

Wstęp do hiperandrogenizmu

Mateusz Klukowski

ENDOCRINUS
Studenckie Endokrynologiczne
Koło Naukowe

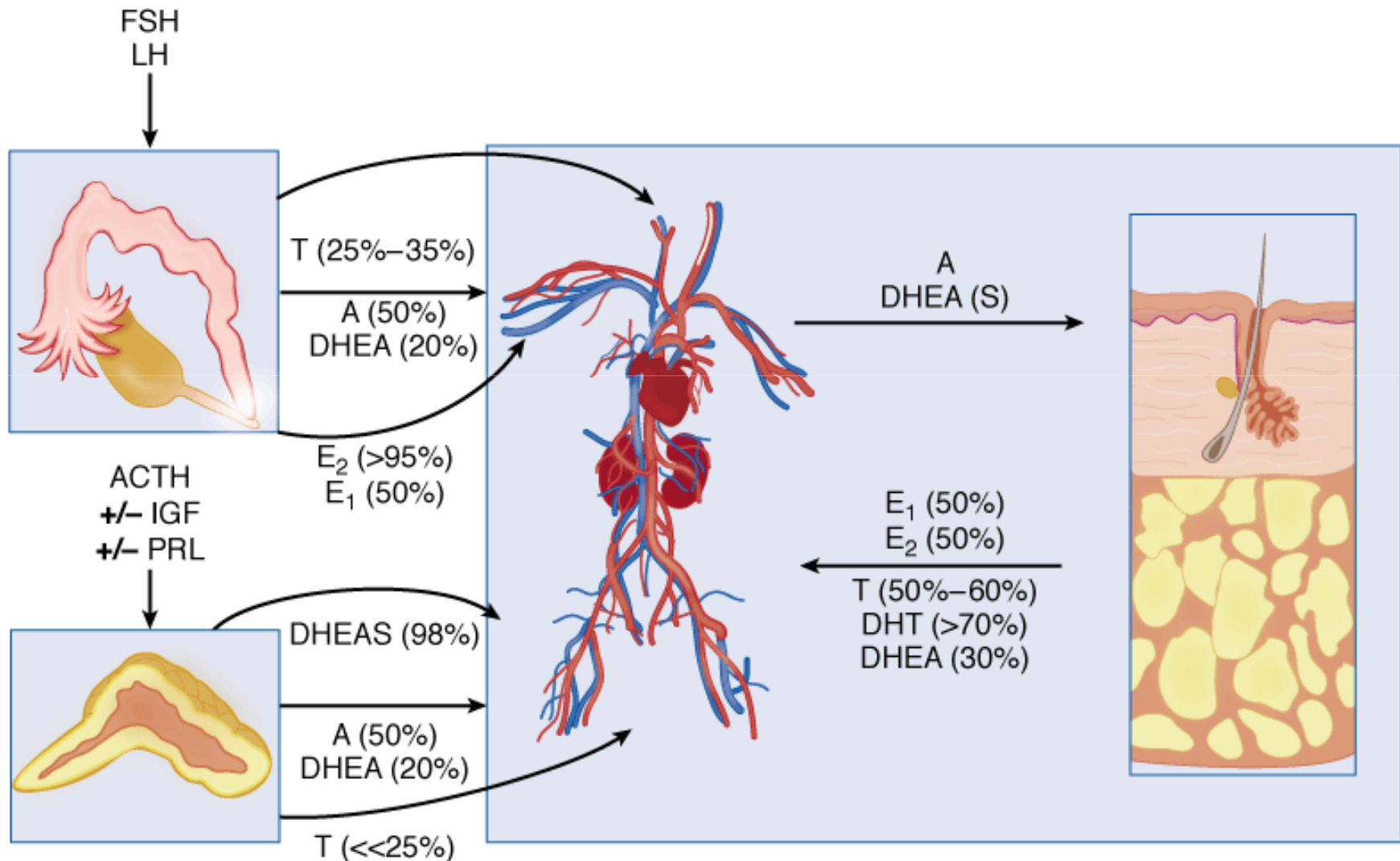
Plan prezentacji

1. Źródła androgenów i ich rola w ciele kobiety
2. Zagadnienia związane z tematem hiperandrogenizmu
3. Epidemiologia
4. Objawy
5. Przyczyny
6. Podsumowanie

Androgeny

Hormon	Aktywność androgenowa	Stężenie w osoczu (ng/ml)	
		♀	♂
Testosteron całkowity	100	0,2 – 0,7	2,6 – 10,0
Testosteron wolny		<8,5 ng/l	50 – 210 ng/l
DHT	300	0,05 – 0,3	0,2 – 1,0
Androstendion	10	0,5 – 2,5	0,5 – 2,5
DHEA	minimalna	2 – 9	2 – 9
DHEA-S		750 – 3700	1100 – 4700

