



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA



RUBRICA DISCIPLINEI MEDICINA DE FAMILIE UMF "Iuliu Hațieganu" CLUJ-NAPOCA ȘI A ASOCIAȚIEI MEDICILOR DE FAMILIE CLUJ

PRACTICA MEDICALĂ

Cazuistică

Amenoreea secundară: multiplii factori de risc în cazul unei paciente cu Sindrom de ovare polichistice și Tirodită Hashimoto

Dr. Maria Alexandra Pop^{1,3}, Dr. Victor Man^{1,2}, Dr. Amelia Resiga^{1,2}, Asist. univ. dr. Sorina Rodica Pop^{1,2,3}, Conf. univ. dr. Aida Puia^{1,2,3}

¹Universitatea de Medicină și Farmacie Cluj-Napoca Iuliu Hațieganu, România, ²Cabinet Medical Medicină de Familie, Cluj-Napoca România, ³Medicină de familie

Primit: 1.02.2024 • Acceptat pentru publicare: 25.02.2024

Rezumat

Amenoreea secundară reprezintă întreruperea menstruațiilor anterior regulate pentru o perioadă mai mare de 3 luni. Printre etiologiile cele mai frecvente se numără sindromul de ovare polichistice, amenoreea hipotalamică, hiperprolactinemia, anumite boli cronice (patologie tiroidiană, adrenală) și stresul. Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 20 de ani, cunoscută cu antecedente de atopie și stres psihologic, care s-a prezentat la medicul de familie pentru amenoree secundară și creștere în greutate. Investigațiile de specialitate au susținut diagnosticul de sindrom de ovare polichistice și tirodită Hashimoto cu eutiroidism. Controalele ulterioare depistează rezistență la insulină, hipertrigliceridemie și persistența unor valori tensionale ridicate. A fost instituit tratamentul cu anticoncepționale și metformin, în prezent pacienta fiind în remisiune clinică și biologică. Prezența numeroșilor factori de risc pentru amenoreea secundară, interconectați (atopia, sindromul de ovare polichistice, tirodită, stresul psihologic), impune necesitatea unei abordări multidisciplinare, susținută de o monitorizare activă în cabinetul medicului de familie. Se recomandă urmărirea pacientei în cabinetul de medicină de familie o dată la 6 luni, cu realizarea anamnezei și a examenului obiectiv riguros cu determinarea unor parametri precum indicele de masă corporală, circumferința abdominală, tensiunea arterială. Rolul monitorizărilor periodice este de a identifica modificări în tabloul clinic al pacientei, și anume reapariția simptomatologiei inițiale, agravarea acesteia sau apariția complicațiilor în scopul instituirii unei conduite terapeutice în serviciul de asistență primară sau ghidarea spre servicii de specialitate.

Cuvinte cheie: *tirodită Hashimoto, sindrom de ovare polichistice, amenoree secundară, medicină de familie*

MEDICAL PRACTICE

Case presentation

Secondary amenorrhea: multiple risk factors in a patient with Polycystic Ovary Syndrome and Hashimoto's Thyroiditis

Abstract

Abstract

Secondary amenorrhea is the cessation of anterior regular periods for more than 3 months. Most frequent causes are polycystic ovary syndrome, hypothalamic amenorrhea, hyperprolactinemia, other chronic disease (thyroid or adrenal disease) and stress. We are presenting the case of a 20 years old female patient, with a history of atopic disorder and psychological stress, who visited the family doctor for secondary amenorrhea and weight gain. The diagnostic workup relieved polycystic ovary syndrome and hypothyroidism with euthyroidism. The following check-ups discovered insulin resistance, hypertriglyceridemia and elevated blood pressure. The patient has started treatment with oral contraceptives and metformin and nowadays she obtained clinical and para clinical remission. The presence of multiple and related risk factors for secondary amenorrhea (atopic disease, polycystic ovary syndrome, thyroiditis, psychological stress) requires a multidisciplinary approach and regular follow-up in primary care. Every 6 months the family doctor has to perform a complete anamnesis and physical examination. The role of periodic check-ups is to identify modifications of the clinical presentation of the patient, like the recurrence of early symptoms, worsening of them or the risk of complications, in order to start a treatment in primary care or in other specialties.

