

CASO CLINICO 1

DANILA URBINI

CASO CLINICO 1

F.G., anni 12, giunge in ambulatorio accompagnata dalla madre per riferito incremento del sistema pilifero.

***Familiarità paterna per Diabete Mellito Tipo II;
Familiarità materna per ipercolesterolemia.***

***Menarca a 11 anni; successivi cicli di 30-40
giorni.***

***La madre riferisce che, a 7 anni, comparsa
peluria a livello pubico.***

***Da sempre presenza di ipertricosi,
accentuatasi progressivamente.***

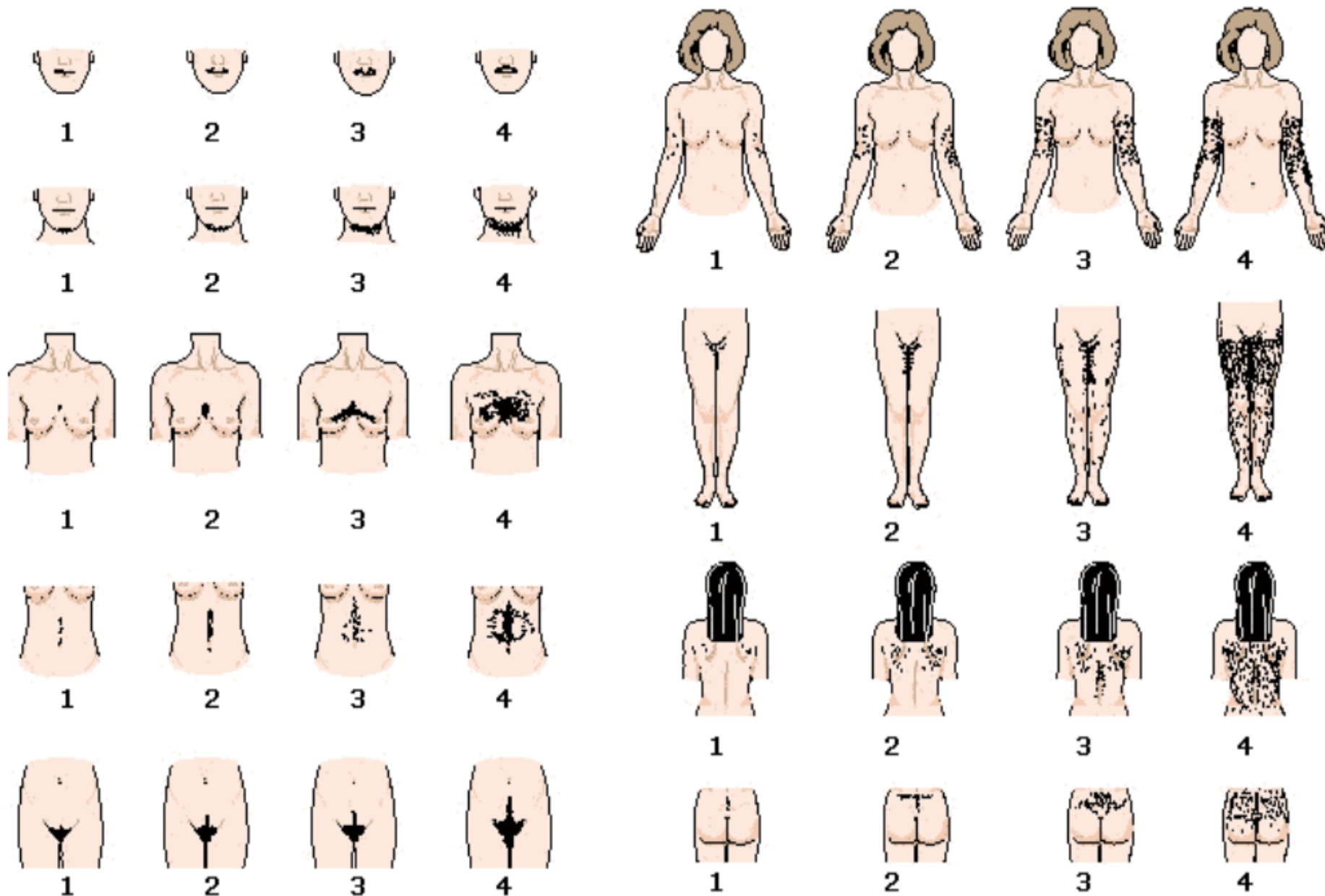
Ha sempre goduto buona salute.

***Costante, moderata attività fisica. Frequenta
scuola di danza moderna 2 volte/settimana.***

ESAME OBIETTIVO

- ***Altezza 150 cm, peso 40 Kg.***
- ***Non acne. Non alopecia.***
- ***Ferriman = 13.***
- ***Seno di consistenza e sviluppo normale.***
- ***Niente altro da rilevare all'obiettività.***

Punteggio di Ferriman-Gallwey

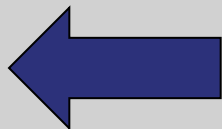


PREVALENZA DELL' IRSUTISMO IN ETA' ADOLESCENZIALE

- 2%

- 4%

- 8%



Iperandrogenismo in adolescenza

The Raine cohort (Australia) n=244

Caucasiche 91%; Età media 15.2 anni,

Menarca > 6 mesi

All	PCOS-R ^a		P
n = 232	No (n = 179)	Yes (n = 48)	

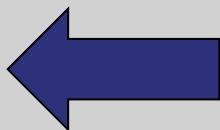
Ferriman–Gallwey				
0	134 (57.8)	105 (58.7)	25 (52.1)	0.012
1–4	76 (32.8)	62 (34.6)	13 (27.1)	
≥5	19 (8.2)	10 (5.6)	9 (18.8)	
≥8	8 (3.4)	4 (2.2)	4 (8.3)	0.040

Cause di iperandrogenismo in epoca adolescenziale

- Nonclassic Congenital Adrenal Hyperplasia (NCAH) **1-6%**
- Adrenal secreting tumors of adrenal or ovary gland (**<1%**)
- Cushing' s syndrome (**<1%**)
- PCOS (**6-8%**)

PREVALENZA DEL PUBARCA PRECOCE

- 2%
- 6%
- 10%



Presenza di pubarca a 7-8 anni*

(Biro et al, Pediatrics 2010)

TABLE 3 Pubic Hair Maturation Status at Ages 7 and 8, by Site and Race/Ethnicity, in the BCERC Cohort

Parameter	MSSM			Cincinnati			KPNC			Overall
	PH1	PH2+, n (%)	Total	PH1	PH2+, n (%)	Total	PH1	PH2+, n (%)	Total	PH2+, n/N (%)
7-y-olds										
White				201	12 (5.6)	213	136	11 (7.5)	147	23/360 (6.4)
Black	77	17 (18.1)	94	88	21 (19.3)	109	59	18 (23.4)	77	56/280 (20.0)
Hispanic	131	11 (7.8)	142	10	1 (9.1)	11	82	4 (4.7)	86	16/239 (6.7)
Asian				4	0 (0.0)	4	38	1 (2.6)	39	1/43 (2.3)
Other				1	0 (0.0)	1	8	0 (0.0)	8	0/9 (0.0)
Total	208	28 (13.5)	236	304	34 (10.1)	3398	323	34 (9.5)	357	96/931 (10.3)
8-y-olds										
White				192	21 (9.9)	213	111	13 (10.5)	124	34/337 (10.1)
Black	69	38 (35.5)	107	81	31 (27.7)	112	45	21 (31.8)	66	90/285 (31.6)
Hispanic	119	38 (24.2)	157	9	3 (25.0)	12	65	4 (5.8)	69	45/238 (18.9)
Asian				4	0 (0)	3	35	4 (10.3)	39	4/43 (9.3)
Other				0	1 (100)	1	6	0 (0.0)	6	1/7 (14.3)
Total	188	76 (28.8)	264	286	56 (16.4)	342	262	42 (13.8)	304	174/910 (19.1)

PH1 indicates pubic stage 1 (no evidence of pubic hair maturation); PH2+, pubic stage 2, 3, or 4.

* 1239 bambine USA (New York-Cincinnati-San Francisco)

DOMANDA

QUAL' E' LA DIFFERENZA ?

1. IPERTRICOSI / IRSUTISMO

**2. PUBARCA / PUBERTA'
PRECOCE?**

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

DEFINIZIONI

Pubertà precoce:

comparsa di caratteri sessuali secondari prima di 7 anni nelle femmine caucasiche e di 6 anni nelle Afro-Americane (9 anni nel maschio).

Completa (o vera) se causata da attivazione prematura dell'asse ipotalamo-ipofisi.

Pubarca:

comparsa di pelo pubico

IPERTRICOSI PREPUBERALE

L'ipertricosi è una condizione caratterizzata da crescita eccessiva di pelo morbido e sottile tipo vellus in zone non androgeno dipendenti (arti superiori, gambe, dorso).

Talora può rappresentare il primo passo verso un irsutismo androgeno-dipendente.



- **Aree non sessuali** (non androgeno-dipendenti):
 - capelli, ciglia, sopracciglia
- **Aree ambosessuali** (sensibili a bassi livelli di androgeni):
 - pube, ascelle, gambe, avambraccio
- **Aree sessuali "maschili"** (sensibili a elevati livelli di androgeni):
 - volto, linea alba, dorso, cosce, braccia

Pubarca precoce

- Sviluppo di pelo pubico prima degli 8 anni nella femmina e dei 9 anni nel maschio.
- Prevalenza 10% popolazione generale femminile
- Frequentemente causato da **adrenarca prematuro**. E' dovuto alla maturazione precoce della "*zona reticularis*" del surrene
- E' associato a insulino-resistenza e a rischio aumentato di sviluppare successivamente PCOS e sindrome metabolica.

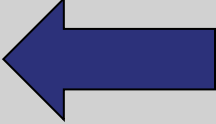
Differential diagnosis of early onset of pubic hair

	Pubic hair	Breast development, testicular enlargement, other physical findings	Androgens	LH and FSH	Bone age	Growth velocity	Additional notes
Isolated PP	Present	Absent	Prepubertal, DHEAS not elevated	Prepubertal	↔	↔	Possibly related to increased androgen receptor sensitivity
PA	Present	Absent	↑ but appropriate for Tanner II-III	Prepubertal	Slight ↑ correlated with height age	Slight ↑	Most common cause of PP
Precocious puberty	Present	+ Breast development, + testicular enlargement	↑↑ for males, estradiol can be ↑ for females	Early pubertal	↑	↑↑	More common in girls; more often pathological in boys
NC-CAH	Present	+/- Penile/clitoral enlargement, absent breast development or testicular enlargement	↑↑ May be elevated for Tanner stage, with ↑ adrenal androgen precursors	Prepubertal	↑	↑	↑ 17OHP in 21-hydroxylase deficiency (most common form)
Virilizing tumors	Present	+/- Breast development, + penile/clitoral enlargement, infantile testes	Usually ↑ but variable, depending on tumor expression	Prepubertal or ↓	↑	↑	May have ↑ DHEA, DHEAS, T, Δ4-A, or βhCG
Exogenous hormone exposure	Present	Variable; may have breast development, small testes, and/or penile/clitoral enlargement	Variable, depends on specific exposure	Prepubertal	↑	↑↑	Take careful medication history from all caretakers

T, Testosterone; ↑, increased; ↓, decreased; ↑↑, markedly increased; ↓↓, markedly decreased; ↔, normal for age.

