

## NUOVE RACCOMANDAZIONI PER DIAGNOSI E TRATTAMENTO IRSUTISMO DA *ENDOCRINE SOCIETY*

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

A distanza di 10 anni esatti dal precedente documento, l'*Endocrine Society* pubblica una revisione completa delle raccomandazioni a suo tempo formulate per una condizione clinica che, al di là degli evidenti problemi clinici che pone, ha un impatto pesantemente negativo sulla psicologia delle donne che ne sono affette, compromettendone la qualità della vita al di là della stessa gravità delle alterazioni biochimiche in gioco.

Il gruppo incaricato di formulare le nuove raccomandazioni era composto da sette specialisti (endocrinologi, ginecologi, dermatologi), affiancati da un metodologo. La base di evidenze su cui poggiano le raccomandazioni deriva in gran parte da due recenti revisioni sistematiche finalizzate a valutare efficacia e sicurezza dei differenti approcci farmacologici all'irsutismo. L'espressione della forza delle raccomandazioni e della qualità delle evidenze è, come sempre, affidata al sistema GRADE. Nel raccomandare la lettura integrale del documento, ci limitiamo qui al riassunto dei suggerimenti più importanti.

### Sintesi delle principali raccomandazioni

#### Diagnosi

1. Si suggerisce di richiedere la determinazione di testosterone totale in tutte le donne con punteggio di Ferriman Gallwey (F/G) alterato.
2. Si suggerisce di richiedere la determinazione di 17-idrossi-progesterone (prelievo ematico da effettuare nelle prime ore del mattino) in fase follicolare (o in un giorno qualsiasi nel caso di amenorrea o oligomenorrea) in tutte le donne con iperandrogenemia. Nel caso di sospetto clinico elevato per iperplasia surrenalica congenita, la misura del 17-OH progesterone è consigliata anche per le pazienti con testosterone totale e libera nella norma.
3. Si suggerisce di non richiedere la determinazione dell'androgenemia nelle pazienti con mestruazioni regolari e F/G normale.

#### Trattamento

1. Si suggerisce di iniziare il trattamento farmacologico con anticoncezionali orali (OC) in tutte le donne affette non intenzionate ad avere una gravidanza a breve termine.
2. Si suggerisce la terapia combinata con OC + anti-androgeni nel caso di persistenza di irsutismo importante dopo 6 mesi di monoterapia nelle donne non sessualmente attive o comunque adeguatamente protette dal rischio di gravidanza.
3. Si suggerisce di iniziare il trattamento farmacologico in aggiunta all'applicazione di metodi per la rimozione diretta del pelo anche in pazienti con F/G nella norma, che vivano con angoscia la persistenza dell'irsutismo dopo fallimento di rasatura o strappo del pelo.

#### Novità rispetto all'edizione precedente

Mentre la versione del 2008 raccomandava l'esecuzione dello *screening* biochimico soltanto in presenza di F/G > 15, la versione 2018 suggerisce di **effettuare i dosaggi in presenza di F/G "positivo" per l'etnia di appartenenza**: > 8 per donne americane, caucasiche e afro-americane, > 7 per tutte le etnie asiatiche e > 9 per le donne ispaniche e mediorientali.

**Lo screening non va eseguito**, secondo il *panel*, **nelle donne con mestruazioni regolari e F/G nella norma**, per la bassa prevalenza della patologia in queste circostanze. Nel caso di sindrome dell'ovaio policistico, la causa più comune di irsutismo, si viene rimandati alla specifica linea guida del 2013. Viene ribadita l'importanza di un'attenta **anamnesi farmacologica** per escludere l'utilizzo di anabolizzanti (atlete) e altri farmaci a effetto iperandrogenico (acido valproico).

Lo *screening* suggerito consiste nella determinazione della **testosteronemia totale**, con **metodo** definito appropriato (ad esempio cromatografia liquida e doppia spettrometria di massa). Il **timing** per il prelievo è importante: è raccomandata l'esecuzione nelle prime ore del mattino, quando la concentrazione dell'ormone circolante raggiunge il massimo livello giornaliero, e nei primi 10 giorni del ciclo, quando lo sviluppo del follicolo è maggiormente comparabile con quello di donne con anovulazione dovuta a un eccesso di androgeni.



**Roberto Castello**<sup>1</sup> ([roberto.castello@aovr.veneto.it](mailto:roberto.castello@aovr.veneto.it)) & **Marco Caputo**<sup>2</sup> ([cptmrc@gmail.com](mailto:cptmrc@gmail.com))

<sup>1</sup>Medicina Generale e SDC, AOUI Verona

<sup>2</sup>Ospedale Classificato Villa Salus, Venezia Mestre

Il **trattamento** viene suggerito **anche** nei casi di irsutismo idiopatico (**senza iperandrogenismo**), se lo **stress psicologico** per la paziente è prevalente e non controllabile.

