

## **SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO**

La **sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)**, descritta per la prima volta dal **Dr. Irving Stein** e **Michael Leventhal** nel 1934, è la turba endocrino-ginecologica più frequente delle donne in età fertile.

Colpisce infatti circa il 5-10% delle donne in età giovanile post-puberale e può dare problemi di infertilità.

Ha probabili basi genetiche (con trasmissione autosomica dominante), con coinvolgimento del gene CYP11a, di un locus del gene del recettore insulinico a livello del cromosoma 19p13 e iperattività del citocromo P450C17.

Ne sono predisposte le donne con familiari affetti da diabete mellito II tipo (non insulino dipendente), da calvizie precoce insorta prima dei 30 anni (nei parenti di sesso maschile) e dalla presenza della stessa sindrome nella madre, sorelle o zie.



Dr. Irving Stein e Michael Leventhal

E' caratterizzata dalla presenza dei seguenti **sintomi** e **segni clinici**:

- Oligo-Anovulazione Cronica con Oligo-Amenorrea
- Irsutismo con Iperandrogenismo Clinico Ormonale
- Turbe della fertilità
- Nel 50% dei casi presenza di sovrappeso o franca obesità "Androide"
- Acne
- Seborrea
- Defluvium Capitis sino all'Alopecia Androgenetica

Ovaio Policistico all'esame ecografico

(STEIN E LEVENTHAL 1934, NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH 1990, EUROPEAN SOCIETY OF HUMAN REPRODUCTION AND EMBRIOLOGY – Rotterdam, 2003/AMERICAN SOCIETY OF REPRODUCTIVE MEDICINE, PCOS Consensus Workshop)

L'**ecografia** è diagnostica di PCOS se evidenzia ovaie aumentate di volume con presenza di almeno 10 follicoli, di diametria compresa tra 2 e 9 mm disposti caratteristicamente in sede periferica sottocorticale, "a corona di rosario" o "a collana di perle". (Adams 1985)

Anche l'aumento dello stroma ovarico è indicativo di PCOS, in particolare l'ipercogenicità stromale o l'aumentato rapporto stroma/area ovarica totale (Fulghesu 2001).

L'esame ecografico va effettuato preferibilmente in fase follicolare e per via trans- vaginale.



L'**irsutismo**, ossia l'eccessiva crescita di peli terminali scuri in sedi atipiche per la donna, va valutato con la scala di Ferriman e Gallwey.

Vengono in pratica esaminate 9 zone corporee (mento, labbro superiore, regione mammaria periareolare e intermammaria, dorso superiore e inferiore, addome superiore e inferiore, arti superiori e inferiori) e a ciascuna di esse, in base al grado di irsutismo viene attribuito un punteggio da 1 a 4.

Lo score di Ferriman e Gallwey ci orienta bene clinicamente sul grado di irsutismo.

Uno score < di 8 depone per l'assenza di irsutismo vero. Tra 8 e 12 per un irsutismo di grado lieve.

Tra 12 e 24 per un irsutismo di grado medio e tra 24 e 36 per un irsutismo di grado severo.

Le **alterazioni ormonali** che caratteristicamente possono riscontrarsi nella PCOS sono:

1. Iperandrogenismo con aumentati valori di testosterone totale e libero e di androstenedione
2. Alterata pulsatilità delle gonadotropine con aumentato rapporto LH/FSH
3. Ridotti livelli di SHBG (sex hormone binding globulin)
4. Iperinsulinemia con indici di insulino resistenza aumentati (HOMA index)
5. Possibile coesistenza di sindrome polidismetabolica con: ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia, aumentato rapporto vita/fianchi, ipertensione arteriosa, aumento del BMI, diminuito HDL colesterolo ed aumento dell'LDL colesterolo (vanno escluse iperprolattinemia, deficit della 21-idrossilasi, iperandrogenismi surrenalici ed ipotiroidismo con il dosaggio di: PRL, 17-OH-P, DHEA-S, TSH, FT4, AbTPO)

La **sindrome dell'ovaio policistico** (PCOS) può associarsi a maggiore rischio oncogeno (aumentato rischio di carcinoma endometriale, comunque a basso rischio, per l'iperestrogenismo relativo e per l'iperinsulinemia che caratterizzano la sindrome).

Dati non univoci vi sono in letteratura sull'aumentato rischio di neoplasie mammarie.

