

## **TERAPIA DELLE IRREGOLARITÀ MESTRUALI DELL'ADOLESCENZA**

*Stefano Venturoli,*

*Università degli Studi di Bologna*

*Unità Operativa di Fisiopatologia della Riproduzione Umana*

*Istituto di Clinica Ostetrica e Ginecologica "P. Sfamini"*

*Policlinico S.Orsola-Malpighi*

Con il termine di anovulatorietà cronica si intende generalmente una condizione clinica del periodo adolescenziale caratterizzata da persistente anovulatorietà: in realtà includiamo nella stessa condizione anche l'ovulatorietà saltuaria e/o la ricorrente inadeguatezza della fase luteale, situazioni che spesso hanno le stesse implicazioni cliniche della persistente anovulatorietà.

La si riscontra come fenomeno che persiste dal menarca, per lo più collegato al processo maturativo del periodo adolescenziale e alle sue peculiari caratteristiche, o come fenomeno che insorge dopo un periodo di regolarità, in relazione prevalentemente alla presenza di eventi esterni.

Alla base della genesi della anovulatorietà cronica si pongono due concetti: la lenta e progressiva acquisizione da parte dell'adolescente della maturazione riproduttiva durante i primi anni ginecologici, che porta ad una lenta acquisizione della ovulatorietà adulta e la fragilità funzionale di questo periodo che può essere più che mai facilmente disturbato da eventi esterni quali gli stress fisici, le emozioni, l'alimentazione.

Le ragazze con cicli anovulatori nei primi anni postmenarcali stanno ancora fisiologicamente sviluppando le loro capacità riproduttive. Non sempre è facile distinguere situazioni francamente patologiche da situazioni ancora in evoluzione maturativa: pertanto l'intervento terapeutico è spesso controverso e discutibile. Inoltre non esistono in merito studi controllati e non è possibile ancora codificare un algoritmo terapeutico. E' tuttavia ormai chiaro che gli anni della adolescenza costituiscono un periodo durante il quale la donna è particolarmente vulnerabile potendo sviluppare disfunzioni mestruali e ovulatori che possono implicare problemi di salute e ridotta potenzialità riproduttiva in età adulta. Pertanto devono essere compiuti tutti gli sforzi possibili per prevenire l'evoluzione negativa della anovulatorietà adolescenziale.

Esistono alcune cruciali domande a cui bisogna rispondere prima di avviare qualsiasi scelta terapeutica nelle adolescenti. Chi dovrebbe essere trattato, quando il trattamento deve essere avviato, per quanto tempo deve essere protratto, come deve essere valutata l'efficacia del trattamento.

La nostra esperienza suggerisce che esistono differenti modalità e vie dello sviluppo adolescenziale e quindi varie situazioni cliniche con significato prognostico diverso.

Circa il 60% delle adolescenti anovulatorie presenta normali livelli di ormone luteinizzante e di androgeni e possiede normali caratteristiche volumetriche e morfologiche dell'ovaio, ma il 30% delle ragazze con cicli anovulatori presenta elevati livelli di LH, di androgeni e ovaia aumentate di volume con struttura multifollicolare o francamente policistica.

Circa nel 20% dei cicli anovulatori sono presenti sintomi clinici acne e ipertricosi progressivamente evolutivi e persistenti: circa nel 10 % dei soggetti è presente sovrappeso o franca obesità e/o una alterata resistenza insulinica.

### **Principi terapeutici e farmaci utilizzati**

In base ai pochi studi effettuati sono state individuate quattro strategie terapeutiche, a) per modulare la secrezione pulsatile delle gonadotropine, b) per indurre direttamente la maturazione follicolare c) per

modulare e normalizzare il metabolismo insulinico e lipidico e d) per interrompere temporaneamente la funzione riproduttiva.

Per questi obiettivi sono utilizzabili diversi farmaci per i quali è stata documentata la capacità di sviluppare una azione su livelli funzionali ed organici differenti.

