



Associazione Medici Endocrinologi

17° Congresso Nazionale AME Joint Meeting with AACE Italian Chapter

Update in Endocrinologia Clinica

ROMA 8 - 11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

Comitato Scientifico

Vincenzo Toscano, Rinaldo Guglielmi, Edoardo Guastamacchia, Franco Grimaldi

Coordinamento Centrale

Enrico Papini, Andrea Frasoldati, Roberto Attanasio, Giorgio Borretta, Nadia Cremonini

**MEET THE EXPERT 5
AME SIGO SIGITE**

**AMENORREA SECONDARIA:
ITER DIAGNOSTICO**

STEFANO LELLO

*Dipartimento Salute Donna e Bambino
FONDAZIONE POLICLINICO
GEMELLI DI ROMA*

VINCENZO TOSCANO
*LA SAPIENZA
UNIVERSITA' DI ROMA*



Conflitti di interesse - LELLO

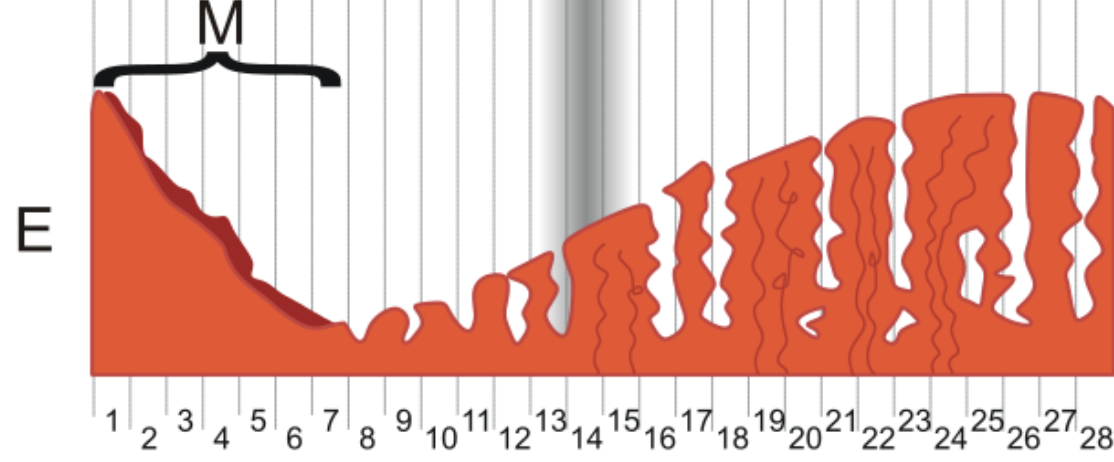
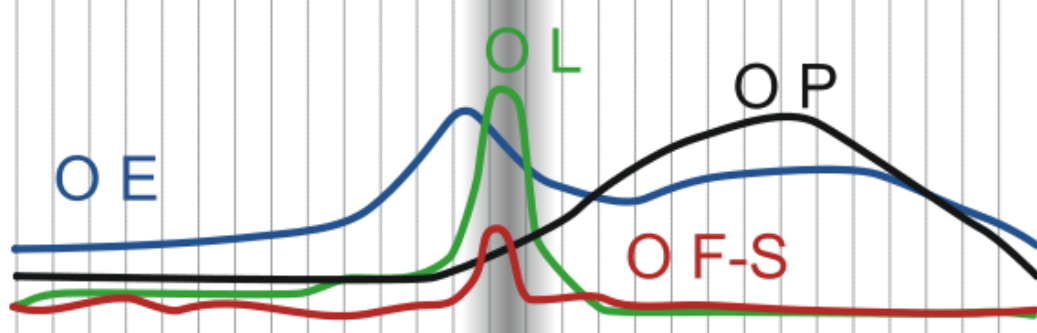
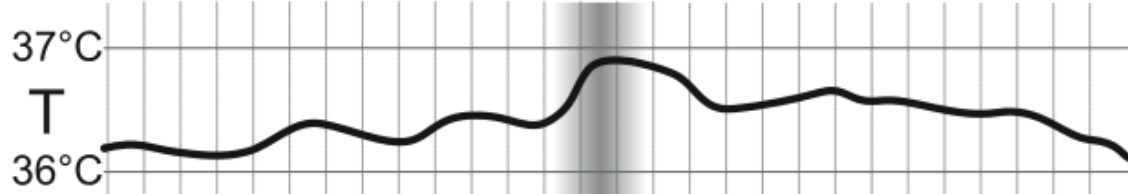
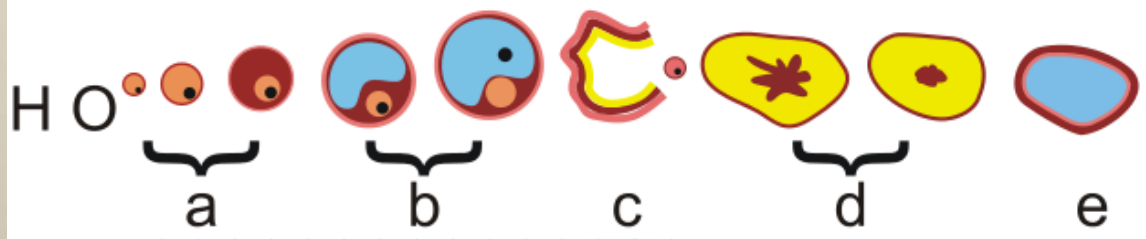
Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni ho avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

