

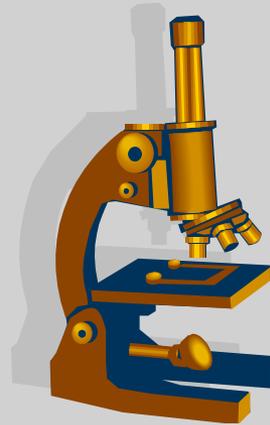


Diagnosi e terapia dell'amenorrea primaria



Bari,
7-10 novembre 2013

Inquadramento diagnostico



Francesca Zambotti

U.O. Medicina Interna, Ospedale S. Chiara, Trento

Caso 1: Emma



Bari,
7-10 novembre 2013

Assenza di mestruazioni

- 15 anni
- pregressa appendicectomia
- liceo socio-psico-pedagogico
- danza moderna 3 ore a settimana



Caso 1: Emma



Anamnesi familiare

- madre menarca a 14 anni, altezza 165 cm
- padre pubertà a 17 anni, altezza 175 cm

Esame obiettivo

- 42 kg, altezza 148 cm → 3° centile circa (è sempre stata la più bassa della classe)
- Tanner: B1-B2, PH 1
- non irsutismo

DOMANDA



Bari,
7-10 novembre 2013

Come procedere?

-  Rx carpo per età ossea
-  TSH, PRL, FSH, LH, estradiolo, IGF-1
-  ecografia pelvica e FSH, LH, estradiolo, testosterone, IGF-1
-  emocromo, funzione epatica e renale, VES

Esami in fase follicolare



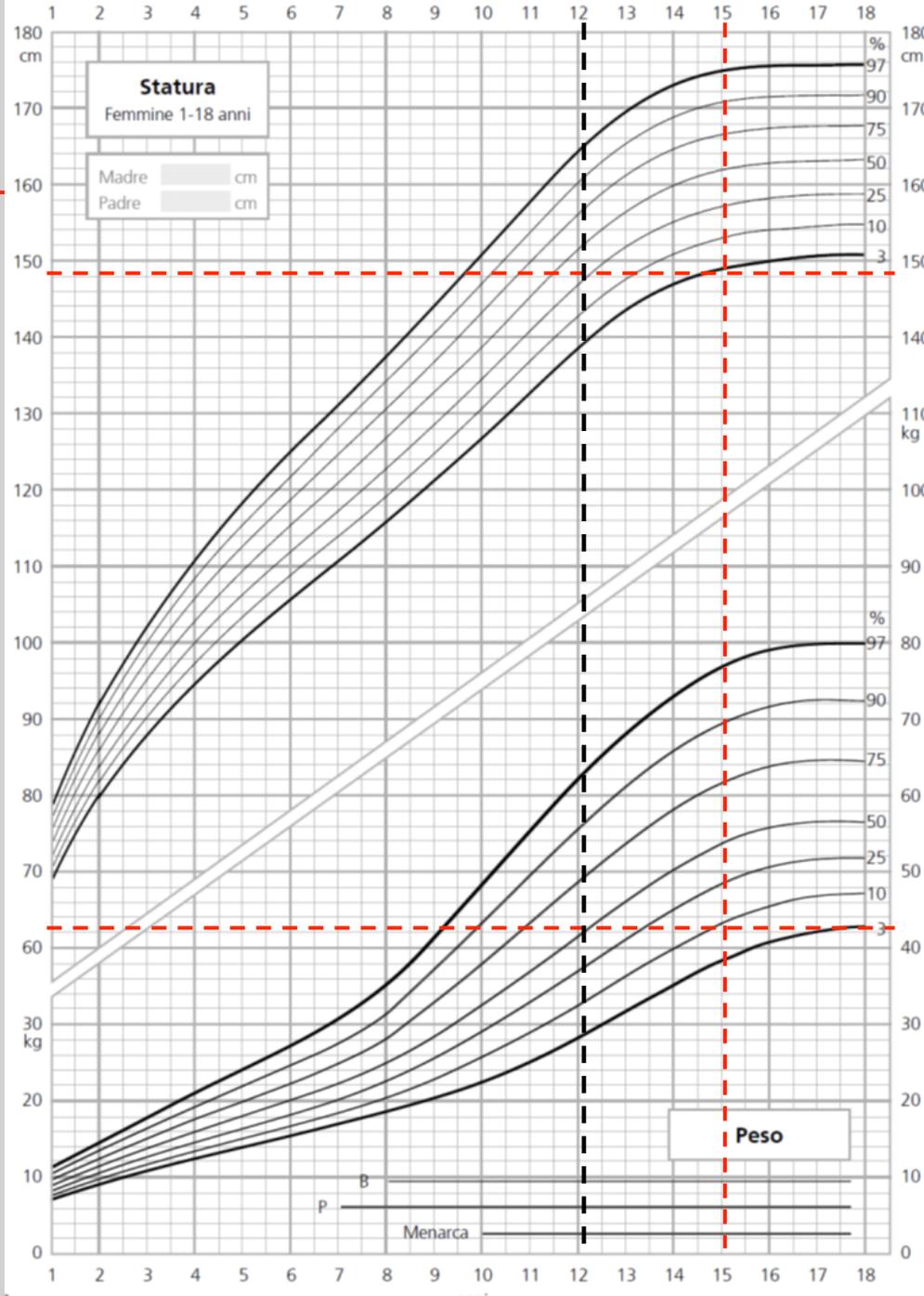
		Range di riferimento
TSH	2,2	0,3-3 mU/L
PRL	357	80-635 mU/L
FSH	5	1-14 U/L
LH	4,7	2-10 U/L
Estradiolo	9,3	15-160 pg/mL
IGF-1	34	12-40 nmol/L

- **Ecografia pelvica:** utero e ovaie di dimensioni ridotte
- **Rx carpo:** età scheletrica 12 anni circa



Bari,
7-10 novembre 2013

Paediatrica 2011, Vol.22, No 1





DOMANDA



Bari,
7-10 novembre 2013

Quali esami di secondo livello?

