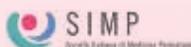




GINECOLOGIA IN ETÀ EVOLUTIVA

PREVENZIONE, DIAGNOSI E TERAPIA



Sintesi
InfoMedica

Quest'opera è protetta dalla legge sul diritto d'autore. Tutti i diritti, in particolare quelli relativi alla traduzione, alla ristampa, all'utilizzo di illustrazioni e tabelle, alla registrazione su microfilm o in database, o alla riproduzione in qualsiasi altra forma (stampata o elettronica) rimangono riservati anche nel caso di utilizzo parziale. La riproduzione di quest'opera, anche se parziale, è ammessa solo ed esclusivamente nei limiti stabiliti dalla legge sul diritto d'autore ed è soggetta all'autorizzazione dell'editore. La violazione delle norme comporta le sanzioni previste dalla legge.

© Sintesi InfoMedica S.r.l.

Sebbene le informazioni contenute nella presente opera siano state accuratamente vagliate al momento della stampa, l'editore non può garantire l'esattezza delle indicazioni sui dosaggi e sull'impiego dei prodotti menzionati e non si assume pertanto alcuna responsabilità sui dati riportati, che dovranno essere verificati dal lettore consultando la bibliografia di pertinenza.



Copyright © 2018 by Sintesi InfoMedica S.r.l.
Via Brembo 27 - 20139 Milano (MI)
Tel. +39 02 56665.1

Stampatore: GRAFICHE CIUNZO SAS
Piazz. San Canione, 2 - 81030 Sant'Arpino (CE) - Italia

Stampa: maggio 2018

ISBN: 978-88-87844-28-3



Guida intersocietaria con il coordinamento scientifico del dottor Giuseppe Di Mauro

Supervisione scientifica:
Gabriele Tridenti, Metella Dei

Coordinamento, revisione e cura:
Metella Dei, Maria Carmen Verga

Ideazione:
Michele Fiore

Nota per gli utilizzatori

Il presente documento costituisce una versione integrale della Guida e può essere scaricato nella sua interezza dal sito web della Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (www.sipps.it, sezione Attività Editoriali); è inoltre disponibile sui siti della Società Italiana di Ginecologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza (www.sigia.it), della Federazione Italiana Medici Pediatri (www.fimp.pro), della Società Italiana di Medicina dell'Adolescenza (www.medicinadelladolescenza.com) e della Società Italiana di Medicina Perinatale (www.simponline.it).

Nessuno degli Autori ha dichiarato alcun conflitto di interesse relativamente all'argomento trattato né ha ricevuto alcun compenso.

ELENCO AUTORI (ordine alfabetico)

Simonetta Bellone	Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale. Novara
Alessina Bini Smaghi	Ostetricia e Ginecologia, Polo Universitario, ASST Santi Paolo e Carlo. Ospedale San Paolo. Milano
Gianni Bona	Vice Presidente SIPPS. Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale. Novara
Renata Bortolus	Ginecologa. Incarico Professionale Funzionale "Promozione della Ricerca" Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata. Verona
Iliara Brambilla	Endocrinologia e Ginecologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza. Clinica Pediatrica. Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo. Pavia
Domenico Careddu	Segretario Nazionale FIMP alla Organizzazione. Pediatra di Famiglia. Novara
Serenella Castronuovo	Consigliere nazionale SIMA. Pediatra di Famiglia. Nettuno (RM)
Lucrezia Catania	Specialista in ginecologia e ostetricia. Firenze
Teresa Cazzato	Pediatra di famiglia. Talsano (TA)
Irene Cetin	Centro di ricerche Fetali Giorgio Pardi, Università degli Studi di Milano. Dipartimento Materno-Infantile. Ospedale Luigi Sacco – Polo Universitario. ASST Fatebenefratelli Sacco. Milano
Elena Chiappini	SODc Malattie Infettive Pediatriche. Dipartimento di Scienze della Salute. Università di Firenze. AOU Meyer. Firenze
Domenico Cubicciotto	UOC di Ostetricia e Ginecologia Ospedale S. Maria della Speranza. Battipaglia. Salerno
Gianpaolo De Filippo	Service de Médecine des Adolescents. Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Bicêtre. Parigi
Giampaolo De Luca	Segretario Nazionale Gruppo di Studio Adolescenza della SIP. Pediatra di Famiglia. Cosenza
Irene De Marchi	Pediatria Ospedale S. Andrea. Vercelli
Giuseppe De Masellis	U.O. Materno Infantile D.S. 65 ASL SALERNO. Battipaglia (SA)
Metella Dei	Ginecologa Endocrinologa. Firenze
Iride Dello Iacono	UOS Pediatria ed Allergologia. Ospedale Fatebenefratelli. Benevento
Floriana Di Maggio	Consultorio di Ginecologia dell'infanzia e dell'adolescenza UOMI DS33 ASL Napoli1 Centro
Giuseppe Di Mauro	Presidente Società Italiana Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS). Pediatra di Famiglia. Aversa (CE)
Gilda Di Paolo	Servizio di Ginecologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza. Teramo
Lucia Diaferio	Pediatra. Bari
Domenico Dragone	Centro di Neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza ASL BN. Benevento
Giovanni Farello	Dipartimento medicina Clinica, sanità pubblica, scienze della vita e dell'ambiente. Clinica Pediatrica. Università dell'Aquila.
Manuela Farris	Consulente AIED sezione di Roma. Università Sapienza. Roma
Michele Fiore	Pediatra di Famiglia. Genova



Rossella Gaudino	Vice Presidente SIMA. UO Pediatria; Sezione di Endocrinologia Pediatrica, Auxologia e Adolescentologia. Dipartimento di Scienze Chirurgiche Odontostomatologiche e Materno infantili. Università degli Studi di Verona.
Maria Rosa Giolito	SC Consultori Pediatrici e Familiari. Dipartimento Materno Infantile ASL TO2. Torino
Niccolò Giovannini	Fondazione Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico Mangiagalli Regina Elena. Clinica Ostetrica Ginecologica Luigi Mangiagalli. Milano
Ferdinando A. Gulino	U.O.C. Ostetricia e Ginecologia. Ospedale Umberto I. Enna
Antonino Gulino	Pediatra di Famiglia. Misterbianco (CT)
Adima Lamborghini	Pediatra di Famiglia. Teramo
Milena Lo Giudice	Pediatra di famiglia. ASP6. Palermo
Laura Lucaccioni	UOC di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale. Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto. Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia. Modena
Maria Chiara Lucchetti	Ospedale Pediatrico Bambino Gesù. Roma
Annamaria Marconi	Ostetricia e Ginecologia, Polo Universitario, ASST Santi Paolo e Carlo. Ospedale San Paolo. Milano
Pina Mertino	Dipartimento Attività Integrate Materno Infantile Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi. Struttura Dipartimentale semplice. Infanzia e Adolescenza. Firenze
Giovanni Miniello	Ginecologo, Consulente Internazionale per le Nazioni Unite
Vito Leonardo Miniello	Dipartimento di Assistenza Integrata, Scienze e Chirurgia Pediatrica - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII", Università di Bari "Aldo Moro"
Giulia Mortara	SC Consultori Pediatrici e Familiari. Dipartimento Materno Infantile ASL TO2. Torino
Filomena Palma	Pediatra di famiglia. Battipaglia (SA)
Francesca Pampaloni	Dipartimento Attività Integrate Materno Infantile Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi. Struttura Dipartimentale semplice. Infanzia e Adolescenza. Firenze
Cinzia Lucia Paolini	Ostetricia e Ginecologia, Polo Universitario, ASST Santi Paolo e Carlo. Ospedale San Paolo. Milano
Alfonsa Pizzo	Segretaria SIGIA. Docente di Ginecologia e Ostetricia in pensione. Università di Messina.
Gabriella Pozzobon	Presidente SIMA (Società Italiana Medicina dell'Adolescenza). Dipartimento Materno – Infantile. Centro di Endocrinologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza Ospedale San Raffaele - Università Vita e Salute. Milano
Barbara Predieri	UOC di Pediatria - Ambulatorio di Auxologia, Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica. Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto. Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia. Modena
Francesco Privitera	Referente Endocrinologia FIMP Sicilia. Vice Presidente SIPPS Sicilia. Pediatra di Famiglia - Paternò (CT).
Bruno Ruffato	Pediatra di famiglia. Vicenza
Giuseppe Ruggiero	Responsabile Nazionale Area Dermatologia FIMP. Pediatra di Famiglia. Battipaglia (SA).
Giuseppe Saggese	Direttore Rivista SIPPS. Consiglio Direttivo SIPPS. Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale. Università di Pisa. Pisa

Maria Grazia Sapia	Referente FIMP "Ambiente". Pediatra di Famiglia. Cosenza
Immacolata Scotese	Pediatra di Famiglia. Campagna (SA)
Giovanna Tezza	Pediatra. Verona
Gabriele Tridenti	Presidente SIGIA. S.C. di Ostetricia e Ginecologia. Arcispedale Santa Maria Nuova – IRCCS. Reggio Emilia
Leo Venturelli	Garante dell'Infanzia e della Adolescenza, Bergamo. Pediatra di Famiglia. Bergamo
Maria Carmen Verga	Pediatra di Famiglia. Vietri sul Mare (SA)
Cristina Vezzani	S.C. di Ostetricia e Ginecologia. Arcispedale Santa Maria Nuova – IRCCS. Reggio Emilia
Mauro Zaffaroni	UOS Neonatologia. Azienda Ospedaliera Universitaria "Maggiore della Carità". Novara

Si ringraziano i **Consigli Direttivi** e i **Presidenti** delle seguenti società scientifiche

 <p>Società Italiana di ginecologia dell'infanzia e dell'adolescenza</p>	<p>SIGIA - Società Italiana di Ginecologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza.</p> <p>Presidente: Gabriele Tridenti</p>
	<p>SIMA - Società Italiana di Medicina dell'Adolescenza.</p> <p>Presidente: Gabriella Pozzobon</p>
	<p>FIMP - Federazione Italiana Medici Pediatri.</p> <p>Presidente: Paolo Biasci</p>
	<p>SIMP - Società Italiana di Medicina Perinatale.</p> <p>Presidente: Luca Antonio Ramenghi</p>
	<p>SIPPS - Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale.</p> <p>Presidente: Giuseppe Di Mauro</p>



GINECOLOGIA IN ETÀ EVOLUTIVA

PREVENZIONE, DIAGNOSI E TERAPIA



Società Italiana di ginecologia
dell'infanzia e dell'adolescenza



Sntesi
InfoMedica

GINECOLOGIA IN ETÀ EVOLUTIVA

PREVENZIONE, DIAGNOSI E TERAPIA

LE
O
D
N

INDICE

» PREFAZIONE	8	» 6. DERMATITI, VULVITI E VULVO-VAGINITI NELL'INFANZIA. LE INFEZIONI A TRASMISSIONE SESSUALE IN ADOLESCENZA	99
<i>Gabriele Tridenti, Metella Dei, Giuseppe Di Mauro</i>		<i>Metella Dei, Giovanni Miniello, Giuseppe Ruggiero, Maria Grazie Sapia, Domenico Cubicciotto, Gilda Di Paolo, Elena Chiappini</i>	
» INTRODUZIONE	10	» 7. DISMENORREA, ENDOMETRIOSI, SINDROME PREMESTRUALE	128
<i>Maria Carmen Verga, Michele Fiore</i>		<i>Metella Dei, Michele Fiore, Antonino Gulino, Adima Lamborghini, Immacolata Scotese, Maria Carmen Verga</i>	
» 1. LA CRESCITA. LA DIFFERENZIAZIONE E LO SVILUPPO SESSUALE	11	» 8. PATOLOGIA DELLE MAMMELLA IN INFANZIA E ADOLESCENZA	139
<i>Simonetta Bellone, Gianni Bona, Gianpaolo De Filippo, Irene De Marchi, Vito Leonardo Miniello, Francesco Privitera, Giuseppe Saggese, Giovanna Tezza</i>		<i>Metella Dei, Giuseppe De Masellis, Maria Chiara Lucchetti</i>	
» 2. LO SVILUPPO PSICOSESSUALE	36	» 9. MALTRATTAMENTO E ABUSO	148
<i>Domenico Dragone, Milena Lo Giudice, Filomena Palma, Immacolata Scotese</i>		<i>Iride Dello Iacono, Maria Rosa Giolito, Giulia Mortara</i>	
» 3. L'ESAME CLINICO	45	» 10. LE MUTILAZIONI GENITALI	156
<i>Gianni Bona, Ilaria Brambilla, Giampaolo De Luca, Lucia Diaferio, Floriana Di Maggio, Rossella Gaudino, Gabriella Pozzobon, Giuseppe Saggese</i>		<i>Lucrezia Catania, Mauro Zaffaroni</i>	
» 4. VALUTAZIONE E TERAPIA DELLE ALTERAZIONI DEL CICLO MESTRUALE IN ETÀ ADOLESCENZIALE	54	» 11. CONTRACCEZIONE IN ADOLESCENZA	165
<i>Simonetta Bellone, Gianni Bona, Gianpaolo De Filippo, Giovanni Farello, Pina Mertino, Francesca Pampaloni, Alfonsa Pizzo, Gabriella Pozzobon</i>		<i>Floriana Di Maggio, Manuela Farris, Milena Lo Giudice, Francesco Privitera, Gabriele Tridenti</i>	
» 5. LE MALFORMAZIONI DELL'APPARATO GENITALE	81		
<i>Laura Lucaccioni, Barbara Predieri, Gabriele Tridenti, Cristina Vezzani</i>			



12. LA GRAVIDANZA NELL'ADOLESCENZA	179
<i>Alessina Maria Bini Smaghi, Irene Cetin, Niccolò Giovannini, Anna Maria Marconi, Cinzia Lucia Paolini, Gabriele Tridenti, Leo Venturelli, Cristina Vezzani</i>	
13. LA PREVENZIONE	191
<i>Renata Bortolus, Filomena Palma, Bruno Ruffato</i>	
14. LA PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA' NEL DANNO OVARICO IATROGENO	196
<i>Ferdinando A. Gulino</i>	
15. EDUCAZIONE ALLA SESSUALITÀ. L'AUTOEROTISMO ED I PRIMI RAPPORTI SESSUALI	204
<i>Metella Dei, Giampaolo De Luca, Domenico Dragone, Michele Fiore, Leo Venturelli</i>	
16. LE PROBLEMATICHE GINECOLOGICHE NEI BILANCI DI SALUTE	214
<i>Domenico Careddu, Serenella Castronuovo, Giampaolo De Luca, Filomena Palma</i>	

PREFAZIONE

G. Tridenti, M. Dei, G. Di Mauro

La ginecologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza, disciplina "di confine" tra Ginecologia e Pediatria, tra Medicina e Chirurgia, nacque ufficialmente nel 1940 a Praga, dove il Prof. Rudolf Peter aprì il primo servizio di Ginecologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza ma già nel 1939, il Prof. Lazlo von Dobszay, ungherese, pubblicò una monografia sull'argomento.

Se la Mitteleuropa fu la culla della disciplina, questa presto si diffuse nel resto del continente e altrove, specie nell'America Latina. Il Congresso costitutivo dell'International Federation of Pediatric and Adolescent Gynecology - FIGIJ - si tenne Losanna nel febbraio 1971.

