

Síndrome de ovario poliquístico en la adolescencia

Dra. Nora Maulino

Pediatra – Endocrinólogo de Niños y Adolescentes. Ex Jefe del Servicio de Endocrinología del Hospital de Niños (J.M. de los Ríos) Caracas

INTRODUCCIÓN

La adolescencia *per se* es una etapa “difícil” de la vida, que se complica aún más ante la presencia del síndrome de ovario poliquístico (SOP). El SOP es un problema endocrinológico muy complejo, lo que dificulta su diagnóstico en la adolescencia. En las jóvenes el hirsutismo y el acné son visibles y pudieran tener un efecto perturbador sobre los aspectos psicosociales, las alteraciones menstruales y las dudas sobre el potencial de fertilidad también les pueden generar preocupación, por el contrario no se interesan o desconocen las secuelas que a largo plazo pudieran presentar (1).

Las manifestaciones clínicas del SOP a menudo surgen durante la infancia o en la etapa peripuberal (2). Los síntomas del SOP varían con la edad, la raza, el peso, y los medicamentos, lo cual constituye un desafío para un diagnóstico preciso (3).

PROBLEMAS DIAGNÓSTICOS EN ADOLESCENTES

El diagnóstico del SOP en la adolescencia representa un reto, ya que los criterios diagnósticos utilizados para las adultas, no puede extrapolarse a las adolescentes. Por otra parte se superponen los signos y síntomas clínicos del SOP, con los hallazgos fisiológicos durante la progresión de la pubertad normal. Determinar los criterios diagnósticos mínimos para este grupo etario es aún un tema de controversia, y actualmente no existen criterios diagnósticos universalmente aceptados (4).

Irregularidades menstruales

El promedio del ciclo menstrual es 28 días con un rango de 24 a 38 días (5). Las irregularidades menstruales se presentan alrededor de dos tercios de las adolescentes con SOP. Pueden presentar oligomenorrea (intervalos menstruales mayores de 40 días o menos de 9 períodos al año) amenorrea primaria (ausencia de menarquía a los 16 años de edad), amenorrea secundaria (ausencia de menstruación por al menos 3 meses, o sangrado uterino disfuncional (sangrado vaginal excesivo e irregular) (5). Incluso ante la presencia de ciclos menstruales regulares, estos pueden ser anovulatorios, lo cual puede sospecharse por la ausencia de dolor menstrual y de síntomas premenstruales (molestia mamaria, inflamación abdominal, cambios de humor), o por la presencia de menorragia (6). Rara vez, una adolescente con SOP se presenta con amenorrea primaria como primera manifestación (7).

Si bien los trastornos menstruales son la manifestación clínica más temprana en la adolescencia (8), en los dos primeros años posmenarca más del 50 % de los ciclos son anovulatorios (9-11). El porcentaje de ciclos ovulatorios se incrementa con la edad, alcanzando el 80 % a los 4 a 4,5 años de edad ginecológica (11). En un estudio longitudinal de 112 adolescentes, 65 % habían establecido un patrón de más de 10 menstruaciones por año, después de un año posmenarquía y más del 90 % presentaban más de 10 menstruaciones por año a los 3 años posmenarca (12). También con frecuencia es difícil distinguir la anovulación fisiológica de una adolescente, de los trastornos menstruales relacionados con el SOP (13).

Debería tomarse en cuenta a la disfunción ovulatoria, ante la ausencia de períodos menstruales por más de 90 días, o a la persistencia de ciclos

con una duración mayor de 40 días (14). Se ha sugerido también la evaluación de las adolescentes que presenten trastornos menstruales por al menos 1 año o si está asociada con otros signos o síntomas clínicos (13).

La edad del inicio de la menstruación determina la edad a la cual se establecen los ciclos ovulatorios; en niñas que inician la menstruación antes de los 12 años, entre los 12 y los 13 y después de los 13 años, los ciclos son ovulatorios al año, a los tres años y a los cuatro años y medio respectivamente (15).

