

LA DIAGNOSI ECOGRAFICA DELLA PCOS

*A.M. Fulghesu, E. Frau, F. Spettu, E. Portoghese, S. Angioni, GB. Melis, A. Lanzone**

Clinica Ostetrica e Ginecologica, Unioversità di Cagliari,

*Clinica Ostetrica Ginecologica, Università cattolica del sacro Cuore, Policlinico Gemelli, Roma

Introduzione

La PCOS costituisce attualmente la causa più frequente di iperandrogenismo ed anovulatorietà sia nelle donne adulte che nelle giovani adolescenti, con una prevalenza del 5-10% delle donne in età fertile; dal punto di vista clinico rappresenta una condizione fortemente eterogenea, caratterizzata da un insieme di sintomi clinici, squilibri ormonali ed alterazioni metaboliche che si combinano in modo variabile e la cui fisiopatologia è certamente multifattoriale. Nel corso degli anni la definizione della PCOS è stato oggetto di un dibattito acceso, sostenuto da studi clinici internazionali.

Dalla citazione dei primi autori, I.F. Stein e M.L. Leventhal, che già nel 1935 avevano scoperto per primi l' esistenza di un' associazione precisa tra alcuni elementi clinici (infertilità, amenorrea, irsutismo ed obesità) ed il dato morfologico di ovaie aumentate di volume e di aspetto e consistenza perlacea, molta strada è stata fatta. Le due principali definizioni proposte negli ultimi anni sono quelle del NIH del 1990 e quella del Consensus di Rotterdam del 2003. La prima determinazione rigorosa è stata posta dal NIH (National Institute of Health) e prevedeva la presenza di iperandrogenismo e/o iperandrogenemia, oligo o anovulazione e l'esclusione di altre cause di iperandrogenismo. Tale definizione escludeva del tutto l' uso degli ultrasuoni nella diagnosi e veniva poco condivisa dagli autori europei, più inclini ad integrare il dato ecografico. In questo clima è maturata la necessità di provvedere ad una adeguata riconsiderazione del problema di ridefinire la PCOS (tenendo conto anche del dato ecografico) ed un consenso è stato proposto nel 2003:

con il Consensus di Rotterdam è stata fissata la presenza di almeno due dei seguenti fattori di riferimento fondamentali (escludendo altre cause di iperandrogenismo):

- presenza di oligomenorrea e/o anovulatorietà
- presenza di:
iperandrogenismo/iperandrogenemia
- ovaio di tipo policistico

Dal punto di vista del fenotipo con l' adozione dei criteri di Rotterdam sono stati introdotti due nuovi sottotipi (non inclusi nei criteri NIH del 1990): infatti 4 tipi di pazienti diverse rientrano nella definizione, oltre alle pazienti con problemi ovulatori ed iperandrogenismo, (sia con che senza ovaio PCO all' esame US) sono infatti presenti altri due gruppi di pazienti: pz.

con anovulatorietà ed ovaio PCO (ma senza note di iperandrogenismo) ed infine pz. con ovaio PCO ed iperandrogenismo ma con normali cicli ovulatori.

Con il “consensus” dunque la valutazione ultrasonografica dell’ ovaio acquisisce un nuovo “ruolo”, diventando una tappa fondamentale del percorso diagnostico.

In particolare: l’ avvento degli ultrasuoni, l’ avanzamento tecnologico degli apparecchi a disposizione, e l’ utilizzo di sonde endovaginali sempre più performanti hanno permesso di studiare con maggiore precisione sia le dimensioni che la morfologia dell’ ovaio. L’ approccio transvaginale ha reso possibile la valutazione accurata della struttura interna, anche nelle pazienti obese, nelle quali la scansione trans-addominale non era sufficientemente attendibile.

Infatti dai lavori del 2003 viene tracciato un **identikit specifico dell’ ovaio “tipo PCO”** e vengono identificati, sulla scorta dei dati della letteratura allora disponibile, gli elementi precisi da analizzare:

- **presenza di almeno 12 follicoli in ciascun ovaio:** il computo deve tener conto di tutti i follicoli presenti, dal margine più interno a quello più esterno, indipendentemente dalla loro disposizione, e, per uno studio più esaustivo, devono essere valutate sezioni diverse ottenute su più piani .
- **diametro follicolare compreso tra 2 e 9 mm:** il diametro follicolare corri-

sponde alla media dei diametri misurati nelle tre sezioni.