Keywords: *Hashimoto thyroiditis, polycystic ovary syndrome, secondary amenorrhea, family medicine*

Introducere

Amenoreea secundară reprezintă lipsa menstruațiilor pentru o perioadă mai mare de 3 luni, în cazul unor menstruații anterior regulate. Etiologia include anomaliile de tract genital, insuficiența ovariană primară dobândită, patologia hipotalamo-hipofizară, patologia endocrină, anumite boli cronice, dar poate apărea și în context fiziologic (sarcină, alăptare, menopauză). Dintre cele mai frecvente cauze endocrine de amenoree secundară, amintim sindromul ovarelor polichistice și patologia tiroidiană.

Sindromul ovarelor polichistice (SOPC) reprezintă una dintre cele mai întâlnite patologii endocrine, a cărei diagnostic presupune existența hiperandrogenismului clinic sau biochimic și a disfuncției ovariene (oligo-ovulație, anovulație, ciclul menstrual cu periodicitate mai lungă de 35 de zile). Deși frecvent prezent, aspectul de ovare polichistice evidențiat ecografic nu mai este obligatoriu pentru diagnostic. Rezistența la insulină și hiperinsulinemia se întâlnesc, de asemenea, în cadrul acestui sindrom, însă nu fac parte din criteriile de diagnostic. Anumite patologii sunt mai frecvente în rândul femeilor cu SOPC, și anume sindromul metabolic, steatoza hepatică non-alcoolică, apneea de somn, hipertensiunea, dislipidemia, dar și patologia psihiatrică (depresia, tulburarea afectivă bipolară, abuzul de substanțe, tulburări de alimentație) (1).

Tiroidita Hashimoto (TH) este o boala autoimună comună, întâlnită mai frecvent în rândul femeilor, care se poate asocia și cu alte patologii autoimune (boala celiacă,

anemia pernicioasă) sau, mai rar, cu alte endocrinopatii de origine imună, constituind diferitele tipuri de sindroame poliglandulare autoimune. Prezentarea TH poate fi sub forma de tirotoxicoză, eutiroidism sau hipotiroidism. Diagnosticul TH include prezența manifestărilor clinice de hipotiroidism și identificarea anticorpilor anti-TPO, regăsiți la 95% dintre pacienți. TH eutiroidiană se caracterizează prin prezența anticorpilor anti-TPO, a unui nivel normal al TSH și FT4 și prin aspectul tipic al glandei tiroide la examinarea ultrasonografică (2).

În cazul SOPC, anticoncepționalele orale contribuie atât la rezolvarea hirsutismului, cât și a tulburărilor de ciclu menstrual. Impactul asupra sănătății reproductive este important atât în SOPC, cât și în TH. SOPC este asociat cu infertilitate, care ar putea fi rezolvată prin scăderea în greutate și modificarea stilului de viață. În cazul în care acestea nu reușesc, se poate institui terapia cu clomifen citrat sau letrozol (1).

Pentru TH, tratamentul de substituție hormonală cu levotiroxină se indică în cazul instalării hipotiroidismului. Prezența anticorpilor anti-TPO întâlniți în TH a fost asociată cu avorturi recurente, nașteri premature și eșecul fertilizării în vitro. Hipotiroidismul clinic prezintă risc crescut de tulburări materno-fetale, precum hipertensiunea de sarcină (pre-eclampsie, dar și eclampsie), diabet gestațional, hemoragie în post-partum, greutate mică la naștere, moarte fetală, dar și întârziere în dezvoltarea neurologică. Pe lângă rolul levotiroxinei în tratamentul hipotiroidismului, aceasta crește și rata succesului fertilizărilor în vitro (2,3).

Pe termen lung, tratamentul ambelor patologii este necesar pentru rezolvarea simptomatologiei, dar și pentru prevenirea afecțiunilor asociate, atât din sfera ginecologică, cât și din cea cardioloasculară și metabolică.