DOMANDA

**COME VI SARESTE COMPORTATI DI
FRONTE AD UN PUBARCA PRECOCE?
*Avreste fatto accertamenti e/o terapia?***

- **SI** 
- **NO**
- **NON SO**

Adrenarca prematuro

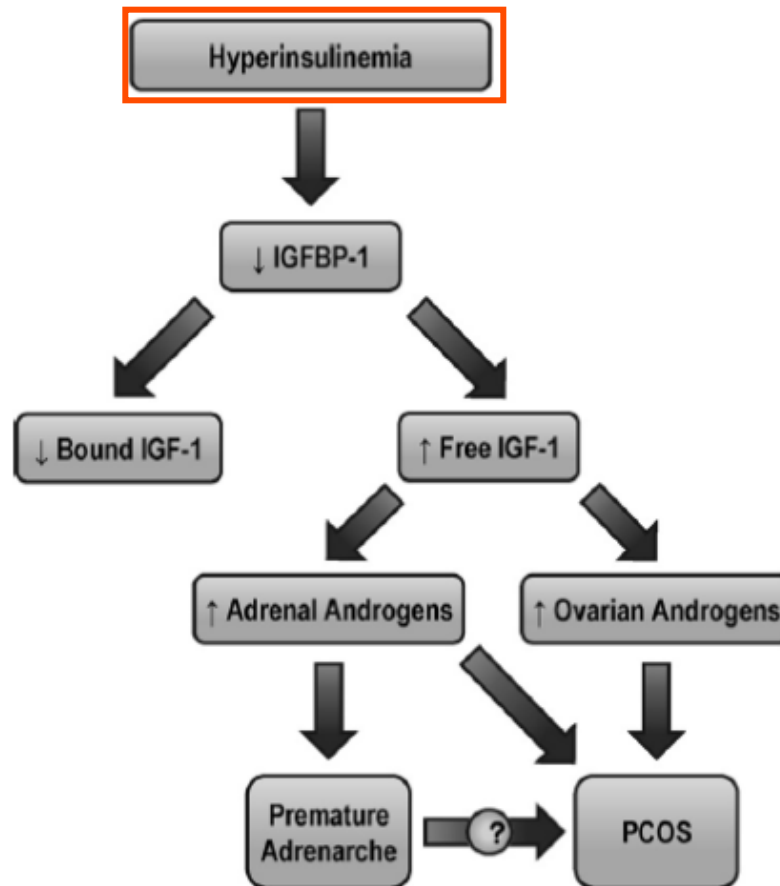


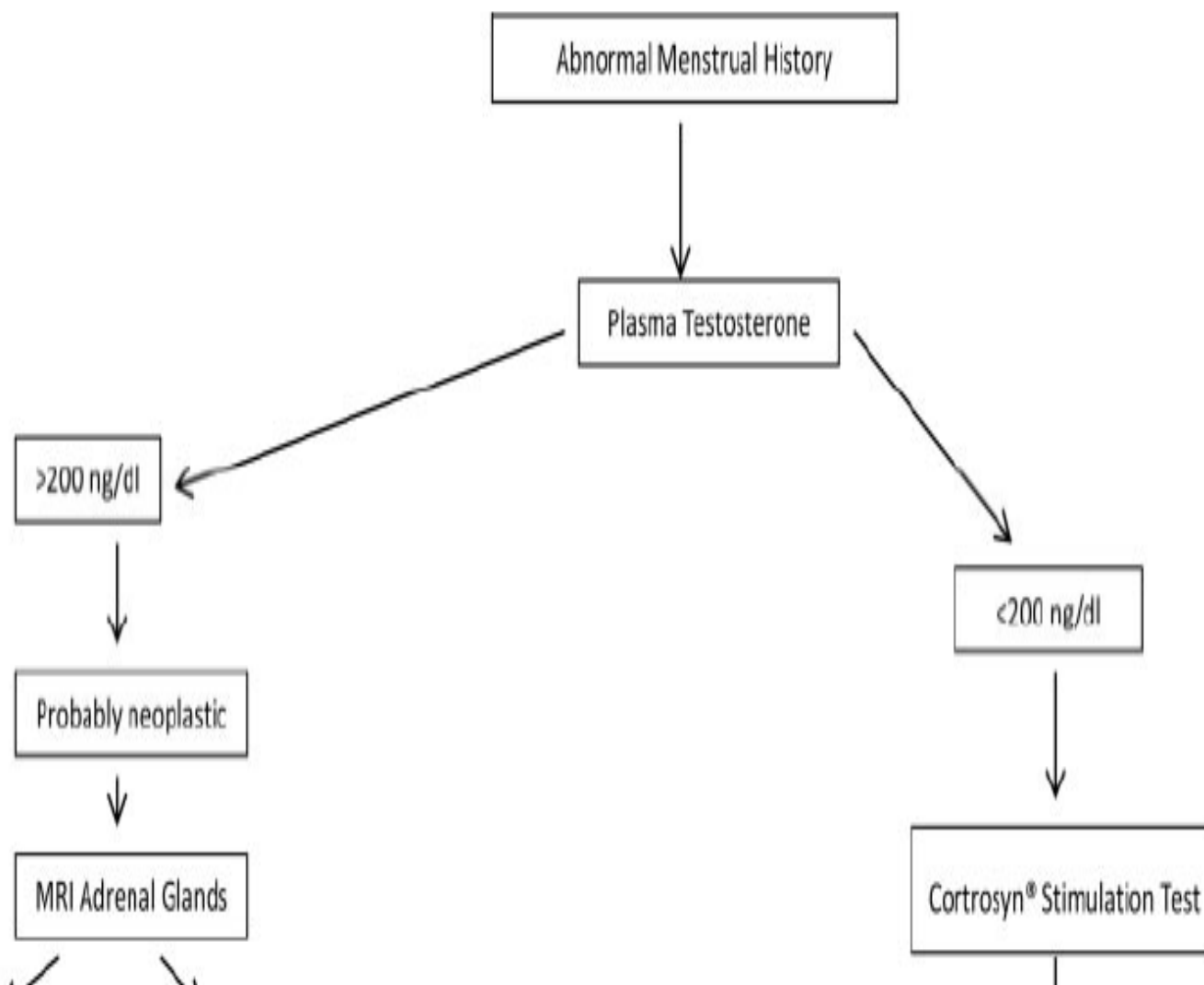
FIG. 3. Proposed mechanism for the development of PCOS or MeS in patients with PA. [Adapted from M. E. Silfen *et al.*, *J Clin Endocrinol Metab* 87:398–403, 2002 (17). © The Endocrine Society.]

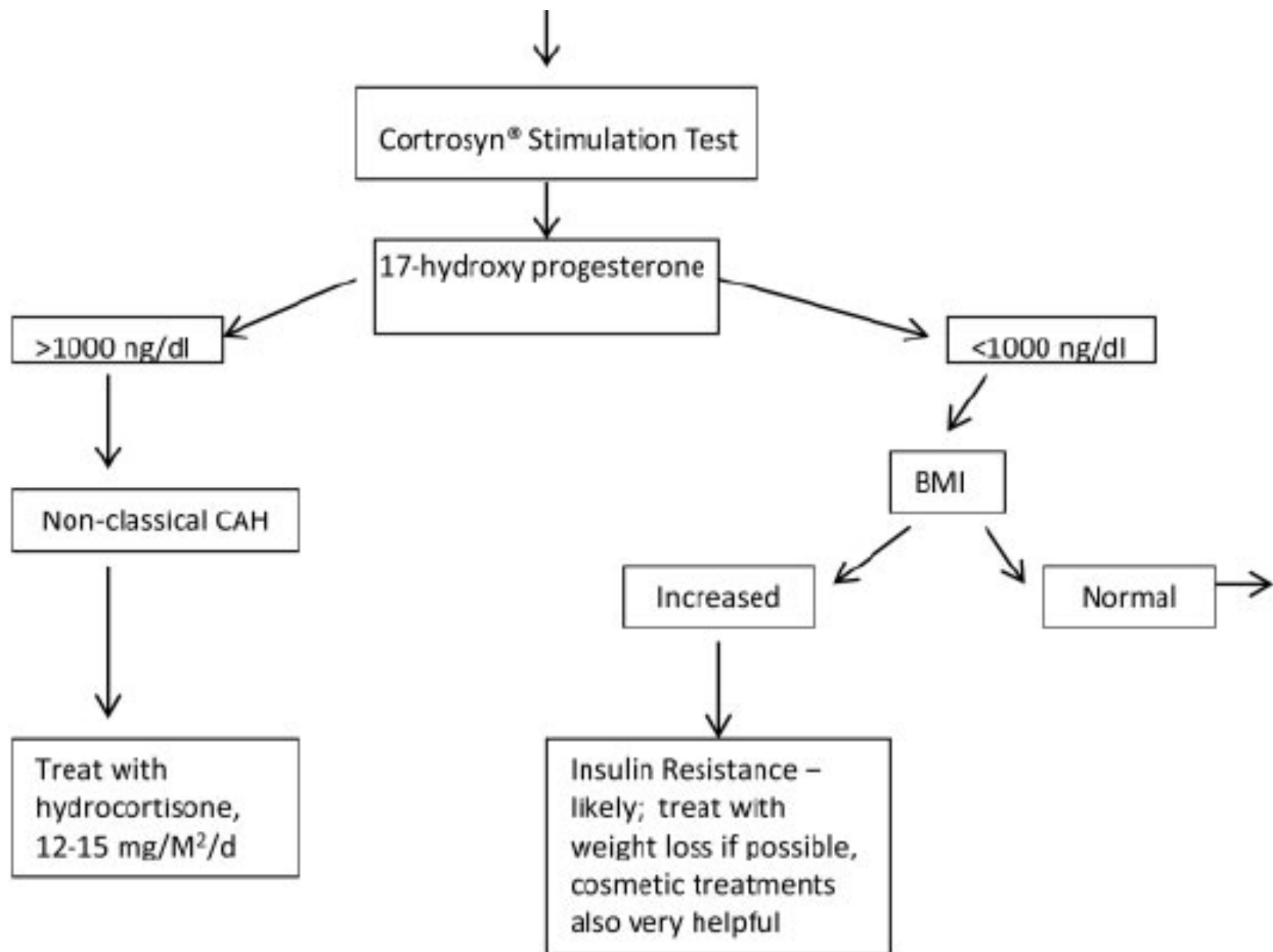
Quali esami laboratoristici pensereste di eseguire?

- Androstenedione
- DHEAS
- LH, FSH,
- Estradiolo
- Testosterone totale
- PRL
- 17-OH Progesterone
- TSH
- ACTH
- Cortisolo
- **TUTTI I PRECEDENTI**

Esami eseguiti

- Androstenedione = 3.95 (v.r. 0.5-4.7 ng/mL)
- DHEAS = 2700 (v.r. 900-3600 μ g/L)
- LH = 10 U/L /FSH = 6 U/L
- Estradiolo = 67 pg/ml
- Testosterone totale = 2.8 (v.r. 1–3 nmol/L)
- Cortisolo = 13 μ g/dL (v.r. 4.5 - 24)
- 17-OHP = 260 ng/dL (v.r. 40 – 100)
- TSH = 2.8 mUI/L
- ACTH = 11 (v.r. 0–46 pg/mL)





17- OH PROGESTERONE (17-OHP)

Valori normali: 40 - 100 ng/dL (fase follicolare)

1,21 – 3,03 nmol/L

17-OHP $\geq$ 200 ng/dl (6 nmol/L)  Deficit di 21 β idrossilasi ?