Successivamente vennero fondate organizzazioni continentali quali la Associazione Latinoamericana, ALOGIA, la Nordamericana NASPAG e la asiatico-oceánica AOSPAG.

A Praga, il 28 marzo 2008 fu fondata la European Association of Paediatric and Adolescent Gynaecology – EURAPAG – che tenne il suo primo congresso a San Pietroburgo nel giugno 2008. La Società Italiana di Ginecologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza - SIGIA - fu fondata a Roma nel 1978. Il Prof. Mainaldo Maneschi (Direttore della Clinica Ostetrica e Ginecologica di Palermo) ne è considerato il padre fondatore. Il primo congresso nazionale si tenne a Mondello nel settembre 1985 ma nel nostro Paese il centro propulsore della disciplina è da sempre il Policlinico Careggi di Firenze. Qui la Prof.ssa Vincenzina Bruni, allieva della svizzera Irmay Rey-Stocker, a sua volta discepola del Prof. Rudolf Peter, nel 1978 aprì il primo centro italiano di Ginecologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza, che ne è a tutt'oggi il punto di riferimento nazionale e da cui sono culturalmente derivati tutti gli ambulatori e servizi italiani del settore.

Contrariamente a quanto generalmente si pensi, i problemi ginecologici possono cominciare già in giovanissima età.

Abbiamo sentito l'esigenza di redigere una Guida Pratica perché come tutte le ultraspecializzazioni di "recente" comparsa nel mondo della medicina, la ginecologia pediatrico-adolescenziale ha caratteristiche peculiari e patologie proprie, una materia che è a cavallo fra varie subspecialità principalmente pediatriche e ginecologiche, ma coinvolge anche Endocrinologia e Chirurgia, e nasce - come spesso accade per le subspecialità pediatriche – come una filiazione dalla gine-



cologia del “mondo dell’adulto”.

Ovviamente, tutti quelli che nel loro lavoro quotidiano si trovano a seguire nel tempo bambine che si affacciano all’età fertile, con tutti i problemi che questo può comportare per un organismo in piena fase di sviluppo, possono aver bisogno della consulenza del ginecologo pediatra.

Crescita, metabolismo, livello di calcificazione ossea, stato nutrizionale, sono solo alcune delle problematiche di interesse. Inoltre, il follow-up delle piccole pazienti affette da patologie croniche più o meno gravi, è un target fondamentale di questa branca. Specialisti ginecologi-pediatri e pediatri devono accompagnare i processi di sviluppo e la consapevolezza di queste bimbe che, diventando grandi, inizieranno ad affrontare problematiche legate al proprio apparato genitale e chiederanno informazioni in merito alla fertilità, alle mestruazioni, ai farmaci assunti.

La programmazione di un buon funzionamento della riproduzione è di fondamentale importanza per il benessere globale dell’individuo, come pure è importante la fertilità futura delle nostre piccole pazienti.

La speranza degli autori di questa Guida è che possa essere utile a tutti voi che ogni giorno vi prendete cura di bambine e adolescenti, che presentano problemi di salute ginecologica e che per tale motivo richiedono uno specialista dedicato, in piena collaborazione con il proprio pediatra e, successivamente, con il proprio medico di famiglia.

INTRODUZIONE

MC. Verga, M. Fiore

Perché una Guida sulla ginecologia pediatrica? Questa Guida non ha lo scopo di essere un testo di ginecologia pediatrica. È nata (ed è stata costruita) con il preciso scopo di dare uno strumento di facile consultazione per il pediatra "generalista" (Pediatra di Famiglia e Pediatra Ospedaliero) su una tematica che per molto tempo ha rappresentato un argomento "orfano". L'impostazione schematica e pragmatica con cui è stata costruita la Guida è sembrato il miglior strumento a cui può attingere il Pediatra generalista quando si trova di fronte ad una bambina il cui quadro clinico può far sospettare una patologia di pertinenza di questa sub-specialità. La Guida, inoltre, fornisce cenni completi per l'inquadramento di molte delle patologie con cui ci si trova a confrontare durante l'attività quotidiana. I capitoli ci accompagnano fra le varie situazioni da affrontare sia come diagnosi che come diagnosi differenziale e ci portano a ragionare sulle indagini da richiedere e da interpretare in caso di sospetto diagnostico. Incontriamo, scorrendo la Guida, problematiche malformative, funzionali, infettive, endocrinologiche, aspetti che riguardano gli organi genitali (riproduttivi) femminili. Sono trattate le problematiche legate alla delicata fase della pubertà e dell'adolescenza, dalla comparsa dei primi cicli mestruali alla preservazione della fertilità futura. Inoltre, e con sempre maggiore frequenza, della gestione di pazienti di sesso femminile con problematiche dell'apparato riproduttivo in corso di patologie acute o croniche. Non mancano i capitoli sulla sessualità.

Alla stesura hanno partecipato, accanto ai ginecologi, pediatri esperti nel campo endocrinologico, pediatri generalisti e pediatri di famiglia.

Crediamo che il lavoro di sintesi fatto dagli autori sia stato efficace ai fini del risultato, cioè dare uno strumento pratico di consultazione nella vita ambulatoriale quotidiana del pediatra.

Questa Guida, inoltre, implementando l'appropriatezza degli iter diagnostici, può avere positive ricadute sulla qualità delle prestazioni, contribuendo a migliorare la presa in carico delle bambine nell'ambito dell'assistenza primaria.



1. LA CRESCITA E LO SVILUPPO PUBERALE

G. Bona, S. Bellone, G. De Filippo, I. De Marchi, VL. Miniello, F. Privitera, G. Saggese, G. Tezza

LA CRESCITA

La crescita è un processo che coinvolge tutti gli organi e tessuti ed è l'indice di salute più sensibile dei bambini.

Con questo termine si fa riferimento ad un complesso di eventi che concorrono alla formazione dell'individuo dal momento del concepimento fino all'età adulta. È un processo continuativo, caratterizzato da periodi di maggiore rapidità (prima dei quattro anni di vita e durante la pubertà) alternati a periodi di maggiore lentezza, inoltre il ritmo con cui si verifica è diverso nei vari organi od apparati o nei vari segmenti corporei. Si pensi infatti che il bambino triplica il suo peso corporeo entro il primo anno di vita e raggiunge i due terzi dello sviluppo cerebrale entro l'età di 2 ½ - 3 anni; progredisce, inoltre, da una fase in cui è completamente dipendente dall'adulto ad un individuo in grado di esprimersi, muoversi e in grado di esprimere i propri desideri e necessità entro i 2-3 anni di vita. Negli anni successivi sviluppa la capacità di interagire con i coetanei, con gli adulti, acquisendo considerevoli progressi verbali e fisici. Il regolare procedere della crescita prenatale e postnatale dipende da fattori endogeni ed esogeni. Tra i fattori endogeni vanno presi in considerazione gli aspetti genetici e quelli ormonali.

Anche se non sempre è facile definire con certezza il peso dei fattori genetici e di quelli ambientali nel determinare alcune caratteristiche come ad esempio l'altezza o l'età dello sviluppo puberale, è indiscusso il fatto che i geni rivestano un ruolo fondamentale. Si pensi ad esempio alle differenze antropometriche e staturali esistenti tra razze differenti e come anche all'interno della stessa razza esistano delle differenze familiari. Accanto a questi, gli ormoni giocano un ruolo fondamentale nel controllo dell'accrescimento in particolare l'ormone della crescita (GH), gli ormoni tiroidei e gli ormoni sessuali.

I fattori esogeni che esercitano un'azione sull'accrescimento sono inclusi l'alimentazione, i fattori socio-economici, l'ambiente familiare (in questo caso nella sua accezione affettiva). In particolare, l'importanza dei fattori alimentare e socio-economico nella determinazione dello sviluppo, trova conferma in alcuni

studi condotti su gruppi umani della stessa origine etnica sottoposti a condizioni di vita diverse. Ad esempio il controllo antropometrico di giapponesi emigrati in California ha dimostrato un aumento significativo dell'altezza di questi ultimi rispetto ai coetanei rimasti nel Paese d'origine.

Metodi di valutazione

Per una valutazione precisa e accurata sono necessari:

- a) metodi validi e discriminanti
- b) standard di riferimento adeguati

I parametri da valutare sono:

- 1) Circonferenza cranica
- 2) Peso
- 3) Altezza
- 4) Armonia dei segmenti corporei
- 5) Sviluppo puberale

Gli strumenti indispensabili in possesso del pediatra per le valutazioni sono

- 1) Statimetro
- 2) Metro non estensibile
- 3) Bilancia
- 4) Plicometro
- 5) Tavole "normative" di riferimento

Circonferenza cranica

Si misura con un nastro metrico, facendo attenzione a posizionarlo correttamente.

Punti di repere

glabella: massima prominenza della parte inferiore dell'osso frontale; corrisponde alla zona glabra fra i due archi sopracciliari.

opisthocranion: il punto del piano sagittale mediano dell'occipite che più sporge posteriormente.



Figura 1.1



Peso

Per la misurazione corretta del peso, come per quella dell'altezza, è necessario che il pediatra, oltre ad avere gli strumenti necessari, segua una procedura ben precisa.

- › Controllare la calibratura della bilancia (il piano della bilancia deve essere parallelo al pavimento o al piano di appoggio)
- › Controllare la taratura della bilancia (uguale allo zero)
- › Posizionare il bambino a bilancia bloccata
- › Assicurarci della immobilità del bambino
- › Sbloccare la bilancia ed usare i pesi mobili.
- › Ribloccare la bilancia prima di far togliere il bambino

Altezza

- › <3-4 anni si misura la lunghezza con i metri orizzontali stirando bene il piccolo
- › >3-4 anni si misura l'altezza in posizione eretta
- › Spalle all'altimetro
- › Angolo tra gambe e piedi di 90°
- › Talloni uniti e punte dei piedi che formano un angolo di 60°
- › La testa del soggetto si deve trovare secondo il piano di Francoforte (piano immaginario passante tra il trago dell'orecchio sinistro ed il margine dell'orbita sinistra) che deve essere parallelo alla barra dello statimetro e al pavimento
- › Braccia rilassate lungo i lati del corpo con le palme delle mani
- › Ispirazione profonda

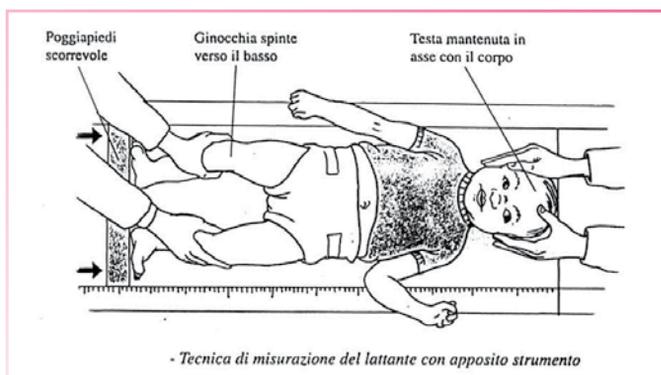


Figura 1.2

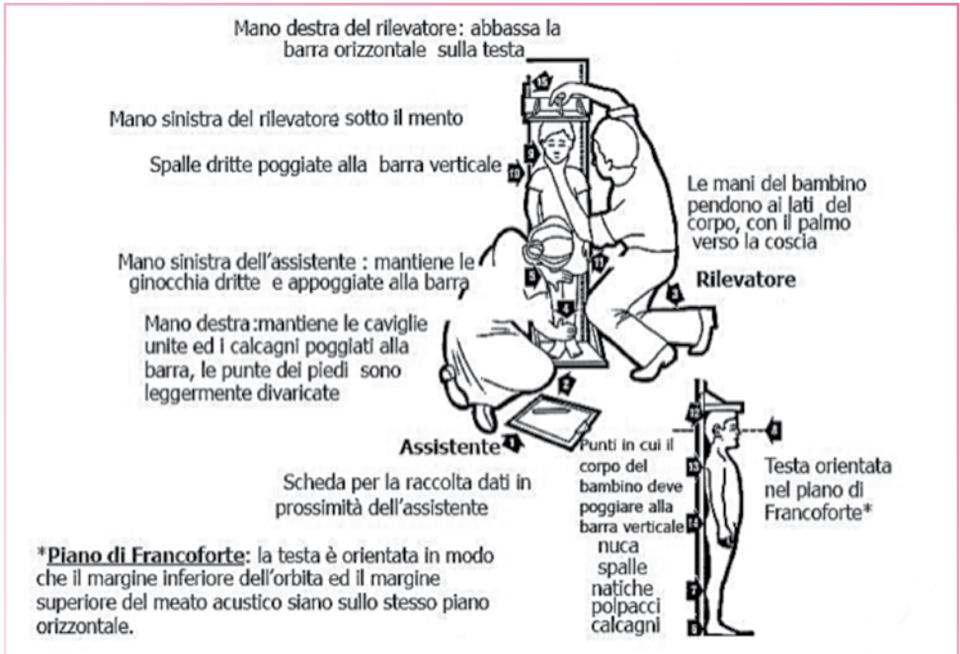


Figura 1.3

Per valutare l'**armonia** del corpo si misurano:

Altezza da seduto

Dall'*altezza da seduto* si può calcolare l'*indice cormico* (Statura Seduto/ Statura Totale, il tutto moltiplicato per 100): tale misurazione risulta importante perché una alterazione delle proporzioni corporee, rispetto all'altezza ed all'età, può già indirizzare verso determinate patologie.

La statura da seduto si può misurare con l'Harpenden Sitting-Height Table, osservando le stesse precauzioni descritte per l'altezza totale e facendo attenzione che il bambino, poggiando i talloni su di una sporgenza, mantenga il proprio cavo popliteo ad una distanza di circa 2 dita dal piano del tavolo orizzontale sul quale è seduto. Nella bambina sotto i tre anni si usa la misurazione da sdraiata della distanza apice della testa - glutei.

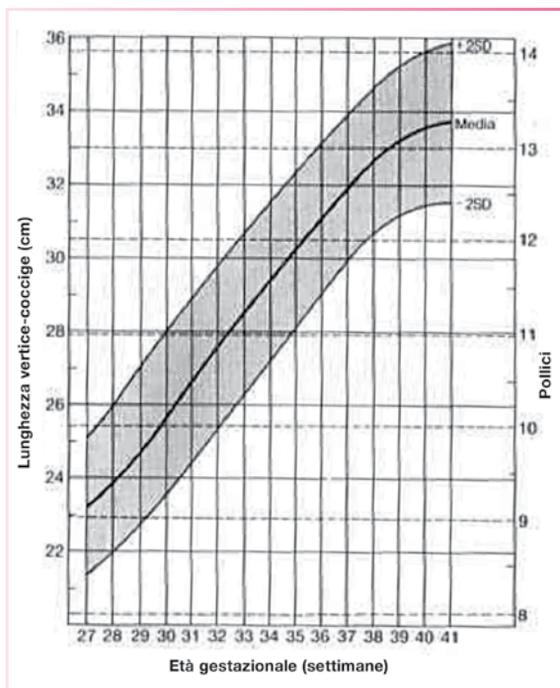


Figura 1.4

Lunghezza crown-rump: rilevazione lunghezza tronco da supino, nel bambino piccolo o in chi non può mantenere la stazione eretta.