Studiu de caz

Vă prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 20 de ani, cu antecedente personale de rinită alergică și dermatită atopică, care în luna decembrie a anului 2021 s-a prezentat la cabinetul medicului de familie pentru amenoree prezentă de 3 luni și creștere în greutate.

Din antecedentele heredo-colaterale ale pacientei menționăm mama cu TH hipotiroidiană. În ceea ce privește antecedentele fiziologice ale pacientei, menționăm menarha la vârsta de 11 ani, cicluri menstruale neregulate de la 28 de zile până la 3 luni, cu durata menstruației 6 zile, fără alte antecedente ginecologice. Istoricul pacientei relevă terenul atopic (cunoscută cu antecedente de rinită alergică și dermatită atopică) și stresul psihologic în urma abuzului sexual la care pacienta a fost supusă cu un an anterior prezentării. La examenul obiectiv, se evidențiază vergeturi violacee discrete la nivelul ambelor coapse bilaterale, hirsutism și acnee facială ușoară, un IMC de 29,4 kg/m² (G=84 kg, Î=169 cm) și valori tensionale sistolo-diastolice crescute (150/100 mmHg).

Pe baza lipsei menstruațiilor și a semnelor clinice de hiperandrogenism (hirsutism, acnee facială), se recomandă pacientei consult ginecologic pentru a confirma suspiciunea unui SOPC. În cadrul examinării ginecologice au fost evidențiate ecografic ovare de aspect micropolichistic și s-a pus diagnosticul de SOPC pe baza a 3 criterii (hiperandrogenism, anovulație și aspectul ecografic al ovarelor). În urma dozării markerilor endocrini, au fost identificați anticorpi anti-TPO în titru crescut-61.07 UI/ml (valori normale <9 UI/ml), cu valori normale ale TSH și FT4. A fost inițiat tratamentul cu anticoncepționale (Belara) 21 de zile pe lună, cu 7 zile pauză și se recomandă modificarea stilului de viață.

Revine la medicul de familie cu rezultatele și acesta a considerat necesară evaluarea endocrinologică cu realizarea unei ecografii tiroidiene pentru a exclude prezența nodulilor tiroiziene. Totodată, obiectivul propus în urma consultului clinic a fost investigarea unei posibile rezistențe la insulină, asociată SOPC, întrucât pacienta prezenta elemente sugestive pentru un sindrom metabolic (valori tensionale ridicate, circumferința abdominală crescută). Ecografia a evidențiat o tiroidă de volum normal, cu structură de fond hipoecogenă și inomogenă, fără formațiuni nodulare sau chistice. Rezistența la insulină a fost confirmată prin valori crescute ale insulinei, 31,4 uIU/ml (valori normale 2,6-24,9 uIU/ml), pentru care s-a inițiat tratament cu Metformin 1000 mg 0-1-1/2 cpr/zi. Valorile glicemiei și ale hemoglobinei glicozilate au fost în limite normale.

Pe parcursul monitorizărilor pacienta a mai prezentat hipertrigliceridemie și la una dintre examinări a prezentat TSH crescut, cu normalizarea ulterioară a acestuia. Evoluția markerilor cu valori patologice este ilustrată în tabelul 1.

Pe lângă tratamentul cu anticoncepționale pe termen lung, pacientei i s-a recomandat continuarea administrării de Metformin, într-o doză mai mică (500 mg, seara). Pentru profilaxia hipotiroidismului, urmează tratament cu Seleniu 100 de micrograme, timp de 2 luni cu 2 luni pauză.

Pacienta a continuat monitorizarea prin medicul de familie, cu evaluare clinică, endocrinologică și ginecologică o dată la 6 luni. Menținerea unui stil de viață sănătos: alimentație corespunzătoare și activitate fizică, recomandarea scăderii în greutate au fost abordate și evaluate la fiecare consultație în cabinetul medicului de familie.

