

APPROCCIO ALL'ADOLESCENTE CON IRSUTISMO

DEFINIZIONE

L'irsutismo è il miglior marcatore clinico di iperandrogenismo ed è definito dalla **presenza di peli terminali in zone in cui la donna normalmente è glabra**. Dall'irsutismo va distinta l'**ipertricosi**, che viene definita come la presenza di peli a tipo vello (morbidi, sottili e chiari) in zone in cui è normalmente presente crescita di peli nella donna.

La **gravità** dell'irsutismo viene misurata attraverso una scala, definita da Ferriman-Gallwey, che assegna un punteggio da 0 (assenza) a 4 (disposizione pilifera francamente maschile) in 9 diverse zone corporee sensibili agli androgeni (figura 1); valori ≥ 8 indicano la presenza di irsutismo. Questa metodica presenta, tuttavia, diversi **limiti**, fra cui la soggettività della valutazione, la possibile sottostima nei casi in cui l'irsutismo sia localizzato solo in alcune aree (ad es. solo al volto), la mancata valutazione di alcune aree corporee (ad es. basette) e la standardizzazione per donne adulte, bianche, in età riproduttiva.

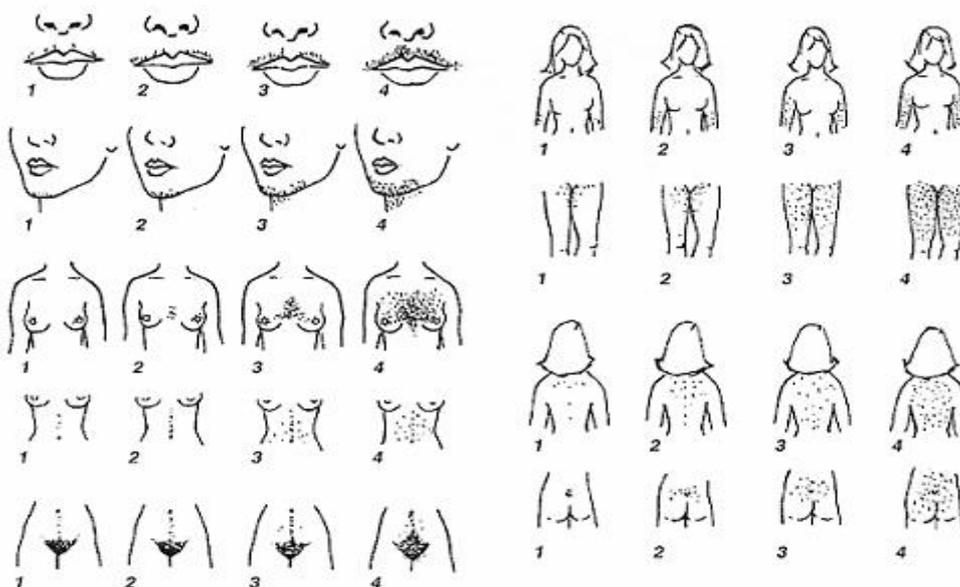


Figura 1: Scala di Ferriman-Gallwey per la misurazione della gravità dell'irsutismo

EZIOLOGIA

L'irsutismo deriva dall'**interazione fra androgeni circolanti e sensibilità del follicolo pilifero**. Anche se tutte le possibili cause che si osservano nella donna adulta possono essere causa di iperandrogenismo anche nell'adolescente, l'individuazione è meno agevole in quest'ultima.

Sindrome dell'Ovaio Policistico (PCOS)

Per la **definizione** di questa sindrome esistono diversi criteri diagnostici, che si sono modificati nel tempo:

- nel 1990 una conferenza del National Institute of Health (NIH) l'ha definita come la presenza di iperandrogenismo e anovulazione cronica;
- nel 2003 la Consensus di Rotterdam ha aggiunto tra i criteri diagnostici anche la presenza di ovaie micropolicistiche all'ecografia pelvica (almeno due delle tre alterazioni dovevano essere contemporaneamente presenti per porre la diagnosi);
- nel 2006 l'Androgen Excess Society ha stabilito l'indispensabilità dell'iperandrogenismo per la diagnosi.

La PCOS è la causa più **frequente** di irsutismo. La prevalenza in donne adulte di età riproduttiva è stimata del 6.5-6.8% secondo i criteri NIH del 1990. La prevalenza non è stata accuratamente valutata nella popolazione adolescente (anche per l'assenza di criteri diagnostici da applicare in questa popolazione): utilizzando i criteri diagnostici degli adulti, alcuni studi la stimano del 3%.

