

Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome

Which Criteria to Use and When?



Sydney Chang, MD^a, Andrea Dunaif, MD^{b,*}

^a Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Reproductive Endocrinology, Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, 210A E 64th St. 1st Floor, New York, NY 10065, USA;

^b Department of Medicine, Division of Endocrinology, Diabetes and Bone Disease, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Atran Building, 1428 Madison Avenue, 4th Floor, Room 4-36, New York, NY 10029, USA

* Corresponding author. One Gustave L. Levy Place, Box 1055, New York, NY 10029.

E-mail address: andrea.dunaif@mssm.edu

Endocrinol Metab Clin N Am 50 (2021) 11–23

<https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.10.002>

endo.theclinics.com

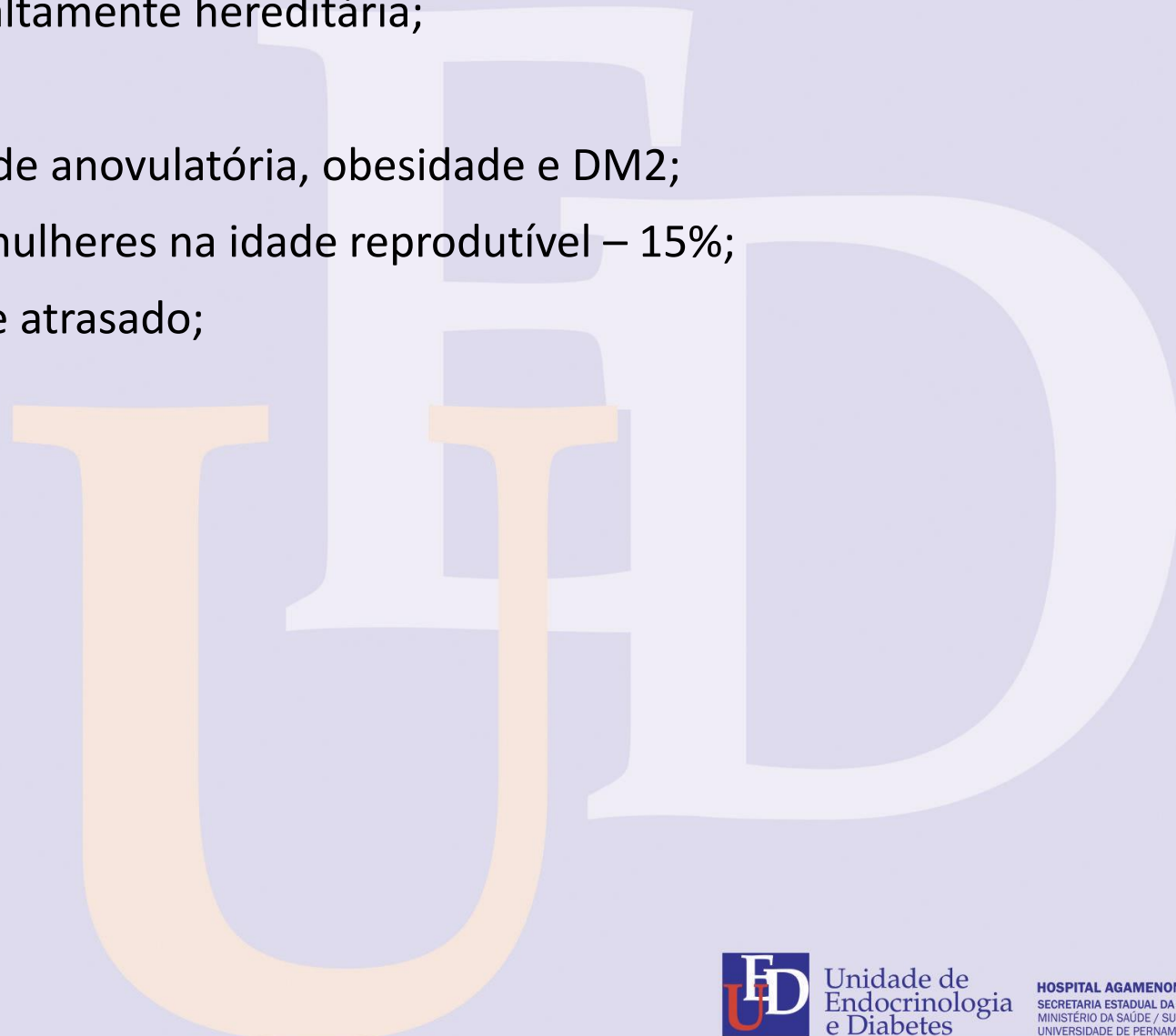
0889-8529/21/© 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.

