

Corso di Aggiornamento Nazionale della SIEDP  
RIMINI 10-12 maggio 2007

Terapia e follow-up  
dell'ipogonadismo nella femmina  
G. Tonini  
Clinica pediatrica  
I.R.C.E.S. "Burlo Garofolo"  
Trieste  
tonini@burlo.trieste.it

### IPOGONADISMI IPERGONADOTROPI

Danno gonadico periferico quindi primitivo  
Mancata produzione di steroidi (E e P)  
Stimolazione ipotalamica aumentata ma  
inefficace

Aumento conseguente delle GN  
FSH > LH a livelli elevati per mancato feed-  
back degli E (neg su FSH e pos su LH) e del  
P (neg su LH)

### IPOGONADISMI IPOGONADOTROPI

Danno permanente a diversi livelli

Cortico-ipotalamico (mancata migrazione dai  
nuclei olfattivi delle cellule che organizzano  
il pulse generator ipotalamico)

Ipotalamo-ipofisario  
(alterata secrezione di LHRH)

Ipofiso-Gonadico (Alterata produzione di  
FSH-LH (combinata, selettiva))

### TERAPIA DEGLI IPOGONADISMI

Negli ipergonadotropi è obbligata:  
Somministrazione di steroidi gonadici

Negli ipogonadotropi dipende dall'età del  
soggetto e dallo scopo

Per l'induzione dello sviluppo puberale si impiegano  
gli steroidi gonadici (MAI Gn o LHRH) rischio di  
rottura di cisti ovariche ed emorragia peritoneale.

Per la fertillizzazione: LHRH pulsatile o FSH  
ed LH opportunamente combinati (NON E'  
MAI UN PROBLEMA PEDIATRICO)

### Tipo di trattamento

Etinil estradiolo (cp 10 mcg)

Estradiolo in cerotti  
transdermici (25-50 mcg)

Estradiolo depot i.m.

Estradiolo in gel (1,5 mg b.)

## SCHEMI TERAPEUTICI

### Cosa evitare:

Somministrazione di alte dosi di estrogeni sin dall'inizio (sviluppo prevalentemente ghiandolare a livello areolare: (conformazione del seno "a proboscide")

Somministrazione troppo precoce di progestinico per effetti negativi sullo sviluppo dell'utero

Impiego terapeutico sostitutivo di contraccettivi orali che non mimano lo sviluppo fisiologico (estrogeno da solo prima, con un progestinico poi)

## SCHEMI TERAPEUTICI

Ne esistono diversi ma più o meno si equivalgono

La terapia deve tener conto di diverse problematiche a seconda del tipo di ipogonadismo che ci apprestiamo a trattare

Gli schemi più usati impiegano l'etinil estradiolo in compresse

In caso di preferenza o in caso di epatopatia forse più indicato il cerotto transdermico (non metabolizzato nel fegato)

## QUANDO INIZIARE

Solitamente appena formalizzata la diagnosi, dopo aver escluso un problema di ritardo puberale (diagnosi di esclusione)

Un'eccezione può essere la paziente con S. di Turner, specialmente quando la diagnosi è tardiva, in quanto sussiste anche il problema staturale.

Ma è un caso a parte di cui discuteremo in seguito

## Alcuni indicatori per valutare l'età di avvio del trattamento

### Il criterio della familiarità

La presenza di un pubarca, che solitamente segue il telarca

Il pubarca può mancare in alcune situazioni (insensibilità recettoriale agli androgeni)

Nel momento in cui le Gn aumentano (FSH > 10 mU/ml)

N.B. L'età media di esordio dello sviluppo nel Nord Italia è 10,3-10,5 anni, quindi con menarca verso i 12,3-12,5 anni)

## SCHEMI DI DOSAGGIO

### Etinil estradiolo

#### Inizio:

1/4, 1/5 del dosaggio dell'adulta (20-25 mcg/die)

2,5-5 mcg/die

#### Proseguimento:

Raddoppio della dose ogni 3-6 mesi, fino alla dose dell'adulta

## SCHEMI DI DOSAGGIO

### Cerotti transdermici di estradiolo

Utilizzare quelli senza serbatoio

#### Inizio:

Cerotti da 25 mcg (eventualmente tagliarli in modo da ottenere le opportune sezioni desiderate)

