

PATOLOGIA TIROIDIANĂ ÎN SINDROMUL OVARELOR POLICHISTICE

Gabriela Dumăchiță-Șargu¹, Voichița Mogoș², Florentina Pricop³

1. Clinica I Chirurgie “I. Tănăsescu – Vl. Buțureanu”, Sp. “Sf. Spiridon”, Iași

2. Clinica de Endocrinologie – Sp. “Sf. Spiridon”, Iași

3. Clinica a III-a Obstetrică-Ginecologie “Elena Doamna”, Iași
Universitatea de Medicină și Farmacie “Gr. T Popa”, Iași

THYROID PATHOLOGY IN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME (Abstract): The polycystic ovary syndrome (PCOS) is defined by a chronic anovulation, clinical and/or biochemical evidence of hyperandrogenism, in the presence of polycystic ovaries and the absence of the other causes. The aim of the study is to estimate the prevalence of thyroid pathology in women with polycystic ovary syndrome. **Methods:** This study is a retrospective one and was made from January 2003 to December 2009 in the Endocrinology Clinic of “Saint Spiridon” Hospital and included a number of 483 women with polycystic ovary syndrome. The study includes: anamnesis dates, clinical exams, hormonal determinations, and echographic examinations of the thyroid and ovaries. **Results** From this group, were taken in evidence for thyroid malfunctions 179 women: 74 autoimmune thyroiditis, 88 goiters, 8 congenital mixedems, 6 Basedow diseases, 1 thyroid neoplasm, 1 toxic adenoma and 1 struma ovarii. Women with polycystic ovary syndrome have a high prevalence of thyroid pathology (37,6%). This raises the possibility that female hormones might play a pathogenic role in such diseases. **Conclusions:** Evaluation of the thyroid gland with a blood test for thyroid stimulating hormone (TSH), antithyroglobulin and antithyroid peroxidase antibody plus an echographic examination, should be a part of the investigation of polycystic ovary syndrome. Likewise, PCOS should be evaluated in patient with under-active thyroid gland.

KEY WORDS: POLYCYSTIC OVARY SYNDROME, THYROID PATHOLOGY, AUTOIMMUNE THYROIDITIS.

Correspondență: Dr. Gabriela Dumăchiță-Șargu, medic rezident, Clinica I Chirurgie, Spitalul “Sf. Spiridon” Iași, doctorand Universitatea de Medicină și Farmacie ”Gr. T. Popa” Iași, email: sargu_gabriela@yahoo.com*

INTRODUCERE

Sindromul ovarelor polichistice (SOP) a fost descris în 1935 de Irving Stein și Michael Levanthal ca fiind un sindrom clinic complex, dominat de anovulație cronică, întâlnit în special la femei obeze care asociau amenoree, hirsutism și prezența unor ovare de dimensiuni crescute, cu structură micropolichistică [1]. Sindromul reprezintă o afecțiune cu debut prepubertar, interesând aproximativ 5-10 % dintre femeile aflate la vârsta reproductivă și este considerat ca fiind exemplul clasic de anovulație cronică asociată cu hiperandrogenism [2].

În ultimii ani acestui sindrom i s-a acordat o atenție deosebită din cauza tulburărilor metabolice pe care le determină (diabet zaharat tip 2, scăderea toleranței la

* received date: 05.06.2010

accepted date: 28.10.2010

glucoză, rezistență la insulină, dislipidemii, obezitate) și asocierii cu un spectru larg de boli (patologie tiroidiană, mastoze fibrochistice, neoplasm de endometru) [3,4].

Nivelul crescut al testosteronului liber ce apare în sindromul ovarului polichistic este determinat în parte de scăderea sex hormone-binding globulin (SHBG), generând un cerc vicios: hiperandrogenie – nivel scăzut de SHBG – hiperestrogenie relativă – perturbarea secreției de gonadotropine, care este permanent susținut [5,6,7].

Obezitatea asociată cu SOP implică și o tulburare a axei leptină - neuropeptid Y la nivel hipotalamic, prin afectarea centrului sațietății. Nivelurile serice ale leptinei (fiind cel mai bun marker pentru grăsimea totală din organism) și ale SHBG sunt controlate de influența balanței hormonale (hormoni sexuali, tiroidieni, insulină) asupra sintezei hepatice [8-11].

