



**UNIVERZITA KARLOVA**  
**I. lékařská fakulta**

## **Habilitační práce**

**(Obor Gynekologie – porodnictví)**

**Hyperandrogenní stavy u žen ve fertilním věku**

**MUDr. Michael FANTA, Ph.D.**

**Praha, 2019**

## **Poděkování:**

Úvodem bych rád poděkoval přednostovi Gynekologicko-porodnické kliniky 1.LF UK a VFN prof. MUDr. Aloisu Martanovi, DrSc., za podporu a vytvoření podmínek, tvůrčího prostředí a prostoru pro samostatnou odbornou činnost, nejbližším spolupracovníkům, jmenovitě prof. MUDr. Davidu Kuželovi, DrSc., a v neposlední řadě prof. MUDr. Davidu Cibulovi, CSc., který mě uvedl do oboru gynekologické endokrinologie.

Zvláštní poděkování patří mé rodině, manželce Lucii a oběma synům.

## Obsah

1. Úvod .....	4
2. Fyziologie a metabolismus androgenů .....	5
3. Diagnostika .....	7
4. Jednotlivé hyperandrogenní stavy .....	10
4.1. Syndrom polycystických ovárií (PCOS) .....	10
4.2. Klasická forma adrenální hyperplázie (CAH) .....	13
4.3. Neklasická forma adrenální hyperplázie (NCAH) .....	14
4.3.1. NCAH - vlastní práce .....	21
4.4. Androgen-secernující tumory (ASN) .....	33
4.4.1. ASN - vlastní práce .....	35
4.5. Idiopatický hirsutismus a idiopatická hyperandrogenémie .....	48
4.6. Hyperandrogenní inzulíno-rezistentní acanthosis nigricans .....	48
5. Závěr .....	49
6. Literatura .....	50
7. Seznam publikací autora se vztahem k tématu habilitační práce.....	57

## 1. Úvod

Stavy spojené s nadprodukcí androgenů jsou nejčastějšími endokrinopatiemi žen ve fertilním věku. Hyperandrogenní stavy mají bezprostřední dopad na reprodukční zdraví (poruchy menstruačního cyklu, sterilita), jsou spojeny s dermatologickými projevy i metabolickými komplikacemi. Jejich nejčastější příčinou je nadměrná ovariální syntéza androgenů u syndromu polycystických vaječníků (PCOS – polycystic ovary syndrome), jehož prevalence se pohybuje okolo 7% (Knochenhauer ES, 1998; Diamanti-Kandarakis E, 1999; Asuncion M, 2000). Díky takto vysoké prevalenci je syndromu PCOS věnována v odborné literatuře značná pozornost. O méně frekventních příčinách androgenní nadprodukce je vědeckých článků k dispozici nesrovnatelně méně.

Cílem habilitační práce je podat ucelený přehled současných poznatků o hyperandrogenních stavech u žen ve fertilním věku.

Jejím hlavním těžištěm je problematika méně častých hyperandrogenních stavů v naší populaci, kterými se v našem písemnictví dosud nikdo nezabýval. Pro větší přehlednost a zachování kontinuity textu jsou výsledky vlastní práce přiřazeny k podkapitolám, jichž se týkají.

## 2. Fyziologie a metabolismus androgenů

Androgeny jsou primárně produkovány ve vaječnících a nadledvinách, ale v jejich metabolismu a konverzi biologicky slabších androgenů na svým účinkem potentnější hrají významnou úlohu i periferní tkáň - tuková a kožní. Endokrinní žlázy secernují čtyři hlavní androgeny: testosteron, dehydroepiandrosteron (DHEA), dehydroepiandrosteronsulfát (DHEAS) a androstendion. Přímou androgenní aktivitu vykazuje testosteron a jeho aktivní metabolit dihydrotestosteron (DHT). DHEA, DHEAS a androstendion jsou prekurzory testosteronu.

*Ovariální androgeny.* Vaječníky produkují pod vlivem LH na thékální buňky 25% cirkulujícího testosteronu, dále 50% androstendionu a 20% DHEA. Testosteron je používán jako marker ovariální androgenní produkce, ale na jeho cirkulujících hladinách se podílejí i nadledviny cestou periferní konverze z dalších androgenů (hlavně androstendionu).

*Adrenální androgeny.* Nadledviny produkují veškerý DHEAS a 80% DHEA, zároveň 50% androstendionu a 25% testosteronu. Jako marker adrenální androgenní produkce proto slouží DHEAS. Produkce androgenů v nadledvinách je závislá na ACTH. K tomu ovlivňují produkci adrenálních androgenů i prolaktin a estrogeny.

Dále se androgenní produkci podílejí jako sídla periferní konverze i kožní a tuková tkáň, urogenitální systém a játra. V kožní tkáni se konvertuje na testosteron androstendion, a do jisté míry i DHEA.

Pouze testosteron a DHT jsou schopni aktivovat androgenní receptory v cílových tkáních. U zdravých žen je 80% testosteronu vázáno na vazebný protein sex hormone binding globulin (SHBG), 19% na albumin a 1% cirkuluje jako volná, biologicky

účinná frakce. Za androgenicitu je tak zodpovědná právě tato volná frakce, která souvisí s hladinami SHBG.

Stimulační účinek na hladiny SHBG mají estrogény, tedy včetně kombinované hormonální antikoncepce (COC) a gravidita, hormony thyreoidey. Naopak inhibiční účinek na tento vazebný protein mají samotné androgeny, syntetické gestageny vykazující reziduální androgenní aktivitu, glukokortikoidy, růstový hormon, inzulín, obezita, akromegalie, hypotyreóza, hyperinzulínémie.

Ostatní androgeny (DHEA, DHEAS, androstendion) se prakticky kompletně vážou na albumin.

Androgeny jsou ze všech steroidních hormonů nejdůležitější faktor, který determinuje růst a distribuci chlupů a vlasů na tělesném povrchu. Pod jejich vlivem je jejich vývoj transformován v růst terminálního ochlupení. Je třeba zmínit, že efekt steroidních hormonů na vlasové folikuly není závislý na jejich hladinách, tzn., že v intenzitě růstu ochlupení se uplatňují i další faktory, jako individuální citlivost androgenních receptorů, lokální a systémové růstové faktory (cytokiny, matrix metalloproteinázy atd.) [Unluhizarci K, 2012].

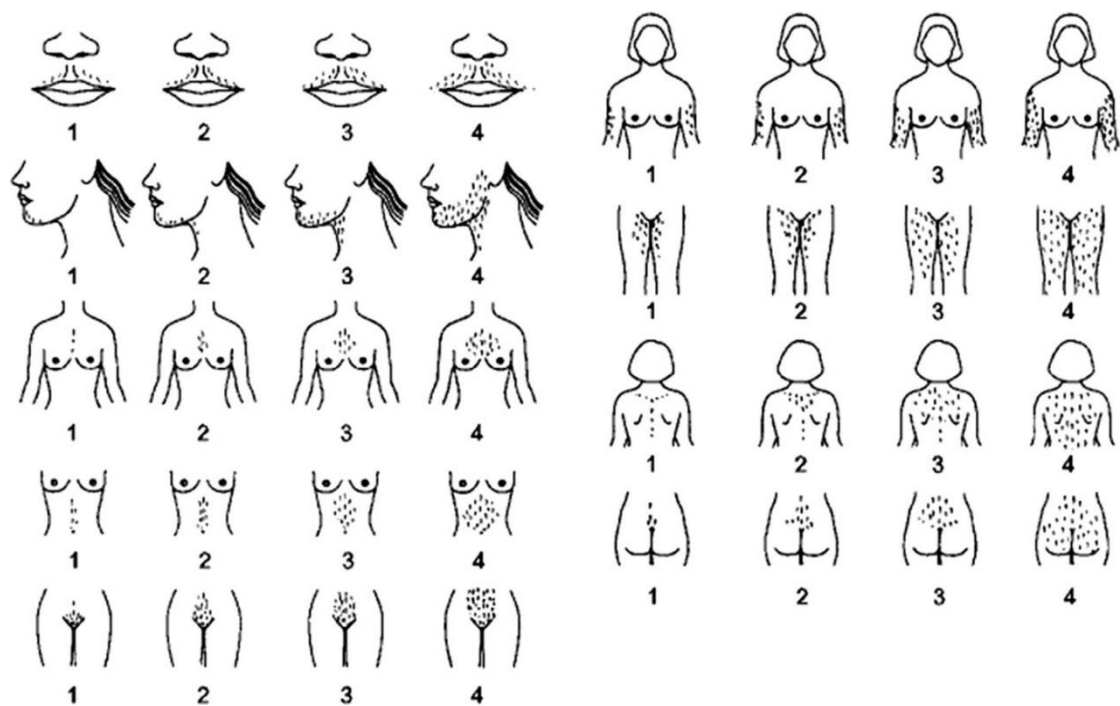
Mechanismus účinku androgenů na růst terminálního ochlupení je mediován enzymem  $5\alpha$ -reduktázou, který konvertuje testosteron na v periferních kožních tkáních biologicky nejúčinnější metabolit dihydrotestosteron (DHT).

### 3. Diagnostika

Obecně k prvotnímu podezření na endokrinní poruchy spojené s nadměrnými hladinami či naopak deficitem hormonů vedou symptomy. V případě hyperandrogenních stavů se jedná o velmi heterogenní skupinu pacientek, u nichž míra či stupeň androgenních projevů a jejich distribuce není specifická pro konkrétní příčinu hyperandrogenismu. Přehled možných příčin projevů hyperandrogenismu je uveden v tab. 1.

Hlavními klinickými příznaky, které přivádějí pacientky k vyšetření na hyperandrogenní stavy jsou poruchy cyklu ve smyslu oligo a amenorey a kožní androgenní příznaky: hirsutismus, akné, seborea a androgenní alopecie či zvýšené padání vlasů - defluvium capitis. Oligomenorea je definována intervaly mezi prvními dny menstruačního krvácení delšími než 35 dní, resp. počtem menstruačního krvácení pod 9 za rok. Sekundární amenorea znamená absenci menstruace déle než 3 měsíce v případě pravidelného cyklu, resp. déle než 6 měsíců v případě cyklu nepravidelného. Za vedoucí klinický příznak hyperandrogenismu se považuje hirsutismus.

K hodnocení hirsutismu, nadměrného růstu ochlupení připomínajícího charakter mužského, se v praxi využívá Ferriman-Gallwey skóre hodnotící stupeň ochlupení od 0 (žádné) do 4 (nejhustší ochlupení) v 9 androgen-senzitivních lokalizacích (obr. 1).



Obr. 1. Ferriman-Gallwey skóre (převzato z Bulent O., Yildiz et al. Hum. Reprod. Update 2010;16:51-64).

V bělošské i černošské populaci se za abnormální považuje FG skóre větší než 8.

Podle populačních studií má takto zvýšené skóre přibližně 5% ženské populace

[Escobar-Moreale, 2012 3,5]. FG skóre mezi 8-15 znamená mírný hirsutismus, 16 –

25 středně závažný a nad 25 těžký stupeň hirsutismu. V laboratorním vyšetření je

nutné odebrat kompletní hormonální bazální odběry, pro diagnózu

hyperandrogenního stavu je zásadní zvýšená hladina některého z androgenů a

vyloučení jiné endokrinopatie, jež by mohla vést ke klinickým či laboratorním

známkám hyperandrogenismu. Hormonální odběry zahrnují stanovení luteinizačního

hormonu (LH), folikulostimulačního hormonu (FSH), volného a celkového

testosteronu, androstendionu, dehydroepiandrosteronu (DHEA),

dehydroepiandrosteronsulfátu (DHEAS), 17-hydroxyprogesteronu (17-OHP),

thyreoideustimulačního hormonu (TSH), prolaktinu (PRL). Zobrazovacím



diagnostickým nástrojem volby je ultrazvukové vyšetření pánve vaginální sondou, ev.  
CT nadledvin při podezření na adrenální etiologii nadprodukce androgenů.

Tab. 1. Možné příčiny projevů hyperandrogenismu (Eur J Clin Invest 2012; 42 (1): 86–94).

---

*Frekventní příčiny*

- Syndrom polycystických ovárií (PCOS)
- Neklasická adrenální hyperplázie (NCAH)
- Idiopatický hirsutismus
- Idiopatická hyperandrogenémie

*Raritní příčiny*

- Androgen-secernující tumory (ASN) - ovariální a adrenální
- Cushingův syndrom
- Akromegalie
- Hyperprolaktinémie
- Hyperandrogenní-inzulínorezistentní acanthosis nigricans
- Hyperthecosis
- Léky - anabolika

## 4. Jednotlivé hyperandrogenní stavy

### 4.1. Syndrom polycystických ovárií (PCOS)

PCOS je nejčastějším hyperandrogenním stavem. PCOS stojí za 75-80% případů zvýšeného ochlupení. U většiny pacientek s PCOS se vyskytují poruchy cyklu ve smyslu oligo/amenorey (71-100%) [Fanta, 2009; Azziz, 2004]. Příznaky se často manifestují již v adolescentním či peripubertálním věku a ochlupení nemá tendenci k výraznější progresi, či progreduje pomalu v řádu spíše let (na rozdíl od androgen-secernujících tumorů).

*Diagnóza PCOS.* V r. 2003 společný workshop evropských (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) a amerických odborníků v oblasti gynekologické endokrinologie a reprodukční medicíny (American Society for Reproductive Medicine, ASRM) dosáhl tzv. Rotterdamského konsensu ve formulaci ESHRE/ASRM diagnostických kritérií pro PCOS. Panel expertů se shodl na tom, že pro diagnózu PCOS stačí přítomnost dvou z následujících tří znaků: 1. morfologický ultrazvukový nález polycystických vaječnicků (PCO); 2. klinické projevy hyperandrogenismu anebo laboratorní průkaz hyperandrogenémie; a 3. oligo-/anovulace [Rotterdam ESHRE/ASRM Consensus, 2004].