Applicazioni due volte alla settimana ogni 3,5 giorni (in pratica: Lunedì mattina, Giovedì sera)

Proseguimento: Raddoppio della dose ogni 3-6 mesi

## SCHEMI DI DOSAGGIO

Nella S. di Turner (Rosenfield et al JCEM 2005)

Estradiolo cipionato (depot) alla dose iniziale di 20 mcg/mese

Incremento di 20 mcg ogni 6 mesi e di 50 mcg dopo aver raggiunto la dose di 100 mcg, fino ad un massimo di 300 mcg/mese

Lo schema si completa in 4 anni senza aggiunta del progesterone, indipendentemente dalla presenza di perdite ematiche vaginali, anche irregolari

## SCHEMI DI DOSAGGIO

Il progestinico:

Quando:

Alla prima perdita ematica vaginale

Dopo 1 anno di terapia estrogenica

Dopo 2 anni di terapia estrogenica

Dopo 4 anni di terapia estrogenica (Rosenfield)

Abitualmente Medrossiprogesterone acetato, cp da 10 mg 1/2 - 1 cp al dì per 10-12 giorni al mese (dal 10° al 21° giorno di terapia estrogenica) stop terapia per una settimana.

Variante

Stessa dose per lo stesso periodo con terapia estrogenica continuativa

## SCHEMI DI DOSAGGIO

Mantenimento con estroprogestinici combinati

Etinil estradiolo e estradiolo secondo gli schemi già acquisiti

Trattamento con pillola contenente estradiolo e progestinico secondo una sequenza preordinata ma ad assunzione continuativa senza interruzioni (migliore compliance) - Femoston 2/10 (1/10) (Estradiolo 1-2 mg + diidrogesterone 10 mg).

Non sempre le mestruazioni sono regolari, ma l'effetto estrogenico sugli altri tessuti è adeguato. Non è un contraccettivo!!!

## LE PECULIARITA' DELLA S. DI TURNER

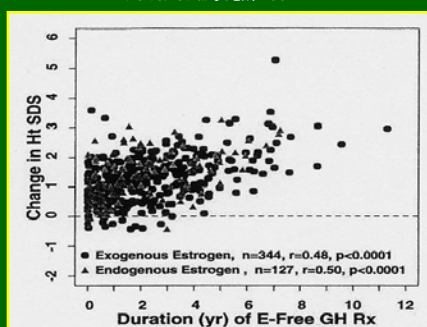
La diagnosi è spesso tardiva per mancata diagnosi in caso di ritardo dello sviluppo, pur in presenza di una bassa statura.

Ciò comporta la necessità di un avvio della terapia con GH che però talvolta è tardiva per avere una buona efficacia. Spesso l'intervallo libero da terapia estrogenica, dal momento dell'avvio della terapia con GH, è necessariamente breve.

Rimane il dilemma su quanto ritardare l'induzione dello sviluppo puberale

## L'importanza della durata della terapia con GH prima della terapia estrogenica

Reiter et al JCEM 2001



## L'importanza della durata della terapia con GH prima della terapia estrogenica

Massa et al JCEM 2003

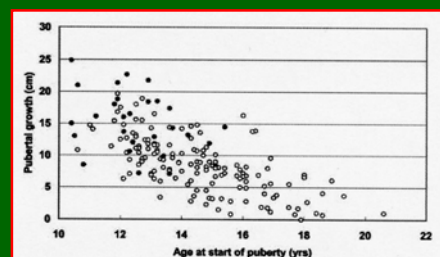


Fig. 1. Pubertal growth as a function of the age at start of puberty.

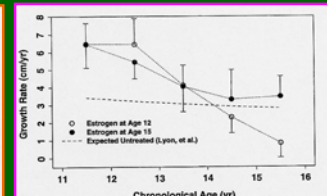
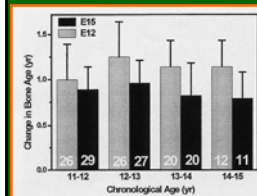
### L'importanza della durata della terapia con GH prima della terapia estrogenica

Più precoce è il trattamento con GH migliore è il guadagno staturale (ci sono esperienze diverse, forse per dosaggi differenti impiegati nel trattamento)

Prima è possibile iniziare una terapia con GH nella S. di Turner, più precoce può essere l'avvio della terapia estrogenica, quindi minore influenza sulla statura finale con l'avvio precoce del GH, e minori problemi psicologici, ambientali, relazionali per la paziente derivanti dal mancato avvio dello sviluppo puberale.