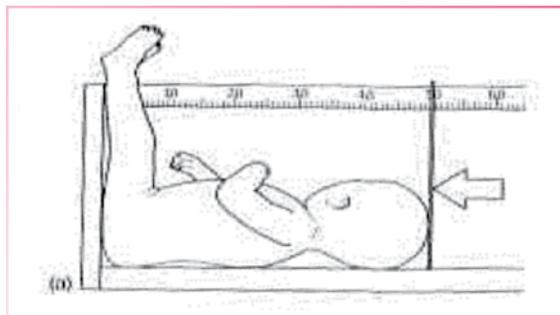


Figura 1.5

L'andamento dei valori dell'indice cormico è del tutto sovrapponibile a quello del rapporto segmento superiore/segmento inferiore: più alto alla nascita (cioè arti inferiori corti rispetto al complesso tronco-testa), con progressiva riduzione e sostanziale pareggio fra le due componenti alla pubertà.

Il rapporto tra l'altezza della bambina da seduta e l'altezza in piedi (SH/H) varia con l'età diminuendo dalla nascita e assestandosi in media a 0,5 in età scolare (v. Tav 1.5).

Andamento dell'indice cormico in funzione dell'età e del sesso, secondo i dati di Canlorbe e Borniche in bambini francesi.

ETÀ anni	MASCHI	FEMMINE
Nascita	66,0	65,7
1	63,1	63,0
2	60,9	60,4
3	59,4	59,1
4	58,0	57,9
5	56,7	56,5
6	55,9	55,7
7	55,0	54,8
8	54,3	54,2
9	53,6	53,4
10	53,0	52,9
11	52,5	52,5
12	52,1	53,4
13	51,8	52,5
14	52,0	53,0
15	52,3	53,4
16	52,8	53,8
17	53,5	54,0
18	53,5	54,1

Da Aicardi in "Diagnosi differenziale in Pediatria" 1982.

Figura 1.6 Lunghezza vertice-coccige alla nascita, in bambini di entrambi i sessi (da Merlob et al 1986)

Arm span

La misura dello **span** può essere eseguita con un semplice metro a nastro. La bambina in posizione eretta rivolta verso una parete con le braccia estese perpendicolari al corpo; si misura la distanza tra le punte del terzo dito delle due mani. Generalmente il valore così ottenuto nella bambina è inferiore all'altezza fino ai 12 anni per poi diventare uguale e superiore.



Figura 1.7 Span 1-2 cm < statura < 12 aa = statura ≥ 12 aa



Target genetico

È la statura che dovrebbe essere raggiunta da un soggetto tenendo conto di quella familiare.

Nelle femmine è stimata dalla formula: $\text{altezza madre} + (\text{altezza padre} - 13) / 2 \pm 8.5$

Velocità di crescita

È la crescita staturale espressa in cm per anno e può valutata con curve percentili di riferimento per i maschi e per le femmine.

Tavola 1.1 Promemoria pratico della velocità di crescita

	CM	VELOCITÀ DI CRESCITA (VC)
nascita	50	crescita intrauterina circa 50 cm/anno
1° anno	25	50% della VC intrauterina
2° anno	12.5	50% della VC del primo anno
3° anno	10	2,5 cm meno della VC del secondo anno
4° anno	7.5	2.5 cm meno della VC del terzo anno
5° anno	5	2.5 cm meno della VC del quarto anno

BMI (Body Mass Index)

È il rapporto tra peso, espresso in Kg, ed altezza al quadrato espressa in metri. Serve ad esprimere il grado di crescita ponderale.

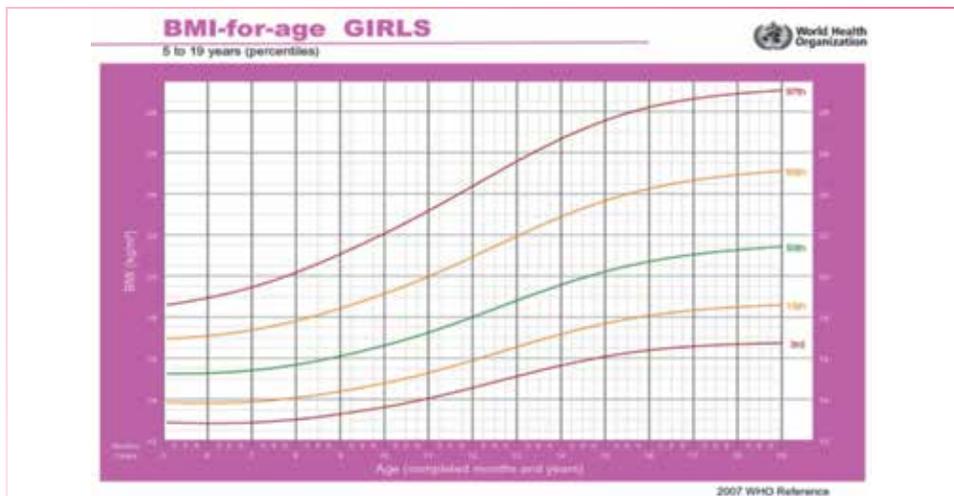


Figura 1.8 Centili BMI per femmine – Organizzazione Mondiale della Sanità

Centili

Il centile (o percentile) esprime la posizione percentuale di una misurazione (peso, statura, circonferenza cranica o qualsiasi altra grandezza) rispetto alla popolazione di riferimento. Il metodo è molto utile per individuare dei **limiti di normalità**: in generale, si considera il 3° percentile come limite inferiore e il 97° percentile come limite superiore (Fig. 1.7); oltre tali limiti, la deviazione dalla norma merita attenzione.

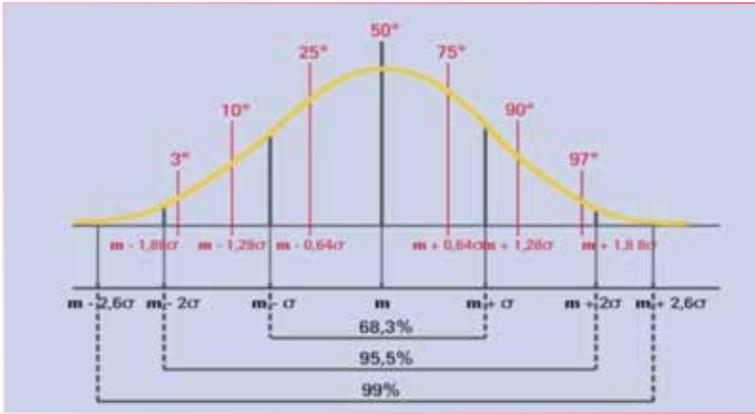
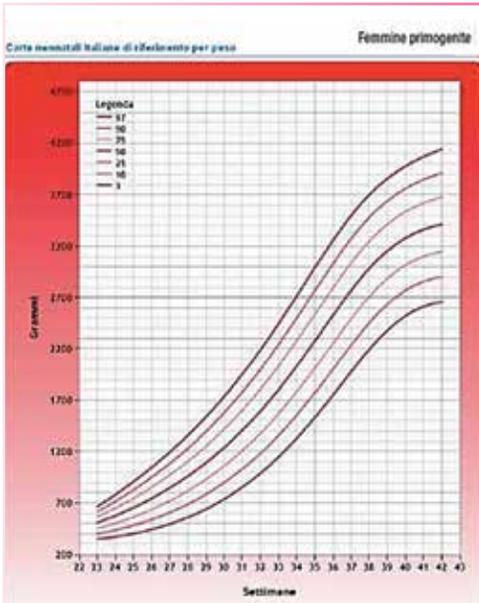


Figura 1.9 Curva gaussiana con raffronto deviazioni standard e centili



Esistono percentili di riferimento per tutti i parametri auxologici esaminati:

- » Tavole Neonatali di Bertino per i dati antropometrici alla nascita.
- » Tavole per altezza, peso, BMI, velocità di crescita (OMS, Cacciari, CDC, Tanner, Cole, etc)

Figura 1.10 Tavole neonatali di Bertino



Riferimenti mnemonici (valori approssimativi):		
La statura è	alla nascita	50 cm
	a 1 anno	75 cm
	a 4 anni	100 cm
	a 12 anni	150 cm
Il peso è diventa	alla nascita	3,4 kg
	doppio a 4-5 mesi	6,8 kg
	triplo a 1 anno	10 kg
	sestuplo a 6 anni	20 kg
	dodici volte a 12 anni	40 kg

Tavola 1.2 Riferimenti mnemonici sulla velocità di crescita

<ul style="list-style-type: none"> • 5-10 aa: costante nell'unità di tempo (6 cm/anno) • 10-12 aa: velocità massima (8 cm/anno) • dopo i 12 aa: tendenza all'azzeramento • fine crescita legata al menarca
--

Tavola 1.3 Andamento velocità di crescita nella femmina >5 anni

Valutazione maturazione puberale

In una bambina si considera precoce una pubertà che comincia prima degli otto anni. Per la valutazione puberale si fa riferimento agli stadi di Tanner

FEMMINA
MAMMELLE (B)
- B1: età prepuberale. Mammelle infantili, sporge solo la papilla
- B2: stadio del bottone mammillare. La mammella e la papilla si ingrossano leggermente, il diametro dell'areola si allarga
- B3: ulteriore ingrossamento mammario e dell'areola, senza separazione dei contorni
- B4: areola e papilla diventano sporgenti
- B5: mammella di tipo adulto con protrusione del solo capezzolo, in seguito alla retrazione dell'areola sulla superficie della mammella
PELI PUBICHI (PH)
- PH1: età prepuberale. Assenza di peli pubici
- PH2: peli lunghi, sottili e chiari, lisci o leggermente arricciati, soprattutto lungo le grandi labbra
- PH3: peli più scuri, grossi, arricciati, sparsi sul pube
- PH4: peli di tipo adulto, su una superficie più ridotta rispetto alla donna adulta
- PH5: peli di tipo adulto per qualità e quantità

Tavola 1.4 Stadi puberali di Tanner

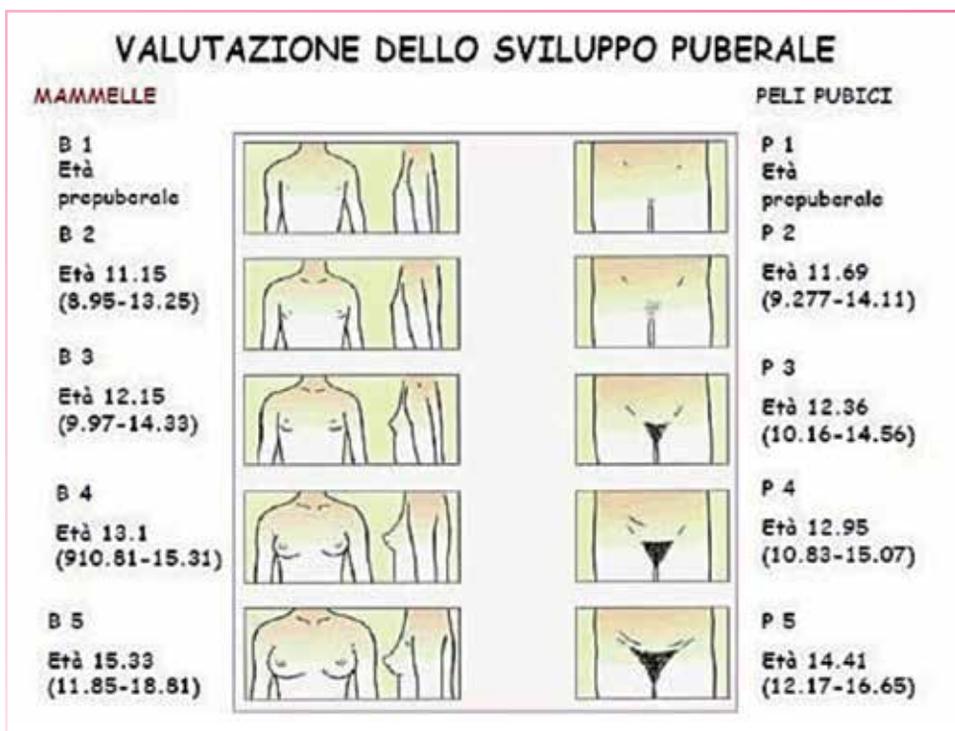


Figura 1. 11 Stadi di Tanner

PRECOCITÀ DELLO SVILUPPO SESSUALE

Introduzione

La pubertà è uno stadio del processo di sviluppo dell'organismo nel quale si assiste all'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (associata fisiologicamente all'attivazione della reticolare del surrene) e, di conseguenza, a cambiamenti somatici e comportamentali, nonché all'acquisizione delle capacità riproduttive. La complessa interazione fra fattori genetici, nutrizionali e ambientali gioca un ruolo cruciale nella determinazione del timing puberale. In particolare la componente genetica sembra influenzare fortemente l'inizio della pubertà. Questo delicato bilancio tra fattori endogeni ed esogeni è responsabile di un fisiologico inizio della pubertà o di eventuali deviazioni patologiche.

Recentemente mutazioni nei geni KISS1, KISS1R e MKRN3 sono state identificate



come cause genetiche di Pubertà Precoce Centrale (PPC). In particolare il gene MKRN3 sembra avere un ruolo importante nell'avvio della pubertà. Tuttavia sono stati riportati solo pochi casi di pazienti affetti da PPC riportanti tali mutazioni. Nonostante recenti studi abbiano suggerito un'ulteriore riduzione dell'età di inizio dello sviluppo puberale in entrambi i sessi, attualmente si definisce pubertà precoce la comparsa del bottone mammario (telarca) prima degli 8 anni nel sesso femminile. La comparsa e la maturazione di questi segni puberali vengono valutati, come precedentemente illustrato, mediante il metodo di stadiazione clinica secondo Tanner. In questa condizione si assiste, inoltre, ad un'accelerazione della velocità di crescita che si associa a una precoce e rapida maturazione scheletrica, con conseguente riduzione della statura definitiva rispetto al target genetico.

Possono essere presenti altri segni di pubertà come comparsa di peluria pubica (pubarca), ascellare (ircarca), trasformazione puberale dei genitali esterni ed interni, acne, seborrea, leucorrea.

Classificazione

La pubertà precoce è una condizione relativamente rara: presenta un'incidenza di 1/5.000-1/10.000 ed è molto più comune nelle femmine, con un rapporto femmine/maschi che varia da 3:1 a 23:1.

La pubertà precoce può essere classificata in **precoce vera o centrale** (gonadotropine-dipendente), se vi è l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, e in **pseudopubertà precoce** (gonadotropine-indipendente) se la causa è la secrezione ectopica di gonadotropine o autonoma di ormoni sessuali (Tav. 1. 10). La forma idiopatica di pubertà precoce vera è più frequente rispetto alla forma secondaria nel sesso femminile, mentre in quello maschile prevalgono le lesioni organiche. Le cause organiche in entrambi i sessi sono rappresentate da tumori intracranici (ipotalamici o della regione pineale), neurofibromatosi e alcune malattie rare.

Ci sono poi condizioni cliniche quali il telarca isolato (tipico soprattutto delle bambine <2 anni), il pubarca isolato, il menarca isolato e la pubertà anticipata (tipica della femmina tra 8-10 anni) che non sono da considerarsi patologiche e non necessitano di particolari terapie croniche o follow-up a lungo termine. Bisogna solo ricordare che un pubarca precoce può essere indicativo di una tendenza al dismetabolismo glicidico, soprattutto se associato ad una pubertà anticipata.

