Iperandrogenismo

tool-box per un approccio multidisciplinare

Real clinical practice

Azienda Sanitaria Locale Taranto
Regione Puglia

Dott. Nicola Argese
UOC Medicina Interna
Ospedale SS Annunziata, Taranto

Conflitti d’interesse

Ai sensi dell’art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni non ho avuto rapporti diretti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario

Marta, 17 anni

Correva l'anno … 2002

da 2 anni peggioramento di:

- acne sul viso
- peluria su volto, braccia, gambe
- cicli irregolari per oligoamenorrea
- lieve incremento ponderale (circa 3 kg)

Perché non sentire un endocrinologo?

Reminder of important clinical lesson

Hair, sweat and tears

Sarah Abdo, Katherine Samaras

Endocrinology Department, St Vincents hospital, Sydney, Australia

BMJ Case Rep. 2011; 2011: bcr0520114177.
Published online 2011 Sep 1. doi: 10.1136/bcr.05.2011.4177

An. Familiare:

diabete mellito di tipo 2, ipertensione arteriosa,
no familiarità per neoplasie ed eventi trombo-embolici.

An. Fisiologica:

- peso alla nascita 3.1 kg. Normale sviluppo
- pubarca non ricorda
- menarca a 12 anni
- CM ogni 60 giorni da circa un anno, con scarse perdite ematiche
- nega allergie
- non fuma
- non assume farmaci

An. Patologica Remota: ndr.

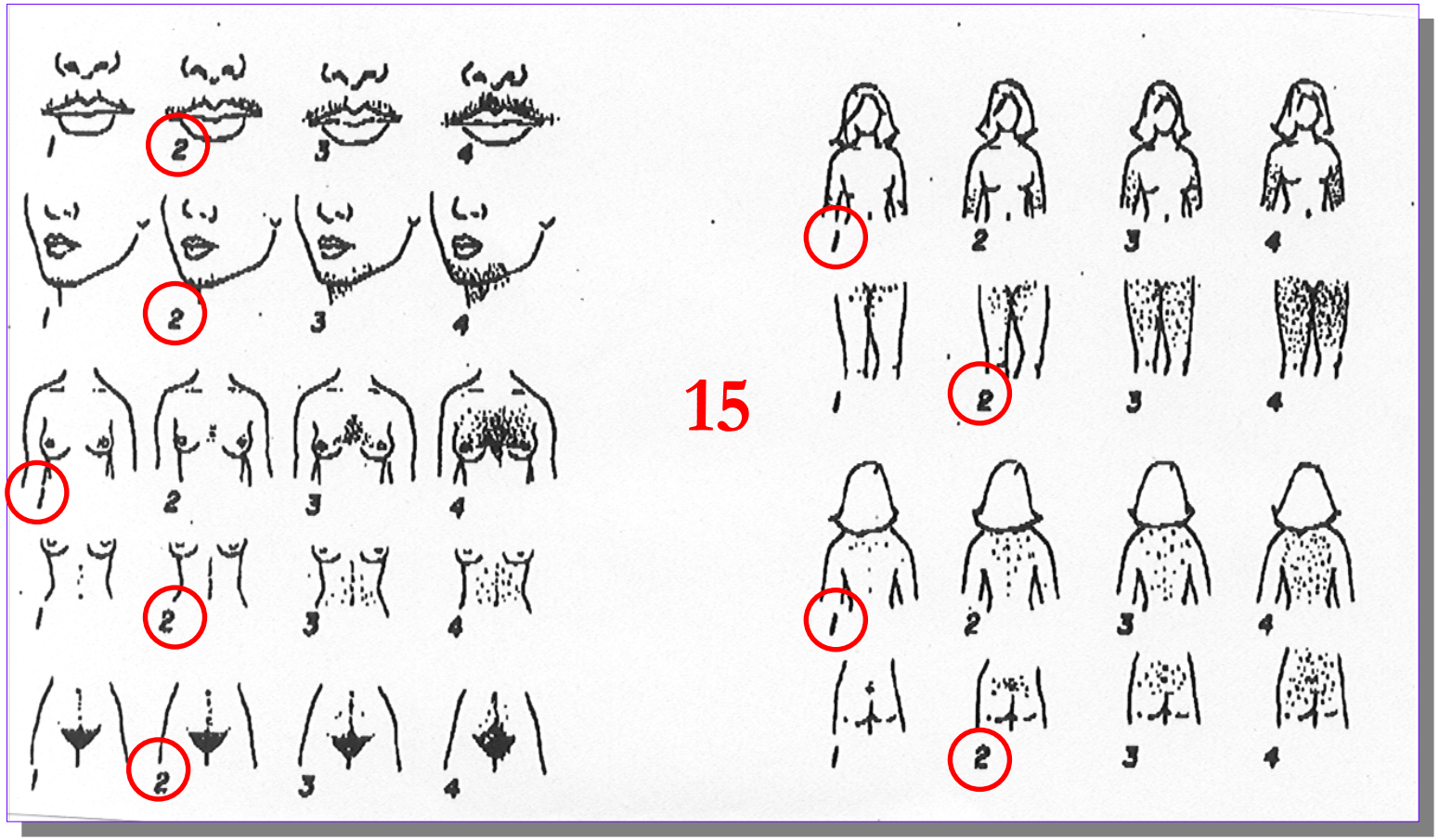
Esame obiettivo:

Peso 72 kg, h 163 cm
BMI 27.1 kg/m^2
CV 85 cm
PA 130/85 mmHg

Acanthosis nigricans retro-nucale

Non galattorrea

Scala di Ferriman-Gallwey



Normalità : 0-7

Irsutismo lieve : 8-12

Irsutismo moderato: 13-18

Irsutismo grave: >19

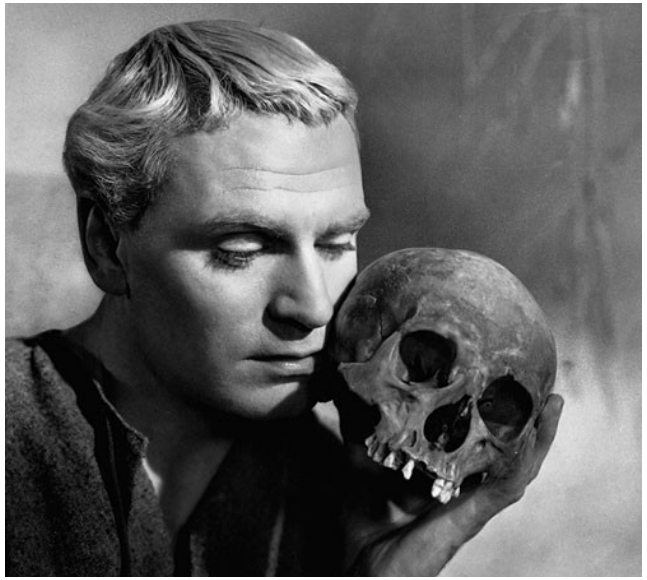
Scala di Lucky

Grado	tipo	lesione
0	assente	assente
1	minore	comedoni = 2 mm
2	medio	comedoni 10 - 20 mm
3	moderato	comedoni > 20 mm o foruncoli < 20mm
4	severo	foruncoli > 20 mm
5	cistico	lesioni infiammatorie

Scala di Ludwig

Alopecia assente

Inquadramento clinico corretto?



Inquadramento clinico

Giovanna Spiazzi

U.O.C. di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona

Conflitti di interesse

- Ai sensi dell'art. 4.5 su "Docenti e moderatori dell'evento", pag. 8 del Manuale Nazionale di Accreditamento per l'erogazione di eventi ECM del 06/12/2018, dichiaro che negli ultimi 2 anni **non** ho avuto rapporti diretti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario.

IPERANDROGENISMO

Sindrome clinicamente eterogenea determinata da un eccesso di androgeni circolanti o da una ipersensibilità tessutale

Prevalenza nella popolazione femminile in età fertile: ~10%

Strategy for the diagnostic work up of hyperandrogenism

1. Diagnosi e quantificazione dell'iperandrogenismo clinico (entità non correla con grado di eccesso androgenico)
2. Identificazione dell'eziologia
3. Ricerca delle comorbilità

AEPCOS Consensus Statement on Hirsutism, HRU 2012

MANIFESTAZIONI CLINICHE ASSOCIATE ALL'IPERANDROGENISMO

Alterazioni a carico di cute e annessi cutanei

- irsutismo
- acne
- alopecia androgenetica

Alterazioni riproduttive

- alterazioni del ciclo mestruale
- anovulazione/infertilità
- alterazioni ovariche ed endometriali (morfologia PCO, iperplasia e neoplasie endometriali)

Alterazioni metaboliche

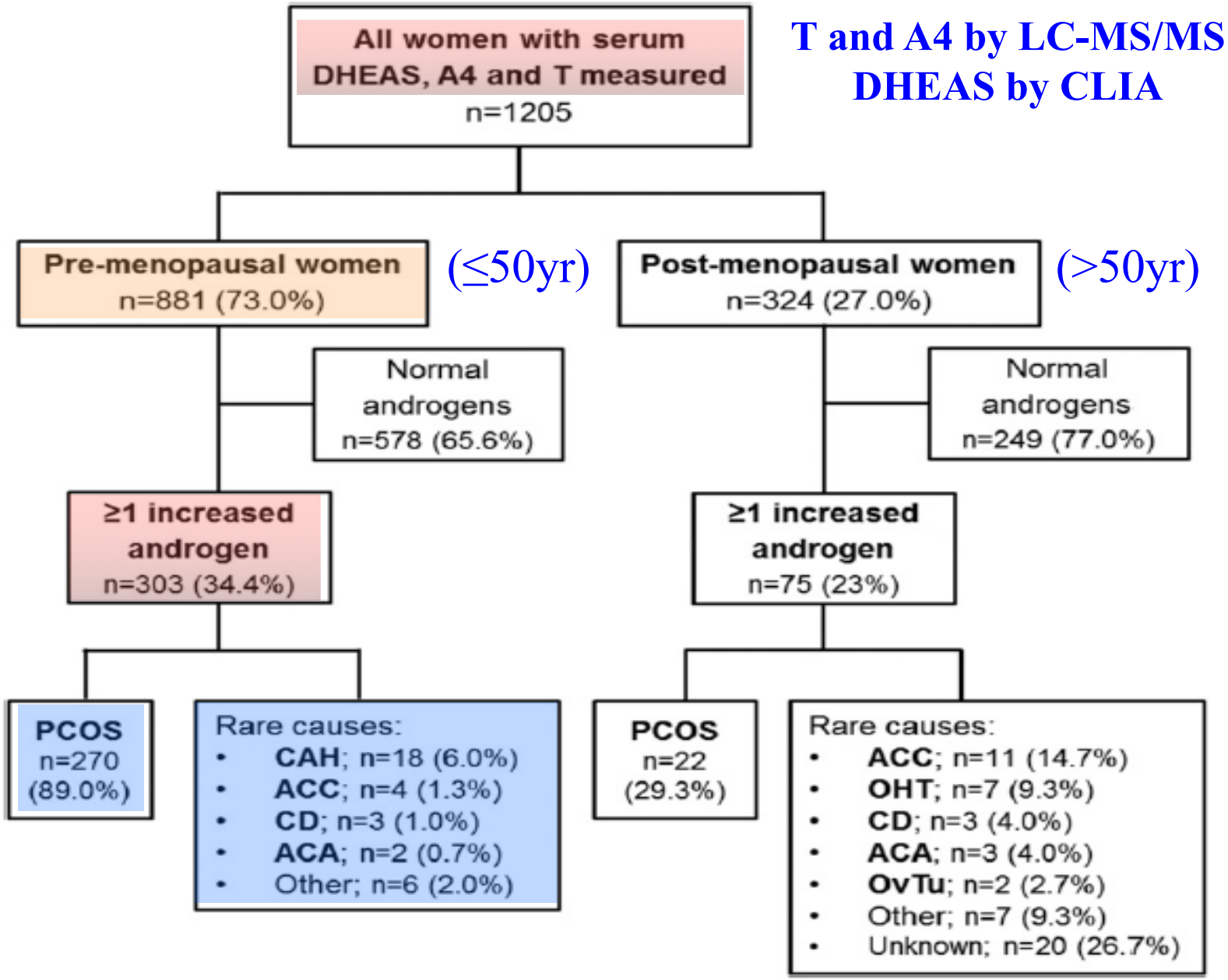
- Insulino-resistenza
- alterazioni della tolleranza ai carboidrati
- alterazioni del profilo lipidico (↓ colesterolo HDL, ↑ colesterolo LDL, ipertrigliceridemia)

Cause di iperandrogenismo
(frequenze ricavate da 5 ampi studi clinici, n=2601)

PCOS	71%
Iperandrogenismo idiopatico	15%
Irsutismo idiopatico	10%
NCCAH	3%
Tumori	0.3%
Altre	0.7%

(S. Cushing, iperprolattinemia, resistenza GC, acromegalia, HAIR-AN, farmaci: androgeni, anabolizzanti, ac valproico, diazossido, ecc)

Escobar-Morreale, Hum Rep Update, 2011



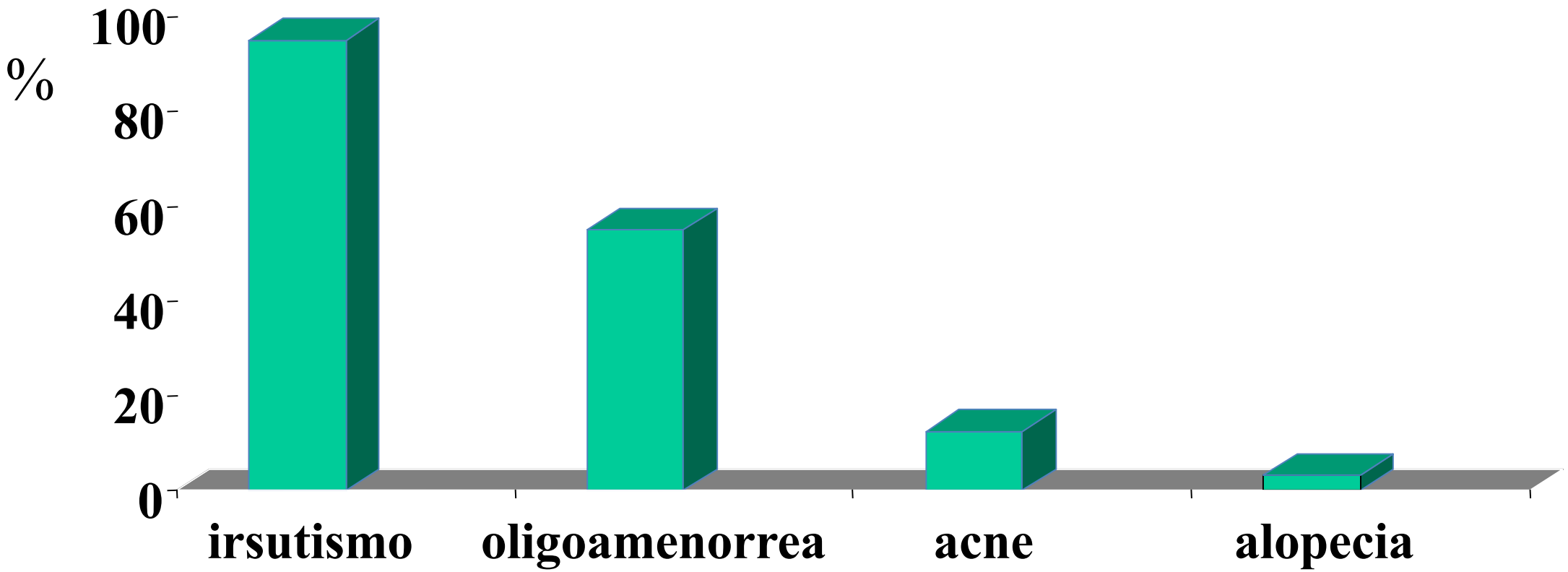
ITALIAN CHAPTER

Final diagnosis in 1205 women investigated for hyperandrogenism at a single tertiary referral center in Birmingham between 2012-2016

Elhassan YS et al, JCEM 2018

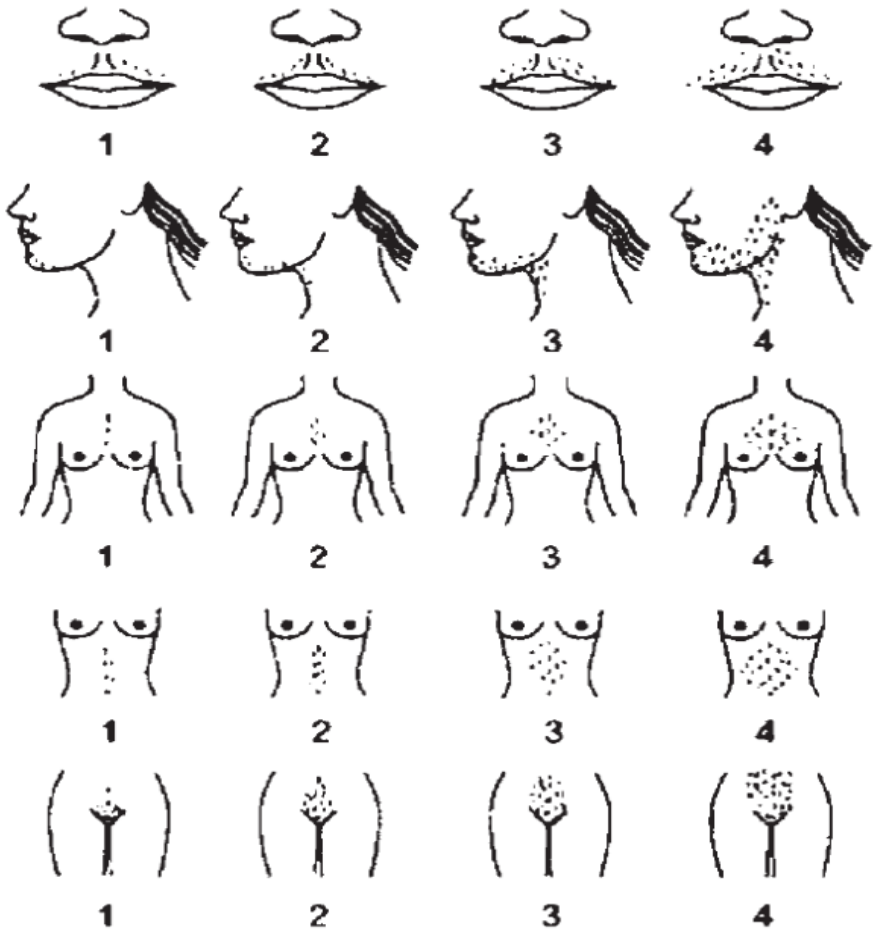
CAH: congenital adrenal hyperplasia; ACC: adrenocortical carcinoma; CD: Cushing disease;
ACA: adrenocortical adenoma; OHT: ovarian hyperthecosis; OvTu: ovarian tumors

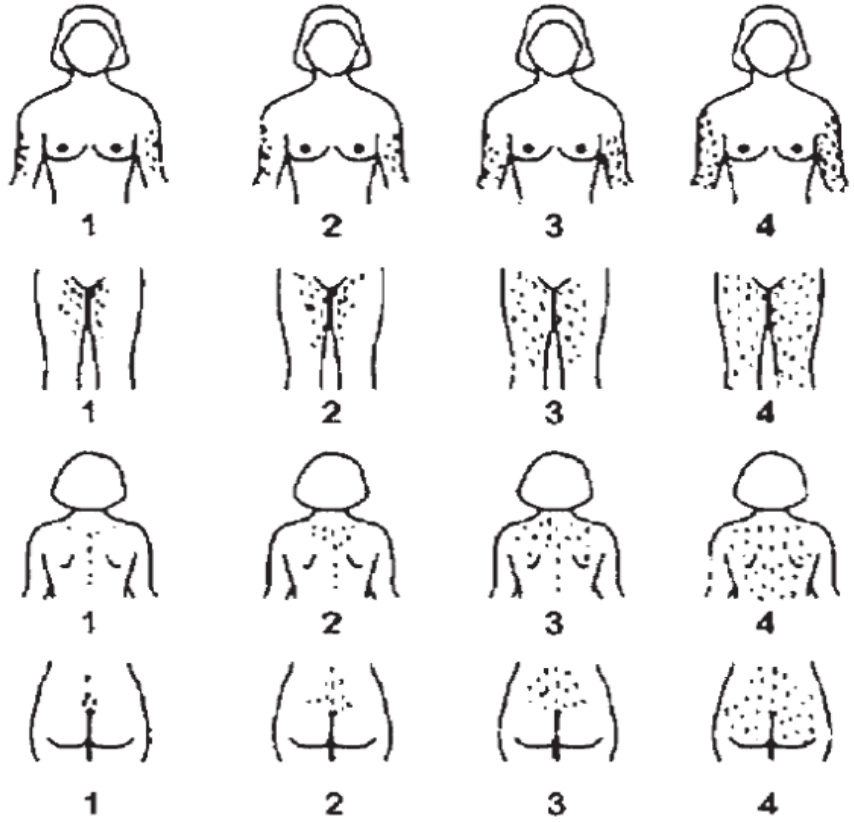
Prevalenza di manifestazioni cliniche di iperandrogenismo in 950 donne iperandrogeniche afferenti ad un centro di endocrinologia italiano (1980-2004)



Carmina et al, JCEM 2006

Modified Ferriman-Gallwey score

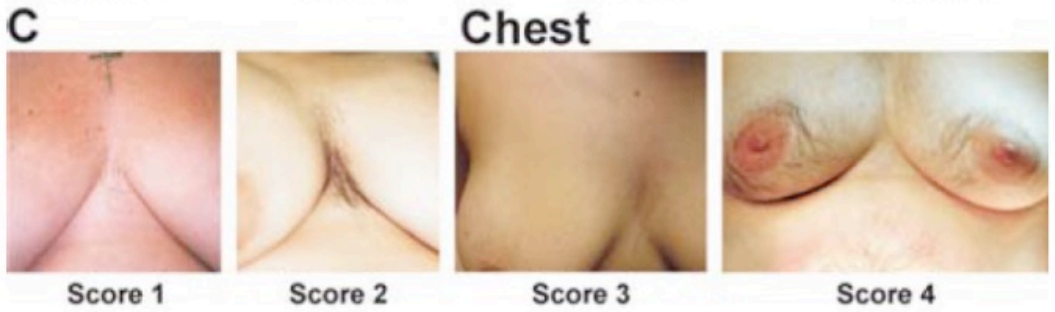




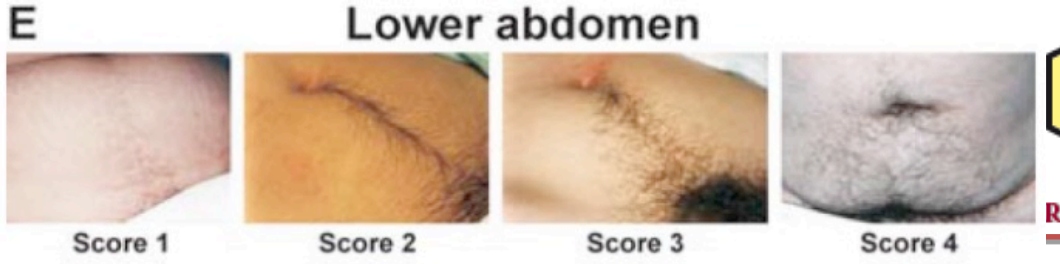
Hatch et al, Am J Obstet Gynecol 1981

A
Lip
Score 1
Score 2
Score 3
Score 4

B
Chin
Score 1
Score 2
Score 3
Score 4


C
Chest
Score 1
Score 2
Score 3
Score 4

D
Upper abdomen
Score 1
Score 2
Score 3
Score 4


E
Lower abdomen
Score 1
Score 2
Score 3
Score 4

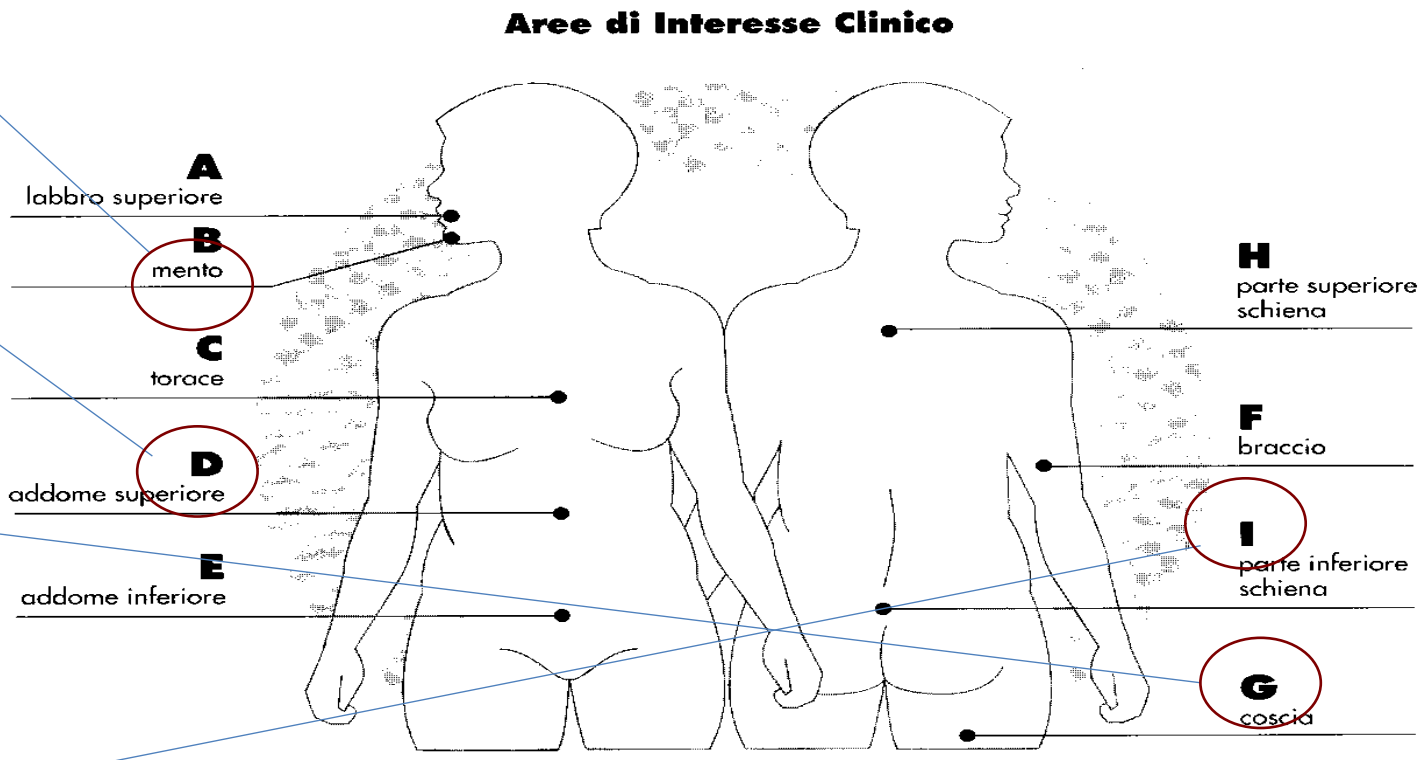
F
Arm
Score 1
Score 2
Score 3
Score 4

G
Thighs
Score 1
Score 2
Score 3
Score 4

H
Upper back
Score 1
Score 2
Score 3
Score 4

I
Lower back
Score 1
Score 2
Score 3
Score 4

Valutazione videodermoscopica



Hirsutism should be quantified, but …

- Objective methods troublesome, costly and insensitive
- Clinically available visual scales subject to inter-observer variation (attenuated by training)
- Assessment affected by prior cosmetic measures (time lag depending on methods)
- Cut-off values should consider women's ethnicity

