

**XXX**

CONGRESSO NAZIONALE  
SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA  
PREVENTIVA E SOCIALE



# ALTERAZIONI DEL CICLO MESTRUALE

**Gabriele Tridenti**

S.C. di Ostetricia e Ginecologia  
Arcispedale S.Maria Nuova – IRCCS  
Reggio Emilia



ARCISPEDALE  
SANTA MARIA NUOVA  
AZIENDA OSPEDALIERA

BAMBINI DI IERI, OGGI E DOMANI...  
LA NOSTRA CARE, IL NOSTRO CUORE

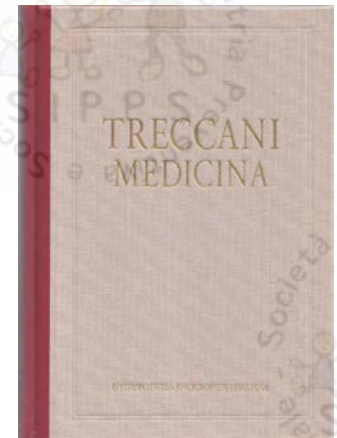
TEATRO DI SIRACUSA • 7 - 10 GIUGNO 2018

SIRACUSA

**PRESIDENTE SIGIA**



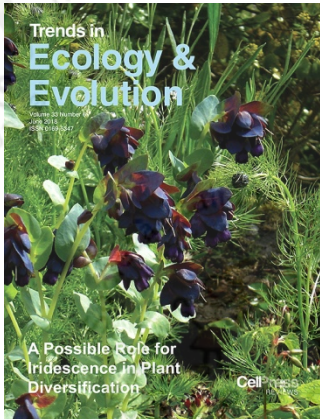
**TRECCANI**  
LA CULTURA ITALIANA



## MESTRUAZIONE:

Fenomeno ciclico della donna, che consiste nella fuoriuscita periodica, dai genitali, di sangue misto a secrezioni e frammenti della mucosa uterina; si verifica quando l'uovo non è stato fecondato e non si è impiantato nell'utero: è legato al ciclo ormonale ovarico e ha luogo durante l'intero arco del periodo riproduttivo; ha inizio con il menarca (*prima mestruazione*) e termina con la menopausa (*ultima mestruazione*)

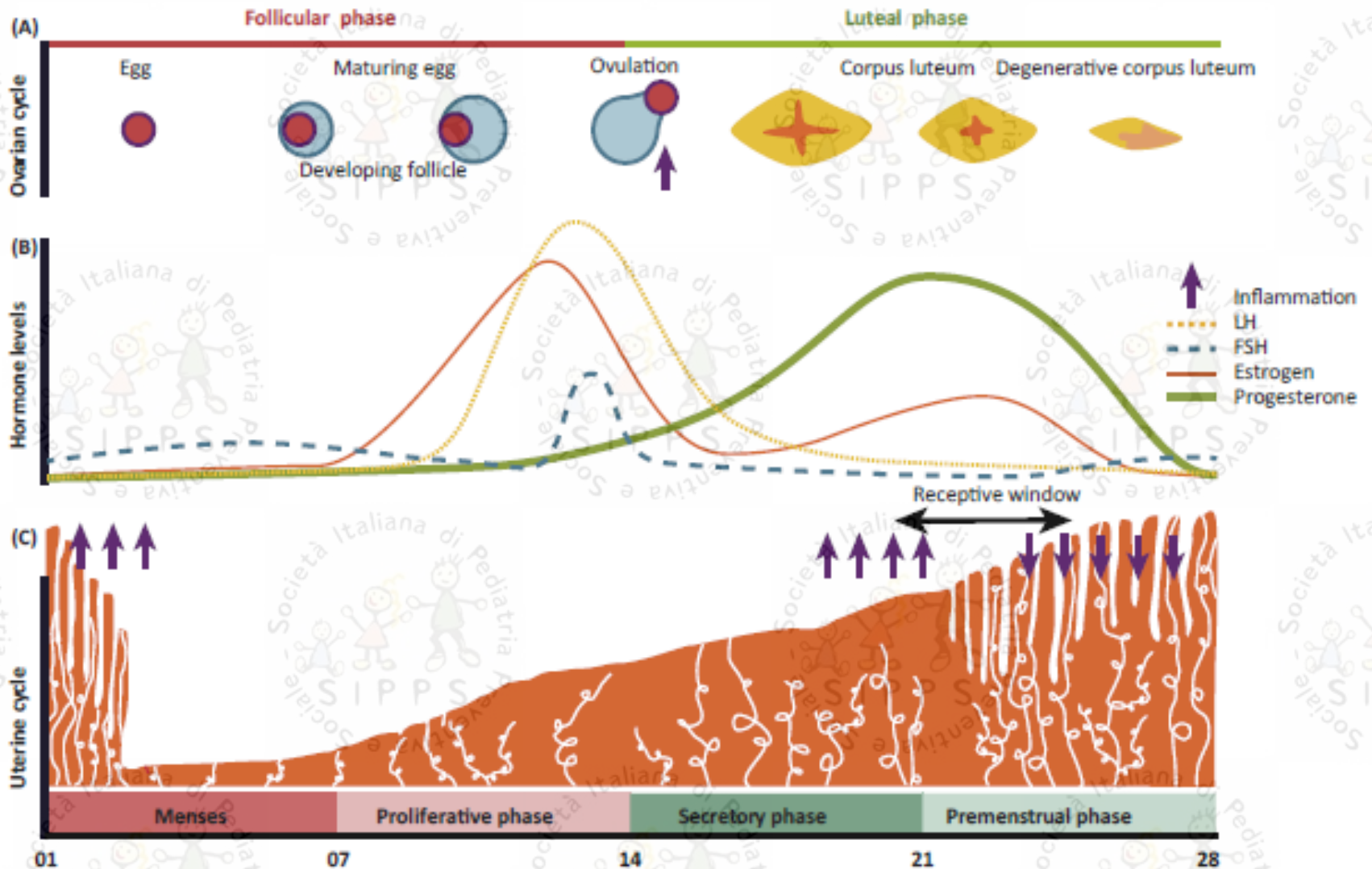
*Dizionario di Medicina Treccani, 2010*



- Rara tra i mammiferi placentati
- Presente in umani, primati del vecchio mondo, pipistrelli, roditori
- Dovuta allo sfaldamento ciclico del rivestimento interno dell'utero che segue la regressione del corpo luteo quando non si instaura una gravidanza

