

# L'irsutismo

ANGELA DE CUNTO, GIORGIO TONINI

Clinica Pediatrica, IRCCS Pediatrico "Burlo Garofolo", Trieste

*È un problema comune nelle ragazze già in epoca prepubere; è spesso acquisito; è spesso dipendente dalle abitudini alimentari: chi, se non il pediatra, può essere chiamato a farvi fronte?*

## CASO CLINICO

Una ragazzina di 13 anni giunge alla nostra attenzione per una progressiva comparsa di peluria al volto (labbro superiore, mento, zigomi), sempre più evidente dopo il menarca, che è avvenuto all'età di 10 anni. I cicli mestruali sono regolari. La ragazzina è in sovrappeso. In famiglia anche la zia e la cugina paterna hanno lo stesso problema. Gli esami ematici attestano normali livelli degli androgeni dosati.

### *Di che cosa si tratta?*

Siamo di fronte a un caso di irsutismo, definito dalla presenza in un soggetto di sesso femminile di peli terminali (ossia più larghi, più scuri e ricurvi), distribuiti secondo un pattern maschile. L'irsutismo, problema relativamente frequente (5-10% delle donne in età fertile)<sup>1</sup>, va differenziato dall'ipertricosi. In entrambi i casi è presente un eccesso di peli, ma le due situazioni hanno un significato clinico differente. Infatti l'ipertricosi non è quasi mai l'esito di uno squilibrio ormonale, mentre l'irsutismo lo è più frequentemente. Nell'ipertricosi spesso i peli sono presenti già alla nascita, molto più raramente c'è una causa metabolica oppure ormonale (tiroide, anoressia, prolattina) o il problema dipende dall'assunzione di farmaci (fentoina, minoxidil, ciclosporina, idantoina). Queste condizioni devono essere pertanto indagate anamnesticamente. Differenziare le due condizioni è importante per stabilire la necessità o meno di un approfondimento endocri-

## HIRSUTISM

(Medico e Bambino 2011;30:448-452)

### Key words

Hirsutism, Hypertrichosis, Hyperandrogenism, Polycystic ovary syndrome, Hyperinsulinism

### Summary

*Excessive hair growth is often a challenge for paediatricians. First of all, hirsutism (defined as excessive terminal hair growth in women, often with a typical male pattern) should be differentiated from hypertrichosis. This differentiation is important to decide for further endocrinologic investigations. This feature begins with a case vignette that highlights a common clinical problem. Evidence supporting various diagnostic and therapeutic strategies is then presented.*

nologico e, in realtà, già l'esame obiettivo permette di orientarsi bene, perché nell'ipertricosi i peli sono a tipo vello, cioè sottili e ipopigmentati, e distribuiti secondo un pattern non di tipo maschile, mentre nell'irsutismo, come detto, si tratta di peli terminali, più grossi, più scuri, che, anche se presenti in sedi normalmente pelose (gambe e braccia), si riscontrano in quantità esagerata e con caratteristiche differenti dal vello<sup>2</sup> (Tabella I).

*Una volta stabilito che si tratta di un caso di irsutismo, cosa va valutato?*

Una volta stabilito che si tratta di irsutismo, per valutare l'entità del problema è utile ricorrere alla scala di Ferriman e Gallwey, modificata da Cooke e Goodall<sup>3,4</sup>. Ricorrendo a tale indice, un punteggio  $\geq 8$  è considerato patologico per donne di origine caucasica. Con tale metodo modificato, che risulta più semplice e rapido rispetto all'originale di Ferriman e Gallwey, si prendono in esame 9 zone ormonosensibili e 2 zone meno sensibili agli

androgeni, per un totale di 36 punti da assegnare (Figura 1).

Nella valutazione clinica è importante valutare inoltre la presenza di altri segni e sintomi, ad esempio segni di virilizzazione che possano essere sostenuti da un iperandrogenismo (acne, seborrea, habitus corporeo mascolino, dimensioni del clitoride, alopecia androgenica, cioè attaccatura dei capelli con stempiatura) ed elementi suggestivi di un iperinsulinismo, come l'acanthosis nigricans. Altro dato rilevante è l'eventuale progressione del quadro, ad esempio la successiva comparsa di oligo-amenorrea.

