

**DIAGNOSI E TERAPIA
DELL' AMENORREA PRIMARIA**



Bari,
7-10 novembre 2013

L'induzione della pubertà nella femmina

Carla Bizzarri

*U.O.C. di Endocrinologia e Diabetologia
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
IRCCS - Roma*



Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO



Cronologia dello sviluppo puberale



Bari,
7-10 novembre 2013

Femmine

Inizio tra 8 e 13 anni

Menarca mediamente dopo 2 anni dal telarca

Spurt puberale B2/B3

Durata complessiva media 2 – 2.5 anni

Maschi

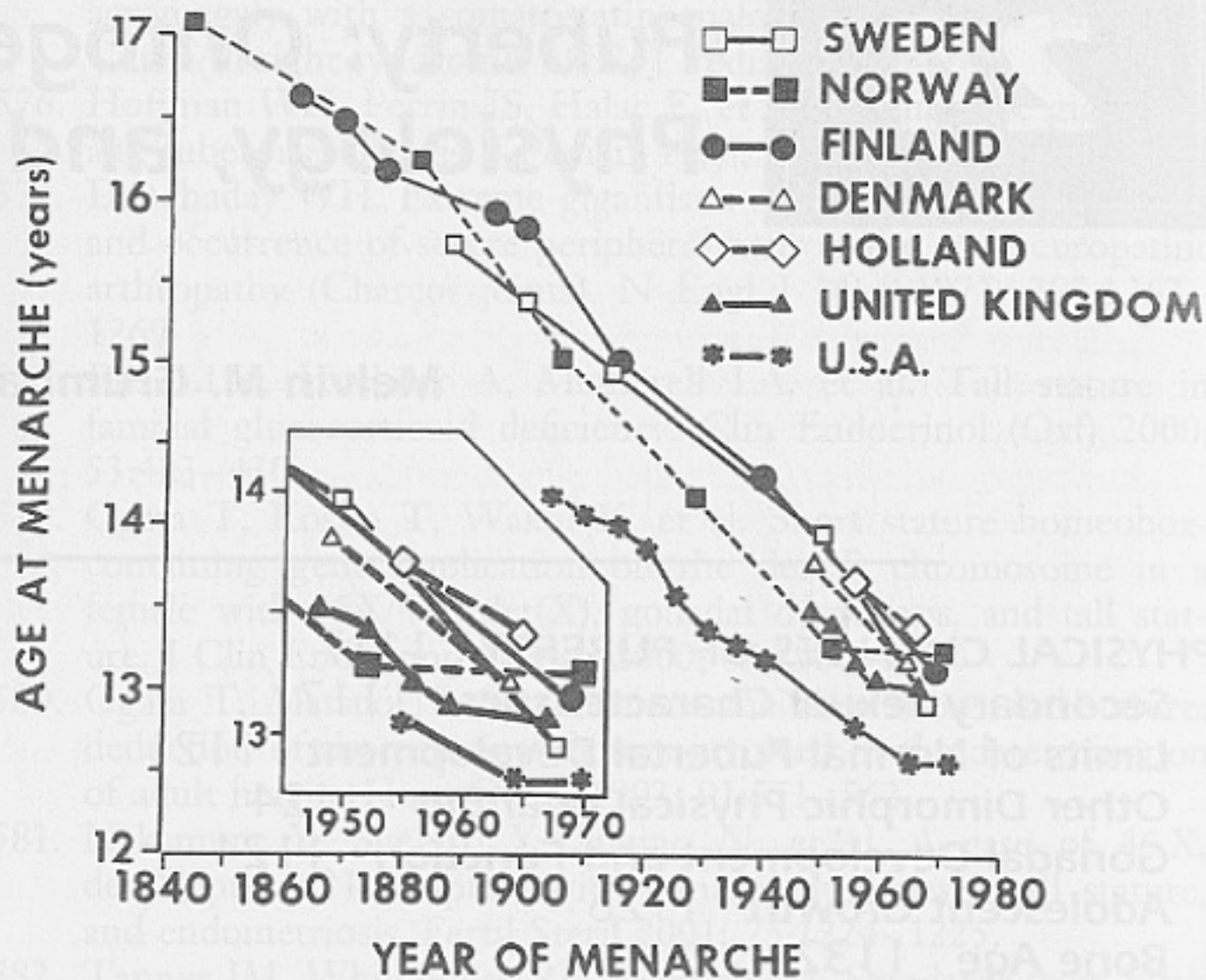
Inizio tra 9,5 e 14 anni

Spurt puberale G3/G4

Durata complessiva media 4 anni



Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO





Mean Age at Menarche in Different Countries

Country	Age at menarche	Country	Age at menarche	Country	Age at menarche	Country	Age at menarche
Europe		America		Middle East		Africa	
Greece	12.0	Mexico	12.4	Israel	13.3	Congo-Brazza	12.0
Spain	12.3	Argentina	12.6	Yemen	14.4	Egypt	13.2
Italy	12.5	Dominican Rep.	12.6			Zimbabwe	13.5
Hungary	12.9	Venezuela	12.7	Asia		Zambia	13.7
Belgium	13.0	Usa	12.8	Thailand	12.3	Congo-Kinshasa	13.8
Denmark	13.0	Colombia	12.8	Cina	12.4	Morocco	13.8
Russia	13.0	Chile	13.0	Japan	12.5	Sudan	13.8
Switzerland	13.0	Cuba	13.0	Indonesia	13.0	Ghana	14.0
France	13.1	Jamaica	13.1	Sri Lanka	13.5	Algeria	14.3
Iceland	13.1	Peru	13.2	Philippines	13.6	Kenya	14.4
Poland	13.1	Guatemala	13.8	Taiwan	13.6	Cameroon	14.6
Sweden	13.1	Nicaragua	14.0	South. Korea	13.9	Somalia	14.8
Finland	13.2	Haiti	15.4	Malaysia	14.2	Nigeria	15.0
Norway	13.2			India (Punjab)	14.3	Tanzania	15.2
Britain	13.3	Oceania		Bangladesh	15.8	Senegal	16.1



Sara



Bari,
7-10 novembre 2013

Ragazza di 13 anni e 3 mesi con pubarca completo (P5 secondo Tanner) e telarca assente (B1 secondo Tanner)

peso: kg 51 (> 50° centile)

statura: cm 160 (50° centile)

nulla di rilevante all'esame obiettivo generale

nata a termine, PN 3250, figlia unica di genitori sani

madre: cm 170, menarca a 12 anni

padre: cm 183

statura bersaglio: cm 170 (75° centile)



Sara

Anamnesi

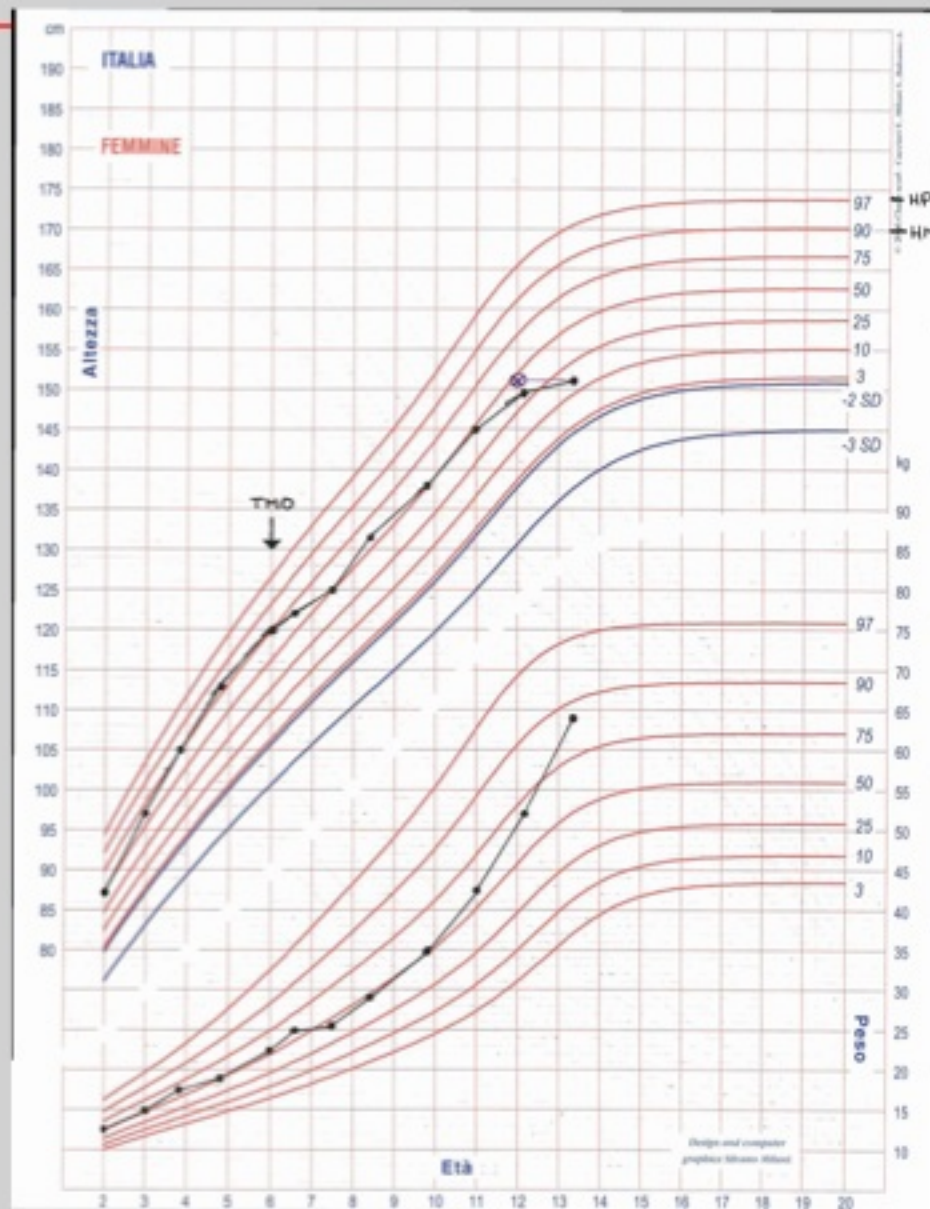


Bari,
7-10 novembre 2013

- seguita nei primi anni di vita da un centro di ematologia pediatrica per mielodisplasia proliferativa
- sottoposta, all'età di 6 anni, ad allopia trapianto di midollo preceduto da chemioterapia mielo-ablativa e TBI (total body irradiation)

Sara

Curva di crescita



Bari,
7-10 novembre 2013



ipotesi



Bari,
7-10 novembre 2013



dreamstime.com



Sara

Esami strumentali



Bari,
7-10 novembre 2013

- **eco pelvica**: utero con diametro longitudinale 2.5 cm, assenza degli echi endometriali; ovaie: 12×6 mm e 11×6 mm
- **età ossea**: 12 anni (Greulich & Pyle)



Sara Laboratorio



Bari,
7-10 novembre 2013

- FSH 70.9 mU/ml
- LH 22.3 mU/ml
- estradiolo: 19 pg/ml

Diagnosi:

Ipogonadismo ipergonadotropo



Scopi della terapia



Bari,
7-10 novembre 2013

- Iniziare la pubertà inducendo la comparsa dei caratteri sessuali secondari
- Favorire un regolare accrescimento staturale e lo spurt puberale
- Favorire la normale maturazione scheletrica e l'acquisizione del picco di massa ossea
- Indurre il menarca e mantenere cicli regolari
- Favorire un normale sviluppo psicosessuale

Ipogonadismo femminile terapia



Bari,
7-10 novembre 2013

- I primi stadi dello sviluppo puberale dipendono dalla secrezione pulsatile notturna delle gonadotropine che porta ad una produzione di estradiolo a basse concentrazioni limitate inizialmente alle ore notturne
- La progressione della pubertà richiede la secrezione pulsatile di LH per tutto l'arco delle 24 ore, con un'ulteriore evoluzione dei picchi di LH per promuovere l'ovulazione.
- **L'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio aumenta progressivamente dai 6-8 anni di età ma i caratteri sessuali non compaiono fino a 10-11 anni**

Ipogonadismo femminile terapia



Bari,
7-10 novembre 2013

- **scopo primario:** in Europa lo sviluppo del seno e la comparsa dei caratteri sessuali secondari mentre negli USA la statura adulta
- **età cronologica per iniziare:** 13 anni nella maggioranza dei centri in Europa, tra 12 and 14 anni negli USA
- **età ossea per iniziare:** ≥ 11.5 -12 anni
- **tipo di estrogeni:** in Europa la maggioranza dei centri utilizza etinil-estradiolo, in USA il 78% prescrive estrogeni coniugati



Ipogonadismo femminile terapia



Bari,
7-10 novembre 2013

Prima fase: induzione

Etinilestradiolo orale

- 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$ oppure 2,5 $\mu\text{g}/\text{die}$ per 6 mesi, poi
- 5 $\mu\text{g}/\text{die}$ per 6 mesi, poi
- 10 $\mu\text{g}/\text{die}$ per 6 mesi, poi
- 15 $\mu\text{g}/\text{die}$ per 6 mesi

oppure

Estradiolo transdermico

- 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



Bari,
7-10 novembre 2013

Vantaggi degli estrogeni transdermici

- Evitare il primo passaggio di metabolismo epatico
- Ridurre o eliminare effetti collaterali come il rischio tromboembolico
- Ridotto fabbisogno

Ipogonadismo femminile terapia



Bari,
7-10 novembre 2013

Prima fase: induzione

Estradiolo valerato orale*

- 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

oppure

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

- 0,1 mg/die da aumentare progressivamente

**esteri semisintetici dell'estradiolo naturale umano*



Ipogonadismo femminile terapia



Bari,
7-10 novembre 2013

Seconda fase: mantenimento

Da iniziare quando:

- compaiono perdite ematiche
- spessore endometrio >5 mm
- dopo 1-2 anni



Ipogonadismo femminile terapia



Bari,
7-10 novembre 2013

Seconda fase: mantenimento

- **Estradiolo valerato orale*** (Progynova): 2 mg/die, oppure **etinilestradiolo orale**: 20 µg/die, oppure **estradiolo transdermico (es. estradiolo emiidrato***: Estraderm, Ephelia): cerotti 50 µg/die da cambiare 2 volte/settimana associati con **Medrossiprogesterone acetato**: 5-10 mg/die per 10-12 giorni

Oppure:

- **Pillola estroprogestinica** a basso dosaggio di estrogeni (etinilestradiolo 15 mcg + gestodene: Arianna, Minesse; estradiolo valerato + dienogest: Klaira)
- **Cerotti estroprogestinici (es EVRA 1 cerotto/sett** - ciascun cerotto contiene 6 mg di norelgestromina e 600 mcg di etinilestradiolo, rilascia una media di 203 mcg di norelgestromina e 33,9 mcg di etinilestradiolo in 24 ore.

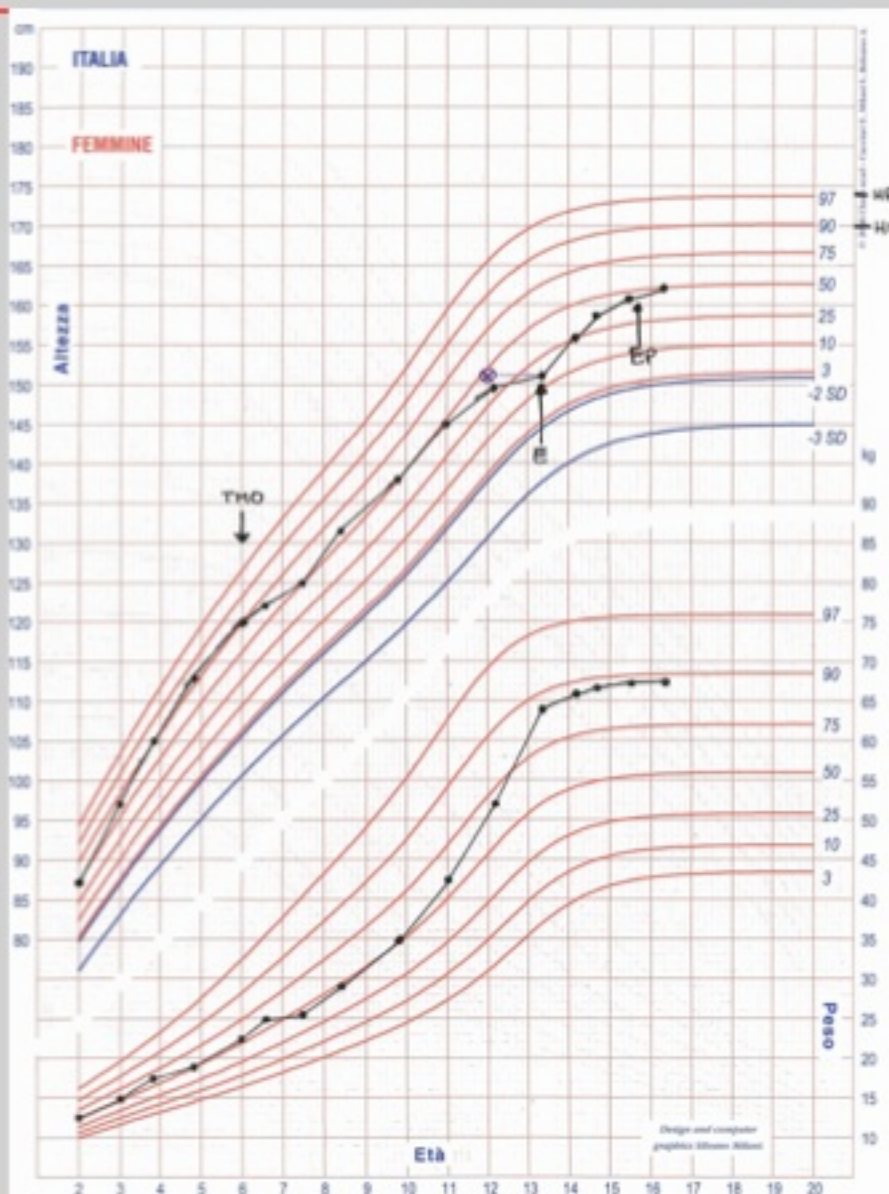
**esteri semisintetici dell'estradiolo naturale umano*



Sara

Curva di crescita 2

Bari,
7-10 novembre 2013





Bambine sottoposte a TMO



Bari,
7-10 novembre 2013

- Il TBI induce danno ovarico in tutte la bambine >10 anni e in circa il 50% di quelle <10 anni. Il busulfano in quasi tutti i casi.
- Alcune pazienti mostrano recupero della funzione ovarica anche anni dopo il TMO. La probabilità di recupero è di 0.35% a 10 anni e 0,24% a 7 anni dal TMO.
- Gli autori suggeriscono una pausa di 3-6 mesi ogni 3-4 anni di terapia estroprogestinica sostitutiva.



Induction of puberty by autograft of cryopreserved ovarian tissue

Catherine Poirot, Fadi Abirached, Marie Prades, Christiane Coussieu, Françoise Bernaudin, Pascal Piver

The Lancet 2012

Case report: Stimulation of puberty in a girl with chemo- and radiation therapy induced ovarian failure by transplantation of a small part of her frozen/thawed ovarian tissue

Erik Ernst^a, Mimi Kjærsgaard^b, Niels H. Birkebæk^b, Niels Clausen^b,
Claus Yding Andersen^{c,*}

European Journal of Cancer 2013

Induction of puberty by autograft of cryopreserved ovarian tissue in a patient previously treated for Ewing sarcoma

Richard A. Anderson^{a,*}, Peter C. Hindmarsh^b, W. Hamish B. Wallace^c

European Journal of Cancer 2013



Ipogonadismo ipogonadotropo funzionale

disfunzione ipotalamica transitoria



Bari,
7-10 novembre 2013

Definizione:

alterazione funzionale della secrezione ipotalamica di GnRH (alterata ciclicità e pulsatilità) dovuta a:

- malattie croniche
(es. m. infiam. croniche dell'intestino, celiachia)
- anoressia nervosa, bulimia
- attività sportiva agonistica
- stress psicologici ed emotivi
- ipotiroidismo



come trattare le forme transitorie di ritardo dello sviluppo ?



Bari,
7-10 novembre 2013

- Ipogonadismo ipogonadotropo funzionale
intervento volto a rimuovere la causa primitiva
- RCCA NO ma.....
SI', in caso di gravi problemi psicologici



Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO



Trattamento della pubertà tardia costituzionale nella femmina

Bari,
7-10 novembre 2013

scopo

alleviare il disagio psicologico causato dalla mancata comparsa dei caratteri sessuali secondari ad un'età superiore ai 13-14 anni

modalità

etinilestradiolo (cpr 10 mcg = 0,01 mg) a basso dosaggio: 2,5-5 mcg/die, in unica somministrazione giornaliera per 3-4 mesi (massimo 6 mesi)





Bari,
7-10 novembre 2013

Turner syndrome: Inter-individual variability



cortesy of
M.L. Davenport



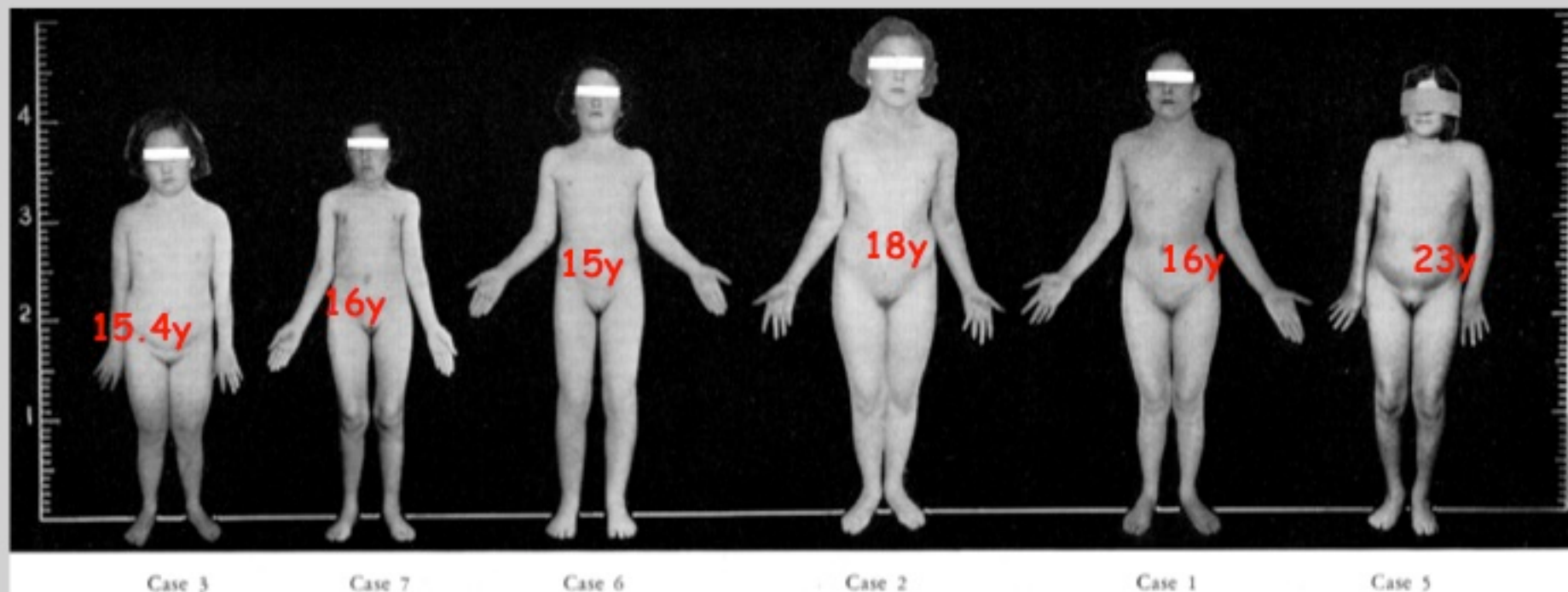


Henry H. Turner, Endocrinology, vol 23, 1938



Bari,
7-10 novembre 2013

The triad, **infantilism**, webbing of the skin of the neck, and deformity of the elbow (cubitus valgus) ... has not been previously reported....



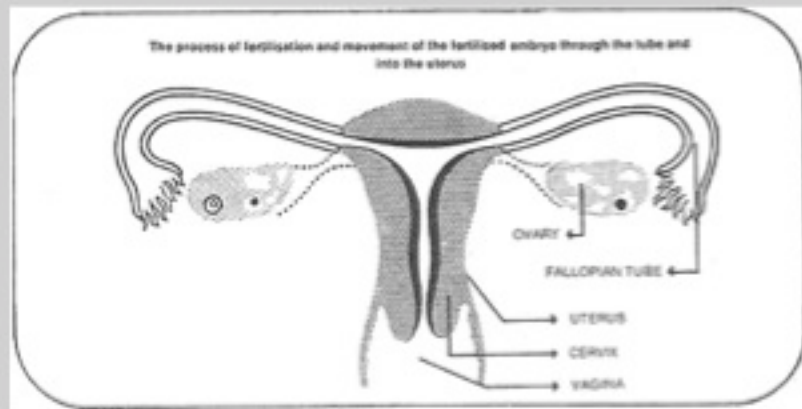
Infantile or non-palpable uterus: 6/6 No palpable ovaries: 6/6

Gonadal Dysgenesis



Bari,
7-10 novembre 2013

- abnormal germ cell migration and/or organization within the fetal gonadal ridge
- excess atresia of follicles at early pro-phase
- Macroscopically, fibrous bands of tissue ('streak' ovary) instead of well-formed ovary

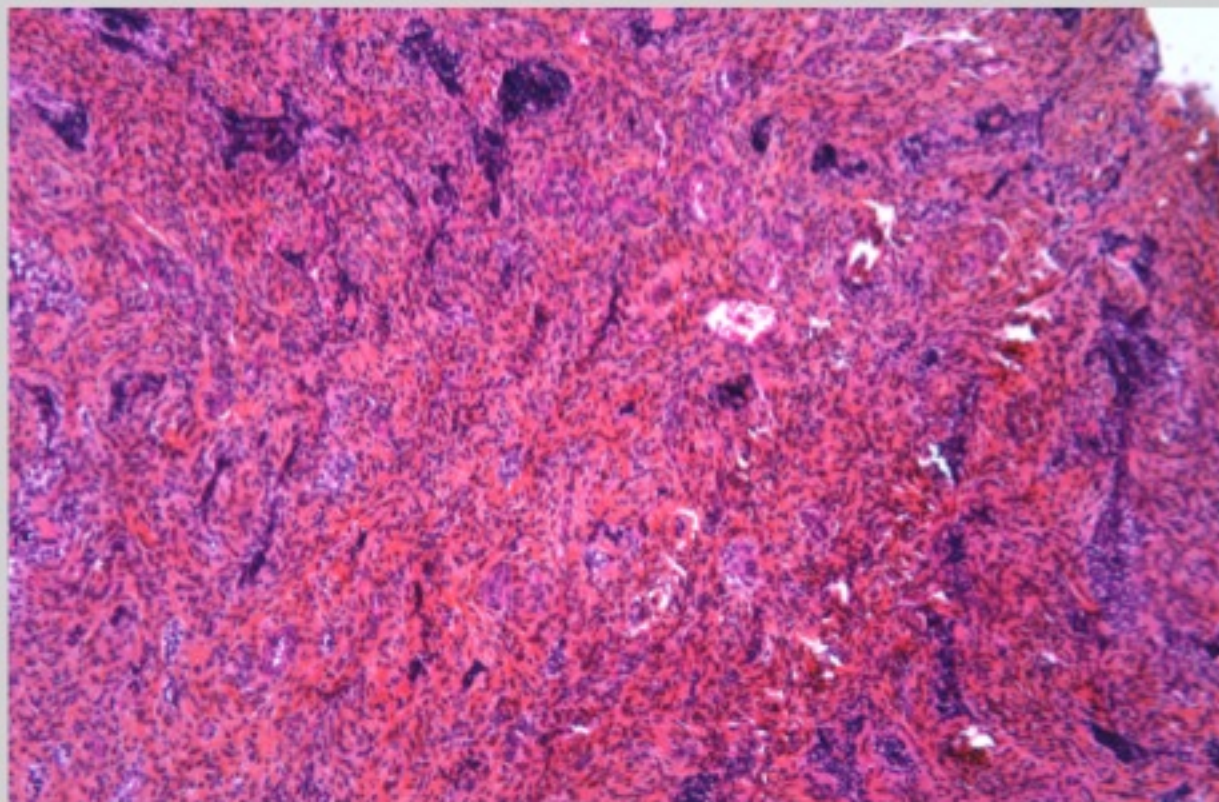




Appearance of Dysgenetic Ovaries: Fibrous Tissue



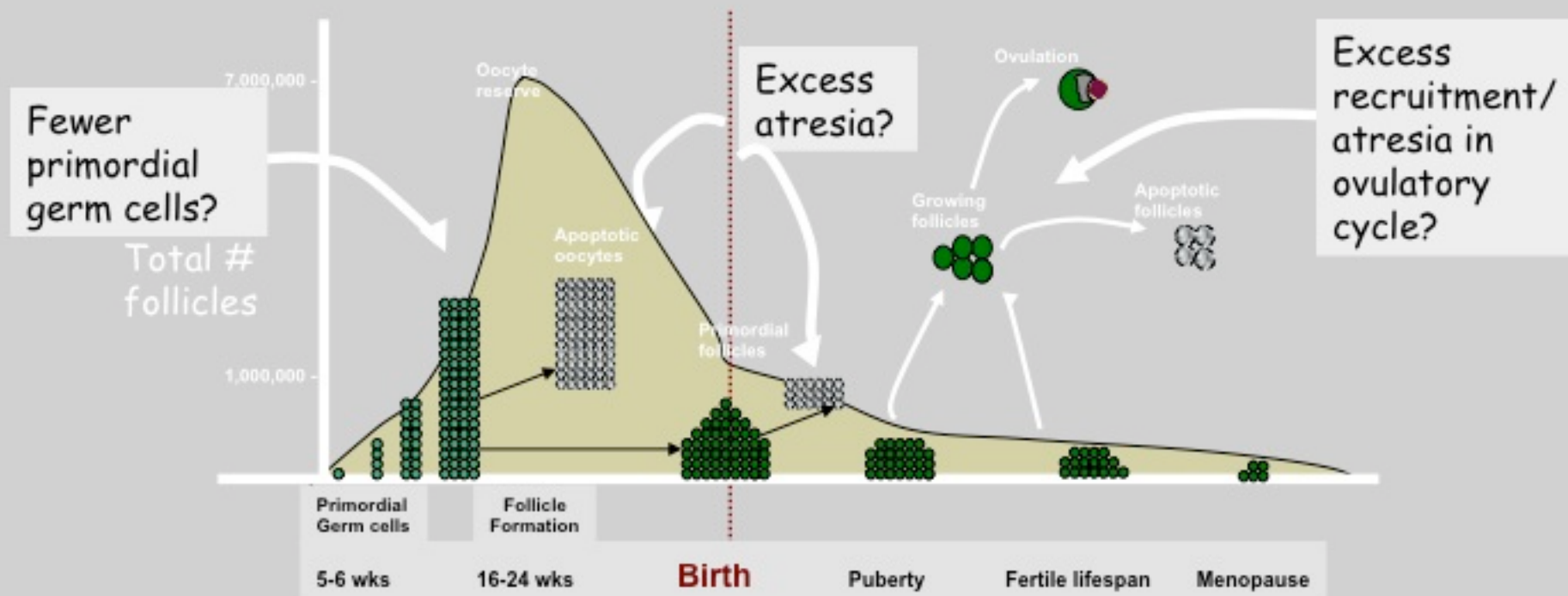
Bari,
7-10 novembre 2013



Premature Ovarian Failure (POF)



