

Consilierea genetică este crucială pentru a ajuta pacientul să înțeleagă rezultatul testului și să-l perceapă în contextul circumstanțelor sale de viață, misiunea medicilor fiind de a îngriji și de a informa pacienții pentru luarea unor decizii corecte.

Dilema care stă în fața noastră: Genetica vs Bioetica vs Eugenism.

Bibliografie

1. Weaver BA, Silk AD, Cleveland DW. *Cell biology: nondisjunction, aneuploidy and tetraploidy*. Nature, 2006; 442(7104) (E9-10).

2. Neagoș Daniela, Bohîlța Laurențiu, Crețu Roxanda. *Anomalii cromozomiale umane: aspecte genetice în diagnosticul prenatal*. Editura ALL, 2013.

3. Nicolaides KH. *Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks*. Prenat Diagn, 2011; 31(1):7-15.

4. Covic Mircea, Ștefănescu Dragoș, Sandovici Ionel. *Genetică medicală*. Ediția a II-a, Ed. Polirom, 2011

5. Hamilton S., Mann K. *QF-PCR for the diagnosis of aneuploidy Best Practice Guidelines v2.01*. Association for Clinical Cytogenetics, 2007.

6. Mann K, Donaghue C, Fox S P, Docherty Z and Ogilvie C M. *Strategies for the rapid diagnosis of chromosome aneuploidy*. E J Hum Genet, 2004; 12: 907-915.

7. Broșura NIFTY test, BGI diagnostics, 2014.

8. Sparks AB, Wang ET, Struble CA, et al. *Selective analysis of cell-free DNA in maternal blood for evaluation of fetal trisomy*. Prenat Diagn, 2012; 32(1):3-9.

© Uliana Tabuica, Liudmila Stavinskaia

Uliana Tabuica, Liudmila Stavinskaia
**STĂRILE DE HIPERANDROGENIE ÎN PRACTICA GINECOLOGICĂ:
PRINCIPII DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT**

USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Obstetrică și Ginecologie FECMF
(Șef catedră – prof.univ., dr. hab. med. Olga Cernetchi)

SUMMARY

HYPERANDROGENIC SYNDROME IN GYNECOLOGICAL PRACTICE: PRINCIPLES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

Key words: hyperandrogenic syndrom, polycystic ovary syndrome, hirsutism, acne, combined oral contraceptives.

The hyperandrogenic syndrome (HAS) brings together diseases/conditions associated with excessive production of androgens in the female body, or increased sensitivity to them in hormone-dependent organs. Nosological forms of HAS range from isolated lesions of the skin to systemic diseases associated with a high risk of metabolic disorders, cardiovascular disease, infertility, hyperplastic processes of the reproductive system and cancer. Management algorithms of these patients are processed in endocrinology, gynecology and dermatology, but in actual practice, a multidisciplinary approach to the management of patients is rare. In most cases, clinicians cannot avoid polypragmasie in treatment planning, and the number of medications that can have a multi-dimensional effect is small. This determines the need of continuing the search for drugs, including hormonal treatment strategies for patients with HAS, depending on the main cause of the endocrinopathy .

РЕЗЮМЕ

ГИПЕРАНДРОГЕННЫЕ СОСТОЯНИЯ В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Ключевые слова: гиперандрогения, синдром поликистозных яичников, гирсутизм, акне, комбинированные оральные контрацептивы

Синдром гиперандрогении (СГА) объединяет ряд заболеваний/состояний, ассоциированных с избыточной продукцией андрогенов в женском организме или повышением чувствительности к ним гормонозависимых органов. Нозологические варианты СГА распределяются от изолированных поражений кожи и ее придатков до системных заболеваний, сопровождающихся высоким риском метаболических расстройств, сердечно-сосудистой и онкологической патологии, бесплодия, гиперпластических процессов репродуктивной системы.

Алгоритмы ведения таких больных отрабатываются в эндокринологии, гинекологии и дерматологии, но в реальной практике междисциплинарный подход к их ведению наблюдается редко. В большинстве случаев клиницистам не удается избежать полипрагмазии при планировании лечения, и число препаратов, способных оказать многоплановое действие, невелико. Это определяет необходимость продолжения поиска лекарственных, в том числе гормональных стратегий лечения больных СГА в зависимости от преимущественных проявлений эндокринопатии.

Actualitatea. Conform datelor din literatura pe specialitate, incidența HA este de 10% în populația de femei și de 35-41% printre femeile cu sterilitate cauzată de anovulația cronică.

Definiție. Unii specialiști interpretează eronat însăși noțiunea de "hiperandrogenie", confundând-o cu "hiperandrogenimie" – ridicarea nivelului de androgeni în sânge

• **Hiperandrogenie** –mărirea sensibilității receptorilor tisulari periferici la un nivel normal al androgenilor în sânge

• **Hiperandrogenimie** – nivelul mărit al androgenilor asociat cu sindromul viril sau hirsutism.

Așadar - hiperandrogenia (HA) este un complex de simptome caracterizat prin dereglări ale efectelor specifice și metabolice ale androgenilor în organismul feminin, determinate de tulburări ale biosintezei, transportului și metabolismului hormonilor androgeni.

