

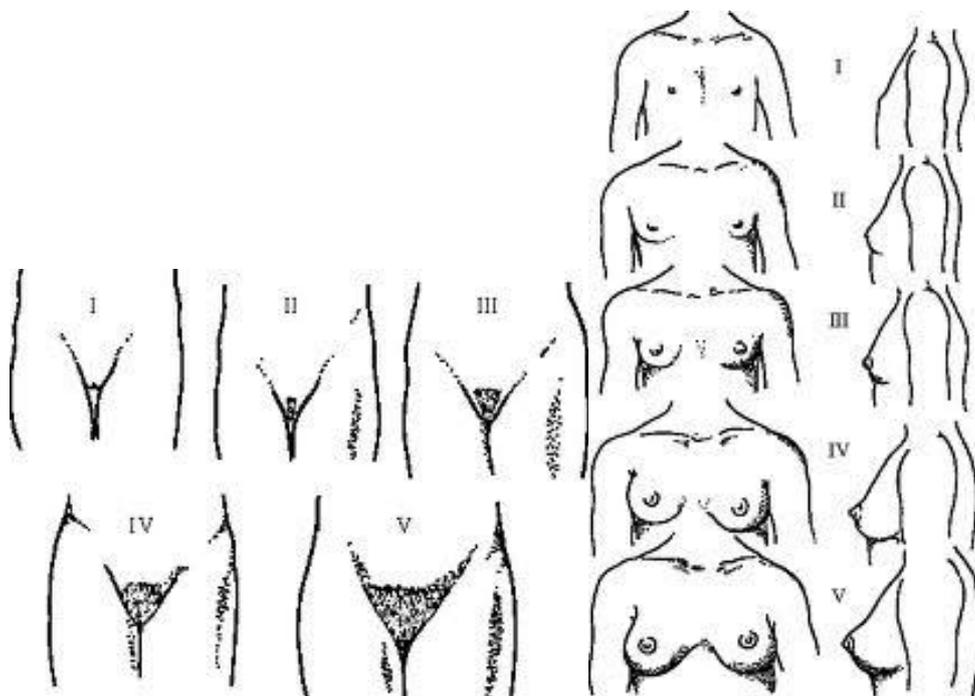
## ALTERAZIONI MESTRUALI NELL'ADOLESCENZA

Responsabile Editoriale  
**Vincenzo Toscano**

Le irregolarità del ciclo mestruale nei primi due anni dopo il menarca riguardano circa il 40-60% delle adolescenti e costituiscono uno dei problemi per cui viene più frequentemente richiesta una valutazione clinica nel periodo adolescenziale.

### FISIOLOGIA DEL CICLO MESTRUALE

Il **menarca** avviene tipicamente entro 2-3 anni dal telarca, allo stadio IV di Tanner della maturazione mammaria, mentre è raro prima dello stadio III. L'età media del menarca è fra 12 e 13 anni ed entro i 15 anni il 98% delle ragazze ha già avuto il primo flusso mestruale. Contribuiscono a determinare l'età del menarca fattori genetici, socio-economici e nutrizionali, ma anche lo stato di salute generale. L'età media è diversa da Paese a Paese: in particolare il menarca sembra essere più precoce nei paesi più sviluppati e nelle aree urbane rispetto alle aree rurali.



Stadi puberali femminili secondo Tanner

Il ciclo mestruale è determinato dall'interazione ritmica di tre importanti strutture dell'organismo:

- l'ipotalamo, che secreta il "fattore di rilascio delle gonadotropine" (*GnRH*);
- l'ipofisi, che secreta le gonadotropine (*FSH, LH*);
- l'ovaio, che ha due funzioni principali: la produzione dell'*estradiolo* e del *progesterone* e la maturazione degli ovociti.

Per tutta la durata del ciclo mestruale anche l'utero è sottoposto a cambiamenti in risposta alle variazioni delle concentrazioni ematiche degli estrogeni e del progesterone.

