



DIAGNOSI E TERAPIA DELL' AMENORREA PRIMARIA



Bari,
7-10 novembre 2013

Terapia Sostitutiva



Raffaello ALFONSO

III Clinica Ginecologica ed Ostetrica
Università degli Studi – Policlinico Bari



CAUSE COMUNI DI AMENORREA PRIMARIA



Bari,
7-10 novembre 2013

Le cause più frequenti di **amerrorrea primaria** nelle adolescenti valutate in prima istanza dal ginecologo sono rappresentate da:

- Anomalie del basso tratto genitale
- Anomalie primitive dell' ovaio

(American Society for Reproductive Medicine)

Category	Approximate frequency (%)
Breast development	30
Mullerian agenesis	10
Androgen insensitivity	9
Vaginal septum	2
Imperforate hymen	1
Constitutional delay	8
No breast development: high FSH	40
46 XX	15
46 XY	5
Abnormal	20
No breast development: low FSH	30
Constitutional delay	10
Prolactinomas	5
Kallman syndrome	2
Other CNS	3
Stress, weight loss, anorexia	3
PCOS	3
Congenital adrenal hyperplasia	3
Other	1

ASRM Practice Committee. Amenorrhea. Fertil Steril 2008.



Amenorrea da anomalie primitive dell' ovaio



Bari,
7-10 novembre 2013

- Il blocco della funzionalità dell' ovaio può verificarsi per cause diverse a qualunque età della vita della donna e indipendentemente dall' assetto genetico
- Quando la disfunzione ovarica si verifica in età prenatale o prima che si avvii la normale maturazione sessuale determina **amenorrea primaria** con sviluppo incompleto del seno e degli altri caratteri sessuali secondari
- Se si verifica dopo la pubertà determina amenorrea secondaria infertilità e segni di ipoestrogenismo (Premature Ovarian Failure e Menopausa Precoce)
- E' preferibile indicare questa anomalia ovarica indipendentemente dall' evento causale e dall' epoca di insorgenza **Insufficienza Ovarica Primaria (POI)**

[ALBRIGHT]



INSUFFICIENZA OVARICA PRIMARIA (POI)



Bari,
7-10 novembre 2013

- Incidenza 1/10.000 prima dei 20 anni; 1/1.000 prima dei 30 anni; 1/100 prima dei 40 anni
- L' **amenorrea primaria** è il sintomo iniziale in circa il **10% dei casi**
- Nel 90% dei casi le cause di insufficienza ovarica primaria (POI) restano sconosciute
- **Indipendentemente dalla causa il trattamento e le possibili opzioni riproduttive non cambiano**



INSUFFICIENZA OVARICA PRIMARIA: TERAPIA SOSTITUTIVA



Bari,
7-10 novembre 2013

Terapia Ormonale Sostitutiva:

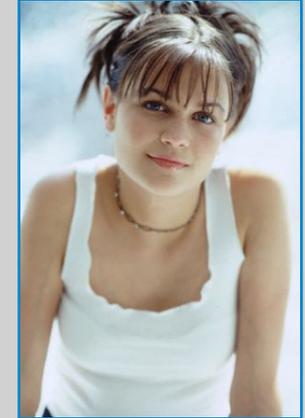
• **PERCHE'**

INSUFFICIENZA OVARICA PRIMARIA: Terapia Sostitutiva



Bari,
7-10 novembre 2013

ADOLESCENZA



- **INDUZIONE DELLA PUBERTÀ'**

- E' necessaria una terapia estrogenica a dosaggi progressivi per indurre la pubertà e il menarca
- Le preparazioni con Estradiolo transdermico (TSE) in cerotti o gel hanno un impatto più fisiologico in quanto evitano gli effetti del primo passaggio epatico
- Se non si può utilizzare il TDE si può usare l' Estradiolo (E2) oppure l' Etilil-Estradiolo (EE) orale

INSUFFICIENZA OVARICA PRIMARIA: Terapia Sostitutiva



Bari,
7-10 novembre 2013

ETA' RIPRODUTTIVA



- **MANTENIMENTO DEL CICLO MESTRUALE
E DELLA MASSA OSSEA**

- Dopo il menarca si dovrà aggiungere un progestinico per 12 giorni al mese, tutti i mesi, per mantenere la funzione mestruale e non impedire un eventuale concepimento spontaneo (5% - 10% dei casi)
- Successivamente si potrà continuare con questo schema o usare una pillola contraccettiva orale a basso dosaggio (COCP)
- Tutte le donne con l'utero devono assumere un progestinico associato all'estradiolo per prevenire l'iperplasia endometriale
- Importante associare un corretto stile di vita (sport, no fumo, no alcool) con eventuale integrazione di Calcio e Vit.D (1200 mg e 800 UI die)

CLIMATERIO



- **RIDURRE I DISTURBI A BREVE TERMINE DELL' IPOESTROGENISMO**
 - Instabilità vasomotoria (Caldane e sudorazioni notturne; spesso più intense che in menopausa spontanea)
 - Secchezza vaginale e dispareunia
 - Sintomi urinari (frequenza, urgenza, incontinenza e cistiti atrofiche)
 - Disturbi del sonno
 - Altri sintomi (Emicrania, depressione, ansietà, irritabilità, atrofia cutanea, dolori articolari, cancro fobia, perdita di memoria)

INSUFFICIENZA OVARICA PRIMARIA: Terapia Sostitutiva



Bari,
7-10 novembre 2013

CLIMATERIO



- **PREVENIRE I RISCHI DI SALUTE A LUNGO TERMINE**

- Insorgenza precoce di osteoporosi aumento rischio fratture
- Insorgenza precoce di patologie cardio-vascolari
- Incremento della mortalità da ischemia miocardica e della mortalità totale
- Incremento del rischio di patologie auto-immuni associate con POI (ipo-surrenalismo, ipo tiroidismo, diabete, miastenia grave, artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico)

(Shuster et al., 2010)



INSUFFICIENZA OVARICA PRIMARIA: TERAPIA SOSTITUTIVA



Bari,
7-10 novembre 2013

Terapia Ormonale Sostitutiva:

- **COME**



INSUFFICIENZA OVARICA PRIMARIA: Terapia Sostitutiva



Bari,
7-10 novembre 2013



SCHEMI DI TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA

- **Sequenziale continua**
- **Combinata ciclica**
- **CO (se non si desidera gravidanza)**



INSUFFICIENZA OVARICA PRIMARIA: Terapia Sostitutiva



Bari,
7-10 novembre 2013

- Nelle donne in età riproduttiva (18 – 40 aa) i regimi sequenziali continui con 12 giorni di progestinico e i combinati ciclici inducono mensilmente la mestruazione e per questo sono più fisiologici e da preferire ai combinati continui che non fanno mestruare
- Lo schema maggiormente utilizzato prevede E2 transdermico 100 µg/die e Medrossi-Progesterone Acetato orale 10 mg/die per i primi 12 giorni di ogni mese
- Recentemente E2 transdermico (100 µg/die) e Progesterone naturale micronizzato orale (P) 100 mg/die per 12 giorni al mese ha riscontrato risultati molto positivi per compliance delle pazienti e controllo del ciclo

(Nelson 2012)



INSUFFICIENZA OVARICA PRIMARIA: Terapia Sostitutiva



Bari,
7-10 novembre 2013

- Nelle donne giovani (18 - 40 aa) non ci sono significative differenze riguardo efficacia tollerabilità e sicurezza dell' HRT rispetto alle Pillole Contraccettive Orali (COCP)
- La scelta del trattamento in queste pazienti candidate ad assumere terapie a lungo termine è in funzione della compliance e delle singole aspettative riproduttive
- In età successiva (40 – 45 aa) una pillola sequenziale trifasica con E2V e Dienogest (Klaira) può controllare meglio il ciclo mestruale e la sintomatologia climaterica

(Davies, 2012)



TERAPIA ORMONALE: Perché



Bari,
7-10 novembre 2013

TRATTAMENTO INFERTILITÀ

- La funzione ovarica è fluttuante e imprevedibile in circa il 50% dei casi
- Il 5% -10% delle donne con POI concepisce e partorisce un figlio dopo aver ricevuto questa diagnosi (Nelson, NEJM 2009)
- Numerosi regimi terapeutici sono stati valutati con l' intento di ripristinare la fertilità (clomifene, gonadotropine, GNRH agonisti, immunosoppressori)
- Nessuno di questi ha migliorato in maniera significativa le potenzialità riproduttive e pertanto non sono utilizzati (Bidet et al. 2008)



TERAPIA ORMONALE: Perché



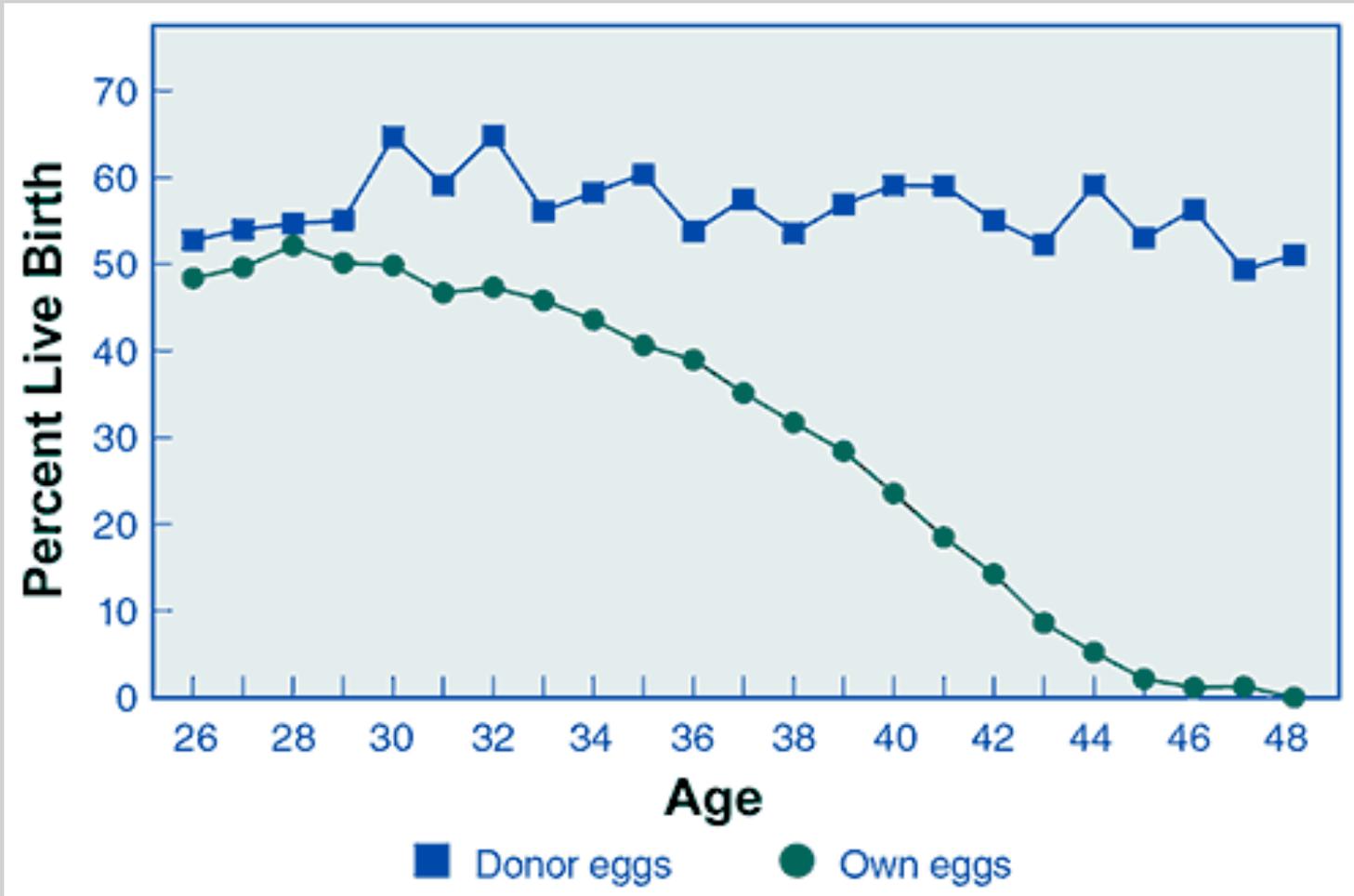
Bari,
7-10 novembre 2013

TRATTAMENTO INFERTILITÀ

Tecniche di fecondazione medicalmente assistita

- Congelamento embrionale
- Crio-conservazione di tessuto ovarico o di ovociti
- Maturazione in vitro di follicoli immaturi
- Ovo-donazione e FIVEF

ART Success Rates report published by the CDC (Centers for Disease Control and Prevention) - a US Government agency (2010)





Insufficienza Ovarica Primaria ed HRT: Benefici e Rischi



Bari,
7-10 novembre 2013

BENEFICI

- L'HRT nelle pazienti con POI ripristina un deficit di esposizione estrogenica
- Per questo motivo c'è concordanza nel consigliare alle donne con POI l'HRT fino all'età media di insorgenza della menopausa fisiologica che si attesta intorno ai 50 anni (Christin-Maitre 2008; NAMS 2012)



Insufficienza Ovarica Primaria ed HRT: Rischi e Benefici



Bari,
7-10 novembre 2013



RISCHI

- I dati di alcuni grossi studi (Women's Health Initiative and the Million Women Study) condotti su pazienti più anziane in post-menopausa (età media 63 aa) hanno rilevato un aumento del rischio di cancro della mammella, malattie coronariche ed ictus nelle donne sottoposte ad HRT
- Questi riscontri, in assenza di studi clinici finalizzati alla valutazione dei rischi a lungo termine della HRT in donne giovani, sono stati considerati esistenti anche nelle pazienti con POI (Rebar 2009)



Insufficienza Ovarica Primaria ed HRT: Rischi e Benefici



Bari,
7-10 novembre 2013



CRITICHE

Metodologicamente, in assenza di alcuna evidenza significativa, non è corretto valutare il rapporto rischi/benefici della terapia ormonale sostitutiva (HRT) in donne giovani unicamente estrapolando i risultati ottenuti su donne in post-menopausa ed estendendoli alle donne con POI (Christin-Maitre 2008, Welt 2009)

WHI: al tramonto ?

Invasive Breast Cancer



0,03

0,02

0,01

0



0 1 2 3 4 5 6 7

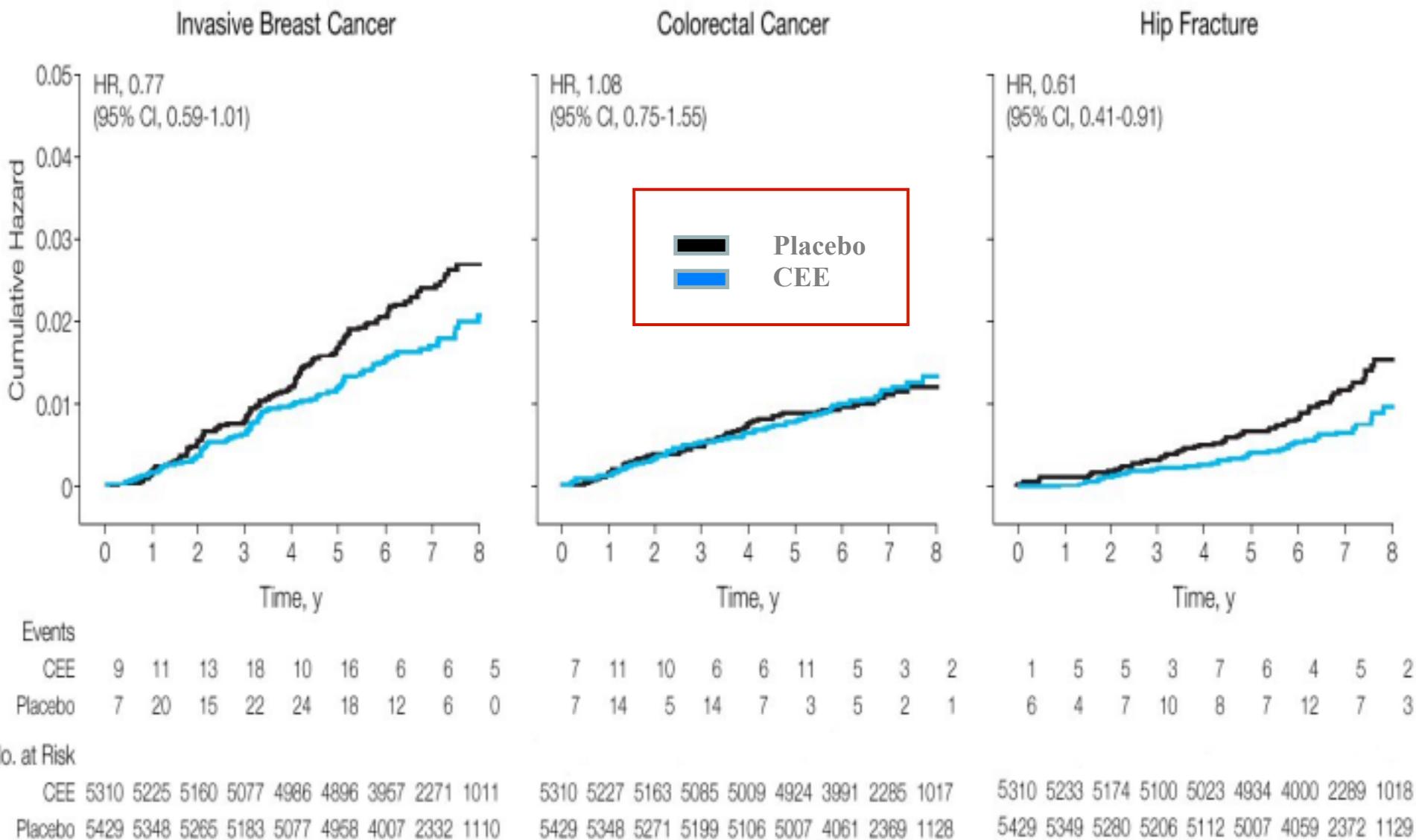
Time, y

HR 1.26
95% CI 1.00-1.59

WHI trial - Estrogen only

JAMA 2004; 291: 1701-1712

Kaplan-Meier estimates of cumulative hazards for selected clinical outcomes



Studio E3N: ruolo del progesterone

- Studio prospettico di coorte su 54584 donne in menopausa
- Giugno 1990-2000
- Età media all' arruolamento: 52.8 anni
- Durata media della terapia: 5.8 anni
- RR cr. mammella E + prog. sintesi (didrogesterone, MAP, NOMAC): 1.4
- 6000 donne trattate con E2 transdermico e progesterone 2 cps/die in regime sequenziale (12-14 gg) RR: 0.9
- Se la terapia assunta per < 4 anni l' RR si ferma a 0.7



Climacteric. 2013 Feb;16(1):197-8.



**Bari,
7-10 novembre 2013**

Breaking news: HRT to prevent chronic conditions.

Pines A.

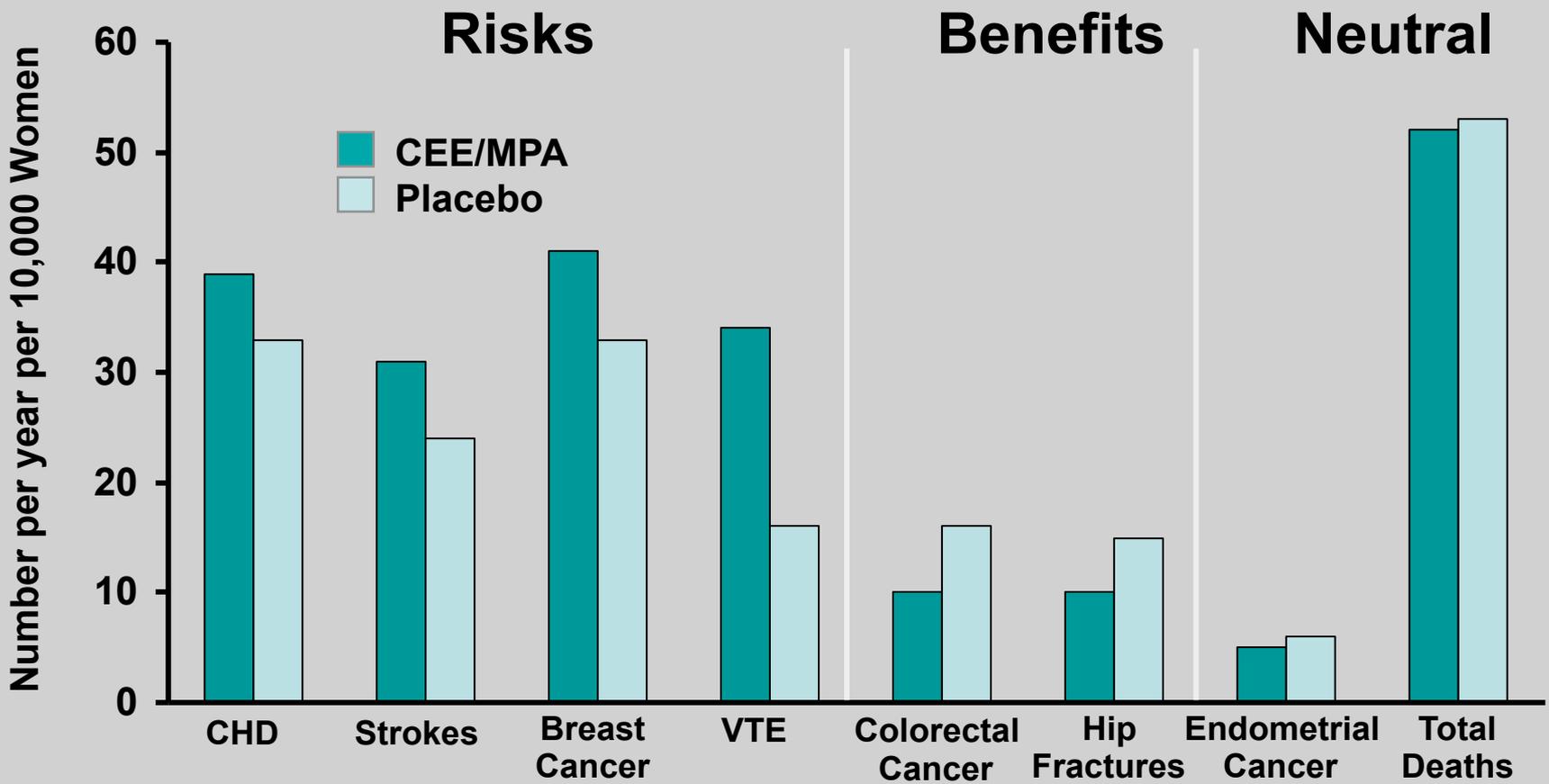




WHI Results: Number of Cases/Year in 10,000 Women



Bari,
7-10 novembre 2013



Adapted from National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. *WHI HRT Update—2002*. Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/health/women/upd2002.htm>. Accessed 6/22/02; Manson JE, et al. *N Engl J Med*. 2003;349:523-34; Wassertheil-Smoller S, et al. *JAMA*. 2003;289:2673-84; Chlebowski RT, et al. *JAMA*. 2003;289:3243-53.



OBIETTIVI:

Analizzare gli effetti a lungo termine della terapia ormonale sostitutiva sugli eventi cardiovascolari nelle donne appena entrate in menopausa

PARTECIPANTI:

1006 donne sane di età compresa tra 45 e 58 anni in menopausa recente

- 502 donne trattate con HRT
- 504 donne non trattate (controlli)

Le donne isterectomizzate furono inserite nello studio se con età compresa tra 45 e 52 anni e con valori di FSH post-menopausali



TRATTAMENTO:

- Donne con utero intatto: E2 trifasico e Norethisterone acetato (NETA)
- Donne isterectomizzate: E2 2 mg/die per os

La sperimentazione fu interrotta dopo circa 11 anni a causa di indicazioni negative provenienti dal Women's Health Initiative (WHI)

Il monitoraggio delle partecipanti dopo la sospensione della terapia è proseguito per ulteriori 5 anni per un totale complessivo di 16 anni di studio



RISULTATI:

-Età media di inclusione 50 anni; in Menopausa da 7 mesi

-Dopo 10 anni di trattamento:

- **Eventi CV:** 16 donne (Treatment Group) vs 33 (Control Group) (OR 0.48)

- **Morte:** 15 (TG) vs 26 (CG) (OR 0.57)

-La riduzione degli eventi CV non risulta associata ad aumento dei tumori in generale (36 in TG vs 39 in CG; OR 0.92) nè del cr della mammella (10 in TG vs 17 in CG; OR 0.58)

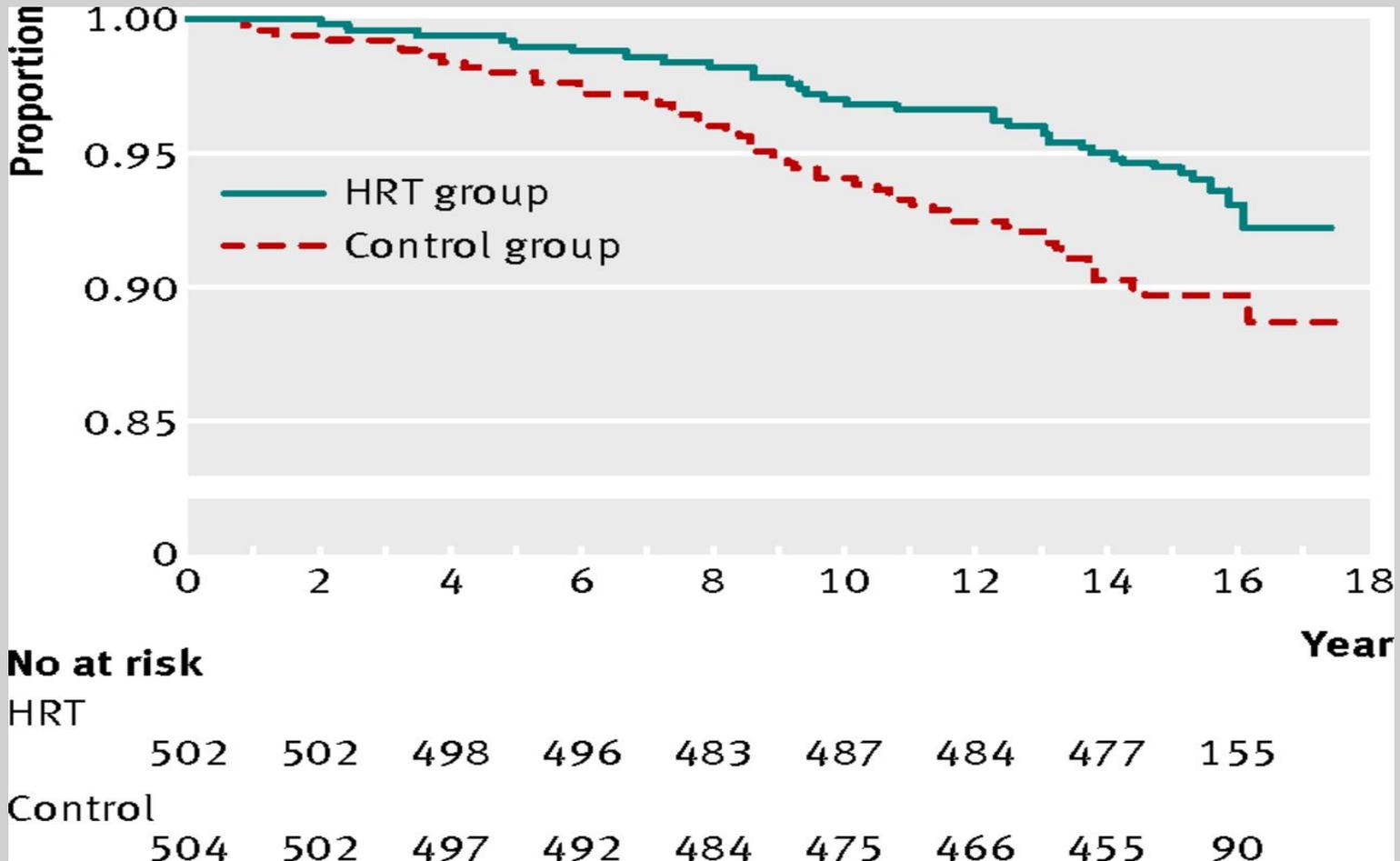
-Le OR per **Trombosi Venosa Profonda** (2 in TG vs 1 in CG) e **Ictus** (11 in TG vs 14 in CG) non si modificano in maniera significativa

- Dopo 6 anni di follow up non sono comparsi eventi avversi e nemmeno cancri in più nel gruppo trattato

Fig 2 Risk of death or admission to hospital due to heart failure or myocardial infarction (primary endpoint) over 16 years of follow-up including 11 years of randomised treatment.

