

Adolesan Dönemi Hiperandrojenizmde Bazal Hormonal Değerler ve Radyolojik Görüntüleme Yeterli mi?

Hyperandrogenism in Adolescents; Is Basal Hormonal Evaluation and Radiologic Assessment Enough?

^{ID} Sevinç ODABAŞI GÜNEŞ^a, ^{ID} Ayça TÖREL ERGÜR^b

^aÇocuk Endokrinoloji BD, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

^bÇocuk Endokrinoloji BD, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Adolesan dönemin en çok karşılaşılan problemlerinden birisi hiperandrojenizmdir ve en sık karşımıza çıkan klinik şekli polikistik over sendromudur (PKOS). Adolesanların pubertenin normal basamakları sırasında hiperandrojenizm ile örtüşen klinik bulgularla başvurulması nedeniyle bu durum etiolojinin belirlenmesinde klinik güçlük yaratmaktadır. **Gereç ve Yöntemler:** Hiperandrojenizm şikayetleri ile çocuk endokrinoloji kliniğine başvuran 13-17 yaş arası 300 adolesan olgu çalışmaya dahil edildi. Olgulardan ayrıntılı öykü alındıktan sonra antropometrik değerlendirme ve fizik muayeneleri, Ferriman-Gallwey skorlaması (FGS) hiperandrojenizm bulguları değerlendirildi. Menarşın 3-5. günleri arasında biyokimyasal ve hormonal parametreler alındı. Suprapubik pelvik ultrasonografi ile over boyutları ve morfolojisi değerlendirildi. Hiperandrojenizm kriterlerini sağlayan olgulara standart doz ACTH uyarı ve LHRH'ya 17-OHP yanıtı testleri yapıldı. Obez olgularda metabolik sendroma yönelik insülin direnci, IR-HOMA ve OGTT değerlendirildi. **Bulgular:** 42 olgunun 36'sında adet düzensizliği, 29'unda hirsutismus mevcuttu. 5 olguda bazal 17-OHP, 21 olguda androstenedion, 10 olguda 17-OHP ve androstenedion düzeyleri yüksek saptandı. 27 olguda pelvik USG PKOS ile uyumluydu. Yapılan uyarı testinde bazal 17-OHP yüksek olan 15 olgunun 7'sinde fonksiyonel adrenal hiperandrojenizm (FAH) saptanırken, bazal androstenedion düzeyi yüksek olan 29 olgunun 19'unda fonksiyonel overyan hipernasrojenizm (FOH) saptandı. Pelvik USG'de PKOS görünümü mevcut olan 27 olgunun 17'sinde FAH ya da FOH mevcutken, pelvik USG'si normal olarak değerlendirilen 15 olgunun 12'sinde FAH ya da FOH saptandı. 5 obez ve 3 fazla kilolu olguda FOH, 4 fazla kilolu olguda FAH ve FOH, 1 fazla kilolu olguda FOH mevcuttu. Obezitesi olan 2 olguda insülin direnci mevcuttu ve bu olgularda FOH tespit edildi. **Sonuç:** Bu bulgular ışığında; bazal hormonal değerlendirme ya da pelvik USG'nin tek başına PKOS'u telkin etmede yeterli olmadığı, uyarı testlerinin PKOS tanısı için en doğru ve güvenilir yöntem olduğu ve hastanın uzun vadeli tedavi planını yönlendirmesi bakımından son derece önemli olduğu kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Adolesan; hiperandrojenizm; polikistik over sendromu

