Zaburzenia funkcji tarczycy u dziewcząt z zespołem polycystycznych jajników

Thyroid disorders in adolescent girls with polycystic ovary syndrome

Karolina Skrzyńska, Agnieszka Zachurzok, Ewa Małecka-Tendera

Katedra i Klinika Pediatrii i Endokrynologii Dziecięcej, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Department of Pediatrics and Pediatric Endocrinology, School of Medicine in Katowice, Medical University of Silesia in Katowice, Poland

Słowa kluczowe

tarczycza, autoimmunologia, zespół polycystycznych jajników, hyperandrogenizm

Key words

thyroid, autoimmunity, polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism

Streszczenie

Pomimo wieloletnich prac analizujących związek chorób tarczycy z zespołem polycystycznych jajników (PCOS) wciąż nie jest jasna patogeneza zależności tych jednostek chorobowych. U kobiet z niedoczynnością tarczycy bardzo często obserwuje się powiększenie objętości jajników i ich pęcherzykowy obraz w badaniu ultrasonograficznym (USG). Z drugiej strony wielu badaczy obserwuje zwiększone rozpowszechnienie chorób tarczycy wśród kobiet z PCOS w porównaniu do populacji kobiet zdrowych. Wskazuje się na takie czynniki łączące PCOS i choroby tarczycy, jak nadmierna ilość tkanki tłuszczowej, wysoki poziom leptyny czy insulinooporność. Coraz częściej podkreśla się także możliwe autoimmunizacyjne podłoże PCOS.

Abstract

In spite of long-term works analysing the relationship of thyroid diseases with the polycystic ovarian syndrome (PCOS), still a nosogenesis of the relation of above disease entities isn't clear. At women with hypothyroidism being watched very often enlarging the volume of ovaries and their vesicular image in the ultrasound examination (ultrasound scan). On the other hand, increased spreading of thyroid diseases is observing by many researchers amongst women from PCOS in comparing to the population healthy women. They are pointing out to such PCOS and thyroid diseases connecting factors as the exaggerated amount of the fatty tissue, the high level of leptin whether insulinresistance. Also a possible auto-aggressive PCOS basis is more often emphasized.

Endokrynol. Ped. 2017.16.2.59.121-126.
© Copyright by PTEIDD 2017

Pediatr. Endocrinol. 2017.16.2.59.121-126.
© Copyright by PTEIDD 2017

Wstęp

PCOS zaliczany jest do najczęstszych chorób endokrynologicznych i według niektórych źródeł może dotyczyć 6–15% kobiet w wieku reprodukcyjnym [1]. Jest to choroba mająca wpływ na wiele procesów w organizmie ludzkim i często niesie za sobą długoterminowe konsekwencje zdrowotne, jak chociażby zwiększone ryzyko chorób metabolicznych oraz układu sercowo-naczyniowego [2]. Etiopatogeneza choroby jest bardzo złożona i nie do końca poznana [3], jakkolwiek podkreśla się, że może mieć ona podłoże autoimmunizacyjne [4,5]. O ile diagnostyka choroby wśród dorosłych kobiet jest szeroko rozpowszechniona i utrwalona, o tyle wśród nastolatek należy do tematu podejść z pewną ostrożnością.

Autoimmunizacyjne choroby tarczycy to kolejna grupa szeroko rozpowszechnionych zaburzeń endokrynologicznych, wśród których dominuje choroba Hashimoto [6]. Jak podają dane, aż 5–20% młodych kobiet może cierpieć na tę jednostkę chorobową [7]. Pomimo zidentyfikowania wielu czynników genetycznych oraz środowiskowych, będących mechanizmami spustowymi choroby, ich powiązania oraz interakcje nie są jednak wyjaśnione [8].

Chociaż etiopatogeneza PCOS oraz chorób tarczycy jest różna, wielu badaczy podkreśla pewne zależności pomiędzy nimi, bowiem u dużej liczby kobiet z niedoczynnością tarczycy obserwuje się powiększenie objętości jajników oraz ich pęcherzykowy charakter. Coraz więcej pojawia się także doniesień o zwiększonej częstości występowania chorób tarczycy u kobiet z PCOS [9].

Diagnostyka PCOS u nastolatek

W diagnostyce PCOS u dorosłych kobiet używa się zazwyczaj kryteriów diagnostycznych opracowanych przez National Institutes of Health (NIH) z 1990 r., kryteriów rotterdamkich z 2003 r. lub najnowszych kryteriów The Androgen Excess and PCOS Society (AE-PCOS Society) z 2006 r. [10], które wspólnie przedstawia tabela I. Postawienie diagnozy u nastolatek jest bardzo trudne i często wymaga długofalowego postępowania, ponieważ to, co jest uważane za patologię u kobiet dorosłych, nie zawsze musi nią być u dojrzewających nastoletnich dziewcząt.