MSD, Pharmaextracta, AGPHARMA

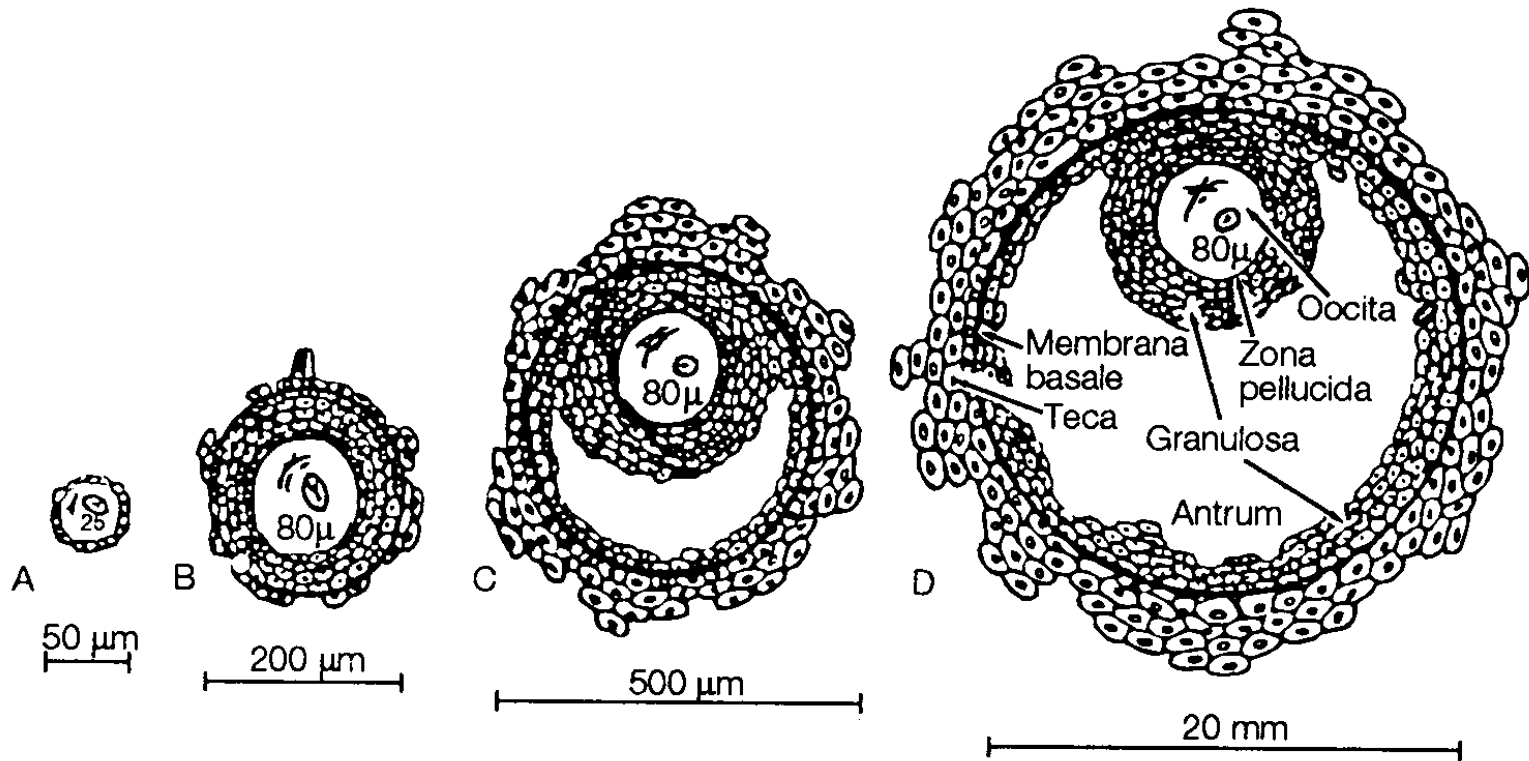
Conflitti di interesse -TOSCANO

Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni ho avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

NESSUNO

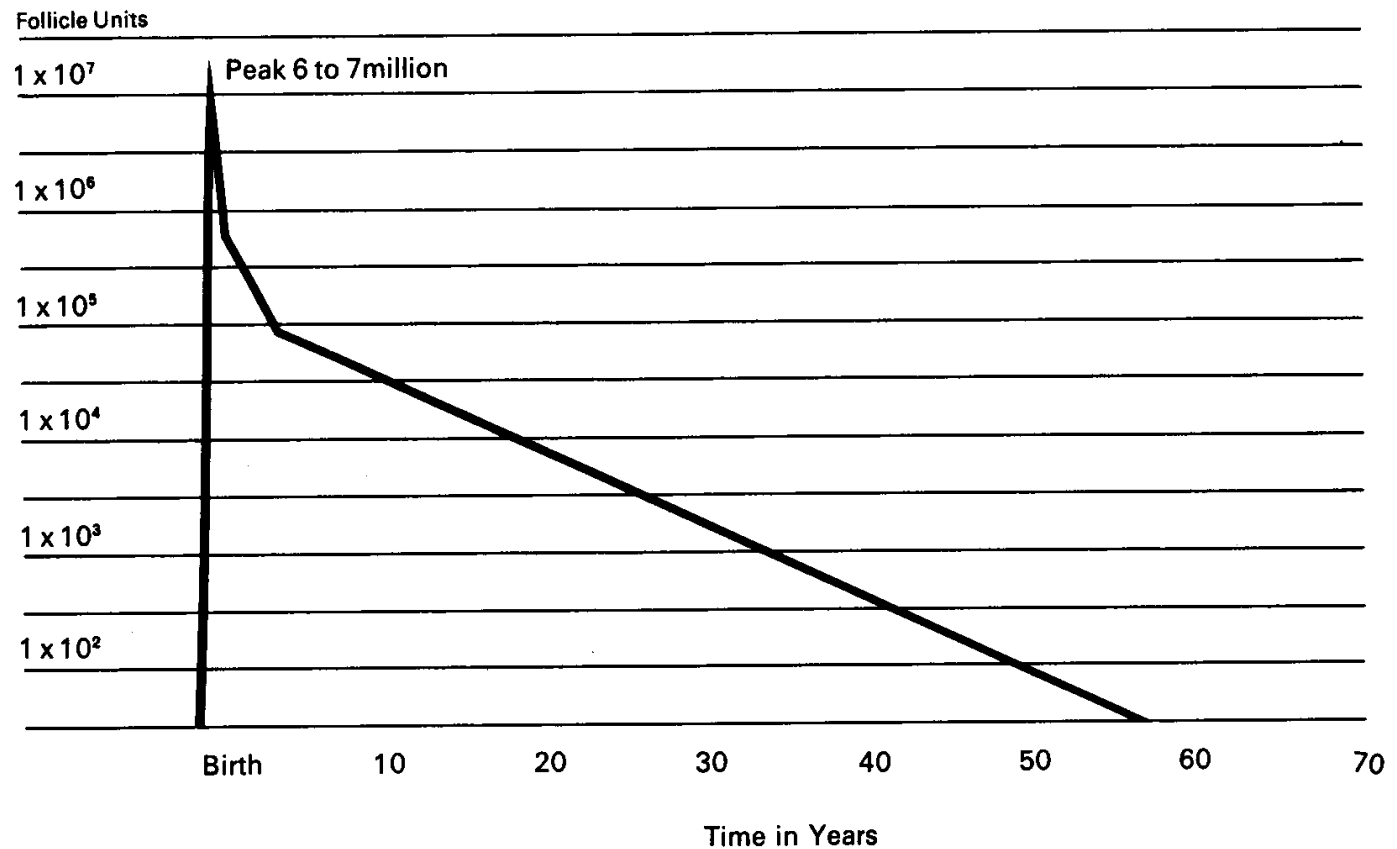


DIVERSI STADI DI MATURAZIONE DEL FOLLICOLO



A: follicolo primordiale; B: follicolo preantrale; C: follicolo antrale; D: follicolo preovulatorio.

