Il Manuale di Clinica Pratica

Titolo Ovaio policistico
Data 27 gennaio 2006 alle 20:25:00
Autore A. Dalla Via

Rossi:
Mi sembra di aver letto che la prima descrizione dell'ovaio policistico risale ad alcuni secoli fa.

Dalla Via:
Infatti. La prima descrizione della PCOS (polycystic ovary syndrome) risale al 1721, quando Antonio Vallisneri, un allievo di Marcello Malpighi, descrisse una “giovane rustica maritata, moderatamente pingue ed infeconda, con due ovaie più grandi del normale, bernoccolute, lucenti e biancastre”.

Rossi:
Qual è la causa della sindrome?

Dalla Via:
Dal 1935, data dello storico articolo di Stein e Leventhal (Amenorrea associated with bilateral polycystic ovaries, Am.J.Obt.Gyn., 1935, 29: 181-91), sono state pubblicate numerosissime ricerche sull’eziologia e la patogenesi della malattia, ma nonostante la mole di dati presentati, nel 1991 un Editoriale di Lancet titolava: “Polycystic ovaries, disorder or sign?” (Lancet, 8723, 1099, 1991).
Nel corso degli anni sono stati indicati come possibili cause l’aumento dell’LH, l’iperandrogenismo, la resistenza periferica all’insulina e l’apoptosi dei follicoli ovarici.

Attualmente la PCOS viene ritenuta una patologia eterogenea e a patogenesi multifattoriale, in cui l’insulino-resistenza, con iperinsulinemia associata, e l’eccesso di androgeni giocano verosimilmente un ruolo patogenetico fondamentale (L’Endocrinologo, volume 4, numero 3, settembre 2003, pagg. 102-161, Milano)

Rossi:
Si tratta di una patologia frequente?

Dalla Via:
Recenti dati epidemiologici indicano un aumento di prevalenza ed incidenza della PCOS, e, in effetti, si ha l’impressione che negli ultimi anni nei nostri ambulatori siano passate sempre più spesso adolescenti, con importanti turbe mestruali, talora in soprappeso e con qualche pelo di troppo, le stesse che, diventate giovani donne, non riuscendo ad avere una gravidanza, ricorreranno a tecniche di fecondazione assistita.Rossi:
C'entra in qualche modo la familiarità?

Dalla Via:
La PCOS sembra poter essere un disordine familiare, dovuto ad un singolo gene autosomico dominante ad espressione fenotipica variabile (Kasher-Miller M., Azziz R., The devolepment of the polycystic ovary sindrome: family history as a risk factor, TEM, 9:55, 1998).

I criteri attualmente raccomandati per la diagnosi di PCOS sono :
(Franks S., Polycistic ovary syndrome, N.Engl.J.Med., 333:853, 1995)
-disfunzione ovulatoria
-iperandrogenismo
-assenza di patologie specifiche

Rossi:
Con quali sintomi si manifesta la sindrome dell'ovaio policistico?

Dalla Via:
Il primo sintomo della PCOS è il pubarca precoce, che però passa praticamente sempre inosservato, anche ai medici più attenti.
Le turbe mestruali caratteristiche della PCOS sono l’oligomenorrea e l’amenorrea, dovute, in sintesi, ad una ridotta produzione di FSH, responsabile anche d’ipofertilità da anovulazione cronica ; molto più raramente ci può essere un ciclo mestruale scarso od uno spotting a metà ciclo, legati alla mancata formazione del corpo luteo.
L’iperandrogenismo causa segni molto mal sopportati dalle giovani donne e dalle adolescenti: ipertricosi, irsutismo, acne, seborrea, defluvium.
Coesistono spesso soprappeso e disturbi metabolici, come iperglicemia, dislipidemia e turbe del sistema fibrinolitico, con aumentato rischio cardiovascolare.

Rossi:
Mi sembra di capire che non si tratta di un disturbo limitato alle sfera sessuale.

Dalla Via:
Infatti la PCOS non è una semplice turba gonadica, ma comporta una serie di problematiche che investono tutta la vita

di una donna, dalla ridotta capacità riproduttiva, con le inevitabili implicazioni psicologiche, al rischio di mortalità precoce.Rossi:
Ci sono accertamenti da richiedere per avvalorare il sospetto diagnostico?

Dalla Via:
Il sospetto diagnostico, clinico ed anamnestico, richiede conferma laboratoristica e, in alcuni casi, d'imaging.
I criteri di diagnosi ecografica (Adams J. et al., Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotrophin releasing hormone. Lancet, 1375, 1985), per la frequente presenza d'ovaie di dimensione aumentate con morfologia microcistica in assenza d'iperandrogenismo e disfunzione ovulatoria, possiedono una scarsa sensibilità nella diagnosi di PCOS.
Non si deve quindi affidare alla sola indagine ecografica la conferma diagnostica. Una conferma può venire dalla valutazione d'alcuni parametri ormonali.

