

Hiperandrogenia. Sindromul ovarelor polichistice

ASIS.UNIVER.VOLOCEAI VICTORIA



Hiperandrogenia

Definiție - o afecțiune asociată cu secreția excesivă de androgeni în organismul feminin de vârstă reproductivă manifestat cel mai des prin acnee, hirsutism, virilizare, alopecia androgenică.

Drept sursă de androgeni servesc:

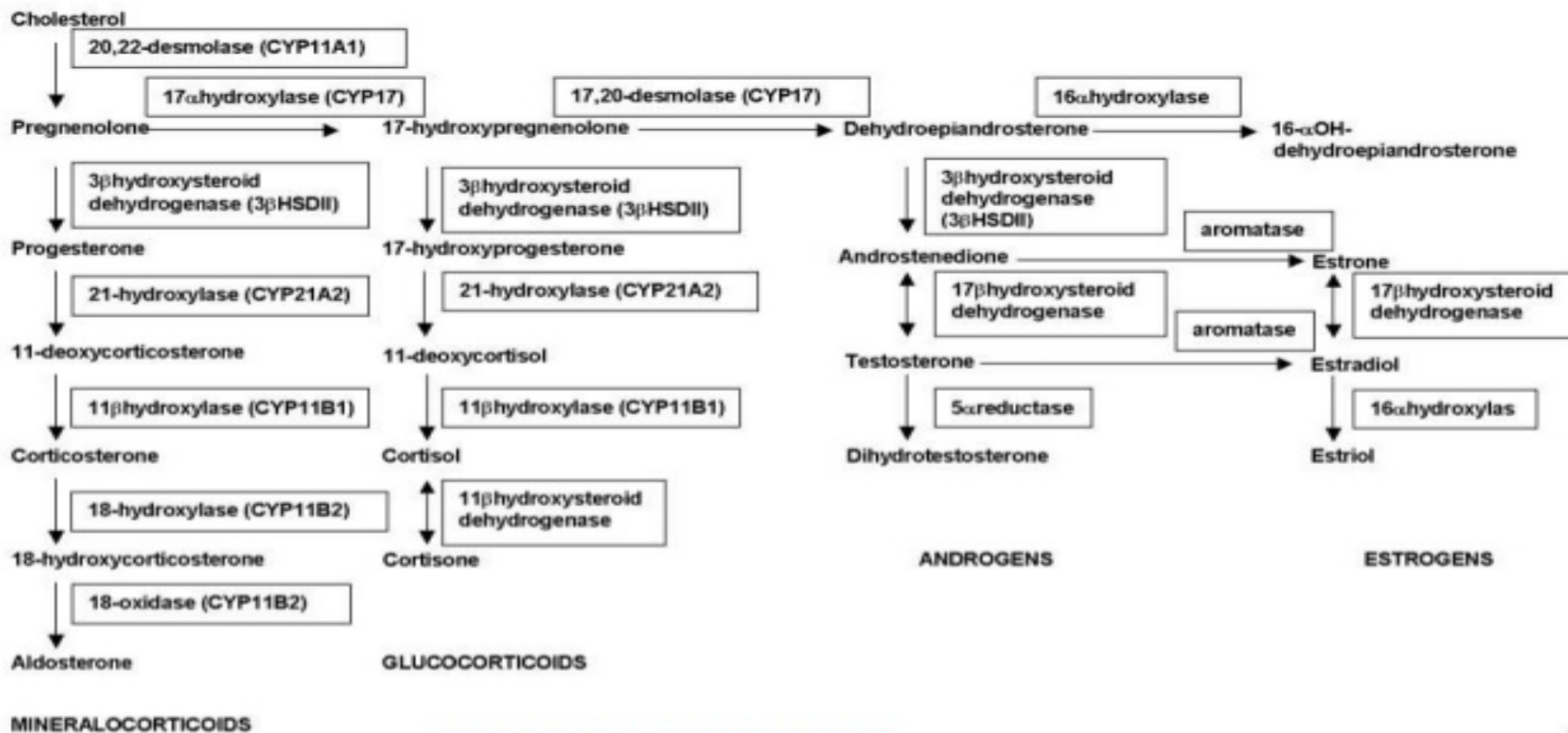
1. ovarele – testosteron, androstendion, dehidroepiandrosteron (DHEAS)
2. suprarenalele – DHEAS, testosteronul (cel mai important androgen circulant);
3. țesutul adipos – testosteron, androstendion
4. pielea – androstendion, testosteron
5. sistemul urogenital

!!!!!!! Testosteronul este singurul androgen cu activitate androgenică directă, restul hormonilor sunt doar niște precursori ai testosteronului.

Mecanismul de acțiune și patogeneza:

În țesuturile țintă androgenii intră în citoplasma celulelor prin difuziune simplă prin membrană. Fiind intracelulară acesta se leagă cu receptorul androgenic și îl activează. Complexul receptor-androgen se leagă de un segment al ADN-ului și stimulează producerea de ARN mesager care va stimula producția de enzime și proteine necesare pentru a afecta acțiunea androgenilor. Metabolizarea hormonilor androgeni se descrie mai jos.

ADRENAL CORTICAL HORMONE SYNTHESIS



Dr. Shashwati Sen, KNMH, Allahabad.