Tavola 1.5 Cause di pubertà precoce

Pubertà precoce vera	Pseudo pubertà precoce
1. Idiopatica (familiare/non familiare) 2. Cause genetiche: <ul style="list-style-type: none"> - mutazioni attivanti a carico di geni KISS1 e KISS1R, MKRN3, GPR54 - anomalie cromosomiche 3. Anomalie del sistema nervoso centrale (SNC): <ul style="list-style-type: none"> - tumori: astrocitoma, ependimoma, glioma ottico o ipotalamico, amartoma ipotalamico, neurofibroma, disgerminoma, adenoma LH secernente, craniofaringioma; - malformazioni congenite: cisti aracnoideale, displasia septo-ottica, idrocefalo, spina bifida, malformazioni vascolari, mielomeningocele, duplicazione pituitaria; - malattie acquisite: processi infiammatori (ascessi, meningiti, encefaliti, sarcoidosi, tubercolosi), radio-chemioterapia, trauma, asfissia perinatale. 	<i>Isosessuale</i> <ul style="list-style-type: none"> - cisti follicolare - tumori granulosa e teca ovarica - Sindrome di McCune-Albright - Ipotiroidismo congenito - latrogena <i>Eterosessuale</i> <ul style="list-style-type: none"> - Ipersecrezione di androgeni (neoplasie, surrenaliche, ovariche...) - Iperplasia surrenalica congenita - latrogena

Diagnosi

L'iter diagnostico di una bambina con pubertà precoce è difficilmente standardizzabile: al momento della visita medica vi sono quadri clinici differenti che richiedono un diverso approccio diagnostico; è quindi necessario conoscere la fisiologica progressione degli eventi puberali in rapporto alla crescita e alla maturazione ossea (Fig. 1.10).

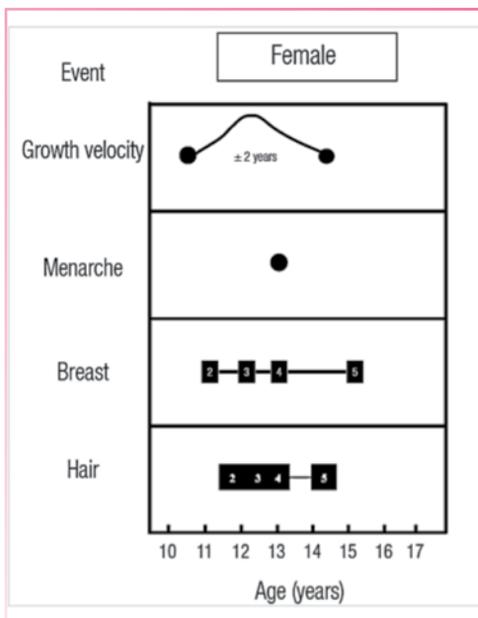


Figura 1. 12 Cronologia della maturazione sessuale e della crescita staturale durante la pubertà secondo gli stadi di Marshall & Tanner. (adattata da Tanner)

Non esiste un indicatore in grado da solo di diagnosticare la PPC, ma è l'insieme dei criteri (anamnestici, clinici/auxologici, laboratoristici, strumentali) che consente la diagnosi (Fig. 1.11).

- **criteri anamnestici:** occorre innanzitutto eseguire un'accurata anamnesi personale (malattie pregresse, traumi, asfissia perinatale) e familiare (positiva per sviluppo puberale precoce). Si procederà poi col valutare l'età esatta d'insorgenza dei segni puberali, la loro rapidità di progressione e l'eventuale presenza di altri segni associati (acne, seborrea, sanguinamenti vaginali e/o secrezioni vaginali nelle femmine).

- **criteri clinici:** l'esame obiettivo deve valutare la presenza e il grado di telarca nella femmina. La sola presenza di pubarca o ircarca, in particolare se associati ad ulteriori segni di iperandrogenismo e/o virilizzazione, richiede la valutazione della funzionalità surrenalica.

Nel sesso femminile andrà ricercata inoltre la presenza di ispessimento ed ingrandimento delle piccole labbra e la comparsa di secrezioni vaginali.

L'esame obiettivo dovrà essere completato con la ricerca di eventuali segni e sintomi suggestivi di patologie correlate alla pubertà precoce (es. note sindromiche, ritardo cognitivo, macchie caffè-latte, neurofibromi).

- **criteri auxologici:** i parametri auxologici (peso, altezza e indice di massa corporea) devono essere riportati sulle apposite curve di crescita per età ed etnia e interpretati sulla scorta del target parentale. Il monitoraggio longitudinale dei pazienti, attraverso misurazioni seriate della crescita e valutazioni dello sviluppo puberale, è fondamentale per determinare la progressione della pubertà e della velocità di crescita. In particolare il passaggio da uno stadio puberale al successivo in meno di sei mesi e una velocità di crescita superiore ai 6 cm/anno, caratterizzano un quadro di PPC rapidamente progressiva.

- **criteri laboratoristici:**

- ▶ il GnRH test (max 100 mcg ev con prelievi serati a 0, 30, 60, 90 e 120 min) rappresenta il gold standard per porre diagnosi di PPC. Non vi è ancora concordanza nella definizione dei livelli ormonali dopo stimolo, per una diagnosi di pubertà precoce vera, ma sono stati suggeriti come cut-off diagnostici un valore di LH dopo 30-40 minuti dallo stimolo compreso tra 3,3 e 5,0 IU/L e un rapporto LH/FSH >1 dopo stimolo.

- ▶ Altri esami utili per la diagnosi sono: il 17-estradiolo e il testosterone, che possono apparire normali o aumentati, e la funzionalità tiroidea, che deve essere sempre eseguita nei soggetti femminili con scarsa attivazione delle gonadotropine ipofisarie dopo stimolo, per escludere un ipotiroidismo.

- ▶ In presenza di elevati valori degli ormoni steroidei, senza una correlata attivazione dell'asse ipotalamo-iposi-gonadi, occorre eseguire lo studio dei markers tumorali quali alfa 1-fetoproteina, beta-HCG, CEA, CA125, inibina B, LDH.

- **criteri radiologici/ecografici:**

- ▶ Età ossea: in tutti le bambine con segni di sviluppo puberale precoce, è importante determinare l'età ossea mediante esecuzione di una radiografia di mano-polso del lato non dominante, valutata secondo i metodi di Tanner o Greulich & Pyle, che risulta essere avanzata di almeno 1 anno rispetto all'età cronologica nei casi di pubertà precoce rapidamente progressiva.

- ▶ Ecografia pelvica: i soggetti di sesso femminile con PPC presentano dimensioni uterine ed ovariche aumentate rispetto ai soggetti prepuberi e con telarca precoce isolato. I parametri uterini sono considerati più affidabili e significativi rispetto ai parametri ovarici: in particolare si considerano espressione di una significativa impregnazione estrogenica un rapporto tra diametro antero-posteriore del corpo e del collo >1, una lunghezza dell'u-



tero >3.5 cm (per bambine di età inferiore ai 6 anni anche 3.1 cm) oppure un volume uterino >1.8 cm³ (Fig.1.12)

- Risonanza magnetica (RM) cerebrale: è da eseguirle nei pazienti in cui è stata fatta diagnosi di PPC. Una RM addomino-pelvica può essere di ausilio, dopo un attento esame ecografico, nel sospetto di pubertà precoce periferica.



Figura 1.13 Valutazione ecografica dei diametri anteroposteriori dell'utero
p.c. dott. Gabriele Tridenti

Terapia e follow-up

Il trattamento trova indicazione nella PPC a decorso rapidamente progressivo. Scopo della terapia è quello di rallentare la progressione della maturazione ossea, arrestare lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari e migliorare la statura finale. Il trattamento trova inoltre indicazione qualora la pubertà precoce sia responsabile di disturbi di ordine psicologico e psicosociale che possono compromettere la qualità di vita dei pazienti.

La terapia medica è rappresentata dagli analoghi del GnRH, Leuprorelina e Triptorelina. Si utilizzano le formulazioni depot, da somministrare per via intramuscolare una volta ogni 28 giorni. Attualmente, in Europa si consiglia 1 fl da 3,75 mg per soggetti di peso >20 kg e $\frac{1}{2}$ fiala per un peso <20 kg. Il trattamento con analoghi del GnRH è di solito ben tollerato. Per quanto riguarda gli effetti a lungo termine, non è stato osservato nessun effetto negativo sulla funzione riproduttiva. Durante il trattamento farmacologico frenante occorre verificare la mancata progressione degli stadi puberali, il rallentamento della velocità di crescita e dell'età ossea.

I criteri per interrompere la terapia sono:

- età cronologica media compresa tra 11 e 12 anni
- età ossea media compresa tra 11 e 12
- rallentamento eccessivo della velocità di crescita (VC) in corso di terapia

Al termine della terapia tali pazienti andranno comunque seguiti con un follow clinico e strumentale fino al completamento dello sviluppo puberale e al raggiungimento dell'altezza finale.

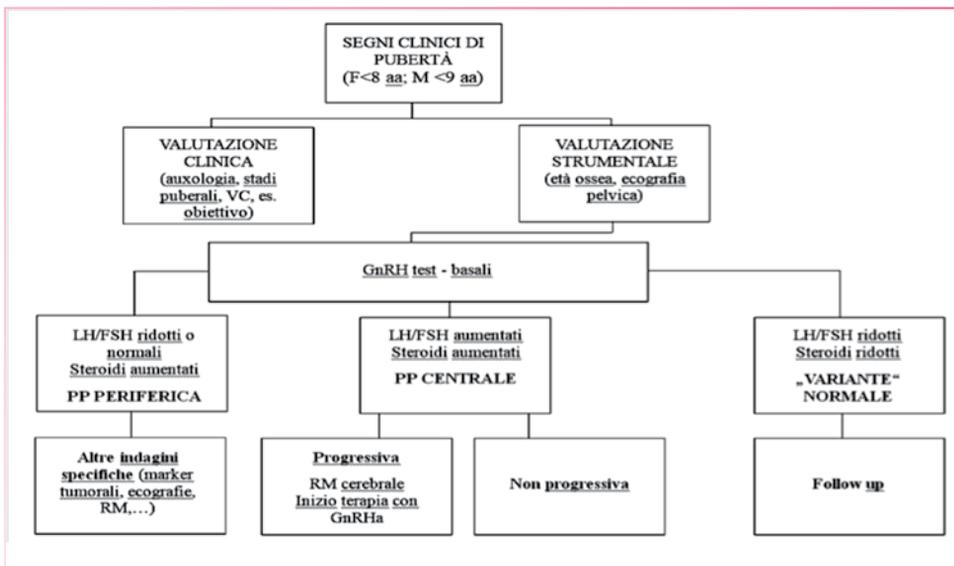


Figura 1. 14 Algoritmo diagnostico pubertà precoce (mod. PDTA SIEDP)

RITARDI PUBERALI

Introduzione

La pubertà ritardata è uno dei problemi più frequenti che si presentano al pediatra endocrinologo. Con il termine di pubertà ritardata si intende l'assenza di segni fisici di pubertà a un'età che è 2-2,5 DS oltre la media della popolazione e interessa circa il 2% degli adolescenti. Nelle femmine questa è caratterizzata dal mancato sviluppo del bottone mammario a 13 anni, o da un periodo superiore ai 4 anni tra la comparsa del telarca e il menarca. Questa età limite è stata stabilita



a seguito di molti studi, per lo più poco recenti, condotti su un ampio numero di adolescenti nel tentativo di definire con maggiore precisione il timing puberale. Tuttavia, a causa di una tendenza al ribasso nei tempi puberali e delle differenze nei tempi puberali tra gruppi etnici si sta valutando se adottare definizioni aggiornate con limiti di età più bassi.

La considerevole variabilità nell'età di esordio e nella durata della pubertà, rende l'idea di come essa sia il risultato dell'interazione di più meccanismi endocrini, genetici e ambientali.

Sono stati identificati meccanismi di controllo genetico dipendenti sia da mutazioni di singoli geni che dal polimorfismo di un singolo nucleotide, anche nella pubertà ritardata sono coinvolti i geni *KISS1* e *KISS1R*.

Anche fattori ambientali, compresi i fattori nutrizionali e gli interferenti endocrini, sono stati coinvolti nei cambiamenti del trend secolare e nelle anomalie del timing puberale.

Nonostante questi progressi, il problema clinico fondamentale resta la diagnosi differenziale tra la pubertà ritardata associata ad una patologia organica e il ritardo costituzionale di crescita e pubertà.

Classificazione

Sebbene in una significativa percentuale di casi (circa 63% dei maschi e 30% delle femmine) la pubertà ritardata rappresenti una variante normale nei tempi dello sviluppo puberale, talvolta può essere, invece, la presentazione iniziale di un grave disturbo organico (v. anche cap.4), motivo per cui la diagnosi differenziale della pubertà ritardata comprende un ampio spettro di patologie (Tav. 1.11).

L'eziologia più comune è il ritardo costituzionale di crescita e pubertà, una condizione non patologica, in cui la maturazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi risulta ritardata e la pubertà inizia ad un'età che si colloca ai limiti superiori del range di normalità. Tale condizione rappresenta una diagnosi di esclusione, pertanto è necessario considerare eziologie differenti di fronte a una paziente con pubertà ritardata quali:

Ipogonadismo ipergonadotropo (26%) caratterizzato da elevati livelli di ormone follicolo stimolante (FSH) e luteinizzante (LH), dovuto all'incapacità delle gonadi di sintetizzare e rispondere agli ormoni sessuali.

Ipogonadismo ipogonadotropo permanente (20%) caratterizzato da bassi livelli di gonadotropine (FSH e LH), causato da una sottostante patologia a carico del

sistema nervoso centrale (SNC); si può associare ad altre anomalie neuroendocrine o essere isolato/idiopatico.

Ipogonadismo ipogonadotropo funzionale (19% nelle femmine), caratterizzato da bassi livelli di gonadotropine, dovuto a una condizione associata che determina un ritardo di maturazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi.

Tavola 1.6 Cause comuni di pubertà ritardata

Ipogonadismo ipogonadotropo		Ipogonadismo ipergonadotropo	
<i>Ritardo costituzionale di crescita e pubertà</i>	<p><i>Ipogonadismo ipogonadotropo funzionale:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ipotiroidismo • Diabete mellito • Deficit di GH • Fibrosi cistica • Malattie infiammatorie intestinali • Malattia celiaca • Artrite reumatoide giovanile • Lupus eritematoso • Talassemia • Malattia renale cronica • Anoressia nervosa • Malnutrizione • Attività fisica intensa 	<p><i>Ipogonadismo ipogonadotropo idiopatico</i></p> <p>Genetico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Congenito (isolato/idiopatico) • Sindrome di Kallmann • Displasia setto-ottica • Sindrome di Prader-Willi • Sindrome di Laurence-Moon e Bardet-Biedl • Sindrome di CHARGE • Idrocefalo ostruttivo <p>Acquisito:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumori cerebrali • Iperprolattinemia • Istiocitosi a cellule di Langerhans • Lesioni post infettive cerebrali • Trauma cranico • Chirurgia/radiazioni cerebrali 	<p><i>Femmine:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sindrome di Turner 2. XX e XY disgenesi gonadica 3. Deficit ovarico primitivo 4. Ooforite <p><i>Maschi:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Disgenesi gonadica 5. Sindrome da regressione testicolare 6. Difetti di biosintesi testicolare 7. Orchite <p><i>Entrambi i sessi:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 8. Chemioterapia 9. Radiazioni 10. Traumi 11. Altre sindromi (Noonan)

Diagnosi

Come per la diagnosi di pubertà precoce, anche quella di pubertà ritardata è determinata dall'insieme di criteri anamnestici, clinici/auxologici, laboratoristici, strumentali (Fig. 1.13).