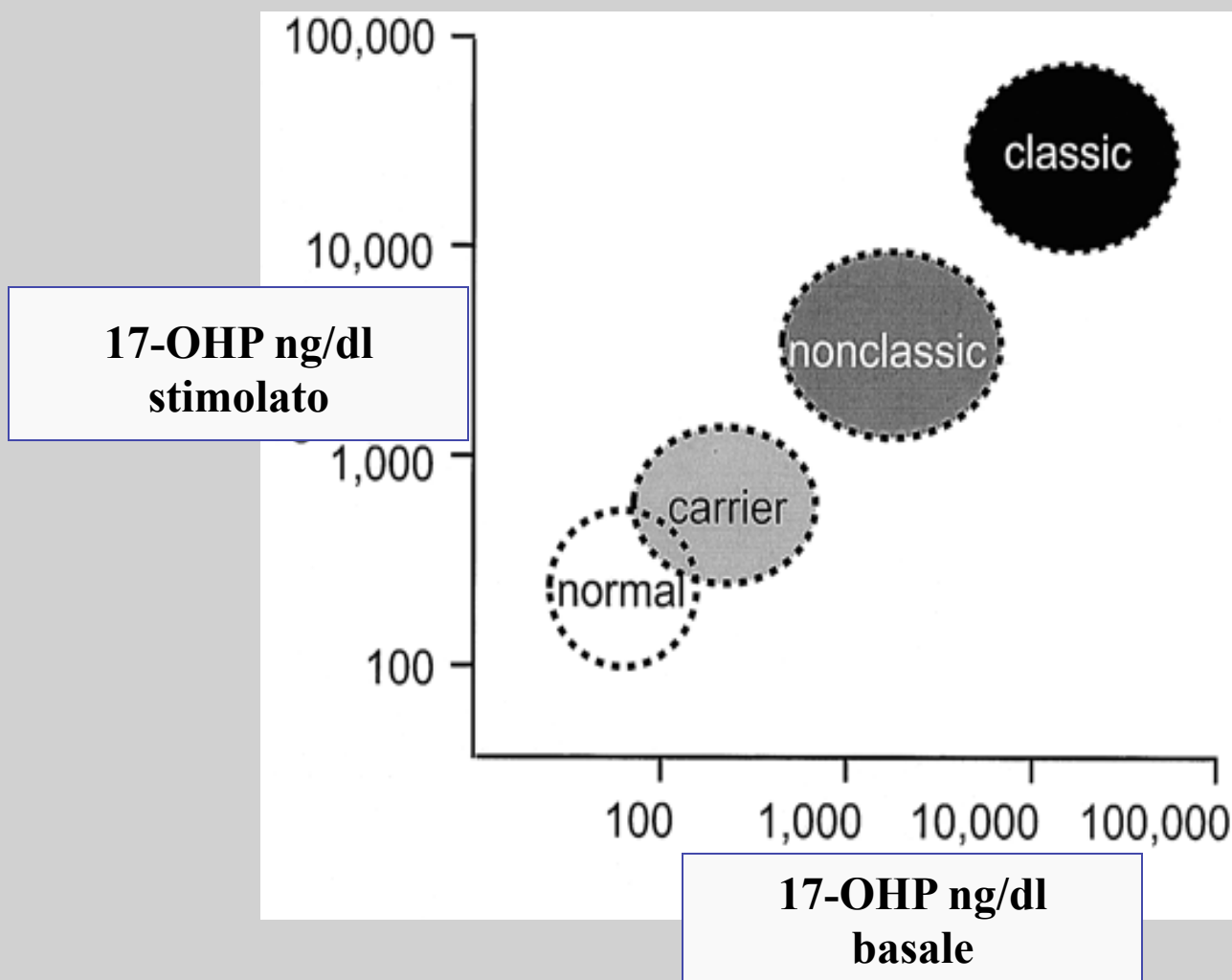
- **Test di stimolo con ACTH** (250 μ g e.v.):

SOLO NEI PAZIENTI CON 17-OHP $\geq$ 200 ng/dl (6 nmol/L)

DIAGNOSTICO 17-OHP $>$ 600 ng/dl (18.1 nmol/L)

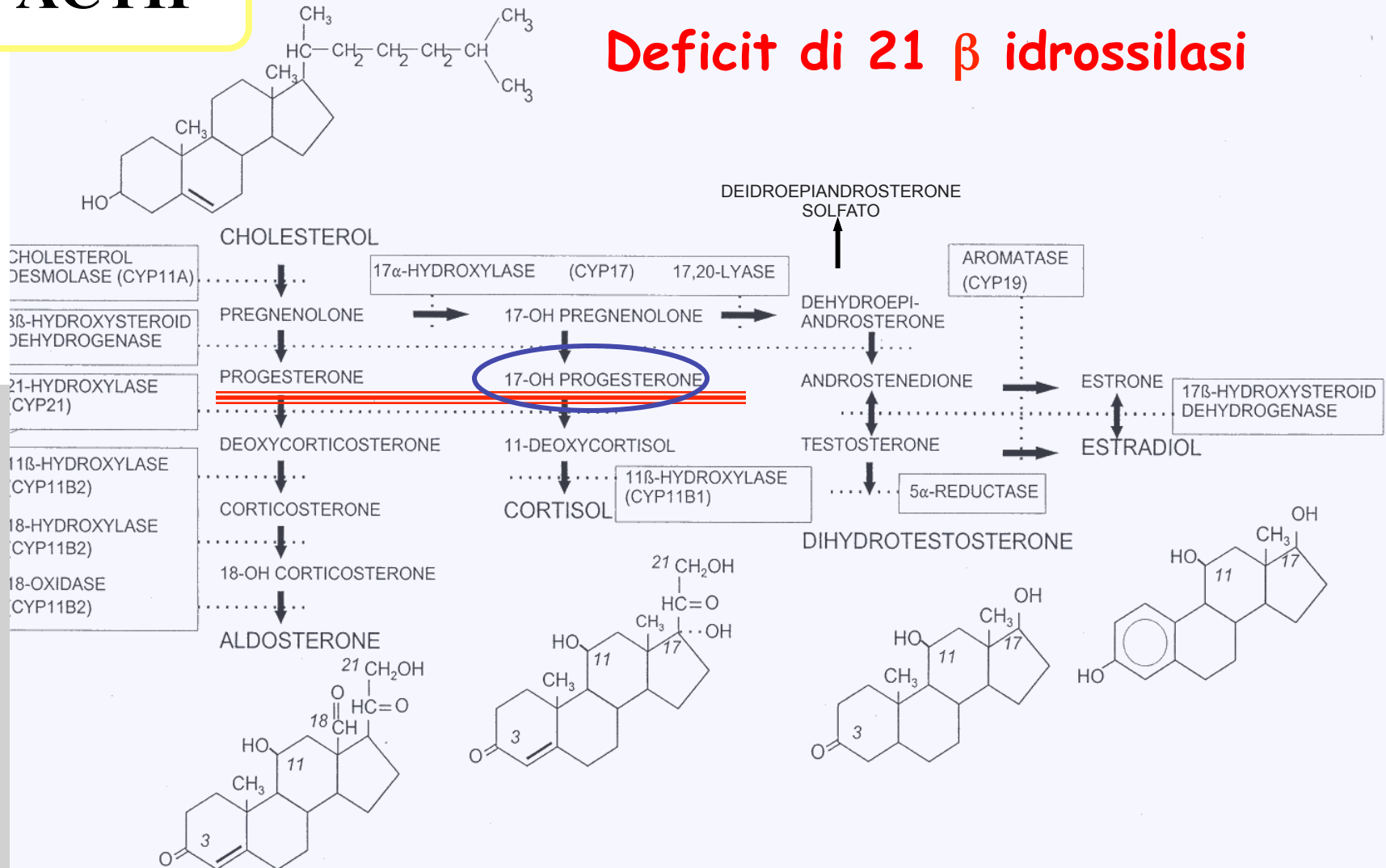
- Valutazione, in fase follicolare precoce
- Studio genetico per confermare la diagnosi

IRSUTISMO: *DIFETTI ENZIMATICI*



ACTH

Deficit di 21 β idrossilasi



MINERALCORTICOIDI

GLUCOCORTICOIDI

ANDROGENI

ESTROGENI

Iperandrogenismo biochimico

➡ Quale androgeno misurare?

- Esistono convincenti evidenze **contro** l'uso del testosterone libero
- Alternativa l'indice di androgeni liberi (free androgen index, FAI)

The Free Androgen Index (FAI) :

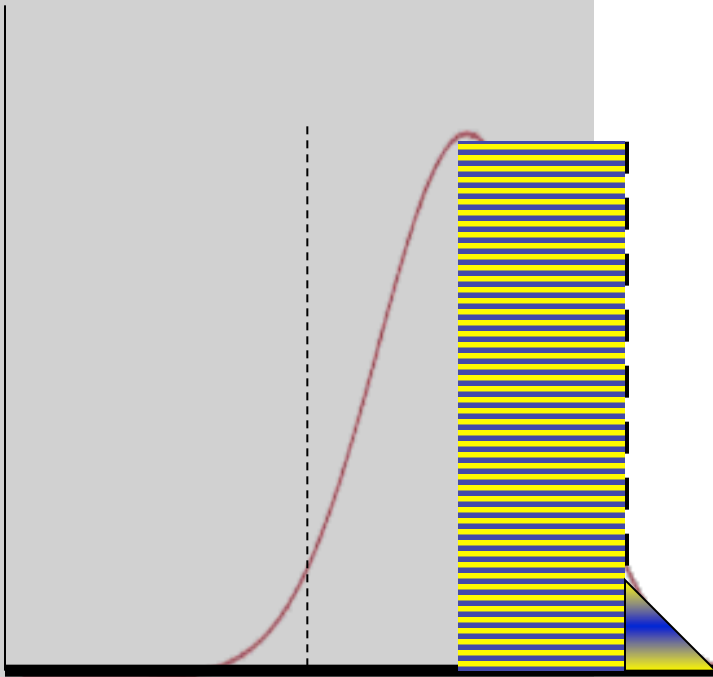
$$\frac{\text{Total Testosterone}}{\text{SHBG}} \times 100$$

Iperandrogenismo biochimico

ma così si finisce per dipendere da una ulteriore variabile –**SHBG**- a sua volta influenzata dall' iperinsulinemia.

Iperandrogenismo biochimico

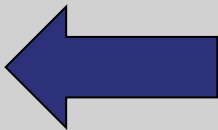
- Inoltre:
 - molti laboratori definiscono i propri intervalli di riferimento come valori normali al 95%:
 - il 2.5% della popolazione normale risulterà al di sopra di tali limiti.
 - Se si dosano tutti e 4 gli androgeni il 10% di tutti i normali potrebbe avere un risultato alterato;
 - percentuale da incrementare ulteriormente se si inseriscono variabili calcolate.
 - E se le pazienti sono esaminate in più occasioni, la probabilità di falsi positivi aumenta di un multiplo del numero di investigazioni



Abbiamo dati sufficienti per una diagnosi?

- NO ←
- SI PCOS
- SI Deficit di 21 idrossilasi
- NON SO

AVRESTE FATTO TEST DI STIMOLO?

- ***SI*** 
- ***NO***
- ***NON SO***

**E' STATO ESEGUITO UN TEST ALL' ACTH
CON PICCO DI 17 OH P = 700 ng/dL.**

**SI PUO' PARLARE DI DEFICIT
DI 21 IDROSSILASI?**

- **SI** 
- **NO**
- **NON SO**

IRSUTISMO: *DIFETTI ENZIMATICI*

SINDROMI ADRENOGENITALI NON CLASSICHE

- **SAG NC DA DIFETTO DI HSD3B2**
 - **SAG NC DA DIFETTO DI CYP11B1**
 - **SAG NC DA DIFETTO DI CYP21B**
- } **0,2-0,7 % delle irsute**
- **1-3 % delle irsute**

Curva da carico orale di glucosio

	Glicemia (mg/dL)	Insulina (mUI/L)
Basale	100	22
30 minuti	165	92
60 minuti	141	86
120 minuti	118	66

Early Metformin Therapy (Age 8–12 Years) in Girls with Precocious Pubarche to Reduce Hirsutism, Androgen Excess, and Oligomenorrhea in Adolescence

Lourdes Ibáñez, Abel López-Bermejo, Marta Díaz, Maria Victoria Marcos, and Francis de Zegher

TABLE 2. Features of PCOS in girls with a combined history of LBW and PP, who were treated with metformin either early (age 8–12 yr) or late (age 13–14 yr)

	Early metformin (n = 19)		Late metformin (n = 19)	
	n	%	n	%
Androgen excess				
Ferriman Gallwey score >8	2	11 ^a	12	63
Serum testosterone above +2 sd (>48 ng/dl) ^b	6	32 ^c	12	63
Total (clinical and/or biochemical)	6	32 ^c	13	68
Menstrual irregularity				
Amenorrhea (no menses for >3 months)	0	0	0	0
Oligomenorrhea (cycles >45 d)	1 ^d	5 ^e	7 ^d	37
Total (amenorrhea or oligomenorrhea)	1 ^d	5 ^e	7 ^d	37
Polycystic ovaries (by ultrasound)				
Mean ovarian volume ≥10.0 ml	3	16	3	16
≥12 cysts (2–9 mm) in one or both ovaries	0	0	1	5
Total (by volume and/or cyst number)	3	16	4	21
PCOS				
NIH definition	1 ^d	5 ^e	7 ^d	37
AES definition	1 ^d	5 ^e	8 ^d	42

^a $P \leq 0.001$ for early vs. late metformin.

^b Limit of +2 sd derived from healthy girls in early follicular phase; n = 18; age 16.9 ± 0.3 yr; BMI 21.2 ± 0.5 kg/m².

^c $P \leq 0.05$ for early vs. late metformin.

^d All girls with oligomenorrhea and/or PCOS were more than 2 yr beyond menarche.

^e $P \leq 0.01$ for early vs. late metformin.

- *Consensus di Amsterdam 2010* -



La diagnosi richiede tutti i seguenti elementi:

- *Oligo-amenorrea* (dopo almeno due anni dal menarca o a 16 anni se vi è amenorrea primaria)
- *Iperandrogenismo* (in particolare iperandrogenemia, in alternativa chiaro irsutismo progressivo)
- *Ovaie micropolicistiche* (volume ovarico >10ml)

dopo aver escluso altre cause

Criteria ESHRE/ASRM per la diagnosi di PCOS in adolescenza - *Consensus di Amsterdam 2010* -

Conclusions (Agreement)

- Criteria for the diagnosis of PCOS in adolescents differ from those used for older women of reproductive age (level B).
- Groups at risk (e.g., obese, hirsute, irregular menses) should be identified, but physicians should be cautious of overdiagnosing PCOS (level B).
- Individual PCOS manifestations in adolescents (e.g., obesity, hirsutism, irregular menses) (level B) should be treated.

QUALE TERAPIA?

- ***Nessuna perché ancora troppo giovane aspettiamo almeno i 16 anni***
- ***Nessuna perché le alterazioni degli androgeni è poco significativa e sono presenti normali cicli mestruali***
- ***Dipende da cosa desidera la paziente e quale eventuale terapia proposta venga accettata dalla madre in quanto minore***

TERAPIA

Sareste favorevoli al trattamento, ma la madre non acconsente ad eventuale terapia farmacologia per os e preferisce al momento trattamenti estetici anche se la figlia la vorrebbe.

ELEMENTI DA CONSIDERARE NELLA SCELTA DEL TRATTAMENTO DELL' IRSUTISMO

- Età
- Patogenesi
- Entità e durata irsutismo
- Necessità o meno di contraccezione
- Potenziali effetti collaterali
- Precedenti trattamenti
- Costo

FARMACI APPROVATI PER LA TERAPIA DELL'IRSUTISMO

- **Eflornitina**
- **Estroprogestinici**
- **Estroprogestinici contenenti ciproterone acetato (Diane)**
- **Cortisonici (limitatamente all'iperplasia surrenalica congenita)**

ANTAGONISTI DEL RECETTORE PER ANDROGENI

- **Spironolattone**
- **Drospirenone**
- **Ciproterone acetato**
- **Flutamide**
- **Bicalutamide**
- **Cimetidina**

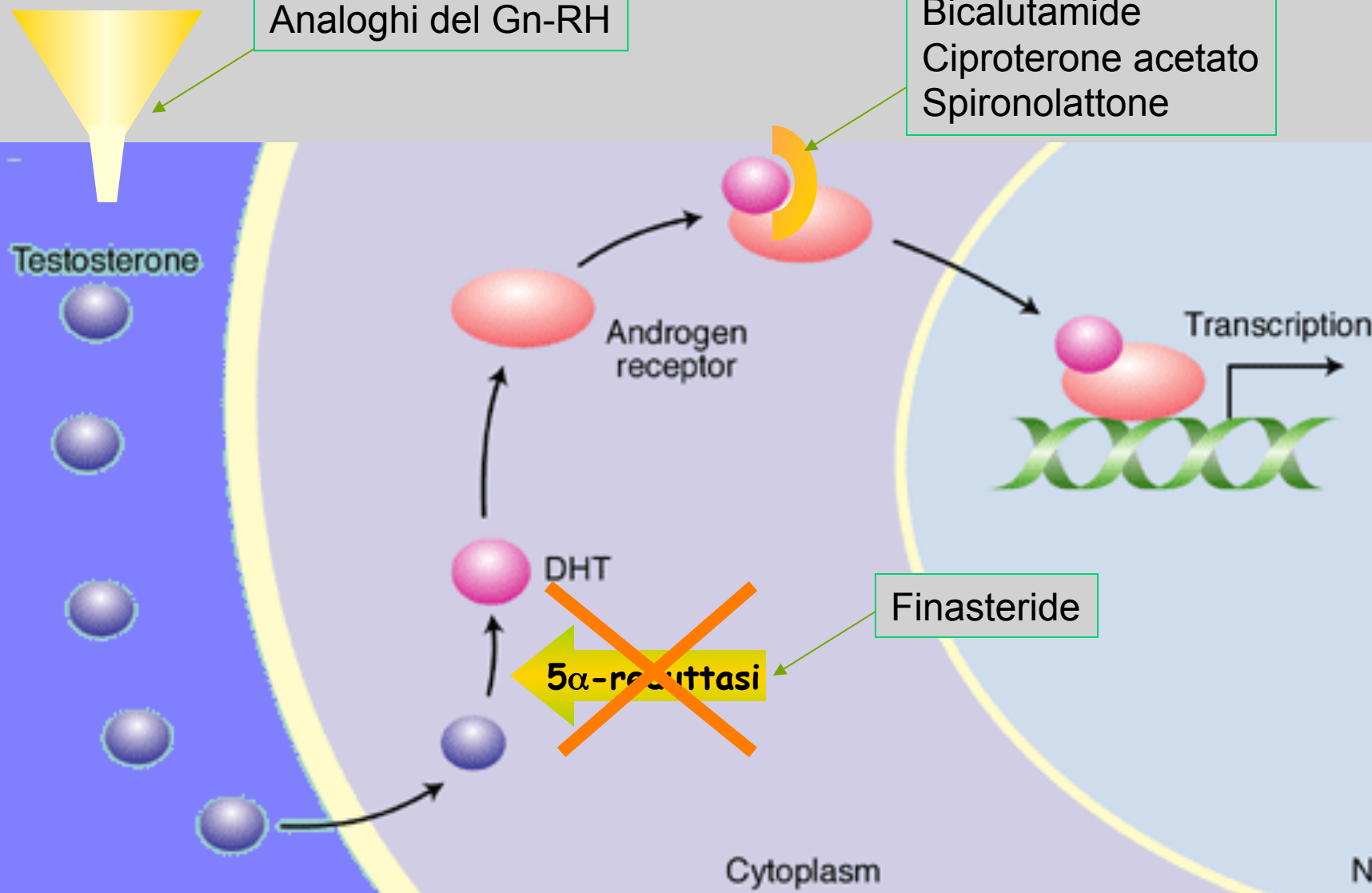
INIBITORI DELLA 5 α - REDUTTASI

- **Finasteride**

Punti di attacco nella terapia dell'Iperandrogenismo

Estroprogestinici
Cortisonici
Analoghi del Gn-RH

Flutamide
Bicalutamide
Ciproterone acetato
Spironolattone





FARMACO	INDICAZIONI	<u>PRO</u>	<u>CONTRO</u>
Ciproterone acetato	Irsutismi di qualsiasi natura	Molto efficace, approvato per la terapia dell' irsutismo	Va associato agli estrogeni e pertanto può avere le stesse controindicazioni degli EP
Spironolattone	Irsutismi di qualsiasi natura	Efficace, larga esperienza, basso costo	Può dare menometrorragie
Flutamide	Irsutismi di qualsiasi natura	Molto efficace, ben tollerata a basso dosaggio non interviene sull' ovulatorietà dei cicli	Tossicità epato-intestinale ad alto dosaggio, alto costo, necessario prevenire gravidanze.
Bicalutamide	Irsutismi di qualsiasi natura	Efficace, non interviene sull' ovulatorietà dei cicli	Scarsa esperienza, tossicità epato-intestinale ad alto dosaggio, alto costo. Necessario prevenire gravidanze.
Finasteride	Irsutismo periferico idiopatico, alopecia	Efficace, non interviene sull' ovulatorietà dei cicli	Alto costo. Necessario prevenire gravidanze.