Bari,
7-10 novembre 2013



POF is associated with follicular (oocyte) depletion



Bari,
7-10 novembre 2013

Anomalia scheletriche



IV metacarpo breve



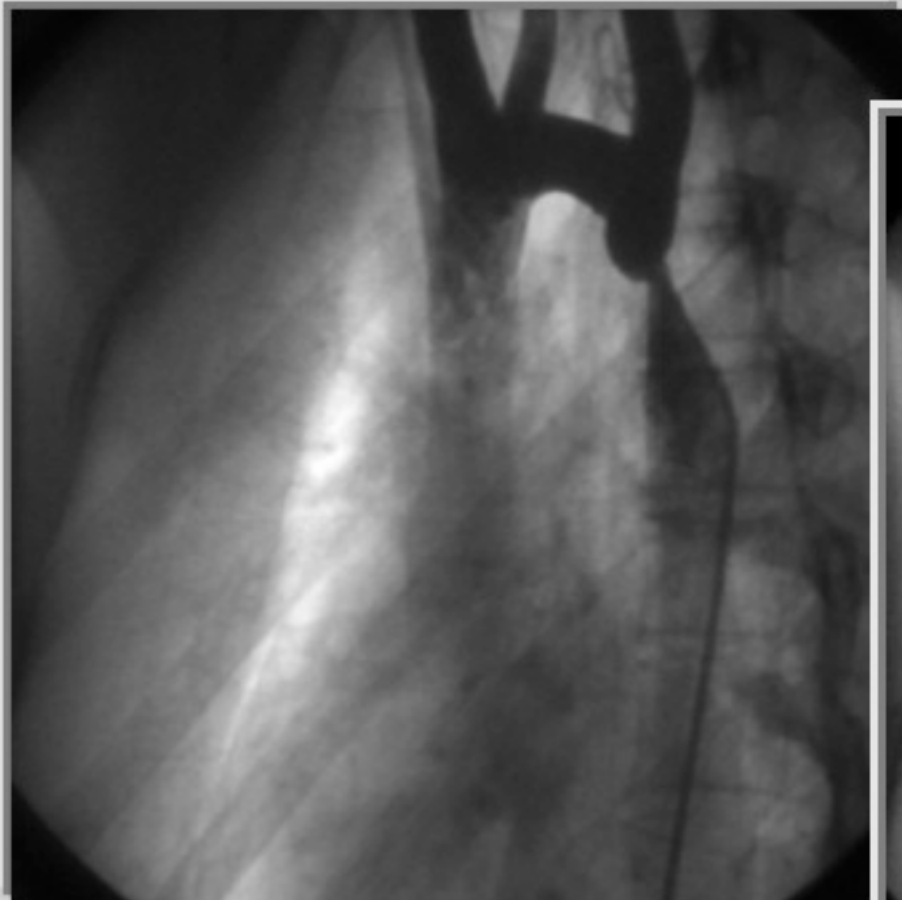
Deformità di Madelung



Bari,
7-10 novembre 2013

La coartazione aortica

Prima



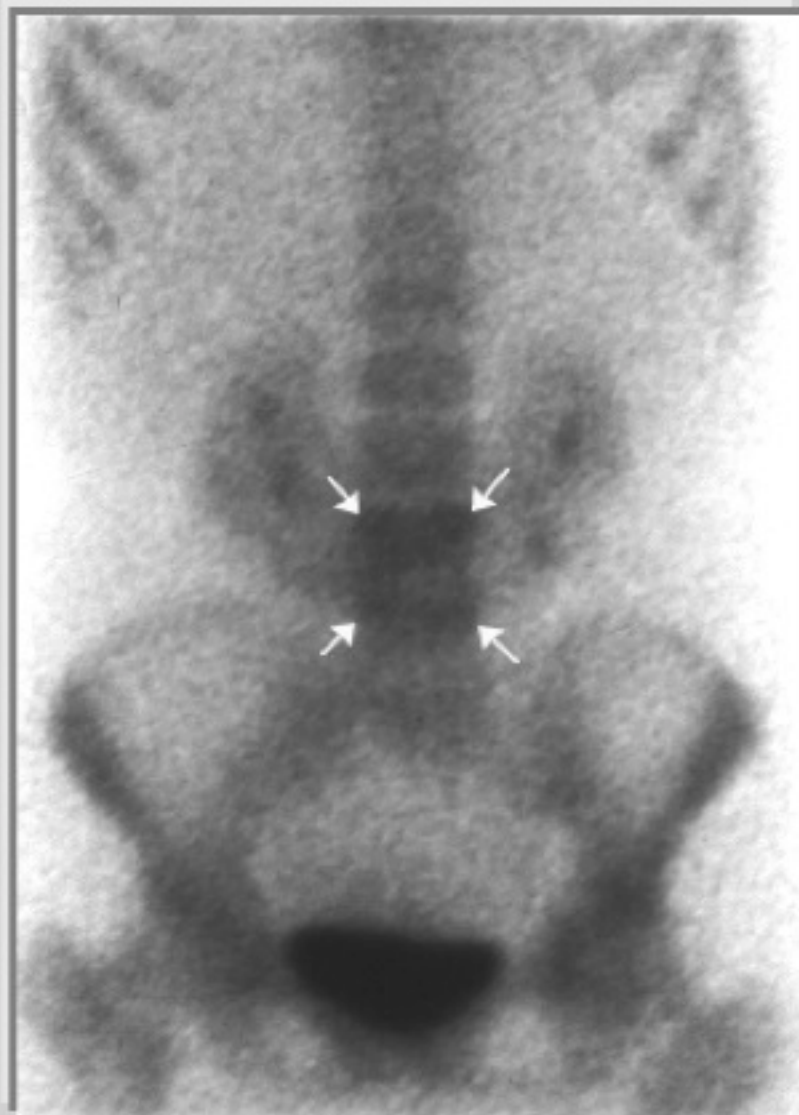
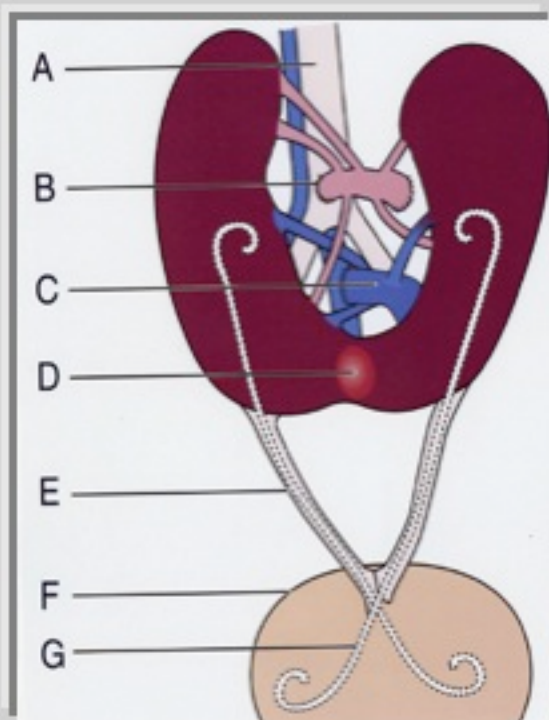
Dopo