The modified F-G score is the recommended routine method to diagnose and quantify hirsutism. Cut-off values should be defined as the 95th percentile in the corresponding reference population

AEPCOS Consensus Statement on Hirsutism, Hum Reprod Update 2012

Suggested cut-offs for the mFG hirsutism score in different populations (ethnicity)

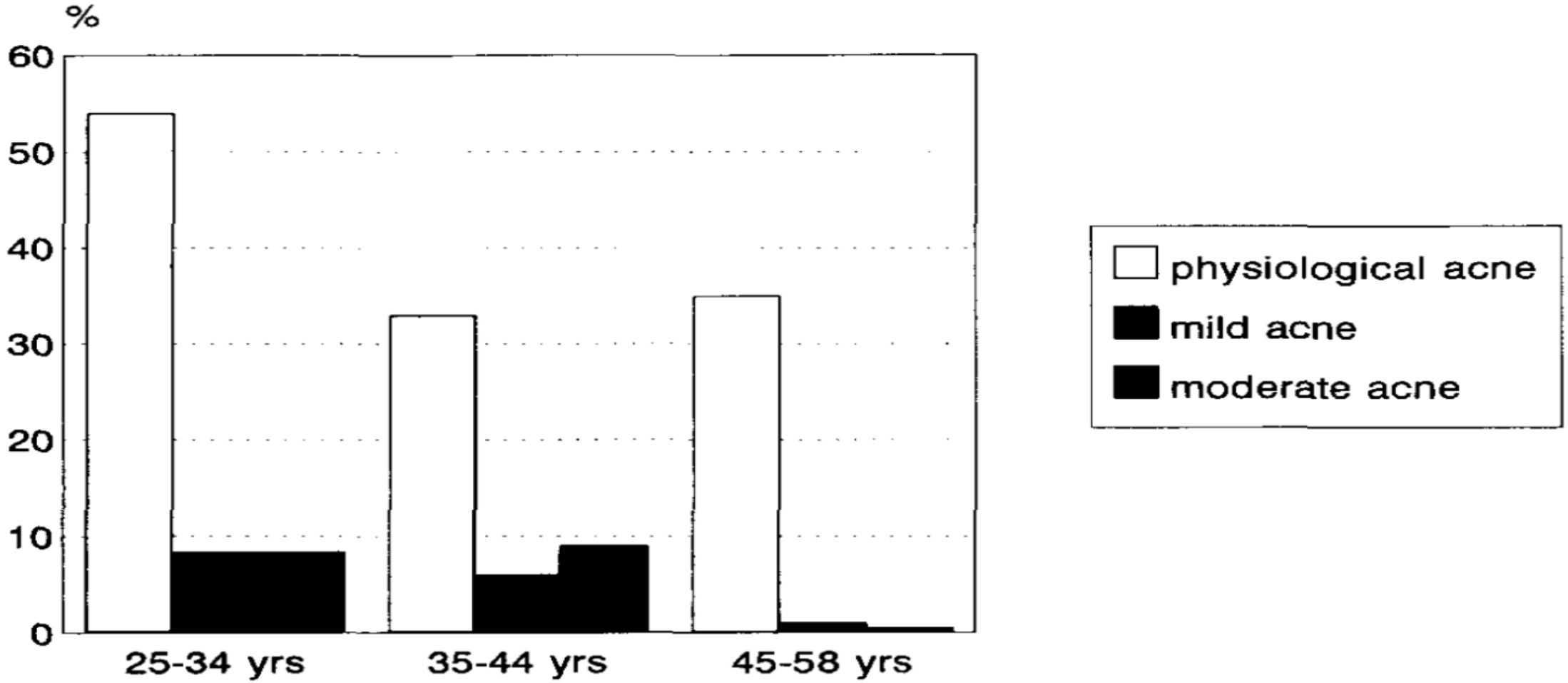
Table I Suggested cut-offs for the mFG hirsutism score according to the 95 percentile in different unselected populations of premenopausal women.

Author, year	Year	Country	Race	Ethnicity	Sample size	Suggested mFG cut-off[a]
Tellez and Frenkel (1995)	1995	Chile	White	Hispanic	236	≥6
Asuncion *et al.* (2000)	2000	Spain	White	Mediterranean	154	≥8
Sagsoz *et al.* (2004)	2004	Turkey	White	Middle Eastern	204	≥9
Cheewadhanaraks *et al.* (2004)	2004	Thailand	Asian	Thai and Chinese	531	≥3
DeUgarte *et al.* (2006)	2006	USA	White	Caucasian and Hispanic	283	≥8
			Black	African-American	350	≥8
Zhao *et al.* (2007)	2007	China	Asian	Chinese Han	623	≥2
Api *et al.* (2009)	2009	Turkey	White	Middle Eastern	121	≥11
Moran *et al.* (2010)	2010	Mexico	White	Hispanic	150	≥10
Noorbala and Kefaie (2010)	2010	Iran	White	Middle Eastern	900	≥10
Kim *et al.* (2011)	2011	Korea	Asian	Chinese	1010	≥6
Gambineri (2011, personal communication)	2011	Italy	White	Mediterranean	200	≥9
Escobar-Morreale (2011, personal communication)	2011	Spain	White	Mediterranean	291	≥10

[a]As defined by the 95th percentile of an unselected population of premenopausal women.

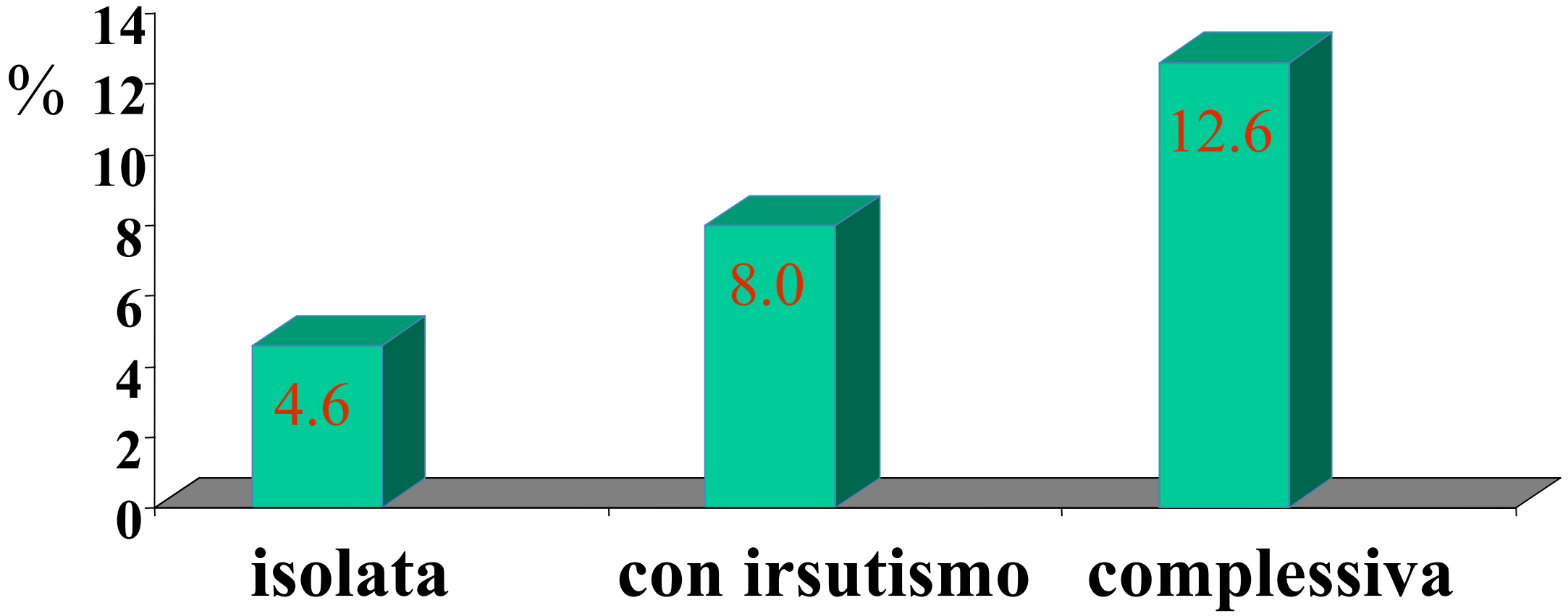
Human Reproduction Update, Vol.18, No.2 pp. 146–170, 2012

Acne: prevalenza



(J Am Acad Dermatol 1999;41:577-80.)

Prevalenza di acne in 950 donne iperandrogeniche afferenti ad un centro di endocrinologia italiano (1980-2004)



Carmina et al, JCEM 2006

Acne: classificazione

Table 1. Classification of Acne.*

Severity	Description
Mild	Comedones (noninflammatory lesions) are the main lesions. Papules and pustules (Fig. 1) may be present but are small and few in number (generally <10).
Moderate	Moderate numbers of papules and pustules (10–40) and comedones (10–40) are present (Fig. 2). Mild disease of the trunk may also be present.
Moderately severe	Numerous papules and pustules are present (40–100), usually with many comedones (40–100) and occasional larger, deeper nodular inflamed lesions (up to 5). Widespread affected areas usually involve the face, chest, and back (Fig. 3).
Severe	Nodulocystic acne and acne conglobata with many large, painful nodular or pustular lesions are present, along with many smaller papules, pustules, and comedones (Fig. 4A).

N Engl J Med 2005;352:1463-72.

Acne lieve e moderata

Comedoni, spesso associati a pustole (< 10)

Figure 1. Mild Acne.
Multiple open and closed comedones are present, with few inflammatory papules.

Comedoni, papule eritematose e pustole (10-40), specie al volto

Figure 2. Moderate Acne.
Erythematous papules and pustules are the predominant lesions, and disease is limited to the face.

Acne moderato/severa e severa

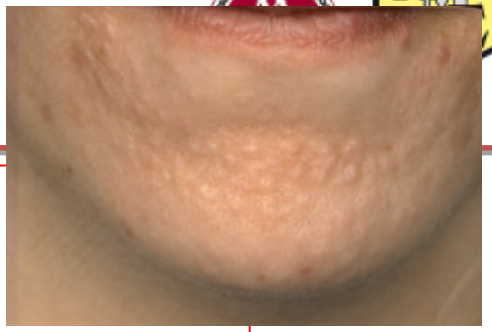
Papule e pustole (40-100), comedoni, al volto e spesso al dorso e alla parte alta del torace

Figure 3. **Moderately Severe Acne.**
Erythematous papules, pustules, and nodules are present on the face.

Acne nodulo-cistica con molti noduli dolorosi e pustole

Figure 4. **Severe Acne.**
Multiple painful nodules are present on the back (Panel A) i

Sviluppo delle lesioni acneiche



?Androgeni

Hyperkeratosis due to hyperproliferation of follicular keratinocytes

1st step
Pilosebaceous follicle

Sebocyte hyperproliferation

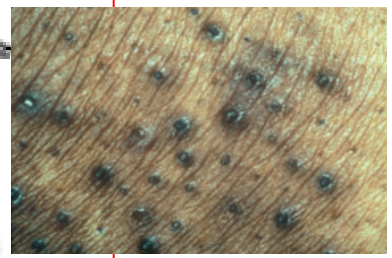
Androgeni

2nd step
Microcomedone

Propionibacterium acnes

Adhesion of T cells and release of inflammatory mediators

Closed comedone (whitehead)



Open comedone (blackhead)

Follicular dissolution

Oedema and influx of polymorphonuclear leukocytes

Pustule

Inflamed papule

Ruolo degli androgeni nella fisiologia della ghiandola sebacea

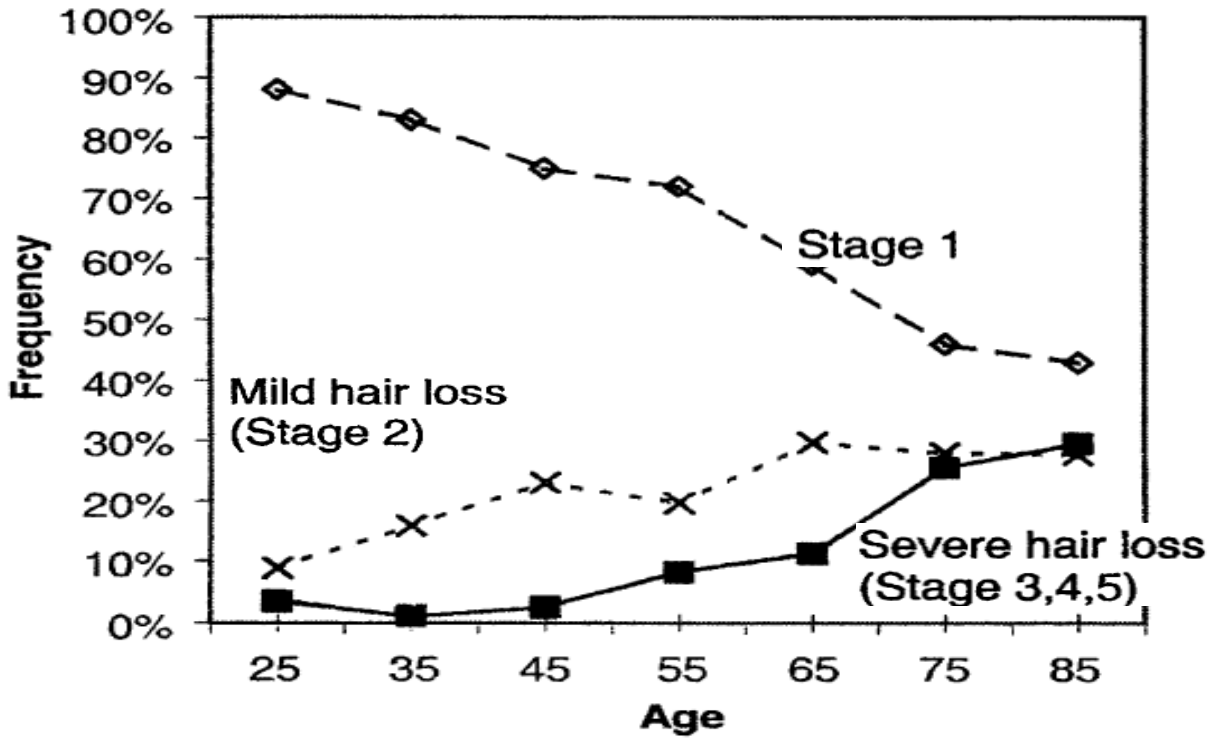
- Indispensabili per la differenziazione dei seboci ti, in presenza di ligandi dei PPAR
- Stimolano aumento di volume della ghiandola sebacea, proliferazione dei sebociti e produzione di sebo
- Partecipano alla regolazione dei sistemi di barriera che modulano la permeabilità dell'epidermide

Quando eseguire controlli ormonali in donne con acne?

- In soggetti con età inferiore ai 9 anni
- In soggetti con malattia persistente dopo i 20-30 anni
- In forme resistenti o recidivanti alla terapia convenzionale
- In soggetti con altri segni di iperandrogenismo

James WD. NEJM 2005, 352: 1463

PREVALENZA ALOPECIA



Survey on Maryborough adults (Australia)

- Questionnaire
  n=752; response rate 34%
- Examination n=183

FHPL (all stages): 32.2% (CI 28.8-35.6%)
Sinclair stage >3: 10.5% (CI 8.2-12.7%)

J Investig Dermatol Symp Proc 10:184–189, 2005

Prevalenza di iperandrogenismo in FHPL (female pattern hair loss)

P. Vexiau · C. Chaspoux · P. Boudou · J. Fiet
Y. Abramovici · M.-J. Rueda · N. Hardy · P. Reygagne

Role of androgens in female-pattern androgenetic alopecia, either alone or associated with other symptoms of hyperandrogenism

N: 187 FHPL

Table 3 Endocrine profile in patients according to grade of alopecia (Ludwig classification; grade I, $n = 102$; grade II, $n = 66$; grade III, $n = 13$)

Grade of alopecia	Normal % (n)	Abnormal % (n)
I ($n = 102$)	32 (33)	68 (69)
II ($n = 66$)	17 (11)	83 (55)
III ($n = 13$)	15 (2)	85 (11)
P-value	<0.05	

Arch Dermatol Res (2000) 292:598–604

Ciclo vitale del pelo

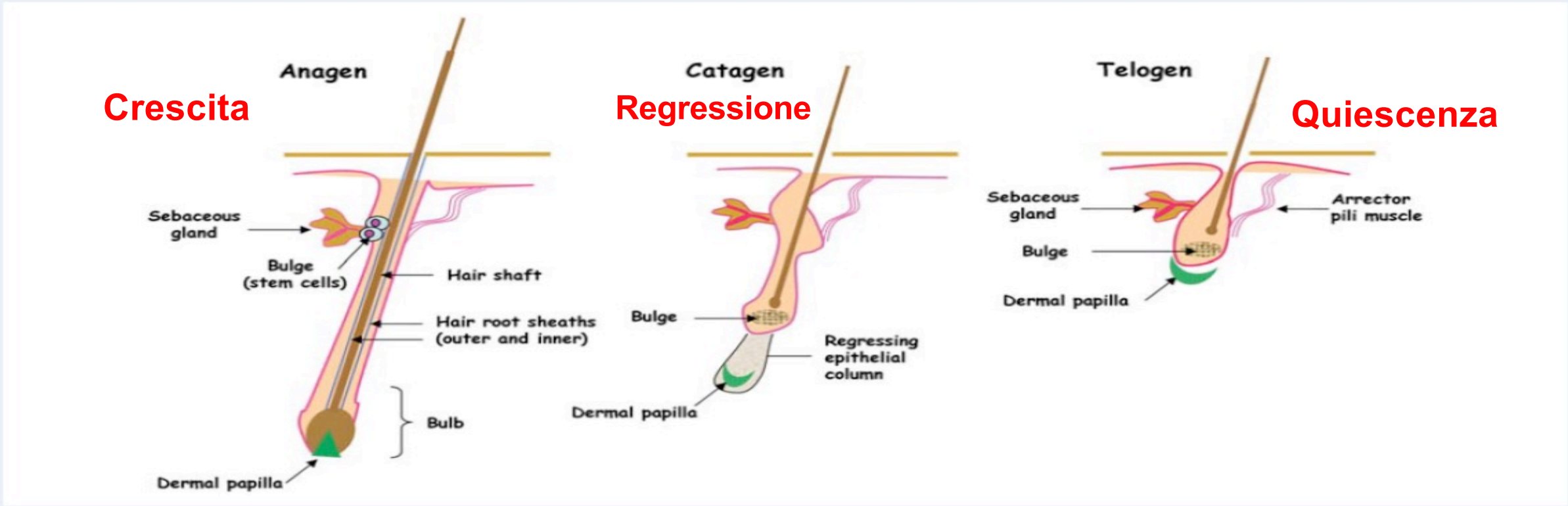


Figure 4 The hair follicle growth cycle. Hair follicles possess the ability, unique among mammalian tissues, to be partially regenerated in a process termed the hair follicle growth cycle. Hair follicles go through repeated cycles of development and growth (anagen), regression (catagen) and rest (telogen) to enable the replacement of hairs.

