

**PCOS. LINEE GUIDA DELL'ENDOCRINE SOCIETY:
DIAGNOSI**Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) è una patologia diffusa, tuttavia presenta ancora molti aspetti poco chiari e dibattuti. Già in passato l'*Endocrine Society* aveva preso in esame suoi singoli aspetti gestionali, come l'irsutismo o la valutazione del rischio cardiovascolare, a cui si rimanda per approfondimenti. Di recente una nuova *Task Force* ha pubblicato linee guida rinnovate sugli aspetti più generali della diagnosi e del trattamento della PCOS. Come sottolineato dagli autori, spesso mancano studi di buon livello o di lunga durata sui quali basare raccomandazioni forti. Una delle aspettative di questa pubblicazione è far sorgere l'interesse per nuovi studi clinici.

La pubblicazione si divide in tre capitoli dedicati a:

1. diagnosi
2. valutazione delle comorbidità
3. terapia.

Fra le affermazioni di maggior rilievo, ricordiamo le seguenti raccomandazioni:

- adottare i criteri proposti dalla *Consensus* di Rotterdam per la diagnosi di PCOS;
- non effettuare di *routine* approfondimenti laboratoristici o ecografici, se la diagnosi è già formulabile su base clinica;
- distinguere fra PCOS in adolescenti e in adulte, sia per la diagnosi che per la terapia;
- effettuare nelle donne con PCOS una valutazione pre-concepimento di BMI, pressione arteriosa e OGTT;
- considerare dieta ipocalorica ed esercizio fisico come la terapia di prima scelta in pazienti sovrappeso o obeso (sia adolescenti che adulte);
- considerare i contraccettivi ormonali come la terapia di prima scelta per le irregolarità mestruali o le manifestazioni cutanee (sia nelle adolescenti che nelle pazienti adulte);
- considerare la metformina come terapia di seconda scelta per le irregolarità mestruali in presenza di intolleranza o controindicazioni al contraccettivo ormonale;
- non usare insulino-sensibilizzanti alternativi alla metformina (quali glitazoni o inositolo).

Riportiamo qui di seguito il testo delle raccomandazioni e di alcune delle valutazioni che le accompagnano. Forza e qualità delle raccomandazioni sono espresse secondo la scala GRADE.

1.0 DIAGNOSI**1.1 Diagnosi nelle donne adulte**

Nella tabella 1 è riportato uno schema riassuntivo delle definizioni di PCOS attualmente disponibili. In tabella 2 sono descritti punti di forza e limitazioni dei tre criteri diagnostici.

È **suggerita l'adozione dei criteri stabiliti dalla *Consensus* di Rotterdam**, secondo cui la diagnosi di PCOS si pone in presenza di **almeno due criteri** fra eccesso di androgeni, disfunzione ovulatoria e ovaie policistiche, dopo aver escluso altre cause che mimano le caratteristiche della PCOS. Per fare ciò, **si suggerisce di indagare in tutte le donne** la presenza di tireopatia, iperprolattinemia o iperplasia surrenalica congenita (forma non classica) (tabella 3). In casi selezionati con amenorrea e fenotipi più severi è suggerito di estendere la ricerca di altre possibili cause anche alle patologie riportate in tabella 4 (2;⊕⊕⊕).

Tabella 1

Riassunto dei criteri diagnostici proposti per la diagnosi di PCOS nella donna adulta

Categoria	Anomalia specifica	Test raccomandati	NIH	Rotterdam (2 di 3)	Androgen Excess and PCOS Society (iperandrogenismo + 1 dei 2 criteri rimanenti)
Stato androgenico	Iperandrogenismo clinico*	Iperandrogenismo clinico può includere irsutismo (definito come eccesso di pelo terminale a disposizione maschile), acne o alopecia androgenica	X	X	XX
	Iperandrogenismo biochimico*	Iperandrogenismo biochimico si riferisce a elevati livelli di androgeni circolanti e tipicamente comprende aumento di testosterone (totale, biodisponibile o libero). Vista la variabilità dei livelli di testosterone e la scarsa standardizzazione dei metodi di dosaggio, è difficile definire un livello assoluto diagnostico di PCOS o di altre cause di iperandrogenismo e la <i>Task Force</i> raccomanda di familiarizzarsi con i dosaggi disponibili localmente	X	X	XX
Storia mestruale	Oligo- anovulazione	Anovulazione può manifestarsi come polimenorrea (intervalli < 21 gg) o oligomenorrea (> 35 gg). Occasionalmente anche cicli con cadenza normale (25-35 gg) possono essere anovulatori. In quest'ultimo caso il dosaggio medio-luteale di progesterone può aiutare nella diagnosi.	X	X	X
Aspetto ovarico	Dimensioni morfologia ovariche all'ecografia	La morfologia policistica è definita dalla presenza di almeno 12 follicoli di 2-9 mm e/o di volume ovarico > 10 mL (in assenza di una cisti o di un follicolo dominanti) in almeno un ovaio		X	X