ABSTRACT

Objective: One of the main problems in adolescent period is hyperandrogenism. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common cause of hyperandrogenism in this age group. Since adolescents may develop hyperandrogenism symptoms during normal pubertal development, etiologic evaluation is challenging. **Material and Methods:** 300 adolescents who attended pediatric endocrinology department with complaint of hyperandrogenism were involved in the study. Detailed history was taken. Anthropometric and physical evaluation, Ferriman-Gallwey scores (FGS) and findings of hyperandrogenism were evaluated. Hormonal and biochemical parameters were taken at 8:00 AM on 3-5. days of menstrual period. Ovarian size and morphology was evaluated via pelvic ultrasonography. ACTH stimulation test and 17-OHP response to LHRH were done to the patients who were diagnosed hyperandrogenism. In obese patients, insulin resistance, HOMA-IR and OGTT were performed in order to evaluate metabolic syndrome. **Results:** Among 42 patients, 36 patients had menstrual disorders and 29 patient had hirsutismus. 5 patient had high basal 17-OHP, 21 patients had high androstenedion, 10 patients had high 17-OHP and androstenedion levels. Pelvic USG of 27 patients showed PCOS morphology. Stimulation tests were performed. Among 15 patients who had high basal 17-OHP, 7 patients diagnosed functional adrenal hyperandrogenism (FAH). Among 29 patients who had high androstenedion, 19 patients diagnosed functional ovarian hyperandrogenism (FOH). Among 27 patients who had PCOS in ultrasonography, 17 patients had FAH or FOH. Among 15 patients with normal ultrasonographic findings, 12 patients had FAH or FOH. 5 obese and 3 overweight patient were diagnosed FOH, 4 overweight patient diagnosed FAH and FOH, 1 overweight patient was diagnosed FOH. 2 patients who were obese also had insulin resistance and FOH. **Conclusion:** According to our results, basal hormonal evaluation or pelvic ultrasonography alone is not enough for diagnosis of PCOS. We are of the opinion that stimulation tests are the best and most accurate way for diagnosis of PCOS since it guides future treatment protocol of these patients.

Keywords: Adolescents; hyperandrogenism; polycystic ovary syndrome

TJRM 2018;2(3):112-6

Geliş Tarihi/Received: 07.01.2019

Kabul Tarihi/Accepted: 27.01.2019

Yazışma Adresi/Correspondence:

Sevinç ODABAŞI GÜNEŞ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji BD, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY
sevincodabasi@yahoo.com

Copyright © 2018 by Üreme Tıbbi Cerrahi Eğitim Araştırma ve Uygulama Vakfı

TJRM 2018;2(3)

Adolesan dönemin en çok karşılaşılan problemlerinden birisi hiperandrojenizmdir. Adrenal ya da ovaryen kaynaklı androjenlerin fazla üretimine bağlı ortaya çıkan bu klinik tabloda vücutta bulunan fazla androjenlerin hedef aldığı ana organlar cilt, kas ve reproduktif sistemdir. Buna bağlı olarak klinikte akne, hirsutismus, virilizasyon ya da maskulinizasyon, meme atrofisi, kliteromegali, temporal kellik, ses değişikliği ve menstürel düzensizlikler görülebilir. Hirsutismus kadınlarda yüz, çene, göğüs, gluteal bölge, sırt, abdominal bölge ve uylukların iç kısmında kıllanma artışı olarak karşımıza çıkar. Artan androjenlerin sebase ve apokrin bezleri etkilemesi sonucunda ise akne vulgaris gözlenir.¹ Ancak androjen fazlalığına bağlı klinik bulgular her zaman plazma androjen düzeyi ile körele değildir.²

Polikistik over sendromu (PKOS) ise adolesan yaş grubunda en sık karşımıza çıkan hiperandrojenizm nedenidir.³ Tanı için Rotterdam Uzlaşı Raporunda bildirilen 3 belirteçten ikisinin saptanması gerekmektedir.⁴

ROTTERDAM KRİTERLERİ

1. Klinik ya da biyokimyasal olarak hiperandrojenizm bulgularının bulunması
2. Anovulatuvar semptomların olması
3. Ultrasonda PKOS bulgularının mevcut olması