En base a un estudio de cohorte de adolescentes en la población general, establecieron que la presencia de oligomenorrea a los 15 años fue el mejor predictor de oligomenorrea tres años más tarde, 51 % permanecían con oligomenorrea. Solo 2 % de las adolescentes con ciclos regulares y 12 % de las que presentaban irregularidades leves (ciclos entre 22 y 41 días) desarrollaban oligomenorrea posteriormente (16).

En otro estudio de cohorte realizado en adolescentes finlandesas, concluyen que las alteraciones menstruales en la adolescencia son un buen marcador de hiperandrogenemia y puede ser un factor de riesgo temprano para el desarrollo de SOP en la adultez. La asociación entre obesidad, hiperandrogenismo y riesgo metabólico, es ya evidente en la adolescencia, lo cual refuerza la importancia de la detección de las irregularidades menstruales tempranamente (17).

La oligomenorrea persistente ha sido sugerida como un requerimiento para el diagnóstico de SOP por la *Endocrine Society* (18). Sin embargo, la definición de oligomenorrea persistente es incierta. Carmina y col. (19) plantean que la oligomenorrea persistente debe ser definida como la que dura al menos 2 años previos al diagnóstico. Por otra parte, Rosenfield (13) concluye que el diagnóstico de SOP debe considerarse cuando los trastornos menstruales persisten un año o más.

Morfología ovárica

La evaluación de la morfología ovárica se dificulta un poco en las adolescentes, por varias razones: la primera de ellas es que, es más utilizada la ecografía transabdominal en contraposición con las adultas, grupo en el cual se recomienda la realización de ecografía transvaginal (20). La incidencia de ovarios con morfología poliquística (OMP) es menor en adolescentes que en adultas, pero no se ha logrado establecer si esta incidencia

es realmente menor o si pudiera ser ocasionada por la diferencia de los métodos usados (transabdominal vs transvaginal) (6). El ultrasonido abdominal particularmente en adolescentes con obesidad puede conllevar a informaciones erradas (21).

En segundo lugar, la apariencia y el volumen ovárico pueden variar durante la adolescencia; entre los dos y los nueve años, el tamaño y la morfología del ovario son relativamente estables con un volumen de cada uno menor de 2 cm³, sin embargo, alrededor de los 9 años experimenta un incremento progresivo en tamaño (22), número de folículos antrales y tamaño ovárico alcanzan su máximo alrededor de la menarquía (23).

Se ha reportado que ovarios con morfología poliquística que aparecen en la pubertad pueden normalizarse posteriormente (24). Del 10 % al 48 % de adolescentes que no presentan SOP pueden manifestar ovarios con apariencia poliquística (23,25,26).

En una serie de 23 adolescentes con hiperandrogenismo al compararlas con adultas, la presencia de ovarios con morfología poliquística fue significativamente menor (55 % vs 75 %) (27).

Se ha reportado que 54 % de adolescentes sanas, con edad ginecológica entre 1,3 y 3,8 años presentan morfología de ovarios poliquísticos al ultrasonido transabdominal (23). Por otra parte el 25 % de un grupo de adolescentes sanas, presentaba ovarios multifoliculares, definidos como 6 a 10 folículos de 4 a 10 mm de diámetro sin aumento del estroma (19,28-30).

Un consenso que reunió endocrinólogos y pediatras expertos en medicina del adolescente (21) recomienda que hasta que no se establezcan criterios definitivos, se debe considerar un volumen ovárico > 12,0 cm³ (calculado en base a la fórmula de la elipse ovalada) como criterio de morfología ovárica. El conteo de folículos no debería ser utilizado para definir OMP en las adolescentes.

Hiperandrogenismo

Clínico

En la adolescencia, la evidencia clínica de un exceso de andrógenos, como el acné severo o el hirsutismo, puede inducir a la evaluación para el descarte de SOP. Sin embargo, aunque el acné puede ser el síntoma de presentación de un hiperandrogenismo subyacente (31), es demasiado común en esta

población para ser usado como único criterio para el diagnóstico de hiperandrogenismo clínico. Más del 90 % de las mujeres de 18 años de edad tienen algún tipo de acné, y el 23 % tiene acné que requiere tratamiento farmacológico, su prevalencia declina en la adultez (32).

Si bien el acné comedónico es común en las adolescentes, el acné comedónico moderado o grave en la etapa puberal temprana o acné inflamatorio moderado durante la perimenarquía es infrecuente (prevalencia <5 %) (33,34).