*Trends in Ecology & Evolution, 2018*

# Il ciclo mestruale umano





# Maturazione puberale e mestruazione

Pubertà non è solo acquisire la maturità riproduttiva

Implica cambiamenti fisiologici e psico-relazionali

Con modifiche secretive di vari sistemi endocrini

→ asse ipotalamo-ipofisi- ovaio con secrezione pulsatile di GnRH

→ sistema GH - IGF-1 – IGF binding protein con modificate produzione e sensibilità all'insulina

→ produzione ormonale del corticosurrene

Richiede l'integrità dei sistemi endocrini e dell'apparato genitale

I tempi di comparsa dei segni puberali e l'età del menarca dipendono dalla integrazione di fattori genetici, epigenetici ed ambientali

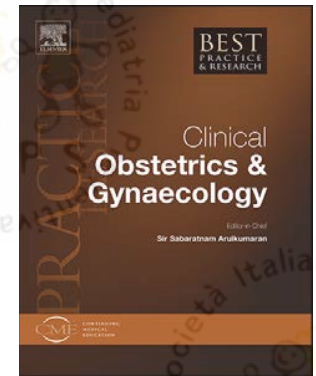
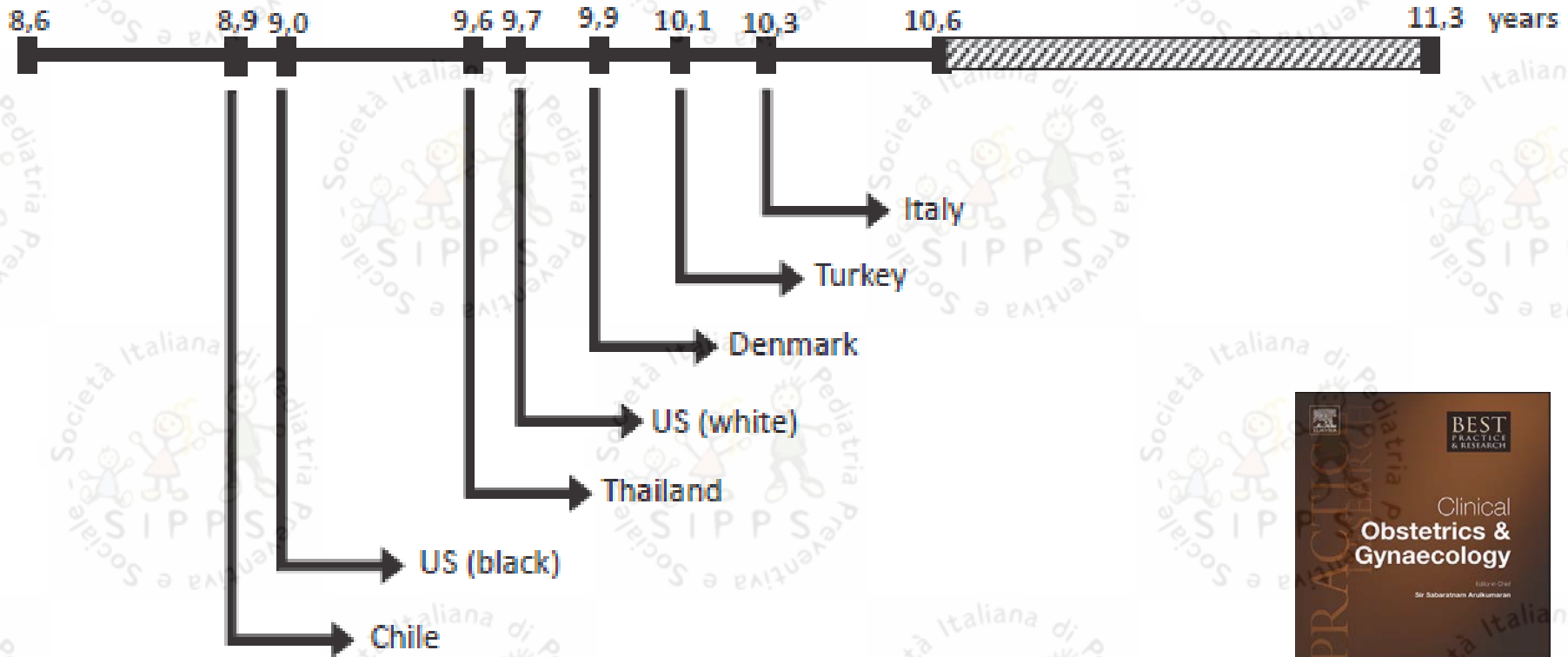






