

Živa Dolenšek¹, Tomaž Kocjan²

Hiperandrogenizem po menopavzi

Hyperandrogenism After Menopause

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: hiperandrogenizem, menopavza, prolaktinom, testosteron, tumor jajčnika

Hiperandrogenizem po menopavzi nastane zaradi absolutnega ali relativnega presežka androgenih hormonov. Klinično se kaže s hirsutizmom, aknami in androgeno alopecijo, v hujših primerih tudi z virilizacijo. Razlikovati moramo med redkimi tumorskimi in pogostimi netumorskimi (funkcionalnimi) vzroki. Diagnostika temelji na natančni anamnezi in kliničnem pregledu, sledi določitev dehidroepiandrosteron sulfata in testosterona, po potrebi še druge hormonske preiskave in usmerjena slikovna diagnostika. Predstavljamo primer 51-letne pomenopavzne ženske s hudim, hitro nastalim hiperandrogenizmom in zelo zvišanim celokupnim testosteronom, pri kateri so zaradi najdbe zvišanega inzulinu podobnega rastnega dejavnika 1 in tumorja hipofize na MR diagnosticirali akromegalijo, čeprav bolnica ni imela značilnih kliničnih znakov, pa tudi zavrtje rastnega hormona po obremenitvi z glukozo je bilo ustrezno. Nevrokirurg je pred operacijo zaprosil za drugo mnenje. Ugotovili smo tumor Leydigovih celic desnega jajčnika. Po obojestranski odstranitvi jajčnikov in jajcevodov se je raven testosterona normalizirala, klinični znaki hiperandrogenizma pa nazadovali. Ker se je tudi raven inzulinu podobnega dejavnika 1 normalizirala, smo sklepali, da je bil zvišan zaradi spodbujevalnega učinka testosterona na somatotropno os. Dokazali smo, da je tumor hipofize makroprolaktinom. Raven prolaktina se je po uvedbi dopaminskega agonista normalizirala, pričakujemo zmanjšanje tumorja, predviden je kontrolni MR. Če pri ženski po menopavzi klinično ugotovimo hiperandrogenizem, moramo opredeliti izraženost, čas in hitrost nastanka hiperandrogenizma ter določiti vrednosti androgenih hormonov v serumu. Skupek različnih vzrokov hiperandrogenizma lahko predstavlja diagnostični izziv, kot je bil v predstavljenem kliničnem primeru. Optimalna obravnava bolnika s tumorjem hipofize vedno vključuje opredelitev funkcijske rezerve žleze, vsaj ob kliničnem sumu na čezmerno izločanje hipofiznih hormonov pa še ustrezne dodatne teste.

ABSTRACT

KEY WORDS: hyperandrogenism, menopause, prolactinoma, testosterone, ovarian tumor

Postmenopausal hyperandrogenism results from absolute or relative androgen excess. It presents with hirsutism, acne, and androgenetic alopecia, in most severe cases with virilisation. We must differentiate between rare tumorous, and common, nontumorous

¹ Živa Dolenšek, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; zdolens1@gmail.com

² Prof. dr. Tomaž Kocjan, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

(functional) causes. Diagnosis is based on a detailed history and clinical examination, followed by the measurement of dehydroepiandrosterone-sulphate and testosterone with additional hormone testing and imaging when necessary. We present a 51-year-old postmenopausal patient with severe, rapidly progressing hyperandrogenism and substantially elevated total testosterone. She was diagnosed with acromegaly due to an elevated insulin growth factor-1 and pituitary tumor on MRI, despite lacking acromegalic features and appropriate growth hormone suppression after glucose load. A second opinion was requested by the neurosurgeon. We found a Leydig tumor of the right ovary. After a bilateral salpingo-oophorectomy, testosterone levels normalized and hyperandrogenism subsided. Since the insulin growth factor-1 also normalized, we concluded that its high levels were caused by the stimulatory effect of testosterone on the somatotrophic axis. The pituitary tumor was recognized as macroprolactinoma. Prolactin normalized with a dopaminergic agonist. A follow-up MRI is scheduled to confirm the tumor shrinkage. If hyperandrogenism is clinically suspected in a postmenopausal female, we need to determine the severity, timing of the onset, and progression of hyperandrogenism as well as measure the serum androgen values. When there is a combination of etiologies for hyperandrogenism, the diagnosis can be challenging – as it was in the presented case. Optimal management of patients with a pituitary tumor always includes the determination of the functional reserve of the gland, and further testing in case of clinical suspicion of pituitary hormone hypersecretion.

UVOD

Menopavza je zadnja spontana menstruacija, ki označuje začetek pomenopavze. Določimo jo za nazaj, saj velja pravilo, da je zadnja menstruacija tista, ki ji dvanajst mesecev ne sledi več nobena (1, 2). V tem obdobju se vrednosti estrogenov naglo znižajo, posledično pa zvišajo vrednosti gonadotropinov, to je folikle stimulirajočega hormona (FSH) in luteinizirajočega hormona (LH) (2, 3). Visoke vrednosti LH še dolgo vzdržujejo izločanje androgenov, predvsem testosterona, iz jajčnikov (2, 4). Ravnesje med estrogeni in androgeni se dodatno poruši, ker se pri pomenopavznih ženskah vrednosti beljakovine za vezavo spolnih hormonov (angl. *sex hormone binding globulin*, SHBG) postopno znižujejo, kar pomeni, da je na voljo vedno več prostega, biološko aktivnega testosterona (2, 5). Vse to je razlog, da veliko pomenopavznih žensk poroča o pojavu neželene porasčenosti, predvsem na bradi, in o neželeni izgubi las. Dodatno lahko zviša nivo androgenov

odpornost na inzulin s posledično zvišano ravni inzulina v krvi, ki jo najdemo predvsem pri debelih ženskah, ko inzulin učinkuje kot dodaten gonadotropin (6).

Klinično je pomembno, da ločimo med fiziološkimi spremembami po menopavzi in bolezenskim hiperandrogenizmom v tem obdobju (7).

HIPERANDROGENIZEM PO MENOPAVZI Klinična slika

Hiperandrogenizem pomeni presežek androgenov pri ženskah, ki se kaže predvsem s hirsutizmom, aknami in androgeno alopecijo, v hujših primerih pa tudi z virilizacijo (8, 9). Prizadene 5–10 % žensk (10, 11).