### **Progesterone e progestinici**

Il progesterone agisce mediante diversi meccanismi e a diversi livelli: esso controlla il deposito ipofisario di FSH e il rapporto FSH/LH, deprimendo la pulsatilità del generatore ipotalamico di LH.

Indirettamente induce il reclutamento follicolare FSH-indotto e la maturazione follicolare, riducendo i livelli degli androgeni e la loro azione atretizzante sui follicoli. A livello endometriale previene l'iperplasia endometriale evitando gli effetti degli estrogeni endogeni.

Il razionale per l'utilizzo del progesterone nella anovulatorietà adolescenziale, deriva dalla fisiologia della pubertà.

Nei primi anni dopo il menarca, anche piccole quantità di progesterone prodotto occasionalmente dai follicoli luteinizzati, sono in grado di promuovere lo sviluppo delle funzioni cicliche: questo determina il primo cambiamento di pulsatilità delle gonadotropine nel ciclo mestruale, favorendo progressivamente la sincronizzazione funzionale di tipo adulto fra le varie strutture riproduttive. La somministrazione di progesterone nell'anovulatorietà riproduce gli stessi cambiamenti abbassando la frequenza pulsatile dell'LH, riducendo il livello degli androgeni che solitamente aumentano nei cicli anovulatori.

A causa dello scarso assorbimento orale del progesterone e degli effetti collaterali, la terapia più opportuna è rappresentata dall'impiego di didrogesterone o medrogestone alla dose di 5 - 10 mg al giorno per 10 giorni, per mese, fino a 6 cicli. A questi dosaggi non si osservano effetti collaterali o danni: è una terapia flessibile e adatta alle adolescenti anovulatorie fin dai primi anni ginecologici (Tav. 1).

### **Farmaci dopaminergici**

La dopamina controlla la secrezione delle gonadotropine e della prolattina e una alterazione della sua produzione è probabilmente implicata nella anovulatorietà. In particolare un tasso ridotto di dopamina è ipotizzabile nella anovulatorietà con elevati livelli di LH come nella PCOS.

Le variazioni di dopamina sono anche implicate nel processo di maturazione puberale, come nel caso dell'incremento notturno e diurno dell'LH, risultato di un equilibrio variabile tra sistemi stimolatori e meccanismi inibitori. Una progressiva diminuzione nel tasso inibitorio della dopamina può essere ipotizzata come uno dei fattori responsabili dell'incremento puberale della secrezione di LH. Di fatto esiste un conseguente aumento di secrezione di LH nella anovulatorietà delle adolescenti. Questa ipotesi è supportata dall'osservazione che la somministrazione di dopamina in questi soggetti (0,4 µg / min / Kg per via intravenosa) riduce i livelli medi di LH, la frequenza e l'ampiezza delle pulsazioni. Tra gli agonisti della dopamina che possono essere usati per il trattamento, la bromocriptina è la più studiata e la più usata. Il razionale dell'uso di questa sostanza nell'anovulatorietà delle adolescenti con alti livelli di LH è di supplire alla riduzione ipotizzata del tasso endogeno della dopamina. La somministrazione di bromocriptina, alla dose di 2,5 mg al giorno per 4 o 6 mesi, è efficace nel ridurre i livelli di LH favorendo l'ovulazione. Gli effetti collaterali come la nausea, non sono frequenti a questi dosaggi e generalmente scompaiono dopo una fase di adattamento (Tav. 1).

### **Clomifene e Ciclofenile**

Il meccanismo d'azione del Clomifene riguarda principalmente l'inibizione dell'attività estrogenica e la riduzione del numero dei recettori citoplasmatici liberi. Il farmaco, occupando il recettore, si sostituisce agli estrogeni endogeni e attiva il feedback positivo.

