

TERAPIA DELL' IRSUTISMO NELLA PCOS

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

L'irsutismo è il miglior marcatore clinico della presenza di iperandrogenismo ed è definito come la presenza di peli terminali in zone in cui la donna normalmente è glabra. La prevalenza di irsutismo in donne adulte varia dal 3 al 15%. La causa più frequente di irsutismo è la sindrome dell'Ovaio Policistico (PCOS), dove sembra essere più severo se associata a obesità (1).

Una recente revisione di Pasquali e Gambineri (2) ha riassunto cosa prendere in considerazione nel trattamento di queste donne, dal momento che l'irsutismo è un segno clinico e non una patologia, che non richiede necessariamente una terapia.

Secondo gli autori, le **cause** più frequenti di irsutismo sono tutte di natura funzionale, e vengono distinte in PCOS [criteri dell'*Androgen Excess-PCOS (AE-PCOS) Society* del 2009 (1), con presenza di iperandrogenismo-clinico o biochimico], iperandrogenismo idiopatico e irsutismo idiopatico.

Punti essenziali sono la quantificazione dell'irsutismo e la definizione della sua causa.

La **quantificazione dell'irsutismo** può essere eseguita tramite **metodi oggettivi** (es. valutazione fotografica), o **soggettivi**, di semplice e rapida esecuzione ma operatore-dipendenti. Il metodo soggettivo più comunemente utilizzato è il *modified Ferriman-Gallwey score* (mFG) (3), che però lascia dubbi su quale sia il *cut-off* da utilizzare per porre diagnosi di irsutismo e su come interpretare la presenza di irsutismo localizzato prevalentemente al volto e non sul resto del corpo.

Per la **diagnosi eziologica** è estremamente utile il dosaggio degli androgeni circolanti, che va sempre eseguito in presenza di irsutismo, indipendentemente dall'estensione, perché non necessariamente il dato clinico correla con quello biochimico (2). Questa indicazione contrasta con le linee guida dell'*Endocrine Society* (4) sull'irsutismo, che suggeriscono di dosare gli androgeni circolanti solo in presenza di irsutismo di grado moderato o severo, o di sua improvvisa insorgenza e rapida progressione o se associato ad altri sintomi/segni, quali disturbi del ciclo mestruale, obesità, acantosi e virilizzazione.

Nonostante la PCOS sia la causa più comune di irsutismo in donne in età riproduttiva, questa è una **diagnosi di esclusione**.

Gli autori inoltre, seguendo le indicazioni dell'*AE-PCOS Society* (1), suggeriscono che tutte le donne affette da irsutismo dovuto a PCOS dovrebbero valutare l'**assetto metabolico** (glicemia e insulinemia, lipidi ed eventuali fattori di rischio cardiovascolari), sottolineando come l'obesità giochi un ruolo importante sull'espressione clinica della PCOS: l'impatto dell'obesità sulle manifestazioni cliniche di PCOS coinvolge sia l'irsutismo che le disfunzioni ovariche, con valori maggiori di testosterone circolante e di *mFG score* (2).

MANAGEMENT DELL'IRSUTISMO

Non va trattato l'irsutismo isolato se di grado lieve-moderato e nei casi in cui la donna non lamenta la problematica. Molte donne invece che se ne lamentano sono "endocrinologicamente" sane e non hanno nemmeno alterazioni metaboliche: in questi casi la decisione deve tener conto delle percezioni soggettive e del vissuto della paziente, che non necessariamente coincidono con la reale estensione dell'irsutismo.

Qualsiasi **approccio terapeutico** va **basato sulla diagnosi** della patologia sottostante e va iniziato solo dopo una chiara spiegazione alla paziente dell'efficacia; le aspettative e le prospettive della paziente possono modificarsi nel tempo e quindi **alla stessa donna potranno essere prescritti trattamenti diversi in base all'età**.

Non tutti i trattamenti includono una terapia farmacologica; le donne vanno informate riguardo alla lunga durata del trattamento. Sfortunatamente la maggior parte degli studi eseguiti per valutare la potenziale efficacia dei diversi farmaci sull'irsutismo sono stati condotti per 6-12 mesi circa, e quindi non esistono indicazioni chiare in letteratura riguardo alla durata per cui vanno proseguiti i trattamenti (2).



