

Baross utcai Szülészeti Esték (49)

*A Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar
I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikájának
szakmai továbbképző sorozata*

„A polycystás ovarium (PCO) syndroma”

- Előadók:** DR. GERENDAI IDA egyetemi tanár, Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar Humánmorfológiai és Fejlődésbiológiai Intézet – MTA Neuroendokrin Kutatócsoport
- DR. HALMY LÁSZLÓ egyetemi tanár, BM Központi Kórház és Intézményei Hypertonia és Zsírsanyagcsere-zavarok Decentruma
- DR. LÁZÁR LEVENTE klinikai orvos, Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika
- DR. MURBER ÁKOS klinikai orvos, Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika
- DR. NAGY KÁROLY orvos, Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály, Kecskemét
- DR. RÁCZ KÁROLY egyetemi tanár, Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar II. Sz. Belgyógyászati Klinika
- DR. SIPOS NORBERT egyetemi tanársegéd, Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika
- DR. SOMOGYI ANIKÓ egyetemi docens, Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar II. Sz. Belgyógyászati Klinika
- DR. SZENDEI GYÖRGY egyetemi adjunktus, Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika
- DR. SZILÁGYI ANDRÁS egyetemi docens, Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

Szponzor: Schering

1935-ben a Stein és Leventhal által leírt syndroma (vérzési rendellenességek, ovulációs zavarok, sub- vagy infertilitas háttérében „nagy fehér ovariumok”) felismerése és annak operatív kezelése (ékresectio) során elért sikerek komoly tudományos eredménynek számítottak. A leírt megfigyelések ma is megállják helyüket, az endokrinológiai szabályozó rendszerek egyre pontosabb megismerésével, azok kölcsönhatásainak feltárásával, a diagnosztikai és terápiás lehetőségek bővülésével azonban az újabban polycystás ovarium (PCO) syndromának nevezett kórkép fogalma új megvilágításba került.

Ma a klinikai megjelenési formák folyamatos spektrumát ismerjük fel. A skála egyik végpontján áll az a sem ciklusanomáliával, sem hirsutismussal, sem acnéval nem rendelkező „beteg”, akinél valamilyen más okból történt ultrahangvizsgálat során polycystás petefészkeket találunk (rá nem mondhatjuk ki a PCO syndroma diagnózisát). A spektrum másik végét a klinikai tünetekkel és a megfelelő laboratóriumi, illetve ultrahangeltérésekkel rendelkező beteg képviseli (Stein és Leventhal leírása ennek a végpontnak felel meg).

Mai ismereteink szerint a polycystás ovarium ultrahangképe egy olyan állapotot tükröz, mely egész életen keresztül fennáll, de a hozzátartozó klinikai megjelenési forma változik. Hogy valaki hol helyezkedik el a skálán, az a genetikai hajlamon túl az életmódtól és leginkább a testtömeg-indextől (body mass index=BMI) függ. Jellemző példa erre az a normális testsúlyú nő, aki tünetmentes, bár PCO-ja van, ha viszont elhízik, menstruációs zavarok, anovulatio, hirsutismus, acne jelentkezik nála, míg súlyvesztés esetén ezek a tünetek kezelés nélkül visszafordulhatnak.

A PCO syndromáról alkotott képünk a kórélettani kölcsönhatások összetettségén és a klinikai megnyilvánulási formák sokszínűségén kívül a syndroma definíciója, diagnózisa és kezelése körüli viták miatt sem egységes.

A petefészek élettani működésének neuroendokrin szabályozása

A petefészek működésének legfontosabb szabályozója a hypothalamo-hypophysialis rendszer. A hypothalamusban termelődő GnRH a gonadotrop sejtek LH és FSH szekrécióját serkenti. Mind a GnRH, mind a gonadotrop hormonok szekréciója 24 órás ritmust, ezen belül pulzatilis mintát mutat. Az LH serkenti a petefészek szteroidgenesisét és a luteinizációt. Az FSH a folliculus éréséért és az inhibin elválasztás serkentéséért felelős. Mind a szteroid hormonok, mind az inhibin negatív feedback révén gátolja a gonadotrop hormonok szekrécióját. A női szexuáliszteroidok egyedülálló sajátossága, hogy a negatív feedback mellett pozitív feedback hatást is kifejtenek. Az érett tüsző által termelt ösztrogén az LH-szekréció hirtelen, nagyfokú emelkedését (LH surge) és ennek

következményeként ovulatiót eredményez.

Az utóbbi két évtizedben számos adat látott napvilágot arra vonatkozóan, hogy a petefészek működésének szabályozásában ún. finomszabályozó mechanizmusok is szerepet játszanak. Ezek közé tartozik a helyi és az idegi úton közvetített szabályozás. A petefészek különböző sejtjeiben számos biológiailag aktív anyag (peptidek, neurohormonok, növekedési faktorok, interleukinok, stb.) termelődik. Ezen anyagok egy részéről bebizonyosodott, hogy hatásukat nem az érpályába jutva (tehát nem endokrin úton) fejtik ki, hanem a közvetlen környezetében elhelyezkedő, morfológiailag és funkcionálisan különböző sejteket befolyásolhatja (parakrin hatás) vagy az adott anyagot kiválasztó sejt önmaga működését szabályozhatja (autokrin hatás). A helyi mechanizmusok különösen jelentősek a mind felépítését, mind működését tekintve heterogén és dinamikus változó petefészekben.

