

Diagnostica endocrinologica. Quali ormoni chiedere e quando

Dott.ssa Alessandra Lami

IRCCS Azienda Ospedaliero
Universitaria di Bologna

UO Ginecologia e Fisiopatologia della
Riproduzione Umana

SIGO YOUNG Milano 01 Luglio 2024

CORSO SIGO YOUNG

in collaborazione con:

AGOGI GIOVANI

ASSOCIAZIONE
OSTETRICI GINECOLOGI
OSPEDALIERI ITALIANI

S.I.C.

Società Italiana della Contraccezione



Il Ginecologo e gli Ormoni

IRREGOLARITÀ MESTRUALI

- Amenorrea
- Oligomenorrea
- Polimenorrea
- Meno/metrorragie
- Spotting

ALTERAZIONI FENOTIPICHE

- Iperandrogenismo clinico
- Sviluppo dei caratteri sessuali secondari
- Aspetto dei genitali esterni
- Secrezioni mammarie

Il Ginecologo e gli Ormoni

IRREGOLARITÀ MESTRUALI

- Amenorrea
- Oligomenorrea
- Polimenorrea
- Meno/metrorragie
- Spotting

| Category | Normal | Abnormal | ☑ |
|-------------|--|----------|--------------------------|
| Frequency | Absent (no periods or bleeding) = amenorrhea | | <input type="checkbox"/> |
| | Frequent (<24 days) | | <input type="checkbox"/> |
| | Normal (24 to 38 days) | | <input type="checkbox"/> |
| | Infrequent (>38 days) | | <input type="checkbox"/> |
| Duration | Prolonged (>8 days) | | <input type="checkbox"/> |
| | Normal (up to 8 days) | | <input type="checkbox"/> |
| Regularity | Regular variation (shortest to longest ≤ 9 days) | | <input type="checkbox"/> |
| | Irregular (shortest to longest 10+ days) | | <input type="checkbox"/> |
| Flow volume | Heavy | | <input type="checkbox"/> |
| | Normal | | <input type="checkbox"/> |
| | Light | | <input type="checkbox"/> |

| | | | |
|--|----------------------|-------------|--------------------------|
| Intermenstrual Bleeding (IMB) Bleeding between cyclically regular onset of menses | None | | <input type="checkbox"/> |
| | Random | | <input type="checkbox"/> |
| | Cyclic (Predictable) | Early Cycle | <input type="checkbox"/> |
| | | Mid Cycle | <input type="checkbox"/> |
| | | Late Cycle | <input type="checkbox"/> |

| | | | |
|---|--|--|--------------------------|
| Unscheduled Bleeding on Hormone Medication (eg Birth Control Pills, Rings or Patches) | Not Applicable (not on hormone medication) | | <input type="checkbox"/> |
| | None (on hormone medication) | | <input type="checkbox"/> |
| | Present | | <input type="checkbox"/> |

Chi va valutato per amenorrea primaria?

- Un'adolescente che non ha ancora avuto il menarca a 15 anni
- Un'adolescente che non ha ancora avuto il menarca dopo 3 anni dal telarca
- Un'adolescente che non ha ancora avuto il menarca a 13 anni e non ha ancora sviluppato caratteri sessuali secondari
- Un'adolescente che non ha ancora avuto il menarca a 14 anni e:
 - ✓ Sospetto di DCA o di eccessivo esercizio fisico
 - ✓ Segni di irsutismo
 - ✓ Sospetto di ostruzione del flusso

Chi va valutato per amenorrea secondaria?

- Assenza di mestruazioni per 3 mesi se cicli precedenti regolari
- Assenza di mestruazioni per 6 mesi se cicli precedenti irregolari

Allo stesso modo bisogna valutare l'oligomenorrea:

- Assenza di mestruazioni per intervalli >35 giorni negli adulti
- Assenza di mestruazioni per intervalli >45 giorni nelle adolescenti

Quali sono le cause di amenorrea?

Select Causes of Amenorrhea*

Outflow tract abnormalities

Acquired

- Cervical stenosis
- Intrauterine adhesions

Congenital

- 5 α -reductase deficiency
- Androgen insensitivity syndrome
- Imperforate hymen
- Müllerian agenesis
- Transverse vaginal septum

Primary ovarian insufficiency

Acquired

- Autoimmune
- Chemotherapy or radiation

Congenital

- Gonadal dysgenesis (other than Turner syndrome)
- Turner syndrome or variant

Hypothalamic or pituitary disorders

- Autoimmune disease
- Brain radiation

Hypothalamic or pituitary disorders *(continued)*

- Constitutional delay of puberty
- Empty sella syndrome
- Functional (overall energy deficit or stress)
 - Eating disorder
 - Stress
 - Vigorous exercise
 - Weight loss
- Gonadotropin deficiency (e.g., Kallmann syndrome)
- Hyperprolactinemia
 - Adenoma (prolactinoma)
- Chronic kidney disease
- Medications or illicit drugs (e.g., antipsychotics, opiates)
- Physiologic (pregnancy, stress, exercise)
- Infarction (e.g., Sheehan syndrome)
- Infiltrative disease (e.g., sarcoidosis)
- Infection (e.g., meningitis, tuberculosis)
- Medications or illicit drugs (e.g., cocaine)
- Trauma or surgery
- Tumor (primary or metastatic)

Other endocrine gland disorders

- Adrenal insufficiency
- Androgen-secreting tumor (e.g., ovarian or adrenal)
- Cushing syndrome
- Diabetes mellitus, uncontrolled
- Late-onset congenital adrenal hyperplasia
- Polycystic ovary syndrome (multifactorial)
- Thyroid disease

Amenorrhea attributed to chronic disease

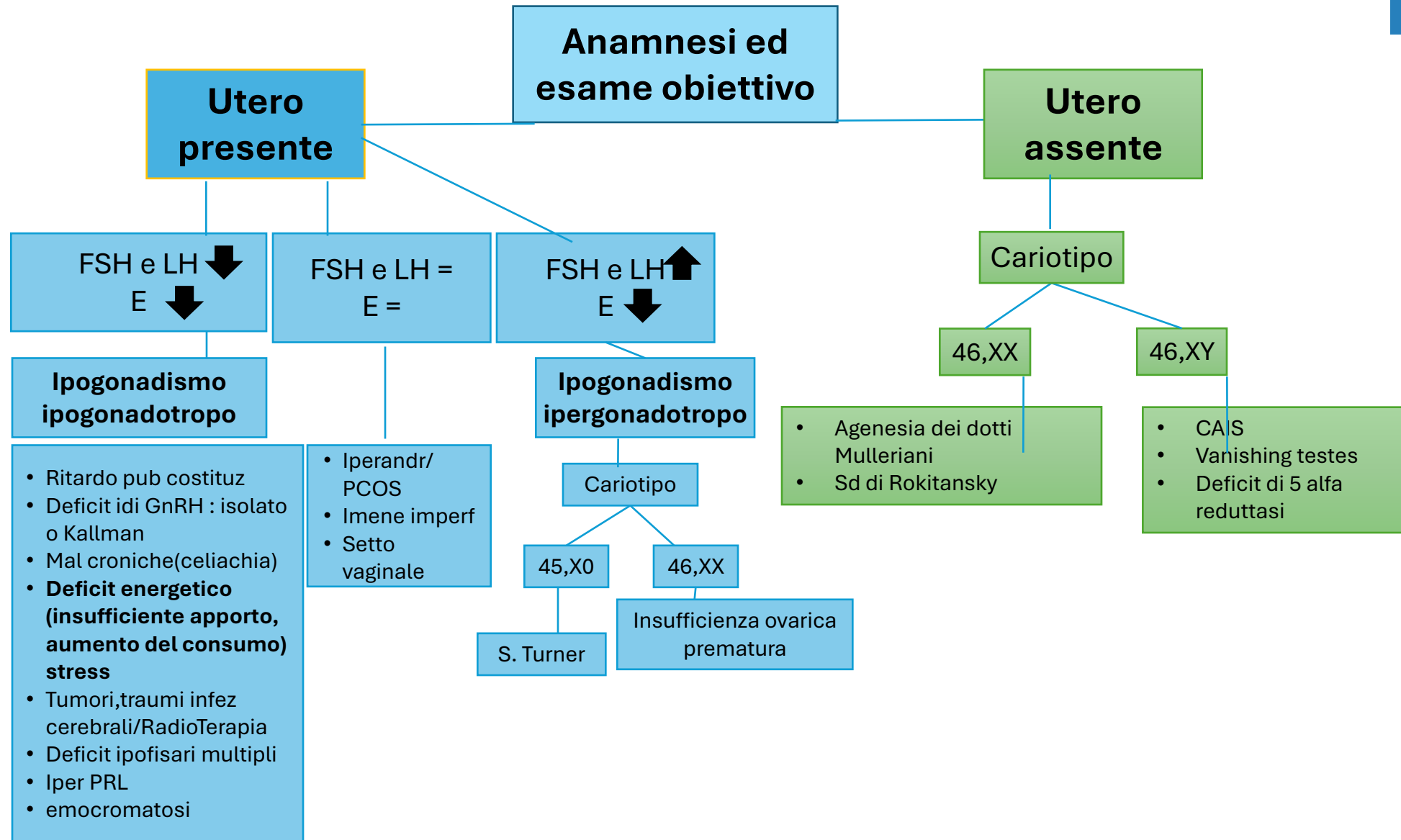
- Celiac disease
- Inflammatory bowel disease
- Other chronic disease

Physiologic or induced

- Breastfeeding
- Contraception
 - ous androgens
- Menopause
- Pregnancy

Studiare a fondo le pazienti!

Amenorrea primaria: work up diagnostico



Caterina, 18 anni

Indicazione: amenorrea secondaria

ANAMNESI PATOLOGICA REMOTA

- Nega emicrania con aura, diabete, ipertensione arteriosa, cardiopatie.
- Nega pregressa chirurgia e allergie.

ANAMNESI GINECOLOGICA:

- Menarca 11 anni
- Cicli regolari fino a 10 mesi fa.
- UM 08/2023. Nega spotting, nega algie pelviche.
- Mai assunta terapia ormonale. Nega necessità contraccettiva a breve termine.
- PARA 0000 , virgo



Caterina, 18 anni

Peso 53 kg Altezza 1,75 m BMI 17,5
Dieta: ipocalorica (ridotto introito di grassi)
Attività fisica: aerobica (corsa) 5 volte a settimana
Fumatrice: no

Riferisce incremento dell'attività fisica, riduzione dell'introito calorico e calo ponderale di 8 kg in 3 mesi.