*Dei M, Bruni V, 2017*

# L'inizio della pubertà (B2) in diverse popolazioni



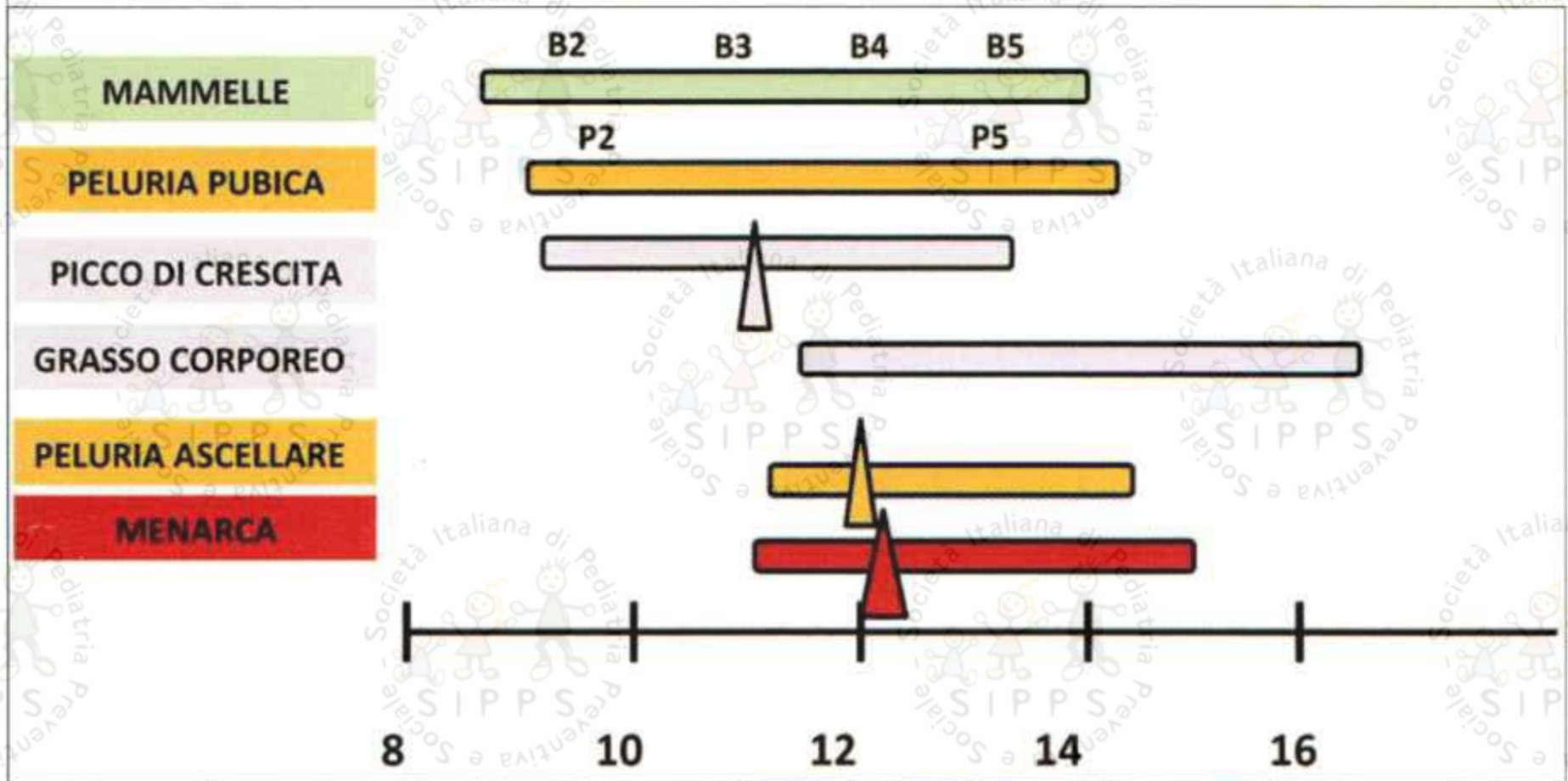
## PUBERTA':

- culmine di una complessa serie di eventi maturativi
- iniziano in utero, sono attivati nel periodo neonatale e riattivati all'inizio della pubertà

**PUBERTA' PRECOCE:** comparsa di caratteri sessuali secondari prima degli 8 anni

**PUBERTA' RITARDATA:** assenza del telarca a 13 anni

# Cronologia della comparsa dei segni clinici puberali





# IL MENARCA

segno clinico più evidente e misurabile di maturazione puberale

integra fattori genetici, nutrizionali, socio-economici

variabile nelle varie etnie

utile come indicatore di salute di una popolazione

da fine '800 in Europa

→ riduzione progressiva dell'età del menarca per migliorato stato di salute generale

dagli anni '70 al 2000 in Italia

→ anticipo dell'età del menarca poi stabilizzazione media a 12 anni e 4 mesi



*Dei M, Bruni V, 2017*

**MENARCA PRECOCE:** prima dei 9 anni di età

**AMENORREA PRIMARIA:** menarca assente a 15 anni  
menarca assente a 3 anni dal telarca

*Semin Reprod Med 2011*

# LA MESTRUAZIONE NELL'ADOLESCENZA: Cenni di fisiologia



The American College of  
Obstetricians and Gynecologists  
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS

## COMMITTEE OPINION

Number 651 • December 2015

(Replaces Committee Opinion 349, November 2006)

### Committee on Adolescent Health Care

The American Academy of Pediatrics endorses this document. This document reflects emerging concepts on patient safety and is subject to change. The information should not be construed as dictating an exclusive course of treatment or procedure to be followed.

## MENARCA

- è la prima mestruazione
- avviene in media a 12-13 anni nei paesi occidentali
- in genere allo stadio B4, è raro prima dello stadio B3

## CICLO MESTRUALE

- dal 1° giorno di flusso al 1° giorno del successivo
- spesso irregolare nelle adolescenti
- tra 21 e 45 gg nei primi anni
- tra 21 e 34 gg entro 3 anni dal menarca nel 60-80% dei casi

## DURATA DEL FLUSSO

- da 2 a 7 giorni

## ENTITA' DEL FLUSSO

- 30 ml / ciclo → perdita ematica media
- da 2 a 7 pannolini al giorno
- 80 ml / ciclo → limite per anemizzazione



*Obstetrics & Gynecology, 2015*



The American College of  
Obstetricians and Gynecologists  
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS

# COMMITTEE OPINION

Number 651 • December 2015

(Replaces Committee Opinion 349, November 2006)

## Committee on Adolescent Health Care

The American Academy of Pediatrics endorses this document. This document reflects emerging concepts on patient safety and is subject to change. The information should not be construed as dictating an exclusive course of treatment or procedure to be followed.



