

Mettiamo le cose in ordine

Una donna di 19 anni viene a visita per un quadro di amenorrea secondaria. Lamenta anche, da tempo, eccessiva crescita di peli terminali all'addome, base cosce, regione peri-capezzolare e al mento e perdita diffusa di capelli in progressivo peggioramento.

Anamnesi familiare: positiva per diabete mellito (nonni materni e paterni), patologia cardiovascolare (infarto miocardico nel nonno paterno, a 65 anni), tumore uterino (zia materna); negativa per disturbi mestruali, infertilità e/o iperandrogenismo.

Anamnesi fisiologica: menarca a 11 anni, cicli successivi oligomenorroidici. Attualmente in amenorrea secondaria, da circa 6 mesi. Dieta varia. Lavora come commessa. Gioca a basket una volta a settimana. Calo ponderale di 7 kg (da 85 kg a 78 kg) due anni prima, a seguito di modifiche transitorie dello stile di vita, con successivo ritorno al peso iniziale. Non fumo, non alcol.

Anamnesi patologica remota: Oltre all'eccesso di peso e all'amenorrea riferisce irsutismo, comparso 2 anni dopo il menarca e da allora sostanzialmente stabile, perdita di capelli da almeno 3 anni. Non assume farmaci.

All'esame obiettivo: peso 87 kg, BMI 31,5 kg/m², PAO 125/80 mmHg, irsutismo diffuso moderato, con punteggio di Ferriman-Gallwey 20. Perdita di capelli di grado moderato con pattern femminile (pattern di Ludwig, rima frontale conservata). Non strie rubre, non acanthosis nigricans, non ipertrofia clitoridea o altri segni di virilizzazione.

In recenti esami ematochimici: LH 3.4 U/l, FSH 4.6 mUI/L, testosterone totale 2.53 nmol/L (vn < 1.7), delta 4 androstenedione 5.2 ng/mL (0.3 - 3.3), DHEAS 710 mcg/dL (61 - 493), 17-OH-progesterone 4.5 nmol/L (pari a circa 1.5 ng/ml); glucosio 82 mg/dL, colesterolo totale 209 mg/dL, HDL-c 48 mg/dL, TG 93 mg/dL, PRL 18 ng/mL, TSH 1.0 mUI/L, cortisolemia del mattino nella norma.

All'ecografia ginecologica transvaginale: ovaio destro di volume 12 cc con 14 follicoli, ovaio sx di 13 cc con 12 follicoli.

All'ecografia addome: steatosi epatica; in loggia surrenalica destra formazione ovalare ipoecogena solida omogenea di 20 mm.

Quali sono i sospetti diagnostici e quale iter iniziale intraprendereste?

1. *Verosimile neoplasia surrenalica androgeno-secerne.*
2. *Possibile deficit di 21-idrossilasi con adenoma surrenalico. Necessario test all'ACTH.*
3. *Sindrome dell'ovaio policistico e adenoma surrenalico. Non necessarie ulteriori indagini.*
4. *Possibile sindrome dell'ovaio policistico. Per la definizione diagnostica necessario inquadramento della lesione espansiva surrenalica.*

La risposta esatta è la n4

Possibile sindrome dell'ovaio policistico. Per la definizione diagnostica necessario inquadramento della lesione espansiva surrenalica-

Perché:

Il quadro clinico complessivo è indicativo di una condizione di iperandrogenismo, la cui origine potrebbe essere legata a una PCOS, che è la causa di gran lunga più comune di questi quadri. La paziente presenta tutti i criteri stabiliti dal consensus di Rotterdam per la diagnosi di PCOS (1): oligo-anovulazione cronica, documentata dall'oligomenorrea cronica e dalla attuale amenorrea secondaria; evidenza di iperandrogenismo clinico e biochimico, documentato in particolare sotto il profilo clinico dall'irsutismo. La perdita di capelli è meno specifica ma in questo contesto è ragionevolmente riferibile al medesimo problema (2) e sotto quello biochimico dall'aumento del testosterone totale (pur con i limiti delle metodiche generalmente disponibili); aspetto ecografico micropolicistico di entrambe le ovaie (in particolare il volume >10 ml; nella valorizzazione della conta follicolare, dati i valori riportati sarebbe necessario sapere quale tipo di strumentazione è stata utilizzata). Tuttavia, la PCOS è sempre una diagnosi di esclusione: in particolare, vanno escluse sistematicamente iperprolattinemia, tireopatie funzionali e iperplasia surrenalica congenita (quest'ultima con eventuale test all'ACTH, ma solo in caso di valori basali di 17-idrossiprogesterone >6 nmol/L (> 1.98 ng/ml); risposta 2 errata), oltre a cause più rare di iperandrogenismo e/o oligo-amenorrea, da approfondire ove necessario sulla base del sospetto clinico.