Nella PCOS è tipicamente alterato il rapporto tra FSH ed LH; risale al 1958 (McArthur J.W. et al., The urinary excretion of interstitial cell and follicle stimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system. J.Clin.Endocrinol.Metab.18:1202,1958) l'osservazione che in queste pazienti l'ormone luteneizzante è frequentemente superiore al doppio della norma, mentre il follicolostimolante è dimezzato.
Il dato è spesso confermato dal test dinamico mediante infusione di GnRH; l'LH mostra generalmente un incremento marcato e prolungato con un ritorno molto lento ai valori basali, mentre l'FSH ha una risposta quasi piatta.
Elevati valori basali, generalmente il doppio della norma, si riscontrano anche a carico di Testosterone totale e libero, d'Androstenedione, entrambi prodotti dall'ovaio, e di Deidroepiandrosterone solfato (DHEA-S), prodotto dal surrene.
Frequentemente coesiste una sensibile riduzione della Sex Hormones Binding Globulin e, nel 30% dei casi, un'iperprolattinemia.
Rossi:
Con quali patologie dobbiamo porre la diagnosi differenziale?Dalla Via:
Pattern clinici ed ormonali di una certa importanza impongono talora una diagnosi differenziale con MALATTIE MOLTO RARE, A BASSA INCIDENZA E PREVALENZA

-Con il morbo di Cushing, nei soggetti obesi, ipertesi ed irsuti.
-Con le neoplasie secernenti androgeni.
-Con il deficit parziale della 21-Idrossilasi.
-Con l'iperprolattinemia.

Per quanto riguarda il primo punto, spesso nel soggetto obeso si riscontra un certo grado d'ipercortisolismo che conserva il tipico ritmo circadiano.
Conferma viene però da un semplice test: a mezzanotte si somministrano al paziente due compresse da 0.5 mg. di Desametazone e il mattino seguente si ridosano gli ormoni. Nella forme di PCOS associate ad obesità si nota la completa soppressione sia del cortisolo plasmatico sia del DHEA-S.
Fortunatamente molto rare, le neoplasie secernenti androgeni possono essere sia ovariche che surrenaliche. Queste ultime hanno spesso un decorso clinico rapidamente progressivo e l'irsutismo insorge ed evolve rapidamente; coesiste quasi sempre un'aumentata secrezione o di cortisolo, o di corticosteroidi minori o d'aldosterone, che orientano alla diagnosi.
I tumori ovarici ad attività virilizzante, come l'arrenoblastoma ed il tumore a cellule ilari, sono molto rari e spesso benigni; l'ecografia ed il dosaggio degli androgeni minori consentono la diagnosi. (Crosignani P.G., Clinica dell'Ovaio in Pinchera A. et al. Endocrinologia e Metabolismo, pgg. 678-9, CEA, Milano, 1991)
La diagnosi differenziale con il deficit parziale della 21-Idrossilasi si effettua dosando il 17-idrossiprogesterone serico (17-OH-Pg) in fase follicolare precoce; deve risultare inferiore ai 270 ng/dl.(McLachlan R.I. et al., L'ovaio in: Felig.P et al., Endocrinologia e Metabolismo, pg.983,McGraw Hill Italia, Milano, 1997)

Rossi:
E sul problema prolattina?

Dalla Via:
Nella PCOS può essere frequentemente presente un'iperprolattinemia funzionale, legata probabilmente all'iperestrogenismo proprio della malattia.
I valori di prolattina (PRL) superiori a 200 ng/mL devono però far sospettare sempre la presenza di un prolattinoma, statisticamente più frequente nella PCOS. Pare opportuno sottolineare che l'IPERPROLATTINEMIA, tra le diagnosi differenziali, è LA PIU' FREQUENTE.

Rossi:
Esiste una terapia della PCOS?

Dalla Via:
Il problema della terapia non può essere eccessivamente semplificata nella prescrizione di un preparato estroprogestinico.Schematicamente nella donna affetta da PCOS è necessario:
-Controllare la ciclicità mestruale
-Trattare la sterilità
-Trattare l'irsutismo
-Prevenire le complicazioni
Alcuni farmaci, o per tossicità, o perché richiedono un'esperienza specifica non essendo ancora codificate, esulano dalla pratica normale: analoghi del GnRH, Flutamide, Finasteride, Ketoconazolo, Cimetidina, Desametazone, Glitazonici.