* Iperandrogenismo clinico o biochimico è presente come criterio diagnostico in tutte le 3 definizioni. Se è presente iperandrogenismo clinico in assenza di virilizzazione, non è necessario dosare gli androgeni per fare diagnosi. Allo stesso modo, se sono presenti segni clinici di iperandrogenismo e di disfunzione ovulatoria non è necessaria l'ecografia.

Tabella 2

Vantaggi e limiti dei principali criteri diagnostici della PCOS
(modificata da NIH Evidence Based Methodology Workshop on PCOS)

	Vantaggi	Limiti
Iperandrogenismo	Presente in tutte le definizioni di PCOS Preoccupazione importante per le pazienti I modelli animali di iperandrogenismo si avvicinano ma non sono identici alla sindrome umana	Dosaggio solo ematico Concentrazioni variabili nel corso della giornata Concentrazioni variabili con l'età Dati normativi non ben definiti Dosaggi non standardizzati tra i diversi laboratori Iperandrogenismo clinico è di difficile misurazione quantitativa e varia fra diversi gruppi etnici (p.e. irsutismo poco rappresentato nelle donne con PCOS dell'estremo oriente) Non si valuta la sensibilità tissutale
Disfunzione ovulatoria	Presente in tutte le definizioni di PCOS Preoccupazione importante per la paziente Infertilità rappresenta un problema clinico frequente	Scarsa definizione dell'ovulazione normale L'ovulazione normale varia nel corso della vita di una donna La disfunzione ovulatoria è di difficile valutazione obiettiva Cicli anovulatori possono presentarsi anche con <i>pattern</i> mestruali normali
Morfologia policistica	Storicamente associata alla sindrome Può associarsi a ipersensibilità alla stimolazione ovarica	Operatore e tecnica-dipendente Difficoltà di ottenere misurazioni standardizzate Mancanza di standard normativi nel corso del ciclo mestruale e nelle diverse età (soprattutto nell'adolescenza) Può essere presente in malattie diverse dalla PCOS La tecnologia richiesta per misurazioni accurate non è universalmente disponibile La valutazione trans-vaginale potrebbe non essere applicabile in certe circostanze (adolescenza) o contesti culturali

Tabella 3

Diagnosi da escludere prima di porre diagnosi di PCOS

Patologia	Test	Valori anormali
Tireopatia	TSH	Valori aumentati suggeriscono ipotiroidismo; diminuiti (di solito < 0.1 mU/L) suggeriscono ipertiroidismo
IperPRL	PRL	Oltre i valori di norma
Iperplasia surrenalica congenita non classica	17OH-PG (prima delle h 8.00)	200-400 ng/dL, a seconda del dosaggio, in fase follicolare precoce di un ciclo normale (i valori salgono con l'ovulazione); può essere necessario test con ACTH (250 µg) se i valori basali sono <i>borderline</i> (17OH-PG sale oltre 1000 ng/dL)