- **volume ovarico aumentato (>10mm³):** per il calcolo del volume sono state proposte nel tempo numerose formule diverse, basate sull’ identificazione preliminare dei tre diametri; la loro validità si è dimostrata pressoché sovrapponibile, così come appaiono anche sufficientemente precisi i calcoli realizzati dai software dei moderni apparecchi ecografici (è comunque consigliato l’ utilizzo della formula dell’ ellissoide: $\Pi/6 \times (D_1 \times D_2 \times D_3)$).

L’ insieme di questi tre elementi è sembrato essere sufficientemente sensibile e specifico, ed allo stesso tempo efficace, nel garantire la differenziazione della PCO dalle altre cause di ovaio multifollicolare.

Anche la sola presenza in un singolo ovaio di uno dei caratteri sopra descritti costituisce elemento sufficiente per la diagnosi; viceversa la presenza di una cisti dall’ aspetto anomalo o di ovaie fortemente asimmetriche (che potrebbero far ipotizzare l’ esistenza di un problema di altra natura) devono indurre ad eseguire con sollecitudine ulteriori approfondimenti.

La reale appartenenza alla grande categoria delle pazienti con PCOS degli ultimi due gruppi ha fatto e fa molto discutere. Un recente lavoro pubblicato da Lanzone et al. ha riclassificato una popolazione di pz. per cui era stata fatta diagnosi di PCOS applicando separatamente i due criteri diagnostici. Su 375 pz.

studiate 345 rispettano i criteri di Rotterdam, e, di queste, 273 soddisfano anche i criteri del NIH del 1990. Esistono dunque 72 pazienti che hanno la diagnosi esclusivamente sui criteri di Rotterdam. Comparando per le caratteristiche cliniche ed ormonali queste pazienti si vede che le 72 “non NIH” mostrano BMI, androgeni ed insulina inferiori alle pazienti “NIH positive”.

Altri autori hanno studiato le caratteristiche androgeniche e metaboliche di un gruppo di 827 pazienti affette da PCOS, di cui 754 NIH + e 298 NIH –, ed hanno trovato che l'incidenza di obesità (BMI>27) è in percentuale significativamente differente tra i due gruppi (61% vs 21%), e così pure l'incidenza di iperglicemia a digiuno (4% vs 0,6%) e dell'insulino-resistenza (27% vs 5%).

Un ulteriore lavoro, realizzato dal gruppo di Welt, che ha analizzato le caratteristiche ormonali delle pazienti affette da PCOS ha dimostrato che le pz. NIH- che presentavano irregolarità mestruali ed ovaio PCO dimostravano livelli di testosterone ed androstenedione simili a quelli dei controlli e significativamente inferiori ai due gruppi di pazienti con iperandrogenismo ed irregolarità mestruali o iperandrogenismo ed ovaio PCO all'esame US. La verifica che potrebbe esistere una categoria di pazienti incluse nei criteri di Rotterdam per la presenza di ovaie PCO ma prive dei problemi clinici, ormonali e metabolici caratteristici della sindrome ha focalizzato l'attenzione sui criteri ecografici utili alla diagnosi.

L'esame ecografico deve essere eseguito con particolare rigore, nel rispetto di al-

cune specifiche tecniche che devono essere doverosamente osservate:

- l'operatore deve avere eseguito un minimo di training sufficiente a garantire la valutazione attenta dell'immagine clinica e la correlazione con il dato endocrinologico. In particolare l'esperienza costituisce un valido supporto nella diagnosi differenziale con l'ovaio multifollicolare che viene codificato, in seno allo stesso Consensus, sulla base degli studi condotti da Adams et al. già nel 1985, come caratterizzato da un numero di follicoli inferiore (>6), di diametro minore (4-10 mm), e con una componente stromale normorappresentata.
- È intuitivo che, quando possibile, l'approccio trans-vaginale deve essere preferito, soprattutto nelle pazienti obese.
- Nelle donne con cicli mestruali regolari l'esame deve essere effettuato nella fase follicolare precoce (3°-5°giorno); nelle donne oligo-amenorroiche si può scegliere un giorno random oppure preferire i primi 3-5 giorni che seguono un sanguinamento indotto tramite progesterone. Questo tipo di timing garantisce l'approccio ottimale per la valutazione quantitativa del volume ovarico e dell'area.
- Se c'è l'evidenza di un follicolo dominante (>10mm) o di un corpo luteo, l'ecografia va ripetuta nel ciclo successivo.

Va da sé che tutti i criteri sopraccitati non si applicano alle donne che assumono terapia estroprogestinica; lo studio di questi soggetti dovrà dunque essere rinviato ad un momento successivo alla sospensione del trattamento, tale da garantire la ripresa della normale attività funzionale.

Dal punto di vista clinico gli elementi utili per la diagnosi ultrasonografica sono:

- n° e caratteristiche dei follicoli
- valutazione del volume dell' ovaio
- valutazione dello stroma

Dal punto di vista ecografico quasi tutti gli autori sono concordi nel definire >12 il numero dei follicoli (identificati su una sola scansione ovarica mediana) necessari per la diagnosi:

AUTORE:	NUMERO DEI FOLLICOLI
FOX (1991)	15
ADAMS (1985)	10
JONARD (2003)	12

Riguardo alle dimensioni dei follicoli studi recenti sottolineano che i follicoli di diametro compreso tra 2 e 5mm sono più caratteristici della sindrome e più correlati alla presenza dei sintomi clinici.

Per quanto riguarda il volume ovarico il valore soglia di 10 mm³ trova generale accordo anche se Jonard nel 2006 ha proposto di ridurre a 7cm³ il valore soglia e Allemand nel 2007 ha dimostrato che 7cm³ è il volume medio calcolato con il 3D nelle popolazioni di controllo.

Nonostante i lavori del Consensus E-SHRE/ASRM 2003 di Rotterdam abbiano escluso la valutazione della disposizione dei follicoli e dello stroma ovarico questi erano già considerati molto specifici in precedenza. In