V r. 2006 byla panelem expertů Androgen Excess Society (AES) přijata modifikace diagnostických kritérií Národního Institutu zdraví (NIH) v USA z r. 1990 a ESHRE/ASRM, podle níž diagnózu PCOS stanovíme při přítomnosti alespoň 2 ze tří následujících příznaků: 1. hyperandrogenismus (hirsutismus a/nebo hyperandrogenémie), 2. ovariální dysfunkce (oligo-anovulace a/nebo PCO) a 3. vyloučení jiných příčin, které by tuto kombinaci příznaků mohly způsobit

(hyperprolaktinémie, adrenální etiologie, usus farmak s androgenním účinkem atd.)

[Azziz R,2006].

V odborné literatuře jsou nejčastěji užívána Rotterdamská kritéria. Morfologická sonografická kritéria zaznamenala rovněž vývoj, v současnosti je za ně považována přítomnost 25 a více folikulů na vaječník při vyšetření vaginální sondou aspoň s 8MHz rozlišením. Pokud tato není k dispozici, zůstává kritériem objem ovaria nad 10ml [Dewailly D, 2014].

*Pozdní komplikace PCOS.* Syndrom polycystických ovárií je spojován s metabolickými a onkologickými pozdními komplikacemi. Systematická pozornost je v posledních letech věnována výskytu a patogenezi inzulínové rezistence (IR) u PCOS. Studie sledující prevalenci metabolických komplikací jsou komplikovány současným výskytem dalších známých rizikových faktorů (věk, obezita, diabetes mellitus 2.typu u příbuzných 1.stupně, nedostatek fyzické aktivity). Obezita se přitom u žen s PCOS vyskytuje častěji než u zdravých žen. Moranova metaanalýza však prokázala zvýšený výskyt poruchy glukózové tolerance (PGT) a DM 2.typu u pacientek s PCOS nezávisle na BMI a věku [Moran LJ, 2010].

.Metabolické komplikace syndromu PCOS, kromě IR popsané častější dyslipidémie (nižší HDL, vyšší LDL, triglyceridy), spolu s dalšími faktory, jako změny cévní stěny (silnější vrstvy intima-medie) u PCOS pacientek znamenají kumulaci několika rizikových faktorů pro kardiovaskulární onemocnění (KVO) [Cibula D, 2002] .

Přesto zůstává kontroverzním tématem, zda se přítomnost uvedených rizikových faktorů odráží ve zvýšené morbiditě a mortalitě na KVO, protože z dostupných dat

vycházejí nekonzistentní závěry o vyšším riziku ischemické choroby srdeční (ICHs), cévních mozkových příhod (CMP) u pacientek s PCOS [Cooney LG, 2018].

Syndrom polycystických ovárií je tradičně spojován s rizikem gynekologických malignit, nejčastěji karcinomem endometria, dále rizikem karcinomu prsu a vaječnicků. Patofyziologicky tento předpoklad vychází z chronické oligo/anovulace, které znamená prolongovanou expozici neoponovanému estrogennímu působení.

V případě karcinomu endometria jsou za další rizikové faktory považovány obezita DM2, arteriální hypertenze, tedy opět faktory spojované s PCOS. Kritickým zhodnocením studií zabývajících se rizikem gynekologických malignit u PCOS pacientek je zřejmé, že i u těchto pozdních komplikací opora v datech chybí. Studie jsou retrospektivní, s dlouhým časovým odstupem, často pocházejí z 80. let minulého století. Z toho vyplývá zásadní limit pro interpretaci, jímž jsou špatně definované soubory a další metodologické chyby [Fanta M, 2013].

*Strategie léčby PCOS* závisí na dominujícím klinickém projevu, resp. reprodukčních plánech.

V případě řešení anovulační sterility je základním postupem indukce ovulace. Lékem volby je antiestrogen klomifencitrát, jež vede k efektivní stimulaci ovulace u 80% pacientek s PCOS [Legro RS, 2007].

V případě, že cílem není koncepce, je základní léčebnou modalitou PCOS kombinovaná hormonální antikoncepce (COC – combined oral contraception). Působí několika mechanismy: supresí celkové androgenní ovariální produkce antigonadotropním účinkem (hlavně LH), snížením nabídky volných androgenů (stimulačním účinkem na jaterní proteosyntézu a vzestupem SHBG), antiandrogenní gestagenní složka kompetitivně obsazuje androgenní receptory a zároveň snižuje aktivitu 5 $\alpha$ -reduktázy (enzymu konvertujícího testosteron na biologicky účinnější

metabolit dihydrotestosteron). Mezi modernější přípravky s antiandrogenní gestagenní složkou patří kontraceptiva obsahující drospirenon, dienogest, chlormadinonacetát.

Senzitizátory inzulínových receptorů, jako je metformin, působí na ovariální steroidogenezu a frakci volných androgenů přes metabolismus inzulínu. Vzhledem k tomu, že nejsou důkazy o efektu i na klinické projevy a PCOS není mezi terapeutickými indikacemi metforminu (jsou tedy pro PCOS užívány “off-label”), nejsou senzitivátory inzulínových receptorů léky volby pro PCOS. Jako léčebnou modalitu je možné metformin využít u pacientek s rizikem poruchy glukózové tolerance, či při kontraindikacích kombinované hormonální antikoncepce (speciálně u obézních pacientek).

U pacientek s dominujícími kožními příznaky, u nichž nedojde k jejich zlepšení po 6 měsících léčby COC, se léčba kombinuje s antiandrogeny. Nejčastěji používanými antiandrogeny jsou cyproteronacetát, spironolakton. V případě hirsutismu jsou doplňkovou léčbou i kosmetická lokální opatření.

U obézních pacientek s vysokým BMI je základním terapeutickým opatřením redukce váhy, tedy dietní a režimová opatření. I pokles o 5-10% tělesné váhy má příznivý účinek na ovariální funkce [Kovacs P, 2019].

#### **4.2 Klasická forma adrenální hyperplázie (CAH)**

CAH je charakterizována závažným deficitem 21-hydroxylázy (kompletní blok), virilizací již v prenatálním období a různým stupněm adrenální insuficience. Vyskytuje se ve dvou subtypech : s deplecí sodíku, označovaného SW-CAH (salt-wasting), charakterizovaným depleční krizí v již prvních týdnech života, a jako prostá virilizující

forma, SV-CAH (simple virilizing). Incidence CAH se pohybuje mezi 1 na 12100 – 23000 [Azziz R, 1997].

Léčba vyžaduje substituci glukokortikoidy (ev. i mineralokortikoidy), a supresi nadměrné produkce ACTH. Současným trendem je využití i jiných než perorálních forem kortikoidní substituce, které formou kontinuálních parenterálních aplikačních systémů (např. subkutánních) lépe simulují fyziologické rytmy hladin a reagují na aktuální hladiny kortizolu a ACTH. Ve zvlášť těžkých případech, kdy není možno dosáhnout dobré kompenzace, je metodou volby chirurgická bilaterální adrenaektomie, či adrenaektomie chemická (mitotan) [Turcu AF, 2016].

V blízké budoucnosti lze očekávat využití antagonistů corticotropin-releasing hormonu (CRH) a genové terapie.

#### **4.3 Neklasická (pozdní) forma adrenální hyperplázie (NCAH)**

Tato hyperandrogenémie adrenální etiologie patří mezi vzácnější hyperandrogení stavy. V 95% případů se jedná o částečný blok enzymu 21-hydroxylázy, jehož aktivita je snížena na 20-50% [Speiser PW, 1985; Azziz R, 1994]. Frekvence onemocnění je závislá na etnicitě; nejvyšší je mezi Aškenázskými Židy (1:27), v nežidovské bělošské populaci se výskyt odhaduje na 1: 1000-2000 [Speiser PW, 1985; Azziz R, 1994].

Zároveň se předpokládá, že přibližně 1% populace jsou nositeli alel pro NCAH [Morel Y, 1989]. Údaje o prevalenci NCAH v populaci hyperandrogeních žen jsou velmi omezené a fluktuují mezi 1 a 10% [Azziz R, 1994; Moran C and Azziz R, 2003; Romaguera J, 2000; O'Driscoll JB, 1994; Arnaout MA, 1992]. V dosud největších publikovaných souborech 873 (USA), resp. 950 (Itálie) hyperandrogeních žen se prevalence NCAH pohybuje mezi 2.1 -4.3 % [Azziz R, 2004; Carmina E, 2006] (viz

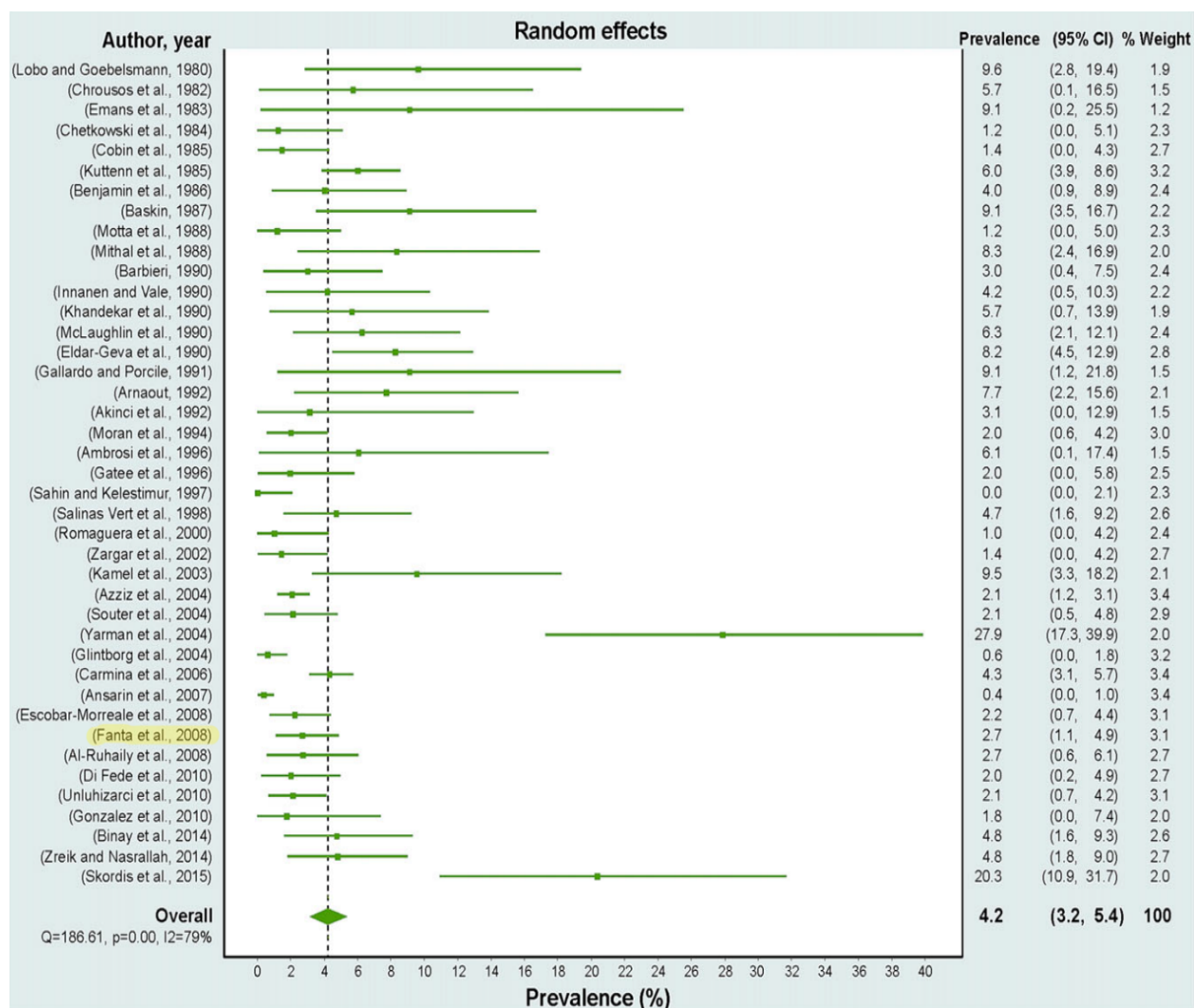
tab. 2). Kromě etnicity je za širokým rozpětím tzv. selekční bias, které vyplývá z malých a nepřesně definovaných souborů. Prevalence NCAH byla často stanovována ze skupiny pacientek, u nichž byl přítomen pouze některý z kožních klinických příznaků hyperandrogenismu (hirzutismus, alopecie), ale bez prokázané hyperandrogenémie [Romaguera J, 2000; O'Driscoll JB, 1994; Arnaout MA, 1992]. Naše studie patří mezi první práce stanovující prevalenci NCAH v jasně definovaném souboru hyperandrogenních žen, z naší populace data zcela chybějí - viz podkapitola *NCAH - vlastní práce*.

Tab. 2. Prevalence NCAH v souborech pacientek se známkami hyperandrogenismu.

