

## DIAGNOSTICA DEGLI IPERANDROGENISMI: COSA, QUANDO E PERCHÉ'

**R. Castello, P. Moghetti**

Divisione di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo  
Università di Verona e Azienda Ospedaliera di Verona, Piazzale Stafani 1, 37126 Verona

### PREMESSE

Gli androgeni sono una indispensabile componente della fisiologia femminile. Questi ormoni costituiscono infatti i precursori degli estrogeni e partecipano direttamente a determinare i caratteri sessuali secondari e il comportamento sessuale della donna. Un eccesso di questi ormoni o comunque della loro azione biologica, cioè uno stato di iperandrogenismo, può tuttavia avere conseguenze negative rilevanti, che vanno ben oltre gli aspetti estetici e investono la sfera psichica, i rapporti sociali e la funzione riproduttiva, oltre a ripercuotersi anche sugli aspetti metabolici e, in epoche successive della vita, sul rischio cardiovascolare. Le manifestazioni cliniche dell'iperandrogenismo sono infatti molteplici ed eterogenee (Tabella I).

L'iperandrogenismo è una condizione estremamente comune e può riconoscere molteplici cause (Tabella II). Circa il 10% delle donne in età riproduttiva presentano disturbi riconducibili ad eccessiva azione androgenica, anche se i valori di prevalenza possono essere assai diversi a seconda dei criteri diagnostici utilizzati. La definizione clinica di iperandrogenismo è in genere basata sulla presenza di irsutismo e quindi sulla quantità di pelo "terminale" (cioè spesso e pigmentato) nelle regioni androgeno-dipendenti "maschili" del corpo. D'altra parte un eccesso di androgeni non comporta necessariamente irsutismo. L'espressione fenotipica di un eccesso di azione androgenica varia infatti considerevolmente in rapporto a fattori etnici e costituzionali. La stessa percezione di anormalità nella quantità e tipologia del pelo in una donna è fortemente condizionata da fattori culturali e differisce da una zona geografica all'altra. Va sottolineato che l'iperandrogenismo è una entità che clinicamente non può essere distinta nettamente dalla variabilità fisiologica, se non ricorrendo a criteri arbitrari. Inoltre, anche la diagnosi biochimica può essere difficoltosa, dato che molte donne iperandrogeniche hanno livelli circolanti di androgeni apparentemente nella norma. Oltretutto, l'individuazione di criteri biochimici precisi è resa

ardua dalla variabilità dei livelli ormonali nel corso del ciclo mestruale e dalla scarsa confrontabilità delle misure effettuate con metodiche di laboratorio differenti.

Gli androgeni sono prodotti dal surrene e dall'ovaio. Ognuna di queste ghiandole contribuisce per circa il 50% alla produzione giornaliera dell'androstenedione nella donna, mentre il testosterone è prodotto per la maggior parte nell'ovaio e il deidroepiandrosterone (DHEA) ha una produzione quasi totalmente surrenalica. I dosaggi basali di questi ormoni hanno in ogni caso una limitata utilità nella individuazione dell'origine di una iperproduzione androgena. Bisogna infatti ricordare che questi ormoni possono essere prodotti anche dalla conversione periferica di altri androgeni e loro precursori a livello di vari organi periferici (fegato, cute, tessuto adiposo).

Il testosterone è il più importante androgeno circolante, in considerazione della sua concentrazione e della sua potenza biologica. Gran parte di questo ormone circola nel sangue legato a proteine di trasporto, in particolare la sex hormone binding globulin (SHBG) e l'albumina. Il legame a quest'ultima è debole e non sembra interferire sostanzialmente con l'attività biologica. La frazione biologicamente attiva del testosterone è quindi la quota non legata alla SHBG (ormone libero + ormone legato all'albumina). Nella cute e nella maggior parte degli altri tessuti il testosterone per esercitare i suoi effetti deve essere trasformato in diidrotestosterone (DHT), ad opera della 5 $\alpha$ -reduttasi. Il DHT ha una elevata affinità per il recettore androgenico e l'interazione con questo a livello nucleare dà l'avvio ai processi androgeno-dipendenti. La figura 1 schematizza la sequenza di eventi che portano dalla sintesi ormonale alla risposta biologica. Ogni tappa di questa sequenza può presentare alterazioni e contribuire alla patogenesi delle manifestazioni cliniche di iperandrogenismo.