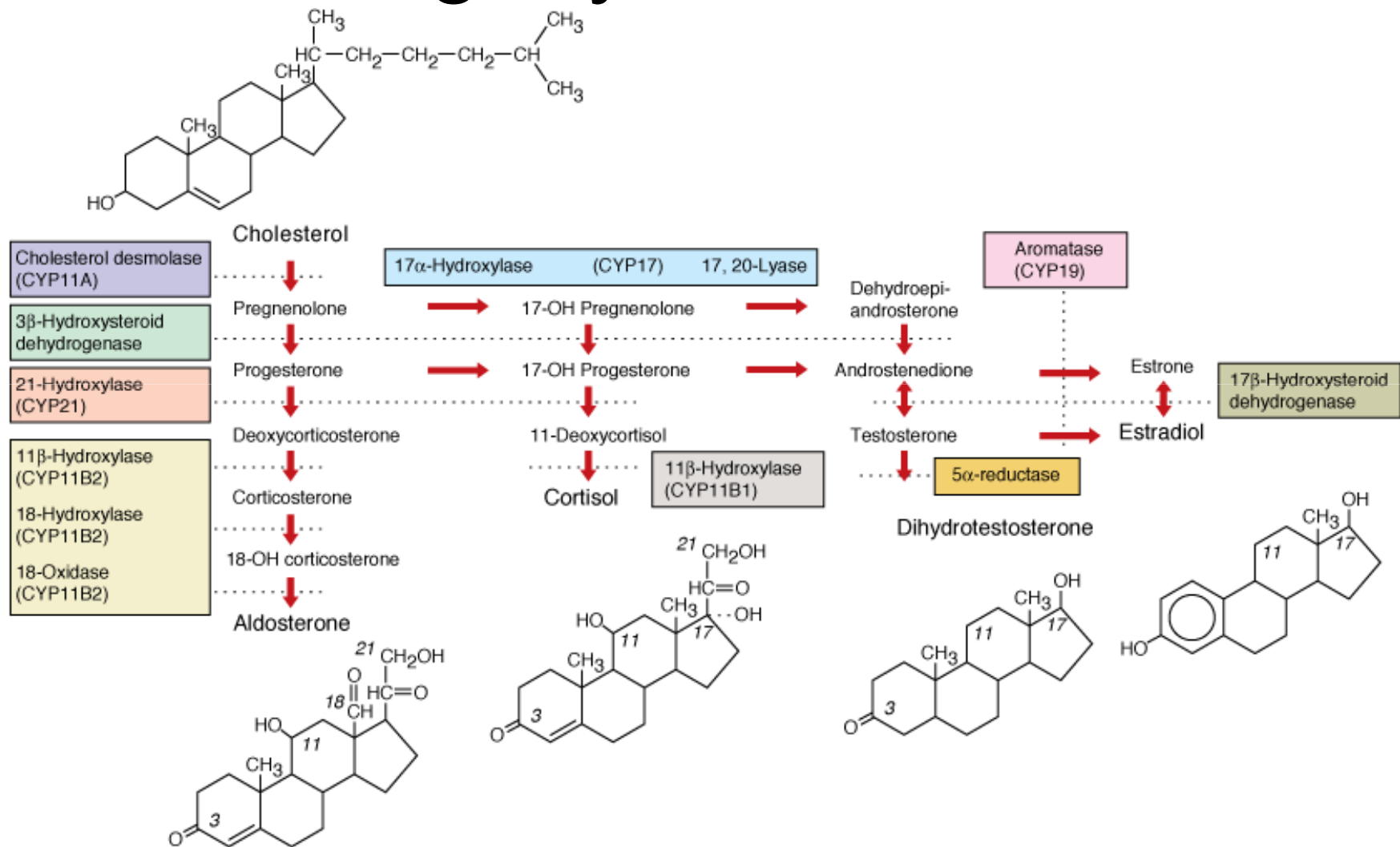
Źródła androgenów u kobiet



Source: Gardner DG, Shoback D: *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 9th Edition*: www.accessmedicine.com
 Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

DHEA-S – siarczan dehydroepiandrosteronu; DHEA – dehydroepiandrosteron; A – androstendion; T – testosteron; E₁ – estron; E₂ – estradiol; DHT - dihydrotestosteron

