

7th

JOINT MEETING

In pediatria e medicina dell'adolescenza
Sobre pediatría y medicina de la adolescencia

21-22-23-24 2015 CATANZARO
OTTOBRE ITALIA



DISTURBI MESTRUALI DELL'ADOLESCENTE *TRASTORNOS MENSTRUALES EN LA ADOLESCENCIA*

Fabio Buzi

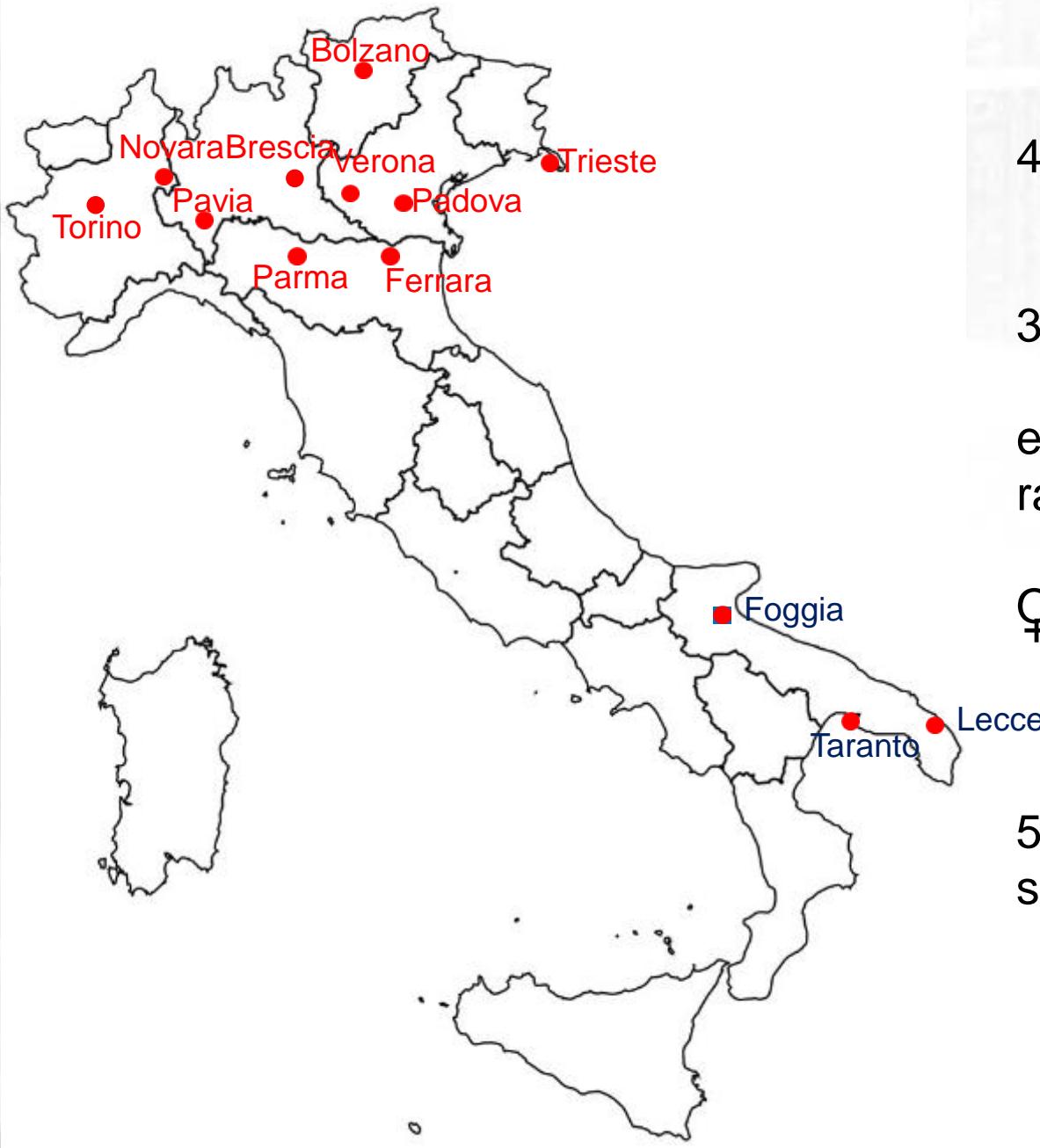
S.C. Pediatria, A.O. «C. Poma»

Mantova

Qual è la normalità

- Menarca: range normale di comparsa:
 - 9-14 (16?) anni
- Regolarità mestruale:
 - 50% regolare nel 1° anno; 80% nel 5° anno
 - Irregolarità: parafisiologica nei primi anni post-menarca (4-5?), legata alla maturazione dell'ovulatorietà (?)
- Ovulatorietà: problema poco significativo in questa fascia di età?
 - Ma sempre gravindex (β -HCG) se amenorrea (secondaria) o sanguinamento (?)
- Intervallo intermestruale irregolare: non indicativo di difetto endocrino, ma di modello maturativo fisiologico
 - Ruolo dello “stress” fisico e/o emotivo - emozionale