-  RMN pelvi
-  GnRHa test
-  MAP test
-  RMN ipofisi

GnRHa test	Base	120 minuti	24 ore
LH (U/L)	4,7	44	48
FSH (U/L)	5	18	19,5
Estradiolo (pg/mL)	9,3		35



Possibile ritardo costituzionale



Ritardo costituzionale di crescita e di pubertà



Bari,
7-10 novembre 2013

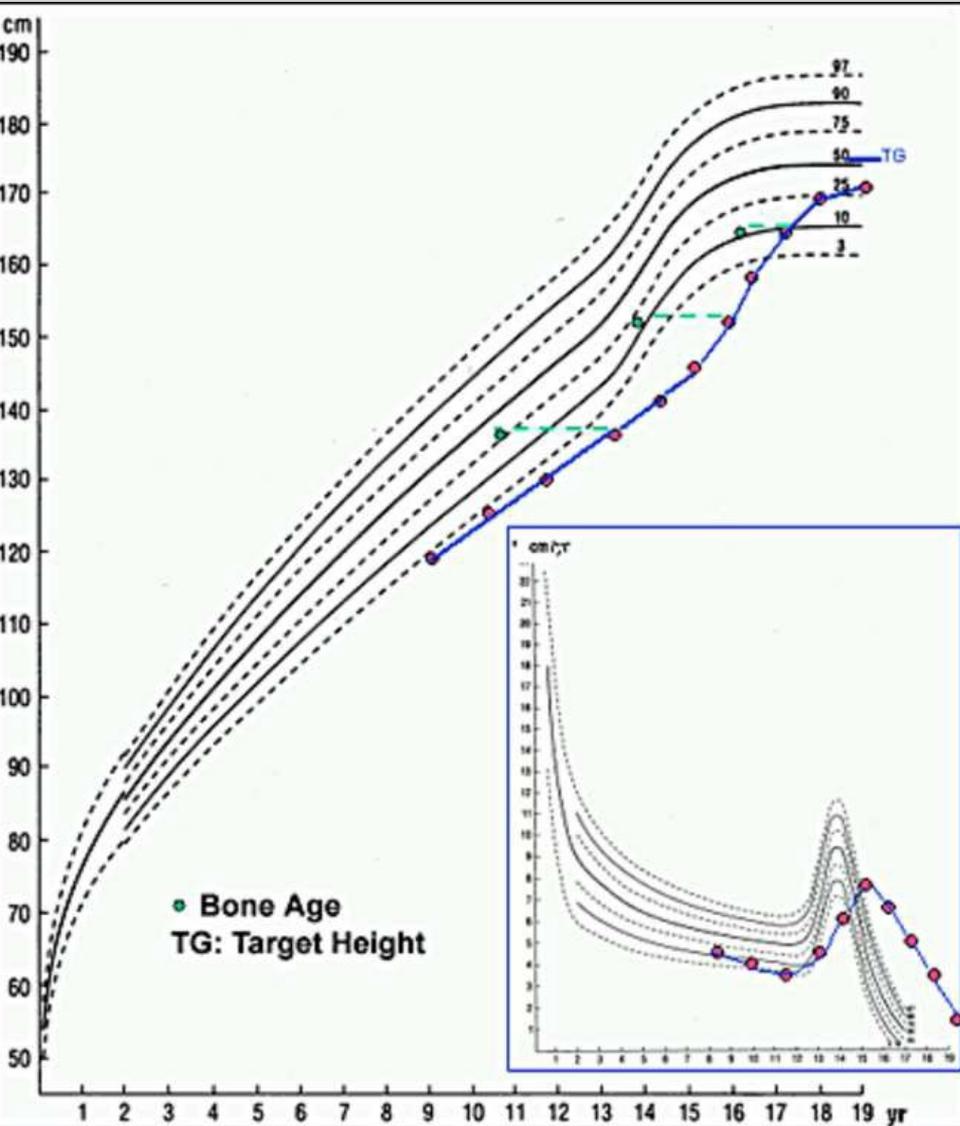
Prevalenza: circa 30% nelle femmine

Elementi diagnostici:

- Pubertà avviata e in progressione a 18 anni
- Familiarità per il disturbo
- Ritardo di maturazione ossea >2 anni rispetto all'età anagrafica con statura adeguata all'età ossea
- Curva di crescita tipica

Sedlmeyer IL, Palmert MR. JCEM 2002; 87:1613
Harrington and Palmert. JCEM 2012; 97(9):3056–3067

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.

Caso 2: Elena



Bari,
7-10 novembre 2013

Assenza di mestruazioni

- 15 anni
- anamnesi patologica muta
- sviluppo staturale regolare
- attività fisica scarsa
- madre menarca a 14 anni, sorella a 13 anni
- familiarità per patologie cardiovascolari
- normopeso, altezza al 40° centile
- Tanner B2, PH2
- non irsutismo

Quali esami di primo livello?

-  Rx carpo per età ossea
-  TSH, PRL, FSH, LH, estradiolo
-  ecografia pelvica e FSH, LH, estradiolo, testosterone
-  GnRHa test



Esami in fase follicolare



Bari,
7-10 novembre 2013

		Range di riferimento
TSH	1,3	0,3-3 mU/L
PRL	168	80-635 mU/L
FSH	59	1-14 U/L
LH	35	2-10 U/L
Estradiolo	25	15-160 pg/mL

- **Ecografia pelvica:** utero e ovaie di dimensioni ridotte
- **Rx carpo:** età scheletrica 12 anni e mezzo circa



DOMANDA



Bari,
7-10 novembre 2013

Quali esami di secondo livello?

-  RMN pelvi
-  GnRHa test
-  Cariotipo
-  MAP test

- Cariotipo: 46 XX
- AMH 0,2 ng/mL (v.n. 2,2-6,8)
- inibina B 38 ng/mL (v.n. 7-240)
- ANA e Ab anti tiroide debolmente
positivi



Insufficienza ovarica primitiva



AMH (ormone anti-mülleriano)



Bari,
7-10 novembre 2013

- Glicoproteina prodotta dalle cellule della granulosa dei follicoli preantrali e antrali
- Azione anti-mülleriana nel feto maschio; contrasta FSH nel reclutamento follicolare
- **Basso** prima della pubertà, in menopausa e nell'insufficienza ovarica precoce
- **Elevato e/o normale** nelle amenorree ipotalamiche funzionali (indice di arresto maturativo follicolare)



Inibina B



Bari,
7-10 novembre 2013

- Glicoproteina prodotta dalle cellule della granulosa di follicoli non luteinizzati
- Secrezione strettamente dipendente dal FSH
- Feed-back negativo su FSH
- Diventa rilevabile con l'avvio della pubertà (Tanner B2) con aumento progressivo al procedere della pubertà
- Decresce in parallelo al ridursi del capitale follicolare
- Indosabile in menopausa



Caso 3: Anja



Bari,
7-10 novembre 2013

Assenza di mestruazioni e dispareunia

- 18 anni
- intervento per ernia inguinale destra a 6 anni
- telarca a 10 anni, pubarca a 12 anni

- normopeso, altezza superiore al 90° centile
- scarsa pilificazione
- Tanner IV

Quali esami di primo livello?

-  Rx carpo per età ossea
-  Beta hCG, TSH, PRL, FSH, LH, estradiolo
-  ecografia pelvica e FSH, LH, estradiolo, testosterone
-  GnRHa test



Esami in fase follicolare



Bari,
7-10 novembre 2013

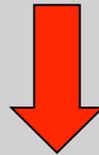
		Range di riferimento (F)
Beta hCG	2	<10 UI/L
TSH	0.85	0,3-3 mU/L
PRL	118	80-635 mU/L
FSH	27	1-14 U/L
LH	40	2-10 U/L
Estradiolo	31	30-75 pg/mL

- **Ecografia pelvica:** vagina corta, non visualizzabili utero e ovaie

Quali esami di secondo livello?

-  RMN pelvi
-  GnRHa test
-  Cariotipo
-  MAP test

- cariotipo 46 XY
- testosterone 19,2 nmol/L (v.n. se femmine 1-3 nmol/L, se maschi 9-29 nmol/L)



Sindrome di Morris
(s. da resistenza agli androgeni)



Amenorrea primaria: quando indagare?



Bari,
7-10 novembre 2013

- Assenza di flusso mestruale a 15 anni
- Assenza di flusso mestruale a 14 anni e:
 - sospetto di disturbo del comportamento alimentare
 - irsutismo
 - sospetto di ostruzione utero-ovarica
- Assenza di sviluppo mammario a 13 anni
- Assenza di flusso mestruale dopo più di 3 anni dall'inizio dello sviluppo mammario



Iter diagnostico



Bari,
7-10 novembre 2013

1. Anamnesi

2. Esame obiettivo

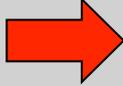
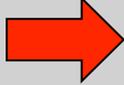
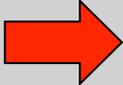
3. Esami di laboratorio

4. Esami strumentali

Anamnesi 1



Bari,
7-10 novembre 2013

- Familiarità per pubertà ritardata?  Ritardo costituzionale di crescita e sviluppo puberale
- C'è stato sviluppo puberale (spurt di crescita staturale, ircarca, pubarca, sviluppo mammario)?  Insufficienza ovarica; insufficienza ipofisaria; anomalie cromosomiche
- Altezza dei familiari, ossia qual è il target staturale?  Turner o patologia ipotalamo-ipofisaria

Anamnesi 2



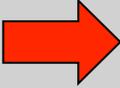
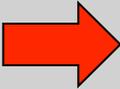
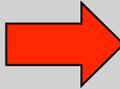
L'amenorrea primaria può essere causata anche da tutte le cause di amenorrea secondaria

- Patologie in età neonatale o infantile? → SAG, patologie ipotalamo-ipofisarie
- Sintomi di virilizzazione? → PCOS, tumori produttori androgeni, presenza di frammenti di cromosoma Y
- Stress? Modificazioni del peso, della dieta, esercizio fisico? Malattie? → Amenorrea ipotalamica funzionale

Anamnesi 3



L'amenorrea primaria può essere causata anche da tutte le cause di amenorrea secondaria

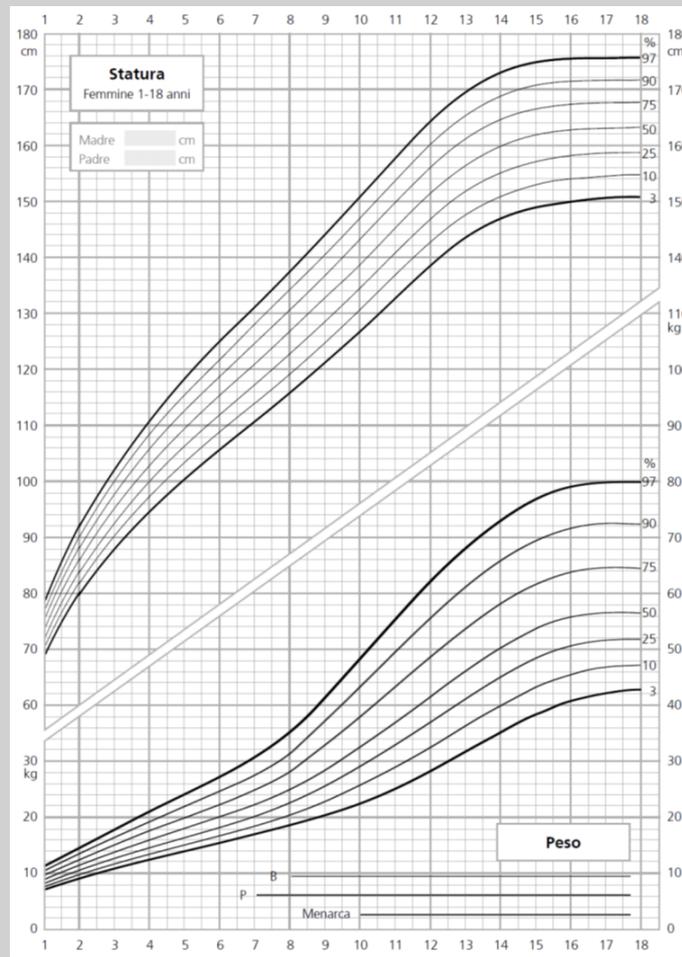
- Cefalea, alterazioni del campo visivo, astenia, poliuria, polidipsia?  patologie ipotalamo-ipofisarie
- Galattorrea?  Metoclopramide, antipsicotici, ecc.
- Farmaci o sostanze d'abuso?  Eroina, metadone

Esame obiettivo



Bari,
7-10 novembre 2013

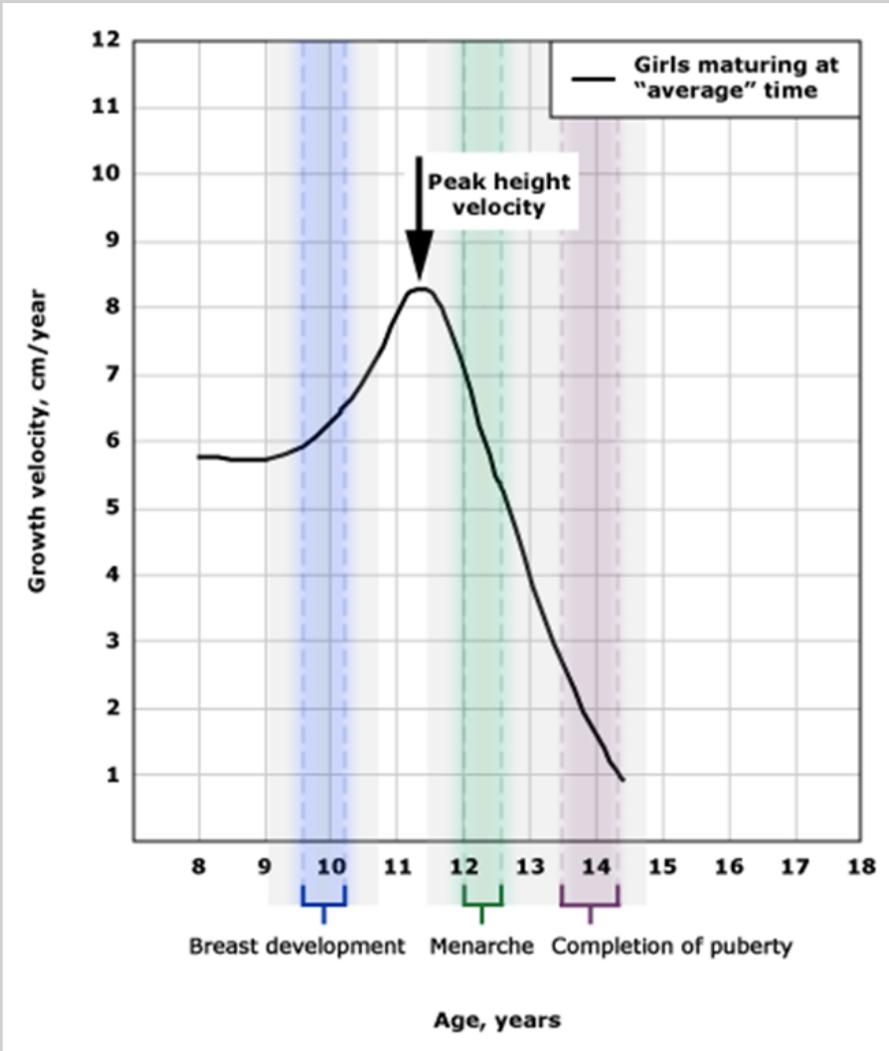
- **Peso, altezza, curve di crescita → età ossea se presente ritardo di crescita e/o ritardo puberale**



Iter puberale normale



Bari,
7-10 novembre 2013



La mediana di tempo fra inizio della pubertà (Tanner stage B2) e il menarca è di 2.6 anni e il 95°percentile è di 4.5 anni.



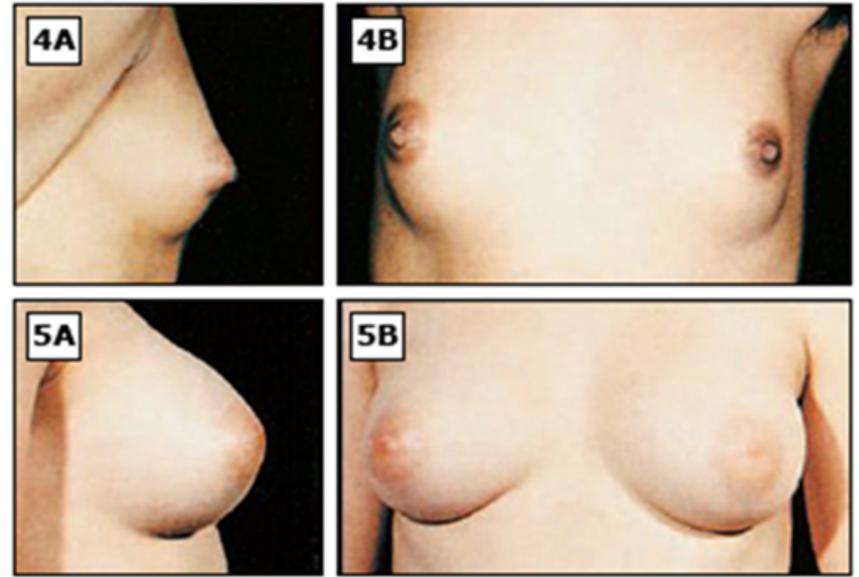
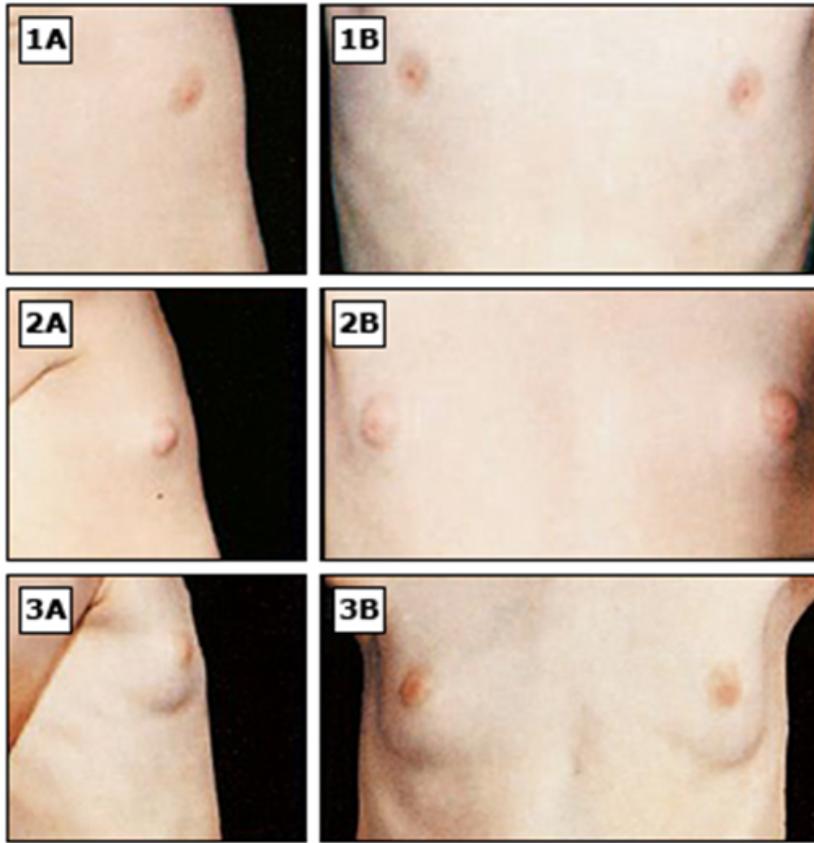
Esame obiettivo



Bari,
7-10 novembre 2013

- Peso, altezza, curve di crescita → età ossea
- **Stadio puberale secondo Tanner**

Stadio di Tanner (mammario)



Stadio 1: prepuberale.

Stadio 2: lieve sporgenza di mammella e capezzolo; allargamento dell'areola.

Stadio 3: ulteriore ingrossamento mammario e dell'areola senza separazione dei loro contorni

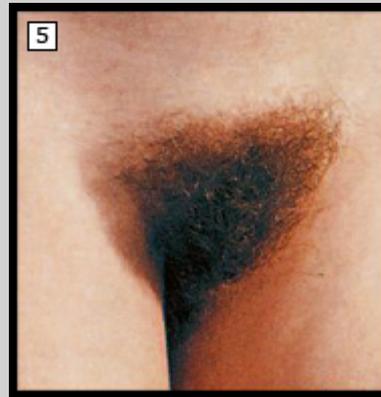
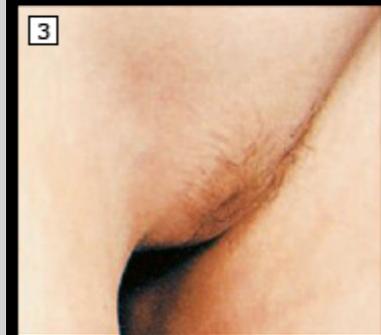
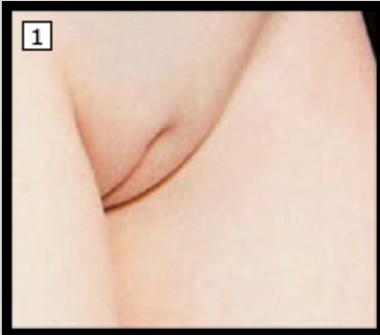
Stadio 4: areola e capezzolo diventano sporgenti

Stadio 5: aspetto adulto con protrusione del solo capezzolo

Stadio di Tanner (pubico)



Bari,
7-10 novembre 2013



Stadio 1: prepuberale (vello)

Stadio 2: peli sottili, lunghi, chiari, lisci o leggermente arriciati, soprattutto sulle grandi labbra

Stadio 3: peli più scuri, grossi, arricciati, sparsi sul pube.

Stadio 4: peli di tipo adulto su di un'area minore rispetto alla donna adulta

Stadio 5: aspetto adulto



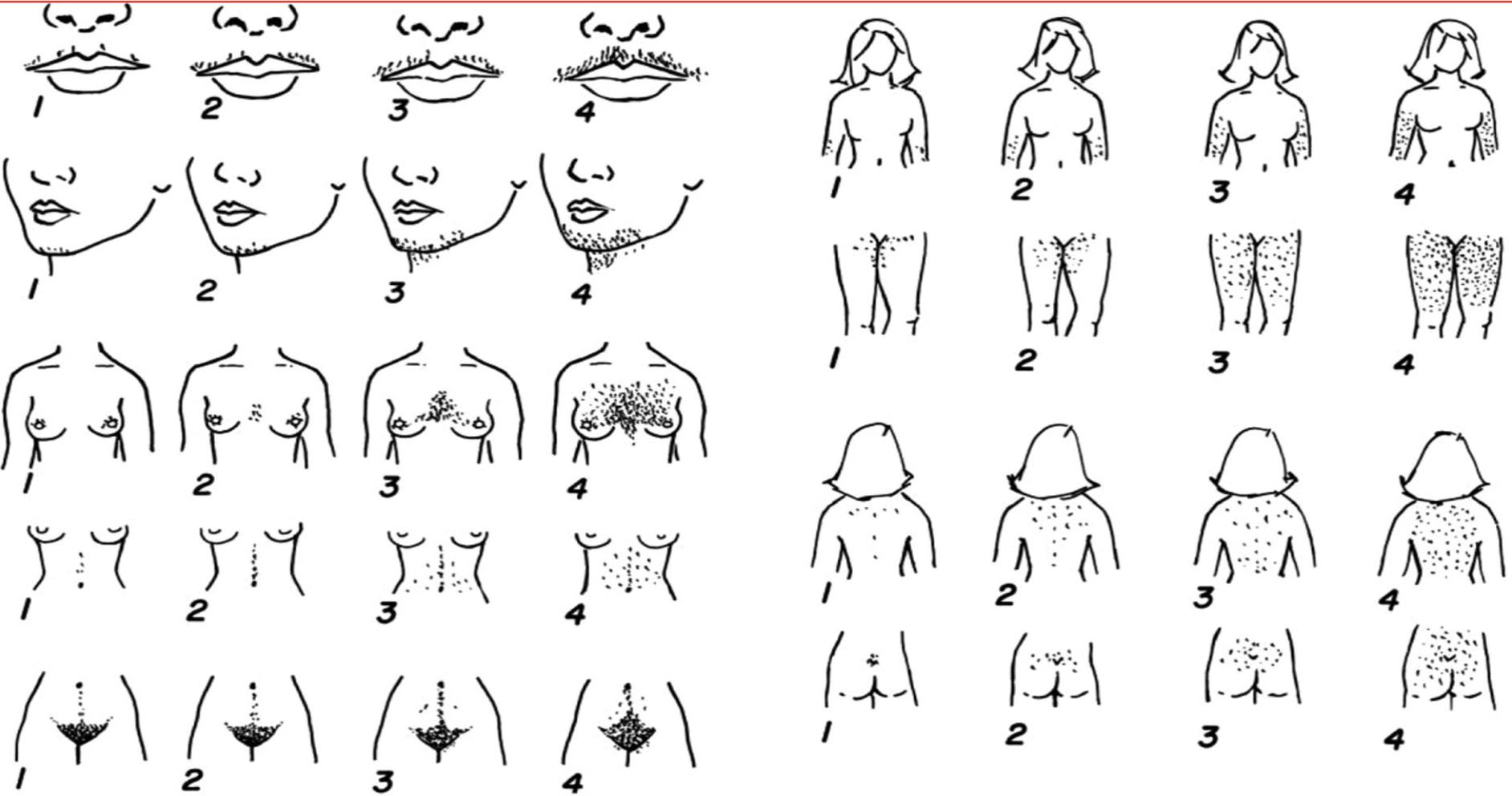
Esame obiettivo



Bari,
7-10 novembre 2013

- Peso, altezza, curve di crescita → età ossea
- Stadio puberale secondo Tanner
- **Irsutismo (indice di Ferriman-Gallwey), acne, strie, alterazioni di pigmentazione, vitiligine**

Modified Ferriman-Gallwey score





Esame obiettivo



Bari,
7-10 novembre 2013

- Peso, altezza, curve di crescita → età ossea
- Stadio puberale secondo Tanner
- Irsutismo (indice di Ferriman-Gallwey), acne, strie, alterazioni di pigmentazione, vitiligine
- **Ricerca dei caratteri fisici della s. di Turner**



Esame obiettivo



Bari,
7-10 novembre 2013

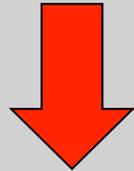
- Peso, altezza, curve di crescita → età ossea
- Stadio puberale secondo Tanner
- Irsutismo (indice di Ferriman-Gallwey), acne, strie, alterazioni di pigmentazione, vitiligine
- Ricerca dei caratteri fisici della s. di Turner
- Visita ginecologica con valutazione di clitoride, imene, profondità della vagina, presenza di cervice, utero e ovaie → **ecografia pelvica**

Esami di laboratorio



Se anomalie anatomiche di utero o ovaie:

- cariotipo
- testosterone



- 46, XX con testosterone in range femminile → anomalie di sviluppo dei dotti mülleriani
- 46, XY con testosterone in range maschile →
 - s. da resistenza agli androgeni;
 - deficit di 5 alfa reduttasi
- 45 X0 o cariotipi complessi → s. di Turner



Esami di laboratorio



Bari,
7-10 novembre 2013

Se NON sono presenti anomalie anatomiche:

- β hCG
- **TSH, PRL, FSH, LH, estradiolo**
- in presenza di segni o sintomi suggestivi: testosterone, 17OHP, cortisolemia

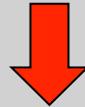
FSH alto

(ipogonadismo ipergonadotropo)



Bari,
7-10 novembre 2013

disfunzione ovarica



cariotipo



- Delezioni totali o parziali del cromosoma X: **s. di Turner**
- Presenza di (frammenti) cromosoma Y: **s. del vanishing testis, assenza del testis determining factor**
- Normale cariotipo: **POF da chemio o radioterapia pelvi? Mutazioni recettore per FSH o LH? Patologie autoimmuni ?**

FSH normale o basso

(ipogonadismo ipogonadotropo)



Bari,
7-10 novembre 2013

Patologie ipotalamo-ipofisarie
Deficit congenito isolato di GnRH
Amenorrea ipotalamica funzionale
PCOS



- PRL, TSH
- Androgeni se sospetto iperandrogenismo (testosterone, DHEAS)
- Progesterone, desossicorticosterone, 17-alfa-idrossiprogesterone se ipertensione
- RMN ipotalamo-ipofisaria



Tabella sinottica



Bari,
7-10 novembre 2013

EZIOLOGIA	FSH	LH	Estradiolo	PRL
Ipotalamica	↓ / N	↓	N / ↓	N
Organica ipotalamo-ipofisaria	↓	↓	↓	N / ↑
Iperprolattinemia	↓ / N	↓	↓ / N	↑↑
Sovrappeso-PCO	N	↑	N	↑ / N
Ovarica	↑↑	↑	↓	N / ↓
Uterina	N	N	N	N

L'amenorrea primaria può essere causata anche da tutte le cause di amenorrea secondaria



GnRHa test (buserelin 100 mcg sc)



Bari,
7-10 novembre 2013

- FSH, LH, E_2 a 0', 30', 60', 120' e a 24 ore
- QUANDO: ipogonadismi normo/ipogonadotropi
- Pubertà normale: aumento significativo di LH superiore a quello di FSH
- PCOS: risposta amplificata
- Deficit ipofisario: risposta scarsa o assente
- Deficit ipotalamico: risposta presente spesso prevalente di FSH
- Ritardo costituzionale: risposta prevalente FSH, spesso sovrapponibile a deficit ipotalamico



MAP test



Bari,
7-10 novembre 2013

- Medrossiprogesterone acetato 10 mg 1 cp/die per os per 5 giorni
- QUANDO: amenorrea con presenti caratteri sessuali secondari anche iniziali e FSH normale o basso
- SCOPO: valutare la sensibilizzazione estrogeno-dipendente delle cellule endometriali
- NORMALE: sanguinamento mestruale entro 10 g
- MAP NEGATIVO:
 - patologia uterina organica o funzionale (difetto recettoriale)
 - profondo ipogonadismo ipogonadotropo



