



CONVEGNO MACROREGIONALE
AME DAY



20/21
MAGGIO 2016

RAGIONIAMO SUGLI IPERANDROGENISMI

Diagnostica massimalista, minimalista o nichilista?

Cecilia Motta

SOC Endocrinologia e Malattie del Metabolismo
Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine

Valeria, 23 anni

Lamenta da circa 3 anni irsutismo ingravescente.

Cicli mestruali regolari

BMI 26.3 kg/m²

IRSUTISMO

Eccessiva crescita di peli terminali in sedi caratteristiche del sesso maschile

IPERTRICOSI

Eccessiva crescita di peli in sedi e con caratteristiche normali per la donna

Qual è il cut-off, utilizzando un metodo di valutazione semiquantitativa, per definire una condizione di irsutismo?

- Un vero e proprio cut-off non è ancora stato definitivamente stabilito.
- Un cut-off che si basi sulla definizione del 95 centile dei dati raccolti dal primo lavoro di Ferriman-Gallwey (provenienti da una popolazione generale tra i 14 e i 74 anni).
- Non è possibile dare un cut-off, perché l'irsutismo può essere presente anche in una sola sede e può essere soggetto alla variabilità dell' osservatore.
- ≥ 6



Onas. Eisenmann, Photo., 229 Bowery, N. Y.

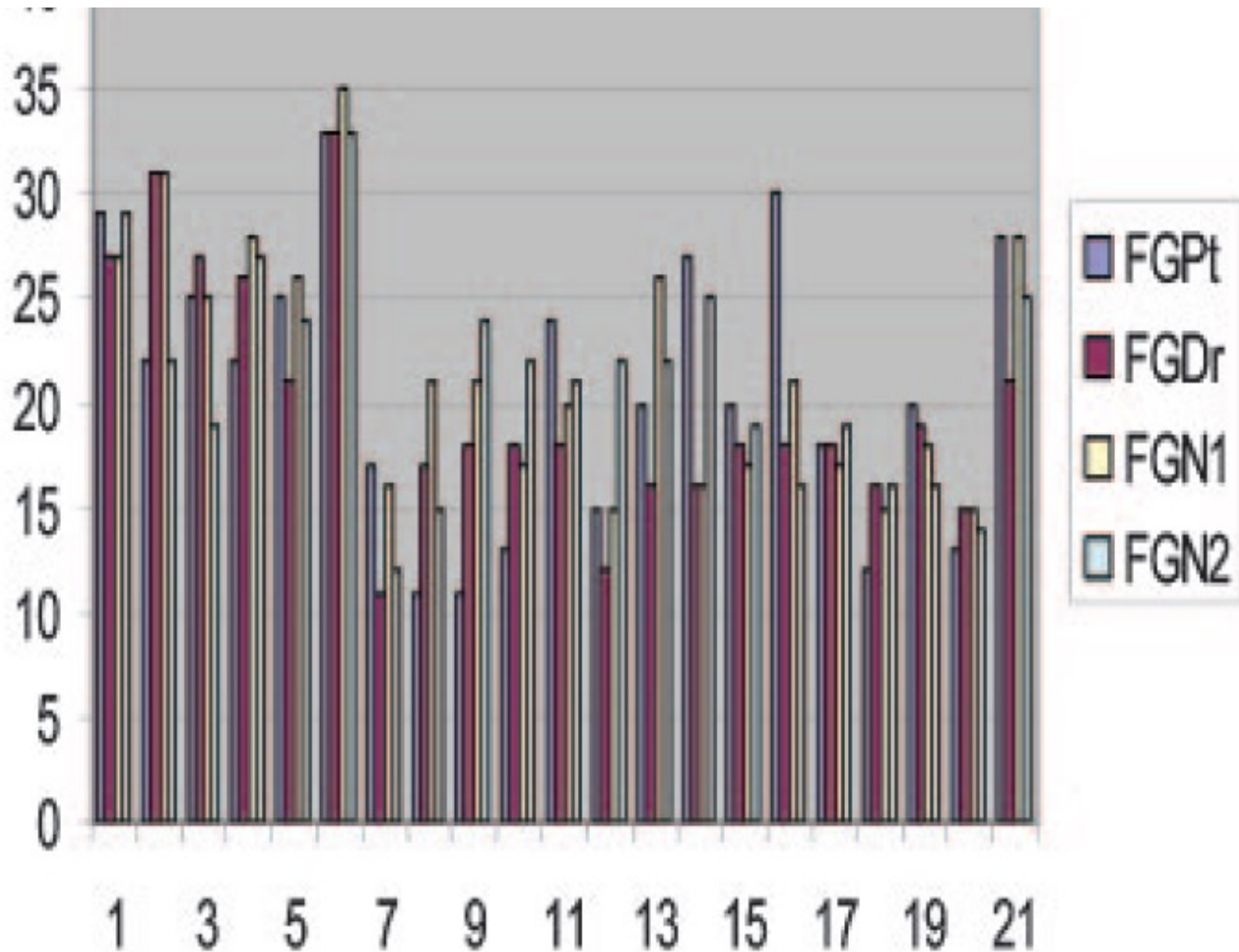
Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome

The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group

- Normative data in large populations are still lacking.
- The assessment of hirsutism is relatively subjective.
- Few physicians in clinical practice actually use standardized scoring methods.
- Hirsutism is often treated well before the patient is ever evaluated endocrinologically.
- Hirsutism may be significantly less prevalent in hyperandrogenic women of East Asian origin (24) or in adolescence (25).