4992 questionari



3783 utilizzabili

età media: 17.1 anni
range: 15 – 21

♀ scuole superiori

5% della popolazione
scolastica di ciascuna città



Original article

Update on Age at Menarche in Italy: Toward the Leveling Off of the Secular Trend

Franco Rigon, M.D.^a, Luigi Bianchin, M.D.^b, Sergio Bernasconi, M.D.^c, Gianni Bona, M.D.^d, Mauro Bozzola, M.D.^e, Fabio Buzi, M.D.^f, Alessandro Cicognani, M.D.^g, Carlo De Sanctis, M.D.^h, Vincenzo De Sanctis, M.D.ⁱ, Giorgio Radetti, M.D.^j, Luciano Tatò, M.D.^k, Giorgio Tonini, M.D.^l, and Egle Perissinotto, Sc.D.^{m,*}

Results: The median age at menarche of the subjects was 12.4 years (95% confidence interval: 12.34–12.46). The girls had their first menses approximately one-quarter of a year (median=0.13) earlier than did their mothers ($p < .0001$). Among all variables, parents' birth area, body mass index, family size, and the mother's menarcheal age were significantly and independently associated with age at menarche.

from northern Italy, the median age at menarche was 12.44 years (95% CI = 12.38–12.49), and for the girls from southern Italy, the median age at menarche was 12.10 years