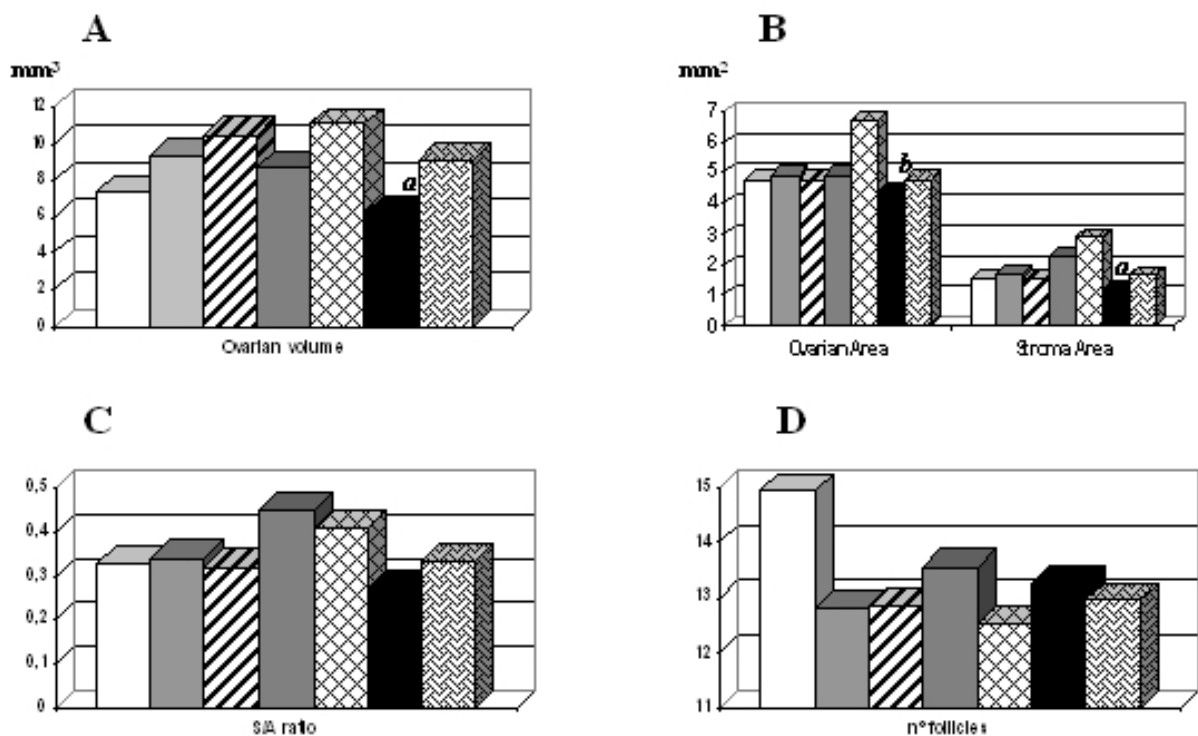
particolare già nel 1985 Adams e collaboratori avevano segnalato la "caratteristica disposizione periferica dei follicoli nell' ovaio PCO intorno ad un core di tessuto stromale". Lo stesso Dewailly nel 1994 osservava che la scelta di studiare la ipertrofia ovarica appariva giustificata dal fatto che questo parametro non soltanto è facile da misurare, ma è anche direttamente correlato con l' ipertrofia dello stroma, ne costituisce cioè un indicatore indiretto. Nel 2001 il gruppo Fulghesu et al. sottolineava come la migliore caratterizzazione dell'ovaio PCO si potesse ottenere mediante l' identificazione della ratio S/A, ovvero del rapporto tra l' area della zona di addensamento stromale centrale (ottenuta sottolineando il profilo periferico dello stroma con il caliper) e l' area totale dell' ovaio (ottenuta sottolineando, sempre con

il caliper, il limite esterno dell' organo) fotografate sulla stessa immagine corrispondente alla massima sezione planare dell' ovaio.

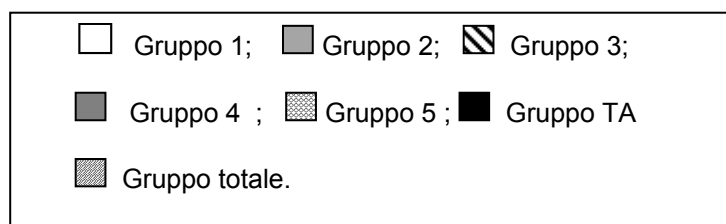
Con questo tipo di valutazione la diagnosi di ovaio PCO corrisponde a valori di $S/A > 0,3$. Questa posizione veniva giustificata col convincimento che la valutazione dello stroma stesso costituirebbe un indicatore troppo soggettivo, e non adattabile, pertanto, alla pratica quotidiana abituale. I dati della letteratura più attuale sembrano però rafforzare queste posizioni. Infatti un lavoro pubblicato nel 2006 da Belosi et al. ha indicato il rapporto S/A come un elemento che nella realtà poco si presta a variazioni inter-operatore e che garantisce grande sensibilità e specificità diagnostica, essendo peraltro strettamente correlato con i valori degli androgeni plasmatici. L' adozione di un indicatore di questo tipo dunque non sembrerebbe cosa da poco soprattutto perché condurrebbe alla precisa differenziazione della PCO dal normale ovaio multifollicolare.

Al fine di valutare le difficoltà oggettive della misurazione dello stroma nella routine clinica abbiamo voluto proporre uno studio multicentrico cui hanno aderito, con almeno 30 casi valutabili, 5 centri in Italia. Lo scopo dello studio era quello di identificare il dato morfologico dell' ovaio che meglio prevedesse il profilo ormonale dei soggetti. Sono state prese in considerazione tutte le possibili opzioni: volume ovarico (OV), area dell' ovaio (A), area dello stroma (S), rapporto tra l'area dello stroma e l' area totale dell' ovaio (S/A), e numero dei follicoli. E' inoltre importante sottolineare che le valutazioni ecografiche delle pazienti sono state condotte, così come d' attività routinaria, da almeno due operatori per centro, che non hanno ricevuto alcun training particolare, in assoluta indipendenza, ed hanno fornito risultati coerenti ed univoci; sembrerebbe così superata anche l' obiezione mossa in seno al Consensus ESHRE/ASRM di una scarsa applicabilità della metodica nella pratica quotidiana.