Anna Mirella de Holanda Ribas – E2

Orientador: Dr. Francisco Bandeira

Introdução - SOP

- Doença genética complexa altamente hereditária;
- Etiologia desconhecida;
- Principais causas: infertilidade anovulatória, obesidade e DM2;
- Distúrbio mais comum em mulheres na idade reprodutível – 15%;
- Diagnóstico frequentemente atrasado;



Características – SOP

- FSH → ↑ LH;
- ↑ produção de testosterona ovariana (T) dependente de LH;
- ↑ androgênio adrenal;
- Resistência insulínica/disglicemia;
- Obesidade;
- Morfologia:

-- Número excessivo de folículos antrais;

- Crescimento acelerado
- Sobrevida prolongada

-- Hipertrofia estroma ovariano;

-- Hiperplasia das células tecais;

-- Espessamento cortical ovariano;

- Células de teca secretam mais androgênios: basal e por estímulo do LH/insulina;
- Anormalidades nas células tecais e da granulosa: parada do desenvolvimento folicular;

↑ Hormônio antimulleriano
Estudos recentes (roedores e humanos) -> papel direto na patogênese

Critérios diagnósticos

- Hipócrates -> 5º século A.C.;
- Stein e Leventhal -> descrição original em 1935;
- National Institutes of Health Criteria (NIH) – 1990
 - Especialistas em endocrinologia e reprodução -> Votação;
 - Características com maior número de votos, evidências clínicas/bioquímicas de hiperandrogenismo (HA) e disfunção ovulatória (DO) -> critérios diagnósticos de NIH;
- *Não incluíram alterações morfológicas (20-30% das mulheres com ciclo regular e sem sintomas de HA);
- Prevalência de 5-8%;