NUMERO DI FOLLICOLI DALLA NASCITA ALLA MENOPAUSA



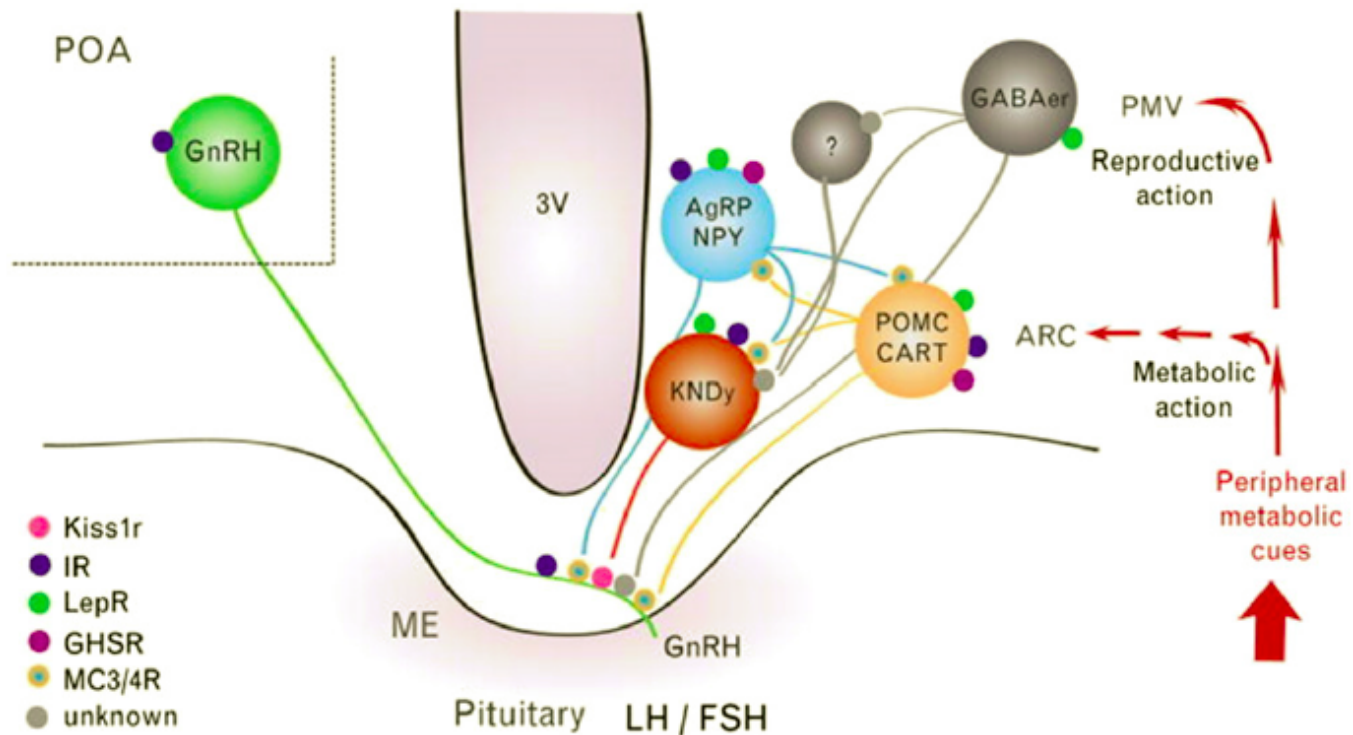
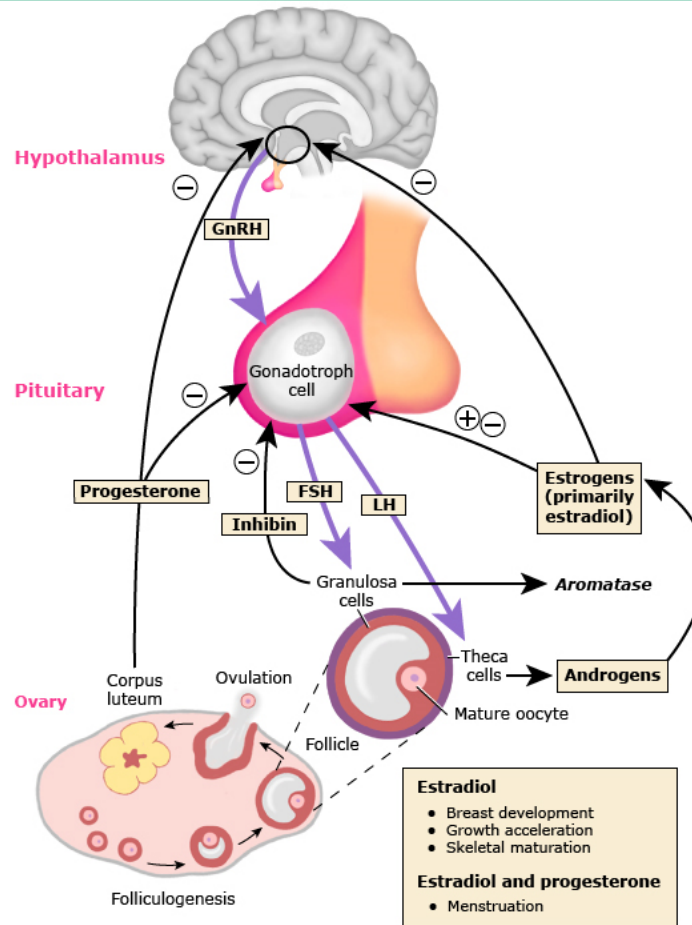