Ciclo regolato da multipli geni, fattori di crescita, ormoni (Wnt (wingless) ligand system, R vitamina D, bone morphogenic protein)

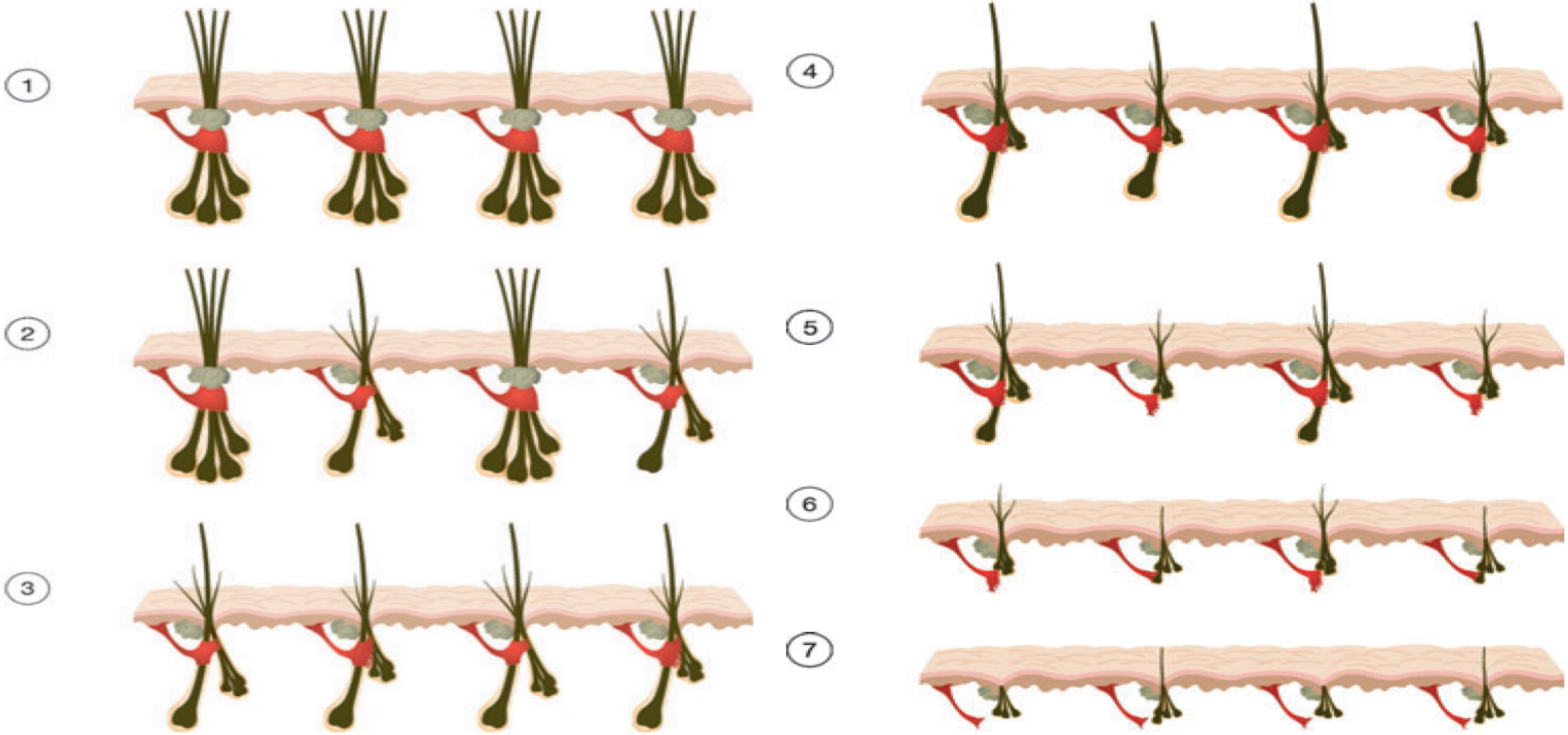
Human Reproduction Update, Vol.18, No.2 pp. 146–170, 2012

Patogenesi della FPHL

- Accorciamento progressivo della “fase Anagen” del pelo e allungamento della “fase Telogen”
- Miniaturizzazione dell’intero follicolo pilifero = progressiva riduzione del diametro del capello
- 1. Il ruolo degli androgeni nella FPHL non è chiaro. Probabile ipersensibilità del follicolo agli androgeni
- 2. Suscettibilità poligenica: sembra essere differente da quella del maschio
- 3. Flogosi di basso grado cronica dello scalpo

Miniaturizzazione progressiva delle unità follicolari

British Association of Dermatologists 2011 **165** (Suppl. 3), pp12–18



Female Pattern Hair Loss and Androgen Excess: A Report From the Multidisciplinary Androgen Excess and PCOS Committee

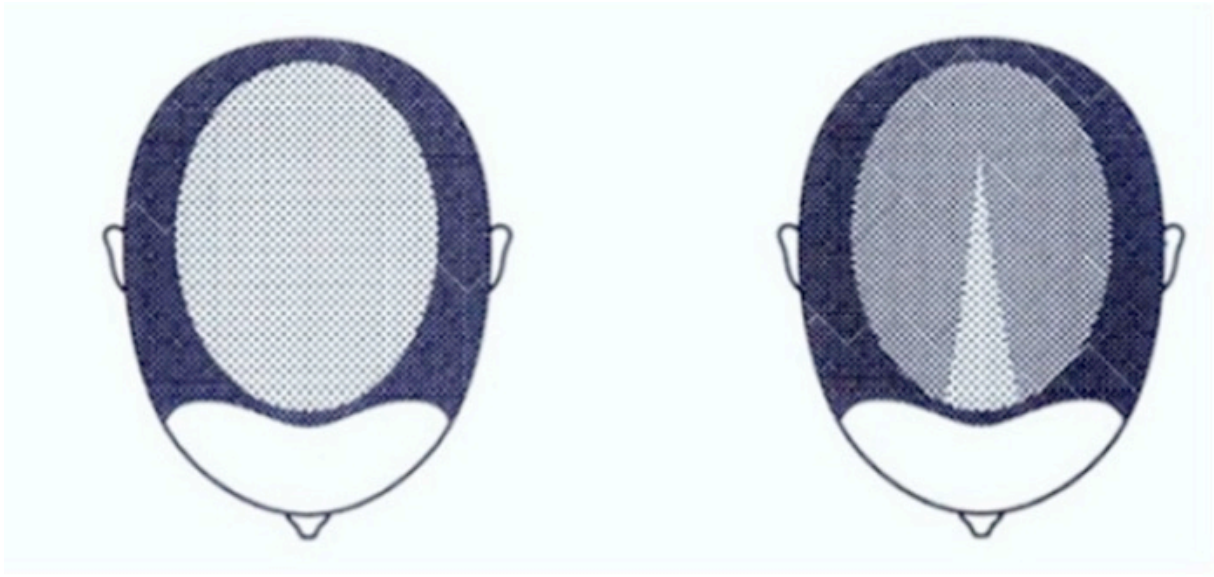
Enrico Carmina,[1] Ricardo Azziz,[2] Wilma Bergfeld,[3,4] Héctor F. Escobar-Morreale,[5,6,7] Walter Futterweit,[8] Heather Huddleston,[9] Rogerio Lobo,[10] and Elise Olsen[11,12]

MPHL

1. Male pattern hair loss

Hamilton pattern

FPHL



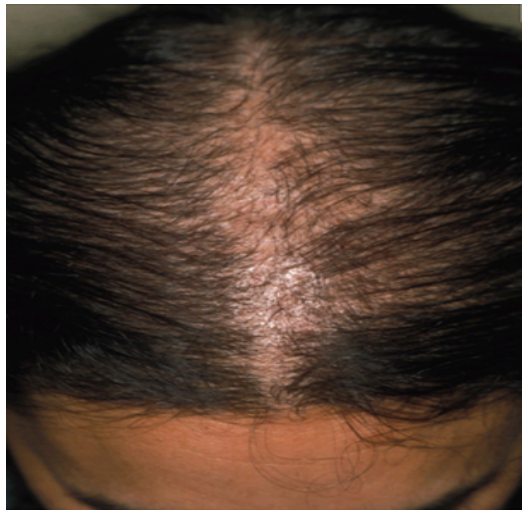
2. Centrifugal expansion in mid scalp (Ludwig pattern)

3. Christmas tree pattern/frontal accentuation (Olsen pattern)

Accorciamento fase anagen e miniaturizzazione del follicolo pilifero

J Clin Endocrinol Metab, July 2019, 104(7):2875–2891

Scala di Ludwig



Grado I

Grado II

Grado III

Alopecia: diagnosi differenziale

TSH
PRL
Vitam D
Zinco
Ferro

Type of alopecia	*Distinguishing characteristics*
Diffuse	
Female pattern hair loss	Presents with hair thinning; frontal hairline intact; negative pull test away from hair loss
Male pattern hair loss	Presents with hair thinning; M pattern; negative pull test away from hair loss
Diffuse alopecia areata	Distribution more patchy; positive pull test
Alopecia totalis or universalis	Total hair loss on the scalp and/or body
Telogen effluvium	30 to 50 percent of hair loss three months after precipitating event; positive pull test
Anagen effluvium	Sudden hair loss of up to 90 percent two weeks following chemotherapy
Focal	
Nonscarring	
Alopecia areata	Normal scalp with surrounding exclamation point hairs
Tinea capitis	Scaly scalp with fungus visible on potassium hydroxide examination
Traction alopecia	Patchy; related to hair practices; may have some scarring
Trichotillomania	Patchy; may be some scarring and associated psychological disturbance
Scarring (cicatricial)	Scarring and atrophy of scalp (e.g., discoid lupus erythematosus)

Am Fam Physician. 2009;80(4):356-362

Alopecia aerata

Figure 1. Alopecia areata.

Farmaci che provocano effluvium

Table 3
Drugs or Drug Classes Inducing Hair Loss

Pro-androgen action
Oral contraceptive pill, danazol, testosterone, anabolic steroids

Ac valproico

Antithyroid action
Propylthiouracils, carbimazole, amiodarone, lithium

Prothyroid action
Thyroxine

Lichenoid cicatricial alopecia
Chloroquine, mepacrine, proguanil

Telogen effluvium
Albendazol, allopurinol, amphetamine, boric acid, bromocriptine, captopril, cimetidine, colchicine, coumarins, enalapril, glibenclamide, gold, heparin, heparinoïds, hypolipidemic agents (clofibrate, triparanol), indandiones, interferons, levodopa, methyldopa, methysergide, metoprolol,penicillamine, phenytoin, propranolol, retinol, sulphasalazine

Anagen effluvium
Radiation, cyclophosphamide, doxorubicin, colchicine (high dose), thallium, mercury, arsenic, cantharadin, azathioprine, methotrexate

Quali donne iperandrogeniche dovrebbero essere sottoposte a una valutazione endocrina?

Which hirsute women should be submitted to an endocrine assessment?

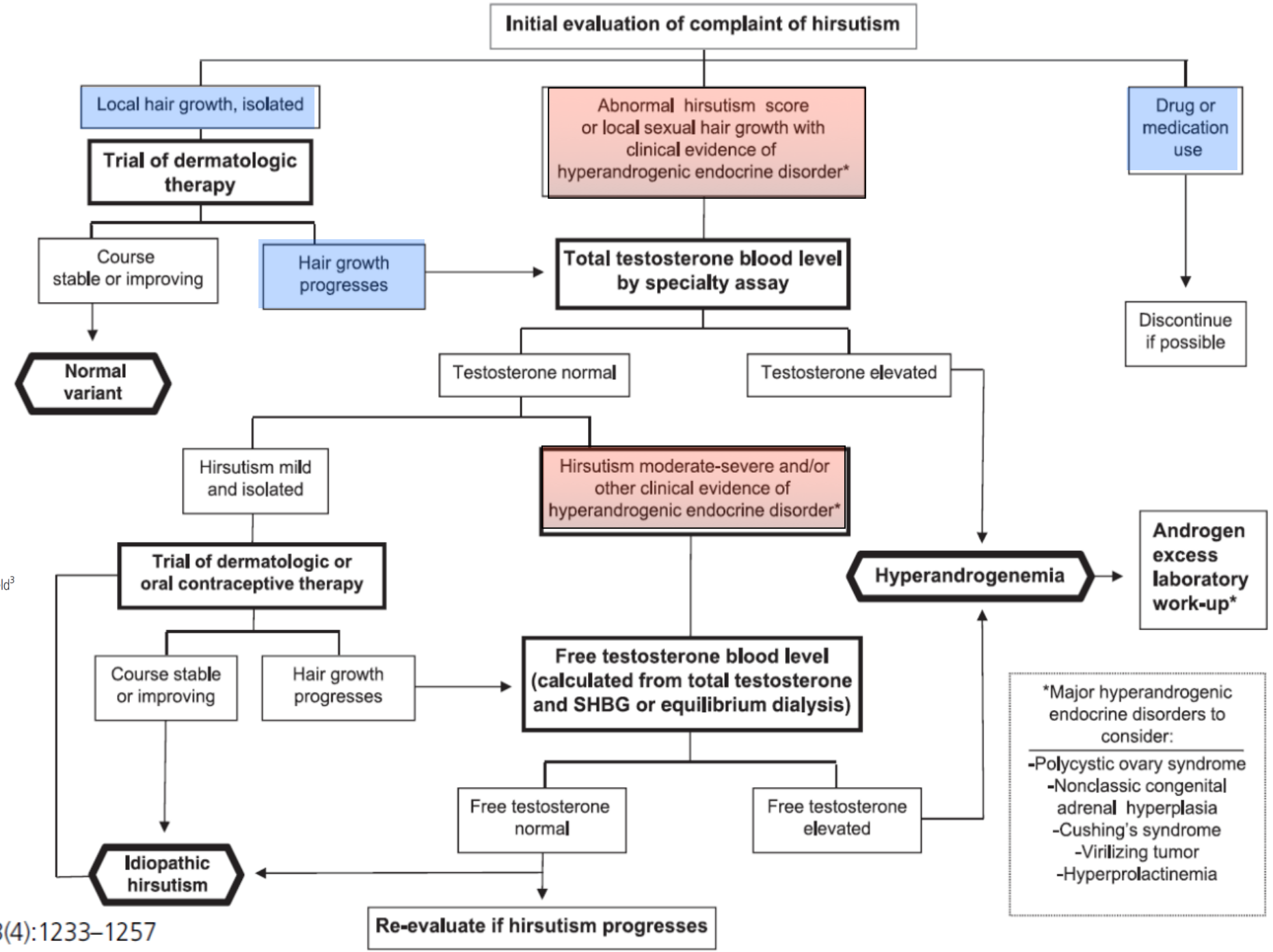
1.1. We suggest testing for elevated androgen levels in all women with an abnormal hirsutism score (2 ⊕⊕OO). In those cases where serum total testosterone levels are normal, if sexual hair growth is moderate/severe or sexual hair growth is mild but there is clinical evidence of a hyperandrogenic endocrine disorder (such as menstrual disturbance or progression in spite of therapy), we suggest measuring an early morning serum total and free testosterone by a reliable specialty assay. (2 ⊕⊕OO)

1.3. We suggest against testing for elevated androgen levels in eumenorrheic women with unwanted local hair growth (*i.e.*, in the absence of an abnormal hirsutism score) because of the low likelihood of identifying a medical disorder that would change management or outcome. (2 ⊕⊕OO)

ES/AEPCOS/ESE Clinical Practice Guideline on Hirsutism, JCEM 2018

Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline

Kathryn A. Martin,[1] R. Rox Anderson,[1] R. Jeffrey Chang,[2] David A. Ehrmann,[3] Rogerio A. Lobo,[4] M. Hassan Murad,[5] Michel M. Pugeat,[6] and Robert L. Rosenfield[3]



J Clin Endocrinol Metab, April 2018, 103(4):1233–1257

Linea guida Endocrine Society sulla PCOS
- valutazioni per la esclusione di altre patologie -

- Dosaggio sistematico di:
  - 17OHP
  - PRL
  - TSH

- Altre ipotesi da considerare, in base alla presentazione clinica:
  - gravidanza
  - amenorrea ipotalamica
  - insufficienza ovarica primitiva
  - neoplasie androgeno-secernenti
  - s. di Cushing
  - acromegalia

(Legro et al, JCE&M 2013)

Criteri ESHRE/ASRM per la diagnosi di PCOS
- Consensus di Rotterdam 2003 -

La diagnosi richiede almeno due elementi fra

iperandrogenismo (clinico e/o biochimico)

oligo-anovulazione cronica

ovaie micro-policistiche

dopo aver escluso altre cause

(Hum Reprod & Fertil Steril, 2004)

The NIH evidence-based methodology workshop on PCOS (December 3–5, 2012) Recommendations

1. …
2. **We recommend** maintaining the broad, inclusionary **diagnostic criteria of Rotterdam while specifically identifying the phenotype**.
3. **We recommend** … **to improve the methods and criteria used to assess** androgen excess, ovulatory dysfunction, and polycystic ovarian morphology.
4. …
5. …
6. …

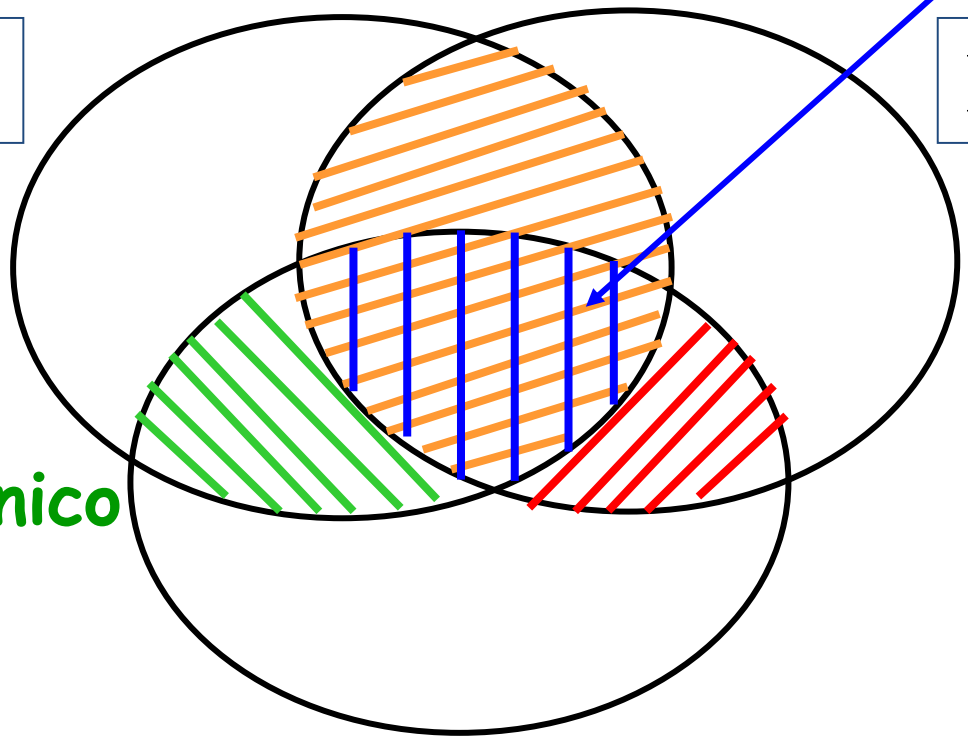
Fenotipi clinici della PCOS in base ai criteri di Rotterdam

Fenotipo classico (NIH 1990)

Fenotipo completo

Oligo-anovulazione

Iperandrogenismo



Fenotipo normo-androgenico

Fenotipo ovulatorio

Morfologia policistica dell'ovaio

Problematiche nell'accertamento della funzione ovulatoria

- L'apparente regolarità del ciclo non esclude l'anovulazione: disturbi ovulatori presenti nel 15-20% delle donne eumenorroiche con altre manifestazioni di PCOS
- Il limite superiore della norma negli intervalli fra i cicli mestruali è opinabile (5 settimane?)
- Nei casi dubbi (sia per confermare che per escludere l'ovulazione) sono necessarie valutazioni seriate della funzione ovulatoria

International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018

1.4.2	CCR	The threshold for PCOM should be revised regularly with advancing ultrasound technology, and age-specific cut off values for PCOM should be defined.	❖❖❖❖
1.4.3	CCR	The transvaginal ultrasound approach is preferred in the diagnosis of PCOS, if sexually active and if acceptable to the individual being assessed.	❖❖❖❖
1.4.4	CCR	Using endovaginal ultrasound transducers with a frequency bandwidth that includes 8MHz, the threshold for PCOM should be on either ovary, a follicle number per ovary of ≥ 20 and/or an ovarian volume ≥ 10ml, ensuring no corpora lutea, cysts or dominant follicles are present.	❖❖❖
1.4.5	CPP	If using older technology, the threshold for PCOM could be an ovarian volume ≥ 10ml on either ovary.	
1.4.7	CPP	In transabdominal ultrasound reporting is best focussed on ovarian volume with a threshold of ≥ 10ml, given the difficulty of reliably assessing follicle number with this approach.	
1.4.8	CPP	Clear protocols are recommended for reporting follicle number per ovary and ovarian volume on ultrasound. Recommended minimum reporting standards include: • last menstrual period • transducer bandwidth frequency • approach/route assessed • total follicle number per ovary measuring 2-9mm • three dimensions and volume of each ovary • Reporting of endometrial thickness and appearance is preferred – 3-layer endometrial assessment may be useful to screen for endometrial pathology • other ovarian and uterine pathology, as well as ovarian cysts, corpus luteum, dominant follicles ≥ equal 10mm	

Linea guida Endocrine Society sulla PCOS
- altri aspetti da valutare -

Sistematicamente:

- obesità centrale (BMI, circonferenza vita)
- tolleranza ai carboidrati (OGTT)
- sindrome delle apnee notturne
- altri fattori di rischio cardio-vascolare (familiarità CV, fumo, ipertensione, dislipidemia)
- disturbi depressivi (questionario PHQ-2 per screening)

In presenza di sospetto clinico/fattori favorenti:

- iperplasia/cancro endometriale
- NAFLD/NASH

(Legro et al, JCE&M 2013)

Marta, 17 anni

Che esami richiedere?

- LH, FSH, Estradiolo, ACTH, Cortisolo, PRL, Testosterone Totale
- PRL, Testosterone Totale, TSH, 17-OH Progesterone
- Testosterone Totale e Libero, 17-HO Progesterone, DHEA-S, D4 Androstenedione, PRL
- Nessuno

Quali indagini e come interpretarle?

I. TENUTI

MEDICINA GENERALE
AZ. OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
VERONA

Conflitti di interesse

- Ai sensi dell'art. 4.5 su "Docenti e moderatori dell'evento", pag. 8 del Manuale Nazionale di Accreditamento per l'erogazione di eventi ECM del 06/12/2018, dichiaro che negli ultimi 2 anni **non** ho avuto rapporti diretti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario.

IRSUTISMO
ACNE
ALTERAZIONI
DEL CICLO
IPERANDROGENISMO
VIRILIZZAZIONE
ALOPECIA

Diagnosis of AE in women

Hyperandrogenism or AE in women can be evident clinically (by the presence of hirsutism and/or androgenic alopecia) or biochemically, through the measurement of androgens, total, free, or in precursor/metabolite forms, in the circulation or other body fluids (eg, urine, saliva, etc.).

- ✓ **Irsutismo**
- ✓ **Acne**
- ✓ **Alopecia**
- ✓ **Acanthosis**

Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 37 (2016) 98–118

Contents lists available at ScienceDirect

Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bpobgyn

9

Androgen excess: Investigations and management

Daria Lizneva, MD, PhD [a, b, c], Larisa Gavrilova-Jordan, MD [a], Walidah Walker, MS [a], Ricardo Azziz, MD, MPH [a, d, *]

[a] Department of Obstetrics and Gynecology, Medical College of Georgia, Augusta State University, 1120 15th Street. 30912 Augusta. GA. USA

IPERANDROGENISMO BIOCHIMICO

In nessuna linea guida esiste una esplicita definizione di "**iperandrogenismo biochimico**"

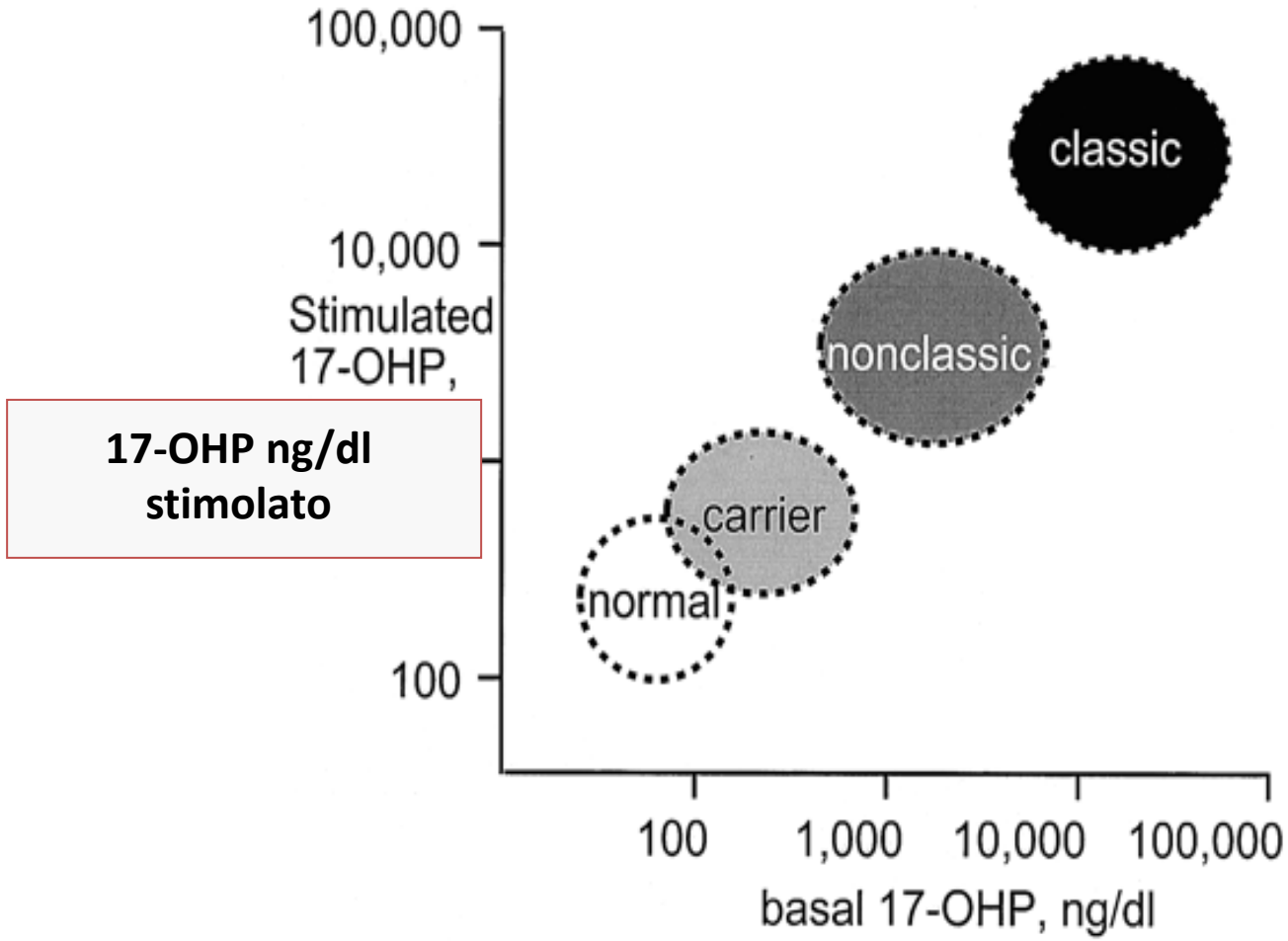
CAUSE E PREVALENZA DELL ’IPERANDROGENISMO IN ETÀ FERTILE

Da tutte le cause	~10%
- PCOS	5-7%
- Irsutismo idiopatico	2-3%
- Iperandrogenismo surrenalico funzionale	1-2%
- Deficit enzimatici	~ 0.1%
- Tumori	assai rari

DIAGNOSI DI ESCLUSIONE
(se richiesto dal quadro clinico)

1. **Cushing (obesità, irsutismo, acne ed irregolarità mestruali)**
   - Cortisolo; Test di Nugent; Cortisolo salivare
2. **Iperprolattinemia:**
   - prolattinemia
3. **Distiroidismi:**
   - TSH (reflex)
4. **SAG (late-onset): deficit 21-idrossilasi**
   - 17-OH P in fase follicolare: se > 2 ng/mL stimolo con ACTH
     se 8-10 ng/ml Test Genetico

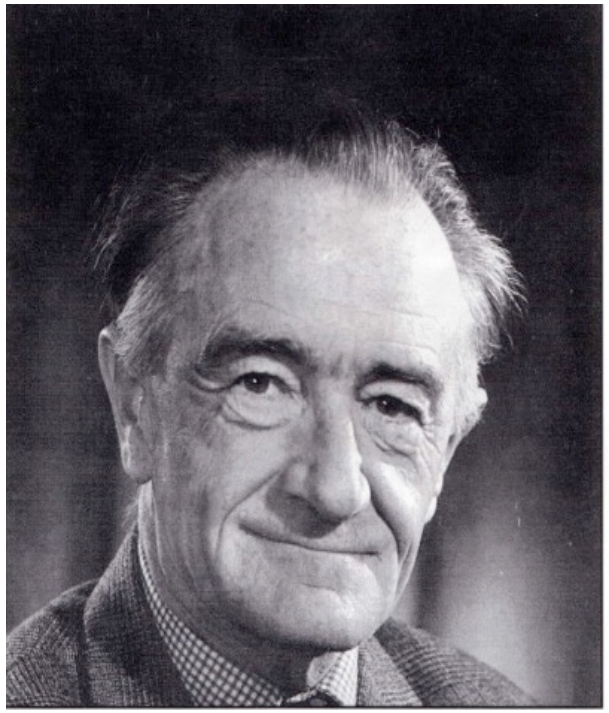
IRSUTISMO: *DIFETTI ENZIMATICI*



17-OHP ng/dl stimolato

17-OHP ng/dl basale

IPERANDROGENISMO: VALUTAZIONE BIOCHIMICA



Archibald Leman Cochrane

(1909 - 1988)

"Prima di chiedere un esame, decidete cosa fare se è:
(1) positivo o (2) negativo.
Se le risposte coincidono, **non chiedetelo proprio !**"

**"Cosa ci dice che non sapevamo già?
E il fatto di saperlo cosa ci cambia?"**

Neoplasie androgeno-secernenti

- rapida e improvvisa insorgenza di importanti segni di virilizzazione e di persistente amenorrea

N ENGL J MED 353;24 WWW.NEJM.ORG DECEMBER 15, 2005

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

CLINICAL PRACTICE

Hirsutism

Robert L. Rosenfield, M.D.

