

Iperandrogenismo della donna in menopausa

Chiara Alfaroli¹, Elisa Maseroli², Linda Vignozzi^{1,2}

¹Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche "Mario Serio", Università degli Studi di Firenze;

²SOD Andrologia, Endocrinologia Femminile e Incongruenza di Genere, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

Autore corrispondente: Linda Vignozzi

linda.vignozzi@unifi.it

Caso clinico

Una donna di 77 anni giunge alla nostra attenzione per "Female pattern hair loss (FPHL)" comparsa da circa 3 anni. E' stata trattata in ambito dermatologico con Minoxidil. Per la mancata risoluzione del caso, il collega dermatologo la invia a valutazione endocrinologica. All'esame obiettivo si reperta alopecia con marcato arretramento fronto-temporale (Fig. 1); non palpabili masse addominali; arti inferiori tonici; imbrunimento delle grandi labbra con diradata distribuzione pilifera sul pube, clitoride di 4 cm; punteggio allo score di Ferriman-Gallwey (FG) 8 (ai limiti superiori); Pressione Arteriosa 150/90 mmHg. Si richiedono pertanto accertamenti laboratoristici e strumentali tra cui dosaggi ormonali che rilevano aumentati livelli di testosterone (10 nmol/L = 288.4 ng/dl) e di 17OH-progesterone (17OHP) (3.4 nmol/L), con delta4 androstenedione, deidroepiandrosterone solfato (DHEAS) e cortisolo libero urinario nella norma, e valori di gonadotropine compatibili con lo stato menopausale. Una TC addome completo risulta negativa per tumefazioni surrenaliche e reperta una lieve bombatura del profilo dell'annesso destro.

Presso la nostra struttura viene eseguita una ecografia transvaginale che rileva ispessimento della rima endometriale ed una formazione parannessiale sinistra di 18x9x5.2 mm, nel contesto della quale viene evidenziata una piccola formazione anecogena uniloculare semplice di 7.1x5.3 mm. Tale reperto non viene ulteriormente caratterizzato dalla successiva RM, che documenta unicamente una sub-centimetrica espressione cistica in sede ovarica-paraovarica sinistra, definita di scarso significato. La paziente viene inoltre sottoposta a Doppler dei vasi genitali e si riscontra un indice di pulsatilità (PI) dell'arteria clitoridea di 1.65, indicativo di resistenza vascolare media [1]. I marcatori di tumore ovarico sono negativi, ad eccezione di un lieve incremento di HE4 (*Human epididymal protein 4*).

In sede di laparoscopia esplorativa, la paziente viene sottoposta ad isterectomia totale con annessiectomia bilaterale: all'esame istologico rilievo di neoplasia steroidea con immunofenotipo compatibile con tumore a cellule di Leydig dell'ovaio sinistro. Il successivo follow-up risulta negativo. Dopo 4 mesi dall'intervento lo score di FG (6) e le dimensioni del clitoride (3.5 cm) si riducono e si osserva un significativo miglioramento dell'alopecia (Fig. 2). Al Doppler clitorideo si rileva invece un lieve peggioramento delle resistenze vascolari come documentato dall'incremento del PI (2.00). La salute sessuale non è esplorabile in quanto la paziente non ha attività sessuale.

Discussione

Circa il 10% delle donne presenta iperandrogenismo, ma la sua insorgenza in menopausa è estremamente rara [2]. I normali livelli di androgeni in postmenopausa dipendono dal metodo di dosaggio e dal laboratorio, ma in generale sono accettati i seguenti cut-off: testosterone totale: 20-70 ng/dl (0.7-2.4 nmol/L), androstenedione: 0.5- 2.8 ng/ml (1.7-9.8 nmol/L), DHEAS: 18-185 mcg/dl (0.5-5 micromol/L) [3].

I sintomi più comuni di iperandrogenismo in menopausa sono irsutismo ed alopecia, mentre altri segni di virilizzazione si osservano generalmente solo per concentrazioni molto alte di androgeni [3]. Tale quadro può rispecchiare diverse condizioni cliniche, di cui la più frequente è la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) [4]. È necessario però escludere la presenza di altre eziologie rare ma potenzialmente letali, come tumori ovarici o surrenalici secernenti androgeni [5]. Un'anamnesi dettagliata può aiutare ad escludere condizioni benigne come PCOS o iperplasia surrenalica congenita late-onset (CAH), oltre a cause esogene o farmacologiche. Il primo test di laboratorio da effettuare è il dosaggio del testosterone totale, associato a quello del DHEAS per identificare un'eventuale origine surrenalica [3]. Se questi analiti non risultano elevati, il dosaggio dei 17-ketosteroidi urinari (17-KS) può essere utile per individuare un carcinoma corticosurrenalico [3]. Altri test di laboratorio includono prolattina, 17OHP e test biochimici per sindrome di Cushing o acromegalia in caso di sospetto clinico. Viene suggerito di escludere un tumore androgeno-secernente prima di porre diagnosi di CAH in presenza di elevati livelli di 17OHP, soprattutto di fronte ad una virilizzazione di nuova insorgenza ed a valori soppressi di gonadotropine [6]. È stato proposto inoltre di inserire nell'algoritmo diagnostico il dosaggio delle inibine per orientarsi verso un tumore ovarico [6].