FIG. 1 Caratteristiche ultrasonografiche delle pazienti studiate nei diversi centri: volume ovarico; numero dei follicoli, area dello stroma e rapporto S/A.



LEGENDA:



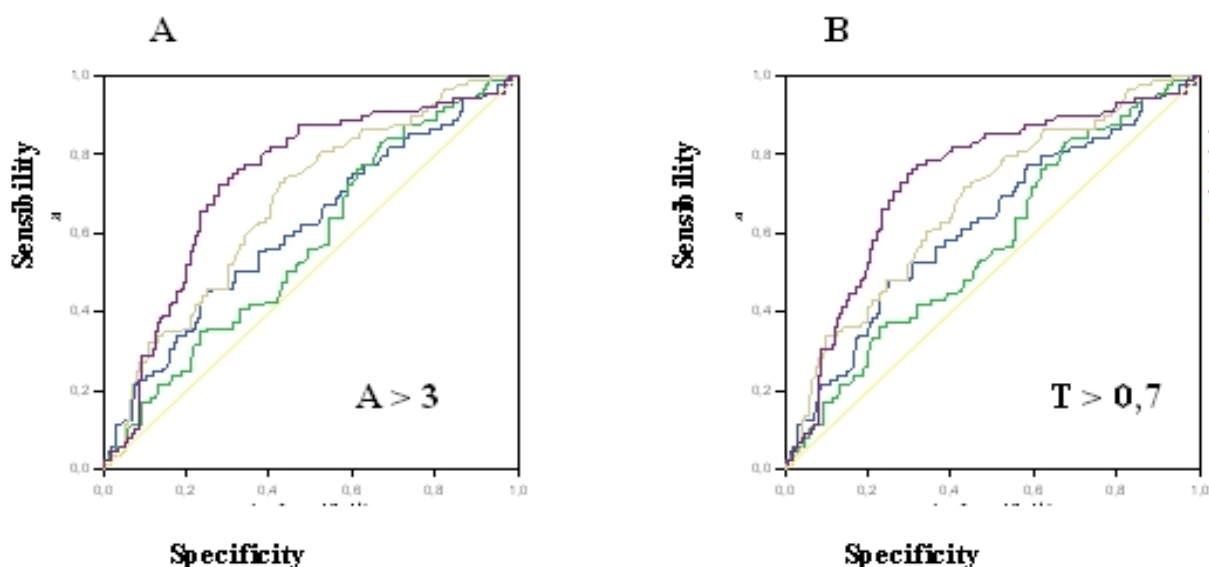
Tale figura dimostra una sostanziale omogeneità dei dati ecografici, pur se ottenuti da almeno 10 operatori in 5 centri diversi.

Il parametro che meglio si correla con gli elevati valori androgenici è la ratio S/A: l'

introduzione di tale valore potrebbe conferire all' esame ecografico una migliore sensibilità e specificità diagnostica.

FIG. 2: Curve ROC calcolate sui parametri ecografici relativamente ad elevati valori di A e T.

--- Volume ovarico; --- Area Totale; --- Stroma Ovarico; --- Ratio S/A;



Tale lavoro dimostra che il rapporto S/A potrebbe rappresentare un ulteriore criterio di diagnosi ultrasonografica in quanto può facilitare l'identificazione dei soggetti iperandrogenici. Infatti i soggetti con S/A aumentato (supe-

riore a 0,33) mostrano livelli androgenici più elevati di soggetti con stroma normale.

La tabella mostra l'effetto dell'introduzione di tale criterio nella diagnosi di PCOS:

Caratteristiche cliniche, biochimiche ed ormonali di 273 pz. PCOS secondo NIH comparate con 72 pz. PCOS secondo Rotterdam.