Segni e sintomi della PCOS insorgono tipicamente in epoca peripuberale e l'andamento è lentamente progressivo. Va comunque tenuto presente che alcune caratteristiche presenti durante i primi anni dell'**adolescenza "normale"** possono essere **confuse con la PCOS**:

- la presenza di anovulazione transitoria post-menarcale è difficilmente distinguibile da quella cronica. Pertanto, alcuni autori suggeriscono di attendere almeno due anni dal menarca prima di porre diagnosi di oligo-anovulazione cronica;
- l'ovaio nelle adolescenti è istologicamente simile all'ovaio policistico, per l'aumentato volume e la presenza di un elevato numero di follicoli antrali. Va quindi differenziata attentamente la policistosi ovarica, definita dalla presenza di 12 o più follicoli in almeno un ovaio, che misurano 2-9 mm di diametro, e/o un aumento del volume ovarico > 10 mL, dall'ovaio multicistico o multifollicolare, definito dalla presenza di 6-10 follicoli di 4-10 mm di diametro senza l'aumento dello stroma ovarico, normale durante la pubertà.

Esistono poi limiti diagnostici:

- spesso l'ecografia pelvica non può essere condotta per via trans-vaginale, riducendone così l'accuratezza diagnostica;
- le metodiche di laboratorio utilizzate nella determinazione dei valori degli androgeni hanno scarsa accuratezza, associata a mancanza di range di riferimento per la popolazione adolescente.

La **diagnosi** di PCOS deve essere posta solo **dopo l'esclusione di altre cause**: iperplasia surrenalica congenita non classica, tumori androgeno-secernenti, iperprolattinemia, sindrome di Cushing, distiroidismi, acromegalia, farmaci (ad esempio farmaci anti-epilettici e diazossido).

Iperplasia surrenalica congenita da deficit dell'enzima 21-idrossilasi

È una malattia autosomica recessiva, presente in meno del 5% dei casi di irsutismo, causata da deficit dell'enzima che catalizza la sintesi di 11-desossicortisolo dal 17-idrossi-progesterone. Questo deficit provoca carenza nella produzione di cortisolo da parte della zona fascicolata del corticosurrene, tale da stimolare un'aumentata produzione di CRH e conseguentemente di ACTH, che causa iperplasia surrenalica ed aumentata sintesi di androgeni (come il delta-4-androstenedione ed il testosterone), la cui via biosintetica non utilizza la 21-idrossilasi. A seconda della gravità del deficit, la malattia può manifestarsi con diversi quadri clinici:

- una **forma classica** (con o senza perdita salina), in cui la virilizzazione comincia sin dalla vita intra-uterina, e nella quale alla nascita è presente ambiguità dei genitali;
- una **forma non classica**, in cui il deficit dell'enzima è lieve. In quest'ultimo caso le manifestazioni possono insorgere durante l'infanzia (con pubarca prematuro, acne, aumento della velocità di crescita ed età ossea avanzata) o durante l'adolescenza (con sintomi tipici dell'eccesso di androgeni, come l'irsutismo, età del menarca normale o ritardata e amenorrea secondaria).

La diagnosi viene posta tramite il dosaggio di 17-OH-progesterone basale e/o dopo stimolo con ACTH.

Iperandrogenismo idiopatico

Consiste nella presenza di iperandrogenismo senza evidenza di disfunzioni a livello ovarico.

Irsutismo idiopatico

È la presenza di irsutismo in assenza di disfunzioni ovariche e di alterati valori di androgeni circolanti. Tale alterazione può essere spiegata o con l'aumentata attività dell'enzima 5 α -reduttasi, che catalizza la conversione del testosterone in diidro-testosterone, o con l'incrementata sensibilità del recettore degli androgeni al legame con questi ormoni; è stato inoltre ipotizzato che queste pazienti presentino delle lievi alterazioni nei valori di androgeni, che non vengono rilevate a causa delle metodiche di laboratorio non accurate.

Altre cause

Sono poco frequenti.

La prevalenza di **neoplasie androgeno-secernenti** (ovariche o surrenaliche) è pari allo 0.2% nella popolazione di donne iperandrogeniche.