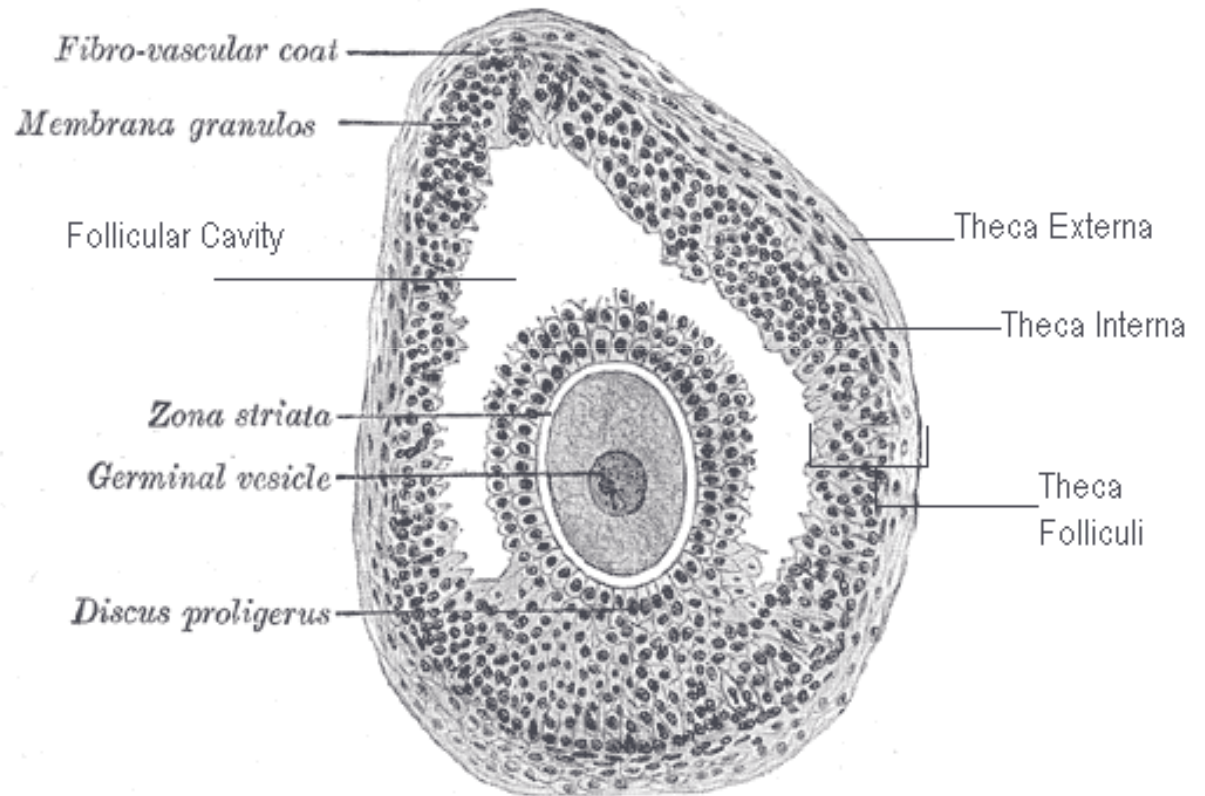
Androgeny nadnerczowe



Androgeny pochodzenia jajnikowego

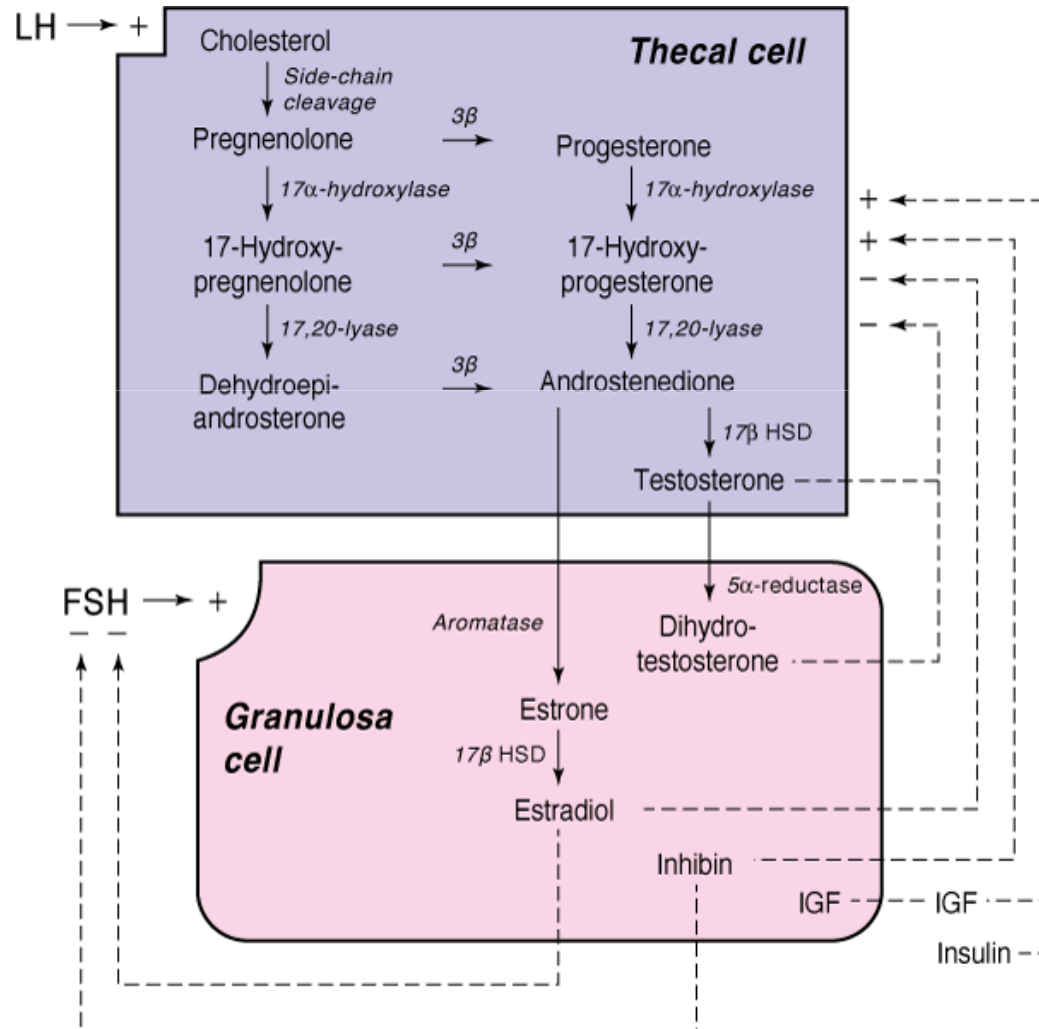
Zdolność syntezy androgenów posiadają:

- komórki warstwy wewnętrznej osłonki pęcherzyka
- komórki wewnętrzne (odpowiednik komórek Leydiga)



