

DISFUNȚII ENDOCRIN-REPRODUCTIVE LA FEMEILE EPILEPTICE DE VÂRSTĂ FERTILĂ

Corina Roman-Filip¹, V. Horhoianu², Adina Roceanu³, O. Băjenaru³

¹Universitatea Lucian Blaga – Sibiu, Clinica Neurologică Sibiu,

²Spitalul Universitar de Urgență București – Clinica de Obstetrică-Ginecologie

³Spitalul Universitar de Urgență București – Clinica de Neurologie

REZUMAT

Obiective: În prezentul studiu s-au evaluat perturbările endocrin-reproductive la un lot de femei epileptice adulte. Aceste tulburări sunt generate atât de epilepsia însăși cât și de medicația antiepileptică.

Metodă: S-au inclus în studiu 41 paciente epileptice, cu vârsta cuprinsă între 18-40 ani, fără tratament hormonal, 29 cu epilepsie primar generalizată, idopatică și 12 cu crize parțiale. Protocolul a inclus examinarea clinică, ultrasonografie ovariană și determinarea plasmatică a următorilor hormoni sexuali: testosteron total, estradiol, SHBG, LH, FSH; determinările s-au efectuat în zilele 2-5 ale ciclului menstrual.

Rezultate: Tulburări de ciclu menstrual au prezentat 20 paciente din lot fiind asociate frecvent cu terapia cu valproat. Amenoree am întâlnit la 7 paciente. Ovary polichistice au prezentat 19 paciente, asociindu-se frecvent cu crizele parțiale, medicația cu valproat și cu începerea terapiei antiepileptice înainte de 20 ani. Sindromul ovarelor polichistice s-a întâlnit la 8 paciente, frecvent la cele cu crize generalizate și aflate în tratament cu valproat. 22 paciente au prezentat o creștere a nivelului plasmatic a testosteronului total, 70% dintre aceste paciente fiind în tratament cu valproat (monoterapie sau terapie asociată). Raportul LH/FSH a fost crescut la 57% dintre pacientele cu crize parțiale.

Concluzii: Tulburările endocrin-reproductive apar mai frecvent la pacientele tratate cu valproat (monoterapie sau terapie asociată); aceste perturbări hormonale au impact asupra fertilității femeilor epileptice – fiind importantă identificarea și tratarea lor.

Cuvinte cheie: femei epileptice; perturbări endocrin-reproductive; medicamente antiepileptice

ABSTRACT

Rationale: The aim of this study was to evaluate reproductive-endocrine disorders among adult women with epilepsy. They have been attributed both to epilepsy itself and to antiepileptic medication.

Methods: 41 women with epilepsy, aged 18 to 40 years, not receiving hormones, were included into the study. 29 women were with idiopathic (primary) generalized epilepsy, and 12 with partial epilepsy. The assessment included clinical examination, vaginal or transabdominal ultrasonography and measurement of serum sex hormone concentrations (total testosterone, estradiol, SHBG, LH and FSH) on days 2 to 5 of one cycle.

Results: Menstrual disorders were found in 20 patients, frequent on valproate medication. Amenorea was found at 7 patients. Polycystic ovary alterations (PCO) were founded at 19 patients, associated frequently, with partial seizures, valproate medication and started antiepileptic medication before 20 years. Polycystic ovary syndrome (PCOS) were founded at 8 patients, frequent at patients with generalized seizures, treated with valproate. 22 patients had higher serum testosterone levels, frequent (70%) - at patients treated with valproate (monotherapy and add-on). LH/FSH ratio was elevated in 57% of patients with partial seizures.

Conclusions: The endocrine reproductive disorders occurred more frequently in epileptic women treated with VPA (monotherapy or add-on therapy), this endocrine abnormalities may have an impact on fertility in women with epilepsy and therefore it is important to identify the possibly treatable disorders.

Key words: epileptic women; endocrine-reproductive disorders; antiepileptic drugs

INTRODUCERE

Sub multe aspecte, epilepsia la femei este diferită de epilepsia bărbaților. Diferențele sunt generate de biologia diferită la femei, dar și de rolul diferit al acestora în societate. Ca rezultat al acestor diferențe biologice și sociale, femeile epileptice se află în fața unor situații speciale, mai ales în sfera vieții endocrin-reproductive.