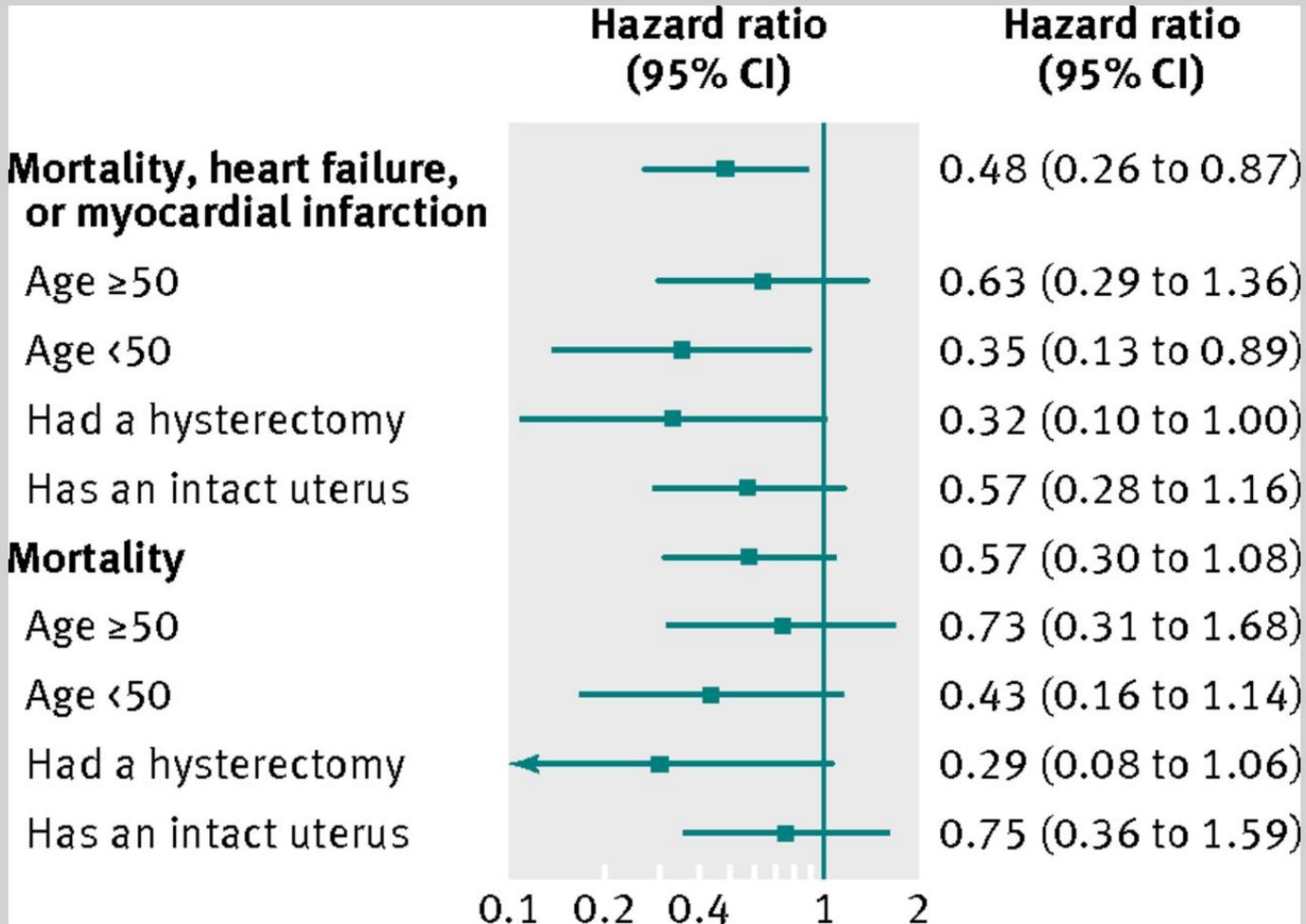


Bari,
7-10 novembre 2013



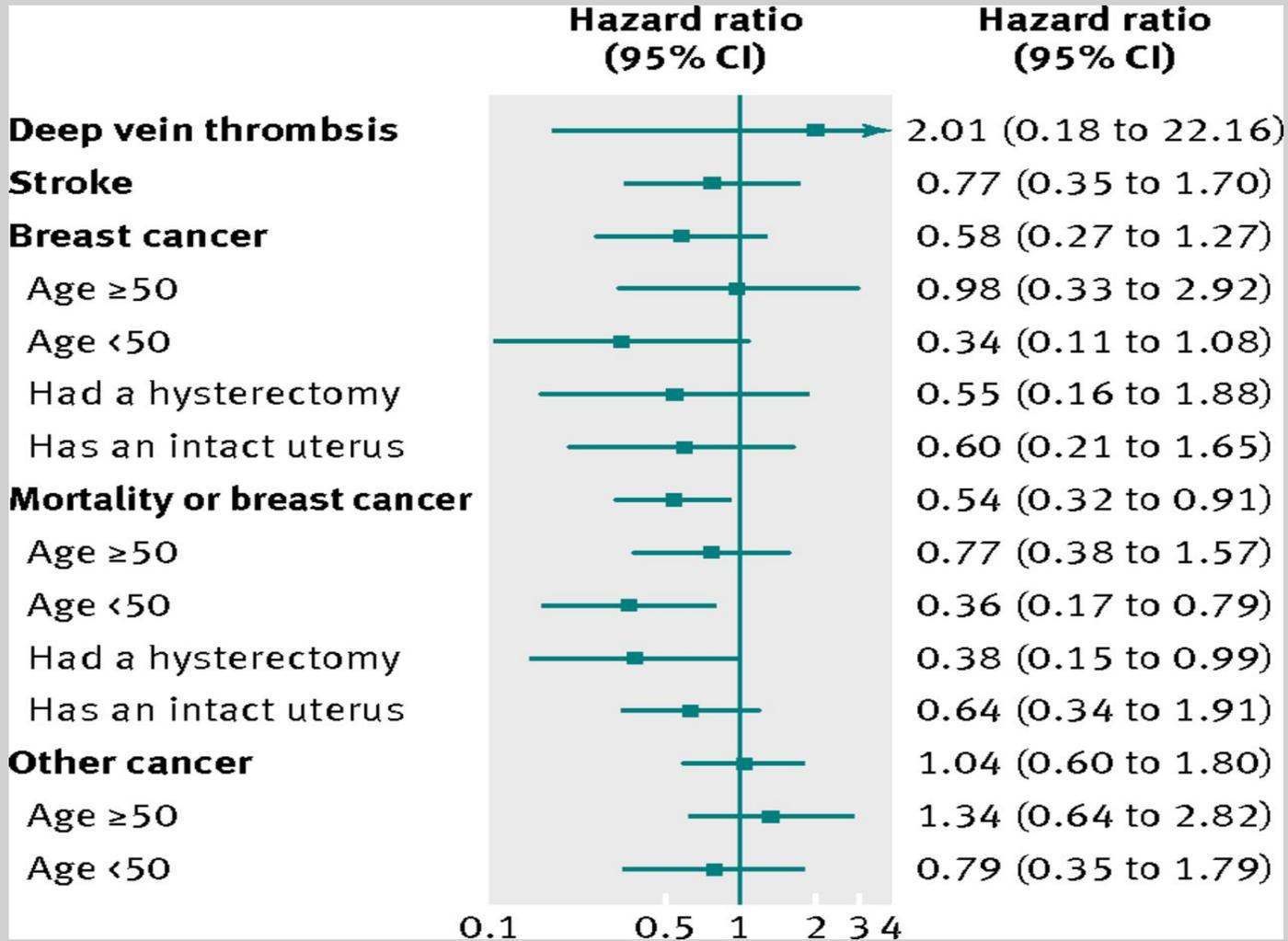
Schierbeck L L et al. *BMJ* 2012;345:bmj.e6409