Prima descriere a două femei de pe insula Cos cu barbă îi aparține lui Hippocrate. În a. 1866 este prezentată descrierea necropsiei unui pacient de gen "masculin" cu semne de virilizare gravă și hiperplazie de suprarenale, dar cu uter și ovare, în a. 1935 – descrierea maladiei ovarelor polichistice și în a. 1958 – este descoperit deficitul de 21-hidroxi-lază la pacientele cu formă virilizantă a hiperplaziei suprarenale.

Cauzele hiperandrogeniei

- Dereglarea sintezei de androgeni
- Tulburarea transportului și metabolismului
- Dereglarea acțiunii asupra organelor periferice
 - Schimbarea echilibrului dintre fracțiile androgenice
 - Sensibilitatea sporită a receptorilor
 - Cantitatea diferită a receptorilor la nivel periferic

Principalii androgeni circulanți sunt:

Testosteronul și metaboliții lui:

- dehidrotosteronul,
- androstendionul,
- dehidroepiandrosteronul (DHEA),
- dehidroepiandrosteronul sulfatic (DHEAS)

Androgenii sunt steroizi 19 carbonici derivați din colesterol, sunt secretați de glandele suprarenale și ovare, pot fi derivați ai conversiei androgenilor din țesutul periferic (țesut adipos, mușchi, piele) – din "prehormoni" ca rezultat al metabolismului periferic al steroizilor. Testosteronul liber – activ, constituie

3% din testosteronul circulant, testosteronul legat cu proteinele (albumine) – activ, constituie 67% din testosteronul circulant, iar testosteronul legat cu HSBG – neactiv, constituie 30% din testosteronul circulant.

Sursele de producere a androgenilor

Testosteronul este secretat direct de către ovare (25%) și suprarenale (25%) și, de asemenea, 50% rezultă din metabolismul periferic al prehormonilor, în special, al androstendionului și, mai puțin, al DHEA

Androstendionul este secretat în cantități egale de ovare și suprarenale

DHEA (90%) și **DHEAS** (99%) au proveniență adrenală

Rolul biologic al androgenilor

▪ Inducția simultană a celulelor-țintă de către androgeni și estrogeni

▪ Reglarea reacțiilor comportamentale

▪ Accelerarea creșterii oaselor și osificării zonelor epifizare, determinând, astfel, vârsta osoasă

▪ Reglarea sintezei gonadotrofinelor și a lipidelor de diversă densitate

▪ Reglarea sintezei de endorfine, factori de creștere, a insulinei

▪ Reglarea conținutului proteic al sângelui (↓α-globulinelor, ↑β și γ-globulinelor)

▪ Posedă efect hipocolesterinemic

▪ Influențează asupra metabolismului glucidic: ↑ sensibilitatea țesuturilor la insulină și utilizarea glucozei de către țesuturi

▪ Stimulează funcția gl. sebacee și a foliculilor pieloiși

Acțiunea intragonadică a androgenilor constă în implicarea lor în procesele de formare a foliculului dominant. Androgenii sunt "materialul primar" necesar pentru sinteza estrogenilor și stimulează creșterea foliculilor de dimensiuni mici. În caz de exces androgenii acționează asupra proceselor de maturizare foliculară, împiedicând maturizarea foliculului dominant, conducând la atrezia lui.

Acțiunea centrală a androgenilor este inhibarea secreției pulsatile de Gn-RH și gonadotropi după principiul de "feed-back" și inhibarea secreției de FSH prin stimularea sintezei de inhibină în celulele granuloase ale foliculului.

Acțiunea periferică a androgenilor constă în producerea de procese atroifice în endometru și miometru, hipoplazia uterului, atrofia țesutului glandular mamar, inhibarea lactației.

Reglarea sintezei de androgeni în ovare este controlată nespecific după principiul de "feed-back" negativ cu LH, FSH și factorii de creștere. Formarea androgenilor este determinată prin expresia genei P450c17, care este absolut dependentă de concentrația hormonilor tropici: LH în ovare și ACTH în suprarenale. La rândul său, la acțiunea LH și ACTH steroidogeneza se modulează prin intermediul peptidelor mici, printre care cea mai studiată este insulina și factorul de creștere similar insulinei (IGFs). Nivelul testosteronului și androstendionului în sânge se schimbă în raport cu faza ciclului menstrual: nivel maxim în momentul ovulației și în faza luteinică, a androstendionului – la mijlocul ciclului. În faza foliculară predomină secreția suprarenală a androgenilor. Producția androgenilor se schimbă pe parcursul vieții: crește în adrenarhe (DHEA) și scade în menopauză (nivelul de androstendion scade din cauza reducerii secreției în suprarenale). În postmenopauză ovarele secretă mai mult testosteron decât androstendion. Concentrația maximă de testosteron și androstendion este în orele matinale. Nivelul de DHEAS nu este supus modificărilor ciclice: nivelul lui scade doar odată cu vârsta sau în timpul sarcinii.