Un'attenta valutazione delle bambine e delle adolescenti con problemi legati



allo sviluppo puberale prevede:

- **criteri anamnestici:** occorre eseguire un'accurata anamnesi personale (malattie pregresse o concomitanti, traumi, stile alimentare, tipo e quantità di attività fisica, uso di farmaci iperprolattinizzanti) e familiare (positività per pubertà ritardata, diatesi autoimmune).

- **criteri clinici:** in entrambi i sessi la valutazione degli stadi puberali deve essere effettuata mediante le scale di Tanner, in particolare valutando lo sviluppo mammario.

È inoltre importante fare attenzione alla presenza di segni e sintomi clinici che, se riscontrati in associazione a ipogonadismo, indicano la necessità di eseguire ulteriori indagini di approfondimento. Questi, definibili "red flags", includono sintomi neurologici, anosmia/iposmia, difetti della linea mediana, labio e/o palatoschisi, sintomi riferibili a malattie croniche quali fibrosi cistica e talassemia, malattia di Crohn.

- **criteri auxologici:** i parametri auxologici (peso, altezza e indice di massa corporea) devono essere riportati sulle apposite curve di crescita per età ed etnia e interpretati sulla scorta del target parentale. Il monitoraggio longitudinale dei pazienti, attraverso misurazioni seriate della crescita e valutazioni dello sviluppo puberale, è fondamentale per determinare la progressione della pubertà e della velocità di crescita. La valutazione del BMI e della sua evoluzione nel tempo può anche evidenziare i ritardi puberali secondari a deficit energetico per restrizione volontaria dell'apporto calorico o impegno in attività fisiche estreme.

- **criteri laboratoristici:**

】 gonadotropine basali: la valutazione dei livelli basali di LH e FSH permette di distinguere l'ipogonadismo ipergonadotropo dalle altre cause di pubertà ritardata. Tuttavia la distinzione tra ritardo costituzionale e ipogonadismo ipogonadotropo rimane difficile; sebbene nell'ipogonadismo ipogonadotropo idiopatico siano stati dimostrati valori più bassi di gonadotropine basali rispetto al ritardo costituzionale, rimane una consistente sovrapposizione tra i due gruppi.

】 test da stimolo: anche il test di stimolazione con il GnRH ha un valore diagnostico limitato riguardo alla diagnosi di ipogonadismo. Alcuni studi hanno infatti riportato livelli di LH dopo stimolo più bassi nei pazienti con ipogonadismo ipogonadotropo idiopatico rispetto ai pazienti con ritardo costituzionale, ma altri hanno riportato fino al 30% di risultati non distinguibili.

- » Test di valutazione della funzionalità gonadica:
 - Estradiolo. Concentrazioni di estradiolo persistentemente basse, con parallelo aumento dei livelli di gonadotropine, suggeriscono un difetto ovarico primitivo, mentre basse concentrazioni sia di gonadotropine che di estradiolo sono indicative di ipogonadismo ipogonadotropo.
 - Inibina B. è prodotta dalle cellule della granulosa dei follicoli ovarici e riflette la funzione follicolare e la capacità di risposta ovarica alle gonadotropine

Altre indagini diagnostiche

- Importante l'esclusione della malattia celiaca che non infrequentemente viene diagnosticata per un ritardo di crescita e pubertà
- Valutazione della funzionalità renale, epatica e tiroidea, esecuzione di emocromo e profilo marziale.
- Ecografia pelvica: è utile per esaminare la morfologia e il grado di sviluppo dei genitali interni; in particolare valutando il volume ovarico e il riscontro di follicoli ovarici che identifica la presenza di stimolazione da parte delle gonadotropine.
- Età ossea: la valutazione dell'età ossea consente di paragonare la maturazione scheletrica con l'età anagrafica. Inoltre consente l'individuazione di anomalie scheletriche peculiari di alcuni quadri clinici, ad esempio la deformità di Madelung nei soggetti con mutazione del gene SHOX o con Sindrome di Turner. L'età ossea risulta solitamente ritardata nei soggetti con ritardo costituzionale di crescita e sviluppo.
- Cariotipo: Dovrebbe essere sempre eseguito nelle femmine con ritardo puberale e livelli di FSH elevati al fine di escludere la sindrome di Turner, i cui segni clinici possono essere sfumati, in particolare nelle forme di mosaicismo.
- Risonanza magnetica encefalica. L'esecuzione della risonanza con scansioni specifiche per l'ipofisi, va riservata ai casi in cui si sospettano lesioni o anomalie strutturali.

Terapia e follow-up

Il trattamento in caso di pubertà ritardata è comunemente indicato nei pazienti con ipogonadismo ipogonadotropo accertato oppure viene proposto nei casi in cui la diagnosi differenziale fra ritardo costituzionale e ipogonadismo non sia chiara. Gli obiettivi del trattamento sono la progressione della crescita e lo sviluppo di caratteri sessuali secondari adeguato all'età, senza compromettere l'altezza finale.



L'induzione puberale può essere ottenuta attraverso la somministrazione di estrogeni esogeni: etinilestradiolo o 17- β estradiolo, più costoso ma con una maggior sicurezza di profilo e un minor rischio di impatto vascolare (importante in soggetti con altre patologie croniche). Sono utilizzati spesso preparati transdermici, disponibili come cerotti o gel, che richiedono dosi equivalenti inferiori. Un lento incremento del dosaggio è importante in quanto il rapido aumento dei livelli ematici di estrogeni determina uno scarso sviluppo mammario. Nelle forme cosiddette funzionali, cioè secondarie ad altra patologia è la presa in carico della situazione di fondo o il miglioramento dello stato metabolico che ripristina la normale evoluzione puberale.

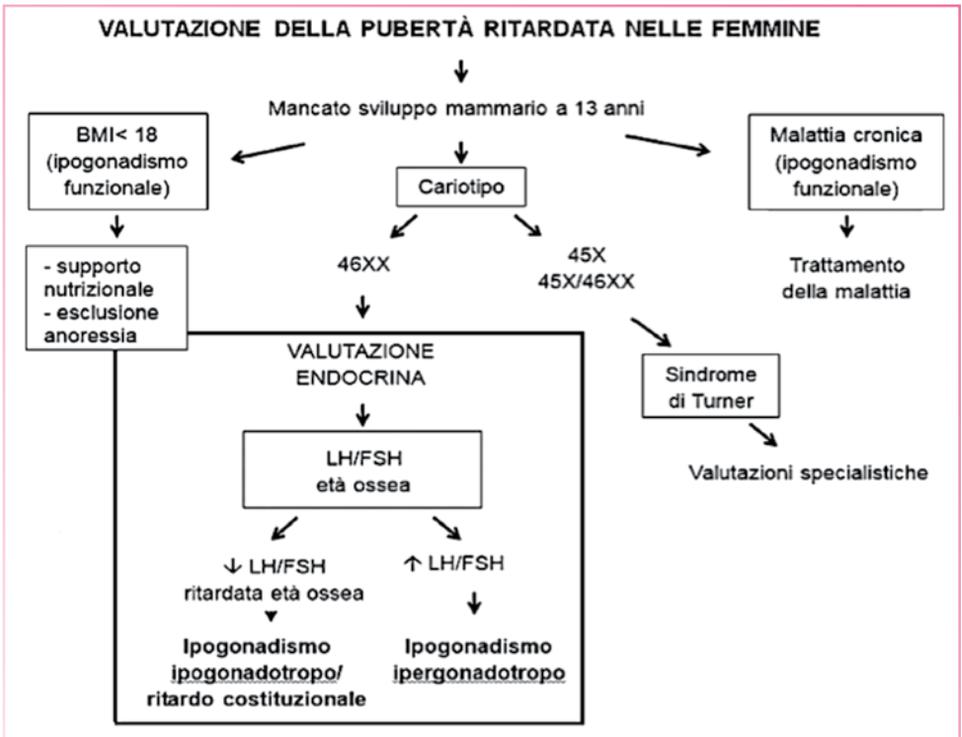


Figura 1.15 Algoritmo diagnostico della pubertà ritardata femminile e maschile (da Alyssa M et al, 2018 mod.)

OBESITÀ E SVILUPPO SESSUALE

Fino a non molto tempo fa, l'associazione tra peso e sviluppo puberale era riassunta nell'osservazione di Frisch e Revelle, pubblicata nel 1970, basata su un gruppo di 181 ragazze valutate in un ampio lasso di tempo (1929-1950): lo sviluppo puberale normale necessita di un peso o meglio di una percentuale di massa grassa ottimale. Anche se non esente da critiche, questa ipotesi è ancora ampiamente utilizzata per spiegare in particolare l'amenorrea in un contesto di malattia cronica o di disturbo alimentare restrittivo.

L'aumento particolarmente importante di quadri clinici di obesità sempre più severi e a comparsa sempre più precoce ha sollevato la questione opposta: quella dell'impatto di un eccesso ponderale sulla pubertà e sulla funzione gonadica in generale.

Secondo uno studio nordamericano le bambine inizierebbero la pubertà sempre più presto, a causa dell'incidenza crescente di obesità. In particolare, le ragazze con comparsa del telarca in un'età compresa tra i 6 ed i 9 anni presenterebbero un indice di massa corporea più elevato delle coetanee ancora prepuberi. Anche se criticabile sotto parecchi punti di vista metodologici, la pubblicazione di questi dati ha comunque avuto il merito di sollevare il problema. Prima di questo studio, la parte del Bogalusa Heart Study dedicata alla pubertà, aveva messo in evidenza una correlazione inversa tra BMI e l'età del menarca. In particolare, un menarca prima degli 11 anni era 1,79 volte più frequente nelle ragazze con un BMI al 75° percentile che in quelle con un BMI al 25°. Ma associazione non significa necessariamente causalità, soprattutto perché l'insieme degli studi è gravato da problemi metodologici importanti, in primis il modo stesso di apprezzare i segni puberali. La maggior parte degli studi nordamericani infatti si basano sul metodo visivo e non sulla palpazione o sull'autovalutazione da parte delle pazienti.

Gli studi europei mostrerebbero una tendenza inversa: l'obesità potrebbe addirittura ritardare la comparsa dei primi segni puberali. Uno studio tedesco su 1421 ragazze con precoce comparsa del telarca (sicuramente più vicine dal punto di vista fenotipico e dello stile di vita alla popolazione italiana di quanto non lo siano le ragazze nordamericane) non trovava differenze e supponeva che lo sviluppo mammario fosse piuttosto dovuto ad un'adipomastia che rendeva difficile apprezzare l'effettiva presenza di uno stadio B2. Quindi, in Europa, non solo l'obesità non sembra influenzare lo sviluppo puberale, ma addirittura ritardarlo, come confermato da un altro studio, sempre tedesco, ancor più specifico del primo negli intenti (l'obiettivo principale era proprio quello di valutare la puber-



tà, mentre il primo aveva la pubertà come criterio secondario, mentre l'intento principale era di descrivere il trend secolare del BMI).

Anticipo o ritardo, il problema dell'impatto dell'obesità sulla pubertà si pone quotidianamente nella pratica pediatrica, sia per una domanda da parte delle famiglie che per gli interrogativi che i pediatri stessi si pongono.

Dal punto di vista epidemiologico, l'aumento di peso rapido durante l'età infantile sembra essere correlato ad un anticipo puberale. I risultati degli studi sono comunque contraddittori e non permettono al momento di trarre conclusioni definitive. Ad ogni modo, anche in caso di anticipo, questo non è clinicamente significativo e non pone indicazioni terapeutiche specifiche.

In quest'ottica, un anticipo puberale in una ragazza in sovrappeso o chiaramente obesa non va banalizzato ed interpretato come semplice effetto dell'eccesso ponderale, ma richiede lo stesso approccio diagnostico riservato ad una coetanea normopeso.

DEFICIT ENERGETICO E SVILUPPO SESSUALE

Sul piano evolutivo tutte le specie viventi hanno dei meccanismi che correlano le funzioni neuro-endocrine e soprattutto la capacità riproduttiva all'omeostasi metabolica. Più che una soglia di peso (ipotesi di Frisch e Revelle) è il raggiungimento e il mantenimento di una certa composizione corporea con una quota adeguata di scorte energetiche, prevalentemente a carico del tessuto adiposo, che, a livello ipotalamico, modula l'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, la risposta da stress (asse ipotalamo-ipofisi-surrene) e il comportamento alimentare stesso.

Gli studi epidemiologici relativi ai disturbi del comportamento alimentare ci dicono che negli ultimi anni si sta assistendo non tanto ad un incremento delle forme più gravi, ma ad una precocizzazione dell'inizio di queste patologie e ad un incremento di quadri attenuati, di eccessivo controllo della quantità o della qualità del cibo nel nome di una ricerca di salute. Anche l'atteggiamento verso l'attività fisica, di per sé da incoraggiare, può però diventare patologico con un dispendio energetico strenuo non compensato da un adeguato apporto calorico.

È sempre più frequente perciò incontrare ragazzine con un evidente rallentamento della maturazione puberale (ipogonadismo ipogonadotropo funzionale) correlato a comportamenti di controllo alimentare o di iperattività fisica, con un coinvolgimento psico-patologico variabile.

Sul piano clinico, un ridotto apporto energetico in questa fascia di età comporta un rallentamento sia della crescita staturale che della maturazione puberale, soprattutto evidente a livello del seno e un ritardo dell'età ossea rispetto alla cronologica; sul piano della composizione corporea si verificano una ridotta formazione dei fisiologici depositi adiposi e una rallentata apposizione della massa ossea, che comporta anche un lieve incremento del rischio di frattura. Alcuni studi hanno evidenziato che, nelle forme importanti di ritardo puberale da disturbo alimentare, sia l'altezza che la massa ossea definitive possono rimanere deficitarie.

Sul piano diagnostico è perciò importante in ragazze con ritardo di maturazione puberale indagare

- › la situazione familiare, eventuali eventi stressanti o difficoltà relazionali, gli aspetti depressivi;

- › il tipo e le ore spese in attività fisica;

- › il diario alimentare;

- › la resistenza al freddo;

- › una eventuale valutazione di composizione corporea anche tramite impedenziometria, con particolare attenzione alla percentuale di massa grassa

Gli esami ematochimici di routine di solito risultano normali, mentre il profilo endocrino è quello di uno stato ipoestrogenico secondario a ridotta dismissione delle gonadotropine.

L'identificazione del problema richiede spiegazioni chiare per la ragazza e i genitori, soprattutto per motivare una presa in carico anche psicologica oltre ad una consulenza nutrizionale.