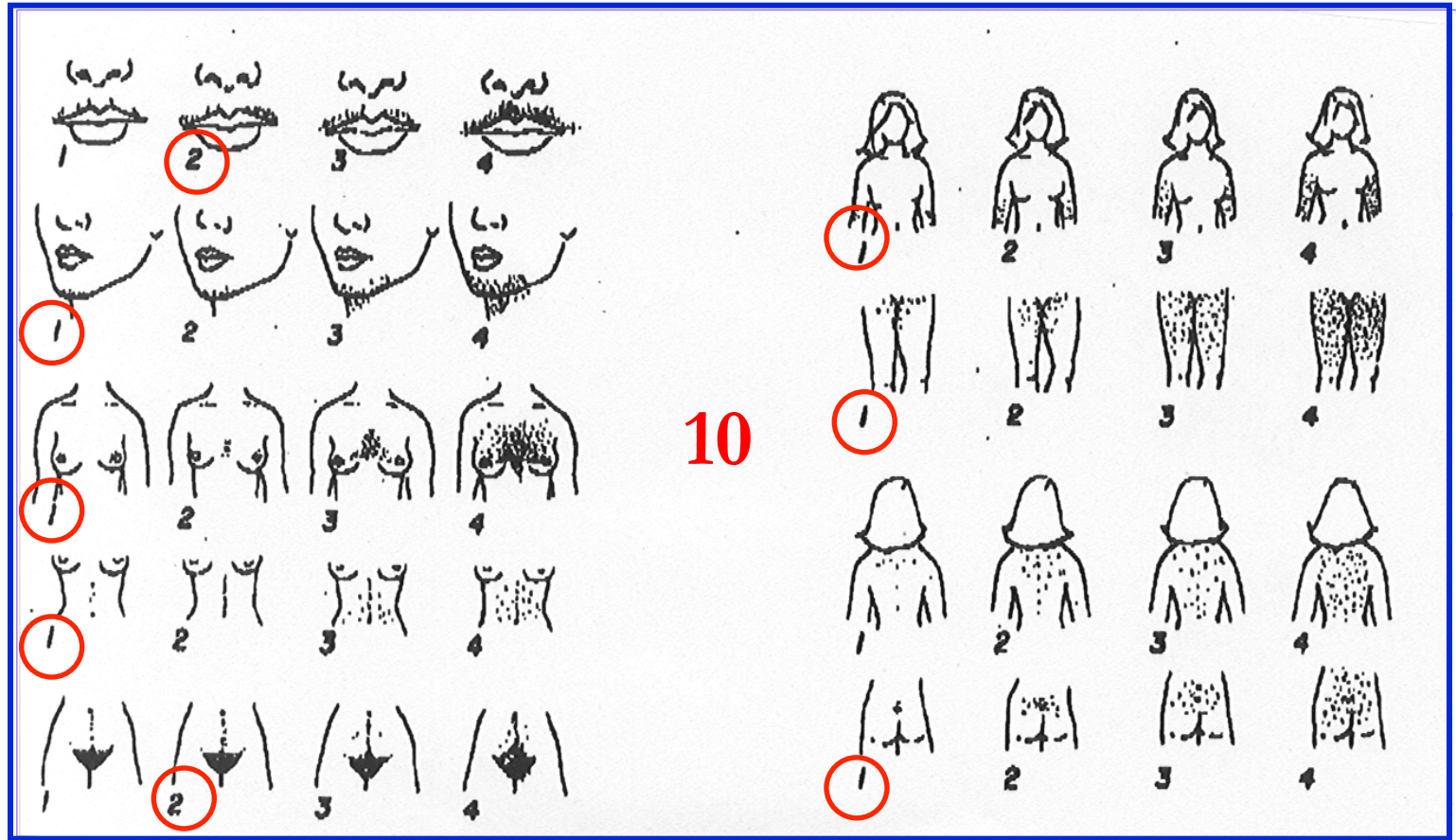
Comparison of blinded simultaneous Ferriman-Gallwey scores

Conclusion: The modified Ferriman Gallwey Map scoring system has too much variation to be clinically useful. (*J Clin Endocrinol Metab* 90: 4112–4114, 2005)