Una corrente di pensiero che ha avuto vasto consenso fino alla fine degli anni '80 riteneva che in questa patologia l'utilità dei dosaggi ormonali fosse estremamente limitata, data la sostanziale uniformità

delle scelte terapeutiche. Una pratica comune era dunque quella di effettuare, quando necessario, solo le indagini utili ad escludere forme tumorali e da deficit enzimatico surrenalico. Negli ultimi anni i progressi nella conoscenza della fisiopatologia dei disturbi della sfera riproduttiva femminile hanno fatto emergere, tuttavia, l'importanza di discriminare fra le varie forme di iperandrogenismo, per i potenziali risvolti clinici e terapeutici di tale distinzione. In particolare, vari studi hanno evidenziato che la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) si associa frequentemente ad alterazioni metaboliche e riconosce peculiari meccanismi patogenetici, suscettibili di appropriati approcci terapeutici. D'altra parte, la emergente necessità di approfondire si scontra con la altrettanto crescente necessità di limitare i costi, sia per la paziente che per il SSN, evitando indagini ridondanti e di scarso contenuto informativo. E' dunque importante identificare le indagini che possono fornire elementi concretamente utili ad indirizzare le successive scelte.

## VALUTAZIONI ENDOCRINE BASALI

Dal punto di vista biochimico l'iperandrogenismo è usualmente diagnosticato in base alla presenza di elevate concentrazioni ematiche dei principali androgeni, testosterone, androstenedione o DHEA solfato (DHEAS). Livelli assai elevati di testosterone (maggiore di 7 nmol/l o, meglio, almeno 2.5 volte superiori al limite massimo dell'intervallo di riferimento di uno specifico laboratorio) o DHEAS (maggiore di 18 mmol/l) sono suggestivi per una patologia neoplastica, anche se non sono comunque specifici di tali condizioni e devono essere sempre valutati con riferimento alla storia clinica della singola paziente. La grande maggioranza delle pazienti con manifestazioni di iperandrogenismo non presenta tuttavia marcati incrementi di questi ormoni, che anzi si collocano spesso intorno ai limiti superiori dell'intervallo di riferimento. In questi casi la documentazione biochimica di un eccesso di secrezione androgenica non è agevole e può risentire particolarmente delle metodiche utilizzate.

Come già ricordato, il testosterone è il più importante androgeno ma solo una piccola parte dell'ormone circolante è provvista di azione biologica. E' dunque di interesse clinico misurare questa piccola quota. I metodi più affidabili per dosare questa frazione (dialisi all'equilibrio e dosaggio del testosterone dopo precipitazione della quota legata alla SHBG) sono di difficile applicazione routinaria. Nella pratica si ricorre a formule matematiche spesso troppo semplicistiche, come il cosiddetto FAI (free androgen index) che misura il rapporto fra livelli di testosterone totale e di SHBG, o al dosaggio diretto del testosterone libero con il metodo dell'analogo, che non è molto accurato e causa co-

munque una sensibile sottostima della realtà. Vermeulen et al. hanno proposto a questo proposito una formula che parte sempre dalla misurazione di testosterone totale e SHBG ma che tiene conto delle costanti di affinità dell'ormone per le sue proteine leganti. Questo calcolo ha dimostrato di correlare bene con le misure dirette del testosterone libero, fatta eccezione per lo stato di gravidanza (per l'interferenza degli elevati livelli di estradiolo sul legame SHBG-testosterone).

Nell'iniziale inquadramento della paziente iperandrogenica l'utilità del dosaggio dell'androstenedione è assai limitata, mentre quella del DHEAS può indirizzare verso una etiologia surrenalica.

Sono stati proposti anche altri marker biochimici di iperandrogenismo, ma finora nessuno di questi è risultato di concreto significato clinico. Come possibili indicatori di una patogenesi "periferica" dell'iperandrogenismo, da iperattività della 5-alfa-reductasi, sono stati proposti vari metaboliti, fra cui quelli di uso comune sono il 3 $\alpha$ -androstane-2,3-dione glucuronide e il DHT. Tuttavia, nessuno di questi marcatori ha mostrato una buona correlazione con l'entità delle manifestazioni fenotipiche di iperandrogenismo. Inoltre, il DHT circolante non presenta una relazione stretta con i livelli intracellulari di questo ormone e molto del 3 $\alpha$ -androstane-2,3-dione glucuronide origina a livello epatico e non nella cute. Anche il tentativo di identificare indici biochimici affidabili dell'attività biologica del testosterone è stato finora frustrato. Recentemente, tuttavia, è stato osservato che l'antigene prostatico specifico (PSA) è prodotto non solo dalla prostata nel maschio ma anche a livello di vari tessuti della donna e la sua espressione in questi tessuti è androgeno-dipendente. Inoltre, è interessante notare che questa proteina è presente in circolo, sia pur a livelli assai più bassi che nel maschio, e si riduce in corso di terapia con vari farmaci antiandrogeni. Questo parametro potrebbe dunque rappresentare il primo marker disponibile dell'azione biologica degli androgeni. In molte donne i livelli circolanti di questa molecola sono comunque troppo bassi per consentire misurazioni accurate, anche con metodi ultrasensibili.