Bibliografia e sitografia di riferimento

Crescita

- Hay W William et al. Current Diagnosis and treatment. Cap 3: Child Development and Behaviour. Goldson E, Reynolds A. 21st Edition. McGrawHill.
- Cacciari E et al. Principi e pratica di Pediatria. Cap 1: pediatria e sviluppo. Cacciari E, Cicognani A. Quarta Edizione. Monduzzi Editore.

Valutazione della crescita e dello sviluppo

- www.cdc.gov/growthcharts/
- www.who.int/childgrowth/standards/
- www.inescharts.com
- Marshall WA, Tanner JM: Variations in pattern of pubertal changes in girl. Arch. Dis. Child 1969; 44:291-303.
- La valutazione antropometrica. Documento congiunto SICuPP, SIEDP, SIP. www.sicupp.org, www.sidp.it, www.sip.it.

Pubertà precoce

- Percorso diagnostico terapeutico assistenziale della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica 2018.
- Carel JC, Eugster EA, Rogol A, et al Consensus Statement on the Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children. Pediatrics 2009;123:e752–e762.

Ritardo puberale

- Abitbol L, Zborovski S, Palmert MR. Evaluation of delayed puberty: what diagnostic tests should be performed in the seemingly otherwise well adolescent? Arch Dis Child. 2016;101(8):767-771.
- Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism— pathogenesis, diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol 2015;11:547–64.
- Dye AM, Nelson GB, Diaz-Thomas A. Delayed Puberty. Pediatr. Ann. 2018;47(1):e16-e22.

Obesità e sviluppo sessuale

- 9. Kaplowitz PB. Link between body fat and the timing of puberty. Pediatrics 2008; 121 (suppl 3), S208-S017.
- 10. Meigen C et al. Secular trends in body mass index in German children and adolescents: a cross-sectional data analysis via CrescNet between 1999 and 2006. Metabolism 2008; 57, 934-949.
- Kleber M, Schwarz A & Reinehr T. Obesity in children and adolescents: relationship to growth, pubarche, menarche and voice break. J Pediatr Endocrinol Metab 2011;24. 125-130.
- Heger S et al. Impact of weight status on the onset and parameters of puberty; analysis of three representative cohorts from central Europe. J Pediatr Endocrinol Metab 2008; 21, 865-877

Deficit energetico e sviluppo sessuale

- Lancha A, Fruhbeck G, Gomez-Ambrosi J Peripheral signalling involved in energy homeostasis control. Nutrition Research Reviews 2012; 25, 223–248
- Fuquaa JS, Rogol AD Neuroendocrine alterations in the exercising human: implications for energy homeostasis. Metab Clin Exper 20013; 62: 914-21.

2. LO SVILUPPO PSICOSESSUALE

D. Dragone, M. Lo Giudice, F. Palma, I. Scotese

DETERMINANTI BIOLOGICI E SOCIALI DELLA DIFFERENZA SESSUALE

Il patrimonio di *geni* situati nel nucleo di ogni cellula determina le differenze tra maschi e femmine. Tra la sesta e l'ottava settimana di gravidanza il feto in presenza di cromosomi sessuali XY avrà un picco di ormoni maschili per circa 7-10 settimane che attivano lo sviluppo dei genitali; in presenza di cromosomi sessuali XX, non essendoci tale picco ormonale, lo sviluppo procede con la formazione dei genitali femminili, interni ed esterni.

Poi, il livello di testosterone regredisce e si stabilizza tra i due sessi a livelli simili fino alla pubertà.

Il *secondo* flusso ormonale si realizza alla pubertà con la produzione dei *gameti* e lo sviluppo dei *caratteri sessuali secondari*. Gli androgeni determineranno maggiore sviluppo della massa scheletrica e muscolare, proliferazione di ghiandole sebacee e peluria, allargamento della laringe e ispessimento delle corde vocali, mentre gli estrogeni condurranno allo sviluppo del seno, allargamento del bacino, distribuzione dell'adipe sottocutaneo.

Androgeni ed estrogeni esercitano la stessa azione in entrambi i sessi, ma sono distribuiti con notevoli differenze quantitative (*in media*, nel flusso sanguigno di un uomo post pubere circola circa 50 volte il testosterone che in un quello di una donna). La interazione *sociale* dell'essere umano è condizionata dagli ormoni sessuali: pur con ampie variabilità individuali, il testosterone influenza i comportamenti di dominanza, il desiderio sessuale e la risposta dell'organismo all'eccitazione e all'orgasmo, mentre gli estrogeni sembrano avere effetti sulla memoria e sui processi neurobiologici dell'apprendimento. In sintesi le differenti caratteristiche biologiche di maschi e femmine sono il frutto di cause di origine innata e di cause di natura sociale e relazionale.

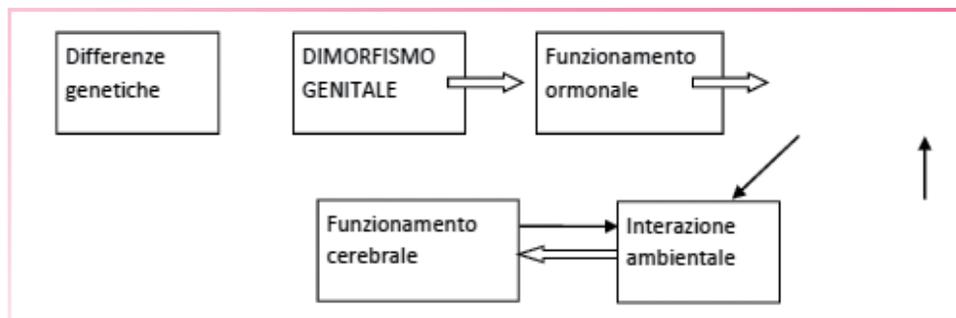


Figura 2.1 Cause di origine innata

In ognuno di questi “passaggi” in progressione possono intervenire fattori di variabilità individuale, per cui le possibili espressioni del maschile e del femminile sono estremamente varie già a livello biologico.

Cause di natura sociale

La grande variabilità biologica dei maschi e delle femmine porta ciascuno a rispondere agli effetti dell’educazione e dell’esperienza in modo diverso. La maggioranza dei maschi presenta alcune caratteristiche comuni e la maggioranza delle femmine alcune altre. L’entità di tale “maggioranza” tuttavia cambia a seconda del livello che prendiamo in considerazione: per esempio la somiglianza tra i maschi è massima (non assoluta) nella espressione dei genitali, si riduce nei caratteri fisici secondari, infine nelle funzioni cerebrali, troviamo percentuali sempre più ampie di sovrapposizione e similarità tra maschi e femmine, poiché questi livelli dipendono in misura crescente dall’interazione con l’ambiente.

Il sistema sessuale è una complessa interazione fra tutti i sistemi biologici, sensoriali, ormonali e i sistemi psicologici attraverso cui ci rappresentiamo le relazioni tra le persone e le loro identità. Questi sistemi sono a loro volta collegati alle costruzioni culturali della sessualità. Il sistema riproduttivo e quello sessuale hanno evidenti punti di contatto e di parziale sovrapposizione, ma sono funzionalmente indipendenti e non coincidenti. Nel corpo sessuato convivono due entità quella tra *sistema riproduttivo* e *sistema sessuale*, intendendo con quest’ultimo l’insieme di funzioni collegate al desiderio, all’eccitazione e al piacere. (Per esempio le persone sterili possono avere una vita sessuale perfettamente soddisfacente, come pure le persone con disturbi della sfera sessuale possono procreare).

IDENTITÀ SESSUALE, SESSO, GENERE, ORIENTAMENTO SESSUALE

Per identità sessuale si indica l'identità complessiva della persona, l'insieme dal corpo, alla mente, al modo di presentarsi agli altri, con cui la persona si identifica, viene identificata e si fa identificare dagli altri. Si tratta quindi di una realtà a più dimensioni, che non smette di specificarsi e definirsi, dalla nascita all'età adulta e oltre. L'identità sessuale, non è stabile ma si acquisisce nel corso dello sviluppo per tappe successive, subisce moltissime influenze e, anche una volta stabilita, può sempre essere soggetta a fluttuazione e successive rielaborazioni

Per sesso si intende il corpo sessuato, determinato dall'insieme dei caratteri fisici e biologici specifici che, all'interno di una stessa specie, contraddistinguono maschi e femmine, in quanto diversamente preposti alla funzione riproduttiva.

Per genere (gender è il corrispondente termine inglese) si intende l'insieme delle differenze tra uomini e donne che le società costruiscono a partire dalle differenze tra corpo maschile e femminile. Il genere perciò riguarda gli aspetti socio-culturali, variabile da cultura a cultura, non è qualcosa di "interno" alla persona, non è una conseguenza obbligata e una naturale manifestazione del sesso biologico, corporeo, quanto invece il complesso di modelli socialmente precostituiti, "esterni", in cui si imbatte l'individuo, che è chiamato a farli suoi. Appare ovvio che il rapporto tra sesso e ruoli di genere varia a seconda delle aree geografiche, dei periodi storici e delle culture di appartenenza. Di conseguenza i concetti di maschilità e femminilità sono strettamente legati al contesto storico e sociale di appartenenza.

L'orientamento sessuale, a differenza degli altri "livelli" dell'identità sessuale, riguarda l'attrazione emotiva, affettiva e fisica che, in particolare dalla pubertà in poi, si prova verso persone del sesso opposto (eterosessualità), dello stesso sesso (omosessualità) o di entrambi i sessi (bisessualità).

L'orientamento sessuale riguarda il rapporto amoroso con un'altra persona, che rappresenta l'obiettivo della più profonda aspirazione del soggetto quando cerca di rispondere alla domanda: chi è l'altro legandomi al quale io mi sento più completo, soddisfatto, felice?

L'orientamento sessuale, quindi, non c'entra con la forma di sé, bensì con la forma e l'immagine sessuata dell'altro e quindi con il rapporto con l'altro. Un ragazzo omosessuale non ha la convinzione né il desiderio di essere femmina, ma possiede invece un'identità di genere maschile congruente con il sesso biologico di appartenenza.



Un eterosessuale o un omosessuale esclusivi costituiscono gli estremi (più teorici che reali) di una gamma, nelle cui parti mediane si distribuiscono le diverse tipologie di soggetti. In quest'ottica ha molto più senso parlare per un eterosessuale di "soglia di omosessualità", che può essere più o meno alta: per alcuni soggetti solo circostanze estreme e rare (come l'isolamento o il carcere) possono indurre comportamenti omosessuali, per altri (a soglia minore di omosessualità) possono bastare stimoli meno eccezionali e più consueti. Analogo discorso andrebbe fatto per i soggetti omosessuali.

L'identità di genere riguarda la domanda interna che ogni persona rivolge a se stessa legata alla percezione soggettiva della propria mascolinità/femminilità, ossia il genere a cui sente di appartenere, in cui si "sente a casa".

È importante non confondere l'identità di genere con il ruolo di genere, ossia l'insieme di aspettative e consuetudini sociali che definiscono come gli uomini e le donne debbano essere, quali caratteristiche esteriori debbano presentare e come si debbano comportare, in una determinata cultura e in un dato periodo storico e il modo in cui ciascuno individuo si conforma o meno per esprimere agli altri la propria maggiore o minore aderenza al modo in cui un determinato sesso dovrebbe essere in base alle regole culturali vigenti. I ruoli di genere cambiano in misura notevole tra luoghi differenti e nel tempo.

Il "genere" ha infatti rivestito e assunto caratteristiche e connotazioni differenti e specifiche nell'evoluzione socio-antropologica della storia dell'uomo, anche se sin dal neolitico le società si sono strutturate assegnando alla donna un ruolo di secondo piano, relegandola il più delle volte alla sola cura della casa e dei figli, negandole il diritto all'istruzione, alla vita politica e alla gestione del potere in genere. Basti pensare che in Italia le donne votano solo dal 1946.

Si è assistito lungo il corso della storia ad enormi modificazioni della rappresentazione estetica e comportamentale del ruolo di genere, in realtà è solo a partire dagli inizi del XX secolo che i movimenti delle suffragette americane prime e delle così dette femministe poi hanno portato ad una profonda riconsiderazione degli atteggiamenti e delle potenzialità che le donne potessero portare all'interno della comunità sociale al di fuori dell'unico ruolo di madre e moglie devota". Certamente questo ha comportato e comporterà nuove peculiarità del "genere" con nuove acquisizioni e comportamenti che dovranno essere strutturati sin dai primi anni di vita nei contesti nei quali la bambina si troverà a crescere e a svilupparsi e cioè la famiglia, la scuola e la comunità in genere.

Numerosissimi studi hanno dimostrato come nella percezione dei genitori l'essere maschio o femmina modifichi l'atteggiamento e la relazione con il proprio figlio.

Il papà o la mamma guardano con occhio diverso al figlio maschio attribuendogli e incoraggiando in lui, da sempre, doti di forza e determinazione, stigmatizzando le sue paure “da femminuccia”, e così condannando atteggiamenti violenti delle bambine che non devono comportarsi da maschiacci. Sappiamo bene che i primi tre anni di vita sono i più importanti nell’interiorizzazione del sè. Anche nella scuola, se pure in maniera non dichiarata, le aspettative sono differenti a seconda che si tratti con maschi e femmine. In questo ambito le componenti che giocano un ruolo nella socializzazione del genere sono gli insegnati con il loro specifico retroterra culturale, i sussidi didattici pieni di contenuti e immagini che fissano il ruolo di genere a stereotipi cristallizzati (la mamma casalinga, il padre al lavoro etc.) ed infine i compagni di scuola con gruppetti e piccole bande che possano portare talvolta a vere e proprie “segregazione di genere”.

L’influenza della comunità si esprime ai nostri giorni soprattutto attraverso i media. Qui il ruolo di genere presenta diverse sfaccettature, dai vecchi modelli consolidati alla donna oggettificata per vendere meglio un prodotto.

Solitamente i bambini consolidano la propria identità di genere verso i 3-4 anni, e intorno ai 5-6 anni la maggior parte di essi sembra avere una intensa necessità di comportarsi secondo quanto si considera appropriato al proprio sesso e ignorare quelli relativi al sesso opposto.

Generalmente lo sviluppo dell’identità di genere è in accordo col sesso biologico, ma in alcuni casi si può sviluppare in modo variante o atipico, cioè, a partire da un’età più o meno precoce l’identità di genere non coincide con il genere assegnato alla nascita.

Alcune persone possono esprimere la propria identità con un comportamento non totalmente conforme allo stereotipo di genere tipico della società in cui vivono pur se la loro identità è armonica con il genere assegnato alla nascita. Ad alcuni bambini non piace fare la lotta e ad alcune bambine non piace mettere la gonna, ma questo non interferisce affatto con il loro percepirsi come maschi o femmine, rispettivamente. Ci sono bambini che crescono desiderando un abbigliamento, giochi e attività che non coincidono con lo stereotipo di genere che ci si aspetterebbe da loro. L’intensità di questa incongruenza è variabile e si esprime in modo più o meno marcato ed evidente, attraverso il comportamento, l’abbigliamento, gli interessi e le attività. Varianza, atipicità, non conformità di genere sono tutti termini usati per descrivere persone (bambini e bambine) che vivono il proprio essere maschi (“non fare la femminuccia”) o femmine (giochi come un “maschiaccio”) in modo più o meno lontano dalle norme socio/culturali definite per il loro sesso di attribuzione; ma solo alcuni di questi sperimentano la disforia di genere.