El hirsutismo es un marcador más fiable de hiperandrogenismo en adolescentes (28). La ausencia de hirsutismo en algunas mujeres hiperandrogénicas puede ser causada por la variabilidad individual existente en la sensibilidad de la unidad pilosebácea a los andrógenos. Además algunas adolescentes jóvenes en las que el hiperandrogenismo no se ha desarrollado completamente pudieran no ser hirsutas (6). Existen trabajos que reportan una incidencia de hirsutismo del 50 % a 65 % (35,36) en adolescentes con niveles elevados de andrógenos.

La hipertrichosis debe distinguirse del hirsutismo. La hipertrichosis se define como la presencia de pelo (lanugo, velloso o terminal) excesivo y anormal para la edad, raza o sexo, y que aparece en sitios no dependientes de la estimulación androgénica (37). La hipertrichosis se distribuye en un patrón no sexual (por ejemplo, en una distribución generalizada o más prominente en la frente o los hombros) y no es causada por el exceso de andrógenos, si bien esto último en ocasiones la exacerba. Su incidencia se sustenta sobre un basamento étnico o familiar. Puede ser causada por fármacos como glucocorticoides, fenitoína, ciclosporina (6).

El hirsutismo leve aislado no debe ser considerado como una evidencia clínica de hiperandrogenismo en la posmenarquía temprana, cuando puede ser una fase del desarrollo. El hirsutismo moderado a severo constituye una evidencia clínica de hiperandrogenismo. Las niñas con acné persistente y poco sensible a la terapia dermatológica tópica, deberían ser evaluadas para descartar la presencia de hiperandrogenemia antes de la iniciación de cualquier tratamiento médico (21).

Bioquímico

La determinación de andrógenos es una medida más objetiva para valorar el hiperandrogenismo, lo cual se realiza utilizando una diversidad de ensayos

para evaluar los niveles de testosterona sérica total (TT), testosterona libre (TL), androstenediona ($\Delta 4$) y sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S) (4). La testosterona es el principal andrógeno circulante, la medición de TT o TL han sido las más recomendadas para determinar hiperandrogenemia, sin embargo, realizar mediciones precisas de estos andrógenos es problemático. El ritmo diurno, las etapas de la pubertad y del ciclo menstrual, y las concentraciones de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) son variables biológicas que influyen en las concentraciones de testosterona (21).

Además de los problemas metodológicos relacionados con las determinaciones de testosterona, no contamos con puntos de corte relativos a los diferentes estadios puberales. La medición más recomendada por el panel de expertos en endocrinología pediátrica y medicina de la adolescencia (21), para documentar la presencia de hiperandrogenismo en una adolescente con síntomas de SOP, es la elevación persistente de los niveles de TT y/o TL determinada en un laboratorio de referencia confiable. Por otra parte, la Sociedad Europea de Endocrinología (38) plantea, que los ensayos para testosterona libre no deberían utilizarse debido a su inexactitud. El índice de andrógenos libres (IAL) calculado como la razón entre la testosterona total y SHBG, es probablemente la medida más sensible para determinar el hiperandrogenismo. Valores bajos de SHBG son un marcador de hiperandrogenismo.

Diagnóstico

El diagnóstico de SOP se confirma por exclusión de otras enfermedades, por lo que se deberá descartar la hiperprolactinemia, la hiperplasia suprarrenal congénita, el síndrome de Cushing, el hipotiroidismo y aunque poco frecuentes en adolescentes es necesario descartar también, la presencia de tumores productores de andrógenos. Actualmente existe mucha controversia sobre los criterios, que debieran ser utilizados para el diagnóstico durante la adolescencia (39).

Si bien, los criterios diagnósticos no están claros en las adolescentes, el diagnóstico puede conducir al reconocimiento de factores de riesgo para diabetes y enfermedad cardiovascular, con la subsecuente intervención temprana para prevenir estas secuelas (36,40).

