

# STAREA FUNCIONALĂ A SISTEMULUI HIPOTALAMUS- HIPOFIZĂ- TIROIDĂ SI CORELAȚIA CU SECREȚIA PROLACTINEI LA PACIENTELE A SINDROMULUI OVARELOR POLICHISTICE

Tamara Tudose

Catedra Endocrinologie USMF "Nicolae Testemițanu"

## Summary

### *The functional state of hypothalamo – pituitary – thyroid system and correlation with prolactin secretion in the polycystic ovary syndrome (POS)*

The most frequent cause of infertility by anovulation is represented by the polycystic ovary syndrome (POS), a complex metabolic syndrome associated with multiple metabolic perturbations (obesity, hirsutism, insulin resistance, enlarged ovaries with polycyclic aspect). The cystic changes in ovaries of patients with thyroidopathies have been observed by many authors, but the mechanisms of the interrelations of these pathologies weren't sufficiently studied.

The article presents the results of investigation of 60 patients with POS. The clinical and preclinical data are included. Stimulation test with hypothalamic hormone thyrotropin (TRH) was performed on 25 patients. T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, TSH, PRL hormones in the serum were determined before and during the test. The direct correlation of prolactin secretion and functional state of the hypothalamo-pituitary-thyroid system was established. Even the subclinical forms of hypothyroidism, revealed on the stimulation test with TRH have been proved to cause disturbance in prolactin secretion in POS.

## Rezumat

Sindromul ovarelor polichistice în viziunea contemporană este o patologie complexă, polietimologică cu multiple perturbări metabolice (obezitate, hirsutism, insulinorezistență, ovare mărite cu aspect policiclic) și rămâne cauza principală a infertilității prin anovulație.

Deși infertilitate, schimbări chistice în ovarele pacientelor cu tiroidopatii au fost observate de unii autori, mecanismul interrelațiilor acestor patologii este puțin studiat.

În lucrare sunt prezentate rezultatele investigațiilor a 60 paciente cu SOP. Sunt analizate datele clinice, paraclinice. La 25 paciente cu SOP li s-a efectuat testul de stimulare cu hormonul hipotalamic tiroliberina (TRH). Dozarea radio-imună a hormonilor T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, TSH, PRL a fost efectuată inițial și în dinamica testului.

S-a depistat corelația directă între secreția prolactinei și starea funcțională a sistemului hipotalamus-hipofiză-tiroidă la pacientele cu SOP. A fost demonstrat că chiar și formele subclinice de hipotiroidie, depistate doar în baza testului de stimulare cu TRH, pot antrena perturbări ale secreției prolactinei în SOP.

## Actualități

Sindromul ovarelor polichistice (SOP) în viziunea contemporană este o patologie complexă, polietimologică cu multiple perturbări metabolice (obezitate, hirsutism, insulinorezistență, ovare mărite cu aspect policiclic) și rămâne cauza principală a infertilității prin anovulație.

Deși infertilitate, schimbări chistice în ovarele pacientelor cu tiroidopatii au fost observate de unii autori, mecanismul interrelațiilor acestor patologii este puțin studiat.

## Scopul lucrării

Studierea stării funcționale a sistemului hipotalamus-hipofiză-tiroidă și corelația cu secreția prolactinei la pacientele cu SOP.

Elaborarea unor recomandări în diagnosticul, tratamentul și profilaxia SOP în baza acestui studiu.

## Materiale si metode

Lucrarea a fost efectuată în colaborare cu Institutul de Endocrinologie al ASMR din Moscova.

Au fost investigate 60 paciente cu SOP. Starea funcțională a tiroidei a fost apreciată în baza: acuzelor, anamnezei, determinării nivelului hormonilor în ser- triodtironina (T3), tetraiodtironina (T4), tireostimulator (TSH), prolactină(PRL), anticorpilor antitireoglobulină (antiTG) în dinamică. La 25 paciente a fost efectuat testul cu tiroiberină (TRH) iar la 11 paciente testul a fost efectuat repetat pe fondal de tratament cu hormoni tiroidieni (L- tiroxină).