Figure 1. Schematic representation of neural interactions between metabolic and reproductive functions depicting likely sites of action of leptin, insulin, and ghrelin to control the release of gonadotropin-releasing hormone. Abbreviations: 3V, third ventricle; AgRP, agouti-related peptide; ARC, arcuate nucleus; CART, cocaine- and amphetamine-regulated transcript; GABA, γ -aminobutyric acid; GHSR, growth hormone secretagogue receptor; IR, insulin receptor; Kiss1r, kisspeptin receptor; KNDy, kisspeptin/neurokinin B/dynorphin; LepR, leptin receptor; MC3r, melanocortin receptor 3; MC4r, melanocortin receptor 4; ME, median eminence; NPY, neuropeptide Y; PMV, ventral premammillary nucleus; POA, preoptic area; POMC, pro-opiomelanocortin. [Reproduced from Navarro VM, Kaiser UB (10). Reproduced with permission of Lippincott, Williams & Wilkins].

Hypothalamic-pituitary-ovarian axis and puberty

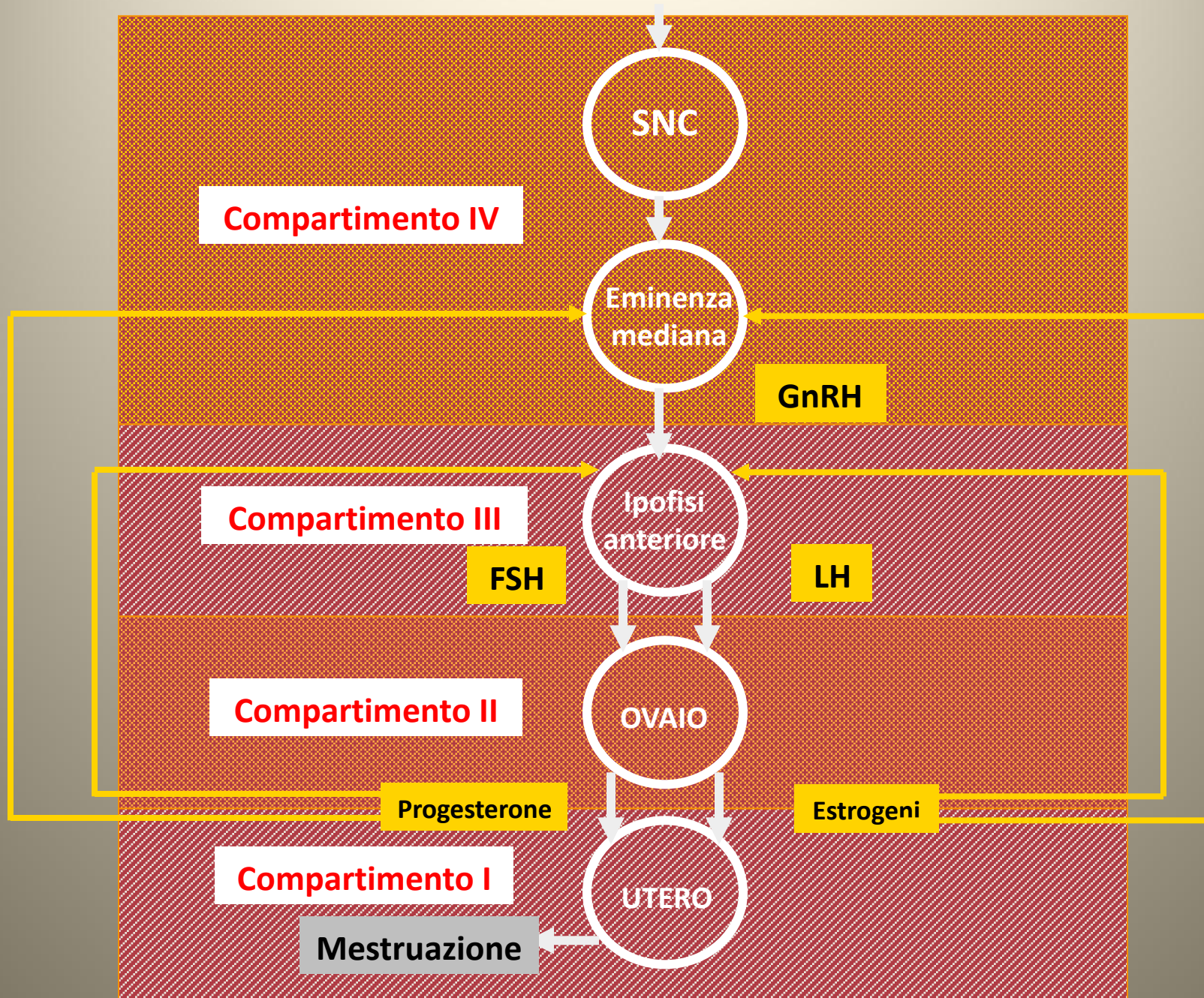


Puberty is marked by an increase in the pulsatile secretion of GnRH from the hypothalamus. GnRH stimulates the secretion of FSH and LH from the gonadotroph cells in the anterior pituitary gland. In girls, FSH stimulates the growth of ovarian follicles and, in conjunction with LH, stimulates production of estradiol by the ovaries. Early in puberty, estradiol stimulates breast development and growth of the skeleton, leading to pubertal growth acceleration. Later in puberty, the interplay between pituitary secretion of FSH and LH and secretion of estradiol by ovarian follicles leads to ovulation and menstrual cycles. The skeletal maturation induced by estradiol eventually results in fusion of the growth plates and cessation of growth.

GnRH: gonadotropin releasing hormone; FSH: follicle stimulating hormone; LH: luteinizing hormone.

***Il ciclo mestruale:
La patologia***

Ambiente esterno



Major causes of primary and secondary amenorrhea

Abnormality	Causes
Pregnancy	
Anatomic abnormalities	
Congenital abnormality in müllerian development*	Isolated defect
	Androgen insensitivity syndrome
	5-alpha-reductase deficiency
Congenital defect of urogenital sinus development*	Agenesis of lower vagina
	Imperforate hymen
Intrauterine adhesions	Asherman syndrome
	Tuberculous endometritis
Disorders of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis[¶]	
Hypothalamic dysfunction	
Pituitary dysfunction	
Ovarian dysfunction	Gonadal dysgenesis (Turner syndrome, 46,XY*)
	Other causes of primary ovarian insufficiency
Other	

* Present as primary amenorrhea only.