Hirsutizem je opredeljen kot rast terminalnih dlak po moškem tipu pri ženskah. Terminalne dlake so za razliko od velusnih dlak debele, grobe, dolge in pigmentirane dlake, ki rastejo na lasišču, tvorijo obrvi in trepalnice, po puberteti pa se pojavijo tudi

drugje na telesu, glede na spol. Diagnozo postavimo s točkovanjem po Ferrimanu in Gallweiju, tako da ocenimo prisotnost terminalnih dlak nad zgornjo ustnico, na bradi, prsih, trebuhu, nadlaktah, stegnih in hrbtu (slika 1) (12, 13). Uporabimo številčno lestvico od 0 (terminalnih dlak ni) do 4 (poraščenost, podobna kot pri odraslem moškem). Diagnostični prag (nad 95. percentilom za določeno populacijo) se razlikuje glede na raso in etnično pripadnost in je (13):

- 2 točki za Azijke,
- 6 točk za ženske iz Južne Amerike,
- 8 točk za večino belk in črнке,
- 9 točk za ženske iz Sredozemlja in Bližnjega vzhoda.

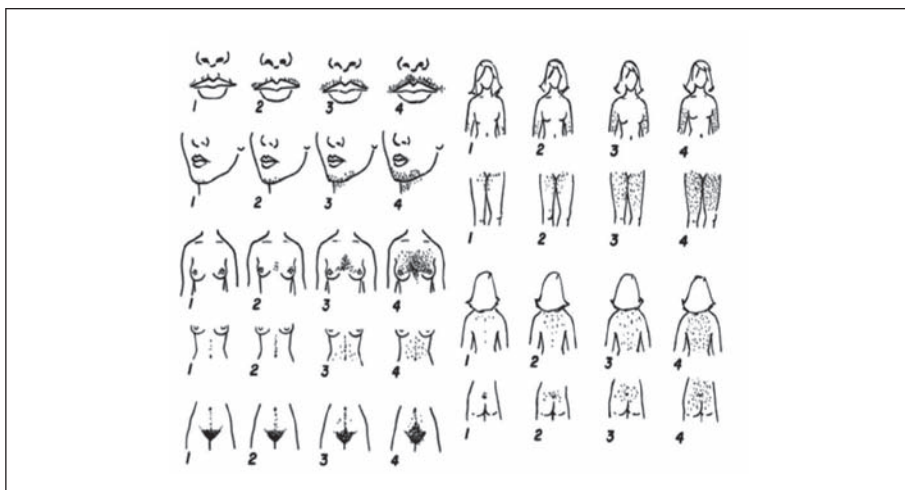
Pri belkah vrednosti do 15 vrednotimo kot blažji hirsutizem, seštevek nad 25 pa pomeni hujšo obliko hirsutizma (13). Za razliko od hirsutizma je hipertrichoza na splošno zvečana poraščenost, ki ni posledica hiperandrogenizma, ampak je lahko dedna ali posledica delovanja določenih zdravil (9).

Akne delimo glede na vrsto sprememb na komedone, papulopustularne in nodulocistične, glede na obsežnost pa na blage,

zmerne in hude. Androgeni povzročijo povečanje žlez lojnic in posledično zvečano nastajanje loja. K nastanku aken pripomoreta še vnetje in kolonizacija s *Propionibacterium acnes*. Večina žensk z aknami nima hiperandrogenizma, nanj pa moramo posumiti, kadar so akne hude in so pridružene neredne menstruacije, hirsutizem ali androgena alopecija (8).

Androgena alopecija je izraz, ki je uveljavljen v klinični praksi, čeprav je pravilneje govoriti o ženski plešavosti ali ženskem vzorcu izgube las (angl. *female pattern hair loss*, FPHL). Ko klinično ugotovimo to stanje, moramo vedno oceniti, ali gre za presežek androgenov. Če je raven androgenov normalna, izolirane FPHL ne upoštevamo kot znak hiperandrogenizma (14). Zaradi višjih vrednosti androgenov se anagena faza rasti las skrajša in lasni folikli zmanjšajo. Posledično velusni lasje nadomestijo terminalne (8, 14). Opisana sta dva značilna fenotipa FPHL, in sicer (slika 2) (14):

- Ludwigov vzorec: na splošno zmanjšana gostota las na frontalnem in temporalnem področju z ohranjeno frontalno lasno linijo, brez plešavosti na temenu (slika 2b) in



Slika 1. Prilagojeno točkovanje po Ferrimanu in Gallweiju za diagnozo hirsutizma. Ocenimo devet telesnih področij pri ženski s točkami od 0 (terminalnih dlak ni) do 4 (poraščenost, podobna kot pri odraslem moškem) (12).

- vzorec božične smreke: izguba las v medijani liniji, ki narašča proti frontalnemu področju (slika 2c).

Kadar ima ženska hujši primer hiperandrogenizma, lahko razvije Hamiltonov oz. moški vzorec izgube las (angl. *male pattern hair loss*, MPHL) – pomik frontalne lasne linije in alopecija na temenu (slika 2a) (14).

Diagnozo virilizacije lahko postavimo, če pri ženski poleg hirsutizma, aken in androgene alopecije klinično ugotovimo še povečan klitoris ($> 1,5 \times 2,5$ cm), nižji glas, zvečano mišično maso, zmanjšanje dojk in amenorejo. Zadnja dva kriterija zaradi fizioloških sprememb po menopavzi pri pomenopavzni ženski nista potrebna. Virilizacija je običajno, ne pa vedno, posledica zelo visokih

vrednosti androgenov. Če nastopi hitro, npr. v roku nekaj tednov ali mesecev, moramo posumiti na tumor jajčnika ali nadledvične žleze (6, 8, 15).