Tabel 1. Evoluția markerilor cu valori patologice

Marker	Evoluție în timp		
	16.12.2021	10.11.2022	04.04.2023
TSH	4,85 uIU/mL (normal)	3,31 uIU/mL (normal)	4,57 uIU/mL (normal 0,51-4,17)
Ac anti-TPO	61,07 UI/mL		
Trigliceride	-	230 mg/dL	169 mg/dL
Insulina	31,4 uIU/mL 21.02.2022	19 uIU/mL (normal)	-

Evoluție și pronostic

Evoluția pacientei a fost favorabilă sub tratamentul cu anticoncepționale, antidiabetice orale și seleniu. Aceasta a prezentat ameliorare simptomatologiei cu reluarea menstruațiilor și reglarea ciclului menstrual și normalizarea markerilor biologici, cu excepția trigliceridelor care au prezentat valori crescute și la ultima examinare.

Din cauza evoluției fiecărei patologii în parte și a complicațiilor asociate, medicul de familie joacă un rol important în conduita terapeutică. Întrucât avem o pacienta aflată la vârsta fertilă, este necesară consilierea ei în legătură cu o viitoare sarcină, deoarece ambele patologii endocrine pot pune probleme în ceea ce privește obținerea și menținerea unei sarcini.

TH poate evolua spre hipotiroidism, care pe lângă afectarea funcției reproductive, poate afecta și celelalte sisteme (cardiovascular, pulmonar, gastrointestinal, urinar). Medicul de familie poate contribui în depistarea precoce a acestuia prin încurajarea vizitelor regulate ale pacientei la cabinet (cel puțin o dată la 6 luni) și recomandarea efectuării analizelor de sânge, cu accent pe markerii hormonal. TH având etiologie autoimună, poate prezenta asociat și alte patologii din această sferă. Examinările viitoare ale pacientei trebuie orientate spre identificarea unor simptome și semne sugestive pentru diverse boli autoimune: poliurie, polidipsie-diabet zaharat tip 1, macule hipopigmentate-vitiligo, dureri abdominale severe, diaree cu steatoree-boală celiacă, hiperpigmentarea tegumentelor și mucoaselor - boala Addison.

În SOPC, tulburările menstruale, hiperandrogenismul și morfologia ovariană prezintă ameliorări cu vârsta, iar atenția trebuie îndreptată asupra complicațiilor metabolice și non-metabolice ce necesită screening, consiliere și management terapeutic. Pacientele cu SOPC sunt la risc pentru dezvoltarea diabetului zaharat de tip 2, a dislipidemie, obezității, patologiei cardiovasculare, apneei obstructive de somn, steatozei hepatice non-alcoolice, dar și a depresiei și a cancerului endometrial (5, 6).

Screening-ul cardiovascular al pacientei poate fi realizat în cabinetul medicului de familie în cadrul consultațiilor profilactice prin măsurarea tensiunii arteriale, calcularea IMC-ului și recomandarea dozării profilului glicemic și lipidic. Un pilon important care revine și asistenței medicale primare îl constituie educarea pacientei în vederea unui stil de viață sănătos. Trebuie subliniată importanța scăderii în greutate, prin echilibrul dintre o alimentație corespunzătoare și activitatea fizică moderată, minim 150 de minute/săptămână.

De asemenea, trebuie avut în vedere terenul atopic al pacientei, care este cunoscută cu antecedente de rinită alergică și dermatită atopică. Prin prisma modificărilor profilului hormonal asociate patologiilor co-existente, poate prezenta o agravare a rinitei alergice și trebuie urmărită pentru posibila dezvoltare a astmului bronșic.

Particularitatea cazului constă în faptul că pacienta a prezentat multipli factori de risc pentru amenoreea secundară (SOPC, TH, stresul psihologic), care pot fi corelați între ei. SOPC deși nu are o etiologie cunoscută, ar putea fi explicat în cazul pacientei noastre de stresul intens la care aceasta a fost supusă (abuz sexual) sau de prezența procesului autoimun. TH de asemenea este strâns corelată cu stresul, dar poate avea legătură și cu terenul atopic.

Discuții

Existența a numeroși factori de risc pentru amenoreea secundară impune folosirea unui algoritm de diagnostic prin parcurgerea mai multor pași.

