Le PCOS secondarie a endocrinopatie

Alessandra Gambineri¹ · Flaminia Fanelli¹ · Carolina Cecchetti¹ · Uberto Pagotto¹

Accettato: 21 dicembre 2020 / Pubblicato online: 10 settembre 2021
© The Author(s) 2021

Introduzione

I criteri diagnostici della Sindrome dell'Ovaio Policistico (PCOS) prevedono l'esclusione delle forme secondarie a endocrinopatie, in particolare la forma secondaria a iperprolattinemia, ad alterazione della funzione tiroidea, a iperplasia surrenalica congenita forma non classica da deficit di 21-idrossilasi (21-NCAH), alla sindrome di Cushing, all'acromegalia e alla severa resistenza insulinica (SSIR) [1]. Generalmente non esistono tratti fenotipici specifici che ne possano permettere il riconoscimento da parte del clinico. Il laboratorio è quindi fondamentale per la diagnosi differenziale [1].

Iperprolattinemia

L'iperprolattinemia è frequentemente presente nelle donne con PCOS (50–67%), ma solo in alcuni casi la PCOS è secondaria a questo disordine endocrino, e questo accade generalmente quando è presente un'iperprolattinemia vera di grado moderato-severo [2]. Nelle forme lievi l'iperprolattinemia generalmente determina un peggioramento dell'espressione della PCOS. Tra le forme lievi è compresa la “forma funzionale” secondaria alla PCOS che sembra provocata da una riduzione del tono dopaminergico e/o dalla condizione di relativo iperestrogenismo frequentemente presente nella PCOS [2]. Le linee guida consigliano la misurazione della prolattina durante l'inquadramento diagnostico

della PCOS e, in caso di riscontro di iperprolattinemia, la valutazione delle cause di iperprolattinemia vera, il cui trattamento determinerà il miglioramento e, eventualmente, la remissione della PCOS [2]. L'indicazione a trattare la “forma funzionale” di iperprolattinemia è oggetto di dibattito e verosimilmente va valutata caso per caso.

Disfunzioni tiroidee

Frequente è il riscontro di ipotiroidismo primitivo nella PCOS, spesso nel contesto di una tiroidite di Hashimoto; meno frequente, anche se possibile, il riscontro di ipertiroidismo [3]. Sia l'ipotiroidismo sia l'ipertiroidismo possono determinare l'insorgenza di una PCOS secondaria, attraverso un'azione diretta degli ormoni tiroidei sullo sviluppo follicolare e sulla sintesi e secrezione sia androgenica sia estro-progestinica ovarica [3]. L'ipotiroidismo si associa, inoltre, a una riduzione della SHBG con conseguente aumentata biodisponibilità periferica degli androgeni, a una condizione di insulino-resistenza periferica e, nell'ipotiroidismo primitivo, a iperprolattinemia [3]. Pertanto, l'approccio diagnostico alla PCOS deve prevedere sempre un dosaggio del TSH e degli ormoni tiroidei e, in caso di ipo- ipertiroidismo, la diagnosi di PCOS deve essere rivalutata dopo un appropriato trattamento della disfunzione tiroidea. Questo approccio probabilmente va applicato anche in presenza di un rialzo di TSH in assenza di ipotiroidismo primitivo, condizione frequentemente riscontrabile nella PCOS a causa dell'insulino-resistenza, con conseguente riduzione dell'attività della desiodasi-2 a livello ipofisario e, in presenza di obesità, anche a causa di un aumento dei livelli di leptina circolante [3].