Deoarece există o corelație cu patologia tiroidiană, atât prin simptomatologie (fatigabilitate, obezitate, tulburări menstruale, scăderea capacității de concentrare, constipație, depresie), cât și etiopatogenic, scopul lucrării este de a studia prevalența bolilor tiroidiene în sindromul ovarului polichistic. În literatura de specialitate există studii care pun în evidență legătura dintre SOP și tiroiditele autoimune, ridicându-se problema că hormonii feminini ar avea un rol în declanșarea acestor boli [12-14].

MATERIAL ȘI METODĂ

Pentru a sublinia importanța funcției glandei tiroide la paciente cu sindromul ovarelor polichistice, am studiat foile de observație a 483 paciente diagnosticate cu acest sindrom și investigate în Clinica de Endocrinologie, Spitalul “Sf. Spiridon”, în perioada ianuarie 2003 - decembrie 2009. Studiul a cuprins date anamnestice (vârsta, data luării în evidență, tulburări ale ciclului menstrual, creștere ponderală), determinări hormonale (gonadotropi, testosteron, progesteron, hormoni tiroidieni), ecografia glandei tiroide și a ovarelor.

Aceste paciente au fost diagnosticate conform criteriilor de definire a SOP din 2003, stabilite la Rotterdam (trebuie să includă cel puțin 2 criterii): oligo-anovulație, semne clinice sau biochimice de hiperandrogenism, ovare polichistice diagnosticate ecografic, în condițiile excluderii altor etiologii (tumori secretante de androgeni, sindrom Cushing, prolactinoame).

Pacientele cu patologie tiroidiană au fost diagnosticate prin examen ecografic (volum tiroidian, structură), dozarea anticorpilor anti tiroperoxidază (Ac antiTPO: 0-34 UI/ml), anticorpi antitiroglobulină (Ac antiTG: 0-110 UI/ml), hormon tirostimulant (TSH: 0,4-4,0 uUI/ml) și fracția liberă a tiroxinei (FT4: 0,8-2,0 ng/dL). Pacientele care au prezentat ecografic, o structură hipoecogenă a glandei tiroide și titru crescut al anticorpilor antitiroidieni au fost diagnosticate cu tiroidită autoimună.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

În studiile de specialitate din România, prevalența patologiei tiroidiene la sexul feminin a variat între 15-20% [15].

Pe cazuistica studiată, patologia tiroidiană a prezentat o prevalență de 37,06%, semnificativ mai crescută decât în studiile de specialitate ($p < 0,001$), cu un risc relativ de peste 2 ori mai mare în sindromul ovarelor polichistice (RR = 2,22; IC95%: 1,65÷3,0).

În perioada 2003-2009, modulul lotului de studiu (frecvența cea mai mare), la pacientele cu sindromul ovarelor polichistice (SOP) a avut o distribuție bimodală: 21,9% în 2003 și 20,9% în 2006. Cazurile cu patologie tiroidiană, din total cazuri cu SOP, au avut un peak de frecvență în anul 2005 (6,4%).

Pe ani de studiu, tendința sindromului ovarelor polichistice a fost descrescătoare ($y = 110,71 - 10,43 x$), cu un prognostic pentru anul 2010 de aproximativ 27 cazuri. De asemenea, patologia tiroidiană desprinsă din cazuistica SOP, a prezentat o tendință descrescătoare în perioada de studiu ($y = 34,57 - 2,25 x$), cu o valoare prognostică a numărului de cazuri cu patologie tiroidiană în anul 2010 de 17 cazuri, ceea ce reprezintă aproximativ 63% din cazurile prognostice de SOPC (Fig. 1).

Pe decade de vârstă se observă o distribuție crescută a cazurilor cu sindromul ovarelor polichistice la grupa de vârstă 21-30 ani (40,4%), în timp ce la pacientele cu patologie tiroidiană din totalul cazurilor cu SOP frecvența cea mai mare se regăsește la grupa de vârstă 31-40 ani (16,8%), iar din patologia tiroidiană cazurile din această grupă de vârstă au reprezentat o pondere de 45,3% (Tabel 1).