Cauzele hiperandrogeniei

1. dereglari primare gonadale
 2. dereglari primare adrenale
 3. iatrogene
-

În practică toate cauzele se restricționează la câteva patologii:

- ☐ SOP
- ☐ Sindromul Itenco – Cushing
- ☐ Sindromul adrenogenital
- ☐ Tumori androgensecretoare

Manifestările clinice ale hiperandrogeniei

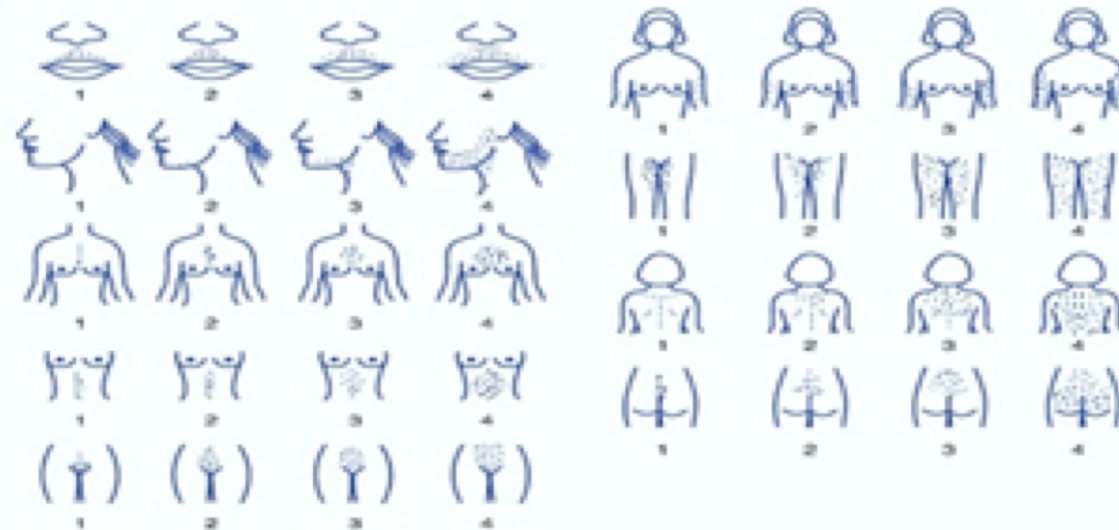
➤ Hirsutism



Hirsutismul afectează circa 80% din pacientele cu hiperandrogenie. Reprezintă creșterea excesivă a porțiunii terminale a foliculului pilos, dar și poate fi considerat marker sensibil al creșterii producerii de androgeni. Se apreciază utilizând un sistem standartizat – scara Ferriman Gallaway. Scara mai mare de 8 puncte indica prezenta hirsutismului.

Hirsutismul

Ferriman- Gallwey Scale



Modified Ferriman-Gallwey (F-G) hirsutism scoring system. Each of the nine body areas is rated from 0 (absence of terminal hairs) to 4 (extensive terminal hair growth), and the numbers in each area are added for a total score. A modified F-G score ≥ 6 generally defines hirsutism.

Manifestările clinice ale hiperandrogeniei



Acnee



Acneea – leziunile unității pielosebacee. Acneea poate fi inițiată sau vulgară pe măsură ce androgenii cresc producția de sebum, iar aceștia la rândul lor blochează foliculul pilos în faza de keratinizare. Acest mecanism este implicat și în dezvoltarea alopeciei androgenice.

Virilizarea

– dezvoltarea în exces a unor caracteristici masculine, în cazul unui hipernadrogenism exagerat.

Simptomatologia virilizării include:

1. Excesul de pilozitate corporală și facială (hirsutism);
2. Manifestarea caracterelor masculine
3. Voce masculină gravă
4. Acnee
5. Clitoromegalie
6. Amenorrea
7. Hipoplazia glandelor mamare

Manifestările clinice ale hiperandrogeniei

□ Alopecia androgenică



Manifestările clinice ale hiperandrogeniei:

□ Virilizare



Sindromul ovarelor polichistice

- ❑ **Sindromul ovarelor polichistice (SOP)** – o patologie endocrină complexă manifestată prin hiperandrogenia clinică sau biochimică în asociere cu disfuncție ovulatorie și apariția multipelor incluziuni chistice la nivel de ovar. SOP reprezintă una dintre cauzele de bază a infertilității anovulatorii, se asociază cu sindromul metabolic, cu dezvoltarea DZ tip II și patologia cardiovasculară.
- ❑ **Prevalență-** 80%-90% dintre toate pacientele cu hiperandrogenie

Criteriile de definire a SOP

Criteriile	Hiperandrogenie clinică sau biochimică	Oligo/amenoree sau oligoovulație	Criteriile USG
NIHID (1990)	+	+	-
Rotterdam (2003)	+	+ 2 din 3 criterii	+
AE-SOP (2009)	+	+ 1 din 2 criterii	+

Din anul 2012 NIHID a propus utilizarea criteriilor de definire a SOP stabilite la Rotterdam, dar cu identificarea fenotipului SOP. Se recomanda elucidarea a 4 fenotipuri:

1. HA+oligo/anovulatie+semne morfologice de polichistoza ovarian
2. HA+disfunctie ovulatorie
3. HA+ semne morfologice de polichistoza ovariana
4. Oligo/anovulatia+semne morfologice de polichistoza ovariana