Scala di Ferriman-Gallwey modificata

VALUTAZIONE DEL GRADO DI IRSUTISMO



Normalità : 0-7

Irsutismo moderato: 13-18

Irsutismo lieve : 8-12

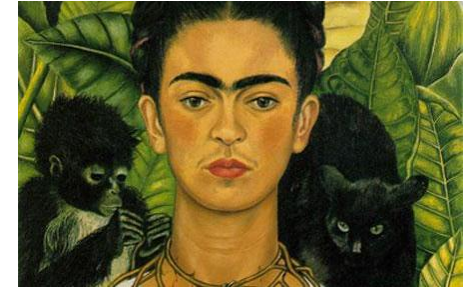
Irsutismo grave: >19

Valeria, 23 anni

Lamenta da circa tre anni irsutismo ingravescente → **LIEVE**

Cicli mestruali regolari

BMI 26.3 kg/m²



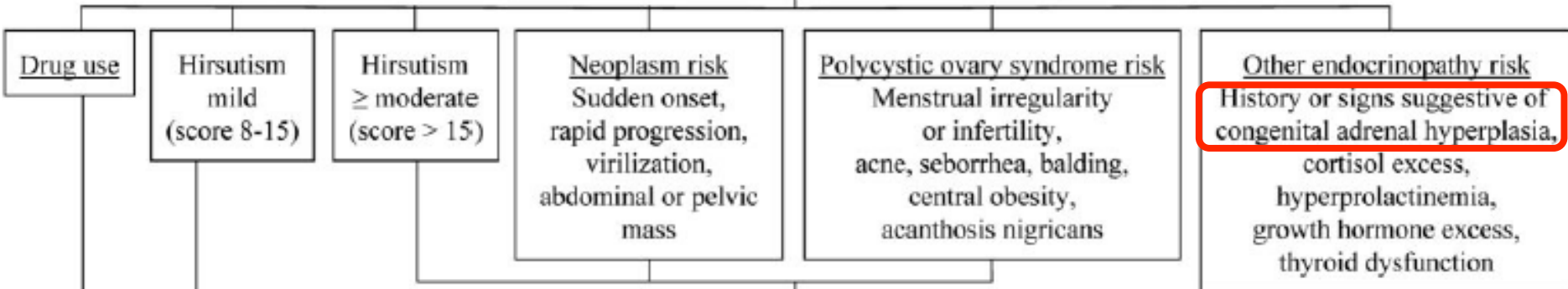
- LH, FSH, Estradiolo, PRL, Testosterone Totale, SHBG.
- PRL, Testosterone Totale, SHBG, TSH, 17-OH Progesterone.
- Testosterone Totale e Libero, 17-OH Progesterone, DHEA-S, $\Delta 4$ Androstenedione.
- Nessuno.

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

J Clin Endocrinol Metab, April 2008, 93(4):1105–1120 jcem.endojournals.org 1105

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

Initial Evaluation of Hirsutism



Clinicamente è possibile distinguere l'Iperplasia Surrenalica Congenita Non-classica (NACH) dalla PCOS?

The phenotype of hirsute women: a comparison of polycystic ovary syndrome and 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia

Marita Pall, M.D., Ph.D.,^a Ricardo Azziz, M.D., M.P.H., M.B.A.,^{a,b,c} Jorge Beires, M.D., Ph.D.,^d and Duarte Pignatelli, M.D., Ph.D.^e

Fertility and Sterility® Vol. 94, No. 2, July 2010

Copyright ©2010 American Society for Reproductive Medicine, Published by Elsevier Inc.

TABLE 1

Clinical features of subjects.

	Obese patients with PCOS	Lean patients with PCOS	Patients with NCAH	Controls
No. of subjects	54	52	23	27
Age (y)	24 ± 7	22 ± 5	22 ± 8	26 ± 7
BMI (kg/m ²)	35 ± 6 ^a	23 ± 2 ^b	26 ± 4 ^a	22 ± 2
BMI >27 kg/m ² (%)	54/54 (100)	0/52 (0)	10/23 (43)	0/27 (0)
Degree of menstrual dysfunction				
Eumenorrhea, ovulation (%)	0/54 (0)	0/52 (0)	17/23 (74)	27/27 (100) ^a
Eumenorrhea, anovulation (%)	5/54 (9) ^{c,d}	6/52 (11) ^{c,d}	2/23 (9)	0/27 (0) ^a
Oligomenorrhea (%)	41/54 (76) ^c	41/52 (79) ^c	3/23 (13)	0/27 (0) ^a
Amenorrhea (%)	8/54 (15)	5/52 (10)	1 (4)	0/27 (0)
MFG (mean ± SD)	18 ± 5	14 ± 4 ^e	16 ± 5	5 ± 2 ^a
Maximum ovarian volume (cm ³)	10.7 ± 4.6 ^c	9.7 ± 4.2 ^c	6.1 ± 4.5	5.2 ± 2.3
Maximum no. follicles	11.9 ± 2.7 ^c	11.4 ± 2.9 ^c	8.1 ± 3.5	6.0 ± 2.8
Subjects with PCO (%)	46/52 (88) ^c	35/49 (71) ^c	5/21 (24)	1/24 (4)

Note: Values are expressed as mean ± SD. MFG = modified Ferriman-Gallwey score; NCAH = nonclassic adrenal hyperplasia; PCO = polycystic ovaries.

^a P < .01 compared with all other groups.

^b P < .05 compared with obese patients with PCOS and NCAH.

^c P ≤ .05 compared with controls and patients with NCAH.

^d Anovulatory, luteal-phase P < 4.0 ng/mL.

^e P < .01 compared with obese patients with PCOS.

Pall. Nonclassic adrenal hyperplasia versus PCOS. Fertil Steril 2010.

In conclusion, this study suggests that nonclassic adrenal hyperplasia and PCOS present with similar clinical features and increased androgen levels. Nonclassic adrenal hyperplasia is a hyperandrogenic disease with androgen levels similar to those in obese women with PCOS but with a metabolic profile similar to that of lean women with PCOS. A few differences do exist.

