

Centro Salute Donna  
Azienda USL Ferrara

OSTETRICIA e GINECOLOGIA  
2023

Congresso Nazionale A.GI.Co



5-6 Maggio 2023

Hotel Astra  
Viale Cavour, 55 - Ferrara



# AMENORREA: inquadramento diagnostico. Il ruolo del consultorio

*Centro Salute Donna*  
AUSL FERRARA

FERRARA 6 MAGGIO 2023

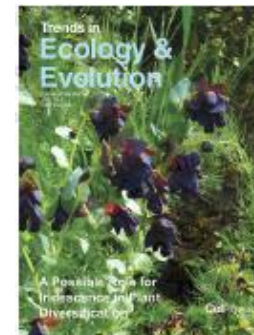
Dott.ssa Claudia Guaraldi



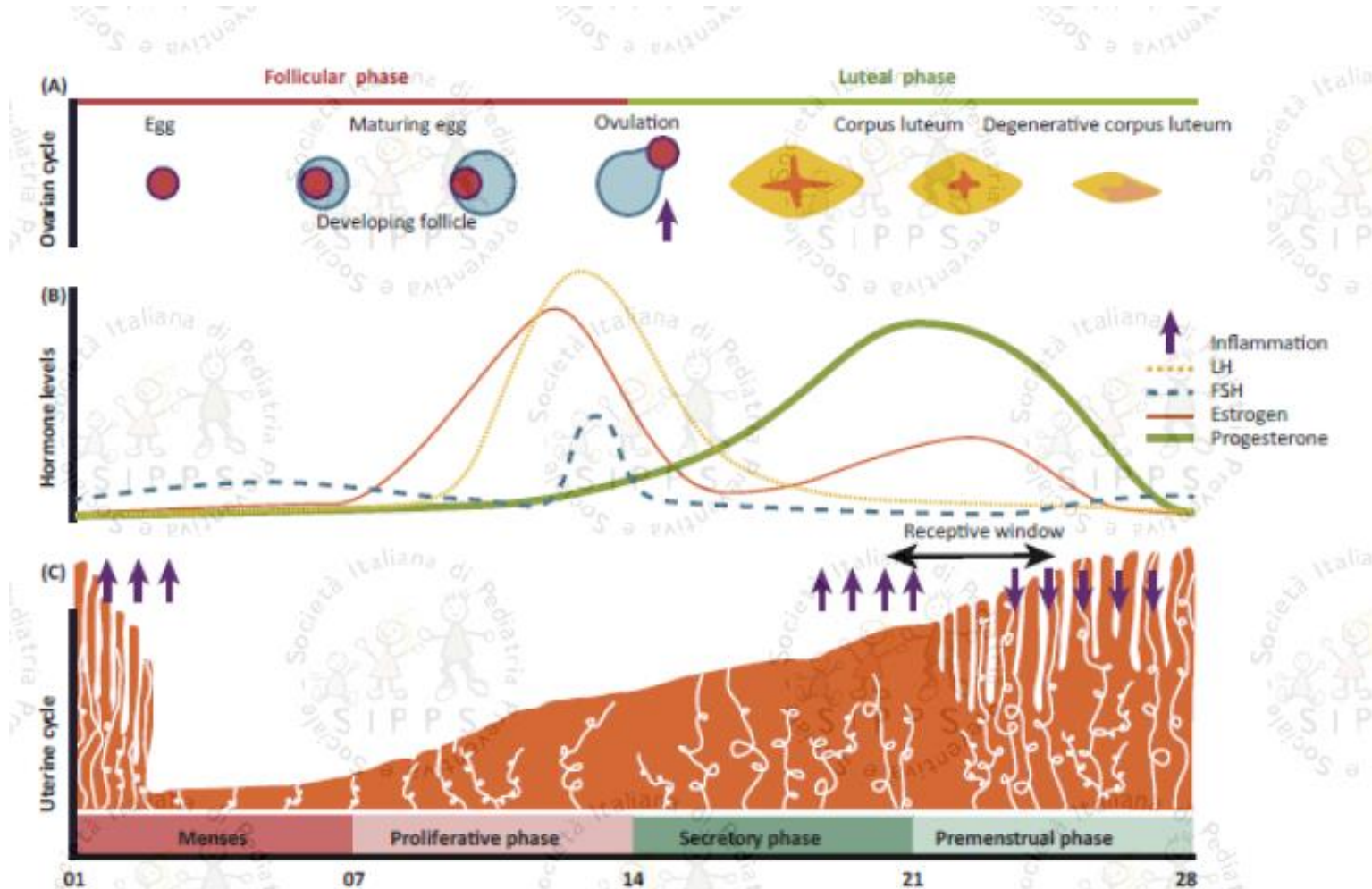
SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA  
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara

# MESTRUAZIONE

- ▶ Fenomeno ciclico della donna, che consiste nella fuoriuscita periodica, dai genitali, di sangue misto a secrezioni e frammenti della mucosa uterina; si verifica quando l'uovo non è stato fecondato e non si è impiantato nell'utero: è legato al ciclo ormonale ovarico e ha luogo durante l'intero arco del periodo riproduttivo; ha inizio con il menarca (*prima mestruazione*) e termina con la menopausa (*ultima mestruazione*). [Dizionario Medico Treccani , 2010]
- ▶ Rara tra i mammiferi placentati
- ▶ Presente in umani, primati del vecchio mondo, pipistrelli, roditori
- ▶ Dovuta allo sfaldamento ciclico del rivestimento interno dell'utero che segue la regressione del corpo luteo quando non si instaura una gravidanza
- ▶ *Trends in Ecology & Evolution*, 2018



# Il ciclo mestruale umano



# Il menarca

- ▶ Segno clinico più evidente e misurabile di maturazione puberale
- ▶ Integra fattori genetici, nutrizionali e socioeconomici
- ▶ Variabile nelle etnie
- ▶ Utile come indicatore di salute nella popolazione
- ▶ Da fine '800 in Europa si è avuta una riduzione progressiva dell'età del menarca dovuto al migliorato stato di salute generale
- ▶ Dagli anni 70 al 2000 in Italia : anticipo dell'età del menarca fino ad una stabilizzazione media a 12 anni e 4 mesi