Il meccanismo ultimo a carico dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio risulta essere l'ovulazione. La somministrazione del clomifene è indicata nei casi di infertilità anovulatoria. Sono pazienti con normali livelli di gonadotropine e di estrogeni, MAP positive, nelle quali si realizza un'elevata risposta ovulatoria. La semplicità e la maneggevolezza del clomifene, ne hanno reso uno dei farmaci di prima scelta nel trattamento dell'anovulatorietà, anche se è in grado di attivare la steroidogenesi androgenica LH dipendente. Viene somministrato a dosi di 50-100 mg al die per 5 giorni per sei mesi. Sono stati descritti diversi effetti collaterali tra cui i più frequenti sono i disturbi vasomotori (vampate di calore) che si presentano nel 10% dei casi e sono limitati al solo periodo di assunzione del farmaco. Il Clomifene sfrutta la sua affinità strutturale agli estrogeni per inserirsi sui recettori specifici di questi ormoni presenti negli organi bersaglio e soprattutto a livello ipotalamico ed ipofisario. La selezione delle pazienti da sottoporre a terapia con Clomifene di solito non segue protocolli rigidi. Il farmaco viene somministrato per via orale alle dosi di 400-600 mg al giorno per 5 giorni per sei mesi. Anche in presenza di dosaggi elevati di Clomifene non sono mai stati segnalati fenomeni da iperstimolazione.

### **Ormone follicolo-stimolante**

L'ormone follicolostimolante gioca un ruolo chiave nel modulare la lunghezza del ciclo mestruale, la maturazione follicolare, l'ovulazione e la fase luteale. Nel periodo perimestruale l'FSH mostra un caratteristico aumento che è responsabile del reclutamento follicolare. La somministrazione di FSH puro può promuovere la maturazione follicolare in diversi tipi di anovulatorietà con differenti quadri endocrini e diverso rapporto FSH/LH. Questa osservazione supporta il ruolo dominante dell'FSH nello sviluppo del normale ciclo riproduttivo. Nelle adolescenti con cicli anovulatori, bassi livelli di FSH sono comune rilievo, come è frequente osservare l'assenza dell'aumento dell'FSH perimestruale. Pertanto il razionale per l'impiego di FSH puro in adolescenti con cicli anovulatori è quello di riprodurre l'aumento di FSH, guidare la maturazione follicolare, normalizzare il rapporto FSH/LH e il rapporto estrogeni/androgeni attraverso l'aumento dell'attività aromatasica FSH correlata. Per questo motivo, l'FSH è somministrato a dosaggi di 75 IU al giorno, per via intramuscolare per tre giorni al mese (i primi tre giorni del ciclo), per 6 mesi (Tav. 1). Nella nostra esperienza il farmaco non ha effetti collaterali né reali controindicazioni e, a questo dosaggio, risulta essere facilmente gestibile.

### **Metformina**

Una aumentata resistenza insulinica con iperinsulinemia è riconosciuta essere presente in una parte delle donne obese, nelle donne affette da PCOS, sia obese che normo-peso. Il ruolo eziopatogenetico dell'iperinsulinemia nella PCOS è oggi ben codificato, in particolare per quel che riguarda la capacità dell'insulina di potenziare l'effetto biologico dell'LH, agendo sinergicamente con esso sul follicolo. La metformina è farmaco in grado di ridurre la gluco-genesi epatica e di aumentare la sensibilità all'insulina nei tessuti periferici. Diminuisce la glicemia e i livelli di insulina ed aumenta le SHBG e i precursori HDL (apolipoproteine A1). Alla dose giornaliera di 500 mg è in grado di abbassare il BMI. Il rapporto vita/fianchi, la massa grassa, migliorare la ritmicità mestruale e migliorare la risposta ovulatoria dei farmaci induttori della ovulazione. Gli effetti collaterali alla dose indicata sono scarsi anche se episodi diarroici sono segnalati. La Metformina è stata utilizzata nelle pazienti affette da franca policitosi ovarica in associazione a differenti induttori della ovulazione come il Clomifene e l'FSH puro, con risultati incoraggianti ma ancora non completamente documentati.

