

Polikistik Over Sendromu ve Hiperandrojenemi

Ayırıcı Tanı Nasıl Yapılmalı ?

Prof. Dr. Kürşad Ünlühızarıcı
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji Bilim Dalı
Kayseri

PKOS Tanı Kriterleri

	NIH 1990	Rotterdam 2003	AE-PCOS 2009
Oligomenore	+	+/-	+/-
Hiperandrojenemi (Klinik/Laboratuar)	+	+/-	+
PKO deęişiklik	+/-	+/-	+/-

.....ve diğer sekonder nedenlerin ekarte edilmesi

Non polycystic ovary syndrome–related endocrine disorders associated with hirsutism

Kursad Unluhizarci^{*}, Gregory Kaltsas[†], and Fahrettin Kelestimur^{*}

^{*}Department of Endocrinology Erciyes University Medical School, Kayseri, Turkey, [†]Endocrine Unit, Department of Pathophysiology, National University of Athens, Greece

Eur J Clin Invest 42: 86-94, 2012

1) Hiperandrojenemi bulguları ile alt hastalık korelasyonu yoktur

2) Malignite riski

Hiperandrojenemik hasta neden araştırılmalı?

3) Genetik danışmanlık (NKAH)

4) Eşlik eden metabolik ve reproduktif sorunlar

Hiperandrojenemi



Hirsutism



Spesifik Hastalıklar

- 1- Non-klasik adrenal hiperplazi
- 2- Tümörler
- 3- HAIR-AN Sendromu

Fonksiyonel Hastalıklar

- 1- PKOS
- 2- İdiyopatik hirsutism
- 3- İdiyopatik hiperandrojenemi



Doğrudan Tanı Konulanlar



Dışlama Yolu ile Tanı Konulanlar

- ⇒ Klinik veya laboratuvar bulgusu olarak hiperandrojenemi ile müracaat eden bir hastada fizik muayene ve basit laboratuvar yöntemleri ile birtakım spesifik nedenler ekarte edilir.
- ⇒ Bu hastalıklar hirsutizm/hiperandrojenemi popülasyonununun %2'den azını oluşturur.

Nadir (Spesifik) Hiperandrojenemi Nedenleri

- ⇒ Cushing sendromu
- ⇒ Akromegali
- ⇒ Hipotiroidi/hipertiroidi
- ⇒ Hiperprolaktinemi
- ⇒ İlaçlar

CLINICAL STUDY

Routine screening for Cushing's syndrome is not required in patients presenting with hirsutism

Z Karaca¹, B Acmaz¹, G Acmaz³, F Tanriverdi¹, K Unluhizarci¹, S Aribas¹, Y Sahin² and F Kelestimur¹

Departments of ¹Endocrinology and ²Obstetrics and Gynecology, Erciyes University Medical School, 38039 Kayseri, Turkey and ³Department of Obstetrics and Gynecology, Kayseri Training and Research Hospital, Kayseri, Turkey

(Correspondence should be addressed to F Kelestimur; Email: fktimur@erciyes.edu.tr)

Cushing sendromuna ait semptom/bulgular olmadıkça
rutin olarak Cushing sendromu arařtırmak gereksizdir

Hiperandrojenemik hastada hormonal
incelemenin sınırları ne olmalıdır?

- ⇒ FSH-LH-Estradiol ?
- ⇒ Gebelik testi?
- ⇒ Progesterone ?
- ⇒ Prolaktin ?
- ⇒ Testosterone veya serbest androjen indeksi?
- ⇒ DHEAS ?
- ⇒ 17-OHP ?
- ⇒ 11-deoksikortisol ?
- ⇒ Tiroid hormonları ?
- ⇒ IGF-1 ?
- ⇒ Düşük doz deksammetazon supresyon testi (LDDST)
- ⇒ SHBG ?
- ⇒

- ⇒ FSH-LH-Estradiol (Menstruel disfonksiyon varsa isteyelim)
- ⇒ Gebelik testi (Şüphe halinde)
- ⇒ Prolaktin (Ayırıcı tanıda)
- ⇒ Tiroid hormonları (Ayırıcı tanıda)
- ⇒ LDDST? (Cushing, tumor/tumor dışı hiperandrojenemi ayırımında)
- ⇒ Progesterone (Ovulasyon teyidi)
- ⇒ Testosterone veya SAI) (Hiperandrojenemi dökümantasyonu)
- ⇒ DHEAS (Adrenal katkı)
- ⇒ 17-OHP (Konjenital adrenal hiperplazi taraması)
- ⇒ SHBG (SAI hesaplamasında)
- ⇒ IGF-1 (Çok nadiren)
- ⇒