Pęcherzyk Graafa

Androgeny pochodzenia jajnikowego – two-cell theory



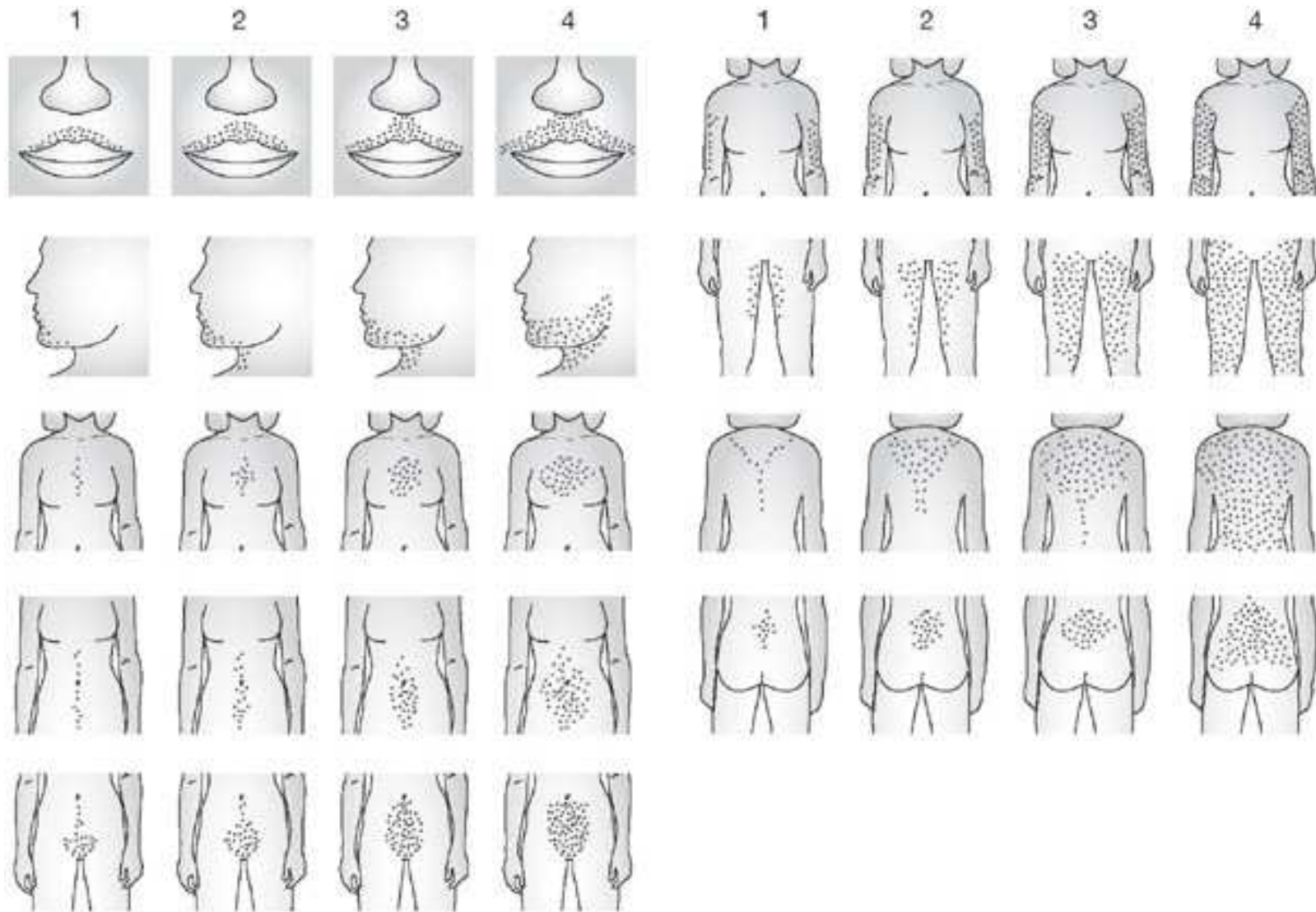
Definicje

Hiperandrogenemia – pojęcie laboratoryjne (wzrost poziomu androgenów we krwi)

Hiperandrogenizm – pojęcie kliniczne (przedwczesne dojrzewanie, hirsutyzm, acne, łojotok, łysienie typu męskiego, zaburzenia miesiączkowania, wirylizacja)

Wirylizacja – pojęcie kliniczne (przerost łechtaczki, przyrost masy mięśniowej, atrofia gruczołu piersiowego, obniżenie tonu głosu, amenorrhea)

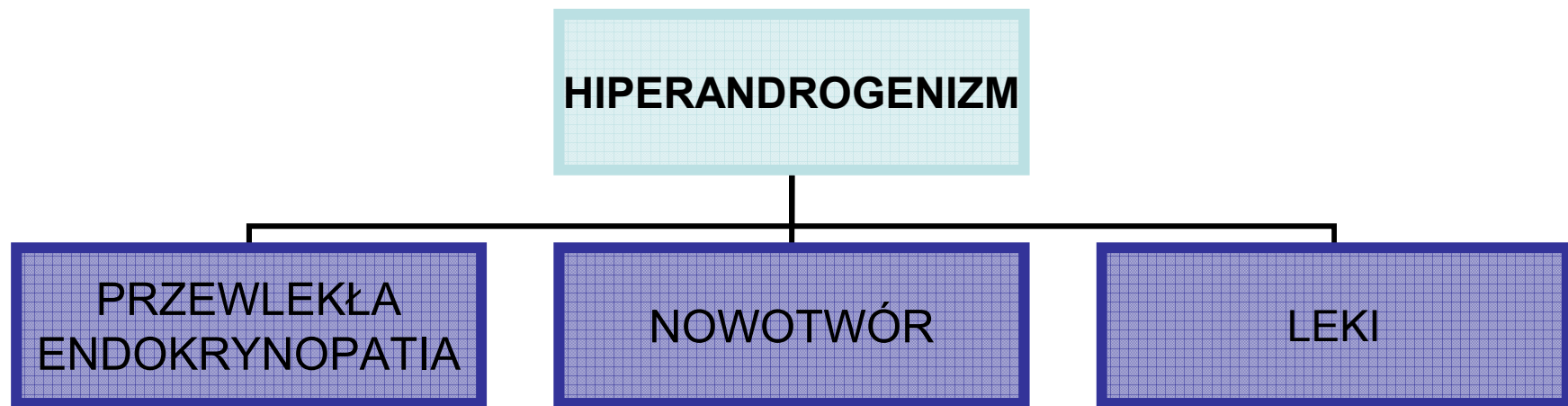
Hirsutyzm – skala Ferrimana – Gallwey'a



Czy hiperandrogenizm jest poważnym problemem?