QUALI SONO LE POSSIBILI DIAGNOSI?

ESAME OBIETTIVO GINECOLOGICO:

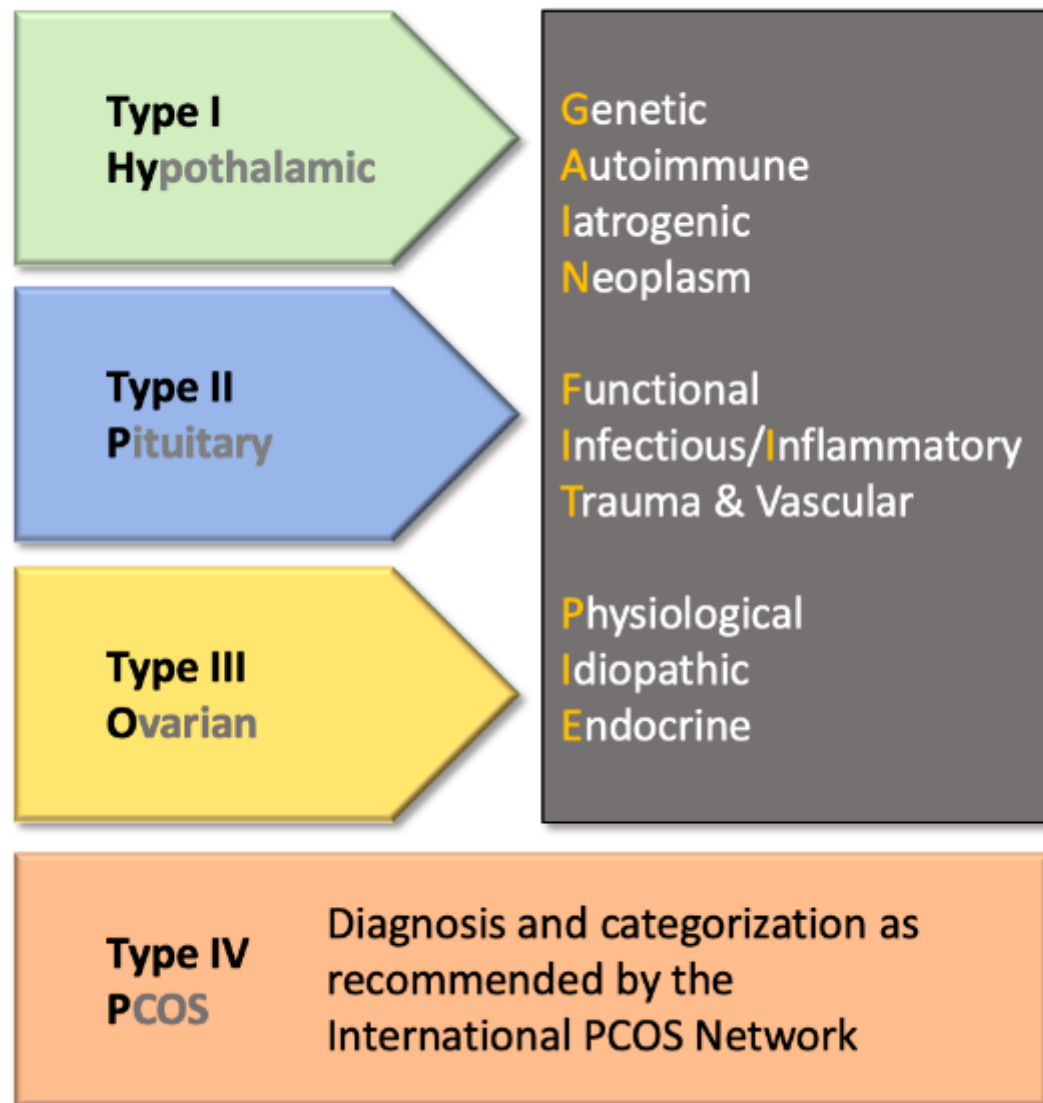
Si soprassiede per integrità dell'imene.

ECOGRAFIA GINECOLOGICA TRANSADDOMINALE:

Utero antiversoflesso di dimensioni e morfologia regolari, ad ecostruttura miometriale omogenea. Rima endometriale sottile, misura 2mm di spessore massimo. Ovaio destro in sede, di dimensioni e morfologia regolari (vol. 8cc), con segni funzionali. Ovaio sinistro in sede, di dimensioni e morfologia regolari (vol. 7,5cc), con segni funzionali.

Conclusioni: apparato genitale ecograficamente nella norma.

FIGO Ovulatory Disorders Classification (HyPO-P)



First published online: 19 August 2022

DOI: 10.1002/ijgo.14331

SPECIAL ARTICLE

The FIGO ovulatory disorders classification system

Malcolm G. Munro¹ | Adam H. Balen² | SiHyun Cho³ | Hilary O. D. Critchley⁴ |
Ivonne Díaz⁵ | Rui Ferriani⁶ | Laurie Henry⁷ | Edgar Mocanu⁸ | Zephne M. van der Spuy⁹ |
for the FIGO Committee on Menstrual Disorders and Related Health Impacts, and FIGO
Committee on Reproductive Medicine, Endocrinology, and Infertility

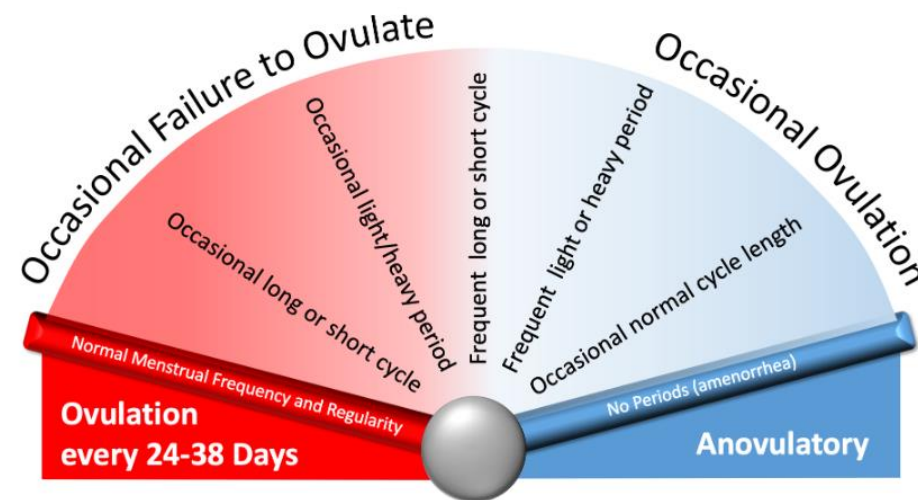
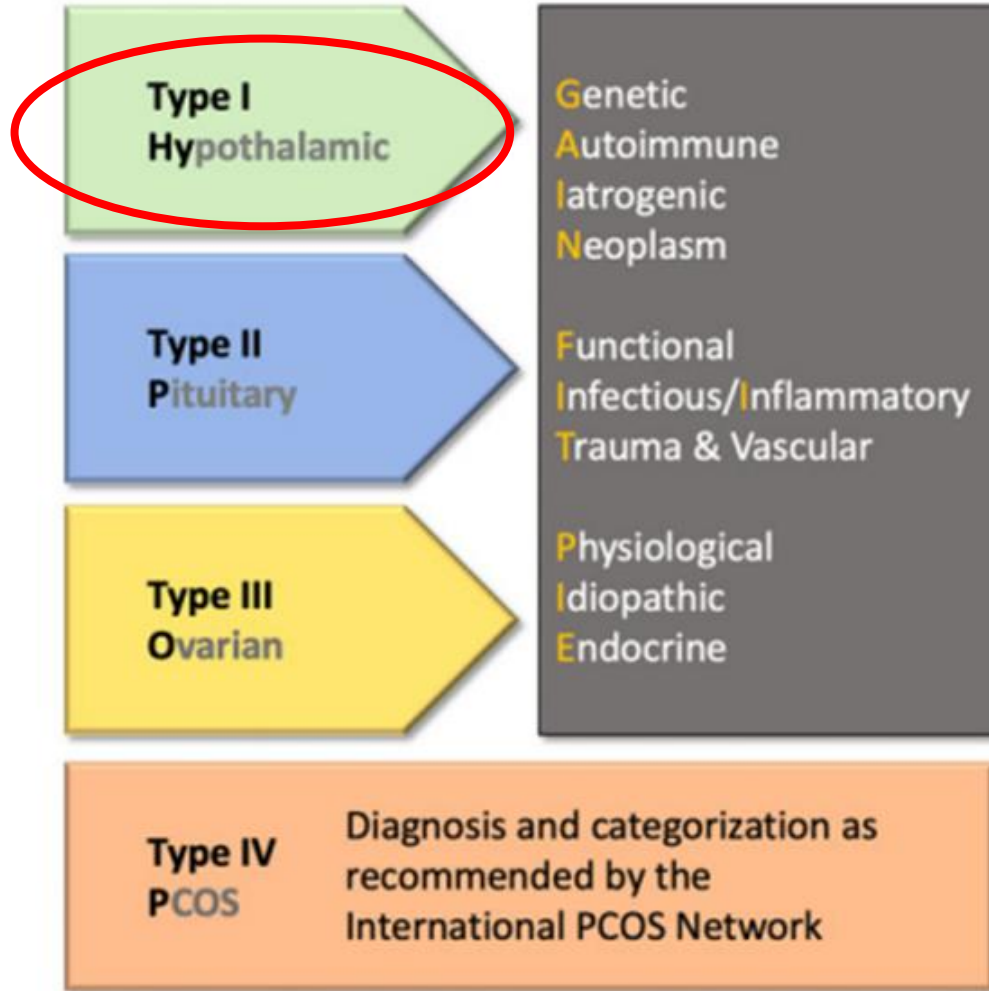