W 2015 r. w „Hormone Research in Paediatrics” zostały opublikowane zalecenia poruszają-

ce istotne kwestie postępowania diagnostycznego z nastolatką z podejrzeniem PCOS [11]. Niektórzy badacze twierdzą, że jedynie nasilony hirsutyzm oraz przewlekły, trudno leczący się trądzik mogą być traktowane jako kliniczne wykładniki hiperandrogenizmu. Z kolei według innych naukowców czy klinicystów żadna forma trądziku nie stanowi klinicznego ekwiwalentu hiperandrogenizmu dziewcząt w okresie dojrzewania. W celu oceny nasilenia hirsutyzmu należy posłużyć się skalą Ferriman-Gallwey [12]. Ograniczenia tej metody wynikają z różnych punktów odcięcia w zależności od pochodzenia etnicznego (≥ 9 –10 w Regionie Śródziemnomorskim i Środkowej Europie, ≥ 2 na obszarze Wschodniej Azji czy ≥ 5 wśród kobiet z Południowych Chin [13]), subiektywnego charakteru badania oraz zjawiska „lokalnego hirsutyzmu”. Najlepszym biochemicznym markerem hiperandrogenizmu jest stałe podwyższone stężenie całkowitego lub wolnego testosteronu [14]. Z powodu ograniczonych danych na temat zmienności poziomu androgenów wśród nastoletnich dziewcząt jako punkt odcięcia całkowitego testosteronu, wskazującego na hiperandrogenię, przyjęto normę stosowaną dla kobiet dorosłych i wynoszącą $>55\text{ng/dl}$ [15]. Z kolei w innych badaniach definiuje się hiperandrogenię jako poziom całkowitego testosteronu w fazie folikularnej $>42\text{ng/dl}$, oznaczony przy użyciu metody LC-MS/MS, czyli połączenia chromatografii ze spektrometrią tandemową [16]. Stężenia innych hormonów dotąd nie są powszechnie wykorzystywane w diagnostyce PCOS.

W ciągu dwu lat od menarche cykle menstruacyjne dziewcząt ulegają stopniowej normalizacji i trwają zwykle 20–45 dni. Odstępów pomiędzy cyklami, trwające odpowiednio <20 dni lub >45 dni, są po tym czasie kwalifikowane jako zaburzenia miesiączkowania. Jednakże o zaburzeniach miesiączkowania możemy także myśleć wtedy, gdy czas pomiędzy cyklami menstruacyjnymi już w pierwszych dwu latach po menarche wynosi powyżej 90 dni, kiedy menarche nie pojawiło się u dziewcząt przed 15 r.ż. lub jeśli menarche nie wystąpiło 2–3 lata po thelarche [17]. Morfologia jajników u dojrzewających dziewcząt ulega fizjologicznym zmianom. Maksymalną objętość jajniki osiągają w okresie pomiędzy menarche a 16 r.ż. [18], natomiast struktura wielopęcherzykowa nie zawsze świadczy o patologii. Istotny jest układ i rozmieszczenie pęcherzyków, ponieważ obecność licznych pęcherzyków ułożonych równomiernie w całym jajniku nie może stanowić

kryterium policystycznej morfologii jajników. Podobnie obraz policystycznych jajników w badaniu ultrasonograficznym bez cech hiperandrogenizmu czy zaburzeń miesiączkowania nie jest wystarczającym kryterium diagnostycznym PCOS. Podczas diagnostyki PCOS należy wykluczyć inne przyczyny hiperandrogenizmu czy zaburzeń miesiączkowania – późno ujawniający się wrodzony przerost nadnerczy, niedoczynność tarczycy, hiperprolaktynemię. W tym celu pomocne mogą być badania laboratoryjne obejmujące oznaczenie stężenia 17-hydroksyprogesteronu (17-OHP), TSH i prolaktyny. Użyteczne jest zbadanie stężenia całkowitego testosteronu, białka wiążącego hormony płciowe (SHBG) z obliczeniem indeksu wolnych androgenów (FAI), androstendionu, siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEAS), gonadotropin [19]. Niemniej wywiad oraz badanie fizykalne stanowią klucz do postawienia prawidłowego rozpoznania. Zalecenia jasno podkreślają, że zarówno hiperinsulinizm jak i insulinooporność są jedynie czynnikiem ryzyka zaburzeń metabolicznych i nie można traktować ich jako kryteriów diagnostycznych [20].

Choroby tarczycy a PCOS

W ostatnich latach rośnie liczba publikacji badających powiązania pomiędzy chorobami tarczycy a PCOS. Obok dobrze znanego mechanizmu insulinooporności coraz częściej podkreśla się autoimmunizacyjne podłoże PCOS [21]. Benetti-Pinto i wsp. w grupie 168 kobiet w wieku $24 \pm 5,8$ lat, u których PCOS było zdiagnozowane na podstawie kryteriów rotterdamkich, wykazali zwiększoną częstość występowania subklinicznej niedoczynności tarczycy w porównaniu do ogólnej populacji zdrowych kobiet [22]. Badania Sinha i wsp. potwierdzają powyższą zależność [23]. Zależność między PCOS a subkliniczną niedoczynnością tarczycy czy powiększeniem objętości gruczołu tarczowego nie jest do końca jasna. Najprawdopodobniej mechanizmem spustowym w tym wypadku jest otyłość, która predysponuje do zwiększonej ilości prozapalnych markerów oraz zwiększonej insulinooporności. Powyższe procesy, w nie w pełni poznanym mechanizmie, mogą prowadzić do zmniejszenia aktywności dejodynazy typu 2 w obrębie przysadki mózgowej, co w konsekwencji doprowadza do względnego niedoboru trójjodotyroniny (T3) i do podwyższonego poziomu hormonu tyreotropowego (TSH) [25]. Podwyższony poziom TSH pobudza adipocyty do proliferacji, co jak wia-

domo wiąże się ze wzrostem markerów zapalnych uwolnionych z tkanki tłuszczowej. Ten schemat nie tłumaczy natomiast związku PCOS z chorobami autoimmunizacyjnymi. Możliwe, że estrogeny stymulują sekrecję IL-4 z limfocytów Th2, IL-1 z monocytów, IL-6 z limfocytów T oraz IFN- γ z limfocytów Th1 do wytwarzania przeciwciał [26,27]. U zdrowej kobiety immunomodulujący wpływ estrogenów jest zrównoważony działaniem progesteronu. U kobiet z PCOS, z uwagi na hipersekrecję LH, zaburzenia steroidogenezy w obrębie jajników oraz obniżony poziom progesteronu, dochodzi do pojawienia się cykli bezowulacyjnych. W związku z zaburzeniem proporcji w zakresie poziomu estrogenów i progesteronu u kobiety z PCOS dochodzi do nadmiernej stymulacji systemu immunologicznego i co za tym idzie – wzrostu produkcji przeciwciał przeciwko komórkom własnym organizmu. Z drugiej strony stwierdzany w tym zespole nadmiar lub zwiększona aktywność 5-alfa reduktazy powodują zwiększoną aktywność dihydrotestosteronu (DHT), wzmożony metabolizm kortyzolu, stymulację sekrecji ACTH i w konsekwencji wzrost poziomu androgenów. Wydaje się, że nadmiar androgenów obserwowany u kobiet z PCOS może mieć znaczenie protekcyjne przed rozwojem choroby autoimmunizacyjnej, niemniej przeważa w tym wypadku rola estrogenów jako silnych modulatorów układu immunologicznego. Niewiele badań wskazuje na powiązania pomiędzy wzrostem niespecyficznych autoprzeciwciał u kobiet z PCOS. Praca Heffler-Frischmuth i wsp. [21] wykazała znamienne statystycznie wzrost jedynie przeciwciał antyhistonowych oraz ds-DNA. Ciekawe i nieco kontrowersyjne wnioski ze swoich badań uzyskali Petrikova i wsp. [28], którzy nie dość, że nie wskazują na opisywane powiązania wzrostu poziomu niespecyficznych autoprzeciwciał u kobiet z PCOS, to w dodatku podkreślają ochronną rolę androgenów przeciwko autoimmunologicznej odpowiedzi naszego organizmu. Taka różnorodność wyników najprawdopodobniej wynika z wykorzystania różnych metod badawczych. Mniej wątpliwości budzą natomiast badania nad chorobami autoimmunizacyjnymi tarczycy u kobiet z PCOS. Istotny statystycznie wzrost poziomu przeciwciał anty-TPO u kobiet z PCOS w porównaniu do kobiet zdrowych stwierdzili w swoim badaniu Kachuei i wsp. [29]. Wyniki innych autorów także nie pozostawiają większych wątpliwości. Wśród badanych przez Janssena i wsp. [30] kobiet z PCOS aż 26,9% miało podwyższony poziom anty-TPO i anty-TG w porównaniu do 8,3%