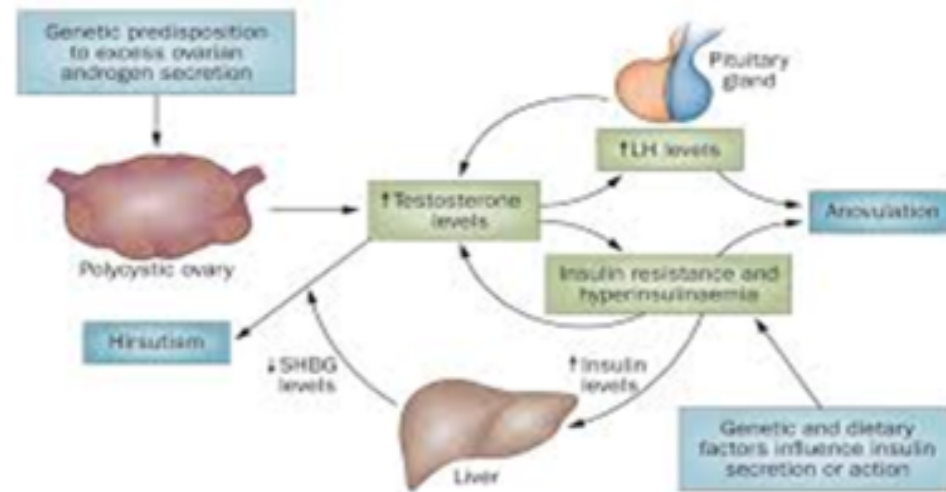
Etiologia si patogeneza

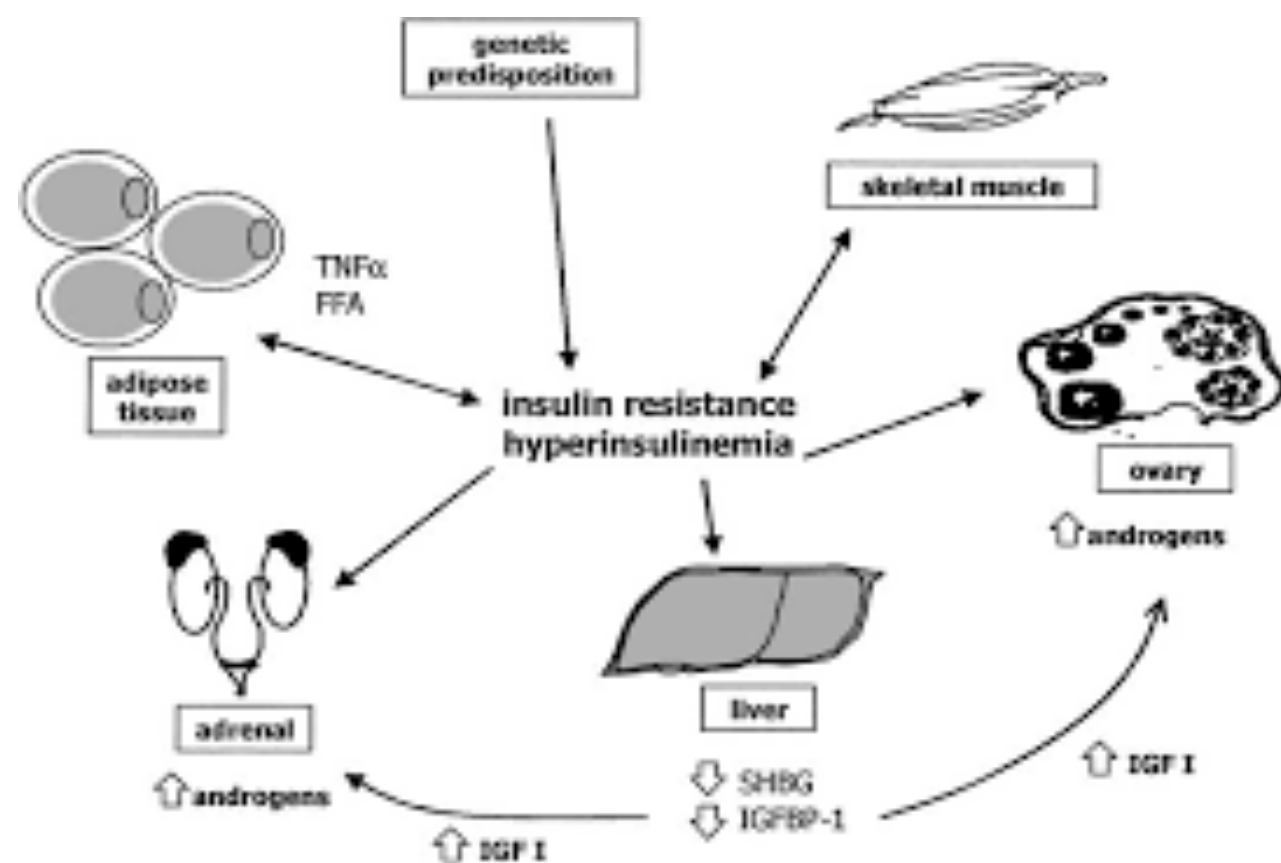
Exista o serie de teorii care totusi nu reusesc sa explice pina la bun sfirsit aparitia SOP si multitudinea manifestarilor clinice.