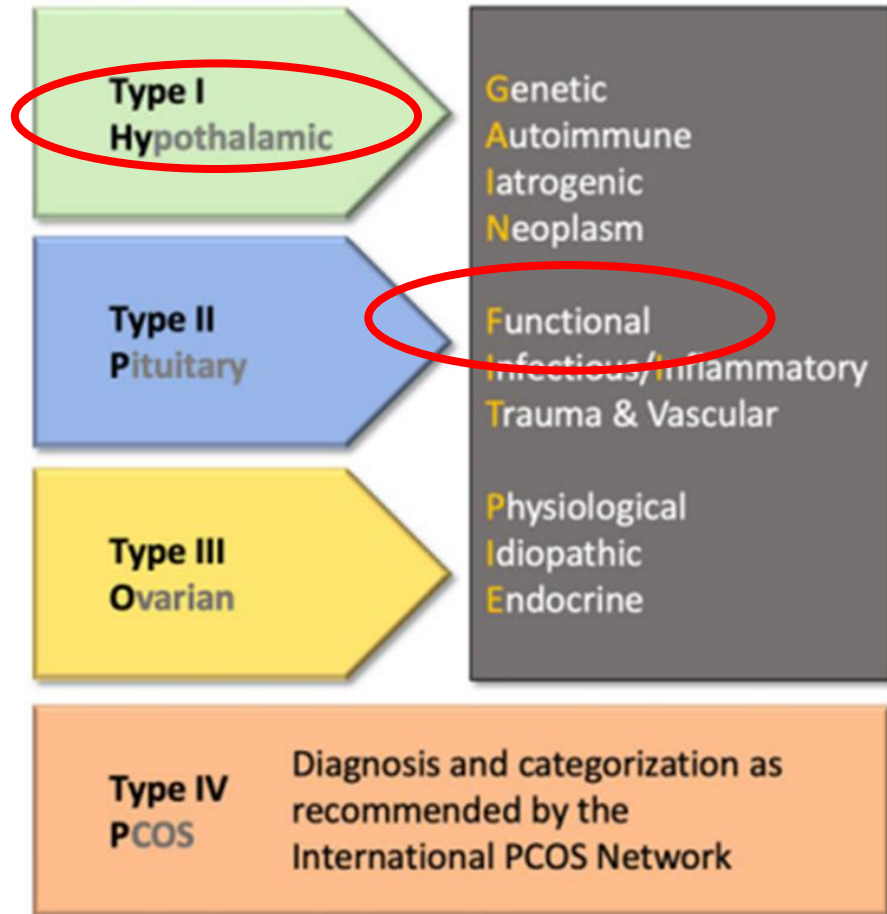
FIGURE 6 Disorders of ovulation exist on a spectrum that ranges from occasional failure to ovulate to chronic anovulation.

FIGO Ovulatory Disorders Classification (HyPO-P)



| | |
|-------------------------|--|
| Genetic | Isolated GnRH deficiency Kallmann s. Other syndrome (es. Prader Willi) |
| Autoimmune | \ |
| Iatrogenic | Radiation Surgery |
| Neoplasm | Craniopharyngiomas, lymphomas Glioma |
| Functional | Stress, weight-related, exercise constitutional delay of puberty |
| Infectious/Inflammatory | Sarcoidosis, Langherans cell histiocytosis TB |
| Trauma and Vascular | Head injury |
| Physiological | Pregnancy Breast feeding |
| Idiopathic | |
| Endocrine | Thyroid dysfunction Hyperandrogenism (NCCAH, androgen secreting tumors) Cushing |

FIGO Ovulatory Disorders Classification (HyPO-P)

**AMENORREA
IPOTALAMICA
FUNZIONALE (FHA)**

- Forma di anovulazione cronica causata dalla **soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio**, nella quale non vi sono cause organiche
- Potenzialmente **reversibile**
- Forma più comune di amenorrea secondaria nell'adolescente

DIAGNOSI DI ECLUSIONE!

Gordon CM et al., *N Engl J med*, 2010
Golden NH et al., *Ann NY Acad Sci*, 2008

Fattori scatenanti FHA

1. bilancio energetico negativo

- ridotto introito energetico
- eccessivo dispendio energetico (es. fisico intenso)

2. stress emotivi

Il deficit energetico è il fattore critico per l'instaurarsi di FHA, anche in assenza di perdita di peso.