Metabolismul androgenilor se realizează pe 3 căi:

I – aromatizarea până la estradiol – asigură concentrația locală a estrogenilor în creier și glanda mamară;

II – accentuarea activității biologice a testosteronului cu transformarea în 5α -DHT în piele;

III – modificarea testosteronului cu 5β -reductază, transformându-l în 5β -DHT DHEA, DHEAS și androstendionul posedă un potențial androgenic mult mai slab decât testosteronul. Testosteronul și dihidrotestosteronul sunt legați de SHBG produsă în ficat, doar 1-2% circulând în formă liberă. În ficat testosteronul se metabolizează până la androstendion, iar în piele – până la DHEA, cu secreția prin urină sub formă de 17-cetosteroidi.

Clasificarea HA

- Tumorală
- Nontumorală (funcțională)
 - Suprarenală
 - Ovariană
 - Mixtă
- Veridică (creșterea nivelului androgenilor, demonstrat prin probe de laborator)
 - La nivelul receptorilor (simptomele clinice ale HA sunt determinate de creșterea sensibilității țesuturilor-țintă către androgene)
 - De transport (ca urmare a dereglării legării testosteronului cu proteinele plasmatic)

Conform AE-PCOS Society, cele mai frecvente stări hiperandrogeni sunt:

- Sindromul ovarelor polichistice (SOP) – 80%
 - primar (sindromul Shtain-Levental)

- secundar (în cadrul formei neuroendocrine a sindromului hipotalamic, în hiperprolactinemie, în hipotireoza primară) – 10%

- Hirsutismul idiopatic – 10%
- Disfuncția congenitală a scoarței suprarenale – 5%
- Tecomatoza stromală a ovarelor – 0,2%
- Tumorile virilizante – 0,1%

HA suprarenală

- Funcțională
 - forma "ștersă" a disfuncției congenitale a scoarței suprarenalelor sau a sindromului adrenogenital (mutația genei 21-hidroxilazei)

- boala Cushing
- acromegalia
- hiperprolactinemia

- Tumorală
 - androsteroame
 - corticoandrosteroame
 - cancer primar

HA ovariană

- Funcțională
 - SOP
 - tecomatoza stromală a ovarelor

- Tumorală
 - tumori androgen-producătoare ale ovarelor

Forma mixtă de HA – modificări secundare ale ovarelor pe fundalul evoluției de lungă durată sau hormonal activă a formei suprarenale de HA. Sursă mixtă de sinteză a androgenilor (ovare + gl. suprarenală).

Forma iatrogenă a HA – administrarea preparatelor medicamentoase proandrogeni

- Steroizi anabolizanți
- Androgeni
- Gestagene (19-norsteroidi): noretisteron, line-strenol
 - Antigonadotrope: danazol, danovan
 - Trihogene: izoniazidă, rifampicină, etambutol, streptomycină
 - Glucocorticoizi
 - Tranchilizante
 - Sedative
 - Antiepileptice (finlepsină)
 - Ciclosporine
 - Interferon

HA de transport. În celulele-țintă poate pătrunde doar testosteronul liber (1%) și testosteronul legat cu albumine (19%), aceste forme constituind așa-numitul testosteron biodisponibil (20%).

SHBG (sex hormone binding globuline) este sintetizat în ficat, posedă o liofilitate înaltă față de testosteron, joasă față de estradiol, nu are tropism față de DHEA și androstendion. Nivelul SHBG crește sub acțiunea estrogenilor, hormonilor tiroidieni, în caz de ciroză hepatică, scade sub acțiunea testosteronului, glucocorticoizilor, hormonului somatotrop, progestine (cu excepția medroxiprogesteronului), în caz de hiperinsulinemie, insuficiența hormonilor tiroidieni.

HA la nivel de receptori se realizează când are loc creșterea activității fermentului 5 α -reductaza în țesuturile-țintă (foliculii pielosi, glandele sebacee, organe genitale), ceea ce duce la activarea trecerii testosteronului în dihidrotestosteron (formă mai activă) ori este majorat numărul de receptori androgeni în țesuturile-țintă.

Tabloul clinic al HA

Sindromul HA include

- Dermopatia androgendependentă
 - hirsutism (scorul Ferriman-Gallway)
 - hipertricoză
 - acnee, seboree grasă
 - alopeție
- Masculinizarea și defeminizarea fenotipului
 - barifonia
 - hipoplazia glandelor mamare și a uterului, hipertrofia clitorisului
 - virilism

În complexul simptomelor clinice ale hiperandrogeniei se includ semnele de androgenizare (hirsutism, acnee, seboree grasă, alopeție androgenă) și virilizare (hipertrofia și virilizarea clitorisului, barifonia, masculinizarea fenotipului). Semnele de androgenizare se includ în noțiunea de dermopatie androgendependentă, deoarece cauza lor comună este acțiunea surplusului de androgeni asupra foliculului pielos și glandelor sebacee.

Spre deosebire de hirsutism, acnea și seboreea grasă cel mai frecvent sunt rezultate nu a producției excesive de androgeni, ci a sensibilității sporite a receptorilor.

Dermopatia androgendependentă este asociată cu scăderea calității vieții, tulburări psihoemoționale cu caracter depresiv sau anxios. În prezența altor componente de hiperandrogenie situația este agravată prin acțiunea asupra statutului psihologic și calității vieții femeii cu așa probleme ca dereglări ale ciclului menstrual, infertilitate ș.a.

