



# DIAGNOSI E TERAPIA DELL' AMENORREA PRIMARIA



Bari,  
7-10 novembre 2013

## Classificazione ed epidemiologia

**Cecilia Motta**

UOC Endocrinologia

Azienda Ospedaliera Sant' Andrea





Bari,  
7-10 novembre 2013

# *Caso clinico*



**Erika, 17 anni, viene inviata dal suo pediatra presso il nostro ambulatorio di Endocrinologia per:**

- **Amenorrea primaria**



# Caso clinico



Bari,  
7-10 novembre 2013

## Anamnesi Familiare

Padre 47 anni, H=153 cm, in abs;

Madre 43 anni, H=150 cm, in abs;

Altezza target: 145 cm  $\pm$  8;

Prima di tre germani:

- 1 sorella di 6 anni in abs
- 1 sorella di 10 anni con ipostaturismo ( la quale aveva eseguito un ricovero in pediatria, con riscontro di età ossea ritardata, associata a normali valori di IGF-1 e di GH, sia basale che dopo stimolo con Clonidina).

## Anamnesi Fisiologica

- Nata a termine da parto eutocico
- Peso alla nascita: 1900 gr
- Pubarca: 12 anni
- Menarca: assente
- Valori di altezza e peso: sempre inferiori al 3°centile





# Caso clinico



Bari,  
7-10 novembre 2013

## Anamnesi Patologica Remota

All'età di 5 anni eseguiva un ricovero con diagnosi di “ deficit pondero-staturale e lieve ritardo della maturazione scheletrica ” sulla base di un test alla clonidina per GH risultato nella norma, normale funzione tiroidea ed esclusione di malassorbimento.

A 11 anni ulteriore ricovero:

- EO corrispondente all' EC;
- normale risposta del GH allo stimolo con clonidina;
- risposta dell' LH di tipo prepubere al GnRH test;
- intolleranza glicidica all' OGTT.

Fino ai 17 anni veniva seguita valutando i parametri auxologici e di sviluppo puberale.



# Amenorrea: definizione



Bari,  
7-10 novembre 2013

## ASSENZA di mestruazioni

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

Ipotalamica

Ipofisaria

Ovarica

Uterina-Vaginale

Altre ghiandole endocrine



# Amenorrea: Classificazione



Bari,  
7-10 novembre 2013

**TABLE 1**  
Classification of amenorrhea (not including disorders of congenital sexual ambiguity).

- I. Anatomic defects (outflow tract)
  - A. Müllerian agenesis (Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome)
  - B. Complete androgen resistance (testicular feminization)
  - C. Intrauterine synechiae (Asherman syndrome)
  - D. Imperforate hymen
  - E. Transverse vaginal septum
  - F. Cervical agenesis—isolated
  - G. Cervical stenosis—iatrogenic
  - H. Vaginal agenesis—isolated
    - i. Endometrial hypoplasia or aplasia—congenital
- II. Primary hypogonadism
  - A. Gonadal dysgenesis
    1. Abnormal karyotype
      - a. Turner syndrome 45,X
      - b. Mosaicism
    2. Normal karyotype
      - a. Pure gonadal dysgenesis
        - i. 46,XX
        - ii. 46,XY (Swyer syndrome)
  - B. Gonadal agenesis
  - C. Enzymatic deficiency
    1. 17 $\alpha$ -Hydroxylase deficiency
    2. 17,20-Lyase deficiency
    3. Aromatase deficiency
  - D. Premature ovarian failure
    1. Idiopathic
    2. Injury
      - a. Chemotherapy
      - b. Radiation
      - c. Mumps oophoritis
    3. Resistant ovary
      - a. Idiopathic
- III. Hypothalamic causes
  - A. Dysfunctional
    1. Stress
    2. Exercise
    3. Nutrition-related
      - a. Weight loss, diet, malnutrition
      - b. Eating disorders (anorexia nervosa, bulimia)
    4. Pseudocyesis
  - B. Other disorders
    1. Isolated gonadotropin deficiency
      - a. Kallmann syndrome
      - b. Idiopathic hypogonadotropic hypogonadism
    2. Infection
      - a. Tuberculosis

ASRM Practice Committee. Amenorrhea. Fertil Steril 2008.

**TABLE 1**  
Continued.

- b. Syphilis
- c. Encephalitis/meningitis
- d. Sarcoidosis
3. Chronic debilitating disease
4. Tumors
  - a. Craniopharyngioma
  - b. Germinoma
  - c. Hamartoma
  - d. Langerhans cell histiocytosis
  - e. Teratoma
  - f. Endodermal sinus tumor
  - g. Metastatic carcinoma
- IV. Pituitary causes
  - A. Tumors
    1. Prolactinomas
    2. Other hormone-secreting pituitary tumor (ACTH, thyrotropin-stimulating hormone, growth hormone, gonadotropin)
    - b. Mutations of FSH receptor
    - c. Mutations of LH receptor
    - d. Fragile X syndrome
    4. Autoimmune disease
    5. Galactosemia
  - V. Other endocrine gland disorders
    - A. Adrenal disease
      1. Adult-onset adrenal hyperplasia
      2. Cushing syndrome
    - B. Thyroid disease
      1. Hypothyroidism
      2. Hyperthyroidism
    - C. Ovarian tumors
      1. Granulosa-theca cell tumors
      2. Brenner tumors
      3. Cystic teratomas
      4. Mucinous/serous cystadenomas
      5. Krukenberg tumors
      3. Nonfunctional tumors (craniopharyngioma)
      4. Metastatic carcinoma
    - B. Space-occupying lesions
      1. Empty sella
      2. Arterial aneurysm
    - C. Necrosis
      1. Sheehan syndrome
      2. Panhypopituitarism
    - D. Inflammatory/infiltrative
      1. Sarcoidosis
      2. Hemochromatosis
      3. Lymphocytic hypophysitis
    - E. Gonadotropin mutations (FSH)
      - a. Polycystic ovary syndrome

ASRM Practice Committee. Amenorrhea. Fertil Steril 2008.