References	Country	Sex	Age	Complaint	Series size	NCAH	
					(n)	(n)	(%)
Lobo and Goebelsmann (1980)	United States	Female	Premenopausal	Hirsutism and oligomenorrhea	52	5	9.6
Chrousos <i>et al.</i> (1982)	United States	Female	Premenopausal	Hirsutism	35	2	5.7
Emans <i>et al.</i> (1983)	United States	Female	Adolescent	Androgen excess	22	2	9.1
Chetkowski <i>et al.</i> (1984)	United States	Female	Premenopausal	Hirsutism	83	1	1.2
Cobin <i>et al.</i> (1985)	United States	Female	Premenopausal	PCOS and hirsutism	139	2	1.4
Kuttann <i>et al.</i> (1985)	France	Female	Premenopausal	Hirsutism	400	24	6.0
Benjamin <i>et al.</i> (1986)	United States	Female	Premenopausal	PCOS	100	4	4.0
Baskin (1987)	United States	Female	Adolescents and adults	Hirsutism and/or amenorrhea	77	7	9.1
Motta <i>et al.</i> (1988)	Italy	Female	Adolescents and adults	Hirsutism	85	1	1.2
Mithal <i>et al.</i> (1988)	India	Female	Premenopausal	Hirsutism	60	5	8.3
Barbieri (1990)	United States	Female	Adult	Clinical hyperandrogenism	100	3	3.0
Innanen and Vale (1990)	Canada	Female	Premenopausal	Mild to moderate hirsutism	72	3	4.2
Khandekar <i>et al.</i> (1990)	India	Female	Premenopausal	Hirsutism	53	3	5.6
McLaughlin <i>et al.</i> (1990)	Ireland	Female	Premenopausal	Clinical hyperandrogenism	96	6	6.3
Eldar-Geva <i>et al.</i> (1990)	Israel	Female	Premenopausal	Clinical hyperandrogenism	170	14	8.3
Gallardo and Porcile (1991)	Chile	Female	Premenopausal	Hirsutism	33	3	9.1
Arnaout (1992)	France	Female	Premenopausal	Hirsutism	65	5	7.7
Akinci <i>et al.</i> (1992)	Turkey	Female	Adolescent	Hirsutism	32	1	3.1
Moran <i>et al.</i> (1994)	Mexico	Female	Premenopausal	Hirsutism	250	5	2.0
Ambrosi <i>et al.</i> (1996)	Italy	Female	Premenopausal	Hirsutism	33	2	6.1
Gatee <i>et al.</i> (1996)	United Arab Emirates	Female	Premenopausal	Hirsutism	102	2	1.9
Sahin and Kelestimur (1997)	Turkey	Female	Premenopausal	PCOS	83	0	0.0
Salinas Vert <i>et al.</i> (1998)	Spain	Female	Premenopausal	Hirsutism	127	6	4.7
Romaguera <i>et al.</i> (2000)	Puerto Rico	Female	Premenopausal	Hirsutism	100	1	1.0
Zargar <i>et al.</i> (2002)	India	Female	Pre- and postmenopausal	Hirsutism	142	2	1.4
Kamel <i>et al.</i> (2003)	Turkey	Female	Premenopausal	Hirsutism	63	6	9.5
Azziz <i>et al.</i> (2004)	United States	Female	Premenopausal	Clinical hyperandrogenism	873	18	2.1
Souter <i>et al.</i> (2004)	United States	Female	Premenopausal	Minimal unwanted hair growth	188	4	2.1
Glintborg <i>et al.</i> (2004)	Denmark	Female	Premenopausal	Hirsutism	340	2	0.6
Yarman <i>et al.</i> (2004)	Turkey	Female	Premenopausal	Hirsutism and polycystic ovaries	61	17	27.9
Carmina <i>et al.</i> (2006)	Italy	Female	Premenopausal	Clinical hyperandrogenism	950	41	4.3
Ansarin <i>et al.</i> (2007)	Iran	Female	Premenopausal	Hirsutism	790	3	0.4
Escobar-Morreale <i>et al.</i> (2008)	Spain	Female	Premenopausal	Clinical hyperandrogenism	270	6	2.2
Fanta <i>et al.</i> (2008)	Czech Republic	Female	Premenopausal	Clinical and biochemical hyperandrogenism	298	8	2.7
Al-Ruhaily <i>et al.</i> (2008)	Arabia	Female	Premenopausal	Hirsutism	148	4	2.7
Di Fede <i>et al.</i> (2010)	Italy	Female	Premenopausal	Mild hirsutism	152	3	2.0
Unluhizarci <i>et al.</i> (2010)	Turkey	Female	Premenopausal	Hirsutism, hyperandrogenism	285	6	2.1
Gonzalez <i>et al.</i> (2010)	United States	2:1 Males	Adolescent	Alopecia	57	1	1.8
Binay <i>et al.</i> (2014)	Turkey	Female	Premenopausal	Hirsutism and hyperandrogenemia	126	6	4.8
Zreik and Nasrallah (2014)	Lebanon	Female	Adolescents and adults	Hirsutism	146	7	4.6
Skordis <i>et al.</i> (2015)	Cyprus	Female	Children	Premature pubarche	59	12	20.3



Tab. 3. Metaanalýza prevalence (%) NCAH v souborech žen s projevy nadprodukce androgenů



Převzato z Human Reproduction Update 2017, 23, 5, 580–599.

Jedná se o autozomálně recesivní onemocnění. Příčinou NCAH, stejně jako v případě klasické formy adrenální hyperplázie, je geneticky podmíněná insuficience enzymů adrenální steroidogeneze (geny CYP21A2, pseudogeny CYP21A1P, CYP21A1P, méně často CYP11B1, HSD3B1, HSD3B2, CYP17).

*Diagnostika NCAH* je laboratorní. Díky snížené aktivitě enzymu 21-hydroxylázy se u pacientek s NCAH zvyšují hladiny jeho substrátu, 17-hydroxyprogesteronu (17-OHP). Měří se jeho bazální, ev. adrenokortikotropním hormonem (ACTH)

stimulované hladiny. S cílem omezit provádění ACTH testu byly na základě Azzizovy prospektivní studie stanoveny bazální hladiny 17-OHP, které vylučují či potvrzují diagnózu NCAH při zachování odpovídající senzitivity a pozitivní či negativní prediktivní hodnoty. Odběr jako součást bazálního hormonálního vyšetření byl měl být proveden na začátku folikulární fáze cyklu v ranních hodinách (cirkadiánní rytmus adrenální sekrece). Při hodnotě bazální hladiny 17-OHP nižší než 6nmol/l je diagnóza NCAH vyloučena (negativní prediktivní hodnota se blíží 100%), naopak při hladině nad 10nmol/l je vysoce pravděpodobná (senzitivita 90%) [Azziz R, 1999]. ACTH test tak může být proveden pouze u hyperandrogenních žen s bazálními hladinami 17-OHP mezi uvedeným rozmezím. Pro diagnózu NCAH pak svědčí stimulovaná hodnota 17-OHP nad 30nmol/l.

Z dalších laboratorních nálezů bývá u většiny pacientek zvýšená hladina dalších androgenů, jež nejsou přímými ukazateli aktivity 21-hydroxylázy - celkového i volného testosteronu, dále DHEAS a androstendionu. Tato hyperandrogenémie, hlavně elevace biologicky potentního testosteronu, je zodpovědná za klinickou manifestaci NCAH a lze ji vysvětlit současnou nadprodukcí androgenů jak v nadledvinách, tak ve vaječnicích. Teorii o kombinované příčině zvýšených hladin androgenů podporuje jejich pokles a zlepšení hirsutismu u pacientek s NCAH po léčbě agonistů gonadoliberinu [Carmina E, 1994].

Klinická symptomatologie tak logicky připomíná projevy ovariální hyperandrogenémie, tedy nepravidelný cyklus charakteru oligo/amenorey a kožní androgenní obtíže - hirsutismus, akné, ev. defluvium.

*Léčba NCAH.* Z mechanismu onemocnění vyplývá možnost kauzálnějšího zásahu než v případě ovariální hyperandrogenémie (PCOS) - kortikoidní supresí osy hypotalamus - hypofýza - nadledviny redukovat zvýšenou produkci androgenů. Přesto účinky

kortikoidů na klinickou manifestaci onemocnění nejsou zcela uspokojivé. Ve studii srovnávající efekt léčby hydrokortizonem (2x10 mg, n=16) a antiandrogenem cyproteronacetátem (CPA, 50mg denně, n=14) na laboratorní parametry a dominující klinický projev, hirsutismus, byl ve skupině léčené glukokortikoidy zaznamenán minimální a velmi pomalý efekt na ochlupení, ve skupině léčené CPA byla signifikantní redukce ochlupení zjištěna již ve 3. měsíci léčby. Ve skupině léčené CPA došlo pouze k mírnému poklesu hladin androgenů, které potvrdilo jeho periferní účinek – kompetitivní inhibicí vazby androgenů v cílových tkáních [Spritzer P, 1990]. Podobné výsledky přinesla studie srovnávající účinek kombinované hormonální antikoncepce obsahující CPA (s 35 µg etinylestradiolu) s dexametazonem [Frank-Raue K, 1990]. Obdobně efektivní na hirsutismus byla léčba agonisty gonadoliberinu, u níž byl zaznamenán i účinek na potlačení hladin androgenů potvrzující významný podíl ovariální hyperandrogenémie [Carmina E, 1994]. Naše studie byla první, která sledovala efekt suprese ovariální steroidogeneze přípravkem kombinované hormonální antikoncepce (COC) na laboratorní i klinické projevy NCAH – viz *vlastní práce*.

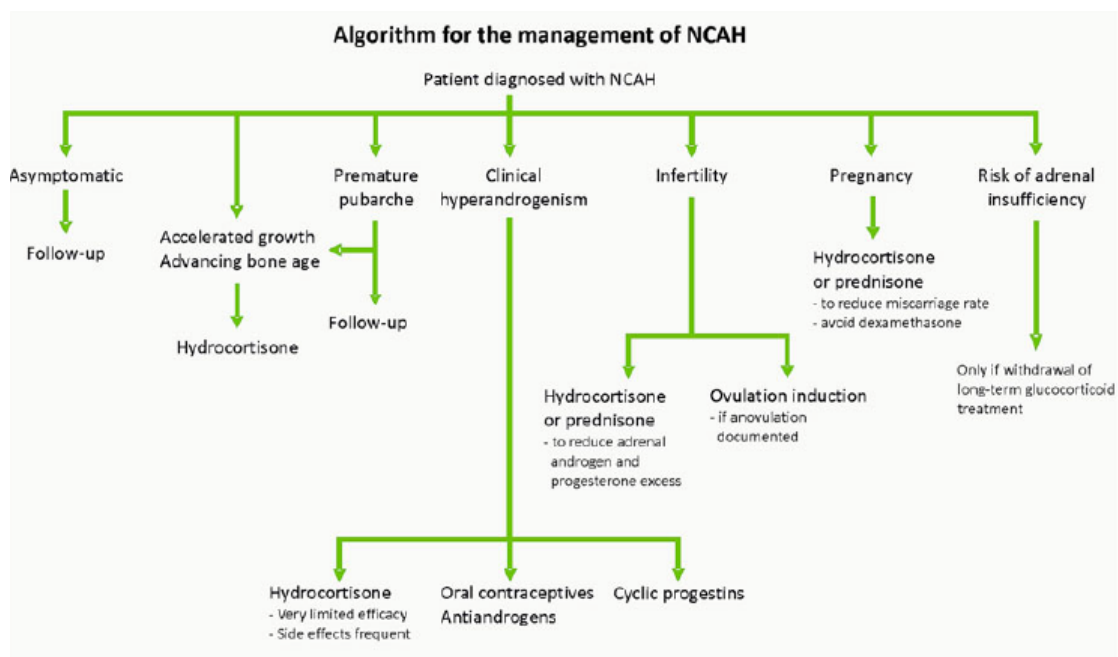
V souladu s našimi výsledky je podle posledních doporučení v současnosti preferována jako základní léčebná modalita právě inhibice ovariální produkce androgenů kombinovanou antikoncepcí obdobně jako v případě PCOS. U pacientek s vyjádřenými kožní androgenními příznaky v kombinaci s bloádou periferního účinku antiandrogeny (cyproteronacetát, spironolakton) [Carmina E, 2017].

S uvedenými skutečnostmi souvisí otázka monitorování účinku intervence. Logické je hodnocení podle vývoje hladin androgenů. Kortikoidní substitucí lze současně se snížením hladin testosteronu a androstendionu očekávat pokles hlavního markeru adrenální hyperandrogenémie, 17OH- progesteronu. Přesto jsou při této léčbě často zjišťovány přetrvávající zvýšené hladiny, při normalizaci hladin ostatních androgenů.

Je to nejspíše způsobeno odlišnou citlivostí androgenů ke kortikoidní supresi ve srovnání s C-21 steroidy.