Nel caso in questione la storia clinica è in effetti suggestiva per una PCOS (esordio perimenarcale, lenta accentuazione delle manifestazioni cliniche, assenza di aspetti di virilizzazione) e le forme secondarie più comuni sono già state escluse. Sono presenti anche eccesso ponderale e sfumate alterazioni metaboliche (riduzione HDL-c), aspetti frequenti nella PCOS ma assolutamente privi di specificità diagnostica. Sono però necessari ulteriori approfondimenti per escludere altre ipotesi, in particolare per il riscontro di una lesione espansiva surrenalica in giovane età con livelli aumentati di DHEAS.

I livelli basali di cortisolo sono normali ma questo non è sufficiente per escludere una sindrome di Cushing ed è indicata l'esecuzione di un test di Nugent, oltre ad un dosaggio dell'ACTH. Il rilievo di una lesione espansiva surrenalica soprattutto in giovane età quando gli "incidentalomi" surrenalici sono rari impone poi un imaging di secondo livello (mediante TC con densitometria della lesione o RM addome con sequenze in opposizione di fase), per escludere con ragionevole certezza ipotesi di malignità, e un completamento diagnostico con richiesta prudenziale anche del dosaggio delle metanefrine urinarie totali e frazionate, pur in assenza di segni o sintomi suggestivi per un eccesso di queste ultime (3).

Il problema principale è rappresentato in ogni caso, in questa paziente, dalla necessità di escludere una neoplasia surrenalica secernente androgeni, maligna ma più raramente anche benigna (4). Il reperto di una lesione espansiva e gli alti livelli di DHEAS, in particolare, potrebbero far sospettare questa possibilità. Classicamente vengono considerati sospetti in tal senso livelli di questo ormone superiori a 700-800 mcg/dL (18.9-21.7 micromol/L) e la paziente presenta valori di questa entità. Tuttavia, mancano le caratteristiche più tipiche delle neoplasie androgeno-secernenti, in particolare l'esordio dell'iperandrogenismo improvviso e rapidamente ingravescente, fino ai segni della virilizzazione. Inoltre, livelli aumentati di DHEAS, anche di questa entità, e più in generale evidenze di iperandrogenismo surrenalico, più spesso lieve-moderato, possono essere rilevati anche in una certa frazione di donne con PCOS.

L'interpretazione resta quindi aperta e sono necessari approfondimenti ulteriori (risposte 1 e 3 errate). L'imaging di secondo livello potrà dare informazioni utili in merito alla verosimile natura della lesione surrenalica. Se persisteranno dubbi potranno essere considerati un test di soppressione prolungata con desametasone per androgeni, che dovrebbe aiutare a distinguere tra un'ipersecrezione autonoma o sopprimibile di androgeni surrenalici, anche se la specificità diagnostica di questa indagine non è in realtà assoluta. Come ultima opzione potrà essere considerato anche il cateterismo selettivo delle vene surrenaliche, dove esistano le competenze necessarie per eseguire questa complessa indagine.

Bibliografia di riferimento

- 1) Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod, 2004;19:41-7. doi: 10.1093/humrep/deh098.
- 2) Carmina E, Azziz R, Bergfeld W, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Huddleston H, Lobo R, Olsen E. Female pattern hair loss and androgen excess: a report from the multidisciplinary Androgen Excess and PCOS committee. J Clin Endocrinol Metab, 2019;104:2875-91. doi: 10.1210/jc.2018-02548.
- 3) Kebebew E. Adrenal incidentaloma. N Engl J Med, 2021;384:1542-51. doi: 10.1056/NEJMcp2031112
- 4) Lacroix A. UpToDate - Clinical presentation and evaluation of adrenocortical tumors, 2023 <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-evaluation-of-adrenocortical-tumors>
- 5) Gregory A et al. The value of the low-dose dexamethasone suppression test in the differential diagnosis of hyperandrogenism in women. J Clin Endocrinol Metab 2003, 88: 2634-43

Autori

Sabrina Garofalo e Paolo Moghetti*

*paolo.moghetti@univr.it

UOC di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Università e Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona