

Ragioniamo sugli Iperandrogenismi:

Diagnostica massimalista, minimalista o nichilista

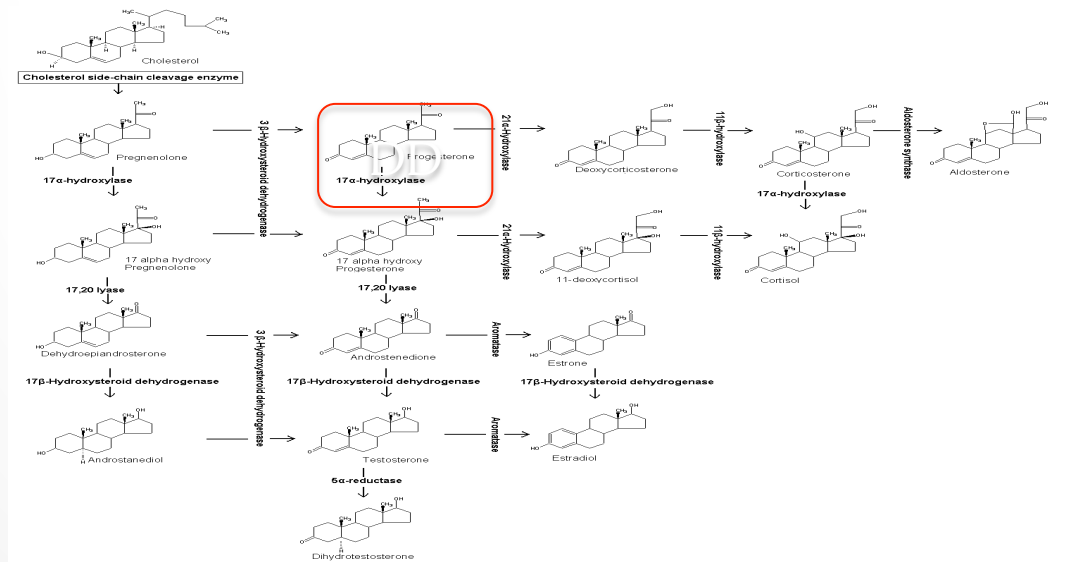


Dott. Pier Francesco Tripodi

C.c.p. Policlinico "Madonna della Consolazione"

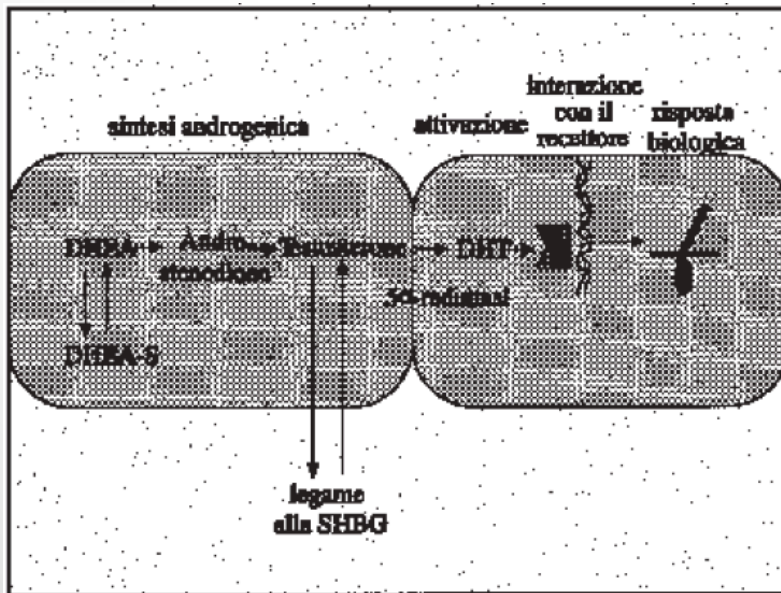
Fisiologia degli Androgeni

- Derivano dagli ormoni steroidei la cui struttura base è quella del “ciclopentanoperidrofenantrene”
- In particolare derivano dall’androstano che ha 19 atomi di carbonio
- I progestinici derivano dal pregnano con 21 atomi di carbonio
- Gli enzimi coinvolti nella biosintesi sono citocromi e didrogenasi delle catene corte



Fisiologia degli Androgeni

- Vengono secreti in forma libera nel circolo ematico e alcuni si legano a proteine plasmatiche: SHBG.
- La forma biologicamente attiva è quella libera.
- Il legame protidico ne rallenta il metabolismo e ne impedisce l'escrezione renale.