- dotyczy 5 – 10% kobiet w wieku rozrodczym
- manifestuje się pod postacią różnych objawów klinicznych
- mają one znaczący wpływ na wszystkie dziedziny życia kobiety (socjalne, seksualne, reprodukcyjne, ekonomiczne)
- niektóre cechy hiperandrogeniczne są powszechne wśród danych narodowości (południowoamerykańska, śródziemnomorska, bliskowschodnia)
- różnorodny obraz kliniczny i skomplikowane zależności hormonalne nastroczają trudności diagnostycznych

Przyczyny hiperandrogenizmu



Endokrynopatie pochodzenia jajnikowego

Zespół policystycznych jajników (PCOS)

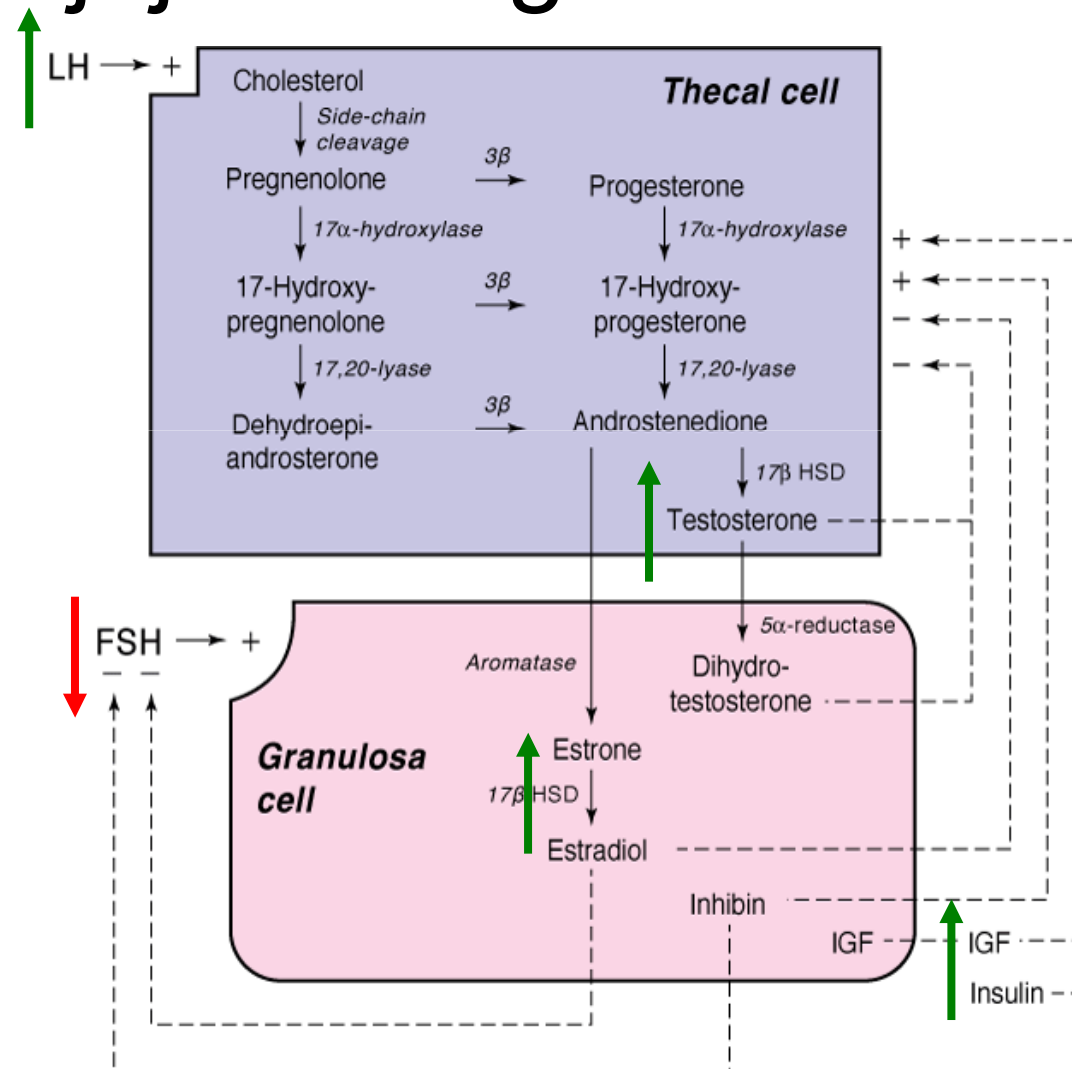
- heterogeniczna jednostka chorobowa, na którą składają się **hiperandrogenizm, insulinooporność i hiperinsulinizm, zaburzenia miesiączkowania, bezpłodność** i obraz **policystycznych jajników** w badaniu obrazowym lub histopatologicznym
- 4 – 6% kobiet w wieku reprodukcyjnym
- ok. 80% przypadków hiperandrogenizmu
- 75% przypadków niepłodności

- 50% z PCOS – otyłość

- **przyczyna nieznana** – rozregulowanie osi podwzgórze – przysadka – jajniki, insulinooporność?
- ↑całkowity T, ↑wolny T, ↑DHEAS, ↑estrogeny, ↑insulina, ↑SHBG, ↓FSH, ↑stosunek LF:FSH (powyżej 2,5)
- prawidłowe poziomy hormonów z obecnością hirsutyzmu i trądzika nie wykluczają PCOS
- możliwość hiperandrogenemii u pacjentek z brakiem miesiączki bez innych objawów klinicznych (np. Azjaci)



Endokrynopatie pochodzenia jajnikowego – PCOS



Endokrynopatie pochodzenia jajnikowego cd.