¶ Refer to UpToDate graphics on the multiple causes of hormonal dysfunction.

Major causes of amenorrhea due to abnormalities in the hypothalamic-pituitary-ovarian axis

Abnormality	Causes
Hypothalamic dysfunction	Isolated GnRH deficiency
	Functional hypothalamic amenorrhea
	- Weight loss, eating disorders
	- Excessive exercise (including but not exclusively: running, ballet dancing, figure skating, gymnastics)
	- Stress
	- Severe or prolonged illness
	Inflammatory or infiltrative diseases
	Brain tumors - eg, craniopharyngioma
	Cranial irradiation
Traumatic brain injury	
Other syndromes - Prader-Willi, Laurence-Moon-Biedl, leptin mutations	
Pituitary dysfunction	Hyperprolactinemia, including lactotroph adenomas
	Other pituitary tumors - acromegaly, corticotroph adenomas (Cushing's disease)
	Other tumors - meningioma, germinoma, glioma
	Genetic causes of hypopituitarism
	Empty sella syndrome
	Pituitary infarct or apoplexy
Ovarian dysfunction	Primary ovarian insufficiency (premature ovarian failure)
	- Turner syndrome, fragile X permutation, chemotherapy and radiotherapy, somatic chromosomal defects, autoimmune, idiopathic
Other	Polycystic ovary syndrome
	Hyperthyroidism
	Hypothyroidism
	Uncontrolled diabetes mellitus types 1 and 2
	Exogenous androgen use

HPO: hypothalamic-pituitary-ovarian; GnRH: gonadotropin-releasing hormone.

Table 2. Common Causes of Anovulation and Accompanying Laboratory Patterns

	LH (IU/L)	FSH (IU/L)	LH/FSH	E2 (pg/mL)	P4 (ng/mL)	AMH (ng/mL)	PRL (ng/mL)	TSH (μU/mL)	T4 (μg/dL)	DHEA-S (μg/dL)	17OHP (ng/dL)	T (ng/dL)
Functional hypothalamic anovulation	<10	<10	~1	<50	<1	>1	Low nl	Low nl	Low nl	nl	nl	Low nl
Ovarian insufficiency menopause	>15	>15	FSH > LH	<50	<1	<0.5	nl	nl or ↑	nl or ↓	nl	nl	Low nl
PCOS	<15	<10	LH > FSH	<50	<1	nl or ↑	High nl	nl	nl	High nl	nl	High nl or slight↑
Nonclassical CAH	<15	<10	LH > FSH	<50	≤1	nl	nl	nl	nl	High nl	↑	↑
Hyperprolactinemia	<10	<10	LH < FSH	<50	<1	nl	↑	nl or ↑	nl	nl or slight ↑	nl	nl

Abbreviations: 17OHP, 17-hydroxyprogesterone; nl, normal; P4, progesterone; PRL, prolactin; T, testosterone.

Caso clinico interattivo
Amenorrea secondaria

Simona è una **ragazza di 17 anni**, che si presenta all'ambulatorio di Endocrinologia per una **amenorrea secondaria**.

- **Storia mestruale:** menarca a 12 anni, successivi cicli regolari.

Dai 14 anni uso per 2 anni di estroprogestinici (Diane), per "ipertricosi" e acne.

Dopo la sospensione, dovuta al sospetto di una relazione fra la terapia e un incremento ponderale, da un anno irregolarità mestruali ingravescenti: intervalli inizialmente di 35-40 giorni, poi "allungamento" fino a oltre due mesi. Da 9 mesi è in amenorrea.

Caso clinico interattivo
Amenorrea secondaria

Anamnesi familiare: madre deceduta a 27 anni per incidente stradale; padre, 63 anni, iperteso. Non ha fratelli. Nonna paterna diabetica.

Anamnesi fisiologica: peso alla nascita 3300 grammi. Studentessa del liceo. Da 2 anni pratica attività fisica (palestra, piscina, squash), per contrastare l'aumento ponderale. L'alimentazione sembra bilanciata, con occasionale abuso di dolci. Non fumo né alcolici.

Anamnesi patologica: da un anno comparsa di lieve "peluria", soprattutto agli arti e al prolabio, e acne. Accertamenti effettuati prima dell'uso della pillola avevano mostrato normalità di testosterone, DHEAS e funzione tiroidea, 17OHP basale 1.5 ng/ml con picco di 5.5 ng/ml dopo ACTH, lieve iperprolattinemia (35-42 ng/ml), progesterone in 23° giornata ovulatorio. All'ecografia: ovaie di volume normale, con aspetto micropolicistico. Diagnosi all'epoca: **lieve irsutismo idiopatico.**

Caso clinico interattivo
Amenorrea secondaria

Esame obiettivo:

altezza 165 cm, peso 73 kg (BMI 26.8 kg/m²), vita 92 cm.
Pressione arteriosa 140/90 mmHg. FC 72 bpm.

Non irsutismo, non acne, non alopecia. Tessuto ghiandolare mammario moderatamente rappresentato, non galattorrea.

Tiroide lievemente ipertrofica e di consistenza un po' aumentata, con morfologia regolare.

Ecografia pelvica:

Ovaie di regolare volumetria, con rari follicoli. Linea endometriale sottile.

Quesito 1. Oltre ad uno screening endocrino basale, ritenete preliminarmente utile programmare una delle seguenti indagini?

- a) RMN ipofisi
- b) ACTH test
- c) MAP-test
- d) nessuna di queste indagini è opportuna in via preliminare

Indagini effettuate -1

Profilo endocrino basale:

- LH	31.8 UI/l
- FSH	44.1 UI/l
- estradiolo	35 pg/ml
- progesterone	1.3 ng/ml
- testosterone totale	0.4 ng/ml
- DHEAS	188 µg/dl
- androstenedione	1.3 ng/dl
- 17OHP	1.3 ng/ml
- PRL	67 ng/ml
- TSH	2.9 mU/l
- FT4	10.1 pmol/l
- cortisolemia	19 µg/dl

Indagini effettuate - 2

Profilo metabolico basale:

- glicemia	106 mg/dl
- colesterolo totale	233 mg/dl
- colesterolo LDL	156 mg/dl
- colesterolo HDL	52 mg/dl
- trigliceridi	125 mg/dl

Indagini effettuate - 3

Anticorpi anti tiroide:

TPO	895 U/ml
TG-Ab:	1534 U/ml

Ecografia tiroidea:

Ghiandola di volume ai limiti superiori della norma, a profili ondulati, diffusamente ipoecogena e disomogenea, con strie iperecogene e aspetti pseudonodulari.

Quesito 2. Sulla base di questi elementi, quale ipotesi diagnostica vi sembra plausibile?

- a) PCOS
- b) menopausa precoce
- c) prolattinoma
- d) gonadotropinoma

Sintesi dei risultati delle indagini effettuate all'età di 14 anni

- lievi manifestazioni di iperandrogenismo
- normali livelli di androgeni
- ovaie micropolicistiche
- risposta del 17OHP all'ACTH vivace
- cicli regolari e ovulatori
- lieve iperprolattinemia di ndd

SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO

Criteria diagnostici della Scuola americana

- **Anovulazione cronica**
(di regola con alterazioni del ciclo mestruale)
- **Iperandrogenismo**
(clinico e/o biochimico)
- **Assenza di cause secondarie**

National Institute of Child Health and Human Development
(PCOS Conference, 1990)

SINDROME DELL'OVAIO

POLICISTICO "Consensus" di Rotterdam

La diagnosi richiede almeno due elementi fra:

- **Oligo-anovulazione**
- **Iperandrogenismo** (clinico e/o biochimico)
- **Ovaie micropolicistiche** (almeno 12 follicoli di 2-9 mm e/o volume ovarico > 10 ml)

dopo esclusione di cause specifiche

(Hum Reprod & Fertil Steril, 2004)

CONDIZIONI IN CUI SI POSSONO RISCONTRARE OVAIE MICROPOLICISTICHE

Donna "normale" (~20%)

Sindrome dell'ovaio policistico "primitiva"

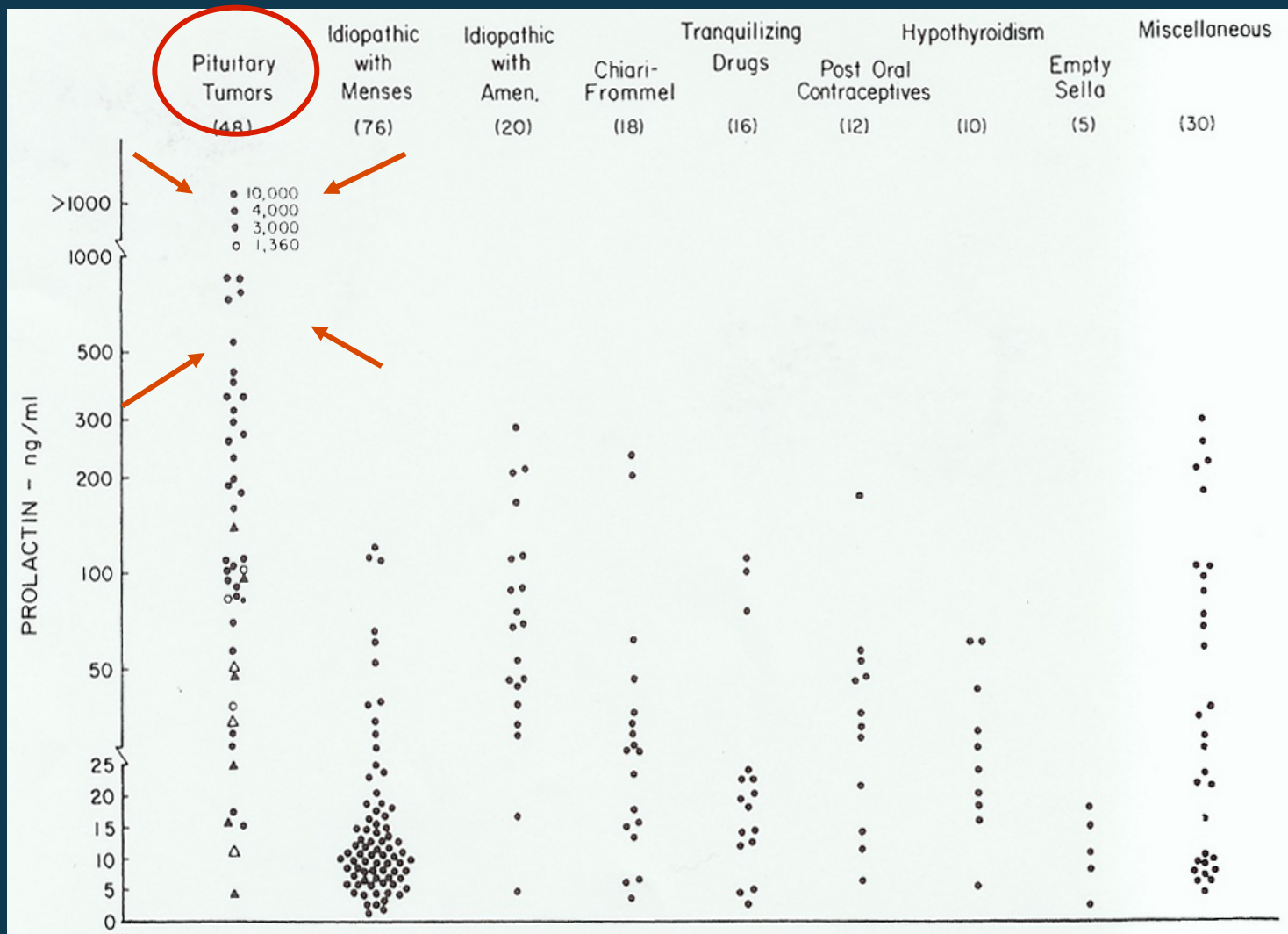
Sindromi dell'ovaio policistico secondarie

- deficit enzimatici surrenalici con iperandrogenismo
- deficit aromatasi
- sindrome di Cushing
- tumori ovarici e surrenalici androgeno-secernenti
- iperandrogenismi iatrogeni
- sindromi da severa insulinoresistenza e acanthosis nigricans
tipo A e tipo B
- leprecaunismo
- altre rare sindromi congenite con grave insulino-resistenza
- epilessia/farmaci antiepilettici
- iperprolattinemia

Prevalenza di iperprolattinemia in corso di patologie endocrine

- Ipotiroidismo primitivo 0-40%
- PCOS 1-30%
- M. di Addison ?