*NCAH a gravidita.* Výskyt sterility u žen s NCAH se odhaduje mezi 10 a 30% [Carmina E, 2017]. U pacientek s anovulačními cykly, dominantní příčinou sterility, plánujících koncepci je doporučována nejprve substituce kortikoidy, která vede k úpravě, tedy eumonoree, u přibližně 70% pacientek [Carmina E, 2017]. Při neúspěchu se postupuje jako v případě ovariálního hyperandrogenismu, tedy indukci ovulace klomifencitrátem či gonadotropiny. V současnosti neexistují jednotná doporučení ohledně managementu NCAH v průběhu gravidity. Některé studie poukazují na vyšší riziko potratu u pacientek bez glukokortikoidní substituce, ale vycházejí z malých souborů, které mohou být zkresleny skutečností, že se jednalo o pacientky s ovulační dysfunkcí a tedy léčenou sterilitou [Carmina E, 2017]. Používají se obvykle denní dávky 20-25mg hydrokortizonu či 2.5 - 5mg prednisonu. Vyšší dávky hydrokortizonu souvisejí se zvýšenou estrogenní stimulací syntézy cortisol-binding globulinu (CBG) a tedy zvýšené vazebné kapacity i pro kortikoidní substituci. Dexametazon se v graviditě pro transplacentární průnik a možný negativní dopad na intelektuální vývoj plodu nedoporučuje. Riziko porodu novorozence s klasickou formou adrenální hyperplázie (CAH) závisí kromě genotypu matky i na tom, zda je otec nosičem mutace genu CYP21. Zvýšené riziko CAH je pouze v případě otce nosičství a matčiny mutace genu způsobujícího těžký deficit 21-hydroxylázy. V případě mutací genů kódujících mírný či střední deficit tohoto enzymu, tedy v drtivé většině případů, je riziko kongenitálního postižení dítěte extrémně nízké (pokud není zároveň přítomna další neidentifikovaná mutace, nebo mutace pro těžký deficit vzniklý "de-novo"). Neznáme-li genotyp CYP21 u rodičů, je riziko porodu dítěte postiženého CAH u pacientek s NCAH odhadováno na 1.7-2.3/1000 [Azziz R, 1997].

Strategii managementu názorně shrnuje schéma převzaté z recentní souborné práce Carminy (obr.2).



Obr. 2. Algoritmus léčby NCAH (převzato z Human Reproduction Update 2017, 23, 5, 580–599)

#### 4.3. 1. NCAH - vlastní práce

Úvod a cíle práce. V diferenciální diagnostice hyperandrogenních stavů je porucha adrenální steroidogeneze, NCAH, obvykle uváděna na druhém místě. Přesto je o ní v literatuře, na rozdíl od ovariální hyperandrogenémie, dostupné velmi málo dat.

Poměrně široký rozptyl prevalence NCAH mezi hyperandrogenními ženami (mezi 1 a 10%) souvisí s odlišným výskytem v různých geografických regionech a etnických skupinách obyvatel. Dosud největší soubory hyperandrogenních žen sledujících prevalenci NCAH a její klinické a endokrinní parametry pocházejí ze Sicílie a USA,

ze střední Evropy data zcela chybějí (viz výše tab. 1). Stejně tak nebylo sledováno v našich geografických podmínkách, zda se v endokrinních či klinických projevech nějak liší subpopulace pacientek s ovariálním a adrenálním hyperandrogenismem. Zároveň je k dispozici málo informací o léčbě NCAH. Konvenční léčba NCAH kortikoidní substitucí (hydrokortizon – HCT) je odvozena od klasické formy adrenální hyperplázie (CAH), kde koriguje deficit kortizolu a inhibuje produkci ACTH. Tím je dosaženo i poklesu adrenálních androgenů. Jak je uvedeno výše, kortikoidní substituce má pouze omezený efekt na klinickou manifestaci NCAH. Dosud byl prokázán účinek na zvýšené ochlupení u pacientek s NCAH antiandrogenu cyproteronacetátu a ovariální suprese analogy GnRH, jež potvrzuje i ovariální podíl na androgenní nadprodukci [Spritzer P, 1990; Carmina E, 1994]. Přestože efekt kombinované hormonální antikoncepce na inhibici nejen ovariální, ale i adrenální syntézu androgenů, nebyla do doby naší studie publikována studie, která by sledovala její účinek v managementu pacientek s NCAH nebo ho porovnávala s kortikoidní substitucí.

Cíly práce bylo stanovit z našeho velkého souboru hyperandrogenních žen prevalenci NCAH, zjistit její laboratorní, klinické a endokrinní parametry a porovnat je s naší populací žen s ovariální hyperandrogenémií (PCOS) a největším americkým souborem. V intervenční části bylo cílem zjistit účinek suprese převážně ovariální produkce androgenů kombinovanou hormonální antikoncepcí s minimální reziduální androgenní aktivitou na klinické a laboratorní projevy NCAH a porovnat ji s konvenční léčbou kortikoidy.

## Soubor a metodika

Do studie byly zařazeny pacientky endokrinologické ambulance Gynekologicko – porodnické kliniky 1. LF UK a VFN, u nichž byl v období od roku 1999 do roku 2006 diagnostikován hyperandrogenní stav. Kritériem pro diagnózu hyperandrogenní stavu byla opakovaně zvýšená hladina alespoň jednoho z androgenů (testosteronu, dehydroepiandrosteronu, dehydroepiandrosteronsulfátu, androstendionu) v kombinaci s některým z klinických projevů hyperandrogenismu (nepravidelný menstruační cyklus – oligomenorea, sekundární amenorea, zvýšené ochlupení, akné).

Analýzy hormonálních hladin a sex hormone binding proteinu (SHBG) byly prováděny v Centrální laboratoři Všeobecné fakultní nemocnice. Plazmatické koncentrace luteinizačního hormonu (LH), folikulostimulačního hormonu (FSH) a testosteronu jsou stanovovány chemoluminiscenční reakcí (ACS:180 auto analyzátor, Bayer Diagnostics GmbH, Německo). Koncentrace dehydroepiandrosteronu (DHEA), dehydroepiandrosteronsulfátu (DHEAS), androstendionu, 17OH-progesteronu RIA metodou (Immunotech, Francie). SHBG je měřen použitím IRMA kitů (Orion, Finsko). Kromě výše uvedených hormonů byly stanoveny hladiny prolaktinu (PRL-kit), thyreoideu stimulačního hormonu (TSH-kit) a provedeno vyšetření ultrazvukové vyšetření morfologie vaječnicků vaginální sondou.

Oligomenorea byla definována jako menstruační cyklus delší než 35 dní, sekundární amenorea delší než 3 měsíce. Hirsutismus byl definován jako hodnota skóre dle Ferrimana – Gallweyové vyšší než 8. Současně byly hodnoceny antropometrické parametry pacientek – body mass index (BMI), obvod pasu a boků.

Diagnóza NCAH byla stanovena na základě bazální a stimulované hladiny 17OH-progesteronu v krátkém ACTH stimulačním testu (Controsyn/Synacthen 0,25 mg i.v.).

ACTH test byl prováděn u pacientek s bazální hodnotou 17OH-progesteronu vyšší než 6 nmol/l, kritéria pro stanovení diagnózy NCAH byla hodnota bazálního 17OH-progesteronu nad 10 nmol/l, stimulovaného 17OH-progesteronu nad 30 nmol/l.

Odběry krve byly prováděny ve folikulární fázi cyklu, mezi 8 a 10 hod. ranní.

Intervenční část byla plánována podle toho, zda počet identifikovaných pacientek s NCAH umožní reprezentativní hodnocení. Vzhledem k malému souboru NCAH pacientek byl zvolen “cross-over” design intervenční části studie. Osm pacientek bylo rozděleno do dvou stejných podskupin podle pořadí aplikace léčebné modality.

Hodnocení laboratorních a klinických parametrů bylo prováděno vždy po každé terapeutické intervenci HCT nebo COC tab. 5. Léčba (proměnná *Treatment*) tak byla testována na každé pacientce (proměnná *Subject*) dvakrát. Hydrokortizon (HCT) 20mg/denně byl podáván podskupině 1 (*Group 1*) v první periodě léčby po dobu 4 měsíců, poté následovala 3 měsíční wash-out perioda, a nakonec druhá čtyřměsíční perioda léčby přípravkem COC (30μg etinylestradiolu a 150μg desogestrelu).

Paralelně byla podávána léčba v inverzním schématu podskupině 2 (*Group 2*). Tímto formálním přístupem byl eliminován vliv pořadí léčby.

Před léčbou a po každé z period byly prováděny krevní odběry mezi 8 a 10 hodinou ranní se stanovením hladin LH, FSH, 17-hydroxyprogesteronu, testosteronu, androstendionu, DHEA, DHEAS, SHBG, PRL a TSH. Rovněž byly hodnoceny po každé periodě antropometrické parametry (BMI, obvod pasu a boků), klinické symptom a provedeno vyšetření ultrazvukem (vaginální sondou).



Statistické zpracování (intervenční část).

Hodnoty parametrů z posledních osmi sloupců tabulky 5 byly jako nezávislé proměnné  $y_{ijk}$  zpracovány v ANOVA modelu

$$Y_{ijk} = \mu + \text{Group}_i + \text{Subject}_{ij} + \text{Period}_k + \text{Treatment}_h + e_{ijk}$$

$\mu$  označuje celkový účinek (Intercept),  $e_{ijk}$  je symbol pro chyby měření. Normální distribuce pro  $(y_k)$  bylo dosaženo použitím Shapiro-Wilkova testu a z-score testu. Z důvodu asymetrie dat a nekonstantního rozptylu byla před vlastní analýzou provedena mocninná nebo logaritmická transformace k přiblížení Gaussovskému rozdělení. Data tak byla dostatečně homogenní pro každou proměnnou, absolutní hodnota studentizovaného rezidua nikdy nedosaáhla hodnoty 4.

## **Výsledky**

V uvedeném období jsme identifikovali v naší endokrinologické ambulanci 298 pacientek s klinickými a laboratorními známkami nadprodukce androgenů. Diagnóza NCAH byla stanovena z celého souboru u osmi pacientek (2.68 %). Výsledky studie a jejich srovnání s naším souborem PCOS pacientek a největším americkým souborem [Azziz R, 2004] jsou shrnuty v tabulkách 3 a 4.

Tab 3. Charakteristiky hyperandrogenních pacientek s NCAH a PCOS, srovnání s americkým souborem publikovaným Azziem (Fanta M., Gynecol Endocrinol 2008, 24 (3), pp. 154-157)..

	<b>NCAH Fanta, n=8</b>	<b>PCOS Fanta, n=290</b>	NCAH Azziz, n=18	PCOS Azziz, n=716
prům. věk (l.)	23.5	24.6	28.28	27.67
prům. BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.67	25.29	29.0	33.39
prům. WHR	0.74	0.8	0.83	0.83
oligo/amenorea	62.5 %	71 %	88.9 %	100 %
hirsutismus	37.5 %	49 %	72.2 %	72.2 %
akné	25.0 %	32.0 %	22.2 %	14.5 %
obezita	0	11 %	50 %	60 %

BMI = body-mass index, WHR = waist to hip ratio

Tab. 4. Laboratorní parametry a morfologický nález polycystických ovárií u pacientek s NCAH a PCOS (Fanta M., Gynecol Endocrinol 2008, 24 (3), pp. 154-157).

		<b>NCAH, n=8</b>	<b>PCOS, n=290</b>
17- OHP <sup>0</sup>	(nmol/l)	87.5 %	12.8
17- OHP <sup>60</sup>	(nmol/l)	100 %	111.2
testosteron	(nmol/l)	100 %	4.0
DHEA	(g/l)	75 %	27.5
DHEAS	(mol/l)	0	11.44
androstenedion	(nmol/l)	75 %	13.35
SHBG	(nmol/l)	50 %	32.1
LH/FSH > 1		50 %	59 %
polycystická ovária na UZ		12.5 %	47 %

n.a. = not applicable, 17- OHP<sup>0</sup> = bazální 17-hydroxyprogesteron, 17- OHP<sup>60</sup> = stimulovaný 17-hydroxyprogesteron, DHEA = dehydroepiandrosteron, DHEAS = dehydroepiandrosteronsulfát, SHBG = sex hormone-binding globulin, LH = luteinizační hormon, FSH = folikulostimulační hormon

Tab. 5. Hodnoty vložených diagnostických parametrů (input experimental data) – intervenční část (Fanta M., Gynecol Endocrinol 2009, 25 (6), pp. 398-402).

