

## IPERANDROGENISMO: APPROCCIO ALLA DIAGNOSI

Responsabile Editoriale  
Vincenzo Toscano

### DEFINIZIONE ED 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.

### EZIOPATOGENESI

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 5 $\alpha$ -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.**

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 Ipertecosi	
Ipofisarie	Acromegalia M. di Cushing	
Tiroidee	Ipotiroidismo Ipertiroidismo	
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)	

## CLINICA

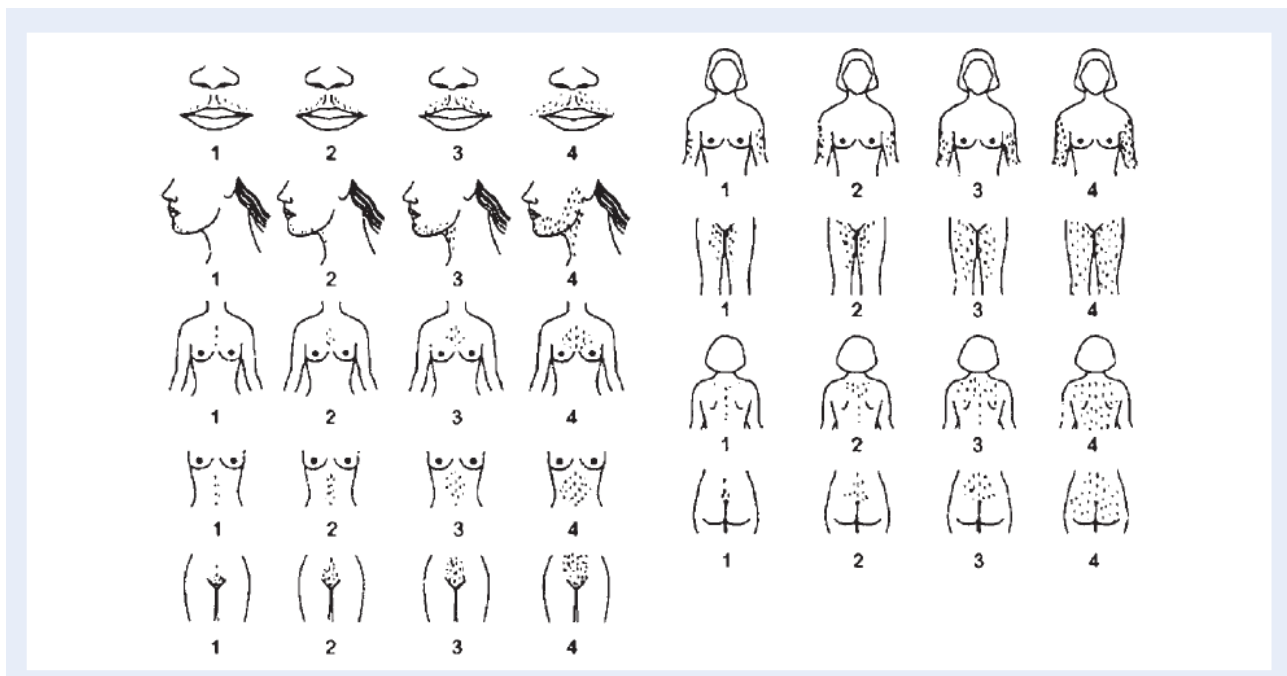
L'irsutismo rappresenta l'aspetto più specifico.

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.



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

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 5 $\alpha$ -reduttasi e dei recettori per gli androgeni.

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

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.

## Laboratorio

I principali androgeni presenti nel siero di una donna sono DHEA-S, DHEA, androstenedione, testosterone e DHT in ordine decrescente di concentrazioni. Solo testosterone e DHT si legano al recettore degli androgeni e promuovono la trascrizione genica; gli altri androgeni sono pro-ormoni.

L'utilizzo di metodi basati sull'immuno-dosaggio diretto, caratterizzati da maneggevolezza, praticità, possibilità di automazione e quindi costi ridotti, ha indotto a pensare che l'affidabilità diagnostica di questi metodi, sufficientemente provata nel maschio adulto, fosse automaticamente garantita anche per bambini e donne, che hanno livelli di androgeni molto più bassi. **Tale ipotesi si è rivelata illusoria.**

Le linee guida attualmente consigliano:

- 1) dosare il **testosterone totale** almeno una volta prima di iniziare qualsiasi terapia che possa interferire con questi valori;
- 2) considerare il testosterone libero come il dosaggio più sensibile nella diagnosi degli iperandrogenismi. La sua misura ideale richiede però la dialisi all'equilibrio; in alternativa si può stimare la sua concentrazione a partire da testosterone totale e SHBG, mentre **non vanno mai utilizzati i metodi di dosaggio diretto routinari.**
- 3) È in ogni caso fondamentale utilizzare per il dosaggio del testosterone totale un metodo radioimmunologico diretto con doppio anticorpo di elevata qualità.

Il dosaggio di androstenedione e DHEA-S aumenta di circa il 10% il numero di donne identificate come iperandrogeniche.

Il **dosaggio** della testosteronemia totale andrà eseguito **in fase follicolare precoce** o dopo almeno 2 mesi di amenorrea. Una soglia di 7.0 nmol/L (200 ng/dL) o un valore superiore a due volte il limite per quel laboratorio orienta, ma con affidabilità non assoluta, l'ulteriore *work-up* diagnostico verso l'esecuzione di *imaging* alla ricerca di un tumore primitivo - nel caso di valori superiori - oppure, per valori bassi, verso altre ipotesi diagnostiche.