OBSTETRICS & GYNECOLOGY

Volume 123, Number 4, April 2014



**EDITORIAL**  
Nourishing the Baby I Love the Most: Water Breast-Feeding: Challenges and Benefits of a New Practice 731

**FEATURED ARTICLES**  
Hesitant but Anxious: The Pediatric Surgeon's Role in the Operating Room 734  
Prevention of Hemorrhagic Stroke: A Systematic Review of the Literature 737  
Hemorrhagic Menstrual Complications: A Review of the Literature 740  
Long-Term Psychological Effects of Cesarean Section: A Systematic Review 743  
Changes in Social Behavior With Position of the Cervix 771  
Pregnancy Outcomes in Patients With Prior Cesarean Section or Subsequent 789  
Prevalence of and Factors Associated With Cervical Intraepithelial Neoplasia 804  
Prenatal Group A Streptococcal Infection: A Review 814

**COMMITTEE OPINIONS**  
Cervical Cancer 909

Visit Our Web Site at [www.obstetgyn.com](http://www.obstetgyn.com) | Submit Manuscripts Online at <http://mc.manuscriptcentral.com>

## Normal Menstrual Cycles in Adolescent Girls ←

Menarche (median age): 12.43 years

Mean cycle interval: 32.2 days in first gynecologic year

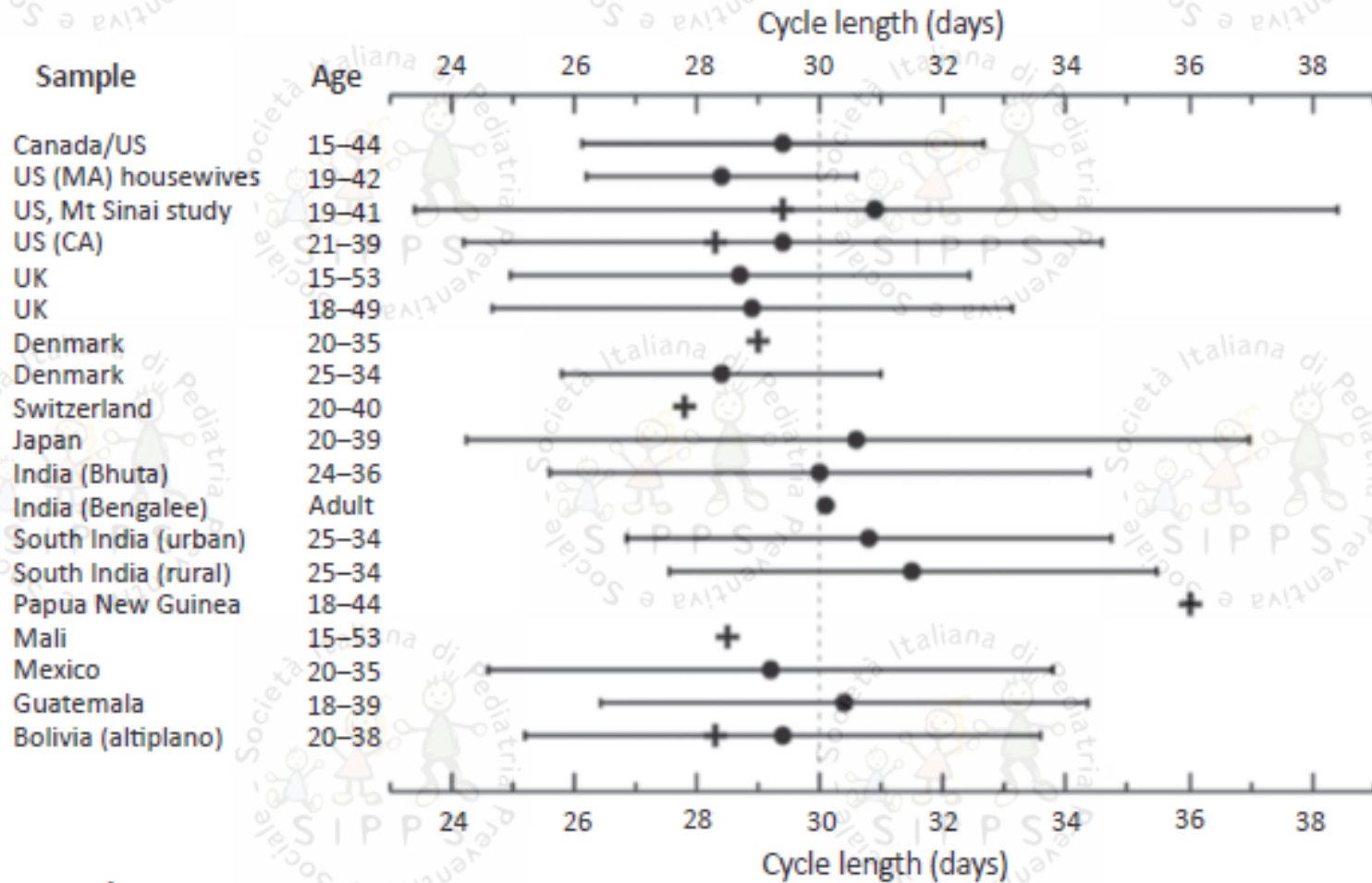
Menstrual cycle interval: Typically 21–45 days

Menstrual flow length: 7 days or less

Menstrual product use: Three to six pads or tampons per day



# La durata media del ciclo mestruale



## Legend:

- — Mean ± standard deviation
- +
- Median

Sono possibili variazioni legate all'etnia

## LE IRREGOLARITÀ MESTRUALI: Attuali definizioni

The FIGO Recommendations on Terminologies and Definitions for Normal and Abnormal Uterine Bleeding

### Menstrual Terminologies That Recent Agreement Indicates Should Be Discarded<sup>4</sup>

Menorrhagia (all usages, including "essential menorrhagia," "idiopathic menorrhagia," "primary menorrhagia," "functional menorrhagia," "ovulatory or anovulatory menorrhagia")

Metrorrhagia

Hypermenorrhea

Hypomenorrhea

Menometrorrhagia

Polymenorrhea

Polymenorrhagia

Epimenorrhea

Epimenorrhagia

Metropathica hemorrhagica

Uterine hemorrhage

Dysfunctional uterine bleeding

Functional uterine bleeding

## ABNORMAL UTERINE BLEEDING (AUB):

- sanguinamento uterino anomalo
- termine attuale onnicomprensivo
- riunisce ogni devianza dalla normale mestruazione o ciclicità
- da definirsi in base a:

**REGOLARITA'**  
**FREQUENZA**  
**ENTITA'**  
**DURATA**

# LE ALTERAZIONI MESTRUALI SECONDO FIGO



**FIGO**

## DISTURBI DELLA REGOLARITA'

**Flussi irregolari** → intervalli bleeding-free di lunghezza varia, >17 giorni, in un periodo di 90 giorni

**Flussi assenti (amenorrea)** → no flussi in  $\geq 90$  gg.

## DISTURBI DELLA FREQUENZA

**Flussi infrequenti (oligomenorrea)** → 1 o 2 in 90 gg.

**Flussi frequenti** → > 4 flussi in 90 giorni

## DISTURBI DELLA QUANTITA'

**Flussi abbondanti** → perdita eccessiva che limita la qualità di vita della donna

**Flussi abbondanti e prolungati** → possibili cause e terapie diverse dai flussi solo abbondanti

**Flussi scarsi** → spesso non patologici ma culturali

## DISTURBI DELLA DURATA

**Flussi prolungati** → >8 gg spesso anche abbondanti

**Flussi brevi** →  $\leq 2$  gg, spesso anche scarsi



## ALTRE IRREGOLARITA' SECONDO FIGO

The FIGO Recommendations on Terminologies and Definitions for Normal and Abnormal Uterine Bleeding

### FLUSSI IRREGOLARI NON MESTRUALI

**Flussi intermestruali** → brevi e scarsi tra 2 mestruazioni regolari

**Fl. postcoitali** → durante o dopo i rapporti

**Flussi aciclici** → irregolarità totale, spesso legati con avanzati K di portio e endometrio

### FLUSSI FUORI DALL'ETA' FERTILE

**Menstruazione precoce** → prima di 9 anni d'età

**Flussi postmenopausali** → dopo 1 anno dalla menopausa



International Federation of  
Gynecology and Obstetrics

*Semin Reprod Med. 2011*

**Acuto**



- in età riproduttiva
- non in gravidanza
- abbondante
- richiede intervento immediato

**BLEEDING**

→ necessita  
assorbente

**A.U.B.**

ogni alterazione  
di entità, regolarità, durata,  
frequenza, delle mestruazioni



**Cronico**



- flusso uterino anomalo
- in durata, entità, frequenza
- presente negli ultimi 6 mesi

**SPOTTING**

→ non necessita  
assorbente

## Quando il flusso è abbondante?

> 80 ml



## Come si misura?

- flusso >6 giorni
- >6 assorbenti/ die







Pictorial blood loss assessment chart

- > 1 assorbente / ora
- coaguli >1 cm diam
- bassi livelli di Ferritina





## Pictorial Blood Loss Assessment Chart

DAY	DAY1	DAY2	DAY3	DAY4	DAY5	DAY6	DAY7	DAY8	DAY9	DAY10	TOTAL TALLIES	MULTIPLYING FACTOR	ROW TOTAL
												X1	
												X5	
												X20	
												X1	
												X5	
												X10	
<b>Small blood clots (= Dime)</b>												X1	
<b>Large blood clots (≥ Quarter)</b>												X5	
<b>Menstrual accidents</b>												X5	
<b>Total Score (Sum of rows)</b>													

### How to use the Pictorial Blood Assessment Chart:







- Record the number of tampons and sanitary pads used each day during your period by placing a tally mark under the day next to the box representing the amount of bleeding noted each time you change your pads or tampon (see example at right)
- Record clots by indicating whether they are the size of a dime or a quarter coin in the small and in the large blood clot row under the relevant day.
- Record any incidences of flooding (accidents) by placing a tally mark in the menstrual accident row.

### Scoring the Chart:

At the end of your period tabulate a "Total Score" by multiplying the total number of tallies in each row by the "Multiplying Factor" at the end of the row. Then sum the "Row Totals" to obtain the final "Total Score"

### Example:

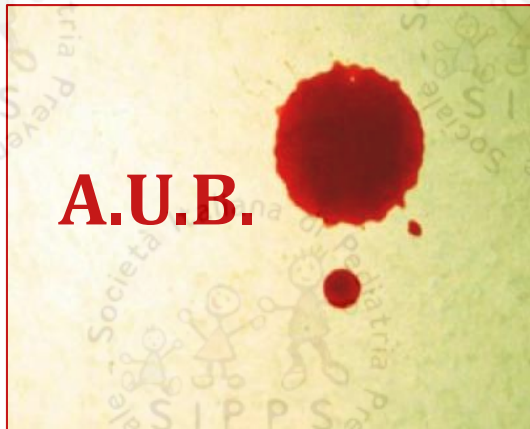
Ms. Smith in the first day of her period, she used 7 pads (5 lightly stained, 1 moderately and 1 heavily stained). She also used 1 moderately stained tampon and had 3 blood clots 1 small and 2 large. She also had one incidence of flooding.

Days	D1	D2	D3	D4
				
				
				
				
				
				
<b>Small blood clots (= Dime)</b>				
<b>Large blood clots (≥ Quarter)</b>				
<b>Menstrual accidents</b>				
<b>Total Score</b>				

**Score >100 → HMB**

Gynecological Surgery, August 2015

## Gli A.U.B. in adolescenza



## DYSFUNCTIONAL UTERINE BLEEDING – D.U.B.

- sanguinamento uterino anomalo
- senza dolore
- senza cause organiche
- spesso dovuto ad anovulatorietà
- da immaturità asse ipotalamo-ipofisi-ovaio
- 95% di A.U.B. in adolescenti
- diagnosi di esclusione

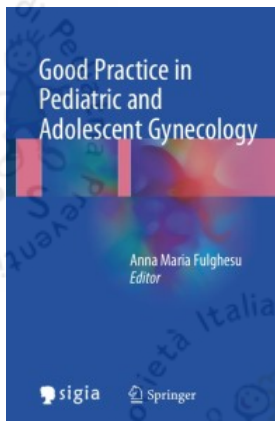
## A.U.B. DA CAUSE ORGANICHE

### ENDOCRINE

- distiroidismi
- iperandrogenismi
- iperprolattinemia

### NON ENDOCRINE

- discoagulie
- insufficienza epatica e renale
- diabete
- pat. gastroenteriche e reumatiche
- pat. cardiache e neurologiche