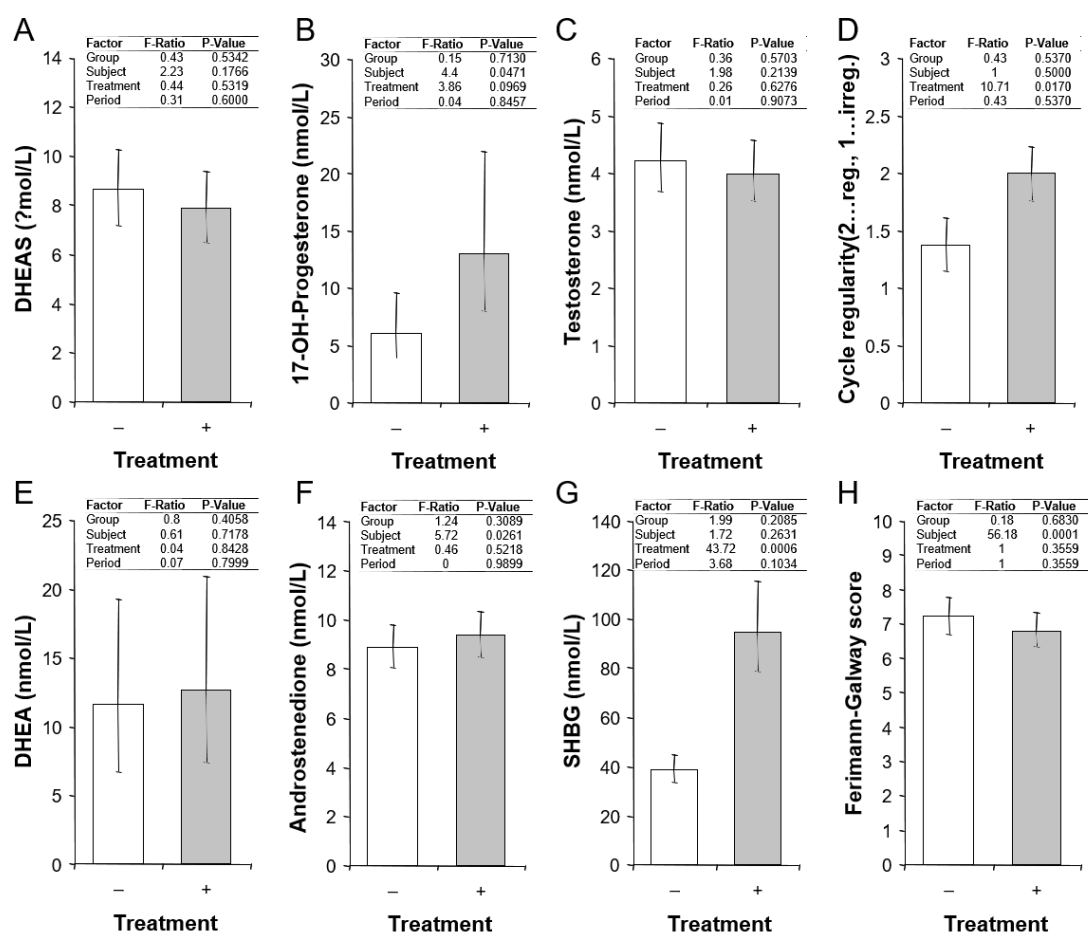
Subject	Group	Period	Treatment (1=HCT; 2=COC)	17OHP	Testo- sterone	DHEAS	DHEA	Andro- stend	SHBG	Cycle (1=ameno; 2=reg; 3=oligo)	FG- score
1	1	1	1	6,48	5,33	3,70	2,50	13,43	43,10	1	6
2	1	1	1	13,90	3,47	14,50	9,10	11,60	41,00	2	17,5
3	1	1	1	2,86	4,93	10,83	28,10	7,34	36,70	1	8
4	1	1	1	9,05	4,31	8,72	9,80	8,45	35,30	3	3
5	2	1	2	1,38	4,30	5,23	11,80	5,63	176,00	2	16
6	2	1	2	160,10	6,60	6,10	40,10	13,30	128,30	2	5
7	2	1	2	16,30	2,90	8,80	9,20	7,60	105,30	2	5
8	2	1	2	8,50	3,10	8,10	7,50	9,00	119,10	2	10
1	1	2	2	58,60	7,61	8,71	16,50	15,44	97,80	2	6
2	1	2	2	18,40	3,40	10,40	27,00	11,30	54,00	2	17,5
3	1	2	2	2,71	4,74	9,89	4,15	8,43	46,60	2	5
4	1	2	2	35,60	3,20	6,50	8,30	8,26	116,60	2	3
5	2	2	1	2,08	4,40	5,23	11,80	5,63	50,10	2	16
6	2	2	1	12,50	3,83	9,44	20,80	8,30	45,80	3	5
7	2	2	1	3,71	3,81	13,10	19,10	10,15	23,10	3	5
8	2	2	1	10,68	4,20	6,89	8,40	8,63	44,20	2	10

Průměrný body mass index (BMI) u žen s NCAH byl 22.67, hirsutismus a akné byly zjištěny pouze u dvou pacientek, oligomenoreu mělo šest žen.

Sedm žen mělo zvýšenou bazální i stimulovanou hladinu 17OH-progesteronu, u jedné pacientky byla zvýšena pouze hladina stimulovaná. U všech pacientek s NCAH byl zjištěn zvýšený testosteron, u šesti dehydroepiandrosteron (DHEA), ve 4 případech snížená hladina SHBG. Překvapivě žádná z pacientek s NCAH neměla zvýšenou hladinu dehydroepiandrosteronsulfátu (DHEAS). U poloviny pacientek byl poměr LH/FSH vyšší než 1. Pouze u jedné pacientky byly nalezeny polycystické vaječníky při ultrazvukovém vyšetření.

V intervenční části z velké kohorty téměř tří set hyperandrogenních žen dokončilo protokol studie všech osm pacientek s NCAH. Obě hodnocené terapeutické modality (HCT vs. COC) byly podávány každé pacientce po dobu čtyř měsíců s tříměsíční wash-out periodou.

Jak je patrné z obr.3, léčba COC vedla k významnému zvýšení hladin SHBG (graf 1G) a úpravě nepravidelného menstruačního cyklu (graf 1D). Významné interindividuální rozdíly byly zjištěny u hladin 17-hydroxyprogesteronu (graf 1B), androstendionu (graf 1F) a FG-skóre (graf 1H). Vliv skupiny (*Group*) a periody intervence (*Period*) nebyly signifikantní pro žádnou ze závislých proměnných, což potvrzuje dostatečnou délku wash-out periody, resp. absenci vlivu změn doby užívání na efekt léčby.



Obr. 3. Prázdné a plné sloupce reprezentují retransformované průměrné hodnoty na jejich 95% hladině významnosti pro neléčené a léčené subjekty, vložené tabulky výsledky ANOVA testu (Fanta M., Gynecol Endocrinol 2009, 25 (6), pp. 398-402).

Shrnutím kompletní statistické analýzy jsme zjistili významný pokles celkových hladin androgenů v obou terapeutických skupinách, výsledky se u obou léčebných modalit signifikantně nelišily. Naopak výrazně vyšší hladiny SHBG a tedy snížení hladin volných androgenů, bylo zjištěno ve skupině léčené COC ve srovnání s HCT. Logicky byl zjištěn příznivý vliv COC na nejfrekventnější symptom NCAH, oligomenoreu, naopak účinek HCT nebyl uspokojivý.

## **Diskuze**

Udávaný rozptyl prevalence NCAH u hyperandrogenních žen (mezi 1 a 10 %) souvisí s odlišným výskytem v různých geografických regionech a etnických skupinách obyvatel (tab. 1). V naší populaci hyperandrogenních žen se prevalencí NCAH dosud žádná práce nezabývala.

V naší studii předkládáme výsledky z vyšetření velkého souboru téměř tří set pacientek se zjištěnou nadprodukcí některého z androgenů a klinickým příznakem hyperandrogenizmu. V této skupině jsme zjistili prevalenci NCAH 2.68%.

Vzhledem k málo častému výskytu NCAH a možnému zkreslení vlivem chyb malých čísel je obtížné sledovat, porovnávat a interpretovat výskyt jednotlivých laboratorních znaků, antropometrických parametrů a klinických symptomů u NCAH pacientek.

Pokud bychom v diferenciální diagnostice využívali pouze bazálních hladin 17OH-progesteronu, nebyl by diagnostikován pouze jediný případ NCAH v celé skupině 298 hyperandrogenních žen. V diferenciální diagnostice hyperandrogenních stavů lze

využít pouze stanovení bazálního 17OH-progesteronu, event. provádět ACTH stimulační test při jeho bazálních hladinách mezi 6 a 10 nmol/l [Carmina E, 2017].

K manifestaci symptomů dochází nejčastěji v pozdní pubertě či časně dospělosti, medián věku stanovení diagnózy NCAH se pohybuje mezi 22.3 – 24.5 roky [Azziz R, 1999; Moran C, 2000]. Tomu odpovídají i naše zkušenosti; průměrný věk při stanovení diagnózy byl 23.5 (17-28 let).

Průměrný body-mass index (BMI) 22.67 (20.64 – 27.27) potvrzuje, že obezita nepatří mezi typické příznaky NCAH. BMI v Azzizově souboru na hranici nadváhy a obezity (průměrné BMI 29) ukazuje na vyšší zastoupení žen s nadváhou mezi Američankami [Azziz R, 2004]. V našem souboru nebyla obézní žádná pacientka, pouze jedna měla BMI v pásmu nadváhy.

Nejčastějším klinickým symptomem v našem souboru byla oligomenorea, naopak hirsutismus (narozdíl od Azzizova souboru, kde byl zastoupen u 72.2% NCAH pacientek) se vyskytoval pouze u jedné ženy. Malý výskyt akné byl společný pro obě studie (okolo 20%) [Azziz R, 2004].

Z laboratorních charakteristik jsme potvrdili zvýšené hladiny testosteronu u NCAH (všechny pacientky), naopak překvapivě jsme nezaznamenali zvýšené hladiny DHEAS, tedy androgenu dominantně produkovaného nadledvinami. Ve studii Azzize byly zjištěny signifikantně vyšší hladiny DHEAS oproti dalším skupinám hyperandrogenních žen (PCOS, hyperandrogennímu inzulinorezistentnímu acanthosis nigricans - HAIRAN, idiopatickému hirsutismu). Rovněž snížené hladiny SHBG u 50% pacientek v našem souboru nekorrespondují s výsledky Azzizovy práce, v níž zjistil signifikantně vyšší hladiny tohoto vazebného proteinu ve skupině NCAH pacientek oproti pacientkám s PCOS.

Poměr LH/FSH větší než 1 u 50% pacientek našeho souboru potvrzuje nižší specifitu tohoto laboratorního kritéria pro hyperandrogenní syndrom.

V našem souboru nebylo zjištěno častější zastoupení ultrazvukového morfologického nálezu polycystických vaječníků.

Ve srovnání s PCOS existuje jen velmi málo studií a na malých souborech pacientek zaměřených na léčbu NCAH. Tradiční léčba glukokortikoidní substitucí vychází z léčby klasické formy adrenální hyperplázie (CAH), která je spojena s významným enzymatickým defektem. Úpravou hladiny kortizolu a tedy inhibicí sekrece ACTH je dosaženo i suprese produkce androgenů v nadledvinách. Narozdíl od CAH by v případě neklasické formy měly být brány v léčbě v úvahu specifické faktory: 1) vzhledem k pouze parciálnímu deficitu aktivity 21-hydroxylázy jsou u pacientek s NCAH normální hladiny kortizolu i ACTH, 2) standardní dávka HCT nemusí přesně korigovat adrenální steroidní produkci („overtreatment“), 3) substituce HCT zajistí efektivní potlačení androgenní produkce, ale vliv na klinickou symptomatologii je omezený [Spritzer P, 1990; Frank-Raue K, 1990; Carmina E, 1994].

Dosud byly publikovány tři srovnávací studie porovnávací konvenční léčbu kortikoidy s jinou léčebnou modalitou, resp. ovariální supresí. Jak je uvedeno v teoretické části, výsledky srovnání kortikoidní substituce s potlačením ovariální androgenní produkce analogy GnRH [Carmina E, 1990, n=6], přípravkem COC obsahujícím antiandrogen CPA [Frank-Raue K, 1990, n=28], či periferní bloádou androgenních receptorů cyproteronacetátem [Spritzer P, 1990, n=30] vycházejí z hlediska efektu na klinickou manifestaci v neprospěch kortikoidů. Z těchto velmi omezených a dosud známých faktů vycházel náš předpoklad, že ovariální suprese kombinovanou hormonální antikoncepcí (COC) s nízkou reziduální androgenní

aktivitou může být efektivní v managementu NCAH, a to i z dlouhodobého hlediska, protože je dobře tolerovaná a ekonomicky výhodnější.

Naše studie tak byla první prací, která srovnávala účinek COC s konvenční kortikoidní substitucí v léčbě NCAH. Hlavním limitem práce je malý počet subjektů, který je dán nízkou incidencí onemocnění i v takto rozsáhlém souboru hyperandrogenních pacientek. Obdobným nedostatkem jsou zatíženy i ostatní studie zabývající se léčebnou intervencí NCAH. V naší práci jsme tento nedostatek překonali použitím “cross-over“ designu, jež umožnil získání reprezentativních výsledků. Zjistili jsme srovnatelný pokles celkových androgenů v obou terapeutických skupinách, signifikantně výraznější snížení hladin volných androgenů v každé periodě s aplikací COC. Tento účinek nebyl silněji vyjádřen v periodách s HCT. Zřejmé bylo i zlepšení i dominantního klinického symptomu oligomenorey v periodách s COC. Hirzutismus byl v našem souboru pouze minoritním klinickým symptomem, který neumožnil reprezentativní srovnání obou modalit. Žádná z pacientek souboru v průběhu podávání COC či wash-out periody nevykazovala známky adrenální insuficience.

## **Závěr**

V naší studii byla zjištěna nízká prevalence NCAH na velkém dobře definovaném souboru hyperandrogenních žen (2.68%). Ačkoliv je tradičně v diferenciální diagnostice hyperandrogenních stavů uváděna adrenální etiologie jako častá příčina (viz tab. 1), je NCAH potvrzena pouze výjimečně. Zvýšení hladiny bazálního 17OH-progesteronu kromě jedné u všech pacientek s NCAH znamená, že ACTH stimulační test je nutné provádět spíše výjimečně. Všechny pacientky s NCAH měly v našem souboru zvýšené hladiny testosteronu. Vedoucím klinickým symptomem byl



nepravidelný menstruační cyklus charakteru oligomenorey, naopak kožní androgenní obtíže nebyly významněji zastoupeny. Překvapivě u žádné z pacientek s NCAH nebyla zjištěna zvýšená hladina DHEAS, androgenu dominantně produkovaného nadledvinami [Fanta M, 2008] .

Z intervenční části je zřejmé, že podávání COC může být využito v dlouhodobé léčbě NCAH [Fanta M, 2009], jak se promítlo i do recentní systematické review zaměřené na management NCAH publikované v Human Reproduction Update [Carmina R, 2017]. U pacientek s dominujícím kožními androgenními příznaky je indikována COC v kombinaci s antiandrogenem (CPA, spironolakton), stejně jako u PCOS.

#### **4.4. Androgen-secernující tumory (ASN)**

Androgen-secernující tumory (ASN –androgen-secerning neoplasms) mohou být z ostatních hyperandrogenních stavů z biologického hlediska potenciálně nejzávažnějšími příčinami projevu hyperandrogenismu, proto by v diferenciálně-diagnostickém procesu měly být vyloučeny na prvním místě.