**In tutte le donne iperandrogeniche che abbiano mestruazioni relativamente regolari deve essere verificata la funzione ovulatoria**, dosando il progesterone in fase luteinica (circa una settimana prima del giorno in cui è attesa la mestruazione). Il risultato dovrebbe idealmente essere confermato da un secondo dosaggio in un ciclo successivo. Il valore di progesterone sopra al quale si può parlare di avvenuta ovulazione varia con il metodo di laboratorio utilizzato, ma si aggira comunque intorno a 3-4 ng/mL (9.5-12.7 nmol/L).

Il 17OH-progesterone (in fase follicolare precoce) trova sempre indicazione nel *work-up* diagnostico delle pazienti iperandrogeniche, per escludere la presenza di una sindrome adreno-genitale "*late onset*"; quando necessario sulla base dei valori basali (> 2 ng/mL o 6 nmol/L) questo dosaggio deve essere integrato da un test di stimolo all'ACTH (17OH-progesterone diagnostico per NCCAH, *Non Classical Congenital Adrenal Hyperplasia*: se > 10 ng/mL o 30 nmol/L, richiede la conferma con test genetico).

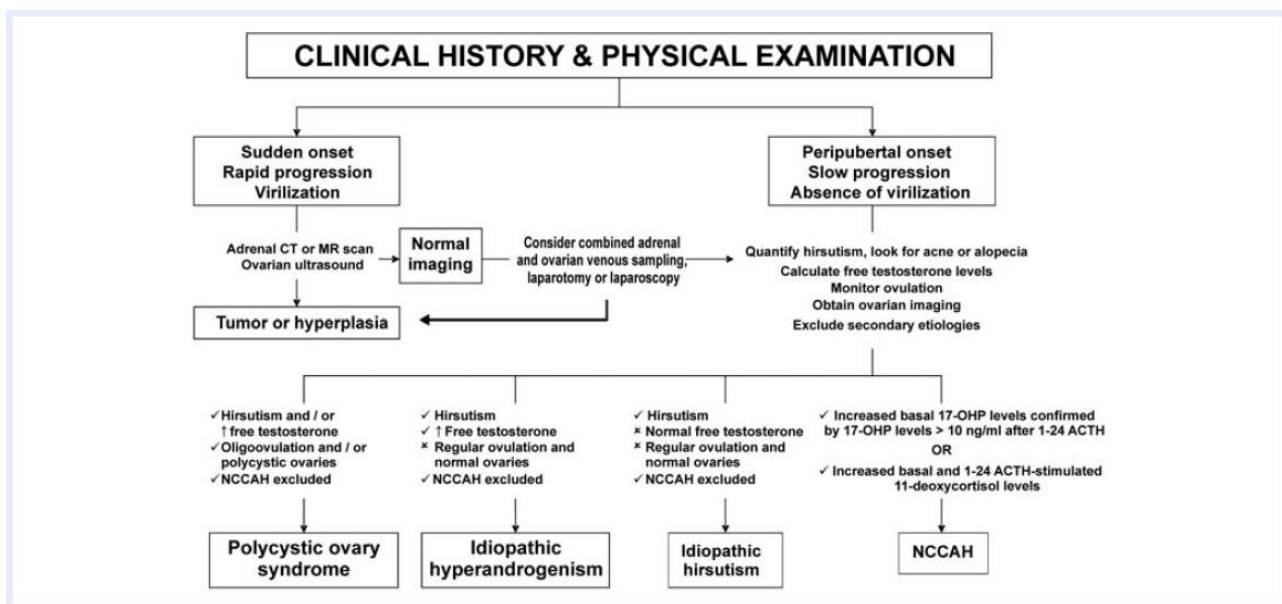
**L'indicazione al ricorso al Laboratorio per altri esami dipende dalla regolarità del ciclo mestruale, dalla funzione ovulatoria conservata o meno, dalla restante clinica e dall'anamnesi familiare della paziente:**

- prolattina, ricercando ove necessario la presenza di macroprolattina;
- TSH, per escludere tireopatie funzionali;
- cortisolemia, da eseguire in casi selezionati preferibilmente dopo soppressione con desametasone (1 mg *overnight*), consente di escludere con buona sensibilità e specificità una sindrome di Cushing (se < 1.8 µg/dL o 50 nmol/L);

- DHEA-S e androstenedione non hanno un ruolo nel *work-up* iniziale su tali pazienti, ma solo eventualmente in sede di approfondimento di casi particolari, ad esempio nel sospetto di neoplasie o difetti enzimatici;
- gonadotropine, solo di fronte a una paziente amenorroica qualora si voglia escludere un ipogonadismo.

### Esami strumentali

Va sempre eseguita l'**ecografia ovarica**, che va effettuata **in fase follicolare**, possibilmente per via trans-vaginale e deve sempre comprendere la misura del volume ovarico e il conteggio del numero e delle dimensioni dei follicoli presenti.



Flow-chart diagnostica suggerita dall'AE-PCOS Society

### BIBLIOGRAFIA

1. Androgen excess disorders in women. Polycystic ovary syndrome and other disorders. Azziz R, Ed, Humana Press, Totowa, NJ, USA.
2. 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](#).
3. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. Hum Reprod Update [2012, 18: 146-70](#).
4. Motta C, Proietti-Pannunzi L, Toscano V. I tumori androgeno-secerenti nella donna: dal sospetto clinico alla diagnosi. L'Endocrinologo 2013.
5. Castello R, Zambotti F. Iperandrogenismi e irsutismi. [Endowiki](#).