Korábbi, élettani jellegű vizsgálatok indirekt adatokat szolgáltatottak arra vonatkozóan, hogy idegpálya létezik a petefészek és az agy között, mely a hypophysistól független, közvetlen idegi szabályozást közvetíthet. A klasszikus neuromorfológiai módszerek korlátai miatt a multisynaptikus pályarendszer kimutatása csak az utóbbi években, a neurotrop vírussal való pályakövetési módszer alkalmazásával vált lehetővé. A vírus petefészekbe történt beadását követően vírussal fertőzött idegsejteket lehetett kimutatni agytörzsi, hypothalamikus és a limbikus rendszerhez tartozó struktúrákban. Ezen agyterületeknek (locus coeruleus, hypothalamus, amygdala) a petefészekműködés szabályozásában játszott élettani szerepét mutatják azok a vizsgálatok, melyek során féloldali sértésüket követően a petefészek működésében változásokat észleltek. A kísérleti eredmények alapján arra is fény derült, hogy bizonyos, a petefészek működését idegi úton szabályozó agyterületek funkcionális aszimmetriát mutatnak.

A chronikus anovulatio

A női reproduktív endokrin szabályozó rendszer megbomlásának egyik első tünete a menstruáció szabálytalanná válása. A szervezet elégtelen endokrin, parakrin és autokrin működésének vezető tünete a chronikus anovulatio, annak minden tünetével és következményével.

Ennek oka lehet ovarialis (klasszikus Stein-Leventhal syndroma), mellékvese- (androgentermelő tumorok, congenitalis adrenalis hyperplasia, enzimopathiák), és pajzsmirigy- (hypo- vagy hyperthyreosis) eredetű, vagy

a szénhidrát-anyagcsere (latens és manifeszt hyperinsulinaemia, perifériás receptor hibák), a központi idegrendszer (GnRH pulzus-frekvencia zavarok, tumor) vagy egyéb szervrendszerek (zsírszövet endokrinológiai aktivitásának változása, enzymopathiák, a leptin termelés rendellenességei, májbetegségek) zavaraira vezethető vissza. A kiváltó ok tartós meglétének egyik tünete a polycystás ovariumok ultrahangképe.

A chronikus anovulatio következménye lehet a raro-/amenorrhoea, infertilitas, acne, hirsutismus, alopecia, cardiovascularis megbetegedések, diabetes mellitus és insulinresistentia, továbbá egyes nőgyógyászati malignus daganatok kockázatának növekedése.

Újabb adatok az elhízásról

Az évmilliókon át éhező emberiségnek azon egyedei maradtak fenn, akik kevés táplálékkal is beérték, vagyis „takarékos” génekkel rendelkeztek. Ezek a „takarékos” gének okozzák korunkban – többek között – a bővebb táplálkozással együttjáró világméretű elhízást. A „takarékos” gének közül kiemelendők a béta-1, béta-2, béta-3, a PPAR-gamma, az uncoupling protein-1, a lipoprotein lipáz, a hormonszenzitív lipáz, a leptin és a proopiomelanokortin receptorok génjei. Az arizonai rezervátumokban élő pima indiánok esete hűen demonstrálja a gének és a környezet egymásra hatását, mivel jelentős elhízásuknak a nyoma sem mutatható ki a mexikói sivatagban élő rokonaikon.

Újabb ismereteink szerint a táplálékfelvétel és az energialeadás számos neuropeptid egymásra hatása következtében alakul ki. Szemléletünk módosult a zsírszövetek szerepét illetően is, mivel róluk ma nemcsak mint energiaraktározó, hanem mint hormontermelő szervrendszerről is gondolkozunk. A citokinek, növekedési, komplement- és alvadási faktorok, a fibrinolitikus rendszer komponensei és egyes lipoproteinek jelentős szerepet töltenek be az elhízást kísérő betegségek létrejöttében. A nagy mennyiségben keringő insulin a leptinre gyakorolt hatásán keresztül, melyet a citokinek (TNF alfa és az interleukin-6, stb.) hatása is segít, növeli a szimpatikus aktivitást és jelentős szerepet játszik a keringési betegségek létrejöttében. Nagy perspektívájú felismerés, hogy a zsírszövet maga is angiotenzinogént és angiotenzin II-t termel. (A 167 aminosavból álló, kizárólag a zsírszövetben termelődő leptint 1994-ben írták le először. Hiánya egerekben obesitást, hyperphagiát, hyperglycaemiát eredményez. Kővérekben magas, soványokban alacsony koncentrációban van jelen. A serum leptinszintje a zsírraktár aktuális jele az agy és egyéb szövetek felé. Férfiakban a pubertás idején a leptinszint megemelkedik, késői pubertásban, atlétáknál, anorexia nervosában

szintje alacsony.)

Az elhízás gyakorisága szerte a világon rohamosan nő. A súlynövekedés mellett jelentős a zsír eloszlása is, hiszen a hasi típusú elhízás sokkal nagyobb kockázatot jelent a kísérő betegségek kialakulására. Sajnos a nők körében is egyre gyakoribb a hasi típusú elhízás. Magyarországi vizsgálatok szerint 42,5%-ban fordul elő a vidéken élő nők között. Fontos a csípőkörfogat mérése is.

A test zsírmennyiségének meghatározására a klinikai kutatómunkában legújabban a DEXA és a multifrekvenciás bioimpedancia módszerek terjedtek el. Az elhízást kísérő betegségek közül a nőket az emlő- és a petefészekrák sújtja, valamint a férfiakhoz képest nagyobb kockázattal kialakuló 2-es típusú cukorbetegség, koszorúérbetegség, magas vérnyomás, visszérbetegségek és térdízületi arthrosis. Az elhízás 2–3-szoros mortalitási kockázatot jelent a normális súlyúakhoz képest. Az elhízással összefüggő daganatos betegségek hazai éves halálozása a nők körében meghaladja a 3000 esetet.

A PCO syndroma és az insulin

A PCO syndromának rövid- és hosszútávú szövődményeit különíthetjük el. A rövidtávú szövődmények közé az anovulatio és következményei, valamint a korai vetélések tartoznak, ezek feltehetően a hyperandrogenismussal függenek össze. A hosszútávú szövődmények elsősorban a betegséghez társuló anyagcserezavarral hozhatók kapcsolatba, ami nagyon hasonlít a metabolikus X syndromához. Késői szövődménynek tekinthetjük az endometrium- és petefészek-carcinoma gyakoribb előfordulását is.