Sultan y Paris (41) plantean que para la realización

del diagnóstico deben cumplirse al menos 4 de los siguientes criterios (Cuadro 1):

- Oligomenorrea o amenorrea 2 años después de la menarquía
- Hiperandrogenismo clínico (hirsutismo, acné y/o alopecia)
- Hiperandrogenismo biológico (concentración elevada de testosterona)
- Resistencia insulínica/hiperinsulinemia (acantosis nigricans, obesidad abdominal y/o intolerancia a la glucosa)
- Ovarios Poliquísticos al ultrasonido
- Exclusión de otras etiologías.

Carmina y col. (19) Sugieren aplicar los criterios de Rotterdam (Oligo o anovulación, signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo, ovarios poliquísticos por ecografía) pero limitar el diagnóstico a la adolescente que cumple con los tres criterios. (Cuadro 1).

Ibáñez y Marcos (42) plantean para el diagnóstico usar criterios del NIH (Hiperandrogenismo y anovulación crónica), que no toman en cuenta la imagen ecográfica de ovarios poliquísticos, ya que

los consideran como los más adecuados para definir la entidad en este grupo de edad. (Cuadro1).

La *Endocrine Society* (18) sugiere para la realización del diagnóstico la presencia de hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico (después de la exclusión de otras patologías) en presencia de oligomenorrea persistente. Consideran que los síntomas anovulatorios y morfología de OP no son suficientes para el diagnóstico, pueden ser normales en la maduración reproductiva (Cuadro 1).

Spritzer (43) propone para el diagnóstico de SOP en adolescentes considerar: (Cuadro 1):

- Oligo/amenorrea al menos 2 años posmenarquía o amenorrea a los 16 años
- OMP + volumen ovárico > 10 mL
- Hiperandrogenismo bioquímico y no solo hiperandrogenismo clínico

El comité de expertos en endocrinología pediátrica no establece criterios diagnósticos, pero recomiendan ciertos aspectos a tomar en cuenta (Cuadro 1). Además plantea que: aun ante la ausencia de un diagnóstico definitivo y un tratamiento probado, se recomienda tratar los síntomas y disminuir el

Cuadro 1
Criterios diagnósticos propuestos para el diagnóstico de SOP en adolescentes

Sultan (4 de 5) 2006 (41)	Carmina 2010 (19)	Ibáñez 2011 (42)	Endocrine Society 2013 (18)	Spritzer 2014 (43)	Witchell 2015 (21)
<ul style="list-style-type: none"> • Oligomenorrea o Amenorrea • Hiperandrogenismo Clínico • Hiperandrogenismo biológico • Resistencia insulínica / hiperinsulinemia • Ovarios poliquísticos al ultrasonido • + Exclusión de otras etiologías. 	<ul style="list-style-type: none"> • Aplicación de los criterios de Rotterdam Limitar el diagnóstico a la adolescente que cumple con los tres criterios. 	<ul style="list-style-type: none"> Usar criterios del NIH (que no toman en cuenta la imagen ecográfica de ovarios poliquísticos) Son los más adecuados para definir la entidad en este grupo de edad. 	<ul style="list-style-type: none"> Presencia de hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico (después de la exclusión de otras patologías) en presencia de oligomenorrea persistente Síntomas anovulatorios y MOP no son suficientes para el diagnóstico, puede ser normal en la maduración reproductiva. 	<ul style="list-style-type: none"> • Oligo/amenorrea al menos 2 años posmenarquía o amenorrea a los 16 años • MOP + volumen ovárico > 10 mL • Hiperandrogenismo bioquímico y no solo clínico Aun si el diagnóstico es postergado, las manifestaciones deben ser tratadas 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperandrogenismo solo considerar hirsutismo moderado a severo, elevación persistente de TT o TL • Oligoanovulación, después de 2 años de la menarquía, intervalos <20 y >45 días, ausencia de menarquía > 15 años, o 2 o 3 años después de la telarquía • Considerar volumen > 12 mL ↑, diferir el volumen para el diagnóstico

riesgo de comorbilidades asociadas. Aunque la obesidad, la insulinorresistencia y la hiperinsulinemia son hallazgos comunes en adolescentes con hiperandrogenismo, estos hallazgos no deben utilizarse para el diagnóstico (21).