Dintre factorii declansatori de baza sunt:

- Teoria genetica
- Teoria dereglarilor hormonale (dereglarea secretiei hormonilor gonadotropi – cresterea secretiei LH, androgeni).
- Insulinorezistenta

Patogeneza

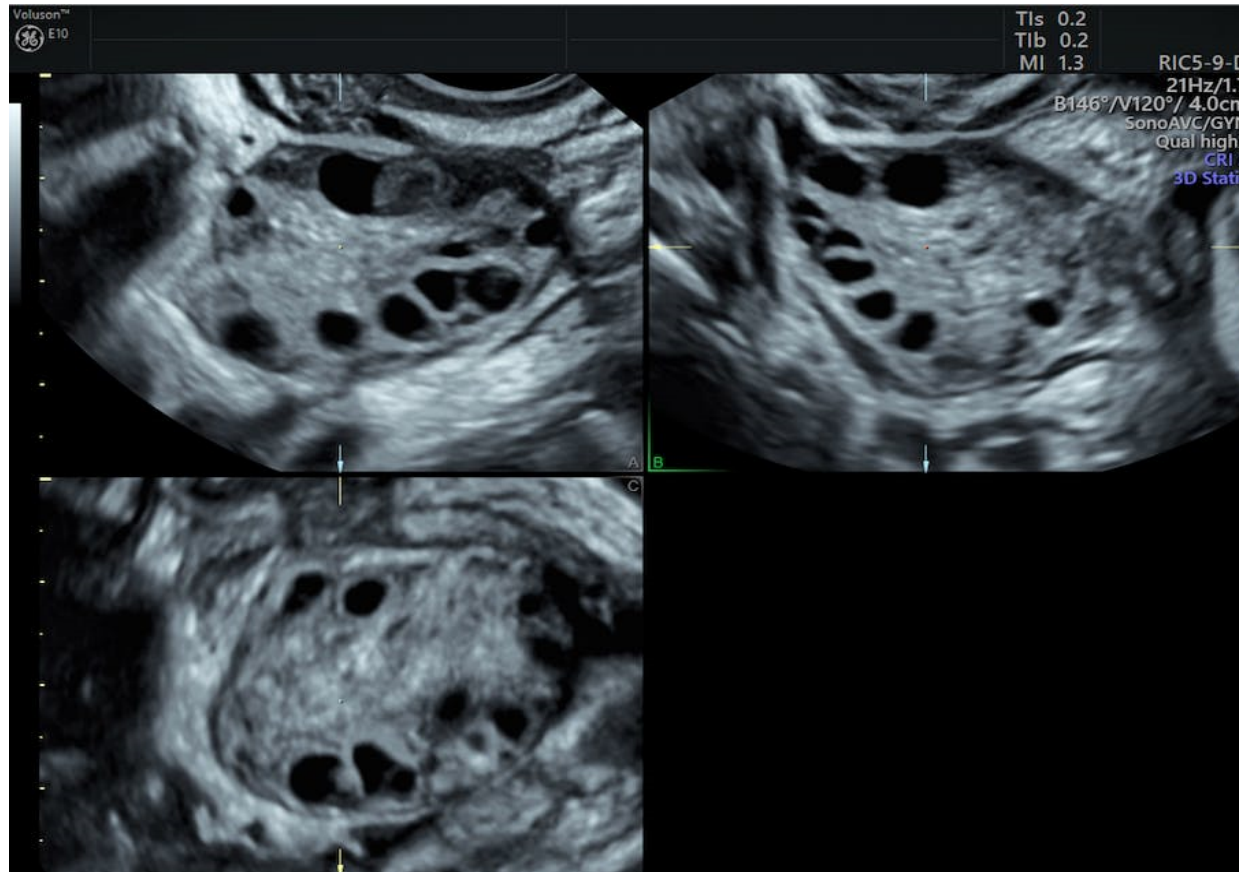




Diagnosticul clinic al SOP se stabileste in baza urmatoarelor manifestari:

- ☐ Anovulație cronică;
- ☐ Dereglări de ciclu menstrual;
- ☐ Hirsutism (dar virilizare este absentă);
- ☐ Infertilitate;
- ☐ Acantosis nigricans;
- ☐ USG - Creșterea volumului ovarian > 10 ml
 - Prezența a 12 și mai mulți foliculi /ovar, diametrul 2-9mm.

Imaginea USG de polichistoza ovariana



Modificările biochimice în caz de SOP:

☐ Testosteron 80-150 ng/dl (niciodată mai mult de 200 ng/dl);

☐ Androstendion 20-500 ng/dl;

☐ DHEAS < 500mcg/dl (niciodată mai mult de 700 mcg/dl);

☐ 17-OH Progesteron < 300 ng/dl

☐ SHBG scăzută;

☐ Glucoza în sânge/ insulina < 4-5

☐ LH: FSH crescut

☐ Prolactina normal

☐ TSH normal

Acanthosis nigricans



Diagnosticul instrumental

Pentru diagnosticarea SOP se **foloseste neaparat USG** care apreciaza cresterea dimensiunilor si transformarea multichistica a ovarelor in 75-90%.

Recomandarile USG din 2013 a *AE-PCOS Society* in diagnosticul SOP sunt:

- Prezenta a 25 de foliculi si mai multi cu diametrul de 2-10 mm;
- Volumul ovarului mai mult de 10cm³.