Zespół HAIRAN

(**H**yper**A**ndrogenism,
Insulin **R**esistance,
Acanthosis **N**igricans)

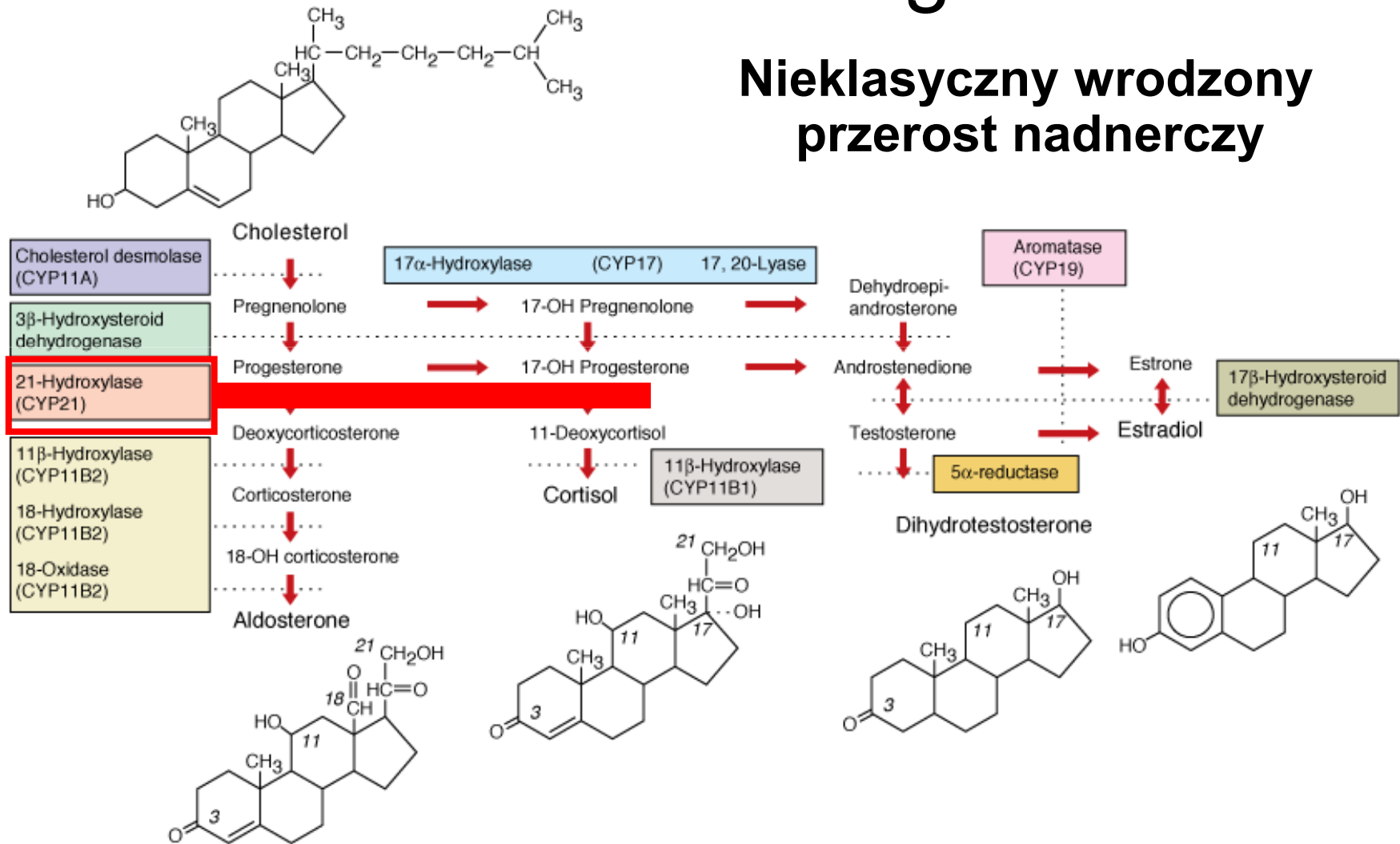
- podtyp PCOS
- defekt postreceptorowy dla receptora insuliny
- wysoka hiperinsulinemia (>80 μ U/ml na czczo, >500 μ U/ml w OGTT)
- \uparrow testosteron (>2ng/ml)

Hipertekoza

- powiększenie jajników
- obecność dużej ilości komórek śródmiąższowych produkujących androgeny
- obecność nieprawidłowych krwawień

Endokrynopatie pochodzenia nadnerczowego

Nieklasyczny wrodzony przerost nadnerczy



Endokrynopatie pochodzenia nadnerczowego

Nieklasyczny wrodzony przerost nadnerczy (NCAH)

- możliwy przebieg bezobjawowy
- przedwczesne pubarcie/adrenarcie, zaburzenia miesiączkowania, hirsutyzm
- 20 – 50% aktywności enzymu 21OH-azy
- ACTH i kortyzol w normie
- nadmiar androgenów prawdopodobnie w wyniku zmian w kinetyce enzymów/ogólnej nadczynności nadnerczy niż z powodu obniżonej aktywności 21OH-azy
- 17-OHP > 800ng/dl diagnostyczne dla NCAH
- często 17-OHP jest w granicach 200 – 800ng/dl > test prowokacyjny z ACTH (wzrost > 1000ng/dl potwierdza NCAH)

Endokrynopatie pochodzenia nadnerczowego

Zespół Cushinga

- u 60 – 70% chorych trądzik i hirsutyzm
- u 80% chorych zaburzenia miesiączkowania
- 1% pacjentek z hirsutyzmem
- różnicowanie z PCOS i CAH

Działanie hiperandrogenizujące:

- nie do końca poznane
- troficzny wpływ ACTH na korę nadnerczy
- hamujący wpływ GKS na oś podwzgórze – przysadka

Nowotwory wydzielające androgeny

- szybko postępująca androgenizacja (<2 l.), hirsutyzm zazwyczaj >15 pkt. w skali F-G
- objawy ogólne (spadek masy ciała, stany podgorączkowe, wzdęcia, ból pleców)
- pochodzenia nadnerczowego i jajnikowego

Nowotwory wydzielające androgeny

Pochodzenia nadnerczowego:

- Adenoma, adenocarcinoma
- mogą wydzielać różne androgeny, najczęściej guzy mieszane wydzielające także GKS (cechy Cushingoidalne)
- podejrzenie guza: T>2ng/ml (norma 0,2 – 0,7), DHEAS>7000ng/ml (norma 750 – 3700)
- 50% guzów – T<2ng/ml
- T>2,5ng/ml – 10% szansy na guz kory nadnerczy
- poziom DHEAS również nie jest kryterium diagnostycznym dla nowotworu, nie różnicuje pochodzenia guza
- średnica guza zazwyczaj >6cm

Najczulszymi wskaźnikami obecności nowotworu są wywiad i badanie przedmiotowe

Nowotwory wydzielające androgeny

Pochodzenia jajnikowego:

- Ziarniszczyk (folliculoma)
- Guz z komórek podporowych i wnątkowych (Sertoli-Leydig cell tumours, arrhenoblastoma, androblastoma)
- Guz Krukenberga
- Guzy z komórek tłuszczowych

- Wyczuwalny guz w podbrzuszu występujący niesymetrycznie
- $T > 2 \text{ ng/ml}$, ale u 20% chorych $T < 2 \text{ ng/ml}$
- poziom DHEAS również nie jest kryterium diagnostycznym dla nowotworu, nie różnicuje pochodzenia guza
- USG jajników - obraz podobny do PCOS

Najczulszymi wskaźnikami obecności nowotworu są wywiad i badanie przedmiotowe

Inne endokrynopatie

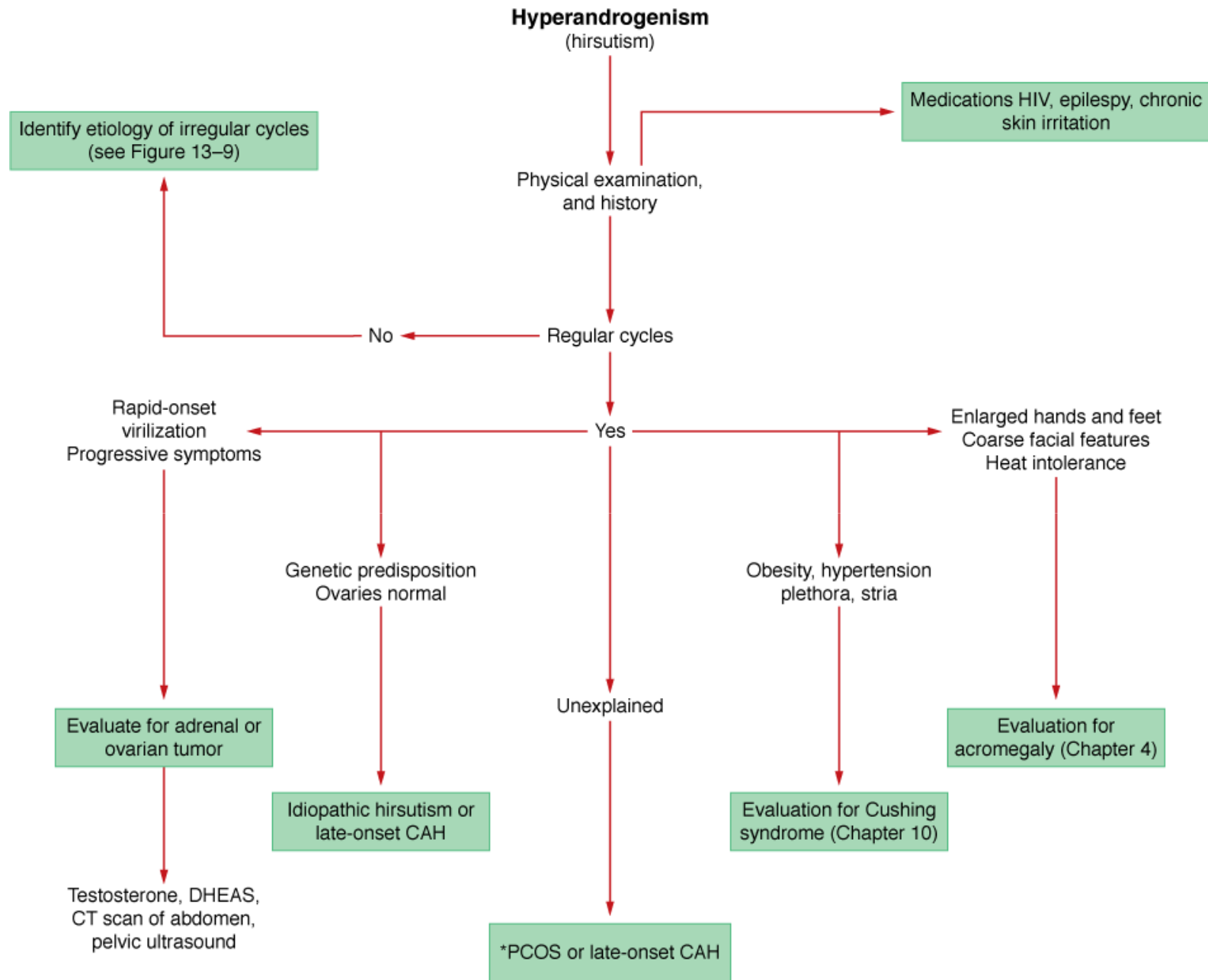
- Otyłość
- Hiperandrogenizm związany z ciążą (żółtczak ciążowy, mnogie torbiele luteinowe)
- Hiperandrogenizm pomenopauzalny
- Czynnościowy hiperandrogenizm nadnerczowy
- Ektopowa sekrecja ACTH/CRH
- Zwiększona konwersja obwodowa/wrażliwość receptorów dla androgenów
- Hiperprolaktynemia, akromegalia, nadczynność tarczycy