Definizione

- Gli androgeni sono una indispensabile componente della fisiologia femminile.
- Costituiscono infatti i precursori degli estrogeni e partecipano direttamente a determinare i caratteri sessuali secondari e il comportamento sessuale della donna.
- Un eccesso di questi ormoni o comunque della loro azione biologica, cioè uno stato di iperandrogenismo, può tuttavia avere conseguenze negative rilevanti, che vanno ben oltre gli aspetti estetici e investono la sfera psichica, i rapporti sociali e la funzione riproduttiva, oltre a ripercuotersi anche sugli aspetti metabolici e, in epoche successive della vita, sul rischio cardiovascolare.

Epidemiologia

L'iperandrogenismo è tra le più comuni alterazioni della funzione endocrina nella donna. La prevalenza stimata è il 2-5% nella popolazione generale femminile in età fertile. Le manifestazioni cliniche più comuni che vi si associano sono irsutismo, alopecia androgenica, acne, seborrea e, molto più rara, la virilizzazione, che ne costituisce la manifestazione più estrema. Può accompagnarsi a disturbi del ciclo mestruale, come anovulazione, oligo-amenorrea o meno-metrorragie.

Cause

La grande maggioranza delle donne con segni di iperandrogenismo risulta affetta da **sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)** (80% dei casi). Queste donne possono presentare variabili combinazioni di alcune alterazioni comuni: 1) iperandrogenismo clinico e/o biochimico, 2) oligo-anovulazione, 3) alterazioni ecografiche ovariche (aspetto micropolicistico).

Irsutismo e iperandrogenismo idiopatico rappresentano circa il 15%: segni clinici di iperandrogenismo, non associati a disturbi del ciclo mestruale e a una morfologia ecografica dell'ovaio alterata, e senza o con, rispettivamente, alterazioni degli androgeni circolanti. L'irsutismo idiopatico può essere causato da aumentata attività cutanea della 5α -reduttasi, che attiva il testosterone nei follicoli piliferi, o da una aumentata sensibilità dei recettori degli androgeni.

Molto meno frequenti sono le altre condizioni (tabella 1): non costituiscono complessivamente più dell'1-5%, ma data la **potenziale gravità e/o la possibilità di un trattamento specifico** alcune di queste devono essere **attentamente considerate**.

Cause

Tabella 1
Distribuzione di frequenza delle diverse cause di iperandrogenismo

Cause	Patologia	Frequenza
S. dell'ovaio policistico		70-80%
Irsutismo idiopatico		10-15%
Surrenaliche	Iperplasie surrenaliche congenite a insorgenza tardiva Deficit enzimatici congeniti S. di Cushing Neoplasie surrenaliche secernenti androgeni	1-5%
Ovariche	Tumori ovarici Ipertricosi	
Ipofisarie	Acromegalia M. di Cushing	
Tiroidee	Ipotiroidismo Iperitiroidismo	
Insulino-resistenza		
Iatrogene	Androgeni esogeni Corticosteroidi Farmaci anti-rigetto (Tacrolimus, Micofenolato, Ciclosporina); Farmaci anti-epilettici e anti-depressivi (Carbamazepina, Clonazepam, Paroxetina, Venlafaxina, Fluoxetina, Pregabalin); Inibitori della secrezione di insulina (Diazossido)	

Cause d'Irsutismo

Tabella II. Cause di irsutismo

1) Iperproduzione di androgeni

a) cause surrenaliche:

Iperplasia surrenalica congenita
(classica e "late-onset"):

Sindrome di Cushing

Iperandrogenismo surrenalico "funzionale"

Tumori surrenalici

b) cause ovariche:

Sindrome dell'ovaio policistico

Ipertecosi

Tumori ovarici

2) Ipersensibilità agli androgeni

Aumentata attività della 5alfa-reduttasi

Aumentata affinità del recettore

per gli androgeni

Difetti qualitativi o quantitativi della SHBG (?)