A belgyógyászati vonatkozások közül kiemelendő a glukóz-intolerancia (diabetes mellitus és csökkent glukóztolerancia), amely a normál populáció 10%-át, míg a PCO syndromás betegek mintegy 45%-át érinti. A 2-es típusú cukorbetegség a normál populáció 5–6%-át, a PCO syndromás sovány betegek 20%-át, az elhízott PCO syndromás betegek 50–70%-át érinti.

A PCO syndroma kialakulási mechanizmusára született egyik hipotézis szerint a PCO syndromás betegek 70%-ában az insulinreceptor autofoszforilációja károsodott. A jelátvezetési mechanizmus károsodása miatt az insulinhatás csökken, normális mennyiségű insulin subnormális választ vált ki, azaz insulinresistenciát alakul ki, amely következményes hyperinsulinaemiát okoz. A magas insulin-koncentráció magas LH-szinttel rendelkező nőkben ovarialis és adrenalis hyperandrogenismust okoz. Az erre genetikailag determinált személyek alacsony sexhormon-kötő globulin szintje és környezeti tényezők egyaránt

elősegítik a folyamat kialakulását.

A PCO syndromás nők metabolikus profilja megváltozik, a genetikailag erre determinált betegekben a hyperinsulinaemia miatt 2-es típusú diabetes mellitus, hypertonia, dyslipidaemia, centrális obesitas, haemostasis-változások gyakrabban alakulnak ki, mint az azonos életkorú, de nem PCO syndromás egyéneknél. Ugyanakkor az eddigi vizsgálatok nem igazoltak olyan cardiovascularis eredetű halálozás növekedést, ami kapcsolatba volna hozható a PCO syndromával; az ennek nyomán felvető vizsgálatok kis esetszámúak voltak.

A PCO syndroma és a hyperandrogen állapotok

A klinikai tapasztalatok alapján a PCO syndroma diagnózisát csak akkor tekinthetjük megalapozottnak, ha a syndroma tüneteivel jelentkező nőkben a hyperandrogenismust okozó egyéb betegségeket kizártuk. Ezek diagnózisa ritka előfordulásuk ellenére azért fontos, mert eltérő kezelést igényelnek. A hyperandrogenismust okozó legfontosabb egyéb betegségek a nem klasszikus 21-hidroxiláz defektus, a Cushing syndroma, az androgéntermelő mellékvese-és pefészekdaganatok, a kortizol-resistentia, valamint a hyperprolactinaemia. Ezeken kívül a primer hypothyreosis kizárása is ajánlott.

A **21-hidroxiláz defektus** a congenitalis adrenalis hyperplasia leggyakoribb formája. A klasszikus (súlyos) és a nem klasszikus (enyhe, későn manifesztálódó) formát a 21-hidroxiláz enzimet kódoló gén (CYP21B) mutációi okozzák. A betegség autosomalis recesszív öröklődésű, PCO syndroma tüneteivel jelentkező nők 2–15%-ában mutatható ki. A nem klasszikus 21-hidroxiláz defektus és a PCO syndroma egymást nagyrészt átfedő tünetei miatt a két betegség klinikai megjelenése megegyezően hasonló lehet. Az elkülönítést nehezíti, hogy a nem klasszikus 21-hidroxiláz defektusos betegek mintegy 40%-ában a pefészek ultrahang-vizsgálatával PCO-ra jellemző morfológiai elváltozások mutathatók ki. A diagnosztikában napjainkban alkalmazott legeredményesebb és legelterjedtebb módszer a plazma 17-hidroxiprogesteron meghatározással egybekötött ACTH-stimulációs teszt. Nem klasszikus 21-hidroxiláz defektust bizonyít, ha a plazma normális vagy kissé emelkedett alap 17-hidroxiprogesteron koncentrációja mellett ACTH adását követően 60 perccel a normálisnál nagyobb 17-hidroxiprogesteron válasz alakul ki (> 1500 ng/dl). Egyes vizsgálatok szerint szűrésre a folliculáris fázisban elvégzett plazma 17-hidroxiprogesteron vizsgálat is alkalmazható (< 200 ng/dl esetén a betegség valószínűsége alacsony). A diagnosztikában más hormonvizsgálatok (21-dezoxikortizol), illetve a CYP21B mutáció-analízis is hasznos lehet (típusos mutációk: V281L, P30L). A kórkép

kezelésére glukokortikoid készítményeket alkalmazunk.

A **Cushing syndroma** a glukokortikoidok tartós túltermelése (vagy terápiás adagolása) következményeként kialakuló jellegzetes klinikai tünetegyüttes, melyhez a Cushing syndroma típusától függően androgéntúltermelés társulhat. Az endogen Cushing syndroma ritka, becsült incidenciája kb. 3,5/millió/év. Etiológiája többféle, az esetek többségében (mintegy 70%-ában) a hypophysis corticotrop adenomája okozza (Cushing-kór), a mellékvese eredetű és ectopiás ACTH túltermelés következtében előforduló Cushing syndroma ritkább (kb. 15–15%). A Cushing syndroma és a PCO syndroma közös tünete (elhízás, magas vérnyomás, csökkent glukóz-tolerancia, hyperandrogenismus, anovulatio, menstruációs zavar) még azokban az esetekben is szükségessé teheti Cushing syndroma kizárását, amikor ultrahangvizsgálattal PCO-ra jellemző elváltozások mutathatók ki. A Cushing syndroma gyanújának kizárására a járóbetegekben is alkalmazható kis dózisú dexamethason teszt és/vagy a 24 órás gyűjtött vizelet kortizol meghatározása, illetve újabban a nyál kortizol vizsgálata javasolt. A Cushing syndroma kezelése az etiológiától függ, általában a sebészi kezelés eredményezhet teljes gyógyulást.