Cecilia Motta (dott.cecilia.motta@gmail.com)
UOC Endocrinologia, Dipartimento Medicina Clinica e Molecolare,
Sapienza Università di Roma, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea

A cura di:
Renato Cozzi

Procedure cosmetiche

Possono essere molto efficaci nel **controllo dell'irsutismo localizzato e di grado lieve**; possono inoltre essere utilizzate come **terapia adiuvante** durante un trattamento farmacologico nei casi di irsutismo di grado moderato o severo. Le tecniche utilizzate consistono in:

- **metodi depilatori (meccanici o chimici)**: convenienti, spesso richiedono multipli trattamenti; non tutte le pazienti ottengono gli stessi risultati; molte donne temono effetti collaterali dovuti ai metodi chimici, eccessiva ricrescita dopo rasatura o la pigmentazione della cute;
- **metodi epilatori** (elettrolisi, termolisi e trattamento laser): presentano un'efficacia più duratura rispetto alle tecniche depilatorie, perché possono anche creare un danno permanente al follicolo pilifero; non esistono però in letteratura dati sull'efficacia a lungo termine di questi trattamenti (2).

In caso di irsutismo di **grado lieve localizzato al volto**, un'alternativa all'approccio cosmetico è rappresentata dall'**applicazione topica** di una crema a base di **eflornitina** al 13.9%, inibitore irreversibile dell'enzima L-ornitina decarbossilasi, coinvolto nella regolazione e nel differenziamento del pelo. L'utilizzo della crema può rallentare, in modo reversibile, la crescita dei peli. Fra gli effetti collaterali sono descritti: irritazione cutanea, bruciore, formicolio ed eritema.

Terapia sistemica

È da utilizzare **quando l'irsutismo si presenta in forma moderata o severa o quando è diffuso su tutto il corpo**. I **preparati estrogeno-progestinici** (EP) sono i farmaci più sicuri e con miglior rapporto costo/beneficio. Gli studi più vecchi, eseguiti nella maggior parte dei casi con EP ad alte dosi, hanno mostrato un'efficacia pari al 60-100% (2); sembra che EP a basso dosaggio siano in grado di ottenere risultati simili. Sembra inoltre che i diversi preparati progestinici ad attività anti-androgenica presentino una pari efficacia nel ridurre l'irsutismo: solo preparazioni con drospirenone potrebbero essere più efficaci rispetto a preparazioni a base di clormadinone acetato. In letteratura vi sono discordanze sulla presunta minore efficacia dei comuni preparati EP nel ridurre l'irsutismo in donne obese (2,5). Gli EP causano raramente alterazioni metaboliche, ma possono essere associati ad aumentato rischio trombo-embolico, indipendentemente dal tipo di progestinico; donne con PCOS comunque non sembrano essere a maggior rischio di sviluppare eventi trombo-embolici e sono scarsi i dati riguardanti donne obese o in età più avanzata (2).

In presenza di irsutismo di grado moderato o severo non responsivo alla terapia con EP o quando gli EP sono controindicati, gli autori consigliano di utilizzare farmaci ad attività **anti-androgenica**, da soli o in combinazione con EP; questa indicazione concorda con le recenti linee guida dell'*Endocrine Society* (6). In letteratura vi sono poche evidenze riguardo alla maggiore efficacia di un composto rispetto a un altro: non sembra esservi differenza fra flutamide, finasteride e spironolattone (2). Vanno tutti comunque prescritti alla minima dose possibile, soprattutto se è previsto un trattamento a lungo termine. Gli anti-androgeni non vanno assunti in gravidanza per il rischio di femminilizzazione del feto maschio e andrebbero prescritti solo in donne che utilizzano un adeguato metodo contraccettivo. La flutamide può avere effetti collaterali sulla funzione epatica, estremamente rari se il farmaco è assunto a basse dosi (< 125 mg/die) (7); non esistono evidenze riguardanti i fattori che possono incrementare tale rischio (es. obesità, steatosi epatica, sindrome metabolica). La finasteride presenta pochi effetti collaterali, eccettuata la potenziale teratogenicità. L'assunzione di solo spironolattone è associata ad alterazioni del ciclo mestruale, come polimenorrea o metrorragia; sembrerebbe essere un farmaco metabolicamente neutrale; va evitato in pazienti con alterazioni della funzionalità renale anche modeste, a causa della capacità di trattenere potassio (2).