Ryterska, Nutrition, 2021

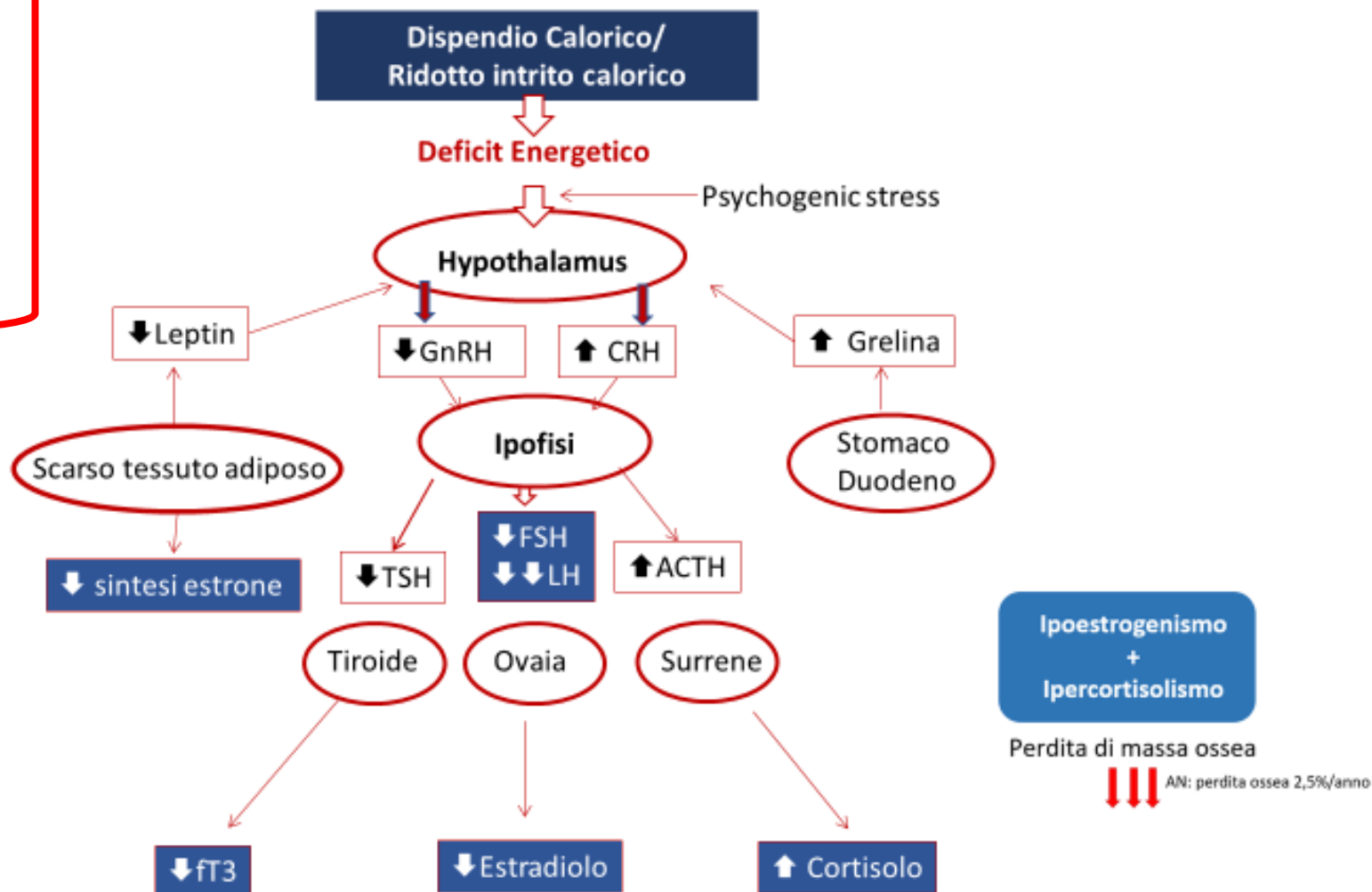
Ryterska K, Nutrión, 2021

Gibson MES, J Clin Pediatr Endocrinol, 2020

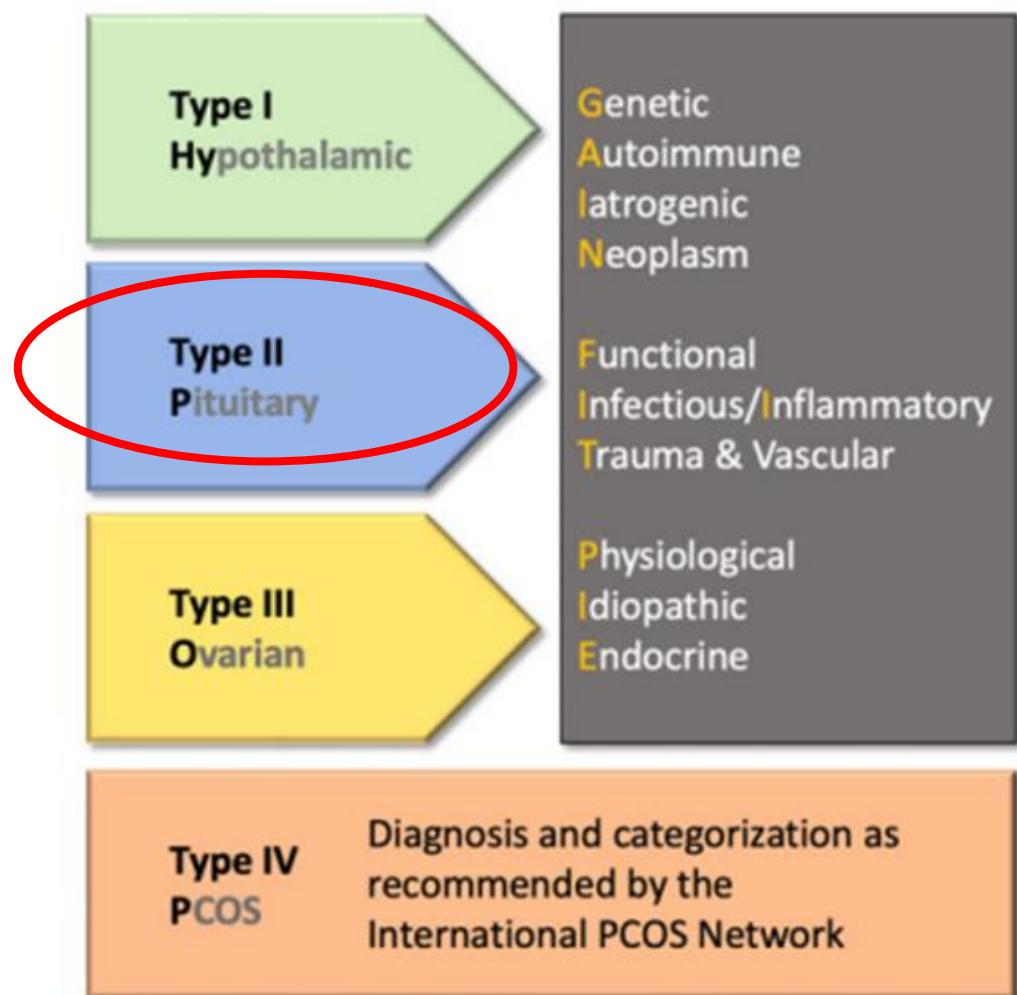
Dispendio calorico



Introito calorico

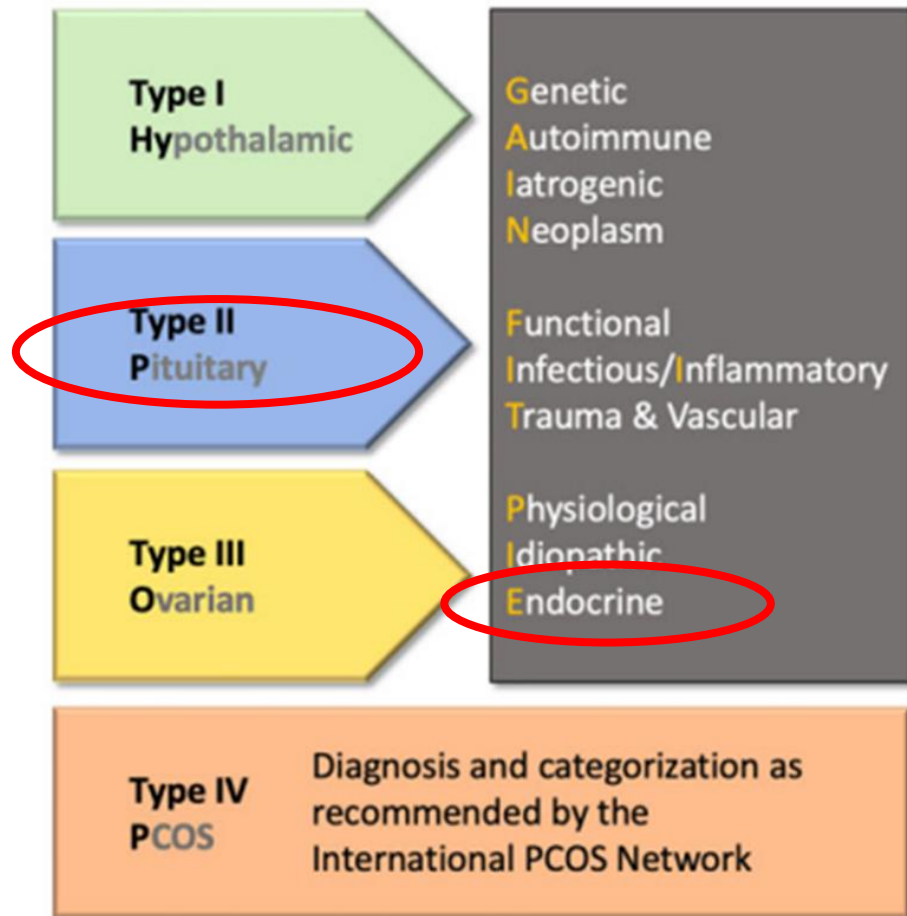


FIGO Ovulatory Disorders Classification (HyPO-P)



| | |
|-------------------------|--|
| Genetic | Hypopituitarism Receptor polymorphisms |
| Autoimmune | |
| Iatrogenic | Pharmacological (es. antipsychotics) Radiation Surgery Empty sella syndrome |
| Neoplasm | Endocrine/non-endocrine secreting tumor |
| Functional | Absent LH surge |
| Infectious/Inflammatory | Sarcoid Emocromatosi Lymphocytic hypophysitis |
| Trauma and Vascular | Sheehan's syndrome Head injury |
| Physiological | Hyperprolactinemia (pregnancy, breast feeding) |
| Idiopathic | |
| Endocrine | Hyperprolactinemia Thyroid Dysfunction |

FIGO Ovulatory Disorders Classification (HyPO-P)



IPERPROLATTINEMIA

- Causa ipofisaria più comune di amenorrea
- Se all'irregolarità mestruale si associa galattorrea fortemente sospetto per iperprolattinemia
- PRL vn 2-25 mcg/l
 - 25-250 mcg/l dosaggio seriato PRL
adenoma non funzionante/
microprolattinoma/farmaci → RMN
 - > 250 mcg/l → sospetto macroadenoma/adenoma secernente → RM
- Valori tra 20 e 50 mcg/l possono causare un'insufficiente produzione di progesterone con una fase luteale più corta
- Nelle forme di iperprolattinemia asintomatica escludere diagnosi di macroprolattinemia

Escludere uso di farmaci (range 25-100 mcg): antipsicotici (aloperidolo, risperidone amisulpiride, clozapina, topiramato), SSRI (paroxetina, fluoxetina), oppiacei metoclopramide, domperidone, verapamil

*Jessica Kerns, Pediatr Adolesc Health Care, 2022
Melmed S., J Clin Endocrinol Metab, 2011*

Ipotiroidismo: aumento TRH che stimola la produzione di PRL
 Iperitiroidismo: manca picco di LH per ovulazione

DISFUNZIONE TIROIDEA

FIGO Ovulatory Disorders Classification (HyPO-P)

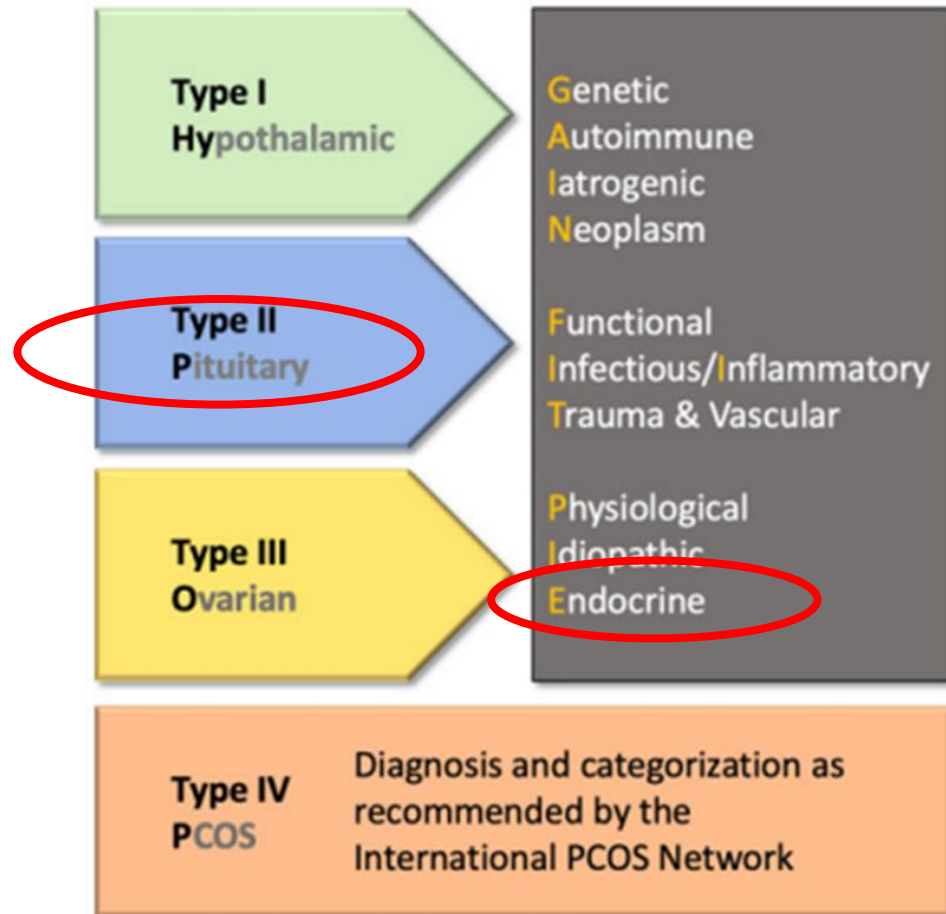


Table 5 Severity of **hypothyroidism** and menstrual disturbances

| | TSH (μ IU/mL) | | Healthy controls |
|---------------------------|--------------------|--------------|------------------|
| | Less than 100 | 100 and more | |
| | 88 (%) | 23 (%) | 105 (%) |
| Secondary amenorrhea | 0 (0) | 2 (8.7) | 0 (0) |
| Hypomenorrhea | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Oligomenorrhea | 4 (4.5) | 2 (8.7) | 14 (13.3) |
| Hypermenorrhea | 0 (0) | 0 (0) | 2 (1.9) |
| Polymenorrhea | 0 (0) | 2 (8.7) | 2 (1.9) |
| Irregular menstrual cycle | 5 (5.7) | 2 (8.7) | 7 (6.7) |
| Total | 9 (10.2) | 8 (34.8)* | 25 (23.8) |

Data indicate numbers of patients and numbers in parentheses indicate percentages.

* Significantly high at $p < 0.01$ compared to the group showing a TSH level less than 100.