▶ Dei M., Bruni V. 2017

Menarca precoce: prima dei 9 anni di età

Amenorrea primaria: Menarca assente a 15aa

Menarca assente a 3 anni dal Telarca

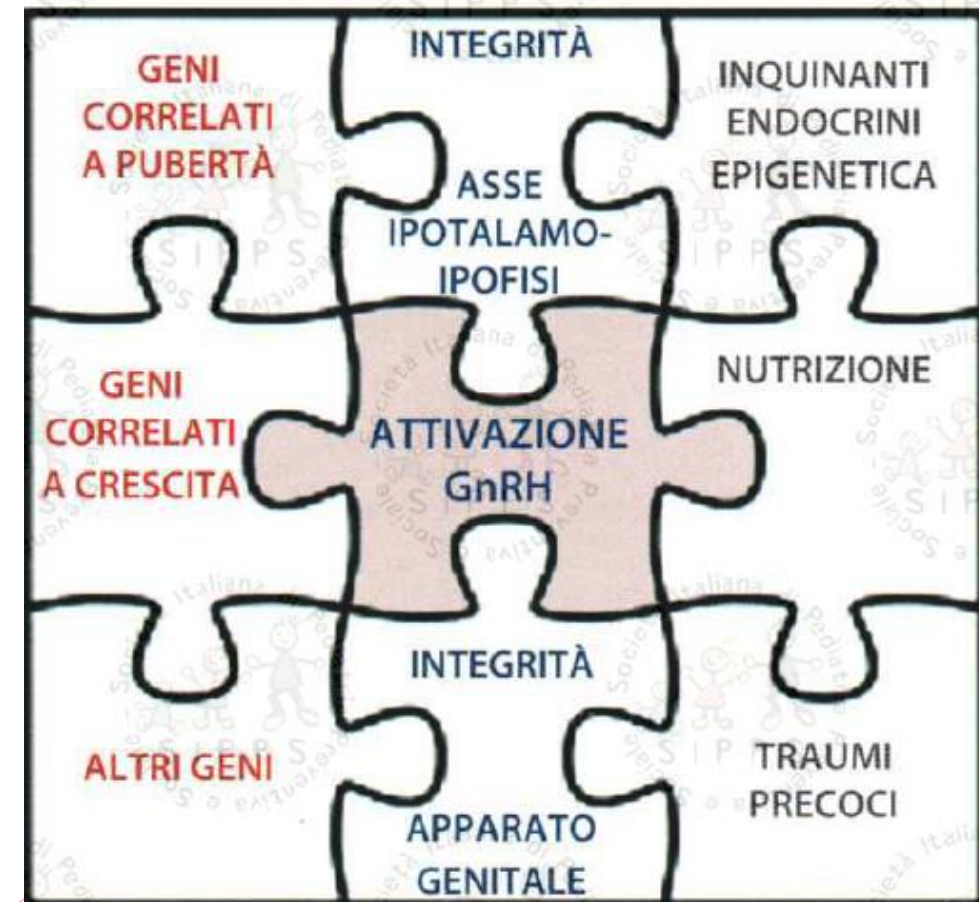


# Maturazione puberale e mestruazione

- ▶ Pubertà non è solo acquisire la maturità riproduttiva
- ▶ Implica cambiamenti fisiologici e psico-relazionali
- ▶ A livello di asse ipotalamo-ipofisi-ovaio con secrezione pulsatile di GnRH
- ▶ A livello di sistema GH -IGF-1 -IGF binding protein con modificate produzione e sensibilità all'insulina
- ▶ Con modifiche secretive di vari sistemi endocrini come la produzione ormonale del corticosurrene
- ▶ Richiede l'integrità dei sistemi endocrini e dell'apparato genitale
- ▶ I tempi di comparsa dei segni puberali e l'età del menarca dipendono dalla Integrazione di fattori genetici, epigenetici ed ambientali



▶ *Dei M, Bruni V, 2017*



# AMENORREA

## GINECOLOGIA IN ETÀ EVOLUTIVA

PREVENZIONE, DIAGNOSI E TERAPIA



Guida intersocietaria con il coordinamento scientifico del dottor Giuseppe Di Mauro

Supervisione scientifica:  
Gabriele Tridenti, Metella Dei

Coordinamento, revisione e cura:  
Metella Dei, Maria Carmen Verga

Ideazione:  
Michele Fiore

- ▶ AMENORREA PRIMARIA:
- ▶ Assenza del ciclo all'età di 14 anni in assenza di segni di sviluppo dei caratteri sessuali secondari;
- ▶ Assenza del ciclo all'età di 16 anni indipendentemente dallo sviluppo dei caratteri sessuali secondari
- ▶ AMENORREA SECONDARIA:
- ▶ Assenza di flusso mestruale per almeno tre mesi in pazienti con cicli in precedenza regolari e per almeno 6 mesi in presenza di flussi irregolari

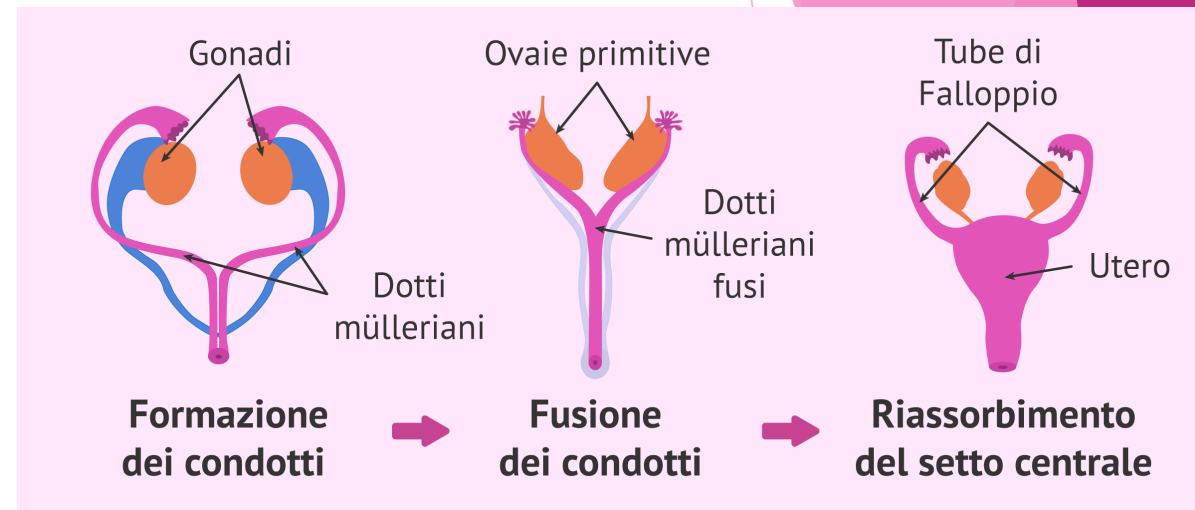
# Amenorrea Primaria

- ▶ Di fronte ad un'amenorrea primaria devono essere considerate tre cause principali:
  - ▶ a. Anomalie anatomiche dell'utero, vagina ed imene;
  - ▶ b. Alterazioni della funzionalità gonadica;
  - ▶ c. Alterazioni dell'asse ipotalamo ipofisario.
- ▶ Va esclusa, comunque, una gravidanza anche nelle ragazze che riferiscono di non aver avuto rapporti sessuali, poichè una prima ovulazione può precedere il menarca, quindi deve essere esclusa.

