

A polycystás ovarium szindróma diagnosztikája és terápiája

LANGMÁR ZOLTÁN DR.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

Rövidítések

BMI = (body mass index) testtömegindex; DHEAS = dehidroepiandroszteron-szulfát; FSH = folliculusstimuláló hormon; LH = luteinizáló hormon; SHBG = (steroid hormon-binding globulin) szteroidhormon-kötő fehérje

Főbb jellegzetességek

A *polycystás ovarium szindróma (PCOS)* diagnózisa jelenleg egy meghatározott kritériumrendszerhez kötött, amely az évek során sok módosításon és finomításon ment át, a legújabb tudományos eredmények figyelembevételével. A 2003-ban, *Rotterdamban* tartott konferencia által lefektetett *kritériumok* a következők:

- oligo- vagy anovuláció;
- a hyperandrogenismus klinikai és/vagy laboratóriumi jegei;
- polycystás petefészkek ultrahangképe egyéb betegségek (például androgéntermelő daganatok, Cushing-szindróma, congenitalis adrenalis hyperplasia) kizárása mellett.

A 2003-as konferencia óta is számos módosítási javaslattal éltek az endokrinológusok, de a hétköznapi gyakorlatban jelenleg a rotterdami szempontrendszert alkalmazzuk a kórkép diagnosztikája során. Jelenleg a PCOS-t tekintik a *női meddőség* leggyakoribb okának.

Történeti vonatkozások

A PCOS-t elsőként a patológus *Vallisneri* írta le 1721-ben, amikor beszámolt arról, hogy egy fiatalon elhunyt, elhízott meddő nő boncolásakor megnagyobbodott, galambtojásnyi, dudoros és fényes felszínű petefészkeket talált. 1921-ben *Achard* és *Thiers* is említették a „szakállas, cukorbeteg” nők eseteit. A PCOS-t azonban részletesen *Stein* és *Leventhal* írta le 1935-ben azzal, hogy kapcsolatot feltételezett a *jellegzetes petefészkek-morfológia* és az *amenorrhoea* között. Beszámolójukban 7 beteg esetét

ismertették, akik közül 4 kifejezetten elhízott volt, és 4 hirsutismusban is szenvedett. Napjainkban már bizonyított, hogy a PCOS kialakulására *genetikai tényezők* hajlamosítanak, de a kialakulást és a tényleges klinikai képet számos *környezeti tényező* is befolyásolja. A meddőség és a társuló anyagcserezavarok miatt igen nagy jelentőségű kórkép, a hatékony kezelés és gondozás több orvosi szakterület (endokrinológia, diabetológia, nőgyógyászat, háziorvostan) képviselőjének szoros együttműködését igényli.

Epidemiológia

A PCOS előfordulási gyakorisága a legújabban elfogadott, úgynevezett *rotterdami kritériumok* alapján akár 26% is lehet. A reprodukív életkorban levő nők közül minden 7–15. érintett. A prevalencia vonatkozásában *etnikai, rasszbeli különbségek* is bizonyíthatóak. Megjegyzendő, hogy a PCOS-ben szenvedők mintegy 10%-a lesz *cukorbeteg* 40 éves korára, míg 30–40%-uknál *csökkent glükóztoleranciát* lehet kórismézni. A jellegzetes petefészkek-morfológia a nők csaknem 30%-ában észlelhető ugyan, de csak harmaduk szenved PCOS-ben. Az általános orvosi gyakorlat szempontjából is fontos, hogy számos közlemény felhívja a figyelmet arra, hogy a PCOS-ben szenvedőket rendszeresen kellene szűrni a *szénhidrát-anyagcsere zavaraira* és a *szív-, érrendszeri betegségekre*.

Kóroktan

A betegség kóroktanát illetően számos kísérletes eredmény látott napvilágot, a pontos mechanizmus azonban mindmáig tisztázatlan. A hyperandrogenismust, inzulinrezisztenciát és hyperinsulinaemiát, ovarialis és adrenalis eltéréseket, valamint a méhnyálkahártya működési zavarait létrehozó folyamatok jelentős részét napjainkban is vizsgálják.

Klinikum

Tünetek

A PCOS-ben szenvedőknél számos tünetet észlelhetünk, de a legfontosabbak a *krónikus anovuláció, a hyperandrogen állapot, valamint a polycystás petefészkek*. A betegek 40–45%-a *elhízott*, és csaknem 75%-a szenved *meddőségben*. Minden második páciensnél észlelhető valamilyen *vérzészavar*, és a *fokozott szőrnövekedés* is jellemző a betegek többségére.

Diagnózis

Hyperandrogenismus tünete

- Hirsutismus,
- acne,
- alopecia.