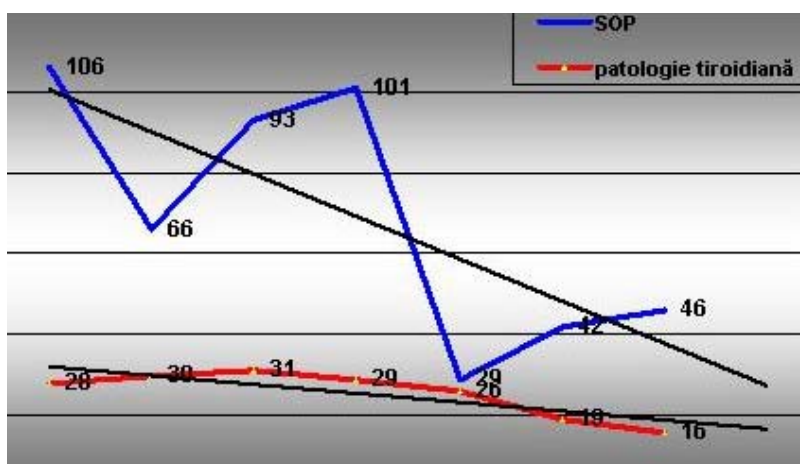


Fig. 1. Distribuția cazurilor în funcție de patologia tiroidiană în sindromul ovarelor polichistice

Tabel 1. Structura lotului pe grupe de vârstă în funcție de patologia tiroidiană în sindromul ovarelor polichistice

Grupa de vârstă (ani)	SOP		Patologie tiroidiană		
	n	%	n	% din total lot	% din patologie tiroidiană
≤10	1	0,2	1	0,2	0,6
11-20	104	21,5	19	3,9	10,6
21-30	195	40,4	53	11,0	29,6
31-40	148	30,6	81	16,8	45,3
41-50	35	7,2	25	5,2	14,0
Total	483	100,0	179	37,1	100,0
$\bar{x} \pm \sigma$	27,33±8,28		31,17±12,35		
<i>t-Student = 3,85; GL = 660; p<0,001</i>					

Testul ANOVA evidențiază varianții ample, aproximativ egale ale seriilor de valori ale vârstelor pacientelor cu sindromul ovarelor polichistice (30,3%) și patologie tiroidiană (39,6%).

Vârsta medie a pacientelor cu patologie tiroidiană (31,17±12,35 ani) a fost semnificativ mai mare comparativ cu vârsta medie a pacientelor cu SOP (27,33±8,28 ani).

Observând că vârsta medie la ambele grupuri de studiu este aproximativ de 30 ani, coroborate cu datele din literatura de specialitate [16], alegem această vârstă ca prag pentru interpretarea statistică a rezultatelor.

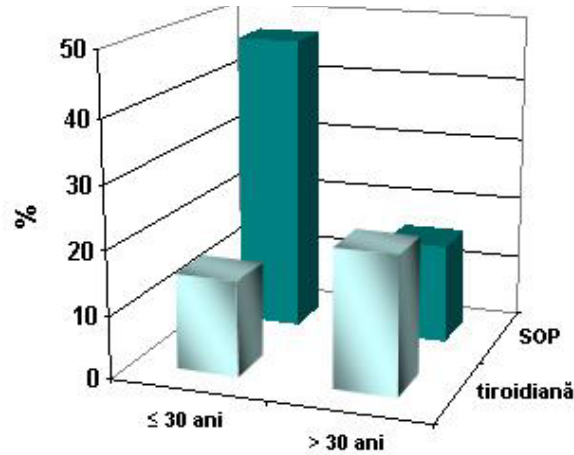


Fig. 2 Distribuția pacienților din lotul de studiu în funcție de grupa de vârstă și patologie

Se remarcă că în patologia tiroidiană ponderea cazurilor cu vârsta de peste 30 ani au o valoare predictiv pozitivă de 59%, în timp ce ponderea cazurilor cu sindromul ovarilor polichistice a avut o valoare predictiv pozitivă de 75% ($p < 0,001$) (Fig. 2).