Sicuramente, invece, nelle pazienti con PCOS e obesità con iperinsulinemia vi è un aumentato rischio di sviluppare malattie cardiovascolari, intolleranza ai carboidrati e/o franco diabete mellito 2° tipo.

La **terapia della PCOS** dovrebbe iniziare dal controllo scrupoloso del peso corporeo, attraverso un serio programma di dietoterapia dimagrante personalizzato, previa valutazione nutrizionale con BIA (analisi bioimpedenziometrica), riportando il B.M.I. (indice di massa corporea) a valori < di 25 kg/mq, e da un regolare e metodico programma di attività fisica.

Qualsiasi terapia farmacologica della sindrome dell'ovaio policistico viene infatti vanificata dalla persistenza di obesità o sovrappeso che ripristinano il circolo vizioso patogenetico della sindrome.

Il grasso in eccesso infatti è responsabile dell'insulino-resistenza e dell'iperinsulinemia e determina la trasformazione (tramite aromatasi adipocitarie) del 17 Beta estradiolo in estrone con alterazione della pulsatilità gonadotropinica e anovularietà.

La **terapia medica** si avvale di farmaci ovarostatici (estro-progestinici), antiandrogeni (ciproterone acetato, spironolattone, flutamide, finasteride), di sostanze insulino-sensibilizzanti (metformina e pioglitazone), induttori dell'ovulazione (clomifene e gonadotropine), che devono essere scelti ed eventualmente opportunamente associati in relazione al singolo caso clinico, alla propria esperienza ed alla gravità della PCOS e del grado di irsutismo e/o iperandrogenismo ed anche in base all'eventuale desiderio di gravidanza.

La terapia largamente impiegata, anche per l'effetto "cosmetico", di normalizzazione della ciclicità mestruale, è quella con **contraccettivi orali estro-progestinici**.

Gli EP bloccano l'ovulazione, la steroidogenesi ovarica ed incrementano la SHBG.

Qualsiasi anticoncezionale si è dimostrato efficace a lungo termine nella PCOS anche se sono sicuramente da evitare quelli contenenti un progestinico nor-derivato ad azione androgenosimile e quelli a bassissimo dosaggio.

Tuttavia nei casi di irsutismo evidente è più indicata l'associazione etinilestradiolo (35mcg) con **ciproterone acetato** 2mg (Diane cnf).

Nei casi più impegnativi di irsutismo con elevato iperandrogenismo, il ciproterone acetato (Androcur cp 50mg) può associarsi alla dose di 50-25mg dal 1° al 10° giorno di assunzione dell'anticoncezionale (terapia sequenziale inversa sec. Hammerstein, modificata).

Il *ciproterone acetato* è infatti un potente antiandrogeno che agisce come antagonista competitivo del diidrotestosterone, ha attività progestinica e riduce la secrezione di gonadotropine.

Lo **spironolattone** (*Aldactone cp*) è un altro farmaco antiandrogeno, usato in passato soprattutto nei pazienti con PCOS specie se ipertesi e obesi, (a dosi variabili da 50 a 300mg die), che inibisce la steroidogenesi ovarica per inibizione del citocromo P450, antagonizza per competizione i recettori del diidrotestosterone periferici.

E' un farmaco poco maneggevole ed in disuso per gli effetti collaterali che può provocare essendo dotato di azione antialdosteronica: iperkaliemia, ipotensione, crampi muscolari, vomito.

La **flutamide** (*Eulexin cp 250mg*) è un altro farmaco non steroideo ad azione antiandrogena, privo di altri effetti ormonali, un po' desueto, che da taluni è usato in monoterapia per la PCOS con irsutismo (in passato era usato per il carcinoma prostatico).

La **finasteride** è una sostanza che inibisce la 5-alfa-reduttasi, enzima chiave che trasforma il testosterone nella sua forma attiva diidrotestosterone sia a livello prostatico che del bulbo pilifero.

**DR. Vincenzo Piazza**  
*Specialista Endocrinologo*

Trova indicazione nell'ipertrofia prostatica nell'uomo e, come farmaco "adattato" al sesso femminile, per gli irtsutismi di grado lieve, da iperandrogenismo e/o iperconsumo periferico di androgeni, alla dose di 1-2,5 o 5mg die (Propecia cp 1mg, Finastid o Proscar cpr 5mg) a seconda della propria esperienza e del singolo caso clinico.