FACTORES DE RIESGO PREPUBERALES IMPLICADOS EN EL DESARROLLO DEL SOP

Aunque el SOP es un trastorno que afecta a las mujeres tradicionalmente consideradas en edad reproductiva, de hecho afecta toda la vida de la mujer, iniciándose durante el desarrollo intrauterino y pasando por la menopausia y más allá en su vida posterior. Las manifestaciones clínicas pueden iniciarse alrededor de la menarquía; sin embargo, hay signos que nos pueden alertar en etapas más tempranas (20).

La pubarquía (aparición de vello púbico antes de los 8 años) o la menarquía precoz, el nacimiento con un peso bajo para la edad gestacional, la obesidad y el síndrome metabólico son factores de riesgo independientes para el desarrollo de SOP. La hiperplasia suprarrenal congénita y otros problemas virilizantes son factores de riesgo fuertes (44).

RIESGO METABÓLICO EN ADOLESCENTES CON SOP

Una vez establecido el diagnóstico de SOP en una adolescente, debe realizarse un tamizaje para el descarte de alteraciones metabólicas, si bien la disfunción metabólica no forma parte de la definición del SOP, constituye un factor de riesgo asociado a esta patología, y puede manifestarse en etapas tempranas (3).

Rosenfield y col. (45) han planteado dudas sobre la exactitud del diagnóstico de SOP en adolescentes, en base a que las irregularidades menstruales y los niveles de testosterona son superiores a la media en la adolescencia, pero persisten solo en una minoría. Además los ciclos anovulatorios prolongados en adolescentes normales se asocian con un aumento de los niveles de testosterona. Estos autores realizaron un estudio del seguimiento de un grupo de adolescentes con hiperandrogenismo con características de SOP, para poner a prueba la hipótesis de que en las adolescentes el hiperandrogenismo ovárico funcional (FOH) persiste en la edad adulta. Valoraron 22

adultas con diagnóstico de SOP en la adolescencia, encontraron que el hiperandrogenismo persistió y la tolerancia a la glucosa tendió a deteriorarse. Seis de ocho pacientes habían desarrollado tolerancia anormal a la glucosa, dos con diabetes mellitus tipo 2 (45).

La presencia de acantosis nigricans y obesidad troncular son indicios clínicos para insulinorresistencia. Un tercio de las adolescentes con SOP presentan criterios para síndrome metabólico, en comparación con aproximadamente el 5 % de las adolescentes de la población general (46,47).

Independientemente del índice de masa corporal, se ha reportado una asociación entre el SOP y síndrome metabólico; las adolescentes con obesidad y SOP tenían una mayor prevalencia de síndrome metabólico que las adolescentes con obesidad sin SOP (46). Otros (48) reportan que adolescentes con SOP en el sur de China, presentan más alteraciones metabólicas que las pareadas por edad e IMC sin SOP.

Rossi y col. (49) no encontraron que la presencia de SOP, añade más riesgo para el desarrollo de SM. Si hallaron que el SOP se asocia con una mayor incidencia de intolerancia a la glucosa y al aumento del PAI-1. Concluyen que sus resultados refuerzan la importancia de la obesidad en las adolescentes con SOP, para reconocer el posible riesgo de futura enfermedad.

En adolescentes la obesidad abdominal es común en el SOP y está asociada a un mayor grado de disfunción metabólica (50).

En un grupo de adolescentes con diagnóstico de SOP, las que presentaban un fenotipo hiperandrogénico mostraban mayor grado de resistencia a la insulina e inflamación (47). También las alteraciones lipídicas (triglicéridos y LDL) son mayores en los fenotipos hiperandrogénicos al compararlas con los otros subgrupos (51).

Otros autores (52) hallaron que la hemoglobina, la gamma-glutamil transferasa (g-gt), el colesterol total, la LDL y los niveles de insulina a las 2 horas posteriores a una carga de glucosa, fueron significativamente más elevados en el grupo de adolescentes delgadas con SOP que en el grupo de control delgadas. En el grupo de SOP con sobrepeso/obesidad, los niveles de hemoglobina y de g-gt fueron significativamente más elevados que en el grupo control con sobrepeso / obesidad.