Ritka előfordulásuk ellenére az **androgéntermelő petefészek- és mellékvesekéreg-daganatok** felismerése a hyperandrogenismus tüneteivel jelentkező nők kivizsgálásának egyik legfontosabb feladata. A daganat által termelt androgének nőkben virilizációt okoznak (hirsutismus, temporális hajhullás, izomtömeg növekedés, mélyülő hang, menses rendellenessége, clitoromegalia). A petefészekben PCO-ra jellemző kép is lehet. A klinikai tünetek általában rövid idő alatt alakulnak ki, gyorsan progrediálnak és súlyosak. Az anamnesis és a fizikális vizsgálat sok esetben nem jelent biztos támpontot az elkülönítésben, a hormonális eltérések viszont gyakran súlyosak, hyperandrogenismusban szenvedő nőkben >200 ng/dl plazma tesztoszteron szint mellékvese- vagy petefészek-daganatot valószínűsít. Malignus mellékvesekéreg-daganatok esetén gyakran mutatható ki magas dehidroepiandrosteron-szulfát (DHEAS) szint (>700 mg/dl) a plazmában. A differenciáldiagnosztikában elsősorban a dexamethason szuppressziós teszt nyújt segítséget, de a radiológiai képkalkító vizsgálatoknak is fontos szerepük van. A daganatok kezelése elsősorban sebészi.

A **kortizol-resistentia** igen ritka örökletes betegség, a glukokortikoid receptor zavara okozza. Magas és dexamethasonnal nem (vagy csak részlegesen) szupprimálható plazma kortizol- és androgénszintekkel jár. A klinikai tünetek a defektus súlyosságától függenek. Enyhe esetben a betegség nem okoz tünetet, míg súlyosabb esetben hirsutismus, menstruációs zavar és infertilitas alakul ki. Mineralokortikoid túltermelés tünete is kifejlődhetnek (hypertonia,

hypokalaemia). A tünetek viszonylag nagy adag tartós hatású glukokortikoid készítménnyel enyhíthetők.

Molekuláris biológiai háttér

A PCO syndroma genetikai háttérének vizsgálata új kérdéseket vet fel, ugyanakkor új távlatokat nyithat a betegség diagnosztikájában és kezelésében. A kórkép pathomechanizmusát illetően a hyperandrogenaemiára és a hyperinsulinaemiára való genetikai hajlam a környezeti tényezőkkel együtt döntő fontosságú. Figyelembe véve, hogy a PCO syndroma egyik legfontosabb következménye az infertilitas, nehéz olyan családokat találni, ahol generációkon keresztül vizsgálható a hibás gének, tünetek felbukkanása. Ugyancsak a potenciális vizsgálati csoport nagyságát csökkenti, hogy a praemenstruumban, valamint postmenopausában lévő vizsgálati személyek nem feltétlenül tesznek eleget a kórkép diagnosztikai kritériumainak. A harmadik problémát a nem eléggé körülhatárolt férfi fenotípus jelenti. Nehézséget jelent továbbá az is, hogy nincs olyan kísérleti állat, melynél hasonló kórkép megtalálható és vizsgálható lenne.

Az elvégzett családfaelemzések döntő többsége autosomalis domináns öröklésment mellett foglalt állást. Néhány tanulmány azonban polygénés öröklésmentet tárt fel. Cytogenetikai vizsgálatok „néhány tanulmány kivételével” normális karyotypust igazoltak.

A betegség kialakulásában résztvevő gének feltérképezése során többnyire kapcsoltsági vizsgálatot, valamint egyéb molekuláris genetikai módszert használtak. A vizsgált géneket négy csoportba sorolhatjuk: a petefészkek hormontermelését érintő gének, a szénhidrátanyagcsere, a gonadotropin útvonal génjei, a fő hisztokompatibilitási (HLA) rendszer génjei. A betegség kialakulásával szoros kapcsolatot a CYP11a, CYP17, az insulin – valamint a dopaminreceptor génjének mutációi, polymorphismusai mutatták. A HLA rendszer és a PCO syndroma közötti kapcsolatot a HLA DRW6, HLA DR7, HLA DQA1 0501 gének esetében sikerült igazolni.

A PCO syndroma diagnosztikája

A PCO syndroma diagnózisának változása a vizsgálómódszerek fejlődésével párhuzamosan haladt. Stein és Leventhal eredeti megfigyelését (hirsutismusban, amenorrhoeában, obesitasban szenvedő nők petefészke megnagyobbodott, sok apró kérgi tüszőt tartalmaz), követően az 1970-es évektől a laboratóriumi

diagnosztika (radioimmunoassay=RIA) elterjedésével a luteinizáló hormon (LH) és tesztoszteronszintek meghatározásának döntő szerepe lett a diagnózis felállításában. A diagnózis felállításához azonban nemcsak az LH-emelkedésnek kellett jelen lennie, hanem a folliculus stimuláló hormonhoz (FSH) való aránya is meghatározóvá és a diagnózis alapvető feltételévé vált. Kórosnak kezdetben a 2:1 LH/FSH arányt tartották, később ez 3:1-re módosult, azonban számos tanulmány a 2,5:1 arányt tartotta megfelelőnek.

Később az emelkedett arány vesztett jelentőségéből, és az abszolút értékek váltak mérvadóvá. Az össz- és szabad tesztoszteron, valamint a többi androgén meghatározásának kidolgozásával a diagnosztika újabb elemekkel bővült. PCO syndromában emelkedett tesztoszteron-, szabad tesztoszteron-, androsztendion-, LH-, ösztroon-, insulinszint, csökkent SHBG szint és emelkedett LH/FSH arány található a normál kontrollokhoz képest. Az androgének önmagukban azonban nem segítenek a diagnózis felállításában, mivel szérumszintjeik csak csekély mértékben és nem minden esetben emelkedtek. A szabad androgén index jobb prediktív értékkel bír, mint a szabad tesztoszteronszint meghatározása, alkalmazásának nagyobb költsége szab gátat.