Valori di prolattinemia in 235 soggetti con galattorrea, suddivisi in rapporto alla diagnosi



Cause di iperprolattinemia

Patologie ipotalamiche

- neoplasie
- patologie infiltrative
- esiti chirurgia o radioterapia
- traumi cranici

Cause di iperprolattinemia

Patologie ipotalamiche

Patologie ipofisarie

- neoplasie (prolattinoma, adenomi non funzionanti, altri tumori)
- sezione anatomica o funzionale del peduncolo
- sella vuota
- patologie infiltrative
- aneurismi

Cause di iperprolattinemia

Patologie ipotalamiche

Patologie ipofisarie

Altre patologie endocrine (ipotiroidismo, etc)

Insufficienza renale

Cirrosi epatica

Secrezione ectopica (molto rara: K bronchiale, K renale)

Infezioni da HIV

Collagenopatie

Lesioni parete toracica e midollo cervicale

Epilessia

Farmaci

Stress

Forme idiopatiche

Iperprolattinemia “idiopatica” - ipotesi patogenetiche -

- Microadenoma ipofisario
- Disfunzione ipotalamica
- Autoimmunità ipofisaria
- Macroprolattina

Indagini effettuate - 4

Screening autoimmune:

Anticorpi anti tiroide (TPO) **positivi**

Anticorpi anti-cellule steroidee e
anti-21 idrossilasi negativi

Altri autoanticorpi organo-specifici negativi

Storia clinica -2

Nel corso delle indagini, circa 4 settimane dopo le valutazioni ormonali, la paziente ha una mestruazione spontanea, della durata di 3 giorni, con quantità scarsa. Effettua un nuovo controllo degli esami ormonali basali, una settimana dopo la ricomparsa del ciclo.

Indagini effettuate - 5

- LH	7.4 UI/l
- FSH	9.1 UI/l
- estradiolo	60 pg/ml
- PRL	47 ng/ml

Storia clinica - 3

Dopo la mestruazione la paziente chiede di procrastinare ulteriori indagini. Ma si ripresenta dopo sei mesi, di nuovo in amenorrea.

Effettua un nuovo controllo degli esami ormonali basali, che risultano sovrapponibili a quelli iniziali (gonadotropine francamente aumentate, estradiolo basso, prolattina mossa).

Quesito 3. Quale ulteriore indagine ritenete in prima istanza necessaria?

- a) RMN ipofisi
- b) prelievi seriati per PRL durante infusione di fisiologica
- c) come precedente, con dosaggio PRL dopo PEG
- d) dosaggio alfa-subunità

Indagini effettuate - 6

- PRL durante 1 h di infusione di soluzione salina (0', 30', 60') 53, 61, 48 ng/ml
- PRL dopo PEG (sul campione 60') 15 ng/ml; recupero 28%

Caso clinico interattivo
Amenorrea secondaria

Diagnosi

Insufficienza ovarica da verosimile
menopausa precoce.

Gonadotropinomi

Manifestazioni nella donna in età riproduttiva

- spesso non secernenti o secernenti scarse quantità di gonadotropine mature
- quasi sempre macroadenomi (effetto massa)
- disturbi del ciclo mestruale (oligoamenorrea)
- possibile iperstimolazione ovarica, con possibili cisti ovariche multiple
- estradiolo elevato
- eccesso di FSH; LH quasi sempre ridotto
- frequente iperprolattinemia, in genere lieve

Quesito 4. Quale condotta ritenete indicata in questo caso?

- a) ripresa della terapia estroprogestinica
- b) tentativo di terapia con gonadotropine a dosi elevate
- c) studio genetico
- d) dosaggio inibina B / AMH

Indagini effettuate - 7

Livelli circolanti di **inibina B**: nella norma (58 pg/ml).

Livelli circolanti di AMH: nella norma (4 ng/ml)

Laparoscopia con prelievo ovarico. All'esame istologico: presenza di numerosi follicoli primordiali, non follicoli maturi.

Diagnosi: **sindrome dell'ovaio resistente**

Caso clinico interattivo
Amenorrea secondaria

Margherita è una **ragazza di 16 anni**, che si presenta all'ambulatorio di Endocrinologia per una **amenorrea secondaria**.

Storia mestruale: menarca a 13 anni, successivi cicli regolari.

Dopo 6 mesi oligomenorrea per due anni. Da 6 mesi amenorrea

Nell'ultimo anno ha perso 13 kg, sia perché ha cambiato le sue abitudini alimentari sia perché ha incrementato l'attività fisica portando la corsa a 8 km a settimana

Caso clinico interattivo
Amenorrea secondaria

Anamnesi familiare: madre e padre in apparente buona salute. Una sorella di 20 anni senza alcun problema.

Anamnesi fisiologica: peso alla nascita 3000 grammi. Studentessa del liceo. Non fumo né alcolici.

Anamnesi patologica: accertamenti di laboratorio di 6 mesi prima avevano mostrato normalità di testosterone e DHEAS, T3 basso a fronte di un TSH normale.

Esame obiettivo: peso 48,6 BMI 17,9

Quesito 1. Quali delle seguenti indagini ritenete utile ripetere o eseguire?

- a) LH e FSH
- b) ACTH test
- c) MAP-test
- d) RMN dell'encefalo

Indagini effettuate -1

Profilo endocrino basale:

- LH	0,3 UI/l
- FSH	3,6 UI/l
- estradiolo	20 pg/ml
- cortisolemia	19 µg/dl
- testosterone totale	0.2 ng/ml
- DHEAS	125 µg/dl
- androstenedione	1.3 ng/dl
- 17OHP	1.3 ng/ml
- PRL	20 ng/ml
- TSH	2.9 mU/l
- FT4	10.1 pmol/l
- FT3	0.9 pmol/l

Quesito 2. Sulla base di questi elementi, quale ipotesi diagnostica vi sembra plausibile?

- a) amenorrea ipotalamica
- b) ipogonadismo ipogonadotropo
- c) PCOS
- d) amenorrea disfunzionale

Caso clinico interattivo
Amenorrea secondaria

Dopo ampia discussione la paziente accetta di prendere peso.