3) Forme secondarie ad altre patologie endocrine:

Ipotiroidismo

Acromegalia

Iperprolattinemia (?)

4) Forme iatrogene:

Steroidi anabolizzanti, glicocorticoidi, danazolo, minoxidil, diazossido, ciclosporina, antiepilettici, etc.

Manifestazioni Cliniche

Tabella I. Manifestazioni cliniche di iperandrogenismo

Manifestazioni cutanee

irsutismo

acne

alopecia androgenetica

Disturbi della sfera riproduttiva

alterazioni del ciclo mestruale

(oligo-amenorrea, metrorragie disfunzionali)

infertilità

Disturbi metabolici

distribuzione centrale dell'adipe

insulinoresistenza

alterazioni del profilo lipidico

Virilizzazione

aumento masse muscolari

calvizie bitemporale

ipertrofia clitoridea

atrofia mammaria

abbassamento timbro della voce

Manifestazioni Cliniche

L'**irsutismo** rappresenta l'aspetto più specifico.

Nell'adulto si distinguono due tipi di pelo: vello (pelo sottile, corto, poco pigmentato, ricopre anche aree apparentemente prive di pelo) e pelo terminale (lungo, duro, pigmentato, si trova sia in aree steroide-dipendenti che steroide-indipendenti: ascelle, pube, torace, arti).

L'irsutismo colpisce il 2-10% delle donne fra i 18-45 anni. È definito come eccessiva presenza di pelo terminale su aree cutanee a distribuzione tipicamente maschile (mentre l'ipertricosi è l'eccessiva crescita di vello su tutta la superficie corporea).

Gli androgeni sono importanti nel determinare sia il tipo (vello, pelo terminale), sia la distribuzione del pelo sulla superficie corporea. Anche altri ormoni, come quelli tiroidei e il GH, sono in grado di influenzare la crescita del pelo. **La sensibilità agli androgeni dei follicoli piliferi è diversa a seconda dell'area cutanea** considerata e **nelle aree tipicamente maschili** (torace, dorso, volto) **servono** in particolare **concentrazioni maggiori di androgeni** per indurre la trasformazione in pelo terminale. Inoltre, la crescita del pelo presenta sensibili differenze etniche (legate alla densità dei follicoli piliferi e alla velocità di crescita).

Il metodo più accettato di valutazione clinica dell'irsutismo, anche se limitato in quanto semi-quantitativo e soggettivo, è l'uso della **scala di Ferriman-Gallwey modificata** (mFG), che prevede la valutazione dei peli di 9 aree corporee (labbro superiore, mento, torace, addome superiore e inferiore, parte superiore e inferiore del dorso, braccio, coscia) (figura 1). Vanno escluse le gambe e gli avambracci, perché aree sensibili a basse concentrazioni di androgeni, potenziale sede quindi di pelo terminale per cause costituzionali, anche in donne con normale attività biologica degli androgeni. A ognuna di queste aree può essere attribuito un punteggio tra 0 (assente) e 4 (presenza abbondante) (figura 1), costruendo una scala di gravità (tab 2). Questo criterio è del tutto opinabile e andrà corretto considerando l'etnicità del soggetto valutato e l'eventuale presenza isolata in zone di maggior impatto psicologico come il volto.

Manifestazioni Cliniche

Le **alterazioni del ciclo mestruale** (più spesso oligomenorrea, talora polimenorrea) sono un altro aspetto molto comune in queste pazienti. La frequenza di questo fenomeno viene riportata in almeno tre quarti delle donne con PCOS e spesso riflette la presenza di oligo-anovulazione. Tuttavia, le due cose non devono essere semplicisticamente considerate equivalenti. Ci sono infatti donne con irregolarità lievi, che hanno comunque cicli ovulatori e soprattutto donne con cicli sostanzialmente regolari ma anovulatori.

L'**alopecia androgenica** è la perdita di capelli determinata dagli androgeni. Nel suo grado estremo configura la calvizie di tipo maschile. Gli androgeni provocano questo fenomeno causando un progressivo assottigliamento (miniaturizzazione) del follicolo pilifero fino alla caduta del pelo stesso. Le zone colpite sono tipicamente quelle frontali e parietali.