Valeria, 23 anni

Lamenta da circa tre anni irsutismo ingravescente → **LIEVE**

Cicli mestruali regolari, BMI 26.3 kg/m²

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. Robert L. Rosenfield, Jerry Shapiro, Victor M. Montori, and Brian A. Swiglo

J Clin Endocrinol Metab, April 2008, 93(4):1105–1120 jcem.endojournals.org 1105

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⊕○○○).

Human Reproduction Update, Vol.18, No.2 pp. 146–170, 2012
Advanced Access publication on November 6, 2011 doi:10.1093/humupd/dmr042

human
reproduction
update

Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society

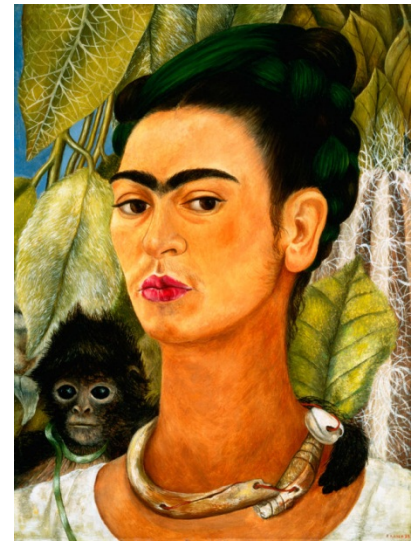
H.F. Escobar-Morreale^{1*}, E. Carmina², D. Dewailly³, A. G. F. Kelestimur⁵, P. Moghetti⁶, M. Pugeat⁷, J. Qiao⁸, C.N. W S.F. Witchel¹⁰, and R.J. Norman¹¹

Therefore, we recommend establishing the etiology of hirsutism in all patients irrespective of its severity, especially in patients referred for the initial evaluation of this complaint.

The importance of performing an extensive evaluation in women presenting even with mild hirsutism is based on the fact that the severity of hirsutism does not correlate well with the magnitude of androgen excess (Reingold and Rosenfield, 1987; Pfeifer et al., 1989;

Quali esami biochimici?

- Esami che permettono di escludere cause secondarie di PCOS
- Esami che permettono di confermare la diagnosi
- Esami per la valutazione del rischio cardiovascolare





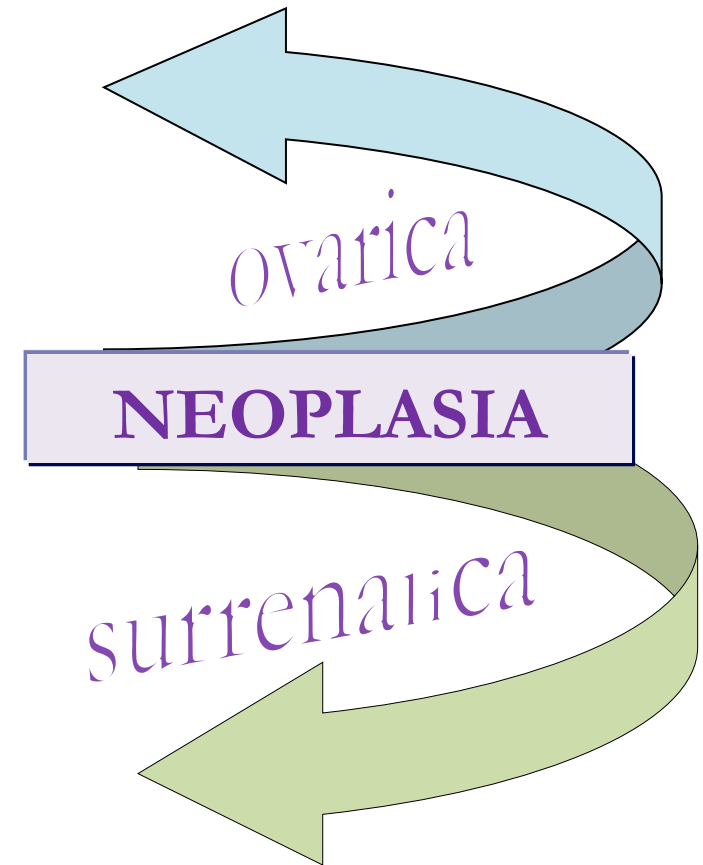
NEOPLASIE ANDROGENO SECERNENTI DIAGNOSI DI LABORATORIO

Testosterone >2 ng/ml

DHEA-S <3 μ g/ml

Testosterone >2 ng/ml

DHEA-S >6 μ g/ml





The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report

Fertil Steril 2009;91:456–88.2009

Diagnosi delle Neoplasie Androgeno-Secernenti (ASNs):

- Il miglior marker della presenza di ASNs è la presentazione clinica
- Fino al 50% delle pazienti affette da ASNs non presenta valori di Testosterone totale o DHEA-S francamente elevati
- Inoltre, più del 90% delle donne iperandrogeniche con valori persistentemente elevati di Testosterone totale (due valori $>2,5$ ng/ml) non ha ASNs
- Prevalenza 0,12%



Esami per escludere cause secondarie di PCOS

TABLE 1: Prevalence of NCAH due to 21-hydroxylase deficiency among hyperandrogenic women.

