

**IL TRATTAMENTO DELLA DONNA AFFETTA DA SINDROME
dell'OVAIO MICROPOLICISTICO (PCOS)**

**A cura di
Vincenzo De Leo e Felice Petraglia**

Istituto di Ginecologia e Ostetricia università degli studi di Siena

LINEE GUIDA FIOG IL TRATTAMENTO DELLA DONNA AFFETTA DA PCOS

1) Criteri per la diagnosi

Rotterdam ESHRE

- oligo-anovulazione
- iperandrogenismo (segni clinici o laboratoristici)
- ovaio policistico (esame ecografico)

2) Assetto endocrino

- iperandrogenismo
- insulino resistenza

3) Conseguenze sulla riproduzione

- anovularietà,
- aborti ricorrenti
- complicanze in gravidanza

4) Conseguenze metaboliche

- diabete tipo II
- obesità
- rischi cardiovascolari
- sindrome metabolica

5) Terapie ormonali

A) antiandrogeni

B) obesità

C) oligomenorrea

D) Induzione dell'ovulazione

- perdita di peso
- Clomifene citrato
- Clomifene + metformina
- Gonadotropine esogene

1) Criteri per la diagnosi - Rotterdam ESHRE

La definizione di PCOS attualmente accettata è quella emersa dalla PCOS Consensus Workshop Group di Rotterdam (2003) tra ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) e ASRM (American Society of Reproductive Medicine).

La consensus parla di diagnosi di PCOS quando si abbia la presenza di almeno due dei seguenti sintomi:

- oligo-anovulazione
- iperandrogenismo (segni clinici o laboratoristici)
- ovaio policistico (esame ecografico)

Oligo-anovulazione: Nella maggior parte dei casi le irregolarità mestruali delle donne con PCOS iniziano al menarca e consistono in oligomenorrea, con frequente amenorrea e anovularietà cronica presente in queste pazienti. L'anovulazione nelle donne con PCOS è legata alla coesistenza di alterazioni sia endocrine che psichiatriche quali: aumento del rapporto LH/FSH, moderata iperprolattinemia, aumentata espressione dei recettori per l'LH a livello follicolare con conseguente atresia. Va sottolineato che un elevato rapporto LH/FSH rappresenta invece un criterio con alta specificità ma bassa sensibilità, dal momento che meno del 50% delle donne con PCOS ha un valore superiore a 2. Un valore normale di questo rapporto non permette di escludere la diagnosi di PCOS.

Iperandrogenismo: I segni clinici dell'iperandrogenismo sono: acne, seborrea, cute grassa ed irsutismo. La diagnosi di irsutismo, che nelle forme più gravi o nelle pazienti che lo lamentano per motivi estetici, è semplice e immediata, implica un attento esame obiettivo nelle forme meno severe. Comunemente viene utilizzato il punteggio di Ferriman e Gallway con un punteggio > 8 è considerato diagnostico.

A livello laboratoristico avremo la valutazione dei livelli plasmatici totali di testosterone e dell'indice degli androgeni liberi (Free Androgen Index, FAI) che indipendentemente dal grado di sensibilità rappresentano i parametri migliori per definire una condizione di iperandrogenismo.

Ovaio policistico: All'esame ecografico i criteri più sensibili per la diagnosi sono risultati il volume ovarico aumentato (>10mL) e/o la presenza di almeno 10 follicoli con diametro di 2-9mm, valutati sia in scansione longitudinale che trasversale. La distribuzione periferica dei follicoli e l'ipertrofia dello stroma ovarico possono essere presenti, ma non sono necessari per la diagnosi, la misura del volume ovarico si è dimostrata infatti un buon surrogato per la quantificazione dello stroma nella pratica clinica. È stato a lungo sostenuto che le caratteristiche ecografiche fossero da sole sufficienti per fare diagnosi di PCOS; in realtà è stato poi dimostrato che circa il 20-25% di donne con alterazioni del ciclo mestruale presenti all'esame ecografico caratteristiche ovariche deponenti per PCOS, una percentuale significativamente più alta della reale incidenza della sindrome. È stato inoltre evidenziato come tale aspetto ecografico sia anche riscontrabile in alcuni soggetti "normali" e in donne con altre patologie endocrine come l'amenorrea ipotalamica e l'iperplasia surrenalica congenita.