Come **terapia di attacco** vanno bene sia gli OC, che aumentano la concentrazione di SHBG abbassando la frazione di testosterone libero, che gli anti-androgeni. Sono raccomandati i preparati con la minima dose efficace di estrogeni, per minimizzare il rischio di trombo-embolia venosa; è inoltre importante garantire un metodo anticoncezionale a elevata efficacia per il rischio teratogeno degli anti-androgeni.

**Se l'irsutismo persiste dopo 6 mesi** di monoterapia, si suggerisce l'instaurazione di una terapia combinata con OC e anti-androgeni (finasteride o spironolattone, mai flutamide), in grado di migliorare gli esiti. Si può aggiungere alla terapia medica un metodo per la rimozione del pelo (foto-epilazione - di scelta per le donne a pelo scuro - o elettrolisi, per quelle a pelo chiaro) o terapia topica con eflornitina.

## Considerazioni e commento

Questo documento formula raccomandazioni sulla diagnosi e il trattamento di pazienti irsute in premenopausa, con informazioni dettagliate riguardanti i trattamenti farmacologici, cosmetici e di rimozione diretta del pelo. Il testo è corredato di numerose tabelle, che contengono utili dettagli per la prescrizione di anti-androgeni e OC, e di un articolato diagramma di flusso per la diagnosi e le relative scelte terapeutiche.

L'irsutismo, come è noto, è una diagnosi clinica. Sono numerose le condizioni che impongono di sospettare uno stato di iperandrogenismo: irregolarità mestruali, galattorrea, infertilità, ipotiroidismo, sindrome di Cushing, acromegalia, obesità centrale, *acanthosis nigricans*, clitoridomegalia, irsutismo a insorgenza improvvisa e progressiva.

Proviamo a formulare alcune considerazioni sulla **adattabilità di queste linee guida alla nostra realtà**.

- Il *panel* suggerisce di sottoporre a *screening* biochimico anche le pazienti con F/G > 8. A noi sembra francamente eccessivo, sia in termini di limitata efficacia (difficilmente si cambierebbe atteggiamento terapeutico), sia per i costi impliciti nell'esecuzione dei test e nel rischio di "falsi positivi" implicito nei *bias* analitici dei metodi attualmente in uso nella maggioranza dei nostri laboratori.
- Per lo stesso motivo, riteniamo ridondante (quindi inutile), il dosaggio del testosterone libero; limiteremmo lo *screening* al testosterone totale (con metodo controllato e affidabile), eventualmente integrato dal dosaggio della SHBG (oggi molto migliorato), anche per le implicazioni metaboliche.
- Limitare il dosaggio di 17-OH-progesterone solo ai casi segnalati, integrandolo con un test all'ACTH solo per le concentrazioni > 6 nmol/L (= 200 ng/dL).
- La considerazione di iniziare comunque un trattamento anche in caso di irsutismo idiopatico, dato il basso rischio di effetti indesiderati, è un elemento ulteriore per evitare di insistere su indagini biochimiche estese.

Come in altri campi della medicina, un ponderato **equilibrio tra risorse impiegate e benefici realisticamente ottenibili** dovrà guidare gli sforzi della ricerca clinica anche in questo importante e delicato settore dell'endocrinologia ginecologica.

## 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](https://doi.org/10.1210/jc.2018-00241), DOI: [org/10.1210/jc.2018-00241](https://doi.org/10.1210/jc.2018-00241).
2. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women. J Clin Endocrinol Metab [2008](https://doi.org/10.1210/clinem.2008.00110), **93**: 1105-20.
3. Pasch L, He SY, Huddleston H, et al. Clinician vs self-ratings of hirsutism in patients with polycystic ovarian syndrome. JAMA Dermatol [2016](https://doi.org/10.1001/jama.2016.152.783), **152**: 783-8.
4. Sam S, Ehrmann DA. Hormonal evaluation of hyperandrogenism in women. JAMA [2015](https://doi.org/10.1001/jama.2015.314.2557), **314**: 2557-8.
5. Le M, Flores D, May D, et al. Current practices of measuring and reference range reporting of total and free testosterone in the United States. J Urol [2016](https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.05.061), **195**: 1556-61.
6. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. BMJ [2013](https://doi.org/10.1136/bmj.2013.347.f5298), **347**: f5298.