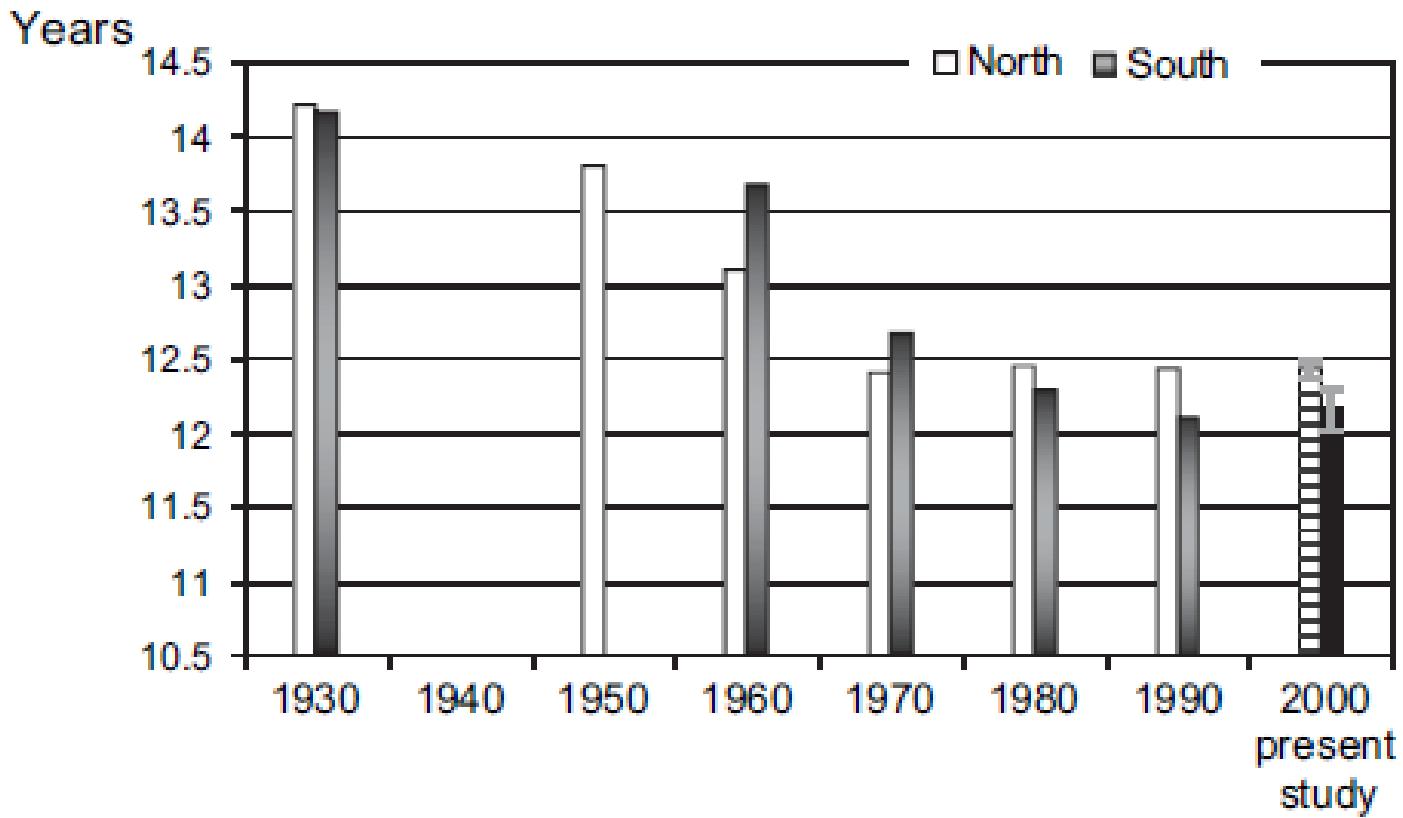


Figure 2. Secular trend for age at menarche in northern and southern Italy. Grey vertical lines represent 95% CI for the results of the present survey. Data for previous studies are from Rigon and Bianchin [31].

Range: 9.5 – 14.7 anni

Rigon F et al 2010



Qualche definizione

- **Oligo- (spanio-) menorrea:** intervallo intermestruale >35 gg
 - 25% nel 1°, 20% nel 2° e 16% nel 3° anno
- **Polimenorrea:** <25 gg
 - 13% nel 1° anno, 7.5% nel 2° e 6% nel 3°
- **Amenorrea secondaria:** assenza di sanguinamenti per >6 mesi
 - ~4% nei primi 5 aa
- **Anisomenorrea:** alternanza di episodi di oligo- e di polimenorrea
 - ~7% nei primi 3 aa

(da Bruni V & Dei M, Ginecologia dal periodo neonatale all'età evolutiva; 2000)



Qualche definizione

- Menometrorragia
 - Flussi mestruali emorragici con ritmo non necessariamente conservato
- Ipermenorrea (Menorragia)
 - Flussi mestruali regolari come ritmo ma prolungati e abbondanti
- Sanguinamenti intermestruali
 - Di varia eziologia

(da Bruni V & Dei M, 2000)



TABLE 1. Menstrual disorders definitions*

-
1. Normal adult menstrual cycle
 - a. Mean interval of 28 days (± 7 days)
 - b. Duration of menses of 4 days ($\pm 2-3$ days)
 - c. Median blood loss is about 30 mL per month (with the upper limit of normal defined as 60-80 mL per month)
 2. Amenorrhea: absence of menses; can be primary or secondary (absence of three consequent menstrual cycles, after regular periods have been established)
 3. Oligomenorrhea: infrequent, irregular bleeding at >45 -day intervals
 4. Menorrhagia: prolonged (>7 days) or excessive (>80 mL) uterine bleeding occurring at regular intervals
 5. Metrorrhagia: uterine bleeding occurring at irregular but frequent intervals, the amount being variable
 6. Menometrorrhagia: prolonged uterine bleeding occurring at irregular intervals
 7. Hypermenorrhea: synonymous with menorrhagia
 8. Polymenorrhea: uterine bleeding occurring at regular intervals of <21 days
 9. Dysfunctional uterine bleeding: abnormal (different from that patient's normal) uterine bleeding that is unrelated to any anatomic lesion
-

*Reprinted with permission from: Greydanus DE, Feinberg AN, Patel DR, Homnick DN, eds. The Pediatric Diagnostic Examination. New York, NY: McGraw-Hill Medical Publishers, 2008.





Menstrual pattern and menstrual disorders among adolescents: an update of the Italian data

Franco Rigon¹, Vincenzo De Sanctis², Sergio Bernasconi³, Luigi Bianchin⁴, Gianni Bona⁵, Mauro Bozzola⁶, Fabio Buzi⁷, Giorgio Radetti⁸, Luciano Tatò⁹, Giorgio Tonini¹⁰, Carlo De Sanctis¹¹ and Egle Perissinotto^{12*}



Onset of menstrual cycle and menses features among secondary school girls in Italy: A questionnaire study on 3,783 students

Vincenzo De Sanctis, Sergio Bernasconi¹, Luigi Bianchin², Gianni Bona³, Mauro Bozzola⁴, Fabio Buzi⁵, Carlo De Sanctis⁶, Franco Rigon⁷, Luciano Tatò⁸, Giorgio Tonini⁹, Egle Perissinotto¹⁰



3.0% menstruation intervals of <21 days (**Polymenorrhoea**)

3.4% >35 days (**Oligomenorrhoea**)

≈9% length of menstruation interval currently **irregular**

Short bleeding periods (<4 days) reported in 3.2% (**Hypomenorrhoea**)

long periods (>6 days) in 19% (**Hypermenorrhoea**)

Menstruation-related **abdominal pain** reported by ≈ 56%

≈6.2% suffering from **dysmenorrhea**

girls referring persistent oligomenorrhoea in first 2 years from menarche:
higher risk for developing a persistent menstrual irregularity



