



Dal Neonato all'Adolescente

Novità e vecchi problemi

IX Edizione

IV Corso Nazionale SIMA



24-25 Novembre 2017

Palermo, Mondello Palace Hotel



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

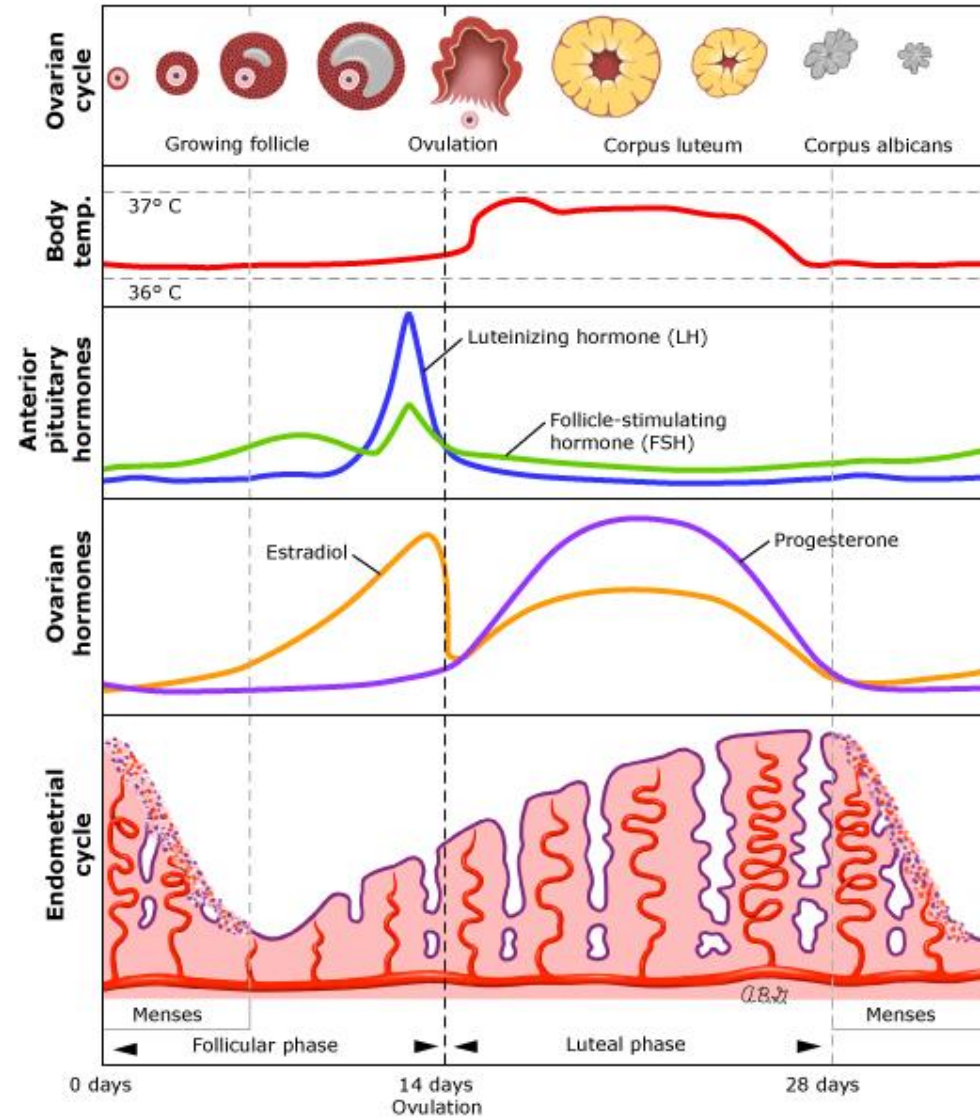
Irregolarità mestruali

Vincenzo Toscano

**AZIENDA OSPEDALIERA
SANT' ANDREA**
FACOLTÀ DI MEDICINA E
PSICOLOGIA



Il ciclo mestruale



Alterazioni del ciclo mestruale

RITMO <25 gg	POLIMENORREA
RITMO >35 gg	OLIGOMENORREA
ASSENZA di mestruazioni per almeno 3 mesi	AMENORREA
Perdita ematica mestruale < 35 ml	IPOMENORREA
Perdita ematica mestruale >80 ml	IPERMENORREA
Mestruazione abbondante e/o di durata superiore alla norma	MENORRAGIA
Mestruazione molto abbondante che si prolunga anche nel periodo intermestruale	MENOMETRORRAGIA
Perdita ematica abbondante che compare nel periodo intermestruale	METRORRAGIA

Irregolarità mestruali in adolescenza

- **Nei primi due anni dopo il menarca, i cicli mestruali sono irregolari nel 40-60% delle adolescenti e anovulatori nel 55-80% dei casi, come conseguenza dell'immaturità dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi**
- Progressiva regolarizzazione a partire dal secondo-terzo anno dal menarca
- Queste condizioni sono definibili come alterazioni del ciclo mestruale fisiologiche

Irregolarità mestruali in adolescenza

Table 1 Normal menstrual cycles in young girls

Menarche (median age)	12.43 yr
Mean cycle interval	32.2 d in first gynecologic yr
Menstrual cycle interval	Typically 21-45 d
Menstrual flow length	≤7 d
Menstrual product use	3-6 pads or tampons/d

From American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence, et al.¹



Intervallo tra due cicli maggiore rispetto alla donna adulta
Da considerare prima di definire una condizione patologica

Irregolarità mestruali in adolescenza

I disturbi mestruali più frequenti nelle adolescenti sono:

- Amenorrea
- Dismenorrea
- Sindrome premestruale
- Sanguinamenti uterini anomali

Alterazioni del ciclo mestruale

RITMO <25 gg	POLIMENORREA
RITMO >35 gg	OLIGOMENORREA
ASSENZA di mestruazioni per almeno 3 mesi	AMENORREA
Perdita ematica mestruale < 35 ml	IPOMENORREA
Perdita ematica mestruale >80 ml	IPERMENORREA
Mestruazione abbondante e/o di durata superiore alla norma	MENORRAGIA
Mestruazione molto abbondante che si prolunga anche nel periodo intermestruale	MENOMETRORRAGIA
Perdita ematica abbondante che compare nel periodo intermestruale	METRORRAGIA

Amenorrea: definizione

ASSENZA di mestruazioni

Condizione transitoria, intermittente o permanente
che deriva da una disfunzione:

Ipotalamica

Ipofisaria

Ovarica

Uterina-Vaginale

Altre ghiandole endocrine

Amenorrea: classificazione

- **Primaria:**

- assenza del menarca in soggetti che hanno compiuto i **16 anni in presenza dei caratteri sessuali secondari**;
- assenza del menarca in soggetti che hanno compiuto i **14 anni in assenza dei caratteri sessuali secondari**.

- **Secondaria → assenza del flusso mestruale:**

- per 3 cicli consecutivi se pre-esistenza di oligomenorrea
- per 6 mesi se flussi precedenti regolari
- per 18 mesi dopo il menarca

Amenorrea: eziologia

AMENORREA PRIMARIA

- L'amenorrea primaria è, nella grande maggioranza dei casi, dovuta ad anomalie **genetiche** o **anatomiche**
- Tuttavia, **tutte le cause di amenorrea secondaria** possono presentarsi come amenorrea primaria

Malformative	Agenesia mulleriana (s. di Rokitansky) Imene imperforato Ipoplasi e atresia vaginale Ipoplasi e atresia uterina
Ovariche (ipogonadismo ipergonadotropo)	PCOS S. di Turner Disgenesia gonadica Agenesia ovarica Chemio/radioterapie
Ipotalamo-ipofisarie (ipogonadismo ipogonadotropo)	Calo ponderale Attività fisica intensa Disturbi del comportamento alimentare (anoressia) Sindrome di Kallmann (e simili) Iperprolattinemia patologica (adenomi ipofisari PRL-secermenti, craniofaringiomi, istiocitosi X) Ipopituitarismo Danno ipotalamo-ipofisario (tumori intra-cranici, radioterapia, traumi, adenomi ipofisari, malattie granulomatose)
Altro	Cause sistemiche (malattie debilitanti croniche) Malattie endocrine (patologie tiroidee, s. di Cushing, ecc.) Sindrome adeno-genitale
Idiopatica	Ritardo costituzionale

Approccio diagnostico all'adolescente con amenorrea

Anamnesi

- Storia mestruale
- Variazioni ponderali
- Attività fisica
- Alimentazione
- Algie pelviche
- Galattorrea
- Assunzione di farmaci
- Stress
- Comparsa o aumento della peluria
- Attività sessuale
- Emicrania o alterazioni della vista
- Storia familiare del menarca

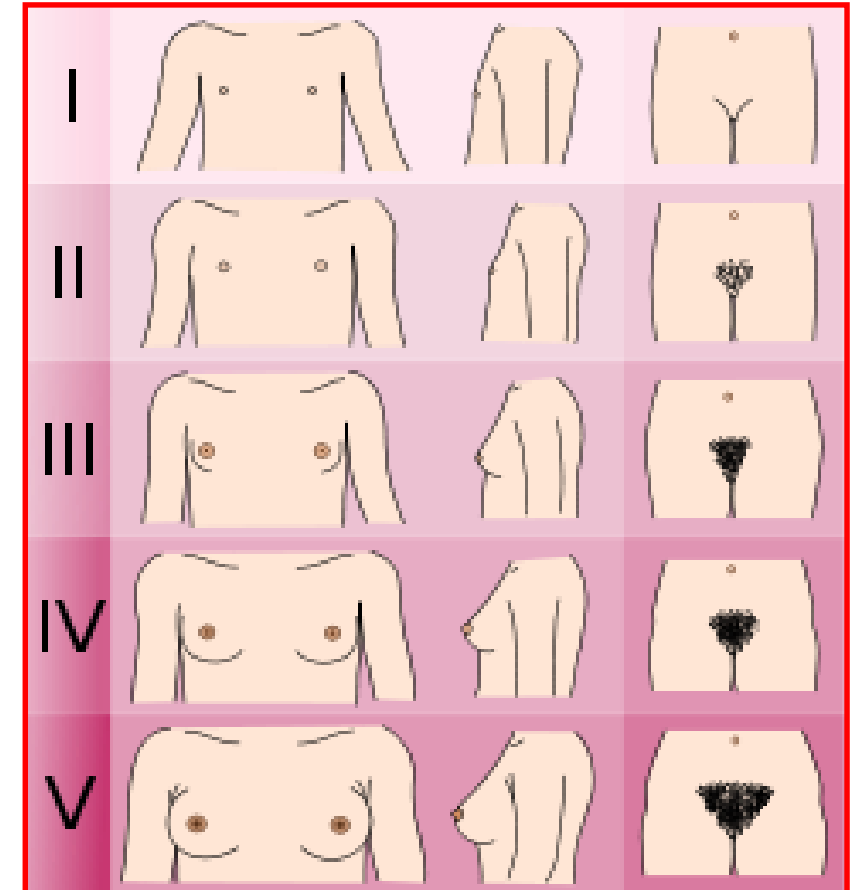
Esame obiettivo

- Valutazione auxologica
- Curva di accrescimento staturale e ponderale
- Stadio puberale
- Acne, irsutismo, alopecia
- Caratteristiche dismorfiche
- Striae, ipertensione, obesità
- Galattorrea
- Visita ginecologica

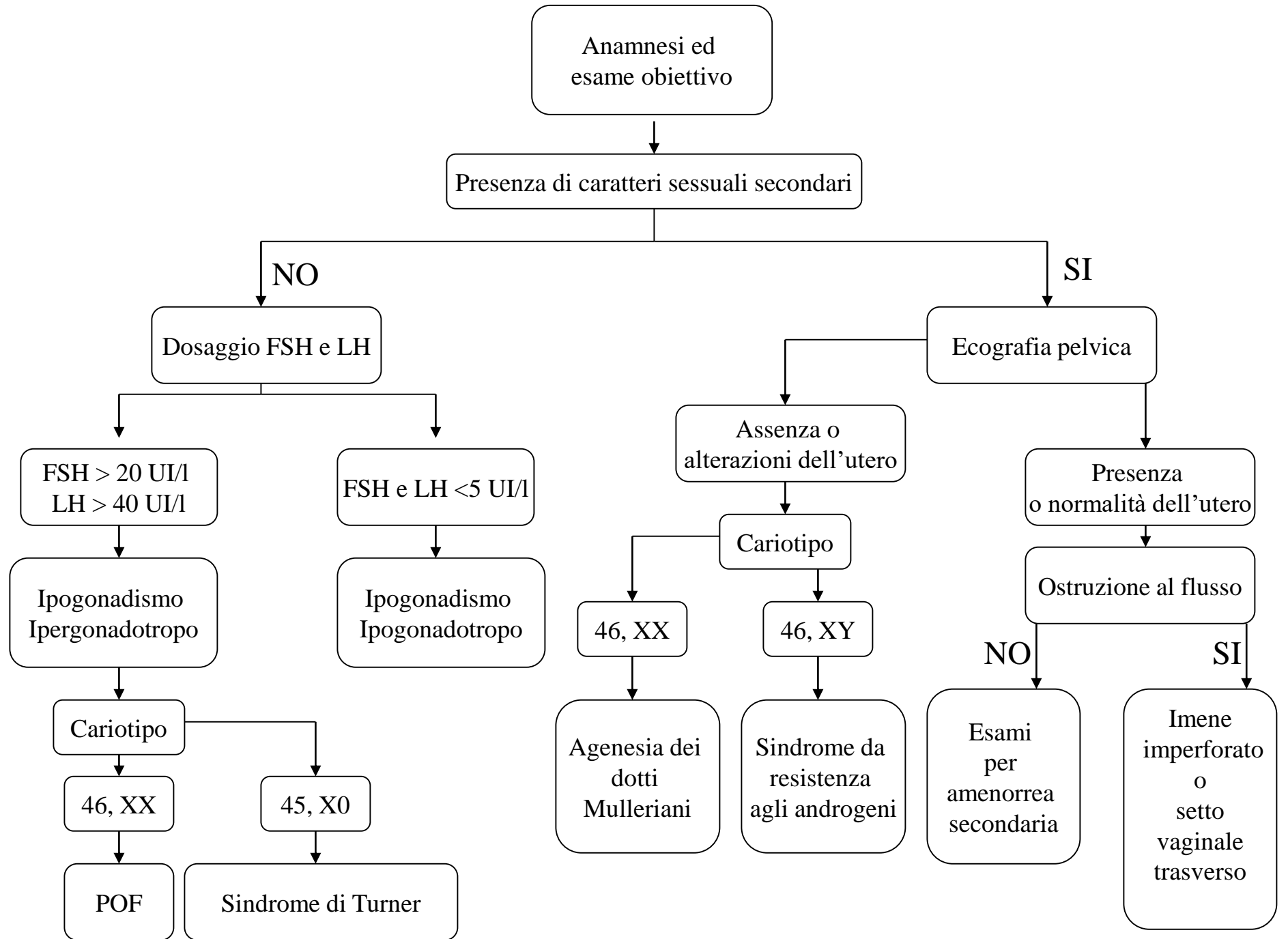
Approccio diagnostico all'adolescente con amenorrea

Un corretto approccio all'amenorrea primaria dovrebbe valutare:

- La presenza di **caratteri sessuali secondari** come lo sviluppo mammario (un marker dell'azione estrogenica e quindi di funzionalità ovarica)
- I livelli di **FSH**
- La presenza o l'assenza dell'**utero** (attraverso l'ecografia o, in casi complessi, la RMN)



ITER DIAGNOSTICO AMENORREA PRIMARIA



Amenorrea: eziologia

AMENORREA SECONDARIA

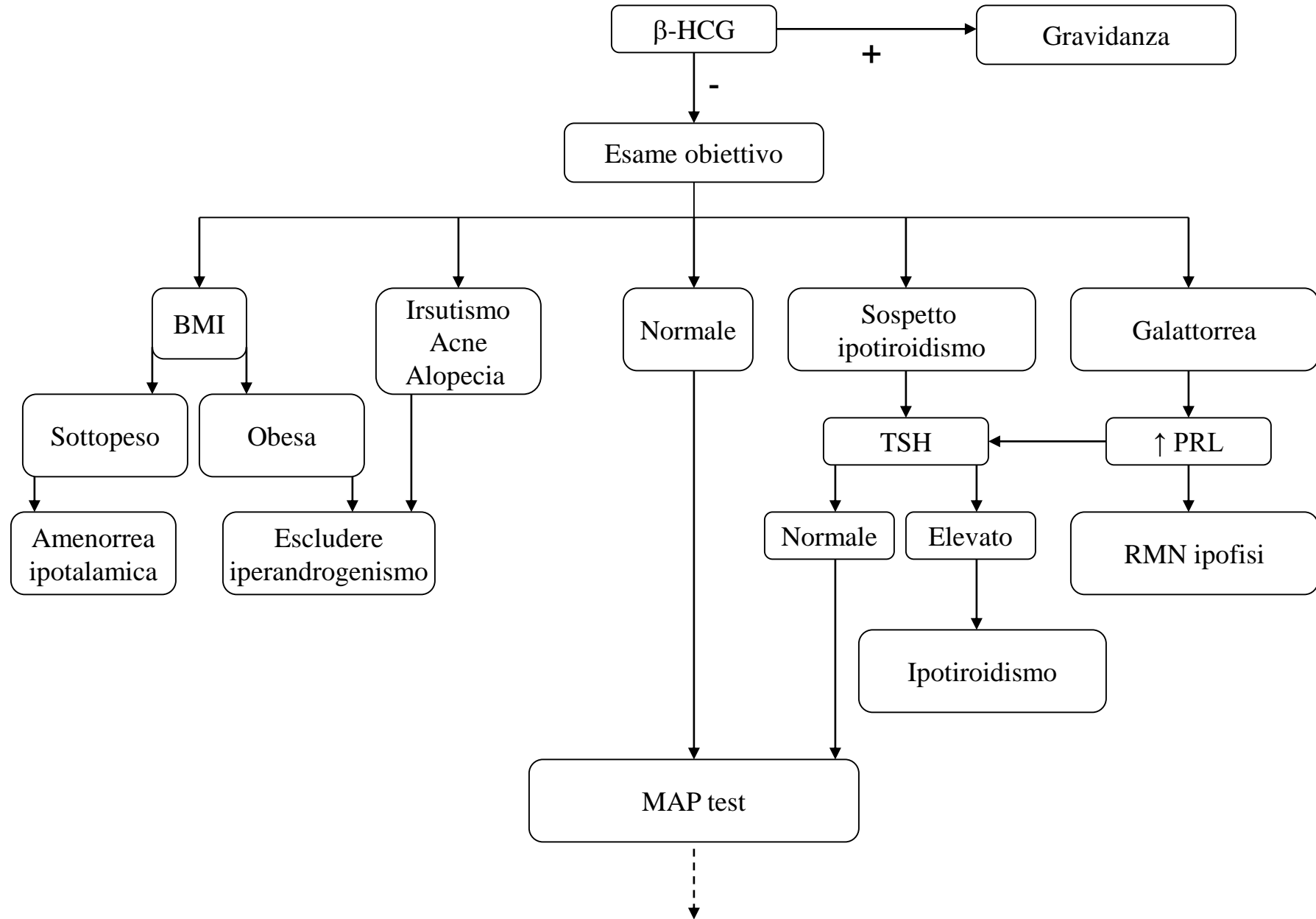
Uterine	S. di Asherman, stenosi cervicale, endometriti
Ovariche	PCOS Insufficienza ovarica prematura (genetica, autoimmune, infettiva, iatrogena da radio/chemioterapie)
Ipotalamo-ipofisarie (ipogonadismo ipogonadotropo)	Calo ponderale, esercizio fisico intenso, stress psicologico Iperprolattinemia Ipopituitarismo S. di Sheehan Danno ipotalamo-ipofisario da tumori intracranici, radioterapia o traumi Sarcoidosi, tubercolosi
Sistemiche	Malattie debilitanti croniche (diabete mellito, lupus, ecc.) Malattie endocrine (patologie tiroidee, s. di Cushing, ecc.)
Farmaci e sostanze	Cocaina e oppioidi Psicofarmaci Progestinici Farmaci che alterano l'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio come gli analoghi del GnRH

Patologia ovarica	40%
Patologia ipotalamica	35%
Patologia ipofisaria	19%
Patologia uterina	5%
Altro	1%

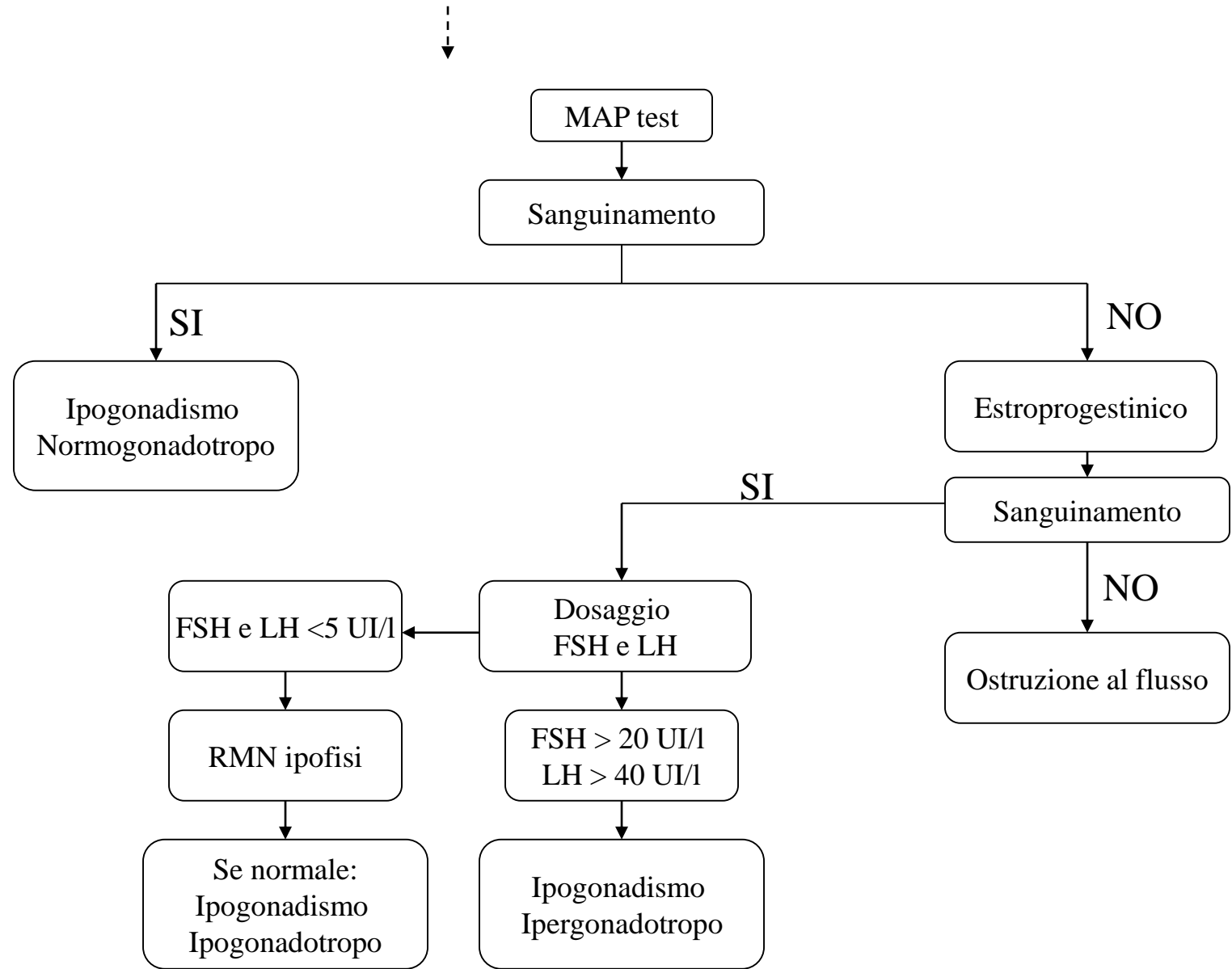
Amenorrea secondaria: eziologia

- La **gravidanza** è la causa più comune di amenorea secondaria.
- Un sanguinamento uterino non esclude una gravidanza, visto che un discreto numero di gravidanze sono associate a sanguinamenti nel primo trimestre
- Per questi motivi è raccomandato il dosaggio della **gonadotropina corionica** sierica come primo passo nella valutazione dell'amenorrea secondaria
- **N.B.** Non si può escludere una gravidanza anche in adolescenti che dichiarano di non essere sessualmente attivi (timore o scarsa fiducia con il medico)

ITER DIAGNOSTICO AMENORREA
SECONDARIA



**ITER DIAGNOSTICO AMENORREA
SECONDARIA**



Insufficienza ovarica prematura (POI)

Qualsiasi quadro di insufficienza ovarica che si manifesti **entro i 40 anni**:

- ❖ amenorrea primaria con mancato sviluppo puberale;
- ❖ amenorrea secondaria con sintomi tipici della menopausa.

ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency[†]

What investigations should be performed for diagnosis of POI?

The diagnosis POI is based on the presence of menstrual disturbance and biochemical confirmation.

Although proper diagnostic accuracy in POI is lacking, the GDG GPP
recommends the following diagnostic criteria: (i) oligo/amenorrhea for
at least 4 months, and (ii) an elevated FSH level >25 IU/l on two
occasions >4 weeks apart

- OLIGO/AMENORREA PER ALMENO 4 MESI
- FSH>25 UI/L SU DUE CAMPIONI (AD ALMENO UN MESE DI DISTANZA)

CLINICAL PRACTICE

Primary Ovarian Insufficiency

PREVALENZA

Si stima che possa presentarsi nell'1% delle donne < 40 aa.

Tale prevalenza diminuisce nelle fasce di età più giovani:

1/1000 in donne < 30 aa;

1/10000 in donne < 20 aa

1 month apart) in the menopausal range.^{4,5} The condition differs from menopause in that there is varying and unpredictable ovarian function in approximately 50% of cases, and about 5 to 10% of women conceive and deliver a child after they have received the diagnosis.^{4,6-9} Thus, the term “primary ovarian insufficiency,” as

POI: EZIOLOGIA

Table I. Aetiological factors of premature ovarian failure

1. Iatrogenic	3. Toxins and infections
Pelvic surgery	Smoking
Pelvic irradiation	Varicella
Chemotherapy	Mumps
2. Association with other autoimmune diseases	Cytomegalovirus
Hypothyroidism	4. X chromosomal abnormalities
Addison's disease	Turner's syndrome
Type I diabetes	Fragile X
Myasthenia gravis	5. Autosomal disorders
Crohn's disease	CDG1
Vitiligo	Galactosaemia
Pernicious anaemia	Blepharophimosis
Systemic lupus erythematosus	APECED
Rheumatoid arthritis	6. <i>Inhibin</i> gene
	7. <i>FSHR</i> gene

Insufficienza ovarica prematura



Cognitive dysfunction

– memory / concentration problems ,
increased risk of dementia

Autoimmune and thyroid disease risk

Cardiovascular system - Impaired endothelial
function, ↑ triglycerides, cholesterol and LDL

Bones – osteopenia, osteoporosis, ↑ fracure risk

Hormones – hypoestrogenism, infertility

Urogenital symptoms-vaginal dryness, vaginal irritation
and itching, sexual disorders

Mortality- increased risk of premature death

Se la POI compare prima
dei 25 anni, *ridotto picco
di massa ossea*

DIAGNOSI PRECOCE

Menopause Rev 2016; 15(4): 210-214

Autoimmune premature ovarian failure

Precocious and reliable diagnosis of an autoimmune aetiology is particularly important for the young women in pre-procreational stage of life when adjustment of plans for the future and avoidance of additional damaging factors is still possible.

Untreated early ovarian failure increases the risk of osteoporosis, cardiovascular disease, dementia, cognitive decline, and Parkinsonism [5].

Induzione della pubertà: estrogeni

Etinilestradiolo orale
(cp da 10 mcg)

0,1 µg/kg/die oppure 2,5 µg/die per 6 mesi, poi
5 µg/die per 6 mesi, poi
10 µg/die per 6 mesi, poi
15 µg/die per 6 mesi

Estradiolo transdermico
(es. Estraderm 25, Epiestrol 25, Climara 50)

6,25 µg ogni 3,5 giorni per 6 mesi, poi
12,5 µg ogni 3,5 giorni per 6 mesi, poi
25 µg ogni 3,5 giorni per 6 mesi, poi
50 µg ogni 3,5 giorni per 6 mesi.

17 b Estradiolo orale
Estradiolo valerato orale*
(Estrofem, Progynova) *esteri semisintetici
dell'estradiolo naturale umano

250 µg/die per 6 mesi, poi
500 µg/die per 6 mesi, poi
1 mg/die per 6 mesi, poi
2 mg/die per 6 mesi

Estrogeni in gel
(es. Estradiolo emiidrato* – Estrodose)

0,1 mg/die da aumentare progressivamente

Età	Indicazioni	Commento
12-13	Mancato sviluppo puberale associato a elevati valori di FSH→ iniziare terapia con <u>Estrogeni a basse dosi</u> (1/10-1/8 della dose degli adulti).	Estrogeni a basse dosi potrebbero non inibire l'azione del GH sulla crescita staturale.
12.5-15	<u>Progressivo incremento</u> della terapia fino a raggiungere la dose adulta in 2-4 anni (es E2 transdermico: 14-25-37-50-75-100-200 mcg/die)	Dose negli adulti: E2 transdermico 100-200 mcg/die, E2 micronizzato per os 2-4 mg/die, EE2 20 mcg/die, CEE 1.25-2.5 mg/die.
14-16	Iniziare terapia ciclica con <u>Progesterone</u> dopo 2 anni di terapia con Estrogeni o quando compare sanguinamento o spessore endometrio >5 mm.	Progesterone micronizzato per os: 200 mg/die per 10 giorni al mese.
14-30	Continuare a <u>dosi piene</u> almeno fino ai 30 anni, perché normalmente i livelli di estrogeni sono più alti tra i 15 ed i 30 anni	Alcune donne preferiscono i contraccettivi orali o transdermici come terapia ormonale sostitutiva; monitoraggio dello spessore endometriale.
30-50	Passare alla <u>dose più bassa</u> di estrogeni che prevenga la comparsa di osteoporosi (0.625 CEE o equivalenti)	Monitoraggio dei fattori di rischio per osteoporosi, dieta, esercizio fisico; DEXA e mammografia dai 45 anni.
>50	<u>Valutazione dell'eventuale terapia sostitutiva</u> come nelle altre donne in menopausa	

Età	Indicazioni	Commento
12-13	Mancato sviluppo puberale associato a elevati valori di FSH→ iniziare terapia con <u>Estrogeni a basse dosi</u> (1/10-1/8 della dose degli adulti).	Estrogeni a basse dosi potrebbero non inibire l'azione del GH sulla crescita staturale.
12.5-15	<u>Progressivo incremento</u> della terapia fino a raggiungere la dose adulta in 2-4 anni (es E2 transdermico: 14-25-37-50-75-100-200 mcg/die)	Dose negli adulti: E2 transdermico 100-200 mcg/die, E2 micronizzato per os 2-4 mg/die, EE2 20 mcg/die, CEE 1.25-2.5 mg/die.
14-16	Iniziare terapia ciclica con <u>Progesterone</u> dopo 2 anni di terapia con Estrogeni o quando compare sanguinamento o spessore endometrio >5 mm.	Progesterone micronizzato per os: 200 mg/die per 10 giorni al mese.
14-30	Continuare a <u>dosi piene</u> almeno fino ai 30 anni, perché normalmente i livelli di estrogeni sono più alti tra i 15 ed i 30 anni	Alcune donne preferiscono i contraccettivi orali o transdermici come terapia ormonale sostitutiva; monitoraggio dello spessore endometriale.
30-50	Passare alla <u>dose più bassa</u> di estrogeni che prevenga la comparsa di osteoporosi (0.625 CEE o equivalenti)	Monitoraggio dei fattori di rischio per osteoporosi, dieta, esercizio fisico; DEXA e mammografia dai 45 anni.
>50	<u>Valutazione dell'eventuale terapia sostitutiva</u> come nelle altre donne in menopausa	

Terapia ormonale sostitutiva

Estradiolo valerato, per os

2 mg/die,

17 b Estradiolo, per os

1-2 mg/die

Etinilestradiolo, per os

20-30 µg/die,

Estradiolo transdermico-cerotti,

50-100 µg/die

(cambiare 2vv/sett)

+

Medrossiprogesterone acetato, per os

2,5-10 mg/die

Progesterone micronizzato, per os/vaginale

100-200 mg/die

Noretisterone, per os

5-10 mg/die

Didrogesterone, per os

5-20 mg/die

Nomegestrolo, per os

5 mg/die

per
10-12
giorni

Insufficienza ovarica prematura: TERAPIA

DA PREFERIRE

Estrogeni transdermici:

- Assenza di effetto soppressivo di IGF-1 (tipico degli estrogeni orali)
- Effetto positivo sul quadro lipidico
- Effetto positivo su markers dell'infiammazione e su pressione arteriosa

Progesterone naturale/didrogesterone:

- Assenza di effetto negativo metabolico
- Assenza di residua attività androgenica

ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency†

Quali sono le opzioni di trattamento per la protezione dell'osso?

<u>Stile di vita</u> sano, attività fisica, astensione dal fumo, mantenimento di peso corporeo nella norma	GPP (good practice point)
<u>Dieta bilanciata</u> con la quantità raccomandata di calcio e vitamina D. Possono essere necessari <u>supplementazioni</u> in donne con un non adeguato intake di calcio o con ipovitaminosi D o con basso BMD	C
<u>Si raccomanda la terapia sostitutiva con estrogeni</u> ; verosimilmente ridurrà il rischio di frattura	C
I <u>contraccettivi orali</u> possono essere appropriati per alcune donne ma gli <u>effetti sulla BMD</u> sono meno favorevoli	C
Gli altri trattamenti farmacologici, inclusi i bisfosfonati, vanno presi in considerazione solo dopo una visita presso un centro specializzato in osteoporosi. Particolare attenzione va posta nelle donne che desiderano una gravidanza.	C

Età	Indicazioni	Commento
12-13	Mancato sviluppo puberale associato a elevati valori di FSH→ iniziare terapia con <u>Estrogeni a basse dosi</u> (1/10-1/8 della dose degli adulti).	Estrogeni a basse dosi potrebbero non inibire l'azione del GH sulla crescita staturale.
12.5-15	<u>Progressivo incremento</u> della terapia fino a raggiungere la dose adulta in 2-4 anni (es E2 transdermico: 14-25-37-50-75-100-200 mcg/die)	Dose negli adulti: E2 transdermico 100-200 mcg/die, E2 micronizzato per os 2-4 mg/die, EE2 20 mcg/die, CEE 1.25-2.5 mg/die.
14-16	Iniziare terapia ciclica con <u>Progesterone</u> dopo 2 anni di terapia con Estrogeni o quando compare sanguinamento o spessore endometrio >5 mm.	Progesterone micronizzato per os: 200 mg/die per 10 giorni al mese.
14-30	Continuare a <u>dosi piene</u> almeno fino ai 30 anni, perché normalmente i livelli di estrogeni sono più alti tra i 15 ed i 30 anni	Alcune donne preferiscono i contraccettivi orali o transdermici come terapia ormonale sostitutiva; monitoraggio dello spessore endometriale.
30-50	Passare alla <u>dose più bassa</u> di estrogeni che prevenga la comparsa di osteoporosi (0.625 CEE o equivalenti)	Monitoraggio dei fattori di rischio per osteoporosi, dieta, esercizio fisico; DEXA e mammografia dai 45 anni.
>50	<u>Valutazione dell'eventuale terapia sostitutiva</u> come nelle altre donne in menopausa	

POI e fertilità

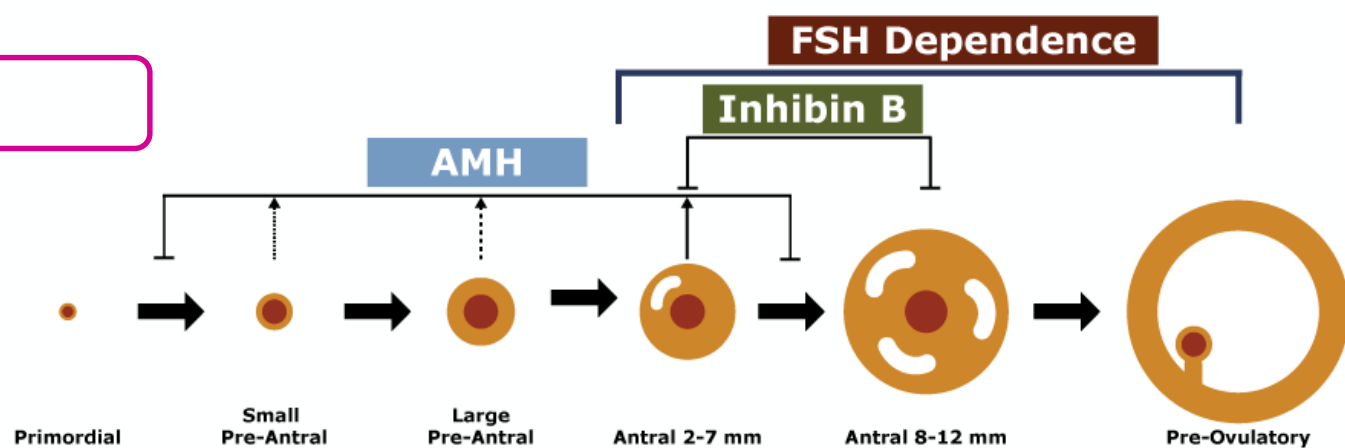
1 month apart) in the menopausal range.^{4,5} The condition differs from menopause in that there is varying and unpredictable ovarian function in approximately 50% of cases, and about 5 to 10% of women conceive and deliver a child after they have received the diagnosis.^{4,6-9} Thus, the term “primary ovarian insufficiency,” as

Valutazione riserva ovarica: come?

Antral Follicle Count (AFC)

Somma dei follicoli antrali (2 – 10 mm) in entrambe le ovaie, tramite ecografia TV eseguita in fase follicolare precoce.

AMH



Fertility preservation in women with cancer

Michel De Vos, Johan Smitz, Teresa K Woodruff

Il rischio è maggiore:

- in pazienti che assumono agenti alchilanti, es. ciclofosfamide;
- in pazienti sottoposte a radioterapia *total-body*;
- In pazienti sottoposte ad irradiazione diretta delle ovaie.

Cosa considerare per scegliere il miglior approccio:

- Età della paziente;
- Tipo di neoplasia;
- Trattamento previsto per la neoplasia;
- Presenza o meno di un partner;
- Tempo a disposizione;
- Probabilità di metastasi ovariche.



Fertility preservation in women with cancer

Michel De Vos, Johan Smitz, Teresa K Woodruff

Metodiche affermate

- Crioconservazione dell'embrione (necessaria la presenza di un partner o donatori; problemi etici e legali in caso decesso della paziente);
- Crioconservazione ovocitaria;
- Soppressione dell'attività ovarica mediante analoghi del GnRH? (sembra ridurre il danno da chemioterapia).



Problema *timing*
utilizzare IVM se le
pazienti non
possono attendere
x iniziare la terapia
o in prepuberi

Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue

J Donnez, M M Dolmans, D Demylle, P Jadoul, C Pirard, J Squifflet, B Martinez-Madrid, A Van Langendonck



Lancet 2004; 364: 1405-10

Crioconservazione del tessuto ovarico

- Metodica sperimentale;
- «cortical strips» o ovariectomia unilaterale?
- In pazienti in cui le metodiche «tradizionali» non sono applicabili o in cui non si può ritardare l'inizio del trattamento della neoplasia;
- Di media un ovaio «trapiantato» funziona per 5 anni



Oligomenorrea

- Irregolarità mestruale più frequente nel primo (25%) e nel secondo (20%) anno ginecologico
- Nella maggior parte dei casi è da ricondurre allo stato di anovularietà fisiologica che si osserva nei primi anni dopo il menarca
- Può essere:
 - isolata
 - associata a segni di iperandrogenismo

Oligomenorrea: cause endocrine

Quando l'oligo-amenorrea è associata ad iperandrogenismo la causa sottostante più comune in età adolescenziale è rappresentata dalla **Sindrome dell'Ovaio Policistico (PCOS)**

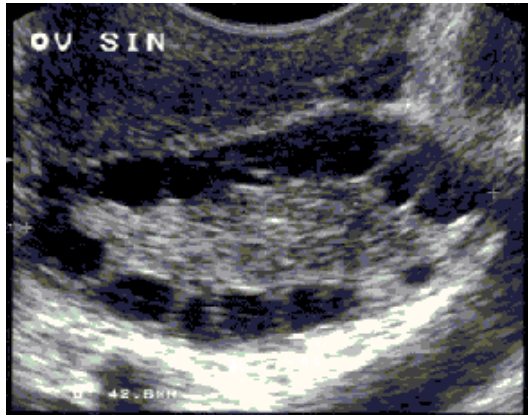
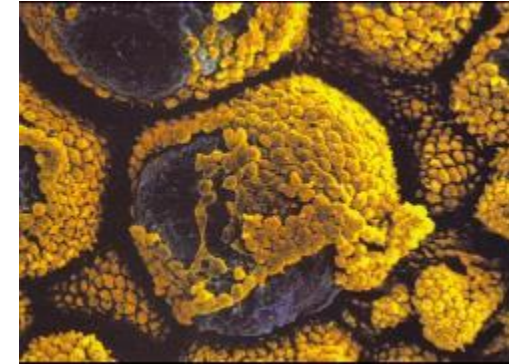
Le altre principali cause endocrine di oligomenorrea includono:

- ✓ Tireopatie
- ✓ Iperprolattinemia
- ✓ Sindrome adreno-genitale
- ✓ Tumori ovarici/surrenali

SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO

NIH 1990

Anovulazione cronica e Iperandrogenismo,
in assenza di altri disordini endocrini



ROTTERDAM 2003 (ESHRE/ASRM)

Presenza di almeno 2 delle seguenti 3
manifestazioni:

- Oligo/anovulazione
- Iperandrogenismo clinico e/o biochimico
- *Policistosi ovarica (PCO)*

Esclusione di altre patologie

SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO

ANDROGEN EXCESS and PCOS SOCIETY 2006

TABLE 1

All possible phenotypes based on the presence or absence of oligo anovulation, hyperandrogenemia, hirsutism, and polycystic ovary syndrome (PCOS).

Features	Potential Phenotypes															
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
Hyperandrogenemia	+	+	+	+	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-
Hirsutism	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-
Oligo-anovulation	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-
Polycystic ovaries	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-
NIH 1990 criteria	✓	✓	✓	✓	✓	✓										
Rotterdam 2003 criteria	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓						
AE-PCOS 2006 criteria	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓						

presenza di iperandrogenismo clinico e/o biochimico

associato ad almeno uno dei seguenti criteri:

- ✓ - oligo-anovulazione cronica
- ✓ - ovaie policistiche all'ecografia pelvica

Esclusione di altre patologie

La prevalenza della PCOS in donne adulte varia fra il 5 ed il 10% a seconda dei criteri diagnostici utilizzati.

Comunque la prevalenza fra le adolescenti non è stata indagata.

Azziz et al., 2004, *JCEM*, 89:2745-9

Asuncion et al., 2000, *JCEM*, 85:2434-2438

Belosi et al., 2006, *Hum. Reprod.*, 21(12): 3108-3115

I segni ed i sintomi della PCOS compaiono con la pubertà, ma sono spesso sovrapponibili alle caratteristiche della pubertà fisiologica.

Diamanti-Kandarakis et al., 2008, *Pediatr Endocrinol Rev*, 5(4):904-911



IPERANDROGENISMO BIOCHIMICO

Durante la pubertà vi sono rapide modificazioni degli ormoni gonadici e surrenalici.

Incremento degli androgeni associato a riduzione della SHBG, dovuta anche alla fisiologica insulino-resistenza.

Table 2

Longitudinal concentrations of androgens and SHBG in healthy British girls ($n = 27$) by Puberty [Tanner] Stage. Data expressed as median (IQR). Reproduced with permission from Ahmed (2008).

	Tanner stage				
	1	2	3	4	5
Age (yr)	10.2 (9.6–10.7)	11.4 (10.5–11.9)	12.2 (11.6–12.8)	13.2 (12.6–13.8)	14.9 (14.2–15.2)
Testosterone (nmol/l)	0.3 (0.3–0.5)	0.3 (0.3–0.8)	0.8 (0.5–1.1)	1.1 (0.8–1.5)	1.4 (1.1–1.6)
SHBG (nmol/l)	66 (56–94)	57 (48–69)	57 (40–71)	45 (34–66)	43 (33–61)
DHEAS (mcmol/l)	3.5 (2.4–5.2)	5.1 (2.4–7.5)	6.8 (4.5–9.6)	7.0 (4.6–10.0)	12.1 (9.0–17.7)
A4 (nmol/l)	3.3 (2.7–4.0)	4.2 (3.4–4.8)	5.8 (5.1–7.9)	6.1 (5.7–7.5)	8.7 (7.4–11.3)

Table II Early follicular phase (Day 2–6) androgen levels and diagnostic categories for PCOS.

	ALL ($n = 214$) ^a	PCOS-R			PCOS-N			PCOS-AES		
		No ($n = 168$)	Yes ($n = 46$)	P	No ($n = 204$)	Yes ($n = 10$)	P	No ($n = 203$)	Yes ($n = 11$)	P
A4 (nmol/l)	2.9 [1.0–9.3]	2.7 (2.2–3.6)	3.5 (2.9–4.6)	<0.001	2.8 (2.2–3.7)	5.8 (4.0–8.3)	<0.001	2.8 (2.2–3.7)	6.8 (4.3–9.1)	<0.001
DHEAS (μ mol/l)	3.2 [1.1–9.4]	3.2 (2.2–4.2)	3.7 (2.5–5.5)	0.034	3.2 (2.3–4.4)	4.9 (2.5–6.1)	0.079	3.2 (2.3–4.4)	5.4 (2.5–6.7)	0.029
SHBG (nmol/l)	47.9 [11.0–194.0]	50.0 (36.3–64.0)	38.9 (24.8–61.8)	0.012	48.7 (34.5–64.0)	22.9 (16.0–40.7)	0.001	48.7 (34.4–64.2)	27.9 (17.1–36.3)	0.001
TT (pmol/l)	1215 [543–3869]	1169 (940–1450)	1529 (1126–2024)	<0.001	1189 (948–1501)	2311 (1704–3289)	<0.001	1186 (945–1499)	2575 (1777–3427)	<0.001
cFT (pmol/l)	17.2 [4.5–98.3]	16.2 (11.7–21.8)	28.5 (13.1–40.4)	<0.001	16.5 (12.0–24.1)	58.5 (31.0–72.9)	<0.001	16.4 (11.9–24.1)	59.8 (34.9–71.4)	<0.001

Lynn Ahmed, 2009, PhD thesis

Hickey et al, 2011, *Hum Reprod*, 26: 1469-1477

Williams et al. 2013, *Molecular and Cellular Endocrinology*, 373: 61-67

IPERANDROGENISMO BIOCHIMICO

Nelle adolescenti non esistono valori di riferimento per gli androgeni

TABLE 1. Typical ranges expected for serum androgens and steroid precursors in normal females and premature adrenarche

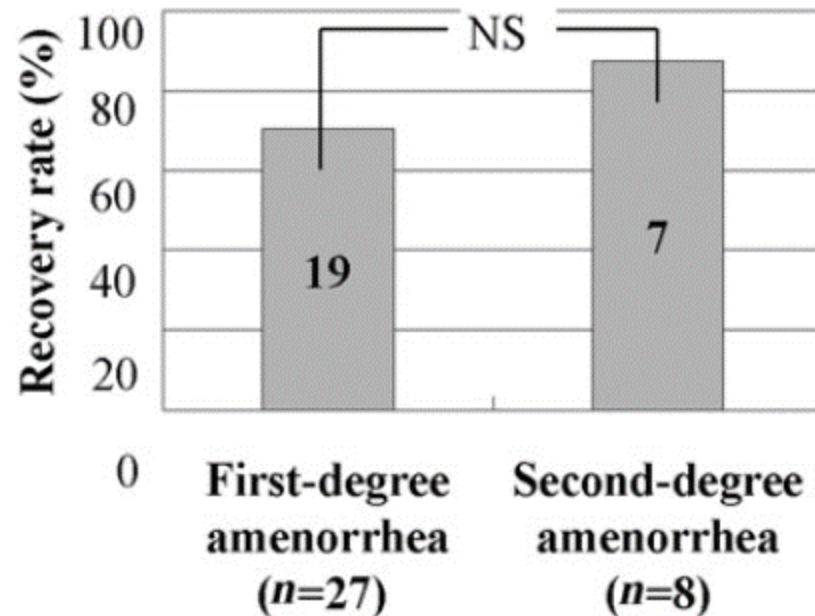
	17PREG (ng/dl)	17PROG (ng/dl)	11-Deoxycortisol (ng/dl)	Cortisol (μ g/dl)	DHEA-S (μ g/dl)	DHEA (ng/dl)	Androstenedione (ng/dl)	Testosterone (ng/dl)
Before ACTH (0800 h)								
Children, 1–5 yr old	10–105	5–115	20–160	3–20	5–35	20–130	10–50	<20
Children, 6–10 yr old	10–200	5–115	20–160	3–20	10–115	20–345	10–75	<20
Premature adrenarche	20–350	5–115	20–160	3–20	40–130	50–600	20–75	10–35
Early pubertal girls	35–350	15–220	20–160	3–20	35–130	40–600	40–175	10–35
Adult females, follicular phase	55–360	15–150 ^a	20–160	3–20	75–255	100–850	60–200	20–60
After ACTH _{1–24} (30–60 min after $\geq 10 \mu$ g/m ² iv)								
Children, 1–5 yr old	45–350	50–270	95–300	17–45	5–35	25–100	15–70	<20
Children, 6–10 yr old	60–650	85–300	95–300	17–45	10–115	70–320	25–100	<20
Premature adrenarche	80–750	85–400	95–300	17–45	40–130	80–725	25–230	10–35
Early pubertal girls	150–750	90–400	95–300	17–45	35–130	70–725	55–230	10–35
Adult females, follicular phase	150–1070	35–160 ^a	95–300	17–45	75–255	250–1470	60–250	20–60
Conversion multipliers to SI units	0.0316 (nmol/liter)	0.0303 (nmol/liter)	0.0289 (nmol/liter)	0.0276 (μ mol/liter)	0.0271 (μ mol/liter)	0.0347 (nmol/liter)	0.0349 (nmol/liter)	0.0347 (nmol/liter)

ANOVULAZIONE

All'età di 18 anni,
circa il 50% delle
adolescenti che a 15 anni
presentavano oligomenorrea,
presentano ancora cicli
anovulatori

Table III. Odds ratios (95% confidence intervals) of the prevalence of oligomenorrhoea at age 18 years for girls with irregular menstrual cycles (IMC) or oligomenorrhoea at the start of the study compared with those with regular menstrual cycles (RMC) at the start of the study

Menstrual cycle pattern at start of the study	Those who started oral contraceptives (OC) recoded to menstrual cycle pattern in the year preceding OC use	Those who started OC excluded
RMC	Reference category ($n = 128$)	Reference category
IMC total group	8.3 (1.9–37) ($n = 148$) ^a	6.8 (1.4–34) ($n = 51$)
IMC subgroup mean length 35–41 days	33 (7–154) ($n = 38$)	21 (3.4–124) ($n = 13$)
IMC subgroup mean length 22–34 days	2.4 (0.4–13) ($n = 110$)	2.1 (0.3–13) ($n = 38$)
Oligomenorrhoea	63 (14–278) ($n = 67$)	31 (5.7–170) ($n = 28$)



First-degree amenorrhea = MAP test +
Second-degree amenorrhea = MAP test -

POLICISTOSI OVARICA

Presenza di 12 o più follicoli in almeno un ovaio, che misurano 2-9 mm di diametro e/o aumento del volume ovarico (>10 ml).

✓ Non sempre è possibile eseguire un'ecografia transvaginale.

L'ovaio nelle adolescenti è istologicamente simile all'ovaio policistico: elevato numero di follicoli antrali e aumentato volume ovarico.

OVAIO MULTIFOLLICOLARE

(normale durante la pubertà)

6-10 follicoli di 4-10 mm di diametro senza
l'aumento dello stroma ovarico

Adams et al., 1985, *Lancet*, 2(8469-70):1375-1379

Merrill JA, 1963, *South Med J*, 56:225-231

Mortensen et al., *JCEM*, 91:3786-3790

Brook et al., 1988, *Br Med J*, 296:878

POLICISTOSI OVARICA

Longitudinal Change of Sonographic Ovarian Aspects and Endocrine Parameters in Irregular Cycles of Adolescence

STEFANO VENTUROLI, ELEONORA PORCU, RAFFAELLA FABBRI, VALERIA PLUCHINOTTA, SAVERIO RUGGERI, SILVIA MACRELLI, ROBERTO PARADISI, AND CARLO FLAMIGNI

PCO 41%
Multifollicolare 23%
Normale 36%

Functional Significance of Polycystic-Size Ovaries in Healthy Adolescents

Monica Mortensen, Robert L. Rosenfield, and Elizabeth Littlejohn

Section of Pediatric Endocrinology, The University of Chicago, Chicago, Illinois 60637

Alta prevalenza di PCO in adolescenti sane e asintomatiche

Venturoli et al., 1995, *Pediatric Research*, 38(6): 974-980

Mortensen et al., 2006, *JCEM*, 91:3786-3790

POLICISTOSI OVARICA NELL'ADOLESCENTE

Recommendations

(1) No compelling criteria to define PCOM have been established for adolescents. Until further research establishes definitive criteria, an ovarian volume $>12.0 \text{ cm}^3$ (by formula for a prolate ellipsoid) can be considered enlarged. Follicle counts should not be utilized to define PCOM in adolescents (Level B).

(2) Further, a multifollicular pattern, which is defined by the presence of large follicles distributed throughout the ovary, does not have a relationship with hyperandrogenism, is more common in adolescents, and should not be considered a pathological finding (Level C).

(3) Additionally, in healthy girls with regular menstrual cycles and without hyperandrogenism, PCOM does not indicate a diagnosis of PCOS (Level B).

(4) Abdominal ultrasound in adolescents, particularly obese girls, may yield inadequate information (Level C).

(5) AMH concentrations should not be used to characterize PCOM (Level B).

(6) Until better quality-consistent data are available, ovarian imaging can be deferred during the diagnostic evaluation for PCOS (Level C).

No criteri definitivi nelle adolescenti
Considerare volume ovarico $> 12 \text{ cm}^3$
Non utilizzare la conta dei follicoli

In ragazze sane con cicli mestruali regolari e senza iperandrogenismo, il riscontro di policistosi ovarica non è diagnostico di PCOS

In considerazione delle evidenze di scarsa qualità l'imaging ovarico può essere rimandato durante la valutazione diagnostica della PCOS

DIAGNOSI DI ESCLUSIONE

The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report

TABLE 5

Prevalence of thyroid dysfunction, hyperprolactinemia (Hi-PrI), androgen secreting neoplasms (ASNs), 21-hydroxylase deficient nonclassic adrenal hyperplasia (NCAH), and Cushing's Syndrome (CS) in patients with hyperandrogenism or polycystic ovary syndrome (PCOS).

Study	Reference	Total No. PCOS	No. with thyroid dysfunction	% with thyroid dysfunction	No. with Hi-PrI	% with Hi-PrI	No. NCAH	% NCAH	No. CS	% CS	No. ASN	% ASN
Ferriman and Purdie 1983	83	467	0	0.00%	4	0.90% ^a						
Conway et al., 1989	84	556			58	11.00%	10	1.80% ^e				
Luciano et al., 1984	227	150			25	16.70%						
O'Driscoll et al., 1994	162	350			1	0.30%	3	0.90%	0	0.00%	2	0.60%
Moran et al., 1994	226	250					5	2.00%	1	0.40%	2	0.80%
Balen et al., 1995	87	1871	0	0.00%	25	1.30%	19	1.00%			0	0.00%
Khoury et al., 1996	89	112			17	15.20%						
Romaguera et al., 2000	228	100					1	1.00%				
Azziz et al., 2004	47	873	6	0.70%	3	0.30%	18	16.50%	0	0.00%	2	1.83%
Escobar-Morreale et al., 2004	229	109			4	3.70% ^b						
Janssen et al., 2004	230	175	36	20.60% ^c								
Glintborg et al., 2004	231	340			6	1.80% ^d	2	0.60%	1	0.29%	1	0.29%
Carmina et al., 2006	46	950					41	4.30%			2	0.21%
Legro et al., 2006	110	626	45	7.20%								
Diamanti-Kandarakis & Danidis, 2007	100	634	4	0.60%	69	10.80% ^f	0	0%	0	0%	0	0%
Total		7563	87	1.15%	212	2.80%	99	1.31%	2	0.03%	9	0.12%

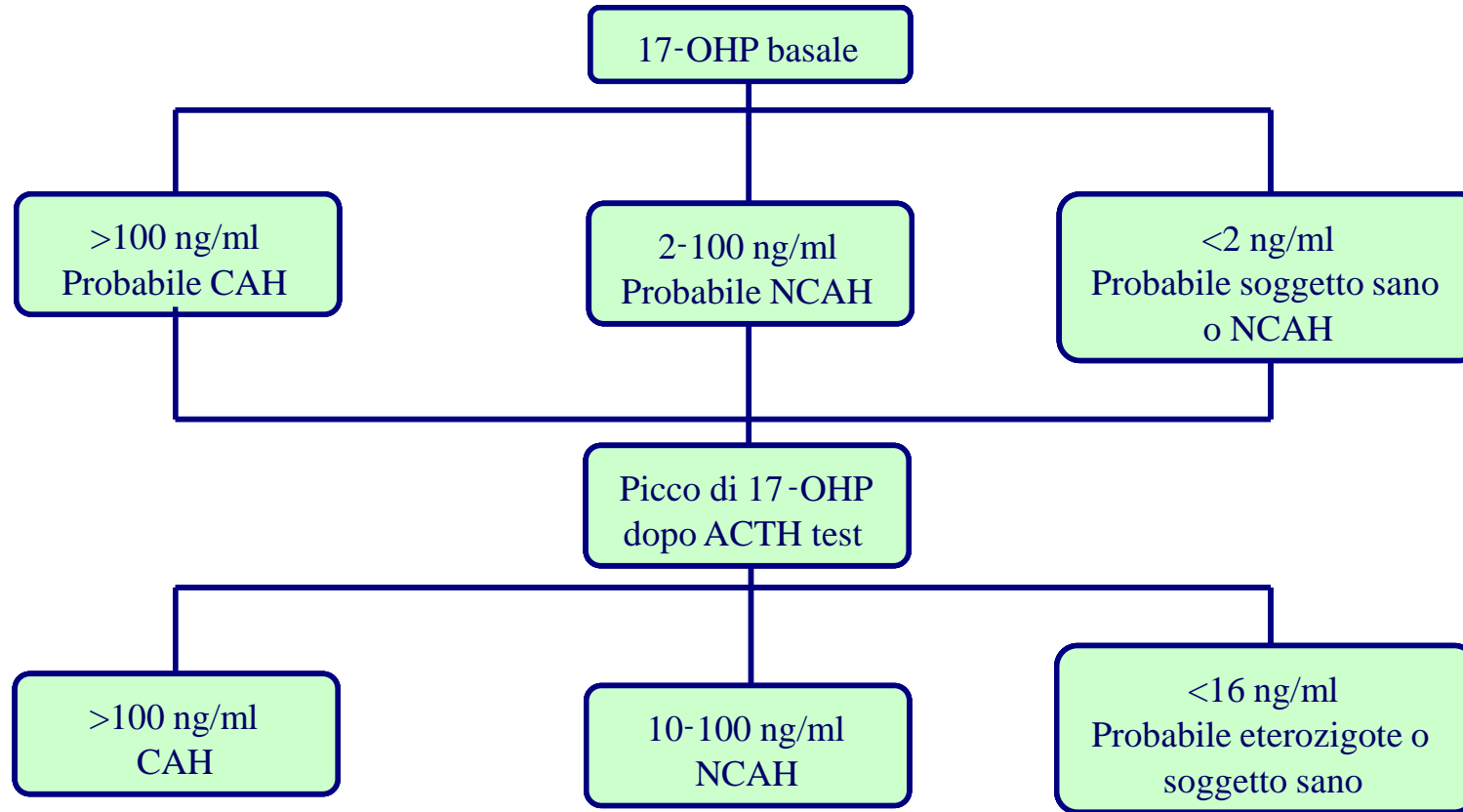
IPERPLASIA SURRENALICA CONGENITA DA DEFICIT DI 21 IDROSSILASI

TABLE 1: Prevalence of NCAH due to 21-hydroxylase deficiency among hyperandrogenic women.

Country	Total # of Women	# NCAH (%)	Citation
USA (NE)	22*	2 (9%)	Emans et al., 1983 [8]
USA (NE)	139	2 (1.4%)	Cobin et al., 1985 [9]
USA (NE)	164	4 (2.4%)	Azziz and Zacur, 1989 [10]
USA (SE)	86	2 (2.3%)	Azziz et al., 1993 [11]
USA (SW)	83	1 (1.2%)	Chetkowski et al., 1984 [12]
USA (SE)	873	18 (1.6%)	Azziz et al., 2004 [13]
Canada	72	4 (5.5%)	Innanen and Vale, 1990 [14]
Puerto Rico	100	1 (1.0%)	Romaguera et al., 2000 [15]
Ireland	96	6 (6.2%)	McLaughlin et al., 1990 [16]
England	50	1 (2.0%)	Turner et al., 1992 [17]
France	400	24 (6.0%)	Kuttann et al., 1985 [18]
France	69	16 (23%)	Blanché et al., 1997 [19]
Portugal	129	23 (17.8%)	Pall et al., (in press) [20]
Italy (South)	372	14 (4.0%)	Carmina et al., 1987 [21]
Italy (North)	85	1 (1.1%)	Motta et al., 1988 [22]
Italy (Palermo)	950	41 (4.5%)	Carmina et al., 2006 [23]
Spain	270	6 (2.2%)	Escobar-Morreale et al., 2008 [24]
Czech Republic	298	8 (2.7%)	Fanta et al., 2008 [25]
Greece	107	10 (9.3%)	Trakakis et al., 2008 [26]
Turkey (Ankara)	32*	1 (3%)	Akinci et al., 1992 [27]
Turkey (Istanbul)	61	20 (33%)	Yarman et al., 2004 [28]
Turkey (Kayseri)	285	6 (2.1%)	Unluhizarci et al., 2010 [29]
Turkey (Central Anatolia)	63	6 (9.5%)	Kamel et al., 2003 [30]
Israel	170	14 (8.2%)	Eldar-Geva et al., 1990 [31]
India	60	3 (8.3%)	Mithal et al., 1988 [32]
India	63	3 (5.7%)	Khandekar et al., 1990 [33]

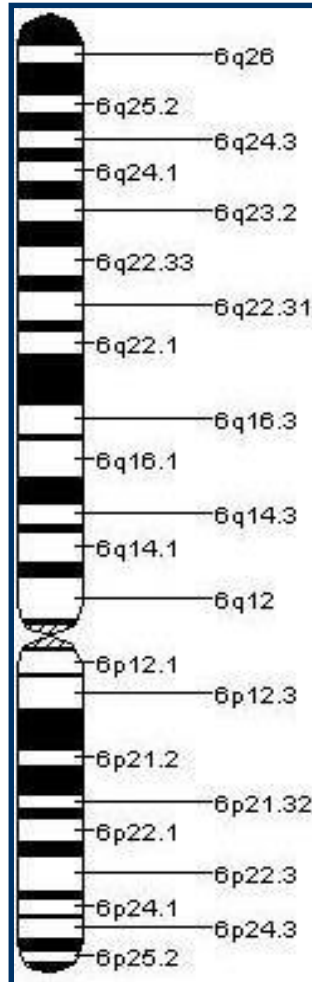
* adolescent girls.

IPERPLASIA SURRENALICA CONGENITA DA DEFICIT DI 21 IDROSSILASI



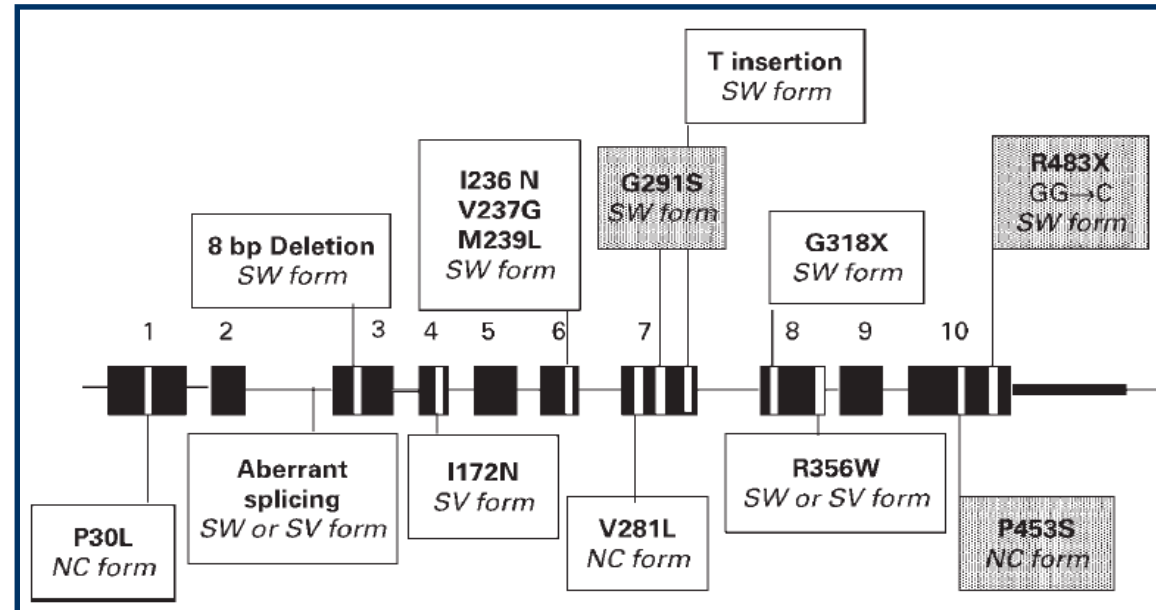
Diagnosi: ACTH test (Synacthen® 250 µg ev) → 17-OH Progesterone 60' > 10 ng/ml

IPERPLASIA SURRENALICA CONGENITA DA DEFICIT DI 21 IDROSSILASI



Il gene CYP21 (CYP21A2) è situato sul cromosoma 6 nella regione altamente polimorfica del complesso di istocompatibilità HLA insieme ad uno pseudogene CYP21P (CYP21A1P), inattivo;

Presentano un'omologia di circa il 98%.



70-75% mutazioni puntiformi

25-30% altre mutazioni: Delezioni, Inserzioni, Splicing aberrante.

Esistono criteri diagnostici nelle adolescenti?

GENERAL GYNECOLOGY

The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents

Enrico Carmina, MD; Sharon E. Oberfield, MD; Rogerio A. Lobo, MD

TABLE

Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome in adolescents

Criterion	Hyperandrogenism ^a	Chronic anovulation ^b	Polycystic ovaries ^c
Diagnosis of PCOS	+	+	+
Diagnosis of PCOS probable but not confirmed	+	+	–
Diagnosis of PCOS not possible during adolescence	+	–	+
Diagnosis of PCOS not possible during adolescence	–	+	+
Not PCOS	+	–	–
Not PCOS	–	+	–
Not PCOS	–	–	+

PCOS, polycystic ovary syndrome.

^a Hyperandrogenemia is primary criterion—acne and alopecia are not considered as evidence for hyperandrogenism—hirsutism may be considered sign of hyperandrogenism only when it has been documented to be progressive; ^b Oligomenorrhea (or documented anovulation) has to be present for at least 2 years; ^c Diagnosis of polycystic ovaries by abdominal ultrasound has to include increased ovarian size (>10 cm³).

Carmina. The diagnosis of PCOS in adolescents. *Am J Obstet Gynecol* 2010.

When the diagnosis cannot be confirmed, the patients should be followed up carefully into adulthood and the diagnosis should be reconsidered whenever symptoms persist. ■

Criteria diagnostici della PCOS nelle adolescenti presenza di 4 criteri fra i seguenti 5

Iperandrogenismo clinico: irsutismo e acne persistenti e di grado rilevante

Iperandrogenismo biochimico: testosterone totale > 50 ng/dl e rapporto LH/FSH >2

Insulino-resistenza e iperinsulinemia: acanthosis nigricans, adiposità viscerale e alterata tolleranza glucidica

Oligomenorrea persistente a più di due anni dal menarca

Ovaio policistico all'ecografia

ASRM PAGES

Sultan C, Paris F, 2006, *Fertil Steril*, 86(1):S6

Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group

Conclusions (Agreement)

- Criteria for the diagnosis of PCOS in adolescents differ from those used for older women of reproductive age (level B).
- Groups at risk (e.g., obese, hirsute, irregular menses) should be identified, but physicians should be cautious of overdiagnosing PCOS (level B).
- Individual PCOS manifestations in adolescents (e.g., obesity, hirsutism, irregular menses) (level B) should be treated.

Knowledge Gaps/Recommended Future Research

- Absence of longitudinal studies through adolescence.
- Absence of specific diagnostic criteria for identifying PCOS early in adolescence.
- Absence of normative values for a number of biochemical markers during adolescence.
- Assessment of value of intervention in PCOS early in adolescence.
- Lack of clarity as to whether the severity of symptoms during adolescence predicts the extent of the disorder in later life.

Esistono criteri diagnostici nelle adolescenti?

ENDOCRINE SOCIETY 2013

Viene suggerito di porre la diagnosi in presenza di **persistente oligomenorrea e iperandrogenismo clinico e/o biochimico**, dopo aver escluso altre possibili cause.

La presenza di **anovulazione e ovaie policistiche non sono sufficienti alla diagnosi**, perché potrebbero essere fisiologiche in alcune fasi della maturazione riproduttiva.

Legro et al, 2013, *JCEM*, 98(12): 4565-4592

TERAPIA

ENDOCRINE SOCIETY 2013

Si suggerisce l'uso dei **contraccettivi orali** come terapia di **prima scelta** come trattamento di acne, irsutismo, sintomi da anovulatorietà, contraccezione.

Si suggerisce la **modifica dello stile di vita** (dieta ipocalorica e esercizio fisico) come terapia di **prima scelta** nelle adolescenti in sovrappeso o obese

Si suggerisce la **metformina** come **possibile** terapia per trattare l'IGT o la sindrome metabolica

Si suggerisce di iniziare i contraccettivi orali in ragazze pre-menarca con evidenza clinica e biochimica di iperandrogenismo, se presentano uno sviluppo puberale avanzato (Tanner mammario ≥ 4)

Durata ottimale del trattamento con contraccettivi orali o metformina non è stata ancora determinata

Criteri		Rischio
Età	Dal menarca ai 40 aa	1
	≥ 40 aa	2
Fumo	Età < 35 aa	2
	Età ≥ 35 aa e < 15 sigarette/die	3
	Età ≥ 35 aa e ≥ 15 sigarette/die	4
Obesità	BMI ≥ 30 kg/m ²	2
Ipertensione	Anamnesi di ipertensione gestazionale	2
	Ipertensione adeguatamente controllata	3
	Ipertensione sistolica 140-159 o diastolica 90-99 mmHg	3
	Ipertensione sistolica ≥ 160 o diastolica ≥ 100 mmHg	4
Dislipidemia		2-3
Depressione		1
Sanguinamenti vaginali anomali sospetti prima della diagnosi		2
Diabete	Anamnesi di diabete gestazionale	1
	tipo 1 o tipo 2, senza vasculopatia	2
	Con vasculopatia, neuropatia, nefropatia, retinopatia	3-4
	Durata > 20 aa	3-4
Rischio 1: nessuna restrizione all'uso del contraccettivo		
Rischio 2: i vantaggi del contraccettivo sono generalmente superiori ai rischi		
Rischio 3: i rischi teorici o dimostrati del contraccettivo sono solitamente maggiori dei vantaggi		
Rischio 4: l'uso del contraccettivo comporterebbe un rischio inaccettabile per la salute		

Oligo-amenorrea

In alcune adolescenti può essere secondaria a:

- Variazioni ponderali brusche (calo del 10% circa del peso corporeo)
- Stress
- Attività fisica intensa (agonismo)
- Disturbi del comportamento alimentare (anoressia nervosa)
- Patologie sistemiche

Amenorrea ipotalamica funzionale

- L'amenorrea ipotalamica funzionale è un disordine che, per definizione, **esclude una patologia organica**.
- **Anomala secrezione di GnRH** con riduzione della pulsatilità delle gonadotropine, con **valori di LH bassi o normali**, assenza di picchi dell'LH, assente o ridotto sviluppo follicolare, anovulazione, **bassi valori di estradiolo**.
- Le concentrazioni di FSH sono solitamente normali, con un aumentato rapporto FSH/LH simile a quello delle prepuberi.
- In questi casi è **necessario rimuovere la causa per ottenere una normalizzazione del ciclo**



Alterazioni del ciclo mestruale

RITMO <25 gg	POLIMENORREA
RITMO >35 gg	OLIGOMENORREA
ASSENZA di mestruazioni per almeno 3 mesi	AMENORREA
Perdita ematica mestruale < 35 ml	IPOMENORREA
Perdita ematica mestruale >80 ml	IPERMENORREA
Mestruazione abbondante e/o di durata superiore alla norma	MENORRAGIA
Mestruazione molto abbondante che si prolunga anche nel periodo intermestruale	MENOMETRORRAGIA
Perdita ematica abbondante che compare nel periodo intermestruale	METRORRAGIA

Sanguinamento uterino disfunzionale

- Si verifica frequentemente nei primi 5 anni dal menarca
- La causa principale è la mancata ovulazione con sistematica secrezione di estrogeni e mancato bilanciamento da parte del progesterone (assenza di corpo luteo)
- L'endometrio, ispessito ad opera degli estrogeni, desquama in modo incompleto e irregolare e il sanguinamento risulta irregolare, prolungato e a volte profuso

Sanguinamento uterino disfunzionale

Nei cicli anovulatori la crescita del follicolo si verifica sotto lo stimolo dell'FSH, ma, poiché non vi è il picco di LH non si verifica l'ovulazione

Mancata produzione ovarica di progesterone ma produzione continua di estrogeni

Stimolazione continua estrogenica sull'endometrio, non bilanciata dal progesterone

L'endometrio diventa eccessivamente vascolarizzato senza supporto stromale

Fragilità e sanguinamento endometriale irregolare

I cicli anovulatori sono spesso accompagnati da sanguinamento abbondante e prolungato, che può anche determinare uno stato anemico da carenza di ferro

Sanguinamento uterino disfunzionale

- Diagnosi di esclusione
- Altre cause di sanguinamento uterino anomalo:
 - Disordini della coagulazione (più frequente)
 - Tireopatia
 - PCOS
 - Iperprolattinemia
 - Alterazioni ipotalamiche
 - Ipercortisolismo

Dismenorrea

- Riguarda circa il 40%-70% delle ragazze di età compresa tra 12 e 17 anni
- Nel 15%-20% dei casi è di entità tale da indurre assenteismo scolastico o lavorativo
- Meno comune durante i primi 2-3 anni dal menarca, diviene più rilevante quando si stabilisce l'ovulatorietà dei cicli
- La dismenorrea secondaria (conseguente a patologia pelvica) riguarda circa il 10% delle adolescenti (endometriosi, anomalie congenite, PID)

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

VINCENZO.TOSCANO@UNIROMA1.IT