- Dereglări de ciclu menstrual
 - sindrom hipomenstrual (opsomenoreea, amenoreea)
 - meno-, metroragii
- Dereglări ale funcției reproductive
 - avorturi spontane
 - sterilitate
 - nașteri premature
 - insuficiență istmico-cervicală
 - insuficiență placentară
 - decolare de placenta normal inserată
 - anomalia forțelor de contracție

La asocierea HA cu obezitate și dereglări metabolice crește riscul bolilor cardiovasculare, diabetului zaharat, dislipidemiilor, cancerului de endometru, de ovare.

Forme clinice principale ale HA

1. Forma clasică - 70-80% - semne de HA (clinic și/sau de laborator) + anovulație

2. Forma ovulatorie - 5-6% - semne de HA (clinic

și/sau de laborator) + semnele USG ale ovarelor polichistice

3. Forma idiopatică - 4-5% - sunt prezente numai semne clinice și/sau de laborator.

Etape de diagnostic în HA

Evaluarea cauzelor posibile ale simptomelor androgendependente este necesară la orice grad de manifestare ale fiecăruia din ele, dar volumul testelor utilizate poate varia în funcție de tabloul clinic, dinamica simptomelor, dereglările asociate ale funcției menstruale și reproductive, a tulburărilor metabolice. Algoritmul de examinare a pacientelor care s-au adresat la medic cu semne de hiperandrogenie include câteva etape principale:

1. Aprecierea gradului de manifestare și dinamicii componentelor dermopatiei androgendependente;

2. Evaluarea patologiilor/stărilor asociate cu dermopatia androgendependentă, în primul rând, a tulburărilor metabolice.

În cadrul algoritmului de examinare a pacientelor cu HA se includ:

- Metode generale de examinare: acuzele, anamnesticul ginecologic, funcția menstruală, aprecierea IMC, examenul ginecologic, citologia vaginală, analiza biochimică a sângelui

- Examenul USG al organelor genitale interne (diagnosticul polichistozei ovariene, a tumorilor androgen-sintetizante)

- Marcheri endocrini – profilul hormonal: FSH, LH, testosteronul sumar și liber, DHEA-S, prolactina, hormonii tiroidieni, SHBG, profilul steroid al urinei (metaboliții hormonilor steroizi) ș.a.

Aprecierea profilului hormonal este unul din scopurile diagnostice de bază. Conform Societății Internaționale a Endocrinologilor [20], această examinare nu este necesară la femeile cu hirsutism ușor izolat sau alte forme de dermopatii în lipsa altor semne de HA.

Indexul testosteronului liber se calculează ca fiind egal cu nivelul testosteronului sumar/**SHBG** x100. Când este necesară această examinare? În foarte rare cazuri când noi suspectăm la pacientă SOP, dar ea nu are hirsutism. În unele cazuri, pentru identificarea formei "ahirsutice" a SOP este justificată dozarea hormonală suplimentară, îndreptată spre depistarea nivelului sporit al androgenilor în ser (HA asimptomatică). Consensusul de la Rotterdam despre criteriile de diagnostic al SOP precizează că în aceste situații cel mai informativ este calculul indexului testosteronului liber. Se atenționează, de asemenea, că aprecierea directă a nivelului testosteronului sumar, la fel ca și aprecierea concentrației testosteronului sumar și a androstendionului nu se recomandă în practica contemporană (din motive tehnice – de laborator și patofiziologice).

Indicații pentru aprecierea nivelului androgenilor în serul sangvin sunt hirsutismul izolat moderat sau grav, hirsutismul cu orice grad de manifestare sau alte dermo-

patii în asociere cu dereglări ale ciclului menstrual sau infertilitate și/sau obezitate viscerală, și/sau acantoză nigricans, și/sau virilizare, hirsutismul rapid progresant.

Marcherii endocrini ai determinanței androgeni a acestor simptome sunt nivelul crescut al DHEA și DHEAS, 17-oxiprogesteronului, androstendionului, testosteronului, DHT, testosteronului liber (sau scăderea SHBG), a LH cu creșterea indexului LH/FSH peste valorile de 2,5. Nivelul înalt de LH (>15UL) + nivel normal de FSH (4-8UL), index LH/FSH și normoestrogenie (proba cu progesteron e pozitivă) indică prezența polichistozei ovariene.

Aprecierea DHEA și DHEAS, 17-oxiprogesteronului sunt necesare pentru precizarea hiperandrogeniei suprarenale.

- DHEAS crescut, testosteron crescut, androstendion N – sursă suprarenală;
- DHEAS N, testosteron crescut, androstendion crescut – sursă ovariană;
- DHEAS crescut, testosteron crescut, androstendion crescut – sursă combinată.

Aprecierea nivelului androgenilor se recomandă în caz de:

- Hirsutism moderat sau grav izolat
- Hirsutism acut ori progresant
- Hirsutism ori alte forme de dermopatii dacă sunt asociate cu:

- dismenoreea (DCM) sau infertilitatea
- și/sau obezitatea de geneză centrală
- și/sau *acanthosis nigricans*
- clitoromegalie

Identificarea sursei de HA (teste de supresie adrenală)

Testul de supresie adrenală de 2 zile cu dexametazon:

- ziua 1 – începând cu ora 8 obținem trei probe de sânge la intervale de 20 de minute, apoi pacienta ia câte 0,5 g de dexametazon (1 tab.) la prânz, cină și la culcare
- ziua 2 – 1 tab. de dexametazon la micul dejun, prânz, cină și la culcare
- ziua 3 – 1 tab. de dexametazon la micul dejun, ulterior în decurs de 2 ore, se obțin 3 probe de sânge la fiecare 20 min

Se apreciază testosteronul, DHA-S și cortizolul.