Primul pas constă în dozarea hCG (human chorionic gonadotropin) în vederea diagnosticării unei posibile sarcini, medicul de familie trebuind să recomande un test hCG chiar dacă pacienta a avut un test de sarcină negativ efectuat acasă.

În cazul în care hCG-ul este negativ, pasul următor constă în analiza istoricului, factorilor de risc și semnelor clinice ce pot fi sugestive pentru cauzele principale ale amenoreei secundare.

Din istoricul pacientei ar trebui să evidențiem existența stresului de orice natură, modificarea greutății, tulburare de alimentație (anorexie, bulimie), a dietei sau modificarea paternului de exerciții fizice (7). Tratamentul unor boli sistemice poate induce amenoreea secundară (metoclopramid, diverse medicamente antipsihotice), contracepția orală la inițiere sau reluare după o întrerupere

de câteva luni poate fi de asemenea cauză de amenoreea secundară.

Medicul de familie face o anamneză amănunțită pentru existența în istoricul pacientei a simptomelor și semnelor sugestive pentru SOPC (hirsutism, acnee și antecedente de menstruație neregulată); tumori selare (cefalee, tulburări ale câmpului vizual, oboseală sau poliurie și polidipsie); simptome ale deficitului de estrogen (bufeuri, uscăciune vaginală, somn prost sau scăderea libidoului, simptome mult mai exprimate în insuficiența ovariană primară); galactoree (sugestivă pentru hiperprolactinemie); orice antecedent obstetrical ce a dus la cicatrici ale mucoasei endometriale (sindrom Asherman).

La examenul clinic se urmăresc modificările în greutatea pacientei, existența unor tulburări de alimentație, exercițiul fizic realizat în mod excesiv, prezența galactoreei, semne de hiperandrogenism sau semnele unei boli cronice.

Un IMC mai mare de 30 kg/m² este observat la 50% sau mai mult dintre femeile cu SOPC, iar la cele cu un IMC mai mic de 18,5 kg/m² și practicarea exercițiilor fizice intense, amenoreea hipotalamică funcțională este diagnosticul mai frecvent (8).

Examinarea clinică poate să obiectiveze una sau mai multe din următoarele: hirsutism, acnee, striuri, acanthosis nigricans, vitiligo și echimoze apărute ușor, tumefacția glandei parotide sau eroziuni a smalțului dentar, galactoree.

Următorul pas în evaluarea cauzei amenoreei secundare sunt dozările hormonale inițiale și anume FSH-ul, estrogenul, TSH-ul și prolactina, iar în cazul în care sunt prezente semne clinice de hiperandrogenism, se dozează și testosteronul total. Valorile normale ale prolactinei, orientează spre investigarea unei cauze tiroidiene. Dacă TSH-ul nu prezintă modificări, urmează evaluarea unei cauze hipotalamice, hipofizare sau ovariene. Un FSH crescut, de obicei însoțit de valori scăzute ale estrogenilor sugerează o insuficiență ovariană primară. Dacă FSH-ul este normal sau scăzut, iar estradiolul este scăzut, trebuie luat în calcul hipogonadismul hipogonadotrop. Printre cauzele acestuia se numără amenoreea hipotalamică funcțională, boala celiacă, diabetul zaharat de tip I sau alte patologii hipotalamo-hipofizare.

Valori normale ale estradiolului și ale FSH-ului sau FSH scăzut, alături de hiperandrogenismul clinic sau biochimic sugerează SOPC. Dacă toate valorile hormonale sunt normale și există un istoric de instrumentare uterină, se efectuează testul la progesteron. În cazul în care nu se obține sângerare, se trece la testul la estrogen și progesteron. Dacă și acesta este negativ, ultimul pas este realizarea unei histeroscopii în vederea diagnosticului unui sindrom Asherman (9).

După cum observăm în cazul prezentat, etiologia multiplă poate fi prezentă, de aceea este necesar tratamentul tuturor cauzelor pentru remisiunea simptomatologiei.