L'interazione tra le suddette strutture determina un delicato equilibrio che, in condizioni ottimali, provoca un intervallo tra i flussi mestruali che oscilla fra i 28 e i 35 giorni, una durata del flusso mestruale da 2 a 7 giorni e una quantità che varia fra i 25 e i 69 mL.

L'evento critico della maturazione puberale è rappresentato dalla secrezione pulsatile delle gonadotropine. La riduzione o la scomparsa del meccanismo che durante l'infanzia inibisce la funzione riproduttiva, consentirebbe la riattivazione della secrezione pulsatile di GnRH e quindi l'innesco degli eventi ritmici che coinvolgono la maturazione follicolare nell'ovaio e la comparsa di una ciclicità dapprima anovulatoria e in seguito ovulatoria.

Il menarca, pur rappresentando l'ultima tappa della maturazione puberale, non sempre è indice di una completa funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, che si raggiunge, a volte dopo alcuni anni, con la stabilizzazione del feed-back positivo e quindi con l'ovulazione.

Il consolidamento delle interrelazioni tra ovaio e asse ipotalamo-ipofisario, può richiedere periodi di tempo variabili da soggetto a soggetto e la sua immaturità può, in un certo numero di casi, giustificare la comparsa delle irregolarità mestruali della prima adolescenza.

**Nei primi due anni dopo il menarca, i cicli mestruali sono irregolari nel 40-60%** delle adolescenti (con progressiva regolarizzazione a partire dal 2°-3° anno ginecologico) **e anovulatori nel 55-80%** dei casi, come conseguenza dell'immaturità dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi.

Le suddette condizioni possono essere definibili come alterazioni fisiologiche del ciclo mestruale. Accanto a tali alterazioni fisiologiche, l'adolescente può presentare **altri disturbi** del ciclo mestruale (tabella 1).

Tabella 1 Definizione dei disturbi mestruali	
<b>Anomalie del ritmo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• amenorrea: assenza di mestruazioni per almeno tre mesi</li> <li>• oligomenorrea: intervallo tra due cicli mestruali &gt; 35 giorni</li> <li>• polimenorrea: intervallo tra due cicli mestruali &lt; 25 giorni)</li> </ul>
<b>Anomalie di quantità e durata</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ipermenorrea: perdita ematica &gt; 80 mL</li> <li>• ipomenorrea: perdita ematica &lt; 20 mL</li> <li>• menorragia: durata della mestruazione più lunga rispetto ad un ciclo normale</li> </ul>
<b>Anomalie di presentazione</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• metrorragia: sanguinamento uterino che si verifica in qualsiasi momento del periodo inter-mestruale</li> <li>• meno-metrorragia: sanguinamento uterino eccessivo e prolungato, che si verifica ad intervalli frequenti ed irregolari</li> </ul>

## AMENORREA

Si definisce amenorrea l'assenza del flusso mestruale.

Poiché il ciclo mestruale rappresenta il risultato di una complessa interazione ormonale, una qualsiasi alterazione che interferisca con l'armonica funzione dei centri interessati (ipotalamo, ipofisi, gonade, vie genitali di efflusso, meccanismi di feed-back) potrà provocare amenorrea.

L'amenorrea può essere distinta in due forme:

- **primaria**, caratterizzata dalla mancata comparsa dei flussi mestruali:
  - dopo l'età di 14 anni in assenza dei caratteri sessuali secondari;
  - dopo l'età di 16 anni in presenza dei caratteri sessuali secondari;
- **secondaria**, caratterizzata dalla mancata del flusso mestruale per 3 cicli consecutivi se pre-esisteva un quadro di oligomenorrea o dopo 6 mesi nell'ambito di pregressi cicli mestruali regolari o per 18 mesi dopo il menarca.