Está bien reconocida la prevalencia elevada de la insulinorresistencia y la hiperinsulinemia entre adolescentes con SOP, independientemente de que sean delgadas o con obesidad. Se considera que la

hiperinsulinemia exacerba el hiperandrogenismo y las manifestaciones reproductivas y metabólicas del SOP en adolescentes (21).

El aumento de la prevalencia del síndrome metabólico a una edad tan temprana subraya la importancia de la revisión periódica de la población de SOP, para disminuir el riesgo futuro de diabetes y enfermedad coronaria. La obesidad abdominal es común en el SOP y se asocia con una mayor disfunción metabólica en adolescentes con PCOS (50).

La *Endocrine Society* recomienda que las adolescentes y las mujeres con SOP deben ser tamizadas para los siguientes factores de riesgo cardiovascular: antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular temprana, el tabaquismo, la intolerancia a la glucosa/diabetes tipo 2, hipertensión, dislipidemia, apnea obstructiva del sueño, y obesidad (especialmente aumento en la adiposidad abdominal (18).

Las pruebas para las comorbilidades deben incluir, glicemia e insulina en ayunas, perfil lipídico. Para las jóvenes con poliuria, polidipsia, acantosis nigricans u obesidad considerar la realización de una prueba de tolerancia a la glucosa. Si presentan signos sugestivos de depresión referir para evaluación (21).

TRATAMIENTO

El tratamiento va dirigido a las manifestaciones clínicas y debe ser individualizado. Todas las adolescentes con SOP deben ser tratadas con modificaciones en el estilo de vida y reducción de peso de ser necesario. Lo cual ha demostrado que disminuyen el efecto de los andrógenos, incrementan la ovulación y mejoran la sensibilidad a la insulina. Se recomienda además realizar un seguimiento a largo plazo de estas pacientes (53).

El abordaje de las adolescentes con SOP, como en el caso de las adultas, tiene dos objetivos principales: controlar los síntomas del exceso de andrógenos y/o la anovulación e intentar reducir la posibilidad de complicaciones a largo plazo principalmente la diabetes tipo 2 (54).

El pilar en el manejo de las irregularidades menstruales oligomenorrea o amenorrea, es el tratamiento cíclico con progestágenos o anticonceptivos orales (a menudo la mejor opción, incluso en adolescentes), debido al riesgo de hiperplasia endometrial si no se trata. En las niñas con sobrepeso u obesidad, es importante ofrecer consejos prácticos acerca de la dieta y el ejercicio, tanto para

mejoría de los síntomas menstruales como la de las complicaciones a largo plazo (18).

Los síntomas de exceso de andrógenos causan gran angustia en las adolescentes, el hirsutismo, debe ser tratado mediante una combinación de medidas cosméticas (el asesoramiento con expertos en métodos de eliminación del vello es importante), anticonceptivos orales y, si es necesario tratamiento con antiandrógenos. Se ha sugerido a la metformina como un posible tratamiento si el objetivo es tratar el síndrome metabólico o intolerancia a la glucosa. La duración óptima de los ACO o el uso de metformina aún no ha sido determinada. Para las niñas premenárquicas con evidencia clínica y bioquímica de hiperandrogenismo en presencia de un desarrollo puberal avanzado (es decir, estadio de Tanner IV), sugieren empezar con contraceptivos (21).

REFERENCIAS

1. Homburg R, Lambalk CB. Polycystic ovary syndrome in adolescence a therapeutic conundrum. *Hum Reprod.* 2004;19:1039-1042.
2. Bremer AA. Polycystic ovary syndrome in the pediatric population. *Metab Syndr Relat Disord.* 2010;8(5):375-394.
3. Roe AH, Dokras A. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Rev Obstet Gynecol.* 2011; 4:45-51.
4. Agapova SE, Cameo T, Sopher AB, Oberfield SE. Diagnosis and Challenges of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescence. *Semin Reprod Med.* 2014; 32:194-201.
5. Treloar A, Boynton R, Benn B, Brown BW. Variation of human menstrual cycle through reproductive life. *Int J Fertil.* 1967;12:77-126. Citado por Evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Jean Hailes Foundation for Women's Health on behalf of the PCOS Australian Alliance; Melbourne, 2011.
6. Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34:677-705.
7. Pfeifer SM, Kives S. Síndrome de ovario poliquístico en la adolescente. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2009;36:129-152.
8. Avvad CK, Holeuwerger R, Silva VC, Bordallo MA, Breitenbache MM. Menstrual irregularity in the first postmenarchal years: An early clinical sign of polycystic ovary syndrome in adolescence. *Gynecol Endocrinol.* 2001;15:170-177.
9. Dewailly D, Catteau-Jonard S, Reyss AC, Leroy M, Pigny P. Oligoanovulation with polycystic ovaries