ASN patří mezi vzácné příčiny nadprodukce androgenů, jejich prevalence u žen s hirsutismem je odhadována na 0.2% [Escobar-Morreale HF, 2012].

V případě adrenálních ASN dochází často ke stanovení diagnózy v pozdějším stadiu, při velikosti nádoru přes 6cm, kdy se přibližně v 50% případů jedná o maligní tumor [Escobar-Morreale HF, 2012].

Ovariální ASN vycházejí obvykle ze Sertoliho - Leydigových buněk (androblastom, arrhenoblastom), z thékálních a granulózových stromálních buněk, jsou dobře diferencované a mají tedy příznivé biologické chování. ASN představují přibližně 1%

všech ovarialních tumorů s nejvyšší prevalencí v reprodukčním věku (78%)

[Gheorghisan-Galateanu A, 2003].

Typickou klinickou manifestací je pro ASN poměrně náhlý nástup růstu ochlupení ve faciální i tělesné oblasti, jeho progresse v řádu týdnů (dle změny ve Ferriman-Gallwey skóre z normálního v excesivní růst) až výjimečně ke známkám virilizace (klitoromegalie), či zhrubění hlasu. To je hlavní rozdíl ve srovnání s nejčastější endokrinopatií, PCOS, kde obvykle ochlupení nedosahuje tak excesivního růstu a jeho progresse je pomalá, v řádů měsíců až let. Zároveň je pro ASN typické, že v případě nasazení COC jako ovarialní suprese, tato nevede ke zlepšení ani klinických (hirsutismu) ani laboratorních (pokles testosteronu) parametrů.

Kromě uvedených klinických parametrů je diagnostika ASN podpořena vysokými hladinami celkového testosteronu v případě ovarialních ASN, či DHEAS v případě adrenálních. Diskriminační hodnoty hladiny testosteronu pro ovarialní ASN v literatuře poměrně kolísají, uváděných 8.67 nmol/l má 9 % pozitivní prediktivní hodnotu [Martin KA, 2008; Escobar-Morreale HF, 2012]. V současnosti se při přesvědčivé anamnéze považuje za smysluplnou nejnižší diskriminační hranici hodnota testosteronu 5.2 nmol/l [Escobar-Morreale HF, 2012]. Obecně lze doporučit zvažovat a vyloučit přítomnost ASN při hodnotách testosteronu na 2-3 násobku horní hranice referenčního rozmezí pro danou laboratoř, zároveň s využitím zobrazovacích metod. V případě adrenálních ASN by k podezření na jejich výskyt měla vést hladina DHEAS  $\geq 18.9 \mu\text{mol/l}$  [Meldrum DR, 1979; Friedman CI, 1985; Martin KA, 2008; Escobar-Morreale HF, 2012], v kombinaci se zobrazovacím vyšetřením - sonografie, CT. Rovněž lze v diagnostice využít funkční supresní test s nízkou dávkou dexametazonu, kdy po jeho 48 hod. podávání nedojde k normalizaci hladin testosteronu, či aspoň jejímu poklesu o 40%. Protože léčba ASN je chirurgická, je pro

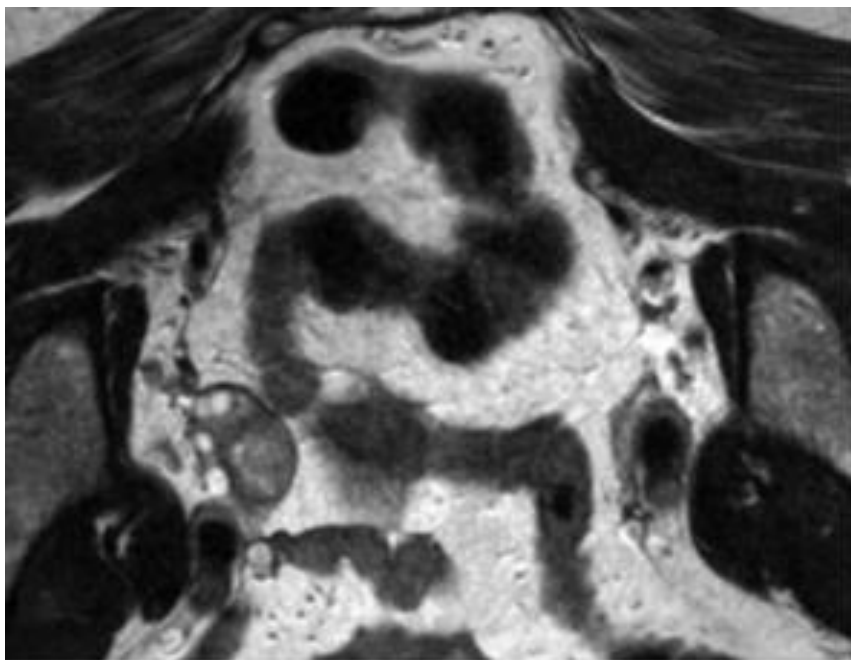
stanovení původu nádoru zobrazovací vyšetření zcela zásadní. Naše pozorování na sérii tří případů ukazuje, jak je v případě ovariálních ASN prokázání origa tumoru i při použití nejmodernějších sofistikovaných zobrazovacích technik komplikované.

#### **4.4.1. ASN - vlastní práce**

Na sérii tří prospektivně sledovaných případů jsme prezentovali úskalí diagnostiky ovariální ASN. Ve všech uvedených případech trvalo několik týdnů, než se podařilo původ tumoru zjistit.

Popis případů.

*V 1. případě* se jednalo o 48-letou pacientku s nástupem amenorey zároveň s manifestací výrazného hirsutismu – FG skóre 27, a zhruběním hlasu. V laboratorních odběrech byl zjištěn vysoký celkový testosteron 20 nmol/l, s normálními hodnotami DHEAS i ostatních androgenů. Tyto výsledky spolu s klinickými symptomy vedly k vyslovení vysokého podezření na ovariální ASN a k zobrazovacím vyšetřením k ozřejmení původu tumoru. V gynekologii je základním zobrazovacím nástrojem pro diagnostiku všech ovariálních útvarů ultrazvukové vyšetření pánve vaginální sondou. V prvním kroku bylo toto vyšetření provedeno obvodním gynekologem, který popsal ovaria normální struktury. Pro negativní nález byla pacientka poslána na univerzitní pracoviště ke konziliárnímu ultrazvuku, kde byl původní nález obvodního gynekologa potvrzen. Následovalo vyšetření CT a NMR (nukleární magnetickou rezonancí), obě vyšetření bez patologického nálezu v malé pánvi (obr. 4).



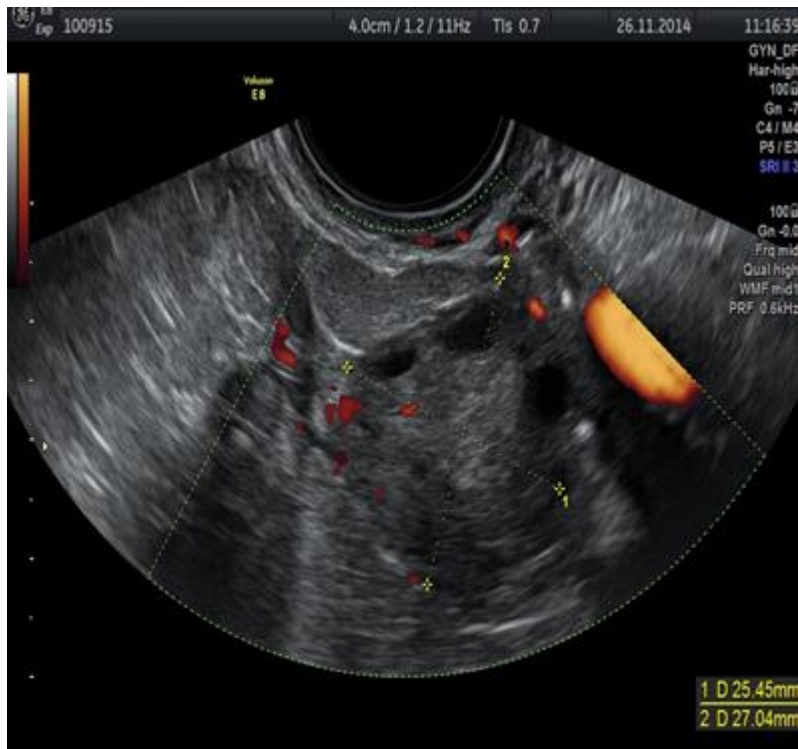
Obr. 4. NMR snímek, T2W1 transverzální řez, s pravým vaječníkem normální velikosti. (Převzato z Fanta M., *J Obstet Gynaecol.* 2018, 14:1-6)

Proto byla pacienta odeslána na PET-CT, kde byla popsána oboustranně symetricky mírně zvětšená ovária se zvýšenou aktivitou vpravo obr. 5). Protože obdobné nálezy jsou v případě funkčních vaječnicků ve fertilním období obvyklé, jsou odrazem dynamických změn v průběhu aktivního menstruačně-ovariálního cyklu (folikulární růst, žluté tělísko), bylo v závěru popisu vyšetření uvedeno, že se jedná o nedignostický závěr.



Obr. 5. PET-CT - pravé ovarium v centru kříže. (Převzato z Fanta M., *J Obstet Gynaecol.* 2018, 14:1-6)

Na základě vedených vyšetření byla pacientka znovu odeslána k druhému názoru na univerzitní pracoviště do onkogynekologického centra na specializovaný expetní ultrazvuk prováděným onkogynekology. Zde byl diagnostikován velmi nenápadný drobný tumor 18 x 14mm, v centru ovaria (prakticky jen okrsek s mírně odlišnou echogenitou oproti okolní tkáni), s bohatší perfúzí při dopplerovském zobrazení (obr. 6-8).



Obr. 6. Ultrazvuk pravého ovaria, transverzální řez. Ovarium normální velikosti, tvaru, pouze v centru okrsek zvýšeně echogenní tkáň odpovídající androgen-secernujícímu tumoru. (Převzato z Fanta M., *J Obstet Gynaecol.* 2018,14:1-6)





Obr. 7 a 8. Ultrazvuk pravého ovaria, transverzální a longitudinální řezy. Intraovariálně uložený tumor s výraznou perfúzí odpovídající “colour score” 4 dle IOTA klasifikace (the International Ovarian Tumor Analysis; Timmerman, 2000). (Převzato z Fanta M., *J Obstet Gynaecol.* 2018,14:1-6)

Pacientka podstoupila laparoskopicko-asistovanou vaginální hysterektomii s oboustrannou adnexektomií. Histopatologické vyšetření prokázalo tumor z Leydigových buněk uvnitř ovariálního stromatu bez infiltrace do serózy (obr. 9).



Obr. 9. Histopatologický řez pravým ováriem. (Převzato z Fanta M., *J Obstet Gynaecol.* 2018, 14:1-6)

Krátce po operaci došlo u pacientky ke kompletní regresi zvýšeného ochlupení a normalizaci hlasu, stejně tak k poklesu testosteronu do normálních hodnot.

*Případ 2* připomíná první kazuistiku s tím rozdílem, že se jednalo o postmenopauzální 64-letou pacientku. Podezření na ASN bylo stanoveno na základě rozvoje hirsutismu a po stanovení hladiny celkového testosteronu s hodnotou 18.1 nmol/l. Hladina DHEAS byla normální. Stejně jako v prvním případě bylo obtížné nalézt tumor, pacientka měla opakovaně negativní ultrazvukový nález, ovarium bylo solidní struktury (odpovídající postmenopauzálnímu věku). Ke stanovení diagnózy opět vedlo expertní onkogynekologické ultrazvukové vyšetření prakticky pouze z dopplerovské



charakteristiky, protože strukturálně byl tumor od okolního stromatu téměř neodlišitelný (obr. 10).



Obr. 10. B-mód ultrazvukového zobrazení pravého ovaria. Hraniční velikost ovária 32x30x15mm, s normální solidní strukturou bez přítomnosti folikulů (odpovídající postmenopauzálnímu věku). Hranice tumoru neodlišitelné od ovariálního stromatu. (Převzato z Fanta M., *J Obstet Gynaecol.* 2018, 14:1-6)



Obr. 11. Zobrazení barevným dopplerem prokazuje vysoce vaskularizovaný tumor uvnitř ovária. (Převzato z Fanta M., *J Obstet Gynaecol.* 2018,14:1-6)

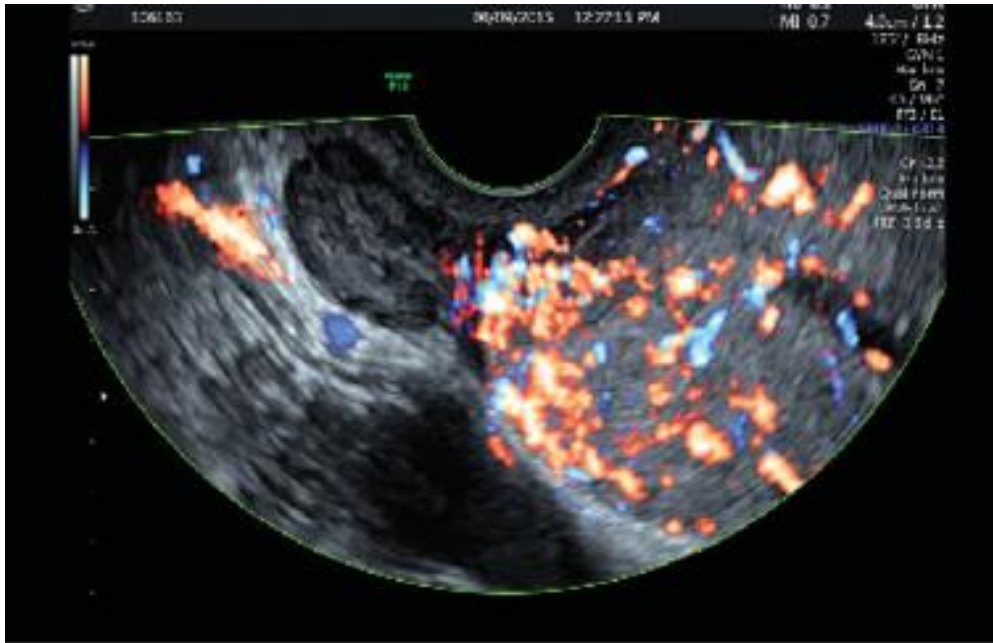
Po chirurgickém odstranění histopatologické vyšetření potvrdilo tumor z Leydigových buněk v průměru 25mm, který infiltroval prakticky celé ovariální stroma, bez prorůstání do serózní vrstvy. Po operaci došlo rychle k normalizaci hladin testosteronu a ústupu excesivního ochlupení.