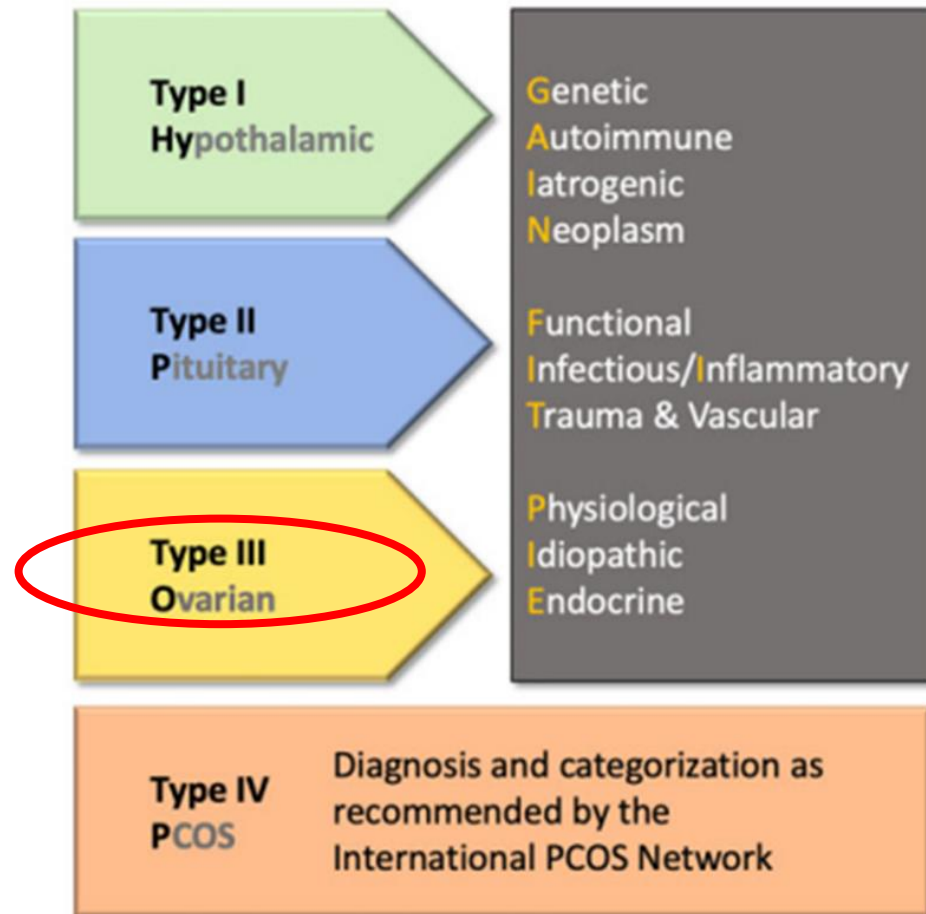
Table 3 Severity of **hyperthyroidism** and menstrual disturbances

| | FT4 (ng/dL) | | FT3 (pg/mL) | | Healthy controls |
|---------------------------|-------------|------------|--------------|----------------------|------------------|
| | Less than 4 | 4 and more | Less than 30 | 30 and more | |
| | 456 (%) | 130 (%) | 424 (%) | 162 (%) | 105 (%) |
| Secondary amenorrhea | 3 (0.7) | 2 (1.5) | 1 (0.2) | 4 (2.5)* | 0 (0) |
| Hypomenorrhea | 6 (1.3) | 4 (3.1) | 4 (0.9) | 6 (3.7) ^a | 0 (0) |
| Oligomenorrhea | 20 (4.4) | 5 (3.8) | 16 (3.8) | 9 (5.6) | 14 (13.3) |
| Hypermenorrhea | 1 (0.2) | 1 (0.8) | 1 (0.2) | 1 (0.6) | 2 (1.9) |
| Polymenorrhea | 17 (3.7) | 4 (3.1) | 17 (3.8) | 4 (2.5) | 2 (1.9) |
| Irregular menstrual cycle | 34 (7.5) | 10 (7.7) | 30 (7.1) | 14 (8.6) | 7 (6.7) |
| Total | 81 (17.8) | 26 (20.0) | 69 (16.3) | 38 (23.5)* | 25 (23.8) |

Data indicate numbers of patients and numbers in parentheses indicate percentages. * Significantly high at $p < 0.05$ compared to the group with a FT3 less than 30 pg/mL. ^a Significantly high at $p < 0.05$ compared to healthy controls.

DISFUNZIONE OVARICA

FIGO Ovulatory Disorders Classification (HyPO-P)



| | |
|-------------------------|---|
| Genetic | Turner syndrome including mosaics Other gonadal dysgenesis |
| Autoimmune | Anti-ovarian Autoimmune polyglandular |
| Iatrogenic | Pharmacological Radiation/surgical Vascular |
| Neoplasm | Benign Malignant (primary or secondary) |
| Functional | Luteinized unruptured follicle Luteal out of phase |
| Infectious/Inflammatory | Bacterial Viral Other |
| Trauma and Vascular | Surgical |
| Physiological | Menopause |
| Idiopathic | POI |
| Endocrine | |

POI: Diagnosi

OLIGO/AMENORREA PER ALMENO 4 MESI

+

CONFERMA LABORATORISTICA

Non esiste un marcatore biochimico universalmente riconosciuto

FSH: > 25/30 UI/L

Non è uno strumento diagnostico ideale:
si alza solo nelle fasi avanzate della deplezione follicolare
è uno scarso predittore della funzione ovarica

Completamento diagnostico:

- Estradiolo
- TSH, fT3 e FT4, PRL, 21OH-Ab, TPO-Ab, cariotipo, FMR1
- AMH (?):
 - Bassi livelli con cicli regolari
 - non dosabile circa 5yr pre menopausa



Management of women
with premature ovarian
insufficiency

RIALZO DELL'FSH > 25 UI/L IN ALMENO DUE MISURAZIONI A 4 SETTIMANE DI DISTANZA

Insufficienza ovarica prematura

FSH ed LH ↑
Estradiolo ↓
AMH ↓

Ipoestrogenismo

Perdita di massa ossea



Amenorrea ipotalamica funzionale

FSH ed LH ↓
Estradiolo ↓
AMH nrl o ↑

**Ipoestrogenismo
+
Ipercortisolismo**

Perdita di massa ossea



AN: perdita ossea 2,5%/anno

Caterina, 18 anni

Quali esami richiediamo?

1. AMH
2. E2, LH, FSH, PRL, Progesterone, TSH, FT3, AMH
3. E2, LH, FSH, PRL, Progesterone, TSH, FT3, AMH, DHEA-S, testosterone
4. emocromo, funzionalità epatica, renale, TSH , anti TG, anti TPO, PRL

Caterina, 18 anni

Quali esami richiediamo?

1. AMH

2. E2, LH, FSH, PRL, Progesterone, TSH, FT3, AMH

3. E2, LH, FSH, PRL, Progesterone, TSH, FT3, AMH, DHEA-S, testosterone

4. emocromo, funzionalità epatica, renale, TSH , anti TG, anti TPO, PRL

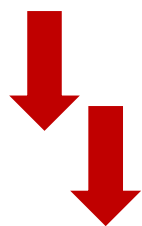
Caterina, 18 anni

| | | |
|--------------|-----------|--|
| FSH | 3,8 UI/ml | Fase follicolare 3.9 – 8.8 Fase luteinica 1.8 - 5.1 Fase ovulatoria 4.5 – 22.5 Menopausa 16.7 – 113.6 |
| LH | 0,2 UI/ml | Fase follicolare 2.1 – 10.9 Fase luteinica 1.2 – 12.9 Fase ovulatoria 19.2 – 103 Menopausa 10.9 – 58.7 |
| Estradiolo | 12 pg/mL | Fase follicolare 22 - 115 Fase luteinica 36 - 246 Fase ovulatoria 32 – 517 Menopausa < 25 |
| Progesterone | 0,3 ng/mL | Fase follicolare < 80 Fase luteale < 285 Menopausa < 51 |
| PRL | 9.4 ng/mL | Premenopausa 3.3 – 26.7 Post menopausa 2.7 – 19.6 |
| TSH | 2,3 mU/L | 0.25 – 4.50 |
| FT3 | 1,9 pg/mL | 2,4-4,0 pg/mL |
| AMH | 5 ng/ml | Molto basso < 0,3 Basso 0,3 – 0,6 Normale basso 0,7 – 0,9 Normale 1 -2,9 Alta 3 -6 Molto alta > 6 |

Profilo ormonale

FSH e LH

Estradiolo



AMH nrl

Table 2. Common Causes of Anovulation and Accompanying Laboratory Patterns

| | LH (IU/L) | FSH (IU/L) | LH/FSH | E2 (pg/mL) | P4 (ng/mL) | AMH (ng/mL) | PRL (ng/mL) | TSH (μU/mL) | T4 (μg/dL) | DHEA-S (μg/dL) | 17OHP (ng/dL) | T (ng/dL) |
|---|--------------|---------------|----------|---------------|---------------|----------------|----------------|----------------|---------------|-------------------|------------------|-----------------------|
| Functional hypothalamic anovulation | <10 | <10 | ~1 | <50 | <1 | >1 | Low nl | Low nl | Low nl | nl | nl | Low nl |
| Ovarian insufficiency menopause | >15 | >15 | FSH > LH | <50 | <1 | <0.5 | nl | nl or ↑ | nl or ↓ | nl | nl | Low nl |
| PCOS | <15 | <10 | LH > FSH | <50 | <1 | nl or ↑ | High nl | nl | nl | High nl | nl | High nl or slight↑ |
| Nonclassical CAH | <15 | <10 | LH > FSH | <50 | ≤1 | nl | nl | nl | nl | High nl | ↑ | ↑ |
| Hyperprolactinemia | <10 | <10 | LH < FSH | <50 | <1 | nl | ↑ | nl or ↑ | nl | nl or slight ↑ | nl | nl |

Abbreviations: 17OHP, 17-hydroxyprogesterone; nl, normal; P4, progesterone; PRL, prolactin; T, testosterone.

Caterina, 18 anni

Sulla base dei dati a disposizione quale delle seguenti è la diagnosi più probabile?

1. PCOS
2. POI
3. Amenorrea ipotalamica funzionale
4. Iperprolattinemia

Caterina, 18 anni

Sulla base dei dati a disposizione quale delle seguenti è la diagnosi più probabile?

1. PCOS

2. POI

3. Amenorrea ipotalamica funzionale

4. Iperprolattinemia

Functional Hypothalamic Amenorrhea: An **Endocrine Society** Clinical Practice **Guideline**. J Clin Endocrinol Metab, May **2017**