Il **clomifene citrato** (*Clomid o Prolifen cpr da 50mg*) è un derivato del dietilstilbestrolo ad azione antiestrogena che trova indicazione elettiva per l'induzione dell'ovulazione in donne desiderose di gravidanza.

A livello ipotalamico determina aumentato rilascio delle gonadotropine inducendo la maturazione e lo scoppio del follicolo ovarico.

Nei pazienti in amenorrea il trattamento può essere iniziato in qualsiasi momento e per 5 giorni.

Più corretto è indurre prima il sanguinamento mestruale con il medrossiprogesterone (1 fiala da 100mg i.m.) o cpr da 5 o 10mg 1 cpr al dì per 5 o 10 giorni.

Una volta indotta con il MAP la mestruazione la terapia con clomifene andrebbe iniziata dal 5° al 10° giorno del sanguinamento mestruale.

Di solito l'ovulazione si verifica dopo 5-10 giorni dall'ultima somministrazione di Clomid cp (in media dopo 7 giorni).

Le percentuali massime di concepimento sono state osservate durante il 4° ciclo di trattamento.

Se dopo due cicli di trattamento non si verifica ovulazione la dose del clomifene va aumentata a 100 mg.

Possibili effetti collaterali in corso di terapia con clomifene includono: rischio di iperstimolazione ovarica, cefalea, vampate di calore, disturbi visivi, sofferenza epatica (aumento transaminasi, gamma GT), aumentata incidenza di gravidanze multiple.

Il clomifene non va praticato per più di 8-10 cicli pena l'aumentato rischio di neoplasie della sfera genitale.

Nelle pazienti desiderose di gravidanza l'induzione controllata dell'ovulazione può essere ottenuta con le **gonadotropine** sotto stretta sorveglianza ginecologica e monitoraggio ecografico della crescita follicolare con dosi stabilite sulla base delle caratteristiche cliniche della paziente.

Le gonadotropine sono farmaci costosissimi che possono essere prescritti a carico del Sistema Sanitario Nazionale solo su piano terapeutico di centri specialistici autorizzati per il trattamento dell'infertilità di coppia in quanto soggetti alla **nota CUF 74**:

*"La prescrizione a carico del SSN è autorizzata solo su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche, secondo modalità adottate dalle regioni...limitata alle seguenti condizioni: trattamento dell'infertilità femminile in donne di età < di 45 anni con valori di FSH al 3° giorno del ciclo < di 30mUI/ml e per il trattamento dell'infertilità maschile".*

Ormai da molti anni vengono usate le gonadotropine menopausali umane (HMG: human menopausal gonadotropins), estratte da urine di donne in menopausa, di cui esistono in commercio formulazioni in fiale da 75 e 150 IU.

Recentemente sono state commercializzate le gonadotropine da DNA ricombinante: la Follitropina alfa (Gonal F), la Follitropina beta (Puregon f), la Lutropina alfa (Luveris f), la Menotropina (Menogon f e Meropur f), la BHCG ad effetto LH (Gonasi f).

**DR. Vincenzo Piazza**  
*Specialista Endocrinologo*

Le HMG vengono somministrate per via intramuscolare dal 3°-5° giorno in poi dopo il sanguinamento mestruale.

In 7-14 giorni si dovrebbe ottenere la maturazione di 2-4 follicoli da valutare anche con il dosaggio del 17-beta estradiolo e con il monitoraggio ecografico della crescita follicolare.

Appena ottenuta la maturazione follicolare si somministra la gonadotropina umana corionica (betaHCG), im 5000 UI (Gonasi HP 5000) per indurre l'ovulazione.

Sulla base dei dati emersi in letteratura è consigliabile non superare la dose complessiva di 12600 UI/paziente diviso in due o più cicli.

Non dovrebbe essere comunque superata la dose di 6300 UI/ ciclo di trattamento.

Il rischio più temuto dell'induzione ovulatoria con gonadotropine è la **sindrome da iperstimolazione ovarica**, temibile complicanza che determina stravasamento di liquidi nel peritoneo, ipovolemia, emocoagulazione, oliguria, shock ipovolemico, possibile tromboembolismo, complicanze respiratorie gravi, torsione degli annessi, febbre, nausea, crampi addominali, meteorismo, gravidanze ectopiche.