# Anomalie di sviluppo del tratto genitale

## 20% dei casi di amenorrea primaria

- ▶ Anomalie anatomiche del tratto genitale
- ▶ a) Imene imperforato
- ▶ b) Setti transvaginali
- ▶ c) Agenesia dotti mülleriani
- ▶ d) Sindrome da insensibilità androgeni



- ▶ Imene imperforato e setti vaginali:

un imene imperforato o un setto vaginale trasversale o più raramente un'atresia della cervice provoca un'ostruzione del flusso a valle, tali condizioni possono essere sospettate quando si ha un dolore pelvico ciclico verso il termine della maturazione puberale, dolore dovuto alla menorragia nascosta. Queste pazienti, inoltre, non presenteranno alcuna alterazione nello sviluppo dei caratteri sessuali secondari.

- ▶ La diagnosi, soprattutto nelle forme ostruttive, deve essere la più rapida possibile seguendo le tappe della buona pratica medica: anamnesi familiare e personale, esame obiettivo, diagnostica strumentale, ricercando anomalie associate (specie renali), considerando anche possibili diagnosi casuali in pazienti asintomatiche.



# Sindrome di Mayer - Rokitansky - Kuster - Hauser

- ▶ La sindrome di Mayer - Rokitansky - Kuster - Hauser (MRKH) o agenesia mulleriana consiste in un'anomalia dello sviluppo dei dotti mulleriani e può esitare in un difetto di una qualsiasi delle strutture che prendono origine dai dotti mulleriani: tube, utero, cervice uterina e la parte prossimale della vagina. La frequenza di una agenesia della vagina è intorno a 1:4000 - 1:10.000 casi.
- ▶ L'orientamento diagnostico è prevalentemente clinico: normale sviluppo dei caratteri sessuali secondari, ma netta ipoplasia del canale vaginale ad un delicato sondaggio con microcatetere e riscontro ecografico di ovaie normali ed utero ipoplasico. Di fronte ad una sindrome di MRKH è fondamentale eseguire approfondite indagini morfologiche del tratto genitale: ecografia, RMN, RX mirati non solo per precisare la sede e la gravità della malformazione, ma anche per evidenziare eventuali altre patologie malformative associate, quali difetti di sviluppo del rene e delle vie escretrici. Il trattamento di questi pazienti deve essere multidisciplinare con particolare attenzione all'aspetto psicologico sin dal momento della diagnosi e riservare la scelta del trattamento correttivo (funzionale o chirurgico) per l'agenesia vaginale a quando la ragazza è più matura.

# Sindrome da insensibilità agli androgeni o Sindrome di Morris

- ▶ Sindrome da insensibilità agli androgeni o Sindrome di Morris è una sindrome rara con incidenza 1:20.000 causata da una mutazione del gene che codifica per il recettore per gli androgeni che, di conseguenza, risulta non funzionante. I soggetti hanno cariotipo XY ed hanno testicoli che producono testosterone e ormone anti - mulleriano, ma - dato il difetto recettoriale - non avviene la mascolinizzazione dei genitali esterni che risultano di tipo femminile, inoltre possono presentare sviluppo della ghiandola mammaria dovuta alla conversione periferica in estrogeni degli androgeni circolanti.
- ▶ Per distinguere la MRKH dalla sindrome di Morris non è sufficiente l'esame obiettivo dei genitali, ma deve essere eseguito un cariotipo ed un dosaggio di testosterone:
- ▶ un cariotipo XX e bassi livelli di testosterone depongono per una MRKH,
- ▶ mentre un cariotipo XY ed alti livelli di testosterone indicano la presenza di una sindrome di Morris.

# Alterazioni della funzionalità gonadica

## 30-40% amenorree primarie

- ▶ Le disgenesie gonadiche sono la causa più frequente di amenorrea primaria (30 - 40 %) e sono caratterizzate da un'insufficiente produzione da parte delle gonadi di estrogeni, con conseguente elevazione dei livelli di FSH per il mancato feedback negativo sul GnRh.
- ▶ Ci sono molteplici forme di disgenesie gonadiche che vanno dalla sindrome di Turner (caratterizzata da monosomia del cromosoma X totale o parziale) a forma di disgenesia con cariotipo normale 46XX o miste (con presenza di cromosoma Y o sue parti).
- ▶ Sindrome di Turner: l'incidenza va da 1:2000 a 1:4000 casi ed è responsabile dei 2/3 dei casi di disgenesia gonadica, il cariotipo è 45X0 oppure sono presenti mosaicismi (45X/46XX o 45X/46XY) o ancora anomalie legate al cromosoma X come delezioni, cromosoma ad anello e isocromosomi. Vi è una rapida perdita degli ovociti già nella vita intrauterina. La salita del FSH però si verifica soltanto nella fase corrispondente alla maturazione puberale. Tra le caratteristiche somatiche che possono far sospettare una sindrome di Turner nei primi anni di età c'è la bassa statura, lo pterigio del collo, l'impianto basso delle orecchie, la brevità dei IV metacarpo, mentre nelle età successive il sospetto viene posto se presente un'amenorrea primitiva.
- ▶ Disgenesia 46XX: rara forma di disgenesia gonadica. Queste ragazze hanno un normale fenotipo, una statura nella media e amenorrea primaria in assenza delle caratteristiche sessuali secondarie, l'ecografia ovarica evidenzia ovaie nastriformi prive di patrimonio follicolare. È importante in questi casi effettuare uno screening per un deficit uditivo neuro-sensoriale, che, se presente in associazione definisce un disordine autosomico recessivo noto come sindrome di Perrault.
- ▶ Disgenesia gonadica 46 XY o sindrome di Swyer ancora più rara (1:80.000); in questa sindrome, per un difetto genico, non vengono prodotti androgeni e ormone anti mulleriano con la conseguenza di una mancata mascolinizzazione degli organi genitali.

# Alterazione della funzionalità gonadica acquisite

- ▶ Al di là dei deficit gonadici primari esistono anche molte forme di amenorrea da deficit acquisiti:
- ▶ › quadri iatrogeni da chemioterapia, radioterapia pelvica o che hanno danneggiato la funzione ovarica (in questi casi l'anamnesi è indicativa)
- ▶ › quadri autoimmuni associati ad ovariti secondarie ad infezioni oppure a sindromi autoimmuni poliendocrine.