Sursa HA sunt **glandele suprarenale** – în cazul în care nivelul ridicat de testosteron este suprimat cu mai mult de 40%, iar DHEA-S este suprimat cu mai mult de 60%.

Sursa HA sunt **ovarele** dacă nu se obține diminuarea nivelului de testosteron, iar DHEA - și cortizolul răspund la stimulare.

Sursa **mixtă** – nivelul testosteronului scade cu mai puțin de 40%.

Hiperfuncția adrenală (de ex. boala Cushing sau cancer al suprarenalelor) este suspectată dacă lipsa supresiei de androgeni este asociată cu lipsa supresiei de cortizol.

Identificarea sursei de HA (teste de stimulare):

- Stimularea adrenală (cu cosintropin) – pentru detectarea deficiențelor enzimatice steroidogenice ale gl. suprarenale
- Stimularea ovariană (cu GhRH) pentru confirmarea originii ovariene a HA. Implică suprimarea gl. suprarenale cu dexametazon și, apoi, se stimulează ovarele cu un agonist al GnRH (de ex. nafarelină). Hipersecreția de 17-OHP indică implicarea ovariană. Este utilă doar în clinica de cercetare a SOP pentru a identifica prezența disfuncției 17-hidroxilazei.

Principiile de tratament al HA:

- Normalizarea secreției hormonilor gonadotropi;
- Diminuarea insulinorezistenței și a hiperinsulinemiei, normalizarea masei corporale prin dietă hipocalorică, efort fizic, metformină 1500 mg/nictemeral 3-6 luni;
- Restabilirea fertilității (stimularea ovulației);
- COC – terapia optimală la HA de orice geneză timp de 6-9 luni la acnee și minim 9-12 luni la hirsutism, plus 3-4 luni după obținerea rezultatului;
- Gestagene naturale – didrogesteron (duphaston) – 20 mg/nictemeral în zilele a 16-25 ale ciclului menstrual; progesteron micronizat (utrogestan) – 200-300 mg/nictemeral în zilele a 14 (16)-25 ale ciclului menstrual;
- Tratament antiandrogenic.

Tratament antiandrogenic

- Antiandrogeni – substanțe ce intră în antagonism cu androgenii pentru fixarea de receptori
- Inhibitorii androgenilor (corticosteroidi, COC ce conțin drosperinonă – *Midiana, Dimia, Yasmin, Yaz*; ciproteron acetat – *Diane 35*, dienogest – *Janin, Siluet*, chlormadinon – *Belara* timp de 6-9 luni).
- Progestine-antiandrogeni (chlormadinon, ciproteron (androcur) – 1-10-15 zile ale ciclului menstrual 10-50-100 mg/nictemeral.
- Alte preparate – spironolactonă (verospiron). Mecanismul de acțiune se bazează pe blocarea receptorilor androgeni periferici, inhibarea sintezei androgenilor în suprarenale și ovare, ↓ activității citocromului P450 C17, ↓ activității 5 α -reductazei, ↑ clearans-ului hepatic al testosteronului, ↑ conversiei periferice a testosteronului în estrogeni. Doza nictemerală – 100-200 mg în zilele 15-25 ale ciclului menstrual, timp de 3 luni, apoi doza se micșorează până la 100 mg/nictemeral. Durata tratamentului – 6-24 luni.
- Antiandrogeni ”pure”, nesteroidice – finasterid – sunt lipsite de efect antigonadotrop, progestagen, estrogenic și glucocorticoid. Mecanismul de acțiune – inhibarea specifică a 5 α -reductazei, sub a cărei acțiune are loc formarea dihidrotestosteronului activ. Doza nictemerală – 5 mg.

Tratamentul HA suprarenale. În caz de diagnostic confirmat se selectează un tratament substitutiv cu glucocorticoizi (dexametazonă, metipred în doza mi-

nim eficientă). Suplimentar se indică preparate estrogen-gestagene pentru normalizarea ciclului menstrual, tratamentul acneei și hirsutismului (de ex. COC cu efect antiandrogenic, dar nu mai puțin de 3 luni). În caz de hirsutism grav – combinarea COC cu ciprotteron acetat (până la 10 mg/nict)

SINDROMUL OVARELOR POLICHISTICE (SOP)

Sindromul ovarelor polichistice este o problemă de sănătate somatică generală, care determină potențialul reproductiv al femeilor tinere, la fel ca și riscul dezvoltării patologiei cardiovasculare, ale tumorilor maligne. Din anul 1935, când Stein-Leventhal a descris acest sindrom, interpretarea lui s-a schimbat atât din aspectul răspândirii epidemiologice, cât și al impactului social. Din categoria unei patologii sporadice rar întâlnite, tratate de către medici ginecologi-reproductologi, SOP a trecut în categoria celei mai răspândite endocrinopatii la femei. Este cea mai frecvent întâlnită stare de HA – 70-80%, constituind în ultimii ani 4-7% din populația feminină.