Le cause di amenorrea primaria e secondaria sono numerose; a volte le condizioni patologiche che sottendono l'una o l'altra forma possono essere del tutto sovrapponibili.

Per identificare con correttezza le cause di una condizione di amenorrea, è opportuno stabilire se siano presenti i **caratteri sessuali secondari**: la loro assenza infatti depone inequivocabilmente per una mancanza assoluta di pregressa esposizione alla stimolazione estrogenica.

<b>Tabella 2</b>	
<b>CAUSE DI AMENORREA (modificata da 1)</b>	
<b>Primaria</b>	
<b>Malformative</b>	Agenesia mulleriana (s. di Rokitansky) Imene imperforato Ipoplasi e atresia vaginale Ipoplasi e atresia uterina
<b>Ovariche</b> (ipogonadismo ipergonadotropo)	PCOS S. di Turner Disgenesia gonadica Agenesia ovarica Chemio/radioterapie
<b>Ipotalamo-ipofisarie</b> (ipogonadismo ipogonadotropo)	Calo ponderale Attività fisica intensa Disturbi del comportamento alimentare (anoressia) Sindrome di Kallmann (e simili) Iperprolattinemia patologica (adenomi ipofisari PRL-secernenti, craniofaringiomi, istiocitosi X) Ipopituitarismo Danno ipotalamo-ipofisario (tumori intra-cranici, radioterapia, traumi, adenomi ipofisari, malattie granulomatose )
<b>Altro</b>	Cause sistemiche (malattie debilitanti croniche) Malattie endocrine (patologie tiroidee, s. di Cushing, ecc.) Sindrome adreno-genitale
<b>Idiopatica</b>	Ritardo costituzionale
<b>Secondaria</b>	
<b>Uterine</b>	S. di Asherman, stenosi cervicale, endometriti
<b>Ovariche</b>	PCOS Insufficienza ovarica prematura (genetica, autoimmune, infettiva, iatrogena da radio/chemioterapie)
<b>Ipotalamo-ipofisarie</b> (ipogonadismo ipogonadotropo)	Calo ponderale, esercizio fisico intenso, stress psicologico Iperprolattinemia Ipopituitarismo S. di Sheehan Danno ipotalamo-ipofisario da tumori intracranici, radioterapia o traumi Sarcoidosi, tubercolosi
<b>Sistemiche</b>	Malattie debilitanti croniche (diabete mellito, lupus, ecc.) Malattie endocrine (patologie tiroidee, s. di Cushing, ecc.)
<b>Farmaci e sostanze</b>	Cocaina e oppioidi Psicofarmaci Progestinici Farmaci che alterano l'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio come gli analoghi del GnRH

## OLIGOMENORREA

Si definisce, con il termine di oligomenorrea, un ciclo in cui l'intervallo tra due sanguinamenti mestruali è superiore ai 35 giorni e inferiore ai 90 giorni.

L'oligomenorrea rappresenta l'irregolarità mestruale più frequente nel I (25%) e II (20%) anno di età ginecologica.

Nella maggior parte dei casi è da ricondurre allo stato di anovularietà fisiologica che si osserva nei primi anni dopo il menarca, secondaria alla fisiologica immaturità dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi.

Le adolescenti con oligomenorrea possono rientrare in 3 gruppi:

- oligomenorrea isolata
- oligomenorrea associata a segni di iperandrogenismo
- oligomenorrea associata a variazioni ponderali, stress, attività fisica intensa

Quando associata a segni clinici riferibili a iperandrogenismo (seborrea, acne, irsutismo), l'oligomenorrea può essere suggestiva di patologia endocrina, la più frequente delle quali è la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS).

Nell'adolescente con oligomenorrea secondaria a stress psichici, intensa attività agonistica e brusche variazioni di peso corporeo, potrebbe essere sufficiente rimuovere il momento causale per ottenere una normalizzazione del ciclo.