If hirsutism is mild (i.e., with a Ferriman–Gallwey score of 8 to 15) and menses are regular, with none of the features described above to suggest a secondary cause, it is reasonable to forgo laboratory evaluation, given the very high likelihood that the hirsutism is idiopathic. (Historically, hirsutism

SPECIAL FEATURE

Clinical Practice Guideline

Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Kathryn A. Martin, R. Jeffrey Chang, David A. Ehrmann, Lourdes Ibanez, Rogerio A. Lobo, Robert L. Rosenfield, Jerry Shapiro, Victor M. Montori, and Brian A. Swiglo

1.1 Diagnosis of hirsutism

1.1.1 We suggest against testing for elevated androgen levels in women with isolated mild hirsutism because the likelihood of identifying a medical disorder that would change management or outcome is low (2⊕○○○).

DETERMINAZIONE DEGLI ANDROGENI

1. Quali androgeni?
2. Quale testosterone? Con che metodo?
3. Utilità del FAI

DISCUSSANT

Modalità di dosaggio del testosterone libero

- Dialisi all'equilibrio
- Dosaggio T biodisponibile (dopo precipitazione della frazione legata alla SHBG con solfato di ammonio)
- Dosaggio diretto (analogo)
- Indice degli androgeni liberi (FAI) = $\frac{\text{Testosterone}}{\text{SHBG}} \times 100$
- Formule basate sulla legge di azione di massa

  es. Vermeulen: FT= ([T] - (N x [FT])/Kt (SHBG - [T] + N [FT])

LETTER TO THE EDITOR

An Extraordinarily Inaccurate Assay for Free Testosterone Is Still with Us

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism

Vol. 86, No. 6

“ … straordinariamente inaccurato”

William Rosner
Department of Endocrinology
St. Luke’s-Roosevelt Hospital Center
New York, New York 10019

TESTOSTERONE TOTALE
Media di consenso = 0.59 ng/mL

Results processed by Istituto di Fisiologia Clinica CNR, Pisa

Testosterone, ng/mL Lab. code: D5

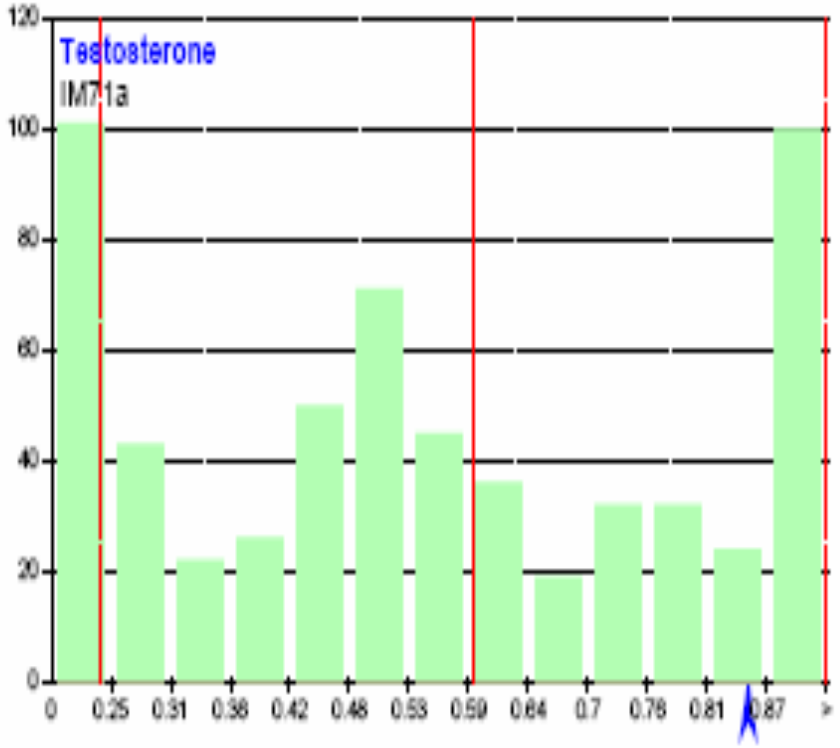
Sample: IM71a (08/02/2007) *Data processed: 28/02/2007*

your result is: 0.85 your method is: NOT CODED

+43.3% vs CONS

z-value vs CONS: 1.3 score: 2

method	n.res	n.outl	mean	CV%	min	max
CONS	601	9	0.59	50.4	0.01	1.36
No statistic available for your method						
VID	121	0	0.22	21.3	0.1	0.34
CENT	95	2	0.83	13	0.52	1.08
ELC	65	4	0.52	22.1	0.26	0.81
IMM2	59	4	0.48	18.6	0.28	0.74
ARC	48	0	1.1	13.9	0.72	1.48
MOD	43	3	0.56	10.4	0.41	0.71
ACC	37	0	0.59	10.5	0.48	0.71
AIA	31	0	0.37	25.2	0.19	0.52



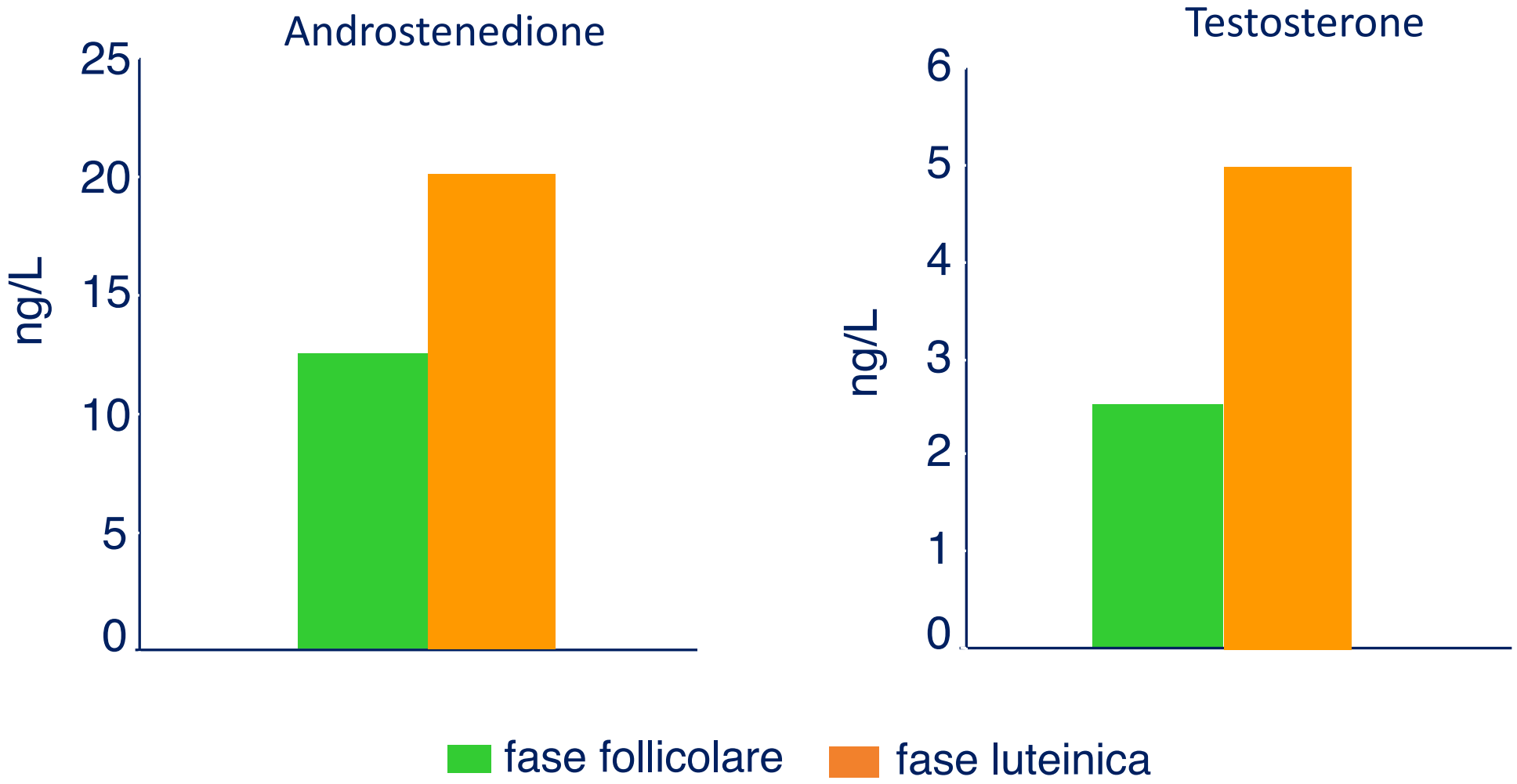
Ormoni 1

Anche usando approcci statistici rigorosi, i risultati "inventati" sono comparabili, e in certi casi nettamente migliori, di quelli di molti metodi del commercio!

Clinical Chemistry 49, No. 8, 2003

David A. Herold*
Robert L. Fitzgerald

Comportamento degli androgeni durante il ciclo mestruale



SI PUÒ FARE DIAGNOSI DI PCOS?

Criteri per la diagnosi di PCOS
- AES PCOS Phenotype Task Force Report -

Presenza di:

Iperandrogenismo

(clinico e/o biochimico)

in associazione con almeno uno fra:

Oligo-anovulazione

Ovaie micro-policistiche (secondo criteri di Rotterdam)

dopo aver escluso altre cause

(J Clin Endocrinol Metab, E-pub August 29, 2006)

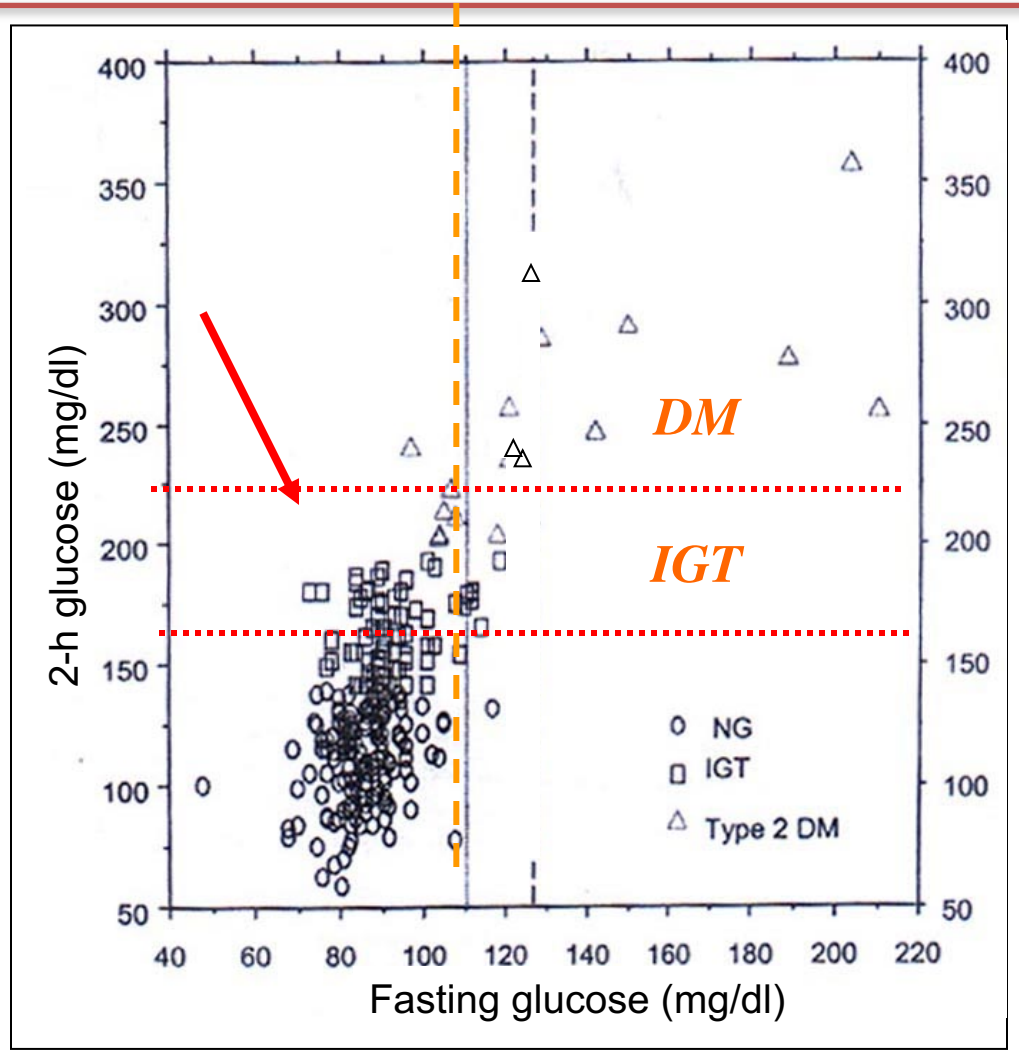
ASPETTI CLINICI COMUNI NELLA PCOS NON INCLUSI FRA I CRITERI DIAGNOSTICI ATTUALI

- Insulino-resistenza
- Dislipidemia
- Obesità

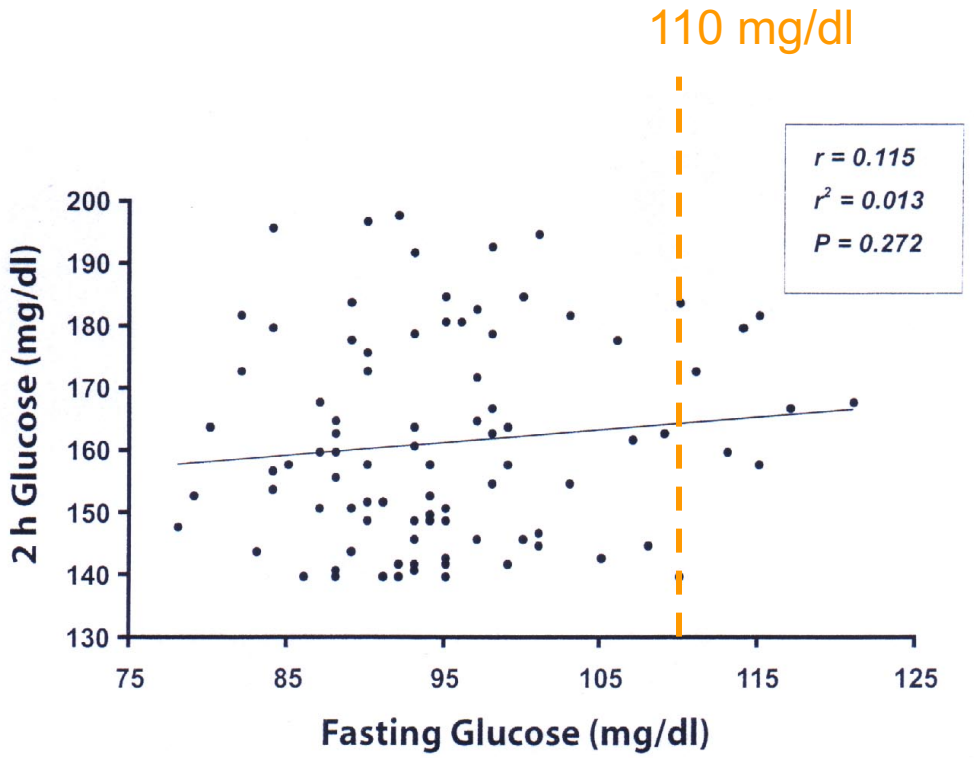
Richiedereste altro?

- OGTT per glicemia ed insulinemia, profilo lipidico
- Calcolo HOMA-IR, profilo lipidico
- Emoglobina glicata (HbA1c), profilo lipidico

Fasting glucose is a poor predictor of IGT in PCOS



Legro et al: JCEM 1999



Ehrmann et al: JCEM 2004

- **HbA1c is normal in most women with PCOS and IGT (Golland, 1989)**

All women with PCOS should be screened for glucose intolerance … basal and 2-hour glucose stimulated levels rather than fasting glucose levels alone will be required for such screening

Legro: Curr Opin Endocrinol Diabetes 2002

American Association of Clinical Endocrinologists recommends screening patients with PCOS for diabetes at age 30 … particularly in obese women and those with a family history of T2DM

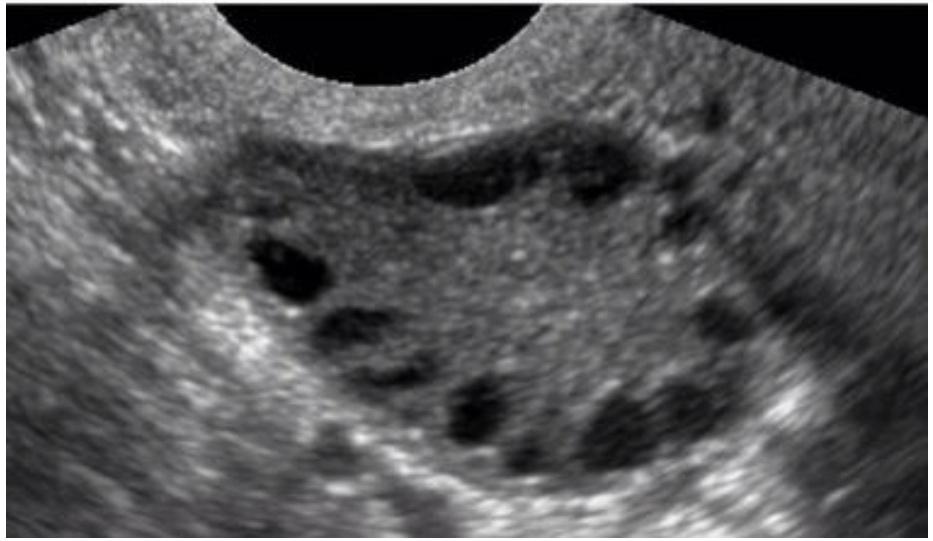
AACE Position Statement on Metabolic and Cardiovascular Consequences of PCOS 2004

Ecografia pelvica

Quali sono le caratteristiche ecografiche che ci permettono di definire un ovaio «policistico»?

- Volume ovarico
- Numero di follicoli
- Stroma
- Tutte le precedenti

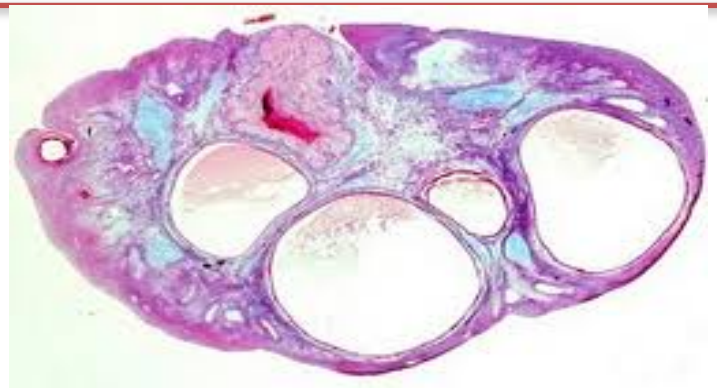
OVAIO POLICISTICO



- ✓ **aumento del volume ovarico (≥ 10 mL)**
- ✓ **> 12 follicoli di diametro compreso tra 2 e 9 mm**
- ✓ disposizione sotto-corticale dei follicoli
- ✓ ipertrofia dello stroma
- ✓ valutazione del rapporto tra area stromale iperdensa e area totale dell'ovaio (cut-off 0.34)

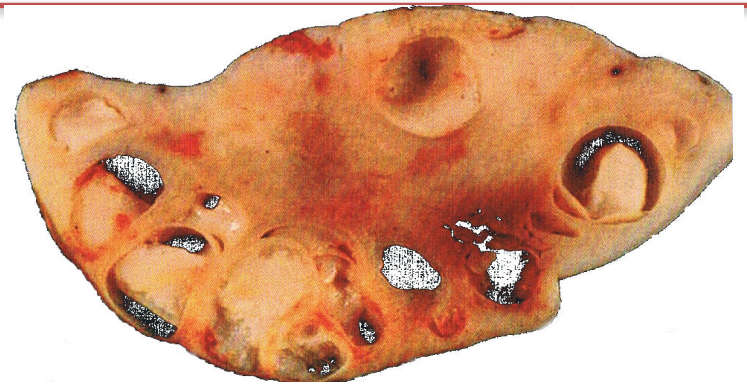
OVAIO MULTI-FOLLICOLARE

- ✓ volume ovarico uguale o aumentato
- ✓ 6-10 follicoli di diametro compreso tra 4 e 10 mm
- ✓ disposizione diffusa dei follicoli
- ✓ assenza di ipertrofia dello stroma

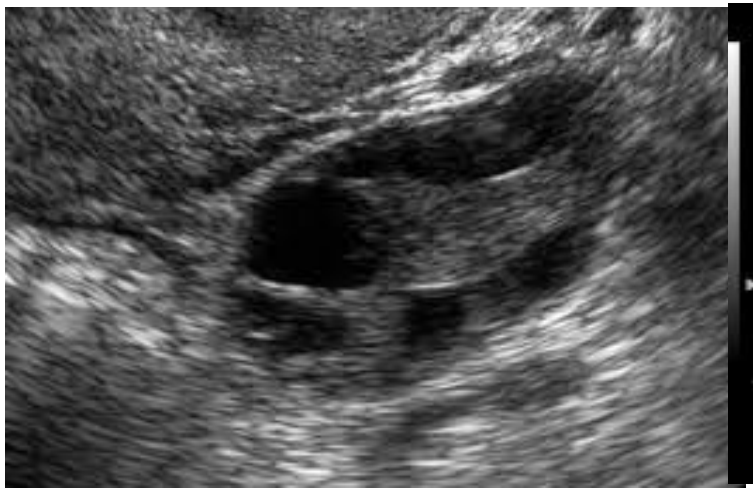


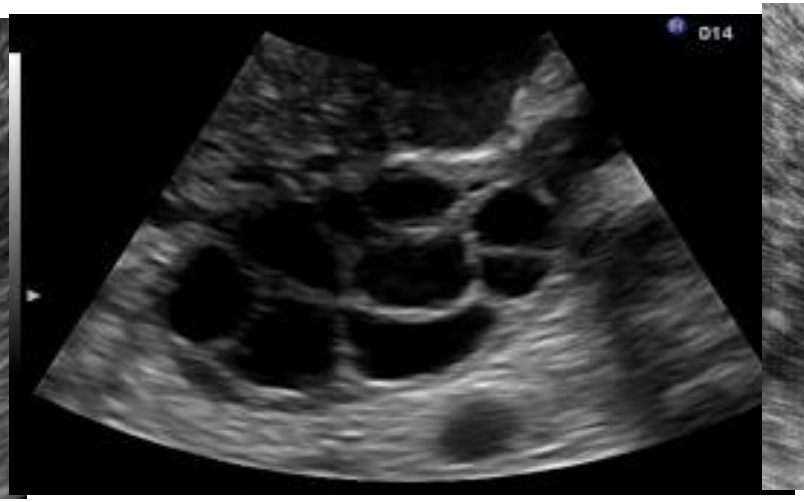
NORMAL

MULTIFOLLICOLAR OVARY



POLYCYSTIC OVARY





marker ecografici di P.C.O.S.