PRINCIPIO ATTIVO	FARMACO	FORMULAZIONE	DOSE
SPIRONOLATTONE	<i>Aldactone</i> <i>Spirolang</i> <i>Spirofur</i> <i>Uractone</i>	cps 25, cf 100 mg cps 25, 50, 100 mg cps 50 mg cpr 100 mg	100 mg /die dal 1°al 19° giorno del ciclo
CIPROTERONE ACETATO	<i>Androcur</i>	cpr 50/100 mg	12.5-50 mg /die dal 1°(5) al 10°(14) giorno del ciclo
FLUTAMIDE	<i>Eulexin</i> <i>Drogenil</i> <i>Flutamide</i> <i>gnr</i>	cpr 250 mg	125-250 mg/die
BICALUTAMIDE	<i>Casodex</i>	cpr 50 mg	25 - 50 mg /die
FINASTERIDE	<i>Proscar</i> <i>Prostide</i> <i>Finastid</i> <i>Genaprost</i> <i>Propecia</i>	cpr 5 mg cpr 5 mg cpr 5 mg cpr 5 mg cpr 1 mg	2.5 – 5 mg/die

- **Non ufficialmente approvati (mancanza di indicazione in scheda tecnica), se non a basse dosi e in combinazione contraccettiva preformata (Diane)**
- **Ampiamente utilizzati nella pratica clinica, sotto responsabilità del medico e con consenso informato della paziente**
- **Gli oneri sono a carico del paziente (non prescrivibilità con ricettario SSN)**
- **Necessario evitare gravidanze durante il loro uso**
- **Considerare attentamente la tollerabilità (effetti collaterali farmaco-specifici)**

Ciproterone acetato

- **Azioni: antagonista competitivo del recettore per androgeni, debole attività corticosteroidea, effetto antigonadotropo, effetto progestinico, riduce la funzionalità delle ghiandole sebacee**
- **Poiché progestinico va associato ad estrogeni in presenza di utero**
- **L'associazione fissa etinilestradiolo+2 mg di ciproterone acetato è l'unica con la specifica indicazione nella donna al trattamento di malattie dermatologiche androgeno-dipendenti**
- **Altri regimi di trattamento: 12,5-100 mg/die di ciproterone acetato nei primi 10 giorni di un trattamento con estrogeni o estroprogestinici (a questi dosaggi il suo impiego è da considerare off-label).**
- **Può causare alterazioni metaboliche, aumento di peso, edema, perdita della libido, alterazioni del tono dell'umore e cefalea.**
- **Ad alte dosi può dare tossicità epatica**
- **Alla sospensione ripresa dei sintomi**
- **Acne e seborrea solitamente rispondono in tempi più brevi rispetto all'irsutismo o all'alopecia**

Spironolattone

- **Azioni: diuretico, antialdosteronico, antiandrogeno (antagonista competitivo del recettore per androgeni anche a livello del follicolo pilifero), inibisce l'attività della 5alfa-reduttasi, bassa attività progestinica, ad alte dosi inibisce la steroidogenesi ovarica e surrenale**
- **off-label nel trattamento dell'irsutismo**
- **50-100 mg/die**
- **Effetti collaterali:**
 - **irregolarità mestruali dose-dipendenti, specialmente polimenorrea, ma spesso transitoria (associare un estroprogestinico o ridurre la posologia)**
 - **poliuria, tensione mammaria, disturbi gastrointestinali lievi e transitori**
 - **Ipotensione**
 - **Iperkaliemia: controlli dei livelli sierici di Na, K e creatinina**

Flutamide

- **farmaco non steroideo inibitore competitivo del legame degli androgeni al loro recettore;**
- **inibisce la sintesi o il metabolismo degli androgeni causando riduzione dei livelli circolanti di androgeni**
- **antiandrogeno puro perché non si lega ad altri recettori steroidei**
- **indicazione d'uso: carcinoma prostatico; off-label nella donna per l'iperandrogenismo, riservata ai casi più severi d'iperandrogenismo o resistenti ad altri farmaci**
- **125-250 mg/die**
- **Effetti collaterali:**
 - **modesta secchezza cutanea dovuta alla riduzione della produzione di sebo;**
 - **rara ma potenzialmente grave tossicità epatica anche a distanza di molti mesi dall'avvio del trattamento: controlli frequenti della funzionalità epatica**
 - **Teratogena, va associata ad adeguata contraccezione**

Finasteride

- **inibitore della 5 α -reduttasi II**
- **off-label nella donna e nel trattamento dell'irsutismo**
- **2,5-5 mg/die**
- **meglio tollerata degli altri antiandrogeni: riduzione della libido**
- **Teratogena: va associata ad un' adeguata contraccezione.**
- **Per la sua modalità d'azione, in corso di terapia si riscontra un aumento dei livelli di testosterone**

CONTRACCETTIVI ORMONALI in COMMERCIO in ITALIA



Roma,
1 novembre 2012

PRINCIPIO ATTIVO	NOME COMMERCIALE	CONFEZIONI	CLASSE	PREZZO Euro
Desogestrel + Etinilestradiolo (orale monofasico)	MERCILON	150 mcg + 20 mcg 1 blister 21 cp 3 blister 21 cp 6 blister 21 cp	C	12,14 28,05 47,30
	NOVYNETTE	150 mcg + 20 mcg 1 blister 21 cp 3 blister 21 cp	C	9,80 25,50
	SECURGIN	150 mcg + 20 mcg 1 blister 21 cp 3 blister 21 cp 6 blister 21 cp	C	11,17 26,01 48,25
	PLANUM	150 mcg + 30 mcg 1 blister 21 cp	A	4,60
	PRACTIL 21		A	4,60
Gestodene + Etinilestradiolo (orale monofasico)	ARIANNA	60 mcg + 15 mcg 1 blister 28 cp	C	12,03
	MINESSE		C	11,93
	HARMONET	75 mcg + 20 mcg 1 blister 21 cp	C	11,48
	FEDRA		C	11,73
	FEMODETTE		C	11,68
	MINIGESTE		C	12,20
	ESTINETTE	75 mcg + 20 mcg 1 blister 21 cp 3 blister 21 cp	C	6,75 19,50
	GESTODIOL	75 mcg + 20 mcg 1 blister 21 cp	C	6,75
		75 mcg + 30 mcg 1 blister 21 cp	A	2,95
	GINODEN		A	4,21
	KIPLING		A	2,95
	MINULET		A	4,21

PRINCIPIO ATTIVO	NOME COMMERCIALE	CONFEZIONI	CLASSE	PREZZO Euro
Levonorgestrel + Etinilestradiolo (orale monofasico)	LOETTE	100 mcg + 20 mcg 1 blister 21 cp	C	11,22
	MIRANOVA		C	11,32
	MICROGYNON	125 mcg + 50 mcg 1 blister 21 cp	C	6,93
	EGOGYN 30	150 mcg + 30 mcg 1 blister 21 cp	C	6,42
	NOVOGYN	250 mcg + 50 mcg 1 blister 21 cp	A	3,00
Drospirenone + Etinilestradiolo (orale monofasico)	YASMIN	3 mg + 30 mcg 1 blister 21 cp	C	13,50
	YASMINELLE	3 mg + 20 mcg 1 blister 21 cp	C	14,95
	YAZ	3 mg + 20 mcg 1 blister 28 cp	C	15,50
Clormadinone + Etinilestradiolo (orale monofasico)	BELARA	2 mg + 30 mcg 1 blister 21 cp	C	13,30
	LYBELLA		C	13,30
Gestodene + Etinilestradiolo (orale trifasico)	MILVANE	cp beige 50 mcg + 30 mcg cp marrone 70 mcg + 40 mcg cp bianca 100 mcg + 30 mcg 1 blister 21 cp	A	4,75
	TRIMINULET		A	4,80
Desogestrel + Etinilestradiolo (orale trifasico)	LUCILLE	cp gialla 50 mcg + 35 mcg cp rossa 100 mcg + 30 mcg cp bianca 150 mcg + 30 mcg 1 blister 21 cp	C	13,30
Levonorgestrel + Etinilestradiolo (orale trifasico)	TRINORDIOL	cp gialla 50 mcg + 30 mcg cp bianca 75 mcg + 40 mcg cp ocra 125 mcg + 30 mcg 1 blister 21 cp	C	5,00
Desogestrel + Etinilestradiolo (orale bifasico)	GRACIAL	cp azzurra 25 mcg + 40 mcg cp bianca 125 mcg + 30 mcg 1 blister 22 cp 3 blister 22 cp	C	13,25 32,64
	DUEVA		C	11,63 9,68
Desogestrel (progestinico orale)	CERAZETTE	75 mcg 1 blister 28 cp	C	13,62
	CERAZET		C	13,90
Levonorgestrel (progestinico orale)	NORLEVO	1.5 mg 1 cp	C	11,20
	LEVONELLE	750 mcg 2 cp	C	11,42
Norelgestromina + Etinilestradiolo (cerotto transdermico)	EVRA	600 mcg + 6 mg 3 cerotti	C	12,75
Etonogestrel + Etinilestradiolo (anello vaginale)	NUVARING	0,120 mg + 0,015 mg (rilascio giornaliero) 1 anello	C	13,45
Medrossiprogesterone acetato (progestinico iniettabile)	DEPO-PROVERA	150 mg 1 fiala iniettabile	C	4,99
Dienogest + Estradiolo valerato	KLAIRA	1 blister 28 cp	C	15,76

2.1.1.1 For the majority of women, we suggest oral contraceptives to treat patient-important hirsutism. (2| $\oplus$ 000); because of its teratogenic potential, we recommend against antiandrogen monotherapy unless adequate contraception is used (1| $\oplus$ 000).

2.1.1.2 For women who cannot or choose not to conceive, we suggest the use of either oral contraceptive preparations (OCPs) or antiandrogens (2| $\oplus$ 000). The choice between these options depends on patient preferences regarding efficacy, side effects, and costs.

2.1.2.1 If patient-important hirsutism remains despite 6 or more months of monotherapy with an oral contraceptive, we suggest adding an antiandrogen (2|⊕⊕OO).

2.2. Direct hair removal methods

2.2.1. For women who choose hair removal therapy, we suggest laser/photoepilation (2|⊕⊕OO).

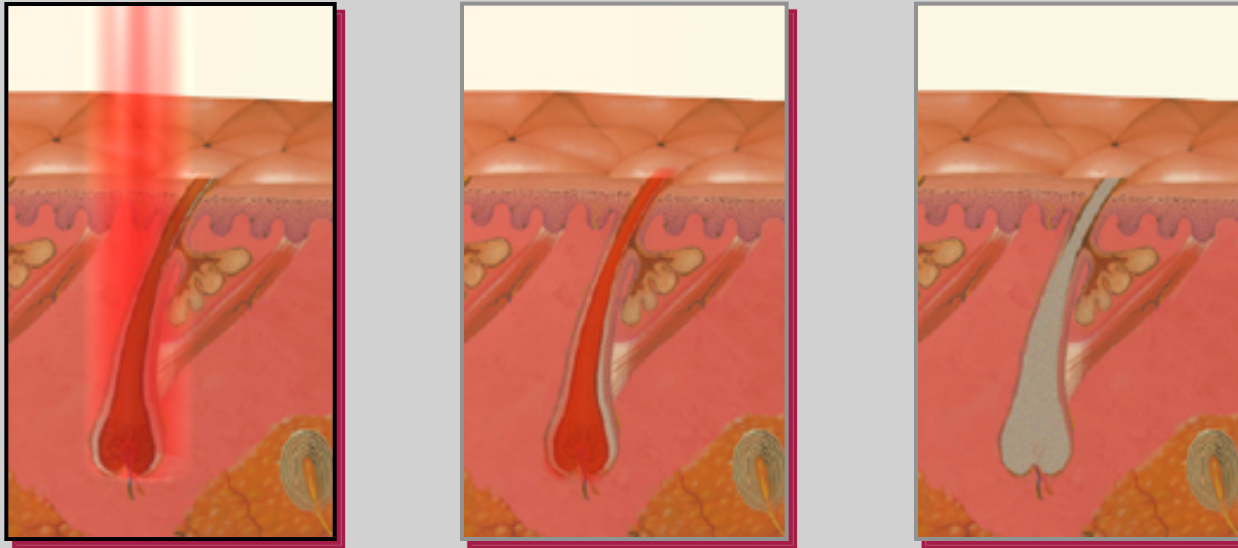
For women undergoing photoepilation therapy who desire a more rapid initial response, we suggest adding eflornithine cream during treatment (2|⊕⊕OO). For women with known hyperandrogenemia who choose hair removal therapy, we suggest pharmacologic therapy to minimize hair regrowth (2⊕OOO).

Eflornitina



- farmaco antiprotozoario
- crema al 11.5 %
- riduce la crescita pilifera inibendo l'ornitina decarbossilasi
- trattamento dell'irsutismo facciale
- primi risultati dopo 6 – 8 settimane di trattamento
- non determina effetti collaterali locali
- non si verifica assorbimento sistemico ($< 1\%$)
- ricrescita pilifera dopo la sospensione (8 settimane)

	PRO	CONTRO
Decolorazione	Rapida, indolore, poco costosa	Non rimuove i peli, risultati scarsi se peli molto pigmentati
Rasatura	Rapida, semplice, indolore, molto economica	Durata 2-4 giorni, rischio di tagli, irritazioni, peli incarniti
creme depilatorie	Abbastanza veloce, indolore, poco costosa	Durata <7 giorni, rischio di irritazioni cutanee
Pinzette	Elimina il pelo alla radice, buona durata	Solo per aree ristrette, irritazione cutanea locale la quale a sua volta può paradossalmente aumentare la crescita pilifera
Epilatore elettrico	Rapido, abbastanza doloroso, usabile su peli corti, di medio costo, durata 2-3 sett	Rischio di irritazioni e peli incarniti
Ceretta	Elimina il pelo alla radice, se ripetuta indebolisce i peli, medio costo, durata 3 sett	Dolore intenso ma breve, i peli devono essere almeno di 3-4 mm, irritazione cutanea locale
Elettrolisi	Distrugge il follicolo pilifero grazie all' inserzione in esso di un sottile ago elettrificato	Solo per aree ristrette. Dolore ed irritazione cutanea transitori, cicatrici se l' operatore non è esperto. Costosa.
Luce pulsata	Distrugge il pelo pigmentato per fototermolisi selettiva. Più efficaci tanto più è maggiore il contrasto di pigmentazione fra cute e pelo, non doloroso	Tempi di esecuzione lunghi, costosa, richiede multiple sedute, rischio di lesioni oculari
Laser	Distrugge il pelo pigmentato per fototermolisi selettiva. Più efficaci tanto più è maggiore il contrasto di pigmentazione fra cute e pelo.	Transitoria irritazione cutanea, raramente vesciche, croste ed alterazioni della pigmentazione cutanea Costosa, richiede multiple sedute.



- **Alexandrite** laser penetrates deeper into tissue (3-5 mm) than **Ruby** laser with less collateral damage
- Absorbed by melanin
- Thermal damage to key structures:
 - bulb, bulge, vascular supply
- Hair regrowth is impeded

Clinical Experiences: young women

2 years after 7° tx



P.C.O.S.



Roma,
9-11 novembre 2012



CASO CLINICO 2

DANILA URBINI

CASO CLINICO n. 2

M.D. di 60 anni che giunge in ambulatorio per la comparsa di peluria al volto ed alla linea alba ed incremento della peluria alle gambe, alle braccia e alle ascelle.

ANAMNESI

- **Familiarità materna per Diabete Mellito Tipo II**
 - **Familiarità paterna per ipercolesterolemia.**
 - **Nubile, non gravidanze.**
 - **Fuma 7-8 sigarette/die ,non alcolici.**
 - **Menopausa fisiologica all' età di 52 anni per la quale non ha eseguito terapia sostitutiva.**
- Ciclo mestruale oligomenorrea. Non utilizzo di EP.**
- **Ipertensione arteriosa in terapia con Beta-bloccanti; iperglicemia in riferito controllo alimentare, ipotiroidismo in terapia sostitutiva.**

ESAME OBIETTIVO

- **Altezza 165 cm, peso 78 Kg, BMI 28.6. Non alopecia ma presenza di stempiatura , pelo volto e alla linea alba. Sistema pilifero ben rappresentato alle ascelle, alle gambe e alle braccia. Iperidrosi.**
- **Ferriman di 10, 4 al prolabio, 4 al mento, (3 al Sideburn), 2 linea alba, non pelo in altre sedi del corpo.**
- **Addome globoso, trattabile ovunque. Toni ritmici normofrequenti, PA 140/90,**

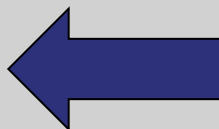
Virilizzazione

- Irsutismo
- Acne
- Alterazioni mestruali → amenorrea
- Ipertrofia del clitoride
- Calvizie temporale
- Voce profonda
- Aspetto mascolino



PREVALENZA DELL'IRSUTISMO IN MENOPAUSA

- 2%
- 5%
- 10%



Prevalence of hirsutism by age

Prevalence of hirsutism in different age groups.

Age group (years)	Hirsutism			Total
	None	Mild (score, 6–9)	Moderate (score, 10–14)	
<20	548 (92.7)	42 (7.1)	1 (0.2)	591 (100.0)
20–29	1,227 (93.3)	85 (6.5)	3 (0.2)	1,315 (100.0)
30–39	1,167 (92.4)	91 (7.2)	5 (0.4)	1,263 (100.0)
40–49	726 (84.1)	131 (15.2)	6 (0.7)	863 (100.0)
≥50	608 (81.3)	135 (18.0)	5 (0.7)	748 (100.0)
Total	4,276 (89.5)	484 (10.1)	20 (0.4)	4,780 (100.0)

Note: Values in parentheses are percentages.

DOMANDA

Quali sono le cause piu'
frequenti di
irsutismo in menopausa ?

Cause di iperandrogenismo in menopausa

Diagnosis	Presentation in postmenopausal women
Polycystic ovarian syndrome	Past history of anovulatory cycles Elevated T, dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS) Consider - Pelvic US - A1C/Glucose tolerance test - Fasting lipids
Obesity-induced hyperandrogenic anovulation	Past history of regular menses before weight gain, then threshold weight Elevated T and/or DHEAS
Hyperthecosis	Past history of anovulatory cycles, Very high T, modest DHEAS Pelvic US
Androgen secreting ovarian or adrenal tumor	Past history of regular menses Rapid onset of virilizing symptoms Very high T, DHEAS
Cushing's syndrome	Elevated urine free cortisol and/or abnormal 1mg dexamethasone suppression Pituitary: normal to elevated adrenocorticotropin (ACTH), elevated DHEAS Adrenal: suppressed ACTH and DHEAS
Congenital Adrenal Hyperplasia	Elevated 17 hydroxyprogesterone baseline (classic) Elevated 17 hydroxyprogesterone after ACTH stimulation (non classical)
Iatrogenic	Elevated T, dehydroepiandrosterone, DHEAS, androstenedione LH/FSH may or may not be suppressed

Quali esami laboratoristici pensereste di eseguire?

- Androstenedione
- DHEAS
- LH, FSH,
- Estradiolo
- Testosterone totale
- PRL
- 17-OH Progesterone
- TSH
- ACTH
- Cortisolo



Clinical Chemistry 49:8
1381–1395 (2003)

Endocrinology and
Metabolism

Testosterone Measured by 10 Immunoassays and by Isotope-Dilution Gas Chromatography–Mass Spectrometry in Sera from 116 Men, Women, and Children

JOËLLE TAIEB,¹ BRUNO MATHIAN,² FRANÇOISE MILLOT,³ MARIE-CLAUDE PATRICOT,²
ELISABETH MATHIEU,⁴ NICOLE QUEYREL,⁵ ISABELLE LACROIX,⁶ CLAUDE SOMMA-DELPERO,⁷ and
PHILIPPE BOUDOU^{8*}



Are assays that miss target values by 200–500% meaningful? Guessing would be more accurate and additionally could provide cheaper and faster testosterone results for females—without even having to draw the patient's blood.

David A. Herold*
Robert L. Fitzgerald

Metodo	Pro	Contro
RIA convenzionale	• Molto usato • I.R. ben documentati in ampie popolazioni • Si possono usare discreti volumi di siero, migliorando la sensi-bilità.	• Richieste competenze specifiche • Sensibile a effetto matrice • Problemi gestione radioattivi • Indaginoso, costoso, complicato e lungo
Immunoassay diretto	• Semplice, rapido, non costi di esecuzione • Elevata produttività • Può essere automatizzato	• Spesso sovrastima • Risultati e I.R. metodo-dipendenti • Limitata accuratezza a basse concentrazioni
Spettrometria Massa	• Molto accurato se ben validato • Produttività paragonabile a RIA con estrazione e cromatografia	• Caro in confronto • Produttività limitata • Non standardizzato

		v.n.
FSH (U/L)	37	1-14
LH (U/L)	85	2-10
testosterone totale (nmol/L)	4.1	1-3
androstenedione (ng/mL)	7.5	0,5-4,7
Cortisolemia (μg/dL)	10	4,5-24
PRL (ng/mL)	19,5	5-25
ACTH (pg/mL)	15	0-46

Quali altri esami biochimici eseguireste?

- **Glicemia, insulinemia, emoglobina glicata**
- **OGTT**
- **HOMA**

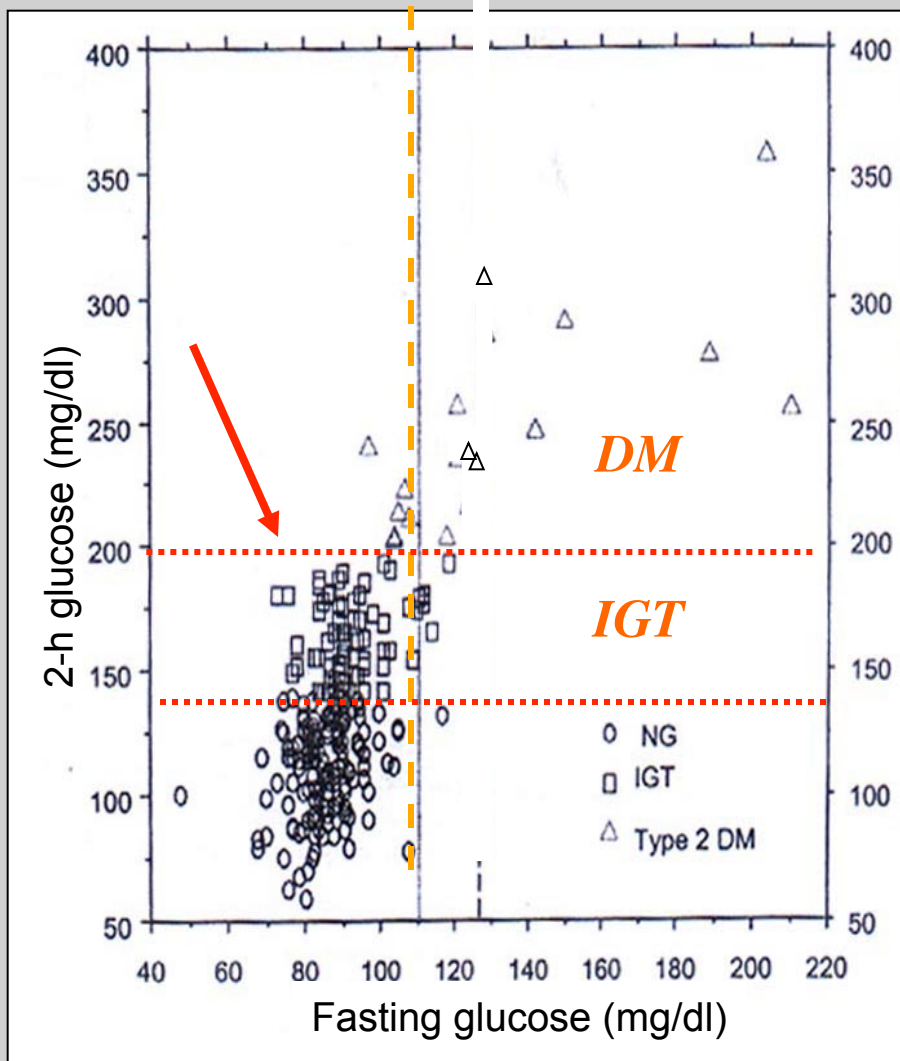
SONO STATE ESEGUITE:

**Glicemia 122 mg/dl,
Emoglobina glicata 6% (42mmol/mol)**

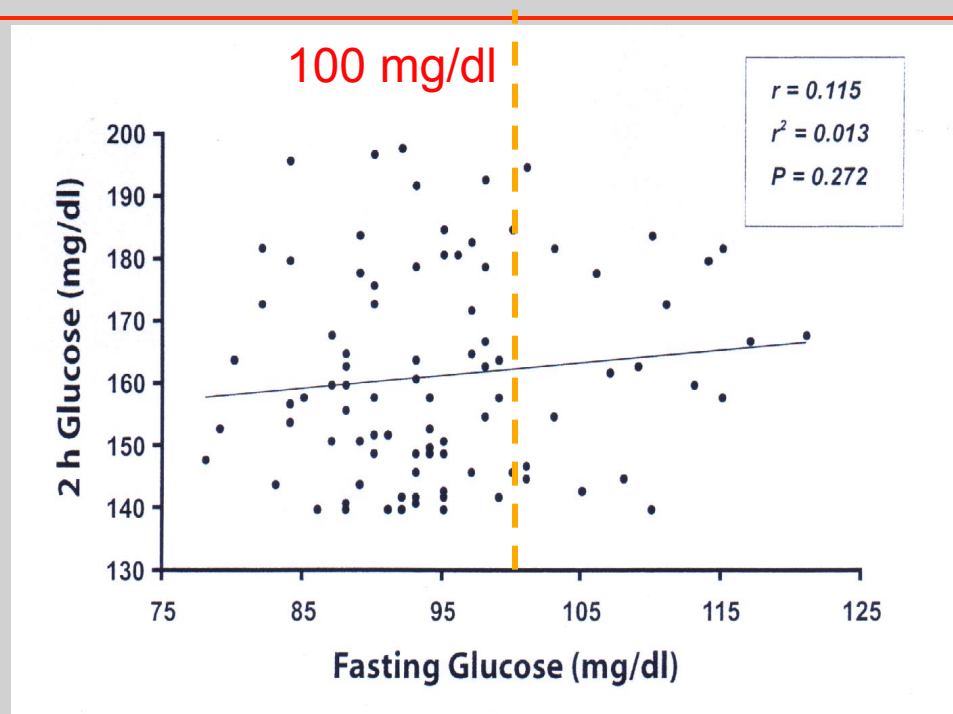
OGTT :

Glicemia Basale	126 mg/dl
Glicemia 60'	160 mg/dl
Glicemia 120'	145 mg/dl

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

Assessment of Cardiovascular Risk and Prevention of Cardiovascular Disease in Women with the Polycystic Ovary Syndrome: A Consensus Statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society

Raccomandazioni AE-PCOS sull'uso dell'OGTT (2010)

- La donna con PCOS dovrebbe essere sottoposta a OGTT in presenza di fattori di rischio:
 - **BMI** > 30 kg/mq
 - **età** >40 anni
 - **storia** personale di diabete gestazionale
 - **familiarità** per diabete tipo 2
- Se negativo, il test dovrebbe essere ripetuto almeno ogni due anni

PCOS in postmenopause

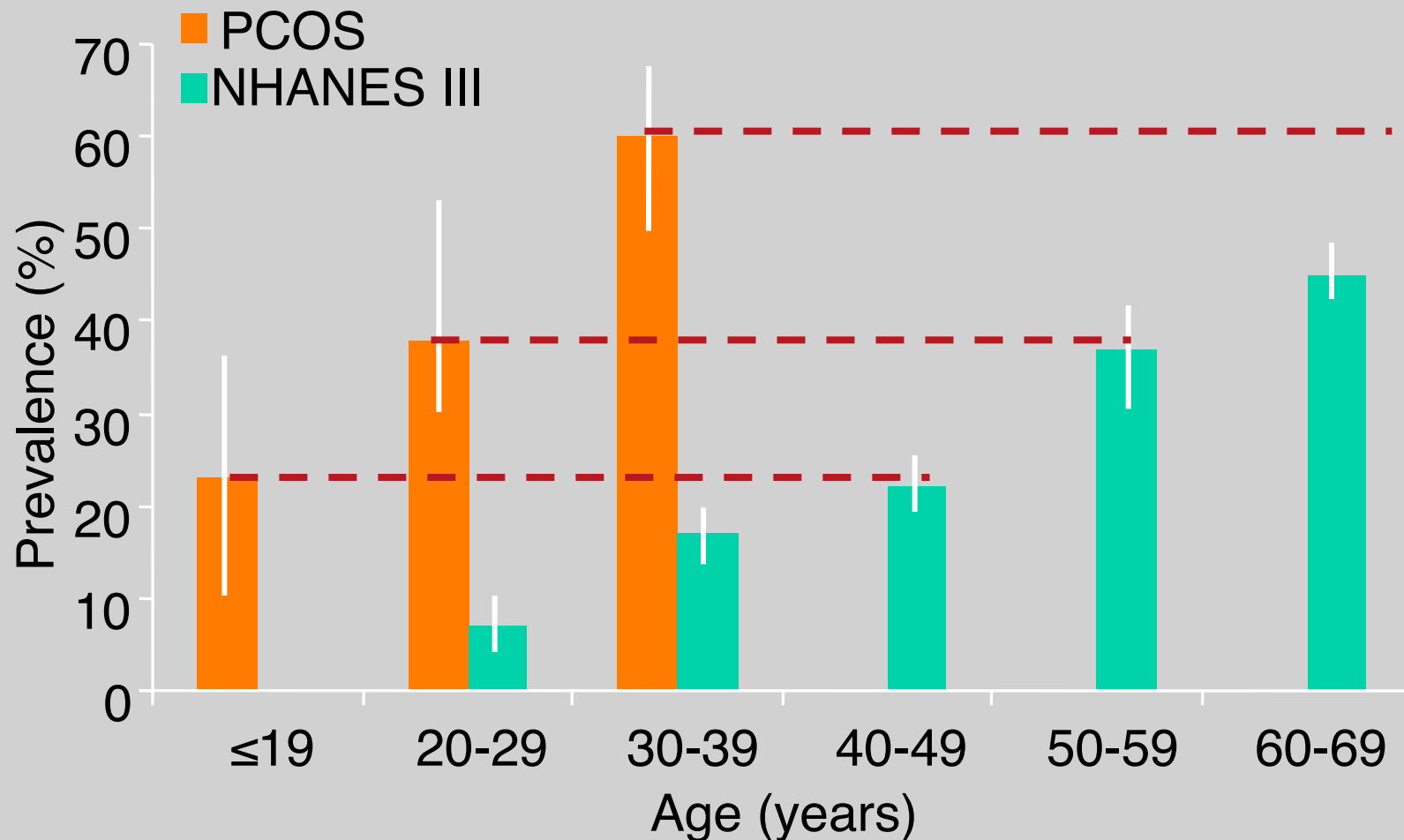
There is a lack of long-term prospective studies in women with PCOS to appropriately address CVD risk (incidence of CV events, mortality and morbidity), despite the increased prevalence of CV risk factors including:



- Obesity, diabetes, dyslipidemia, insulin resistance
- Hyperandrogenaemia
- Hypertension (increased risk in post-menopause)
- Markers of prothrombotic state and inflammation
- Impaired endothelial function

• Coronary artery calcifications is increased, as is carotid intima-media thickness. Recent studies noted in postmenopausal women with premenopausal features of PCOS higher prevalence of angiographic CAD

Age-specified prevalence of the metabolic syndrome among 106 women with PCOS compared to the prevalence among representative sample of US women (NHANES III)



QUALI ESAMI STRUMENTALI?

- **ECO-Ginecologica transvaginale**
- **TAC-Pelvica**
- **ECO-Ginecologica-addominale**

Esami strumentali

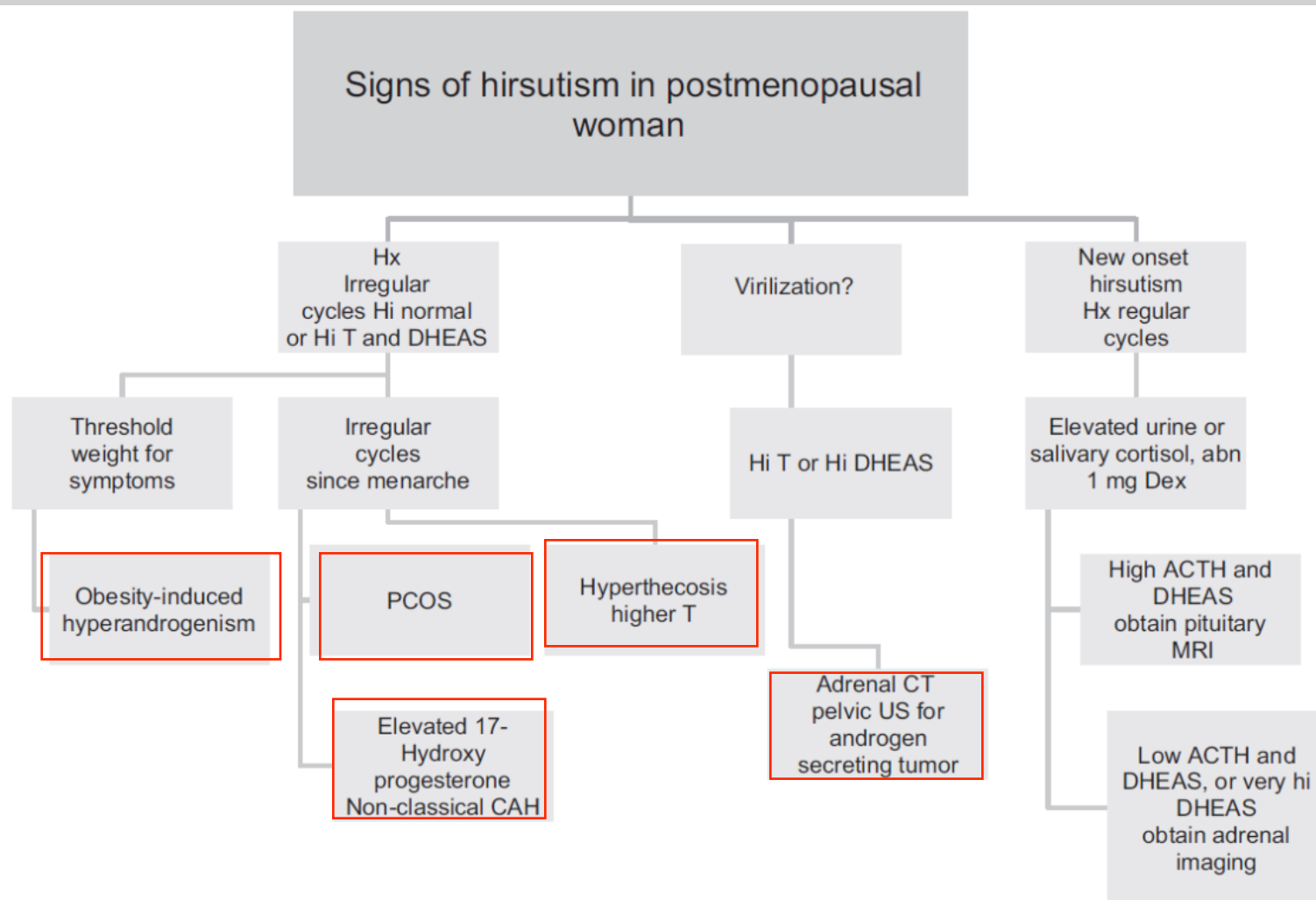
- E' stata eseguita una ecografia ginecologica transvaginale che ha evidenziato una cisti in corrispondenza dell' ovaio di dx di circa 3.5 cm ed un aumento del volume di entrambe le ovaie.

DOMANDE

Abbiamo dati sufficienti per una diagnosi?

- SI
- NO ←
- NON SO

Iperandrogenismo post-menopausale: flow-chart



DOMANDE

Quali altre indagini strumentali e/o esami ematochimici eseguireste?

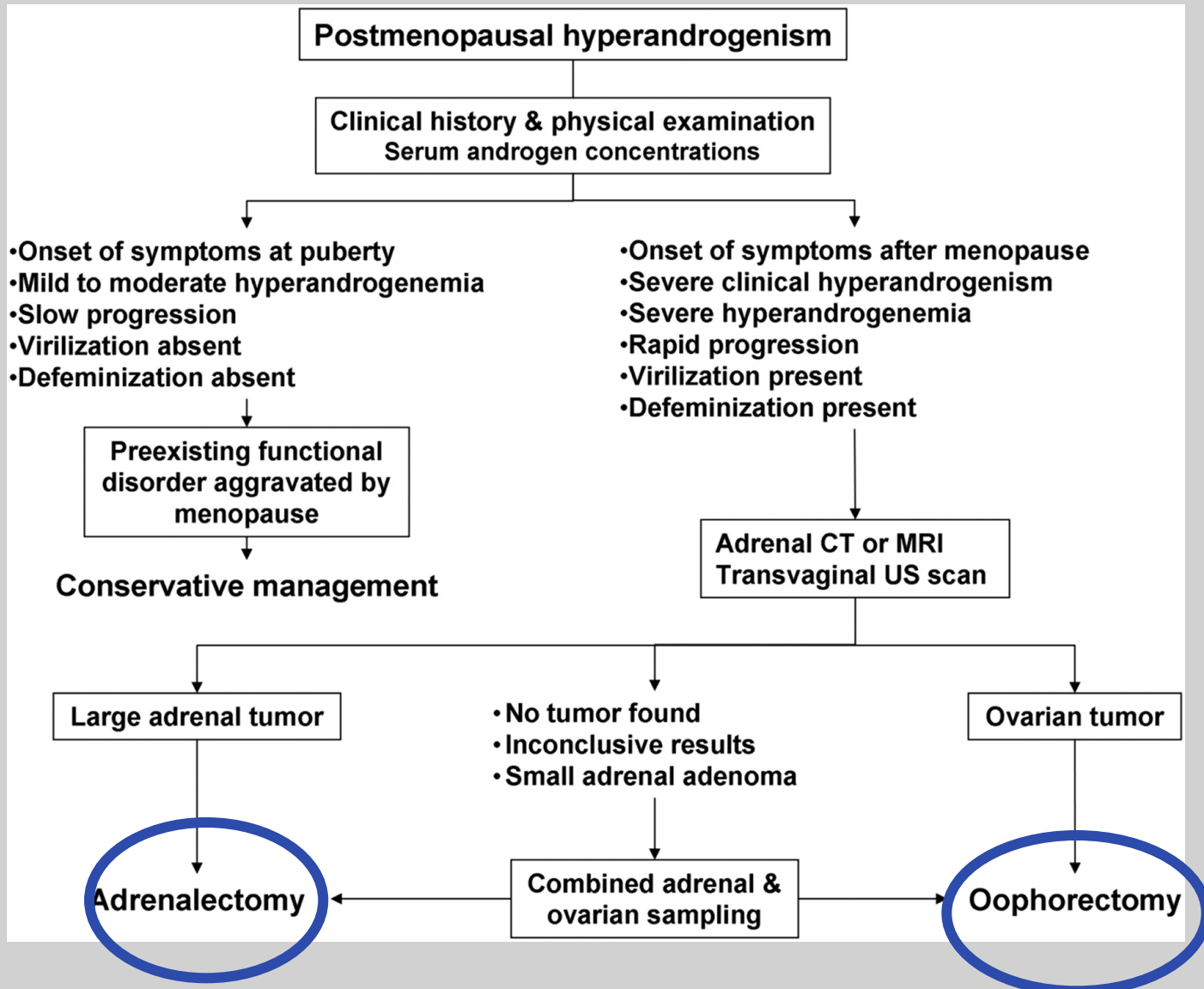
- **Laparoscopia esplorativa**
- **Dosaggio CEA e CA 125**
- **RMN-Addome completo**

Ha fatto RMN che dice trattarsi di una cisti e conferma aumento delle ovaie e della componente stromale.

Ipertecosi

- **E' una forma severa di PCOS caratterizzata da importante iperandrogenismo (stroma ovarico). Rara (<1% degli iperandrogenismi), più frequente in epoca menopausale.**
- **Eziologia ignota. L' aumento delle gonadotropine menopausali sembra avere un ruolo.**
- **US ovaie ingrandite per stato menopausale**
- **Aumentato rischio di carcinoma endometriale e sindrome metabolica**

QUALE TERAPIA?



QUALE TERAPIA?

- **Flutamide**
- **Spiroinolattone**
- **Ciproterone Acetato da solo**
- **Ciproterone acetato con estrogeni**
- **Finasteride.**
- **GNRH Agonisti**

TERAPIA DELL'IRSUTISMO

Farmaci che inibiscono la secrezione di androgeni

Molecole	Vantaggi	Inconvenienti
Estroprogestinici	- larga esperienza - tollerabilità in genere buona - contraccezione	- possibili effetti collaterali emocoagulativi e metabolici - poco efficace nelle forme inveterate
GnRH-analoghi	- efficaci - effetto persistente (?)	- ipoestrogenismo e sue conseguenze (osso!) - costo assai elevato - Non consentito

- ✓ **Inibizione delle gonadotropine**
- ✓ **Completa soppressione della produzione ovarica di androgeni (ed estrogeni)**
- ✓ **Indicazione: alcune forme iperandrogenismo ovarico**
- ✓ **Necessità di trattare l' ipogonadismo**
- ✓ **Estremamente costosi**
- ✓ **Scarso impiego**

GnRH-AGONISTI

PRINCIPIO ATTIVO	FARMACO	PREPARAZIONE	DOSE
BUSERELINA	SUPREFACT DEPOT	Fiale 6.6 mg	1 fiala ogni 2 mesi
	SUPREFACT DEPOT 3	Fiale 10 mg	1 fiala ogni 3 mesi
GOSERELINA	ZOLADEX	Fiale 3.6 mg Fiale 10.8 mg	1 fiala ogni 28 gg 1 fiala ogni 3 mesi
LEUPRORELINA	ENANTONE	Fiale 3.75 mg Fiale 11.25 mg	1 fiala ogni 28 gg 1 fiala ogni 3 mesi
TRIPTORELINA	DECAPEPTYL	Fiale 3.75 mg Fiale 11.25 mg	1 fiala ogni 28 giorni 1 fiala ogni 3 mesi

MODIFICAZIONI CLINICHE ED ENDOCRINE DOPO 6 MESI DI TERAPIA CON GnRH-ANALOGHI

	Base	Dopo terapia
Ferriman-Gallwey	11.0±1.1	4.2±0.8*
LH (UI/l)	9.2±1.2	0.5±0.1*
Testosterone (nmol/l)	2.6±0.2	0.9±0.1*
Estradiolo (pmol/l)	132±20	57±7*

*p<0.01



How should postmenopausal androgen excess be evaluated?

Micol S. Rothman and Margaret E. Wierman

Clinical Endocrinology (2011) 75, 160–164

Postmenopausal hyperandrogenism treatment options

Treatment options depend on the aetiology of the hyperandrogenism. Thus, diagnosis of ovarian or adrenal tumours, hyperthecosis, idiopathic causes, CAH, or pituitary tumour may lead to medical and/or surgical treatment of the primary condition and reversal of the hyperandrogenism. GnRH analogues have been used for both diagnostic and treatment purposes. If androgen levels decline in response to GnRH analogues, the tumours are thought to be gonadotrophin-driven; however, no controlled studies have been performed.

Treatment of hirsutism is reviewed in a recent Endocrine Society guidelines and includes anti-androgens such as spironolactone or flutamide.¹ Although not available in the United States, cyproterone acetate is commonly prescribed in Europe.¹ Insulin sensitizers have been shown to suppress androgens in premenopausal women with PCOS,²⁹ although no data are available in postmenopausal women. Metformin as an insulin sensitizer could be considered in women with A1C levels >5.7. Diet and exercise with lifestyle intervention is a component of the treatment strategy for any woman with insulin resistance and/or obesity.

2.1.1.7 We suggest against using GnRH agonists except in women with severe forms of hyperandrogenemia, such as ovarian hyperthecosis, who have a suboptimal response to OCPs and antiandrogens (2|⊕000).

2.1.1.8 For all pharmacologic therapies for hirsutism, we suggest a trial of at least 6 months before making changes in dose, changing medication, or adding medication (2|⊕000).

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

Marco Caputo
Roberto Castello
Agostino Paoletta
Francesco Romanelli
Giovanna Spiazzi
Danila Urbini
Francesca Zambotti