Studiile efectuate până în prezent arată că disfuncțiile endocrin-reproductive la epileptice sunt generate de epilepsia însăși și de medicația antiepileptică. Porțiunea în care crizele, respectiv medicația antiepileptică, sunt implicate în geneza acestor tulburări, nu este încă deplin elucidată. Studiile clinice recente au demonstrat că epilepticele au mai frecvent amenoree, oligomenoree, cicluri menstruale neregulate și anovulatorii sau

menopauză precocă, față de femeile din populația generală. De asemenea, ele dezvoltă mai frecvent sindromul ovarelor polichistice (SOP) – a cărui frecvență în populația generală este de 4-7%, și ovare polichistice (OP), a căror frecvență în populația generală este între 17-22%. Rata fertilității este redusă la epileptice cu 30-60%, față de femeile din populația generală (1).

MATERIAL ȘI METODĂ

Pornind de la premisele prezentate anterior, prezentul studiu prospectiv, a avut drept obiectiv identificarea disfuncțiilor endocrin-reproductive la un lot de 41 paciente epileptice, cu vârsta cuprinsă între 18-40 ani, care nu utilizau contraceptive hormonale (29 paciente cu crize epileptice idiopatice – primar generalizate și 12 paciente cu crize parțiale simple sau

complexe). La fiecare pacientă inclusă în studiu s-a efectuat examen neurologic complet, examen EEG, examen imagistic cerebral (CT, RMN), excluzându-se din studiu epilepsiile simptomatice. Pentru a realiza un studiu omogen în ceea ce privește metoda de examinare pentru fiecare pacientă a fost completată o fișă chestionar de evaluare clinică și paraclinică.

Din datele clinice s-au urmărit: vârsta de debut a crizelor, tratamentul antiepileptic urmat, lungimea ciclurilor menstruale (normală între 23 și 35 zile), indicele de masă corporală $IMC = G(Kg)/h(m^2)$ (normal $IMC < 25$), s-a evaluat prezența: hirsutismului, acneei, avorturilor spontane, nașterilor, menopauzei precoce.

Paraclinic s-au recoltat și determinat valorile următorilor hormoni reproductivi: LH (hormonul luteinizant), FSH (hormonul foliculostimulant), estradiolul, testosteronul total, SHBG (sex hormone binding globulin). Recoltarea s-a realizat prin puncție venoasă, dimineața pe nemâncate, între orele 8-10 AM, în faza foliculară a ciclului menstrual, zilele 1-10, tehnica folosită fiind chemiluminiscența, cu reactivi DPC IMMULITE specifici fiecărui hormon.

Examinarea ultrasonografică s-a efectuat transabdominal, cu ecograf General Electric Voluson 730 PRO, cu transductor curb, multifrecvența (2-6 MHz), protocol pentru uter și ovare. La pacientele la care vizualizarea ovarelor prin ecografie transabdominală a fost deficitară, s-a practicat ecografie transvaginală. Criteriile de diagnostic pentru sindromul ovarelor polichistice (SOP) – au fost:

- *clinice*: semne de hiperandrogenism (hirsutism, acnee, morfotip android), perturbări ale ciclului menstrual (amenoree, cicluri neregulate) și determinarea IMC (prezentat anterior);
- *paraclinic* SOP presupune: creșterea testosteronului plasmatic, creșterea LH, raportul LH/FSH > 1, scăderea SHBG;
- *ecografic*: prezența la nivel ovarian a cel puțin 8 formațiuni chistice cu diametrul de 2-8 mm, în ambele ovare.