*Případ 3.* 47-letá pacientka se čtyřletou anamnézou amenorey a zvýšeného ochlupení dominantně ve faciální oblasti, v ostatních krajinách podstupovala pravidelnou depilaci. Zároveň byla dlouhodobě léčena antiandrogenem spironolaktonem (200mg/denně). Vzhledem k hlavně jeho perifernímu účinku na androgenních receptorech měla vysoké hladiny celkového testosteronu – 43.5 nmol/l, při normálním DHEAS. Vaginální ultrazvuk opakovaně popsal obě ovária normální struktury, ale 5cm děložní myom – jak u terénního gynekologa, tak konziliární vyšetření v

nemocnici. Kvůli diskrepanci mezi klinickým a laboratorním nálezem a zobrazovacím vyšetřením byla pacientka odeslána k expertnímu onkogynekologickému ultrazvuku. Až toto vyšetření odhalilo, že se nejedná o myom, ale 6cm, bohatě perfundovaný hyperechogenní tumor vycházející z pravého ovária, resp. ligamenta ovarii propria (obr. 12, 13). V difrenční diagnostice až na druhém místě přicházel v úvahu vysoce vaskularizovaný subserózní myom, protože útvar postrádal akustické stíny typické právě pro děložní myom.



Obr. 12. Kulovitý útvar vycházející z pravého ovária zaměněn opakovaně za děložní myom. Sonomorfologicky myom velmi připomíná, pouze chybí akustické stínování, pro myom typické. (Převzato z Fanta M., *J Obstet Gynaecol.* 2018,14:1-6)



Obr. 13. Ultrazvukové dopplerovské vyšetření v transverzálním řezu vykazující Bohatou perfúzi- “colour score” 4 podle IOTA klasifikace (the International Ovarian Tumor Analysis; Timmerman, 2000). (Převzato z Fanta M., *J Obstet Gynaecol.* 2018, 14:1-6)

Po chirurgickém odstranění histopatologické vyšetření potvrdilo tumor z Leydigových buněk, z prognostické perspektivy ale dosahoval hraniční velikosti 7cm s rovněž hraniční mitotickou aktivitou (hraniční počet mitóz) a fokální přítomností atypií. Nebyly přítomny nekrotické oblasti tumoru a celkový proliferační index byl nízký, proto byl zhodnocen jako s největší pravděpodobností benigní. I v tomto případě následovala regrese androgenních příznaků a pokles testosteronu do normálních hodnot během 2 týdnů po operaci.

## Diskuze

Při diferenciální diagnostice hyperandrogenních stavů by z důvodu možné biologické závažnosti měly androgen-secernující tumory (ASN) vyloučeny vždy na počátku diagnostického procesu. Přestože peak incidence tumorů ze Sertoliho-Leydigových

buněk je uváděn v reprodukčním věku, naše série případů se týkala pacientek v perimenopauzálním a postmenopauzálním období, kdy nástup amenorey jako jednoho z projevů excesivní nadprodukce androgenů, je fyziologickým jevem. Zároveň v tomto období může být nález při zobrazovacích metodách zcela diskretní.

Zobrazovací vyšetřovací metodou volby je u ovariálních útvarů ultrazvukové vyšetření pánve. Pokud se nedaří drobný tumor detekovat, je možné provést katetrizaci ovariálních žil a stanovit ze vzorku hladinu testosteronu. Jeho vysoké hodnoty v ovariální vėně potvrzuje přítomnost ovariálního ASN.

V našem souboru případů byly ve dvou případech přítomné drobné, několikamilimetrové, intraovariálně uložené tumory s echotexturou připomínající okolní ovariální tkáň bez folikulů. Takovýto nález je velmi častý u žen s vyhasínajícími ovariálními funkcemi, tedy právě v peri a postmenopauzálním období, kdy lze snadno tumor na ultrazvuku minout. Tumor ve třetím případě byl naopak signifikantní velikosti, ale pro těsnou topografickou souvislost s dělohou, kulovitý tvar i echogenitu připomínající myom, byl právě s tímto častým děložním útvarem zaměněn.

Dosud existuje v literatuře velmi málo informací o patognomických znacích ovariálních ASN, a to většinou u premenopauzálních žen. Jedná se obvykle stejně jako v našem případě spíše o série jednotlivých případů, než o větší souboru pacientek s ASN. Demidov a kol. v souboru 5 pacientek s tumory z Leydigových buněk označuje jako hlavní patognomickou charakteristiku právě jejich malou velikost (1-3cm) a solidní strukturu [Demidov VN, 2008]. To je hlavním důvodem, proč selhává diagnostika tak sofistikovanými metodami, jako je CT či NMR. Náš třetí případ je ovšem v kontradikci s uvedenými charakteristikami. Zde chybná diagnostika, kromě ignorování absence akustických pruhů typických pro myomy, souvisí i s obecnějším problémem, nedostatečnou erudicí v nastavení a použití

dopplerovských módů. Přitom dopplerovské zobrazení je v onkogynekologické zobrazovací diagnostice klíčové. V prvních dvou případech se jednalo o jasně benigní tumory, ve třetím případě by prodlužování doby vedoucí ke stanovení správné diagnózy mohlo vést k rozvoji nádoru nepříznivého biologického chování, neboť již vykazoval některé znaky ovariálního borderline tumoru.

Zároveň naše série případů ukazuje důležitost kombinace klinického hodnocení s laboratorním vyšetřením, která vždy vedla po neúspěšné zobrazovací diagnostice k opakovanému indikování dalších zobrazovacích vyšetření, dokud nedošlo ke správné diagnóze. Naše případy ukázaly, že diskriminační hodnota celkového testosteronu 5.2 nmol/l je zcela postačující a při spolupřítomnosti hirsutismu (FG skóre nad 10), či dalších projevech excesivní androgenní nadprodukce (zhrubění hlasu) by měly být nastartovány expertní zobrazovací vyšetření.

Na základě uvedených skutečností a našich případů jsme se pokusili sumarizovat znaky, které mohou napomoci ke správné diagnóze ASN (tab. 6) [Fanta M, 2019].

Tab. 6. Shrnutí klinických a ultrazvukových znaků diagnózy ovariálního ASN.

-----  
*Klinické a laboratorní*

- Většinou premenopauzální ženy
- Nediagnostické fyzikální gynekologické vyšetření (většinou malý tumor)
- Příznaky hyperandrogenismu - závažný hirsutismus, ev. zn. virilizace, zhrubění hlasu
- Biochemické - výrazně zvýšená hladina celkového testosteronu

*Ultrazvukové*

- Unilaterální
- Solidní struktura
- Většinou drobný tumor, strukturou podobný okolnímu stromatu, mírně hyperechogenní, homogenní
- Bohatá perfúze, vysoce vaskularizovaný, colour score 3-4
- Nepřítomnost akustických stínů

## **Závěr**

Vlastní diagnóza ovariálních androgen-secernujících tumorů je založena na zobrazovacím vyšetření, převážně ultrazvuku vaginální sondou. Většinou je ale nález tak subtilní, že je velmi snadno přítomnost ASN přehlédnuta. Tato naše série tří případů ukazuje na důležitost anamnézy a klinického vyšetření, jež vedou ke stanovení hormonálních hladin a na základě celého obrazu poté k indikování tzv. pokročilého zobrazovacího vyšetření. V tomto případě se ukazuje jako nezastupitelná úloha expertních, onkogynekologicky zaměřených sonografistů, kteří jsou erudováni i v hodnocení vzácných ovariálních tumorů, resp. dokážou pomocí dopplerovského nastavení a hodnocení dovést ke správné diagnóze a naplánování chirurgického odstranění postižených vaječníků.

#### **4.5. Idiopatický hirsutismus (IH) a idiopatická hyperandrogenémie (IHA)**

Některé pacientky se zvýšeným ochlupením nemají prokázanou androgenní nadprodukcí. Tato jednotka je tak definována jako přítomnost hirsutismu při normálních hladinách androgenů a pravidelném menstruačním cyklu. V závislosti na etnicitě a geografické oblasti se výskyt idiopatického hirsutismu (IH) odhaduje na 5-17% ze všech pacientek se zvýšeným ochlupením [Unluhizarci K, 2012].

Patofyziologickým podkladem IH je pravděpodobně zvýšená aktivita 5 $\alpha$ -reduktázy v kožní tkáni a alterace funkce androgenního receptoru.

Idiopatická hyperandrogenémie (IHA) označuje stav se zvýšenými hladinami androgenů, pravidelným cyklem a normální ovariální morfologií.

Pro obě jednotky se v léčbě využívají obdobné modality jako u PCOS.

#### **4.6. Hyperandrogenní inzulíno-rezistentní acanthosis nigricans (HAIR-AN)**

Pro pacientky s tímto syndromem je charakteristický výskyt hirsutismu, oligomenorey a acanthosis nigricans v kombinaci s inzulínovou rezistencí. Rozlišuje se typ A, pro nějž je typický defekt inzulínového receptoru, a typ B, jež je spojen s výraznou inzulínovou rezistencí na podkladě autoimunitního syndromu (cirkulující protilátky proti androgennímu receptoru). V našich geografických oblastech se s tímto syndromem setkáváme výjimečně.



## 5. Závěr

Hyperandrogenní stavy jsou nejčastějšími endokrinologickými poruchami žen ve fertilním věku. Pro širokou heterogenitu klinických projevů a možných komplikací procházejí mnoha obory medicíny.

Cílem habilitační práce je podat ucelený přehled o těchto stavech, se zvláštním zaměřením na diagnózy, o nichž existuje v literatuře (narozdíl od nejčastějšího syndromu polycystických ovárií) jen málo dat, a kterými se u nás dosud nikdo nezabýval.

## 6. Literatura

1. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF, A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85,2434–2438.
2. Arnaout MA , Late-onset congenital adrenal hyperplasia in women with hirsutism, *Eur J Clin Invest* 1992, 22(10), 651-658.
3. Azziz R, Dewailly D, Owerbach D, Non-classic adrenal hyperplasia: current concepts, *J Clin Endocrinol Metab* 1994, 78, 810-815.
4. Azziz R., Hincapie L.A., Knochenhauer E.S., Dewailly D., Fox L., Boots L.R., Screening for 21-hydroxylase deficient non-classic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril* 1999, 72, 915-925.
5. Azziz R, Nestler JE, Dewailly D, *Androgen Excess Disorders in Women*, 1997, Lippincott-Raven, 177.
6. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, Taylor K, Boots LR, *Androgen Excess in Women: Experience with Over 1000 Consecutive Patients*, *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89 (2), 453-462.
7. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 ;91 :4237–4245

8. Carmina E., Lobo R.A., Ovarian suppression reduces clinical and endocrine expression of late-onset congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency, *Fertil Steril* 1994, 62, 4, 738-743.
9. Carmina E., Dewaill D., Escobar-Morreale H.F., Kelestimur F. et al., Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women, *Hum Reprod Update* 2017, 23, 5, 580–599.
10. Ciampelli M, Fulghesu AM, Cucinelli F, Pavone V, Ronsisvalle E, Guido M, Caruso A, Lanzone A, Impact of of insulin and bodmass index on metabolic and endocrine variables in polycystic ovary syndrome, *Metabolism* 1999, 48, 167-172.
11. Cibula D, Hill M, Fanta M, Sindelka G, Zivny J, Does obesity diminish the positive effect of oral contraceptive treatment on hyperandrogenism in women with polycystic ovarian syndrome?, *Hum Reprod* 2001, 16, 940-944.
12. Cibula D, Cífková R, Fanta M et al., Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome, *Hum Reprod* 2000, 15 (4), 785-789.
13. Cooney LG, Dokras A, Beyond fertility: polycystic ovary syndrome and long-term health, *Fertil Steril* 2018, 110, 794-809.

14. Demidov VN, Lipatenkova J, Vikhareva O, Van Holsbeke C, Timmerman D, Valentin L, Imaging of gynecological disease (2): clinical and ultrasound characteristics of Sertoli cell tumors, Sertoli–Leydig cell tumors and Leydig cell tumors, *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2008, 31:85–91.
15. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E et al., Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society, *Hum Reprod Update* 2014, 20,3, 2014, 334–352
16. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, Zapanti ED, Bartzis MI, A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile, *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84, 4006–4011.
17. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, et al., Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update* 2012, 18:146
18. Fanta M, Is polycystic ovary syndrome, a state of relative estrogen excess, a real risk factor for estrogen-dependant malignancies? *Gynecol Endocrinol* 2013, 29 (2), 145-147.

