QUIZ 120

…una migrante di 19 anni sposa bambina?...

Giunge a visita in ambulatorio di endocrinologia una giovane senegalese di 19 anni, accompagnata dal marito. La coppia è da poco arrivata in Italia, per cui è presente un certo grado di barriera linguistica (solo il marito parla e comprende discretamente l'italiano).
Dopo un accesso in PS per dolori addomino-pelvici con riscontro ecografico di "stenosi vaginale", agenesia cervicale, mancata visualizzazione delle ovaie", la paziente veniva inviata a visita endocrinologica.
Al controllo specialistico, la paziente riferiva amenorrea primaria.
All'EO non presentava sviluppo dei caratteri sessuali secondari e dei peli pubici, lo sviluppo mammario era allo stadio 1 secondo Tanner; peso 60 Kg, altezza 172 cm, BMI: 20,3 Kg/m2.
Si richiedevano i seguenti esami biochimici e strumentali:

Analita	Risultato	v.n.
FSH	88,1 mUI/mL	1.7-8.6
LH	28,7 mUI/mL	1.5-12.5
17 β estradiolo	15 pg/mL	>10-<50 (fase follicolare)

Normali le prove di funzione tiroidea, di funzione dell'asse ipofisi e surrene e la Prolattina.
Si concludeva per ipogonadismo ipergonadotropo.
Si richiedevano quindi:
- cariotipo: 46 XX
- RM pelvica: utero ipoplasico con aspetto infantile (rapporto corpo:collo 1:1), situato in posizione mediana, antiversoflesso, con dimensioni di circa 38 mm x 11 mm x 19 mm; vagina regolare per morfologia e intensità di segnale
- RX mano sx: età ossea pari a 14 anni
- MOC lombare: T-score marcatamente ridotto rispetto ai soggetti di pari sesso ed età.

Come proseguire per la ottimale risoluzione del problema clinico?

1) *Prescrivere contraccettivo orale*
2) *Prescrivere Estradiolo per via transdermica, a bassa dose, da incrementare progressivamente, e richiedere ulteriori esami genetici*
3) *Prescrivere Estradiolo per via transdermica + progestinico per os ciclico*
4) *Non prescrivere alcuna terapia fintanto che la causa dell'ipogonadismo non sia chiarita*

La Risposta corretta è la n°2

Prescrivere Estradiolo per via transdermica, a bassa dose, da incrementare progressivamente, e richiedere ulteriori esami genetici

Perché:

Indipendentemente dalla mancanza di una diagnosi eziologica, gli obiettivi primari in questo caso sono indurre l'estrogenizzazione, ottenere l'induzione puberale con maturazione dei genitali e

sviluppo dei caratteri sessuali secondari e migliorare il metabolismo osseo; ciò è ottenibile attraverso la somministrazione di estrogeni esogeni.
L'effetto della somministrazione di estrogeni per via orale è limitato dal metabolismo di primo passaggio epatico. Tale problema è ovviabile ricorrendo a preparati transdermici, per i quali diversi studi hanno dimostrato una maggior efficacia in termini di femminilizzazione, con dosi equivalenti inferiori, rispetto ai preparati orali in ragazze affette da ipogonadismo.
Le linee guida suggeriscono un'iniziale bassa dose di estrogeni per via transdermica seguita da un aumento graduale del dosaggio. Si suggerisce l'aggiunta di progesterone ciclico una volta completato lo sviluppo, in particolare della ghiandola mammaria. Il trattamento ciclico con estradiolo per via transdemica associato a progestinico non è indicato (risposta n. 3 non corretta) in quanto un inizio precoce della terapia progestinica può compromettere lo sviluppo mammario.
L'insufficienza ovarica precoce compatibile con il fenotipo della paziente è associata a mutazioni bialleliche di un gene. In questo caso di real life, un'analisi array-CGH ha riscontrato una regione di LOH (Loss Of Heterozygosity) che include il gene compatibile con il fenotipo.
La risposta n. 1 non è corretta. Infatti i contraccettivi orali non risultano indicati in quanto non utili a raggiungere gli obiettivi di trattamento sopra definiti e non consentono di mimare le fisiologiche fluttuazioni endogene ormonali.
La risposta n.4 è scorretta sia sotto il profilo deontologico che sotto il profilo dei mancati effetti sullo sviluppo. La diagnosi può essere formulata anche in presenza di terapia appropriata.

Biliografia di riferimento

1. Cisternino M, Nahoul K, Bozzola M, Grignani G, Perani G, Sampaolo P, Roger M,Severi F.Transdermal estradiol substitution therapy for the induction of puberty in female hypogonadism. J Endocrinol Invest. 1991 Jun;14(6):481-8.
2. Shah S, Forghani N, Durham E, et al. A randomized trial of transdermal and oral estrogen therapy in adolescent girls with hypogonadism. Int J Pediatr Endocrinol 2014;2014:12.
3. Piippo S, Lenko H, Kainulainen P, Sipilä I Use of percutaneous estrogen gel for induction of puberty in girls with Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Jul;89(7):3241-7
4. Saima Rafique, MBBS, DGO, Evelina W. Sterling, PhD, and Lawrence M. Nelson, MD. A New Approach to Primary Ovarian Insufficiency. Obstet Gynecol Clin North Am. 2012 December ; 39(4): 567–586

Autore
Flavia Prodam e Stella Pigni
SCDU Endocrinologia, AOU Maggiore della Carità, Università del Piemonte Orientale, Novara Italia
flavia.prodam@uniupo.it