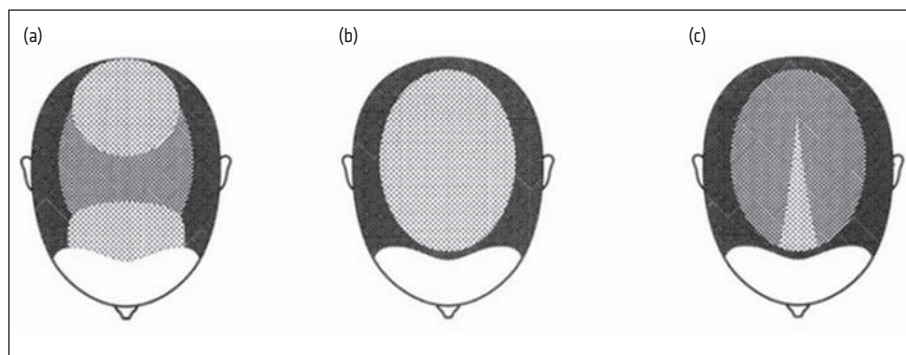
Vzroki

Ločimo tumorske in netumorske (funkcionalne) vzroke (tabela 1) (6, 15).

Diagnostični algoritem

Diagnostika mora biti stopenjska in obsega usmerjeno anamnezo, klinični pregled ter laboratorijske in slikovne preiskave (slika 3) (6, 15).

Najpomembnejši so podatki o času in hitrosti pojava simptomov androgenizacije. Prisotnost simptomov hiperandrogenizma v rodnem obdobju s poslabšanjem klinične



Slika 2. Različni fenotipi ženske plešavosti (angl. *female pattern hair loss*, FPHL): Hamiltonov oz. moški vzorec plešavosti (angl. *male pattern hair loss*, MPHL) (a), Ludwigov vzorec (b), vzorec božične smreke (c) (14).

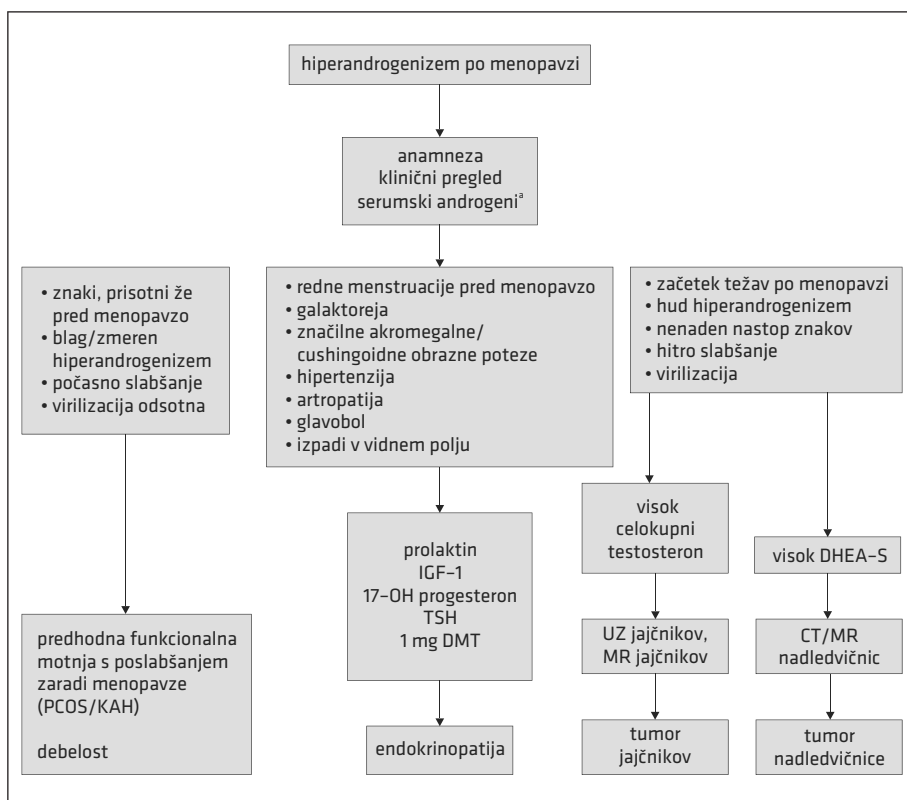
Tabela 1. Vzroki za hiperandrogenizem po menopavzi (6, 15). PCOS – sindrom policističnih jajčnikov (angl. *polycystic ovary syndrome*), DHEA – dehidroepiandrosteron.

Netumorski (funkcionalni) vzroki	Tumorski vzroki
• PCOS, • (neklasična) kongenitalna adrenalna hiperplazija, • hiperteškoza jajčnikov, • debelost, • stanja odpornosti na inzulin, • Cushingov sindrom, • akromegalija, • hiperprolaktinemija in • zdravila: testosteron ali DHEA, valprojska kislina, okskarbazepin, danazol in glukokortikoidi.	• Maligni ali benigni tumorji nadledvične žleze (androgenizirajoči karcinom ali adenom), • maligni ali benigni tumorji jajčnika (tumor Leydigovih in Sertolijevih celic (androblastom)), • tumor hilusnih celic, • granulozni tekacelični tumor, • metastatski neuroendokrini tumorji ali tumorji prebavil in • cistadenomi.

slike po menopavzi kaže na netumorski vzrok bolezni. Nasprotno je hiter pojav simptomov hiperandrogenizma ali celo virilizacije v nekaj tednih ali mesecih zelo sumljiv za tumorski vzrok (6, 15, 16). Tudi hipertekozo jajčnikov (hiperplazija strome jajčnika s celično luteinizacijo) v glavnem diagnosticiramo pri pomenopavznih ženskah. Čeprav lahko povzroči virilizacijo z zelo visokimi vrednostmi celokupnega testosterona ($> 5 \text{ nmol/l}$), hiperandrogenizem običajno napreduje počasi, vrednosti drugih androgenov so normalne, gonadotropina pa visoka. Bolnice razvijejo značilne znake odpornosti na inzulin in druge

zaplete, podobno kot pri sindromu policističnih jajčnikov (angl. *polycystic ovary syndrome*, PCOS) (6, 17). Pridobimo tudi podatke o spremembah telesne teže, o starosti ob menarhi in menopavzi, rednosti ciklov pred menopavzo in jemanju zdravil (6, 15).