Le **altre endocrinopatie** (s. di Cushing, acromegalia, distiroidismi) si manifestano principalmente con altri sintomi specifici della patologia.

Bisogna sempre escludere l'assunzione di **farmaci** che interferiscano con la steroidogenesi ovarica, ad esempio il valproato.

DIAGNOSI

Non esistono linee guida dedicate per la valutazione dell'irsutismo nelle adolescenti; pertanto si utilizzano quelle dell'Endocrine Society, proposte nel 2008 per la donna adulta.

Indicazioni al dosaggio degli androgeni circolanti (fig. 2):

- irsutismo moderato o severo (cioè > 15 secondo punteggio di Ferriman e Gallwey);
- irsutismo di qualsiasi grado, solo quando compare improvvisamente, è rapidamente progressivo o quando è associato ad alterazioni del ciclo mestruale, obesità addominale, acantosi e virilizzazione;
- nei casi di irsutismo lieve isolato, il dosaggio ormonale non va richiesto, in quanto non modifica l'iter terapeutico; si possono infatti utilizzare trattamenti cosmetici locali o contraccettivi orali.

Nella valutazione dell'irsutismo nelle adolescenti bisogna, comunque, sempre indagare accuratamente alcune condizioni che sembrano essere associate ad un maggior rischio di sviluppare l'iperandrogenismo: i fattori gestazionali, come il basso peso alla nascita, il pubarca prematuro e l'obesità prepuberale.

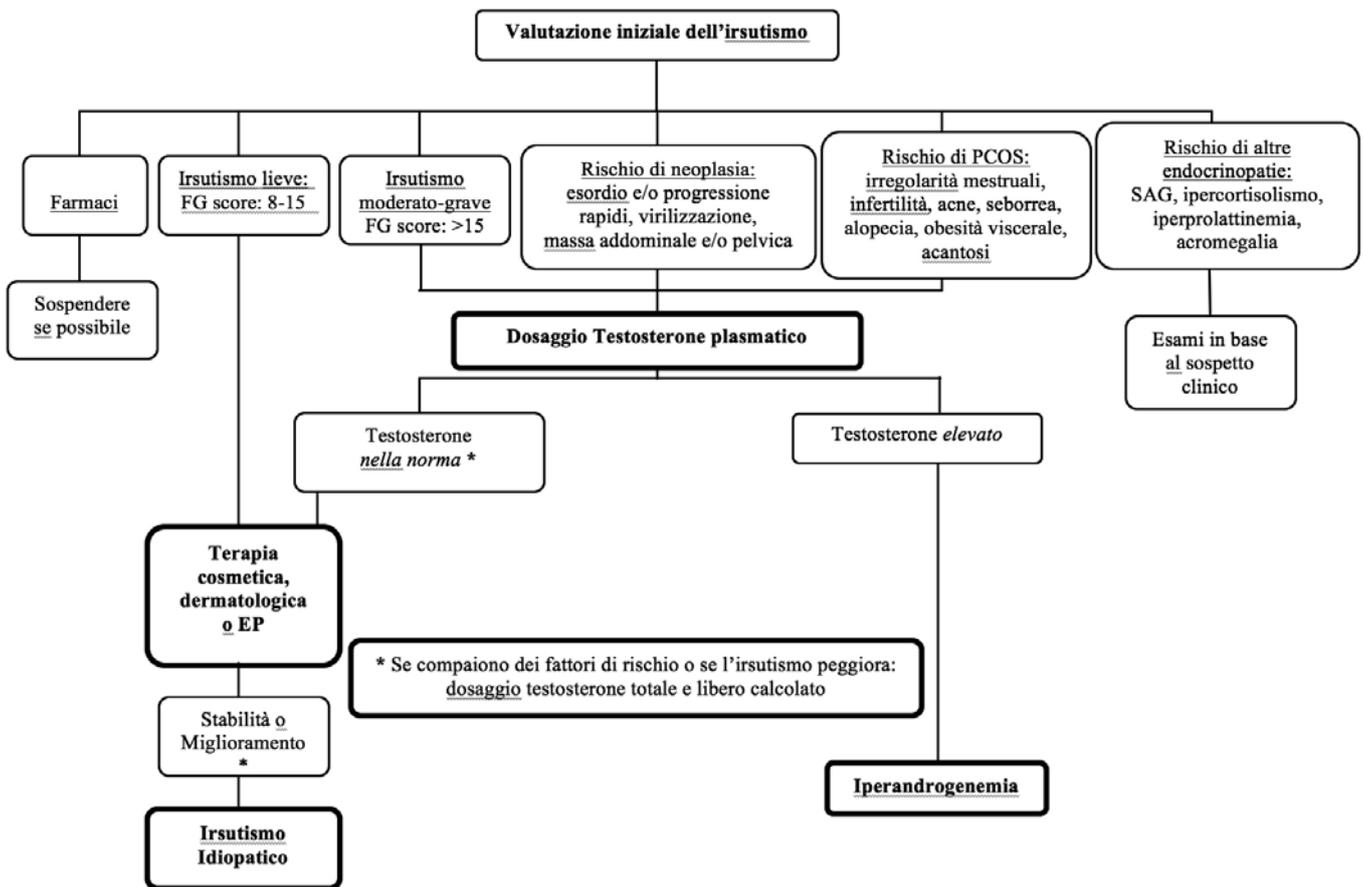


Figura 2: Flow-chart diagnostico-terapeutico per l'irsutismo (modificata da Martin et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008, 93: 1105-20)

TERAPIA

Poiché la crescita pilifera dipende dai valori circolanti di androgeni e dalla risposta del follicolo pilifero a questi ormoni, si possono utilizzare sia terapie farmacologiche, per ridurre produzione e azione degli androgeni, che metodi diretti a livello del bulbo pilifero, fra cui trattamenti cosmetici, elettrolisi e fotoepilazione.

Ovviamente in caso di **irsutismo secondario** ad altre endocrinopatie il trattamento sarà quello della patologia di base.

- Nel caso dell'iperplasia surrenalica congenita l'obiettivo della terapia è quello di somministrare gli ormoni mancanti (cortisolo): un adeguato trattamento con glucocorticoidi riduce la produzione di androgeni, riducendo i segni e sintomi dell'iperandrogenismo e permettendo una normale crescita staturale nel bambino. Alcuni steroidi di sintesi, come il desametasone e il prednisolone, a causa della lunga emivita, hanno un'azione inibente la crescita, e vanno quindi evitati fino al raggiungimento della statura definitiva; si utilizza in questi casi, soprattutto nelle forme classiche, l'idrocortisone a dosi di circa 10-15 mg/m²/die, frazionate in 2-3 dosi. Nelle adolescenti con forma non classica si può, invece, utilizzare il desametasone ad un dosaggio di 0.25 mg/die.
- Le adolescenti con irsutismo o con PCOS sono solitamente preoccupate più dalla problematica estetica (acne, irsutismo) che non dalle complicanze metaboliche di queste patologie. I sintomi, infatti, compaiono in un'età particolarmente vulnerabile per lo sviluppo psicologico e possono alterare gravemente la qualità della vita della paziente.

Spesso la decisione sul tipo di trattamento viene presa in base alla gravità dell'irsutismo, ma bisogna sempre ricordare che il punteggio di Ferriman e Gallwey deriva da una valutazione soggettiva, che le pazienti possono presentarsi alla visita depilate e che il trattamento va adeguato anche alle esigenze della paziente. Inoltre bisogna sempre tenere presente che il **trattamento** sarà **a lungo termine**, e che gli **effetti** della terapia **non saranno evidenti prima di 6-12 mesi**.

L'Endocrine Society suggerisce di utilizzare metodiche di epilazione meccanica e/o trattamenti farmacologici; **la scelta del trattamento va quindi effettuata in base alle preferenze della paziente, all'estensione dell'area da trattare e alla disponibilità e prescrivibilità delle diverse terapie**.

Trattamenti farmacologici

Contraccettivi orali. Contengono etinil-estradiolo (EE, estrogeno di sintesi) o estradiolo naturale in combinazione con un progestinico. Vanno utilizzate le combinazioni in cui il progestinico non derivi dal testosterone: fra questi, ciproterone acetato, drospirenone e clormadinone acetato presentano un'azione antagonista del recettore androgenico. Questi farmaci riducono l'iperandrogenismo attraverso meccanismi multipli, fra cui inibizione nella secrezione di LH (e quindi della stimolazione androgenica a livello ovarico), stimolazione nella produzione epatica di SHBG (con riduzione della quota di androgeni circolanti liberi di legarsi al recettore), lieve riduzione nella sintesi degli androgeni surrenalici e lieve inibizione del legame degli androgeni al proprio recettore. Inoltre, i contraccettivi orali presentano anche il beneficio di indurre un flusso mestruale regolare, con possibile ripristino dell'ovulazione alla sospensione.