SOPC și TH sunt 2 patologii care afectează frecvent femeile de vârstă reproductivă, manifestate prin amenoreea secundară și care pot conduce deopotrivă la infertilitate. Deși patogeniza SOPC nu este pe deplin cunoscută, factorii genetici, metabolici, hormonal, precum și componenta autoimună au fost incriminate în dezvoltarea patologiei. Prevalența bolilor autoimune poate fi mai crescută în rândul pacienților cu SOPC datorită rolului pe care hormonii sexuali l-ar putea juca în răspunsul imun la infecție în rândul populației susceptibile. Conform literaturii de specialitate, pacientele cu SOPC au prezentat mai frecvent TH decât cele fără. În același timp, la pacientele cu TH riscul de a dezvolta SOPC este mai mare decât în cazul celor fără tiroidită (10).

Prognosticul poate fi mai nefavorabil în rândul femeilor care prezintă ambele patologii, întrucât prezența lor concomitentă are efecte negative cardiologice, metabolice și reproductivă. De asemenea, TH poate afecta prezentarea clinică a PCOS. Greutatea și IMC-ul au fost corelate cu valori crescute ale TSH-ului. În cazul copiilor, scăderea în greutate a dus la scăderea valorilor TSH, independent de tratamentul de substituție (11).

Menstruațiile neregulate și nivelul hormonilor sexuali au fost asociate cu un risc crescut de patologii alergice, precum rinita alergică, dermatita atopică și astmul alergic. SOPC, care reprezintă o cauză comună de menstruații neregulate, se poate manifesta cu sindrom metabolic și niveluri crescute ale testosteronului. Hormonii sexuali pot fi implicați în dezvoltarea atopiei prin inducerea unui risc crescut de evenimente alergice (12).

Tiroidita autoimuna și rinita alergică pot co-exista, în această situație agravându-se reciproc. Ambele boli necesită interacțiunea dintre mai mulți factori genetici și de mediu pentru dezvoltarea lor. Atacurile alergice înrăutățesc bolile autoimune, iar dacă severitatea unei boli autoimune se accentuează, patologia alergică poate avea o evoluție mai proastă. Deși în cazurile studiate unde s-a descoperit o legătură între TH și patologia alergică valorile hormonilor tiroidieni au fost normale, apariția hipotiroidismului trebuie urmărită în mod activ (13).

Cunoașterea întregului istoric al pacientei și tratamentul fiecărei patologii în parte este deosebit de important, deoarece simptomatologia poate fi plurietologică, iar managementul unei condiții poate ajuta la ameliorarea alteia. De asemenea, tratamentul și monitorizarea în continuare a pacientei este necesară pentru prevenirea complicațiilor asociate (cardiologice, endocrino-metabolice).

Obiectivele managementului unui astfel de caz sunt diagnosticul și tratamentul afecțiunilor subiacente amenoreei secundare, asigurarea fertilității la momentul dorit și prevenția complicațiilor bolilor existente ce au determinat amenoreea secundară.

Atât amenoreea secundară, dar și cea primară trebuie să fie o preocupare constantă a medicului de familie, în cadrul examinărilor periodice fiind necesară evaluarea cu

precădere a următoarelor situații: lipsa menstrui după vârsta de 15 ani, lipsa menstrui la trei ani după debutul telarhei, lipsa menstrui până la 14 ani atunci când este prezent și hirsutismul, lipsa menstrui în prezența unor tulburări alimentare și/sau a exercițiilor fizice intense, absența menstruelor timp de trei luni după o perioadă de cicluri menstruale regulate (14).

Concluzii

Amenoreea secundară poate fi cauzată de multiple afecțiuni endocrine, sistemice, alergice și autoimune.

Utilizarea unui algoritm de evaluare inițială în amenoreea secundară și lipsa restricțiilor pentru prescrierea unor investigații de către medicul de familie ar putea facilita și accelera procesul de diagnostic în amenoreea secundară.

Elucidarea etiologiei, diagnosticului și tratamentului în amenoreea secundară necesită o colaborare multidisciplinară și monitorizare activă din partea medicului de familie.