Fig 3 Primary endpoint and mortality for hormone replacement therapy in the total population as well as in four specified subsets of participants during randomisation phase (up to year 2002)



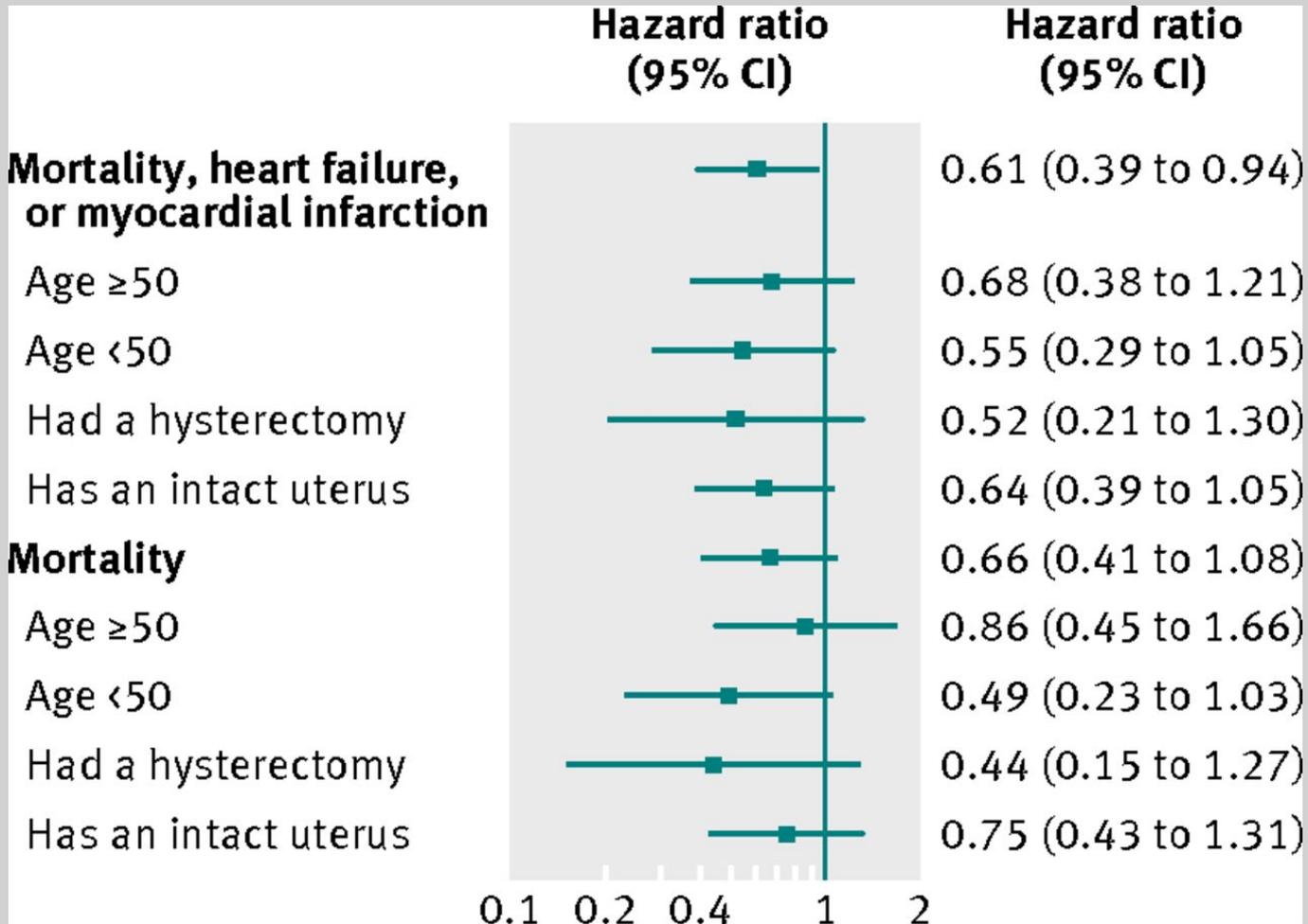
Schierbeck L L et al. *BMJ* 2012;345:bmj.e6409

Fig 4 Risk associated with hormone replacement therapy for the different endpoints in total population as well as in four specified subsets during randomisation phase (up to year 2002)



Schierbeck L L et al. *BMJ* 2012;345:bmj.e6409

Fig 5 Primary endpoint and mortality for hormone replacement therapy in total population and in four specified subsets of participants, 16 years data including 11 years of randomised treatment.



Schierbeck L L et al. *BMJ* 2012;345:bmj.e6409



CONSIDERAZIONI:

- E' il primo RCT che studia donne in buona salute in post-menopausa recente trattate con 17- β -Estradiolo e NETA (sequenziale orale)
- Unico studio con 10 anni di HRT randomizzata
- In aggiunta le pazienti sono state controllate per ulteriori 6 anni dopo la sospensione del trattamento randomizzato



CONCLUSIONI:

- “Dopo 10 anni di HRT le donne trattate subito dopo l’entrata in menopausa hanno un rischio significativamente ridotto di mortalità, accidenti cardiaci e infarto miocardico, senza incrementi del rischio di cancro, trombosi venosa profonda e ictus” [Schierbeck LL, 2012]

IMPORTANTE:

- L’inizio precoce e l’assunzione prolungata dell’HRT non producono aumento di rischio per cancro mammario o ictus



BMJ. 2012 Oct 9;345:e6409. doi: 10.1136/bmj.e6409.

Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial.

Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, Køber L, Jensen JE.

Source Department of Endocrinology, Hvidovre Hospital, Kettegård alle 30, 2650 Hvidovre, Denmark



Bari,
7-10 novembre 2013

MECCANISMI

- Differenti regimi di Terapia Ormonale (Sequenziale Trifasica)
- Differenti molecole estrogeniche
- Differenti progestinici
- Effetti favorevoli dell' HRT sulla distribuzione corporea del grasso
- Azione precoce dell'HRT sui processi aterosclerotici



Hypothetical Pathogenetic Sequence



Bari,
7-10 novembre 2013



No HRT

Adventitia

MMP-9

Media

Internal Elastic Lamina

Fatty Streak/Plaque

Fibrous Cap

Plaque

Fibrous Cap

Plaque

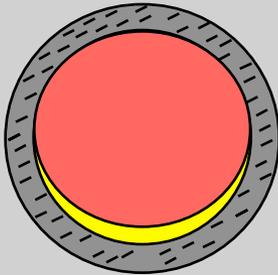
Necrotic Core

Fibrous Cap

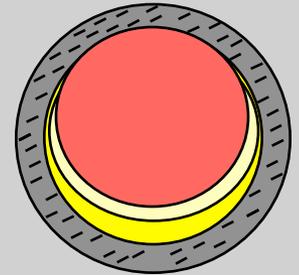
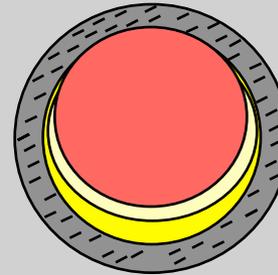
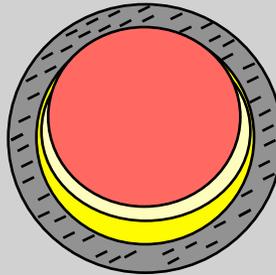
Plaque