Z usmerjenim kliničnim pregledom potrdimo znake hiperandrogenizma. S točkovanjem ocenimo, ali gre za hirsutizem. Pozorni smo na prisotnost androgene alopecije, aken, odtekanje mleka iz dojk (galaktoreja), obraznih potez, značilnih za akromegalijo ali Cushingov sindrom, zvišanega krvnega tlaka, artropatije in/ali glavobola.



Slika 3. Diagnostični algoritem za obravnavo hiperandrogenizma pri pomenopavzni ženski. Pregled serumskih androgenov (^a) zajema določitev celokupnega testosterona in dehidroepiandrosteron sulfata (DHEA-S) (6, 15). PCOS – sindrom policističnih jajčnikov (angl. *polycystic ovary syndrome*), KAH – kongenitalna adrenalna hiperplazija, IGF-1 – inzulinu podoben rastni dejavnik 1 (angl. *insulin-like growth factor-1*), 17-OH progesteron – 17-hidroksiprogesteron, TSH – tirotropin (angl. *thyroid stimulating hormone*), DMT – deksametazonski test, DHEA-S – dehidroepiandrosteron sulfat.

Orientacijsko ocenimo tudi vidno polje, ki bi lahko bilo okrnjeno zaradi tumorja hipofize (6, 15, 18–20).

Sledi določitev serumske vrednosti celokupnega testosterona in dehidroepiandrosteron sulfata (DHEA-S) (6, 9, 15, 16). Znatno zvišane vrednosti celokupnega testosterona (> 5 nmol/l) in/ali DHEA-S (> 20 μ mol/l) so sumljive za tumorski hiperandrogenizem, čeprav ne pomenijo vedno prisotnosti tumorja (6, 8, 15, 16). Ker ima del bolnic s tumorji nižje vrednosti androgenov od navedenih, sta vedno ključna potek simptomov in znakov ter klinična ocena (10, 11, 21–23). Diferencialno diagnostično so v pomoč morda tudi vrednosti gonadotropinov (23). Če so bile menstruacije predhodno redne, hirsutizem pa je blag, posumimo na endokrinopatijo in opravimo še dodatne teste, ki jih ustrezno prilagodimo morebitnim značilnim simptomom in znakom. Določimo še

- prolaktin,
- inzulinu podoben rastni dejavnik 1 (angl. *insulin-like growth factor-1*, IGF-1) in v primeru povišanega IGF-1 preverimo ustreznost zavrtja sproščanja ravnega hormona (angl. *somatotropic hormone*, STH) po oralnem glukoznem tolerančnem testu (OGTT),
- 17-hidroksiprogesteron (17-OH progesteron) in
- tiotropin (angl. *thyroid stimulating hormone*, TSH).

Napravimo lahko tudi deksametazonski test (DMT) (s peroralnim vnosom 1 mg deksametazona) z določitvijo kortizola (6).

Visoke vrednosti celokupnega testosterona in normalne vrednosti DHEA-S nakazujejo, da je izvor androgenov v jajčnikih. Androgenizirajoči tumorji jajčnika so lahko zelo majhni in jih ne prikažemo z UZ skozi nožnico (25). Bolj občutljiva je MR jajčnikov, vendar tudi tam tumor ni vedno viden (23, 26). MR jajčnikov ima tudi dobro občutljivost in specifičnost pri odkrivanju hipertekoze jajčnikov, kjer so vidni obojestransko

povečani jajčniki s homogenim hipointenzivnim signalom na T2- in T1-poudarjenih sekvencah (17, 27). Visok DHEA-S kaže na tumor nadledvične žleze, ki ga lahko potrdimo s CT ali MR (6, 15, 20). Če smo z anamnezo, pregledom in hormonskimi testi ugotovili akromegalijo ali hiperprolaktinemijo, napravimo slikanje glave z MR po postopku za hipofizo (6, 15). Ustrezno razširimo tudi diagnostiko Cushingovega sindroma, za potrditev neklasične kongenitalne adrenalne hiperplazije pa je treba opraviti hitri test s kortikotropinom (angl. *adrenocorticotrophic hormone*, ACTH) (28).

Zdravljenje

Hiperandrogenizem zdravimo vzročno in simptomatsko. Tumorske vzroke zdravimo večinoma kirurško z odstranitvijo nadledvičnih žlez oz. jajčnikov, ki jih odstranimo tudi pri hipertekozi (6, 17, 27). Na nekatere netumorske vzroke lahko vplivamo s spremembo življenjskega sloga in znižanjem telesne teže, pri čemer si lahko pogosto pomagamo tudi z dodatkom zdravil, npr. metformina. Uporabimo lahko tudi antiandrogene, kot sta spironolakton in ciproteron acetat (6, 9, 15). Sistemske zdravljenje lahko dopolnimo z lokalnim, npr. laserskim odstranjevanjem dlak (9, 13). Androgeno alopecijo izboljšamo z lokalnim nanosom raztopine minoksidila, po potrebi dodamo zaviralec 5 α -reduktaze ali antiandrogen (14). Hipofizne adenome zdravimo praviloma kirurško, le prolaktinome z dopaminskimi agonisti (29, 30).

PRIKAZ PRIMERA

51-letna ženska je po nastopu menopavze pred petimi leti opažala stopnjevanje poraščenosti in močnejše izpadanje las. Ker se je stanje konec leta 2019 znatno poslabšalo, je v marcu 2020 opravila pregled pri dermatologu, ki je ugotovil androgeno alopecijo s poudarjenimi recesusi na sencih in žariščem alopecije na temenu. Opisal je tudi hipertrihozo nad zgornjo ustnico, po

ramenih, licih, vratu, hrbtu in proti popku. Predlagal je lokalno zdravljenje z nanašanjem raztopine minoksidila na lasišče, vendar ga bolnica zaradi pordele kože ni dolgo uporabljala, pač pa je nosila lasuljo.