	PCOS Rotterdam S/A ↑ (n≈35)	PCOS Rotterdam S/A ↓ (n≈37)	No-PCOS (n≈27)
Age	28,21 ± 7,38	27,00 ± 6,07	24,81 ± 5,63
BMI (Kg/m ²)	25,89 ± 4,38	24,04 ± 4,94	21,80 ± 3,30
Oligomenorrea/Amenorrea (%)	29 (82,8)	28 (75,6)	18 (66,6)
Irsutismo (%)	15 (42,8)*	7 (19,8)	3 (3,11)
Acne (%)	10 (28,5)*	3 (8,1)	6 (22,2)
Testosterone ≥ 0,6 ng/ml (%)	17 (48,5)	12 (34,4)	0
Testosterone ≥ 0,6 ng/ml (%) and Androstenedione ≥ 0,3 ng/ml (%)	10 (28,5)	3 (8,1)	1 (3,7)

C. Belosi, L. Selvaggi, R. Apa, M. Guido, D. Romualdi, AM. Fulghesu and A. Lanzone; 2006.

L' introduzione di tale criterio ha permesso al gruppo di Belosi e Lanzone di selezionare all' interno del gruppo di pz. NIH negative i soggetti che presentano note più spiccate di iperandrogenismo, alterazioni mestruali e/o metaboliche.

Il dato ottenuto dallo studio multicentrico inoltre è stato recentemente confermato da Li Sun e Qingzhao Fu che hanno studiato, sia da un punto di vista endocrino che ecografico, un gruppo di giovani soggetti "virgo" affetti da PCOS tramite sonde tridimensionali transrettali per lo studio della morfologia ovarica. Anche in questo caso la ratio S/A è stato trovato essere il parametro che si correla più strettamente con i livelli di androgeni plasmatici.

In conclusione dunque possiamo dire che sicuramente la diagnostica ecografia della PCOS non può prescindere dalle valutazioni fissate a Rotterdam nel 2003, e che allo stato attuale costituiscono i criteri riconosciuti per la identificazione dell' ovaio PCOS; sembra però possibile perfezionare la capacità diagnostica ecografica affiancando ai parametri già validati dalla letteratura scientifica internazionale lo studio dello stroma effettuato con la valutazione del rapporto S/A, che sembrerebbe essere più strettamente correlato con l' aspetto endocrino della sindrome. Questo offrirà infatti per il futuro la possibilità di caratterizzare ancora meglio i diversi fenotipi della PCOS con l' intento di ottimizzare la gestione delle pazienti e gli eventuali interventi di terapia medica.

Bibliografia

1. Stein IF and Leventhal ML (1935). Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am. Journal Obstet. and Gynecol.*, 29, 181-191.
2. Goldzieher MW and Greene JA (1962). The polycystic ovary. I. Clinical and histological features. *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 22, 325-338.
3. Hanley JA, Mc Neil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. (1983) *Radiology* 148: 839-843.
4. Franks S, Adams J, Mason HD and Polson DW (1985). Ovulatory disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 12, 605-632.
5. Goldstein G (1990). Incorporating endovaginal ultrasonography into the overall gynecological examination. *Am. Journal Obstet. and Gynecol.*, 160, 625-632.
6. Ardaens Y, Robert Y, Lemaitre L, Fossati P, Dewailly D. Polycystic ovarian disease: contribution of vaginal endosonography and reassessment of ultrasonic diagnosis. (1991) *Fertil Steril. Jun*; 55 (6): 1062-8.
7. Zawadzki, JA and Dunaif A (1992). Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. Blackwell Scientific Boston, pp. 377-384.
8. Pache T, Wladimiroff J, Hop WC, Fauser BC. How to discriminate between normal and polycystic ovaries: trans-vaginal US study. (1992) *Radiology* 183, 421-423.
9. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R "et al." Longitudinal change of sonographic ovarian aspects and endocrine parameters in irregular cycle of adolescents. (1995) *Ped. Research*, 38, 974-980.
10. Kyei Mensah A, Maconochie N, Zaidi J, "et al.". trans-vaginal three dimension ultrasound: reproducibility of ovarian and endometrial volume measurements. (1996) *Fert. and Ster.*, 66 718-722.
11. Van Santbrink EJ, Hop WC, Fauser BC. Classification of normogonadotropic infertility: polycystic ovaries diagnosed by ultrasound versus endocrine characteristics of polycystic ovary syndrome. (1997) *Fertil Steril. Mar*; 67(3): 452-8.
12. Balen AH and Michelmores K (2002). What is polycystic ovary syndrome? Are national views important? (Debate). *Hum. Reprod.*, 17, 2219-2227.
13. Homburg R (2002). What is polycystic ovary syndrome? A proposal for a consensus on the definition and diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.*, 17, 2495-2499.
14. Fulghesu AM, Ciampelli M, Belosi C, Apa R, Pavone V, Lanzone A. (2001). A new ultrasound criterion for the diagnosis of polycystic ovary syndrome: the ovarian stroma/total area ratio. *Fertil. and Ster.*, 76, 326-331.