Una importanza crescente nella diagnostica dell'iperandrogenismo, alla luce degli attuali criteri diagnostici di PCOS e delle possibili opzioni terapeutiche disponibili per queste pazienti, trovano il dosaggio del progesterone nella fase luteinica o altri metodi che consentano una valutazione della capacità ovulatoria. Scarso peso nella diagnostica degli iperandrogenismi viene invece attribuito oggi alla determinazione dei livelli delle gonadotropine. Non tutte le donne con PCOS presentano infatti il classico aumento del rapporto LH/FSH e una valutazione accurata di questi parametri richiede comunque prelievi seriati, dato il carattere pulsatile della loro secrezione.

Nella batteria degli esami di screening di una

paziente iperandrogenica un ruolo importante ha, infine, il 17-idrossiprogesterone (17OHP), il principale precursore della formazione degli androgeni sia ovarici che surrenalici. Questo parametro deve essere sempre determinato negli iperandrogenismi in quanto i valori basali di questo steroide permettono di selezionare le pazienti che necessitano di approfondire le indagini con un test all'ACTH. Solo nelle pazienti con valori basali, in fase follicolare, compresi fra 6 e 24 nmol/l è infatti indicata l'esecuzione di questo test dinamico. Con valori inferiori l'ipotesi di un difetto della 21-idrossilasi non è verosimile, mentre con valori superiori il test è superfluo.

In alternativa ai dosaggi su sangue, l'analisi con metodiche gas-cromatografiche dello spettro degli steroidi urinari può permettere una valutazione simultanea dei metaboliti delle principali vie cataboliche degli ormoni gonadici e surrenalici. Tali metodiche non sono tuttavia facilmente disponibili e l'interpretazione dei risultati richiede una accurata standardizzazione.

## TEST DINAMICI

Un preciso inquadramento patogenetico di un iperandrogenismo richiede in genere il ricorso a test dinamici. Fra questi i più importanti, nella nostra pratica, sono il test all'ACTH, quello al GnRH-agonista e il test di soppressione con desametasone.

L'ACTH test (0.25 µg in bolo e.v., con dosaggio di 17OHP e, come controllo, di cortisolo dopo 60 min) viene impiegato per svelare la presenza di difetti congeniti della sintesi degli ormoni corticosurrenalici e in particolare del deficit della 21-idrossilasi, che fra questi difetti è quello di gran lunga più comune. Vengono considerati diagnostici di questo difetto valori dopo stimolo superiori a 30 nmol/l. Come sopra ricordato, questo test è economico solo quando i livelli basali di 17OHP, in fase follicolare, sono superiori a 6 nmol/l. Esiste infatti una correlazione fra livelli basali e stimolati del 17OHP e la probabilità di un difetto enzimatico è di fatto assai remota per valori basali inferiori a questa soglia. Va ricordato che molte donne con valori basali di 17OHP sopra i 6 nmol/l non hanno comunque un'iperplasia surrenalica congenita e presentano una risposta normale a questo stimolo. Queste donne hanno in genere un'iperproduzione ovarica di androgeni e di questo loro precursore.

Recentemente per discriminare tra forme ovariche e surrenaliche "funzionali" è stato proposto il test con GnRH-agonisti. Questa indagine si basa sul fatto che nelle donne con iperandrogenismo ovarico (PCOS e forme correlate) vi è una caratteristica iperresponsa del 17OHP allo stimolo dell'asse ipofisi-ovaio con agonisti del GnRH. Il test prevede la determinazione di 17OHP (ed eventualmente, come controllo, di un indicatore dell'avvenuta sti-

molazione della ghiandola, estradiolo o LH) 24 ore dopo la somministrazione sottocutanea del farmaco (ad es., busserelin 0.1 mg). Nella nostra esperienza valori superiori a 8 nmol/l dopo busserelin sono indicativi di iperandrogenismo ovarico. Ogni laboratorio dovrebbe comunque definire il proprio intervallo di riferimento relativo.