*Come detto, l'irsutismo può sottendere uno squilibrio della secrezione ormonale. In particolare a quali problematiche endocrinologiche bisogna pensare?*

L'irsutismo, in circa il 50% dei casi, è sostenuto da un iperandrogenismo, mentre nella restante metà non si osserva un aumento dei livelli degli androgeni e l'irsutismo viene definito come idiopatico. A tal proposito vale la

**ELEMENTI DI DIAGNOSI DIFFERENZIALE  
TRA IRSUTISMO E IPERTRICOSI**

	Irsutismo	Ipertricosi
Caratteristiche dei peli	Peli più grossi e più scuri	Peli sottili (a tipo vello)
Pattern di distribuzione dei peli	Maschile (anche volto)	Non maschile (gambe e braccia)
Familiarità	Assente	Comune
Aumento dei livelli degli androgeni circolanti	Sì (50%)	No

Tabella 1

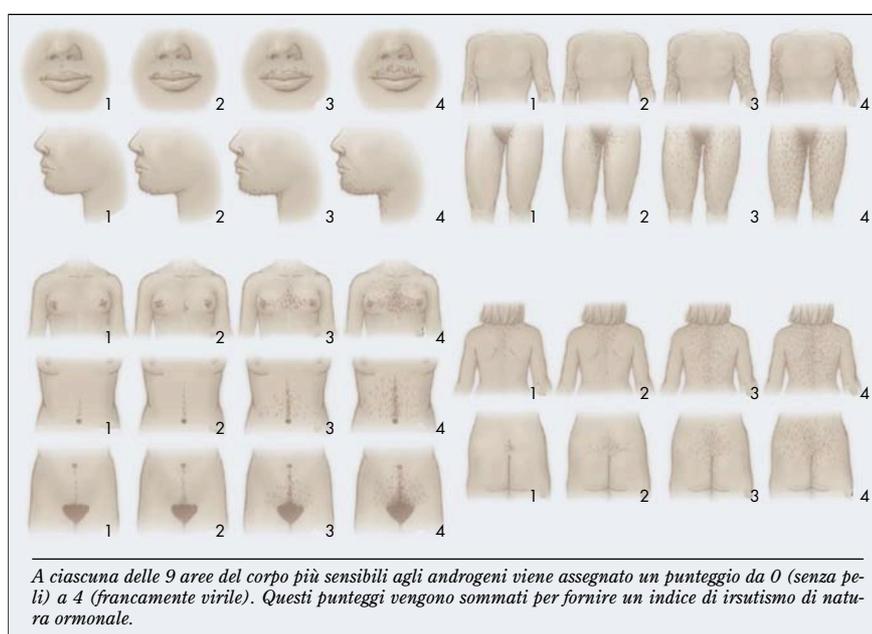


Figura 1. Indice di Ferriman. Da voce bibliografica 2, modificata.

pena di sottolineare che le linee guida dell'*American College of Obstetricians and Gynecologists* del 2002 raccomandano di escludere in presenza di irsutismo un iperandrogenismo ma di non utilizzare il criterio dell'irsutismo come surrogato di iperandrogenismo<sup>5</sup>. In presenza di elevati livelli di androgeni la sensibilità del follicolo pilifero, che è variabile a seconda dei soggetti, contribuisce a determinare la severità del problema.

**Quali sono le cause di iperandrogenismo?**

Le principali cause di iperandrogenismo riportate tra le donne adulte sono rappresentate, in ordine decrescente di frequenza, da:

- 1) policistosi ovarica (se l'irsutismo esordisce dopo il menarca);
- 2) sindrome adrenogenitale non classica (1,5-2,5%);
- 3) tumori secernenti androgeni (0,2% dei casi);
- 4) sindrome di Cushing, o uso di steroidi anabolizzanti;
- 5) iperinsulinismo, che può essere osservato nei soggetti con una insulino-resistenza (come accade nella sindrome metabolica).

In particolare, l'iperinsulinemia aumenta i livelli del testosterone libero, che è l'androgeno maggiormente responsabile dell'aumento dei peli, in seguito alla riduzione della sua proteina di trasporto (*sex hormone-binding globulin*, SHBG). L'iperinsulinemia infatti inibisce la produzione di SHBG che solitamente lega il testosterone

plasmatico regolandone la quota libera, che è quella biologicamente attiva. Una riduzione dei livelli di questa proteina determinerà di conseguenza un aumento del testosterone libero<sup>2</sup>.