Country	Total # of Women	# NCAH (%)	Citation
USA (NE)	22*	2 (9%)	Emans et al., 1983 [8]
USA (NE)	139	2 (1.4%)	Cobin et al., 1985 [9]
USA (NE)	164	4 (2.4%)	Azziz and Zacur, 1989 [10]
USA (SE)	86	2 (2.3%)	Azziz et al., 1993 [11]
USA (SW)	83	1 (1.2%)	Chetkowski et al., 1984 [12]
USA (SE)	873	18 (1.6%)	Azziz et al., 2004 [13]
Canada	72	4 (5.5%)	Innanen and Vale, 1990 [14]
Puerto Rico	100	1 (1.0%)	Romaguera et al., 2000 [15]
Ireland	96	6 (6.2%)	McLaughlin et al., 1990 [16]
England	50	1 (2.0%)	Turner et al., 1992 [17]
France	400	24 (6.0%)	Kuttenn et al., 1985 [18]
France	69	16 (23%)	Blanché et al., 1997 [19]
Portugal	129	23 (17.8%)	Pall et al., (in press) [20]
Italy (South)	372	14 (4.0%)	Carmina et al., 1987 [21]
Italy (North)	85	1 (1.1%)	Motta et al., 1988 [22]
Italy (Palermo)	950	41 (4.5%)	Carmina et al., 2006 [23]
Spain	270	6 (2.2%)	Escobar-Morreale et al., 2008 [24]
Czech Republic	298	8 (2.7%)	Fanta et al., 2008 [25]
Greece	107	10 (9.3%)	Trakakis et al., 2008 [26]
Turkey (Ankara)	32*	1(3%)	Akinci et al., 1992 [27]
Turkey (Istanbul)	61	20 (33%)	Yarman et al., 2004 [28]
Turkey (Kayseri)	285	6 (2.1%)	Unluhizarci et al., 2010 [29]
Turkey (Central Anatolia)	63	6 (9.5%)	Kamel et al., 2003 [30]
Israel	170	14 (8.2%)	Eldar-Geva et al., 1990 [31]
India	60	3 (8.3%)	Mithal et al., 1988 [32]
India	63	3 (5.7%)	Khandekar et al., 1990 [33]

* adolescent girls.

NON ESAMI di 1° LIVELLO:

TSH

se sospetto clinico di ipotiroidismo

Cortisolo

se sospetto S. Cushing

NO prelievo random di cortisolo.

Androstenedione

utile nella pratica clinica?

se sospetto NCAH da CYP 21B?

Se + oligo-amenorrea?

Escludere gravidanza (β - HCG),
disturbi del comportamento alimentare, esercizio fisico strenuo, malattie
croniche (es. celiachia...).

Fase follicolare precoce, 4°-7° giorno del ciclo mestruale
o in amenorrea

TSH
PROLATTINA
FSH (LH), E2



1° LIVELLO

Esami per confermare la diagnosi di PCOS

NIH 1990

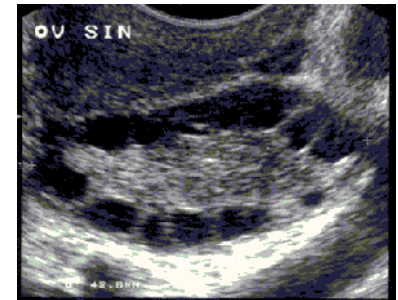
Anovulazione cronica e Iperandrogenismo,
in assenza di altri disordini endocrini

ROTTERDAM 2003 (ESHRE/ASRM)

Presenza di almeno 2 delle seguenti 3 manifestazioni:

- Oligo/anovulazione
- Iperandrogenismo clinico e/o biochimico
- Policistosi ovarica (PCO)

Esclusione di altre patologie



ANDROGEN EXCESS and PCOS SOCIETY 2006

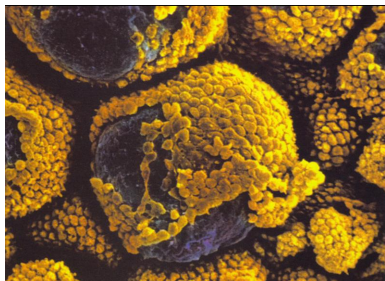


TABLE 1

All possible phenotypes based on the presence or absence of oligo anovulation, hyperandrogenemia, hirsutism, and polycystic ovary syndrome (PCOS).

Features	Potential Phenotypes															
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
Hyperandrogenemia	+	+	+	+	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-
Hirsutism	+	+	-	-	+	+	+	+	-	+	-	-	-	+	-	-
Oligo-anovulation	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Polycystic ovaries	+	-	+	-	+	-	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-
NIH 1990 criteria	✓	✓	✓	✓	✓	✓										
Rotterdam 2003 criteria	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓						
AE-PCOS 2006 criteria	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓						

IPERANDROGENISMO BIOCHIMICO

Nessuna linea guida dà una vera definizione di “iperandrogenemia biochimica”, con la parziale eccezione del Consensus di Rotterdam.