Esistono anche **altre cause di alopecia**, quali il traumatismo cronico, le malattie autoimmuni e le forme secondarie a infezioni micotiche, che devono essere distinte da quelle endocrine.

Le donne affette da alopecia androgenetica manifestano in numero limitato elevati livelli di androgeni circolanti, mentre sono in genere probabilmente caratterizzate da aumentata espressione locale della 5α -reduttasi e dei recettori per gli androgeni.

Per la valutazione semi-quantitativa si utilizza la scala di Ludwig.

Manifestazioni Cliniche

La **seborrea** è la produzione sovra-fisiologica di grasso da parte delle ghiandole sebacee; oltre a essere un problema estetico può essere alla base della comparsa dell'acne.

L'**acne vulgaris** è una patologia dell'unità pilo-sebacea. Insorge tipicamente in epoca adolescenziale, ma può protrarsi in epoca adulta. I follicoli sebacei compaiono in epoca puberale per opera degli androgeni e sono localizzati solo sul volto e sulla parte superiore del tronco. È una patologia molto frequente, colpisce il 30-40% della popolazione di ambo i sessi tra i 15e 20 anni, nel 3% dei casi è grave. L'eziopatogenesi non è del tutto compresa, ma sembra dipendere da un'aumentata produzione di sebo (gli androgeni stimolano la proliferazione dei sebociti, aumentano le dimensioni e l'attività delle ghiandole sebacee) associata a infezione batterica (*Propionibacterium acnes*), con infiammazione e sviluppo delle lesioni dell'acne (comedoni, papule, pustole, noduli, cisti). La presenza di acne isolata non è sufficiente per porre diagnosi di iperandrogenismo e solo l'associazione con irsutismo e/o irregolarità mestruali depone per questo sospetto.

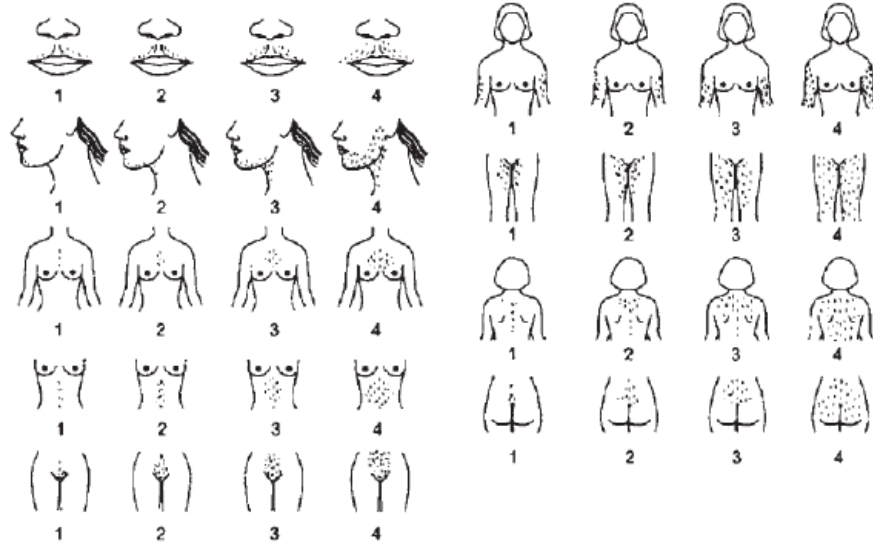
La **virilizzazione** è la manifestazione clinica più rara, causata da concentrazioni di androgeni molto elevate. Si distingue per livelli più gravi di irsutismo e acne, che si associano a vari gradi di ipertrofia del clitoride (prodotto del diametro trasverso e sagittale del glande clitorideo > 35 mm), approfondimento della voce, ipertrofia muscolare, atrofia mammaria, amenorrea. In questi casi va sempre sospettata una neoplasia androgeno-secerne.

Diagnosi

Si basa sulla raccolta anamnestica (storia familiare; mestruale; tempo di insorgenza (pre- o post-menarca), modalità di progressione, farmaci), sull'esame obiettivo, senza interferenza da parte di depilazione e/o uso di cosmetici, esami di laboratorio e valutazioni ecografiche ed eventualmente radiologiche.