- 12 o più follicoli con diametro di 2-9 mm
- distribuzione periferica
- volume ovarico ≥ 10 cm^3 (DL x DAP x DT x 0.5233)
- iperecogenicità di stroma e albuginea

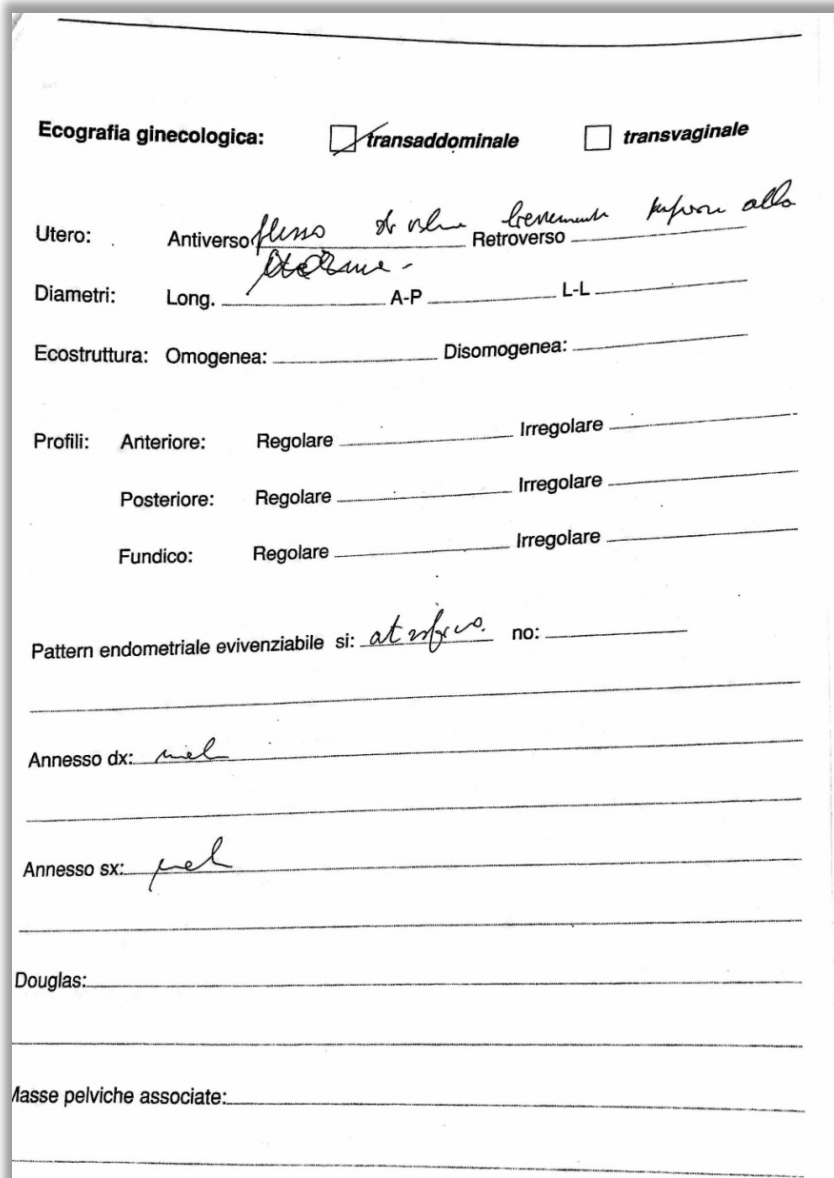
… MA TORNIAMO A MARTA …

… MARTA …

Ecografia pelvica per via sovra-pubica:

utero antiversoflesso

ovaie nella norma



Ecografia ginecologica: ☑ transaddominale ☐ transvaginale

Utero: Antiverso flesso di volume lievemente superiore alla norma Retroverso

Diametri: Long. A-P L-L

Ecostruttura: Omogenea: Disomogenea:

Profili: Anteriore: Regolare Irregolare

Posteriore: Regolare Irregolare

Fundico: Regolare Irregolare

Pattern endometriale evivenziabile si: atrofico no:

Annesso dx: nel

Annesso sx: nel

Douglas:

Masse pelviche associate:

Laboratorio

		v.n.
FSH (mIU/ml)	**8.65**	4-13
LH (mIU/ml)	**4.77**	1-18
Testosterone totale (ng/ml)	**0.85**	0.06-0.82
DHEAS (ug/dl)	**301**	98-340
Estradiolo (pg/ml)	**21.8**	24.5-195
17OH-progesterone (ng/ml)	**0.98**	0.15-1.1
PRL (ng/ml)	**34**	1.4-24.2

OGTT tempi:	**0'**	**120'**
Glicemia	98 mg/dl	88
Insulina	17 mUI/ml	114

Riassumendo ...

Pubarca prematuro: la paziente non lo ricorda

Utilizzo di trattamenti: nega

Irsutismo: età di insorgenza (pre-, peri- o post-puberale) ed evoluzione: graduale, da circa 2 anni

Valutazione del grado di Irsutismo ed eventuale virilizzazione: irsutismo di grado moderato, non virilizzazione

BMI e distribuzione adipe: sovrappeso

Pressione arteriosa: 130/85 mmHg

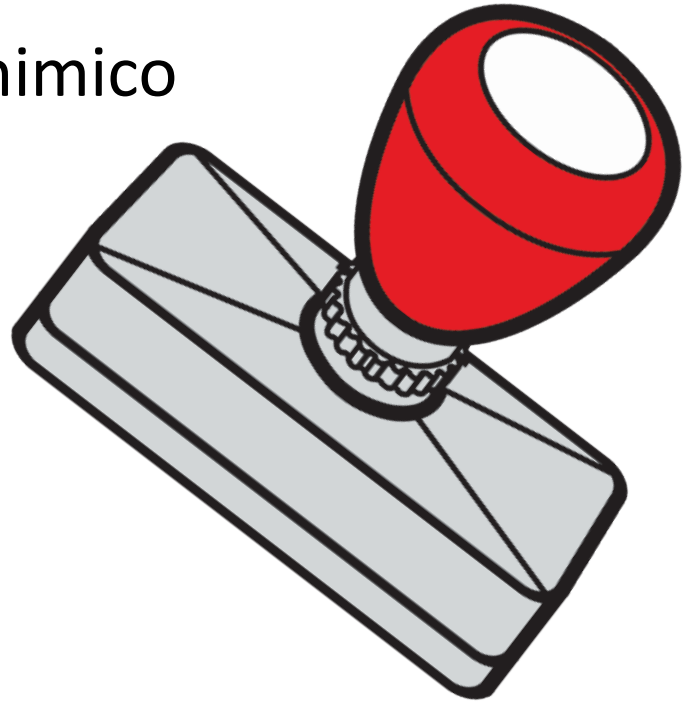
Presenza di Acanthosis Nigricans: sì

Galattorrea: no

Diagnosi

- ✓ Oligo-amenorrea
- ✓ Iperandrogenismo clinico e biochimico

PCOS



Quale trattamento?

Roma, 7-10 novembre 2019

Iperandrogenismo: tool-box per un approccio multidisciplinare

ITALIAN CHAPTER

Terapia farmacologica

Dr.ssa M.G. Deiana

Medicina Specialistica Endocrino-Metabolica

Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Andrea Roma

SISTEMA SANITARIO REGIONALE
AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA SANT'ANDREA

SAPIENZA UNIVERSITÀ DI ROMA

Conflitti d’interesse

Ai sensi dell’art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni non ho avuto rapporti diretti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario

Cause e prevalenza dell'iperandrogenismo

Da tutte le cause 10%

- **PCOS 5-7%**
- **Irsutismo idiopatico 2-3%**
- Iperandrogenismo surrenalico funzionale 1-2%
- **Deficit enzimatici 0.1%**
- Tumori androgeno-secernenti rari
- Altre cause: Cushing, iperprolattinemia, distiroidismi

Scelta del trattamento

- Aspetti relativi alle manifestazioni cliniche
  - Manifestazioni cutanee
- Aspetti relativi alla paziente
- Aspetti relativi al farmaco

Position Statement | G Conway and others | PCOS: an ESE perspective | 171:4 | P1–P29

The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology

La maggior parte delle pazienti con PCOS e iperandrogenismo si rivolge a un ambulatorio endocrinologico per l'irsutismo

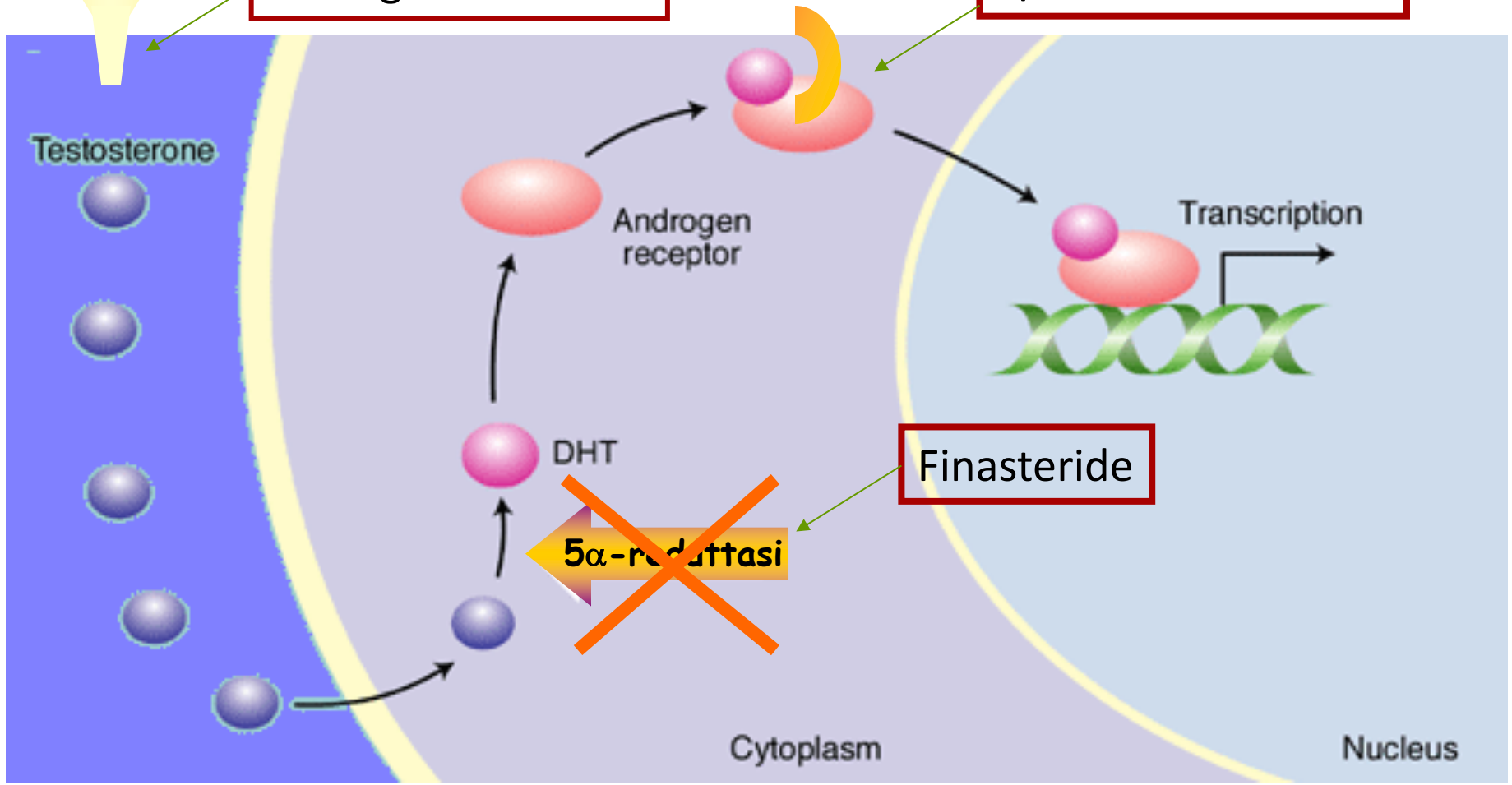
Farmaci per la terapia dell'irsutismo:

- EP
- EP contenenti ciproterone acetato
- Cortisonici (desametasone nell'iperplasia surrenalica congenita)
- Terapia locale: eflornitina

Bersaglio del trattamento

Estro-progestinici
Cortisonici
Analoghi del Gn-RH

Flutamide
Ciproterone acetato
Spironolattone



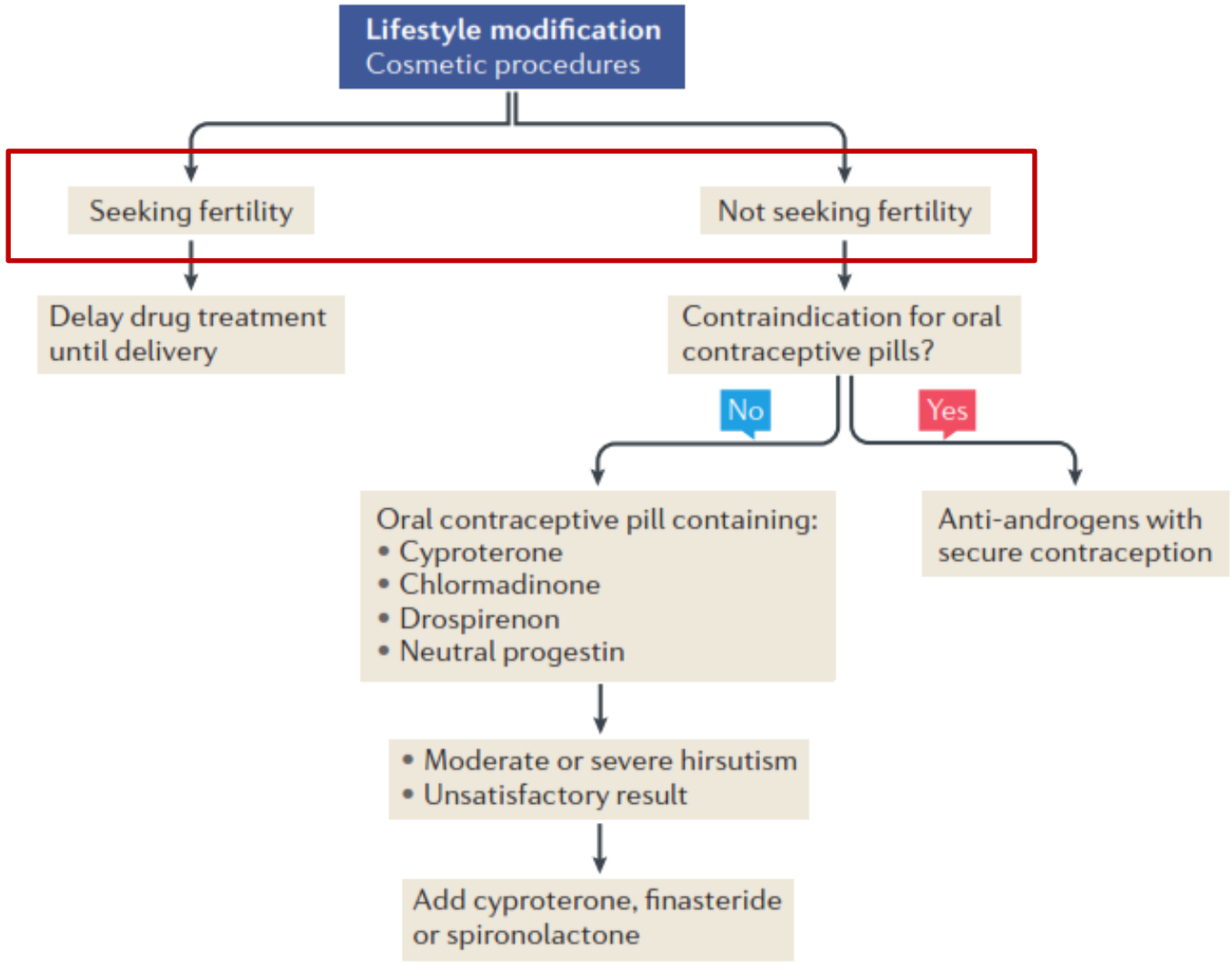
Finasteride

Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment

Héctor F. Escobar-Morreale[1,2,3,4]

Scelta del trattamento

ITALIAN CHAPTER



Box 3 | **Principles of the treatment of PCOS**

- No universal treatment for PCOS exists.
- Treatment is symptom-oriented.
- Other than lifestyle recommendations, patients with mild symptoms might not require any intervention.
- No drugs are currently approved specifically for PCOS.
- Targets for pharmacological treatment should consider androgen excess, oligo-ovulation and insulin resistance.
- Treatment should be chronic and dynamic and adapted to the changing circumstances, personal needs and expectations of the individual patient.

Position Statement | G Conway and others | PCOS: an ESE perspective | 171:4 | P1–P29

The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology

AACE/ACE Disease State Clinical Review

AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS, AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY, AND ANDROGEN EXCESS AND PCOS SOCIETY DISEASE STATE CLINICAL REVIEW: GUIDE TO THE BEST PRACTICES IN THE EVALUATION AND TREATMENT OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME – PART 1

Neil F. Goodman, MD, FACE[1]; Rhoda H. Cobin, MD, MACE[2]; Walter Futterweit, MD, FACP, FACE[3]; Jennifer S. Glueck, MD[4]; Richard S. Legro, MD, FACOG[5]; Enrico Carmina, MD[6]

PCOS Best Practices, *Endocr Pract.* 2015;21(No. 11)

Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline

Kathryn A. Martin,[1] R. Rox Anderson,[1] R. Jeffrey Chang,[2] David A. Ehrmann,[3] Rogerio A. Lobo,[4] M. Hassan Murad,[5] Michel M. Pugeat,[6] and Robert L. Rosenfield[3]

ASRM PAGES

WILEY

Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome

Helena J. Teede[1,2,3] | Marie L. Misso[1,2,3] | Michael F. Costello[4] | Anuja Dokras[5] | Joop Laven[6] | Lisa Moran[1,2,3] | Terhi Piltonen[7] | Robert J. Norman[1,2,8] | On behalf of the International PCOS Network[9]

Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome

ITALIAN CHAPTER

Helena J. Teede, M.B.B.S., Ph.D., FRACP, FAAHMS,[a,b,c] Marie L. Misso, Ph.D., B.Sc.(Hons.),[a,b,c] Michael F. Costello, M.B.B.S., M.Med.(RH&HG), FRANZCOG, C.R.E.I., D.Med.Sc.,[d] Anuja Dokras, M.D., Ph.D.,[e] Joop Laven, M.D., Ph.D.,[f] Lisa Moran, B.Sc.(Hons.), BND, G. Cert. Pub. Health, Ph.D.,[a,b,c] Terhi Piltonen, M.D., Ph.D.,[g] and Robert. J. Norman, FRANZCOG, FRCPA, FRCPath, FRCOG, C.R.E.I.,[a,b,h] on behalf of the International PCOS Network

Per la maggior parte delle donne gli EP sono suggeriti come farmaci di prima linea, a meno che non siano contro-indicati

EP

PRO	CONTRO
Riduzione sintesi ovarica di androgeni, riducendo i livelli di LH, aumento della SHBG. In minor misura riducono androgeni surrenalici e il legame al recettore degli androgeni.	Efficacia incostante sulle manifestazioni androgeniche.
Regolarizzazione del ciclo mestruale.	Recidiva delle manifestazioni alla sospensione.
Riduzione del rischio di ca. endometriale (in PCOS).	Alterazioni metaboliche: • profilo lipidico in senso aterogeno • insulino-resistenza.
Contraccezione.	Aumento del rischio trombo-embolico.
Basso costo.	

EP: indicazioni

- Prima scelta nel trattamento di irsutismo e acne
- Singolo farmaco in donne con irsutismo lieve
- In associazione con anti-androgeni in donne con irsutismo moderato-severo, anche a scopo contraccettivo per il rischio sul feto
- Per il trattamento dell'irregolarità mestruale se oligomenorrea-amenorrea
- Garantisce la contraccezione
- Almeno 6 mesi di terapia per avere risultati su acne e irsutismo

EP: quali preparati

- Nessuna formulazione di contraccettivo ormonale viene suggerita rispetto a un'altra
- **Evitare** composti ad alte dosi di EE e quelli contenenti progestinici ad azione androgena
- **Preferire** basse dosi di EE (20-30 mcg) o estrogeni naturali, bilanciando efficacia, costi, profilo di rischio metabolico
- Appare comunque in genere opportuno scegliere preparati con progestinici neutri (gestodene, desogestrel) o ad azione anti-androgena, come:
  - ciproterone acetato
  - drospirenone
  - clormadinone

HRU 2012
Fert Ster 2012
JCEM 2013
EJE 2014
JCEM 2018

Roma, 7-10 novembre 2019

Classificazione farmacologica dei progestinici

ITALIAN CHAPTER

Correlati al Progesterone

Attività progestinica + attività anti-androgena

Ciproterone acetato
Clormadinone acetato
Nomegestrolo acetato

Attività progestinica + modesta attività glicocorticoide

Medrossi Progesterone acetato

Correlati al Testosterone

Attività progestinica + residua attività estrogenica e androgenica (Estrani)

Noretisterone acetato

Attività progestinica + residua attività androgenica

Levonorgestrel
Desogestrel-Etonogestrel
Gestodene
Norgestimate-Norelgestromina

Attività progestinica + attività anti-androgenica

Dienogest

Correlati a Spironolattone

Attività progestinica + attività anti-androgena **Drospirenone**

EP: quali preparati

Etinilestradiolo + Ciproterone Acetato

CLASSE A

I generazione

Si segnala che le indicazioni della scheda tecnica riportano: "Sebbene abbia anche effetto contraccettivo, non può essere prescritto a tali fini; l'uso deve invece essere riservato nei casi in cui si renda necessario il trattamento delle patologie androgeno–dipendenti sopra descritte"

www.associazionemediciendocrinologi.it

ame flash
nr. 29 - dicembre 2013

ITALIAN CHAPTER

PCOS. LINEE GUIDA DELL'*ENDOCRINE SOCIETY:* TERAPIA

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Tabella 6
Considerazioni per l'uso degli estroprogestinici (orali, transdermici o vaginali) nelle donne con PCOS

Criteri		Rischio
Età	Dal menarca ai 40 aa	1
	≥ 40 aa	2
Fumo	Età < 35 aa	2
	Età ≥ 35 aa e < 15 sigarette/die	3
	Età ≥ 35 aa e ≥ 15 sigarette/die	4
Obesità	BMI ≥ 30 kg/m^2	2
Ipertensione	Anamnesi di ipertensione gestazionale	2
	Ipertensione adeguatamente controllata	3
	Ipertensione sistolica 140-159 o diastolica 90-99 mmHg	3
	Ipertensione sistolica ≥ 160 o diastolica ≥ 100 mmHg	4
Dislipidemia		2-3
Depressione		1
Sanguinamenti vaginali anomali sospetti prima della diagnosi		2
Diabete	Anamnesi di diabete gestazionale	1
	tipo 1 o tipo 2, senza vasculopatia	2
	Con vasculopatia, neuropatia, nefropatia, retinopatia	3-4
	Durata > 20 aa	3-4

Rischio 1: nessuna restrizione all'uso del contraccettivo
Rischio 2: i vantaggi del contraccettivo sono generalmente superiori ai rischi
Rischio 3: i rischi teorici o dimostrati del contraccettivo sono solitamente maggiori dei vantaggi
Rischio 4: l'uso del contraccettivo comporterebbe un rischio inaccettabile per la salute

Roberto Castello[1] (roberto.castello@ospedaleuniverona.it) **& Francesca Zambotti**[2]
[1]Medicina Generale/Endocrinologia, Azienda Ospedaliera Universitaria di Verona
[2]UO Medicina Interna, Ospedale S. Chiara, Trento

Donne ad alto rischio di TEV

Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline

Kathryn A. Martin,[1] R. Rox Anderson,[1] R. Jeffrey Chang,[2] David A. Ehrmann,[3] Rogerio A. Lobo,[4] M. Hassan Murad,[5] Michel M. Pugeat,[6] and Robert L. Rosenfield[3]

3.4. For women with hirsutism at higher risk for venous thromboembolism (*e.g.*, those who are obese or over age 39 years), we suggest initial therapy with an oral contraceptive containing the lowest effective dose of ethinyl estradiol (usually 20 mcg) and a low-risk progestin (Table 2). (2 ⊕OOO)

J Clin Endocrinol Metab, April 2018, 103(4):1233–1257

EP e TEV

www.associazionemediciendocrinologi.it

ame news *farmaci*

nr. 2 - gennaio 2019

CONTRACCETTIVI ORMONALI: LIEVE AUMENTO DEL RISCHIO DI TEV CON DIENOGEST/ETINIL-ESTRADIOLO (EE) RISPETTO A LEVONORGESTREL/EE

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Rischio di TEV con i contraccettivi ormonali combinati contenenti EE		
Progestinico	**RR *vs* Levonorgestrel**	**Incidenza stimata** (per 10.000 donne/anno di utilizzo)
Non in gravidanza, non utilizzatrici	-	2
Levonorgestrel	Riferimento	5-7
Norgestimato/Noretisterone	1.0	5-7
Dienogest	1.6	8-11
Gestodene/Desogestrel/Drospirenone	1.5-2.0	9-12
Etonogestrel/Norelgestromina	1.0-2.0	6-12

Roma, 7-10 novembre 2019

www.associazionemediciendocrinologi.it

ame news *farmaci*

nr. 30 - luglio 2018

ITALIAN CHAPTER

CONTRACCETTIVI ORMONALI COMBINATI: COMUNICATO AIFA

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

- Il **rischio di TEV** è **più elevato durante il primo anno** di utilizzo di qualsiasi COC o quando se ne cominci nuovamente l'utilizzo dopo una sospensione di 4 o più settimane. Il rischio di TEV è anche più elevato in presenza di fattori di rischio intrinseci. Quando si prescrivono i COC, si devono **valutare** con attenzione gli attuali **fattori di rischio individuali** delle utilizzatrici, in particolare quelli relativi alla TEV.
- Non è necessario che una donna che usa un COC senza alcun problema smetta di usarlo.
- Anche il rischio di trombo-embolia arteriosa (TEA) (infarto miocardico, accidente cerebro-vascolare) è aumentato con l'uso di COC, tuttavia non ci sono dati sufficienti per dimostrare se questo rischio vari tra i diversi medicinali.
- Nella maggior parte delle donne i **benefici associati all'utilizzo di un COC superano di gran lunga il rischio** di effetti indesiderati gravi. Oggi bisogna focalizzarsi sull'importanza dei fattori di rischio individuali delle utilizzatrici e sulla necessità di rivalutarli con regolarità, e sulla sensibilizzazione rispetto a segni e sintomi di TEV e TEA, che devono essere spiegati alle donne al momento della prescrizione di un COC.