Ultrasonda gözlenen PKOS bulguları; çapı <10 mm \geq 12 adet subkapsüler ve periferik yerleşimli folliküllerin saptanması ya da over volümlerinin \geq 10 mm³ olması şeklinde tanımlanmaktadır. Sağlıklı adolesanların %30'unda transabdominal USG'de polikistik over morfolojisi gözlenmektedir.⁵ 2013 yılında Endocrine Society'nin yayınladığı uzlaşıda ise pubertal maturasyonun normal basamakları sırasında anovulatuvar semptomların ve polikistik over morfolojisinin görülebilmesi nedeniyle PKOS tanısı için oligomenoreye eşlik eden biyokimyasal ve/veya klinik hiperandrojenizm bulgularının olmasının yeterli olduğu vurgulanmıştır.⁶

Adolesanların pubertenin normal basamakları sırasında hiperandrojenizm ile örtüşen klinik bulgularla başvurabildiği göz önüne alındığında, bu olgu-

larda etiolojinin belirlenmesi hastanın uzun vadedeki tedavi planını yönlendirecek olması nedeniyle son derece önem arz etmektedir. Çalışmamızın amacı hiperandrojenizm kliniği ile çocuk endokrinoloji polikliniğine başvuran pubertal olgularda altta yatan etiolojinin saptanması ve bu amaçla seçilebilecek yöntemlerin değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya 2013-2015 yılları arasında hiperandrojenizm şikayetleri ile çocuk endokrinoloji kliniğine başvuran 13-17 yaş arası 300 adolesan olgu dahil edildi.

Hiperandrojenizm şikayetleri ile başvuran olgulardan ayrıntılı öykü (adet düzensizliği, kıllanma artışı, akne oluşumu) alındıktan sonra antropometrik değerlendirme (vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi -VKİ- ve persentilleri, pubertal evreleme, kemik yaşı değerlendirmesi) ve fizik muayeneleri, Ferriman-Gallewey skorlaması (FGS) ve hiperandrojenizm bulguları (temporal kellik, meme atrofisi, seste kalınlaşma, kliteromegali, akne) değerlendirildi. Menarşın 3-5. günleri arasında sabah 8:00'da en az 10 saat açlık sonrası hastalardan biyokimyasal (açlık glukoz, insülin, lipit profili) ve hormonal parametreler (sT4, TSH, ACTH, kortizol, DHEAS, 17-hidroksiprogesteron, androstenedion, prolaktin, testosteron) alındı. Suprapubik pelvik ultrasonografi ile over boyutları ve morfolojisi değerlendirildi. 17-OHP >2 ng/ml ve androstenedion >2,4 ng/ml yüksek olarak kabul edildi. FGS >8 hirsutismus olarak değerlendirildi. Menarşın 2. yılını dolduran olgular arasında PKOS tanısı Rotterdam kriterlerinden en az ikisine sahip olanlara göre konuldu.

Bu kriterleri sağlayan 42 olgudan aydınlatılmış onam formları alındıktan sonra etiyojik değerlendirme açısından standard doz ACTH uyarı ve LHRH (leuprolid asetat) 17-OHP yanıtı testleri yapıldı. ACTH uyarı testinde pik 17-OHP \geq 6 ng/ml üzerinde olan olgular fonksiyonel adrenal hiperandrojenizm (FAH) (17 OHP >12 ng/ml non-klasik konjenital adrenal hiperplazi, 17-OHP >40 ng/ml konjenital adrenal hiperplazi), LHRH testinde pik 17-OHP \geq 2 ng/ml olan olgular fonksiyonel overyan hiperandrojenizm (FOH) olarak değerlendirildi.^{7,8}

VKİ 85-95 persentil arasındaki olgular fazla kilolu, VKİ >95 persentil olgular obez olarak değerlendirildi ve insülin direnci açısından HOMA-IR kullanıldı. İnsülin direnci prepubertal kızlarda 2,22 erkeklerde 2,67; pubertal kızlarda 3,82 erkeklerde 5,22 üzerinde olması ile belirlendi.⁹ HOMA-IR yüksek olan olgulara OGTT yapıldı. OGTT'de 120. dakika kan şekeri >140 mg/dl bozulmuş glukoz toleransı, >200 mg/dl diyabetes mellitus olarak değerlendirildi.¹