Springer, 2018

## Causes of Abnormal Uterine Bleeding in Adolescent Girls

- Pregnancy
- Immaturity of the hypothalamic–pituitary–ovarian axis
- Hyperandrogenic anovulation (eg, polycystic ovary syndrome, congenital adrenal hyperplasia, or androgen-producing tumors)\*
- Coagulopathy (eg, von Willebrand disease, platelet function disorders, other bleeding disorders, or hepatic failure)<sup>†</sup>
- Hypothalamic dysfunction (eg, eating disorders [obesity, underweight, or significant fast weight loss] or stress-related hypothalamic dysfunction)
- Hyperprolactinemia
- Thyroid disease
- Primary pituitary disease
- Primary ovarian insufficiency<sup>‡</sup>
- Iatrogenic (eg, secondary to radiation or chemotherapy)
- Medications (eg, hormonal contraception or anticoagulation therapy)
- Sexually transmitted infections (eg, cervicitis)
- Malignancy (eg, estrogen-producing ovarian tumors, androgen-producing tumors, or rhabdomyosarcoma)
- Uterine lesions



The American College of  
Obstetricians and Gynecologists  
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS

## COMMITTEE OPINION

Number 651 • December 2015

(Replaces Committee Opinion 349, November 2006)

### Committee on Adolescent Health Care

The American Academy of Pediatrics endorses this document. This document reflects emerging concepts on patient safety and is subject to change. The information should not be construed as dictating an exclusive course of treatment or procedure to be followed.

**IRREGOLARITÀ MESTRUALI  
NELL'ADOLESCENZA:  
→ diverse eziologie possibili**



*Obstetrics & Gynecology, 2015*





www.igo.org

Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Gynecology and Obstetrics

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ijgo](http://www.elsevier.com/locate/ijgo)



SPECIAL COMMUNICATION

FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age

Polyp
Adenomyosis
Leiomyoma
Malignancy & hyperplasia

Submucosal
Other

Coagulopathy
Ovulatory dysfunction
Endometrial
Iatrogenic
Not yet classified



**CAUSE ORGANICHE**

→ più frequenti nelle adulte



**CAUSE NON ORGANICHE**

→ Più frequenti nelle adolescenti

# A.U.B. nell'adolescenza: valutazione clinica



## ANAMNESI

famigliare

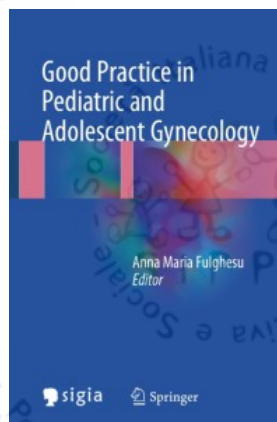


- diatesi emorragiche

personale



- storia mestruale e sessuale
- interventi / traumi con emorragie
- epistassi, gengivorragie
- patologie pregresse o in atto
- uso di sostanze



## ES. OBIETTIVO



- BMI, stadi di Tanner
- ispezione genitale
- visita ginecologica
- palpazione addominale
- ecografia pelvica

*Escludere:*

- gravidanza
- cervicite
- endometrite

# A.U.B. nell'adolescenza: il laboratorio

## SCREENING DI BASE

- test di gravidanza
- emocromo
- PT, aPTT,
- Fe, ferritinemia



## CON FLUSSI INTENSI

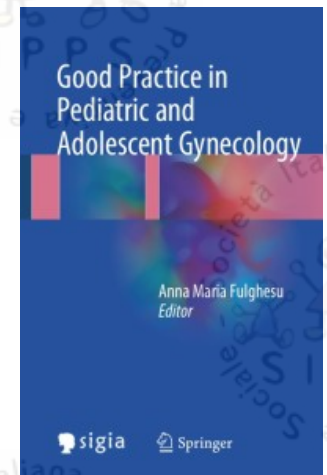
- fatt. von Willebrandt,
- fatt. VIII, fattore IX
- attività coagulante fatt. VIII (FVIII-C)
- attività della ristocetina
- visita ematologica

## DUB +ANOVULAZIONE

- FSH, TSH

## DUB +IRSUTISMO

- PRL, Te , DHEA-S,  $\Delta$ 4A, 17OH-P
- OGTT, Insulina, lipidi



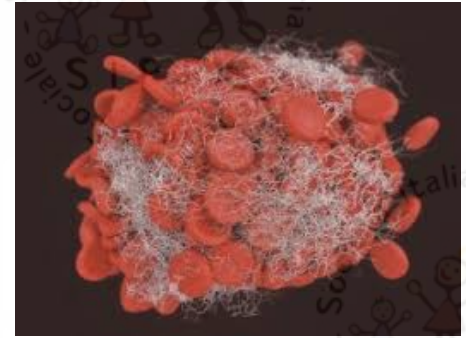
*Springer, 2018*



## DISCOAGULIE E A.U.B.



Nel 20% delle ragazze  
con "heavy bleeding"



## DEFICIT FATTORI COAGULAZIONE

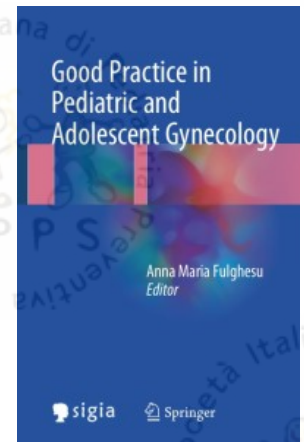
- Mal di von Willebrand
- deficit Fattore II, V, VII, X, XI
- anomalie del Fibrinogeno
- emofilia A e B

## DEFICIT FUNZIONE PIASTRINICA

- porpora trombocitopenica idiopatica
- leucemie
- anemie aplastiche
- insufficienza epatica e renale

## Mal. di Von Willebrand

- causa ematologica più frequente
- nell'1% della popolazione
- nel 3-36% delle ragazze con HMB
- 3 varianti di crescente gravità



## **A.U.B. : ALTRE EZIOLOGIE**



### **INSUFFICIENZA RENALE**

- flussi abbondanti nell'80% dei casi
- per aumento dell'azotemia
- per incrementati livelli di PRL
- per alterazioni ematologiche secondarie

### **INSUFFICIENZA EPATICA**

- alterazione dei fattori della coagulazione
- alterazione dei parametri ormonali

### **DIABETE**

- possibili amenorrea, oligomenorrea, meno-metrorragie
- per progressivo rallentamento della pulsatilità del GnRH
- specialmente se scarso controllo glicemico

### **MAL. INFIAMMATORIE INTESTINALI**

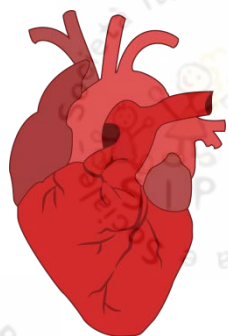
- amenorrea, oligomenorrea, menometrorragie
- rilevate con M.bo di Crohn e colite ulcerosa
- rapporto eziologico non chiaro.