Za nadaljnjo diagnostiko je bila napotena k endokrinologu, kjer je bila pregledana v maju 2021. Tam je povedala, da je imela redne menstruacije od 12. leta, vrsto let pa je kot kontraceptiv uporabljala Stediril®. Zanosila in rodila je štirikrat, brez težav. Od pridruženih bolezni je navedla mejno bazalno glikemijo, zvišano raven maščob v krvi in Hashimotov tiroiditis v evtiroidni fazi. Večkrat je bila operirana zaradi zožitve hrbtenjačnega kanala in hernije diska, zaradi žolčnih kamnov so ji odstranili žolčnik. Alergična naj bi bila na jedno kontrastno sredstvo. Zdravil redno ni prejela. Klinično je endokrinolog poleg mejne debelosti (indeks telesne mase (ITM) 30,4 kg/m²), hirsutizma in androgene alopecije opisal še rdečico obraza in zadebeljene obrazne gube. Preizkus na galaktorejo je bil negativen. Hormonske preiskave so pokazale:

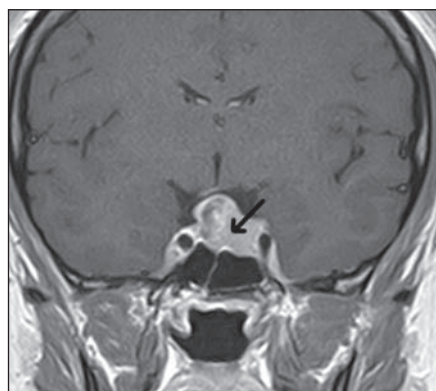
- močno zvišan celokupni testosteron (38,4 nmol/l; referenčna vrednost < 1,49 nmol/l) ob povsem zavrtih gonadotropinih,
- normalen androstendion (5,25 nmol/l; referenčna vrednost 1,05–7,22 nmol/l) in DHEA-S (1,1 μmol/l; referenčna vrednost 0,95–11,67 μmol/l),
- popolno zavrtje kortizola ob 1 mg DMT,
- znižan prosti tiroksin (pT4) (8,8 pmol/l; referenčna vrednost 11,3–18,8 pmol/l) ob neustrezno normalnem TSH (0,9 mU/l; referenčna vrednost 0,59–4,23 mU/l) in prostem trijodtironinu (pT3) (3,9 pmol/l; referenčna vrednost 3,5–6,5 pmol/l)
- ter zvišan IGF-1 (224 μg/l; referenčna vrednost glede na starost in spol 53,0–189,6 μg/l).

Prolaktin ni bil določen.

Na podlagi opravljenih preiskav so svetovali ginekološki pregled in CT trebuha po postopku za nadledvični žlezi zaradi izklju-

čitve androgenizirajočega tumorja, poleg tega pa tudi OGTT z določitvijo STH in MR glave po postopku za hipofizo zaradi suma na akromegalijo.

Ginekološki pregled in UZ skozi nožnico sta bila brez posebnosti. CT abdominalna je pokazal, da sta nadledvični žlezi normalni, viden pa je bil nekoliko povečan desni jajčnik glede na levega, tako da so zaradi natančnejše opredelitve spremembe svetovali še MR. Po OGTT je prišlo do ustreznega zavrtja STH (bazalno 0,45 μg/l, po 30 min 0,25 μg/l, po 60 min 0,22 μg/l in po 120 min 0,21 μg/l; referenčna vrednost < 0,4 μg/l). MR glave je pokazala 20 × 23 mm velik, delno cističen tumor hipofize, najverjetneje makroadenom, ki je nekoliko odrival križanje optičnega živca (lat. *chiasma opticum*) in se širil tudi levo ob turško sedlo (lat. *sella turcica*) ter delno obraščal notranjo karotidno arterijo (slika 4). Pregled vidnega polja sicer ni pokazal izpadov. Na podlagi vseh opravljenih preiskav je v začetku septembra 2021 endokrinolog zaključil, da gre najverjetneje za STH-makroadenom hipofize z akromegalijo, predlagal operativno zdravljenje in gospo napotil k nevrokirurgu. Nevrokirurg je bolnico in njeno dokumentacijo pregledal v začetku oktobra 2021. Pred morebitno operacijo je zaprosil še za naše drugo mnenje.



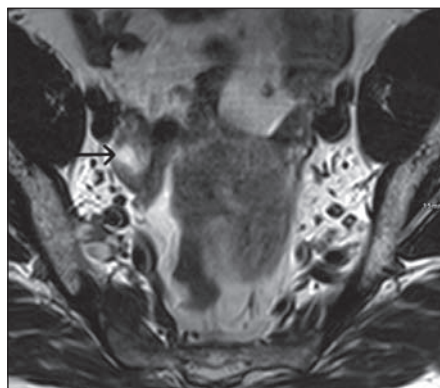
Slika 4. MR glave prikazuje cističen tumor hipofize (puščica).

Bolnico smo sprejeli konec oktobra 2021. Ob sprejemu je povedala, da ima poleg androgene alopecije in hirsutizma tudi nižji glas. Navajala je še težave s prekomernim potenjem, bolečine v malih sklepih rok z občasno okorelostjo, bolečine v mišicah in mravljinice po rokah. Klinični pregled je potrdil izrazito androgenizacijo, sprememb, značilnih za akromegalijo pa nismo zaznali.

Hormonske preiskave pri nas so potrdile:

- močno zvišan celokupni testosteron (38,1 nmol/l) ob zavrtih gonadotropinih,
- zvišan IGF-1 (226 µg/l) z ustreznim zavrtjem STH ob OGTT (bazalno 0,46 µg/l, po 30 min 0,27 µg/l, po 60 min 0,32 µg/l in po 120 min 0,31 µg/l) in
- sekundarno hipotirozo (TSH 0,85 mIU/l, pT4 9,5 pmol/l, pT3 4,5 pmol/l).

Dodatno smo ugotovili znatno zvišan prolaktin (1308,1 µg/l; referenčna vrednost 1,9–25 µg/l), medtem ko je hipofizno-nadledvična os delovala normalno. Z OGTT smo potrdili sladkorno bolezen. Uvedli smo diabetično dieto z manj maščob in nadomestno zdravljenje z L-tiroksinom. Na MR trebuha in male medenice je bil viden povečan desni jajčnik (31 × 19 mm) z omejeno tumorsko spremembo kliničnega stadija 1A (slika 5). Na ginekološko-radiološkem



Slika 5. MR trebuha prikazuje tumorsko spremembo na desnem jajčniku (puščica).

konziliju so indicirali obojestransko odstranitev jajčnikov in jajcevodov, kar so opravili konec oktobra 2021. Patohistološko je šlo za tumor Leydigovih celic v desnem jajčniku, levi jajčnik in oba jajcevoda sta bila brez posebnosti.