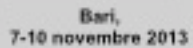
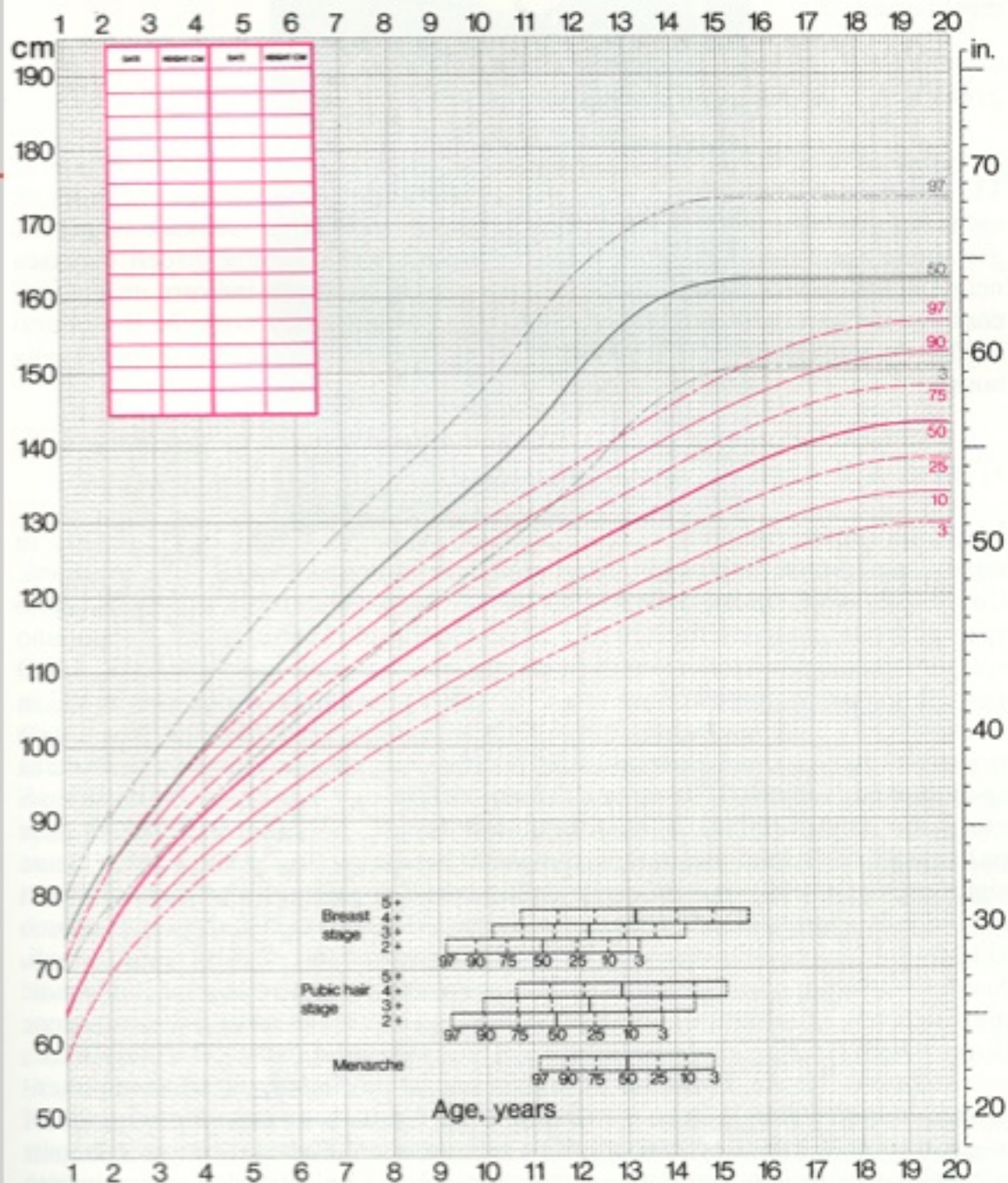