Dinanzi a un'adolescente con oligomenorrea nei primi due anni dopo il menarca, con anamnesi ed esame obiettivo negativi, è possibile avere un atteggiamento di vigile attesa, che preveda controlli ogni 6 mesi con diario dettagliato dei cicli mestruali. In questi casi, è consigliabile eseguire le seguenti indagini:

- ecografia pelvica;
- al 3°-5° giorno del ciclo mestruale FSH, LH, prolattina (0'-20'), estradiolo, 17OH-progesterone (se sospetto di sindrome adreno-genitale), testosterone totale (se segni di iperandrogenismo);
- TSH, FT4;
- emocromo, transaminasi, screening per la malattia celiaca (in caso di sottopeso);
- insulinemia e glicemia basale o curva da carico orale di glucosio nelle pazienti obese e con familiarità per diabete.

## PCOS

La PCOS è senza dubbio una patologia molto complessa, che coinvolge ipotalamo, ipofisi, ovaie, surrene e tessuto adiposo periferico. Induce quasi costantemente un quadro di iperandrogenismo, sostenuto da una irregolare produzione endocrina intra-ovarica, nonché da un meccanismo di conversione periferica (cute e tessuto adiposo) che viene stimolato dalle condizioni di sovrappeso tipiche di queste pazienti. L'unità ipotalamo-ipofisaria partecipa attivamente allo sviluppo e al mantenimento della patologia, promuovendo un aumento significativo della frequenza e dell'intensità dei picchi di LH, con uno sbilanciamento del rapporto LH/FSH, uno dei vari elementi di detta patologia.

Non esistono criteri diagnostici specifici per l'adolescenza. Vengono applicati anche alle adolescenti quelli utilizzati nelle adulte, senza considerare che alcune caratteristiche possono essere solo transitorie nell'evoluzione verso l'età adulta. La maggior parte delle definizioni di PCOS include irsutismo, acne e alopecia, ma l'acne nell'adolescenza è di comune riscontro ed in molte pazienti è solamente transitoria. Anche la caratteristica e transitoria anovulatorietà dei primi cicli è difficilmente distinguibile dal pattern di una PCOS. Perfino il dato ecografico può risultare difficile da ottenere, dato che la via trans-vaginale non è praticabile nella ragazza non sessualmente attiva e dall'altro lato di poco aiuto diagnostico. È infatti fisiologico il riscontro nelle adolescenti di ovaie multi-follicolari e di dimensioni ovariche maggiori che non in età adulta. Inoltre, all'ecografia ovarica circa il 20-33% delle donne in età fertile dimostra la presenza di policistosi ovarica, ma solo circa il 75-80% di esse ha sintomi compatibili con la diagnosi di PCOS.

Ciò che permette di distinguere il quadro para-fisiologico di ovaio microfollicolare dall'ovaio policistico è l'aumento stromale e il volume delle cisti.

<b>Criteri diagnostici della PCOS nelle adolescenti (4):</b> presenza di 4 criteri fra i seguenti 5
1. Iperandrogenismo clinico: irsutismo e acne persistenti e di grado rilevante
2. Iperandrogenismo biochimico: testosterone totale > 50 ng/dL e rapporto LH/FSH > 2
3. Insulino-resistenza e iperinsulinemia: acanthosis nigricans, adiposità viscerale e alterata tolleranza glucidica
4. Oligomenorrea persistente a più di 2 anni dal menarca
5. Ovaio policistico all'ecografia

L'approccio terapeutico all'ovaio policistico nelle adolescenti che presentano segni riferibili a iperandrogenismo è complesso. **Il trattamento dell'adolescente con PCOS deve essere focalizzato al principale disturbo percepito dalla paziente.** Le irregolarità mestruali sono di solito il problema principale per l'adolescente con PCOS, ma il medico deve tener conto anche delle implicazioni a lungo termine, dell'obesità spesso associata, della ridotta fertilità, del rischio di iperplasia e carcinoma endometriale e degli associati rischi cardiovascolari.