Torna dopo 6 mesi ha ripreso 12 kg, ma i cicli non sono ricomparsi

Indagini ripetute

Profilo endocrino basale:

- LH	21,3 UI/l
- FSH	5,1 UI/l
- estradiolo	45 pg/ml
- cortisolemia	19 µg/dl
- testosterone totale	0.9 ng/ml
- DHEAS	145 µg/dl
- androstenedione	2.3 ng/dl
- 17OHP	1.3 ng/ml
- PRL	20 ng/ml
- TSH	2.6 mU/l
- FT4	10.1 pmol/l
- FT3	1.9 pmol/l

Quesito 3. Sulla base di questi elementi, quale ipotesi diagnostica vi sembra plausibile?

- a) amenorrea ipotalamica
- b) ipogonadismo ipogonadotropo
- c) PCOS
- d) amenorrea disfunzionale

Caso clinico interattivo
Amenorrea secondaria

La paziente si perde al follow-up

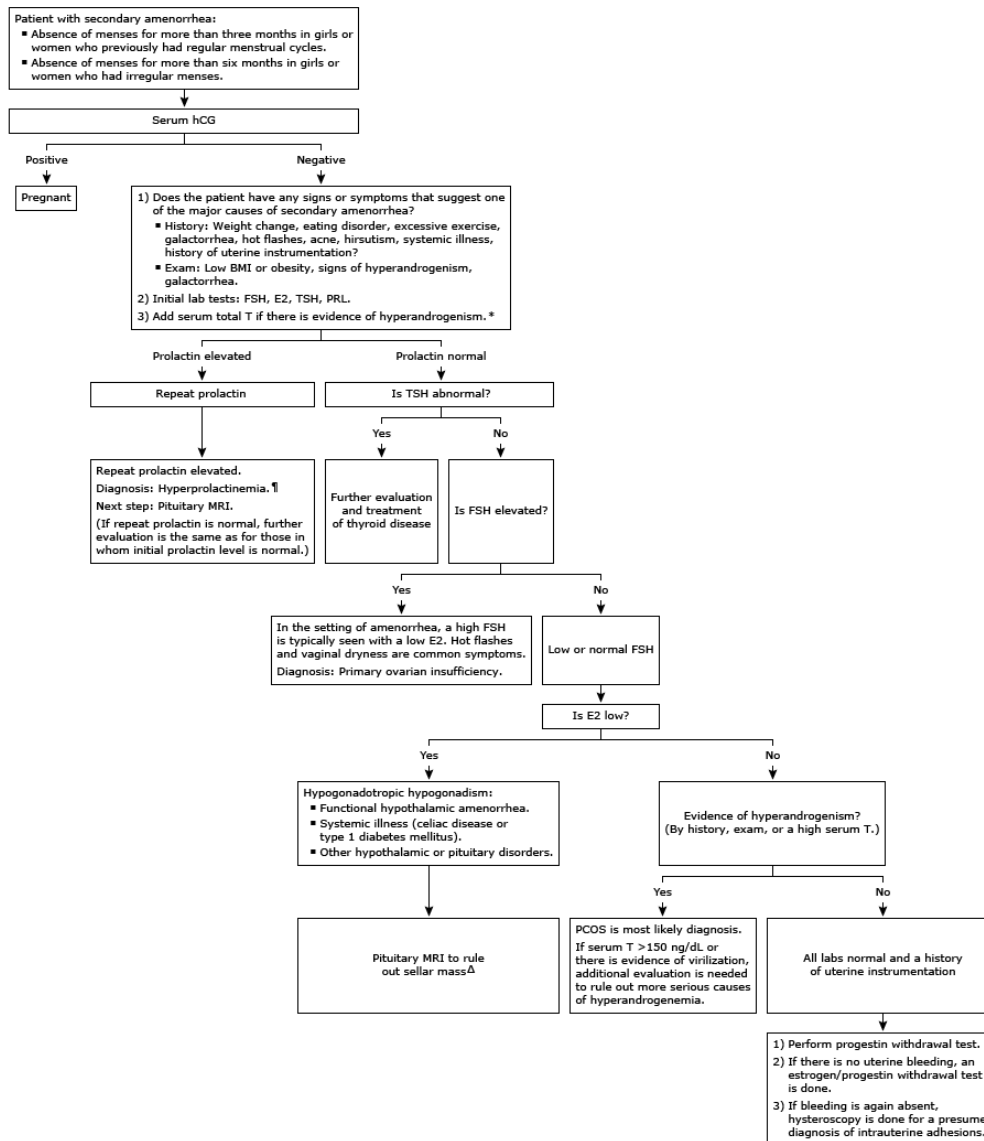
Torna dopo 5 anni, ha guadagnato ulteriore peso, è stata trattata con EP, presenta alla sospensione della pillola sempre anovulazione e amenorrea accompagnata da acne e modesta peluria

We suggest short-term use of transdermal E2 therapy with cyclic oral progestin (not oral contraceptives or ethinyl E2) in adolescents and women who have not had return of menses after a reasonable trial of nutritional, psychological, and/or modified exercise intervention

J Clin Endocrinol Metab, May 2017, 102(5):1413–1439

Diagnosi: anovulatorietà cronica
con amenorrea ipotalamica
e PCOS
modulate da fattori metabolici

Evaluation of secondary amenorrhea



This algorithm offers a stepwise approach to the evaluation of secondary amenorrhea. For further details, refer to additional content on the causes, evaluation, and treatment of secondary amenorrhea.

hCG: human chorionic gonadotropin; BMI: body mass index; FSH: follicle-stimulating hormone; E2: estradiol; TSH: thyroid-stimulating hormone; PRL: prolactin; T: testosterone; MRI: magnetic resonance imaging; PCOS: polycystic ovary syndrome.

* Many clinicians also measure serum 17-hydroxyprogesterone at the initial visit to rule out nonclassical 21-hydroxylase deficiency. Some also measure serum dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS).

† Mild hyperprolactinemia can sometimes be seen with hypothyroidism. Euthyroidism should be confirmed before performing MRI.

Δ Pituitary MRI not required in those with clear explanation for their hypogonadotropic amenorrhea, eg, eating disorder, excessive exercise, celiac disease, or type 1 diabetes mellitus.

Grazie



E Hopper - Rooms by the sea '51