93:1105–1120

An Acne Scoring System for Adolescents^a

Severity	Comedonal Lesions ^b	Inflammatory Lesions ^c
Mild	1–10	1–10
Moderate	11–25	11–25
Severe	>25	>25

Rosenfield RL. *Pediatrics* 2015;136:1154–1165

Pediatric Endocrine Society/AE and PCOS Society (2015):

- (1) izolirani blagi hirsutizam ne smatra se znakom hiperandrogenizma u ranom postmenarhalnom razdoblju kada može predstavljati razvojnu fazu
- (2) umjereni do teški hirsutizam predstavlja hiperandrogenizam
- (3) perzistentne akne mogu biti znak hiperandrogenizma

3. Biokemijski kriteriji

- **ukupni ili slobodni testosteron**
- metodološki problemi:
 - senzitivnost eseja pri niskim koncentracijama
 - interferencija reagensa s drugim steroidnim molekulama
 - nedostatak referentnih vrijednosti
 - vezanje T na SHBG i druge proteine u perifernoj cirkulaciji
 - razlike u mjerenjima kod različitih metoda
- 20-40% odraslih žena s PCOS ima androgene u granicama normale
- konc. T u adolescenciji dosegne razine kao u odraslih vrlo brzo nakon menarhe
- konc. T normalno raste uz anovulacijske cikluse koji su česti u adolescenciji

- **AMH**

- glikoprotein koji luče granulosa stanica i korelira s brojem malih antralnih folikula
- alternativni parametar PCO morfologije
- viša razina AMH kod adolescentica s PCOS ali nije dovoljno specifičan i senzitivan
- Pediatric Endocrine Society/AE and PCOS Society (2015):
mjerjenje AMH ne bi trebalo koristiti za dg. PCOM

3. PCO morfologija

- jajnici u adolescenciji nešto veći → 1/3 do 1/2 zdravih adolescentica ispunjava kriterije za PCOM
- PCO morfologija u 30-40% adolescentica (26 do 54%) → i u zdravih djevojčica
- multifolikularni jajnik (>6 folikula, 4-10 mm promjera bez uvećanog volumena jajnik) normalna varijanta u adolescenciji →
- transabdominalni pristup → problem kod pretilih

Pediatric Endocrine Society/AE and PCOS Society (2015):



- (1) za sada nema dobrog kriterija za PCOM u adolescenciji
- (2) volumen ovarija **>12.0 cm³** može se smatrati uvećanim
- (3) broj folikula **ne** bi trebao biti kriterij za dg. PCOM u adolescenciji
- (4) multifolikularni jajnik češći je u adolescenciji i ne predstavlja patološki nalaz
- (5) u zdravih djevojka s redovitim ciklusima i bez hiperandrogenizma PCOM ne znači PCOS

Inzulinska rezistencija i metabolički sindrom

- inzulinska rezistencija i pretilost često prisutni, ali nisu dio kriterija za dg. PCOS
- inzulinska rezistencija u 1/3 do 2/3 bolesnica s PCOS
- učestalost metaboličkog sy. oko 3 x veći nego u općoj populaciji (10-25% žena s PCOS ima metabolički sy.)
- pretilost u oko 50% bolesnica s PCOS
 - za svakih 1 cm povećanja opsega struka u dobi 9-10 godina rizik metaboličkog sy raste za 7.4%
 - u djevojaka s oligomenorejom (15-18 god) BMI je bolji prediktor budućih poremećaja menstruacijskih ciklusa od razina androgena

- 29.6% adolescentica s PCOS ima poremećenu toleranciju glukoze, 3.7% DM2 *J Clin Endocrinol Metab 2002;87:1017-2*
- žene s PCOS i normalnom TT imaju 50% više masnog tkiva nego žene bez PCOS
- hiperinzulinizam/inzulinska rezistencija prisutna u bolesnica s PCOS neovisno o pretilosti, ali je izraženija s porastom TT
- dislipidemija (povišena LDL, snižen HDL)
- pubertet je povezan s 25-50% smanjenjem osjetljivosti na inzulin i kompenzatorno povećanom sekrecijom inzulina

Diferencijalna dijagnoza

- dijagnoza PCOS isključivanjem drugih patoloških uzroka
- 0.2% tumori koji luče androgene
- NKKAH – 17-OHP bazalno >6 nmol/l
- jedini način razlikovanja fiziološke anovulacije i hiperandrogenemije perzistiranje u odrasloj dobi
- asimptomatska hiperandrogenemija i poremećaj ciklusa $\frac{1}{2}$ PCOS 
- simptomatski hiperandrogenizam i poremećaj ciklusa većina PCOS 

Causes of Androgen Excess in Adolescents

- A. Physiologic adolescent anovulation
- B. Functional gonadal hyperandrogenism
 1. PCOS/primary functional ovarian hyperandrogenism (common form of PCOS)
 2. Secondary functional ovarian hyperandrogenism
 - a. Virilizing congenital adrenal hyperplasia
 - b. Ovarian steroidogenic blocks
 - c. Insulin resistance syndromes
 - d. Acromegaly
 - e. Epilepsy \pm valproic acid therapy
 3. Disorders of sex development
 4. Pregnancy-related hyperandrogenism
- C. Functional adrenal hyperandrogenism
 1. PCOS/primary functional adrenal hyperandrogenism (uncommon form of PCOS)
 2. Virilizing congenital adrenal hyperplasia
 3. Other glucocorticoid-suppressible adrenal hyperandrogenism
 - a. Hyperprolactinemia
 - b. Cortisone reductase deficiency
 - c. Apparent dehydroepiandrosterone sulfotransferase deficiency
 4. Glucocorticoid-nonsuppressible adrenal hyperandrogenism
 - a. Cushing's syndrome
 - b. Glucocorticoid resistance
- D. Peripheral androgen metabolic disorders
 1. Obesity
 2. Idiopathic
 3. Portohepatic shunting
- E. Virilizing tumors
- F. Androgenic drugs