Diagnosticul diferential:

1. Boala Itenko-Cushing
2. Sindromul adrenogenital
3. Tumorile androgensecretoare
4. Sindromul HAIR-AN(acantoza nigricans)
5. Hirsutism idiopatic
6. Hipogonadismul hipo-;hipergonadotrop
7. Hipotirioza
8. Hiperprolactinemia

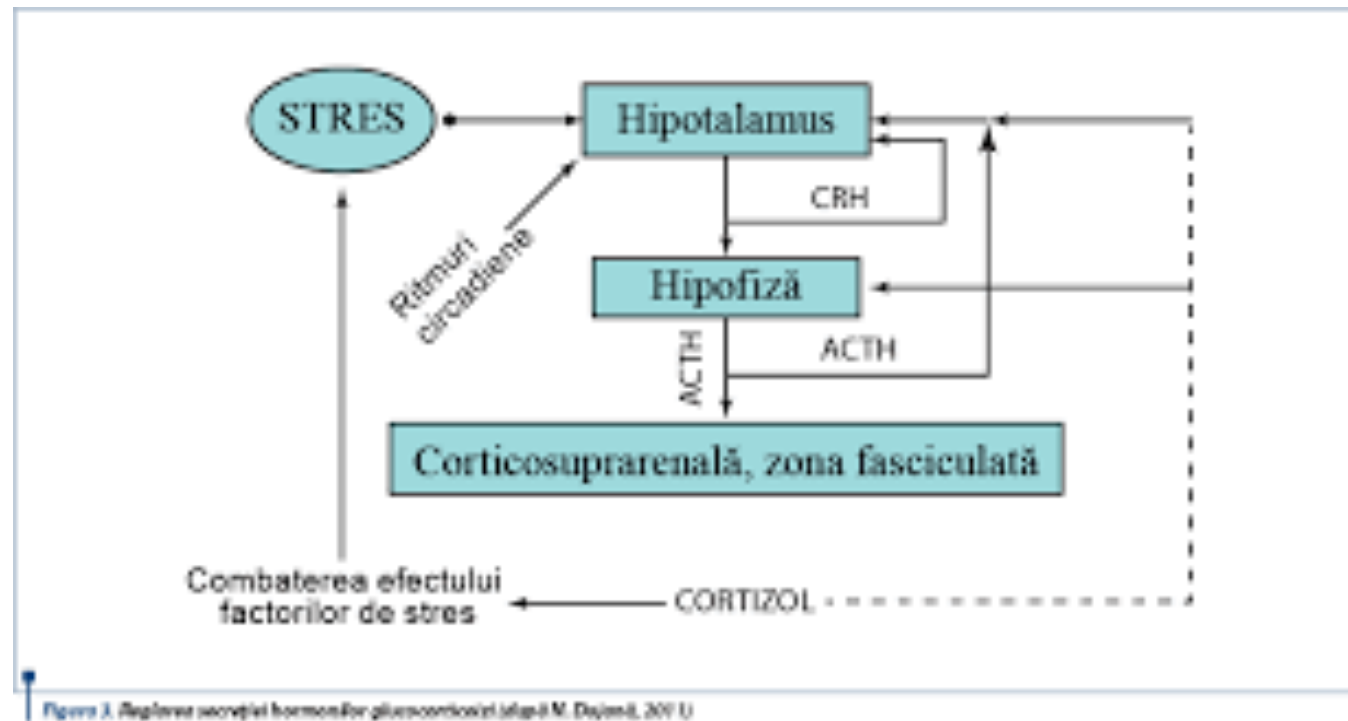
Sindromul Cushing



Etiologia:

- Reactii adverse a anumitor medicamente;
- Boala Cushing;
- Carcinoamele bronhiale;

Patogeneza



Diagnosticul clinic

1. Obezitate centrală;
2. Strii, atrofie a pielii, hiperpigmentare;
3. Hipertensiune arterială;
4. Hiperglicemie;
5. Dereglări de ciclu menstrual;



Diagnostic de laborator:

- A. Aprecierea cortizolului liber în urina timp de 24 h > 110 mcg;
- B. *Testul de supresie pe noapte* cu Dexametazonă (1mg de Dexametazon administrat la 23.00).
- C. Nivelul seric de Cortizol măsurat la 8 dimineata. Valori > 5 mcg/dl confirma diagnosticul).



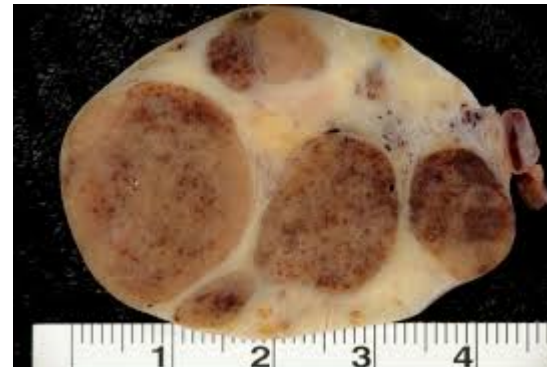
Tumorile androgen secretoare

Cauza ovariana:

- tumorile Leyding- Sertoli
 - tumorile din celulele lipidice
 - tumorile din celulele hilare
 - tumori din celulele tecale
 - tumorile Brenner