BULGULAR

Olguların başvuru yaşları ve antropometrik değerlendirmeleri Tablo 1'de verilmiştir. Başvuru esnasında 42 olgunun 36'sında adet düzensizliği, 29'unda hirsutismus mevcuttu. 36 olguda sürrenal ya da ya da overyan steroidlerden en az birinde yükseklik mevcuttu. 5 olguda bazal 17-OHP, 21 olguda androstenedion, 10 olguda 17-OHP ve androstenedion düzeyleri yüksek saptandı (Tablo 2). 27 olguda pelvik USG PKOS ile uyumu idi. Yapılan uyarı testleri sonucunda 4 olguda FAH, 17 olguda FOH, 11 olguda ise FAH+FOH saptandı (Tablo 2). Bazal 17-OHP yüksek olan 15 olgunun 7'sinde FAH saptanırken, bazal androstenedion düzeyi yüksek olan 29 olgunun 19'unda FOH saptandı (Tablo 2). Pelvik USG'de PKOS görünümü mevcut olan 27 olgunun 17'sinde FAH ya da FOH mevcutken, pelvik USG'si normal olarak değerlendirilen 15 olgunun 12'sinde FAH ya da FOH saptandı. 5 obez ve 3 fazla kilolu olguda FOH, 4 fazla kilolu olguda FAH ve FOH, 1 fazla kilolu olguda da sadece FAH saptandı. Bu olgular arasında obezitesi olan iki olguda insülin direnci mevcuttu ve bu olgularda FOH tespit edildi.

TARTIŞMA

Akne vulgaris, sebore, alopesi, hidradenitis suppurativa 'hiperandrojenizmin kutanöz eş değeri' olarak tanımlanmaktadır ve bu bulgular hiperandro-

TABLO 1: Olguların antropometrik değerlendirmesi

| Parametreler | Ortalama (±standart sapma) |
|--------------------------|----------------------------|
| Takvim Yaşı (yıl) | 15,1±1,2 |
| Vücut Ağırlığı (kg) | 58,7±8,7 |
| Boy (cm) | 158,4±5,1 |
| BMI (kg/m ²) | 23,5±3,62 |
| Kemik Yaşı (yıl) | 15,9±1,4 |

jenizme alternatif bulgular olarak karşımıza çıkabilmektedir. Androjenler sadece sebüm üretimine değil, aynı zamanda foliküller epitelyal hücrelerin anormal desquamasyonuna yol açarak komedon oluşumuna da sebep olur. Akne formasyonu genel olarak DHEA/DHEAS artışına bağlıdır.⁷ Çalışmamızda olgularımızda hiperandrojenizm bulguları olmasına karşın olguların hiç birinde akne formasyonu gözlenmedi.

Hirsutismuslu olgularda kıl kökünde bulunan 5 alfa redüktaz tip 2 enzimi androstenedion ve testosteronu dihidrotestosterona (DHT) çevirir. Testosteron ve DHT androjen duyarlı bölgelerde bulunan vellüs yapıdaki kılı terminal kıla çevirir.⁸ Bizim olgularımızdan 29'unda (%69) da FGS >8 saptanarak hirsutismus tanısı kondu.