Patogenia: Mecanismele patogenetice de bază – tulburările hormonale genetice sau dobândite. Este studiată predispoziția genetică către SOP, care se presupune a fi asociată cu genele responsabile pentru sinteza de steroizi (CYP11A, CYP17), receptorii insulini, gena care codează folistatina, etc.

La fel, este discutată teoria enzimatilor primare a steroidogenezei ovariene:

1. Creșterea activității fermentului 17 α -hidroxilaza, ceea ce determină hipersecreția de DHEA și androstendion;

2. Insuficiența 17 β -hidroxisteroiddehidrogenazei, care transformă androstendionul în testosteron și estrona în estradiol;

3. Un anumit rol îi este atribuit producției excesive de androgeni suprarenali în perioada prepubertată: conversia periferică a androgenilor în estronă stimulează secreția de LH și inhibă secreția de FSH (Yen S., 1994). LH provoacă secreția excesivă de androgeni ovarieni, iar insuficiența de FSH împiedică dezvoltarea adecvată a foliculilor. Efectul anabolic al androgenilor conduce la dezvoltarea fizică precoce, exces ponderal, care se manifestă deja în pubertate.

Existe 3 mecanisme patogenetice principale:

- disfuncția hipotalamo-hipofizară-Gn-RH și LH,
- activitatea sporită a citocromului P450 C17 α , ce provoacă producerea sporită a androgenilor în ovare/suprarenale,
- insulinorezistența hiperinsulinemică, care conduce la multiple defecte ale metabolismului glucidic, lipidic, purinic ș.a.

S-a demonstrat că în SOP este implicată o anomalie congenitală universală a enzimei care determină fosforilarea excesivă a serinei (în locul tirozinei) atât în fermentii steroidogeni (17 β hidroxilaza și C17,20-

liaza), cât și în substratul subunității β a receptorului la insulină. Receptorii la insulină au fost depistați în hipofiză, precum și în țesutul ovarian. Excesul de insulină stimulează secreția de LH în adenohipofiză și mărește amplitudinea lui pulsatilă. Fiind legată cu receptorii IGF, insulina stimulează producția de androgeni de către celulele tecale ale ovarelor. Efectele finale ale acestui fenomen diferă: activitatea fermentilor steroidogeni se dublează, ceea ce conduce la hiperandrogenie, iar sensibilitatea la insulină la nivel postreceptor în țesuturi scade de 2 ori. În plus, hiperinsulinemia reactivă compensatorie contribuie la activarea excesivă a celulelor androgen-secretoare ale complexului ovariano-adrenal.

Ca răspuns compensator la hiperinsulinemie apar modificări în țesuturile care în mod normal sunt mai puțin sensibile la insulină:

- secreția de androgeni de către celulele tecale ale ovarelor,
- dezvoltarea excesivă a celulelor bazale ale pielii (acanthosis nigricans);
- majorarea reactivității vascular-endoteliale.
- modificarea metabolismului lipidic în ficat și la periferie. Insulinorezistența a fost determinată la 50-70% din cazurile de SOP cu obezitate. La femeile fără obezitate SOP mult mai rar este însoțit de tulburări metabolice (până la 30%).

Așadar, dereglările se instalează la 4 niveluri :

- Ovare
- Suprarenale
- Sistemul hipotalamo-hipofizar
- Țesuturi periferice insulin-sensibile

Unde este dereglarea primară?

În anul 2003, în Rotterdam, grupul comun ESHRE/ASRM al specialiștilor de pe două continente a elaborat noile criterii de definire a SOP și tactica de conduită multidisciplinară, care au intrat în practica medicală sub denumirea de "Consensusul de la Rotterdam despre SOP". Conform acestuia, SOP este sindromul disfuncției ovariene, care include stările de hiperandrogenie și modificări polichistice ale ovarelor (apreciate la USG), cu condiția excluderii altor maladii hiperandrogenice cu fenotip asemănător. Acest consensus a definit trei criterii care permit stabilirea diagnosticului de SOP la prezența a cel puțin 2 dintre ele.

- Criteriul 1 - Semne clinice și/sau biochimice ale hiperandrogeniei
- Criteriul 2 - Anovulație cronică
- Criteriul 3 - Modificări polichistice ale ovarelor (apreciate la USG)

Cu condiția excluderii altor maladii hiperandrogenice cu fenotip asemănător

Semne USG de PCOS (la a III-V-a zi de c.m.) - Rotterdam PCOS Consensus, 2003

- Țesutul ovarian cu aspect "polichistic": vizualizarea a 12 și mai mulți foliculi primari - în 3 axe maxime – longitudinală, transversală și antero-pos-

terioară (un tablou similar poate fi pe fond de COC, stimulare în programul de FIV);

- Foliculii cu diametru de 2-9 mm – la aprecierea foliculului dominant sau corpului galben, repetarea USG;

- Mărirea bilaterală în volum a ovarelor mai mult de 10 cm³ – indicele ovarian-uterin (volumul mediu al ovarelor/grosimea uterului) > 3,5; îngroșarea (sclerozarea) capsulei ambelor ovare mai mult de 25%;

- **”standard de aur”**: suprafața stromei la suprafața totală a ovarului (S/A) > 0,34 – specificitatea este de 97%.