E' attualmente utilizzato nelle adolescenti obese affette da PCOS clinicamente manifesta, ma ancora teoricamente suscettibile di regressione in associazione agli antiandrogeni (Flutamide) (Tav.1).

## **Flutamide**

Il ruolo dell'eccesso androgenico nella anovulatorietà è ben documentato: gli androgeni favoriscono l'atresia follicolare ed alterano i sistemi feed back ipotalamo-ipofisi.

La flutamide, preparato non steroideo ad azione antiandrogenica, interagendo con i recettori periferici, è privo di proprietà antigonadotrope dirette ed è comunque in grado di diminuire i livelli degli androgeni (T, DHEA, DHEAS).

L'impiego della Flutamide nel periodo adolescenziale ha il vantaggio di non interferisce negativamente e direttamente sui processi maturativi riproduttivi, anzi li favorisce in virtù della riduzione dell'effetto androgenico, migliorando, quando sono presenti, anche le manifestazioni androgeniche.

La sua somministrazione in associazione agli induttori della ovulazione comporta un potenziamento del loro effetto, con miglioramento della ovulatorietà e della ritmicità mestruale.

La sua somministrazione alla dose giornaliera di 250 mg per 12- 24 mesi (Tav.1) è scevra da rischi e da effetti collaterali significativi, anche se l'utilizzo della Flutamide deve prevedere il controllo della funzionalità epatica.

Recenti studi hanno messo in evidenza l'importanza della distribuzione distrettualizzata del grasso, in particolare del grasso viscerale, nella genesi delle malattie metaboliche e cardiovascolari e della PCOS. L'insulina e gli androgeni hanno certamente un ruolo nel determinare l'accumulo del grasso viscerale nella donna. La somministrazione della flutamide è in grado, riducendo i livelli androgenici, di ridurre la massa grassa viscerale ed inserirsi positivamente nel circolo eziopatogenetico della PCOS. L'associazione della Flutamide con la Metformina comporta una significativa riduzione della iperinsulinemia, degli androgeni e della massa grassa viscerale del Colesterolo e dei Trigliceridi. Le dosi utilizzate (Metformina 500-800 mg/die, Flutamide 250 mg/die) per 12-24 mesi non sembrano comportare significativi effetti collaterali né hanno reali controindicazioni (Tav.1).

## **Estro-Progestinici**

Il blocco della secrezione delle gonadotropine con la combinazione di Estrogeni e Progestinici (antiandrogenici) puo' apparire paradossale come terapia nelle adolescenti. La loro somministrazione e' stata sempre oggetto di controversie, particolarmente nei primi anni dopo il menarca e nei soggetti anovulatori per la loro immaturità neuroendocrina e il rischio di interferenza con l'ultima fase di maturazione scheletrica e sviluppo genitale. Comunque puo` essere necessario nelle adolescenti anovulari con elevati livelli di LH, ovaia considerevolmente aumentate e segni clinici di iperandrogenismo, ricorrere alla soppressione della funzione riproduttiva per interrompere il ciclo vizioso che tende verso la irreversibilita' nella sindrome dell'ovaio policistica.

## **SCELTE TERAPEUTICHE**

Utilizzando i farmaci descritti la strategia terapeutica che può determinare l'accelerazione o la correzione della maturazione puberale deve tenere conto dei seguenti punti:

1. Il pattern endocrino e ovarico
2. L'eta' ginecologica
3. I sintomi clinici presenti, come ipertricosi e acne
4. Il sovrappeso e l' obesità con resistenza insulinica aumentata

## **Adolescenti anovulatorie con elevati livelli di LH e androgeni e ovaia aumentate e morfologia alterata**

Sono adolescenti con un outcome riproduttivo incerto e costituiscono un gruppo ad alto rischio poiché la via di maturazione risulta al limite con la patologia. Durante il primo anno dopo il menarca e nei soggetti con ovaia moderatamente aumentate ( volume da 11 a 15 cm<sup>3</sup> ) e con struttura multifollicolare o PCO è indicata come primo passo terapeutico la modulazione dell'aumento della secrezione dell'LH con progestinici o agonisti della dopamina ( Tav. 1).