Ponovno hormonsko testiranje mesec dni pozneje je potrdilo pričakovano znižanje testosterona, ki je bil znotraj referenčnih vrednosti (0,3 nmol/l), medtem ko sta gonadotropina takrat še ostala zavrta. Vrednosti IGF-1 so se normalizirale (184 µg/l), zavrtje STH ob OGTT je bilo ponovno ustrezno, tako da smo akromegalijo izključili. Šlo je torej za makroprolaktinom, zato smo pričeli zdravljenje z dopaminskim agonistom kabergolinom in že po nekaj dneh zabeležili začetno znižanje prolaktina (679,5 µg/l). Bolnica je prejemala tudi L-tiroksin, upoštevala je diabetično dieto z omejitvijo maščob, svetovali smo ji še uvedbo statina. V marcu 2022 je imela bolnica normalno raven testosterona (0,4 nmol/l), ustrezno zdravljeno sekundarno hipotirozo in že normalno vrednost prolaktina (7,2 µg/l).

Pričakujemo zmanjšanje tumorja. Na ponovni MR glave je naročena čez pol leta.

RAZPRAVA

Predstavili smo primer 51-letne bolnice s hudim hiperandrogenizmom zaradi tumorja Leydigovih celic. Dodatno smo ugotovili še makroprolaktinom.

Pri ženskah pred menopavzo so androgenizirajoči tumorji zelo redek vzrok hiperandrogenizma, povsem enako pa ne velja za pomenopavzne ženske. To dokazuje retrospektivna raziskava, v katero so vključili 1.205 zaporednih žensk vseh starosti s hiperandrogenizmom in znano vrednostjo vsaj enega androgena. Med 75 pomenopavznimi bolnicami, pri katerih je bil vsaj en laboratorijski parameter zvišan, je imelo androgenizirajoči tumor nadledvične žleze ali jajčnika 21,4 % pomenopavznih žensk (karcinom skorje nadledvične žleze 14,7 %, adenom skorje nadledvične žleze 4 %, tumor

jajčnika 2,7 %), kar je bistveno več, kot pri premenopavznih ženskah v isti raziskavi, kjer so tumorski vzrok našli le pri 2 % (karcinom skorje nadledvične žleze 1,3 %, adenom nadledvične žleze 0,7 %). Tudi po menopavzi so sicer prevladovali netumorski vzroki: PCOS 29 %, hipertekozna jajčnikov 9 %, Cushingov sindrom 4 %, neznani in drugi vzroki 36 % (21).

Kljub temu da so tumorski vzroki hiperandrogenizma redkejši kot netumorski, moramo nanje pomisliti še zlasti pri pomenopavznih ženskah, posebej pa pri bolnicah z na novo in hitro nastalimi znaki hiperandrogenizma ali celo virilizacije, ki so imele redne menstruacije pred menopavzo. Za tumor so sumljive tudi visoke vrednosti testosterona in DHEA-S (6, 15). V raziskavi, ki je vključila 22 pomenopavznih žensk s hiperandrogenizmom, so imele vrednosti celokupnega testosterona nad 4,85 nmol/l 70-% specifičnost in 92-% občutljivost za tumorje jajčnika. Nekatere bolnice s tumorskim vzrokom hiperandrogenizma imajo torej relativno nizke vrednosti celokupnega testosterona, čeprav zelo redko pod 3,5 nmol/l (23). Pri naši bolnici smo izmerili celokupni testosteron 38 nmol/l. V pomoč so lahko še za pomenopavzo neobičajno nizke vrednosti gonadotropinov (zlasti FSH) (23). V našem primeru smo zabeležili celo popolnoma zavrte vrednosti FSH in tudi LH, k čemur je poleg zelo visokih vrednosti celokupnega testosterona prispevala verjetno tudi izrazita hiperprolaktinemija. Po odstranitvi tumorja jajčnika in normalizaciji vrednosti prolaktina z zdravili sta se gonadotropina že zvišala, vendar ne v pomenopavzno referenčno območje, tako za zdaj še ne moremo izključiti dodatne organske okvare hipofizno-gonadne osi zaradi lokalnega učinka hipofiznega tumorja.

Androgenizirajoči tumorji jajčnika so velikokrat majhni in neopazni na UZ skozi nožnico, zato pri visokem kliničnem sumu in negativnem UZ napravimo še MR (23,

25, 26). Občutljivost te preiskave za prikaz tumorja jajčnika je 83 %, specifičnost pa 80 % (31). V primeru negativnega izvida je lahko v pomoč pozitronska emisijska tomografija (PET) z ^{18}F -fluorodeoksiglukoza (FDG) skupaj s CT (32). Kot skrajno diagnostično možnost nekateri svetujejo selektivno kateterizacijo ven jajčnikov z istočasno kateterizacijo nadledvičnih ven (15, 31). Gre za invazivno in tehnično zelo zahtevno preiskavo, zato v primeru prepričljive klinične slike z visokim celokupnim testosteronom in normalnim izgledom nadledvičnih žlez v pomenopavzi razmislimo kar o napotitvi na obojestransko odstranitev jajčnikov (6). Androgenizirajoči tumorji nadledvičnih žlez so namreč običajno veliki in jih zlahka prikažemo s CT ali MR. Naključno odkriti tumorji (incidentalomi) nadledvičnih žlez so po menopavzi pogosti (do 7 %), vendar običajno majhni, izgledajo kot adenomi in večinoma niso vzrok za hiperandrogenizem (15). Proti nadledvičnemu vzroku govorijo tudi normalna vrednost DHEA-S, normalen DMT in nezavrt ACTH (31).