REZULTATE

Aproximativ jumătate din lotul pacientelor din studiu (20 din 41) au prezentat tulburări ale ciclului menstrual. Tipul de crize nu influențează frecvența tulburărilor de ciclu menstrual. Urmărind apariția tulburărilor menstruale funcție de medicație am găsit o corelație doar în cazul valproatului monoterapie sau terapie asociată și carbamazepina monoterapie și terapie asociată; astfel, au prezentat tulburări menstruale: 5 (50%) din 10 paciente aflate în monoterapie cu valproat, 3 (60%) din 5 paciente tratate cu carbamazepină și 5 (55,5%) din 9 paciente tratate cu valproat în asociere cu carbamazepina. Asocierea tulburărilor

de ciclu menstrual cu administrarea valproatului apare în toate studiile publicate în ultima decadă (1).

Implicarea carbamazepinei în apariția tulburărilor de ciclu menstrual este mult mai rar evocată (Luef și colab 2002, Bauer și col. 2002) (2, 3). În studiul de față, valproatul și carbamazepina par a fi egal implicate în apariția tulburărilor menstruale.

Tulburările menstruale apar mai ales dacă expunerea la DAE (droguri antiepileptice) este de mai lungă durată. Pacientele care au avut tulburări ale ciclului menstrual au avut o vechime medie a crizelor (și implicit o durată mai mare de expunere la DAE) mai mare decât pacientele cu cicluri regulate: 13,5 ani vs. 10,9 ($p = 0,03$). Momentul în care se introduce terapia antiepileptică este foarte important în apariția tulburărilor ciclului menstrual. Mai mult de jumătate dintre pacientele tratate cu DAE înainte de 20 ani, 19 (61,3%) din 31, prezintă tulburări ale ciclului menstrual. La pacientele la care terapia s-a inițiat după 20 ani tulburări ale ciclului menstrual apar mult mai rar: 1 (10%) din 10 ($p = 0,02$). Rezultatele, concordante cu alte studii recent publicate (Luef și colaboratorii – 2002), indică o mare vulnerabilitate în perioada pubertății. Introducerea tratamentului în, înainte sau imediat după această perioadă crește substanțial riscul apariției tulburărilor ciclului menstrual, fiind afectată implicit și fertilitatea. La grupul de paciente la care debutul epilepsiei și introducerea tratamentului se face peripubertar e necesară o mai atentă monitorizare pentru a decela în timp util apariția anumitor anomalii – clinice și biochimice – care să indice o disfuncție endocrin reproductivă. În studiul efectuat nu se evidențiază un anumit medicament care să fie incriminat în apariția tulburărilor de ciclu menstrual dacă este introdus înainte de 20 ani.

Amenoreea

A fost întâlnită la 7 (17%) dintre cele 41 paciente luate în studiu. Ea s-a asociat frecvent la pacientele care au prezentat ovare polichistice. Din cele 19 paciente cu ovare polichistice, 5 (29%) au prezentat amenoree. De asemenea la 5 (71%) din 7 paciente cu amenoree, am întâlnit o creștere supraunitară a raportului LH/FSH. 6 din cele 7 paciente cu amenoree au urmat tratament cu valproat (monoterapie sau terapie asociată).

Ovarele polichistice (OP) au fost identificate la 19 (49%), din lotul de 41 paciente epileptice. Frecvența este mult mai mare, față de populația generală, unde OP asimptomatice se întâlnesc într-un procent maxim de 21-23% (1).

Din cele 19 paciente cu OP, 11 (57,9%) au urmat tratament cu valproat în monoterapie sau terapie asociată; în lotul nostru OP s-au întâlnit mai frecvent la pacientele cu crize parțiale, 8 (57,1%) din 14 paciente cu crize parțiale au avut OP, față de cele cu

crize primar generalizate 11(40,7%) din 27. Din cele 19 paciente cu OP, la 14 (75%), terapia s-a inițiat înaintea vârstei de 20 ani, conturându-se ideea că administrarea drogurilor antiepileptice în perioada peripubertară constituie un factor de risc important în apariția ovarelor polichistice. Date asemănătoare raportează și Mikkonen și col. într-un studiu din 2004 (4).