Critérios diagnósticos

➤ Rotterdam – 2003

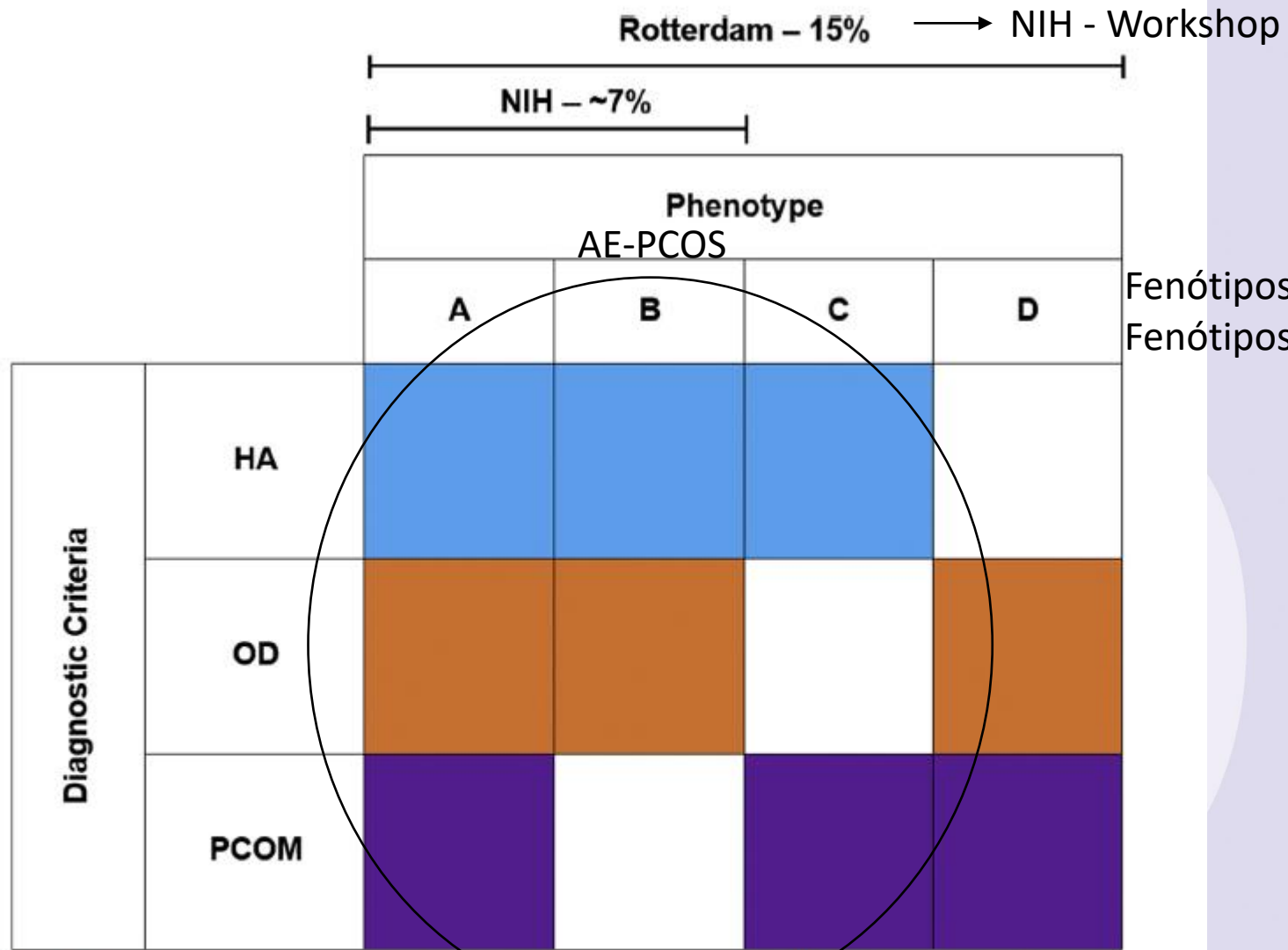
- ESHRE/ASRM – Novo encontro de especialistas;
- Critério exige 2 de 3:
 - I. Disfunção ovulatória
 - II. Hiperandrogenismo
 - III. Alteração morfológica (SOPm)
- Prevalência 15% das mulheres em idade reprodutiva;

➤ Androgen Excess and POCS Society (AE-POCS) – 2006

- Encontro de especialistas;
- HA critério obrigatório;
- Não foram amplamente utilizados;

Critérios diagnósticos

- Workshop de metodologia baseada em evidências/NIH – 2012;
- Processo formal de consenso -> avaliação independente das evidências por um painel imparcial;
- Crítica com relação ao nome da síndrome -> distração e impedimento ao progresso;
- Avaliação da SOPm não é necessária;
- Recomendam uso dos critérios de Rotterdam com especificações do fenótipo;
- Propôs uma agenda de pesquisa, incluindo avaliação da epidemiologia e resultados de saúde a longo prazo dos fenótipos;



Fenótipos A e B: NIH SOP
 Fenótipos C e D: não NIH-Rotterdam

Fig. 1. Comparing components of different diagnostic criteria. NIH PCOS must include both HA + OD, ± PCOM. There are no endocrine or metabolic differences between phenotypes A and B; there is no need to assess PCOM in NIH PCOS. Rotterdam criteria require at least 2 of the 3 criteria to be present, adding 2 new phenotypes HA + PCOM and OD + PCOM. The prevalence of PCOS increases from approximately 7% to 15% when including the 2 non-NIH Rotterdam phenotypes.

Critérios diagnósticos

➤ Guidelines baseados em evidências

- Endocrine Society – 2013
 - Guideline Internacional – 2018
- ES: 24/34 recomendações ratearam um nível baixo ou muito baixo de evidência;
- GI: 175 recomendações -> 31 foram consideradas baseadas em evidências; restantes ditas como recomendações clínicas de consenso ou pontos de prática clínica;
- > Qualidade de evidência baixa – escassez de ECR;

Limitações dos critérios diagnósticos

1. Hiperandrogenismo

1.1 Clínico

- Sinais: hirsutismo, acne e alopecia;