Mancanza di chiarezza su:

- ➔ quale androgeno misurare,
- ➔ con che frequenza,
- ➔ quali sono i valori normali
- ➔ che tecnica analitica sia preferibile impiegare.

IPERANDROGENISMO BIOCHIMICO

Valori di riferimento per il testosterone

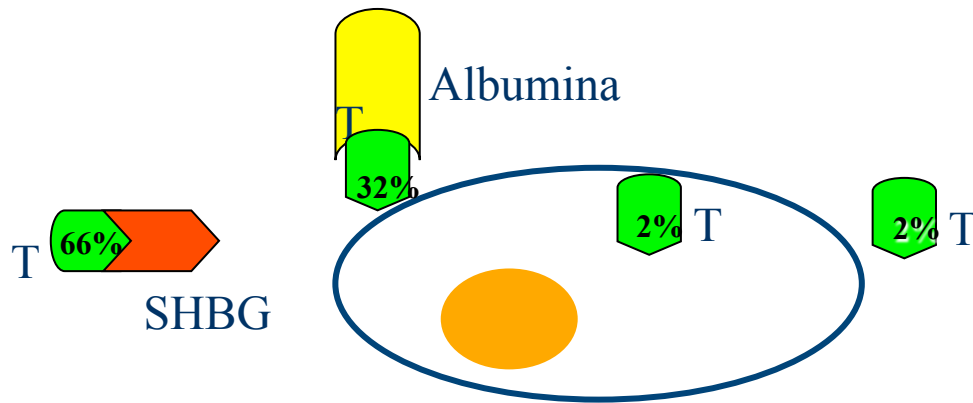
Position Statement dell' *Endocrine Society* suggerisce che Laboratorista ed Endocrinologo collaborino a fissare i propri intervalli di riferimento per il testosterone.

Almeno 120 soggetti!!

- Fattori fisiologici
- Rilascio pulsatile
- Ritmo circadiano: am > pm
- Ciclo mestruale: luteinico > follicolare
- Stagione (non per TT) testo libero +/-30% differenze estate > inverno
- Età (anni) in donne con e senza PCOS: '20 > '40
- Fattori analitici
- Reattività crociata con altri steroidi endogeni
- Interferenza da anticorpi endogeni
- Prestazioni modeste nella donna: < 8 nmol/l

**Variabili che alterano
la concentrazione del T**

IPERANDROGENISMO BIOCHIMICO



testosterone libero



L'unica misurazione diretta affidabile del testosterone libero è il metodo della dialisi all'equilibrio o la precipitazione con ammonio solfato.

Non di routine perché laboriose e costose.

Free Androgen Index (FAI)

$[TT(\text{nmol/l}) / \text{SHBG}(\text{nmol/l})] \times 100$

v.n. < 4.5

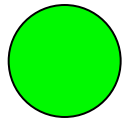
THE “HIRSUTISM NIHILIST” APPROACH

If the goal is merely to identify women who have androgen-secreting tumors and treat all others similarly,

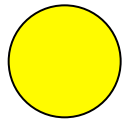
it can be accomplished simply by measuring plasma level of Total Testosterone and DHEA-S.

Ecografia pelvica

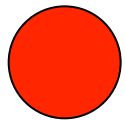
Quali sono le caratteristiche ecografiche che ci permettono di definire un ovaio «policistico»?



Volume ovarico



Numero di follicoli



Stroma



Tutte le precedenti

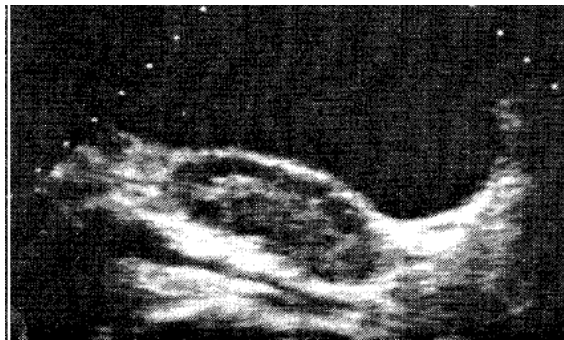
Criteri diagnostici di PCOM



1985, Adams J,

Eco transaddominale:

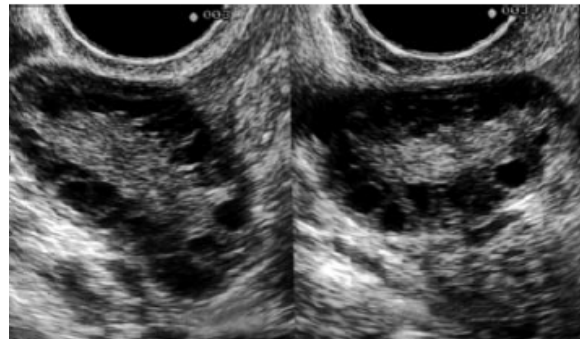
- >10 FNPS, di 2-8 mm
- (distribuzione periferica)
- aumento dello stroma



2003, Rotterdam criteria

Eco transvaginale:

- in almeno 1 ovaio
- ≥ 12 FNPO di 2-9 mm o
- volume ovarico >10 ml



2014, AE&PCOS Society,

Eco TV (sonda ≥ 8 MHz):