⇒ FSH-LH-Estradiol (Menstruel disfonksiyon varsa isteyelim)

⇒ Gebelik testi (Şüphe halinde)

Hikaye ve muayene hangi testlerin gerekli

olacağını ortaya koyacaktır

⇒

Hiperandrojenemi



Hirsutizm



Spesifik Hastalıklar

- 1- Non-klasik adrenal hiperplazi
- 2- Tümörler
- 3- HAIR-AN Sendromu



Doğrudan Tanı Konulanlar

Fonksiyonel Hastalıklar

- 1- PKOS
- 2- İdiyopatik hirsutizm
- 3- İdiyopatik hiperandrojenemi



Dışlama Yolu ile Tanı Konulanlar

İdiopatik Hirsutizm

Hirsutizm bulunan bir hastada

- ⇒ normal androjen düzeyleri,
- ⇒ normal ovaryan morfoloji
- ⇒ ovulatuar menstruel siklusların varlığı ile

Patogenez

⇒ Artmış periferel 5 α reduktaz aktivitesi

⇒ Androjen gen reseptör poliformizmi

⇒ Serum düzeyleri normal olmasına rağmen

östradiol/testosteron oranı düşüklüğü (azalmış

aromataz aktivitesi)

Serafini P et al Fertil Steril 43: 74-78, 1985

Legro RS et al. Obstet Gynecol 83: 701-706, 1994

Ünlühızarıcı K et al. JCEM 89: 2741-2744, 2004

Hiperandrojenemi



Hirsutizm



Spesifik Hastalıklar

- 1- Non-klasik adrenal hiperplazi
- 2- Tümörler
- 3- HAIR-AN Sendromu



Doğrudan Tanı Konulanlar

Fonksiyonel Hastalıklar

- 1- PKOS
- 2- İdiyopatik hirsutizm
- 3- İdiyopatik hiperandrojenemi



Dışlama Yolu ile Tanı Konulanlar

K. Unluhizarci
C. Gokce
H. Atmaca
F. Bayram
F. Kelestimur

A Detailed Investigation of Hirsutism in a Turkish Population: Idiopathic Hyperandrogenemia as a Perplexing Issue

	Vaka sayısı	%
PKOS	96	57.1
İdiopatik hirsutizm	27	16
NKAH	12	7.1
Adrenal Ca	3	1.8
Cushing sendromu	1	0.6
İdiopatik Hiperandrojenemi	29	17.4

EXTENSIVE PERSONAL EXPERIENCE

Androgen Excess in Women: Experience with Over 1000 Consecutive Patients

R. AZZIZ, L. A. SANCHEZ, E. S. KNOCHENHAUER, C. MORAN, J. LAZENBY, K. C. STEPHENS, K. TAYLOR, AND L. R. BOOTS

Departments of Obstetrics and Gynecology (R.A., L.A.S., E.S.K., C.M., J.L., K.C.S., K.T., L.R.B.) and Medicine (R.A.), University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama 35233; Caracas Fertility Center (L.A.S.), Caracas, Federal District, Venezuela 1050; and the Health Research Council (C.M.), Mexican Institute of Social Security, Federal District, Mexico City, Mexico

Hiperandrojenemik hastaların % 7 kadarında hirsutizm, normal ovulasyon bulunmakta ve bunlar PKOS ile karşılaştırıldıklarında daha az infertilite sorunu olan, DHEAS düzeyleri daha yüksek bir hasta grubudur.

EXTENSIVE CLINICAL EXPERIENCE

Relative Prevalence of Different Androgen Excess Disorders in 950 Women Referred because of Clinical Hyperandrogenism

E. Carmina, F. Rosato, A. Janni, M. Rizzo, and R. A. Longo

Departments of Endocrinology (E.C., F.R., A.J.) and Clinical Medicine (E.C., M.R., R.A.L.), University of Palermo, 90139 Palermo, Italy

	Hasta sayısı	%
Klasik PKOS	538	56.6
Ovulatuvar PKOS	147	15.5
İdiopatik hiperandrojenizm	150	15.8
İdiopatik hirsutizm	72	7.6
NCAH	41	4.3
Tümörler	2	0.2

İdiopatik Hiperandrojenemi

- ⇒ Bu hastalar PKOS vakaları ile benzer FSH, LH, testosterone, androstenedione ve DHEAS düzeyleri gösterirler.
- ⇒ Yapılan dinamik incelemelerde daha çok adrenal bir hiperaktivite gösterilmiştir

Hiperandrojenemi



Hirsutizm



Spesifik Hastalıklar

- 1- Non-klasik adrenal hiperplazi
- 2- Tümörler
- 3- HAIR-AN Sendromu



Doğrudan Tanı Konulanlar

Fonksiyonel Hastalıklar

- 1- PKOS
- 2- İdiyopatik hirsutizm
- 3- İdiyopatik hiperandrojenemi



Dışlama Yolu ile Tanı Konulanlar

Non-klasik adrenal hiperplazi

- ⇒ Hirsut hastaların 1-8% kadarıdır
- ⇒ Kortizol/aldosteron biyosentezinde rol alan enzimlerin kısmi defekti sonucu meydana gelir.