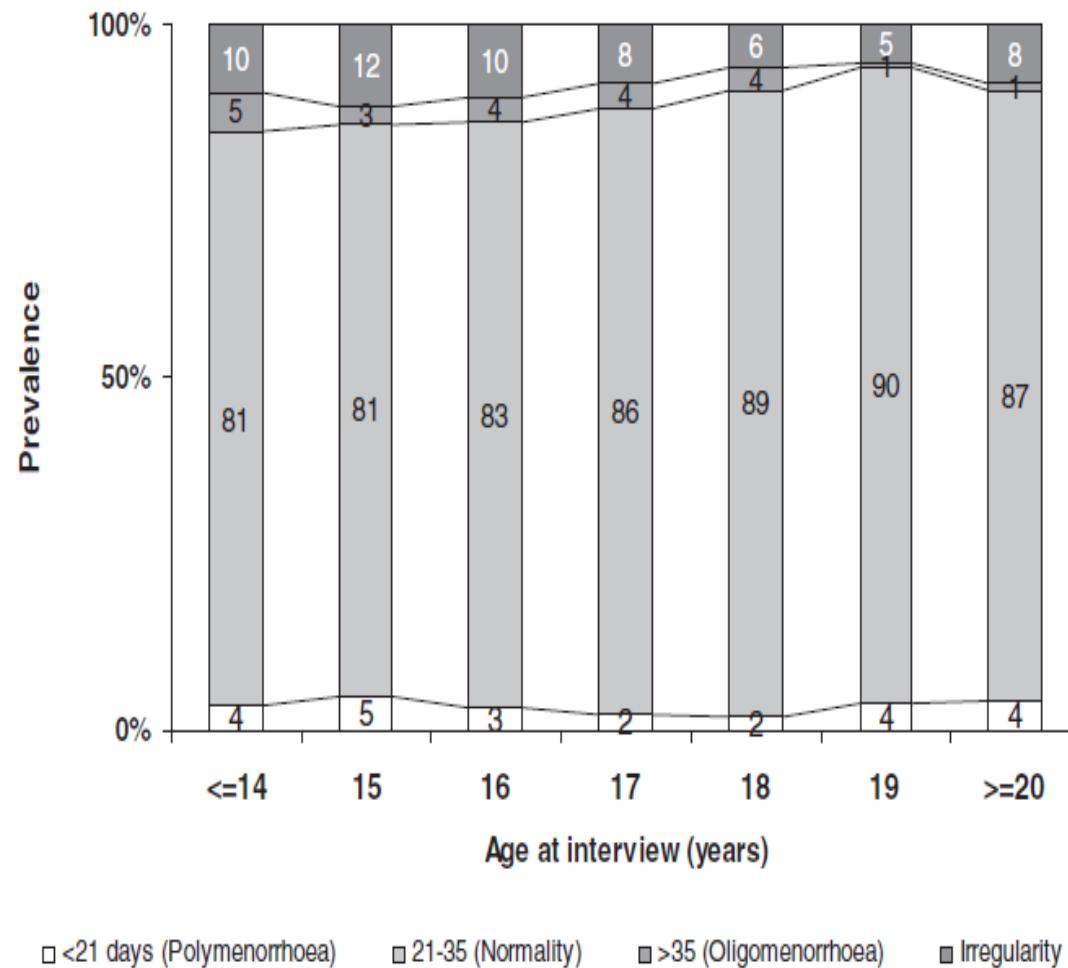


Figure 1 Distribution of duration of menstruation interval by age at data collection ($p = 0.0002$).

Quando è indicata valutazione rapida?

- Polimenorrea associata a ipermenorrea
- Oligo- o amenorrea con segni di iperandrogenismo
- Amenorrea secondaria associata a perdita di peso o variazione del comportamento alimentare
- Oligo- o amenorrea secondaria associata a galattorrea o cefalea
- Amenorrea secondaria dopo almeno 1 anno di regolarità mestruale
- Oligomenorrea persistente al 3° anno dal menarca

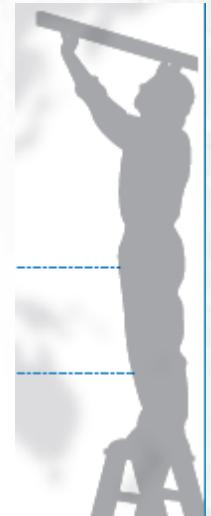
(da Bruni V & Dei M, 2000)



Dysfunctional Uterine Bleeding (DUB)

- una delle + urgenti condizioni ginecologiche dell'adolescente
- sanguinamento uterino endometriale prolungato, eccessivo o disordinato non dovuto a condizioni anatomiche uterine
- cause di sanguinamento uterino anormale:
 - disordini della coagulazione
 - infezioni
 - traumi
 - complicanze della gravidanza
 - condizioni sistemiche
 - lesioni locali
 - e varie patologie del tratto riproduttivo
- **Queste eziologie devono essere escluse prima di fare diagnosi di DUB**