- but not overt hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3922-3927.
10. Diaz A, Laufer MR, Breech LL. Menstruation in girls and adolescents: Using the menstrual cycle as a vital sign. *Pediatrics.* 2006;118:2245-2250.
 11. Apter D, Vihko R. Serum pregnenolone, progesterone, 17-hydrox-yprogesterone, testosterone and 5 alpha-dihydrotestosterone during female puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45(5):1039-1048.
 12. Legro RS, Lin HM, Demers LM, Lloyd T. Rapid maturation of the reproductive axis during perimenarche independent of body composition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1021-1025.
 13. Rosenfield RL. Clinical review: Adolescent anovulation: Maturation mechanisms and implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:3572-3583.
 14. Merino PM, Codner E, Cassorla F. A rational approach to the diagnosis of polycystic ovarian syndrome during adolescence. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011;55:590-598.
 15. Apter D, Vihko R. Early menarche, a risk factor for breast cancer, indicates early onset of ovulatory cycles. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57:82-86.
 16. van Hooff MH, Voorhorst FJ, Kaptein MB, Hirasig RA, Koppenaal C, Schoemaker J. Predictive value of menstrual cycle pattern, body mass index, hormone levels and polycystic ovaries at age 15 years for oligo-amenorrhoea at age 18 years. *Hum Reprod.* 2004;19:383-392.
 17. Pinola P, Lashen H, Bloigu A, Puukka K, Ulmanen M, Ruokonen A, et al. Menstrual disorders in adolescence: A marker for hyperandrogenaemia and increased metabolic risks in later life? Finnish general population-based birth cohort study. *Hum Reprod.* 2012;27:3279-3286.
 18. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Endocrine Society. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:4565-4592.
 19. Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:e201-e205.
 20. Tsikouras P, Spyros L, Manav B, Zervoudis S, Poiana C, Nikolaos T, et al. Features of Polycystic Ovary Syndrome in adolescence. *J Med Life.* 2015;8:291-296.
 21. Witchel SF, Oberfield S, Rosenfield RL, Codner E, Bonny A, Ibáñez L, et al. The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome during Adolescence. *Horm Res Paediatr.* 2015;83:376-389.
 22. Hart R, Sloboda DM, Doherty DA, Norman RJ, Atkinson HC, Newnham JP, et al. Prenatal determinants of uterine volume and ovarian reserve in adolescence. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:4931-4937.
 23. Mortensen M, Rosenfield R, Littlejohn E. Functional Significance of Polycystic-Size Ovaries in Healthy Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3786-3790.
 24. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, Pluchinotta V, Ruggeri S, Macrelli S, et al. Longitudinal change of sonographic ovarian aspects and endocrine parameters in irregular cycles of adolescence. *Pediatr Res.* 1995;38:974-980.
 25. Bridges NA, Cooke A, Healy MJ, Hindmarsh PC, Brook CG. Standards for ovarian volume in childhood and puberty. *Fertil Steril.* 1993;60:456-460.
 26. Blank SK, Helm KD, McCartney CR, Marshall JC. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Ann N Y Acad Sc.* 2008;1135:76-84.
 27. Rosenfield RL, Ghai K, Ehrmann DA, Barnes RB. Diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescence. Comparison of adolescent and adult hyperandrogenism. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13(Suppl 5):S1285-S1289.
 28. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Androgen Excess Society, et al. Position 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.
 29. Hickey M, Doherty DA, Atkinson H, Sloboda DM, Franks S, Norman RJ, et al. Clinical, ultrasound and biochemical features of polycystic ovary syndrome in adolescents: Implications for diagnosis. *Hum Reprod.* 2011;26:1469-1477.
 30. Adams J, Franks SI, Polson DW, Mason HD, Abdulwahid N, Tucker M, et al. Multifollicular ovaries: Clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone. *Lancet.* 1985;2:1375-1379.
 31. Slayden SM, Moran C, Sams WM Jr, Boots LR, Azziz R. *Fertil Steril.* 2001;75:889-892.
 32. Cunliffe WJ, Gould DJ. Prevalence of facial acne vulgaris in late adolescence and in adults. *Br Med J.* 1979;1:1109-1110.
 33. Lucky AW, Biro FM, Simbartl LA, Morrison JA, Sorg NW: Predictors of severity of acne vulgaris in young adolescent girls: Results of a five-year longitudinal study. *J Pediatr.* 1997;130:30-39.
 34. Eichenfield LF, Krakowski AC, Piggott C, Del Rosso J, Baldwin H, Friedlander SF, et al. American Acne and Rosacea Society. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics.* 2013;131:S163-S186.
 35. Bekx MT, Connor EC, Allen DB. Characteristics of adolescents presenting to a multidisciplinary clinic for polycystic ovarian syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2010; 23(1):7-10.
 36. Roe AH, Prochaska E, Smith M, Sammel M, Dokras A. Using the androgen excess-PCOS society criteria to diagnose polycystic ovary syndrome and the risk of metabolic syndrome in adolescents. *J Pediatr.*