Un esame alternativo a questo test, ma meno sensibile e più indaginoso, è il dosaggio del testosterone libero (e del cortisolo, come controllo) dopo soppressione protratta dell'asse ipofisi-surrene con desametasone (2 mg/die per 4-5 giorni). Una riduzione del testosterone libero di almeno il 50% del valore basale viene considerata indicativa di iperandrogenismo surrenalico. Questo test risente dei già ricordati limiti dei dosaggi correnti della frazione libera del testosterone e, richiedendo la somministrazione protratta di cortisonici, presenta potenziali problemi di compliance e di effetti collaterali del trattamento.

## ALTRE VALUTAZIONI

Nell'inquadramento della paziente con un aumento dei livelli degli androgeni e/o alterazioni del ciclo mestruale andrebbe sempre considerato anche uno screening metabolico. Molte, tra queste donne, specie fra quelle affette da sindrome dell'ovaio policistico, presentano infatti alterazioni metaboliche di vario tipo (iperinsulinemia, ridotta tolleranza ai carboidrati, dislipidemia, iperuricemia) e presentano dunque alterazioni che sono associate ad un potenziale aumento del rischio cardiovascolare, che verosimilmente si realizza in epoche successive della vita di queste pazienti. Questo inquadramento dovrebbe comprendere, a nostro avviso, l'assetto lipidico e la curva da carico orale di glucosio o quantomeno il dosaggio di glicemia e insulinemia basali.

## CONCLUSIONI

In conclusione, l'iperandrogenismo è una condizione clinica assai comune. Molte di queste donne non hanno chiare anomalie biochimiche, ma va sottolineato che anche i casi lievi, in termini clinici, possono avere importanti ricadute psicologiche e relazionali, condizionando la qualità di vita della paziente, e meritano dunque attenzione da parte del medico.

In termini diagnostici i principali obiettivi da perseguire di fronte ad una condizione di iperandrogenismo sono rappresentati dall'esclusione di una grave condizione patologica primitiva e dalla definizione della più opportuna modalità di trattamento. La Figura 2 schematizza la flow-chart che noi seguiamo in questi casi. In primo luogo occorre escludere le forme secondarie e le assai rare patolo-

gie neoplastiche. Le donne con irsutismo lieve-moderato e con ciclo regolare ed ovulatorio (che rappresentano circa il 25-30% di questi casi) richiedono solo alcune essenziali valutazioni basali, senza necessità di test dinamici. Questi test sono invece indispensabili di fronte ad una donna con livelli aumentati di androgeni o di 17OHP o con irregolarità del ciclo o anovulazione. Questi test hanno lo scopo di individuare, in particolare, i deficit della 21- $\beta$ -idrossilasi e le forme ovariche, che possono beneficiare di un approccio terapeutico mirato. Per alcune condizioni di iperandrogenismo (irsutismo "idiopatico", iperandrogenismo surrenalico "funzionale") mancano ancora strumenti diagnostici e terapeutici specifici e quindi un ulteriore approfondimento diagnostico di questi casi ha al momento una scarsa utilità. La ricerca dovrà individuare perché alcune donne per il resto "normali" producono più androgeni a livello ghiandolare o periferico e come questo fenomeno possa essere contrastato. In questa prospettiva, la collaborazione fra clinico e laboratorista è essenziale.

## BIBLIOGRAFIA

- Conn JJ, Jacobs HS. The clinical management of hirsutism. *Eur J Endocrinol* 1997; 136:339-48.
- Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18:774-800.
- Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev*. 1995; 16:322-53.
- Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333:853-61.
- Moggetti P, Castello R. New routes in the polycystic ovary syndrome labyrinth: a way out? 1998; *J Endocrinol Invest* 21:648-55.
- Moggetti P, Tosi F, Tosti A, Negri C, Misciali C, Perrone F, et al. Comparison of spironolactone, flutamide and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:89-94.
- Moggetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:139-46.
- Moran C, Knochenhauer ES, Azziz R. Non-classic adrenal hyperplasia in hyperandrogenism: a reappraisal. *J Endocrinol Invest* 1998; 21:707-20.
- Negri C, Tosi F, Dorizzi R, Fortunato A, Spiazzi GG, Muggeo M, et al. Antiandrogen drugs lower serum prostate-specific antigen (PSA) levels in hirsute subjects: evidence that serum PSA is a marker of androgen action in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:81-4.
- New MI. Inborn errors of steroidogenesis. *Steroids* 1998; 63:238-42.
- Rittmaster RS. Medical treatment of androgen-dependent hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80:2559-63.
- Sattar N, Hopkinson ZOC, Greer IA. Insulin-sensitising agents in polycystic ovary syndrome. *Lancet* 1998; 351:305-7.
- Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3666-72.