15. Fauser B, Tarlatzis B, Chang J et al. (2004). The Rotterdam ESHRE/ASRM sponsored PCOS consensus workshop. 2003 consensus on diagnostic criteria and long term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum. Reprod. and Fertil. and Ster.
16. Adam H Balen , Joop SE Leaven, Seang Lin Tan and Didier Dewailly (2003). Ultrasound assesment of the polycystic ovary: international consensus definitions. Hum. Reprod. Update, Vol. 9, No 6 pp. 505-514, 2003.
17. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long term health risks related to polycystic ovary sindrome. (2004). Fertil. and Ster., vol. 81, no 1, Jan. 2004, pp. 19-25.
18. Richard Y, Yoo MD, CB Sirlin et al. (2005). Ovarian imaging by magnetic resonance in obese adolescent girls with polycystic ovary sindrome: a pilot study. Fertil. and Ster., vol. 84, no 4, Oct. 2005, pp. 985-995.
19. Jonard S, Robert Y, Dewailly D. (2005) Revisiting the ovarian volume as a diagnostic criterion for polycystic ovaries. Hum. Reprod. Oct. 2005, 20 (10) pp. 2893-8.
20. Michael C, Allemand MD, Jan S, Tummon MD et al. (2006). Diagnosis of polycystic ovaries by three dimensional transvaginal ultrasound. Fertil. and Ster., vol. 85, no 1, Jan. 2006, pp. 214-29.
21. Reyss AC, Proust R, Catteu Jonard S, Dewailly D. Rotterdam consensus in adolescent girls: wich investigations and how to interpret them to make diagnosis of PCOS? Gynecol. Obstet. Fertil. 2006, Apr., 34(4):341-346.
22. Fulghesu AM, Angioni S, Belosi C, Apa R, Selvaggi L, Ciampelli M, Iuculano A, Melis GB, Lanzone A. (2006). Pituitari-ovarian response to the gonadotropin releasing hormone against test in anovulatory patients with polycystic ovary sindrome: predictive role of ovarian stroma. Clinical Endocrinology, 65, 396-401.
23. C.Belosi, L.Selvaggi, R.Apa, M. Guido, D.Romualdi, AM. Fulghesu, A. Lanzone (2006). Is the PCOS diagnosis solved by ESHRE/ASRM 2003 consensus 2003 or could it include ultrasound examination of the ovarian stroma? Hum.Reprod., July 2006.
24. Fulghesu AM, Angioni S, Frau E, Belosi C, Apa R, Mioni R, Xamin N, Capobianco G, Dessole S, Fruzzetti F, Lazzarini V, Minerba L, Melis GB, Lanzone A. (2007). Ultrasound in PCOS: the measuring of ovarian stroma and relationship with circulating androgens. Results of a multicentric study. Hum. Reprod., *actually in press*.
25. Li Sun, Qingzhao Fu (2007). Three dimensional transrectal ultrasonography in adolescents patients with polycystic ovary sindrome. International Journal of Gynecology and Obstetrics, *actually in press*.