(Greydanus DE 2009)



Cause di sanguinamento mestruale anomalo nelle adolescenti (escluse emorragie rettali, uretrali e perineali)

(Greydanus DE 2009) **1.**

Vaginal or uterine abnormalities

Trauma (coitus, rape, abuse)

Foreign body (IUD, tampon, etc)

Infection

Vaginitis (trichomonas, gonorrhea)

Cervicitis

Endometritis (tuberculosis)

Pelvic inflammatory disease

Sexually transmitted condylomata (HPV) of cervix or vagina

Tumor

Botryoid sarcoma

Polyps (uterine, cervical)

Ovarian cyst or tumor (mature teratoma, endometrioma)

Leiomyomatosis

Clear cell carcinoma of cervix or vagina (DES)

Other ovarian malignancy and metastatic malignancy

Endometriosis

Congenital malformations of uterus



Cause di sanguinamento mestruale anomalo nelle adolescenti (escluse emorragie rettali, uretrali e perineali)

(Greydanus DE 2009) 2.



Complications of pregnancy

- Threatened or spontaneous abortion
- Ectopic pregnancy
- Molar pregnancy
- Induced abortion

Coagulopathy

- Generalized

Thrombocytopenia (idiopathic thrombocytopenic purpura; leukemia; lymphoma; aplastic anemia, hypersplenism)

Platelet dysfunction (Glanzmann's disease)

Clotting disorders (hemophilia; von Willebrand's disease; other coagulation factor deficiencies)

Uterine production of menstrual anticoagulants



Cause di sanguinamento mestruale anomalo nelle adolescenti (escluse emorragie rettali, uretrali e perineali)

(Greydanus DE 2009)

3.

Dysfunctional uterine bleeding

Normal variation

Midcycle ovulatory bleeding

Early postmenarcheal anovulation

Early postmenarcheal estrogen irregularities

Chronic anovulation

Exogenous steroids

Oral contraception

Midcycle breakthrough bleeding

Relative luteal progesterone deficiency

Progestogens (oral agents; Norplant; Depo-Provera)

Continuous estrogens

Other drugs

Danazol

Spironolactone

Anticoagulants

Platelet inhibitors

Chemotherapy drugs

Natural hormones from plant extracts (DHEA, Dong Quai, Yam Extract)



Irregolarità mestruale anovulatoria

- Principale causa di DUB in adolescenti
- Dovuta a mancanza di F-B positivo dell'E2 e assenza di ovulazione al menarca e dopo 1-5 aa di età mestruale ([Chuong CJ 1996](#))
- 55-82% di cicli anovulatori al menarca e per 2 anni successivi; 30-45% da 2 a 4 anni e non >20% da 4 a 5 aa ([Hillard PJA 2002](#))
- LH, FSH, E2 e Progesterone(P) < livelli adulti nel 1° anno dopo menarca; E2 raggiunge livelli normali entro 2 aa, ma P basso anche fino a 5 aa; LH/FSH normale entro 5 aa
- Pulsatilità di LH episodica e notturna in fase puberale iniziale; solo dopo LH pulsatile continuativamente (essenziale per ovulazione)



Cause di sanguinamento mestruale anomalo nelle adolescenti (escluse emorragie rettali, uretrali e perineali)

(Greydanus DE 2009) 4. (DUB, continued)

Systemic diseases

- Hyperthyroidism or hypothyroidism
- Adrenal insufficiency
- Cushing's syndrome
- Diabetes mellitus
- Chronic liver disease
- Crohn's disease; ulcerative colitis
- Chronic renal disease
- Systemic lupus erythematosus
- Ovarian failure
- Hyperprolactinemia
- Androgen excess
 - Exogenous androgens, PCOS, congenital adrenal hyperplasias
 - Androgen-producing ovarian or adrenal tumor
- Estrogen excess
 - Granulosa-theca cell tumor of the ovary
 - Other tumors
- Hypothalamic
 - Emotional stress
 - Physical stress, especially exercise
- Ovulatory
 - Short luteal phase
 - Prolonged luteal phase (Halban's disease)
 - Luteal progesterone insufficiency



Disordini congeniti della coagulazione (DC)

- DUB grave può essere il primo indicatore di un DC:
 - 19-28% di adolescenti ospedalizzate per metrorragia acuta hanno un DC ([Wall JW 2008, Lukes A 2005](#))
 - Circa 80-85% dei DC ereditari sono Emofilia A, von Willebrand (vWD) ed Emofilia B
 - Circa 15% deficit di fibrinogeno, protrombina e fatt V VII X XI XIII e V+VIII
 - Circa 20-30% con menorragia hanno difetto di piastrine e 13-17% vWD



TABLE 5. Laboratory screening for severe menorrhagia

A. Initial screening

1. Complete blood count with differential; hCG testing
2. Platelet function analysis (PFA) (has replaced the old bleeding time test)
3. Fibrinogen
4. Bleeding studies
 - a. Prothrombin time (PT)
 - b. Activated partial thromboplastin time (aPTT)

B. Secondary screening*

1. von Willebrand's factor antigen
2. Factor VIII activity
3. Factor XI antigen
4. Ristocetin C cofactor
5. Platelet aggregation studies

*Severe or prolonged bleeding, menorrhagia with menarche, abnormal first tests.