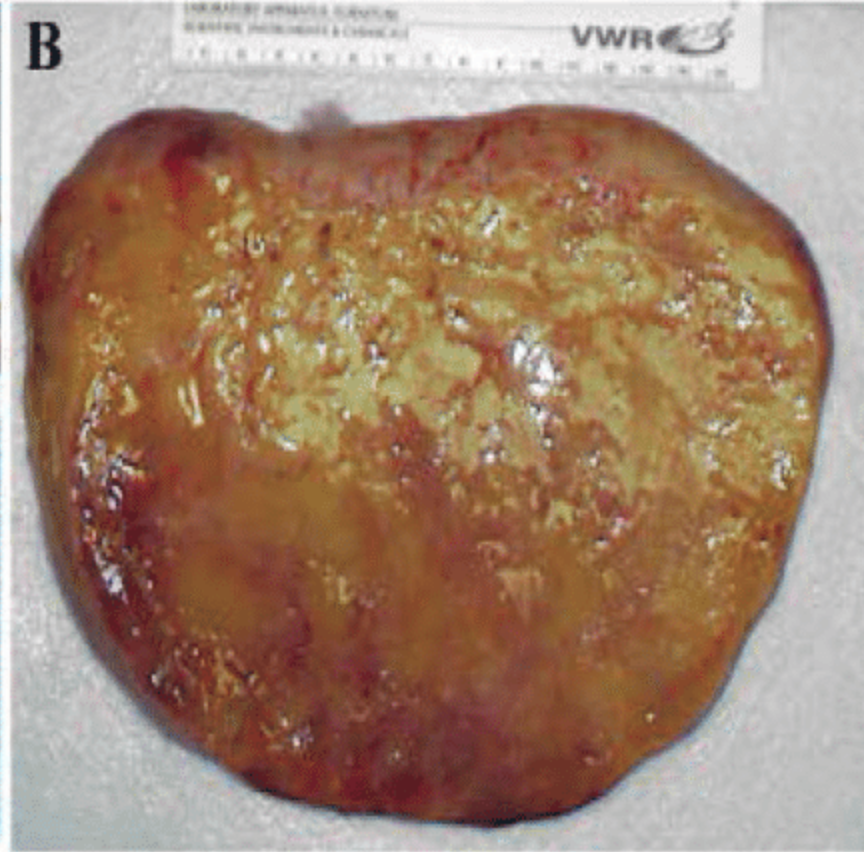
Cauza adrenală:

- Adenoame
 - Carcinoame



Diagnosticul clinic se stabileste in baza:

- ☐ Anovulație cronică;
- ☐ Dereglări de ciclu menstrual;
- ☐ Hirsutism (virilizare este prezenta);
- ☐ Infertilitate;

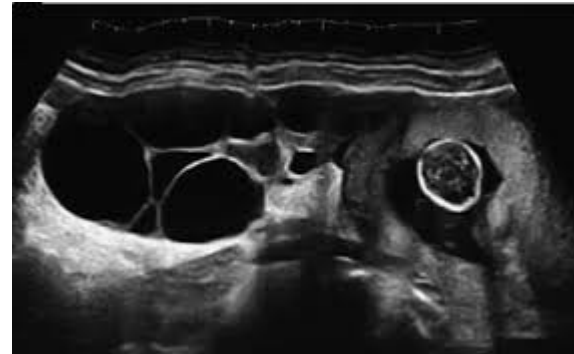


Diagnostic definitiv in baza:

Diagnosticul de laborator:

Investigații- Testosteronul seric, LH – care indica valori exagerat de mari

Diagnosticul instrumental - USG, TC, RMN.



Tratamentul hiperandrogeniei

Tratamentul hirsutismului măsuri generale

- Tratamentul cauzei:
 - stoparea administrării de medicamente;
 - îndepărtarea tumorilor prin tratament chirurgical;
- Măsuri cosmetice:
 - înlăturarea pilozității prin epilare, electroliziz, laser;
- Reducerea în greutate!!!!
 - **Prima linie de tratament la pacientele cu SOP și obezitate**

Tratamentul medicamentos

- **Monoterapie**

~~COC prima linie de tratament medicamentos în hirsutism~~

Componenta EE (30 sau 35 mcg) în combinație cu:

- Progestine
- Cyproteron acetat
- Drospiridon

Un beneficiu suplimentar este reglarea ciclului menstrual și contracepția

Componenta estrogenică:

Stimulează sinteza SHBG;

Inhibă secreția de Gn;

Componenta progestinică:

- Inhibă activitatea 5 α reductazei ;

- **!!!Componentul progestinic nu trebuie să aibă proprietăți androgenice;**

Antiandrogenii

- ❑ Au efect teratogen;
- ❑ Nu se utilizează ca prima linie de tratament;
- ❑ Contracepție adecvată se solicită în cazul unei activități sexuale;

Exemple de antiandrogeni:

- Cyproteron acetat
- Drosperinon
- Spironolactonă
- Flutamid
- Finasterid

Cyproteron acetat

Agent progestagen

Acțiune: - inhibă Gn

- blochează receptorii androgenici

Stopează progresia hirsutismului

Îmbunătățește efectul antiacneic și seboreic

Este necesară monitorizarea funcției hepatice în cazul tratamentelor de durată;

Folosit de obicei în Diane 35

Spironolactona

Antagonist al aldosteronului;

Acțiune- concurează cu dehidrotestosteronul pentru a se uni la receptorii androgenici

- inhibă steroidogeneza ovariană și adrenală;

Doza -200 mg zilnic timp de 2 săptămâni ulterior câte 25-50 mg zilnic timp de 6 luni;

Risc de feminizare a fetusilor masculini;

Reacții adverse: - rar hiperkaliemie, creșterea diurezei, hipotensiune.

