

## Uno strano caso di irsutismo

Giunge presso i nostri ambulatori la signora Paola, di anni 55, per un quadro di obesità, perdita di capelli e comparsa di peli terminali al volto da circa 2 anni.

In anamnesi: menopausa a 51 anni, precedente dismenorrea, utilizzo di estroprogestinici a scopo anticoncezionale per circa 20 anni sospesi all'età di 47 anni, 2 gravidanze a termine, iperinsulinismo e alterata tolleranza glucidica dal 2013 posta in terapia con metformina a rilascio modificato dal 2021, ipertensione arteriosa in terapia con olmesartan e bisoprololo, iperuricemia, steatosi epatica e dislipidemia in terapia con rosuvastatina/ezetimibe.

Esame obiettivo: Peso= 92 Kg, H= 155 cm, BMI= 38 Kg/m<sup>2</sup>, Ferriman-Gallway = 10 con comparsa di peli terminali soprattutto a livello del volto e perdita di capelli diffusa di grado moderato.

Gli esami ematochimici mostrano:

- Testosterone totale= 12.8 nmol/L (vn: 0.35-2.6), testosterone libero calcolato= 74.80 pg/ml (vn: 3.00-8.00), SHBG= 32.8 nmol/l (vn: 18.0-135.0), DHEAS =75 ug/dl (vn: 8-100) , estradiolo= 24 pg/ml (vn: <25), LH =28.9 mU/ml (vn: 10.9-58.7), FSH= 61.8 mU/ml (16.7-113.6), prolattina =10 ng/ml (vn: 2.7-19.6), 17OHP= 0.38 ng/ml (vn: 0.09-1.02), Delta4A = 1.4 ng/ml (vn: <2.1)
- Cortisolo normosopprimibile dopo test di Nugent e di Liddle
- Testosterone totale= 5.3 nmol/L dopo test di Liddle a basse dosi
- Nella norma per età HCG, alfa-fetoproteina, AMH, LDH, inibina A
- Colesterolo pari a 145 mg/dl (vn: <200), HDL 55 mg/dl (vn: >45), trigliceridi 87 mg/dl (vn: <150), emocromo nei limiti

In funzione dei risultati ormonali decidiamo quindi per un approfondimento diagnostico:

- Visita ginecologica + Ecografia transvaginale che mostra ovaie nella norma di aspetto compatto
- RMN addome mdc che mostra surreni nei limiti, ovaio sinistro di 16x10x9 mm con formazione cistica sub-centimetrica, ovaio dx di 12x11x10 mm. Dopo mdc non aree di anomalo "contrast enhancement" a carico di utero e ovaie.

**Sulla base del quadro clinico qual è dunque il principale sospetto diagnostico?**

1. *Ipertecosi Ovarica*
2. *Neoplasia Ovarica androgeno secernente*
3. *PCOS*
4. *Neoplasia Surrenalica androgeno secernente*

**La risposta esatta è la n1**

Ipertecosi ovarica

**Perché:**

L'ipertecosi ovarica è un disturbo funzionale caratterizzato da grave iperandrogenismo causato da iperproduzione di androgeni da parte di cellule stromali ovariche iperplastiche luteinizzate (secrezione di androgeni LH dipendente). Si riscontra tipicamente in donne in menopausa e nella maggior parte dei casi si associa a obesità e insulino-resistenza con iperinsulinismo (con un aumentato rischio di sviluppare anche DM2 e malattie CV). Clinicamente si caratterizza per irsutismo, perdita di capelli, acne, fino ad arrivare nei casi più gravi a virilizzazione completa (abbassamento del tono di voce, clitoridomegalia ecc...). L'esordio graduale e la lenta progressione aiutano nella diagnosi differenziale.

Dal punto di vista biochimico si riscontrano elevati livelli di testosterone sierico, LH e FSH nel range per età menopausale e con un ampio grado di variabilità, DHEAS e androstenedione nei limiti.

L' imaging è utile per verificare la fonte di produzione androgenica. All'ecografia trans vaginale si può riscontrare un aumento bilaterale di volume e stroma ovarico, ovaie di aspetto rotondeggiante, solido e con poche cisti (diagnosi differenziale con PCOS). Tumori o lesioni molto piccole potrebbero non essere visualizzati. La RMN addome, indicata in presenza di alte concentrazioni di testosterone e con ecografia transvaginale negativa, può consentire di escludere la presenza di masse surrenaliche.

Si può eseguire un test al GnRH agonist (Decapeptyl) a scopo diagnostico se la biochimica è caratteristica e l'imaging ovarico negativo. La soppressione dei livelli di testosterone dopo 4 settimane conferma che la sua produzione è di origine ovarica e gonadotropino -dipendente. Non aiuta però nella diagnosi differenziale coi tumori ovarici.

Il trattamento di I linea è l'ovariectomia bilaterale, soluzione definitiva che consente anche diagnosi di certezza, che è istologica.