Minicorso 5



Bari,
7-10 novembre 2013



***Grazie per
l'attenzione.***



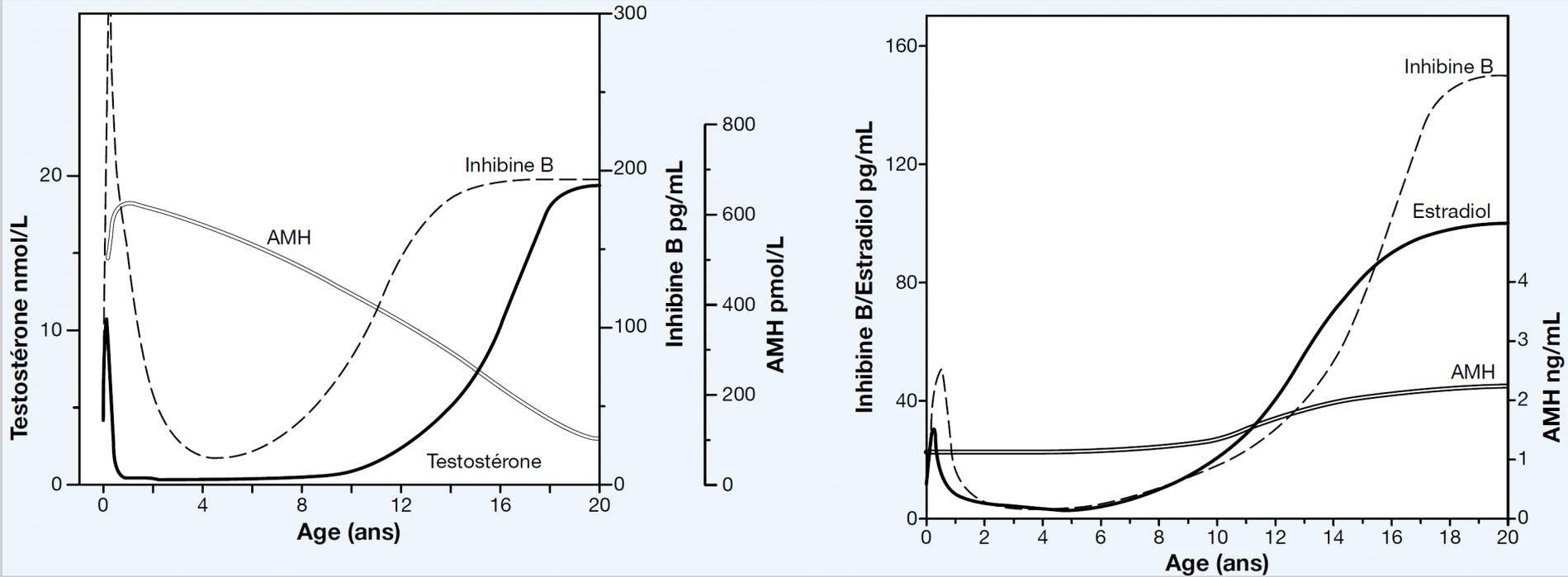
Test con clomifene



Bari,
7-10 novembre 2013

- clomifene citrato 100 mg/die per os per 5 giorni
- LH e FSH quotidiani durante l'assunzione
- **AZIONE:** antagonista rec. estrogeni centrale → interrompe il feed-back negativo dovuto agli estrogeni causando aumento della secrezione di LH e FSH
- **POSITIVO:** incremento dei livelli di LH di almeno il 50% e ovulazione → probabile origine ovarica dell'amenorrea
- **NEGATIVO:** scarsa/assente risposta delle gonadotropine, mancata ovulazione → probabile origine ipotalamo-ipofisaria dell'amenorrea
- **PARADOSSA** riduzione gonadotropine in prepuberi

Inibina B e AMH





	Inhibine B	AMH
Pseudo-hermaphrodisme masculin	+	+
Microphallus isolé	+	+
Hypogonadotropisme anténatal	-	-
Hypospadias isolé	+	+
Cryptorchidie	+	+
Anorchidie	-	-
Klinefelter < 2 ans	+	+
Klinefelter > 2, < 10 ans	+	+
Klinefelter pubère	-	-
Sertoli cell only	-	-
Hypertrophie clitoridienne isolée	-	-
Insensibilité aux androgènes	+	++
Hermaphrodisme vrai	+ / -	+ / -
Turner 45,X0	-	-
Turner X0/XY	+ / -	+
Insuffisance ovarienne primaire	-	-
Ovaires polykystiques	+	++



RCCSP vs IPOGONADISMO IPOGONADOTROPO



Bari,
7-10 novembre 2013

	RITARDO COSTITUZIONALE	IPOGONADISMO IPOGONADOTROPO
Tanner stage	prepuberale	prepuberale
Pubarca/adrenarca ritardato	Sì	No
Basso percentile nella curva di crescita	Sì	Può esserci
Età ossea ritardata ma normale velocità di crescita	Sì	Può esserci
Familiarità	Sì	di solito no
Basse gonadotropine	Sì	Sì
Blocco puberale dopo corretto avvio	No	Sì
Anosmia/iposmia	No	Può esserci
Pubertà avviata e in progressione a 18 anni	Sì	No se non trattato