### Growth Hormone Therapy of Turner Syndrome: The Impact of The of Estrogen Replacement on Final Height Chernausec et al JCEM 2000

Anche in caso di statura abbastanza stabilizzata all'età di 12 anni, l'avvio della terapia estrogenica può peggiorare la statura finale delle pazienti con S. di Turner



### Il problema dell'osso

E' ancora assai dibattuto e ancora più discusso di quello staturale

Anche in questo caso ci sono esperienze diverse ma con qualche spunto che può far comprendere in maniera più completa il problema

L'effetto del GH sull'osso, comunque, non è comparabile con quello che si ha nel soggetto con deficit di GH, dal momento che la S. di Turner NON HA un deficit di GH

### Il problema dell'osso

Chi ha il miglior effetto sulla densità ossea:

La terapia con GH?

La terapia estrogenica, se iniziata in modo appropriato, all'età giusta?

Ci sono altri elementi che possono interferire indipendentemente dalle terapie e dal tempo di intervento?

### IL PROBLEMA OSTEOPENIA/OSTEOPOROSI NELLA S. DI TURNER

Ari et al JCEM 2000

Caratteristica della S. di Turner è una riduzione della componente corticale dell'osso

Caratteristico del GH è un effetto positivo sulla corticale dell'osso (Sas et al Pediatr Res 2001)

Valutando lo spessore della corticale falangea, con le opportune correzioni, non ci sono differenze nelle Turner trattate o meno con GH. Paradossalmente si osserva una riduzione.

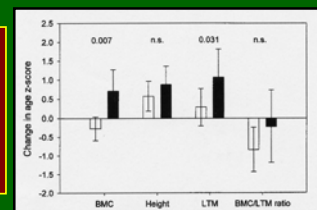
### Importance of Estrogen on Bone Health in Turner Syndrome: a Crosssectional and Longitudinal Study Usind Dual Energy Absorptiometry

Hogler et al JCEM 2003

Minore contenuto minerale osseo nelle ST che non hanno la pubertà rispetto a quelle con sviluppo spontaneo, soprattutto al collo femorale, non differenze della componente trabecolare

Migliore la massa ossea nelle ST che hanno la pubertà spontanea

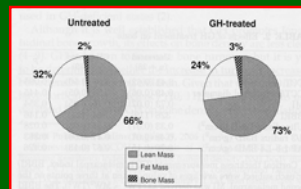
Maggiore componente muscolare nelle ST che hanno la pubertà spontanea



The effect of Growth Hormone Treatment on Bone Mineral Density and Body Composition in Girls with Turner Syndrome (Ari et al JCEM 2006)

Il GH ha scarsi effetti sulla corticale ossea nella S. di Turner, ma aumenta la massa magra e riduce quella grassa

E' stato osservato che la corticale dell'osso è ridotta quando esiste una muscolatura più potente. L'effetto del GH, anabolizzante potrebbe spiegare, attraverso un aumento della massa muscolare nella Turner (alto dosaggio) la riduzione osservata della corticale



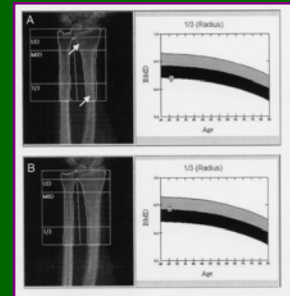
Valutazione della densità ossea

DEXA dell'avambraccio:

Bakalow et al JCEM 2003

UD sede di valutazione della componente trabecolare

1/3 sede di valutazione dell componente corticale



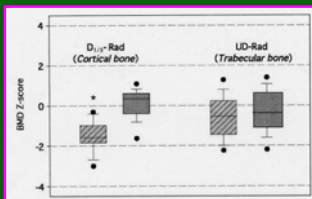
A= S. di Turner

B= soffitto normale

Selective Reduction in Cortical Bone Mineral Density in Turner Syndrome Independent of Ovarian Hormone Deiciency

Bakalow et al JCEM 2003

Significativa differenza nella corticale, non nella componente trabecolare, tra ST e POF anche in caso di ST con sviluppo spontaneo



Se la componente corticale non sembra essere dipendente dall'esposizione estrogenica, e dall'effetto del GH una possibile spiegazione potrebbe essere quella dell'alterazione del gene SHOX (osteochondrodisplasia)

Quando quindi indurre lo sviluppo puberale nella S. di Turner?