Sahin Y et al. Eur J Endocrinol 137: 670-674, 1997

Speiser PW et al. Mol Genet Metab 71: 527-534, 2000

New MI. JCEM 91: 4205-4214, 2007

- ⇒ Diğer hiperandrojenemik hastalardan ayıran spesifik semptom/bulgusu yoktur.
- ⇒ Klinik tablo PKOS'a çok benzer.

The frequency of late-onset 21-hydroxylase and 11 β -hydroxylase deficiency in women with polycystic ovary syndrome

Yilmaz Şahin and Fahrettin Keleştimur¹

Departments of Obstetrics and Gynecology, and ¹Endocrinology, Erciyes University, Faculty of Medicine, Kayseri, Turkey

(Correspondence should be addressed to Y Şahin, Department of Obstetrics and Gynecology, Erciyes University, Faculty of Medicine, 38039 Kayseri, Turkey)

83 vakalık hasta serisi,

% 8.4 vakada 11 β hidroksilaz eksikliği tespit edilmiştir

21 Hidroksilaz Eksikliği

Bazal 17-OHP > 2-(3) ng/ml



ACTH test (0.25 mg, iv.)
30-60 dk. 17-OHP > 10 ng/ml



Genetik
konfirmasyon



21 hidroksilaz eksikliği

New M et al. JCEM 57: 320-326, 1983

Azziz R et al. Fertil Steril 72: 915-925, 1999

Carmina E et al. JCEM 91: 2-6, 2006

Hirsutizm ile Başvuran Hastada Geç Başlangıçlı Konjenital Adrenal Hiperplazi

Rutin Araştırılmalı mı?



HAYIR

⇒ Bu hastaların hemen tamamı strese bağlı

kortizol eksikliği tablosu göstermediđinden

“adrenal yetmezlik” anlamında glukokortikoide

ihtiyaçları yoktur.

Keleştimur F J Pediatr Endocrinol Metab 2001

Barth JH et al. Clin Dermatol, 2001

Dewailly D et al. Semin Reprod Med 20: 243-248, 2000

Hirsutizm ile Başvuran Hastada Geç Başlangıçlı Konjenital Adrenal Hiperplazi

Rutin Araştırılmalı mı?



Hirsutizm/menstruel düzensizlikler temel tedavi hedefi ise rutin NCAH araştırmasına gerek yoktur.

Hirsutizm ile Başvuran Hastada Geç
Başlangıçlı Konjenital Adrenal Hiperplazi
Rutin Araştırılmalı mı?



Clinical and Molecular Characterization of a Cohort of 161 Unrelated Women with Nonclassical Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency and 330 Family Members

Maud Bidet, Christine Bellanné-Chantelot, Marie-Béatrice Galand-Portier, Véronique Tardy, Line Billaud, Kathleen Laborde, Christiane Coussieu, Yves Morel, Christelle Vaury, Jean-Louis Golmard, Aurélie Claustre, Etienne Mornet, Zeina Chakhtoura, Irene Mowszowicz, Anne Bachelot, Philippe Touraine, and Frédérique Kuttenn

TABLE 3. Genotype distribution in 124 probands.

Group	Genotypes	Probands		
		n	%	Total %
Group A: mild/mild (n = 43)	V281L/V281L	31	25	34.7%
	V281L/P453S	9	7.2	
	V281L/P30L	2	1.6	
	P453S/V281L;P453S	1	0.8	
Group B: mild/severe (n = 75)	V281L/IVS2-13AC>G	22	17.7	60.5%
	V281L/large deletion	12	9.7	
	V281L/I172N	7	5.6	
	V281L/Q318X	7	5.6	
	V281L/R483P	3	2.4	
	V281L/5' gene conversion	4	3.2	
	V281L/R356W	3	2.4	
	V281L/W19X	1	0.8	
	V281L/G110fs	1	0.8	
	V281L/A307fs	1	0.8	
	V281L/R408C	1	0.8	
	V281L/complex rearrangement	1	0.8	
	V281L(I172N;V281L)	1	0.8	
	P453S/IVS2-13AC>G	1	0.8	
	P453S(Q236N;V237E;M239K)	1	0.8	
	P453S(Q318X;R356W)	1	0.8	
	P30L/I172N	4	3.2	
	P30L/IVS2-13AC>G	2	1.6	
	P30L(V281L;R483Q)	1	0.8	
	R435C/Q318X	1	0.8	
Group C: severe/severe (n = 4)	IVS2-13AC>G/IVS2-13AC>G	1	0.8	3.2%
	I172N/I172N	1	0.8	
	Q318X/G375S	1	0.8	
	5' gene conversion/large deletion	1	0.8	
Novel genotype	V281L/S46D_P465del	1	0.8	
Only one mutation found	Q318X	1	0.8	