Din totalul cazurilor cu patologie tiroidiană se remarcă o frecvență crescută a cazurilor cu gușă (49,2%) și tiroidită autoimună (41,3%) (Fig.3).

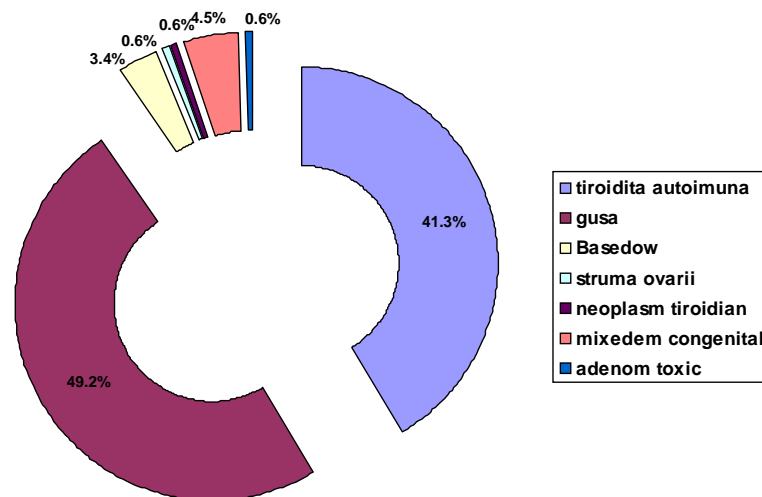


Fig. 3 Distribuția cazurilor în funcție de patologia tiroidiană

Pe grupe de vârstă, patologia tiroidiană a fost mai frecventă la grupa de vârstă 31-40 ani la cazurile cu tiroide autoimune (22,3%) și gușă (20,7%) (Tabel 2).

Observând că cele mai multe cazuri cu patologie tiroidiană prezintă tiroidită autoimună sau gușă, am efectuat teste de semnificație statistică pentru a compara distribuția acestor patologii asociate SOP.

Analiza statistică a observat că:

- raportul cazurilor cu gușă a fost aproximativ egal pe grupe de vârstă;
- distribuția pe grupe de vârstă a cazurilor cu tiroidită autoimună a fost semnificativ mai frecventă la vârste de peste 30 ani;
- riscul relativ de tiroidită autoimună la grupa de vârstă de peste 30 ani fiind de 1,45 ori mai mare (RR = 1,45; IC95%: 0,99÷ 2,11).

Tabel 2
Distribuția cazurilor cu patologie tiroidiană pe grupe de vârstă

Grupa vârstă	Tiroidită autoimună		Gușă		Basedow		Struma ovarii		Neopl. tiroidian		Adenom toxic		Mixede m cong.	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
≤ 10	1	0,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11-20	7	3,9	11	6,1	1	0,6	-	-	-	-	-	-	-	-
21-30	15	8,4	30	16,8	4	2,2	1	0,6	1	0,6	-	-	-	-
31-40	40	22,3	37	20,7	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1,1
41-50	11	6,1	10	5,6	1	0,6	-	-	-	-	1	0,6	2	1,1
Total	74	41,3	88	49,2	6	3,4	1	0,6	1	0,6	1	0,6	4	2,2

Patologia tiroidiană a prezentat o prevalență semnificativ crescută în sindromul ovarelor polichistice, tiroidita autoimună și gușa (simplă, nodulară și multinodulară) fiind cele mai frecvent asociate. Incidența bolilor autoimune la femei fiind mai crescută (de 5-10 ori mai mare decât la bărbați), s-a ridicat problema că hormonii feminini ar avea un rol în declanșarea acestor boli. Pacientele diagnosticate cu SOP și tiroidită autoimună au vârste mai înaintate (31-40 de ani), titrul anticorpilor antitiroidieni fiind mai ridicat și corelat cu niveluri scăzute de progesteron și crescute de estrogeni. În anovulația cronică din SOP există o reducere a nivelului de progesteron, care se accentuează în mod fiziologic cu înaintarea în vârstă.