Anti-androgeni. Sono disponibili diverse molecole.

- **Spironolattone:** è un antagonista dell'aldosterone, che presenta anche un'inibizione competitiva, dose-dipendente, del recettore androgenico e dell'enzima 5 α -reduttasi. È generalmente ben tollerato, ma può causare irregolarità mestruali se utilizzato in monoterapia. Raramente causa iperkaliemia, ma può avere azione diuretica e causare ipotensione ortostatica. Come per tutti gli anti-androgeni, c'è il rischio di femminilizzazione del feto maschio se assunto in gravidanza.
- **Ciproterone acetato (CPA):** è un progestinico con attività anti-androgena dovuta all'inibizione competitiva del recettore androgenico; inoltre sopprime i livelli di gonadotropine. Ha lunga emivita e per questo va somministrato a dosi iniziali di circa 50-100 mg/die con un regime sequenziale inverso insieme all'EE: per esempio, EE per i giorni 1-21 del ciclo mestruale associato a CPA per i primi 10 giorni. Il CPA è anche contenuto a dosi minori (2 mg) all'interno di alcuni contraccettivi orali.
- **Finasteride:** è un inibitore della 5 α -reduttasi di tipo 2, ma l'effetto di questo farmaco potrebbe essere parziale, dato che nella genesi dell'irsutismo è coinvolto anche l'enzima di tipo 1. La dose più comunemente utilizzata è di 5 mg/die.
- **Flutamide:** è un farmaco anti-androgeno puro, che inibisce il recettore androgenico in modo dose-dipendente. Il dosaggio più comunemente utilizzato è di 125-250 mg/die. Durante la terapia va attentamente monitorata la funzionalità epatica, in quanto il farmaco può causare tossicità epatica, fino all'insufficienza; l'effetto sembra comunque essere dose-dipendente. Per questo e per la mancata prescrivibilità in Italia, non rappresenta il farmaco di prima scelta nel trattamento dell'irsutismo.

Trattamenti topici

L'eflornitina (Vaniqa) è un inibitore irreversibile dell'ornitina-decarbossilasi, enzima necessario per la crescita del pelo. È approvato per il trattamento dell'irsutismo localizzato al volto; non rimuove il pelo ma ne riduce la crescita. Viene utilizzato in monoterapia o in associazione ad altri trattamenti; va applicato due volte al giorno. Può causare irritazione cutanea.

Farmaci insulino-sensibilizzanti

Riducono i valori di insulina e conseguentemente la produzione degli androgeni da parte delle cellule della teca ovarica. Viene utilizzata la metformina, che ha azione a livello epatico, al dosaggio medio giornaliero di 1000-2000 mg, in accordo con il quadro clinico della paziente.

Trattamenti cosmetici

Vanno ricordati la **depilazione** (rimozione dei peli dalla superficie cutanea) e l'**epilazione** (estrazione dei peli dal bulbo). Sono metodi sicuri e poco costosi, ma allo stesso tempo puramente sintomatici.

L'**elettrolisi** consiste nell'inserimento, nel follicolo pilifero, di un ago a cui viene applicata una corrente elettrica. La **fotoepilazione** include metodi che utilizzano sorgenti laser e luce pulsata. Entrambi vengono definiti "permanenti", ma quasi mai lo sono realmente e questo va detto alle pazienti.

BIBLIOGRAFIA

- 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](#).
- Biro F, Emans S. Whither PCOS? The challenges of establishing hyperandrogenism in adolescent girls. *J Adolescent Health* [2008, 43: 103-5](#).
- Diamanti-Kandarakis E. PCOS in adolescents. *Best Pract Res Clin Obs Gynaecol* [2010, 24: 173-83](#).
- Escobar-Morreale HF. Diagnosis and management of hirsutism. *Ann NY Acad Sci* [2010, 1205: 166-74](#).
- Lin-Su K, Nimkarn S, New MI. Congenital adrenal hyperplasia in adolescents: diagnosis and management. *Ann NY Acad Sci* [2008, 1135: 95-8](#).
- 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](#).
- Pfeifer SM, Kives S. Polycystic ovary syndrome in the adolescent. *Obstet Gynecol Clin N Am* [2009, 36: 129-52](#).