Lo screening per la trombofilia generalizzato per la prevenzione della TEV prima della prescrizione del CO: alto costo e bassa efficacia di prevenzione della TEV

Indicato se familiarità per TEV con alterazione trombofilica documentata

Anti-androgeni: quando?

- Non sono terapie di prima linea, tranne nei casi di irsutismo severo, soprattutto se impatta la qualità di vita, e donne non sessualmente attive, con sterilizzazione o con contraccezione reversibile di lunga durata (in questo caso o EP o anti-androgeni)
- Nei casi di irsutismo in cui non si ha avuto beneficio con EP o sia contro-indicato EP
- Associato a EP per evitare pseudo-ermafroditismo nel feto maschio se insorge una gravidanza inaspettata (se contro-indicati EP, adeguata contraccezione)
- Nessuna formulazione di anti-androgeno viene suggerita rispetto ad un'altra (evitare la flutamide per epato-tossicità?)
- L'efficacia non è dose-dipendente

EJE 2014: position statement ESE
HRU 2012: Androgen excess and PCOS
JCEM 2018: endocrine society

Anti-androgeni: quali?

CIPROTERONE ACETATO: anti-androgeno steroideo. Inibisce il recettore per androgeni e con meno efficacia la 5alfa-reduttasi. Inibisce inoltre i livelli di gonadotropine e androgeni.

Unico ad avere indicazione per il trattamento dell'iperandrogenismo nella donna (**unico non off-label se in EP).**

È il **più usato in Europa**, in associazione a EE o ai CO.

Dose 50-100 mg/die per 10 giorni al mese (dal 1° al 10° oppure dal 5° al 15°).

L'efficacia non è dose-dipendente (maggiormente usato CPA 2 mg + EE 35 mcg).

Effetti collaterali: calo della libido, cefalea, tensione mammaria, aumento di peso, tossicità epatica, edema, cambiamento del tono dell'umore.

SPIRONOLATTONE: antagonista del recettore dell'aldosterone e degli androgeni. Agisce anche sulla 5alfa-reduttasi, l'inibizione è dose-dipendente così come l'efficacia.

È il più usato negli Stati Uniti.

Dose 50-200 mg/die (la dose maggiormente usata è 100 mg).

Effetti collaterali soprattutto ad alte dosi: cefalea, poliuria, tensione mammaria e alterazioni mestruali (spotting inter-mestruale).

Anti-androgeni: quali?

FLUTAMIDE: anti-androgeno non steroideo puro. L'inibizione del recettore degli androgeni è dose-dipendente.

Dose 62.5-250 mg/die. **Le basse dosi (< 250 mg/die) sono efficaci come le alte**.

Il rischio di **tossicità epatica è dose-dipendente**.

Necessario comunque il **monitoraggio degli enzimi epatici** durante il trattamento.

FINASTERIDE: inibitore della 5-alfa-reduttasi tipo II (ma non della I, azione parziale), inibisce la conversione del T in DHT (non vi è legame al recettore nucleare).

Dose 5 mg/die. Efficace e ben tollerato.

DROSPIRENONE: progestinico di nuova generazione ad azione anti-androgena e anti-mineralcorticoide.

Potenza minore rispetto agli altri anti-androgeni sull'irsutismo, ma ha una buona efficacia dopo sei mesi di trattamento in donne con PCOS.

Non causa aumento di peso.

www.associazionemediciendocrinologi.it

ame news *farmaci*

nr. 8 - maggio 2019

CIPROTERONE ACETATO: RISCHIO DI MENINGIOMA

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

L'AIFA ha diffuso una nota contenente indicazioni di utilizzo del ciproterone acetato (Androcur), al quale sarebbe connesso un rischio di meningioma.

Tale nota si basa sui dati dell'Agenzia Sanitaria Francese, che ha pubblicato sul proprio sito nel settembre-ottobre 2018 due note informative importanti dirette ai professionisti sanitari, per informarli dei risultati di uno studio farmaco-epidemiologico sul **rischio di meningioma durante l'uso prolungato di ciproterone acetato nelle donne**. I risultati di tale studio non sono ancora stati pubblicati e, quindi, non risulta ancora nota la frequenza dell'effetto indesiderato.

Le **indicazioni terapeutiche approvate** in Italia per il medicinale Androcur sono le seguenti:

- riduzione delle deviazioni dell'istinto sessuale negli uomini (Androcur 50 mg);
- trattamento anti-androgeno nel carcinoma prostatico inoperabile (Androcur 50/100/300 mg).

Poiché è stata segnalata la comparsa di meningiomi (singoli e multipli) in associazione all'uso prolungato (anni) di ciproterone acetato a dosi ≥ 25 mg/die, AIFA ricorda ai prescrittori di **attenersi** alle seguenti **informazioni di sicurezza** riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP):

- in Italia l'uso non è indicato nelle donne;
- il meningioma rientra tra gli effetti indesiderati che si verificano con frequenza non nota;
- il farmaco è controindicato e non deve essere somministrato ai pazienti con meningioma o con anamnesi di meningioma; tale valutazione deve essere compiuta prima dell'inizio del trattamento;
- il trattamento in corso deve essere interrotto se viene diagnosticato un meningioma.

Rischio di meningioma per dosi ≥ 25 mg

Il farmaco non deve essere utilizzato al di fuori delle indicazioni approvate, in particolare nelle donne. A tale riguardo si sottolinea che il dosaggio di ciproterone acetato dello studio implicato è di 50 mg. **Pertanto, dovrebbe essere sospeso l'uso nelle donne di dosaggi di 50 o 25 mg in associazione a etinil-estradiolo, mentre è possibile continuare a utilizzare il preparato di associazione ciproterone acetato 2 mg ed etinil-estradiolo.**

Anti-androgeni: confronto su efficacia

Comparative study of the therapeutic effects of oral contraceptive pills containing desogestrel, cyproterone acetate, and drospirenone in patients with polycystic ovary syndrome

In conclusion, our study demonstrates the therapeutic effects of three contrasting oral contraceptive pills on PCOS patients. The efficacy of cyproterone acetate, desogestrel and drospirenone is comparable after the first 6 months of treatment. But certainly, at 12 months of treatment, the cyproterone acetate pill shows much stronger antiandrogen effects compared with drospirenone and lowest with the desogestrel pill. The effects on metabolic parameters are identical.

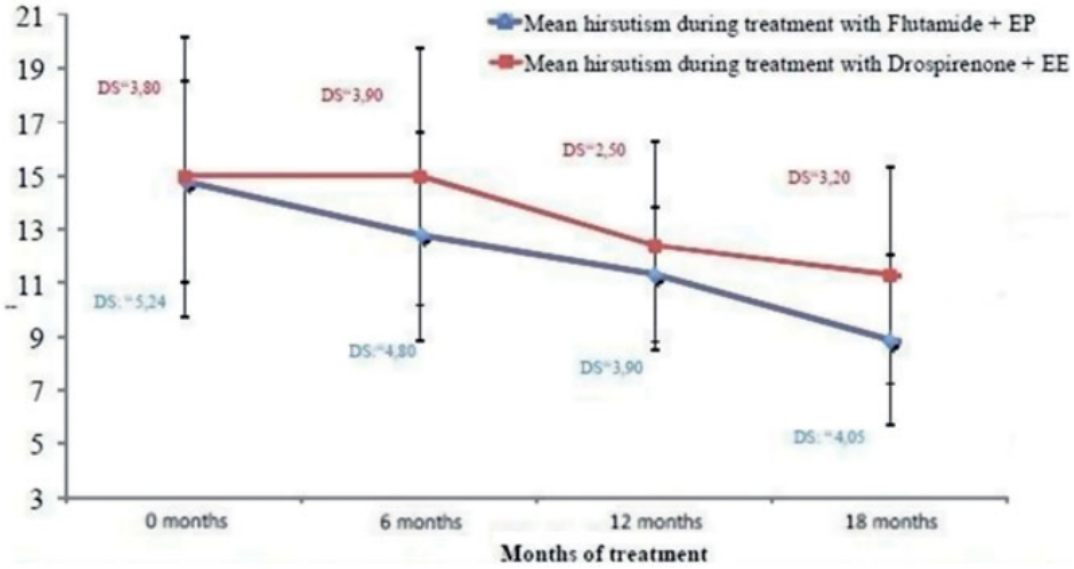
Review | R Pasquali and A Gambineri | Treating hirsutism in PCOS | 170:2 | R75–R90

THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE

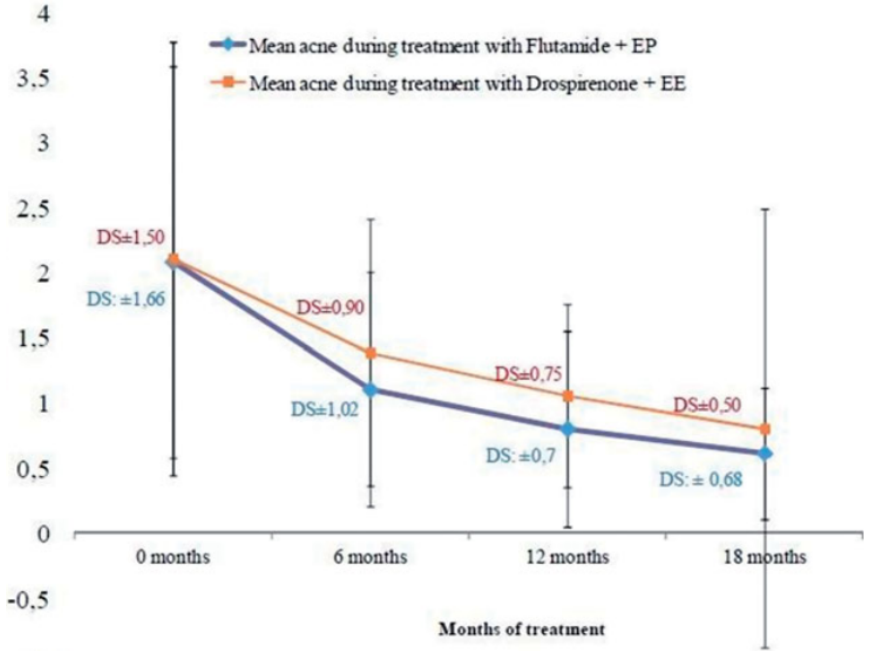
Treatment of hirsutism in the polycystic ovary syndrome

hirsutism (69). Several randomised controlled trials support the use of antiandrogens for hirsutism (69). Flutamide, finasteride, and spironolactone all ameliorate hirsutism more than placebo and insulin-sensitisers, both in PCOS and in idiopathic hirsutism. Furthermore, the combination of antiandrogens and EPs is more effective than EPs alone in improving hirsutism (23).

EP + Flu vs EE + drospirenone



Irsutismo



Acne

! Anti-androgeni OFF LABEL per PCOS!

A carico delle pazienti!

Consenso informato!

Contraccezione sicura!

Anti-androgeni: per quanto tempo?

Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline

Kathryn A. Martin,[1] R. Rox Anderson,[1] R. Jeffrey Chang,[2] David A. Ehrmann,[3] Rogerio A. Lobo,[4] M. Hassan Murad,[5] Michel M. Pugeat,[6] and Robert L. Rosenfield[3]

3.7. For all pharmacologic therapies for hirsutism, we suggest a trial of at least 6 months before making changes in dose, switching to a new medication, or adding medication. (2 l⊕OOO)

J Clin Endocrinol Metab, April 2018, 103(4):1233–1257

Valutazione dei risultati clinici dei trattamenti

- **Latenza della risposta**

  → Acne e seborrea: 4 – 6 mesi

  → Irsutismo e alopecia: 9 – 12 mesi

- **Difficoltà di valutazione** (F&G, ∅, rallentamento crescita)

  → tempi tra un trattamento estetico e l'altro

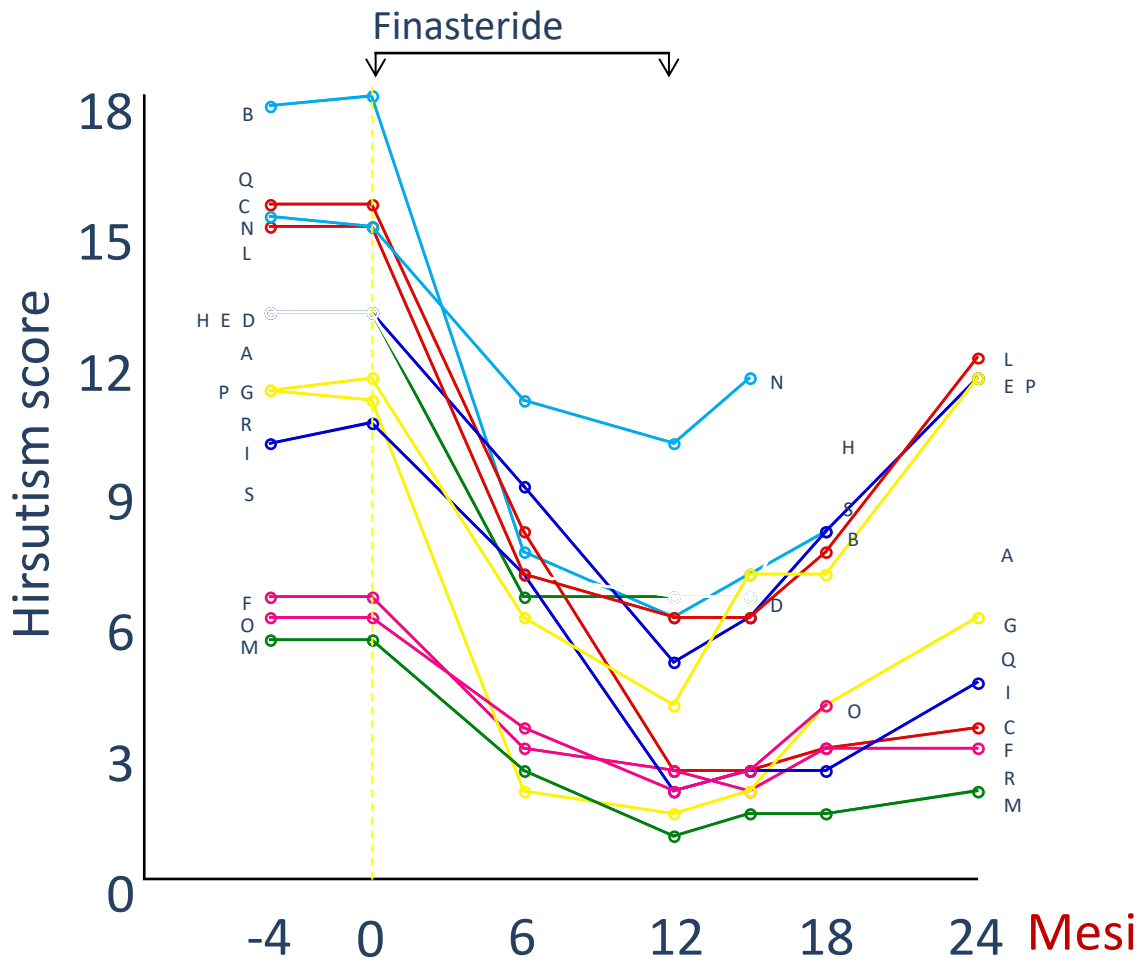
  piuttosto che le modificazioni del grado di irsutismo

- **Inutile rivalutare gli androgeni circolanti in corso di terapia**

  (tranne nella SAG o neoplasie androgeno-secernenti)

- Monitorare gli **effetti collaterali**

Anti-androgeni dopo la sospensione



Fertil Steril 1996

Farmaci locali: eflornitina topica

- **Inibitore irreversibile della L-ornitina decarbossilasi**: enzima che catalizza la conversione da ornitina a putrescina, una poliamina che svolge un'azione critica per la crescita cellulare all'interno del follicolo pilifero.

- **Indicazione**: nel trattamento dell'irsutismo del volto, come unico trattamento nei casi lievi e come terapia combinata con metodi estetici o trattamenti farmacologici nei casi più severi.

- **Dose**: due applicazioni al giorno, a distanza di 8 ore. Non detergere la pelle per le 4 ore successive al trattamento.

- **Efficacia**: dopo 8 settimane. Regredisce dopo 8 settimane dalla sospensione.

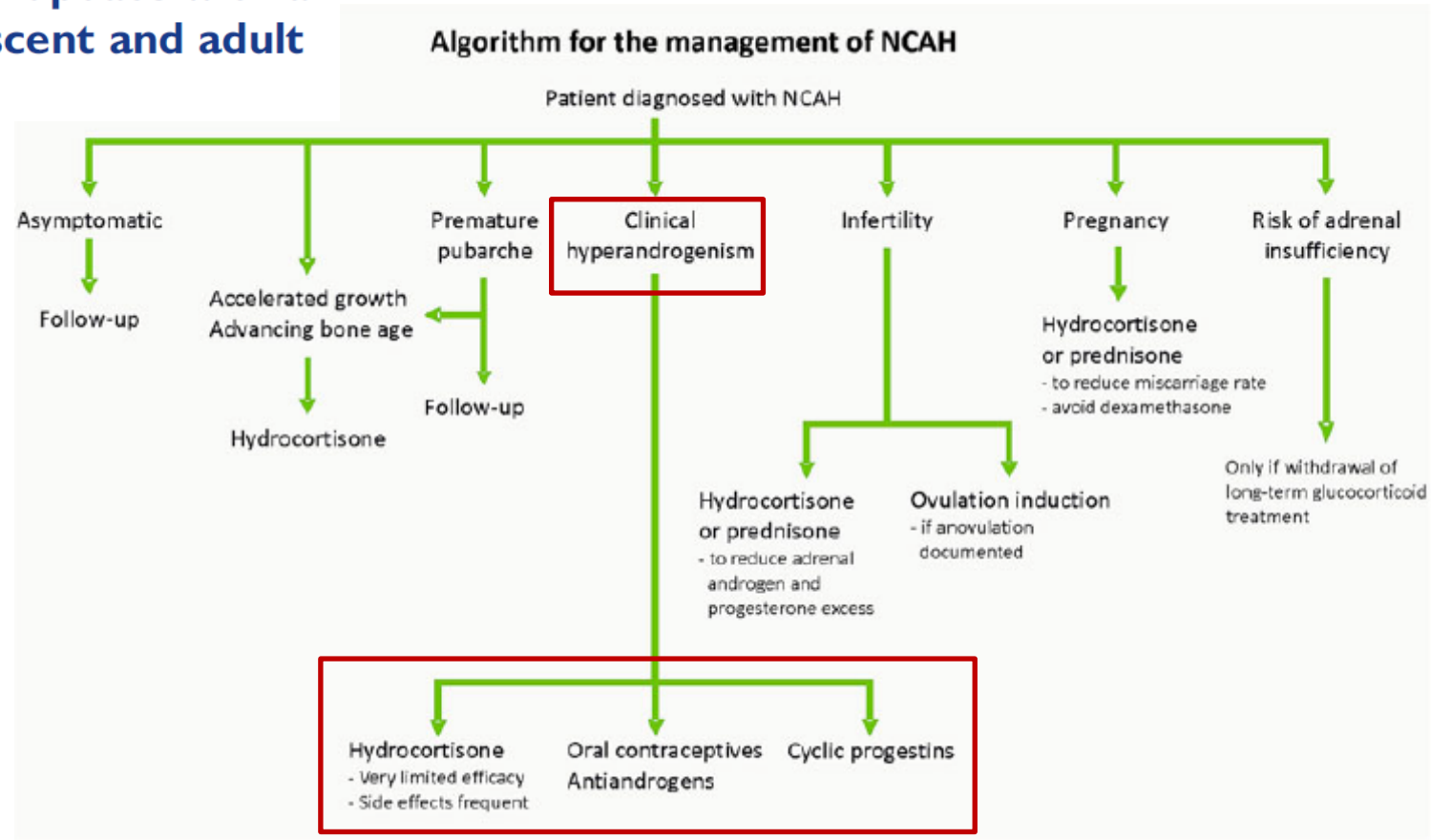
- **Limiti**: non usata per zone più estese per due motivi:

  1. costo→ 62.7 euro (confezione da 30 grammi)

  2. effetti indesiderati per eventuale assorbimento sistemico

Glucocorticoidi

Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women



Human Reproduction Update, Vol.23, No.5 pp. 580–599, 2017
Advanced Access publication on June 5, 2017 doi:10.1093/humupd/dmx014

Glucocorticoidi

CLINICAL PRACTICE GUIDELINE

Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline

5.4 In adult women with nonclassic congenital adrenal hyperplasia who also have patient-important hyperandrogenism or infertility we suggest glucocorticoid treatment. (2l⊕⊕◯◯)

- In adolescents with irregular menses and acne, symptoms are usually reversed within 3 months of GC treatment, whereas hirsutism remission is more difficult with GC monotherapy.
- Oral contraceptive with or without antiandrogens is likely the best approach for treating hirsutismin women with NCCAH

J Clin Endocrinol Metab, November 2018,

Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline

Kathryn A. Martin,[1] R. Rox Anderson,[1] R. Jeffrey Chang,[2] David A. Ehrmann,[3] Rogerio A. Lobo,[4] M. Hassan Murad,[5] Michel M. Pugeat,[6] and Robert L. Rosenfield[3]

We only suggest glucocorticoids for the management of hirsutism in women who have a suboptimal response to OCs and/or antiandrogens, or cannot tolerate them.