Il Didrogesterone (o Medrogestone) (da 5 a 10 mg al giorno per 10 giorni) e' somministrato per 6 mesi, seguiti da altri 6 mesi senza terapia. Durante la terapia si ottengono normali livelli di progesterone tali da evitare l'iperplasia endometriale. Dopo la sospensione della terapia il tasso ovulatorio, valutato attraverso la temperatura basale, aumenta dal 20 al 30%.

Il trattamento con bromocriptina e' eseguito per 6 mesi, seguito da altri 6 mesi senza terapia.

Durante la terapia si registrano cicli piu' regolari e ovulatori (nel 30- 50% delle pazienti, ma i risultati persistono nel tempo in percentuali assai variabili).

Il successivo passo terapeutico nelle pazienti con persistente anovulatorieta', e' rappresentato dalla induzione della maturazione follicolare direttamente con basse dosi di FSH puro (Tav.1). Prima di iniziare la terapia, un esame ultrasonografico delle ovaia potrebbe essere importante per escludere la presenza di cisti funzionali.

Nella nostra esperienza, durante i 6 mesi di trattamento il 50% dei cicli diventa regolare nel ritmo in presenza di ovulazione. I risultati persistono in circa il 30% delle pazienti.

Nella anovulatorieta' persistente, una combinazione dell'azione follicolare dell'FSH con l'effetto LH-modulatorio della bromocriptina puo' essere opportuno. I due farmaci sono somministrati con la stessa modalita' per almeno 6 mesi. Il tasso di successo di questa associazione sembra essere alto, con ampie variazioni individuali.

Per le adolescenti con ovaia aumentate (volume maggiore di 15 cm<sup>3</sup>) e multifollicolari o francamente PCO e segni di iperandrogenismo, è oggi ipotizzabile un trattamento con Flutamide o con una associazione di Flutamide e induttori della ovulazione (Clomifene o Ciclofenile). Il trattamento prevede la somministrazione di Flutamide senza interruzione per 12-24 mesi e la somministrazione di induttori per cicli di 6 mesi. I risultati della terapia, per quanto riguarda il miglioramento dell'iperandrogenismo, la ritmicità mestruale e ovulatoria sono, durante la fase di trattamento, straordinariamente incoraggianti, mentre rimane da stabilire la reale interruzione del circolo vizioso e la reale irreversibilità dei risultati.

Molto più complesso e di difficile gestione è il trattamento della anovulatorietà nelle adolescenti con manifestazioni iperandrogeniche collegate alla PCOS quando è presente obesità e iperisulismo.

La somministrazione di Metformina e di Flutamide, effettuata per 12-24 mesi comporta in una elevata percentuale di casi la perdita di peso, la diminuzione del grasso viscerale, la normalizzazione della iperinsulinemia e dei livelli androgenici, con regolarizzazione del ritmo mestruale e la comparsa della ovulazione.

Resta tuttavia da stabilire la reale e pratica possibilità di gestione di tale terapia, gli effetti a lungo termine e le possibili complicanze: deve essere pertanto considerata ancora terapia sperimentale.

## **Adolescenti anovulatorie con normali livelli di LH, di androgeni e normale volume e struttura ovarica**

Sono le pazienti con migliore prognosi. La maggior parte presenta cicli ovulatori spontanei a partire dal terzo anno ginecologico per cui fino a questa età non e' ritenuto necessario alcun approccio terapeutico, fatta eccezione per pazienti con ipermenorrea. In questo caso possono essere necessari trattamenti ormonali con basse dosi di progestinico per almeno sei mesi. La persistenza dell'anovulazione, nonostante il normale pattern endocrino e gonadico, non e' comune dopo il terzo anno ginecologico. La terapia con

progesterone, seguita da sei mesi di trattamento con FSH, e' solitamente efficace per innescare il meccanismo dell'ovulazione con una percentuale di successo del 40-50%: il 30% dei soggetti continua ad ovulare dopo sospensione della terapia.