La Metformina, alla dose di 500 mg. prima dei tre pasti, raccolto il consenso informato, viene ritenuta da molti terapia cardine e di efficacia in alcuni casi drammatica. Il farmaco infatti riduce i livelli d'insulina, LH e Testosterone ed attenua la iper-risposta del 17-OH-Progesterone ai GnRH-agonisti. (Polycistic ovary sindrome: new perspectives, J.Endocrinol.Inv., 21, 9, 1998, pagg. 613-648).
Per tali ragioni una recente revisione sistematica della Cochrane Collaboration ha indicato la metformina come agente di prima scelta nella terapia dell'anovulazione cronica della PCOS (Cochrane Database Syst. Rev. CD003053, 2003).

Rossi:
E per regolarizzare il ciclo mestruale?

Dalla Via:
La ciclicità mestruale può essere regolarizzata con la semplice somministrazione di un progestinico, preferibilmente il medrossiprogesterone acetato, dal 16° al 25° giorno del ciclo.
La pillola estroprogestica è molto efficace; prima di prescriverla in epoca adolescenziale deve essere valutato l'avvenuto raggiungimento di un adeguato sviluppo somatico e considerare la possibilità che alla sospensione della pillola vi sia un aggravamento delle turbe mestruali per la prolungata inibizione ipofisaria

Rossi:
La PCOS comporta spesso anche acne che, ovviamente disturba molto le pazienti. In questi casi cosa consigli?Dalla Via:
In presenza d'acne o di lievi segni d'irsutismo può essere prescritta l'associazione fissa di 2 mg. di ciproterone acetato con 35 mcg. d'etinilestradiolo.
Qualora però i segni d'iperandrogenismo siano clinicamente molto evidenti, si deve ricorrere ad un dosaggio di ciproterone più elevato, generalmente 50 mg. al giorno; si usa uno schema sequenziale inverso, somministrando il farmaco ASSOCIATO ad una pillola contraccettiva, anche per evitare gravidanze a rischio di virilizzazione del feto, dal 1° al 10° giorno della somministrazione dell'estroprogestinico.
Durante il trattamento si deve controllare periodicamente l'assetto lipidico, per l'azione iperlipemizzante del farmaco.
Sempre associato ad una pillola contraccettiva può essere prescritto lo spironolattone,continuativamente, senza i sette giorni mensili di sospensione. Agisce bloccando i recettori per gli androgeni, probabilmente è meno efficace del ciproterone.
La posologia media è di 100 mg. al giorno (50 mg/die nei casi più lievi, 200 mg/die nei più impegnativi); prima di iniziare il trattamento è utile indagare la funzionalità renale basale e successivamente la ionemia.

Rossi:
Però vi è il problema che molti di questi farmaci debbono essere prescritti "off label" cioè fuori indicazione approvata

Dalla Via:
Infatti ne'il Ciproterone né lo Spironolattone hanno tra le indicazioni per cui sono stati registrati il trattamento dell'iperandrogenismo nella donna, per cui si rende necessario raccogliere il consenso informato della Paziente e prescrivere il farmaco non a carico del SSN.

Rossi:
Possiamo fare qualcosa anche per l'ipofertilità?Dalla Via:
Il clomifene può dare cicli ovulatori nell'80% delle pazienti affette da PCO, con un tasso di gravidanze del 39%, purtroppo gravate da un'incidenza d'aborti spontanei del 40%.
Si usa ad un dosaggio compreso tra 50 e 150 mg. al giorno, per cinque giorni, dal 3° giorno del ciclo. Molto spesso l'ovaio policistico è molto sensibile all'azione del farmaco, per cui è opportuno partire con il dosaggio più basso, monitorando ecograficamente lo sviluppo del follicolo, ed aumentare il dosaggio solo in caso di mancata ovulazione.
L'associazione con la Metformina, alle dosi sopra riportate, sembra dare risultati che vanno al di là della semplice somma dei due farmaci.

Rossi:
La PCOS comporta anche complicanze a lungo termine, soprattutto a carico dell'apparato cardiovascolare

Dalla Via:
La prevenzione delle complicanze della PCOS ricalca sostanzialmente quella da effettuare in menopausa per pazienti obese, diabetiche e dislipidemiche: infatti, particolare attenzione va posta al rischio di carcinoma dell'endometrio e alle malattie cardiovascolari.
E' ancora incerto invece su che cosa fare nell'adolescente a rischio, con familiarità per PCO e pubarca precoce; attualmente sono raccomandate solo l'incentivazione dell'attività fisica e la riduzione del peso per le giovani a rischio che siano in soprappeso od obese.

In conclusione, la PCOS deve essere sempre sospettata, ha un decorso cronico, non può essere trattata "sic ac sempliciter" con la sola pillola, ma richiede quella cura attenta e continua nel tempo.