### Tabella I. Manifestazioni cliniche di iperandrogenismo

#### Manifestazioni cutanee

irsutismo  
acne  
alopecia androgenetica

#### Disturbi della sfera riproduttiva

alterazioni del ciclo mestruale  
(oligo-amenorrea, metrorragie disfunzionali)  
infertilità

#### Disturbi metabolici

distribuzione centrale dell'adipe  
insulinoresistenza  
alterazioni del profilo lipidico

#### Virilizzazione

aumento masse muscolari  
calvizie bitemporale  
ipertrofia clitoridea  
atrofia mammaria  
abbassamento timbro della voce

### Tabella II. Cause di irsutismo

#### 1) Iperproduzione di androgeni

##### a) cause surrenaliche:

Iperplasia surrenalica congenita  
(classica e "late-onset");  
Sindrome di Cushing  
Iperandrogenismo surrenalico "funzionale"  
Tumori surrenalici

##### b) cause ovariche:

Sindrome dell'ovaio policistico  
Ipertecosi  
Tumori ovarici

#### 2) Ipersensibilità agli androgeni

Aumentata attività della 5 $\alpha$ -reduttasi  
Aumentata affinità del recettore  
per gli androgeni  
Difetti qualitativi o quantitativi della SHBG (?)

#### 3) Forme secondarie ad altre patologie endocrine:

Ipotiroidismo  
Acromegalia  
Iperprolattinemia (?)

#### 4) Forme iatrogene:

Steroidi anabolizzanti, glicocorticoidi, danazolo, minoxidil, diazossido, ciclosporina, antiepilettici, etc.

Figura 1. Metabolismo periferico degli androgeni

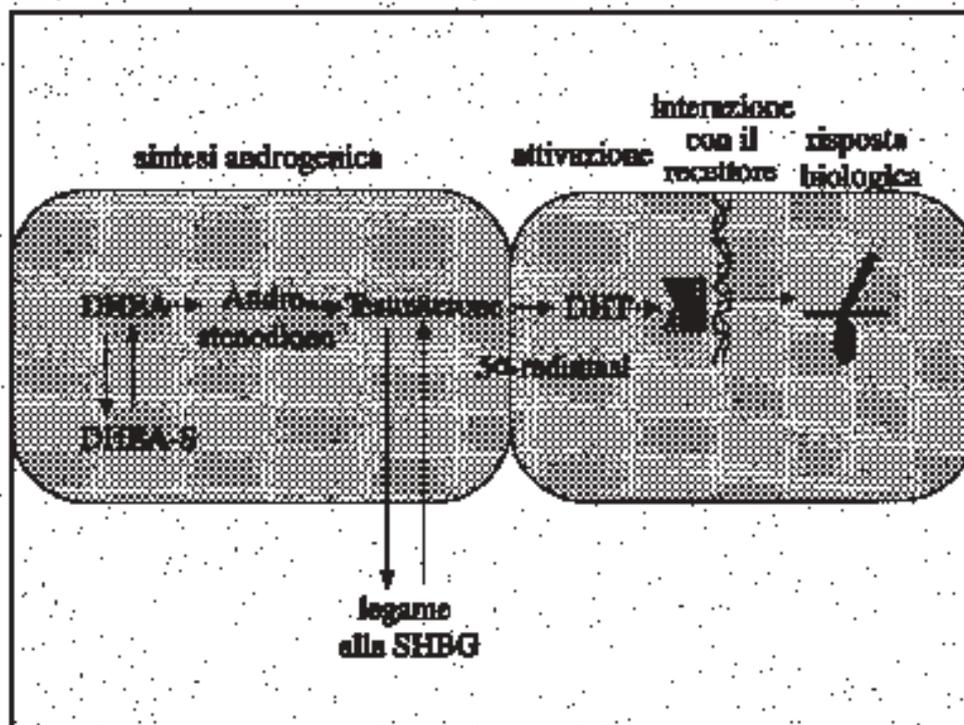


Figura 2. Flow-chart per l'inquadramento diagnostico degli irsutismi