## A.U.B. : ALTRE EZIOLOGIE



### MALATTIE REUMATICHE

- AUB nell'artrite cronica giovanile
- subito dopo l'insorgenza del quadro
- nel 50% delle pazienti con LES



### PATOLOGIE CARDIACHE

- AUB nella cardiopatia cianotica congenita
- con regolarizzazione dopo correzione chir.
- meglio se precoce

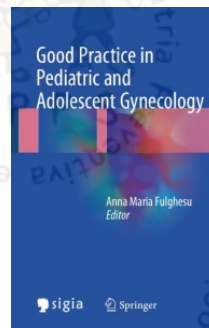
### PATOLOGIE NEUROLOGICHE



- ↑ % di PCOS nelle epilessie temporali
- ↑ % di PCOS nelle trattate con ac. Valproico
- possibile ruolo eziologico delle lesioni epilettiche sull'asse ipotaamo-ipofisi-ovaio



# A.U.B. : ALTRE EZIOLOGIE



## DISTIROIDISMI

Ipertiroidismo

→ ↑ SHBG → ipo- oligo- polimenorrea

Ipotiroidismo

→ ↓ SHBG → ipermenorrea

## IPERANDROGENISMI

PCOS

CAH-late onset

Sindr. di Cushing

Tum. androgenosecernenti

→ D.U.B.

intermittente → polimenorrea

## IPERPROLATTINEMIA

→ alterata secrezione del GnRH

soppressa → amenorrea



# TERAPIA DEGLI A.U.B.



2 opzioni  
non alternative



## CORREZIONE DELLE CAUSE

endocrine

non endocrine

## CORREZIONE DELLA PERDITA



### VALUTARE:

- entità della perdita
- stabilità emodinamica
- ospedalizzazione o no
- supplemento marziale
- eventuale trasfusione

in acuto

terapia medica

terapia chirurgica

non ormonale

ormonale

mantenimento



# TERAPIA MEDICA NON ORMONALE

## ANTIFIBRINOLITICI

- di primo impiego sia a domicilio che in emergenza
- inibiscono conversione di plasminogeno in plasmina
- riducono la fibrinolisi
- da iniziare al 1° giorno di ciclo
- associabili ad altri trattamenti (EP, P, Desmopressina)

## Ac. Tranexamico

- in fiale (utilizzabili e.v e per os) e in capsule
- 500 – 1000 mg per os ogni 8 ore
- rari effetti collaterali (gastrointestinali e cefalea)

## Ac. Aminocaproico

- meno efficace e con più effetti collaterali
- 1 fiala ogni 6 ore
- **attualmente non in commercio in Italia**

*Dei M, Bruni V, 2017*







# TERAPIA MEDICA ORMONALE

Springer, 2018



## TERAPIA ESTROGENICA PARENTERALE



- vasospasmo endometriale
- rigenera la mucosa
- ↑ i fattori coagulativi
- **non disponibile in Italia**

## TRATTAMENTO ORALE ESTROPROGESTINICO



- con almeno 30 y di etinilestradiolo
- iniziando con 2 – 3 pillole al giorno
- riducendo a 1 cp al dì quando il flusso cala
- per 21 giorni e oltre in base ad anemizzazione
- senza preferire un prodotto rispetto ad altri
- gli EP con E naturale agiscono dal 2° ciclo

## TRATTAMENTO ORALE PROGESTINICO



- se vi sono controindicazioni agli estrogeni
- NOMAC 5 mg, NETA 10 mg, MAP 10 mg
- iniziando con 2 – 3 cpr al dì,
- riducendo a 1 cpr al dì quando il flusso cala
- per almeno 21 giorni e per non oltre 3 cicli
- parziale conversione ad EE del NETA
- utilizzabile anche la POP con Desogestrel

↓  
Utile valutazione ecografica dello spessore endometriale





# ALTRE TERAPIE MEDICHE

*Dei M, Bruni V*

## ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI

- riducono la produzione di Pg alla base del sanguinamento
- proponibili in ragazze con flusso moderato
- utili se dismenorrea concomitante
- da evitare in sospetta diatesi emorragica

### Ac. Mefenamico

- 500 mg x 3 volte al dì, **non in commercio in Italia**

### Nimesulide

- 100 mg per 3 volte al dì, **possibile epatotossicità**

## CITRATO DI CLOMIFENE

- SERM che agisce sull'ipotalamo liberando gonadotropine
- innesca cicli ovulatori e riduce il flusso.
- 50 mg /die per 5 giorni, dal 3° al 7° giorno
- nel ciclo d'inizio e per i 3 cicli successivi

## DESMOPRESSINA

- analogo sintetico della vasopressina
- ↑ adesività piastrinica e fattori vW e VIII circolanti
- per via intranasale, sottocutanea e endovenosa
- proponibile in mal. di von Willebrand ed emofilia

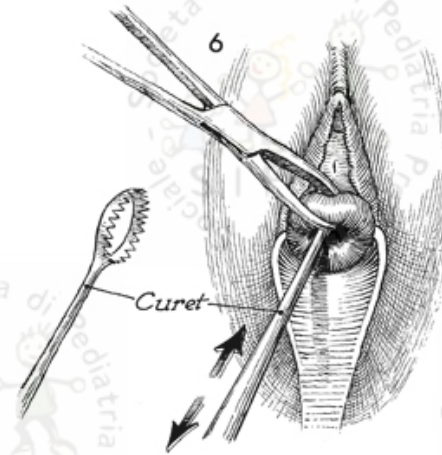
# TERAPIE CHIRURGICHE



- di seconda scelta
- solo se terapie mediche inefficaci

## DILATION & CURETTAGE

In pazienti obese con cicli anovulatori da oltre 2 anni (ACOG)