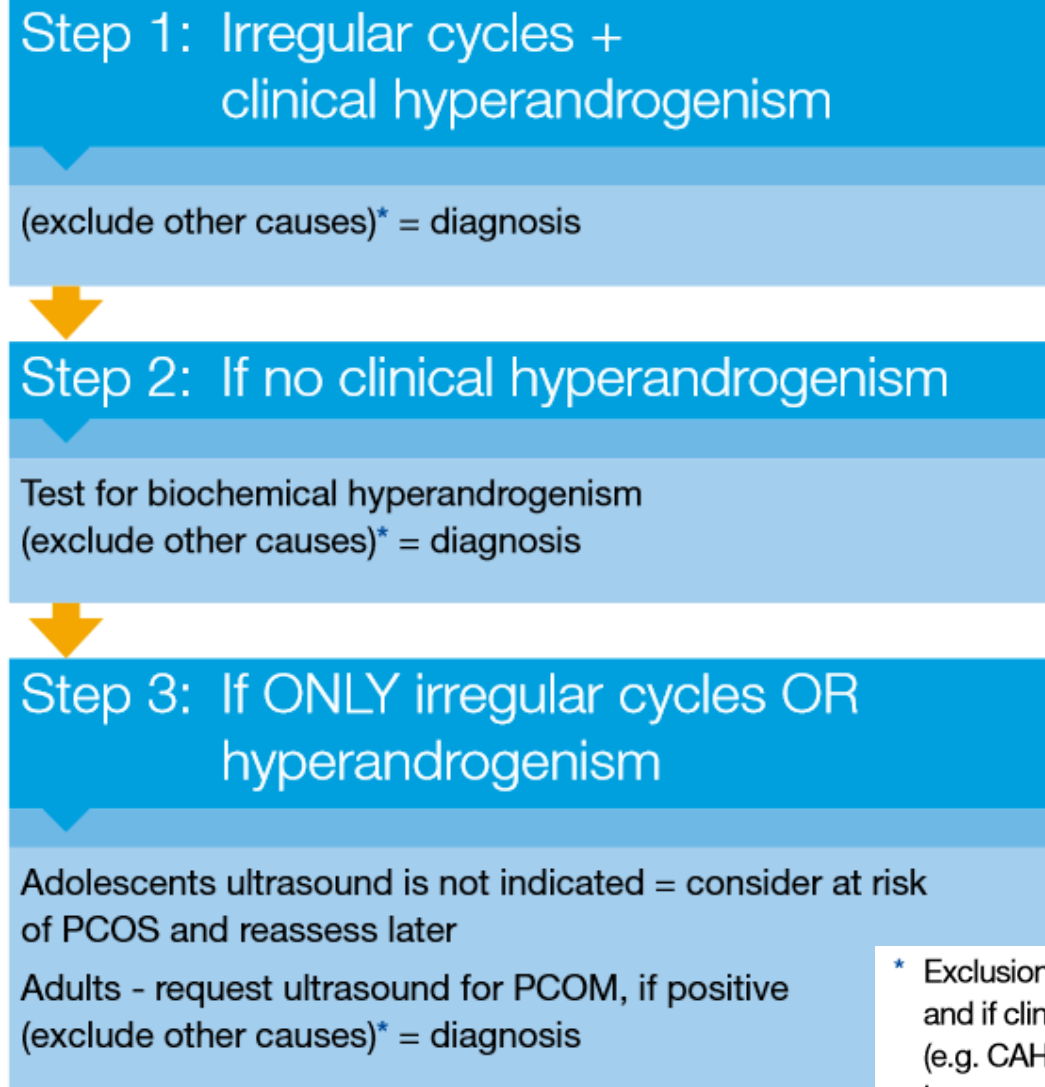
As part of an initial endocrine evaluation for patients with FHA, we recommend obtaining the following laboratory tests: serum **TSH, free T4, prolactin, LH, FSH, E2, and AMH**.

Clinicians should obtain total testosterone and DHEA-S levels in patients with clinical hyperandrogenism and 8 AM 17-hydroxyprogesterone levels if clinicians suspect late-onset CAH.

Amenorrea da PCOS: quando sospettarla?

E ridotto
LH < 15
FSH < 10
LH/FSH > 1
17OHP nn
T alto/nn
AMH alto/nn

PCOS GP Tool, Monash University
www.monash.edu/medicine/sphpm/mchri/pcos



* Exclusion of other causes requires TSH, Prolactin levels, FSH and if clinical status indicates other causes need to be excluded (e.g. CAH, Cushing's, adrenal tumours etc). Hypogonadotropic hypogonadism, generally due to low body fat or intensive exercise, should also be excluded clinically and with LH and FSH levels.

**CORSO
SIGO
YOUNG**

PCOS GP Tool



Il Ginecologo e gli Ormoni

IRREGOLARITÀ MESTRUALI

- Amenorrea
- Oligomenorrea
- Polimenorrea
- Meno/metrorragie
- Spotting

ALTERAZIONI FENOTIPICHE

- Iperandrogenismo clinico
- Sviluppo dei caratteri sessuali secondari
- Aspetto dei genitali esterni
- Secrezioni mammarie

Angela, 16 anni

ANAMNESI FISIOLOGICA

Peso kg 75 Altezza 160 m **BMI 29**

Dieta: libera

Attività fisica: nega

Fumatrice: nega

Origine: Sud America

Menarca 12 anni

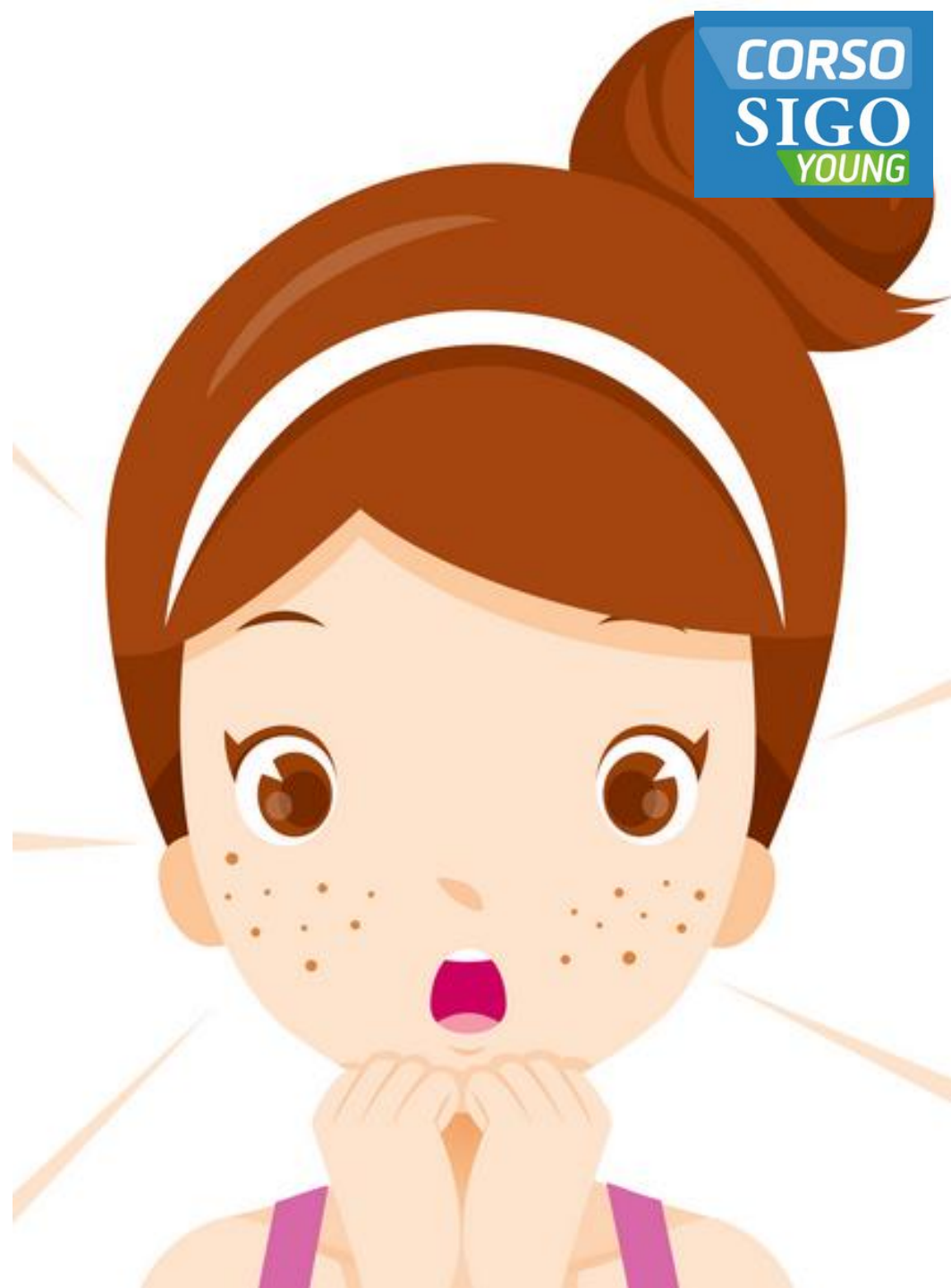
ANAMNESI PATOLOGICA REMOTA

Nessuna patologia

ANAMNESI FAMILIARE

Nega patologie di rilievo

VIENE PER ACNE E IRSUTISMO, CICLI RIFERITI OGNI 45 GIORNI.