L'obesità peggiora il quadro clinico e quindi tutte le obese vanno incoraggiate a perdere peso e vanno indagate in merito alla tolleranza glucidica con OGTT per glicemia ed insulina: fino a un terzo delle adolescenti con PCOS mostra uno stato di IGT.

L'uso della metformina si è fatto via via più diffuso per correggere l'iperinsulinemia spesso presente nelle donne con PCOS, con un associato miglioramento del pattern mestruale.

Per quanto riguarda l'irsutismo, il trattamento ottimale combina metodi cosmetici e farmacologici, quest'ultimi capaci di impedire un peggioramento dell'irsutismo e di ridurre la velocità di ricrescita del pelo dopo la rimozione fisica, ma non efficaci sul pelo già presente. L'iperandrogenismo può essere trattato con una combinazione di estrogeni e un anti-androgeno quale il ciproterone acetato. Esso agisce da inibitore competitivo del recettore degli androgeni. Seppur raramente, può causare danno epatico e quindi la funzionalità epatica andrebbe valutata dopo 6 mesi e poi annualmente. In alternativa possono essere utilizzati, anche se off label, altri anti-androgeni quali flutamide e spironolattone.

#### **SANGUINAMENTI UTERINI DISFUNZIONALI**

Con il termine "Sanguinamento Uterino Anomalo" viene indicata una perdita ematica uterina anormale per quantità, durata e frequenza. In particolare, nella definizione di Sanguinamento Uterino Anomalo sono incluse la metrorragia, la menorragia e la menometrorragia (vedi tabella 1 per le definizioni).

Nelle adolescenti la forma di Sanguinamento Uterino Anomalo che si riscontra fino al 95% dei casi è il Sanguinamento Uterino Disfunzionale, condizione caratterizzata da una perdita ematica uterina anomala per quantità e durata in assenza di causa organica. Tale disordine è da ricondurre alla fisiologica immaturità dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio. Poiché la diagnosi di Sanguinamento Uterino Disfunzionale è di esclusione, è necessario che vengano escluse tutte le altre possibili cause di Sanguinamento Uterino Anomalo.

<b>Tabella 3</b> <b>Principali cause di Sanguinamento Uterino Anomalo</b>	
<b>Endocrinopatie</b>	Tireopatie (ipotiroidismo) Ovaio policistico Iperprolattinemia Ipercortisolismo
<b>Disordini della coagulazione (12-33%)</b>	Malattia di Von Willebrand Trombocitopenia Idiopatica
<b>Infezioni del tratto genitale</b>	Vaginiti Cerviciti Endometriti Salpingiti
<b>Trattamenti farmacologici (0.5%)</b>	Anti-depressivi
<b>Lesioni Traumatiche</b>	
<b>Patologia sistemica</b>	Epatopatie Talassemie LES Nefropatie S. mieloproliferative
<b>Lesioni Benigne e maligne del tratto genitale</b>	Poliposi Cervicale Neoplasie

L'approccio diagnostico all'adolescente con Sanguinamento Uterino Anomalo deve sempre comprendere un'accurata anamnesi personale e familiare (presenza di alterazioni della coagulazione; tendenza all'ipermenorrea di altri familiari, interventi chirurgici, traumi, epistassi, sanguinamenti gengivali, patologie pregresse o in atto, uso di farmaci). Di fondamentale importanza risulta l'anamnesi ginecologica, che dovrà indagare sull'età del menarca, la frequenza e la regolarità dei cicli mestruali, la presenza di dismenorrea, la quantificazione del flusso mestruale basata sul numero degli assorbenti utilizzati, l'eventuale attività sessuale (per considerare una gravidanza e la conseguente patologia) e l'uso di contraccettivi orali.

L'esame obiettivo dovrà valutare la presenza di petecchie o ecchimosi.