## **Bibliografia**

Porcu E, Venturoli S, Flamigni C. Hypermenorrhea and anovulatory cycles in the adolescent. In Bardin CW, Edithors. Current Therapy in Endocrinology and Metabolism. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia, 1991: 192-195.

Flamigni C, Venturoli S, Ferraretti AP, *et al.* L'emploi de la FSH purifiee en differentes situations cliniques. In : Actualites Gynecologiques dix septieme serie, 1986: 35-44.

De Leo V, La Marca A, Orvieto R, *et al.* Effect of Metformin on insulin-like growth factor (IGF) I and IGF-binding protein I in polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab, 2000; 85(4): 1598-600.

Gambineri A, Pelusi C, Hasanaj R, *et al.* Suppression of androgen levels by Flutamide (F) selectively reduces visceral fat in obese polycystic ovary syndrome (PCOS) women. J Endocrinol Invest, 2001; 24 (7): 51.

Gambineri A, Pelusi C, Hasanaj R, *et al.* Treatment of obese women with the polycystic ovary syndrome (PCOS) with low calorie diet (LCD), Metformin (M) and Flutamide (F): a clinical study. J Endocrinol Invest, 2001; 24 (7): 52.

**Tabella I. Trattamenti dei cicli anovulatori delle adolescenti**

<b>Caratteristiche delle adolescenti con cicli anovulatori</b>	<b>Anni ginecologici</b>	<b>Farmaci</b>	<b>Dosaggi</b>	<b>Via</b>	<b>Durata della terapia</b>
↑ LH ↑ Androgeni ↑ Volume ovarico Multifollicolare PCO	< 3  > 3	P Br  FSH FSH + Br	10 mg/die 2.5 mg/die  75 IU/die 75 IU/die  2.5 mg/die	os os  i.m. i.m.  os	10 gg/mese x 6 mesi tutti giorni x 6 mesi  3 gg/mese x 6 mesi 3 gg/mese x 6 mesi  tutti giorni per 6 mesi
↑ LH ↑ Androgeni ↑↑ Volume ovarico Multifollicolare PCO Iperandrogenismo	0.5-6	Flutamide  Flutamide + Clomifene o Ciclofenile	250 mg/die  250 mg/die  50 mg/die  600 mg/die	os  os  os  os	tutti giorni x 12-24 mesi  tutti giorni x 12-24 mesi  5 gg/mese per 6 mesi
↑ LH ↑ Androgeni ↑↑ Volume ovarico Multifollicolare PCO Iperandrogenismo Obesita' ↑ Insulina	0.5-6	Metformina  +  Flutamide	500 mg/die    250 mg/die	os    os	tutti giorni x 12-24 mesi    tutti giorni x 12-24 mesi

↑ = valori elevati

↑↑ = valori molto elevati

P = progesterone (didrogestosterone - medrogestone)

Br = bromocriptina

FSH = ormone follicolo stimolante purificato

PCO = ovaio policistico

**Tabella II. Trattamento dei cicli anovulatori delle adolescenti**

<b>Caratteristiche delle adolescenti con cicli anovulatori</b>	<b>Anni ginecologici</b>	<b>Farmaci</b>	<b>Dosaggi</b>	<b>Via</b>	<b>Durata della terapia</b>
← LH	< 3	P (solo se ipermenorrea)	5-10 mg/die	os	10 gg/mese x 6 mesi
← Androgeni	> 3	P	5-10 mg/die	os	10 gg/mese x 6 mesi
← Volume ovarico		FSH	75 IU/die	im	3 gg/mese x 6 mesi
← Morfologia					

← = valori normali

P = progesterone (didrogesterone - medrogestone)

FSH = ormone follicolo stimolante purificato