**E quando invece non si riscontra un'alterazione metabolica, come bisogna interpretare l'irsutismo?**

Nell'8% dei casi l'irsutismo è idiopatico, legato verosimilmente a una anormale conversione periferica (a livello del follicolo pilifero) degli androgeni surrenalici (androstenedione e deidroandrostenedione) nel testosterone.

**Entrando nel pratico, a questo punto, che esami bisogna fare?**

L'approfondimento sarà indirizzato (Tabella II, Figura 2):

- a verificare se l'irsutismo è associato o meno a un aumento dei livelli degli androgeni: dosaggio del testosterone totale e libero e degli steroidi surrenalici (androstenedione, deidroepiandrosterone, DHEA, e deidroepiandrosterone solfato, DHEAS);
- a escludere le possibili cause sottostanti di iperandrogenismo.

Per quanto riguarda la ricerca delle possibili cause di un iperandrogenismo, va sottolineato che per la diagnosi di sindrome surrenogenitale non classica o in eterozigosi non bastano singoli dosaggi basali del 17-OH progesterone, che possono talvolta risultare normali, ma è consigliabile un test da stimolo con ACTH (Figura 3)<sup>6,8</sup>.

**Se la policistosi ovarica è la causa più frequente di iperandrogenismo dopo il menarca, ci sono dei criteri per sospettare questa condizione?**

Una policistosi ovarica (PCOs) può essere sospettata in presenza di oligo-amenorrea e irregolarità mestruali, possibili manifestazioni cliniche di una oligo-anovulazione. Spesso si riscontra in soggetti con obesità importante con insulino-resistenza, o in sog-

