

L' AMENORREA



Mariangela Cisternino



Dipartimento di Scienze Pediatriche
Università degli Studi di Pavia
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Definizione di Amenorrea primaria

- Assenza di flusso mestruale a 15 anni
- Assenza di flusso mestruale a 14 anni e:
 - Sospetto di disturbo del comportamento alimentare
 - Presenza di irsutismo
 - Sospetto di ostruzione utero-ovarica
- Assenza di flusso mestruale dopo un lasso di tempo superiore a 3 anni dall'inizio dello sviluppo mammario
- Assenza di flusso mestruale a 13 anni ma con assenza di sviluppo mammario

Amenorrea secondaria

DEFINIZIONE

Scomparsa del flusso mestruale per un periodo mediamente di 6 mesi (3-12 mesi)

Month	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
January																															
February																															
March																															
April																															
May																															
June																															
July																															
August																															
September																															
October																															
November																															
December																															

Year:

Type of Flow Normal Exceptionally light
 Spotting Exceptionally heavy

Don't forget to bring this chart with you when you call or visit your provider

Principali Cause di Amenorrea

- Ipotalamiche

- Disturbi del comportamento alimentare, anoressia nervosa
- Stress, esercizio fisico
- Malattie croniche
- S. di Kallmann
- da farmaci

- Ipofisarie

- Iperprolattinemia
- Tumori (craniofaringioma)
- Deficit isolato di Gonadotropine, Panipopituitarismo,

-Ovariche

-PCOS

- Disgenesia gonadica (S.di Turner, di Swyer)
- Insufficienza ovarica primitiva

-Uterine: agenesia/malformazioni uterine, gravidanza

-Vaginali: Imene imperforato, S. di Rokitansky, setti vaginali

-Tiroidee: Ipo / Ipertiroidismi

-Surrenaliche: SAG, S. di Addison, S. di Cushing

-Sindrome da insensibilità agli androgeni

Causes of Hypogonadotropic Hypogonadism

- Congenital

- Isolated HH
 - Kallmann syndrome (KAL1, FGF8, FGFR1, PROK2, PROKR2)
 - Normosmic: (GNRHR, GNRHI, GPR54, TAC3, TACR3, FGFR1)
- Syndromes associated with HH
 - AHC (DAX1), LEPTIN, LEPTIN receptor, Bardet Biedl. (BBS), CHARGE (CHD7), Prader Willi
- Multiple pituitary hormone deficiencies (e.g. PROP1, LHX3, HESX1, SOX2, SOX3)

- Acquired

- Inflammation, tumor, trauma, surgery, radiation, deposition at the hypothalamo pituitary region
- Functional HH (chronic systemic diseases e.g. uremia, diabetes, extreme thinness, anorexia nervosa, malnutrition, intensive exercise)

Tabella 19-32 . Cause di insufficienza ovarica primitiva

Anomalie cromosomiche	<p>Sindrome di Turner Anomalie strutturali del cromosoma X Mosaicismi del cromosoma X Trisomia del cromosoma X Disgenesia gonadica pura cariotipo 46XX o 46XY Portatrici di X fragile</p>
Anomalie genetiche	<p>Mutazioni a carico dei geni FOXL2, POF1, DACH2, EIF2B, BMP15</p>
Deficit enzimatici	<p>Deficit galattosio-1-fosfato uridiltransferasi (galattosemia) Deficit 17-α-idrossilasi Deficit 17-20 desmolasi</p>
Dismetabolismi	<p>Emocromatosi Sovraccarico marziale nel M. di Cooley</p>
Processi infettivi	<p>Parotite Varicella Citomegalovirus</p>
Patologie autoimmuni	<p>Associata a M. Addison, miastenia grave, anemia perniciosa, tiroidite autoimmune, diabete mellito di tipo 1, poliendocrinopatia di tipo 1, LES, artrite reumatoide, vitiligine</p>
Cause iatrogene	<p>Chemioterapia Radioterapia Chirurgia</p>
Deficit di recettori per le gonadotropine	<p>Sindrome dell'ovaio resistente (gene FSHR) Anomalie della proteina G</p>
Forme idiopatiche	

ANAMNESI

- Familiarità per ritardo puberale, Età del menarca nelle femmine, età alla prima rasatura nei maschi
- Recenti e brusche variazioni del peso corporeo
- Abitudini di vita, stress, eccesso di sport, tipo di sport, agonismo
- Sintomatologia riferibile a malattie sistemiche

Esame obiettivo

- Sviluppo caratteri sessuali secondari, morfologia ed estrogenizzazione dei genitali
- Eccesso/difetto ponderale
- Segni di iperandrogenismo: acne, irsutismo, cute e capelli grassi
- Galattorrea
- Note sindromiche e malformative

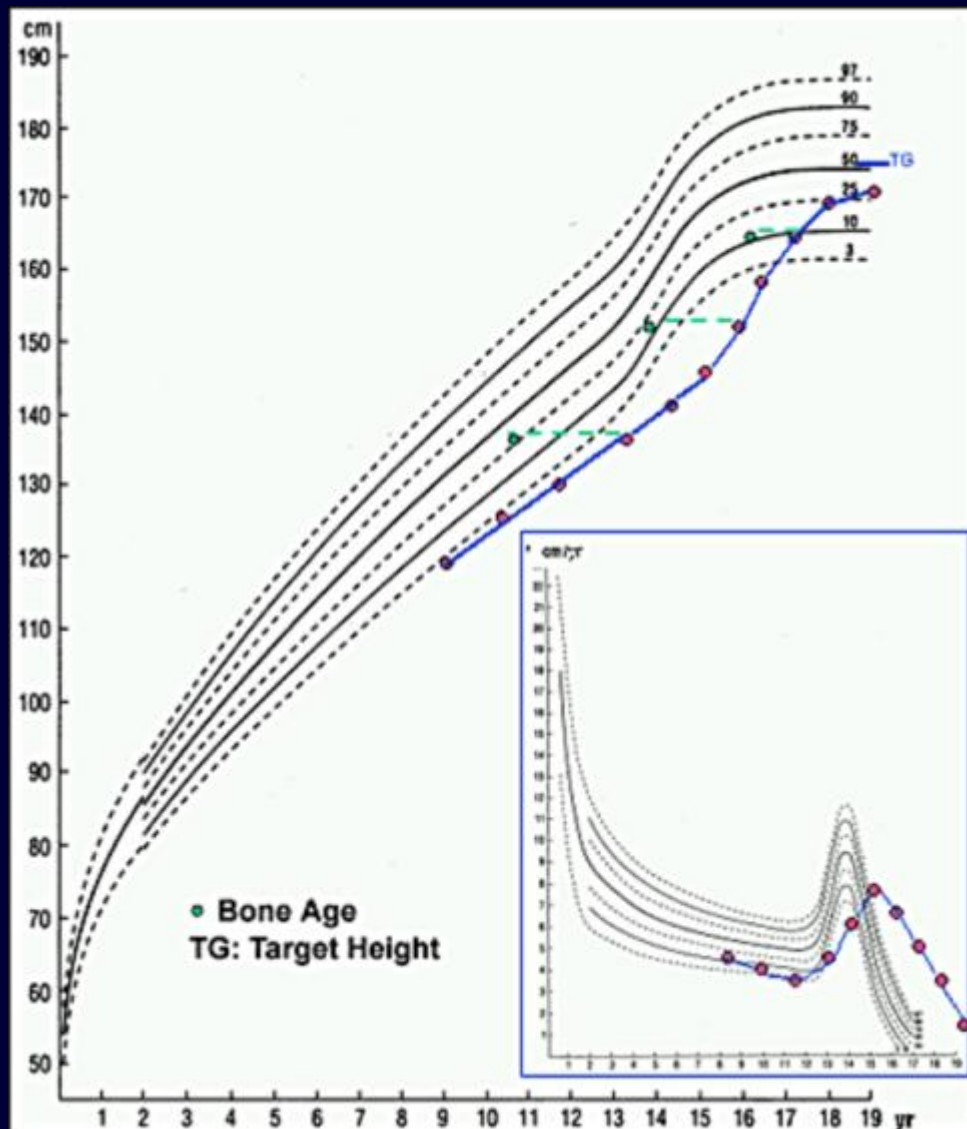


E.O. 11 anni nella femmina

Elementi diagnostici:

- Familiarità per il disturbo
- Ritardo di maturazione ossea con statura adeguata all'età ossea
- Curva di crescita tipica

Curva di crescita nella pubertà ritardata costituzionale



Età ossea ritardata
L'inizio della pubertà correla
maggiormente con l'età ossea
che
con l'età cronologica.

Come cominciare?

Ecografia pelvica:

Presenza di strutture mulleriane (utero e vagina)

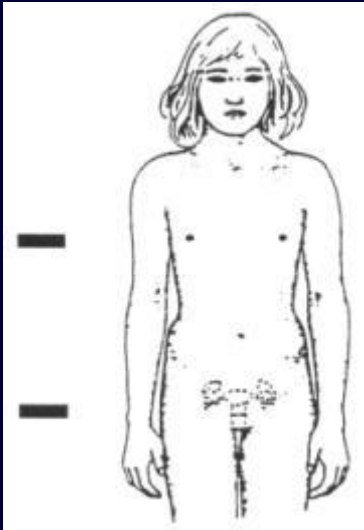
Presenza di utero prepubere o pubere

Presenza ed altezza endometrio

Presenza e volume delle ovaie

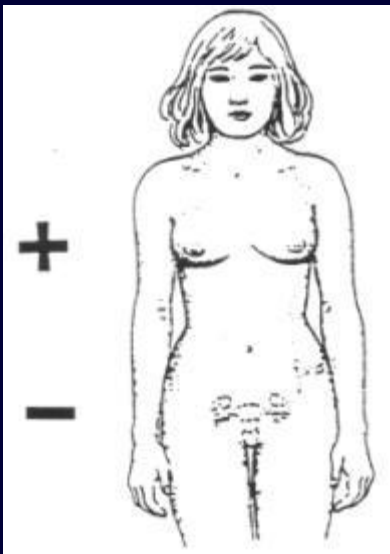
Morfologia (cisti, follicoli, MFO, PCO,tumori)

IPOTESI DIAGNOSTICHE



DSD XY

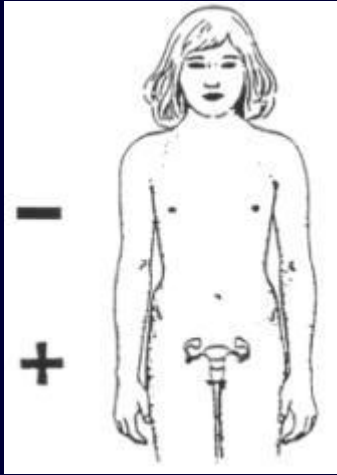
Difetto della steroidogenesi in soggetti con deficit 17,20 desmolasi



Sindrome di Rokitansky-Kuster-Hauser Mayer

Insensibilità periferica agli androgeni

IPOSTESI DIAGNOSTICHE



Utero vagina presenti

Utero prepubere

Ovaie assenti / Streak



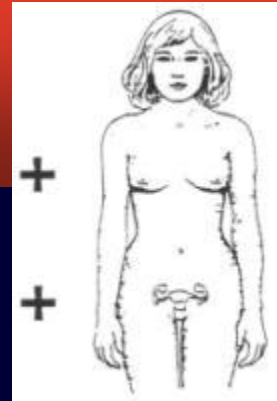
Disgenesia gonadica

Ovaie normali prepuberi



**Ritardo puberale costituzionale
Ipogonadismo ipogonadotropo
Insufficienza ovarica primitiva**

IPOSTESI DIAGNOSTICHE



Utero: endometrio misurabile o lineare

Camera gestazionale



Gravidanza

Ovaie:

Assenti / Streak



Disgenesia gonadica

Piccole senza follicoli



**Cause ipotalamo-ipofisarie
Insufficienza ovarica primitiva**

Volume N/A Aspetto MFO

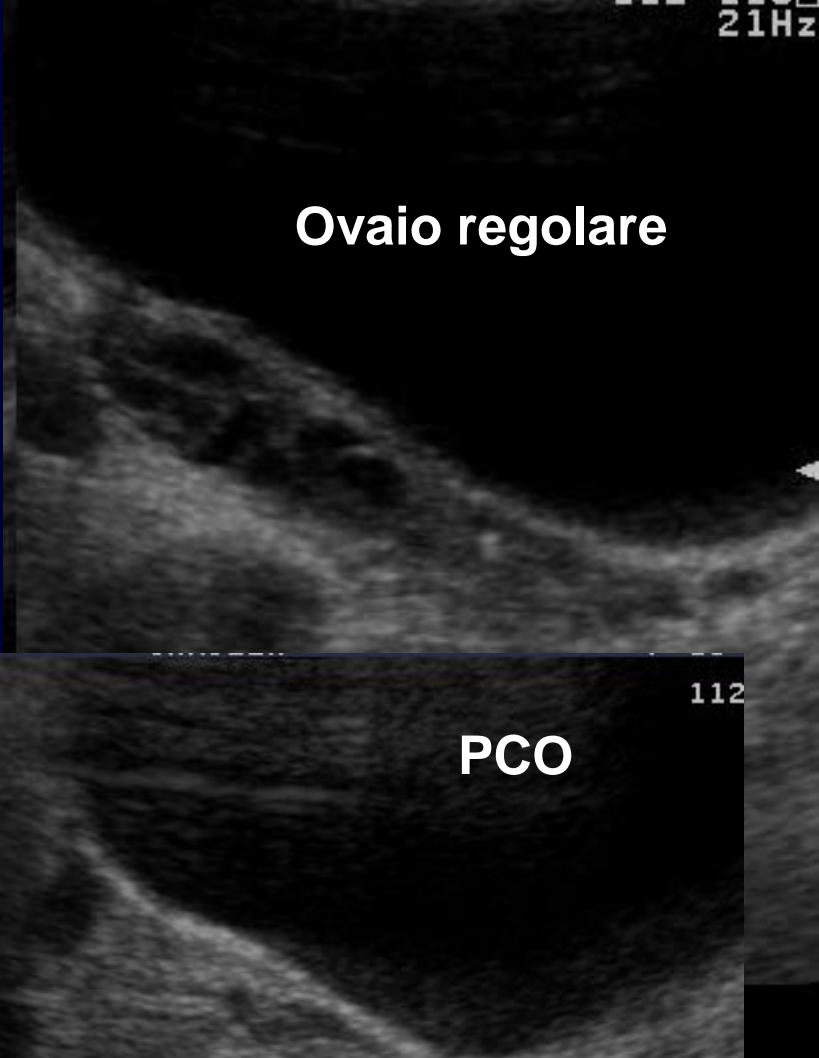


Anovulazione

Volume N/A Aspetto PCO



Iperandrogenismo



INDAGINI



1° approccio:

FSH-LH, Estradiolo, PRL, Ormoni tiroidei e TSH.
Test di gravidanza

Se segni di iperandrogenismo e/o PCO:

Testosterone, SHBG, 17OHP, Androstenedione,
DHEA, DHEA-S

2° approccio:

FSH-LH ↑

Cariogramma
Analisi genetiche
Esami immunologici

FSH-LH ↓ →

Test GnRH
Ricerca altri deficit ipofisari
Ricerca patologia sistemica
Valutazione psiconeurologica
MAP test
RMN cerebrale

EZIOPATOGENESI	FSH	LH	E2	PRL
Ipotalamica acquisita				
Organica ipotalamo-ipofisaria				
Iperprolattinemia				
Sovrappeso-PCO				
Ovarica				
Uterina				

= molto aumentato

= normale

= aumentato

= diminuito

Letizia 15 anni

- Letizia, 15 anni Amenorrea primaria

ANAMNESI FAMILIARE:

- nonna materna: menarca 14 anni
- mamma: menarca 10 anni
- 1° sorella (stessa madre, altro padre): menarca 14 anni e ½
- 2° sorella (stesso padre, altra madre): menarca 10 anni
- Familiarità per patologie cardiovascolari, non altre patologie di rilievo

ANAMNESI PERSONALE:

- Nata a termine, parto eutocico, PN 3250 grammi
- Crescita staturò-ponderale regolare, normale sviluppo psico-motorio
- Nessuna malattia degna di rilievo
- Non disturbi del comportamento alimentare, non attività sportive agonistiche

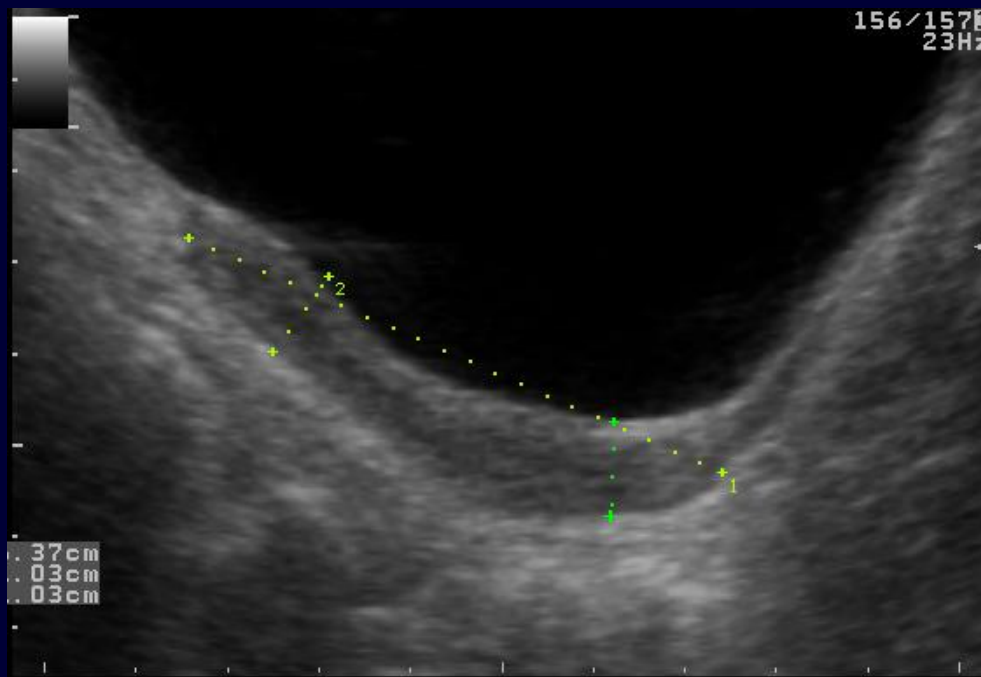
Letizia 15 anni

Valutazione clinica

- Altezza: 159.4 cm (34° percentile)
- Peso: 54.8 kg (50° percentile)
- BMI: 21.6 (75° percentile)
- Stadi puberali: B1, PH2, PA---, genitali femminili normoconformati
- Non segni di irsutismo
- Non anosmia
- Rx carpo: età scheletrica 12 anni e mezzo circa

Ecografia pelvica

Utero



Ovaio



Letizia 15 anni

Quale orientamento diagnostico?

Si può escludere:

Amenorrea ipotalamica (DCA, stress, esercizio fisico)

S. di Kallmann

PCOS

Malformazioni mulleriane,

Malattie croniche

Sospetto:

Insufficienza gonadica primitiva o secondaria

Letizia 15 anni

FSH = 48.4 IU/L (B1= $<0.3-3$; Adulta 2.8-11.3)

LH = 7.5 IU/L (B1= 0.07 ± 0.08 , Adulta 1.1-11.6),

Estradiolo: 25 pg/ml (B1= < 20 , Adulta 15-160)

IB = 38.56 ng/ml (v.n.7-240)

AMH = 0.21 ng/ml (v.n. 2.2-6.8)

Ormoni tiroidei, surrenalici, PRL: Tutti nella norma

Gn-RH test:

picco LH: 45.2 IU/L (B1= 2.7 ± 2.6 , A= 35 ± 21)

picco FSH: 68.2 IU/L (B1= 18.2 ± 2.62 , A= 24 ± 4.09)

Letizia 15 anni

Accertamenti
Diagnosi di

IPOGONADISMO IPERGONADOTROPO



- Cariotipo: 46 XX, femminile normale



Insufficienza ovarica primitiva



FSHR e LHR: sequenza normale dell'esone 11 del gene.
Analisi genetiche relative a FMR1 e alla follicologenesi
Anticorpi anti ovaio e surrene

Letizia 15 anni

Follow up:

- positività EMA e TTG IgA e IgG
- positività Ab TPO e TG in assenza di sintomatologia

***OVARITE
AUTOIMMUNE?***

Ada 15.2 anni- Amenorrea primaria

Storia clinica

Viene condotta dal ginecologo della mamma per mancato sviluppo della ghiandola mammaria e amenorrea ed effettua i seguenti accertamenti (non disponibile documentazione):

- Test Gn-RH: Bassi valori di gonadotropine responsive allo stimolo ed estradiolo
- Normali valori di PRL
- Ecografia pelvica: Compatibile con la fase prepubere
- RMN ipofisi: lieve ipoplasia adenoipofisi
- Cariogramma: 46XX

Diagnosi: Pubertà ritardata per immaturità ipotalamo-ipofisaria

Trattamento: Etinilestradiolo 0.01mg: 1cp per 10 gg., indi 2cp/die per 8gg, indi 1cp/die per 10gg. Ripetere stesso ciclo di 28 gg. per 3 mesi e poi aggiunta del progestinico per 12gg. al mese.

Ada 15.2 anni- Amenorrea primaria

ANAMNESI FAMILIARE:

- Menarca materno: 13 anni. Menopausa materna: 49 anni
- Menarca nonna materna: 15 anni. Menopausa nonna materna: 45 anni
- Familiarità per patologie cardiovascolari e DM2
- Pubertà ritardata paterna: 17-18 anni

ANAMNESI PERSONALE REMOTA:

- Nata a termine, parto eutocico
- Crescita staturale-ponderale regolare, normale sviluppo psico-motorio
- Pubarca a 11 anni, Axillarca a 13-14 anni, leucorrea sporadica
- Nessuna malattia degna di nota

Ada 15.2 anni- Amenorrea primaria

Esame obiettivo

- Altezza: 167.4 cm (82° percentile)
- Peso: 58.8 kg (50°-75° percentile)
- BMI: 21 (50° percentile)
- Stadi puberali: B1, PH3-4, PA+--, genitali femminili normoconformati, non estrogenizzati
- Rx carpo: età scheletrica 13 anni e mezzo circa

Ada 15.2 anni- Amenorrea primaria

Gn-RH test:

LH: basale 0.3 IU/L , picco 3.8 IU/L

FSH: basale 1.1 IU/L, picco 5.5 IU/L

Estradiolo: <10 pg/ml (B1=< 20, Adulta 15-160)

Ormoni tiroidei, surrenalici, PRL: Tutti nella norma

- Ricerca di anosmia: positiva
- Olfattometria: quadro di ipo-anosmia, con gustometria nella norma



Diagnosi di **IPOGONADISMO IPOGONADOTROPO**
SINDROME DI KALLMANN

Analisi genetica per sindrome di Kallmann: *in corso*

Terapia sostitutiva EP

- Estradiolo per via transdermica a dosi crescenti
 - Estradiolo 25 μg : 1/4 cerotto per 2 volte a settimana per 3 mesi
 - Estradiolo 25 μg : 1/2 cerotto per 2 volte a settimana per 3 mesi
 - Estradiolo 25 μg : 3/4 cerotto per 2 volte a settimana per 3 mesi
 - Estradiolo 25 μg : 1 cerotto per 2 volte a settimana per 6 mesi
- Calcio per os se MOC patologica

Dopo 12-18 mesi di terapia estrogenica:

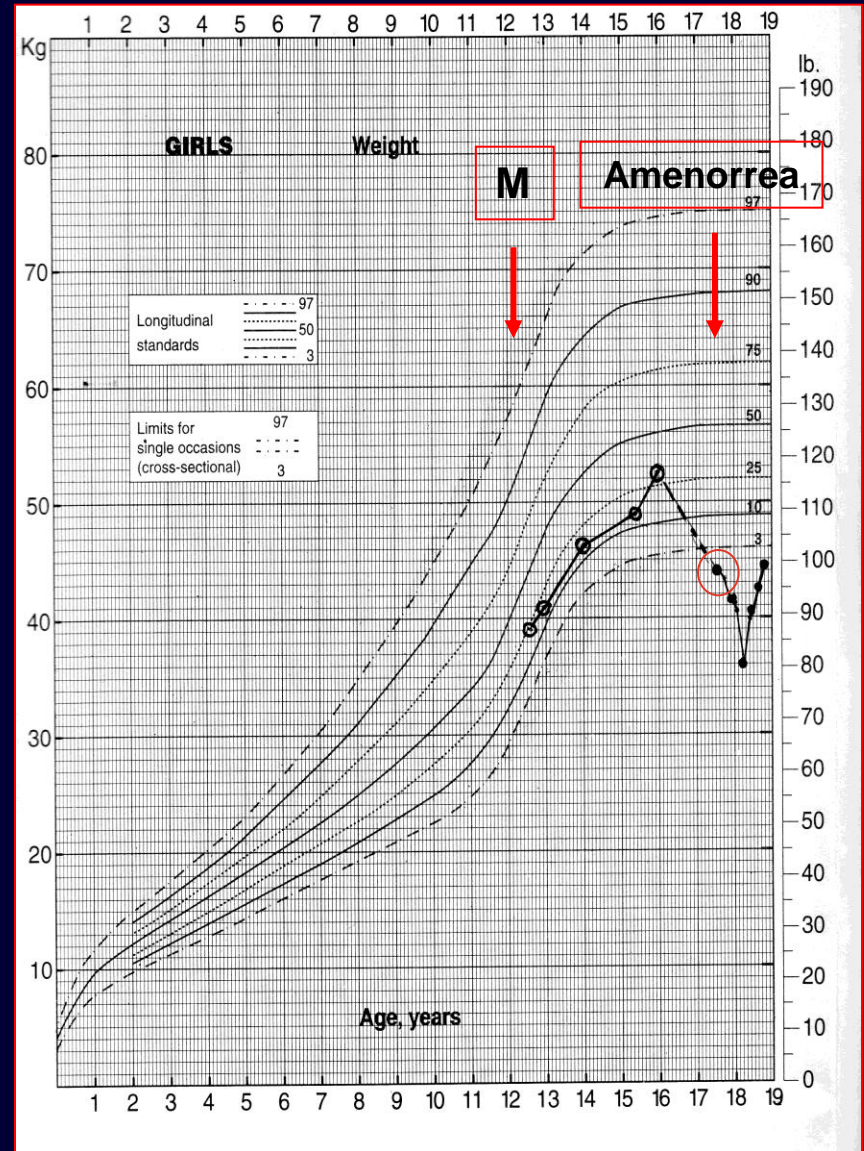
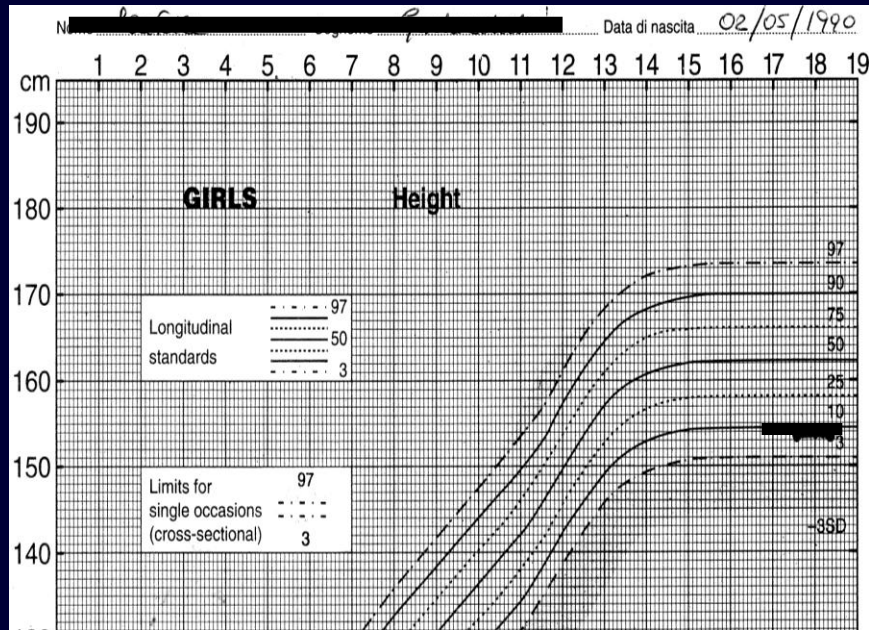
Stadi puberali: B3-4, PH3-4,

Ecografia pelvica: Utero pubere e presenza di endometrio



Estradiolo 25-50 mcg: 1 cerotto per 2 volte a settimana per 3 settimane e medrossiprogesterone 10 mg/die dal 10° al 21° giorno del ciclo. Sospensione di una settimana e poi ripresa nuovo ciclo

G. Beatrice 17anni



Amenorrea secondaria:
Altezza: 154 cm
Peso: Kg 44
BMI:18.6
Deficit Ponderale: - 8%

B. Chiara 16 anni

menarca all'età di 12 anni e 5/12; da allora 1-2 cicli mestruali all'anno fino a 15 anni e poi amenorrea.

Da 4 mesi episodi di cefalea, inizialmente saltuari, poi quotidiani; non calo del visus, non capogiri. 7 mesi prima della visita rilevata galattorrea, non indagata dal curante.

Eseguita visita ginecologica: ovaio PCO/MFO?, diagnosi di obesità iperandrogenica e suggerita terapia dietetica.

E.Obbiettivo:

Peso: Kg 95.3 BMI: 31.8; Altezza cm 173 (90-97° centile), stadio puberale da adulta, obesità, modesta ipertricosi, lieve gibbo e lieve acantosi al cavo ascellare.

Prolattina pari a 148.45 ng/ml (2.5 – 17)

**RMN encefalo: macroadenoma ipofisario prolattino-secernente
inizio terapia con cabergolina (1cp+1/2 x 2 volte alla settimana)**

Esclusa Men1

Diagnosi di iperprolattinemia

1. Il dosaggio di PRL deve essere eseguito

Nello stesso laboratorio

Al mattino a digiuno

2. Deve essere presente un correlato clinico:

In asintomatici con iperprolattinemia ricercare la macroprolattinemia

In pazienti con sintomi severi ma con normoprolattinemia o modesta iperprolattinemia

"Hook Effect" (5-14%)

3. Ripetere il dosaggio di PRL 2 volte prima di iniziare il processo diagnostico

4. In pazienti con livelli di PRL "borderline" si può tentare un trial di terapia

Colao A Best Pract & Res



Chiara, 16 anni, macroadenoma ipofisario prolattino-secernente a sviluppo intra ed extra sellare. Morfologia ovoidale, diametro max 2 cm.