# Alterazioni dell'asse ipotalamo-ipofisario

- ▶ Rari prima della pubertà e normalmente il loro esordio provoca una amenorrea secondaria, può essere opportuno, in questa sede riportare brevemente le amenorree ipotalamiche che si presentano come primitive.
- ▶ Alla base è sempre presente un'insufficiente produzione di gonadotropine che può essere primitiva come nell'ipogonadismo **ipogonadotropo idiopatico**, **nella sindrome della sella vuota**, **nella sindrome di Kallmann** (disordine X linked associato ad anosmia per difetti della zona olfattiva) o **secondaria** ad iperprolattinemia, craniofaringioma, ad alterazioni funzionali conseguenza di disturbi dell'alimentazione, malnutrizione, eccessivo esercizio fisico ed elevati livelli di stress.
- ▶ L'iperprolattinemia può essere causata da prolattinomi, pseudoprolattinomi (intendendo qualsiasi lesione intracerebrale alteri il normale controllo inibitorio sulle cellule a prolattina ipofisarie), ipotiroidismo o assunzione di farmaci dopaminergici, essendo la sua secrezione sotto il controllo dopaminergico.

# DIAGNOSTICA DELL'AMENORREA PRIMARIA

## Dati anamnestici

- Storia familiare di menarca ritardato
- Irsutismo, acne
- Attività sessuale
- Cefalea importante, disturbi del visus
- Perdita peso, eccessivo sforzo fisico, stress

## Esame fisico

- Tiroide palpabile
- Antropometria
- BMI

- Aspetti dismorfici

## Esame pelvico

- Assenza di utero
- Clitoromegalia
- Presenza di setto trasverso vaginale
- Imene imperforato

## Test di laboratorio

- Estradiolo
- FSH – LH

- Cariotipo

- Test di gravidanza

## significativi di:

ritardo costituzionale di pubertà  
iperandrogenismo, PCOS  
gravidanza  
tumori SNC; sella vuota  
amenorrea ipotalamica funzionale, DCA

disordini tiroidei

S. Turner, ritardo costituzionale pubertà

se elevato: PCOS

se basso: amenorrea ipotalamica funzionale

sindrome Turner

cause rare congenite

Sindrome adreno genitale

ostruzioni del deflusso

ostruzioni del deflusso

se basso: scarsa funzione ovarica

se basso: amenorrea funzionale ipotalamica

Ipogonadismo ipogonadotropo, S. Kallmann,  
altri difetti genetici

se alto: insufficienza ovarica primitiva,

disgenesia gonadica, sindrome Turner

s. Turner, altre alterazioni cromosomiche,

malformazioni genitali, s. Morris.

gravidanza, gravidanza ectopica

# STADI DI TUNNER

## VALUTAZIONE DELLO SVILUPPO PUBERALE

### MAMMELLE

B 1

Età  
prepuberale

B 2

Età 11.15  
(8.95-13.25)

B 3

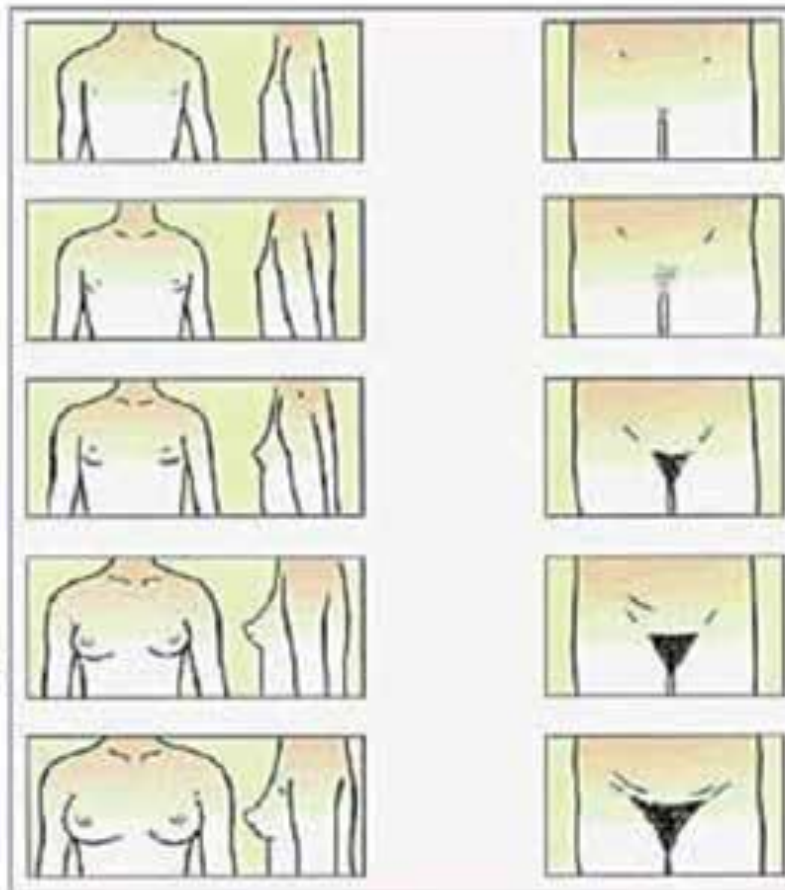
Età 12.15  
(9.97-14.33)

B 4

Età 13.1  
(9.10.81-15.31)

B 5

Età 15.33  
(11.85-18.81)



### PELI PUBICI

P 1

Età  
prepuberale

P 2

Età 11.69  
(9.277-14.11)

P 3

Età 12.36  
(10.16-14.56)

P 4

Età 12.95  
(10.83-15.07)

P 5

Età 14.41  
(12.17-16.65)

Accurata anamnesi ed esame fisico



Test di gravidanza, dosaggio FSH LH TSH prolattina;  
ecografia utero ed ovaia



Test di gravidanza positivo : gravidanza  
Elevati livelli di TSH: patologia tiroidea  
Elevati livelli di PRL: prolattinomi

Utero presente?

si

no

Bassi livelli FSH LH

Amenorrea  
ipotalamica  
Funzionale  
Ritardo costituzionale  
di crescita

Deficit primitivo delle  
gonadotropine

Normali livelli FSH LH

Ostruzione del  
deflusso dal tratto  
genitale

Elevati livelli FSH LH

Insufficienza ovarica  
Primitiva

Eventuale  
cariotipo

Cariotipo

Testosterone libero e  
totale

46,XX  
Testosterone nel range  
femminile  
Agenesia mulleriana

46,XY  
T nel range maschile  
S. da insensibilità agli  
androgeni



# PUBERTA' RITARDATA

- ▶ La pubertà ritardata è uno dei problemi più frequenti che si presentano al pediatra endocrinologo. Con il termine di pubertà ritardata si intende l'assenza di segni fisici di pubertà a un'età che è 2-2,5 DS oltre la media della popolazione e interessa circa il 2% degli adolescenti. Nelle femmine questa è caratterizzata dal mancato sviluppo del bottone mammario a 13 anni, o da un intervallo superiore ai 4 anni tra la comparsa del telarca e il menarca.
- ▶ Sebbene in una significativa percentuale di casi (circa 63% dei maschi e 30% delle femmine) la pubertà ritardata rappresenti una variante normale nei tempi dello sviluppo puberale, talvolta può essere, invece, la presentazione iniziale di un grave disturbo organico.
- ▶ L'eziologia più comune è il ritardo costituzionale di crescita e pubertà, una condizione non patologica, in cui la maturazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi risulta ritardata e la pubertà inizia ad un'età che si colloca ai limiti superiori del range di normalità. Tale condizione rappresenta una diagnosi di esclusione-

# CRITERI DIAGNOSTICI

Tavola 1.6 Cause comuni di pubertà ritardata

Ipogonadismo ipogonadotropo		Ipogonadismo ipergonadotropo
<p>Ritardo costituzionale di crescita e pubertà</p> <p><i>Ipogonadismo ipogonadotropo funzionale</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ipotiroidismo</li> <li>• Diabete mellito</li> <li>• Deficit di GH</li> <li>• Fibrosi cistica</li> <li>• Malattie infiammatorie intestinali</li> <li>• Malattia celiaca</li> <li>• Artrite reumatoide giovanile</li> <li>• Lupus eritematosus</li> <li>• Talassemia</li> <li>• Malattia renale cronica</li> <li>• Anoressia nervosa</li> <li>• Malnutrizione</li> <li>• Attività fisica intensa</li> </ul>	<p><i>Ipogonadismo ipogonadotropo idiopatico</i></p> <p>Genetico:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Congenito (isolato/idiopatico)</li> <li>• Sindrome di Kallmann</li> <li>• Displasia setto-ottica</li> <li>• Sindrome di Prader-Willi</li> <li>• Sindrome di Laurence-Moon e Bardet-Biedl</li> <li>• Sindrome di CHARGE</li> <li>• Idrocefalo ostruttivo</li> </ul> <p>Acquisito:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumori cerebrali</li> <li>• Iperprolattinemia</li> <li>• Istiocitosi a cellule di Langerhans</li> <li>• Lesioni post infettive cerebrali</li> <li>• Trauma cranico</li> <li>• Chirurgia/radiazioni cerebrali</li> </ul>	<p>Femmine:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sindrome di Turner</li> <li>2. XX e XY disgenesi gonadica</li> <li>3. Deficit ovarico primitivo</li> <li>4. Ooforite</li> </ol> <p>Maschi:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4. Disgenesi gonadica</li> <li>5. Sindrome da regressione testicolare</li> <li>6. Difetti di biosintesi testicolare</li> <li>7. Orchite</li> </ol> <p>Entrambi i sessi:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>8. Chemioterapia</li> <li>9. Radiazioni</li> <li>10. Traumi</li> <li>11. Altre sindromi (Noonan)</li> </ol>

VALUTAZIONE DELLA PUBERTÀ RITARDATA NELLE FEMMINE

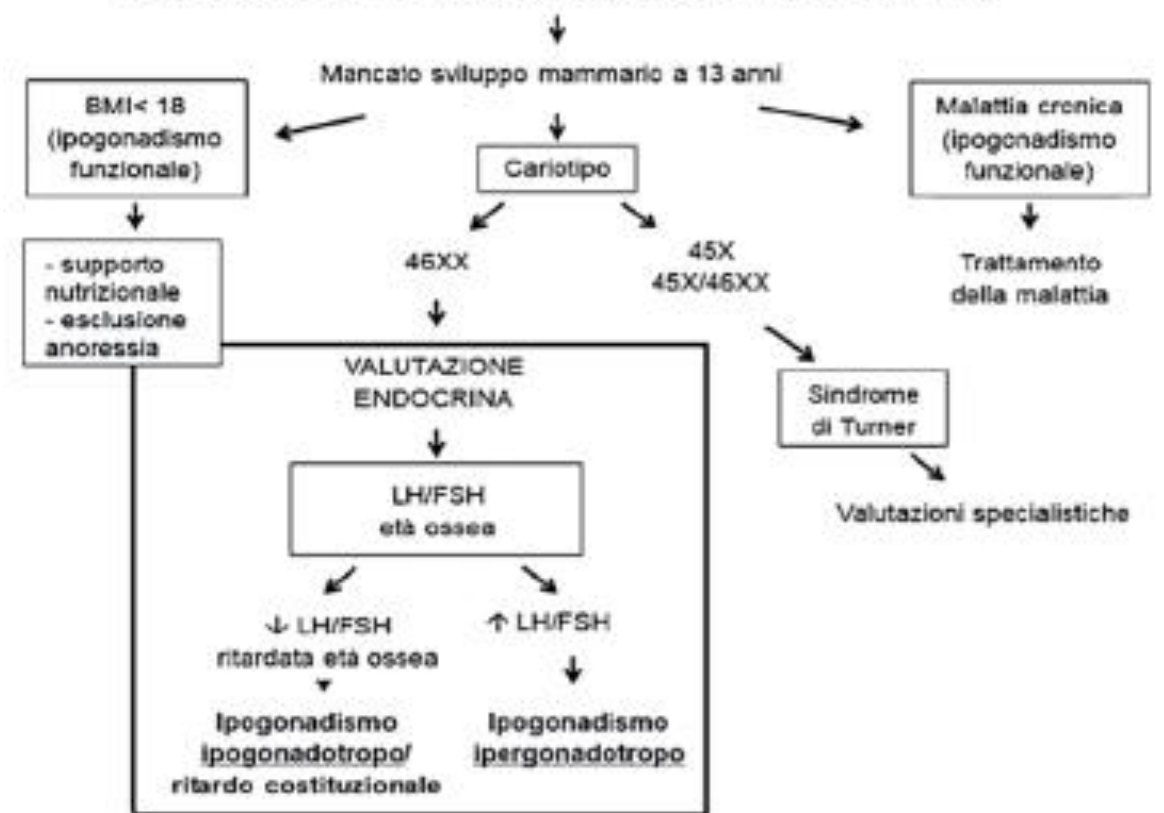


Figura 1.15 Algoritmo diagnostico della pubertà ritardata femminile e maschile (da Alyssa M et al, 2018 mod.)

# AMENORREA SECONDARIA: cause

- ▶ Amenorrea ipotalamica
- ▶ Sindrome dell'Ovaio Policistico (Polycystic Ovarian Syndrome - PCOS)
- ▶ Iperprolattinemia
- ▶ POI (Primary Ovarian Insufficiency - POI)
- ▶ Da ostacolo al deflusso mestruale
- ▶ L'amenorrea secondaria può essere uno dei sintomi (ma NON IL PRINCIPALE ) di virilizzazione secondaria ad iperandrogenismo da neoplasia steroido-secerne.

# AMENORREA IPOTALAMICA

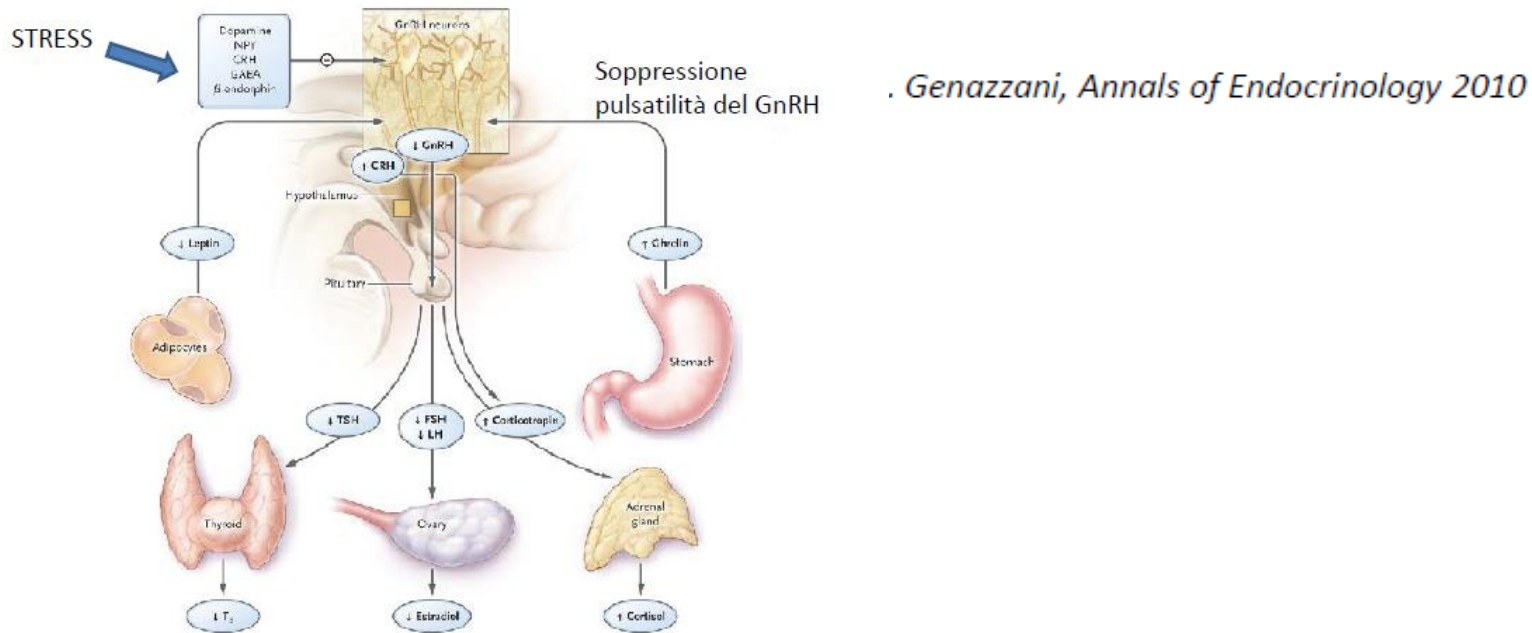
- ▶ stress psichici, perdita eccessiva di peso secondaria a varie forme di disturbi del comportamento alimentare (DCA), eccessivo consumo energetico nelle ragazze coinvolte in sport agonistici.
- ▶ Più rare le forme centrali da danno ipotalamico diretto di tipo infiammatorio o autoimmune (tubercolosi, ipofisite linfocitaria) o infiltrativo (sarcoidosi, emocromatosi) o da lesioni vascolari (aneurisma arterioso).
- ▶ Ad esordio più acuto sono le patologie ipofisarie correlate a necrosi ghiandolare (sindrome di Sheehan) secondaria ad una sindrome emorragica grave.
- ▶ Anche le amenorree legate a malattie croniche (celiachia, talassemia, fibrosi cistica, nefropatie croniche, malattie infiammatorie croniche intestinali, patologie autoimmuni come il LES, neoplasie...) sono correlate alle ripercussioni a livello ipotalamo-ipofisario del deficit di energia, della ridotta composizione corporea e talvolta dello stress ipossico.

# STRESS METABOLICO, FISICO, PSICOLOGICO

BMI  
% massa grassa

Eccessivo  
dispendio  
energetico

Stress is the **adaptive response** of our body through all its homeostatic systems, to external and/or internal stimuli that **activate** specific and non specific physiological pathways



## DEFICIT ENERGETICO

Non necessariamente equivale a basso peso!



# ITER DIAGNOSTICO

## PROFILO ENDOCRINO NELLE AMENORREE DA ATTIVITA' FISICA

	In fase acuta ( dopo sforzo fisico)	A riposo
FSH , LH		Normale o limiti inferiori
PRL	Elevato	Normale o limiti inferiori
Cortisolo	Elevato	Tendenzialmente elevato
Cortisolo DHEAS	-	elevato
FT3 IGF1, Leptina	-	Lievemente ridotti
Testosterone	Elevato	Nella norma

ESTRADIOLO di solito ridotto

Se amenorrea per più di 6 mesi con ipoestrogenismo ricordarsi DEXA

## PROFILO ENDOCRINO NELLE AMENORREE DA DCA

FSH	Nei limiti di norma	IGF1	ridotto
LH	ridotto	GH	Normale o aumentato
Prolattina	Nei limiti di norma	Ft4 nella norma	FT3 ridotto
cortisolo	elevato	Leptina	ridotta