Tabela I. Kryteria diagnostyczne zespołu PCOS u dorosłych kobiet
Table I. Diagnostic criteria of the PCOS at adult women

National Institutes of Health NIH (1990)	Obecność wszystkich poniższych objawów: 1. Hiperandrogenizm i/lub hiperandrogenemia 2. Oligoowulacja 3. Wykluczenie innych znanych chorób/schorzeń, które mogą być przyczyną powyższych objawów
European Society of Human Reproduction and Embryology/ American Society for Reproductive Medicine ESHRE/ASRM (Rotterdam 2003)	Obecność 2 z 3 kryteriów podanych niżej: 1. Oligoowulacja i/lub brak owulacji 2. Kliniczne i/lub biochemiczne objawy hiperandrogenizmu 3. Obecność policystycznych jajników w badaniu usg Po wykluczeniu innych schorzeń, które mogą być przyczyną tych zaburzeń.
The Androgen Excess Society AES (2006)	Obecność wszystkich poniższych objawów: 1. Hiperandrogenizm: hirsutyzm i/lub hiperandrogenemia 2. Dysfunkcja jajników (oligoowulacja lub brak owulacji i/lub obecność jajników policystycznych w USG) 3. Wykluczenie innych chorób przebiegających z nadmiarem androgenów, tj. nieklasycznych postaci wrodzonego przerostu nadnerczy, guzów wydzielających androgeny, zespołu Cushinga, zespołu oporności insulinowej, zaburzeń funkcji tarczycy i hiperprolaktynemii

kobiet bez rozpoznanego PCOS. W badaniu Garelli autoimmunologiczne zapalenie tarczycy (AIT) rozpoznano u 27% kobiet z PCOS w porównaniu do 8% z grupy kontrolnej [31]. W 2013 r. ukazała się praca będąca metaanalizą artykułów naukowych badających powiązania pomiędzy PCOS a chorobami autoimmunologicznymi tarczycy [32]. Wniosek z metaanalizy jest jednoznaczny i sugeruje, że PCOS może należeć do grup chorób autoimmunizacyjnych i mieć bliski związek z chorobami autoimmunizacyjnymi tarczycy. Pomimo licznych publikacji dotyczących korelacji pomiędzy PCOS a chorobami tarczycy brakuje badań odnoszących się do populacji nastoletnich dziewcząt. Jedyny artykuł, w którym wzięły udział nastolatki w wieku 13–18 lat, dotyczył rozpowszechnienia PCOS wśród niepełnoletnich dziewcząt z rozpoznanym przewlekłym limfocytarnym zapaleniem tarczycy w stanie eutyreozy. Podczas obserwacji wykazano istotny statystycznie wzrost występowania PCOS w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej (odpowiednio 46,8% i 4,3%), co pośrednio wskazuje na autoimmunizacyjne podłoże tych jednostek chorobowych [33].

Wnioski

Pomimo słabo poznanego patomechanizmu pomiędzy PCOS a chorobami tarczycy wnioski z badań dość jednoznacznie wskazują na powiązania, zwłaszcza w aspekcie autoimmunizacyjnego podłoża, omawianych jednostek chorobowych. Wydaje się, że każda nastolatka z postawionym rozpoznaniem PCOS powinna mieć monitorowane parametry funkcji tarczycy. Dotąd brakuje jednak usystematyzowanych wytycznych w tym zakresie, co wynika z niewystarczającej ilości badań poruszających powyższe kwestie. Niemniej opierając się na wnioskach z dostępnych publikacji naukowych na dorosłych kobietach, każdy endokrynolog dziecięcy powinien na ten aspekt zwracać szczególną uwagę przy sprawowaniu opieki nad „młodą dorosłą”.