Hüvelyi ultrahangvizsgálat

- Első lépésben a *petefészkek-daganat kizárása* indokolt,
- *megnagyobbodott* petefészkek,
- a kéreg alatt *gyöngysorszerűen* elhelyezkedő folliculusok (átmérőjük <10 mm),
- megvastagodott, *echogen stroma*,
- *3D technikával* a cysticus képletek, illetve a petefészkek térfogatmérése is lehetséges.

Vérzési rendellenességek

- *Amenorrhoea*,
- *oligomenorrhoea* (35 napnál ritkábban, de 90 napon belül jelentkező menstruációk),
- ovuláció nem következik be (*anovuláció*).

Laboratóriumi eltérések

- Emelkedett androgénszintek (tesztoszteron, DHEAS, androszténdion),
- emelkedett LH-szint (LH/FSH arány 2,5–3-nál magasabb),
- emelkedett éhgyomri vagy orális glükózterhelés során mért 120 perces glükóz- és/vagy inzulinszint,
- emelkedett ösztadiolszint,
- csökkent nemihormon-kötő globulin-szint,
- egyéb, kevésbé gyakori eltérések (például emelkedett prolaktin-, ferritinszint, thrombocytaszám),
- hyperurikaemia, microalbuminuria fennállása is lehetséges.

Elkülönítő diagnosztika

Elsőként kizárandó kórképek (belgyógyászati-endokrinológiai-nőgyógyászati konzílium!):

- *hypophysisbetegségek*,
- a *mellékvesekéreg* betegségei,
- a *petefészkek* betegségei (daganatok!),
- a *pajzsmirigy* kórállapotai.

Kezelés

Testsúlycsökkentés és életmód-változtatás

Az elhízott betegek esetében a *fogyás* (legalább 5–10%-nyi) csökkenti az inzulinzisztenciát és a hyperandrogenismust, de egyes tanulmányok szerint a petefészkek térfogatát és a folliculusok számát is. Ennek kapcsán a vérzési zavarok is rendeződhetnek. A hirsutismus és az LH-szintek csökkenésére vonatkozó adatok ellentmondásosak. A fogamzás elősegítésére vonatkozó ismeretek sem egyértelműek, de a diétás kezeléssel mindenképpen meg kell próbálkozni, mert egyes közleményekben a peteérés rendeződését is leírták. A jelenlegi ajánlások szerint *heti 200–300 perc fizikai aktivitás* kívánatos. Bizonyított, hogy súlyos elhízás (BMI >25 kg/m²), dohányzás, valamint fokozott alkohol- és teafogyasztás (>6 csésze/nap) esetén a teherbe esés valószínűsége csaknem 60%-kal csökken.

Hyperandrogenismus kezelése

- *Metforminkezelés*, inzulinzékenységet fokozó szerek (második vonalban).
- *Orális fogamzásgátlók* (vérzészavarok kezelésére is, ha a teherbe esés nem cél).
- *Orális fogamzásgátlók* kombinálása *antiandrogén* készítményekkel (flutamid, spironolacton – hazánkban csak „off label” módon).
- Hirsutismus, acne kezelésére komplex *kozmetikai-kozmetológiai* terápia.

A meddőség kezelése

Gyógyszeres kezelések

- A PCOS-ben szenvedő betegek döntő hányadában D-vitamin-hiány észlelhető, ezért heti 50 000–100 000 NE *D₃-vitamin-pótlás* jön szóba, napi 1000–1500 mg *kalciumpótlással együtt*.
- *Metforminkezelés* (terhesség alatt a kezelés felfüggesztése javasolt).
- *Clomiphen-citrát* alkalmazása *ovulációindukció* céljával.

Megjegyzések: A PCOS-ben szenvedő nők kezelése nem az ovulációindukcióval kezdődik. F fiatal felnőttek (illetve serdülők) kezelésekor elsősorban az életmód-változtatás és a fogyás emelendő ki. A clomiphenterápia alapelve, hogy olyan dózist alkalmazzunk, amely a *lehető legkevesebb folliculust érleli* meg, elkerülve a többes terhességek létrejöttét. Az *induló dózis 50 mg/nap* a ciklus 3–5. napján kezdve, 5 napon keresztül. Azoknál, akik

nem reagálnak erre az adagra, a dózis emelésével 75–80%-ban sikerül peteérést elérni. A folliculusok érését hüvelyi ultrahangvizsgálattal kell követni a ciklus 13. napjáig. Fontos megállapítás, hogy amennyiben 150 mg/nap dózis hatására sem következik be peteérés, már nem várható, hogy az adag emelése hatásos lesz, így más módszert kell mérlegelni. Megjegyzendő, hogy a nők mintegy fele a clomiphenindukció hatására sem esik teherbe, ezt általában más, meddőséggel összefüggő tényezők eredményezik. A kezelés azonban kombinálható más gyógyszerekkel (például metformin), illetve a hyperinsulinaemia miatt már az előkezelés is hatásos lehet az ovuláció létrejötté szempontjából.