Creșterea în greutate s-a asociat la 6 (30%) dintre pacientele cu OP. Ea s-a întâlnit frecvent la pacientele tratate cu valproat (monoterapie și terapie asociată), și carbamazepină (monoterapie și terapie asociată). Din 27 paciente tratate cu valproat – monoterapie și terapie asociată, 16 (59,3%) au prezentat IMC > 25 (creștere ponderală importantă). Când s-a asociat valproatul cu carbamazepina creșterea ponderală a fost foarte frecvent întâlnită, respectiv la 8 (72,7%) din 11 paciente. Date asemănătoare au publicat în literatură Isojarvi și col. 2001 (5).

Sindromul ovarelor polichistice (SOP) s-a întâlnit la 8 (21%), din cele 41 paciente luate în studiu, frecvența fiind mult mai mare decât cea raportată în literatură, la populația generală, 4-7% (1). SOP a fost întâlnit la 6 (22%) din cele 27 paciente cu crize primar generalizate, față de 2 (14%) dintre cele 14 paciente cu crize parțiale, SOP asociindu-se mai degrabă cu crizele generalizate (în contrast cu OP care se corelează cu crizele parțiale). Marea majoritate a pacientelor care au prezentat SOP, s-au aflat în tratament cu valproat (monoterapie 4, respectiv terapie asociată 4). Pacientele care au dezvoltat SOP au prezentat o vechime medie a crizelor de 14,5 ani – comparativ cu 11,7 ani la lotul de paciente fără SOP; ca și în cazul tulburărilor menstruale, expunerea îndelungată la medicația antiepileptică, în particular la valproat, pare a fi un risc în apariția SOP.

Influența medicației antiepileptice și a tipului de crize, asupra nivelurilor plasmatice a hormonilor sexuali (testosteron total, estradiol, SHBG, LH, FSH)

Din lotul de 41 paciente, 22 (53,6%) prezintă niveluri crescute ale testosteronului seric total (excepție pacientele tratate cu LTG și TPM). Valori semnificativ crescute s-au întâlnit la pacientele tratate cu VPA în monoterapie sau terapie asociată precum și la cele tratate cu CBZ în monoterapie sau terapie asociată. Valorile mari obținute la pacientele tratate cu inductori enzimatici se datorează faptului că am dozat testosteronul total, fiind măsurată astfel și fracțiunea legată de SHBG – care este crescută la aceste paciente.

Au prezentat niveluri crescute ale testosteronului total 7 (70%) dintre cele 10 paciente tratate cu VPA monoterapie ($p = 0,002$), 12 (70,5%) din 17 tratate cu VPA terapie asociată ($p = 0,008$), 3 (30%) din 10 tratate cu DAE inductoare ($p = 0,46$). Nici o pacientă tratată cu DAE neinductoare nu a prezentat niveluri crescute ale testosteronului seric total. Date asemănătoare au

fost publicate în literatura de specialitate. Bauer și colab 2000 (6) au găsit creșterea testosteronului plasmatic, asociată cu SOP, la paciente cu epilepsie parțială tratate cu VPA sau CBZ. VPA este de asemenea singurul DAE care se asociază cu apariția SOP. Astfel, din studiul de față reiese că VPA este responsabil de apariția sindromului ovarelor polichistice prin modificarea nivelului testosteronului plasmatic (în sensul creșterii). De altfel, corelațiile între nivelul testosteronului și apariția tulburărilor menstruale, OP și SOP singura asociere semnificativă este cea între nivelul testosteronului și SOP ($p = 0,02$). În literatura de specialitate (Isojarvi JT și colab. 2003) se susține ipoteza că VPA ar prezenta un posibil efect direct asupra ovarului în producerea de androgeni, sau, o altă ipoteză este că VPA (inhibitor al citocromului P₄₅₀) poate inhiba metabolismul hormonilor steroidieni ovarieni și astfel poate crește nivelul seric al androgenilor.