Classificazione  
**eziologica**  
dell'amenorrea

ASRM Practice Committee,  
Fertil & Steril, 2008, 90(3):S219-S225



# Amenorrea: Classificazione



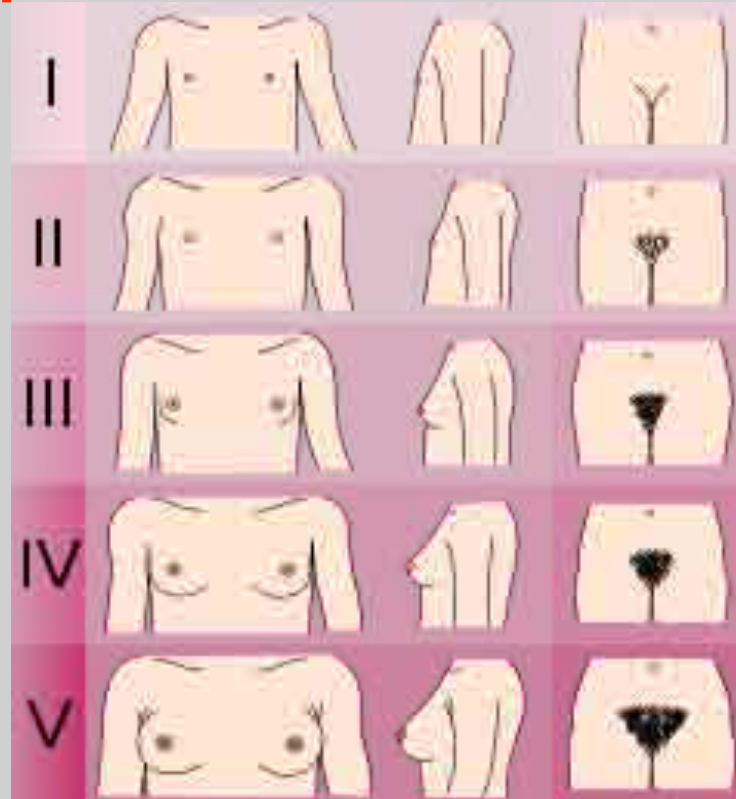
Bari,  
7-10 novembre 2013

## Current evaluation of amenorrhea

*The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine*  
Birmingham, Alabama

- **Primaria:**
  - assenza del menarca in soggetti che hanno compiuto i **15 anni in presenza dei caratteri sessuali secondari** (2 DS sopra l'età media di 13 anni), o entro 5 anni dallo sviluppo mammario, se questo è avvenuto prima dei 10 anni;
  - Assenza del menarca in soggetti che hanno compiuto i **13 anni in assenza dei caratteri sessuali secondari** (2 DS sopra l'età media di 10 anni).
- **Secondaria**

# Amenorrea: Classificazione



In pazienti con amenorrea primaria, la presenza dei caratteri sessuali secondari dimostra la presenza di ormoni steroidei in circolo.



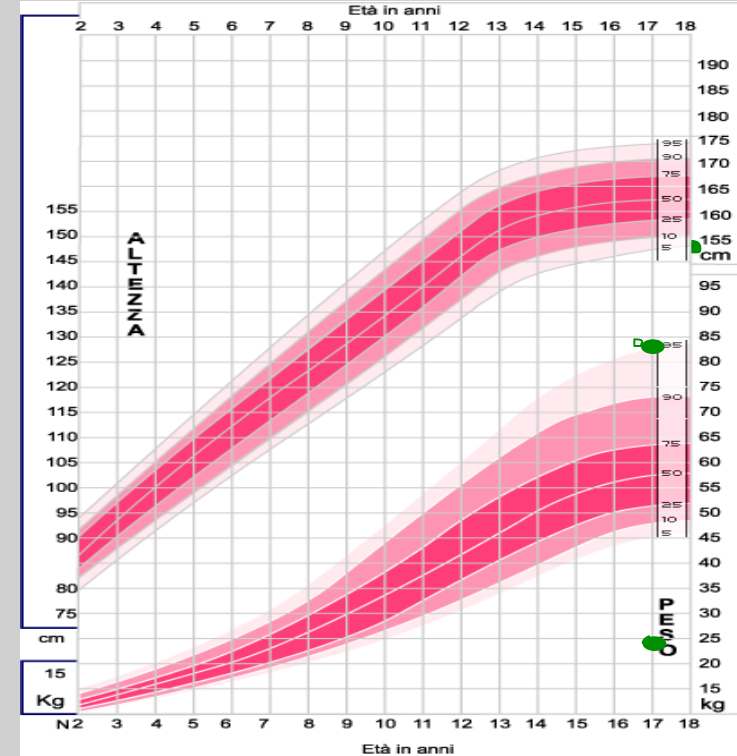
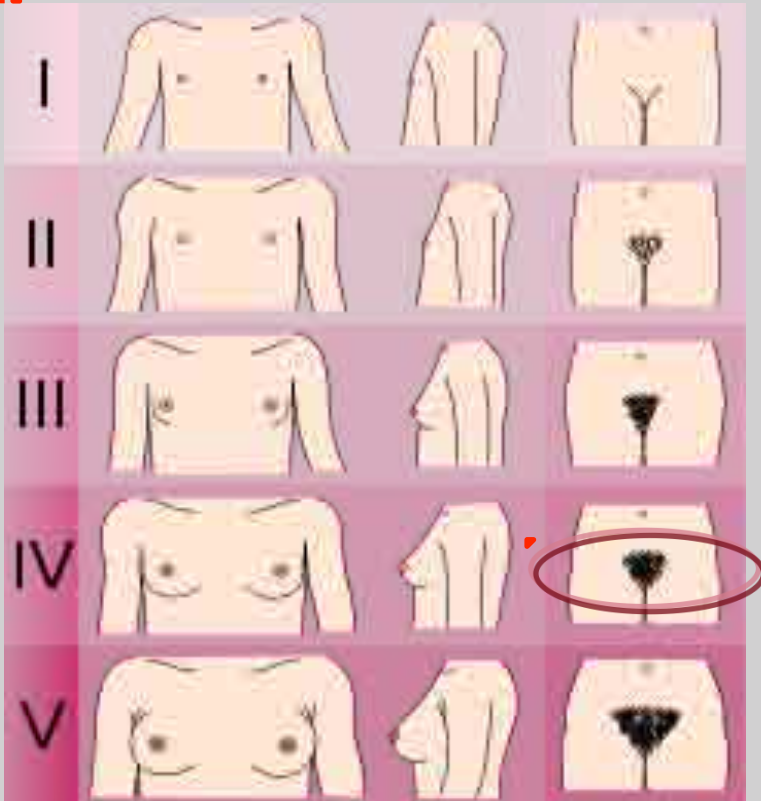


Bari,  
7-10 novembre 2013

# Caso clinico

## Esame Obiettivo

- Peso 33 kg, altezza 133.5 cm;  
(inferiore al 3° centile di oltre 20 cm)  
Altezza bersaglio:  $145 \pm 8$