Le indagini laboratoristiche di primo livello sono: emocromo, screening emocoagulativo, ferritina, indici di funzionalità epatica, insieme ad una ecografia pelvica. Se necessario saranno valutati: progesterone plasmatico (3-5 giorni prima del flusso mestruale per valutare l'avvenuta o meno ovulazione), FSH, LH, prolattina, TSH reflex.

La terapia del Sanguinamento Uterino Anomalo dipenderà dall'entità di quest'ultimo e dalla causa sottostante. Nei casi in cui non ci siano patologie di rilievo e i sanguinamenti siano secondari solo all'oligo-ovulazione, il trattamento si può decidere sulla base del grado di anemia indotto.

### **SINDROME PREMESTRUALE**

È un'entità clinica non ben definita, caratterizzata da sintomi fisici, psichici e comportamentali, non secondaria a malattie organiche, che si manifesta durante la fase luteale del ciclo mestruale.

Può essere limitata a pochi giorni oppure riguardare tutto il periodo del ciclo oppure interessare anche qualche giorno prima della comparsa della mestruazione e qualche giorno dopo la sua scomparsa.

È caratterizzata da:

- sintomi psichici: depressione, irritabilità, alterazione del tono dell'umore, crisi di pianto, scarsa concentrazione, insonnia;
- sintomi fisici: sensazione di gonfiore addominale, edemi periferici, tensione mammaria, mastodinia, palpitazioni, cefalea e vertigini.

La causa di questi disturbi non è ancora stata identificata con certezza. Si ipotizza un alterato rapporto fra estrogeni e progesterone o della sintesi delle prostaglandine, un'eccessiva produzione di prolattina o degli ormoni regolatori del ciclo. Non esistono test diagnostici specifici.

### **DISMENORREA**

Viene così definita una mestruazione dolorosa, caratterizzata dalla presenza di disturbi generali o locali e da dolori che interessano in genere la regione pelvica e l'addome.

Il dolore può essere di diversa natura: crampi o dolore diffuso a raggiera che si diffonde all'inguine, al fondo schiena e agli arti inferiori. In molti casi si associa a nausea, cefalea, astenia, alterazioni dell'umore, perdita dell'appetito. Il dolore insorge poco prima dell'arrivo del flusso, raggiunge l'intensità maggiore nell'arco delle 24 ore e dura un paio di giorni.

La dismenorrea è stata segnalata nel 40%-70% delle ragazze di età compresa tra 12 e 17 anni e nel 15%-20% dei casi è di tale entità da indurre assenteismo scolastico o lavorativo.

Viene distinta in forma primaria e secondaria – meno comune –, causata in genere da endometriosi, nonché patologie della cervice o dell'utero o urinarie e ovariche.

Una severa dismenorrea persistente e non responsiva agli anti-infiammatori non steroidei e agli estrogeni orali necessita di ulteriori indagini, dato che in molti casi può indicare la presenza di endometriosi.

### **BIBLIOGRAFIA**

1. Hickey M, Balen A. Menstrual disorders in adolescence: investigation and management. Hum Reprod Update [2003, 9: 493-504](#).
2. Sanfilippo JS, Lara-Torre E. Adolescent Gynecology. Obstet Gynecol [2009, 113: 935-47](#).
3. <http://www.emedicine.com/med/topic117.htm>
4. Sultan C, Paris F. Clinical expression of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. Fertil Steril [2006, 86 Suppl 1: S6](#).
5. Diamanti-Kandarakis E. PCOS in adolescents. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol [2010, 24: 173-83](#).
6. Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. Am J Obstet Gynecol [2010, 203: 201-5](#).
7. Yonkers KA, O'Brien PM, Eriksson E. Premenstrual syndrome. Lancet [2008, 371: 1200-10](#).
8. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Position statement: Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society Guideline. J Clin Endocrinol Metab [2006, 91: 4237-45](#).