Per l'induzione ovulatoria con GnRH pulsatile etc. vedi protocolli dei centri specialistici per la fecondazione assistita.

I **farmaci insulino-sensibilizzanti**, oggi sempre più preferiti come farmaci di prima scelta, spesso capaci, da soli, di indurre dimagrimento, normalizzazione dei livelli di insulina e di androgeni e di determinare ovulazioni spontanee sono: la **metformina**, il **pioglitazone (Actos cp)** e **rosiglitazone (Avandia cp)**.

L'insulina infatti è un fattore di crescita (growth factor) che assieme all'IGF1 e alla relaxina agiscono sulla teca ovarica stimolandone la produzione di androgeni.

L'iperinsulinemia determina inoltre riduzione dei livelli di SHBG con aumento del testosterone libero.

Infine è dimostrato che l'iperinsulinemia determina a livello epatico la inibizione della sintesi della IGF1 con conseguente aumento dell'IGF1, anch'esso stimolatore della sintesi ovarica di androgeni.

Anche a livello ipotalamico l'insulina sembrerebbe alterare la pulsatilità dell'LH.

Pertanto la **metformina** (*glucophage, metfonorm etc.*) usata a dosi variabili da 250mg bis in die nei casi lievi, sino ad arrivare ad 1gr X 3 die nei casi più severi, è il farmaco di prima scelta, da impiegare in prima battuta, al posto o in associazione ai contraccettivi orali, per il trattamento della PCOS con obesità, iperinsulinemia e iperandrogenismo.

I **glitazonici** sono una nuova classe di farmaci insulino-sensibilizzanti che agiscono legandosi a recettori nucleari **PPAR gamma** (peroxisome proliferator activated receptor) espressi negli adipociti e nelle miocellule. Il pioglitazone (Actos cp) e il rosiglitazone (Avandia cp) usati alla dose di 15–30mg 1 volta al dì, stimolerebbero la trascrizione di geni che amplificherebbero gli effetti dell'insulina a livello muscolare e adipocitario diminuendo l'insulino resistenza.

I dati sulla sicurezza dei glitazoni per la possibilità di effetti collaterali (edemi, rischio osteoporotico, complicanze cardiovascolari) non sono univoci.

**DR. Vincenzo Piazza**  
*Specialista Endocrinologo*

La **terapia dell'irsutismo facciale** si avvale di una crema a base di eflornitina (**VANIQA**) che inibisce la ornitina decarbossilasi, enzima chiave nella replicazione e rigenerazione del bulbo pilifero.

Il trattamento prevede due applicazioni al dì sul viso con risultati oggettivamente e soggettivamente soddisfacenti nel 30% dei casi dopo lunghi periodi di trattamento.

L'eflornitina determina una miniaturizzazione e netta riduzione della crescita dei peli facciali.

Alla sospensione del trattamento è però frequente la recidiva.

Curiosità: l'**eflornitina** è stata in passato usata come farmaco antitumorale per l'azione inibente la replicazione cellulare.

Da qualche tempo è un farmaco impiegato per via parenterale con successo per la tripanosomiasi africana (malattia del sonno) provocata da un protozoo trasmesso dalla mosca Tse Tse. L'eflornitina viene indicata pertanto come farmaco risveglia coma.

### **IN CONCLUSIONE**

La PCOS è il disordine endocrino-ginecologico più frequente della donna in età riproduttiva che si caratterizza per un cluster di segni e sintomi eterogenei e variamente associati che determinano diversi fenotipi della sindrome.

Diversi sono gli specialisti che se ne occupano a vario titolo: dermatologi per la cura dell'acne e della seborrea, gli endocrinologi che trattano l'irsutismo e l'iperandrogenismo e soprattutto i ginecologi che si occupano delle irregolarità mestruali e dell'infertilità.

E' comunque una patologia a prognosi benigna, che spesso evolve positivamente dopo le prime gravidanze e che spesso necessita di trattamenti integrati di dietoterapia, ginnastica mirata, terapia ovarostatica e insulinosensibilizzante al fine di ottimizzare e stabilizzare i risultati terapeutici sull'acne, l'irsutismo e la regolarità ovulatoria.

L'induzione dell'ovulazione sia con clomifene che con gonadotropine dovrebbe essere appannaggio quasi esclusivo dei ginecologi, i più idonei al monitoraggio clinico-ecografico ed ormonale della crescita follicolare.