Tabella 4

Diagnosi differenziali da prendere in considerazione in casi selezionati

Altre diagnosi	Aspetti suggestivi nella presentazione	Test per la diagnosi
Gravidanza	Amenorrea (anziché oligomenorrea), altri segni e sintomi gravidici (turgore mammario, crampi uterini, ecc)	hCG plasmatico o urinario (positivo)
Amenorrea ipotalamica (comprese le forme funzionali)	Amenorrea, anamnesi di basso peso/BMI, eccessivo esercizio fisico; assenza di iperandrogenismo clinico; possibili ovaie multifollicolari	LH, FSH (entrambe basse o ai limiti inferiori), estradiolo (basso)
Insufficienza ovarica primitiva	Amenorrea associata a sintomi di deficit estrogenico, come vampate e sintomi urogenitali	FSH (aumentato), estradiolo (basso)
Tumori androgeno-secerntenti	Virilizzazione, con modifica della voce, alopecia androgenica, clitoridomegalia, insorgenza rapida dei sintomi	Testosterone e DEA-S (marcatamente aumentati), ecografia ovarica e RM

		surreni (evidenza di masse o tumori)
Sindrome di Cushing	Molti aspetti clinici si sovrappongono con quelli di PCOS (strie, gibbo, intolleranza ai carboidrati); però il Cushing è più probabile in presenza di tanti segni/sintomi, specialmente quelli con alto potere discriminante (miopatia, pletora, strie <i>rubrae</i> , facilità alle ecchimosi)	Cortisolo libero urinario (aumentato), cortisolo salivare (aumentato), test di soppressione notturna con desametasone (mancata soppressione)
Acromegalia	Oligomenorrea e alterazioni cutanee (ispessimento, fibromi, irsutismo, iperidrosi) possono avere sovrapposizione con PCOS, ma cefalea, alterazioni campimetriche, prominente delle bozze frontali, macrognazia, macroglossia, aumento delle parti acrali devono portare a <i>screening</i>	IGF-I (aumentato), RM ipofisi (massa o tumore)
In presenza di anamnesi suggestiva, considerare anche cause più rare, come altre forme di sindrome adrenogenitale, altri difetti del metabolismo o di azione degli steroidi surrenalici, sindromi da insulino-resistenza, farmaci, <i>shunt</i> porto-sistemici, alterazioni dello sviluppo sessuale.		

Diagnosi nelle adolescenti

1.2 **Viene suggerito di porre la diagnosi in presenza di persistente oligomenorrea e iperandrogenismo clinico e/o biochimico**, dopo aver escluso altre possibili cause. La presenza di anovulazione e ovaie policistiche non sono sufficienti alla diagnosi, perché potrebbero essere fisiologiche in alcune fasi della maturazione riproduttiva (2; ⊕⊕).

Diagnosi in peri- e post-menopausa

1.3 **Si suggerisce di porre diagnosi presuntiva** di PCOS in fase peri- o post-menopausa se è presente una ben documentata storia di lunga durata di oligomenorrea e iperandrogenismo durante l'età fertile. La presenza di ovaie policistiche all'ecografia costituirebbe un ulteriore fattore a favore della diagnosi, benché ciò sia meno fondato in menopausa (2; ⊕⊕).

2.0 MORBILITÀ ASSOCIATE E LORO VALUTAZIONE

Manifestazioni cutanee

2.1 **È raccomandato di documentare con un esame obiettivo le manifestazioni cutanee** della PCOS, come crescita di pelo terminale, acne, alopecia, *acanthosis nigricans* e fibromi cutanei (1; ⊕⊕⊕).

Infertilità

2.2 **È raccomandata la valutazione dello stato ovulatorio** usando la storia mestruale nelle donne con PCOS in cerca di gravidanza. Alcune donne con storia di eumenorrea possono comunque avere anovulazione e un dosaggio del progesterone a metà fase luteale può essere utile come test di *screening* addizionale (1; ⊕⊕).

2.3 **Si raccomanda di escludere altre cause di infertilità oltre all'anovulazione** in coppie in cui la donna è affetta da PCOS (1; ⊕⊕).

Complicanze in gravidanza

2.4 Poiché le donne con PCOS sono a maggior rischio di complicanze in gravidanza, esacerbate dall'obesità (diabete gestazionale, parto prematuro e pre-eclampsia), **si raccomanda la valutazione pre-concepimento di BMI, pressione arteriosa e OGTT** (1; ⊕⊕⊕).