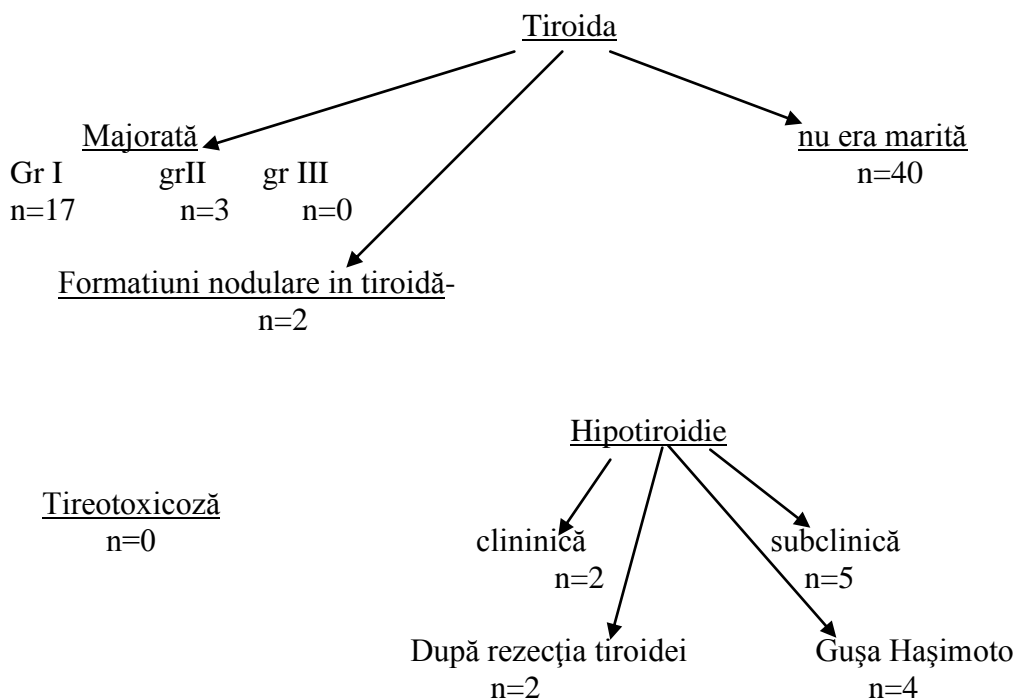
Testul cu tireoliberină a fost efectuat cu preparatul Rifatiroin sintetizat în laboratorul de chimie a hormonilor al Institutului de Endocrinologie din Moscova.

Se introducea 500 mcg de Rifatiroin i/v dimineața a jeun. Serul se colecta inițial și peste 15, 30, 60, 90 și 120 minute după introducerea preparatului.

În dinamica testului s-a determinat nivelul de PRL, T3, T4, TSH iar la 18 paciente și nivelul de LH, FSH. Bolnavilor li s-a determinat deasemenea nivelul de proteină conjugată cu iod (PCJ), colesterolul, anticorpii antitireoglobulină (Anti TG)

La 16 paciente li s-a efectuat scintigrafia tiroidei. 6 bolnave au suportat puncția tiroidei, iar la 3 paciente s-a efectuat studierea histologică a materialului după rezecția tiroidei.

## Rezultatele



După cum se vede din datele prezentate, majoritatea pacientelor (40 din 60) nu prezentau careva schimbări în tiroidă.

La inspecția generală majorarea tiroidei a fost depistată doar la 3 paciente, la 17 paciente mărirea tiroidei a fost depistată doar palpator. Nici o pacientă nu avea mărirea tiroidei semnificativă (nu am depistat gr III) La 2 paciente s-au depistat noduli în tiroidă.

Hipotiroidie clinică (ușoară și moderată) s-a depistat la 2 paciente, la alte 5 paciente hipotiroidia subclinică a fost depistată doar în baza testului cu TRH (TSH la stimularea cu TRH era exagerat). 2 paciente cu hipotiroidie subclinică suportaseră în anamneză rezecția tiroidei.