Bari,
7-10 novembre 2013

Il rene a ferro di cavallo di cavallo





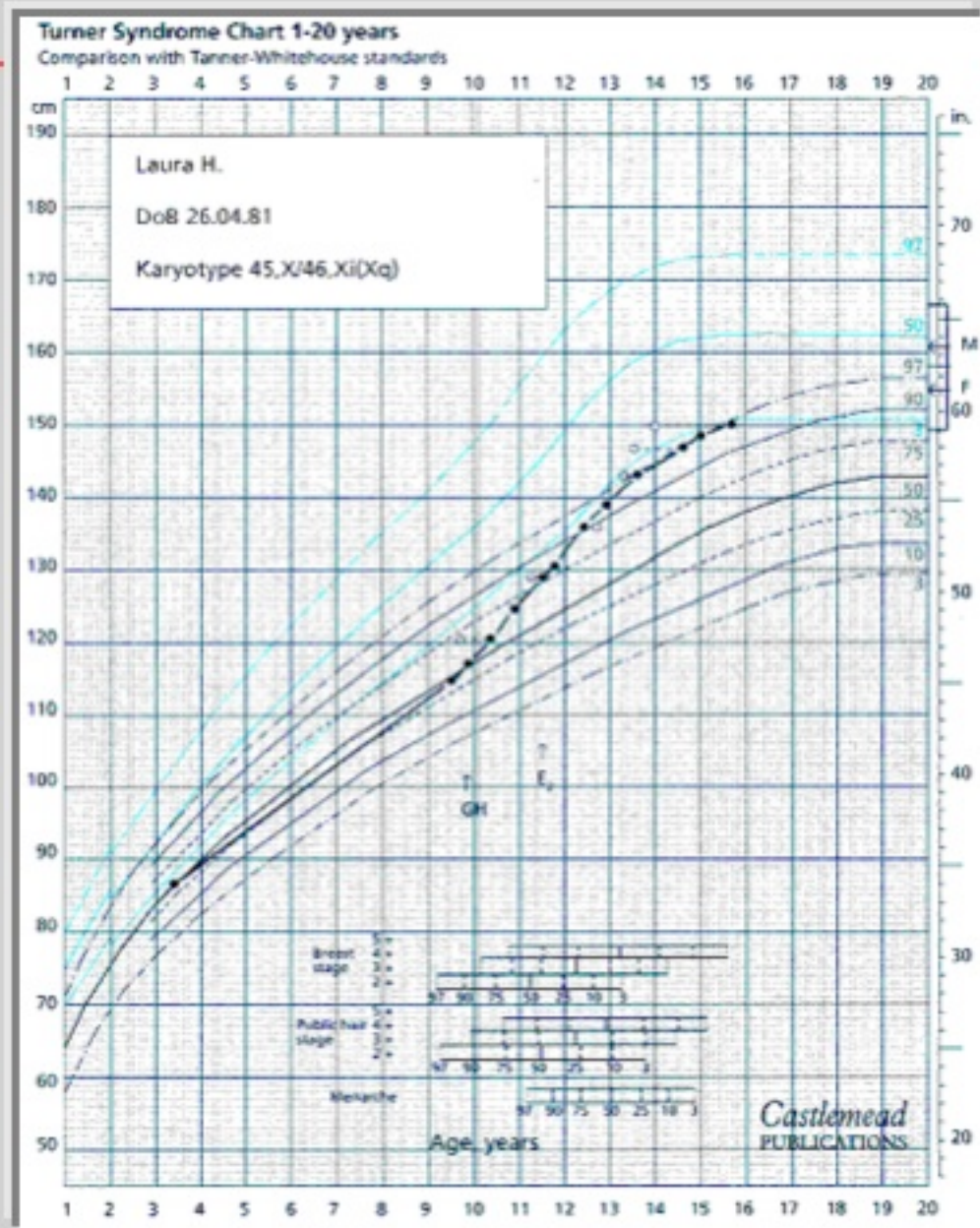


La risposta al GH



Bari,
7-10 novembre 2013

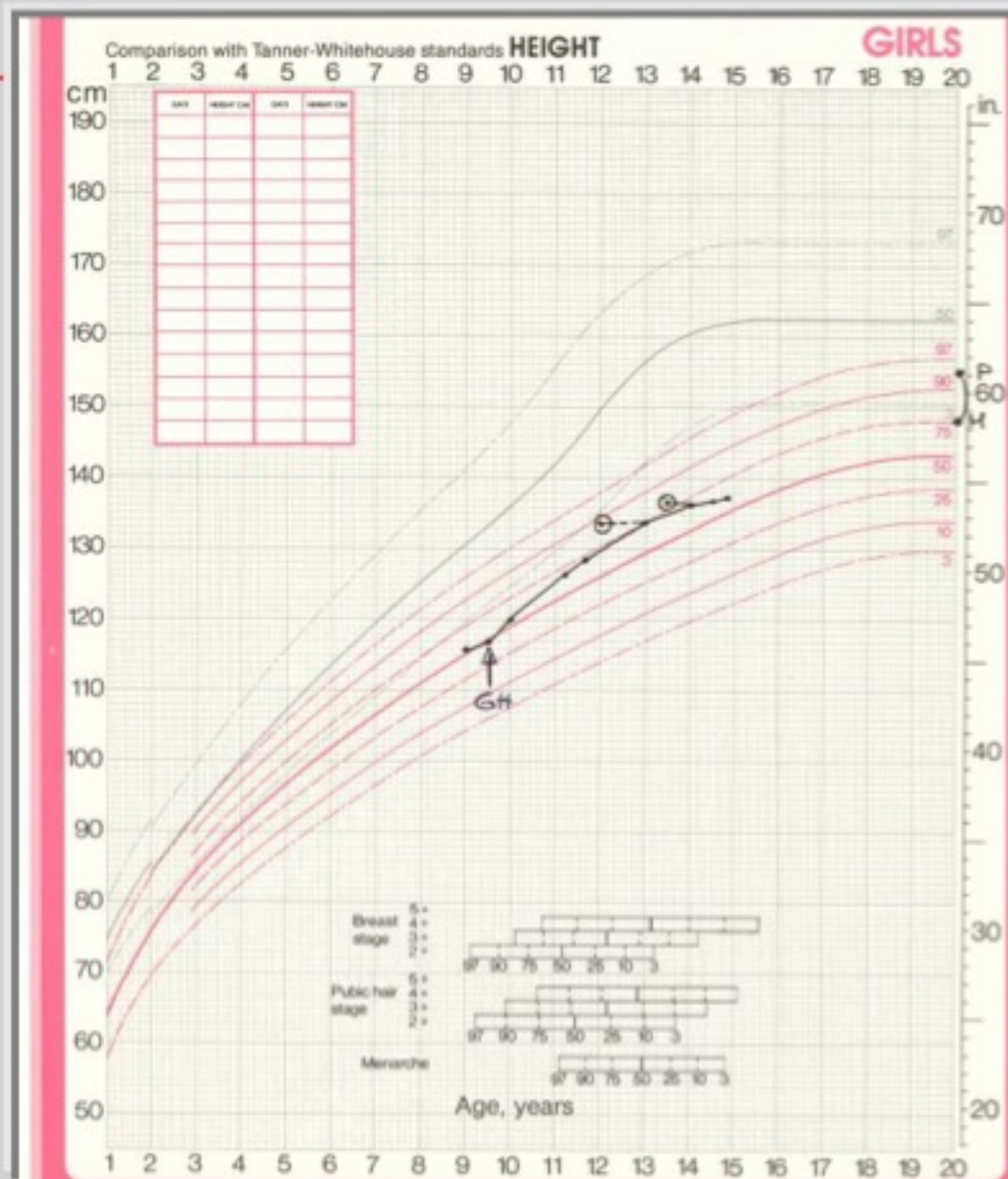
Il guadagno staturale medio è di 9 cm , ma il range è tra 0 e 20 cm, il che significa che alcune bambine non rispondono alla terapia (displasia ossea associata?)





Bari,
7-10 novembre 2013

**In caso di inizio
tardivo della
terapia in
particolare, la
risposta può
non essere
brillante**





Bari,
7-10 novembre 2013

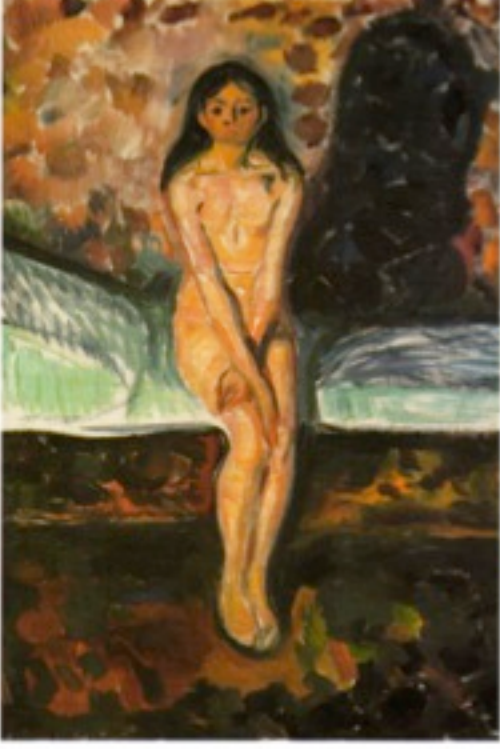
La pubertà e l'adolescenza nella sindrome di Turner



Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO



Bari,
7-10 novembre 2013



INDUZIONE DELLA PUBERTA'

Perché?

Quando ?

Come ?

- ✓ La peluria pubica e ascellare compare spontaneamente
- ✓ Alcune pazienti hanno un residuo ovarico sufficiente a indurre un telarca spontaneo
- ✓ Il 2-10% presenta menarca spontaneo
- ✓ Descritte gravidanze spontanee

Livandas S et al. Fert & Sterility 2005 Mar, 83(3), 769-72



INDUZIONE DELLA PUBERTA'

Perché?

Ottimizzare la
velocità di crescita
in associazione al GH

Prevenire l'osteoporosi

Sviluppare i caratteri
sessuali secondari



INDUZIONE DELLA PUBERTA'

Quando ?



**12-13 anni nelle pz con
diagnosi precoce già sottoposte
a terapia con GH**

**non appena possibile nelle
pazienti con diagnosi tardiva**

Come ?