Mai prima dei 12 anni, quindi 2 anni dopo la media dello sviluppo spontaneo. Non dopo i 15 anni, per evitare problemi psicologici legati ad una scarsa sensazione di femminilità in confronto alle coetanee, indipendentemente dalla statura raggiunta, che sembra essere un problema secondario rispetto a quello dello sviluppo

Comunque ogni caso richiede una valutazione individuale

TRATTAMENTO CONTRACCETTIVO

Può sembrare paradossale ma non lo è.

Nella S. di Turner con sviluppo spontaneo, le terapie sostitutive che eventualmente possono venire somministrate per una "messa a riposo" dell'ovaio (rischio di POF), non sono tali e un 8% di esse può avere gravidanze, quindi l'uso del contraccettivo va considerato e soprattutto vanno informate che "altre pillole sostitutive" non sono contraccettive.

E' necessario un progestinico quando l'utero non c'è?

Abbiamo visto che l'estrogeno è comunque indispensabile, osseo, tessuti, caratteri sessuali secondari ecc., secondo alcuni il progestinico NO

Modello base disponibile: S. di Rockitanski

Sviluppo spontaneo, quindi con produzione di estrogeni e progesterone assenza dell'utero per agenesia

Modello da implementare: S. di Morris e varianti o comunque tutte quelle condizioni di fenotipo femminile e cariotipo maschile in cui per la disgenesia gonadica non si è prodotto il MIF e quindi non ci sono strutture Mulleriane (utero e tube)

La somministrazione del progestinico può avere una sua utilità, in considerazione della modulazione degli effetti degli estrogeni ad ogni livello, anche cerebrale.

Sono necessari controlli di alcuni parametri coagulativi e metabolici nel trattamento sostitutivo estroprogestinico?

**Valutazione dell'assetto lipidico,  
Valutazione della situazione coagulativa,  
Valutazione della situazione epatica.**

Forse trattandosi di una terapia che "mima" ma non riproduce la situazione secretiva fisiologica, penso sia utile effettuare periodicamente i controlli, in modo particolare nella S. di Turner, che in caso di terapia per os richiede di un controllo della funzione epatica, visto il riscontro di incremento degli enzimi epatici nelle pazienti con tale sindrome, o in ogni caso di terapie sostitutive orali in soggetti con patologia epatica.

Utile nel follow-up delle pazienti trattate con estro-progestinico una ecografia pelvica?

Senza correre il rischio di inflazionare i controlli, una ecografia uterina (spessore e caratteristiche dell'endometrio) può essere utile, un anno dopo la stabilizzazione della terapia. Può essere ripetuto a distanza di qualche anno e quindi effettuato in caso di necessita, alterzioni del flusso.

### ETINILESTRADIOLO

Assorbito rapidamente a livello gastrico

Le sue caratteristiche strutturali sono importanti per l'inibizione della secrezione gonadotropinica.

Livelli plasmatici massimi in due ore

Metabolizzato a livello epatico

Escrezione biliare

Steady state in 3-4 giorni

Metabolizzazione variabile da soggetto a soggetto e quindi variabili anche i livelli ematici

Induce la sintesi di fattori coagulativi angiotensinogeno, apolipoproteine, trigliceridi

Effetto vasodilatatore (via ac. Nitrico)

### PROGESTINICO

Ideale: antigonadotropo, progestativo, scarsi effetti androgenici, mineralcorticoidi glucocorticoidi

Prima generazione: Noretisterone

Seconda generazione: Levonorgestrel

Terza generazione: a) Desogestrel  
b) Gestodene

Noretisterone: residua attività androgenica, protrombotica (aumenta fibropeptide, si riduce l'AT III e la PCR)

Levonorgestrel: 70% legato a SHBG, di cui inibisce la sintesi, residua lieve attività androgenica, attività progestativa ed estrogenica su endometrio, (PRIMA SCELTA)

Desogestrel: non blocca la sintesi di SHBG, non dimostrati vantaggi rispetto al Levonorgestrel

Gestodene: non blocca l'SHBG, scarsi effetti androgenici e mineralcorticoidi.

Scarsi studi caso controllo