În literatura de specialitate există studii care pun în evidență legătura dintre SOP și sindromul autoimun poliglandular tip 2 care asociază diabet zaharat tip 1 și tiroidite autoimune [17]. În prezent se acceptă că autoimunitatea tiroidiană este o boală cu spectru larg de la hipertiroidism, la eutiroidism și hipotiroidism. O mare parte din pacientele cu SOP prezintă hipofuncție tiroidiană asociată cu obezitate. Distribuția țesutului gras (androidă sau centrală) are o influență asupra concentrației de SHBG [18-20], concentrația plasmatică a SHBG fiind marker pentru rezistența la insulină, ce apare la pacientele cu SOP [21]. Hormonii tiroidieni și estrogenii sunt stimulatori iar, androgenii, progesteronul și insulina sunt inhibitori, ai sintezei de SHBG [22-24].

Tiroidita autoimună se poate prezenta sub diferite forme, de la manifestări subtile ale hipotiroidismului subclinic, la gușe palpabile și manifestări extratiroidiene ale bolii Graves-Basedow [25]. Recunoașterea spectrului clinic al acestor tulburări este primul pas important în management. Factorii patogenici în tiroidita autoimună și SOP includ predispoziția genetică, combinată cu factori declanșatori specifici [26-29]. Apoptoza alterată ar putea să contribuie, fie prin lezarea celulară inițială care duce la răspuns imun, fie prin apoptoza mediată imun a celulelor foliculare tiroidiene și a

celulelor granuloase ovariene [30,31]. Unul din factorii declanșatori, comun ai acestei patologii, ar putea fi stresul.

Vârsta pacientelor a fost relativ ridicată, fapt cauzat de ponderea cea mai mare a cuplurilor preocupate de fertilitate (asociată în mod deosebit cu această patologie) după vârsta de 30 de ani, de o anumită reticență a acestora în a se adresa medicului pentru acest tip de probleme și nu în ultimul rând, de locul oarecum aparte pe care îl ocupă acest tip de tratament – după epuizarea altor mijloace terapeutice (inseminare intrauterină, stimulare ovariană cu clomifen) care la rândul lor au presupus anumite intervale de timp.

CONCLUZII

Studiul demonstrează, din punct de vedere statistic, prevalența crescută a patologiei tiroidiene în sindromul ovarelor polichistice și în mod deosebit a tiroiditelor autoimune.

Evaluarea tiroidiană, prin dozări hormonale și examen ecografic al glandei tiroide la pacientele diagnosticate cu acest sindrom, ar putea avea un rol terapeutic important, afectarea tiroidiană și ovariană, interconținându-se.

BIBLIOGRAFIE

1. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *J. Obstet. Gynecol.* 1935; 29(1): 181-189.
2. Solomon CG. The epidemiology of polycystic ovary syndrome. Prevalence and associated disease risks. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999; 28(2): 246-263.
3. Vrbikova J, Hainer V. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Obes Facts.* 2009; 2(1): 26-35.
4. Garruti G, Depalo R, Vita MG, Lorusso F, Giampetruzzi F, Damato AB, Giorgino F. Adipose tissue, metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome: from pathophysiology to treatment. *Reprod Biomed Online.* 2009; 19(4): 552-563.
5. Rosner W. The functions of corticosteroid-binding globulin and sex hormone-binding globulin: recent advances. *Endocr Rev.* 1990; 11(1): 80-91.
6. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Playmate SR, Rittmaster RS, Clore JN, Blackard WG. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 72(1): 83-89.
7. Preziosi P, Barrett-Connor E, Papoz L, Roger M, Saint-Paul M, Nahoul K, Simon D. Interrelation between plasma sex hormone-binding globulin and plasma insulin in healthy adult women: the Telecom study. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1993; 76(2): 283-287.
8. Kowalska I, Kinalska M, Straczkowski M, Wolczyński S, Kinalska I. Insulin, leptin, IGF-I and insulin-dependent protein concentrations after insulin-sensitizing therapy in obese women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2001; 144(5): 509-515.
9. Romualdi D, De Marinis L, Campagna G, Proto C, Lanzone A, Guido M. Alteration of ghrelin-neuropeptide Y network in obese patients with polycystic ovary syndrome: role of hyperinsulinism. *Clin Endocrinol.* 2008; 69(4): 562-567.
10. Erel CT, Senturk LM, Kaleli S, Gezer A, Baysal B, Tasan E. Is serum leptin level regulated by thyroid functions, lipid metabolism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Gynecol Endocrinol.* 2003; 17(3): 223-229.
11. Mendoca HC, Montenegro RM Jr, Foss MC, Silva de Sa MF, Ferriani RA. Positive correlation of serum leptin with estradiol levels in patients with polycystic ovary syndrome. *Braz J Med Biol Res.* 2004; 37(5):729-736.
12. Sanjeevaiah AR, Sanjay S, Deepak T, Sharada A, Srikanta SS. Precocious puberty and large multicystic ovaries in young girls with primary hypothyroidism. *Endocr Pract.* 2007; 13(6): 652-655.
13. Lee SH, Kim MR, Kim JS, Kwon HS, Yoon KH, Son HY, Cha BY. A patient with combined polycystic ovary syndrome and autoimmune polyglandular syndrome type 2. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23(5): 252-256.

