

TERAPIA DELL' IPERANDROGENISMO

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

INTRODUZIONE

Si deve ricordare che l'irsutismo è un segno clinico e non una patologia di per sé e che la sua presenza non richiede quindi necessariamente una terapia. D'altra parte, non va trascurato il profondo impatto psicologico che una distribuzione pilifera tipicamente maschile può causare a una donna, anche al di là della sua reale gravità obiettiva. **La scelta va quindi personalizzata.**

La cura dell'irsutismo si basa sulla **terapia estetica**, che può dare da sola ottimi risultati nelle forme lievi-moderate localizzate, e sulla **terapia farmacologica**, necessaria in particolare quando il problema si presenti più diffuso e grave. La terapia combinata ha l'obiettivo di ridurre da un lato la spinta alla crescita di nuovo pelo mediante riduzione della secrezione e/o dell'azione degli androgeni, dall'altro di asportare contemporaneamente il pelo già presente, poco sensibile alla terapia ormonale.

Alla donna affetta da irsutismo va sempre ricordato che:

1. la terapia non potrà essere risolutiva e che andrà proseguita cronicamente, se necessario;
2. l'effetto clinico della terapia non potrà essere visibile prima di alcuni mesi di assunzione (il ciclo vitale medio di un follicolo pilifero è di circa 6 mesi);
3. il trattamento ha dei rischi potenziali, è in molti casi *off-label* nel nostro Paese e deve prevedere il monitoraggio da parte di un esperto.

La terapia della donna affetta da PCOS non sarà oggetto di questa trattazione.

TERAPIA ESTETICA

Possono essere utilizzate tutte le metodiche di epilazione locale, che non modificano in senso negativo la crescita del pelo (rasatura, pinzettatura, epilazione chimica, ceretta).

L'elettrolisi per aree localizzate deve essere applicata da mani esperte, poichè non è scevra da danni locali.

La foto-epilazione con laser si basa sul principio della foto-dermolisi selettiva. È caratterizzata da ottimi risultati, almeno temporanei; i risultati sono particolarmente buoni su pelli chiare con pelo pigmentato.

TERAPIA FARMACOLOGICA

Contraccettivi orali (OCP)

Costituiscono la prima linea della terapia dell'irsutismo. Sopprimono la sintesi degli androgeni, inibendo la secrezione di gonadotropine a livello ipofisario e aumentano il tono estrogenico e le concentrazioni di SHBG, riducendo le concentrazioni di testosterone libero.

Dopo un periodo minimo di 6 mesi di terapia sono presenti risultati significativi nel 60-100% delle donne.

Sono consigliati OCP che contengano un progestinico neutro (es desogestrel o gestodene) o con effetto anti-androgeno (ciproterone acetato, clormadinone acetato, drospirenone).

Gli OCP "low dose" più moderni sono caratterizzati da un minore impatto metabolico anche nei soggetti obesi e hanno il vantaggio di garantire comunque una adeguata contraccezione, regolarizzando il ciclo nelle donne affette da PCOS. Tuttavia sono gravati da potenziali rischi pro-trombotici, specie nelle donne fumatrici, ipertese e con familiarità, che appaiono essere superiori agli OCP di seconda generazione.

Anti-androgeni

Questi farmaci, dati i possibili effetti teratogeni, saranno da limitarsi a pazienti che non desiderino una gravidanza, che andrà comunque evitata con la soluzione sicura più appropriata per il singolo caso. Gli anti-androgeni possono essere utilizzati per uso sistemico anche nella cura delle altre manifestazioni dell'iperandrogenismo.

Eflornitina topica. È un inibitore irreversibile della L-ornitina decarbossilasi, enzima critico per la regolazione di crescita cellulare e differenziazione del follicolo pilifero, la cui attività è modulata dagli androgeni. L'applicazione continua rallenta reversibilmente la crescita del pelo (risposta nel 70% dei casi). Ha un utilizzo limitato, in quanto è **approvata solo per l'utilizzo sul viso**, data la necessità di evitare la sua applicazione su superfici cutanee estese, ed è relativamente costosa.