Bolnice z nekaterimi endokrinopatijami, kot so prolaktinom, Cushingov sindrom, akromegalija in hipotiroza, imajo pogosto značilen fenotip, lahko pa tudi pridružene znake hiperandrogenizma, predvsem hirsutizem. Diagnozo potrdimo z usmerjenim hormonskim testiranjem in slikovno diagnostiko (6, 15, 18). Pri naši bolnici je endokrinolog v drugi ustanovi dagnostično razmišljal predvsem o akromegaliji, čeprav ni imela zanj značilnih potez. Dejansko je ugotovil mejno zvišane vrednosti IGF-1, z MR pa prikazal več kot 2 cm velik tumor videza makroadenoma hipofize. Glede na velikost tumorja bi pričakovali višje vrednosti IGF-1, nenavadno je bilo tudi, da je prišlo do ustreznega zavrtja STH ob OGTT. Za potrditev akromegalije je po smernicah poleg zvišanega IGF-1 večinoma potrebno tudi neustrezno zavrtje STH ob OGTT (24). Rosario in sodelavci so spremljali 42 ljudi

s sumljivimi kliničnimi znaki, ki so imeli ob izhodišču zvišan IGF-1 in ustrezno zavrt STH po OGTT. Nihče izmed njih v petih letih ni razvil akromegalije (33).

Po operaciji smo pri naši bolnici ob normalizaciji testosterona zabeležili tudi normalen IGF-1. Predvidevamo, da so bile vrednosti IGF-1 zvišane zaradi znatno zvišanih vrednosti testosterona. Povezavo med testosteronom in somatotropno osjo so raziskovali predvsem pri moških. Ugotovili so, da testosteron spodbuja izločanje STH, kar vodi k sintezi IGF-1 v jetrih, hkrati pa povečuje učinek STH na druga tkiva. Testosteron je direktno spodbujal izražanje gena za IGF-1 v mišicah (34, 35). Pri bolnikih s hipopituitarizmom na nadomestni terapiji s STH so ugotovili, da imajo statistično značilno višji IGF-1, če prejemajo tudi testosteron (36). Raziskav o interakcijah med androgeni in somatotropno osjo pri ženskah ni veliko. Raziskava s 34 zdravimi ženskami je pokazala, da imajo ženske z višjim ITM kljub manjšemu izločanju STH ohranjen IGF-1, kar naj bi bila posledica višjih vrednosti androgenov (37).

MR glave naše bolnice je pokazal tumor hipofize z izgledom adenoma. Adenomi so najpogostejši tumorji hipofize z visoko prevalenco 16,7 % v obdukcijskih oz. 22,5 % v radioloških raziskavah. Večinoma gre za mikroadenome (< 1 cm), medtem ko odkrijemo makroadenom (> 1 cm) okvirno pri enem od 600 posameznikov (38). Ker so lahko tumorji hipofize hormonsko aktivni ali pa zaradi lokalnega uničenja okvarijo delovanje hipofize, moramo ob odkritju vedno opraviti hormonsko testiranje hipofizno-perifernih osi (39). Če ugotovimo pomanjkanje hormonov, moramo uvesti ustrezno nadomestno zdravljenje, pri naši bolnici L-tiroksin (39). V konkretnem primeru se je šele v naši ustanovi izkazalo, da gre pravzaprav za makroprolaktinom, saj prolaktin sprva ni bil določen. Prolaktinomi so najpogostejši funkcionalni adenomi hipofize in najpogostejši vzrok hiperprolaktinemi-

je (29, 38). Najpogosteje se pojavijo pri ženskah v rodni dobi, po 50. letu je pojavnost pri ženskah in moških enaka. Pri ženskah pred menopavzo odkrijemo več mikroprolaktinomov zaradi značilne klinične slike z oligomenorejo in galaktorejo. Pri moških in pomenopavznih ženskah odkrijemo več makroprolaktinomov, saj je klinična slika večinoma posledica masnega učinka tumorja (29, 40). Postavitev diagnoze prolaktinoma je pomembna, saj jih v prvi vrsti zdravimo z dopaminskimi agonisti in ne kirurško, kot vse druge tumorje hipofize (30, 40, 41).

ZAKLJUČEK

Pri pomenopavznih ženskah je obravnava hiperandrogenizma običajno zakasnela zaradi težav pri razlikovanju med fiziološkimi in bolezenskimi spremembami (7). Tumorski vzroki za hiperandrogenizem so relativno redki, vendar precej pogostejši kot pred menopavzo, zato je pomembno, da pri sumu na bolezenski hiperandrogenizem vedno opravimo ustrezno diagnostiko (slika 3) (15). Endokrinopatije diagnosticiramo stopenjsko, kar pomeni, da slikovno diagnostiko opravimo šele ob pozitivnem hormonskem testiranju ali ob sumu na masni učinek tumorja (izpadi vidnega polja, glavoboli). V nasprotnem primeru se zaradi visoke prevalence adenomov hipofize lahko zgodi, da najdemo incidentalom hipofize, ki ni povezan z aktualnimi težavami (15, 29). Zvišan IGF-1 ob primernem zavrtju STH po OGTT brez značilnih kliničnih znakov ali spremljajočih bolezni večinoma ne zadošča za postavitev diagnoze akromegalije (25). Po uspešnem operativnem zdravljenju z normalizacijo celokupnega testosterona se je pri naši bolnici normaliziral tudi IGF-1. Predvidevamo, da so bile prav zelo visoke vrednosti testosterona vzrok za blago zvišan IGF-1. Ob odkritju tumorja hipofize je vedno obvezno opredeliti funkcijsko rezervo žleze, saj lahko odkrije pomanjkanje življenjsko pomembnih hormonov, ki jih

moramo nadomeščati. Ob kliničnem sumu na čezmerno izločanje hipofiznih hormonov moramo opraviti še ustrezne dodatne teste,

kar lahko povsem spremeni terapevtsko ukrepanje, kot se je to zgodilo v predstavljenem kliničnem primeru (39).