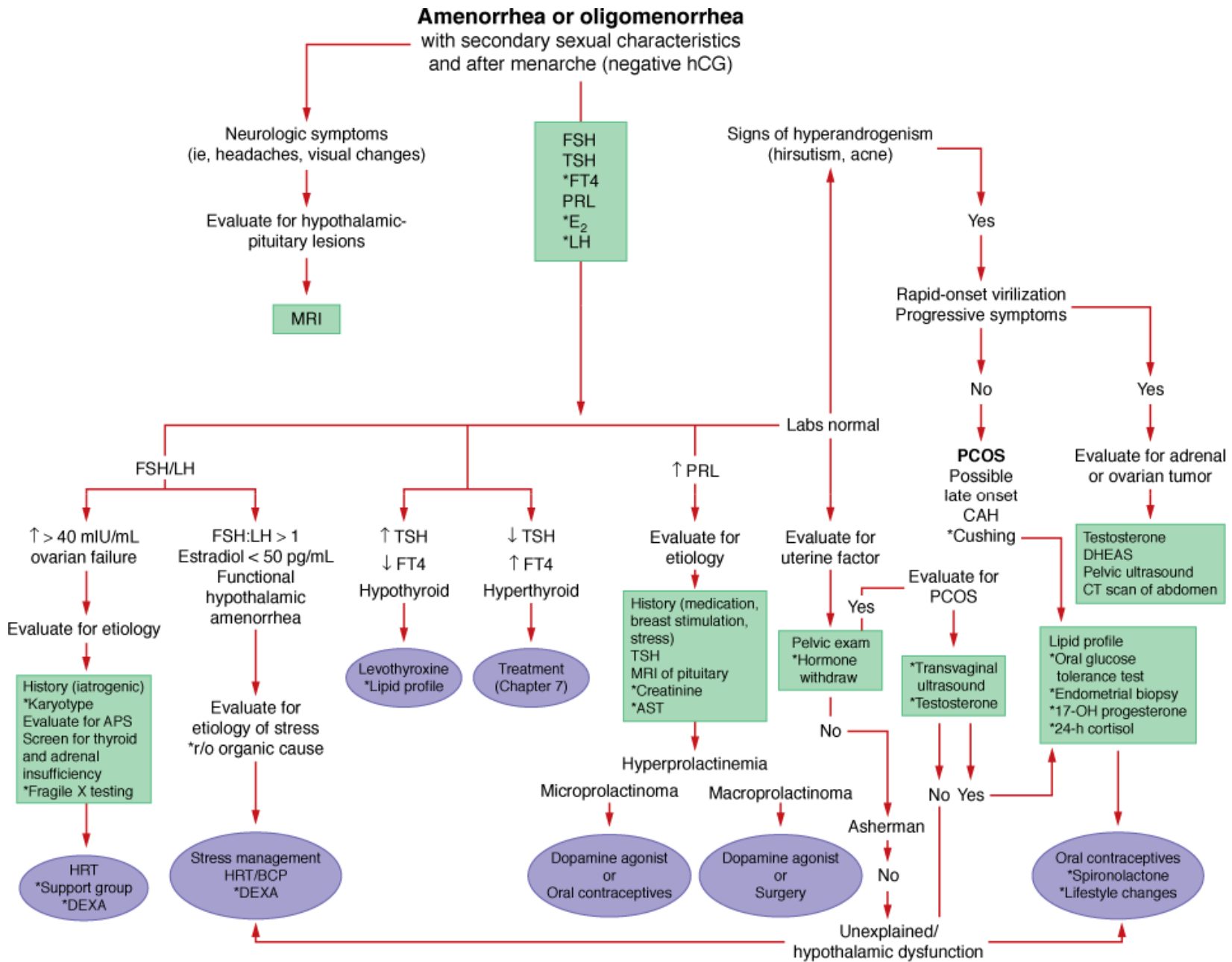
Leki

- Steroidy anaboliczne, testosteron
- Danazol
- Metoklopramid
- Metyldopa
- Fenotiazyna
- Rezeprina
- Progestageny (levonorgestrel, noretindron, norgestrel)

Table 1
Differential Diagnosis of Hirsutism

<i>Etiology</i>	<i>Approximate % of all hirsute patients seen</i>
PCOS (including hyperthecosis)	approx 80%
Idiopathic hirsutism	approx 15%
HAIKAN syndrome	2–4%
NCAH (21-OH-deficient)	1–2%
Ovarian tumors	Rare
Others	Very rare





Dziękuję za uwagę

Bibliografia:

1. **Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology**, 9th Edition, D. G. Gardner, D. Shoback, McGraw Hill & Lange;
2. **Handbook of Diagnostic Endocrinology**, J. E. Hall, L. K. Nieman, Humana Press;
3. **Williams Textbook of Endocrinology**, 12th Edition, S. Melmed, K. S. Polonsky, P. Reed Larsen, H. M. Kronenberg, Elsevier Saunders
4. **Diagnosis of hyperandrogenism: clinical criteria**, B. O. Yildiz, Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, Vol. 20, No. 2, pp. 167–176, 2006