Variabilità di genere, orientamento sessuale e disforia di genere

Per comprendere la complessità del mondo transgender, bisogna fare chiarezza sui termini in uso:

Transgender (attraverso i generi) coloro in cui la identità di genere e/o espressione di genere differisce dal genere assegnato alla nascita, al contrario del Cisgender che aderisce invece al sesso assegnato alla nascita. (Le persone transgender non necessariamente alterano la propria anatomia e fisiologia)

Transessuale: il soggetto transgender che vuole cambiare il proprio sesso fisico (del tutto o in parte) tramite trattamento chirurgico e/o ormonale.

Cross-dresser: chi trascorre un'importante parte della vita quotidiana vestendosi e presentandosi nei panni del genere opposto a quello di nascita, ciò non indica essere transessuale, e non deriva da comportamento e pratiche sessuali.

Drag-king e drag-queen: donne e uomini che si travestono in modo professionale o amatoriale in un contesto di spettacolo e di intrattenimento (comune ma non esclusivo dell'ambiente gay/lesbico).

Intersessuale: chi alla nascita presenti una biologia non corrispondente a quella che definisce da un punto di vista medico il sesso maschile e quello femminile. Quando la dissonanza avvertita tra il sesso assegnato alla nascita e l'identità di genere produce, nelle sue forme più estreme, malessere, stress e una sofferenza che compromette lo svolgimento delle attività e la qualità della vita quotidiana si parla di disforia di genere (DG) "difficoltà di sopportare" (dal greco "dys", male + "phérein", sopportare).

La disforia di genere, una volta definita dal Disturbo dell'identità di genere, pone quindi l'accento sull'insoddisfazione emotiva di adesione al sesso assegnato alla nascita. Non è dunque una malattia ma una condizione esistenziale.

Uno dei criteri necessari per diagnosticare la DG secondo il DSM-5 è, appunto, che la condizione emotiva che accompagna tale discrepanza "associata a sofferenza clinicamente significativa della durata di almeno 6 mesi".

L'atteggiamento corretto da tenere da parte degli adulti è caratterizzato da:

- › rispetto delle preferenze e dei sentimenti dei bambini;
- › garanzia di un amore incondizionato nei loro confronti;
- › sostegno per la comprensione delle aspettative di genere della società

L'adolescenza è un momento di difficoltà per la giovane persona transgender che si troverà a fare i conti con un corpo che mostra la comparsa dei caratteri sessuali secondari (crescita di ossa, peli, seni, distribuzione di muscoli e grasso),

che allontanano drammaticamente l'individuo da un'apparenza coerente con la propria identità di genere.

Nella comunità scientifica è possibile considerare, in merito, almeno due "posizioni" agli antipodi.

Ad un estremo, si afferma la necessità di assecondare incondizionatamente la non conformità di genere per non incrementare la condizione di disforia permettendo di intervenire precocemente arrestando lo sviluppo puberale intanto che si elabora la disforia con l'ausilio di protocolli terapeutici che includono il supporto psicoterapeutico all'individuo e alla famiglia e un più complessivo lavoro sul contesto di vita della persona

All'altro estremo ci sono studi che considerano come l'arresto della pubertà faccia rimanere la persona in uno stato "più indifferenziato", rispetto agli amici, alle amiche, ai compagni e alle compagne di scuola, suggerendo una socializzazione secondo il ruolo congruente con il genere assegnato alla nascita.

In ogni caso la definizione degli Standards di Cura del World Professional Association for Transgender Health ha lo scopo di fornire una guida clinica per gli specialisti nell'assistenza alle persone transessuali, transgender e di genere non-conforme con percorsi efficaci e sicuri per garantire loro il duraturo benessere personale nel genere prescelto e per accrescere lo stato di salute generale, psicologico e di realizzazione personale.

Il pediatra, pertanto, deve:

1. ascoltare le famiglie e raccomandare di non avere atteggiamenti svalutanti, o di punizione o indurre sentimenti di colpa o di vergogna, nel tentativo di modificare i comportamenti del bambino;
2. identificare precocemente i casi a rischio per prevenire gli abusi e per consentire un intervento adeguato se l'abuso è già avvenuto;
3. indirizzare le famiglie ad un centro specialistico dedicato alla loro presa in carico, in cui operi una équipe multidisciplinare integrata (NPI, psicologi, endocrinologi, chirurghi).



Tavola 2.1 Centri che si occupano di identità di genere per minorenni (ONIG)

Città	Sede	Indirizzo	Telefono	e-mail
BOLOGNA	Servizio per l'Età Evolutiva con Sviluppo Atipico dell'Identità di Genere	Via Polese 22	tel 051-271666	evolutiva.bologna@onig.it
FIRENZE	Ambulatorio per le Identità di Genere Atipiche in Età Evolutiva	viale Pieraccini, 6 50139 Firenze	Per appuntamenti chiamare dal lunedì al venerdì 11,30-13 al numero 055 7949960	evolutiva.firenze@onig.it
MILANO	Ambulatorio per la disforia di genere, presso "Centro studi e trattamento per i disturbi della fertilità" - ASST GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO NIGUARDA	Piazza Ospedale Maggiore, 3 20162 Milano	Tel. 02 6444.2034	evolutiva.milano@onig.it
NAPOLI	Servizio per l'età evolutiva con sviluppo dell'identità di genere atipico presso l'unità di Psicologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II Napoli.		Chiamare l'unità di psicologia dal lunedì al venerdì dalle 9 alle 15	evolutiva.napoli@onig.it
ROMA	"Area Minori" SAIFIP, Azienda Ospedaliera S.Camillo-Forlanini	Piazza Carlo Forlanini 1,	Sportello Informativo (0658703700-0658702527)	evolutiva.roma@onig.it
TORINO	CIDIGeM presso ospedale San Giovanni Antica Sede	via Cavour 31	011-6333692 segreteria telefonica 24h oppure per informazioni si può chiamare lo sportello il venerdì dalle 12 alle 14.	evolutiva.torino@onig.it
TORRE DEL LAGO	Consultorio Transgenere	Via Domenico dell'Aquila 27/2, 55049 Torre del Lago Puccini (LU)	Per appuntamenti il numero 0584350469 lunedì, mercoledì e venerdì	
TRIESTE	Ambulatorio Pediatrico per la Varianza di Genere (APEVAGE)	Via dell'Istria 65/1 Trieste	per informazioni e appuntamenti:	evolutiva.trieste@onig.it

Indirizzi utili

www.onig.it

segreteria@onig.it

famiglieintransizione@gmail.com

agedotorino@gmail.com

Bibliografia di riferimento

- Ferrari F, Ragaglia E M, Rigliano P. Il "Genere". Una guida operativa. In collaborazione co SIPSI Società Italiana per lo Studio delle Identità sessuali. 2015. https://www.sipsis.it/wp-content/uploads/2015/10/IL_GENERE_UNA_GUIDA_ORIENTATIVA_def3.pdf
- ONIG. Osservatorio Nazionale sull'Identità di Genere. Linee guida per la presa in carico dei minorenni con sviluppo atipico della identità di genere. http://www.onig.it/drupal8/docs/SoC_minorenni.pdf
- ONIG. Osservatorio Nazionale sull'Identità di Genere. Cosa fare se i vostri figli hanno uno sviluppo atipico dell'identità di genere. http://www.onig.it/drupal8/docs/opuscolo_minorenni.pdf
- Standards of Care per la Salute di Persone Transessuali, Transgender e di Genere Non-Conforme The World Professional Association for Transgender Health 7a Versione| www.wpath.org
- Prunas, A. (2014). La varianza di genere. In M. Lancini, F. Madeddu (a cura di), *Giovane adulto. La terza nascita*, Raffaello Cortina, Milano.



3. L'ESAME CLINICO

*G. Bona, I. Brambilla, G. De Luca, L. Diaferio, F. Di Maggio, R. Gaudino,
G. Pozzobon, G. Saggese*

Gli obiettivi di una adeguata valutazione ginecologica in età pediatrica sono l'individuazione di quadri clinici e/o lesioni genitali ed extragenitali di natura traumatica, malformativa o infettiva che richiedano eventuale trattamento specifico, il monitoraggio del grado di impregnazione steroidea della regione vulvare sia nella neonata sia in epoca puberale, la rassicurazione della bambina sul proprio stato di normalità e salute fisica, la tempestiva identificazione di segni suggestivi per sospetto abuso sessuale con raccolta di reperti di interesse medico-legale.

MODALITÀ E CONTESTO

L'esame obiettivo ginecologico in età pediatrica deve avvenire in un contesto ambientale accogliente e riservato, sempre in presenza di una figura rassicurante, quale quella di un adulto verso cui la bambina nutre fiducia (ad es. mamma/papà) e dopo aver fornito spiegazioni circa le modalità della visita. Non devono mai essere impiegati coercizione o inganno; in caso di particolare inquietudine espressa dalla piccola paziente o di poco tempo a disposizione del medico è meglio riprogrammare l'esame. È inoltre estremamente importante comunicare alla piccola paziente qualsiasi manovra che contempli un contatto fisico. In caso di raccolta di documentazione fotografica (sia per confronto con altri specialisti sia per consultazione, in special modo nei casi di potenziale abuso sessuale) è buona norma acquisire un consenso informato dai genitori e dalla bambina.

STRUMENTI E MATERIALI

Pochi sono gli arnesi specifici di cui deve disporre il pediatra per un esame genitale:

- › soluzione fisiologica;
- › garze, *cotton tip*;
- › catatere di piccole dimensioni (tipo uretrale);
- › gel lubrificante

- › eventuale siringa priva di ago (per aspirare la fisiologica o su cui montare il microcatetere)
- › eventuali tamponi per prelievo microbiologico
- › una buona fonte luminosa
- › una lente di ingrandimento

GENERALITÀ DELL'ESAME CLINICO

Nell'infanzia e in età adolescenziale, la visita ginecologica non può prescindere da un esame obiettivo generale (ev. stadi di Tanner) e da una idonea auxometria con acquisizione dei dati di peso, altezza e indice di massa corporea, al fine di rilevare eventuali quadri di ritardo/precocità dello sviluppo puberale, problematiche di ipo/iperstaturalismo, eccedenze/deficit ponderali, segni di patologie specifiche. Complementare alla visita è un'attenta ispezione/palpazione della regione mammaria e addomino-inguinale. La conoscenza della tecnica di visita adeguata, dell'anatomia della regione vulvo-vaginale/perineale (Figura 3.1), soprattutto nella bambina prepubere, consente sia di individuare con maggiore chiarezza i quadri patologici dell'area genitale sia di documentarne puntualmente le varianti fisiologiche (Figura 3.2).

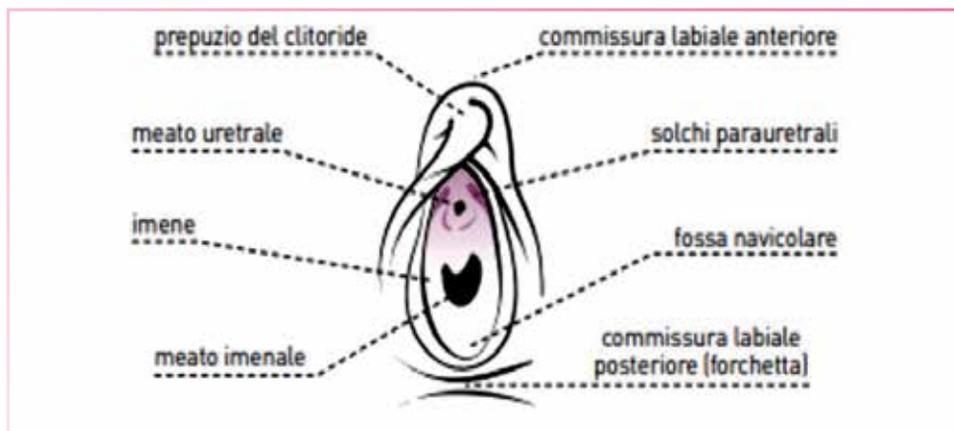


Figura 3. 1 Morfologia dei genitali esterni nella bimba prepubere

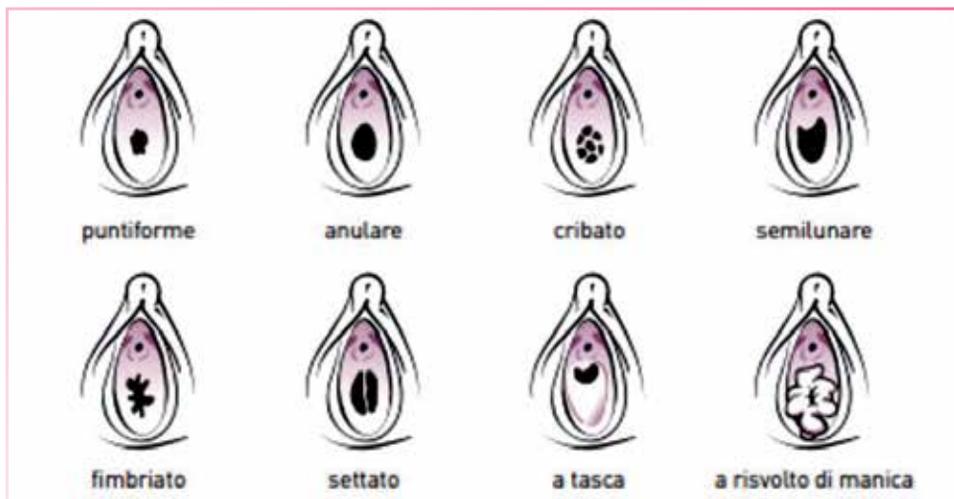


Figura 3.2 Varianti anatomiche normali dell'imene

La visita ginecologica deve abitualmente essere condotta in posizione supina (ginecologica classica, con le gambe disposte "a rana", con le piante dei piedi poggiate sul lettino) e/o genupettorale (spesso poco gradita dalla bambina, ma necessaria per l'ottimale visualizzazione del bordo imenale posteriore) oppure, nelle bambine molto piccole, prona con rialzo del bacino mediante un cuscino o in braccio ad un adulto che mantenga le gambe flesse ed abdotte; per una più precisa valutazione della regione perineale e della commissura posteriore, diviene utile far sollevare alla bimba per pochi istanti le ginocchia verso il tronco; la posizione in decubito-laterale (sinistro, per convenzione) viene proposta per l'ispezione della regione anale.

Dopo una osservazione diretta dell'introito vaginale, al fine di permettere una migliore visualizzazione della morfologia imenale e dei suoi margini, dell'uretra e del vestibolo *in toto*, si raccomanda di separare e allargare delicatamente le grandi labbra verso l'esterno e leggermente verso il basso (separazione labiale): Se vogliamo visualizzare bene l'imene e la regione dell'ingresso vaginale si può esercitare anche una ulteriore delicata distensione labiale, tenendo le labbra tra il pollice e l'indice e tirandole esternamente e in avanti (trazione labiale) (Fig. 3.3). Si raccomanda di non esercitare una trazione diretta sulla forchetta poiché l'ipoestrogenismo tipico dell'epoca prepuberale rende questa area particolarmente vulnerabile a insulti traumatici anche minimi. La richiesta di effettuare un

colpo di tosse e una piccola manovra di Valsalva può agevolare la visualizzazione dell'ingresso vaginale.