14. Ganie MA, Marwaha R, Aggarwal R, Singh S. High prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) characteristics in girls with euthyroid chronic lymphocytic thyroiditis: A case-control study. *Eur J Endocrinol.* 2010; 162(6): 1117-1122.
15. Helfand M, Redfern C, Sox H. Screening for thyroid disease. *Ann intern Med.* 1998; 129(2): 141-143.
16. Janssen OE, Mehlmauer N, Hahn S, Offner AH, Gartner R. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology.* 2004; 150(3): 363-369.
17. Forster G. Polyglandular autoimmune syndrome type II: epidemiology and forms of manifestation. *Dtsch Med Wochenschr.* 1999; 124(49): 1476-1481.
18. Kirschner MA, Samojlik E, Drejda M, Szmaj E, Schneider G, Ertel N. Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 70: 473.
19. Tan S, Scherag A, Janssen OE, Hahn S, Lahner H, Dietz T, Scherag S, Grallert H, Vogel CL, Kimmig R, Illig T, Mann K, Hebebrand J, Hinney A. Large effects on body mass index and insulin resistance off at mass and obesity associated gene (FTO) variants in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). *BMC Med Genet.* 2010; 21(1): 11-12.
20. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(6): 2548-2556.
21. Haffner SM, Vadez RA, Morales PA, Hazuda HP, Stern MP. Decreased sex hormone-binding globulin predicts noninsulindependent diabetes mellitus in women but not in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 77(1): 56-60.
22. Lindstedt G, Lundberg PA, Lapidus L, Lundgren H, Bengtsson C, Bjorntorp P. Low sex hormone-binding globulin concentration as independent risk factor for development of NIDDM 12-year follow-up population study of women in Gothenburg, Sweden *Diabetes.* 1991; 40(1): 123-128.
23. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalance and predictors of risk for tipe 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome a prospective, controlled study in 254 affected woman. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 84(1): 165-169.
24. Haffner SM, Vadez RA, Morales PA, Hazuda HP, Stern MP. Decreased sex hormone-binding globulin predicts noninsulindependent diabetes mellitus in women but not in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 77(1): 56-60.
25. Davies TF. Autoimmune thyroid disease genes come in many style and colors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83(10):3391-3393.
26. Cooper D. Subclinical thyroid disease: a clinician's perspective. *Ann Intern Med.* 1998; 129(2): 135-138.
27. Lazarus J. Prediction of postpartum thyroiditis. *Eur J Endocrinol.* 1998; 139(1): 36-43.
28. Toyoda N, Nishikawa M, Iwasaka T. Anti-thyroid antibodies. *Nippon Rinsho.* 1999; 57(8): 1810-1814.
29. Inukai T, Takamura Y. Anti-thyroid peroxidase antibody. *Nippon Rinsho.* 1999; 57(8): 1819-1823.
30. Arscott P, Baker JJ. Apoptosis and thyroiditis. *Clin Immunol Immunopathol.* 1998; 87(3): 207-217.
31. Prapas N, Karkanaki A, Prapas I, Kalogiannidis I, Katsikis I, Panidis D. Genetics of Polycystic ovary Syndrome. *Hipokratia.* 2009; 13(4): 216-223.