Esame Obiettivo

Scala di Ferriman-Gallwey



Normale	< 8
Lieve	8-15
Moderato	16-25
Grave	> 25

Esame Obiettivo

Scala di Scala di Ludwig



Classificazione di Ludwig (alopecia24.it)

Diagnosi di Laboratorio

- Dosare il **Testosterone totale** prima di iniziare qualsiasi terapia
 - Il dosaggio del testosterone libero è il gold standard in alternativa testosterone totale (metodo radioimmunologico diretto con doppio anticorpo di elevata qualità) e SHBG
 - Tale dosaggio da eseguire in fase follicolare precoce o dopo 2 mesi almeno di amenorrea
 - Valori > 7.0 nmol/L o 2 volte il valore soglia del laboratorio orientano verso un possibile tumore primitivo da confermare con tecniche di imaging.
- **Cortisolemia**
- **17-OH-Progesterone**

Diagnosi di Laboratorio

- DHEAS un aumento può indirizzare verso una patologia surrenalica
- TSH per escludere tireopatie funzionali
- Prolattina: base con con pulsatilità per escludere micro o macroadenomi
- Insulinemia e glicemia per evidenziare eventuale insulino resistenza
- Assetto gonadico in fase follicolare (di dubbia utilità)
- Eventuale dosaggio di altri androgeni (Androstenedione?)
- Progesterone in fase luteinica per eventuale testimonianza dell'ovulazione da ripetere in un ciclo successivo
- Progesterone in fase luteinica per eventuale testimonianza dell'ovulazione da ripetere in un ciclo successivo

Test di stimolo

Dosaggio del cortisolo alle ore 8 dopo aver assunto desametazone 1 mg alle ore 23 della sera precedente (test di Nugent overnight)

Nei soggetti sani la somministrazione di dosi sovralfisiologiche di glicocorticoidi determina la soppressione dei livelli di ACTH e cortisolo. Il test viene effettuato in regime ambulatoriale. Poiché in circa il 15% di pazienti con malattia di Cushing è stata riportata soppressione del cortisolo dopo somministrazione di desametazone, per aumentare la sensibilità del test si raccomanda l'utilizzo della soglia di 1.8 µg/dl, al di sotto della quale si esclude la diagnosi di sindrome di Cushing. Diverse condizioni interferiscono sul metabolismo del desametazone: la concomitante assunzione di farmaci ne determinano un accelerato metabolismo epatico (barbiturici, fenitoina, carbamazepina, rifampicina, aminoglutetimide), l'insufficienza epatica e renale, oppure la gravidanza e l'assunzione di estrogeni per via orale (da sospendere almeno 4-6 settimane prima dell'esecuzione del test) che aumentano i livelli della corticosteroid binding globulin (CBG) determinando possibili falsi positivi (i metodi di dosaggio misurano il cortisolo totale).