Fulghesu et al. (2007) ha dimostrato l'importanza del rapporto stroma/area dell'ovaio in relazione ad un aumento degli androgeni circolanti in modo da migliorare sia la diagnosi ecografica che quella endocrina di PCOS.

2) Assetto endocrino

Iperandrogenismo: Questo effetto endocrino, indotto dagli elevati livelli di LH, può avvenire per eccessiva attività dell'ovaio, infatti nelle pazienti con policistosi le cellule della teca ovarica producono una quota eccessiva di androgeni quali androstenedione e testosterone per l'aumento dell'attività enzimatica svolta dal citocromo P450 C17 α . L'iperfosforilazione della serina nella molecola dell'enzima stimola significativamente l'attività steroidogenetica sia a livello ovarico sia a livello surrenalico causando un aumento della produzione di androgeni.

Insulinorresistenza: È un'altra caratteristica metabolica delle pazienti con sindrome dell'ovaio policistico. Il difetto metabolico è riferibile ad una ridotta funzionalità del recettore insulinico sostenuta anche questa da una iperfosforilazione dei residui serinici del recettore. La sua eccessiva fosforilazione attenua infatti il segnale endocrino dell'ormone e stabilisce così una situazione di **insulino-resistenza** che può essere facilmente valutata mediante indici semplici come l'H.O.M.A. (Homeostatic Organic Model Assessment) calcolando il valore di insulina basale (mUI/mL) x glicemia basale (mg/dL)/22.5, oppure attraverso il carico orale di glucosio (OGTT). In sostanza quindi lo stesso meccanismo di iperfosforilazione, che a livello del citocromo P450 C17 induce l'iperandrogenismo ovarico e surrenalico, può, modificando l'attività del recettore per l'insulina, spiegare anche l'insulinorresistenza. Di conseguenza l'eccessiva produzione di insulina da parte del pancreas risulta essere uno dei più seri fattori di rischio per la futura comparsa di un diabete non insulino-dipendente.

3) Conseguenze sulla riproduzione

Anovularietà: Conseguente all'oligomenorrea o come deficit della fase luteale nelle donne con cicli regolari è l'elemento principale della sterilità

Aborti ricorrenti Il rapporto tra PCOS e abortività non è ancora del tutto chiarito. Gli studi ad oggi disponibili dimostrano tuttavia che l'incidenza di aborto nelle donne con PCOS è del 30% (circa il doppio della popolazione generale).

Complicanze in gravidanza le donne con PCOS sembrano essere ad alto rischio di sviluppare durante la gravidanza il diabete gestazionale; l'incidenza di diabete gestazionale nelle donne con PCOS è riportata essere del 40-50%

L'insulino-resistenza è un fattore di rischio per l'ipertensione quindi questo rapporto causale è stato ipotizzato come operativo anche nelle donne con PCOS. La preeclampsia (complicanza della gravidanza caratterizzata da edema, proteinuria ed ipertensione) sembra essere più frequente nelle donne con PCOS rispetto alla popolazione generale, con un rischio relativo di preeclampsia di 2,2.

4) Conseguenze metaboliche

Diabete tipo II: L'insulino-resistenza e un'inadeguata funzione delle beta-cellule pancreatiche sono i principali fattori di rischio coinvolti nella patogenesi del diabete di tipo 2 nella PCOS.

Il rischio di sviluppare intolleranza glucidica nelle donne con PCOS è circa 5-10 volte maggiore rispetto a quello della popolazione normale e non sembra essere indipendente dalle origini etniche.