Printre alte cauze ale hipotiroidiei s-au depistat: gușa Hașimoto la 4 paciente (una din ele avea hipotiroidie manifestă iar celelalte 3 hipotiroidie subclinică în baza testului cu tiroiberină).

Diagnosticul de hipotiroidie de genă centrală a fost stabilit în baza testului cu 10UA de TSH exogen (captarea scăzută anterior a I<sup>131</sup> s-a majorat cu peste 50% după administrarea preparatului).

Este important că mărirea tiroidei și afectarea funcției ei au fost depistate doar la investigarea acesteia. În majoritatea cazurilor despre hipotiridie se putea afirma doar în baza testului cu TRH, iar gușa Hașimoto fusese diagnosticată doar prin puncția tiroidei și aprecierea titrului de anticorpi față de tireoglobulină. Bolnavele se adresau doar la ginecolog cu acuze de dismenoree, infertilitate, lactoree, hirsutism.

Ambele paciente cu simptome clinice de hipotiroidie prezentau hiperprolactinemie ce corela cu gradul de hipotiroidie 840,0 mUI/l la pacienta cu hipotiroidie ușoară –TSH-12,0mUI/l și 1919,0 mUI/l la pacienta cu hipotiroidie medie-TSH 37,0 mUI/l; 3 din 5 paciente cu hipotiroidie subclinică prezentau reacții hiperergice la stimularea cu TRH, având nivelul bazal de PRL în limitele normei.

Pentru aprecierea influenței afecțiunilor tiroidiene asupra secreției prolactinei am efectuat analiza corelației ( tab. N1)

Tabela N1

Corelația între secreția prolactinei și indicii stării funcționale a sistemului hipotalamus-hipofiză-tiroidă

	I grup (bolnavele cu hiperprolactinemie) n=4	II grup (bolnavele cu reacția hiperergică a prolactinei la TRH) n=5	II grup (bolnavele cu normoprolactinemie) n=16	Grupul de control ( femei sănătoase)n=7
Prolactina mUI/l nivelul bazal	1219,0 <sup>**</sup> ±309,5	194,8±22,7	256,0±32,3	330,1±30,0
majorarea maximală a PRL în % față de inițial	231,3±43,5	1545,8 <sup>**</sup> ±106,8	405,0±30,0	756,1±30,0
TSH mUI/l nivelul bazal	37,4 <sup>*</sup> ±16,6	5,6±0,8	3,8±0,5	5,6±1,6
Creșterea maximală a TSH în % față de inițial	285,5±73,6	590,2±189,7	386,0±30,4	277,0±33,0
TSH mUI/l către min 120 al testului	39,8 <sup>**</sup> ±33,43	17,7 <sup>**</sup> ±7,4	6,3±0,6	6,5±1,3
T <sub>3</sub> nmol/l inițial	1,80±1,20	1,95±0,24	2,21±0,13	1,69±0,45
T <sub>3</sub> către min 120 al testului	2,20±0,99	2,08±0,12	2,51±0,14	2,25±0,30
T <sub>4</sub> nmol/l	67,40 <sup>**</sup> ±33,47	113,9±12,50	119,70±6,90	110,0±6,0
T <sub>4</sub> către min. 120 al testului	69,13±30,68	96,50±11,56	125,50±11,30	129,0±10,50

\*-diferența veridică de grupul de control P<0,001

\*\* - diferența veridică de grupul de control P<0,001

Pentru caracteristica reacției PRL și TSH la stimularea cu TRH s-au folosit indicii :  
 -TSH maximal (după stimularea cu TRH)/TSH inițial  
 -PRL maximal (după stimulare cu TRL)/PRL inițial

Acești factori de corelație depind mai puțin de sensibilitatea metodei radioimmune de apreciere a nivelului de hormoni, decât apreciați în cifre absolute  $\Delta$ TSH și  $\Delta$ PRL. Aprecierea în acest mod a creșterii maxime a PRL și TSH după stimularea cu TRH sunt mai informative decât  $\Delta$ , și decât aprecierea nivelurilor bazale ale acestor hormoni, permițând depistarea afecțiunilor latente în secreția acestor hormoni.