Table 2 Initial laboratory hormonal and metabolic evaluation of adolescent polycystic ovary syndrome (PCOS)

Laboratory test	Findings
Free testosterone	↑
Total testosterone	↑ Levels >7 nmol/L should prompt evaluation for an androgen-secreting neoplasm (ovarian or adrenal)
Sex hormone binding globulin (SHBG)	↓
Luteinising hormone (LH)	↔ or ↑
Follicle stimulating hormone (FSH)	↔
LH/FSH	↔ or ↑ LH:FSH ratio >2 not commonly seen in obese adolescents
DHEA-S	↔ or ↑ Levels >22 umol/L should prompt evaluation for an androgen-secreting neoplasm (ovarian or adrenal)
17-hydroxyprogesterone	↔ or ↑ To screen for late-onset congenital adrenal hyperplasia. ACTH stimulation test if 17-hydroxyprogesterone >6 nmol/L
Androstenedione	↔ or ↑
TSH/T4	↔ or ↑/↔ or ↓ Hypothyroidism may cause irregular menses
Prolactin	↔ or ↑ Hyperprolactinaemia may cause irregular menses
Fasting lipid profile	To screen for dyslipidaemia, especially if the patient is obese
HbA1c	↔ or ↑ Useful only if elevated
Oral glucose tolerance test (OGTT)	↔ or ↑ To screen for impaired glucose tolerance and type 2 diabetes
ALT and AST	↔ or ↑ To screen for non-alcoholic steatohepatitis, especially if the family history is positive

Terapija

(1) **oralni hormonski kontraceptivi** s gestagenim koji imaju antiandrogeni učinak

- prvi izbor za spolno zrele (Tanner IV-V) adolescentice s PCOS liječenje akni, hirzutizma i anovulacijskih simptoma
- povoljan učinak na hirzutizam nakon 9-12 mjeseci
- **za sada nema preporuka o izboru OHC i duljini trajanja liječenja** oko 5 godina ili do značajnog smanjenja TT
- nuspojave (pretili) na temelju podataka o odraslim
- monoterapija gestagenima kod kontraindikacije OHC
- uvođenje u ranoj adolescenciji kontraverzno, malo podataka o preporukama

(2) **redukcija tjelesne težine, dijeta, redovita tjelesna aktivnost**

- gubitak od samo 5% TT može dovesti do normalizacije ciklusa
- nema učinka na hirzutizam

(3) metformin

- monoterapija ili uz OHC
- kod poremećene tolerancije glukoze, DM2, kontraindiciranih OHC, neuspjeha redukcije TT
 - redovitiji ciklusi, poboljšava hiperandrogenemiju, IR, poremećenu toleranciju glukoze
bolje nego u odraslih

djelovanje čak možda i
Harwood et al. Horm Res 2007;68(5):209-17;
Ladson et al. Fertil Steril 2011;95(3):1059-66



(4) antiandrogeni

- vrlo malo rezultata o primjeni u adolescenciji
- samo u specifičnim situacijama

Table 3 Treatment options and their clinical effects in adolescents with PCOS

Treatment	Improvement in menstrual irregularity	Reduction in serum androgens	Improvement in insulin sensitivity	Improvement in hirsutism
Lifestyle modification and weight loss in obese PCOS	Yes	Yes	Yes	No ⁴⁰
Hormonal contraceptives	Yes	Yes	No	Yes
Insulin sensitisers	Yes	Yes	Yes	No
Androgen receptor blockers	Yes	Yes	No	Yes

PCOS, polycystic ovary syndrome.

- u adolescenciji postoji **preklapanje fenotipa PCOS i normalnog pubertetskog razvoja**
- pravovremena dijagnoza
 - spoznaja o bolesti s posljedičnim komplikacijama  intervencije: zdravi stil života, probir na komorbiditete, liječenje
- prekomjerna dijagnostika
 - anksioznost, nepotrebno obilježavanja, dijagnostika i liječenja, utjecaj na kvalitetu života
- **obrada u svih** u kojih postoji sumnja na PCOS
- dijagnoza PCOS
 - poremećaj  klusa traje dulje od 2 godine
 - do tada **rizik za PCOS**
- nema jasnih podataka da izostanak liječenja u mlađih adolescentica dovodi do lošijeg ishoda
- nedostatak studija koje longitudinalno prate bolesnice u kojih je terapija uvedena u adolescenciji („*long-term outcome data*“)

Pediatric Endocrine Society/AE and PCOS Society (2015):

- (1) dg. PCOS tek nakon longitudinalnog praćenja
- (2) terapiju uvesti i bez definitivne dijagnoze, ako je indicirana

- **longitudinalno praćenje** bolesnica u kojih je postavljena dg. PCOS
- **reevaluacija kod postizanja spolne zrelosti** s prekidom OHC kroz 3 mj (perzistiranje hiperandrogene anovulacije?)

OPEN

Molecular Psychiatry (2015), 1–8

© 2015 Macmillan Publishers Limited All rights reserved 1359-4184/15



www.nature.com/mp

ORIGINAL ARTICLE

Maternal polycystic ovary syndrome and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: a population-based nationwide study in Sweden

K Kosidou^{1,2}, C Dalman^{1,2}, L Widman^{1,2}, S Arver³, BK Lee^{4,5}, C Magnusson^{1,2} and RM Gardner²