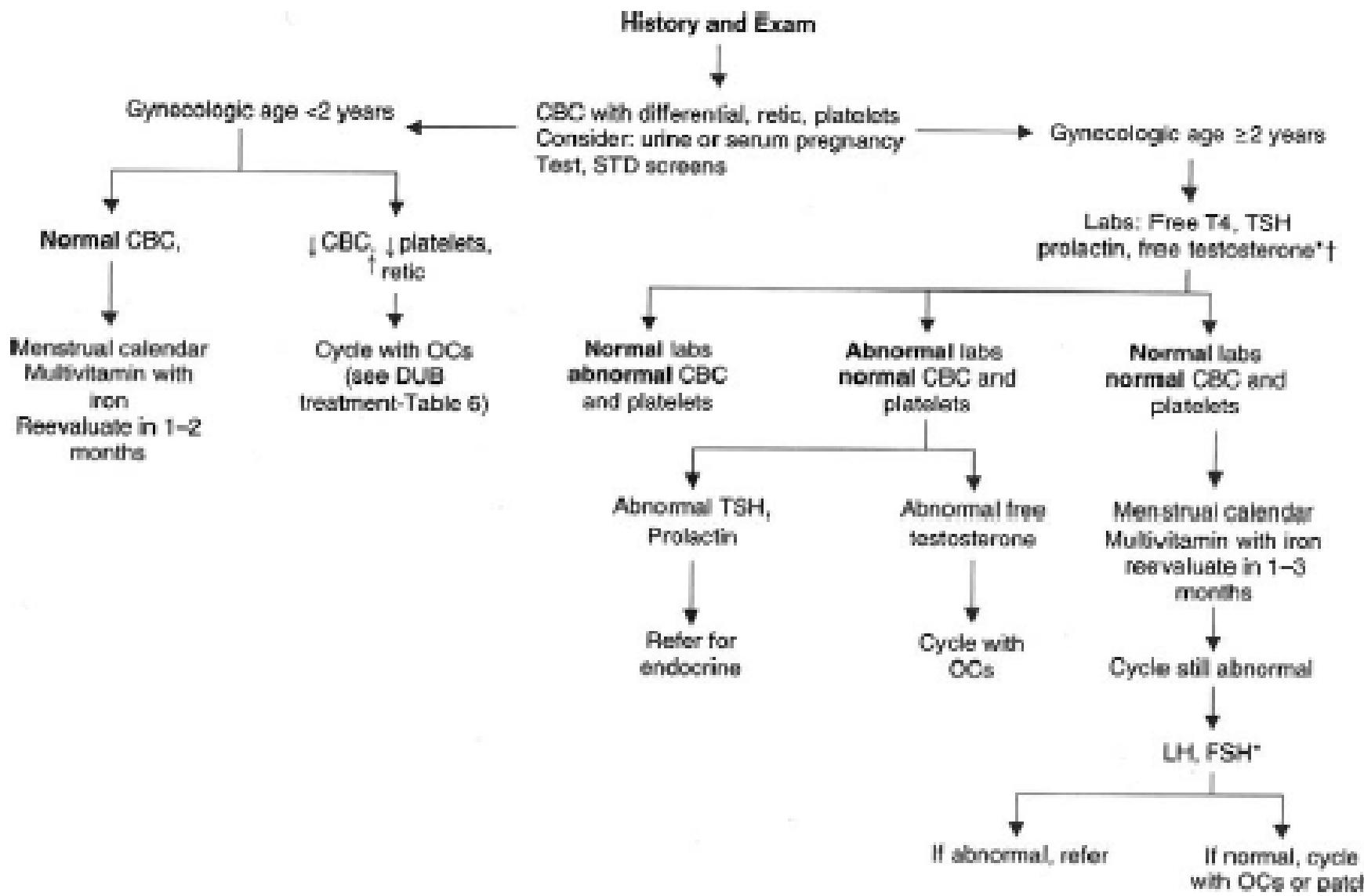


FIG 2. Evaluation of dysfunctional uterine bleeding in the adolescent. (Reprinted with permission from Joffe A, Bythe MJ. Handbook of Adolescent Medicine. Adolesc Med 2003;14(2):294.)