Nivelul de T<sub>3</sub> și T<sub>4</sub> către minutul 120 al testului caracteriza posibilitățile de rezervă a tiroidei, iar nivelul de TSH și PRL în ser către minutul 120 reflectă de asemenea mecanismele de control retrograd.

Corelația între indicii secreției prolactinei și indicii stării funcționale a sistemului hipotalamus-hipofiză-tiroidă a fost efectuată în baza testului cu TRH la 25 pacienți cu SLP. Din 25 pacienți doar la 4 nivelul bazal de PRL era majorat ( $\geq 700$  mU/e). Alte 5 pacienți aveau nivelul bazal de prolactină în limitele normei, însă indicii reacției PRL la TRH erau sporți (creșterea maximală depășea 800%). Celelalte 16 pacienți aveau nivelul bazal și creșterea maximală a PRL ( $405,0 \pm 30,0\%$ ) în limitele normei.

În corespundere cu rezultatele determinării nivelului bazal al PRL și reacției PRL la stimularea cu TRH pacienții au fost divizați în 3 grupuri:

1 grup-pacienți cu hiperprolactinemie bazală (4 pacienți)

2 grup-pacienți cu reacția hiperergică a PRL la stimularea cu TRH (5 pacienți)

3 grup-pacienți cu normoprolactinemie și reacția normală la TRH (5 pacienți)

Rezultatele aprecierii indicilor hormonalii ai funcției tiroidei în fiecare grup sunt prezentate în tabelul Nr1.

Cum se vede din tabel, pacienții cu hiperprolactinemie bazală ( $1219,0 \pm 16,6$  mU/l), prezentau de asemenea nivel bazal sporit de TSH ( $37,4^* \pm 16,6$  mU/l), coeficientul de corelație  $r=0,98, P<0,02$ .

Nivelul inițial al T<sub>3</sub> în acest grup se afla în limitele normei, iar nivelul de T<sub>4</sub> era diminuat și către minutul 120 se majora nesemnificativ, ceea ce reflecta rezerve diminuate ale funcției tiroidei.

În grupul 2 pacienții cu reacție hiperergică a prolactinei (creșterea maximală a PRL la stimularea cu TRH  $1545,8 \pm 106,8\%$ ) - aceasta se asociază și cu o creștere mai sporită a nivelului de TSH ( $590 \pm 189,7\%$ ) față de celelalte grupuri, indicii de corelație  $r=0,89, P<0,05$ .

În grupul pacienților cu normoprolactinemie toți indicii funcției tiroidei se aflau în limitele normei. Administrarea ulterioară a tratamentului adecvat cu preparate tiroidiene a fost urmată de normalizarea atât a nivelului bazal de prolactină, cât și a reacției acesteia la stimularea cu TRH.

Administrarea tratamentului adecvat (L-tiroxină) a demonstrat eficacitate atât în cazurile cu hipotiroidie manifestă, cât și în cele cu hipotiroidie subclinică, depistată doar cu ajutorul testului de stimulare cu TRH.

Hipotiroidia chiar și cea subclinică erau cauza hiperprolactinemiei, reacției hiperergice a PRL la stimularea cu TRH. După administrarea L-tiroxinei pe parcursul a 1 lună au dispărut lactoreea, dismenoreea, sau ameliorat indicii ovulației (conform graficelor temperaturii bazale), a dispărut sindromul premenstrual (mastodinia, edemele) s-a observat efect benefic general.

## **Concluzii**

Disfuncții tiroidiene în SOP se întâlnesc mai frecvent decât sunt depistate. Hipotiroidia chiar și cea subclinică poate fi cauza dezvoltării anovulației cornice cu evoluția ulterioară în polichhistoză ovariană, de aceea necesită a fi depistată și tratată timpuriu.