J Clin Endocrinol Metab, April 2018, 103(4):1233–1257

Analoghi del GnRH

- Indicati nell'iperandrogenismo ovarico: riduzione di LH
- Effetto simile a EP nel ridurre irsutismo
- Causano ipoestrogenismo e perdita di massa ossea (associare in presenza di utero E o EP)
- Costosi, terapia iniettiva
- Indicati solo nelle forme severe di iperandrogenismo che rispondono poco a EP e anti-androgeni (ipertecosi ovarica)

Metformina

Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Richard S. Legro, Silva A. Arslanian, David A. Ehrm
M. Hassan Murad, Renato Pasquali, and Corrine K.

AACE/ACE Disease State Clinical Review

AMERICAN ASSOCIATION OF CLIN
AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOL
AND PCOS SOCIETY DISEASE S
GUIDE TO THE BEST PRACTICES
TREATMENT OF POLYCYSTIC OV

Neil F. Goodman, MD, FACE[1]; Rhoda H. Cobin, MD, M
Jennifer S. Glueck, MD[4]; Richard S. Legro, M

Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline

Kathryn A. Martin,[1] R. Rox Anderson,[1] R. Jeffrey Chang,[2] David A. Ehrmann,[3] Rogerio A. Lobo,[4] M. Hassan Murad,[5] Michel M. Pugeat,[6] and Robert L. Rosenfield[3]

3.5 We suggest against the use of metformin as a first-line treatment of cutaneous manifestations, for prevention of pregnancy complications, or for the treatment of obesity (2⊕⊕OO).

3.6 We recommend metformin in women with PCOS who have T2DM or IGT who fail lifestyle modification

resulting in an increase in circulating estrogens. Finally, metformin is an alternative therapy for hirsutism in women with PCOS who have other indications for metformin use. Although it is useful for metabolic and glycemic abnormalities and for improving menstrual irregularities, metformin is less effective than anti-androgens in treating hirsutism or acne (36,39).

3.9. We suggest against using insulin-lowering drugs for the sole indication of treating hirsutism. (2 l⊕⊕OO)

Acne

1. **Terapia ormonale/anti-androgena**

2. **Preparati topici comedolitici:**
   - perossido di benzoile
   - benzoil-perossido/adapalene

3. **Terapia antibiotica:**
   - topica → forme infiammatorie lievi (eritromicina e clindamicina)
   - sistemica → forme di gravità moderata-severa (tetracicline o macrolidi)

4. **Terapia retinoide**
   - topica → acne comedonica e infiammatoria (acido azelaico, tazarotene, adapalene, benzoil-perossido/adapalene, tretinoina)
   - orale → forme gravi nodulo-cistiche o conglobate o rischio cicatrici permanenti (isotretinoina orale)

Adolescenti

HORMONE RESEARCH IN PÆDIATRICS

Clinical Practice

Horm Res Paediatr
DOI: 10.1159/000479371

Received: May 22, 2017
Accepted: July 10, 2017
Published online: November 13, 2017

An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence

Lourdes Ibáñez[a, b] Sharon E. Oberfield[c] Selma F. Witchel[d] Richard J. Auchus[e] R. Jeffrey Chang[f]

- **Cambiamento dello stile di vita**: sovrappeso-obesità ma attività fisica anche nelle magre per prevenire la sindrome metabolica

- **Metformina:**
  - ✓ efficace se sovrappeso o obese
  - ✓ due studi su adolescenti magre: miglioramento dell'ovulazione e dei livelli di testosterone

Adolescenti

HORMONE RESEARCH IN PÆDIATRICS

Clinical Practice

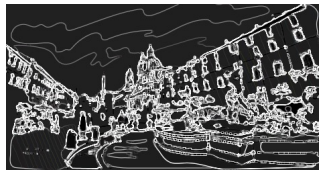
Horm Res Paediatr
DOI: 10.1159/000479371

Received: May 22, 2017
Accepted: July 10, 2017
Published online: November 13, 2017

An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence

Lourdes Ibáñez[a, b] Sharon E. Oberfield[c] Selma F. Witchel[d] Richard J. Auchus[e] R. Jeffrey Chang[f]

- **EP** indicato per: acne, irsutismo, anovulazione o se necessaria contraccezione. Nessuna formulazione viene raccomandata.
- **Anti-androgeni** non ci sono studi di confronto tra i vari anti-androgeni. Efficaci. Adeguata contraccezione se sessualmente attive.
- **Terapia combinata**



ITALIAN CHAPTER

Iperandrogenismo: tool-box per un approccio multidisciplinare

La terapia locale

Prof.ssa Francesca Romana Grippaudo

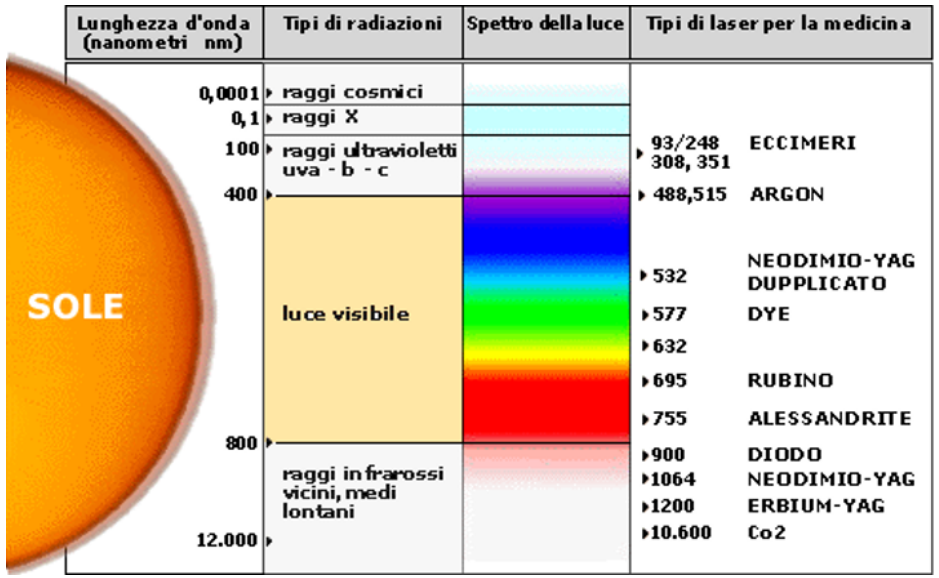
UO Chirurgia Plastica
Ospedale S Andrea
Facoltà di Medicina e Psicologia

SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Scopo della relazione

- Quali sono i meccanismi di azione degli apparecchi laser e dell'IPL?
- Quale ruolo trovano nelle pz con iperandrogenismo?
- Qual è il protocollo di trattamento?
- Quali sono i fattori che influenzano il risultato?

- L'uso della luce per fini terapeutici era già conosciuto dagli antichi Egizi, Greci e Romani.
- La ricerca scientifica volta a studiare i fisiologici effetti benefici della terapia con la luce ha sviluppato un'area di grande interesse: la tecnologia laser.



Il termine popolare Laser è un acronimo per Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation.

Il potere di emissione della luce è molto amplificato dall'emissione della radiazione.

Questa è prodotta dall'interazione della corrente elettrica con sostanze particolari (Nd-YAG, CO_2, elio, ecc).

Caratteristiche della luce naturale

Non coerente: le radiazioni vengono emesse disordinatamente nello spazio.

Multi-frequenza: ogni tipo di luce è un insieme di lunghezze d'onda.

Divergente: le onde emesse dalla sorgente luminosa si diffondono a 360°.

Estesa: focalizza con grossa dispersione di energia.

Caratteristiche della radiazione laser

Mono-cromacticità: è formata da una sola lunghezza d'onda, quindi è di un colore solo.

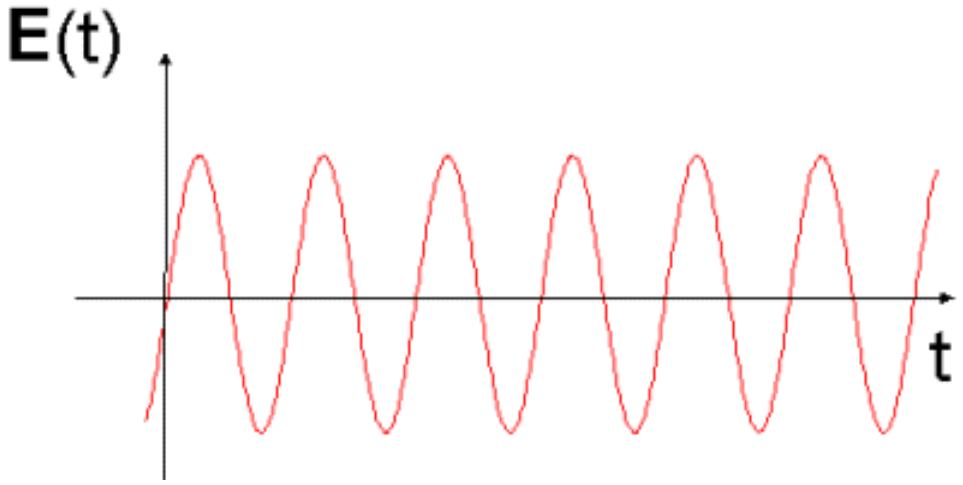
Collimazione: i raggi di luce sono paralleli all'infinito.

Coerenza: tutti i fotoni che compongono il fascio sono in fase.

Brillante: focalizza in un

punto infinitesimale,

con elevata energia.



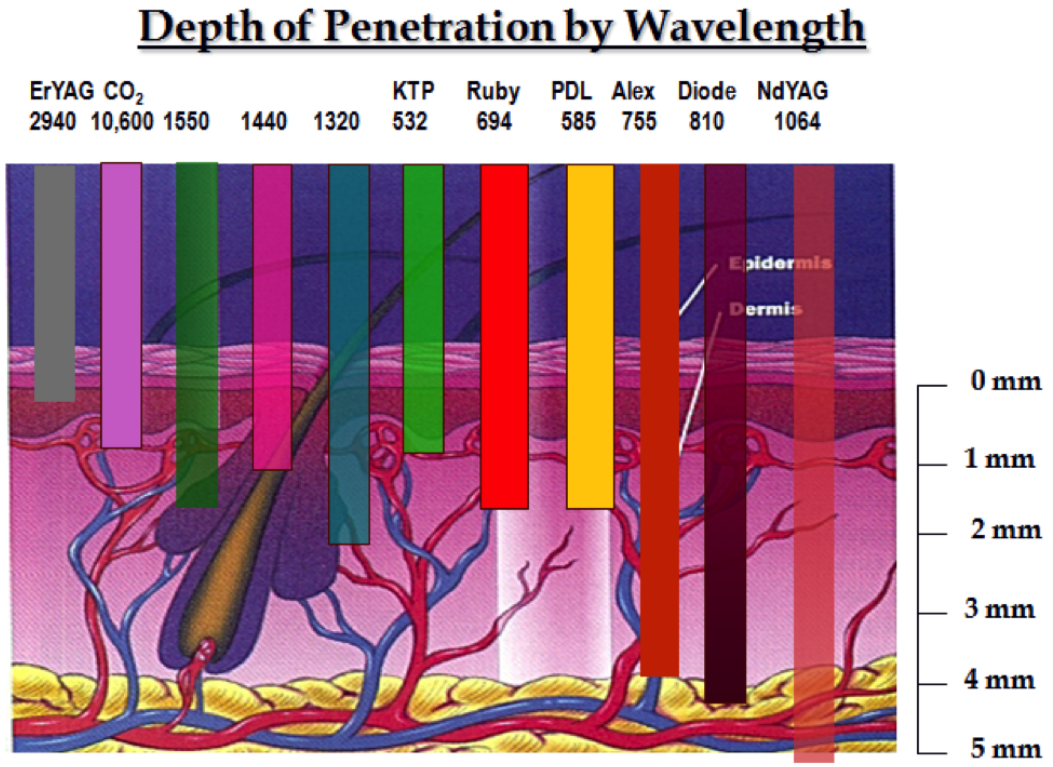
Interazioni del laser con i tessuti

In generale, i meccanismi di interazione tra un fascio laser ed un sistema biologico sono molto complessi, ma gli effetti prodotti sono principalmente tre:

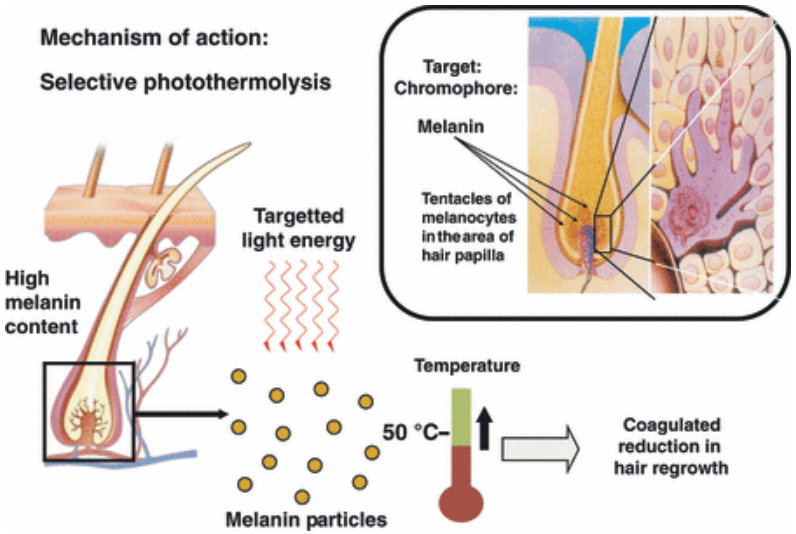
· effetto foto-meccanico: per sezionare i tessuti
· effetto foto-chimico: per asportare i tessuti
· effetto termico: per coagulare i tessuti.

La foto-termolisi selettiva avviene nei tessuti per effetto del diverso assorbimento della luce a diverse lunghezze d'onda.

L'epilazione laser sfrutta questo meccanismo per ridurre per lungo tempo i peli indesiderati.



Azione del laser ed IPL



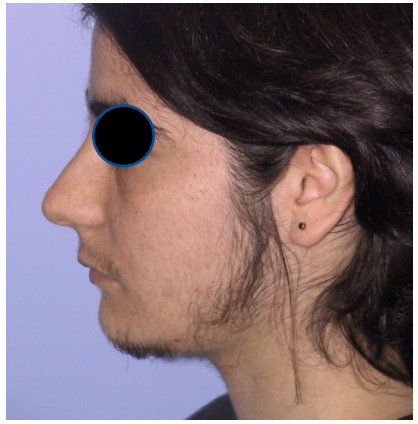
Il follicolo pilifero non possiede cromofori , il calore deve essere assorbito dalle strutture circostanti. La melanina del pelo è il cromoforo bersaglio per le lunghezze d'onda comprese tra il rosso e il vicino infrarosso (λ 600-1100 nm):

- il laser ad alessandrite (λ 755 nm)
- il laser a diodo (λ 810 nm)
- il laser Nd:Yag (λ 1064 nm)
- IPL (λ variabile da 550 a 755 nm)

L'irsutismo è un disordine endocrino caratterizzato da iperandrogenismo

Crescita eccessiva nelle donne di peli spessi e scuri in aree androgeno-dipendenti, dove la peluria è assente o minima

Diagnosi differenziale con ipertricosi: peli in eccesso (terminali o vello) in ogni area del corpo, quindi in aree che non sono androgeno dipendenti



Cause: s da Ovaio Policistico (PCOS)
Iperinsulinemia
Ipotiroidismo
Iperplasia surrenalica congenita (CAH)

Spesso in associazione a obesità (BMI >29.9 kg/m^2)

* DEFINED BY WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION

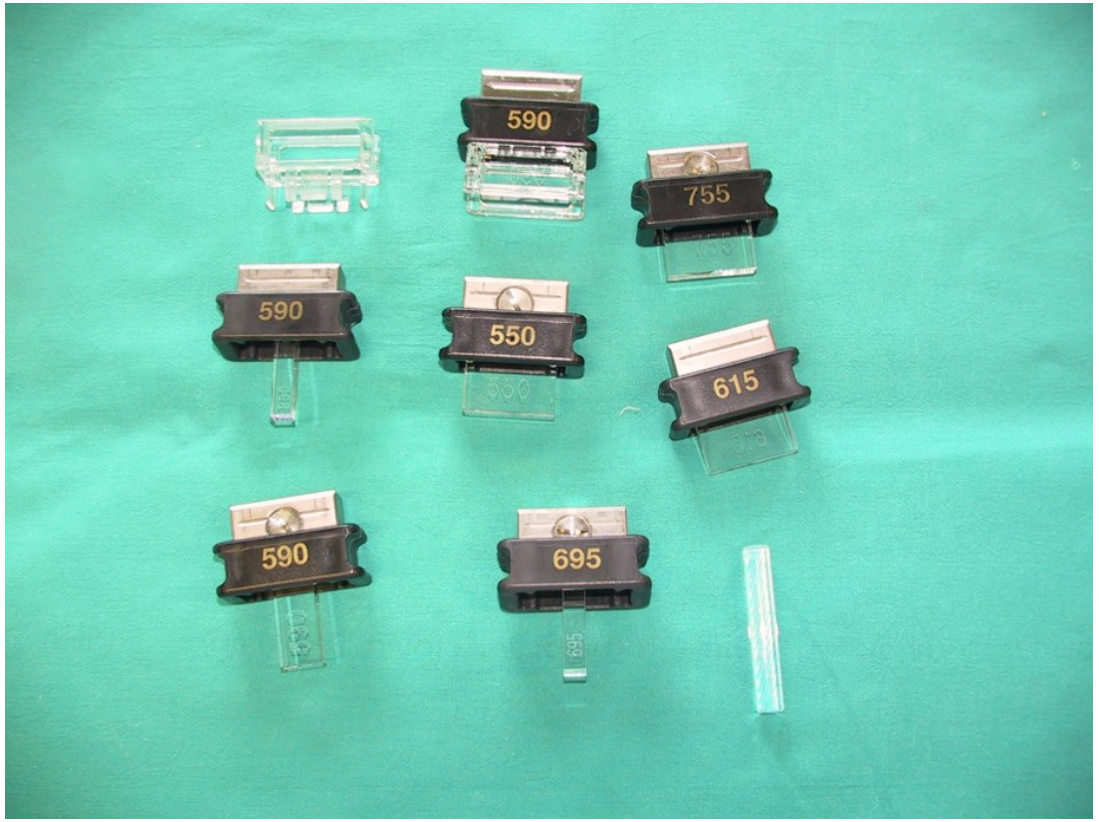
Laser diodico

Laser Alessandrite

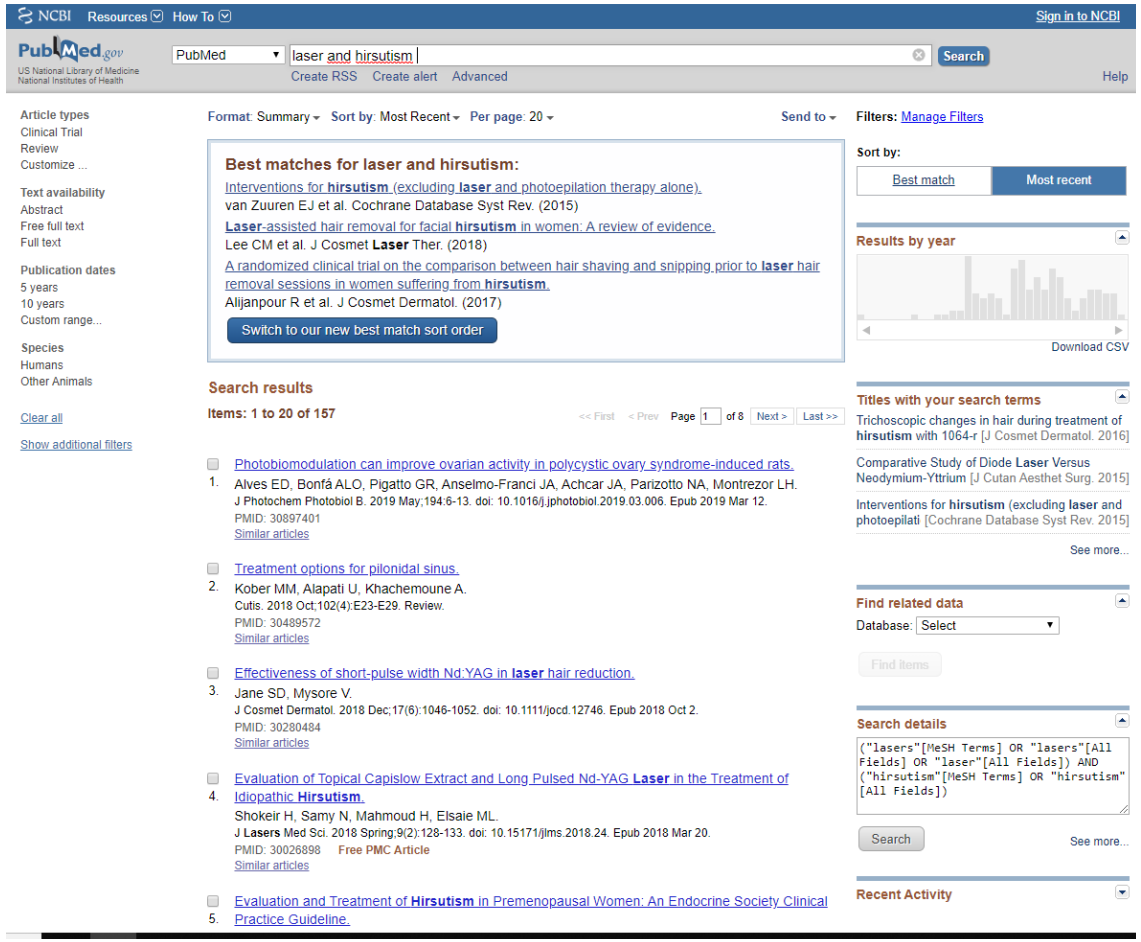
Laser combinato alessandrite e ND-YAG

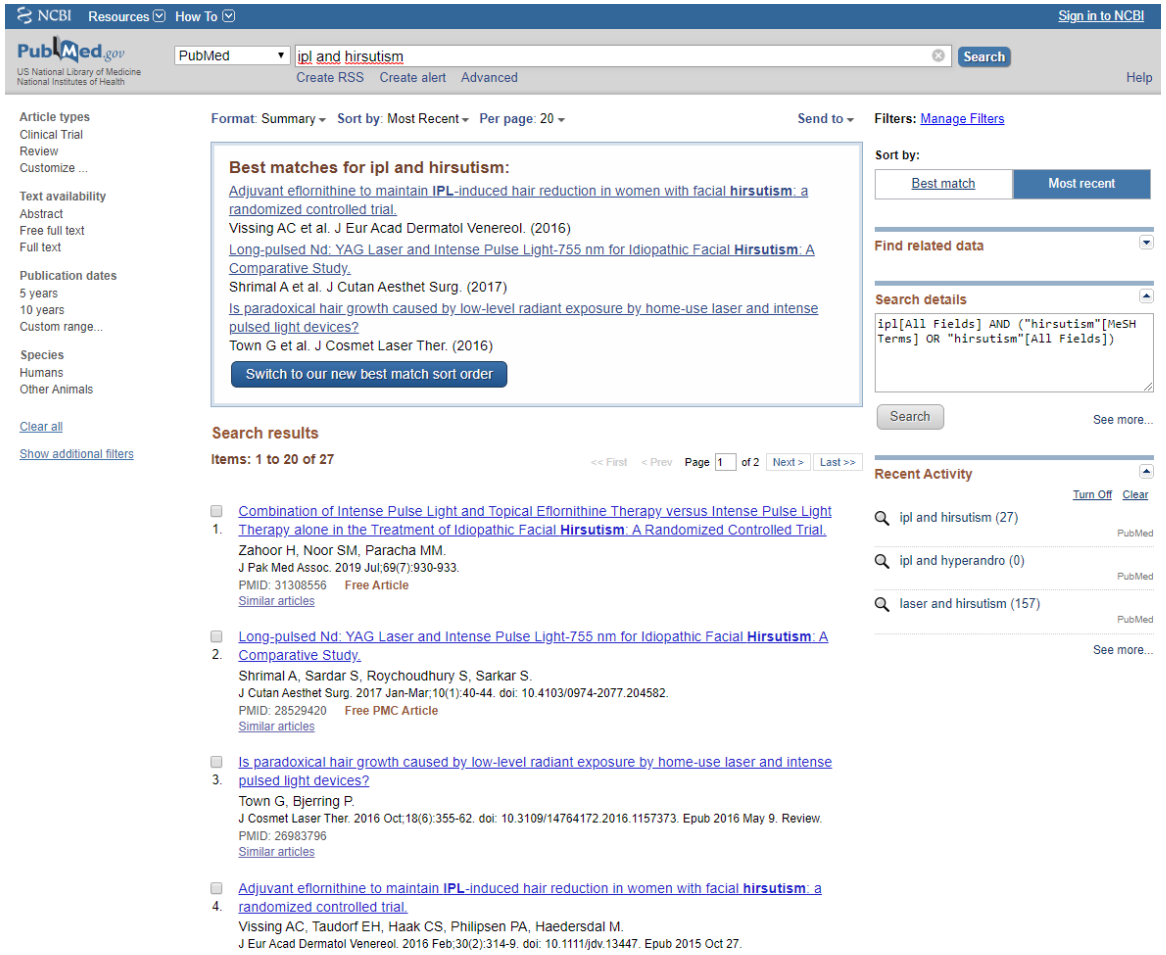
IPL

Dispositivo per Luce Pulsata (IPL) combinato con Laser Nd:YAG



Bibliografia





Quale risultato?