IPERANDROGENISMO



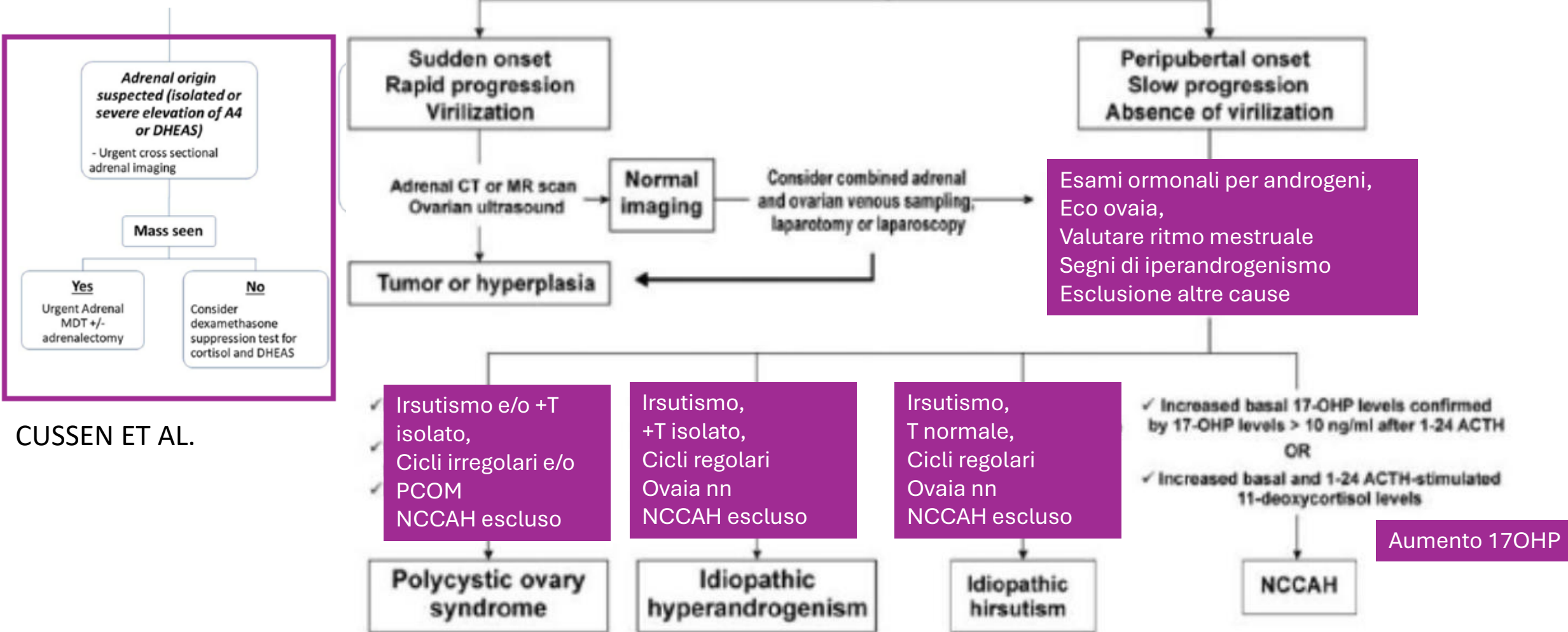
Tabella 1

Distribuzione di frequenza delle diverse cause di iperandrogenismo

| Tabella 1 | | |
|--|--|-----------|
| Distribuzione di frequenza delle diverse cause di iperandrogenismo | | |
| Cause | Patologia | Frequenza |
| S. dell'ovaio policistico | | 70-80% |
| Irsutismo idiopatico | | 10-15% |
| Surrenaliche | Iperplasie surrenaliche congenite a insorgenza tardiva | 1-5% |
| | Deficit enzimatici congeniti | |
| | S. di Cushing | |
| | Neoplasie surrenaliche secernenti androgeni | |
| Ovariche | Tumori ovarici Ipertecosi | |
| Ipofisarie | Acromegalia M. di Cushing | |
| Tiroidee | Ipotiroidismo Ipertiroidismo | |
| Insulino-resistenza | | |
| Iatrogene | Androgeni esogeni Corticosteroidi Farmaci anti-rigetto (Tacrolimus, Micofenolato, Ciclosporina); Farmaci anti-epilettici e anti-depressivi (Carbamazepina, Clonazepam, Paroxetina, Venlafaxina, Fluoxetina, Pregabalin); Inibitori della secrezione di insulina (Diazossido) | |

Ipersensibilità agli androgeni
Aumentata attività della 5alfa-reduttasi
Aumentata affinità del recettore per gli androgeni
Difetti qualitativi o quantitativi della SHBG (?)

CLINICAL HISTORY & PHYSICAL EXAMINATION



Flow-chart diagnostica suggerita dall'AE-PCOS Society

CUSSEN ET AL.

PCOS: quando sospettarla?

E ridotto

LH < 15

FSH < 10

LH/FSH > 1

17OHP nn

T alto/nn

AMH alto/nn

PCOS GP Tool



PCOS GP Tool, Monash University

www.monash.edu/medicine/sphpm/mchri/pcos

Step 1: Irregular cycles + clinical hyperandrogenism

(exclude other causes)* = diagnosis

Step 2: If no clinical hyperandrogenism

Test for biochemical hyperandrogenism
(exclude other causes)* = diagnosis

Step 3: If ONLY irregular cycles OR hyperandrogenism

Adolescents ultrasound is not indicated = consider at risk of PCOS and reassess later

Adults - request ultrasound for PCOM, if positive
(exclude other causes)* = diagnosis

* Exclusion of other causes requires TSH, Prolactin levels, FSH and if clinical status indicates other causes need to be excluded (e.g. CAH, Cushings, adrenal tumours etc). Hypogonadotrophic hypogonadism, generally due to low body fat or intensive exercise, should also be excluded clinically and with LH and FSH levels.

**CORSO
SIGO
YOUNG**

International Evidence-based Guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023



MONASH University

CREWHIRL

CREPCOS

asrm

ENDOCRINE SOCIETY

eshre

European Society of Endocrinology

Angela, 16 anni

ECOGRAFIA TV

International evidence-based
guideline for the assessment
and management of polycystic
ovary syndrome 2018



Utero antiversoflesso di dimensioni e morfologia regolari, ad ecostruttura miometriale omogenea. Rima endometriale regolare, misura 10 mm di spessore massimo, ad aspetto compatibile con la fase secretiva del ciclo.

Ovaio destro in sede, di dimensioni e morfologia regolari, con segni funzionali (**Volume 8 ml, Follicoli per cross section 6**). **Ovaio sinistro** in sede, di dimensioni aumentate e morfologia regolare, con segni funzionali (**Volume 7 ml, Follicoli per cross section 8**). Non versamento nel Douglas.

Ultrasound and polycystic ovarian morphology (PCOM)

Ultrasound should not be used for the diagnosis of PCOS in those with a gynaecological age of < 8 years (< 8 years after menarche), due to the high incidence of multi-follicular ovaries in this life stage.

The transvaginal ultrasound approach is preferred in the diagnosis of PCOS, if sexually active and if acceptable to the individual being assessed.

Using endovaginal ultrasound transducers with a frequency bandwidth that includes 8MHz, the threshold for PCOM should be a follicle number per ovary of ≥ 20 and/or an ovarian volume ≥ 10 ml on either ovary, ensuring no corpora lutea, cysts or dominant follicles are present.

If using older technology, the threshold for PCOM could be an ovarian volume ≥ 10 ml on either ovary.

In patients with irregular menstrual cycles and hyperandrogenism, an ovarian ultrasound is not necessary for PCOS diagnosis; however ultrasound will identify the complete PCOS phenotype.

Transabdominal ultrasound should primarily report ovarian volume with a threshold of ≥ 10 ml, given the difficulty of reliably assessing follicle number with this approach.

Angela, 16 anni

Richiediamo esami ematici? Quali?

- 1) E2, LH, FSH, PRL, Progesterone, AMH
- 2) Colesterolo totale, HDL, LDL, Trigliceridi
- 3) Testosterone, Delta-4-androstenedione, DHEA, DHEA-S, SHBG, 17-OH-Progesterone
- 4) Emocromo, elettroliti, funzionalità epatica e renale

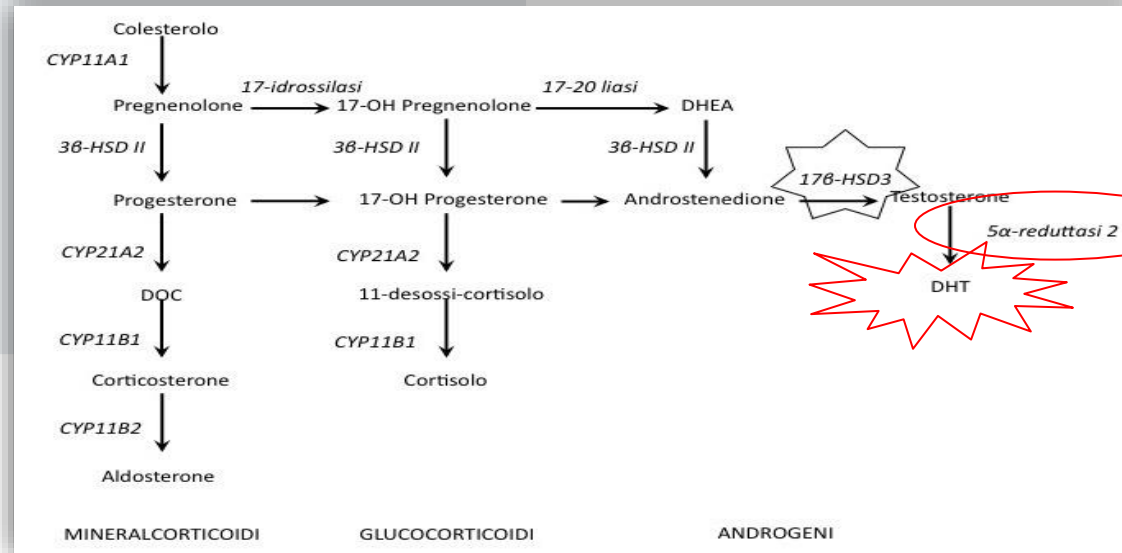
Angela, 16 anni

Richiediamo esami ematici? Quali?

- 1) E2, LH, FSH, PRL, Progesterone, AMH
- 2) Colesterolo totale, HDL, LDL, Trigliceridi
- 3) Testosterone, Delta-4-androstenedione, DHEA, DHEA-S, SHBG, 17-OH-Progesterone**
- 4) Emocromo, elettroliti, funzionalità epatica e renale

Androgeni: dove sono prodotti?

| SISTEMICI | LOCALI |
|---|---|
| <p>- OVAIO:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 2% DHEAS ✓ 5% DHEA ✓ 25% T ✓ 50% A <p>- SURRENE:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 50% A ✓ 25% T ✓ 95% DHEA ✓ 98% DHEAS | <p>- Via shortcut pathway from circulating DHEA</p> <p>- De novo synthesized from cholesterol</p> |