- *Gonadotropinstimuláció.* (Csak felkészült intézetben, képzett nőgyógyász-endokrinológus végezze, a hiperstimuláció veszélye miatt!)
- *In vitro* fertilizációs eljárások.

Sebészi kezelés

A korábbiakban, laparotomia útján *ék alakú területet metszettek ki* a petefészkekből, amelynek hatására a theca-sejtek csökkenése következett be. A minimális invazivitás elveinek előtérbe kerülésével a műtéteket manapság már *laparoskopos* úton végezzük, az ékreszekció háttérbe szorult. A műtét kapcsán az ovariumok felszínét több helyen megnyitjuk (drilling), s ezzel is csökkentjük a funkcionáló theca-sejtek számát. A beavatkozás lézer segítségével is végezhető, de elektromos eszközök használatával jobbák az eredmények. Mindenképpen javasolt a beavatkozás, ha más okból végzett laparoszkópia során polycystás petefészkek észlelhetőek, illetve szóba jön a műtét a clomiphenkezelés sikertelensége esetén is, in vitro fertilizációs eljárás kezdeményezése előtt. Megjegyzendő azonban, hogy amennyiben nem meddőségi panaszok rendezése a cél, a műtét helyett inkább más módszereket kell előnyben részesíteni.

Következtetés

A PCOS gyakori kórkép, meddőségi és metabolikus vonatkozásai miatt számos szakterület aktív közreműködését igényli. Az elkülönítő diagnosztika során egyéb elváltozásokat, rosszindulatú daganatok fennállását is ki kell zárni. A kórkép kezelésekor mindig szem előtt kell tartani azt, hogy elsődlegesen mi a terápia célja, a meddő pácienseket célszerű mielőbb centrumokba irányítani. A gyógyszeres kezelések körültekintően alkalmazandóak, az érvényes protokolloknak megfelelően, hiszen számos szövödmény (például hiperstimulációs szindróma) kialakulására is számítani kell, amelynek felismerése és megfelelő ellátása kórházi háttérrel és képzett

szakembereket igényel. A társuló metabolikus zavarok miatt a páciensek belgyógyászati-diabetológiai-háziorvosi gondozása is kiemelten fontos. A sebészi módszerek elsődlegesen a gyógyszeres terápiára nem reagáló meddő nők kezelésében jönnek szóba, fiatal pácienseknél, ahol a teherbe esés még nem cél, elsősorban az életmódváltásra, diétás kezelésre, adott esetben gyógyszeres terápiára kell helyezni a hangsúlyt.

Ajánlott irodalom

- [1] *Shayya, R., Chang, R. J.:* Reproductive endocrinology of adolescent polycystic ovarian syndrome. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 2010, *117*, 150–155.
- [2] *Vrbikova, J., Hainer, V.:* Obesity and polycystic ovarian syndrome. *Obes. Facts*, 2009, *2*, 26–35.
- [3] *Rurik, I.:* Diet and weight gain of elderly diabetic patients. *Eur. J. Gen. Pract.*, 2006, *12*, 85–87.
- [4] *De Leo, V., Musacchio, M. C., Palermo, V. és mtsai:* Polycystic ovarian syndrome and metabolic comorbidities: Therapeutic options. *Drugs Today*, 2009, *45*, 763–775.
- [5] *Alsantali, A., Shapiro, J.:* Management of hirsutism. *Skin Ther. Lett.*, 2009, *14*, 1–3.
- [6] *Polyzos, N. P., Tziouras, S., Badawy, A. M. és mtsai:* Aromatase inhibitors for female infertility: a systematic review of the literature. *Reprod. Biomed. Online*, 2009, *19*, 456–471.
- [7] *Rurik, I.:* Primary care diabetes in Hungary. *Prim. Care Diab.*, 2007, *1*, 177–179.

Bizonyítékok

- [8] *Tang, T., Lord, J. M., Norman, R. J. és mtsai:* Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo-amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2010, Jan 20 (1), CD003053

Szakkönyvek

- [9] *Lakatos P., Speer G. (szerk.):* Policisztás ovarium szindróma. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2009.

Irányelvek

- [10] Útmutató. Klinikai irányelvek kézikönyve – Anyagcsere – endokrinológia. Medition Kiadó, Budapest, 2009.

Honlapok

- [11] www.eshre.org (European Society of Human Reproduction and Embryology)
- [12] www.asrm.org (American Society of Reproductive Medicine)

(Langmár Zoltán dr.,
Budapest, Üllői út 78/A, 1082
e-mail: langmarzoltan@hotmail.com)