İnsülin direnci ve hiperinsülinizm normal pubertal gelişim sırasında ve PKOS'da görülebilmektedir. Gonadotropinlerin hiper-pulsatif salınımları, over ve adrenal bezlerde androjenlerin artmış üretimi, insülin direnci ya da hiperinsülinizm, ve buna bağlı gelişen IGFBP-1 ve seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) azalması hem puberte hem de PKOS'ta karşımıza çıkan fizyolojik değişikliklerdir. PKOS ve normal pubertenin patofizyolojisiindeki benzerlikler nedeniyle pubertenin PKOS'u tetikleyen bir süreç olabileceği öne sürülmüştür.¹⁰ Başka bir çalışmada ise adolesan PKOS'lu olgularda hem açlık hem de ilk faz insülin cevabının arttığı

TABLO 2: Olguların bazal ve uyarılmış hormonal değerleri ve pelvik ultrasonografi bulguları.

| | Olgu sayısı | FAH | FOH | FAH+FOH |
|-----------------------------|-------------|---------|----------|---------|
| Bazal 17 OHP yüksek | 15 | 1 (%7) | 5 (%33) | 6 (%40) |
| Bazal androstenedion yüksek | 29 | 4 (%14) | 13 (%45) | 6 (%20) |
| Pelvik USG'de PKOS mevcut | 27 | 3 (%11) | 11 (%40) | 5 (%19) |
| Pelvik USG normal | 15 | 1 (%7) | 6 (%40) | 5 (%33) |

gösterilmiştir.¹¹ PKOS patofizyolojisinde bir çok teori öne sürülmekle birlikte PKOS gelişiminde temel unsur androjen artışıdır. Olguların %80'inde artan androjenler over kaynaklıdır. FOH'lu olgularda HCG ya da gonadotropin uyarısına artmış 17-OHP yanıtı alınmaktadır.¹² FAH'lı olgularda hafif derecede 17-OHP ve DHEA artışı gözlenebilmektedir.¹³ Bu olgularda ACTH uyarı testine artmış 17-OHP yanıtı alınmaktadır. Non-klasik konjenital adrenal hiperplazili (KAH) olgularda hiperandrojenizmin tek kaynağı FAH olabilir. Non-klasik KAH'lı hastalarda ACTH uyarı testinde pik 17-OHP > 12 ng/ml olarak saptanır.⁷ Bu olgularda altta yatan neden steroidogenetik hücrelerin yapısal disfonksiyonudur.¹⁴ Çalışmamızda bazal 17-OHP yüksek olan 15 olgunun 7'sinde (%46) FAH saptanırken, bazal androstenedion düzeyi yüksek olan 29 olgunun 19'unda (%65) FOH saptandı. Literatürle uyumlu olarak olgularımızın büyük çoğunluğunda FOH mevcuttu.

PKOS'lu olgularda tedavi planı altta yatan etiolojiye göre farklılık göstermektedir. Santral obezitenin insülin direncini arttırdığı bilinmektedir. Artan insülin düzeylerine bağlı olarak SHBG ve IGFBP-1 düzeyleri azalır ve kanda serbest hormon düzeyleri artar. Artan androjenik serbest hormonlar hedef dokuları daha fazla uyarır ve hiperandrojenizm kliniği gelişir.¹⁰ Yapılan çalışmalar, %5-10 kilo azalmasının altı ay içerisinde hirsutismus bulgularını %40-55 oranında azalttığını göstermiştir.¹⁵ Bu nedenle fazla kilosu olan PKOS'lu olgularda ilk basamak tedavi kilo kontrolünün sağlanmasıdır. Bizim çalışmamızda ise 5 obez ve 3 fazla kilolu olguda FOH, 4 fazla kilolu olguda FAH ve FOH, 1

fazla kilolu olguda da sadece FAH saptandı. Bu olgulardan ise sadece ikisinde insülin direnci ve FOH mevcuttu.