- ≥ 25 FNPO, di 2-9 mm o
- volume ovarico >10 ml

se non è possibile una stima corretta del FNPO

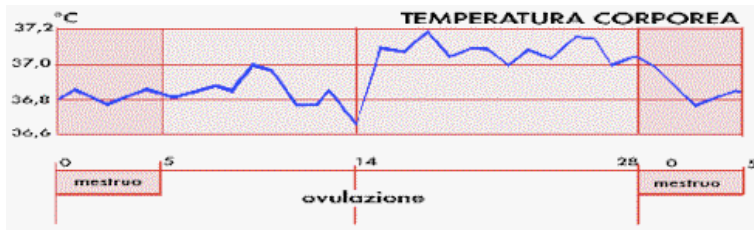


Anovulazione

Cicli Mestruali

- regolari se ogni 21-35 giorni;
- in pazienti con oligomenorrea severa o amenorrea non è necessario eseguire ulteriori test per valutare la funzione ovarica.

Temperatura Basale



LH nelle urine

Progesterone plasmatico

- Prelievo da eseguire all'incirca 1 settimana prima della presunta data del ciclo mestruale;
- > 3 ng/ml: ciclo ovulatorio.

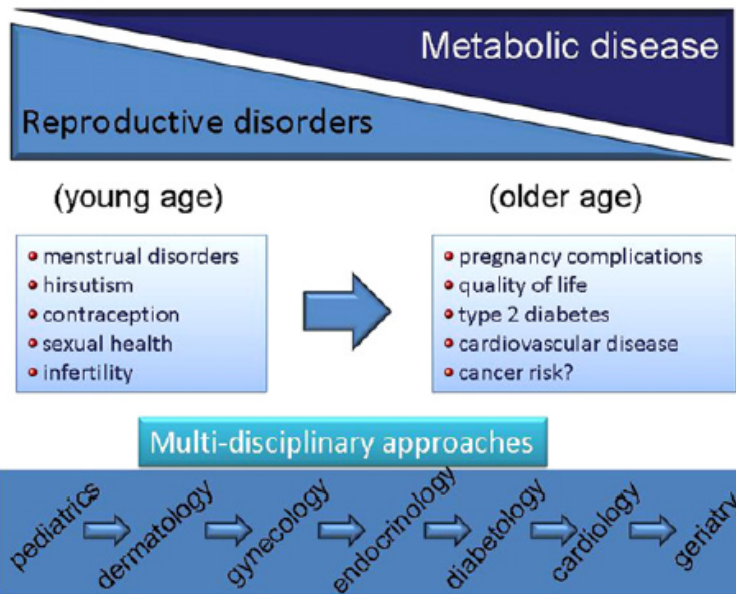
Ecografia TV

- Dimensioni e numero dei follicoli, valutazione di ovulazione e corpo luteo



Esami per la valutazione del rischio cardiovascolare

PCOS: changing women's health paradigm



Schematic representation of the change in emphasis from early age reproductive disorders to long-term metabolic and cardiovascular health.

Fauser. ESHRE/ASRM PCOS Consensus. Fertil Steril 2012.

ESHRE/ASRM 2012:

Screening (a qualsiasi età):

- pressione arteriosa,
- glicemia,
- profilo lipidico,
- circonferenza vita,
- attività fisica,
- dieta,
- fumo.

AE-PCOS Society 2010:

Ad ogni visita:

- pressione arteriosa,
- circonferenza vita,
- BMI

Profilo lipidico: se nella norma ogni 2 anni (prima se incremento ponderale).



Esami per la valutazione del rischio cardiovascolare

Diabete Mellito



ESHRE/ASRM 2012:

Lo screening va eseguito tramite OGTT (75 gr) e nella maggior parte dei casi non è utile dosare l'insulina. Lo screening va eseguito nelle seguenti condizioni:

- iperandrogenismo associato ad anovulazione
- presenza di acanthosis nigricans
- obesità ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$)
- storia familiare di DM2 o GDM

Minority Report

Notwithstanding the aforementioned recommendation to screen all women with PCOS with a 2-h OGTT, it should be noted that a few members of the Androgen Excess Society Board did not agree with this recommendation. Indeed, evidence regarding risk of IGT in lean PCOS women is limited and still emerging (74). Therefore, these Board members recommend screening for IGT and type 2 DM using an OGTT only in obese PCOS patients with a BMI equal to or more than 30 kg/m^2 , or alternatively, screening lean patients only if they have at least one additional risk factor for DM, including advanced age, family history of DM, or a personal history of GDM.

AE-PCOS Society 2007:

Eseguire screening con OGTT in tutte le pazienti affette da PCOS, indipendentemente dal BMI, anche nelle adolescenti

Le pazienti con glicemia nella norma devono eseguire un nuovo screening dopo 2 anni (prima se compaiono altri fattori di rischio)

Le pazienti con alterata tolleranza ai carboidrati (IGT) devono eseguire uno screening annuale



Adolescenti

IPERANDROGENISMO BIOCHIMICO

Durante la pubertà vi sono rapide modificazioni degli ormoni gonadici e surrenalici.

Incremento degli androgeni associato a riduzione della SHBG, dovuta anche alla fisiologica insulino-resistenza.