- 2013;162(5):937-941.
37. Asz Sigall D, Salas Alanís JC, Beirana A, Arenas R. Hipertrichosis: sus causas, formas clínicas y manejo. *Dermatología CMQ*. 2011;9(1):33-42.
 38. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, et al.; ESE PCOS Special Interest Group. The polycystic ovary syndrome: A position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(4):1-29.
 39. Gómez Díaz RA, Torres Tamayo M, Barrón Uribe C, Nishimura Meguro E, Pérez Pasten Lucio E, Cárdenas Tirado HM, et al. Síndrome de ovario poliquístico en la adolescencia. Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. *Rev Endocrinol Nutric*. 2006;14(1):13-19.
 40. Carreau AM, Baillargeon JP. PCOS in adolescence and type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* 2015;15(1):564.
 41. Sultan C, Paris F. Clinical expression of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Fertil Steril*. 2006;86(Suppl 1):S6.
 42. Ibáñez L, Marcos MV. Hiperandrogenismo. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2011;1:76-86.
 43. Spritzer PM. Polycystic ovary syndrome: Reviewing diagnosis and management of metabolic disturbances. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014;58:182-187.
 44. Rosenfield RL. Clinical Review: Identifying Children at Risk for Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:787-796.
 45. Rosenfield RL, Ehrmann DA, Littlejohn EE. Adolescent polycystic ovary syndrome due to functional ovarian hyperandrogenism persists into adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:1537-1543.
 46. Coviello AD, Legro RS, Dunaif A. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:492-497.
 47. Alemzadeh R, Kichler J, Calhoun M. Spectrum of metabolic dysfunction in relationship with hyperandrogenemia in obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2010;162:1093-1099.
 48. Huang J, Ni R, Chen X, Huang L, Mo Y, Yang D. Metabolic abnormalities in adolescents with polycystic ovary syndrome in south china. *Reprod Biol Endocrin*. 2010;8:142-149.
 49. Rossi B, Sukalich S, Droz J, Griffin A, Cook S, Blumkin A, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome and Related Characteristics in Obese Adolescents with and without Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:492-497.
 50. Bruni V, Dei M, Nannini S, Balzi D, Nuvolone D. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1205:175-184.
 51. Fruzzetti F, Perini D, Lazzarini V, Parrini D, Genazzani AR. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome showing different phenotypes have a different metabolic profile associated with increasing androgen levels. *Fertil Steril*. 2009;92:626-634.
 52. Han Y, Soon Kim H, Lee HJ, Oh JY, Sung YA. Metabolic effects of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;20:136-142.
 53. National Institutes of Health. Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome December 3-5, 2012. Executive Summary.
 54. Franks S. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *Int J Obes*. 2008;32:1035-1041.