19. Fanta M, Cibula D, Vrbíková J, Prevalence of nonclassic adrenal hyperplasia (NCAH) in hyperandrogenic women, *Gynecol Endocrinol* 2008, 24 (3), pp. 154-157.
20. Fanta M, Hill, M, Běláček J, Vrbíková J, Cibula D, Comparison of corticoid substitution versus combined oral contraception administration in the treatment of non-classic adrenal hyperplasia: A prospective study, *Gynecol Endocrinol* 2009, 25 (6), pp. 398-402.
21. Fanta M, Fischerová D, Indrielle-Kelly T, Koliba P, Zdeňková A, Burgetová A, Vrbíková J. Diagnostic pitfalls in ovarian androgen-secreting (Leydig cell) tumours: case series. *J Obstet Gynaecol.* 2018 Nov 14:1-6.
22. Frank-Raue K, Junga G, Raue F, Vecsei P, Ziegler R. Therapy of hirsutism in females with adrenal enzyme defects of steroid hormone biosynthesis: comparison of dexamethasone with cyproterone acetate. *Klin Wochenschr* 1990; 68:597–601.
23. Friedman CI, Schmidt GE, Kim MH, Powell J. 1985. Serum testosterone concentrations in the evaluation of androgen-producing tumors. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1985, 153:44.
24. Gheorghisan-Galateanu A, Fica S, Terzea DC, Caragheorgheopol A, Horhoianu V, Sertoli–Leydig cell tumor – a rare androgen secreting ovarian tumor in postmenopausal women. Case report and review of literature, *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 2003, 7:461–471.

25. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R, Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study, *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83, 3078–3082.
26. Kovacs P, Polycystic Ovary Syndrome, *Medscape Ob/Gyn* 2019, [medscape.com/viewarticle/916211](https://www.medscape.com/viewarticle/916211).
27. Legro RS; Barnhart H et al., Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome, *N Engl J Med* 2007; 356(6):551-66.
28. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, et al., Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008, 93:1105.
29. Meldrum DR, Abraham GE, Peripheral and ovarian venous concentrations of various steroid hormones in virilizing ovarian tumors. *Obstetrics and Gynecology* 1979, 53:36.
30. Moran C and Azziz R, 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia: the great pretender, *Semin Reprod Med* 2003, 21(3), 295-300.
31. Moran C, Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Fruzzetti F, Ibanez L, Knochenhauer ES, Marcondes JA, Mendonca BB, Pignatelli D, Pugeat M, Rohmer V, Speiser PW,

Witchel SF, 21-Hydroxylase- deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: A multicenter study, *Am J Obstet Gynecol* 2000, 183, 1468-74.

32. Moran LJ, Misso LM, Wild RA, Norman LJ, Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis, *Hum Rep Update* 2010, 6 (4):347-63.

33. Morel Y, David M, Forest MG, Bétuel H, Hauptman G, Andre J, Bertrand J, Miller WL, Gene conversions and rearrangements cause discordance between inheritance of forms of 21-hydroxylase deficiency and HLA types, *J Clin Endocrinol Metab* 1989, 68, 592-598.

34. O'Driscoll JB, Mamtora H, Higginson J, Pollock A, Kane J, Anderson DC, A prospective study of the prevalence of clear-cut endocrine disorders and polycystic ovaries in 350 patients presenting with hirsutism or androgenic alopecia, *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994, 41, 231-236.

35. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril*. 2006;86:S148

36. Romaguera J, Moran C, Diaz-Montes TP, Hines GA, Cruz RI, Azziz R, Prevalence of 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia and insulin resistance among hirsute women from Puerto Rico, *Fertil Steril* 2000, 74(1), 59-62.

37. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group, .  
Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome, *Fertil Steril* 2004, 81: 19 – 25.
38. Speiser PW, Dupont B, Rubinstein P, Piazza A, Kastelan A, New MI (1985) High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet*, 37, 650-667.
39. Spritzer P, Billaud L, Thalabard JCh, Birman P, Mowszowicz I, Raux-Demay MC, Kuttenn F, Mauvais-Jarvis P, Cyproterone Acetate versus Hydrocortisone Treatment in Late-Onset Adrenal Hyperplasia, *J Clin Endocrinol Metab* 1990, 70, 642-666.
40. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, Collins WP, Verrelst H, Vergote I, Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2000, 16:500.
41. Turcu A.F., Auchus R.J., Novel Treatment Strategies in Congenital Adrenal Hyperplasia, *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2016, 23,225-232.
42. Unluhizarci K, Kaltsas G, Kelestimur F, Non polycystic ovary syndrome–related endocrine disorders associated with hirsutism, *Eur J Clin Invest* 2012; 42 (1): 86–94.



## 7. Publikace autora se vztahem k tématu habilitační práce

### 1) práce v impaktovaných časopisech s uvedením výše IF

1. **FANTA M**, FISCHEROVÁ D, INDRIELLE-KELLY T, KOLIBA P, ZDEŇKOVÁ A, BURGETOVÁ A, VRBÍKOVÁ J. Diagnostic pitfalls in ovarian androgen-secreting (Leydig cell) tumours: case series. *J Obstet Gynaecol*. 2018 Nov 14:1-6. doi: 10.1080/01443615.2018.1517148. [Epub ahead of print] ISSN: 0144-3615  
**IF=0,545**
2. VRBIKOVÁ, J., HILL, M., **FANTA, M.** The utility of fasting plasma glucose to identify impaired glucose metabolism in women with polycystic ovary syndrome. (2014) *Gynecological Endocrinology*, 30 (9), pp. 664-666. ISSN: 0951-3590  
**IF=1,333**
3. **FANTA, M.** Is polycystic ovary syndrome, a state of relative estrogen excess, a real risk factor for estrogen-dependant malignancies? (2013) *Gynecological Endocrinology*, 29 (2), pp. 145-147. . ISSN: 0951-3590  
**IF=1,333**
4. **FANTA, M.**, HILL, M., BĚLÁČEK, J., VRBÍKOVÁ, J., CIBULA, D. Comparison of corticoid substitution versus combined oral contraception administration in the treatment of non-classic adrenal hyperplasia: A prospective study (2009) *Gynecological Endocrinology*, 25 (6), pp. 398-402. . ISSN: 0951-3590  
**IF=1,360**
5. VRBIKOVA, J., **FANTA, M.**, CIBULA, D., VONDRA, K., BENDLOVA, B. Impaired glucose metabolism in women with polycystic ovary syndrome. (2009) *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 68 (3), pp. 186-190. . ISSN: 0951-3590  
**IF=1,360**
6. **FANTA, M.**, CIBULA, D., VRBÍKOVÁ, J. Prevalence of nonclassic adrenal hyperplasia (NCAH) in hyperandrogenic women. (2008) *Gynecological Endocrinology*, 24 (3), pp. 154-157. . ISSN: 0951-3590  
**IF=1,232**
7. CIBULA, D., **FANTA, M.**, VRBIKOVA, J., STANICKA, S., DVORAKOVA, K., HILL, M., SKRHA, J., ZIVNY, J., SKRENKOVA, J. The effect of combination therapy with metformin and combined oral contraceptives (COC) versus COC alone on insulin sensitivity, hyperandrogenaemia, SHBG and lipids in PCOS patients. (2005) *Human Reproduction*, 20 (1), pp. 180-184. ISSN: 0268-1161

**IF=3,669**

8. VRBÍKOVÁ, J., CIBULA, D., DVOŘÁKOVÁ, K., STANIČKÁ, S., ŠINDELKA, G., HILL, M., FANTA, M., VONDRA, K., ŠKRHA, J. Insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. (2004) *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89 (6), pp. 2942-2945. ISSN: 0021-972X  
**IF=5,778**
9. HAAKOVA, L., CIBULA, D., REZABEK, K., HILL, M., FANTA, M., ZIVNY, J.  
Pregnancy outcome in women with PCOS and in controls matched by age and weight  
(2003) *Human Reproduction*, 18 (7), pp. 1438-1441. ISSN: 0268-1161  
**IF=3,125**
10. CIBULA, D., ŠKRHA, J., HILL, M., FANTA, M., HAAKOVÁ, L., VRBÍKOVÁ, J., ŽIVNÝ, J. Prediction of insulin sensitivity in nonobese women with polycystic ovary syndrome. (2002) *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87 (12), pp. 5821-5825. ISSN: 0021-972X  
**IF=5,199**
11. CIBULA, D., FANTA, M., HILL, M., SINDELKA, G., ŠKRHA, J., ZIVNY, J. Insulin sensitivity in non-obese women with polycystic ovary syndrome during treatment with oral contraceptives containing low-androgenic progestin. (2002) *Human Reproduction*, 17 (1), pp. 76-82. ISSN: 0268-1161  
**IF=2,367**
12. CIBULA, D., HILL, M., FANTA, M., SINDELKA, G., ZIVNY, J. Does obesity diminish the positive effect of oral contraceptive treatment on hyperandrogenism in women with polycystic ovarian syndrome? (2001) *Human Reproduction*, 16 (5), pp. 940-944. ISSN: 0268-1161  
**IF=2,197**
13. CIBULA, D., HILL, M., VOHRADNIKOVA, O., KUZEL, D., FANTA, M., ZIVNY, J. The role of androgens in determining acne severity in adult women (2000) *British Journal of Dermatology*, 143 (2), pp. 399-404. ISSN: 0007-0963  
**IF=2,214**
14. CIBULA, D., CÍFKOVÁ, R., FANTA, M., POLEDNE, R., ZIVNY, J., SKIBOVÁ, J. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. (2000) *Human Reproduction*, 15 (4), pp. 785-789. ISSN: 0268-1161  
**IF=2,997**

## 2) vědecké monografie

1. VRBÍKOVÁ, Jana; FANTA, Michael; KORYNTOVÁ, Dana. *Syndrom polycystických ovarií* Praha : Maxdorf, 2014. 92 s. ISBN: 978-80-7345-372-5

## 3) kapitoly v monografiích

1. FANTA, Michael. Farmakoterapie syndromu polycystických ovarií. In: FAIT, T., ZIKÁN, M., MAŠATA, J. *Moderní farmakoterapie v gynekologii a porodnictví*. 2. rozšířené vydání. Praha : Maxdorf, 2017, s. 71-78. ISBN: 978-80-7345-482-1.
2. FANTA, Michael. Farmakoterapie syndromu polycystických ovarií. In: FAIT, T., ZIKÁN, M., MAŠATA, J. *Moderní farmakoterapie v gynekologii a porodnictví*. 1. vydání. Praha : Maxdorf, 2014, s. 73-79. ISBN: 978-80-7345-403-6.
3. FANTA, Michael. Syndrom polycystických ovarií (hyperandrogenní syndrom) – stav spojený s androgenním a relativním estrogenním nadbytkem. In: KUČERA, E., FAIT, T. a kol. *Hyperestrogenní stavy v gynekologii*. Praha: Maxdorf, 2011, s. 104-110. ISBN: 978-80-7345-235-3
4. FANTA, Michael; CIBULA, David; Možnosti hormonálního ovlivnění acne vulgaris. In: Benáková, N. *Dermatovenerologie, dětská dermatologie a korektivní dermatologie*. 2006/07. 1. vyd. Praha: Triton, 2006, s. 221-230. Edice „Trendy v medicíně“. ISBN: 80-7254-855-7

## 3) původní práce a práce v recenzovaných sbornících

1. FANTA, M. Hirsutismus. (2017) *Česká gynekologie*, 82 (3), s. 237-242. ISSN: 1210-7832
2. VRBÍKOVÁ, J., FANTA, M., PELIKÁNOVÁ, T., ŠKRHA, J. Doporučený postup k posouzení kardiovaskulárního rizika a prevenci kardiovaskulárních onemocnění a diabetu mellitu 2. Typu u žen se syndromem polycystických ovarií. (2012) *Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa*, 15 (1), s. 49-50. ISSN: 1211-9326

3. VRBÍKOVÁ, J., FANTA, M., PELIKÁNOVÁ, T., ŠKRHA, J., MAREK, J. Doporučený postup k posouzení kardiovaskulárního rizika a prevenci kardiovaskulárních onemocnění a diabetes mellitus 2. typu u žen se syndromem polycystických ovarií. (2012) *Vnitřní lékařství*, 58 (1), s. 56-57. ISSN: 0042-773X
4. FANTA, M., CIBULA, D., VRBÍKOVÁ, J., BENDLOVÁ, B., ŠNAJDEROVÁ, M. Pozdní (neklasická) forma kortikální adrenální hyperplazie. (2007) *Česká gynekologie*, 72 (2), s. 144-148. ISSN: 1210-7832
5. ŠINDELKA, G., CIBULA, D., FANTA, M., KASALOVÁ, Z., JUSTUVÁ, V., LACINOVÁ, Z., ŠKRHA, J. Může hormonální antikoncepce ovlivnit plazmatickou koncentraci IGF-1 a IGFBP-1 u štíhlých žen se syndromem polycystických ovarií? (2001) *Časopis lékařů českých*, 140 (15), s. 469-472. ISSN: 0008-7335
6. CIBULA, D., HILL, M., FANTA, M., SKŘENKOVÁ, J., VOHRADNÍKOVÁ, O., KUDYNOVÁ, J., ŽIVNÝ, J. Možnosti predikce zvýšené hladiny androgenů u žen s acné vulgaris pomocí ultrazvukových a klinických parametrů. (1999) *Česká gynekologie*, 64 (4), s. 242-246. ISSN: 1210-7832