LITERATURA

1. Žegura B. Menopavza. In: Tekáč I, Geršak K, eds. Ginekologija in perinatologija. 1st ed. Maribor: Medicinska fakulteta Maribor; 2016. p. 49–55.
2. Geršak K. Menopavzni prehod in pomenopavza. In: Košnik M, Štajer D, eds. Interna medicina. 5th ed. Ljubljana: Medicinska fakulteta Ljubljana, Slovensko zdravniško društvo, Knjigotštvo Buča d.o.o.; 2018. p. 816–8.
3. Chakravarti S, Collins WP, Forecast JD, et al. Hormonal profiles after the menopause. *Br Med J*. 1976; 2 (6039): 784–7.
4. Fogle RH, Stanczyk FZ, Zhang X, et al. Ovarian androgen production in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92 (8): 3040–3.
5. Maggio M, Lauretani F, Basaria S, et al. Sex hormone binding globulin levels across the adult lifespan in women – The role of body mass index and fasting insulin. *J Endocrinol Invest*. 2008; 31 (7): 597–601.
6. Markopoulos MC, Kassi E, Alexandraki KI, et al. Hyperandrogenism after menopause. *Eur J Endocrinol*. 2015; 172 (2): R79–91.
7. Ali I, Wojnarowska F. Physiological changes in scalp, facial and body hair after the menopause: A cross-sectional population-based study of subjective changes. *Br J Dermatol*. 2011; 164 (3): 508–13.
8. Yildiz BO. Diagnosis of hyperandrogenism: Clinical criteria. *Best Pract Res Clin Endocrinol*. 2006; 20 (2): 167–76.
9. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103 (4): 1233–57.
10. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, et al. Androgen excess in women: Experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89 (2): 453–62.
11. Carmina E, Rosato F, Janni A, et al. Relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91 (1): 2–6.
12. Aanchhal, Mehra R, Barwal A, et al. Importance of hair growth in hirsutism: Diagnosis and treatment. *Int J Curr Pharm Res*. 2021; 13 (6): 43–9.
13. Matheson E, Bain J. Hirsutism in women. *Am Fam Physician*. 2019; 100 (3): 168–5.
14. Carmina E, Azziz R, Bergfeld W, et al. Female pattern hair loss and androgen excess: A report from the multidisciplinary androgen excess and PCOS committee. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104 (7): 2875–91.
15. Rothman MS, Wierman ME. How should postmenopausal androgen excess be evaluated? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011; 75 (2): 160–4.
16. Alpañés M, González-Casbas JM, Sánchez J, et al. Management of postmenopausal virilization. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97 (8): 2584–8.
17. Yance VRV, Marcondes JAM, Rocha MP, et al. Discriminating between virilizing ovary tumors and ovary hyperthecosis in postmenopausal women: Clinical data, hormonal profiles and image studies. *Eur J Endocrinol*. 2017; 177 (1): 93–102.
18. Kraut E, Lakoff J. Acromegaly presenting as severe hirsutism and amenorrhea. *AACE Clin Case Rep*. 2018; 4 (2): 153–6.
19. Ballesteros-Pomar MD, Vidal-Casariago A. A hidden cause of virilization in postmenopausal women. *Endocrinol Nutr*. 2014; 61 (8): 436–8.
20. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The evaluation and treatment of androgen excess. *Fertil Steril*. 2006; 86 (5 Suppl 1): S241–7.

21. Elhassan YS, Idkowiak J, Smith K, et al. Causes, patterns, and severity of androgen excess in 1205 consecutively recruited women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103 (3): 1214–23.
22. Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Total testosterone and DHEAS levels as predictors of androgen-secreting neoplasms: A populational study. *Gynecol Endocrinol.* 1999; 13 (6): 394–400.
23. Sarfati J, Bachelot A, Coussieu C, et al. Impact of clinical, hormonal, radiological, and immunohistochemical studies on the diagnosis of postmenopausal hyperandrogenism. *Eur J Endocrinol.* 2011; 165 (5): 779–88.
24. Ershadinia N, Tritos NA. Diagnosis and treatment of acromegaly: An update. *Mayo Clin Proc.* 2022; 97 (2): 333–46.
25. Outwater EK, Marchetto B, Wagner BJ. Virilizing tumors of the ovary: Imaging features. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000; 15 (5): 365–71.
26. Chen M, Zhou W, Zhang Z, et al. An ovarian Leydig cell tumor of ultrasound negative in a postmenopausal woman with hirsutism and hyperandrogenism: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (10): e0093.
27. Meczekalski B, Szeliga A, Maciejewska-Jeske M, et al. Hyperthecosis: An underestimated nontumorous cause of hyperandrogenism. *Gynecol Endocrinol.* 2021; 37 (8): 677–82.
28. Falhammar H, Nordenström A. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: Clinical presentation, diagnosis, treatment, and outcome. *Endocrine.* 2015; 50 (1): 32–50.
29. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH. Prevalence of pituitary adenomas: A community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010; 72 (3): 377–82.
30. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96 (2): 273–88.
31. Yoldemir T. Postmenopausal hyperandrogenism. *Climacteric.* 2022; 25 (2): 109–17.
32. Kong J, Park YM, Choi YS, et al. Diagnosis of an indistinct Leydig cell tumor by positron emission tomography-computed tomography. *Obstet Gynecol Sci.* 2019; 62 (3): 194–8.
33. Rosario PW, Calsolari MR. Elevated IGF-1 with GH suppression after an oral glucose overload: Incipient acromegaly or false-positive IGF-1? *Arch Endocrinol Metab.* 2016; 60 (6): 510–4.
34. Saggese G, Cesaretti G, Franchi G, et al. Testosterone-induced increase of insulin-like growth factor I levels depends upon normal levels of growth hormone. *Eur J Endocrinol.* 1996; 135 (2): 211–5.
35. Birzniece V. Hepatic actions of androgens in the regulation of metabolism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2018; 25 (3): 201–8.
36. Birzniece V, Meinhardt UJ, Umpleby MA, et al. Interaction between testosterone and growth hormone on whole-body protein anabolism occurs in the liver. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96 (4): 1060–7.
37. Utz AL, Yamamoto A, Sluss P, et al. Androgens may mediate a relative preservation of IGF-I levels in overweight and obese women despite reduced growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93 (10): 4033–40.
38. Ezzat S, Asa SL, Coudwell WT, et al. The prevalence of pituitary adenomas: A systematic review. *Cancer.* 2004; 101 (3): 613–9.
39. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, et al. Pituitary incidentaloma: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96 (4): 894–904.
40. Auriemma RS, Pirchio R, Pivonello R, et al. Hyperprolactinemia after menopause: Diagnosis and management. *Maturitas.* 2021; 151: 36–40.
41. Greenman Y. Prolactinomas and menopause: Any changes in management? *Pituitary.* 2020; 23 (1): 58–64.