- B1P4 secondo la scala di Tanner



# Amenorrea primaria: epidemiologia



Bari,  
7-10 novembre 2013

- **Anomalie cromosomiche** che causano disgenesia gonadica (insufficienza ovarica dovuta alla deplezione prematura di ovociti e follicoli) 50%
- **Ipogonadismo ipotalamico** (inclusa l' amenorrea funzionale ipotalamica) 20%
- **Agenesia** di utero, cervice e/o vagina, agenesia mulleriana 15%
- **Anomalie vaginali** (setto vaginale trasverso, imene imperforato) 5%
- **Patologie ipofisarie** (adenomi, altre masse sellari) 5%
- **Altre cause** (resistenza agli androgeni, SAG, PCOs, ipotiroidismo...) 5%



*..tornando ad Erika..*



Bari,  
7-10 novembre 2013

**Quali esami nel caso di un amenorrea primaria in assenza di maturazione sessuale?**

A: FSH, E2

B: FSH, LH, E2

C: FSH, LH, E2 e in base ai valori

di gonadotropine cariotipo o GnRH test

D: FSH, LH, E2, cariotipo

E: FSH, LH, E2, GnRH test





*..tornando ad Erika..*



Bari,  
7-10 novembre 2013

## Esami di Laboratorio

Routine nella norma, con Glicemia 89 mg/dl.

≡

FSH mIU/ml 8.75

LH mIU/ml 9.52

E2 pg/ml 33.7

TSH  $\mu$ IU/ml 1.46





# Amenorrea primaria: epidemiologia



Bari,  
7-10 novembre 2013

**TABLE 2**

Common causes of primary amenorrhea (4, 6).

Category	Approximate frequency (%)
led; -1 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

■

Ipogonadismo primitivo:

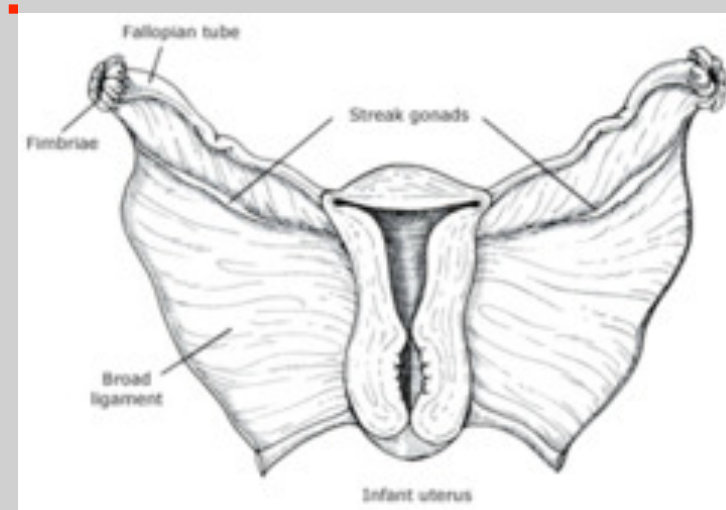
- disgenesia gonadica,
- agenesia gonadica,
- difetti enzimatici,
- POF

# Ipogonadismo primitivo

## Disgenesia gonadica



- Serie di condizioni nelle quali si osserva un anomalo sviluppo gonadico (**streak gonads**), associato a precoce esaurimento del patrimonio ovocitario e follicolare.
- Le pazienti affette presentano generalmente amenorrea primaria e sviluppo variabile dei caratteri sessuali secondari.
- L'insufficienza ovarica da disgenesia gonadica è la **singola causa più comune di amenorrea primaria**.

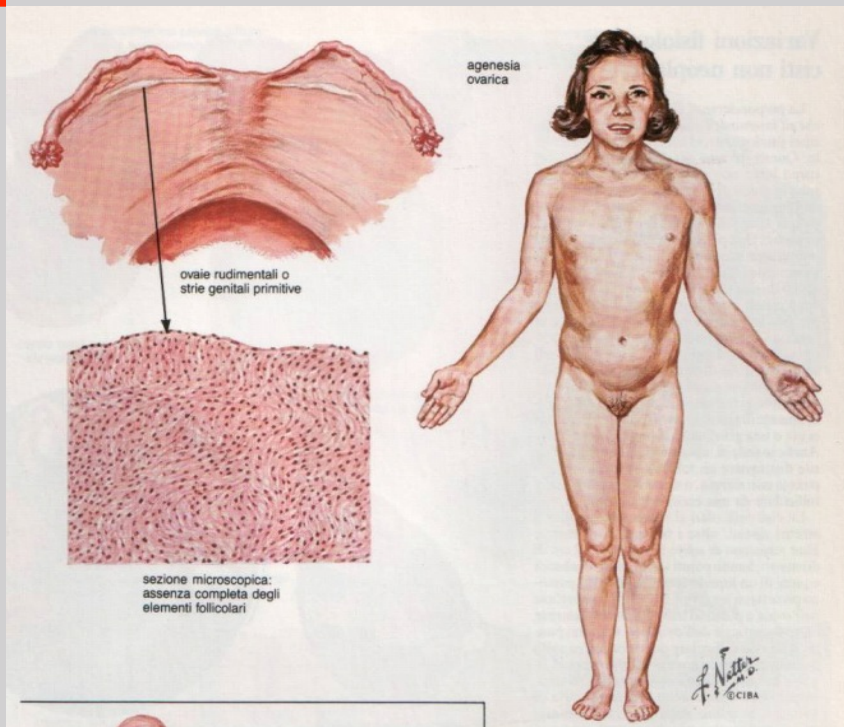


# Ipogonadismo Primitivo - Disgenesia gonadica Sindrome di Turner



Bari,  
7-10 novembre 2013

80% cariotipo 45,X0, 20% mosaicismo 45,X0/46, XX o 45, X0/46, XY



- Amenorrea primaria
- Utero ipoplasico
- Streak gonadici, vagina normale
- Gonadotropine elevate
- Bassa statura (<150 cm)
- Pterigium colli
- Ginocchio varo e gomito valgo
- Anomalie somatiche, viscerali e scheletriche

Nei soggetti che presentano un mosaicismo (45,X0/46,XX) si possono presentare **cicli mestruali** spontanei e **gravidanze**



*..tornando ad Erika..*



Bari,  
7-10 novembre 2013

## Consulenza genetica:

paziente con bassa statura, presente sia nella famiglia paterna che materna, irsutismo, facies triangolare con ipertelorismo, cubito e ginocchio valgo, non attaccatura tridente dei capelli no pterigium, no segno del carpo. Si richiede prelievo per analisi cariotipo per escludere un **Mosaico Turner**.

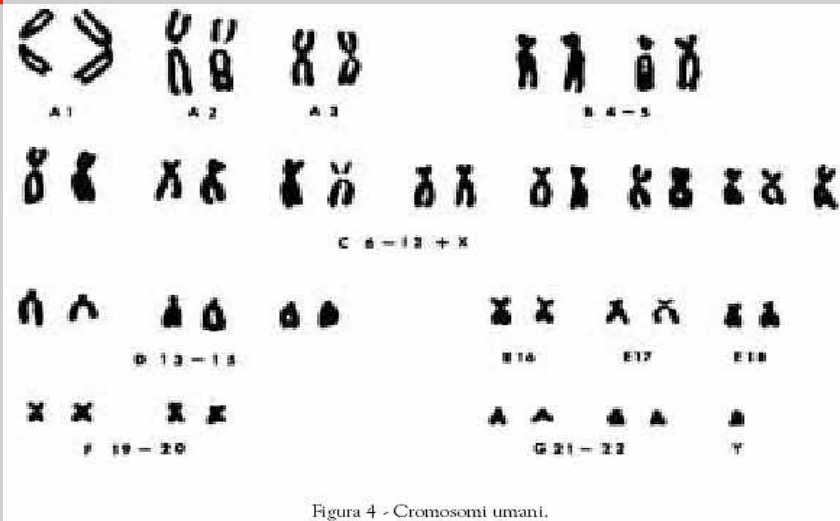


Figura 4 - Cromosomi umani.

**Esame del cariotipo:**  
nella norma







# Ipogonadismo Primitivo – Disgenesia gonadica, 46XX



Bari,  
7-10 novembre 2013

Nella maggior parte ad eziologia sconosciuta, si differenziano clinicamente dalla sindrome di Turner perché presentano **alta statura**.

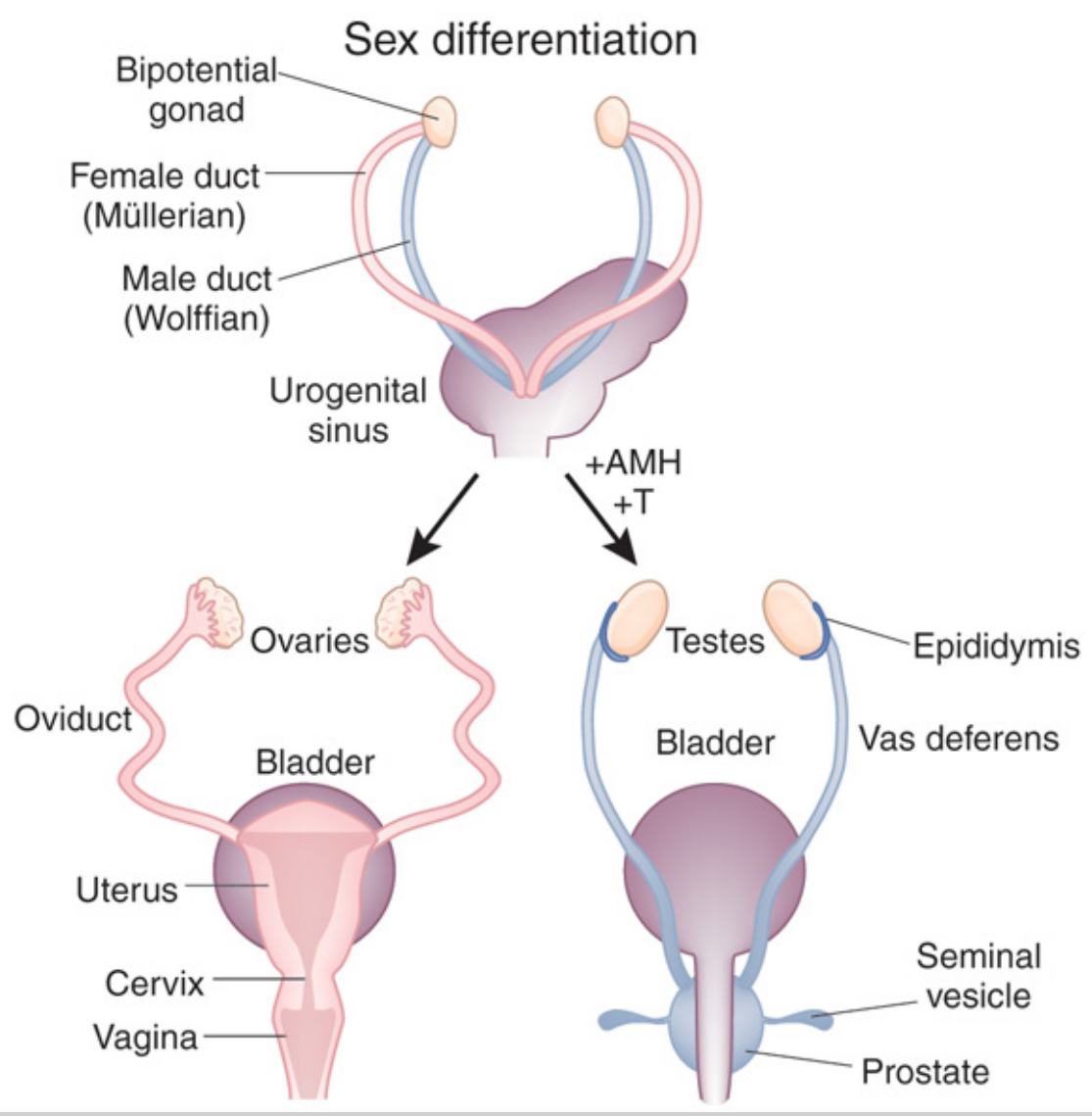
Sono stati implicati diversi geni, fra cui **BMP15** (Bone Morphogenetic Protein-15): fattore di crescita prodotto dagli oociti, superfamiglia TGF- $\beta$ . Implicato nella maturazione follicolare (Xp11.2).

**Table 1**  
X chromosome abnormalities associated with POI.

	Clinical Features	Frequency of POI	References
<i>X chromosome defects</i>			
<i>Numerical defects</i>			
X monosomy, 45,X0 or 45,X/46,XX mosaicism	Turner's syndrome: short stature, ovarian failure, webbed neck, lymphedema, cardiovascular and renal anomalies, hypertension and autoimmune thyroid disease	80-100%	[14,15]
Trisomy X; 47,XXX	POI, genitourinary anomalies, autoimmune diseases	3.8%	[16]
<i>Structural defects</i>			
<i>Deletions</i>			
Xp11	Primary or secondary amenorrhea	100%	[11]
Xq26-qter (locus POF1)			
Xq13.3-Xq21.1 (locus POF2)			
Isochromosome 46,X,i(Xq)	Many somatic signs of the Turner's (or Ullrich-Turner) syndrome	100%	[11]
<i>Translocations balanced X-autosome translocations</i>			
involving Xq26-qter (locus POF1) or Xq13.3-Xq21.1 (locus POF2)	POI	80%	[17,18]
<i>X chromosome gene defects</i>			
<i>POI candidate genes</i>			
FMR1 premutation (Xq27.3, locus POF1)	POI, FXIAS, autoimmune diseases, hypothyroidism	15% (familial) 3% (sporadic)	[19,20]
BMP15 (Xp11.2, locus POF4)	Ovarian dysgenesis POI	0-10% (depending upon the ethnicity)	[21-28]
DACH2 (Xq21.3)	POI	2.7%	[29]
FMR2 microdeletions (Xq28)	POI	1.5%	[30]
DIAPH2 (Xq22, locus POF2A)	POI	7	[31]

# Ipogonadismo primitivo

## Disgenesia gonadica, 46XY, Sindrome di Swyer



Pazienti con fenotipo genitale esterni/interni di tipo femminile e **cariotipo XY**.

Nel 15-30% dei casi si osserva una mutazione di SRY (sex determining region of Y chromosome) o un'alterazione del cromosoma Y.

Mancata produzione dell' AMH e del testosterone.



# Laparoscopia



Bari,  
7-10 novembre 2013

- Solitamente utilizzata in caso di genitali ambigui (disorders of sex development, DSD);
- Da considerare a fini diagnostici quando l'ecografia o la RMN non sono dirimenti;
- Ruolo terapeutico in presenza di tessuto testicolare per il rischio di neoplasie.

## **Fertility Preservation in Girls with Turner Syndrome: Prognostic Signs of the Presence of Ovarian Follicles**

Borgström Birgit, Hreinsson Julius, Rasmussen Carsten, Sheikhi Maryam, Fried Gabriel, Keros Victoria, Fridström Margareta, \* Hovatta Outi\*

Karolinska Institutet, Departments of Pediatrics (B.B.) and Clinical Science, Intervention, and Technology (R.C., S.M., F.G., K.V., F.M., H.O.), Karolinska University Hospital Huddinge, SE 141 86 Stockholm, Sweden; and Department of Women's and Children's Health (H.J.), Uppsala University Hospital, SE 751 85 Uppsala, Sweden

Cools et al, JCEM, 2011 96(7): E1171-E1180

Borgstrom et al, JCEM, 2009, 94(1):74-80

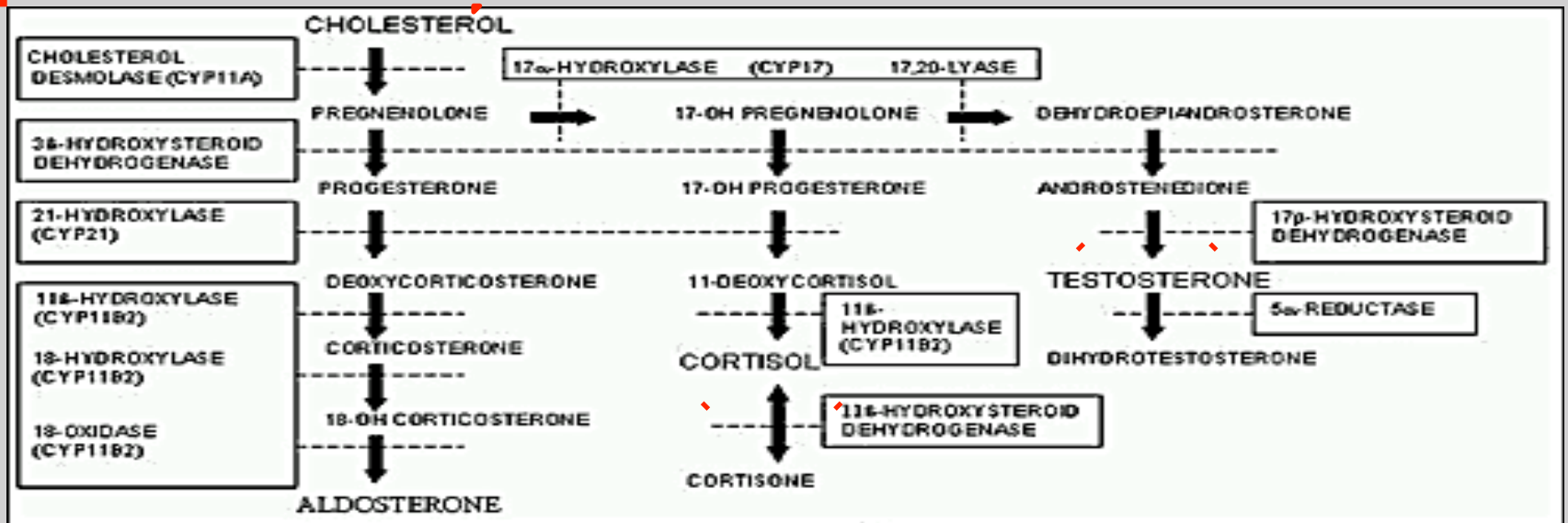
# Ipogonadismo primitivo

## Difetti enzimatici



Cause meno comuni.

**Alterazioni del Citocromo P450c17:** enzima con due distinte funzioni ( $17\alpha$ -idrossilasi e  $17,20$  liasi), fondamentale nella sintesi degli ormoni surrenalici ed ovarici. Il deficit completo è un disordine **raro** che determina diminuita secrezione di cortisolo, iperproduzione di ACTH, corticosterone e desossicorticosterone. **Non sono prodotti steroidi sessuali, sia gonadici che surrenalici**, e i soggetti affetti tipicamente presentano ipertensione ed ipokaliemia, infantilismo sessuale nelle femmine e genitali femminili o ambigui nel maschio.



Deficit aromatasi (citocromo p450c19)



# Ipogonadismo primitivo

## Premature Ovarian Failure/Insufficiency



Bari,  
7-10 novembre 2013

**Table 1.** Aetiological factors of premature ovarian failure

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

APECD = autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy; CDG1 = carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type 1; *FSHR* = FSH receptor gene.

Amenorrea (primaria o secondaria), elevati livelli plasmatici di FSH, ridotti livelli plasmatici di estrogeni, in donne di età inferiore ai 40 anni.

- Idiopatica,
- Da chemioterapia, irradiazione o ooforite da parotite.
- Resistenza ovarica (mutazioni recettore per FSH o LH, premutazione X Fragile)
- Malattie autoimmuni
- Galattosemia.



*..tornando ad Erika..*



Bari,  
7-10 novembre 2013



- **Amenorrea primaria**
- **Bassa Statura**



# Ipogonadismo secondario o terziario

## Amenorrea ipotalamica funzionale



Bari,  
7-10 novembre 2013

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.

Tra i fattori che possono contribuire all' insorgenza di una amenorrea ipotalamica funzionale, vi sono:

- Disturbi del comportamento alimentare (anoressia nervosa)
- Esercizio fisico eccessivo (agonismo)
- Stress
- Patologie sistemiche

Un **calo ponderale** del 10% circa del peso corporeo può essere responsabile di amenorrea ipotalamica funzionale.





# Lesioni infiltrative ipotalamiche

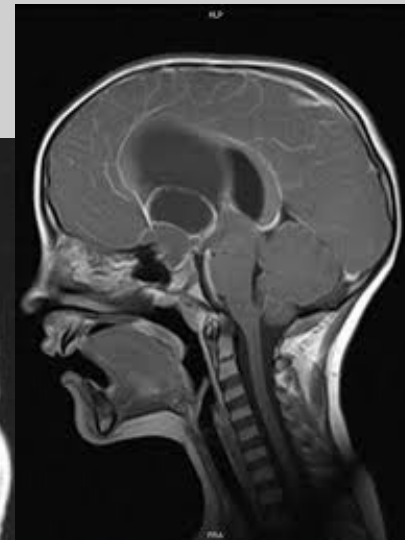
## Adenomi ipofisari/Altre masse sellari



Bari,  
7-10 novembre 2013

- **Patologie infiltrative a carico dell'ipotalamo** (linfoma, istiocitosi X, sarcoidosi) possono causare **riduzione della secrezione di GnRH**, bassi o normali livelli di gonadotropine e **amenorrea**. Queste patologie sono tuttavia **rare**. Si accompagnano spesso a uno o più sintomi neurologici, come **cefalea severa**, **disturbi della personalità** o evidenti **altrazioni del tono dell'umore**.
- L' **iperprolattinemia** è una **causa rara** di amenorrea primaria; la PRL inibisce la secrezione di gonadotropine. Il quadro clinico è simile a quello dell'amenorrea ipotalamica, con eventuale presenza di **galattorrea**.  
Gli adenomi ipofisari prolattino-secernenti possono inoltre causare riduzione delle gonadotropine per **"effetto massa"**.

- Altri adenomi ipofisari
- Craniofaringiomi
- Meningiomi
- Cisti



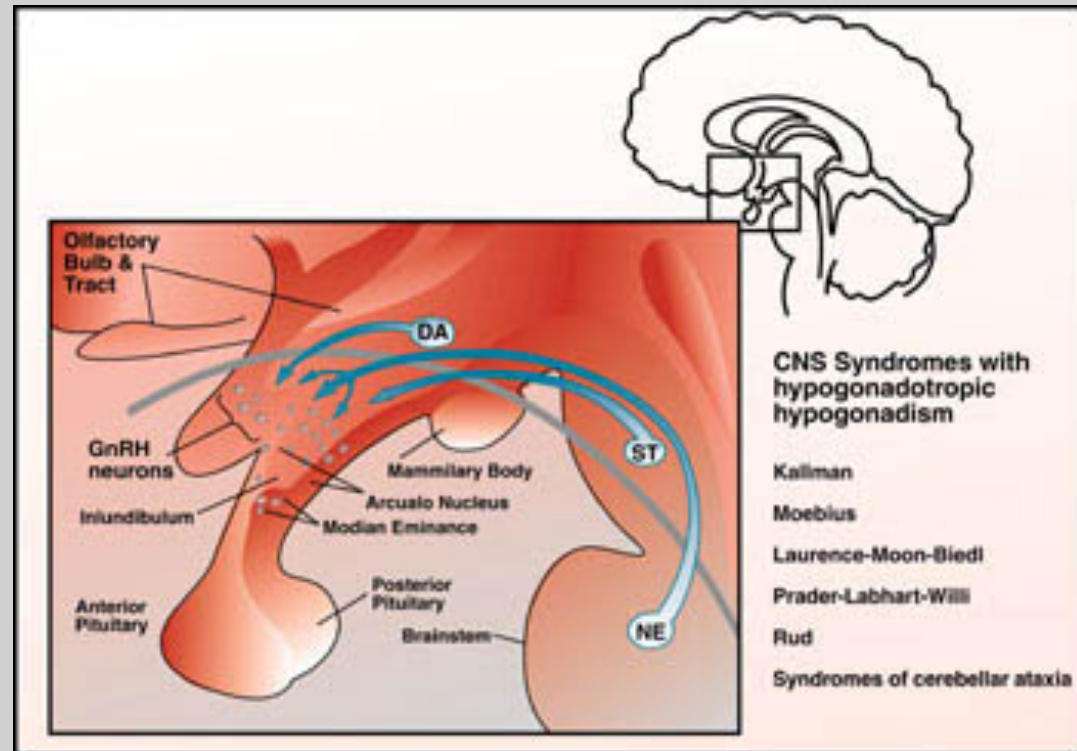


# Ipogonadismo secondario o terziario

## Deficit congenito di GnRH



- Causa **rara** di amenorrea primaria (ipogonadismo ipogonadotropo più frequente nel maschio, con un rapporto 10:1)
- E' definito **ipogonadismo ipogonadotropo idiopatico** o, se associato ad anosmia, **sindrome di Kallmann**
- Bassi valori di gonadotropine con alterata pulsatilità dovuta all' **assenza di GnRH** ipotalamico
- Autosomico dominante, autosomico recessivo, o X-linked.  
Più del **60%** dei casi sono tuttavia **sporadici**
- **Rarissimi casi di menarca**, seguito da amenorrea secondaria





# Ipogonadismo secondario o terziario



Bari,  
7-10 novembre 2013

- **Deficit isolato di LH o FSH;**
- **Sindrome di Prader-Willi** (alterazione cromosoma 15) con marcata ipotonia alla nascita, iperfagia, ritardo mentale;  
**Sindrome di Bardet-Biedle** (ciliopatia con coinvolgimento multisistemico; obesità, retinite pigmentosa, polidattilia postassiale, reni policistici, ipogonadismo e difficoltà di apprendimento);
- Ipogonadismo ipogonadotropo nell'ambito di **deficit ipofisari multipli** (mutazione dei geni codificanti fattori di trascrizione Prop-1, LHX3, Hesx1, Sox2, Sox3).



# Ipogonadismo secondario o terziario

## Pubertà ritardata costituzionale



Bari,  
7-10 novembre 2013

- Causa **rara** di amenorrea primaria
- Caratterizzata da un ritardo sia dell'adrenarca che del gonadarca
- Spesso difficile distinguerla clinicamente dal deficit congenito di GnRH
- Le pazienti con un ritardo costituzionale avranno in seguito uno **sviluppo puberale normale**



*..tornando ad Erika..*



Bari,  
7-10 novembre 2013

**Rx mano e polso per età ossea:**  
compatibile con l'età anagrafica



## Laboratorio

FSH mIU/ml	8.75
LH mIU/ml	9.52
E2 pg/ml	33.7
TSH $\mu$ IU/ml	1.46
GH ng/ml	3.73
IGF-1 ng/ml	699
PRL ng/ml	16



# Anomalie anatomiche dell' utero e della vagina



Bari,  
7-10 novembre 2013

Anomalie congenite degli organi riproduttivi femminili sono responsabili del **20% circa dei casi di amenorrea primaria.**

Il **dolore pelvico** (o addominale) è un sintomo frequente in pazienti con amenorrea primaria con ostruzione a carico degli organi riproduttivi.

- **Imene imperforato e setto vaginale trasverso:** si presentano con **ematocolpo.**
- **Sindrome di Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) (agenesia vaginale/mulleriana):** assenza congenita della vagina associato a uno sviluppo uterino di grado variabile.  
L'agenesia vaginale può essere accompagnata da **agenesia uterina**

Per valutare la natura del difetto anatomico è necessario uno **studio per immagini** (eografia e/o RMN) ed eventualmente **laparoscopia.**



# Anomalie anatomiche



Bari,  
7-10 novembre 2013

## Sindrome da resistenza agli androgeni

- Disordine genetico **X-linked** in cui soggetti con cariotipo 46,XY appaiono fenotipicamente donne (**S. di Morris** o delle belle donne)
- Pazienti resistenti al testosterone per un **difetto a carico del recettore androgenico**: mancato sviluppo delle caratteristiche fenotipiche maschili che dipendono dal testosterone.
- I genitali esterni sono di tipo femminile, ma possono palparsi i **testicoli** in regione inguinale o a livello delle grandi labbra (i testicoli vanno rimossi dopo la pubertà).
- Alla pubertà si verifica un **normale sviluppo mammario**, anche se le areole sono chiare e la peluria pubica e ascellare è scarsa
- La diagnosi si basa su:
  - Assenza del terzo superiore della vagina, dell'utero e delle tube di Falloppio, valutati con l'esame obiettivo e l'ecografia
  - Elevati livelli di testosterone (normali per un soggetto di sesso maschile)
  - Cariotipo maschile (46,XY)



*..tornando ad Erika..*

Luglio 2008



Bari,  
7-10 novembre 2013

## Ecografia Pelvica

Utero antiversoflesso, di dimensioni ridotte, ad ecostruttura omogenea con rapporto corpo-colpo=1 (normale). Diametro longitudinale 43 mm. Diametro anteroposteriore 20 mm. Regolare l'immagine della cavità. Echi endometriali lineari e sottili.

Ovaie di dimensioni aumentate (destro mm 44x20; sinistro mm 41x20) con le caratteristiche ecostrutturali di tipo micropolicistico.

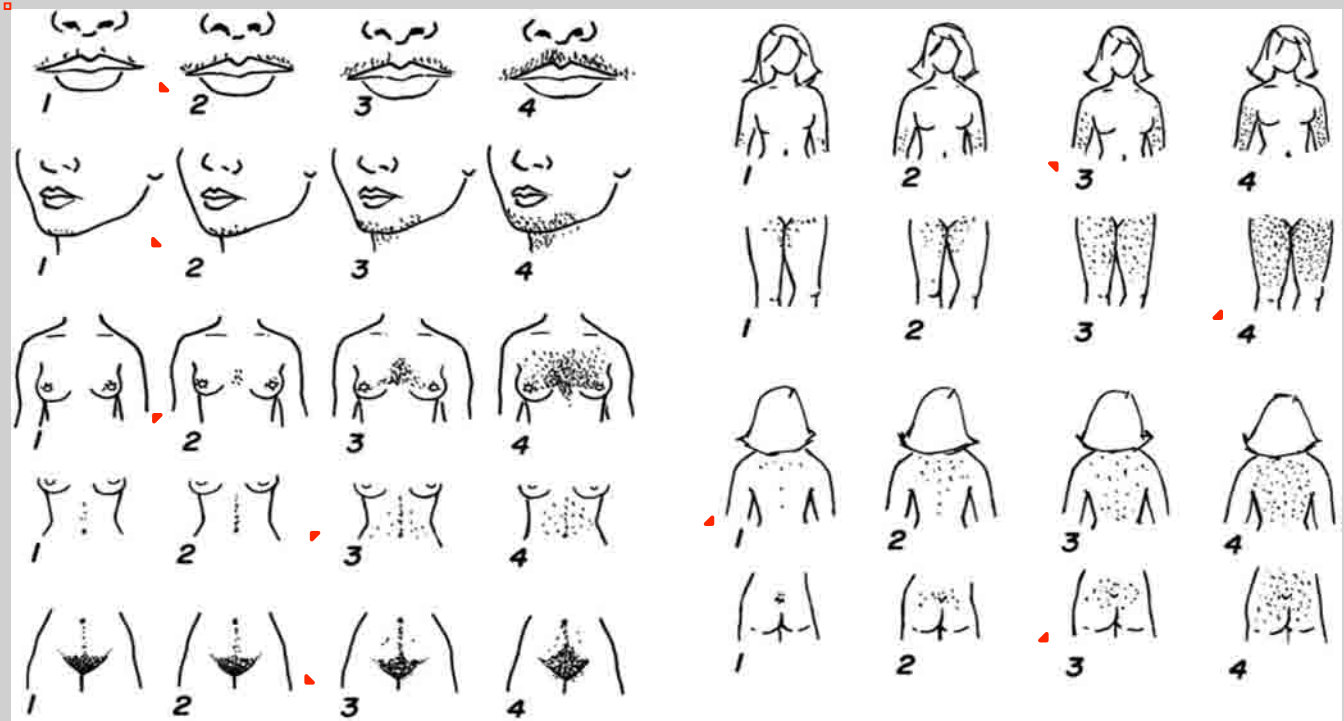
No versamento libero in cavità peritoneale.