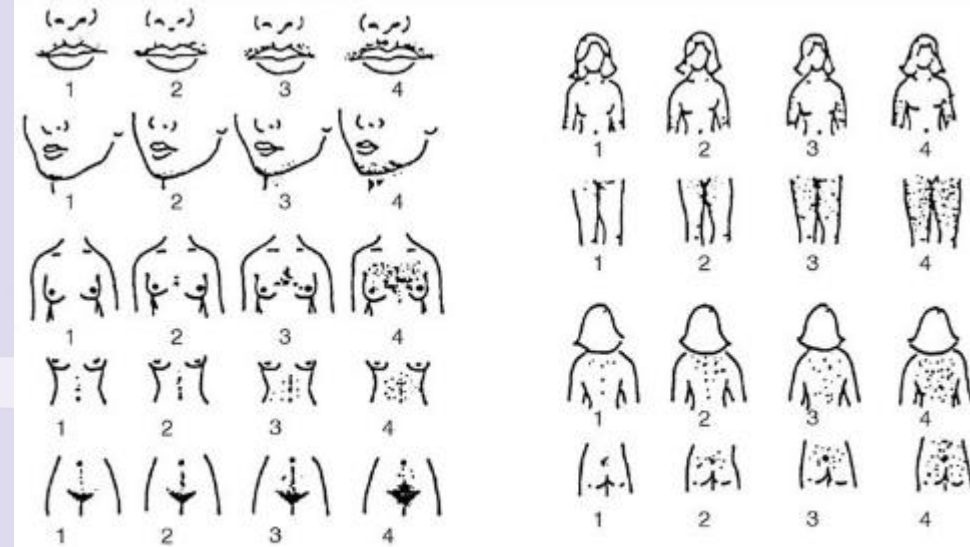
Crescimento de pelo terminal em padrão masculino;
Determinado pelo número de unidades pilossebáceas e sua sensibilidade à ação
Indicador confiável de ação androgênica -> Escore Ferriman-Gallwey positivo é pa

Apesar disso:

- Cerca de 50% das mulheres com HA não apresentarão crescimento terminal significativo;
- Métodos mecânicos para retirada de pelos indesejáveis;

↓
Não são confiáveis o suficiente;

Escore de Ferriman-Gallwey



ESCORE ACIMA DE 8 ANORMAL

Imagem retirada do Google

Limitações dos critérios diagnósticos

1.2 Bioquímico

- Níveis elevados de androgênios endógenos circulantes;
- Testosterona (T):
 - Circula ligada à SHBG e, em menor parte, à albumina;
 - Cerca de 1% é livre (FT);
 - As frações ligadas à albumina e livres são biologicamente disponíveis (NSB-T);
 - FT: ↑ em ~70% das mulheres com SOP;
 - Limitação: dificuldade técnica;
 - Padrão-ouro para TT: cromatografia líquida seguida por espectrometria de massa em tandem (ES/CDC);
 - Ensaios imprecisos: eletroquimioluminescência -> diretamente no soro ou plasma (ensaios diretos);

Limitações dos critérios diagnósticos


- Padrão-ouro para FT: diálise por equilíbrio (mensuração indireta) -> caro, incômodo e sujeito a variabilidade se não for feito corretamente;
- Ensaio direto de FT: não são confiáveis;
- Diretrizes: cálculo de FT e NSB-T baseado na afinidade da ligação de T com SHBG e albumina utilizando a lei de ação de massa;

➤ sDHEA:

- Minoria substancial de mulheres com HA possuem elevação isolada;
- Marcador de neoplasias secretoras de andrógenos adrenais;

➤ Androstenediona

- Não aumenta a detecção do HA na maioria dos casos;

*Evidências recentes reconheceram alguns esteroides específicos (ex.: 11b-hidroxiandrostenediona) como importantes reservatórios de andrógenos adrenais circulantes ->  avaliação do HA;