Ciproterone acetato. È un farmaco steroideo derivato del 17-OH-progesterone, potente progestinico con azione anti-androgena. Agisce sia riducendo la secrezione gonadotropino-dipendente di androgeni, sia contrapponendosi all'azione degli androgeni. Va quindi sempre abbinato all'estrogeno o all'estro-progestinico. Essendo dotato di lunga emivita per accumulo nel tessuto adiposo, dovrà essere somministrato solo nella prima parte del ciclo (somministrazione sequenziale inversa). Il dosaggio consigliato è di 25-100 mg/die durante i primi 10 giorni del ciclo. È stata segnalata epatotossicità, a dosaggi elevati. È presente a basse dosi in estro-progestinici che hanno come specifica indicazione l'iperandrogenismo.

Spirolattone. Farmaco anti-mineralcorticoide, con azione anti-androgena. È un debole progestinico e un modulatore del recettore degli estrogeni, ad alti dosaggi può interferire con la steroidogenesi. Normalmente si utilizzano 100 mg/die. Gli effetti collaterali più comuni sono irregolarità mestruali (polimenorrea), che tendono spesso ad autolimitarsi, e lieve effetto diuretico; rare sono ipotensione posturale e iperpotassiemia (attenzione però all'associazione con altri farmaci che provocano iperkaliemia).

Flutamide. È un farmaco non steroideo che agisce come anti-androgeno "puro". È abitualmente ben tollerato e non interferisce con l'ovulazione, ma è gravato da rischi di epatotossicità, rara ma potenzialmente grave e talora letale. Si raccomandano eventualmente e in casi molto selezionati posologie non > 250 mg/die, che non garantiscono comunque l'assenza di epatotossicità.

Finasteride. Inibitore della 5 α -reduttasi tipo II, responsabile della conversione del testosterone nella sua forma più attiva DHT. Va ricordato che nella pelle l'isoenzima più espresso è il tipo I, ma a dosaggio terapeutico la selettività enzimatica del farmaco è limitata. La dose terapeutica è di 2.5-5 mg/die, in continuo o intermittente (ogni 3 giorni).

Vi sono studi clinici che hanno documentato come tutti questi farmaci siano efficaci rispetto al *placebo*, ma vi sono dati discordanti sul loro confronto in termini di efficacia.

La flutamide è probabilmente l'anti-androgeno più efficace, ma è gravato da rischi di effetti collaterali anche gravi. Non sembra esservi inoltre una chiara dose-dipendenza nella risposta. Va ricordato che nel nostro Paese **tutti questi farmaci sono off-label per questa patologia**, quindi a carico economico completo della paziente e previo consenso informato.

| Sinossi dei farmaci citati | |
|--|---|
| Farmaco (o combinazione) e dosaggio | Alcuni nomi commerciali |
| Eflornitina 13.9% | Vaniqa crema |
| Desogestrel + Etinilestradiolo, 150 + 20 µg | Mercilon, Securgin |
| Desogestrel + Etinilestradiolo, 50/100/150 + 35/30/30 µg | Lucille (trifasica) |
| Gestodene + Etinilestradiolo, 60 + 15 µg | Arianna, Minesse |
| Gestodene + Etinilestradiolo, 75 + 20 µg | Harmonet, Fedra, Estinette |
| Gestodene + Etinilestradiolo, 75 + 30 µg | Ginoden, Minulet |
| Gestodene + Etinilestradiolo, 50/75/100 + 30/40/30 µg | Milvane, Triminulet (trifasiche) |
| Drosperinone + Etinilestradiolo, 3 mg + 20/30 µg | Yasminelle, Yaz, Yasmin |
| Clormadinone + Etinilestradiolo, 2 mg + 30 µg | Belara, Lybella |
| Dienogest + Estradiolo valerato, 3 mg + 2 mg | Klaira |
| Ciproterone acetato + Etinilestradiolo, 2 mg + 35 µg | Diane, Visofid |
| Ciproterone acetato, 50/100 mg | Androcur |
| Spirolattone, 25/50/100 mg | Spirolang, Aldactone, Uractone |
| Flutamide, 250 mg | Flutamide, Eulexin, Ricalide |
| Finasteride, 1/5 mg | Prostide, Proscar, Finastid, Genaprost, Propecia, Pilus |

Altre terapie

Glucocorticoidi: sono indicati solo nella terapia di donne con iperplasia surrenalica congenita non classica.

GnRH analoghi (Suprefact, Enantone, Decapeptyl): sono potenti inibitori della steroidogenesi ovarica, molto costosi, gravati da importanti effetti collaterali legati al forte calo anche degli estrogeni (riduzione massa ossea, sintomi climaterici) e l'esperienza nella terapia dell'irsutismo è molto limitata. Il loro utilizzo è limitato a casi severi e molto selezionati.

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](#).