Educația privind stilul de viață sănătos, identificare precoce a complicațiilor pe care le poate dezvolta pacienta cu amenoreea secundară și consilierea pentru sănătatea reproductivă definesc rolul medicului de familie în managementul unui caz cu amenoreea secundară.

Conflict de interese: nu există

Acknowledgments: Toți autorii au avut contribuție egală la acest articol

Bibliografie

- Meier RK. Polycystic Ovary Syndrome. *Nurs Clin North Am*. 2018;53(3):407-420. Available from: doi: 10.1016/j.cnur.2018.04.008. Epub 2018 Jul 11. PMID: 30100006.
- Klubo-Gwiedzinska J, Wartofsky L. Hashimoto thyroiditis: an evidence-based guide to etiology, diagnosis and treatment. *Pol Arch Intern Med*. 2022;132(3):16222. Available from: doi: 10.20452/pamw.16222. Epub 2022 Mar 3. PMID: 35243857; PMID: PMC9478900.
- Männistö T, Mendola P, Grewal J, Xie Y, Chen Z, Laughon SK. Thyroid diseases and adverse pregnancy outcomes in a contemporary US cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(7):2725-33. Available from: doi: 10.1210/jc.2012-4233. Epub 2013 Jun 6. PMID: 23744409; PMID: PMC3701274.
- Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C, et al. Hashimoto's thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(6):101367. Available from: doi: 10.1016/j.beem.2019.101367. Epub 2019 Nov 26. PMID: 31812326.
- Cooney LG, Dokras A. Beyond fertility: polycystic ovary syndrome and long-term health. *Fertil Steril*. 2018;110(5):794-809. Available from: doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.08.021. PMID: 30316414.
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 194: Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol*. 2018;131(6):e157-e171. Available from: doi: 10.1097/AOG.0000000000002656. Erratum in: *Obstet Gynecol*. 2020 Sep;136(3):638. PMID: 29794677.

7. Sophie Gibson, Marie Eve et al. Where Have the Periods Gone? The Evaluation and Management of Functional Hypothalamic Amenorrhea. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology* 2020;18-27. Available from doi:10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.S0178
8. Williams, Nancy I et al. Magnitude of daily energy deficit predicts frequency but not severity of menstrual disturbances associated with exercise and caloric restriction. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* 2015; E29-39. Available from doi:10.1152/ajpendo.00386.2013
9. UpToDate. *Evaluation and management of secondary amenorrhea*. Available from: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-secondary-amenorrhea?source=history_widget#H18 [Accessed 20th February 2024].
10. Hu X, Chen Y, Shen Y, Zhou S, Fei W, Yang Y, et al. Correlation between Hashimoto's thyroiditis and polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1025267. Available from: doi: 10.3389/fendo.2022.1025267. PMID: 36387911; PMCID: PMC9659921.
11. Ulrich J, Goerges J, Keck C, Müller-Wieland D, Diederich S, Janssen OE. Impact of Autoimmune Thyroiditis on Reproductive and Metabolic Parameters in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2018;126(4):198-204. Available from: doi: 10.1055/s-0043-110480. Epub 2018 Mar 5. PMID: 29506313.
12. Galobardes B, Patel S, Henderson J, Jeffreys M, Smith GD. The association between irregular menstruations and acne with asthma and atopy phenotypes. *Am J Epidemiol*. 2012;176(8):733-7. Available from: doi: 10.1093/aje/kws161. Epub 2012 Sep 30. PMID: 23028012; PMCID: PMC3472614.
13. El Shabrawy RM, Atta AH, Rashad NM. Serum Anti-TPO and TPO Gene Polymorphism as a Predictive Factor for Hidden Autoimmune Thyroiditis in Patient with Bronchial Asthma and Allergic Rhinitis. *Egypt J Immunol*. 2016;23(1):77-86. Available from: PMID: 28502155.
14. ACOG. *Menstruation in girls using the menstrual cycle as a vital sign*. Available from: <https://www.acog.org/-/media/project/acog/acogorg/clinical/files/committee-opinion/articles/2015/12/menstruation-in-girls-and-adolescents-using-the-menstrual-cycle-as-a-vital-sign.pdf> [Accessed 20th February 2024].