Table 2

Longitudinal concentrations of androgens and SHBG in healthy British girls ($n = 27$) by Puberty [Tanner] Stage. Data expressed as median (IQR). Reproduced with permission from Ahmed (2008).

	Tanner stage				
	1	2	3	4	5
Age (yr)	10.2 (9.6–10.7)	11.4 (10.5–11.9)	12.2 (11.6–12.8)	13.2 (12.6–13.8)	14.0 (14.2–15.2)
Testosterone (nmol/l)	0.3 (0.3–0.5)	0.3 (0.3–0.8)	0.8 (0.5–1.1)	1.1 (0.8–1.5)	1.4 (1.1–1.6)
SHBG (nmol/l)	66 (56–94)	57 (48–69)	57 (40–71)	45 (34–66)	43 (33–61)
DHEAS (mcmmol/l)	3.5 (2.4–5.2)	5.1 (2.4–7.5)	6.8 (4.5–9.6)	7.0 (4.6–10.0)	12.1 (9.0–17.7)
A4 (nmol/l)	3.3 (2.7–4.0)	4.2 (3.4–4.8)	5.8 (5.1–7.9)	6.1 (5.7–7.5)	8.7 (7.4–11.3)

Nelle adolescenti non esistono valori di riferimento per gli androgeni



Adolescenti

ANOVULAZIONE

Nei primi 2 anni dopo il menarca, i cicli mestruali sono irregolari nel 40-60% delle adolescenti e anovulatori nel 55-80% dei casi, per immaturità dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi.

POLICISTOSI OVARICA

Non sempre è possibile eseguire un'ecografia transvaginale.

L'ovaio nelle adolescenti è istologicamente simile all'ovaio policistico: elevato numero di follicoli antrali e aumentato volume ovarico.

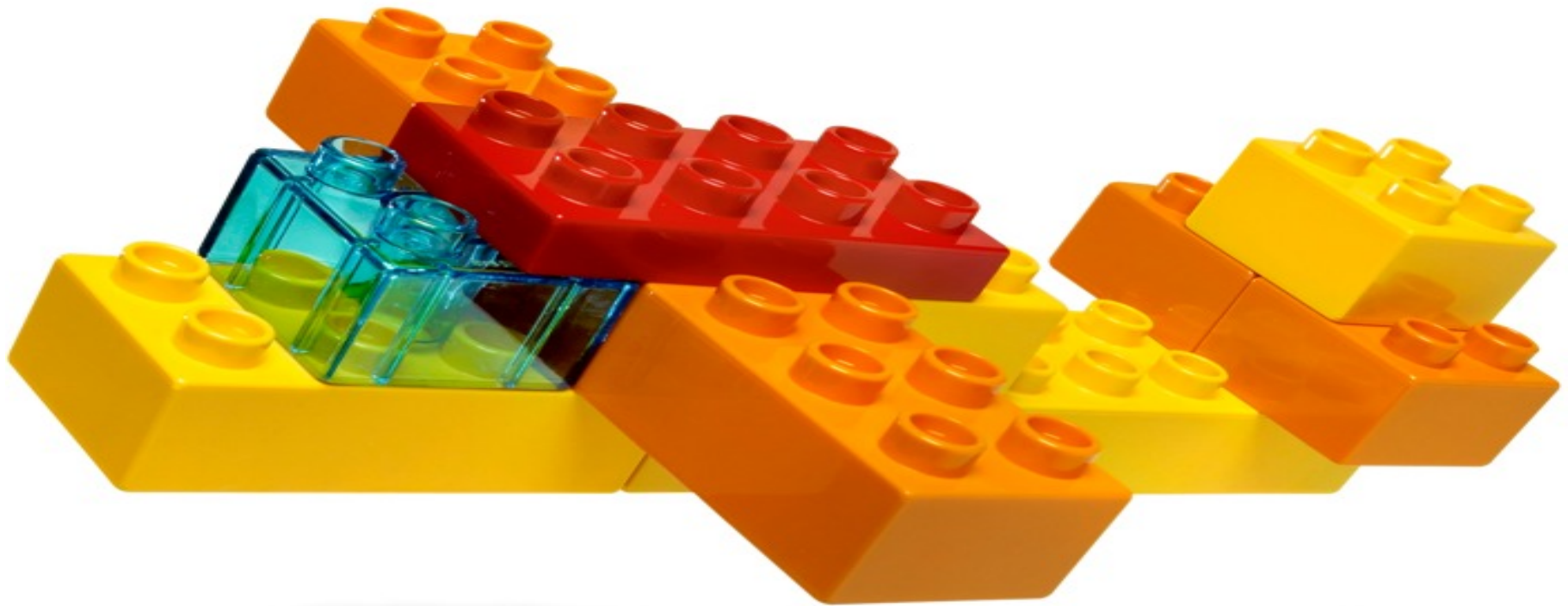
OVAIO POLICISTICO

≥ 12 follicoli in almeno un ovaio, di 2-9 mm e/o aumento del volume ovarico (>10 ml)

OVAIO MULTIFOLLICOLARE (normale durante la pubertà)

6-10 follicoli di 4-10 mm di diametro senza l'aumento dello stroma ovarico

Conclusioni



GRAZIE