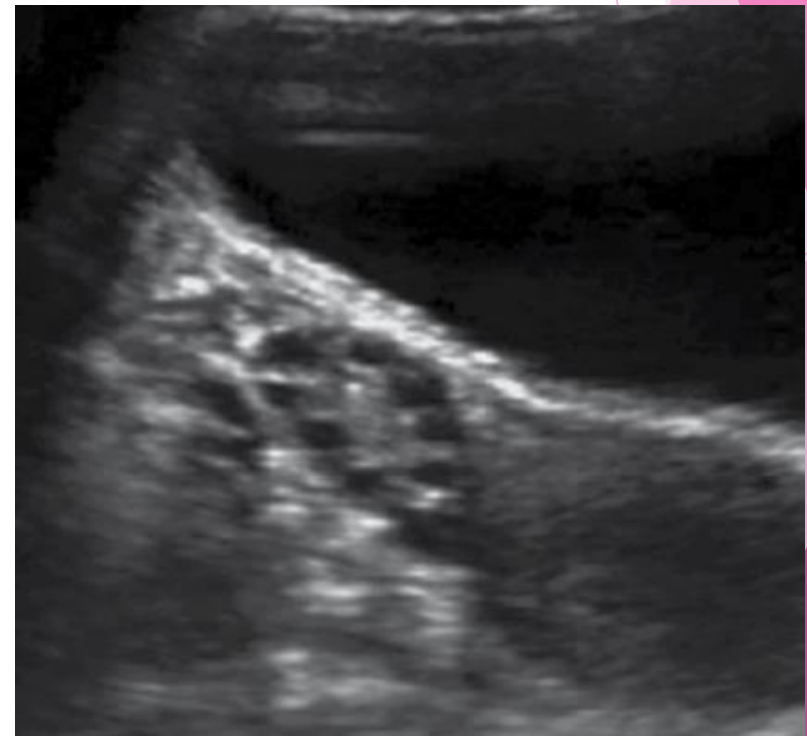
# PCOS

- ▶ porre sempre in diagnosi differenziale con la Sindrome Andreno-Genitale (SAG) non classica, che deriva da patologia surrenalica (la diagnosi differenziale si avvale del dosaggio del 17OH progesterone basale e del test all'ACTH).
- ▶ Nelle giovani che fanno sport bisogna anche escludere che i sintomi clinici siano legati alla assunzione di sostanze anabolizzanti androgeno-mimetiche.
- ▶ Per diagnosticare la PCOS si utilizzano i criteri della Consensus Internazionale di Rotterdam del 2003:
  - ▶ 》 irregolarità mestruale (oligomenorrea, amenorrea, sanguinamenti disfunzionali abbondanti)
  - ▶ 》 iperandrogenismo clinico o attestato da esami endocrini, che talvolta si manifestano già prima del menarca e diventano ingravescenti nel tempo
  - ▶ 》 aumento di volume e del numero dei follicoli delle ovaie; (che non possono essere utilizzati nella prima adolescenza perchè nei primi due anni di vita ginecologica è frequente l'oligomenorrea e l'acne; il volume ovarico è maggiore che nella donna adulta e la presenza di ovaio multifollicolare molto frequente). Sono necessari perciò almeno due anni dal menarca prima di porre una diagnosi
- ▶ frequente l'associazione con insulinoresistenza, che si manifesta tramite un aumento del rapporto vita-fianchi, espressivo della quota di grasso viscerale. Il sovrappeso e l'obesità rappresentano elementi sia di slatentizzazione che di aggravamento della sindrome.

# PCOS parametri ormonali ed ecografici

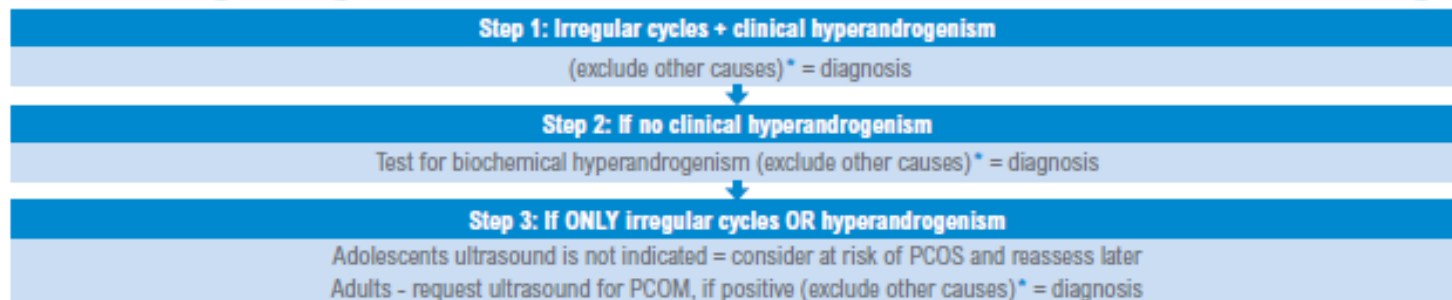
- ▶ il dosaggio degli androgeni (Testosterone totale, Androstenedione) che in genere sono elevati circa il doppio rispetto alla norma
- ▶ il dosaggio della SHBG, che è tendenzialmente ridotta in conseguenza sia dell'iperandrogenismo che del dismetabolismo
- ▶ il dosaggio del 17OH progesterone come diagnosi differenziale dal deficit di 21 idrossilasi (e comunque tendenzialmente superiore alla norma anche nella PCOS)
- ▶ poca importanza viene data all'aumento dell'LH che può essere normale se la ragazza è in dieta
- ▶ la prolattina può essere aumentata nel 10/25% dei casi.

*Figura 4.1 Ovaio PCOM per via transaddominale. Le caratteristiche morfologiche sono: aumento di volume, presenza di 10 o più follicoli di diametro 2-8 mm; in questo caso è evidente l'incremento dello stroma; volume ovarico aumentato (nei primi due anni dopo il menarca cut – off 12cm<sup>3</sup>)*





# Screening, diagnostic assessment, risk assessment and life-stage



\* Exclusion of other causes requires TSH, Prolactin levels, FSH and if clinical status indicates other causes need to be excluded (e.g. CAH, Cushings, adrenal tumours etc)

Hypogonadotropic hypogonadism, generally due to low body fat or intensive exercise, should also be excluded clinically and with LH and FSH levels.

## Diagnostic Criteria

### Irregular menstrual cycles

- normal in the first year post menarche = pubertal transition.
- > 1 to < 3 years post menarche: < 21 or > 45 days.
- > 3 years post menarche to perimenopause: < 21 or > 35 days or < 8 cycles per year.
- > 1 year post menarche > 90 days for any one cycle.
- Primary amenorrhea by age 15 or > 3 years post thelarche (breast development).

With irregular cycles, PCOS should be considered and assessed according to the guidelines.

Ovulatory dysfunction can still occur with regular cycles. If anovulation suspected test progesterone levels.

### Clinical hyperandrogenism

Comprehensive history and physical examination for clinical hyperandrogenism. Adults: acne, alopecia and hirsutism and in adolescents severe acne and hirsutism.

Be aware of potential negative psychosocial impact of clinical hyperandrogenism. Perception of unwanted face and body hair and/or alopecia are important, regardless of apparent clinical severity.

Standardised visual scales are preferred when assessing hirsutism such as the modified Ferriman Gallway score (mFG). A cut-off score of  $\geq 4-6$  indicates hirsutism, depending on ethnicity. It is acknowledged that self-treatment is common and can limit clinical assessment.

The Ludwig visual score is preferred for assessing the degree and distribution of alopecia.

Hirsutism prevalence is same across ethnicities. mFG cut-offs for hirsutism and severity, vary by ethnicity.

Only terminal hairs relevant in pathological hirsutism (untreated > 5 mm long, variable shape and pigmented).

International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018



### Biochemical hyperandrogenism

Use calculated free testosterone, free androgen index or calculated bioavailable testosterone in diagnosis.

Androstenedione and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) have limited role in PCOS diagnosis.

High quality assays needed for most accurate assessment. Direct free testosterone assays not preferred. Interpretation of androgen levels should be guided by the reference ranges of the laboratory used.

Reliable assessment of biochemical hyperandrogenism not possible on hormonal contraception. Consider withdrawal for  $\geq 3$  months before testing, advising non-hormonal contraception during this time.

In diagnosis, biochemical hyperandrogenism most useful when clinical hyperandrogenism is unclear.