Medikal tedavinin amacı over ve adrenal bez gibi androjen kaynağı olan organları baskılayarak hedef organlar üzerinde androjen etkisini azaltmaktır. Bu amaçla en sık kullanılan ajanlar oral kontraseptifler (OKS) ve anti-androjenlerdir.³ OKS'ler ovaryan hiperandrojenizm üzerinde etkilidir. Anti-androjenler ise hirsutismus etki gösterir. Bu amaçla en sık kullanılan ilaçlar spironolakton, siproteron asetat ve flutamid ve finasteriddir. Flutamid; androjen seviyelerini düşürüp hirsutismus skorunu azaltır ancak menstürel sikluslar üzerine etkisi çok azdır.¹⁶

Çalışmamızda hiperandrojenizm şikayeti ile başvuran 300 olgunun 42'sinde fizik muayenede, hormonal parametrelerde ya da radyolojik olarak hiperandrojenizm kliniğine rastlandı. Bazal 17-OHP'si yüksek olan olguların %7'sinde FAH, %33'ünde FOH, %40'ında FAH+FOH saptandı. Pelvik USG'si normal olan olguların ise %1'inde FAH, %40'ında FOH, %33'ünde FAH+FOH tespit edildi.

Çalışmamız göstermektedir ki; bazal hormonal değerlendirme ya da pelvik USG tek başına PKOS'u telkin etmede yeterli değildir. Ayrıca uyarı testleri PKOS tanısı için en doğru ve güvenilir yöntem olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızdaki bu sonuçlar; hiperandrojenizmlili olgularda uyarılmış 17-OHP düzeylerinin etiyolojinin saptanması ve hastanın uzun vadedeki tedavi planını yönlendirmesi bakımından son derece önemli olduğunu düşündürmüştür.

KAYNAKLAR

1. Lifshitz F. Pediatric Endocrinology. 4th ed. New York USA: 2003.
2. Shusters S. The sebaceous glands and primary cutaneous virilism. In: Lifshitz F, ed. Pediatric Endocrinology. 4th ed. New York USA: 2003.
3. Arslanian SA, Witchel SF. Polycystic ovary syndrome in adolescents: is there an epidemic? Current Opinion in Endocrinology & Diabetes. 2002;9:32-4.
4. Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2004;81:19-25.
5. Villarreal C, Merino PM, López P, Eyzaguirre FC, Van Velzen A, Iñiguez G, et al. Polycystic ovarian morphology in adolescents with regular menstrual cycles is associated with elevated anti-Müllerian hormone. Hum Reprod. 2011;26(10):2861-8.
6. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad HM, Pasquali R. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98 (12):4565-92.
7. Chang RJ, Coffler MS. Polycystic ovary syndrome. Early detection in the adolescent. Clin Obstet Gynecol. 2007;50(1):178-87.

8. Archer JS, Chang JR. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18(5): 737-54.
9. Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Mazicioğlu M, Kendirci M, Keskin M, Kondolot M. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. *Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2010;2(3):100-6.
10. Nobels F, Dewailly D. Puberty and polycystic ovarian syndrome: The insulin/insulin like growth factor I hypothesis. *Fertil Steril.* 1992; 22:507-32.
11. Roldan B, Escobar-Morreale HF. The pediatric origins of polycystic ovary syndrome. In: Gabor TK, Robert N, eds. *Polycystic Ovary Syndrome* 2nd ed. Cambridge University Press; 2007. p.233-52.
12. Rosenfield RL, Barnes RB, Ehrmann DA. Studies of the nature of 17-hydroxyprogesterone hyperresonsiveness to gonadotropin-releasing hormone agonist challenge in functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79 (6):1686-92.
13. Rosenfield RL, Cooke DW, Radovick S. Hyperandrogenism in adolescence. In: Sperling MA, ed. *Pediatric Endocrinology*. 3rd ed. Saunders Elsevier; 2008. p.586-93.
14. Nelson VL, Legro RS, Strauss JF, McAllister JM. Augmented Androgen Production is a Stable Steroidogenic Phenotype of Propagated Theca Cells from Polycystic Ovaries. *Mol Endocrinol.* 1999;13:946-57.
15. Pasquali R, Antenucci D, Casmirri F, et al. Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;68:173-9.
16. Ibanez L, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Treatment of hirsutismus, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia and hyperinsulinism in nonobese, adolescent girls: effect of flutamid. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85: 3251-5.