Test di stimolo con ACTH

ACTH test per 17 α -OH-progesterone

Scopo e Meccanismo d'Azione	Stimolazione rapida della secrezione surrenalica di 17OH-progesterone e androgeni (androstenedione, deidroepiandrosterone, testosterone) mediante ACTH di sintesi. Dosi farmacologiche di ACTH possono svelare una ridotta riserva funzionale o la presenza di blocchi nelle vie di sintesi steroidee con incremento degli steroidi a monte della tappa enzimatica coinvolta.
Indicazioni	Nelle bambine e adolescenti: diagnosi differenziale tra pubarca prematuro e iperplasia surrenalica non classica (late-onset). Nelle donne adulte con irsutismo (cfr cap 12), acne ed alopecia con o senza disturbi dell'ovulazione: diagnosi differenziale tra sindrome dell'ovaio policistico e iperplasia surrenalica non classica.
Controindicazioni	Nessuna, eccetto riconosciuta allergia all'ACTH di sintesi.
Precauzioni	La prova va effettuata con paziente a riposo, preferibilmente in fase follicolare precoce nella donna che ha cicli.
Relazione con età, sesso, peso corporeo, gravidanza, ecc.	Nessuna.
Procedure Abbinabili	L'ACTH test può essere utilizzato come stimolo di altri steroidi surrenalici, come cortisolo e aldosterone, per evidenziare eventuale insufficienza surrenalica dei glucocorticoidi e dei mineralcorticoidi associata ad iperplasia surrenale congenita.
Esecuzione	Alle ore 8.00 di mattina, con la paziente a digiuno da 12 ore, dopo il prelievo basale, vengono iniettati in bolo im (o ev) 250 μ g di ACTH di sintesi, con successivi prelievi dopo 30 e 60 minuti dall'iniezione.
Effetti collaterali	Nessuno.
Valutazione Risultati	Nel soggetto normale adolescenziale e nella donna adulta mestrata (3°-5° giorno del ciclo) i livelli sierici basali di 17-OH-progesterone sono < 2 ng/mL, mentre quelli stimolati non superano 3.5 ng/mL.
Interpretazioni	Livelli circolanti basali di 17-OH-progesterone > 2 ng/mL impongono l'esecuzione del test. Livelli plasmatici di 17-OH-progesterone a 60 minuti dallo stimolo: <ul style="list-style-type: none">• > 9 ng/mL pongono diagnosi di iperplasia surrenalica non classica (lateonset 21-hydroxylase deficiency);• compresi tra 3.5 e 9 ng/mL definiscono la forma eterozigote del difetto di 21-idrossilasi.
Attendibilità dei Risultati	L'attendibilità e la riproducibilità dipendono dalla standardizzazione del metodo per la determinazione del 17-OH-progesterone

Test di Stimolo GnRH (buserelin)

Questa indagine si basa sul fatto che nelle donne con iperandrogenismo ovarico (PCOS e forme correlate) vi è una caratteristica iperrisposta del 17OHP allo stimolo dell'asse ipofisi-ovaio con agonisti del GnRH. Il test prevede la determinazione di 17OHP (ed eventualmente, come controllo, di un indicatore dell'avvenuta stimolazione della ghiandola, estradiolo o LH) 24 ore dopo la somministrazione sottocutanea del farmaco

Valori superiori a 8 nmol/l dopo buserelin sono indicativi di iperandrogenismo ovarico.

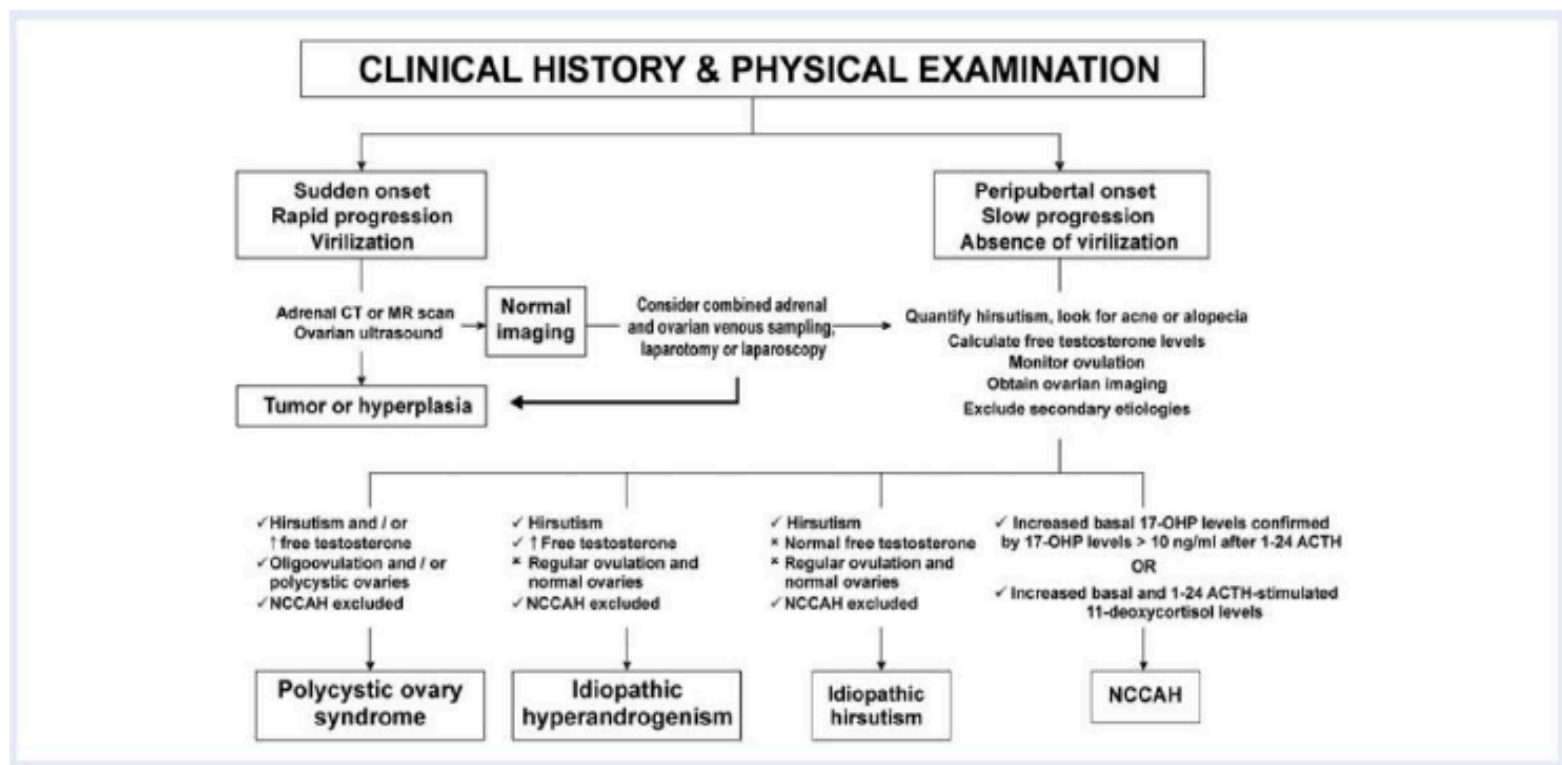


Esami Strumentali

- Ecografia Pelvica
- Eventuale ecografia Addome
- RMN o TC Addome (Surreni)
- RMN Adenoipofisi



Flow-Chart diagnostica



Flow-chart diagnostica suggerita dall'AE-PCOS Society

Conclusioni

- l'iperandrogenismo è una condizione clinica assai comune. Molte di queste donne non hanno chiare anomalie biochimiche, ma va sottolineato che anche i casi lievi, in termini clinici, possono avere importanti ricadute psicologiche e relazionali, condizionando la qualità di vita della paziente, e meritano dunque attenzione da parte del medico.
- In termini diagnostici i principali obiettivi da perseguire di fronte ad una condizione di iperandrogenismo sono rappresentati dall'esclusione di una grave condizione patologica primitiva e dalla definizione della più opportuna modalità di trattamento.
- Le donne con irsutismo lieve-moderato e con ciclo regolare ed ovulatorio (che rappresentano circa il 25-30% di questi casi) richiedono solo alcune essenziali valutazioni basali, senza necessità di test dinamici.
- Questi test sono invece indispensabili di fronte ad una donna con livelli aumentati di androgeni o di 17OHP o con irregolarità del ciclo o anovulazione. Questi test hanno lo scopo di individuare, in particolare, i deficit della 21-βidrossilasi e le forme ovariche, che possono beneficiare di un approccio terapeutico mirato.
- Per alcune condizioni di iperandrogenismo (irsutismo "idiopatico", iperandrogenismo surrenalico "funzionale") mancano ancora strumenti diagnostici e terapeutici specifici e quindi un ulteriore approfondimento diagnostico di questi casi ha al momento una scarsa utilità.
- La ricerca dovrà individuare perché alcune donne livello ghiandolare o periferico e come questo fenomeno possa essere contrastato. In questa prospettiva, la ne per il resto "normali" producono più androgeni

...nichilismo

Il termine nichilismo, o nihilismo (dal latino classico nihil e dal latino medievale nichil, "nulla"), indica la dottrina filosofica che suggerisce la negazione di uno o più aspetti putativamente significativi della vita, da cui il mondo, l'esistenza umana in particolare, sono privi di senso, scopo, valore etico, e la verità è incomprensibile; se inteso in forma di nichilismo esistenziale, la vita stessa è senza senso, obiettivo e valore intrinseco.

Grazie per l'attenzione...