In letteratura esistono numerosi studi randomizzati controllati che valutano l'efficacia di un **trattamento combinato EP più anti-androgeni**; i dati disponibili suggeriscono che sia finasteride che spironolattone, se assunti insieme a EP contenenti basse dosi di ciproterone acetato, possono aumentare l'efficacia clinica del trattamento (2).

La **metformina**, oltre alle azioni su tessuti classicamente insulino-sensibili, presenta anche azione diretta sull'ovaio. I suoi effetti benefici sono solo in parte mediati dalla riduzione dell'eccesso insulinico, in quanto è stato dimostrato che sopprime la produzione di androgeni da parte di cellule della teca ovarica (2). Tale terapia riduce i valori circolanti di LH e testosterone, anche se con rare evidenze di riduzione del grado di irsutismo (1). Una recente metanalisi (8), condotta su 16 *trial*, ha valutato l'efficacia della terapia con metformina in donne con PCOS, concludendo che il farmaco ha scarsi effetti sull'irsutismo; pertanto la metformina **non è indicata nel trattamento dell'irsutismo in donne iperandrogeniche, soprattutto se affette da PCOS** (2). Può causare disturbi a carico del tratto gastrointestinale nel 10-15% dei pazienti. Controindicazioni sono l'insufficienza renale, l'ipossia e l'abuso di alcool.

La maggior parte degli studi che hanno valutato le **modifiche dello stile di vita** e la perdita di peso in donne con PCOS ha dimostrato riduzione dei valori di androgeni, sia ovarici che surrenalici, e aumento di SHBG; clinicamente, mentre tutti gli studi hanno descritto un miglioramento della ciclicità mestruale e dell'ovulazione, solo alcuni hanno riportato anche un miglioramento dell'irsutismo (2).

Allo stato attuale non vi sono evidenze che modificare i macronutrienti presenti nella dieta possa dare un ulteriore beneficio rispetto a trattamenti dietetici convenzionali, mentre vi sono forti evidenze che l'esercizio fisico associato a un regime dietetico abbia un effetto benefico sugli aspetti riproduttivi nelle donne con PCOS; comunque non esistono dati sufficienti riguardo all'efficacia sull'irsutismo (2).

Nonostante la PCOS sia una patologia spesso associata all'obesità, sono poche le informazioni riguardo alle donne con obesità grave. Un recente studio (9) ha valutato la prevalenza di PCOS in donne affette da obesità grave e le modifiche nel fenotipo PCOS dopo perdita di peso dovuta a **chirurgia bariatrica**: la prevalenza di PCOS è particolarmente elevata (35%) e le stigmate cliniche, inclusi irsutismo e iperandrogenemia, si possono risolvere completamente; tali risultati non sono del tutto confortati da altri studi (2), che mostrano risoluzione dell'irsutismo in percentuale ridotta (29-52% dei casi).

SCELTA DEL TRATTAMENTO IN BASE A ETÀ E FENOTIPO

Adolescenti

In presenza di un irsutismo di grado lieve, possono essere sufficienti trattamenti cosmetici. Quando sono presenti sovrappeso o obesità, bisogna modificare lo stile di vita, dopo aver accuratamente indagato l'eventuale presenza di disturbi del comportamento alimentare.

L'utilizzo di EP nella prima adolescenza appare ancora controverso, con scarsi dati supportati dalla letteratura e dubbi riguardo a quale sia il miglior preparato EP e l'appropriata durata di terapia. La terapia più diffusa, poiché risolve il sintomo e fornisce un'adeguata copertura anti-concezionale, sono gli EP, in particolare nelle ragazze con irsutismo di grado severo.