Necrotic Core

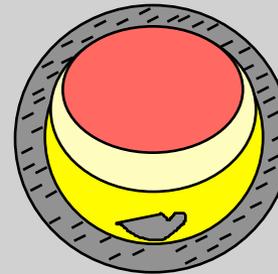
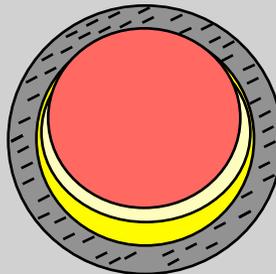
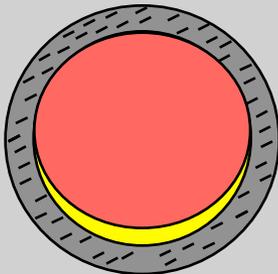
HRT Early & Continued



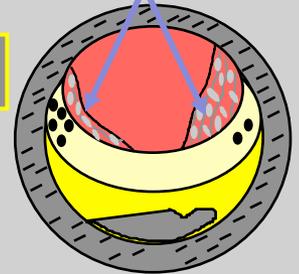
HRT



HRT Late



HRT



Mural Thrombus

Age 35-45 years

Age 45-55 years

Age 55-65 years

Age >65 years



INSUFFICIENZA OVARICA PRIMARIA: TERAPIA ORMONALE



Bari,
7-10 novembre 2013

Terapia Ormonale Sostitutiva:

- ESTROGENI
- PROGESTINICI



TERAPIA ORMONALE: Come



Bari,
7-10 novembre 2013

Estrogeni

- Molecole
- Dosaggi
- Vie di somministrazione

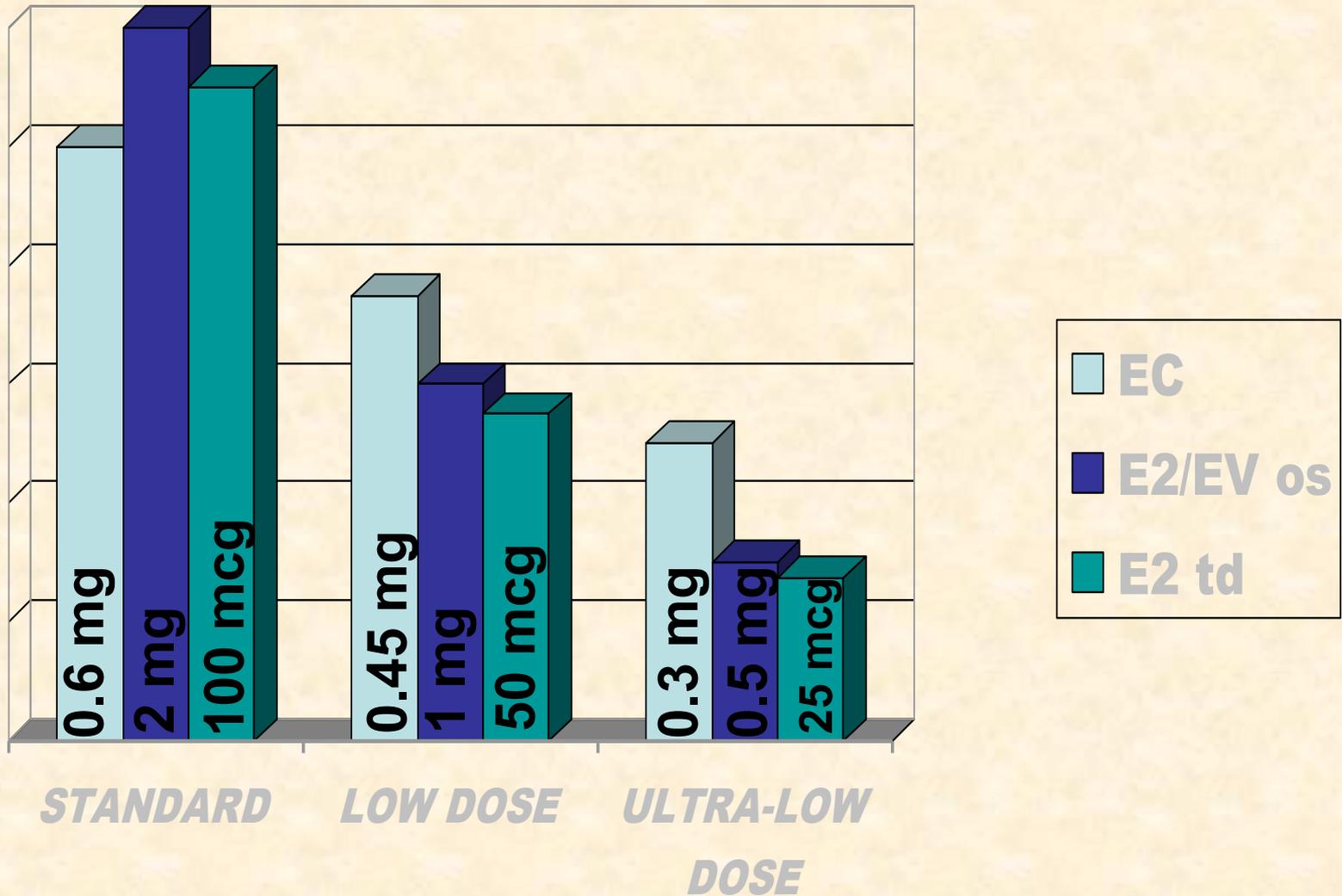
HRT: Estrogeni



Bari,
7-10 novembre 2013

- **Orale** → ECE, E2 micr, E2V
 - **Transdermica (patch)**
 - **Gel**
 - **Spray intranasale**
 - **Impianti**
 - **Vaginale** → Estriolo, E2, ECE
- } → **17 β -estradiolo**

HRT: estrogen dose





TERAPIA ORMONALE: Come



Bari,
7-10 novembre 2013

COME SCEGLIERE I DOSAGGI

OBIETTIVI TERAPEUTICI

- Mimare la fisiologica funzione ovarica supplendo alla mancata produzione di 17β -E2
- Concentrazione sierica media di 17β -estradiolo endogeno durante il ciclo mestruale nelle donne normali: **100 pg/ml**
- La somministrazione di **100 μ g/die di 17β -E2 trans-dermico o trans-vaginale oppure di 2mg di E2 e E2V orale** restaura la concentrazione sierica nei limiti fisiologici e normalizza adeguatamente i sintomi ipoestrogenici