**basso dosaggio iniziale di
estrogeni (etinilestradiolo,
estradiolo transdermico)**

18 mesi-24 dopo:

- Somministrazione ciclica di EE**
- Aggiunta del progestinico**

ORIGINAL ARTICLE

Growth Hormone plus Childhood Low-Dose Estrogen in Turner's Syndrome

Judith L. Ross, M.D., Charmian A. Quigley, M.B., B.S., Dachuang Cao, Ph.D.,
Penelope Feuillan, M.D.,* Karen Kowal, P.A., John J. Chipman, M.D.,
and Gordon B. Cutler, Jr., M.D.

doppio cieco con placebo su 149 bambine (5-12.5 anni)

- Gruppo con GH + etinilestradiolo orale a basse dosi
- Gruppo con GH + placebo
- Gruppo con etinilestradiolo + placebo
- Gruppo con doppio placebo



GH: 0.3 mg/kg/settimana

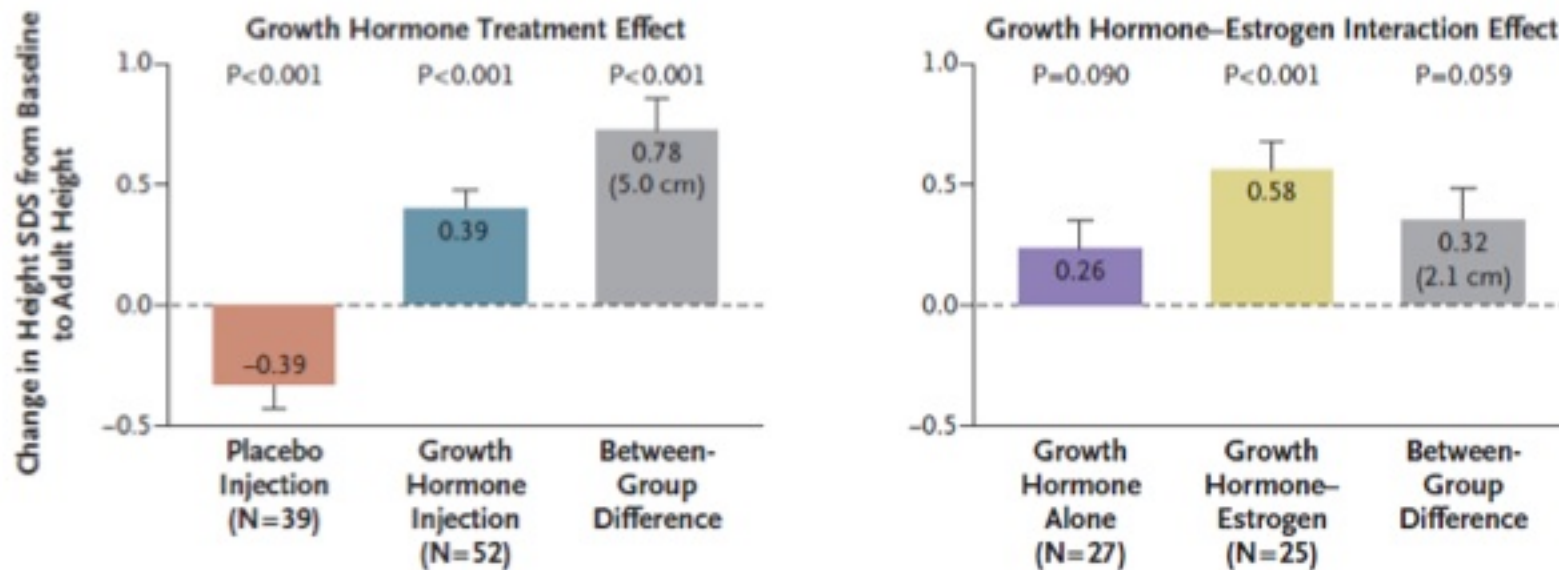
Etinilestradiolo:

- 5-8 anni 25 ng/kg/die
- 8-12 anni 50 ng/kg/die
- 12-14 anni 100 ng/kg/die
- 14-15 anni 200 ng/kg/die
- 15-16 anni 300 ng/kg/die
- > 16 anni 800 ng/kg/die

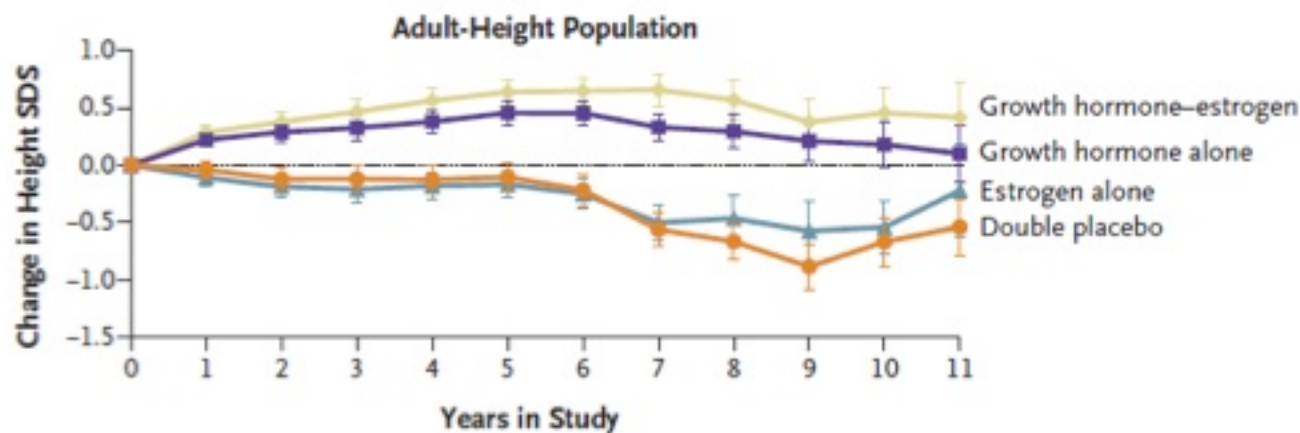
Associazione con medrossiprogesterone dopo il menarca o
pillola estroprogestinica



A



B





Follow up dell'adolescente con S. Turner



Bari,
7-10 novembre 2013

PROBLEMI CARDIOVASCOLARI

Ipertensione arteriosa

Dilatazione dell'arco aortico

Prolasso della mitrale

Disturbi della conduzione



Monitoraggio della pressione arteriosa

Ecocardio alla pubertà e poi ogni 5 anni se negativo



Bari,
7-10 novembre 2013

PROBLEMI ORL

- ✓ **19% Ipoacusia conduttiva e mista**
- ✓ **47% Ipoacusia neurosensoriale**
- ✓ **17% altre anomalie**

Beckman A et al. Int J Audiol 2004 Oct; 43 (9): 533-44



Bari,
7-10 novembre 2013

PROBLEMI GASTROINTESTINALI

Celiachia

Descritta un'aumentata incidenza di morbo celiaco

Se non risposta al GH, indagare la presenza un malassorbimento

Morbo di Crohn

incidenza 2-3 % versus 0,1-0,3% nella popolazione generale



PROBLEMI ENDOCRINI

IPOTIROIDISMO

- ✓ 15-30 % delle pazienti presentano ipotiroidismo con o senza Ab
- ✓ Nel follow up è indicato un controllo annuale della funzionalità tiroidea a partire dai 10 anni di età

DIABETE

- ✓ Soprattutto di diabete tipo 2 con insulino-resistenza e sovrappeso



PROBLEMI ENDOCRINI

OSTEOPOROSI

- ✓ E' stata evidenziata una ridotta densità ossea nelle pazienti affette da ST
- ✓ Il dato si ridimensiona se corretto per la statura
- ✓ La terapia sostitutiva con GH ed estrogeni riduce il rischio di peggioramento dell'osteopenia



GONADOBLASTOMA

✓ Su 171 casi di TS, 14 pazienti (8%) hanno evidenziato materiale del crom. Y, di questi 12 sono state gonadectomizzate e 4 presentavano un gonadoblastoma (33.3%).

✓ Pertanto la gonadectomia è sicuramente procedura di scelta per tutte le pazienti che hanno materiale Y nel corredo cromosomico (importanza della FISH).

Mazzanti L. et al. Am J Med Genet 2005, Jun 1; 135(2):150-4



Bari,
7-10 novembre 2013

FERTILITA'

La gravidanza delle pazienti con sindrome di Turner va seguita in ambiente specialistico per l'aumentato rischio di:

- Ipertensione
- Patologie aortiche: il rischio di rottura dell'aorta è superiore



Bari,
7-10 novembre 2013

A photograph of a modern hospital lobby with a curved staircase and a reception desk. The word "Grazie!" is overlaid in large blue letters, with a blue smiley face graphic below it.

Grazie!