JEADV ISSN 1468-3083

CPD PAPER

Evidence-based review of hair removal using lasers and light sources

M Haedersdal,* HC Wulf

Department of Dermatology, Bispebjerg Hospital, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

Keywords
controlled clinical trials, epilation, hair removal, lasers, light

*Corresponding author, Department of Dermatology D-92, Bispebjerg Hospital, University of Copenhagen, Bispebjerg Bakke 23, DK-2400 Copenhagen NV, Denmark, tel. +45 35 31 60 02; fax +45 35 31 60 10; E-mail: mhaedersdal@dadlnet.dk

Received: 13 December 2004, accepted 31 December 2004

DOI: 10.1111/j.1468-3083.2005.01327.x

Abstract

Background Unwanted hair growth remains a therapeutic challenge and there is a considerable need for an effective and safe treatment modality.
Objective From an evidence-based view to summarize efficacy and adverse effects from hair removal with ruby, alexandrite, diode, and Nd:YAG lasers and intense pulsed light (IPL).
Methods Original publications of controlled clinical trials were identified in Medline and the Cochrane Library.
Results A total of 9 randomized controlled (RCTs) and 21 controlled trials (CTs) were identified. The best available evidence was found for the alexandrite (three RCTs, eight CTs) and diode (three RCTs, four CTs) lasers, followed by the ruby (two RCTs, six CTs) and Nd:YAG (two RCTs, four CTs) lasers, whereas limited evidence was available for IPL sources (one RCT, one CT). Based on the present best available evidence we conclude that (i) epilation with lasers and light sources induces a partial short-term hair reduction up to 6 months postoperatively, (ii) efficacy is improved when repeated treatments are given, (iii) efficacy is superior to conventional treatments (shaving, wax epilation, electrolysis), (iv) evidence exists for a partial long-term hair removal efficacy beyond 6 months postoperatively after repetitive treatments with alexandrite and diode lasers and probably after treatment with ruby and Nd:YAG lasers, whereas evidence is lacking for long-term hair removal after IPL treatment, (v) today there is no evidence for a complete and persistent hair removal efficacy, (vi) the occurrence of postoperative side-effects is reported low for all the laser systems.
Conclusion The evidence from controlled clinical trials favours the use of lasers and light sources for removal of unwanted hair. We recommend that patients are pre-operatively informed of the expected treatment outcome.

- Evidenza sostanziale della riduzione di peli fino a 6 mesi con tutti i device
- L'efficacia è maggiore ripetendo il trattamento, con effetti a lungo termine: riduzione del 50% fino ad 1 anno (2009)
- Il trattamento migliora la depressione

Conferma dell'efficacia della foto-epilazione

REVIEW ARTICLE

BJD
British Journal of Dermatology

Laser and intense pulsed light hair removal technologies: from professional to home use

M. Haedersdal*, F. Beerwerth† and J.F. Nash‡

*Department of Dermatology, Bispebjerg Hospital, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark
†Braun/Procter & Gamble, Kronberg, Germany
‡Procter & Gamble, Cincinnati, Ohio 45202, USA

Summary

Light-based hair removal (LHR) is one of the fastest growing, nonsurgical aesthetic cosmetic procedures in the United States and Europe. A variety of light sources including lasers, e.g. alexandrite laser (755 nm), pulsed diode lasers (800, 810 nm), Nd:YAG laser (1064 nm) and broad-spectrum intense pulsed light (IPL, 590–1200 nm), are available and used widely for such procedures in dermatological/clinical settings under proper supervision. Patient selection and appropriate fluence settings are managed by professionals to maximize efficacy while minimizing adverse events. In the past 5 years, LHR devices have been sold directly to consumers for treatment in the home. In this review, we outline the principles underlying laser and IPL technologies and undertake an evidence-based assessment of the short- and long-term efficacy of the different devices available to the practising dermatologist and discuss the efficacy and human safety implications of home-use devices.

Correspondence
Merete Haedersdal.
E-Mail: mhaedersdal@dadlnet.dk

Accepted for publication
14 November 2011

Funding sources
Financial support for publication of this supplement was provided by Procter & Gamble.

Conflicts of interest
M.H. has received honoraria for speaking at symposia organized by Procter & Gamble. F.F and J.F.N. are employees of Procter & Gamble.

Hair removal in hirsute patients

LHR is considered with inferior efficacy in females with hirsutism owing to hormonal imbalances. To date, there are only a few controlled studies looking specifically on hair removal efficacy in this population.[27–29]. These studies report hair reductions in a range from 27% (IPL) to 46–49% (alexandrite laser) at 6 months after final treatment. A recent split-face RCT compared IPL and long-pulsed diode laser (LPDL) in hirsute women with verified normal testosterone levels (both intrinsically normal and medically normalized) and found that efficacies declined during the postoperative period with 77% to 40% hair reduction for IPL and 68% to 34% for LPDL during the 1- to 6-month follow-up period.[30]

JOURNAL OF COSMETIC AND LASER THERAPY
2018, VOL. 20, NO. 3, 140–144
https://doi.org/10.1080/14764172.2017.1376099

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

Check for updates

Laser-assisted hair removal for facial hirsutism in women: A review of evidence

Chun-Man Lee

Department of Dermatology, Frimley Park hospital NHS Foundation Trust, Camberley, UK

ABSTRACT

Poly cystic ovarian syndrome (PCOS) has been described as the common diagnosis for hirsutism in women. Facial hirsutism is by far the most distressing symptom of hyperandrogenism in women with PCOS. A statistically significant improvement in psychological well-being has been reported in patients with PCOS allocated for laser-assisted hair removal. The theory of selective photothermolysis has revolutionized laser hair removal in that it is effective and safe, when operated by sufficiently trained and experienced professionals. Long-pulsed ruby (694 nm), long-pulsed alexandrite (755 nm), diode (800–980 nm), and long-pulsed Nd:YAG (1064 nm) are commercially available laser devices for hair removal most widely studied. This article will introduce the fundamentals and mechanism of action of lasers in hair removal, in a contemporary literature review looking at medium to long term efficacy and safety profiles of various laser hair removal modalities most widely commercially available to date.

ARTICLE HISTORY
Received 13 June 2017
Accepted 1 September 201

KEYWORDS
Lasers and light sources; long-pulsed lasers; laser-assisted hair removal; PCOS

Insufficiente evidenza di efficacia a lungo temine

Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery (2007) 60, 426–431

ELSEVIER

JPRAS
An International Journal of Surgical Reconstruction
www.JPRASurg.com

Laser hair removal in women with polycystic ovary syndrome☆

D.J. McGill*, C. Hutchison, E. McKenzie, E. McSherry, I.R. Mackay

Laser Suite, Canniesburn Plastic Surgery Unit, Jubilee Building, Glasgow Royal Infirmary, 84 Castle Street, Glasgow, Lanarkshire G4 0SF, UK

Received 25 April 2006; accepted 6 November 2006

KEYWORDS
Polycystic ovary syndrome;
Alexandrite laser;
Hirsutism;
Hair counts;
Patient satisfaction questionnaire;
Hair-free intervals

Summary Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common reasons for women to present seeking removal of facial hair, particularly within the UK National Health Service (NHS). In the NHS, there is geographical variation in the number of laser treatments available to women with PCOS, with some units limiting patients to six treatments whilst others allow unlimited treatments. This study aims to assess the effect of number of treatments on women with PCOS.

Methods: This study prospectively assessed hair counts, hair-free intervals and patient satisfaction in 60 women with PCOS undergoing 3 ms pulse duration alexandrite laser treatment.

Results: Following six treatments there was a mean 31 ± 38% reduction in hair counts (mean ± SD; $P = 0.001$). Mean hair-free interval (HFI) increased steadily with treatment, from 1.9 weeks after six treatments to 4.3 weeks after 10 treatments ($P = 0.001$). From the postal questionnaire, after an average of 12 treatments, 31% of patients had a HFI longer than 6 weeks compared to only 2.6% after six treatments ($P = 0.003$). Overall, despite the low hair count reductions, 95% of patients were satisfied with treatment.

Conclusion: In women with PCOS, laser treatment is associated with a poorer than expected reduction in hair counts and HFI following treatment. However, offering more than six treatments does have additional benefits in terms of prolonging HFI and overall patient satisfaction with treatment is very high.

© 2006 Published by Elsevier Ltd on behalf of British Association of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgeons.

31% di efficacia. La PCOS rende i peli femminili più resistenti al trattamento

> In conclusion, in women with PCOS, laser hair removal for treating facial hirsutism is associated with a poorer than expected reduction in hair counts and hair-free intervals following treatment. However, offering an initial course of six treatments followed by maintenance treatments does have additional benefits in terms of prolonging hair-free intervals and overall patient satisfaction with treatment is very high.

IPL, irsutismo e obesità

Lasers Med Sci (2009) 24:415–418
DOI 10.1007/s10103-008-0583-x

ORIGINAL ARTICLE

Intense pulsed light photoepilation in hirsute women: the role of obesity

Francesca R. Grippaudo · Matteo Angelini · Maria Rosaria Chiossi · Vincenzo Toscano

Received: 4 October 2007 / Published online: 15 July 2008
© Springer-Verlag London Limited 2008

Abstract Intense pulsed light (IPL) has shown diverse results in hair clearance related to treatment protocols or skin phototype. Hirsutism may be due to endocrine disease, as in polycystic ovary syndrome (PCOS) and congenital adrenal hyperplasia (CAH), both of which conditions may be associated with obesity. Obesity complicates the metabolic pattern, particularly in terms of insulin resistance, which may worsen the clinical condition of hirsutism. This study evaluated the role of obesity in photoepilation, comparing the clinical efficacy, long-term hair reduction and patient satisfaction in 40 hirsute women with PCOS or CAH, either obese (n=20) or of normal weight (n=20). The IPL settings were the same for both groups, but the number of sessions varied according to the clinical results. Obese patients showed a statistically significant severity of initial hirsutism if compared to the non-obese population and, for this reason, required more sessions to achieve hair reduction. The results were maintained at the 2-year follow-up examination, with a high satisfaction rate in both groups.

Keywords Congenital adrenal hyperplasia (CAH) · Hair removal · Obesity · Photoepilation · Polycystic ovary syndrome (PCOS)

Introduction

Intense pulsed light (IPL) photoepilation has proved to be an effective technique at short-term follow-up examinations in many clinical trials, differing in their protocols in terms of timing between subsequent treatments, wavelength employed, pulse duration and fluency delivered [1–4]. All these studies have claimed IPL to be beneficial in the reduction of the number and/or thickness of the unwanted hair, from terminal hair to vellus.

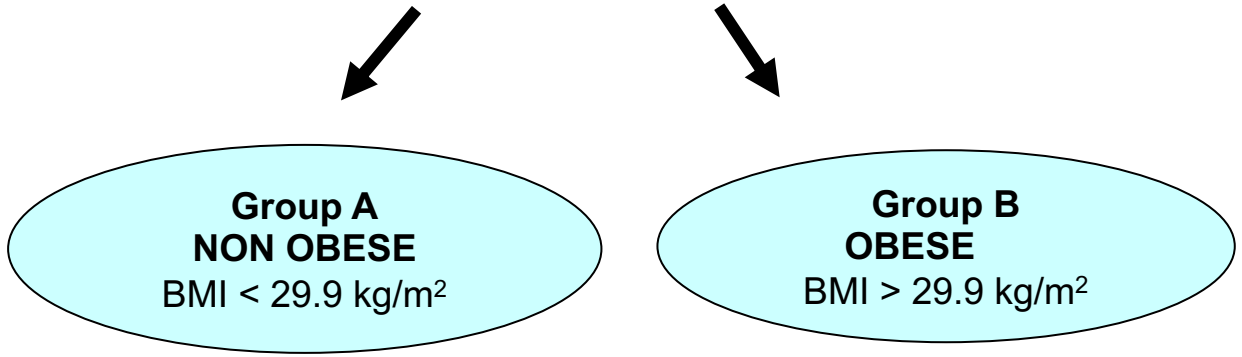
While the efficacy of photoepilation has been assessed positively in many studies, there is no general consensus on the factors affecting the variability in the number of sessions required to obtain hair clearance, and few studies have reported on a long term follow-up [4, 5].

Only a few reported their experience in photoepilation as applied to patients with endocrine disorders [6], while

L'obesità complica il metabolismo per insulino-resistenza e iperinsulinemia.

L'insulina è un fattore di crescita che peggiora l'irsutismo.

- Valutare l'efficacia dell'IPL nell'irsutismo
- Valutare se l'iperinsulinismo associato con obesità ha influenza sul risultatao IPL
- Valutare la soddisfazione delle pz con 2 anni di follow up.
- 40 ♀ (15-57) con PCOS o CAH, divise in due gruppi secondo il BMI

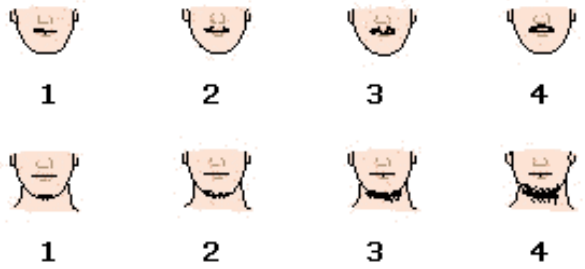


Metodo

- Consenso informato
- Fitzpatrick per valutare tipo di cute
- Test ematici (bilancio ormonale, insulinemia, glicemia)

Valutazione pre-trattamento e 24 mesi dopo il termine

- Scala modificata di Ferriman and Gallwey



- Foto report e valutazione clinica

- Trattamento con Ipl
- Aree: guance, labbro superiore, mento

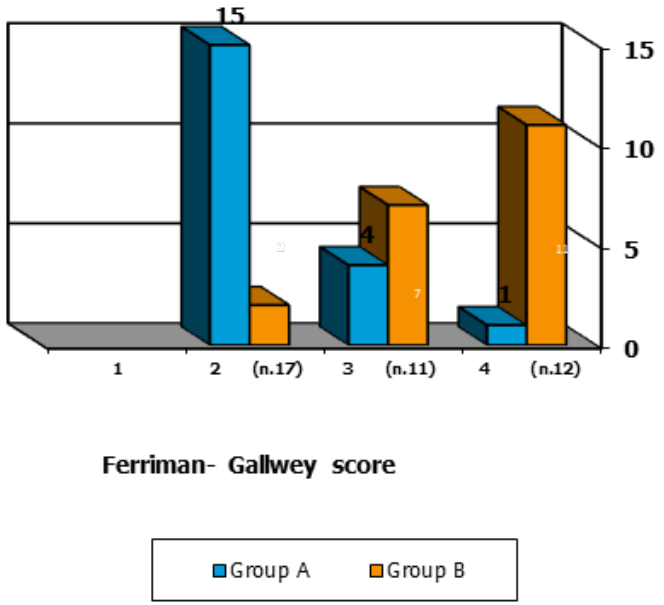
Protocollo trattamento mensile :

- cut-off filtro 645 nm
- spot size 8 mm x 35 mm
- pulse durata 3.2 msec
- delay 20 msec con triplice spot
- fluence 42 J/cm^2

Soddisfazione su una scala da 1 a 4 :

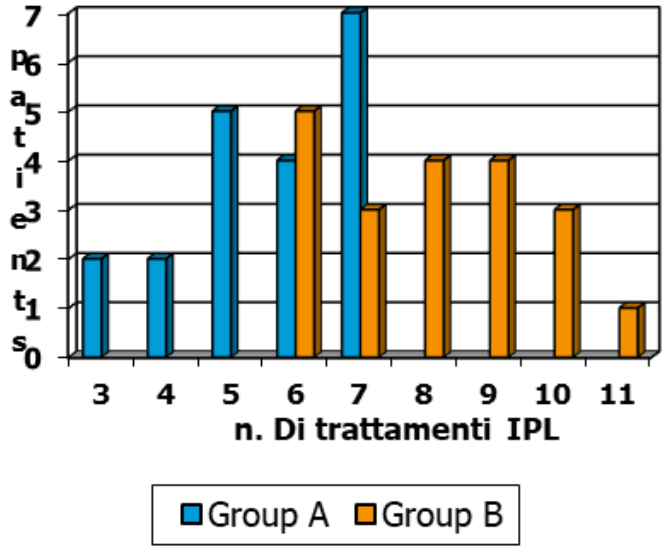
1. nessun effetto
2. miglioramento moderato
3. risultato buono
4. risultato eccellente

Distribuzione della classe di partenza di irsutismo nei due gruppi



L'irsutismo pre-trattamento era più severo nel gruppo B ($p < 0.0001$)

Distribuzione delle sedute di IPL nei due gruppi



Le pz del gruppo A hanno richiesto meno sedute per un risultato soddisfacente ($p < 0.01$)

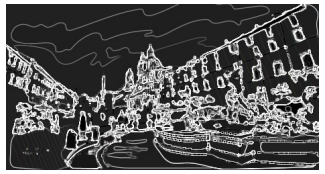
Risultati: valori medi di BMI e esami del sangue dei due gruppi e dell'unico fallimento

Il diverso risultato di resistenza alla terapia con IPL tra pz obese e non obese è correlato con l'azione dei livelli elevati di insulinemia secondari a insulin-resistenza (documentati dal'alto HOMA index) a livello dell'unità pilo-sebacea (dovuta all'azione sui follicoli piliferi di insulina e /o IGF-1).
L'unica pz insoddisfatta presentava un HOMA index alto come quello delle pz obese.

	Gruppo A	Gruppo B	1 pz non obesa
BMI ($kg/m^{2)}$	20.3	36.2	17.5
Fasting glucose (mg/dl)	77	87	65
Fasting insulin (µlU/ml)	5.3	27	44
HOMA index	1	6.4	7
Testosterone (ng/ml)	0.666	0.559	0.350
SHBG (nmol/l)	30.3	39.3	52.7
FAI	5	9.6	2.3

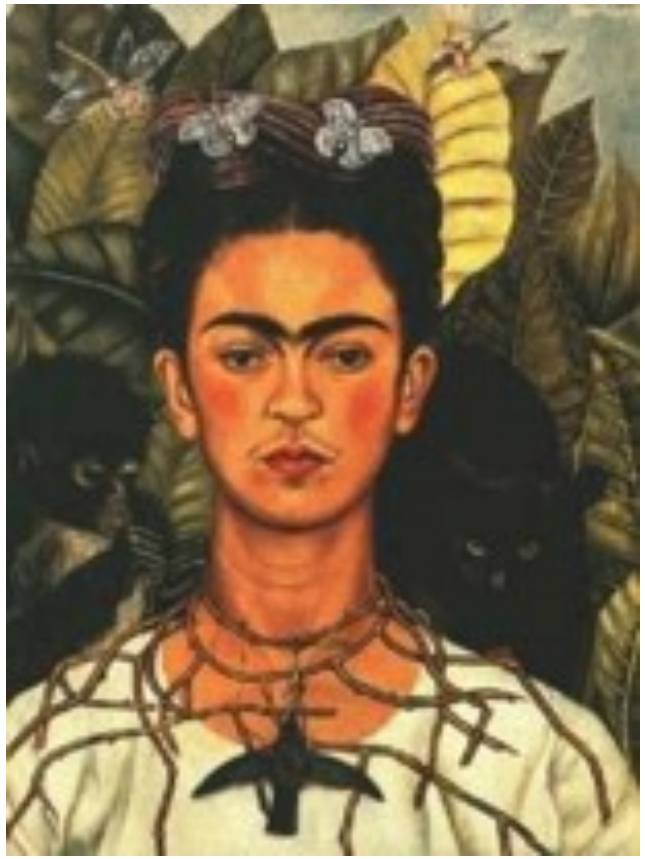
Concludendo

- Il numero di trattamenti necessari per ottenere l'epilazione è un dato correlato al singolo paziente.
- Le pz obese necessitano di un maggior numero di trattamenti IPL per l'epilazione.
- Tra i criteri che influenzano l'esito della foto-epilazione, si devono inserire obesità, insulino-resistenza e iperinsulinemia.
- La riduzione dei peli, una volta raggiunta, si mantiene stabile nel tempo.
- **70% delle pz hanno giudicato il risultato finale buono o eccellente, confermando il ruolo della foto-epilazione IPL nel trattamento della peluria delle pazienti affette da irsutismo.**



Conflitti di interesse

ITALIAN CHAPTER



Ai sensi dell'art. 4.5 su "Docenti e moderatori dell'evento", pag. 8 del Manuale Nazionale di Accreditamento per l'erogazione di eventi ECM del 06/12/2018, dichiaro che negli ultimi 2 anni **non** ho avuto rapporti diretti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario.

tornando a Marta …

Terapia prescritta:
Ciproterone/Etinilestradiolo 2 mg/0.035 mg cp

sospesa dopo circa 3 mesi per disturbi della sfera emotiva e cefalea

Drospirenone/Etinilestradiolo 3 mg/0.03 mg cp + Eflornitina 2 applicazioni al giorno

Proseguita per circa 8 mesi con scarsi risultati,
poi persa al follow-up

Metformina 500 mg 1 cp 3 volte die

Sono passati circa 8 anni …

anno 2010

Incremento ponderale di circa 15 kg

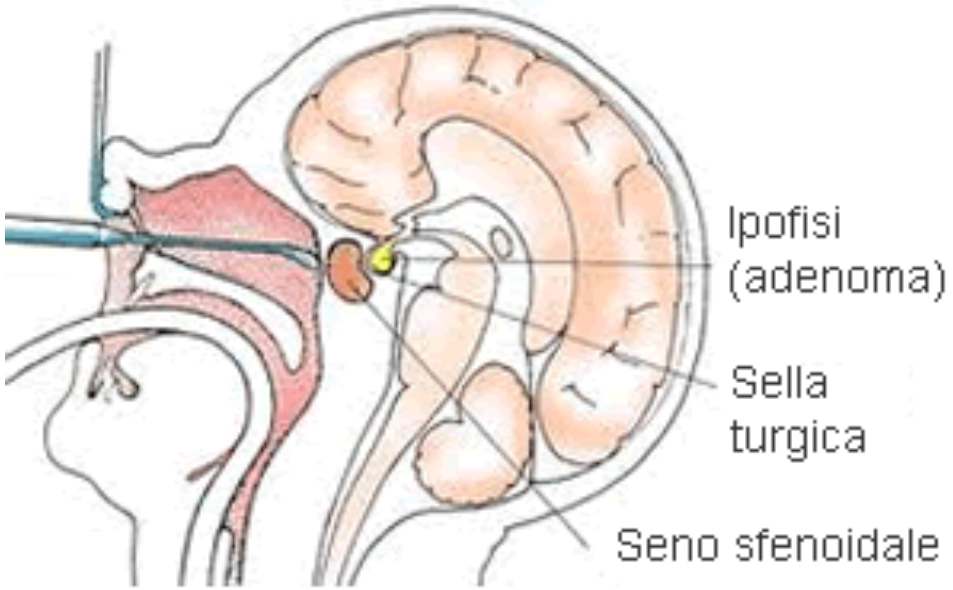
- ✓sudorazioni costanti
- ✓voce profonda
- ✓parestesie e formicolii delle mani e piedi
- ✓aumento dei piedi
- ✓russamento
- ✓bozze frontali
- ✓peluria faciale
- ✓oligomenorrea

Laboratorio

		v.n.
GH (mUI/l)	**317**	0 -40
IGF1 (U/ml)	**5.4**	0.4 – 1.6
Testosterone totale (ng/ml)	**0.78**	0.06-0.82
DHEAS (mcg/dl)	**289**	98-340
Estradiolo (pg/ml)	**19**	24.5-195
17OH-progesterone (ng/ml)	**0.98**	0.15-1.1
PRL (ng/ml)	**630**	1.4-24.2

RMN ipofisi

Macroadenoma ipofisario GH-secernente



Approccio chirurgico transfenoidale

Laboratorio dopo 6 settimane dall'intervento

		v.n.
GH (mUI/l)	**0.3**	0-40
IGF1 (U/ml)	**1.4**	0.4 – 1.6
PRL (ng/ml)	**34**	1.4-24.2