Limitações dos critérios diagnósticos

2. Disfunção ovulatória

- Oligomenorréia (<6–8 ciclos menstruais por ano) -> característica de anovulação;
- Ciclos mais frequentes -> não indica necessariamente ovulação;
- SOP + ciclos menstruais regulares -> 20-30% ciclos anovulatórios com avaliação bioquímica de ovulação;
- Estudo com > 600.000 ciclos menstruais -> há mais variação dentro dos ciclos normais do que anteriormente reconhecido;
- Difícil determinar o estado ovulatório com base apenas no auto-relato de ciclos de 21 a 35 dias;
- ASRM -> sinais de SOP + relato de ciclos menstruais regulares realizar monitoramento ovulatório (temperaturas corporais basais ou medição do nível de progesterona sérica na fase lútea);

Limitações dos critérios diagnósticos

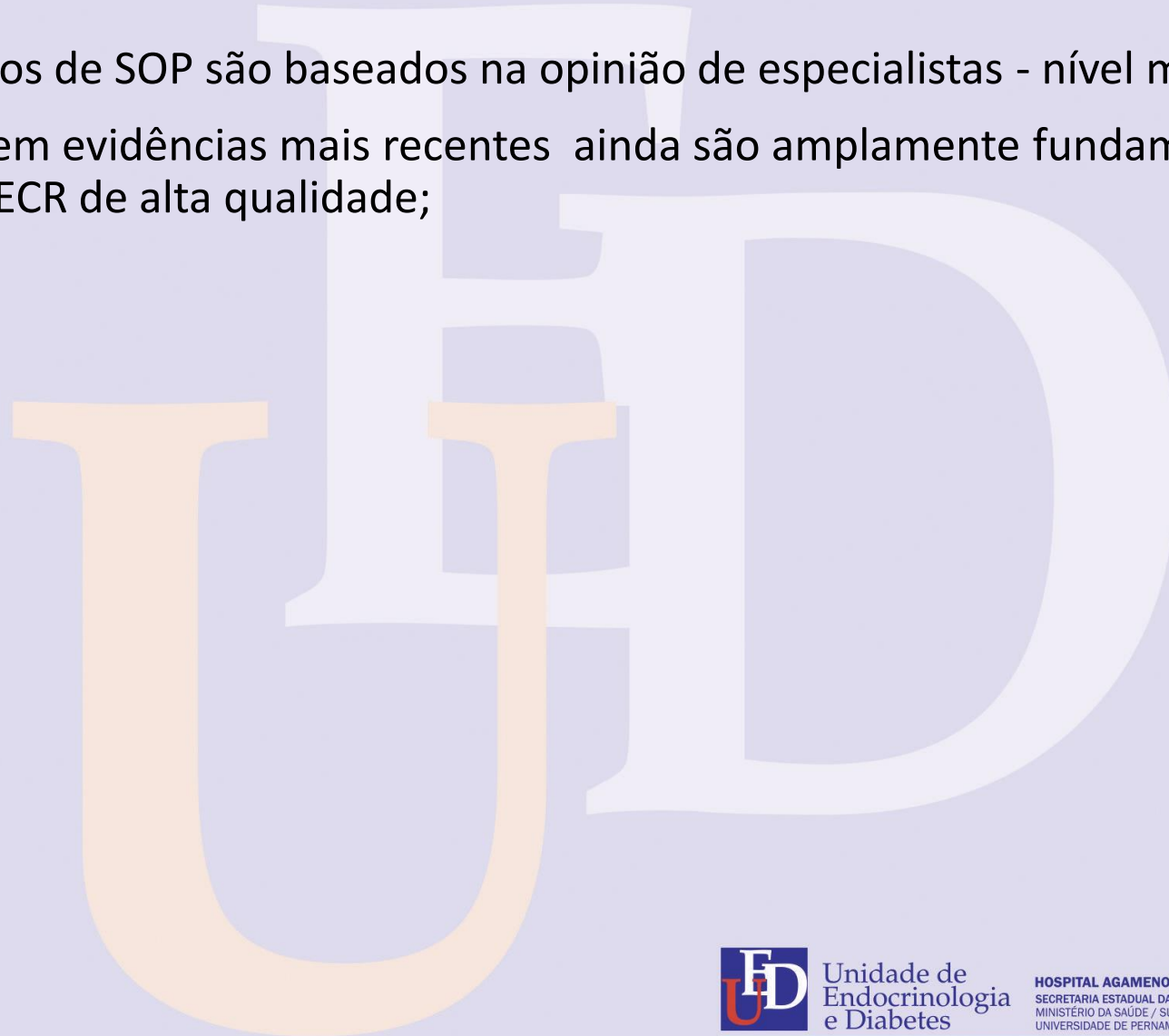
3. Morfologia ovariana policística

-  evidências: presença de policistos tenha implicações nas características endócrinas ou metabólicas da SOP;
- Diretrizes internacionais baseadas em evidências -> US não é necessária para o diagnóstico de SOP em mulheres com HA + DO;
- ES -> demonstrar SOPm para diagnosticar SOP ovulatória (HA + SOPm) é improvável que afete o manejo do hirsutismo;
- Comum em adolescentes -> não é recomendado para diagnóstico nessa faixa etária;
- Dependente da sensibilidade do aparelho, da habilidade do operador, da abordagem (vaginal x abdominal) e do peso da pcte;
- Avaliação ovariana imprecisa para definição de SOPm;
- Componente crítico na reprodução assistida -> prevê respostas ovarianas a medicações e avalia o risco de síndrome da hiperestimulação ovariana;

Discussão

1. Classificação atual da SOP

- Todos os critérios diagnósticos de SOP são baseados na opinião de especialistas - nível mais baixo de evidências;