CONSIDERAZIONI

- Estradiolo Valeriato (E2V) ed Estradiolo micronizzato (E2) al posto di Etinil-Estradiolo (EE) ed estrogeni coniugati equini (CEE) minimizzano effetti collaterali ed aumentano la sicurezza della terapia estrogenica
- E2V ed E2 orali inducono minor sintesi epatica di SHBG, angiotensinogeno e fattori coinvolti nel processo della coagulazione ed una minore interferenza sulla sintesi lipidica rispetto ad EE e CEE
- La via Transdermica o Transvaginale rappresenta la prima scelta perché utilizzando 17 β -estradiolo evita l'effetto del primo passaggio epatico e permette di utilizzare dosaggi inferiori con ancora minore rischio trombo embolico venoso in confronto alle preparazioni orali



TERAPIA ORMONALE: Come



Bari,
7-10 novembre 2013

Progestinici

- Molecole
- Dosaggi
- Vie di somministrazione



TERAPIA ORMONALE: Come



Bari,
7-10 novembre 2013

GENERALITA'

- La scelta del progestinico in continua evoluzione è vasta e complessa e tende ad ottenere risultati mirati mantenendo determinati requisiti di sicurezza
- Le caratteristiche dei progestinici di ultima generazione sono:
 - **elevata attività progestinica** (ottima efficacia endometriale a basso dosaggio)
 - **buona attività anti-estrogenica** (minori effetti collaterali estrogeno-dipendenti su metabolismo e coagulazione)
 - **moderata attività anti-androgenica** (effetto positivo su acne, irsutismo e distribuzione del grasso corporeo)
 - **moderata attività anti-mineralcorticoide** (minore effetto su ritenzione idrica e peso)

Derivati Testosterone



Bari,
7-10 novembre 2013

Derivati
Progesterone

ESTRANI

GONANI

PREGNANI

1° generazione

2° generazione

3° generazione

Noretindrone

DI-Norgestrel

Desogestrel

Gestodene

Noretindrone
acetato

Levonorgestrel

Etonorgestrel
Norelgestromina

Non acetilati:
Diidrogesterone

Etinodiolo
diacetato

4° generazione

Norgestimate

NORPREGNANI:
Nomegestrolo
Nestorone
Trimegestone

Linestrenolo

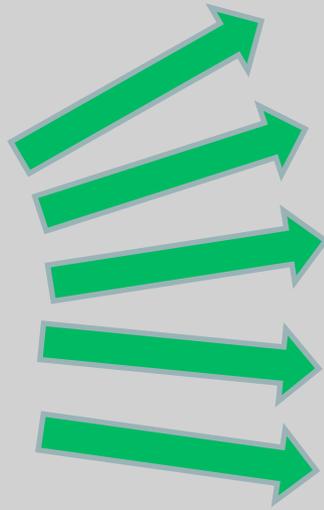
Dienogest

Noretinodrel

Derivati dello spironolattone:
Drospirenone

Progestinici

Progestinico



Rec. Progesterone

Rec. Androgeni

Rec. Mineralcorticoide

Rec. Glucocorticoidi

Rec. Estrogeni

A seconda della molecola d'origine (progesterone o testosterone) i progestinici si legano a differenti recettori nucleari: recettori progesterone; recettore glucorticoide; recettore androgenico; recettore mineralcorticoide; recettore estrogenico



Effetti biologici dei progestinici



Bari,
7-10 novembre 2013

Progestins	Anti-estrogenic	Estrogenic	Androgenic	Anti-androgenic	Glucocorticoid	Anti-mineralocorticoid
Chlormadinone acetate	+	-	-	+	+	-
Cyproterone acetate	+	-	-	++	+	-
Dienogest	+/-	+/-	-	+	-	-
Nomegestrol acetate	+	-	-	+/-	-	-
Drospirenone	+	-	-	+	-	+++
Etonogestrel (3-keto-desogestrel)	+	-	+	-	-	-
Gestodene	+	-	+	-	+	+
Levonorgestrel	+	-	++	-	-	-
Norethisterone	+	+	++	-	-	-
Norgestimate	+	-	+	-	-	-
Progesterone	+	-	-	+/-	+	+

+ effective; - not effective; +/- weakly effective

Schindler AE *et al.* Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* 2008;61:171-80



Progestinici di 4^a generazione



Bari,
7-10 novembre 2013

- Drospirenone
- Clormadinone acetato
- Dienogest
- Nomegestrolo acetato
- Nestorone
- Trimegestone

La quarta generazione di progestinici è stata progettata per non avere azione androgenica o estrogenica ma possedere attività simile e limitata a quella fisiologica del progesterone naturale



Nuovi progestinici



Bari,
7-10 novembre 2013

I NUOVI PROGESTINICI
La IV generazione

Potenziali benefici

Drospirenone
Clormadinone acetato
Dienogest
NOMAC
Nestorone
Trimegestone

- **Simili al Progesterone naturale**
- **Privi di attività androgenica estrogenica glucocorticoide**
- **Non annullano l'azione degli estrogeni**
- **Neutri metabolicamente quando associati agli estrogeni**
- **Benefici extracontraccettivi**



What's new in hormone replacement therapy: focus on transdermal estradiol and micronized progesterone



Bari,
7-10 novembre 2013

Simon, Climacteric, 2012

- Il Progesterone naturale (P) come anche alcuni progestinici di sintesi non è associato ad aumento del rischio di VTE o aumento del rischio di cancro della mammella
- Sulla base di questi dati, inseriti nelle attuali linee guida, l'uso di E2 transdermico e P micronizzato orale può ridurre ulteriormente e possibilmente eliminare l'incremento del rischio di VTE, ictus, colecistite e cancro della mammella associati all'uso di HRT
- In particolare il Progesterone vaginale sembra avere efficacia diretta sull'endometrio a dosaggi inferiori e con minimi o nulli effetti metabolici

Progesterone per via vaginale



Bari,
7-10 novembre 2013

Correlazione dose-effetto del primo passaggio uterino

Gli effetti sull'utero
superano le aspettative
in funzione dei livelli di
concentrazione presenti
in circolo

(De Ziegler, 1999)





CONCLUSIONI



Bari,
7-10 novembre 2013

- Le pazienti con POI necessitano di terapia ormonale sostitutiva (HRT)
- E' raccomandabile associare un corretto stile di vita (attività fisica, no fumo, no caffè, no alcool) una dieta per evitare l'obesità con adeguato apporto di Calcio (1200 mg/die) e Vitamina D (almeno 800 UI/die)
- Le pazienti in HRT devono eseguire periodicamente screening cardiovascolare mammografia e densitometria ossea
- Parte degli effetti indesiderati (rischio CV, cr. mammella) della HRT sono molecola dipendente e non classe dipendente



CONCLUSIONI



Bari,
7-10 novembre 2013

1. American Society Reproductive Medicine (**ASRM**) e International Menopause Society (**IMS**) consigliano HRT a lungo termine fino all'età media di insorgenza della menopausa spontanea (50 anni)
2. Sono da preferire gli Estrogeni naturali (E2 ed E2V) a basse dosi
3. La via orale ha maggiore efficacia sui parametri metabolici, la via TD minore rischio di TVP
4. Il Progesterone naturale (P) e i progestinici di ultima generazione più simili al P sono metabolicamente più sicuri
5. L'opzione migliore per la ricerca di gravidanza è ovo-donazione - FIVET
6. E' raccomandabile che le donne con POI siano supportate psicologicamente e seguite in Centri specializzati con equipe multidisciplinari



DIAGNOSI E TERAPIA DELL' AMENORREA PRIMARIA



Bari,
7-10 novembre 2013