*..tornando ad Erika..*



- Amenorrea primaria
- Bassa Statura
- Irsutismo da circa due anni



Presenza di irsutismo secondo la scala di Ferriman e Gallwey: **23 (grave)**





*..tornando ad Erika..*



Bari,  
7-10 novembre 2013

**Nel nostro caso, trovandoci in presenza di una paziente con amenorrea, grave irsutismo, bassa statura e una ridotta tolleranza glicidica, quali esami ematici richiedereste?**

A: Routine, FSH, LH, Testosterone

B: Insulina, FSH, E2

C: Routine, FSH, LH, E2, Testosterone, SHBG, PRL, TSH, GH, 17OHP, insulina

D: Routine, FSH, LH, E2, Testosterone, SHBG, PRL, TSH, GH, IGF1, 17OHP, DHEAS, insulina

E: FSH, E2, DHEA, DHEAS, Testosterone



*..tornando ad Erika..*



Bari,  
7-10 novembre 2013

FSH mIU/ml	8.75	<b>17 OHP ng/ml</b>	<b>4.5</b>
LH mIU/ml	9.52	<b>Testosterone ng/ml</b>	<b>3.48</b>
E2 pg/ml	33.7	DHEAS $\mu$ g/ml	3.03
TSH $\mu$ IU/ml	1.46	SHBG nmol/l	29.2
GH ng/ml	3.73		
IGF-1 ng/ml	699	<b>Glicemia mg/dl</b>	<b>89</b>
PRL ng/ml	16	<b>Insulina <math>\mu</math>IU/ml</b>	<b>56</b>



## Ricapitolando...



Bari,  
7-10 novembre 2013

Abbiamo escluso la presenza di **tireopatia** e di **iperprolattinemia**.  
La paziente non presenta le stimate della **Sindrome di Cushing**.  
L' **irsutismo idiopatico** è escluso visti i livelli elevati di androgeni circolanti.  
Livelli normali di FSH e cariotipo negativo permettono di escludere **alterazioni cromosomiche**.  
Due precedenti stimolazioni con Clonidina escludevano un **deficit di GH**.

Vi è riscontro di:

- Iperandrogenismo clinico (FG23) e biochimico (FAI 41.3)
- Iperinsulinemia con insulino-resistenza
- 17OHP elevato
- Presenza all' ecografia pelvica di ovaie micropolicistiche



# *Erika: Acth Test*



Bari,  
7-10 novembre 2013

	0'	60'
17OHP	4.5 ng/ml	7.1 ng/ml
Testosterone	3.48 ng/ml	3.35 ng/ml
DHEA	30.3 ng/ml	45.4 ng/ml
Delta4 A	6.05 ng/ml	6.82 ng/ml
Cortisolo	375 nmol/l	706 nmol/l

“L’ esame molecolare del gene CYP21A2 è stato eseguito sull’ intera regione codificante (esoni 1-10) comprensiva dei tratti di giunzione esone-introne”



**L’ esame non ha evidenziato la presenza di mutazioni.**

**Nei siti di splicing non vi sono mutazioni.**



# Neoplasie Androgeno Secernenti



Bari,  
7-10 novembre 2013

- Insorgenza improvvisa
- Grado di irsutismo elevato
- Rapida evoluzione dell' irsutismo
- Acne, alopecia
- Oligomenorrea grave o amenorrea
- Virilismo
  - ✓ Ipotrofia mammaria
  - ✓ Ipertrofia clitoridea
  - ✓ Ipertrofia muscolare

Testosterone ng/ml	3.48
DHEAS $\mu$ g/ml	3.03

**Erika:** Sviluppo di irsutismo non in maniera improvvisa, assenza di masse palpabili o visibili all' ecografia pelvica.



Bari,  
7-10 novembre 2013

# Oral Glucose Tolerance Test

	0'	120'
Glicemia (mg/dl)	81	289
Insulinemia ( $\mu$ U/ml)	87.9	2123

**Homa: 17.6**

**Diabete Mellito**

**Grave insulino-resistenza con iperinsulinemia**



Bari,  
7-10 novembre 2013

## ..tornando ad Erika..PCOS?

### Current evaluation of amenorrhea

*The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine*

Amenorrhea associated with normal or low FSH values and chronic anovulation is frequently unexplained. The most common diagnostic categories are hypothalamic amenorrhea and polycystic ovary syndrome, and in each case similar but less common conditions must be excluded. Hypothalamic amenorrhea is characterized by inconsistent GnRH drive, while in polycystic ovary syndrome GnRH pulses are persistently rapid or increased, leading to excessive LH synthesis, hyperandrogenism, and impaired follicular maturation (33). Differentiating hypothalamic amenorrhea from polycystic ovary syndrome depends on clinical judgment aided by the presence of obesity and androgenization, which are typical features of polycystic ovary syndrome. This judgment also is relevant to the prognosis because obesity and androgenization tend to reduce the likelihood of conception (34).

In presenza di  
valori normali di FSH  
e di iperandrogenismo  
il sospetto diagnostico è

**PCOS**



# Sindrome da severa insulino-resistenza



Bari,  
7-10 novembre 2013

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

456

Fertility and Sterility® Vol. 91, No. 2, February 2009

Copyright ©2009 American Society for Reproductive Medicine, Published by Elsevier Inc.

L' eccesso di insulina  
è un potente stimolo per l' ovaio  
nel produrre testosterone  
e nel diventare policistico,  
probabilmente agendo tramite  
il recettore dell' IGF1.

### Syndromes of Severe Insulin Resistance and Hyperandrogenism

Insulin resistance is associated with a wide variety of markedly heterogeneous clinical disorders, either inherited or acquired, which may result in acanthosis nigricans, ovarian hyperandrogenism, and ovulatory dysfunction. These include

the type A insulin resistance syndrome (primarily affecting lean women and resulting from defects of the insulin receptor), type B (resulting from an autoimmune process affecting the insulin receptor), and type C (a variant of type A, characterized by the presence of marked acanthosis, hyperandrogenism, insulin resistance, obesity, and the absence of insulin receptor defects) insulin resistance syndromes. More rare syndromes include leprechaunism, the Rabson-Mendenhall Syndrome, and a heterogeneous group of lipodystrophic syndromes (290).



Grazie per l'attenzione