Prognosi di DUB in adolescenza

- DUB nelle adolescenti di solito è dovuta ad anovulatorietà da immaturità funzionale dell'AIIG
- La maggior parte delle adolescenti raggiungono cicli ovulatori entro 1-5 anni con regolarizzazione della ciclicità
- Se entro tale periodo non si sviluppa normale ciclicità, probabilmente non si svilupperà per il resto della vita ([Southam AL 1966](#))
 - Adulti con ridotto potenziale riproduttivo e tasso elevato di K endometriale



DUB: trattamento

- dipende dalla causa e dal grado di anemia eventualmente presente;
- trattamento ormonale indicato se necessario al controllo del sanguinamento anomalo
- **anemia *lieve*** = Htc >33% - <36% o Hb >11 - <12 g/dL
- **anemia *moderata***: Htc 27% - 33% o Hb 9 - 11 g/dL
- **anemia *severa*** = Htc <27% o Hb <9 g/dL o in rapida caduta.



assenza di anemia o anemia lieve

- di solito si raccomanda rassicurazione e vigile attesa
- utile calendario mestruale per meglio seguire il modello mestruale
- se anemia lieve può essere prescritta integrazione con Fe, es. solfato ferroso 300 mg x3 / die (attenzione a effetti indesiderati)
- contraccettivi orali o transdermici (EP) possibile opzione per migliorare il DUB (specie in adolescenti sessualmente attive anche per prevenzione contemporanea di gravidanza indesiderata).
- alternativa: P orali negli ultimi 10 gg del ciclo per prevenire gli effetti di E non contrastati e permettere stabilizzazione endometriale

(Greydanus DE 2009)



anemia moderata

- contraccettivi orali (OC) con 30-35 g di etinilestradiolo
- OC possono essere somministrati a dosi di 2 - 4 pillole / die fino ad arresto del sanguinamento e quindi gradualmente scalate in 2 - 3 settimane
 - possono essere interrotti per permettere il sanguinamento mestruale e poi ripresi a regime giornaliero per 3 - 6 mesi, permettendo la regolazione del ciclo e migliorando l'anemia con l'integrazione di Fe
- gli E a dosi elevate possono dare nausea e vomito, con necessità di aggiungere un antiemetico
- alcuni preferiscono invece regimi a solo P
 - possono essere necessarie dosi elevate per ottenere atrofia endometriale e vengono quindi aggiunti E per parecchi gg per prevenire sanguinamento endometriale indesiderato quando si usa il solo P



Schedule of oral contraceptives to control moderate to severe DUB

1. Four times a day (with an anti-emetic) until the bleeding stops
 2. Three times a day for 4 days
 3. Twice a day for 2 to 3 weeks
 4. Allow a controlled withdrawal bleed
 5. Start the oral contraceptive and oral iron supplements at once a day for 3 to 6 months
-

DUB control with progesterone-only agents

- A. Medroxy-progesterone acetate (MPA)
 1. 10 mg q 4 hours, then QID 4 days, TID 3 days, BID 14 days
 2. High dose may be necessary: 40-80 mg per day or 100 mg Depo IM/day
 - B. Norethindrone acetate (Aygestin)
 1. 10 mg q 4 hours, then q 6-8 to 12 hours; taper as bleeding decreases
 2. May stay on 5 mg q 12 hours for months if necessary (as teen with aplastic anemia and low platelet count)
 3. 0.35 mg OD—BID for breakthrough bleeding
 - C. Megestrol acetate (80 mg BID may be needed)
-



anemia grave

- può essere necessario trattamento di emergenza: fluidi e derivati ematici i.v.
- E coniugati i.v.: non più consigliati per rischio tromboembolico
- OC orali: fortunatamente efficaci nel controllare DUB in >90% dei casi
- se tali misure sono inefficaci, prendere in considerazione altre cause, come disordini della coagulazione



Primary **dysmenorrhea** in adolescents: prevalence, impact and recent knowledge

De Sanctis V, Soliman A, Bernasconi S, Bianchin L, Bona G, Bozzola M, Buzi F,
De Sanctis C, Tonini G, Rigon F, Perissinotto E

Pediatr Endocrinol Rev, Dicembre 2015, in press.



Dismenorrea

- **Primaria (PD):**
 - mestruazioni dolorose con sensazione crampiforme ai quadranti addominali inferiori,
 - spesso associata ad altri sintomi (sudorazione, cefalea, nausea, vomito, diarrea, tremori),
 - subito prima e/o durante la mestruazione, con normale anatomia pelvica ([Lentz GM 2012](#))
- **Secondaria (SA):** dolore durante la mestruazione dovuto ad anomalie pelviche specifiche, come
 - endometriosi, malattia infiammatoria pelvica, IUD, cisti ovariche, adenomiosi, miomi o polipi uterini, adesioni intra-uterine o stenosi cervicale
 - più comune in donne >20 anni
 - **ma NB:** endometriosi in 75% di ragazze resistenti al trattamento, 70% di ragazze con dismenorrea e 49% di ragazze con dolore pelvico cronico! ([Janssen EB 2013](#)) (laparoscopia)



dismenorrea (D)