- Diretrizes de SOP baseadas em evidências mais recentes ainda são amplamente fundamentadas na opinião de especialistas -> escassez de ECR de alta qualidade;



Discussão

2. Validação dos critérios diagnósticos

- Critérios diagnósticos -> identificar subgrupos a partir do risco de doença associada, das respostas ao tratamento e da arquitetura genética;
- Diferença entre os fenótipos de SOP é a gravidade da resistência à insulina -> NIH SOP maior risco de resistência insulínica e anormalidades metabólicas associadas;
- SOP ovulatória (HA + SOPm) menor IMC, além de anormalidades metabólicas leves ou ausentes;
- Associação de estudos do genoma (GWAS) da SOP -> critérios atuais não identificam subgrupos geneticamente distintos;
- Meta-análise GWAS:
 - > 10.000 casos de SOP e 100.000 controles;
 - Comparou NIH, não-NIH Rotterdam e SOP auto-relatada;
 - Não encontrou diferenças significativas na arquitetura genética para 13 dos 14 loci identificados;
 - 1 locus associado significativamente mais fortemente com NIH PCOS do que com não NIH Rotterdam e SOP autorreferida -> vias que regula a ação insulínica;
 - Arquitetura genética dos fenótipos estudados é similar.

	A	B	C	D
HA	Blue	Blue	Blue	White
OD	Brown	Brown	White	Brown
PCOM	Purple	White	Purple	Purple

Discussão

- Análise de agrupamento hierárquico não supervisionado em mulheres
 - Mulheres com descendência europeia;
 - SOP diagnosticada pelos critérios de NIH;
 - Utilizados traços antropométricos, reprodutivos e metabólicos;
 - 02 grupos distintos:
 - Subtipo reprodutivo -> maior níveis de LH e SHBG; IMC e níveis de insulina relativamente baixos;
 - Subtipo metabólico -> níveis mais elevados de IMC, glicose e insulina; níveis mais baixos de SHBG e LH;
- GWAS -> subtipos biologicamente relevantes por parecer ter arquiteturas genéticas distintas;