1. Fauser B.C., Tarlatzis R.W., Rebar R.S. et al.: Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil. Steril.*, 2012;97, 28-38.e25.
2. Legro R.S., Kunselman A.R., Dodson W.C., Dunaif A.: Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: A prospective, controlled study in 254 affected women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999;84, 165-169.
3. Tsilchorozidou T., Overton C., Conway G.S.: The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol.*, 2004;60, 1-17.
4. Gelderen C.J., Gomed dos Santos M.: Polycystic ovarian syndrome. Evidence for an autoimmune mechanism in some cases. *J. Rep. Med.*, 1993;38, 381-386.
5. Rojanski N., Roll D., Meirou D.: Polycystic ovary syndrome. An autoimmune disease? *J. Rep. Med.*, 1997;42, 325.
6. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G. et al.: The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch. Intern. Med.*, 2000;160, 526-534.
7. Artini P.G., Uccelli A., Papini F. et al.: Infertility and pregnancy loss in euthyroid women with thyroid autoimmunity. *Gynecol. Endocrinol.*, 2013;29, 36-41.
8. Tomer Y., Davies T.F.: Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. *Endocrinol. Rev.*, 2003;24, 694-717.
9. Singla R., Gupta Y., Khemani M. et al.: Thyroid disorders and polycystic ovary syndrome: An emerging relationship. *Indian J. Endocr. Metab.*, 2015;19, 25-29.
10. Kruszyńska A., Słowińska-Szrednicka J.: Progress in diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome. *Post. Nauk Med.*, 2008;3, 148-153.
11. Witchel S.F., Oberfield S., Rosenfield R.L. et al.: The diagnosis of polycystic ovary syndrome during adolescence. *Horm. Res. Pediatr.*, 2015;83, 376-389.
12. Escobar-Morreale H.F., Carmina E., Dewailly D. et al.: Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum. Reprod. Update.*, 2012;18, 146-170.
13. Zhao X., Ni R., Li L., et al.: Defining hirsutism in Chinese women: a cross-sectional study. *Fertil. Steril.*, 2011;96, 792-796.
14. Legro R.S., Schlaff W.D., Diamond M.P. et al.: Total testosterone assays in women with polycystic ovary syndrome: precision and correlation with hirsutism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010;95, 5305-5313.
15. Carmina E., Oberfield S.E., Lobo R.A.: The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2010;203, e201-e205.
16. Gambineri A., Fanelli F., Prontera O. et al.: Prevalence of hyperandrogenic states in late adolescent and young women: epidemiological survey on Italian high-school students. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2013;98, 1641-1650.
17. Marshall W.A., Tanner J.M.: Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch. Dis. Child.*, 1969;44, 291-303.
18. Kelsey T.W., Dodwell S.K., Wilkinson A.G. et al.: Ovarian volume throughout life: a validated normative model. *PLoS One*, 2013;8, e71465.
19. Trapp C.M., Oberfield S.E.: Recommendations for treatment of nonclassic congenital adrenal hyperplasia (NCAH): an update. *Steroids*, 2012;77, 342-346.
20. Fauser B.C., Tarlatzis R.W., Rebar R.S. et al.: Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil. Steril.*, 2012;97, 28-38.e25.
21. Hefler-Frischmuth K., Walch K., Huebl W. et al.: Serologic markers of autoimmunity in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.*, 2010;93, 2291-2294.
22. Benetti-Pinto C.L., Berini Piccolo V.R., Garmes H.M. et al.: Subclinical hypothyroidism in young women with polycystic ovary syndrome: an analysis of clinical, hormonal, and metabolic parameters. *Fertil. Steril.*, 2013;99, 588-92.
23. Sinha U., Sinharay K., Saha S. et al.: Thyroid disorders in polycystic ovarian syndrome subjects: A tertiary hospital based cross-sectional study from Eastern India. *Indian J. Endocrinol. Metab.*, 2013;17, 304-309.
24. Lim S.S., Davies M.J., Norman R.J. et al.: Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update.*, 2012;18, 618-637.
25. Muscogiuri G., Sorie G.P., Mezza T. et al.: High-normal TSH values in obesity: Is it insulin resistance or adipose tissue's guilt? *Obesity (Silver Spring)*, 2013;21, 101-106.
26. Cutolo M., Sulli A., Straub R.H.: Estrogen metabolism and autoimmunity. *Autoimmun. Rev.*, 2012;11, A460-4.
27. Niccoli G., Apa R., Lanzzone A. et al.: CD4+CD28+ null T lymphocytes are expended in young women with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.*, 2011;95, 2651-2654.
28. Petrikova J., Lazurova I., Dravecka I. et al.: The prevalence of non organ specific and thyroid autoimmunity in patients with polycystic ovary syndrome. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.*, 2015;159, 302-306.
29. Kachuei M., Jafari F., Kachuei A. et al.: Prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2012;285, 853-856.
30. Janssen O.E., Mehlmauer N., Hahn S. et al.: High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur. J. Endocrinol.*, 2004;150, 363-369.
31. Garelli S., Masiero S., Plebani M. et al.: High prevalence of chronic thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2013;169, 248-251.
32. Du D., Li X.: The relationship between thyroiditis and polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2013;6, 880-889.
33. Ganie M.A., Marwaha R.K., Aggarwal R. et al.: High prevalence of polycystic ovary syndrome characteristics in girl with euthyroid chronic lymphocytic thyroiditis: a case-control study. *Eur. J. Endocrinol.*, 2010;162, 1117-1122.