Investigația tiroidei este indispensabilă în cazurile de apreciere a hiperprolactinemiei sau a manifestărilor acesteia (mastodinie, edeme premenstruale, lactoree, amenoree)

## **Recomandări**

1. Investigația minuțioasă a funcției tiroidei, inclusiv cu aprecierea secreției de TSH și prolactină în dinamica testului cu TRH ar putea fi folosite în cazuri dificile de diagnostic al disfuncțiilor tiroidiene în SOP.

2. Hiperprolactinemia și disfuncțiile ovariene legate cu aceasta în SOP pot fi lichidate efectiv prin tratament adecvat al hipotiroidiei.
3. Hipotiroidia latentă necesită a fi tratată, întrucât poate determina anovulație cronică, infertilitate și evoluție în SOP.
4. În lipsa posibilităților de testare hormonală specială, de stimulare a secreției PRL cu TRH, tratamentul de probă cu doze mici de L-tiroxină (25 mcg peste o zi pe parcursul a 1-2 luni) ar putea fi benefic și ar servi ca criteriu de diagnostic în formele latente ale hipotiroidiei.

### **Bibliografie**

1. Adorata Elena Coman, Cynthia Petrovanu, G.C. Murariu, Cristina Bologa, Rodica Petrovan, Change of concept-change of therapeutically approaches: polycystic ovary syndrome (PCOS). Romanian journal of Endocrinology and Metabolism, vol.8, no.3, 2009, pag.73-78
2. Costello MF and Eden JA. A systematic review of the reproductive system in patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2003;79:1-13.
3. Bonnyns M., Lenaerts L.A. Gland thyroid et fonction sexuel feminine. Relations en dehors de la grossesse. Univ. libre, hope Soit Pierre, Bruxelles, 1982 v.11 ,4, 457-469.
3. Tamara Tudose Particularitățile secreției prolactinei la pacintele cu sindromul disfuncției hiperandrogene a ovarelor. Disertația de dr.șt.med. Moscova 1985 62-66
4. Yamaji. Modulation of prolactin release by altered levels of thyroid hormones. metab., 1974, vol.23, 8, p.745-751
5. Yen S.S.C. The polycystic ovary syndrome. Clin. Endocr., 1980, 12, 177-208.

## **PARTICULARITĂȚILE CLINICO-HORMONALE ALE RETARDULUI STATURAL DE GENEZĂ ENDOCRINĂ LA COPII**

**Stela Vudu**

(Cond. științific Prof. universitar, Dr. habilitat Zinaida Anestiadi)  
Catedra Endocrinologie USMF „Nicolae Testemițanu”

### **Summary**

#### ***Clinical and hormonal features of endocrine short stature in children***

Short stature in children represents a topical medical, psychological and social problem. Endocrine causes of short stature can be determined by STH, thyroid, sex hormones deficiency. In the article is presented the result of the observation sheet analysis of patients treated in the Endocrinology department of the „E. Coțaga” hospital.

### **Rezumat**

Retardul statural la copii reprezintă o problemă actuală medicală, psihologică și socială. Cauzele endocrine ale retardului statural pot fi determinate de deficitul de STH, hormonilor tiroidieni, sexuali etc. În lucrare este prezentat rezultatul analizei fișelor de observație a pacienților tratați în secția de endocrinologie a SCR „E. Coțaga”.

### **Actualitatea**

Procesele de creștere, dezvoltarea fizică și psihică sunt cele mai semnificative pentru vârsta copilăriei. Anume ele determină bazele sănătății copilului și, în viitor, ale adultului.

Retardul statural, alături de problemele sexualizării pubertare tardive, reprezintă unul din principalele motive de prezentare a copilului la medicul endocrinolog.

Diagnosticul de hipostatură este stabilit în cazul când înălțimea rămâne în urmă de la indicii medii mai mult de 2SDS. În cazul reținerii în creștere de 1-2SDS, indicație pentru investigații poate fi încetinirea în creștere în ultimele 12-18 luni mai mult de 2SD sau retard statural la un copil, a cărui părinți au talia medie sau înaltă.