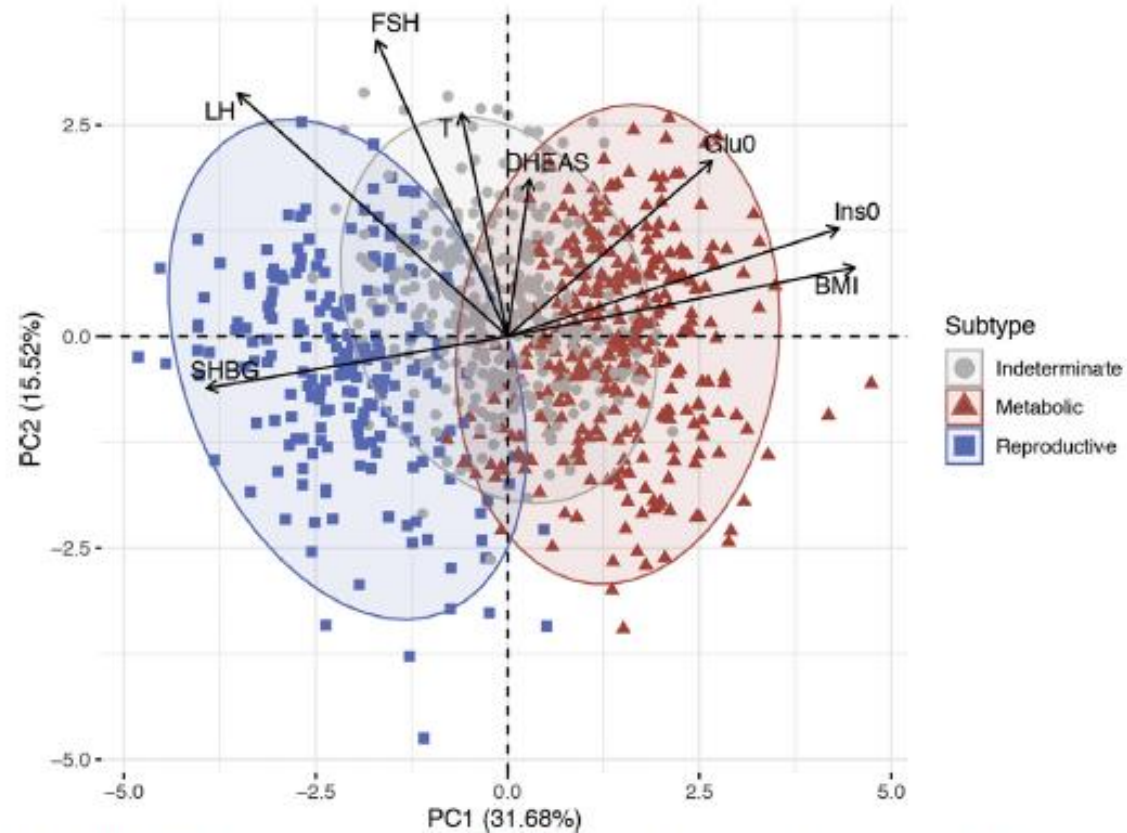


Fig. 2. Principal component analysis plot of quantitative traits for a genotyped PCOS clustering cohort showing a biologically driven method of PCOS classification. Women with PCOS were clustered into distinct groups—metabolic, reproductive, and indeterminate—based on BMI, fasting insulin, fasting glucose, DHEAS, T, follicle-stimulating hormone, LH, SHBG, and genotype data. The relative magnitude and direction of trait correlations with the principal components are shown with black arrows. Glu0, fasting glucose; Ins0, fasting insulin; PC, principal component. (From Dapas M, Lin FTJ, Nadkarni GN, et al. Distinct subtypes of polycystic ovary syndrome with novel genetic associations: An unsupervised, phenotypic clustering analysis. *PLoS Med.* 2020;17(6):e1003132; with permission.)

Recomendações

- Critérios de NIH (HA + DO) -> suficientes para detectar alto risco de resistência à insulina e anormalidades metabólicas associadas (oposto da SOP ovulatória);
- NIH SOP -> Tolerância à glicose e lipidograma;
- O manejo endócrino de SOP não requer avaliação da morfologia ovariana;
- Foco: determinar se uma mulher com HA está ovulando;
- Parte dos ciclos menstruais regulares pode ser anovulatório;
- Tratamento da infertilidade anovulatória associada à SOP usando ART requer monitoramento da morfologia ovariana;

Conclusão

- Os critérios diagnósticos da SOP são baseados na opinião de especialistas e não identificam subgrupos geneticamente distintos;
- Cada critério individual tem limitações -> erros de classificação entre os fenótipos de SOP;
- O manejo endócrino de SOP não requer avaliação da morfologia ovariana;
- A análise de agrupamento das características clínicas e bioquímicas tem se mostrado promissora na identificação de subtipos geneticamente distintos de SOP (metabólico e reprodutivo);
- Permitir a transição da classificação da SOP com base na opinião de especialistas (subjetiva), a uma classificação com diferenças biológicas demonstráveis;

Obrigada!

UFED