Nelle donne con virilizzazione o iperandrogenemia severa (testosterone totale >150 ng/dL o DHEAS >700-800 mcg/dL), fortemente sospette per forme neoplastiche, sono raccomandabili, seppure in assenza di Linee Guida specifiche, valutazioni aggiuntive: ecografia transvaginale per la ricerca di ipertecosi ovarica o tumori ovarici androgeno-secernenti nelle donne con elevati livelli di testosterone e TC/RM per lo studio dei surreni nelle donne con aumentati livelli di DHEAS o testosterone ed ecografia transvaginale negativa [3]. Sono riportati casi di piccoli tumori ovarici identificati tramite RM pelvica o FDG-PET, ma i dati a disposizione sono limitati [3]. La RM Chemical Shift può inoltre rilevare i cristalli di Reinke, che all'esame istologico sono suggestivi ma non diagnostici per neoplasia a cellule di Leydig. Se queste indagini non risultano conclusive, raramente viene posta indicazione all'effettuazione di un cateterismo delle vene ovariche e surrenaliche in menopausa [3]. In quest'ultima circostanza, la più probabile fonte di ipersecrezione è rappresentata da una neoplasia ovarica, spesso troppo piccola per essere individuata con studi di imaging [3]. In aggiunta un test di soppressione con basse dosi di desametasone può aiutare a distinguere forme tumorali o non tumorali [2].

I più comuni tumori ovarici virilizzanti sono quelli a cellule di Sertoli-Leydig e a cellule di Leydig, che comunque rappresentano <0.5% di tutti i tumori ovarici e compaiono dopo la menopausa in circa un quarto dei casi [3, 5]. Queste neoplasie sono nella maggior parte dei casi confinate all'ovaio al momento della diagnosi e sono raramente maligne [5]. L'ipertecosi ovarica è invece una patologia funzionale caratteristica della postmenopausa, ma con sintomi virilizzanti lentamente progressivi [3].

Nelle forme di iperandrogenismo di origine neoplastica, il trattamento di scelta è ovviamente la chirurgia [3]. L'approccio chirurgico è ugualmente indicato nelle forme di ipertecosi ovarica, riservando la terapia con agonisti del GnRH alle pazienti non candidabili alla chirurgia [3]. Per le altre forme di iperandrogenismo, il trattamento è quello della patologia di base o l'eliminazione della causa scatenante.

Gli androgeni svolgono un ruolo essenziale anche nel genere femminile. Le ripercussioni cliniche dell'iperandrogenismo sul benessere fisico e psicologico della donna in menopausa non sono state ancora chiarite. Nella donna iperandrogenica vi è un dubbio incremento dei fattori di rischio cardiometabolico che comunque non sembra correlato con un aumentato rischio di patologia cardiovascolare o di mortalità complessiva [7]. In generale, i livelli di androgeni nelle donne sono associati positivamente con la densità minerale ossea; tuttavia, dopo la menopausa questo ruolo protettivo sulla perdita di massa ossea è meno chiaro [8]. Infine, sembra che gli androgeni

esercitino un effetto positivo sul benessere generale e sull'umore. Per quanto riguarda l'apparato genito-urinario, recenti evidenze suggeriscono un effetto facilitatorio degli androgeni sul trofismo, la funzionalità e la vascolarizzazione di questi tessuti ricchi di recettori androgenici, effetto che diventa ancora più importante dopo la menopausa, quando a livello delle cellule vaginali il DHEA surrenalico viene trasformato preferenzialmente in androgeni attivi [9]. Il calo delle concentrazioni di testosterone dopo l'asportazione del tumore ovarico potrebbe spiegare il peggioramento della vascolarizzazione clitoridea nella nostra paziente.

Figura 1



Figura 2



Conflitti di interesse. L'autrice dichiara di non avere conflitti di interesse

Consenso informato. Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana

Studi sugli animali. L'autrice dichiara non hanno eseguito studi sugli animali

Lettere Consigliate

1. Maseroli E et al. (2018). Cardiometabolic Risk and Female Sexuality-Part I. Risk Factors and Potential Pathophysiological Underpinnings for Female Vasculogenic Sexual Dysfunction Syndromes. *Sex Med Rev* 6, 508-524.
2. Dolinko AV and Ginsburg ES (2015) Hyperandrogenism in menopause: a case report and literature review. *Fertil Res and Pract* 1, 7.
3. Hall JE (2021) Evaluation and management of postmenopausal hyperandrogenism. *UpToDate* Apr 30, 2021
4. Kostakis EK et al. (2019) Androgens in Menopausal Women: Not Only Polycystic Ovary Syndrome. In: *Hyperandrogenism in Women. Beyond Polycystic Ovary Syndrome*. Front Horm Res. Basel, Karger, vol 53, pp 135-161.
5. Markopoulos MC et al. (2015) Hyperandrogenism after menopause. *European Journal of Endocrinology* 172, R79-R9
6. Shearer JL et al. (2017) Postmenopausal hyperandrogenism: the under-recognized value of inhibins. *Annals of Clinical Biochemistry* Vol 54 (I) 174-177.
7. Pelusi C et al. (2013). No metabolic impact of surgical normalization of hyperandrogenism in postmenopausal women with ovarian androgen-secreting tumours. *Clinical Endocrinology* 78, 533–538.
8. Khosla S et al. (2005) Relationship of volumetric bone density and structural parameters at different skeletal sites to sex steroid levels in women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90, 5096–5103.
9. Cellai I et al. (2021) Insight on the Intracrinology of Menopause: Androgen Production within the Human Vagina. *Endocrinology* 162, bqaa219.