Where levels are well above laboratory reference ranges, other causes should be considered. History of symptom onset and progression is critical in assessing for neoplasia, however, some androgen-secreting neoplasms may only induce mild to moderate increases in biochemical hyperandrogenism.

### Ultrasound and polycystic ovarian morphology (PCOM)

Ultrasound should not be used for the diagnosis of PCOS in those with a gynaecological age of < 8 years (< 8 years after menarche), due to the high incidence of multi-follicular ovaries in this life stage.

The transvaginal ultrasound approach is preferred in the diagnosis of PCOS, if sexually active and if acceptable to the individual being assessed.

Using endovaginal ultrasound transducers with a frequency bandwidth that includes 8MHz, the threshold for PCOM should be a follicle number per ovary of  $\geq 20$  and/or an ovarian volume  $\geq 10$ ml on either ovary, ensuring no corpora lutea, cysts or dominant follicles are present.

If using older technology, the threshold for PCOM could be an ovarian volume  $\geq 10$ ml on either ovary.

In patients with irregular menstrual cycles and hyperandrogenism, an ovarian ultrasound is not necessary for PCOS diagnosis; however ultrasound will identify the complete PCOS phenotype.

Transabdominal ultrasound should primarily report ovarian volume with a threshold of  $\geq 10$ ml, given the difficulty of reliably assessing follicle number with this approach.

# Iperprolattinemia

Sono causa di aumentati livelli di prolattina:

- ▶ alcuni farmaci: antidepressivi, antiepilettici, estroprogestinici, antistaminici, antipertensivi, antipsicotici, neurolettici, anestetici e gli oppiacei e i loro antagonisti
- ▶ le lesioni toraciche che incidono sulle vie nervose della suzione
- ▶ l'ipotiroidismo primitivo
- ▶ adenomi ipofisari prolattina-secernenti
- ▶ adenomi ipofisari Gh secernenti
- ▶ altre lesioni ipotalamo-ipofisarie (pseudoprolattinomi)
- ▶ insufficienza renale e/o renale.

Esistono delle condizioni fisiologiche nelle quali è presente iperprolattinemia: gravidanza, allattamento, coito, esercizio fisico, stress, sonno. Per questo i prelievi venosi per il dosaggio della prolattina vanno effettuati a riposo o ripetuti a distanza di tempo dalla puntura venosa: importante associare dosaggio degli ormoni tiroidei e della IGF-1.

Se la Prolattina si mantiene elevata, dopo aver escluso altre cause è necessaria la RMN con contrasto di gadolinio per evidenziare un eventuale adenoma ipofisario che comunque viene riscontrato solo nel 42% dei casi di iperprolattinemia.

# Insufficienza ovarica prematura (POI)

Sul piano patogenetico riconosciamo:

- ▶ disgenesie gonadiche che si manifestano dopo un breve periodo di regolarità mestruale.
- ▶ varie forme di POI legate a difetti del cromosoma X, delle quali la più conosciuta è quella dell'X fragile (che si associa alla familiarità per ritardo mentale nei soggetti maschi).
- ▶ quadri correlati ad alterazioni genetiche degli autosomi (come le mutazioni del gene PMM2, GALT, l'FSHR, il cromosoma 3 e il gene AIRE).
- ▶ forme secondarie a patologia autoimmune, associate a tiroidite, diabete di tipo 1, miastenia, malattia di Addison con linfoma autoimmune.
- ▶ POI da galattosemia
- ▶ POI iatrogena, conseguente a interventi chirurgici, chemio e radioterapia o trattamenti con farmaci gonadotossici.

Sul piano endocrino e diagnostico il riscontro di FSH elevato (>30 UI/l) in prelievi ripetuti a distanza di 4 settimane. Utile, per valutare la possibilità di recupero funzionale spontaneo, il dosaggio dell'AMH.

A tutte le pazienti con POI deve essere somministrata una terapia ormonale sostitutiva fisiologica (cioè a base di estradiolo e progesterone o diidrogesterone) per mantenere i caratteri sessuali secondari e ridurre il rischio di patologia cardiovascolare, metabolica e osteoporotica. Bisogna anche ricordare che sono possibili, soprattutto in soggetti giovani e nelle forme autoimmuni, delle ovulazioni spontanee e pertanto è necessario effettuare un counselling contraccettivo.

# AMENORREE SECONDARIE

## ITER DIAGNOSTICO

- ▶ Anamnesi: storia personale e familiare, eventi stressanti, cefalea, traumi, caratteristiche del ciclo mestruale prima dell'amenorrea, variazioni di peso, stile di vita, malattie croniche;
- ▶ Esame obiettivo: BMI, cute, dismorfismi, farmaci, misura della PA, valutazione dei genitali esterni, palpazione tiroidea;
- ▶ Esami di primo livello: test di gravidanza, FSH, LH, PRL, TSH; in presenza di iperandrogenismo profilo androgeni; ecografia addominale
- ▶ Esami di secondo livello: valutazione composizione corporea (BIA o DEXA), test per celiachia, ormoni metabolici (FT3, IGF-1, cortisolo), test al ACTH, consulenza endocrinologica, consulenza genetica, RM encefalo con mdc

Difetti anatomici secondari  
S. Di Ashermann, endometriti

Storia ed esame clinico  
Esclusione della gravidanza  
FSH LH Estradiolo e Prolattina

PRL alta

Prolattinomi  
Farmaci, droghe

FSH ridotto o normale  
LH ridotto o normale  
Estradiolo basso

Ipogonadismo ipogonadotropo

Deficit energetico

Stress

Ritardo puberale

costituzionale

Deficit GnRh

Mal croniche (es celiachia)

Tumori traumi radioterapia

IperPRL

Emocromatosi

FSH normale  
LH normale o aumentato  
Estradiolo normale

Iperandrogenismo/PCOS

Imene imperforato

Setto vaginale

FSH LH alto  
Estradiolo basso

POI

S. Turner

# Non dimenticare

- ▶ In molti di questi disturbi soprattutto quando sono presenti problematiche complesse genetiche e malformative oppure in presenza di una amenorrea ipotalamica da stress o da DCA o POI precoce
- ▶ Avvalersi della consulenza di endocrinologi , genetisti, dietisti, supporto psicologico
- ▶ Prescrivere un adeguato trattamento, no tout court estroprogestinico se non sono ben chiarite le cause dell'amenorrea

# Il ruolo del consultorio

- ▶ Centrale
- ▶ Spazio Giovani: spesso il primo luogo di consulenza per amenoree primarie e secondarie in adolescenza
- ▶ Visite ginecologiche al di fuori dello spazio giovani con quesiti riguardanti problematiche di amenorrea
- ▶ Servizio di ecografia ginecologica: primo step come approccio strumentale per l'iter diagnostico delle amenorree
  
- ▶ **DIAGNOSI , MOLTO SPESSO TERAPIA E FOLLOWUP**



...GRAZIE DELL'ATTENZIONE