Metformin

Agent senzitorilor insulinici;

Diminuează nivelul insulinei, diminuează nivelul androgenilor, îmbunătățește efectul ovulator;

Administrarea începe cu doze mici și crește gradual timp de 3-4 săptămîni;

Glucocorticoizii

Supreasează nivelurile androgenilor suprarenali;

Mai puțin efectivi ca COC sau antiandrogenii în tratamentul hirsutismului;

Tratamentul acneei măsuri generale

Măsuri cosmetice:

- înlăturarea pilozității prin epilare, electroliziz, laser;

Reducerea în greutate!!!!

- Prima linie de tratament la pacientele cu SOP și obezitate

Tratamentul medicamentos

Monoterapie

COC prima linie de tratament medicamentos în acnea vulgară

Componenta EE (30 sau 35 mcg) în combinație cu:

- Progestine
- Cyproteron acetat
- Drospiridon

5) Standardul de aur în tratamentul acneei vulgare COC + Cyproteron acetat

Tratamentul dereglarilor de ciclu menstrual

Monoterapie

1. COC prima linie de tratament medicamentos;
2. Componenta EE (30 sau 35 mcg) în combinație cu:
 - Progestine
 - Cyproteron acetat
 - Drospirinon

Tratamentul infertilitatii anovulatorii

Reducerea în greutate!!!!

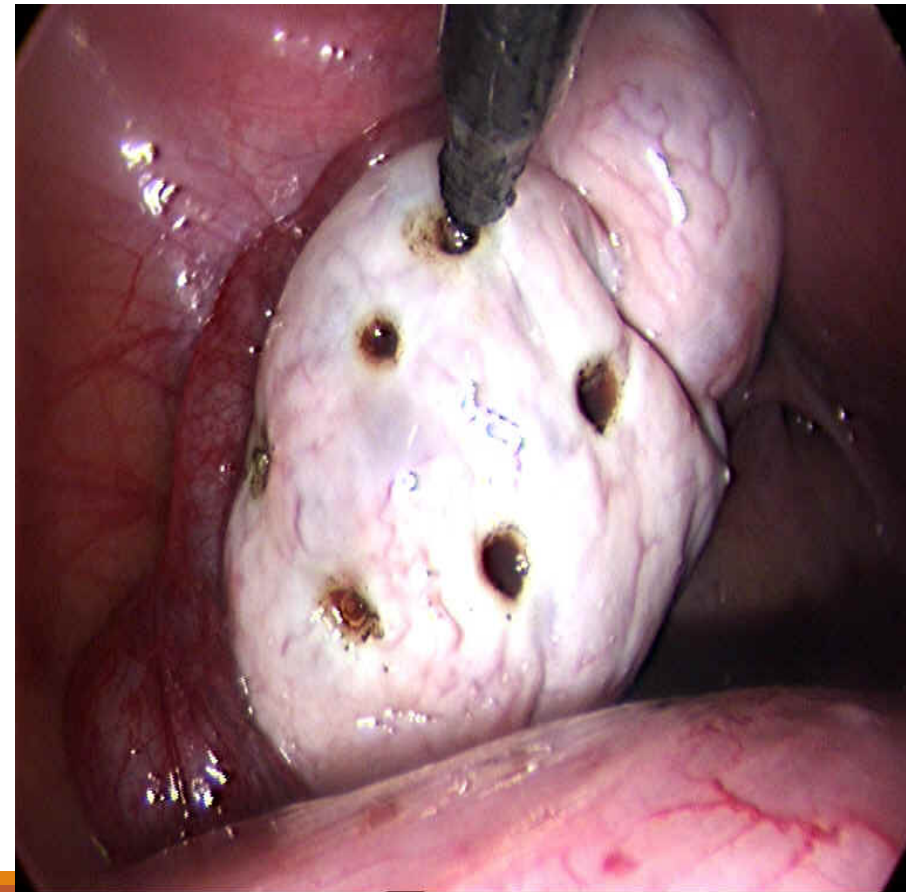
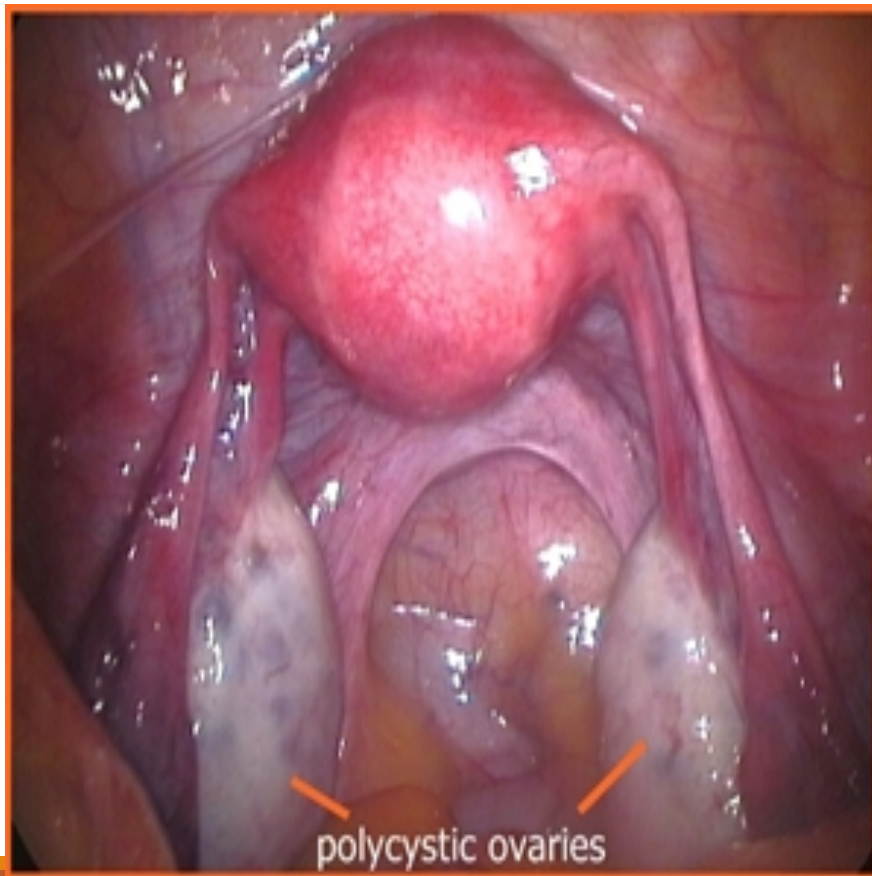
- Prima linie de tratament la pacientele cu SOP și obezitate