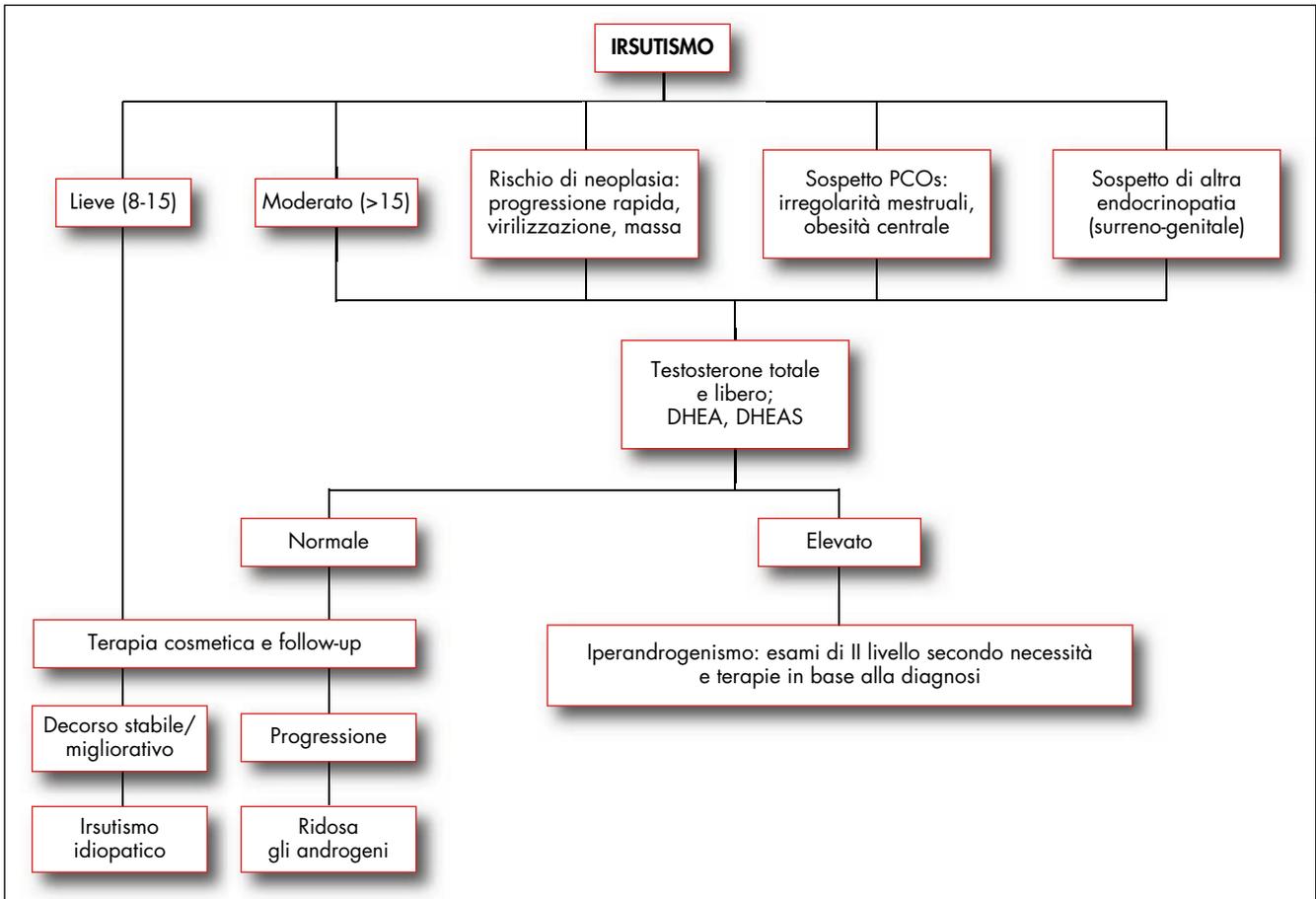


Figura 2. Flow chart di inquadramento dell'irsutismo. Da voce bibliografica 2, modificata.

### ESAMI DI APPROFONDIMENTO DIAGNOSTICO NELL'IRSUTISMO

<b>Esami di I livello</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Testosterone totale e libero</li> <li>• Androstenedione, deidroepiandrosterone (DHEA), deidroepiandrosterone solfato (DHEAS)</li> </ul>
<b>Esami di II livello (in base allo specifico sospetto clinico)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Test all'ACTH</li> <li>• Ecografia ovarica</li> <li>• Ecografia surreni</li> <li>• Curva da carico con glucosio</li> </ul>

Tabella II

getti non obesi con una insulino-resistenza di tipo genetico (familiare). L'acanthosis nigricans rappresenta la manifestazione cutanea dell'iperinsulinemia e consiste in un'iperpigmentazione del collo o delle ascelle e delle zone con pliche. La PCOs è una delle più frequenti endocrinopatie ed è, probabilmente, la più frequente causa di infertilità nelle donne. La sua prevalenza nella popolazione generale varia dal 2% al 20%, a seconda della popolazione considerata.

Attualmente per la diagnosi si fa riferimento ai criteri definiti alla "PCOs Consensus Conference" di Rotterdam del 2003 (Tabella III)<sup>9-11</sup>.

Non sono raccomandate altre indagini in prima battuta e andranno considerate in base allo specifico sospetto clinico. Le stesse linee guida dell'*American College of Obstetricians and Gynecologists* del 2002 non raccomandano l'utilizzo routinario dell'ecografia pelvica, esame riservato ai casi di virilizzazione rapida<sup>5</sup>.

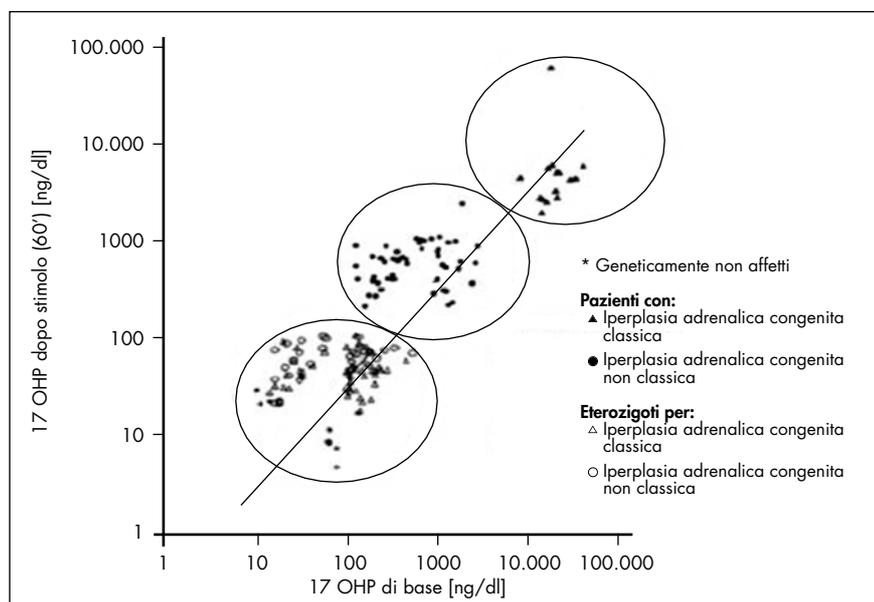
Infatti, in questa situazione va escluso che ci sia un tumore secernente androgeni, diagnosticabile solo con *imaging* perché non esiste un *cut off* di valori ormonali sufficientemente sensibile e specifico<sup>2</sup>.