Valutazione laboratoristica

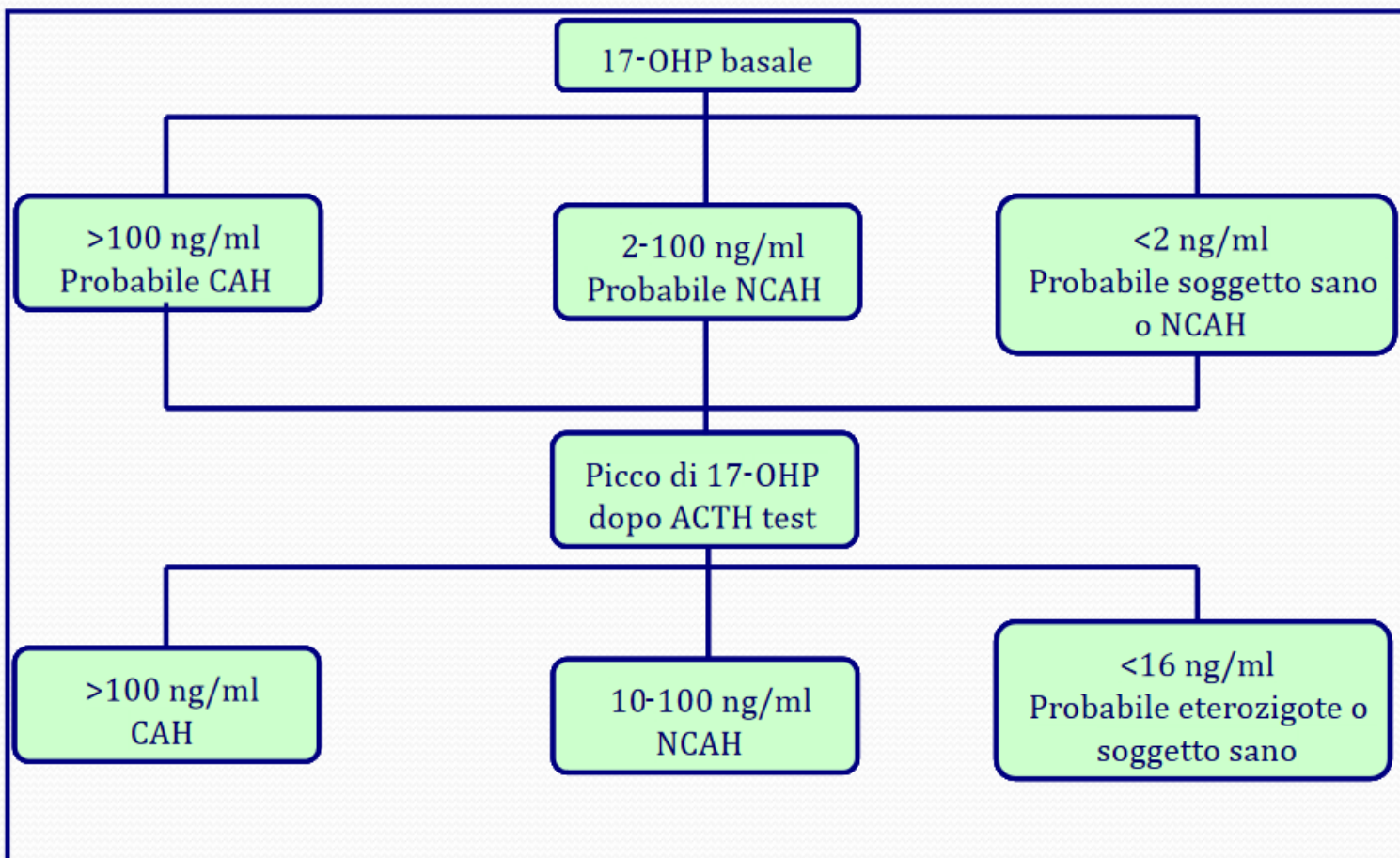
- **Androgeni** (T totale, delta4 Androstenedione, DHEA, DHEAS)
- **17 OH – Progesterone** (in fase follicolare o in qualsiasi momento in caso di amenorrea) cut off 2ng/mL
- **LH, FSH**
- **SHBG**

$$FAI = \frac{T_{tot}}{SHBG} \times 100$$

Calcolatore di T libero

<https://www.nebido.com/hcp/tools/free-testosterone-calculator>

17 OH Progesterone basale (DD iperplasia surrenalica non classica)



Indeed, the clinical guidelines proposed by the Endocrine Society recommend a baseline non-stimulated value of 17 OHP as the screening tool for NCCAH. Morning 17 OHP levels >6 nmol/L in the follicular phase in menstruating females should prompt further evaluation, since it has been shown that levels above 6 nmol/L capture 90% of NCCAH individuals (12, 13). Random measurements of 17 OHP have not been shown to be helpful, since these often yield normal levels in patients with NCCAH, and they are, moreover, extremely high in the luteal phase in half of healthy females (13). However, in our data derived from 280 subjects with the disease, six patients (2.1%) had a baseline 17 OHP value < 6 nmol/L (14). Additionally, Bidet et al., in a large cohort of women with NCCAH verified by molecular techniques also found basal 17 OHP values lower than 6 nmol/L in 8% of the subjects studied (15). Finally, based on data collected by Speiser et al., 9% of individuals with NCCAH displayed 17 OHP values lower than 2 ng/ml (that corresponds to 6 nmol/L). According to other studies, a baseline value of 17 OHP between 5.1 and 9 nmol/L is sufficient for the diagnosis of NCCAH (13, 16, 17). Recently, a level of basal 17 OHP of 4.6 nmol/L was suggested as a threshold for ACTH testing to predict NCCAH in subjects with premature adrenarche during childhood (18).

The sum total of these findings and suggestions indicates that the selection of patients who will undergo a Synacthen stimulation test should be evaluated case by case. A 17 OHP

Speiser PW et al, 2010, JCEM: 95(9):4133-60

Angela, 16 anni

Per escludere altre cause richiediamo anche...

- **TSH** (v.n. 0,4-4 μ U/ml)
- **PRL**
 - < 25-30 ng/mL normale
 - 30-100 ng/mL escludere altre cause e ripetere, bioritmo
 - > 100 ng/mL probabile macroadenoma ipofisario

Teede J H et al, Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome, JCEM 2023

Il quadro biochimico risulta nella norma!

Angela, 16 anni

IRREGOLARITÀ MESTRUALI: cicli ogni 45 giorni
→ >3 anni dal menarca = oligomenorrea



IPERANDROGENISMO CLINICO
→ Non alterazioni laboratoristiche



OVAIA AD ASPETTO REGOLARE
→ Siamo comunque a <8 anni dal menarca

DIAGNOSI DI PCOS!

AMENORREA

ESAMI DA RICHIEDERE

LH
FSH
E2
PROGESTERONE
PRL
TSH

Adenoma ipofisario
Ipo/Ipertiroidismo

IPERANDROGENISMO

T TOTALE
SHBG

Surrene/Ovaia (PCOS)

DHEA
DHEAS
DELTA4ANDROSTENEDIONE
17OHP
CORTISOLO

Surrene/Ovaia
Surrene
Surrene/Ovaia
NCCAH
Cushing

AMH

CARIOTIPO

Per concludere...

Diagnostica
endocrinologica.
Quali ormoni
chiedere e quando

ESAMI DA RICHIEDERE

AMENORREA

LH
FSH
E2
PROGESTERONE
PRL
TSH

CALCOLO RAPPORTO LH/FSH

BIORITMO PRL

IPERANDROGENISMO

T TOTALE
SHBG

CALCOLO FAI

DHEA
DHEAS
DELTA4ANDROSTENEDIONE
17OHP
CORTISOLO

TEST ACTH

AMH

CARIOTIPO

GLUCOSIO E INSULINA

Per concludere...

Diagnostica
endocrinologica.
Quali ormoni
chiedere e quando

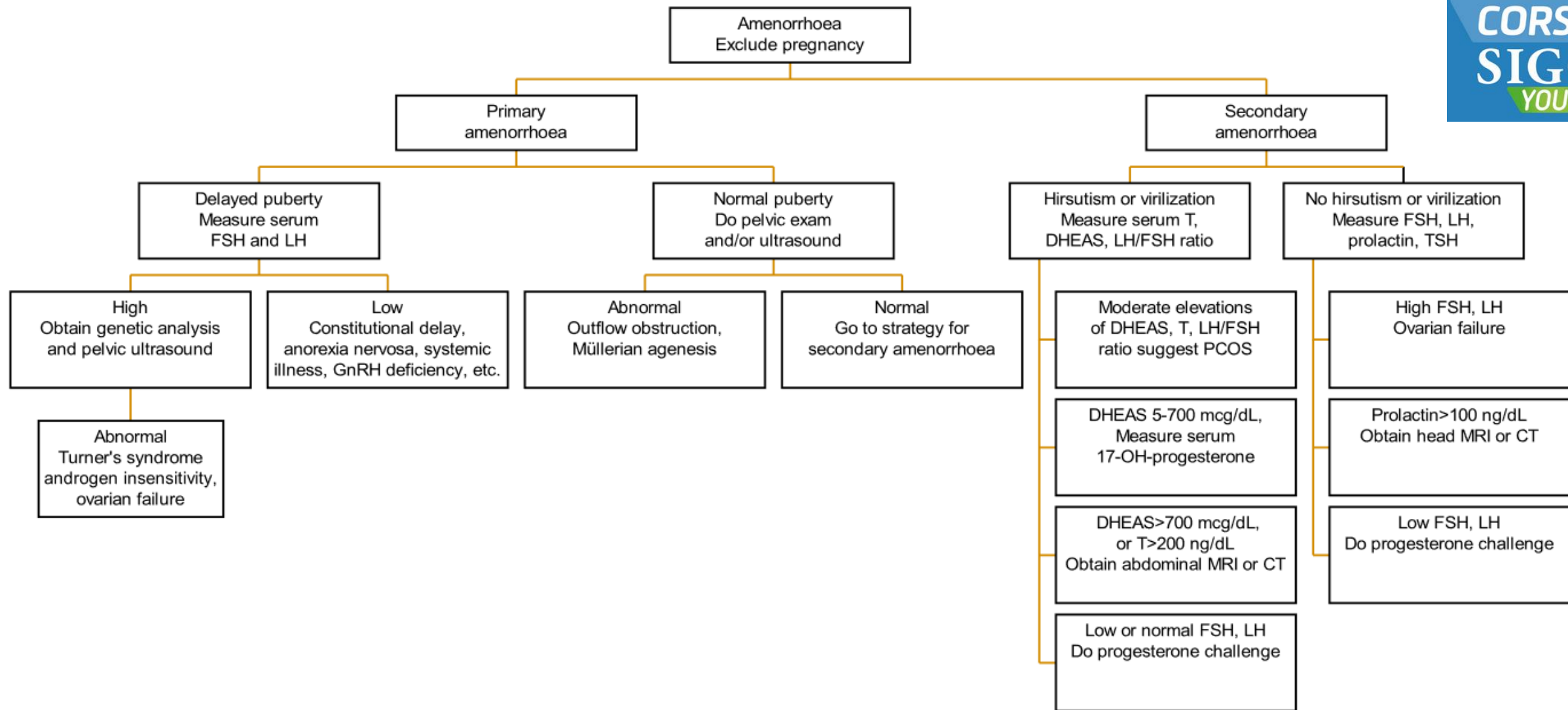


Figure I. Approach to the adolescent with amenorrhoea. FSH = follicle-stimulating hormone; LH = luteinizing hormone; GnRH = gonadotropin releasing hormone; T = testosterone; DHEAS = dihydroepiandrosterone sulphate; PCOS = polycystic ovary syndrome; MRI = magnetic resonance imaging; CT = computed tomography.



Endocrinologia ginecologica


UNITÀ OPERATIVA:

GINECOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DELLA RIPRODUZIONE UMANA


alessandra.lami3@unibo.it
ambulatorio.meriggiola@aosp.bo.it



 DOVE SI TROVA

 PADIGLIONE 4 ,
AMBULATORIO 63

Impegnativa per visita +
ecografia ginecologica

 CONTATTI

Tel. 051 2144391 (per
prenotazioni lasciare un
messaggio nella segreteria)

Dal lunedì al giovedì
dalle 8,30 alle 12,00

Fax 051 636439