✉ A. Gambineri
alessandra.gambiner3@unibo.it

¹ Unità Operativa Complessa di Endocrinologia e Prevenzione e Cura del Diabete, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Ospedale S. Orsola, Università di Bologna, Bologna, Italia

Iperplasia surrenalica congenita

Un'altra causa possibile di PCOS secondaria è la 21-NCAH. Valori di 17OH-progesterone (17OHP) in fase follicolare del ciclo mestruale misurato con metodo immunometrico < 2,00 ng/mL permettono di escludere la 21-NCAH con un valore predittivo negativo del 100%. Tuttavia, un recente studio condotto dal nostro gruppo ha dimostrato che la prevalenza della 21-NCAH nella popolazione di PCOS con 17OHP in fase follicolare del ciclo mestruale $\geq 2,00$ ng/mL è del 33% [4]. Questa sottopopolazione di PCOS deve pertanto venire sottoposta a esami di secondo livello necessari a escludere o supportare il sospetto diagnostico di 21-NCAH e, quindi, giustificare l'effettuazione dell'analisi genetica del CYP21A2 per la conferma diagnostica [4].

Cushing e acromegalia

La sindrome di Cushing e l'acromegalia sono cause rare, ma possibili, di PCOS secondaria. Entrambe presentano generalmente caratteristiche fenotipiche peculiari e di facile riconoscimento. In alcuni casi, tuttavia, la clinica può essere sfumata. Analisi biochimiche specifiche debbono pertanto venire eseguite nell'approccio diagnostico alla PCOS per escludere entrambe le endocrinopatie. Per escludere l'iper-cortisolismo è raccomandato come esame di primo livello uno tra i seguenti: misura del cortisolo libero urinario, test soppressione al desametasone a basse dosi (DST), cortisolo salivare notturno [5]. Per escludere l'acromegalia è raccomandato il dosaggio ematico della IGF-1 [6].

Sindromi da insulino-resistenza

Infine, la PCOS secondaria a SSIR interessa circa l'1,6% delle PCOS [1]. Le cause note di SSIR sono difetti del segnale insulinico oppure disfunzioni del tessuto adiposo dovute a lipodistrofia oppure, più frequentemente, a obesità severa [1]. L'*Acanthosis nigricans* è il marcatore clinico di SSIR mentre, a livello biochimico, la SSIR deve essere sospettata quando sono presenti valori di insulina a digiuno > 20,9 µg/mL (150 pmol/L) [1].

Conclusioni

Per concludere, l'inquadramento diagnostico della PCOS, al fine di escludere le forme di PCOS secondaria a endocrinopatie, deve prevedere sempre l'effettuazione di una batteria

di esami di laboratorio che comprendono il dosaggio di prolattina, TSH e ormoni tiroidei, 17OHP in fase follicolare del ciclo mestruale, IGF-1, insulina, e uno tra cortisolo libero urinario, cortisolo salivare notturno oppure DST.

Funding Note Open access funding provided by Alma Mater Studiorum - Università di Bologna within the CRUI-CARE Agreement.

Conflitto di interesse Gli autori Alessandra Gambineri, Flaminia Fanelli, Carolina Cecchetti e Uberto Pagotto dichiarano di non avere conflitti di interesse.

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

Studi sugli animali Gli autori dichiarano di non aver eseguito studi sugli animali.

Nota della casa editrice Springer Nature rimane neutrale in riguardo alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Bibliografia

1. Pasquali R, Diamanti-Kandarakis E, Gambineri A (2016) Management of endocrine disease: polycystic ovary syndrome: theoretical and practical aspects. *Eur J Endocrinol* 175(4):R157–169
2. Delcour C, Robin G, Young J, Dewailly D (2019) PCOS and hyperprolactinemia: what do we know in 2019? *Clin Med Insights Reprod Health* 13:1–7
3. Gaberšček S, Zaletel K, Schwetz V et al (2015) Mechanisms in endocrinology: thyroid and polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 172(1):R9–21
4. Oriolo C, Fanelli F, Castelli S et al (2020) Steroid biomarkers for identifying non-classic adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in a population of PCOS with suspicious levels of 17OH-progesterone. *J Endocrinol Invest* 43(10):1499–1509
5. Arnaldi G, Martino M (2019) Androgens in Cushing's syndrome. *Front Horm Res* 53:77–91
6. Kaltsas GA, Androulakis II, Tziveriotis K et al (2007) Polycystic ovaries and the polycystic ovary syndrome phenotype in women with active acromegaly. *Clin Endocrinol* 67:917–922