*Una volta chiarita la causa dell'irsutismo, come affrontare dal punto di vista terapeutico il problema?*

Il trattamento può essere cosmetico o si può ricorrere a terapie ormonali, che però non sono mai completamente risolutive e il cui esito non è mai duraturo nel tempo. Inoltre si può agire sull'insulino-resistenza. Affrontiamo nel dettaglio le varie possibilità.

#### A. Trattamenti locali (cosmetici)

Le misure cosmetiche possono essere utili soprattutto quando il problema è limitato a singole aree e comprendono sia i trattamenti depilatori e deco-



**Figura 3.** Nomogramma costruito con i valori di riferimento del 17OHP di base e dopo stimolo (60 min) con ACTH (Synacthen 0,25 mg ev). Da voce bibliografica 8, modificata.

#### CRITERI DIAGNOSTICI PER LA SINDROME DI OVAIO POLICISTICO

Presenza di 2 o più dei seguenti:

1. Oligo- o anovulazione (cicli mestruali distanziati di oltre 35 giorni o meno di 10 all'anno)
2. Segni clinici (irsutismo, acne) e/o biochimici (T libero) di iperandrogenismo
3. Ovaio policistico (presenza di 12 o più follicoli con diametro di 2-9 mm in ogni ovaio, e/o volume ovarico aumentato > 10 ml)
4. Esclusione di altre patologie (iperplasia surreno-genitale, tumori androgeno-secerntenti, sindrome di Cushing)

Tabella III

loranti sia il laser. Recentemente è entrata in commercio, per il trattamento dell'irsutismo sul volto, la crema a base di eflornitina (*Vaniqa*) che agisce rallentando la crescita dei peli attraverso l'inibizione dell'ornitina decarbossilasi, enzima implicato nella divisione e differenziazione cellulare.

L'utilizzo di tale crema è risultato efficace in studi randomizzati controllati in doppio cieco, con massima efficacia dopo 8 settimane di trattamento. La crema va applicata due volte al giorno, ad almeno otto ore di distanza, in strato sottile sull'area interessata, pulita e asciutta, massaggiando a fondo. L'effetto collaterale più comunemente segnalato è l'acne.

I trattamenti laser e laser blu pulsato sono stati approvati dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per la riduzione permanente dell'irsutismo. I

trattamenti laser possono essere efficaci anche dopo una singola seduta (riduzione transitoria della necessità di altri trattamenti cosmetici di quattro volte dopo una singola seduta; riduzione permanente del 30% dopo 3-4 sedute). Diversamente dalla depilazione mediante diatermia, il laser può essere indirizzato al trattamento di aree più vaste, con meno dolore<sup>2,12</sup>.

#### B. Terapie ormonali

Le terapie ormonali agiscono inibendo la produzione di androgeni o bloccando l'azione degli androgeni sulla cute. Sono più utili quando c'è evidenza di iperandrogenismo o nei casi con irregolarità mestruali. L'efficacia massima si ottiene dopo molti mesi di trattamento (anche un anno).

Si possono utilizzare **farmaci che**

**agiscono inibendo la secrezione degli androgeni**, come gli *anticoncezionali orali* che sopprimono i livelli circolanti di LH e FSH, con conseguente riduzione della produzione di androgeni. Gli estroprogestinici riducono inoltre i livelli di androgeni surrenalici mediante un meccanismo non ancora chiarito. Nel dettaglio, il progestinico antagonizza la 5-alfa-reduttasi e anche il recettore per gli androgeni, mentre gli estrogeni aumentano le concentrazioni ematiche di SHBG riducendo il testosterone libero.