Alte criterii diagnostice ale SOP

• Prezența semnelor clinice (anovulație + hiperandrogenie)

• Lipsa altor patologii endocrine

• Aprecierea ”indexului gonadotrop” (LH/FSH > 2),

• Dozarea prolactinei – la a VII-X-a zi de c.m.

Identificarea semnelor de insulinorezistență.

Conform Asociației Americane a Endocrinologilor clinici (2003):

• Trigliceridele >150 mg/dl (1,74 mmol/l)

• Colesterolul lipoproteidelor cu densitate înaltă <50 mg/dl (1,3 mmol/l)

• TA >130/85 mm Hg

• Glicemia pe nemâncate 110-125 mg/dl (6,1-6,9 mmol/l), peste 120 min după proba cu glucoză 140-200 mg/dl (7,8-11,1 mol/l)

Fenotipurile posibile în caz de SOP:

1) Hiperandrogenie (clinică și/sau laborator) pe fond de ovare polichistice (USG) cu păstrarea ciclurilor ovulatorii;

2) Anovulație cronică și ovare polichistice în lipsa manifestărilor clinice și biochimice de hiperandrogenie;

3) Hiperandrogenie (clinică și laborator) cu anovulație cronică.

Tratamentul SOP. Terapia de bază prevede 2 scenarii:

I – pentru femeile neobeze fără hiperinsulinism – preparate antiandrogeni +/- preparate estrogen-gestagene

II – pentru toate pacientele obeze și pentru cele neobeze cu insulinorezistență – ”sensitizare” în asocieră cu măsuri de diminuare a masei corporale

Strategia terapeutică a SOP prevede: identificarea precoce a simptomelor SOP; schimbarea modului de viață; normalizarea masei corporale prin efort fizic și dietă echilibrată; screeningul la diabet zaharat și corecția insulinorezistenței; corecția tulburărilor hormonale (a hipersecreției de LH, hiperandrogeniei, hiperprolactinemiei) și a dereglărilor menstruale; stimularea ovulației; corecția dislipidemiei și controlul marcherilor aterogeni; metode chirurgicale de tratament (diatermopuncția laparoscopică, demedularea ovarelor).

La femeile tinere scopul terapeutic de bază este corecția cât mai precoce a dereglărilor hormonale care duc la hiperandrogenie și hirsutism. Cu acest scop se utilizează inhibitorii producției de androgeni (COC, analogii GnRH), blocanții periferici de androgeni (acetat de ciproteron, spironolactona).

Dacă femeia nu are planuri reproductive, se recomandă

1. Mod sănătos de viață, alimentație echilibrată, efort fizic dozat

2. COC cu efect antiandrogenic

• Normalizarea homeostazei hormonale

• Prevenirea progresării simptomatologiei

• Corecția dereglărilor menstruale

• Acțiunea protectivă asupra endometriului

• Tratamentul manifestărilor cutanate ale hiperandrogeniei

3. Preparate sensitizeră (la stabilirea insulinorezistenței)

4. Antiandrogeni în caz de hirsutism

• În diverse combinații cu COC

• La prezența contraindicațiilor către COC

În cazul când sarcina este dorită, se indică tratament cu COC cu obținerea ovulației ca ”rebound-effect”, stimularea ovulației sau aplicarea procedurilor de reproducere asistată.

În caz de masă corporală normală (IMC < 25) se indică:

1. Scăderea producției de androgeni (COC cu progestine, cu efect antiandrogenic, agoniști Gn-RH cu estrogeni) – cicluri câte 4-6 luni cu întrerupere pentru controlul ”rebound”-efectului

2. Înlăturarea simptomatologiei HA și dermatopatiei androgene

3. Stimularea ovulației (clomifen citrat sau preparate FSH cu HCG) – 6 luni

4. Dopamin și agoniștii săi (cabergolin – 0,5 mg, ½ -1 pastile /săpt.)

5. Tratamentul chirurgical (electrocauterizarea sau demedularea ovarelor) – ”gest disperat” – se efectuează numai în caz de infertilitate.

În caz de obezitate și semne de IR, se recomandă diminuarea masei corporale și înlăturarea dereglărilor metabolice (dietă până la 2000 kcal + efort fizic + metformină 1000-1500 mg/nictemeral 3-6 luni, orlistat). Tratamentul cu clomifen nu acționează asupra IR și nu scade hiperandrogenia.

Bibliografie

1. **Archer J., Chang R.** Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrom. Best Pract Res Clin Obstet Gynecol, 2004;18: 737-754.

2. **Arowajolu A. et al.** Combined oral contraceptive pills for treatment of acne (Cochrane Review) The Cochrane library 2007, Issue 2.

3. **Azziz R.** Diagnosis of polycystic ovary syndrome: The Rotterdam criteria are premature. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:781-5.