Ciddi mutasyon

Reproductive Outcome of Women with 21-Hydroxylase-Deficient Nonclassic Adrenal Hyperplasia

C. Moran, R. Azziz, N. Weintrob, S. F. Witchel, V. Rohmer, D. Dewailly, J. A. M. Marcondes, M. Pugeat, P. W. Speiser, D. Pignatelli, B. B. Mendonca, T. A. S. Bachega, H. F. Escobar-Morreale, E. Carmina, F. Fruzzetti, and F. Kelestimur

Mexican Institute of Social Security (C.M.), 06725 Mexico City, Mexico; University of Alabama at Birmingham (R.A.), Birmingham, Alabama 35294; Cedars-Sinai Medical Center (R.A.), Los Angeles, California 90048; Institute for Endocrinology and Diabetes (N.W.), Schneider Children's Medical Center, Petah Tiqva, 49202 Israel; Children's Hospital of Pittsburgh (S.F.W.), Pittsburgh, Pennsylvania 15213; Centre Hospitalier Universitaire D'Angers (V.R.), Angers, 49033 France; Centre Hospitalier Regional et Universitaire de Lille (D.D.), Lille, 59037 France; Hospital das Clinicas (J.A.M.M., B.B.M., T.A.S.B.), 05403 Sao Paulo, Brazil; Hospices Civils de Lyon (M.P.), Lyon, 69289 France; Schneider Children's Hospital (P.W.S.), New York, New York 11042; Faculty of Medicine of Porto (D.P.), 4200 Porto, Portugal; Hospital Ramon y Cajal (H.F.E.-M.), E-28034 Madrid, Spain; University of Palermo (E.C.), I-90139 Palermo, Italy; University of Pisa (F.F.), I-56100 Pisa, Italy; and Erciyes University Medical School (F.K.), 3805 Kayseri, Turkey

- ⇒ Annede NKAH → % 2.5-3 fetus'da klasik KAH.
- ⇒ Annede NKAH → % 11-15 fetus'da NKAH.

Hirsutizm ile Başvuran Hastada Geç
Başlangıçlı Konjenital Adrenal Hiperplazi
Rutin Araştırılmalı mı?



Gebelik planlayan hiperandrojenemik,

oligomenoreik kadınlarda 21-OH eksikliğine bağlı

NCAH taraması yapılmalıdır.

Idiopatik hirsutizm dışındaki vakaların hepsinde
hiperandrojenemi vardır.



Hiperandrojeneminin ayırıcı tanısında en önemli
unsur over/adrenal tumorlerin ekarte
edilmesidir.

Relative Prevalence of Clinical Hyperandrogenism

Carmina et al
2006

950 women

PCOS	72.1%
Idiopathic hyperandr	15.8%
Idiopathic hirsutism	7.6%
NCAH	4.3%
Androgen secreting tumor	0.2%

Azziz et al
2004

873 women

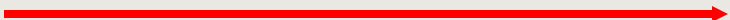
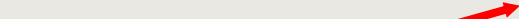
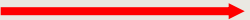
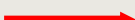
PCOS	82%
Idiopathic hyperandr	6.8%
Idiopathic hirsutism	4.7%
CAH and NCAH	2.2%
Androgen secreting tumor	0.2%

Kaltsas et al 2003

1000 women

Androgen secreting tumor 0.8%

Tümöre bağlı hirsutizmde serum androjenleri

- $T > 216$ ng/dl  tumor
- $DHEAS > 7000$ ng/dl  tumor
- T yüksek+normal DHEAS  ovarian
- $DHEAS > 7000$ ng/dl+normal T  adrenal

Tumor ve tumor dışı hiperandrojenemi/hirsutizmde klinik ve laboratuvar farklılıklar

	Tumor dışı	Tumor
Başlangıç	Pubertal	Puberte dışı
İlerleme	Yavaş	Hızlı
Aile hikayesi	Sık	Genellikle yok
Virilizasyon	Nadir	Sık
Hirsutizm skor	Orta-ciddi	Ciddi
Androjenler	Normal-yüksek	(Çok) yüksek

Patient with hirsutism