Donne irsute, normopeso, affette da PCOS

Sono consigliabili trattamenti a lungo termine con EP e/o anti-androgeni; si può iniziare con un EP contenente drospirenone o ciproterone acetato e, se dopo alcuni mesi non vi sono stati miglioramenti, si può aggiungere un anti-androgeno.

Donne irsute, obese, affette da PCOS

Il trattamento di prima linea deve prevedere modifiche dello stile di vita, ai fini di una riduzione ponderale. Nei casi con obesità grave si può considerare il ricorso alla chirurgia bariatrica. In entrambi questi casi l'irsutismo può migliorare senza ricorrere a terapie farmacologiche specifiche.

La metformina può essere utilizzata per migliorare l'aspetto metabolico e l'insulino-resistenza, ma difficilmente migliora l'irsutismo.

Possono essere aggiunti farmaci anti-androgeni, soprattutto in presenza di irsutismo di grado severo; essi inoltre sembrano migliorare l'insulino-sensibilità indipendentemente dalla perdita di peso.

Donne irsute affette da PCOS desiderose di gravidanza

Se tali pazienti sono sovrappeso o obese, la sola riduzione ponderale può ripristinare l'ovulatorietà.

In tutti i soggetti, comunque, non vanno assunti trattamenti farmacologici, soprattutto anti-androgeni, fatta eccezione per la metformina, che migliora la fertilità quando assunta a lungo termine.

Donne irsute, affette da PCOS, in menopausa

Non esistono evidenze riguardanti i trattamenti da utilizzare. Nell'irsutismo di grado lieve, oltre alle procedure cosmetiche, sembra efficace la terapia sostitutiva a base di estrogeni, possibilmente in associazione con un progestinico ad azione anti-androgenica.

Nei casi che si presentano con irsutismo di grado severo (di origine non neoplastica) è consigliabile utilizzare gli analoghi del GnRH (4).

Donne irsute con PCOS e alterazioni glicemiche

L'impatto degli EP sul metabolismo dei carboidrati non è ancora chiaro: in alcuni casi l'assunzione degli EP sembra peggiorare la tolleranza ai carboidrati, ma questo effetto potrebbe essere dovuto all'attività androgenica dei vecchi progestinici utilizzati nei diversi studi.

Una metanalisi *Cochrane* ha concluso, sulla base di evidenze limitate, che gli EP, in donne con PCOS, non presentano effetti significativi sul metabolismo glucidico (10); inoltre, l'*American Diabetes Association* ha concluso che l'assunzione di EP non è controindicata in donne diabetiche senza complicanze vascolari (11). Gli EP pertanto possono essere utilizzati nel trattamento di donne diabetiche affette da PCOS, ovviamente sotto stretto monitoraggio (2). Gli EP, inoltre, potrebbero esercitare un effetto di prevenzione sullo sviluppo di diabete mellito in donne affette da PCOS.

Bibliografia

1. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* [2009, 91: 456-88](#).
2. Pasquali R, Gambineri A. Treatment of hirsutism in the polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* [2014, 170: R75-90](#).
3. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstetr Gynecol* [1981, 140: 815-30](#).
4. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2008, 93: 1105-20](#).
5. Cibula D, Hill M, Fanta M, et al. Does obesity diminish the positive effect of oral contraceptives treatment on hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod* [2001, 16: 940-4](#).
6. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2013, 98: 4565-92](#).
7. de Zegher F, Ibanez L. Therapy: low-dose flutamide for hirsutism: into the limelight, at last. *Nat Rev Endocrinol* [2010, 6: 421-2](#).
8. Cosma M, Swiglo BA, Flynn DN, et al. Clinical review: insulin sensitizers for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* [2008, 93: 1135-42](#).
9. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JJ, Alvarez-Blasco F, et al. The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab* [2005, 90: 6364-9](#).
10. Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF. Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* [2009: CD006133](#).
11. American Diabetes Association. Preconception care of women with diabetes. *Diabetes Care* [2003, 26: S91-3](#).
12. Moghetti P. Policistosi ovarica. [Endowiki](#).
13. Castello R, Zambotti F. Iperandrogenismi e irsutismi. [Endowiki](#).