## TAMPONAMENTO UTERINO CON FOLEY

- riempito con 30 cc
- tenuto in situ per 24 h



## ABLAZIONE ENDOMETRIALE

## ISTERECTOMIA

solo in emergenze  
a rischio della vita

# TERAPIE DI MANTENIMENTO

## IUD AL LNG (MIRENA)



- efficace anche in acuto,
- applicabile anche nelle giovani
- dati non disponibili per IUD medicati a dosaggi inferiori
- anche in coagulopatie



## ANELLO VAGINALE A EP



- EE + etonogestrel

## ESTROPROGESTINICI ORALI

- anche con regime esteso
- con flussi ogni 3 mesi
- fino a recupero Hb = 11
- e a migliorata cenestesi

## IMPIANTO SC A PROGESTINICO



- rilascia etonogestrel
- possibile spotting

**RICORDARSI FE + FOLICO**



## Menstrual Abnormalities That May Require Evaluation ←

Menstrual periods that

- have not started within 3 years of thelarche
- have not started by 14 years of age with signs of hirsutism
- have not started by 14 years of age with a history or examination suggestive of excessive exercise or eating disorder
- have not started by 15 years of age
- occur more frequently than every 21 days or less frequently than every 45 days
- occur 90 days apart even for one cycle
- last more than 7 days
- require frequent pad or tampon changes (soaking more than one every 1–2 hours)
- are heavy and are associated with a history of excessive bruising or bleeding or a family history of a bleeding disorder



Irregolarità mestruali  
nell'adolescenza -  
i suggerimenti ACOG



*Obstet Gynecol 2015*



*Grazie per l'attenzione!*



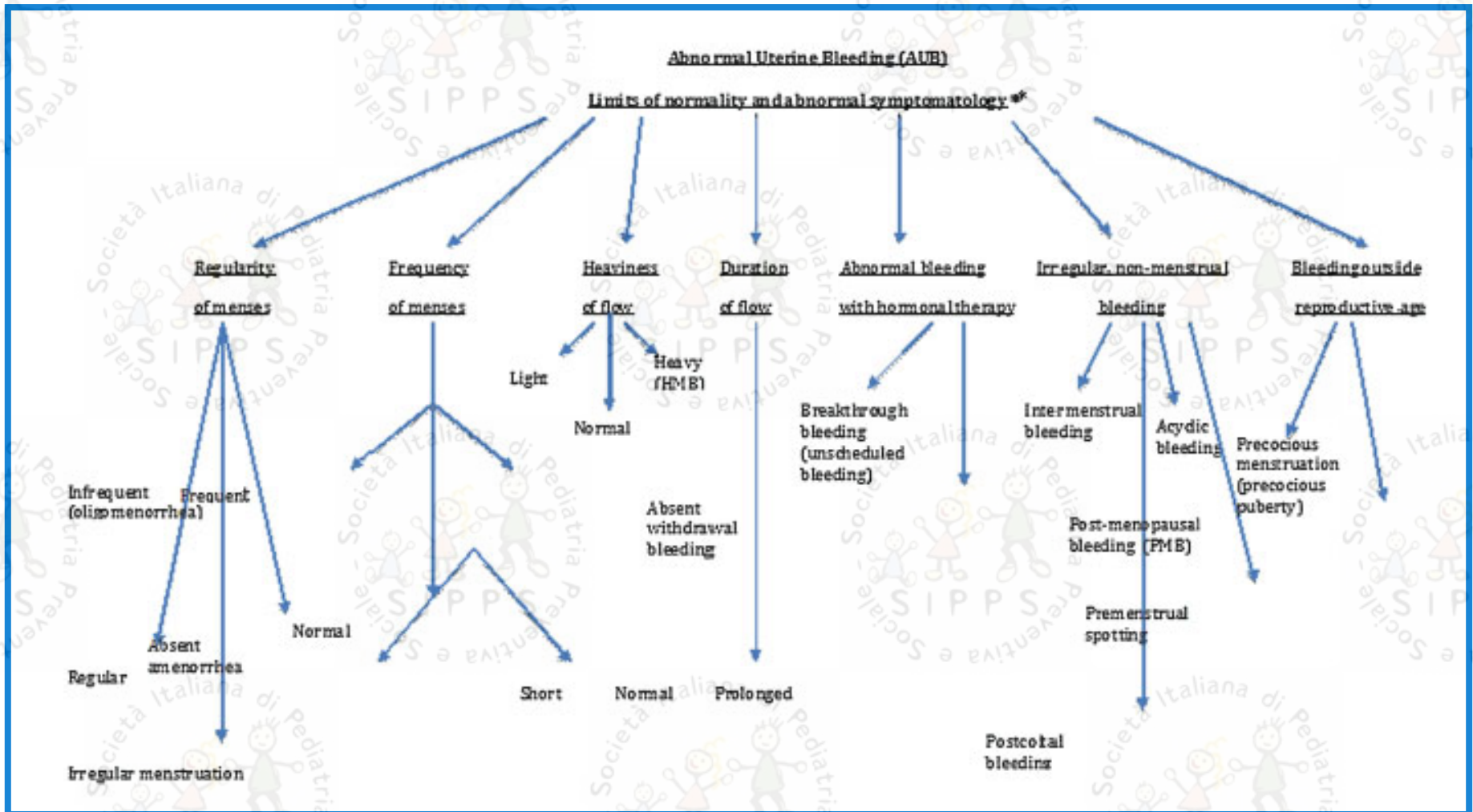
sigia





# LE ALTERAZIONI DEL CICLO MESTRUALE

## The FIGO Recommendations on Terminologies and Definitions for Normal and Abnormal Uterine Bleeding





**ALTERAZIONI  
ENDOMETRIALI**

**DISORDINI ASSE  
IPOT IPOF OVAIO**

**PATOLOGIE  
DELL'EMOSTASI**