2. E' necessario escludere che il quadro clinico sia determinato da neoplasia ovarica. I tumori ovarici secernenti androgeni (VOTs) solitamente si presentano con rapida insorgenza e progressione dei sintomi, producono virilizzazione in un 50 % dei casi, posso avere marcatori ovarici positivi e non sempre sono facilmente individuabili tramite imaging, in quanto possono essere molto piccoli. Generalmente si riscontrano livelli di testosterone maggiori di 10 nmol/L, con ampia sovrapposizione dei valori biochimici con quelli osservati in caso di ipertecosi ovarica. Alcuni studi segnalano che i VOTs si caratterizzano per livelli di testosterone e di estrogeni più elevati e con livelli di gonadotropine più bassi rispetto all'ipertecosi ovarica. Utile per fornire un indirizzo diagnostico è l'esecuzione del test di Liddle a basse dosi (2mgx2), che, in caso di normalizzazione dei livelli di testosterone o di riduzione superiore al 40%, consente di escludere forme di iperandrogenismo di origine tumorale (sia esso di origine ovarica o surrenalica). Anche in caso di VOTs si può avere soppressione dei livelli di gonadotropine dopo GnRh agonisti, dal momento che i tumori ovarici possono produrre androgeni in risposta ad LH ed FSH appunto. **(Risposta 2 non corretta).**

3. Un'altra condizione con cui l'ipertecosi entra in diagnosi differenziale è la PCOS, che tuttavia rappresenta un disturbo più tipico dell'età fertile caratterizzato da sintomi legati all'iperandrogenismo più lievi (acne, irsutismo), che insorgono e progrediscono lentamente a partire dalla pubertà e solo raramente e nei casi più gravi conducono a virilizzazione. Un'attenta anamnesi è un'ottima guida diagnostica in quanto spesso la PCOS è associata anche ad alterazioni del ciclo mestruale e si manifesta a partire dall'età puberale. Dal punto di vista biochimico i livelli di testosterone sono solo moderatamente aumentati e si può riscontrare aumento contemporaneo anche degli altri androgeni (DHEAS, Delta 4 androstenedione). All'ecografia l'aspetto ovarico della PCOS può essere caratteristico, con riscontro di piccoli follicoli multipli. Si può avere l'associazione con alterazioni metaboliche anche in questo caso. La diagnosi differenziale di PCOS nel caso di donne in menopausa è più sfumata: alcuni autori ritengono che l'ipertecosi ovarica possa essere considerata una forma estrema di PCOS. Inoltre, alcuni studi hanno dimostrato che una parte delle donne che presentava storia di PCOS in età fertile sviluppava poi ipertecosi in menopausa. Tuttavia, la maggior parte delle donne con PCOS in età fertile non evolve a ipertecosi durante la menopausa **(Risposta 3 non corretta).**

4 Le neoplasie surrenaliche secernenti androgeni si caratterizzano per rapida insorgenza e progressione dei sintomi, virilizzazione e livelli di testosterone tendenzialmente aumentati in maniera più importante rispetto all'ipertecosi. Inoltre, solitamente, oltre al testosterone aumentano anche gli altri androgeni surrenalici, tra cui il DHEAS (concentrazioni > 700 ng/dl suggeriscono una causa tumorale). La maggior parte di queste neoplasie sono adenomi, rari sono invece i carcinomi. Generalmente questi tumori sono sempre visibili alla TC o alla RMN surrenaliche **(Risposta 4 non corretta).**

## Bibliografia di riferimento

1. Cussen L, McDonnell T, Bennett G et al. Approach to androgen excess in women: Clinical and biochemical insights. *Clinical Endocrinology*. 2022; 97:174-186
2. Meczekalski B, Szeliga A, Maciejewska-Jeske M, et al. Hyperthecosis: an underestimated nontumorous cause of hyperandrogenism. *Gynecol Endocrinol*. 2021;37(8):677-682.
3. O'Reilly MW, Taylor AE, Crabtree NJ, et al. Hyperandrogenemia predicts metabolic phenotype in polycystic ovary syndrome: the utility of serum androstenedione. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):1027-1036.

4. Keevil BG, Adaway J, Fiers T, Moghetti P, Kaufman JM. The free androgen index is inaccurate in women when the SHBG concentration is low. Clin Endocrinol. 2018;88(5):706-710.
5. Yance VRV, Marcondes JAM, Rocha MP, et al. Discriminating between virilizing ovary tumors and ovary hyperthecosis in postmenopausal women: clinical data, hormonal profiles and image studies. Eur J Endocrinol. 2017;177(1):93-102.
6. 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

Maria Rosaria Ambrosio, [mbrmrs@ospfe.it](mailto:mbrmrs@ospfe.it)

Benedetta Gardini, [benedetta.gardini@edu.unife.it](mailto:benedetta.gardini@edu.unife.it)