Az 1980-as években bevezetett ultrahangvizsgálat specificitását és szenzitivitását közel 100%-osnak találták a laparoszkópiával és szövettani vizsgálattal megállapított diagnózishoz képest, így az ultrahang vált a PCO syndroma standard vizsgálómódszerévé. Az 1985-ben Adams és mtsai által a Lancetben leírt kritériumok (10 vagy több, 2–9 mm közötti, a petefészek egy síkjában rendszerint perifériásan elhelyezkedő folliculus, melyek megnagyobbodott, hyperechogén stromát vesznek körül) ma is a PCO syndroma leggyakrabban idézett és használt ultrahang-meghatározását jelentik.

A folliculusok számát és méretét illetően még ma is viták vannak, de az Adams-féle kritériumok kisebb módosításokkal ma is a diagnózis részét képezik. Diagnosztikus határértékként sem a folliculusok számának 15-re való emelése, sem a folliculusméret 2–5 mm-re szűkítése nem vitt közelebb a diagnózis pontosításához.

A stroma mennyiségét objektívizálni nem könnyű, diagnosztikai kritériumnak általában azt tekintjük, ha a stroma a petefészekterfogat 25%-át elfoglalja. A Dewailly (1994) által az ovarialis stroma mérésére leírt objektív quantitativ módszer alapján ismert, hogy a stroma területe hyperandrogén nőkben nagyobb (és ez a szérum androsztendion koncentrációval korrelál). Amennyiben az ultrahang-diagnózis a folliculusszám alapján nem egyértelmű, a stroma területét Fulghesu (2001) szerint adhatjuk meg (stroma/teljes terület arány $>0,34$). A stroma hypertrophiájának megítélése szubjektív és 3D ultrahanggal mérve nem

korrelál a biokémiai értékekkel. Az echogenitás függ a készülék beállításától, objektív mérése nem megoldott.

Fontos elkülöníteni a polycystás és a multicystás petefészkeket:

- ***polycystás ovarium (PCO)***
 - a felsorolt ultrahangfeltételeknek megfelelő petefészek
 - prevalencia 22–23%
 - előfordul pubertás előtt gyermekekben, congenitalis adrenalis hyperplasia, hypothyreosis, hyperprolactinaemia és insulinresistens állapotok esetén is
- ***multicystás ovarium (MCO, MFO)***
 - stromaterület/teljes terület normális vagy csökkent
 - a tüszők mérete >4 mm
 - pubertásban, hypothalamicus anovulatióban és a normális menstruációs ciklus korai follicularis fázisában láthatjuk.

A PCO syndroma gyógyszeres kezelése

A PCO syndroma kezelése a beteg aktuális igényének megfelelően a meddőség kezelését, a hyperandrogenaemia tüneteinek visszaszorítását, illetve a PCO syndromára jellemző metabolikus zavar megelőzését és rendezését jelenti. A meddőség kezelésére gyógyszeres és sebészi ovulatioindukciós módszerek állnak rendelkezésünkre. A gyógyszeres ovulatioindukció során – amennyiben nem kontrollált ovarialis hyperstimulatiót végzünk IVF kezelés keretén belül – célunk a normális, unifollicularis ovulatio helyreállítása, így az ikerterhesség gyakoriságának csökkentése, ugyanakkor az ovarialis hyperstimulatiós syndroma (OHSS) elkerülése.

A sikeres ovulatioindukció céljából elhízás esetén célszerű a gyógyszeres kezelés előtt a testtömeg-index (BMI) csökkentése. A gyógyszeres ovulatioindukció első lépcsője a clomifencitrát, mivel ez a legegyszerűbb, legveszélytelenebb és egyben legolcsóbb megoldás. A clomifént általában a ciklus 3. vagy 5. napjától adjuk napi 100 mg dózisban. A clomifénnel az irodalmi adatok alapján 80–90%-ban kiváltható az ovulatio, de csak 30–50%-ban következik be terhesség. Ez a discrepantia a clomifén endometriumra és cervixnyákra kifejtett antiösztrógen hatásával, a gyakori korai LH-csúccsal, valamint a be nem következő tüszőrepedéssel magyarázható. Az eredmények javíthatók a ciklus ultrahang-monitorizálásával (folliculometria), hCG adásával ovulatio kiváltása céljából, valamint clomifén és más gyógyszerek (pl. glucocorticoidok, metformin) kombinálásával.

Clomifén-resistentia esetén gonadotrop hormonok adása lehet a következő lépés. Ismert a PCO syndromára jellemző magas LH-szint káros hatása a fertilitásra, így az LH- szintet csökkentő tiszta FSH, illetve rekombináns FSH az elsődlegesen választandó gonadotrop készítmény. Az FSH adás az ún. kisdózisú step-up protokoll szerint javasolt. Ez napi 50–75 IU FSH adását jelenti két hétig, majd a dózist hetenként napi 25–37,5 IU-val növeljük, amíg aktív tüszőnövekedés nem indul meg (tüszőátmérő >10mm). A maximum 35–42 napig tartó kezelés végén, amennyiben 1–3 tüsző átmérője meghaladja a 16 mm-t, 10 000 IU hCG-t adunk az ovulatio kiváltására.

További gyógyszeres ovulatioindukciós lehetőség az insulinérzékenységet fokozó szerek, mint a metformin, troglitazon, vagy rosiglitazon alkalmazása. A kezelés során a PCO syndromára jellemző és a patogenezisben jelentős szerepet játszó hyperinsulinaemiát és insulinresistentiát csökkentjük és így állítjuk helyre a ciklust. A metforminnal történő 16 hetes kezelés 80% körüli ovulatiós és 30–60%-os terhességi arányt eredményez napi 2x500–850 mg dózisban adva. A metformin jól kombinálható clomifénnel, de FSH készítmények és clomifén kombinálása terén az eredmények ellentmondásosak. Az insulinérzékenységet fokozó szerek elsődlegesen választott szerek is lehetnek PCO syndromában ovulatioindukció céljából, amennyiben insulinresistentia igazolható. A metformin magzati malformatiót, károsodást jelenlegi ismereteink szerint nem okoz, de az újszülöttek hosszútávú követése még hiányzik. Nehezíti széleskörű alkalmazását, hogy PCO syndroma kezelésére nem törzkönyvezett.

A PCO syndroma műtéti kezelése

A hagyományos terápia palettáján a mai napig fontos szerepet tölt be a sebészi kezelés. A személyi és tárgyi feltételek megléte esetén a laparoscopos „drilling” különböző módszerei (electrocoagulatio, laser-technika) a követendő eljárások napjainkban.

A petefészkek endocoagulációjának elvégzésére nincs standard technika, de a jelenlegi tendencia az adhaesiók csökkentése és hatékonyság megtartása céljából a perforációs nyílások számának csökkentése (15–20-ról → 3–5-re). Ezzel a módszerrel az összenövekedés aránya 10% alá csökkenthető. Az irodalmi adatok szerint a felszínes és a mélyebb technikák közel megegyező hatékonyságúak, mégis a legmegfelelőbbnek a 4–5 mm-es operációs mélységet tartjuk.

Az elvégzett műtét után a kóros láncreakció idővel visszaáll, így a beavatkozást a gyermekvállalást megelőző időszakra kell időzíteni. Az ovarium-drilling előnyei a laparoscopia általános előnyei mellett (megterhelés, idő, stb.) a következők:

1. Más módon fel nem ismert patológiás elváltozások (endometriosis, adhaesiók) diagnosztizálhatók.
2. Az OHSS veszélye csökkenthető, bár későbbi gonadotropin kezelés esetén a túlstimulálás lehetősége nőhet.
3. A többes terhesség előfordulása nem nő.
4. A korai vetélések száma csökken.
5. A műtétet követő gyógyszeres kezelés dóziséigénye csökken.

A laparoscopos módszer hatásmechanizmusa az ovariumra korlátozódik:

1. A megvastagodott capsula mechanikus roncsolása.
2. Az intraovariális dysregulatio (theca-sejt!) átmeneti felfüggesztése.
3. Átmenetileg rendeződhetnek a szabályozó feed-back mechanizmusok és helyreállhat az élettani LH/FSH arány. Jelen ismereteink szerint a műtéti megoldások nincsenek kihatással a PCO syndroma késői következményeire. A tartós utánkövetés és a megfelelő gondozási terv felállítása nélkülözhetetlen.

Onkológiai vonatkozások

Az endometrium-carcinomához vezető hormonális tényezőkről az utóbbi évtizedekben több szerző is beszámolt. Az emelkedett LH-szint következtében nagyobb mennyiségben termelődő androgének (androsztendion, tesztoszteron) nagy része a periférián, tehát a zsírszövetben alakul ösztrogénekké, elsősorban ösztronná. Az emelkedett ösztrogénszint és az anovulatiók miatt csökkent progeszteronszint együttesen vezethetnek endometrium-carcinoma kialakulásához. A carcinogenesis elsődleges triggere az endometriumra gyakorolt, hosszan tartó, kiegyensúlyozatlan ösztrogénhatás. 40 év alatt azonban az endometrium-carcinoma előfordulása igen ritka, mindössze 1–8%-a az összes endometrium-carcinomás esetnek. A kezeletlen ovarialis endocrin dysfunciók is endometrium-carcinomára hajlamosítanak.

A PCO syndroma és petefészek-carcinoma kapcsolatát feltárva szintén a esettanulmányok jelentették az első lépést. A PCO syndroma relatív kockázatát 2,5-szörösnek találták, és ez a kockázat 10,5-szörös volt azon nők körében, akik életük során soha nem szedtek orális fogamzásgátló tablettát. A pathogenesisre a magyarázatot az emelkedett LH- és androgén szintek közvetlen epithelialis proliferatív hatásában kereshetjük. A korábban az ovulatioinduciók gyógyszereknek tulajdonított rizikónövekedést a legújabb tanulmányok már nem igazolták.

Az emlőcarcinoma kialakulásában a fokozott ösztrogénhatás is szerepet játszik.

Ennek ellenére a legújabb és legnagyobb esetszámú tanulmányok nem találtak összefüggést a PCO syndroma és emlőrák kialakulása között.

A PCO syndromás betegeknel a malignus daganatok nagy része megelőzhető a részletes kivizsgálással, ezen belül az endometrium-vastagság és a petefészkek rendszeres ultrahangvizsgálatával, a vezető tünetként amenorrhoeát említő betegeknel az endometrium szövettani vizsgálatával. Természetesen elsődleges fontosságú a PCO syndromás betegek megfelelő kezelése. Azon betegek körében, akik terhességet egyelőre nem vállalnak, az orális fogamzásgátlók szedése kiemelt jelentőségű. A már kialakult petefészkek-carcinoma kezelése műtéti, és nem tér el a PCO-syndroma szempontjából negatív anamnesisú betegekétől.