Nivelul seric al SHBG este puternic influențat de medicația administrată. Au prezentat creșteri ale SHBG 3 (18,5%) din 16 paciente tratate cu VPA ($p = 0,732$), 11 (52,4%) din 21 tratate cu DAE inductoare ($p = 0,0025$) și 1 (33,3%) din 3 tratate cu DAE neinductoare ($p = 0,42$). E evidentă creșterea SHBG la pacientele tratate cu DAE inductoare. Astfel se explică incidența mare a tulburărilor endocrin-reproductive la pacientele tratate cu CBZ în monoterapie sau terapie asociată: carbamazepina, prin creșterea nivelului seric al SHBG scade fracția liberă (activă) a hormonilor sexuali (în special testosteron și estradiol). Prin scăderea fracției libere este influențată atât activitatea endometrială și a ovarului cât și activitatea axului hipotalamo-hipofizar prin perturbarea reacțiilor de feedback. În literatura de specialitate creșterea nivelului seric al SHBG la pacientele tratate cu droguri inductoare enzimatic (CBZ, PB, PHT) a fost întâlnită în studiile lui Murialdo G și colaboratorii – 1998 respectiv Isojarvi J și colaboratorii – 1995, (7, 8).

Nivelul seric al estradiolului variază de asemenea în funcție de medicație. Se constată o creștere a nivelului seric al estradiolului la pacientele aflate în tratament cu VPA + CBZ și pacientele aflate în tratament cu LTG monoterapie sau terapie asociată (cu CBZ sau VPA). Astfel, dintre cele 10 paciente aflate sub tratament cu LTG monoterapie sau terapie asociată 7 (70%) au prezentat valori ridicate ale estradiolului ($p = 0,047$). Creșterea nivelului estradiolului la pacientele tratate cu VPA + CBZ este greu de explicat în condițiile în care pacientele tratate în monoterapie cu VPA sau CBZ au prezentat valori normale ale estrogenului seric. Nici creșterea estradiolului la pacientele tratate cu LTG în monoterapie sau terapie asociată nu poate fi explicată, studiile publicate până în prezent neraportând perturbări endocrin-reproductive la pacientele tratate cu LTG.

Nivelul seric al FSH-ului nu este modificat semnificativ în funcție de medicație.

Nivelul seric al LH este crescut la pacientele aflate în tratament cu VPA + CBZ și LTG + CBZ. Au prezentat valori crescute ale LH, 2 (12,5%) din 16 paciente aflate în monoterapie sau terapie asociată cu VPA, 5 (23,8%) dintre paciente aflate în tratament cu DAE inductoare (CBZ și PB în monoterapie sau terapie asociată) și 1 (25%) din 4 paciente aflate în tratament cu DAE neinductoare (LTG, TPM, GBP). Nici o corelație nu este semnificativă statistic ($p > 0,05$).

Raportul LH/FSH este cunoscut ca fiind un indicator sensibil al perturbărilor endocrin-reproductive; astfel, am urmărit frecvența cu care apare raportul LH/FSH supraunitar la pacientele incluse în studiu, corelat cu medicația. Au avut raport LH/FSH supraunitar: 4 (40%) din 10 paciente tratate cu VPA monoterapie ($p = 0,2$), 2 (40%) din 5 tratate cu CBZ ($p = 0,3$), 1 tratată din 1 cu LTG, 7 (77,7%) din 9 tratate cu CBZ + VPA ($p = 0,04$), 4 (80%) din 5 tratate cu VPA + LTG ($p = 0,006$), 1 din 1 tratată cu VPA + TPM, 1 (50%) din 2 tratate cu VPA + PB ($p = 0,12$), 2 (50%) din 4 tratate cu CBZ + LTG ($p = 0,22$). Raportul nu a fost crescut la nici o pacientă tratată cu TPM sau/și GBP. Se remarcă o modificare semnificativă a raportului LH/FSH la pacientele tratate cu VPA monoterapie, dar mai ales la cele tratate cu VPA + CBZ și VPA + LTG.

Concluzionând, dintre medicamentele antiepileptice clasice VPA, dar mai ales asocierea VPA + CBZ, pare a da cele mai multe tulburări ale funcției endocrin-reproductive la femei. Carbamazepina în monoterapie dă și ea numeroase tulburări în sfera endocrin-reproductivă. Administrarea acestor medicamente înaintea vârstei de 20 ani, precum și administrarea pe perioade îndelungate, constituie un factor de risc suplimentar în apariția tulburărilor endocrin-reproductive. DAE din noua generație produc mai puține tulburări; totuși, dintre acestea, remarcăm o frecvență mai mare de producere a tulburărilor endocrin-reproductive la LTG, mai ales în asociere cu CBZ.