- uno dei più comuni disturbi tra le adolescenti
- influenza la qualità di vita di molte ragazze e donne in età riproduttiva
- studio cross-sectional svedese ([Andersch B 1982](#)) su 600 ragazze di 19 aa:
 - 72% con D
 - 15% limitazione attività e non responsiva ad analgesici
 - 50% assenza da scuola in almeno 1 occasione; 7.9% per almeno $\frac{1}{2}$ giornata per mestruazione



PD: caratteristiche

- crampi sovrapubici che iniziano poche h prima o subito dopo l'inizio della mestruazione (*m*)
- picco dei crampi: primi 2 gg; durano fino a 2 -3 gg; possono irradiarsi agli arti inferiori o al dorso
- si verifica quasi invariabilmente in cicli ovulatori e compare 6-12 mesi dal menarca
- 88% delle adolescenti hanno 1° *m* dolorosa entro 2 aa dal menarca
 - D che compare dopo 2 aa dal menarca: probabilità di essere SA → indagare attentamente!
- la frequenza diminuisce con l'età
- differenza tra PD e sindrome premenstruale (PMS): PMS inizia prima del ciclo e si risolve poco dopo l'inizio del flusso



fattori di rischio associati alle forme più severe di D

- età + precoce al menarca
- flusso *m* abbondante
- fumo
- alcool
- storia familiare +
- uso di OC invece associazione inversa
- attività fisica e BMI: non associazione



D: prevalenza molto variabile (molti studi non distinguono tra PD e SD e tra lieve - moderata - grave)

- UK 1998: prevalenza 41 – 97%; 11-14% particolarmente severa ([Zondervan KT1998](#))
- WHO: prevalenza da 8-8 % in donne 19 – 41 aa a 94% in ragazze 10-20 aa ([Latthe P 2006](#))
- Giappone ([Kazama M 2015](#)): ragazze 12-15 aa: D lieve – moderata 46.8%, severa 17.7CC%
 - associazione età al menarca ed età ginecologica con maggior prevalenza; scarso sonno con D lieve – moderata; alta attività sportiva con D severa
- minore prevalenza riportata: 16 % tra 17 e 51 aa giapponesi ([Ohde S 2008](#)); maggior prevalenza: 93% in ragazze australiane scuole superiori ([Parker MA 2010](#))



misurazione del dolore mestruale

- PD **lieve**: non disturba le attività quotidiane né richiede analgesici
- PD **moderata**: interferisce lievemente con le attività quotidiane e richiede analgesici
- PD **severa**: impedisce fortemente l'attività quotidiana
(Allen LM 2012)
- strumenti per quantificare l'entità della D:
 - verbal multidimensional pain scoring system: considera impatto sull'attività quotidiana, sintomi sistemici e uso di analgesici
 - linear visual alalogue scale (VAS): scala di 10 cm su carta, da 0 (nessun dolore) a 10 (dolore insopportabile)
 - sviluppati anche altri sistemi
 - ma tutti comunque con limiti e poco attendibili (soggettività)



PD: trattamento medico: principalmente basato sulle teorie ezio-patogenetiche (PG, attivazione dei NF- κ B)

- FANS: trattamento razionale ed efficace;
 - azione attraverso inibizione di produzione endometriale di PG
 - non evidenza che un FANS sia migliore di un altro
 - Cochrane review ([Marjoribanks J 2003](#)): FANS significativamente + efficaci di placebo
- OC:
 - Cochrane: evidenza solo scarsamente rigorosa sulla loro efficacia ([Wong CL 2009](#))
 - OC a bassa dose di E (20 μ g estradiolo + levonorgestrel 100 mg) + efficace di placebo ([Davis AR 2005: double blind placebo controlled trial su adolescenti](#))



autoprescrizione nelle adolescenti con dismenorrea

- 50-58% adolescenti UK e Turchia, 43.8% Cina, 52-58% USA e Australia, 33-38% giovani donne Svezia:
autoprescrizione per D (Cakir M 2007, Hewison A 1996, Hillen TI 1999, Banikarim C 2000, Andersch B 1982)
- trattamenti diversi:
 - riposo (58%), farmaci (52%) borsa di acqua calda (26%), tè (20%), esercizio (15%), erbe (7%) (Houston AM 2006)
 - ibuprofene (53%), paracetamolo (51%), OC (40%), borsa acqua calda (35%), integratori o piante medicinali (23%) (Graz B 2014)
- fonti di informazione:
 - mamma fonte principale; la fonte minore sono gli operatori della sanità (2%)! (Houston AM 2006)





JOINT MEETING

In pediatria e medicina dell'adolescenza

Sobre pediatria y medicina de la adolescencia

21-22-23-24
OTTOBRE 2015
CATANZARO
ITALIA



grazie per l'attenzione!