1. *Tratamentul medicamentos*
2. *Stimularea ovulatiei cu Clomifen Citrat – I linie de tratament;*
3. *Stimularea prin gonadotropine/drilling ovarian laparoscopic*
4. *FIV*

Drilling Ovarian

Sindromul ovarilor polichistice

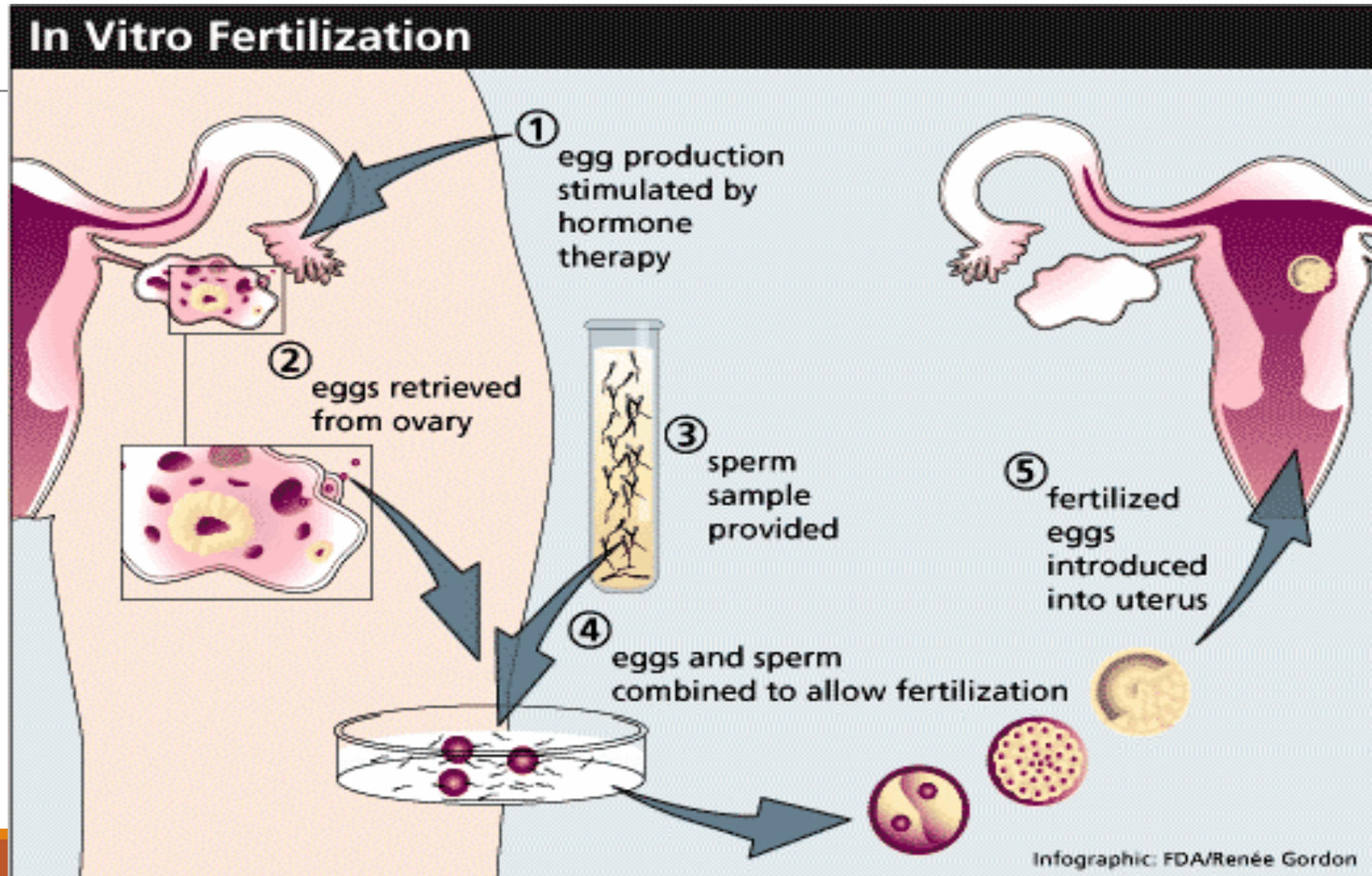
drilling ovarian



Ovarian Drilling



Fertilization In Vitro





MULTUMESC!!!!!!