În ceea ce privește influența tipului de crize asupra nivelurilor hormonale nu am găsit diferențe semnifi-

cative pentru nici un hormon ($p > 0,05$), excepție făcând raportul LH/FSH. Frecvența raportului LH/FSH supraunitar la pacientele cu crize parțiale este semnificativ mai mare comparativ cu pacientele cu crize generalizate. Astfel, 8 (57,14%) din cele 14 paciente cu crize parțiale au prezentat raport LH/FSH > 1 și 9 (33,3%) din 27 paciente cu crize generalizate au prezentat raportul LH/FSH > 1 ($p = 0,04$).

CONCLUZII

Disfuncțiile reproductive și perturbările endocrin-reproductive sunt neobișnuit de frecvente la pacientele epileptice față de populația generală, acestea contribuind la scăderea fertilității la pacientele epileptice. Pentru depistarea precoce a acestor perturbări se impune un screening în grupul epilepticilor cu vârstă între 18-40 ani, care să cuprindă următoarele etape:

- chestionar clinic pentru depistarea: tulburărilor menstruale, hirsutismului, amenoreei, creșterii în greutate, obezității, infertilității.
- prezența manifestărilor clinice sus descrise ar impune teste suplimentare: ultrasonografie ovariană, teste hormonale (testosteron, estradiol, LH, FSH, SHBG), imagistică hipofizară.
- LH-ul și raportul LH/FSH sunt cei mai fideli indicatori ai perturbărilor endocrin-reproductive. Ei apar modificați la pacientele cu tulburări ale ciclului menstrual, OP și SOP.
- determinarea raportului LH/FSH este utilă mai ales la pacientele la care terapia antiepileptică s-a introdus înaintea vârstei de 20 ani (acest grup reprezintă, așa cum a rezultat din studiu, un risc mai mare de apariție a tulburărilor endocrin-reproductive).
- în particular pacientele tratate cu VPA trebuie îndepărate monitorizate (durata ciclurilor menstruale, greutatea). Dacă prezintă iregularități ale ciclurilor, creștere în greutate, se dozează testosteronul plasmatic și se examinează ultrasonografic ovarele, schimbându-se medicația antiepileptică cu un drog nou (TPM, GBP, eventual LTG).

BIBLIOGRAFIE

1. **Morrell MJ, Foldvary-Schaefer N** – Epilepsy in women: the biological basis for the female experience. *Cleveland Journal of Medicine*, 2004, 71(S2): 15-24.
2. **Luef G, Abraham I, Haslinger et al** – Polycystic ovaries, obesity and insulin resistance in women with epilepsy. A comparative study of carbamazepine and valproic acid in 105 women. *J Neurology*, 2002, 249: 835-841.
3. **Bauer J, Isojärvi JIT, Herzog AG et al** – Reproductive dysfunctions in women with epilepsy: recommendations for evaluation and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002, 73: 121-125.
4. **Mikkonen K, Vainionpaa LK, Pakarinen et al** – Long term reproductive endocrine health in young women with epilepsy during puberty. *Neurology*, 2004, 62: 445-450.
5. **Isojarvi JIT, Taubol E, Pakarinen AJ et al** – Altered ovarian functions and cardiovascular risk factors in valproate-treated women. *Ann J Med*, 2001, 111: 290-296.
6. **Bauer J, Jarre A, Klingmuller D et al** – Polycystic ovary syndrome in patients with focal epilepsy: a study of 93 women. *Epilepsy*, 2000, 41: 163-167.
7. **Murialdo G, Galimberti CA, Gianelli MV et al** – Effects of valproate, phenobarbital, and carbamazepine on sex steroid setup in women with epilepsy. *Clin Neuropharmacol*, 1998, 21:52-58.
8. **Isojarvi JIT, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ et al** – Menstrual disorders in women with epilepsy receiving carbamazepine. *Epilepsia*, 1995, 36: 676-681.