Gli stati di intolleranza al glucosio nella PCOS si manifestano in un'età più precoce rispetto alla popolazione generale, già a partire dalla 3° e 4° decade di vita.

Obesità: Condizione frequente nelle donne affette da sindrome dell'ovaio policistico. Le cellule del loro organismo sono resistenti alla azione dell'insulina impedendo così alle cellule di utilizzare gli zuccheri contenuti nel sangue, che vengono quindi immagazzinati sotto forma di grasso.

Rischi cardiovascolari Le pazienti con PCOS hanno anche un rischio cardiovascolare più elevato rispetto alla popolazione di controllo. L'ipertensione è infrequente in soggetti PCOS giovani, ma la sua prevalenza aumenta con l'approssimarsi del periodo perimenopausale; secondo Dahlgren tale incremento è circa del 40%.

I fattori di rischio cardiovascolare identificabili nella sindrome dell'ovaio policistico sono:

- Aumentato indice di massa corporea.
- Aumentata insulina.
- Diminuito HDL.
- Aumentato LDL.
- Aumentato rapporto vita/fianchi.
- Aumentati trigliceridi.
- Aumentato colesterolo totale.
- Aumentata pressione sistolica.

Sindrome metabolica: Si definisce sindrome metabolica la presenza di 3 o più delle seguenti condizioni: obesità, insulinoresistenza, diabete o IGT, ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia, ridotti livelli di colesterolo HDL, ipertensione.

Le donne con sindrome dell'ovaio policistico possono presentare quindi gradi diversi delle condizioni sopraelencate, inoltre la sindrome metabolica è una situazione predisponente e predittiva di aterosclerosi e in particolare di malattia coronarica.

5) Terapie ormonali

A) Irregolarità mestruali: Uno degli obiettivi principali dell'intervento terapeutico della PCOS è quello della regolarizzazione del ciclo mestruale in quanto l'irregolarità mestruale è un segno caratteristico delle donne con PCOS.

L'estroprogestinico: rappresenta il trattamento ormonale di prima scelta e tutti i preparati in commercio sono risultati efficaci nella regolarizzazione del ciclo, in particolare quelli contenenti progestinici ad attività antiandrogenica come l'associazione di etinilestradiolo e *drospirenone* (20 - 30 µg di EE + 3 mg DRSP) che ha dimostrato la sua efficacia non solo per il miglioramento dei segni di iperandrogenismo ma anche per la riduzione dell'accumulo di liquidi extracellulari. Un altro progestinico da segnalare con attività antiandrogenica è il *clormadinone* (30 µg EE + 2 mg di CMA) che si è dimostrato efficace nel correggere la sintomatologia lieve iperandrogenica delle donne con PCOS.

Metformina: Considerando il ruolo centrale dell'insulina nell'eziologia della PCOS, gli agenti sensibilizzanti all'azione dell'insulina possono migliorare l'insulino-resistenza (migliorare la sensibilità all'azione dell'insulina), e alleviare lo spettro di alterazioni endocrine, metaboliche e riproduttive nelle donne con PCOS. Degli agenti sensibilizzanti all'insulina, la metformina, una biguanide è l'unico ad essere utilizzato su vasta scala. La dose ottimale di metformina nelle pazienti con PCOS non è nota. I regimi comunemente utilizzati sono 500mg tre volte al giorno (1500 mg/d) o 850 mg due volte al giorno con i pasti.

B) Irsutismo: nelle pazienti iperandrogeniche che non desiderano una gravidanza l'obiettivo terapeutico prevede il blocco dello "steady state" endocrino responsabile dell'inizio e del mantenimento della sintomatologia iperandrogenica. Va sottolineato che la miglior risposta al trattamento si ha dopo periodi prolungati di terapia (a partire dal 3 mese). Nelle pazienti dove è presente uno stato di iperandrogenismo lieve si può consigliare un trattamento estroprogestinico

contentente progestinici ad attività antiandrogena. Qualora la paziente abbia uno stato di iperandrogenismo di grado più elevato la terapia ormonale per eccellenza è rappresentata dagli estroprogestinici in cui il *Ciproterone acetato* viene usato come progestinico. L'azione del ciproterone si esercita principalmente attraverso una serie di meccanismi endocrini tra cui: incremento della sintesi di SHBG con riduzione dei livelli di testosterone libero, l'inibizione della secrezione dell'LH, l'inibizione della 5 α -reduttasi ed il successivo blocco dei recettori per gli androgeni.

