

IPERANDROGENISMO: INDICAZIONI PRATICHE PER LA VALUTAZIONE BIOCHIMICA

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Definizione ed epidemiologia

Con il termine "iperandrogenismo" si definisce un quadro clinico, in realtà significativamente eterogeneo dal punto di vista clinico, che si caratterizza per **un eccesso di androgeni circolanti** o per **un'ipersensibilità tissutale agli androgeni**.

La **prevalenza** complessiva dell'iperandrogenismo è attorno al **10%** e la sua manifestazione clinica più frequente è l'**irsutismo**. Tra le **cause** individuate, prevale di gran lunga la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), mentre è estremamente rara l'eziologia tumorale.

Non esiste in alcuna Linea Guida una definizione esplicita di "iperandrogenemia biochimica". La motivazione per richiedere al laboratorio uno *screening* degli androgeni circolanti deve essere, come sempre, basata sull'evidenza: è estremamente infrequente trovare concentrazioni elevate in pazienti con segni sfumati di irsutismo lieve, senza irregolarità mestruali, infertilità, galattorrea, obesità centrale, *acanthosis nigricans*, clitorido-megalia o insorgenza acuta di irsutismo. In tali casi il **ricorso al laboratorio è ingiustificato**. Tuttavia, attenzione a raccogliere l'anamnesi farmacologica, in particolare farmaci anabolizzanti (*doping, partner* che utilizzino *gel* a base di testosterone) e acido valproico, che agendo da antagonista dei recettori per gli androgeni, aumenta i livelli degli androgeni circolanti.

Quale androgeno misurare?

Alla base dei sintomi c'è una sovrapproduzione di steroidi ovarici. Pertanto, l'androgeno da ricercare è il **testosterone totale**. Il prelievo va effettuato di primo mattino, in corrispondenza del picco circadiano, tra il 4° e il 10° giorno del ciclo per le donne che mestrano regolarmente.

Quale metodo è affidabile?

Il **metodo di riferimento** è la **cromatografia liquida seguita da doppia spettrometria di massa (LC/Tandem MS)**. Questo metodo, però, richiede una strumentazione costosa e personale esperto, pertanto la sua diffusione nei laboratori clinici (che sta aumentando negli ultimi tempi) è ancora limitata.

Alle basse concentrazioni attese nella donna (e nel bambino) i **metodi immunometrici** automatizzati, di gran lunga i **più diffusi** nei laboratori clinici, soffrono di insufficiente sensibilità, tuttavia negli ultimi tempi, grazie agli sforzi congiunti del *Center for Diseases Control*, delle società scientifiche e delle aziende del settore diagnostico, un programma strutturato per la standardizzazione dei metodi immunometrici (*Hormone Standardization Program*) ha portato a un sostanziale miglioramento delle prestazioni analitiche. È comunque buona norma essere a conoscenza del metodo di dosaggio del laboratorio d'analisi ed eventualmente è meglio ripetere il dosaggio in altro laboratorio conosciuto.

Più complicato, e al momento non realizzabile, un analogo processo per il **testosterone libero**: ad oggi non esiste alternativa alla LC/Tandem MS, che è difficile da reperire. In alternativa alla misura diretta, si può ricorrere ad **algoritmi di calcolo**, quali l'indice di androgeni liberi (*Free Androgen Index, FAI*) che si ottiene dal rapporto tra testosterone totale e concentrazione di SHBG, o il calcolo del "testosterone biodisponibile" (la somma di ormone libero più quello legato debolmente all'albumina), le cui formule si trovano in rete (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>). Il ricorso a questi indici indiretti, però, difficilmente risulta decisivo per le scelte terapeutiche, se non in casi limite molto selezionati, e quindi **non se ne raccomanda l'impiego routinario**.

Un ultimo accenno al dosaggio di **SHBG**: oltre all'utilizzo come parametro nelle formule per il calcolo della frazione libera, può avere interesse nella valutazione del rischio metabolico, in quanto la sua concentrazione sembra essere inversamente proporzionale al grado di insulino-resistenza e quindi al rischio di insorgenza di diabete. Anche questo parametro, negli ultimi tempi, è stato standardizzato e i metodi immunometrici per la sua misura sono oggi più affidabili che in passato.



Roberto Castello¹ (roberto.castello@aovr.veneto.it) & **Marco Caputo**² (cptmrc@gmail.com)

¹ Medicina Generale e SDC, AOUI Verona

² Ospedale Classificato Villa Salus, Venezia Mestre

Diagnosi differenziale

Nel sospetto di neoplasia androgeno-secrente, evenienza estremamente rara, viene da qualcuno suggerita l'aggiunta di **DHEAS**, anche se l'affidabilità dell'informazione derivante dal risultato del DHEAS è fortemente condizionata dal metodo di misura e dall'esistenza di intervalli di riferimento specifici per metodo e fasce di età, non sempre rinvenibili nella risposta del laboratorio.

Per le altre diagnosi differenziali, il ricorso al laboratorio è sufficientemente chiaro:

- iperprolattinemia: prolattina;
- ipercortisolismo: test di Nugent;
- distiroidismi: TSH reflex;
- sindrome adreno-genitale: l'esame da richiedere è il 17-OH progesterone (valori di riferimento 1.21–3.03 nmol/L = 40–100 ng/dL), integrato da un test all'ACTH. Quest'ultimo va riservato alle pazienti con concentrazioni di 17-OH progesterone > 6 nmol/L (200 ng/dL) e deve essere eseguito in fase follicolare precoce. I test genetici non servono per la diagnosi, ma la ricerca delle mutazioni del gene della 21-idrossilasi (*CYP21*) può essere utile al *counselling* genetico, confermare la base genetica della patologia, aiutare a chiarire una minoranza di casi *borderline*.

Bibliografia

1. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2018](#), DOI: [10.1210/jc.2018-00241](#).
2. Rosenfield RL. Clinical practice: hirsutism. *N Engl J Med* [2005](#), **353**: 2578–88.
3. Goldman AL, Bhasin S, Wu FCW, et al. A reappraisal of testosterone's binding in circulation: physiological and clinical implications. *Endocr Rev* [2017](#), **38**: 302–24.
4. Bothelo J, Vesper H. The CDC hormone standardization program: testosterone. *J Urol* [2011](#), **185** (4 suppl): e369-70.
5. Wijeratne N, K Weng Choy K, Montalto J, et al. Evaluation of the new Siemens ADVIA Centaur Testosterone II Assay. *Pathology* [2017](#), **49** suppl 1: 102.
6. Tawfeek MA, et al. Sex hormone binding globulin as a valuable biochemical marker in predicting gestational diabetes mellitus. *BMC Women's Health* [2017](#), **17**: 18-22.
7. Escobar-Morreale HF, Sanchòn R, San Millàn JL. A prospective study of the prevalence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia among women presenting with hyperandrogenic symptoms and signs. *J Clin Endocrinol Metab* [2008](#), **93**: 527–33.
8. Ambroziak U, Kępczyńska-Nyk A, Kuryłowicz A, et al. The diagnosis of nonclassic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency, based on serum basal or post-ACTH stimulation 17-hydroxyprogesterone, can lead to false-positive diagnosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* [2016](#), **84**: 23–9.