4. **Azziz R., Carmina E., Dewailly D. et al.** Position statement: Criteria for Definition Polycystic Ovary Syndrome as a Predominantly Hyperandrogenic Syndrome: An Androgen Excess Society Guideline. *J Clin Endocrinol Metabol* 2006; 91(11): 4237-45.
5. **Azziz R., Sanchez L., Knochenhauer E., Moran C. et al.** Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004; 89: 453-62.
6. **Balen A., Conway G., Homburg R.** Polycystic ovary syndrome – a guide to clinical management, 2005, London: Taylor & Francis.
7. **Brathena R.** Therapeutic options in the polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynecol* 2007;27(2):123-129.
8. **Carmina E.** The spectrum of androgen excess disorders. *Fertility and Sterility* 2006, Vol.85, N6, p.1582-1585. **Carmina E., Longo R., Rini G., Lobo R.** Phenotypic variation in hyperandrogenic women influences the finding of abnormal metabolic and cardiovascular risk parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2545-9.
9. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome // The Ssalonicki ESHRE|ASRM sponsored PCOS consensus Workshop Group, 2007.
10. **Costello M. et al.** Insulin-sensitising drugs versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne and risk of diabetes, cardiovascular disease, and endometrial cancer in polycystic ovary syndrome (Review), *Cochrane Database* 2007, Issue I.
11. **Dronavalli S., Ehrmann D.** Pharmacological therapy of Polycystic Ovary Syndrome. *Clin Obstet and Gynecol* 2007, Vol 50; N1:244-254.
12. **Dunaif A.** Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implication for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18: 774-800.
13. **Farquhar C., Lee O., Toomath R., Jepson R.** Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne (Review). *Cochrane Database* 2003, Issue 4, No: CD000194.
14. **Fugere P. et al.** Cyproterone acetate/ethinylestradiol in the treatment of acne. A comparative dose-response study. *Contraception* 1990; 42: 225-34.
15. **Gaspard U., Scheen A., Endrikat J. et al.** A randomized study over 13 cycles to assess the influence of oral contraceptives containing ethinylestradiol combined with drospirenone or desogestrel on carbohydrate metabolism. *Contraception* 2003; 67: 423-429.
16. **Guido M., Romualdi D. et al.** Drospirenone for the treatment of hirsute women with polycystic ovary syndrome: a clinical, endocrinological, metabolic pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2817- 2823.
17. **Guzick D. et al.** Polycystic ovary syndrom. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 181-193.
18. **Hart R., Norman R.** Polycystic ovarian syndrome – prognosis and outcome. *Best Practice & Research Clin Obstet Gynecol* 2006;Vol 20, No 5: 751-778.
19. **Krysiak R. et al.** Update on the management of polycystic ovary syndrome. *Pharmacological Reports* 2006; 58: 614-625.
20. **Lowenstein E.** Diagnosis and management of the dermatologic manifestations of the polycystic ovary syndrom. *Dermatol Therapy* 2006; Vol.19: 210-223.
21. **Ludicke F. et al.** Randomized controlled study of the influence of two low estrogen dose oral contraceptives containing gestodene or desogestrel on carbohydrate metabolism. *Contraception* 2002;66:411-415.
22. **Mastorakos G., Lambrinoudaki I., Creatsas G.** Polycystic Ovary Syndrom in Adolescents. *Current and Future Treatment Options. Pediatric Drugs* 2006; 8 (5): 311-318.
23. **Mastorakos G. et al.** Polycystic ovary syndrome in Adolescents. *Current and future treatment options. Pediatr Drugs* 2006;8(5):311-18.
24. **Moggetti P.** Treatment of hirsutism and acne in hyperandrogenism. *Best Practice & Research Clinical Endocrinol & Metabol* 2006, Vol. 20, N2: 221-234.
25. **Plosker S.** Polycystic ovarian syndrome and insulin resistance. *Med Health RI*, 2003, 86: 12-15.
26. **Rosenfield R.** Ovarian and adrenal function in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999, Vol 28, No 2: 265-293.
27. Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 2004; 81:19-25.
28. **Straus J. et al.** Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56; 651-63.
29. The Practice Committee of ASRM. The evaluation and treatment of androgen excess. *Ferti Steril* 2006; Vol.86, Suppl.4: 241-247.
30. **Van der Spuy et al.** Cyproterone acetate for hirsutism (Review). *Cochrane Collaboration* 2003, Issue 4,2003.
31. **Vendola K. et al.** Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary. *J Clin Invest* 1998, 15: 2622.
32. **Warren-Ulanch J., Arslanian S.** Treatment of PCOS in adolescence. *Best Practice & Research Clin Endocrinol Metabol* 2006, Vol.20, No 2: 311-330.
33. **Wiegatz I., Kuhl H.** Long-cycle treatment with oral contraceptives. *Drugs*; 2004; 64: 2447-2462.
34. **Zemtsov A., Wilson L.** Successful treatment of hirsutism in HAIRAN-syndrome using flutamide, spironolactone and birth control pill. *Arch Dermatol* 1997, 133:431-433.
35. **Zouboulis C.** Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol* 2004;22:360-366.
36. **Дедов И.И. и др.** Синдром гиперандрогении у женщин. Патогенез, клинические формы, дифференциальная диагностика и лечение. Методическое пособие для врачей. Эндокринологический Научный Центр РАМН, Москва, 2006.