Origini fetali

2.5 Si suggerisce di non attuare alcun intervento di prevenzione della PCOS in figli di donne con PCOS (2; ⊕).

Carcinoma endometriale

2.6 Le donne con PCOS presentano molti dei fattori di rischio associati al carcinoma endometriale, come obesità, iperinsulinismo, diabete e sanguinamenti uterini anomali, ma **si suggerisce di non attuare uno screening ecografico routinario** dello spessore endometriale nelle donne con PCOS (2; ⊕⊕⊕). Così come indicato dall'*American Cancer Association*, si suggerisce di educare le donne a riferire sanguinamenti uterini anomali.

Obesità

2.7 Un aumento dell'adiposità specialmente addominale si associa a iperandrogenemia e aumentato rischio metabolico. **Si raccomanda di valutare la presenza di adiposità addominale in tutte le donne con PCOS, usando come screening BMI e circonferenza vita** (1; ⊕⊕⊕).

Depressione

2.8 Si suggerisce di indagare sia nelle adolescenti che nelle donne adulte con PCOS la storia di depressione e ansia, indirizzandole eventualmente ad adeguata valutazione e/o terapia specialistica (2; ⊕⊕).

Disturbi respiratori correlati al sonno

2.9 Si suggerisce di **indagare** la presenza di sintomi di *Obstructive Sleep Apnea (OSA)* in donne con PCOS **sovrappeso o obese**. In presenza dei sintomi, si suggerisce l'esecuzione di una polisonnografia per la diagnosi definitiva. Posta la diagnosi di OSA, è indicato l'invio a struttura adeguata per l'impostazione della terapia specifica (2; ⊕⊕).

Epatopatie

2.10 Si suggerisce di porre attenzione alla possibile presenza di NAFLD (*Non Alcoholic Fatty Liver Disease*) e NASH (*Non Alcoholic SteatoHepatitis*), ma **non si raccomanda di effettuare lo screening di routine** (2; ⊕⊕).

Diabete mellito tipo 2

2.11 **Si raccomanda l'uso dell'OGTT** (75 grammi) con valutazione della glicemia basale e a 2 ore per lo screening di IGT e diabete mellito, **sia in adolescenti che in adulte con PCOS** (1; ⊕⊕⊕).

Se l'OGTT non è attuabile o viene rifiutato, si può considerare il **dosaggio dell'emoglobina glicata** (2; ⊕⊕).

Si suggerisce di ripetere lo *screening* ogni 3-5 anni o prima se sono presenti adiposità centrale, sostanziale aumento di peso e/o si manifestano sintomi di diabete mellito (2; ⊕⊕).

Rischio cardiovascolare

2.12 **Si raccomanda di indagare la presenza dei seguenti fattori di rischio** nelle donne e nelle adolescenti con PCOS (tabella 5) (1; ⊕⊕):

- familiarità per malattie cardiovascolari in età precoce;
- fumo;
- IGT o diabete mellito 2;
- ipertensione arteriosa;
- dislipidemia;
- OSA;
- obesità (specialmente addominale).

L'AEPCOS (*Androgen Excess and PCOS Society*) **suggerisce di stratificare le donne con PCOS in base alla presenza di fattori di rischio** in donne a rischio e donne ad alto rischio di malattia cardiovascolare (tab 5).

Tabella 5 Stratificazione del rischio cardiovascolare nelle donne con PCOS	
A rischio	Obesità (specialmente addominale) Fumo di sigaretta Ipertensione arteriosa Dislipidemia (aumento LDL o colesterolo non HDL) Vasculopatia subclinica Intolleranza ai carboidrati Anamnesi familiare di malattia cardiovascolare precoce (< 55 aa nei maschi e < 65 aa nelle femmine)
Ad alto rischio	Sindrome metabolica Diabete mellito tipo 2 Conclamata patologia vascolare o renale o cardiovascolare OSA

Bibliografia

1. 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* First published ahead of print October 22, [2013 as doi: 10.1210/jc.2013-2350](https://doi.org/10.1210/jc.2013-2350).
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](https://doi.org/10.1210/er.2008-0010).
3. Rosenzweig JL, Ferrannini E, Grundy SM, et al. Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2008, 93: 3671–89](https://doi.org/10.1210/er.2008-0010).
4. Centers for Disease Control and Prevention. US medical eligibility criteria for contraceptive use. *MMWR Recomm Rep* [2010, 59: 1–86](https://doi.org/10.1186/1545-7314-59-1).