In particolare per molti anni si è usato lo schema terapeutico a base di etinilestradiolo e di ciproterone acetato fino con il protocollo di "sequenziale inversa" (12.5-25 mg di CPA per i primi 12 giorni + 10-25 μ g EE per 21 giorni).

C) Obesità: la riduzione del peso corporeo rappresenta un obiettivo primario in queste pazienti. Si può ottenere attraverso una riduzione dell'apporto calorico mediante diete bilanciate e soprattutto modificando il proprio comportamento alimentare. Una riduzione del peso del 5-10% è in grado di ridurre in maniera significativa l'insulino-resistenza e di ripristinare la regolarità mestruele e l'ovulazione. Le donne possono essere aiutate ad ottenere questo risultato anche facendo ricorso all'uso di farmaci inibitori del re-uptake della serotonina tra i quali la sibutramina si è dimostrata particolarmente efficace anche nel ridurre l'insulino-resistenza.

D) Induzione dell'ovulazione:

Perdita di peso: È noto che le donne obese (anche senza PCOS) sono meno fertili delle donne non obese. La perdita di peso corporeo, probabilmente riducendo l'insulino-resistenza, sembra essere associata ad un miglioramento della funzionalità ovarica. In particolare, nelle donne con PCOS la riduzione del peso corporeo del 5-10% sembra essere in grado di indurre cicli ovulatori nel 55-100% delle pazienti nell'arco di 6 mesi. Dal momento che si tratta di una terapia

efficace e non costosa la perdita di peso dovrebbe essere considerata come terapia di prima scelta nel trattamento delle pazienti obese con PCOS.

Clomifene citrato Il clomifene citrato è il farmaco maggiormente utilizzato nel trattamento dell'induzione dell'ovulazione nelle donne affette da PCOS. Si tratta di un antiestrogeno il cui principale meccanismo d'azione sembra essere legato all'aumentata produzione di gonadotropine FSH e LH da parte dell'ipofisi (somministrato alla dose di 50-200 mg nei primi 5-10 giorni del ciclo per 3-6 cicli di trattamento) Il clomifene induce l'ovulazione in circa l'80% delle donne affette da PCOS, ma soltanto il 30-40% di queste otterrà la gravidanza. Questa discrepanza sembra essere il risultato dell'effetto antiestrogenico esercitato dal farmaco sull'endometrio e sulla produzione di muco cervicale.

Clomifene+metformina Il 20% delle pazienti che non risponde al clomifene sono per lo più quelle affette da PCOS con più alto Body Mass Index (BMI), più iperandrogeniche ed insulino-resistenti (9). In tali pazienti è stata proposta l'associazione di clomifene e metformina. Tale farmaco, infatti, oltre al miglioramento della sensibilità insulinica, determina anche la ripresa della ciclicità ovarica. Il ripristino dell'ovulazione sembra essere indipendente dalla durata del trattamento e dalla perdita di peso, mentre è importante la dose che dovrebbe essere compresa tra 1500 e 2000 mg/die.

Gonadotropine esogene (FSH) In queste donne si raccomanda l'uso di FSH in quanto in grado di correggere il difetto etiopatogenetico principale di questa sindrome quale la ridotta secrezione dell'ormone follicolo stimolante.

I protocolli terapeutici più noti sono lo step-up e lo step-down. Il protocollo step-up prevede la somministrazione di FSH a dosi crescenti mentre il protocollo step-down è stato elaborato con lo scopo di "mimare" l'andamento dell'FSH endogeno nella fase follicolare.