Nella scelta dell'anticoncezionale è preferibile un preparato che contenga un progestinico con bassa attività androgenica (desogestrel, gestodene) e un dosaggio di etinilestradiolo non inferiore a 35 µg, per i potenziali effetti favorevoli sul profilo lipidico e l'acne. Effetti collaterali di questi farmaci sono disturbi gastrointestinali, cefalea, intolleranza alle lenti a contatto.

**I farmaci bloccanti il recettore per gli androgeni** includono spironolattone, flutamide e ciproterone acetato.

Lo *spironolattone* è un anti-aldosteronico. Una dose giornaliera di 100 mg è generalmente sufficiente per il trattamento dell'irsutismo, ma possono essere necessarie dosi più alte (200-300 mg/die) in pazienti molto irsute oppure obese. Effetti collaterali possibili sono dispepsia, nausea, poliuria e nicturia, affaticamento, mal di testa, riduzione della libido, reazioni allergiche, polimenorrea (mestruazioni ogni 15-20 giorni). Poiché lo spironolattone ha un'attività anti-aldosteronica, dovrebbero essere controllati periodicamente gli elettroliti sierici e la pressione arteriosa, anche se è raro osservare alterazioni di questi parametri.

Il *flutamide* (*Eulexin*) è efficace alla dose di 500 mg/die, tuttavia 250-375 mg/die sono spesso sufficienti, con minori rischi di tossicità epatica. In associazione alla metformina, è stato usato a dosi di 1 mg/kg con buoni risultati e senza effetti collaterali a oggi riportati. Gli effetti collaterali possibili sono alterazione degli enzimi pancreatici e raramente epatotossicità<sup>13</sup>.

Infine, il *ciproterone acetato* (2 mg), comunemente usato in associazione con etinilestradiolo (35 µg) (*Diane*), viene somministrato per 21 giorni al

mese come altri preparati estroprogestinici. Effetti collaterali possibili sono dislipidemie (riduzione del colesterolo HDL), aumento di peso, depressione.

Altra categoria di farmaci sono gli **analoghi del GnRH long-acting** (leuprolide acetato, triptorelina). Due o tre mesi di trattamento possono essere necessari per una soppressione totale (3,75 mg/mese). Questa terapia, combinata a un anticoncezionale orale e a un bloccante degli androgeni, è molto efficace. Tuttavia, per l'elevato costo, dovrebbe essere riservata alle pazienti che non rispondono agli anti-androgeni. Effetti collaterali segnalati sono l'ipoestrogenismo con conseguente amenorrea, osteoporosi, sintomi vasomotori, atrofia uretrale e vaginale<sup>14</sup>.

Nei casi di *sindrome adrenogenitale* la terapia è basata sull'utilizzo dei **glucocorticoidi**. La dose dipende dalla forma clinica legata al tipo di mutazione. Ad esempio, nelle forme lievi, possono essere sufficienti 5-7,5 mg alla sera per sopprimere i livelli di ACTH.

Nel caso in cui si riscontri una *insulino-resistenza*, farmaci che incrementano la sensibilità periferica all'insulina sono la metformina, che agisce aumentando l'utilizzazione periferica di insulina (dosaggio: 500-1000 mg due volte al giorno, massimo dosaggio 2-2,5 g/die)<sup>10,15</sup> e il tiazolidine (rosiglitazone) (dosaggio: 4 mg/die). Questi farmaci stimolano l'ovulazione e riducono i livelli di androgeni nei casi di PCOs, ma non è chiaro l'effetto sull'irsutismo, e non favoriscono il calo ponderale nelle obese con insulino-resistenza. Al momento attuale non esistono tuttavia evidenze che supportino un effetto clinicamente evidente della metformina sull'irsutismo, pertanto non si tratta di farmaci di prima scelta nel trattamento dell'irsutismo, che quando impiegati sono *off-label* (non esiste l'indicazione terapeutica per l'insulino-resistenza senza diabete).

Un'ultima categoria farmacologica è rappresentata dai **farmaci inibenti la 5-alfa-reduttasi**, che include la finasteride. La dose abituale è 5 mg/die. È meno efficace dei bloccanti per il recettore degli androgeni, ma, essendo i suoi effetti collaterali molto rari, può

essere usata nel trattamento di irsutismo lieve, sebbene il suo utilizzo per questo impiego sia *off-label*<sup>16</sup>.