Megállapítások, ajánlások

1. A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a petefészekműködés szabályozása jóval összetettebb folyamat, mint azt korábban feltételeztük. A hypothalamo-hypophysealis rendszer által irányított szabályozó hatások a helyi és az idegi szabályozás révén módosulnak.
2. Az elhízás a PCO syndromától függetlenül is jelentős probléma hazánkban. Az elhízás „ára” évi 25 milliárd forintba tehető. Az elhízás mint jelenség visszaszorításához multidiszciplináris összefogás és összetársadalmi aktivitás volna szükséges.
3. A glukóz-intolerancia felismerése nőkben felveti a PCO syndroma gyanúját, és fordítva: raro- vagy amenorrhoea, hirsutismus, acne jelentkezése esetén gondolni kell diabetes mellitus lehetőségére.
4. Fiatal nőkben nem tartják a hyperandrogenismust cardiovascularis rizikófaktornak, menopausa előtt pedig már csak relatív hyperandrogenismus igazolható. Vizsgálatok alapján chronikusan nem ovuláló betegeknel csak a menopausa után van egyértelmű növekedés az ischaemiás szív-betegség kockázatában.
5. A fellelhető irodalmi adatok, az elvégzett számos tanulmány alapján a PCO syndroma családi halmozódást mutat, kialakulásában több különböző gén játszhat szerepet. Öröklődésmentét tekintve az eddigi eredmények nem koherensek, a tanulmányok többsége autosomalis domináns öröklésmentet tart valószínűnek.
6. A főként Európában használatos definíció szerint a PCO syndroma a PCO ultrahang jelei + oligo/amenorrhoea és/vagy a hyperandrogenaemia klinikai jelei (hirsutismus vagy acne) együttes jelenlétét jelenti.

A főként Észak-Amerikában használt meghatározás szerint a diagnózishoz a PCO ultrahangképétől függetlenül bizonyítani kell a hyperandrogenismust (biokémiai és/vagy klinikai módszerrel) és az ovarialis dysfunkciót (chronikus anovulatio). Nem mondható ki a PCO syndroma diagnózisa azokra, akik a PCO ultrahangképével rendelkeznek, de tünetmentesek és nincs biokémiai elváltozásuk. Klinikai tünetekkel jelentkezők esetén végezzünk ultrahangvizsgálatot, polycystás ovariumok esetén kimondhatjuk a syndroma diagnózisát. Amennyiben az ultrahanglelet negatív, az emelkedett LH, tesztoszteron vagy szabad androgén index, illetve az éhomi glukóz: insulin arány megadja a diagnózist.

7. A gyógyszeres kezelés az ovulatioindukciós protokollok alkalmazását jelenti. Újabban hozzáférhető az insulinérzékenységet fokozó metformin gyógyszer is. Széleskörű alkalmazását nehezíti, hogy PCO syndroma kezelésére nem törzskönyvezett. Ugyanakkor, ha figyelembe vesszük a részletes kivizsgálás klinikai szintű igényességét, insulinresistentia esetén alkalmazható (rendelhetősege nem kötött belgyógyászati szakvizsgálóhoz).
8. A laparoscopos drillingnek helye van a terápiás palettán, a lépcsőzetesen felépített indukciós kezelések kiegészítő eljárásaként. A laparoscopia térhódítása ellenére természetesen napjainkban sem tiltott laparotomia útján petefészek-ékresectiót végezni. A diagnózis felállításakor a lehetséges késői szövődmények megelőzése érdekében a beteget kezelésben kell részesíteni: amennyiben terhességet az adott időben nem szeretne vállalni, orális fogamzásgátló készítmény adása javasolt, terhesség elérése céljából gyógyszeres ovulatioindukció szükséges, ennek eredménytelensége vagy társjavallat fennállása esetén műtéti megoldás ajánlott.
9. A PCO syndromával járó megváltozott endokrin miliő hajlamosíthat endometrium-, illetve petefészek-carcinoma kialakulására, kérdéses azonban összefüggése az emlőcarcinomával. A PCO syndromás betegek között háromszor nagyobb az esély endometrium-carcinoma kialakulására az átlagpopulációhoz képest. Endometrium-carcinoma esetén a kiegyensúlyozatlan ösztrogénhatás, petefészekrák esetén az emelkedett LH- és androgénszintek lehetnek a felelősek a fokozott proliferációért. A syndroma kezelésén túl a rendszeres ultrahangellenőrzés feltétlenül indokolt.
10. Ma a polycystás ovarium syndroma nem egyszerűen nőgyógyászati betegségnek, hanem több szervrendszert érintő endocrinopathiának tekintendő, amit mind kivizsgálása, mind kezelése során figyelembe kell venni. A beteg optimális ellátása nőgyógyász, belgyógyász és endokrinológus

együtműködésével valósítható meg.



DR. PAPP ZOLTÁN
egyetemi tanár
az I. számú Szülészeti
és Nőgyógyászati Klinika
igazgatója

A Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikájának kiadványai

1. *„A placenta pathomorphológiája és ultrahangdiagnosztikája”*
Baross utcai Szülészeti Esték 1. (1991. október 3.)
2. *„A cerebrospinalis malformatiók praenatalis szűrése és diagnosztikája”*
Baross utcai Szülészeti Esték 2. (1991. december 12.)
3. *„A Down-syndroma praenatalis szűrése és diagnosztikája”*
Baross utcai Szülészeti Esték 3. (1992. február 6.)
4. *„A vesék és a vizelethvezetőrendszer rendellenességeinek praenatalis és újszülötthori szűrése, diagnosztikája és terápia-
ja”*
Baross utcai Szülészeti Esték 4. (1992. május 27.)
5. *„Az idő előtti burokrepedés”*
Baross utcai Szülészeti Esték 5. (1992. szeptember 17.)
6. *„A méhnyakrák szűrése, diagnosztikája és terápiaja”*
Baross utcai Szülészeti Esték 6. (1992. december 10.)
7. *„A molekuláris genetika klinikai alkalmazása”*
Baross utcai Szülészeti Esték 7. (1993. február 11.)
8. *„A postmenopausalis osteoporosis”*
Baross utcai Szülészeti Esték 8. (1993. május 13.)
9. *„A méhnyak zárófunkciója. Méhszájzárás, méhszájérlelés és méhnyaktágítás”*
Baross utcai Szülészeti Esték 9. (1993. szeptember 30.)
10. *„Az endometrium-carcinoma diagnosztikája és terápiaja”*
Baross utcai Szülészeti Esték 10. (1993. december 16.)
11. *„A szülészeti-nőgyógyászati anesztézia aktuális kérdései”*
Baross utcai Szülészeti Esték 11. (1994. február 10.)
12. *„A méhen kívüli terhesség modern diagnosztikája és terápiaja”*
Baross utcai Szülészeti Esték 12. (1994. május 12.)
13. *„A hypoxiás magzat és újszülött”*
Baross utcai Szülészeti Esték 13. (1994. október 13.)
14. *„A vulva és a vagina rosszindulatú daganatainak elváltozásai”*
Baross utcai Szülészeti Esték 14. (1994. december 15.)
15. *„Szülészeti infektológia”*
Baross utcai Szülészeti Esték 15. (1995. február 16.)
16. *„Nőgyógyászati infektológia”*
Baross utcai Szülészeti Esték 16. (1995. május 18.)
17. *„Az endometriosis diagnosztikája és terápiaja”*
Baross utcai Szülészeti Esték 17. (1995. szeptember 28.)
18. *„A petefészekræk diagnosztikája és terápiaja”*
Baross utcai Szülészeti Esték 18. (1995. december 14.)
19. *„A neonatológia aktuális kérdései”*
Baross utcai Szülészeti Esték 19. (1996. február 15.)
20. *„A sikertelen terhesség”*
Baross utcai Szülészeti Esték 20. (1996. május 16.)
21. *„Haematológiai szövödmények terhességben és a szülés alatt”*
Baross utcai Szülészeti Esték 21. (1996. szeptember 26.)
22. *„A daganatos beteg szupportív kezelése és pszichoszociális támogatása”*
Baross utcai Szülészeti Esték 22. (1996. december 12.)
23. *„A transzplantáció szülészeti vonatkozásai”*
Baross utcai Szülészeti Esték 23. (1997. február 13.)
24. *„Hüvelyi műtétek”*
Baross utcai Szülészeti Esték 24. (1997. május 15.)
25. *„A fogamzásgátlás aktuális kérdései”*
Baross utcai Szülészeti Esték 25. (1997. szeptember 25.)

oldalán)

26. „*A szülés alatti észlelés és a per vias naturales szülés vezetése*”
Baross utcai Szülészeti Esték 26. (1997. december 11.)
27. „*A terhességi hypertonia, praeclampsia és eclampsia*”
Baross utcai Szülészeti Esték 27. (1998. február 12.)
28. „*Perinatalis pathologia*”
Baross utcai Szülészeti Esték 28. (1998. május 28.)
29. „*A tüdő betegségei terhesség és szülés alatt*”
Baross utcai Szülészeti Esték 29. (1998. szeptember 24.)
30. „*A szülészet-nőgyógyászat pszichoszociális vonatkozásai*”
Baross utcai Szülészeti Esték 30. (1998. december 10.)
31. „*A szülészet-nőgyógyászat és a neonatologia szív- és érsebészeti vonatkozásai*”
Baross utcai Szülészeti Esték 31. (1999. február 25.)
32. „*Chemoterapia a szülészet-nőgyógyászatban*”
Baross utcai Szülészeti Esték 32. (1999. május 6.)
33. „*Többes fogamzás – többes terhesség*”
Baross utcai Szülészeti Esték 33. (1999. szeptember 30.)
34. „*Sexologia az új évezred küszöbén*”
Baross utcai Szülészeti Esték 34. (1999. december 9.)
35. „*Vitatott kérdések a szülészetben*”
Baross utcai Szülészeti Esték 35. (2000. február 10.)
36. „*Vitatott kérdések a nőgyógyászatban*”
Baross utcai Szülészeti Esték 36. (2000. május 11.)
37. „*Genetikai tanácsadástól a praeeimplantációs diagnosztikáig: 10 éves a klinika genetikai szolgáltatása*”
Baross utcai Szülészeti Esték 37. (2000. szeptember 28.)
38. „*A szülészet-nőgyógyászat jogi vonatkozásai*”
Baross utcai Szülészeti Esték 38. (2000. december 7.)
39. „*Eredmények az intenzív újszülöttellátásban: 25 éves a Neonatális Intenzív Centrum (NIC) klinikánkon*”
Baross utcai Szülészeti Esték 39. (2001. február 15.)
40. „*Sürgősségi ellátás a szülészet-nőgyógyászatban*”
Baross utcai Szülészeti Esték 40. (2001. május 10.)
41. „*Diabetes és terhesség*”
Baross utcai Szülészeti Esték 41. (2001. szeptember 27.)
42. „*Új szülészeti trendek a szülészet-nőgyógyászati ellátásban*”
Baross utcai Szülészeti Esték 42. (2001. december 13.)
43. „*Fiatalkorúak sexualis felvilágosítása és hormonális fogamzásgátlása*”
Baross utcai Szülészeti Esték 43. (2002. február 14.)
44. „*Az urogynecologia aktuális kérdései*”
Baross utcai Szülészeti Esték 44. (2002. május 16.)
45. „*A szülészet-nőgyógyászat immunológiai vonatkozásai*”
Baross utcai Szülészeti Esték 45. (2002. szeptember 26.)
46. „*Palliatív kezelés a szülészet-nőgyógyászatban*”
Baross utcai Szülészeti Esték 46. (2002. december 12.)
47. „*Epilepsia és terhesség*”
Baross utcai Szülészeti Esték 47. (2003. február 13.)
48. „*A terhesgondozás hazai gyakorlatának aktuális kérdései*”
Baross utcai Szülészeti Esték 48. (2003. május 15.)
49. „*A polycystás ovarium (PCO) syndroma*”
Baross utcai Szülészeti Esték 49. (2003. szeptember 25.)