*In conclusione, nel nostro caso, che cosa fare in pratica dal punto di vista diagnostico e terapeutico?*

Nel caso riportato, la normalità dei livelli degli androgeni depongono per un irsutismo idiopatico. Vista però la familiarità (zia e cugina del papà), è indicato escludere comunque una forma di sindrome adreno-genitale late onset o in eterozigosi con il test con ACTH.

Per quanto riguarda il trattamento, può essere proposto l'utilizzo del laser blu pulsato al volto e altri trattamenti cosmetici nelle zone meno vistose. L'assenza di iperandrogenismo rende meno utile invece l'utilizzo degli estroprogestinici. Efficace potrebbe essere invece una terapia anti-androgenica con *Diane*, ma, vista l'età (13 anni), questo intervento potrebbe essere posticipato.

**Conflitto di interesse:** nessuno

#### MESSAGGI CHIAVE

- ❑ L'irsutismo è una condizione comune (5-10%), di diversa entità, caratterizzata da una localizzazione "maschile" del pelo e delle sue caratteristiche (peli grossi, scuri).
- ❑ L'irsutismo è una condizione ben distinta dall'ipertricosi: il pelo è scuro, grosso, e le sedi sono "maschili".
- ❑ È un'entità discreta, che può essere valutata in base a un punteggio e che ha, come causa principale, l'iperandrogenismo (50%, a sua volta dovuto a policistosi ovarica, oppure secondario a iperinsulinismo, e associato all'obesità), ma che può, invece, essere idiopatico (ipersensibilità del pelo agli ormoni maschili).
- ❑ Il trattamento può essere, a seconda dei casi: locale (cosmetico), con farmaci che inibiscono la secrezione di androgeni, come gli anticoncezionali, o con farmaci che ne bloccano i recettori, come lo spironolattone.

#### Indirizzo per corrispondenza:

Angela De Cunto

e-mail: [angela.decunto@libero.it](mailto:angela.decunto@libero.it)

#### Bibliografia

1. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1223-36.
2. Rosenfield RL. Hirsutism. *N Engl J Med* 2005;353:2578-88.
3. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;21:1440-7.
4. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:815-30.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists: number 41, December 2002. *Obstet Gynecol* 2002;100:1389-402.
6. Balsamo A, Cicognani A. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Medico e Bambino* 2005;24:293-301.
7. New MI, Lorenzen F, Lerner AJ, et al. Genotyping steroid 21 hydroxylase deficiency: hormonal reference data. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:320-7.
8. New MI. Extensive clinical experience: nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4205-14.
9. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long term health risk related to polycystic ovary syndrome (PCOs). *Hum Reprod* 2004;19:41-7.
10. Van Hooff MH, Voorhorst FJ, Kaptein MB, Hirasig RA, Koppena Shoemaker J. Polycystic ovaries in adolescents and the relationships with menstrual cycle patterns, luteinizing hormone, androgens and insulin. *Fertil Steril* 2000;74:49-58.
11. Avvad CK, Holeuwerger R, Silza VC, Boddalo MA, Breitenbach M. Menstrual irregularity in the first years an early clinical sign of polycystic ovary syndrome in adolescence. *Gynecol Endocrinol* 2001;15:170-7.
12. Haedersdal M, Gotzsche PC. Laser and photoepilation for unwanted hair growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD004684.
13. Ibanez L, De Zegher F. Flutamide-metformin therapy to reduce fat mass in hyperinsulinemic ovarian hyperandrogenism: effects in adolescents and in women on third-generation oral contraception. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4720-4.
14. Falsetti L, Pasinetti E. Treatment of moderate and severe hirsutism by gonadotropin-releasing hormone agonists in women with polycystic ovary syndrome and idiopathic hirsutism. *Fertil Steril* 1994;61:817-22.
15. Arslanian SA, Lewy V, Danadian K, Saad R. Metformin in obese adolescent with polycystic ovary syndrome and impaired glucose tolerance: amelioration of exaggerated adrenal response to adrenocorticotropin with reduction of insulinemia/insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1555-9.
16. Moghetti P, Castello R, Magnani CM, et al. Clinical and hormonal effects of the 5 $\alpha$ -reductase inhibitor finasteride in idiopathic hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1115-21.