In caso di riscontro di secrezioni abbondanti in sede vulvo-vaginale, si può detergere la regione genitale con soluzione fisiologica non fredda, aspirata in una siringa privata di ago, e in seguito asciugare delicatamente con una garza, sempre spiegando alla bambina tutti i passaggi inerenti la procedura; qualora si rilevi materiale infiammatorio e/o residuo tenacemente adeso a cute e mucose genitali, è opportuno procedere alla detersione impiegando un *cotton tip* imbevuto di fisiologica. Nel caso si desideri procedere ad un prelievo destinato ad analisi microbiologica, è importante sempre osservare la conformazione imenale, per valutare se è possibile utilizzare un tampone (uretrale) imbevuto di fisiologica oppure concordare l'eventuale inserimento atraumatico di un microcatetere flessibile per l'aspirazione delle secrezioni in caso ad esempio di imene circolare. All'osservazione in posizione supina è necessario associare quella in posizione genu-pettorale, prevalentemente nei casi di sospetto abuso sessuale, traumi genitali e ricerca di corpo estraneo endovaginale: la bambina deve essere disposta prona con le spalle, le ginocchia e le gambe appoggiate sul lettino in modo da indurre il rilassamento per gravità del pavimento pelvico e la distensione dell'imene, favorendo la visualizzazione del canale vaginale, soprattutto se si invita la piccola paziente ad effettuare qualche respiro profondo e se si effettua la manovra già descritta di separazione/trazione delle labbra.



Figura 3.3 *Tecnica di separazione e trazione labiale in posizione supina e genu-pettorale*

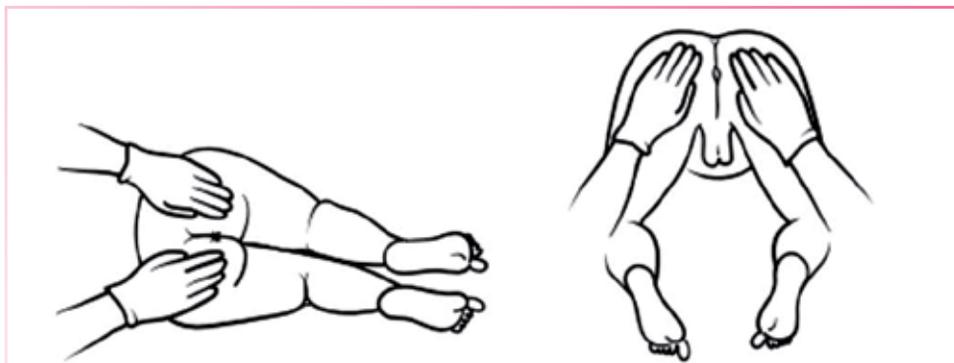


Figura 3.4 *Tecnica di separazione in posizione di decubito laterale sinistro e genu-pettorale*

In età pediatrica, anche nelle ragazzine prossime alla pubertà, si consiglia fortemente di limitare l'impiego di *speculum* per l'ispezione della vagina a casi selezionati in cui i benefici clinici siano maggiori dei rischi potenziali (presenza di corpi estranei, lesioni intravaginali che necessitino di riparazione chirurgica o sanguinamento di natura da determinare), di evitare l'uso indiscriminato di tamponi e cateteri di Foley per meglio visualizzare l'imene, in considerazione della elevata sensibilità dolorifica della regione imenale.

Nel caso dell'ispezione anale (Figura 3.4), si raccomanda di separare con estrema delicatezza i glutei utilizzando i palmi delle mani, al fine di favorire l'analisi della regione anale, perianale, del solco intergluteo e del perineo, non prolungando la separazione oltre i 30 secondi per una corretta valutazione del tono sfinterico. Attualmente le indicazioni a una esplorazione rettale sono rarissime, soprattutto potendo disporre della diagnostica ecografica per la disamina dei genitali interni; in presenza tuttavia di sospetti corpi estranei endorettali, di lesioni ano-rettali che necessitino di riparazione chirurgica o di sanguinamento di natura da determinare, è doveroso procedere con l'esecuzione della manovra.

L'ESAME CLINICO GENITALE NELLE VARIE ETÀ

Nelle neonate

L'aspetto della vulva è diverso perché soggetto all'influenza degli estrogeni materni: le piccole e grandi labbra, e l'imene sono più densi e turgidi; il clitoride appare relativamente più piccolo. La presenza di muco a livello dell'ostio vaginale è un indicatore indiretto di pervietà imenale, che va comunque sempre

verificata. I segni di impregnazione estrogenica scompaiono tra 6 e 8 settimane. Nelle bambine nate pretermine la conformazione dei genitali ha caratteristiche specifiche, perché l'assenza di grasso vulvare condiziona una possibile clitoridomegalia apparente; sono frequenti quadri di imene microperforato e l'estroflessione delle pliche imenali ("imene a risvolto di manica").

Nelle bambine prepuberi

È importante un' valutazione sistematica di:

Grandi e piccole labbra.

Occorre valutare edema o altri segni di flogosi, l'eventuale adesione delle piccole labbra (in questo caso le piccole labbra, fondendosi a livello del vestibolo della vagina, non permetteranno di visualizzare l'orifizio vaginale), il turgore delle piccole labbra espressive dell'estrogenizzazione, la presenza di imperforazione imenale o di mutilazioni genitali (v. Cap.10)

Clitoride.

Il clitoride si situa alla confluenza anteriore delle piccole labbra. L'unico aspetto da valutare è la sua dimensione. In epoca prepuberale un clitoride normale misura 3 mm in lunghezza e 3 mm in diametro. Se la larghezza del clitoride supera i 6 mm, si rendono necessari approfondimenti diagnostici; si definisce clitoridomegalia se il diametro è superiore ai 10 mm.

Orifizi urogenitali.

Gli orifizi sono due: sbocco dell'uretra e orifizio vaginale. Il primo si trova più anteriormente ed è più piccolo rispetto al secondo. La presenza o meno di tali orifizi assume significato quando ci si trovi di fronte ad un sospetto di disturbi dello sviluppo sessuale (vedi Cap. 5).

Si stima che il diametro dell'apertura vaginale sia compreso tra 4 e 5 mm nelle bambine fino a 5 anni e rimanga a meno di 1 cm fino all'inizio della pubertà. Tuttavia le misure dell'apertura vaginale variano notevolmente con la posizione della bambina, il grado di rilassamento perineale, la forma dell'imene e il grado di estrogenizzazione.

Le forme di imene più frequentemente osservate sono (Fig. 3.2):

1. l'imene anulare o circolare con bordo imenale di larghezza variabile ma relativamente uniforme ed orifizio centrale;
2. l'imene semilunare, a forma di mezzaluna, interessa prevalentemente il bordo posteriore, con le estremità più sottili che si impiantano lateralmente nella porzione anteriore dell'aditus vaginale;



3. L'imene fimbriato, in cui il bordo imeniale è ampio con varie pliche separate da introflessioni.

I primi due aspetti sono i più comuni dall'età di 3 anni all'inizio della pubertà.

Di solito l'imene non copre completamente l'ingresso vaginale e il canale vaginale può spesso parzialmente visualizzato tramite separazione-trazione delle grandi labbra. Alcune configurazioni dell'imene (imene a tasca, imene cribrato) rendono più difficile la visualizzazione del bordo libero della vagina. Solo in casi dubbi di pervietà imenale si può utilizzare un microcatere flessibile e lubrificato.

L'ispezione del perineo e della regione perianale completa l'esame clinico.

Le indicazioni ad un esame rettale (ER) sono oggi rarissime: talvolta può aiutare a percepire un corpo estraneo intra-vaginale o nel retto. La secrezione puberale di ormoni steroidei, soprattutto degli estrogeni, modifica nel tempo in modo netto sia la morfologia che la struttura dell'imene, trasformandone la forma e la consistenza, così come le dimensioni e la struttura della piccole e grandi labbra.

Nella ragazza adolescente

L'esame obiettivo dei genitali non è mai un esame banale o di routine. Chiede tempo, attenzione e rispetto per l'adolescente di cui è importante conoscere l'anamnesi personale e familiare.

In assenza di attività sessuale la condotta dell'esame è identica a quella descritta per la bambina prepubere.

Va sempre evidenziato lo stadio di sviluppo puberale (stadiazione di Tanner) e va eseguito un accurato esame del seno, valutando la presenza o meno di smagliature.

In caso di amenorrea primaria (v. Cap. 4) la cauta valutazione, tramite microcatetere, del canale vaginale può essere diagnostica di sindrome di Rokitansky Kunster Hauser o di insensibilità completa agli androgeni.

Se c'è attività sessuale, l'esame vaginale, l'esame con lo speculum e possono essere indicati prelievi batteriologici per lo screening delle infezioni genitali.

LE SECREZIONI VULVOVAGINALI

La presenza di secrezioni vulvovaginali, entro certi limiti, si può considerare come un fenomeno fisiologico, soprattutto in alcuni periodi della vita (periodo

neonatale, fasi finali della maturazione puberale, post-pubertà). La mucosa vaginale in realtà è priva di ghiandole per cui le comuni "perdite" sono il prodotto della secrezione mucosa della cervice uterina, che è una regione particolarmente sensibile alle variazioni ormonali. Il secreto perciò si modifica nelle varie fasi della vita e nel corso del ciclo, anche per l'azione della flora batterica vaginale. Quest'ultima subisce una notevole trasformazione nel periodo della pubertà: in adolescenza non ha più le caratteristiche del periodo infantile, ma non ancora quelle dell'età adulta. I lattobacilli presenti favoriscono una citolisi che porta alla liberazione del glicogeno che si era accumulato nelle cellule dell'epitelio vaginale, fortemente ispessito dall'aumento degli estrogeni circolanti. Il glicogeno liberato viene scisso ad opera di enzimi cellulari in monosaccaridi.

Il bacillo di Doderlein metabolizza il glucosio prodotto in acido lattico, che è il responsabile dell'abbassamento del pH vaginale a 4-4.5. Questo ambiente acido favorisce la presenza dei lattobacilli e contiene la crescita di altri batteri, peraltro normalmente presenti nell'habitat vaginale, come *staphylococcus epidermidis*, *streptococcus* di gruppo B,C,D,G, *gardnerella vaginalis*, *enterobacter aerogenes*, *peptococcus*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, molti dei quali presenti anche a livello rettale.

Recenti studi con tecniche di studio del RNA batterico dell'ambiente vaginale hanno evidenziato una fisiologica variabilità individuale del microbiota vaginale anche in soggetti molto giovani, ma una colonizzazione di Lattobacilli meno varia e meno rappresentata rispetto alla donna adulta.

Già 6-12 mesi prima del menarca è frequente la presenza di secrezioni vaginali con consistenza simile alla chiara d'uovo o di colore giallo chiaro, inodori e asintomatiche che sono fisiologiche e da confondersi con una vulvovaginite. Se valutiamo il secreto vaginale questo presenta un pH <4.5 e lo striscio vaginale a fresco evidenzia cellule epiteliali in assenza di leucociti o di batteri patogeni o di ife fungine in eccesso.

La secrezione mucosa cervicale mantiene la lubrificazione vaginale e, in sinergia con la sua composizione si modifica e si adegua alle variazioni ormonali cicliche con incremento in fase pre-ovulatoria, che condiziona una maggiore alcalinità vaginale e una ridotta viscosità che faciliterebbe il passaggio degli spermatozoi e quindi la fecondazione.



Bibliografia di riferimento

- Myhre AK, Berntzen K, Bratlid D. Genital anatomy in non-abused preschool girls Acta Paediatr. 2003;92(12):1453-62.
- Pokorny SF, Kozinetz CA. Configuration and another anatomic details of the prepubertal hymen. Adolesc Pediatr Gynecol 1988;1: 97-103.
- Melek E, Kılıçbay F, Sarıkış NG, Bayazit A Labial adhesion and urinary tract problems: The importance of genital examination. J Pediatr Urol. 2016;12(2):111e1-5.
- Robbins CL, Fortenberry JD, Roth AM, Ott MA. Premenarchal girls'genital examination experiences. J Adolesc Health. 2012;51(2):179-83.
- De Sanctis V. Segni e sintomi in medicina dell'adolescenza Ed. Scripta Manent s.n.c Milano 2005.
- De Luca G. Il pediatra e l'educazione alla salute dal bambino all'adolescente. Nicomp Editore Firenze 2007.
- Severi F. Adolescenza. Pediatria Politematica UTET Periodici scientifici, Milano, Editore Burgio G.R 1997.
- Burgio GR, Martini A, Notarangelo LD. Pediatria essenziale 5°edizione. Edi Ermes Milano, 2012.

4. VALUTAZIONE E TERAPIA DELLE ALTERAZIONI DEL CICLO MESTRUALE IN ETÀ ADOLESCENZIALE

*S. Bellone, G. Bona, G. De Filippo, G. Farellò, P. Mertino,
F. Pampaloni, A. Pizzo, G. Pozzobon*

AMENORREA PRIMARIA

Lo sviluppo della pubertà è un complesso fenomeno che si svolge attraverso una serie di eventi quali il telarca, il pubarca e quindi il menarca. Quest'ultimo è generalmente considerato la tappa finale della fase puberale.

La comparsa del ciclo mestruale presuppone il corretto funzionamento dell'asse ipotalamo – ipofisi – gonadi, il regolare sviluppo funzionale delle gonadi e la normalità anatomica dell'utero e della vagina; le cause del ritardo o dell'assenza del menarca devono, quindi, essere ricercate a questi tre livelli funzionali.

La letteratura è concorde nel definire una amenorrea primaria quando uno dei due criteri descritti è soddisfatto:

1. Assenza del ciclo all'età di 14 anni in assenza di segni di sviluppo dei caratteri sessuali secondari;
2. Assenza del ciclo all'età di 16 anni indipendentemente dallo sviluppo dei caratteri sessuali secondari

Di fronte ad un'amenorrea primaria devono essere considerate tre cause principali:

- a. Anomalie anatomiche dell'utero, vagina ed imene;
- b. Alterazioni della funzionalità gonadica;
- c. Alterazioni dell'asse ipotalamo ipofisario.

Va esclusa, comunque, una gravidanza anche nelle ragazze che riferiscono di non aver avuto rapporti sessuali, poiché una prima ovulazione può precedere il menarca, quindi deve essere esclusa.

Anomalie anatomiche dell'utero, vagina ed imene

Il tratto genitale deriva dalla fusione della coppia dei dotti Mulleriani che formeranno l'utero, la cervice e la parte superiore della vagina; qualsiasi alterazione dello sviluppo di questo tratto può provocare amenorrea primaria in circa il 20% dei casi (Tav. 4.1).



Patologia malformativa ostruttiva: un imene imperforato o un setto vaginale trasversale o più raramente un'atresia della cervice (vedi Cap. 5) provoca un'ostruzione del flusso a valle, tali condizioni possono essere sospettate quando si ha un dolore pelvico ciclico verso il termine della maturazione puberale, dolore dovuto alla menorragia nascosta. Queste pazienti, inoltre, non presenteranno alcuna alterazione nello sviluppo dei caratteri sessuali secondari.

Tavola 4.1 Anomalie anatomiche del tratto genitale

Anomalie anatomiche del tratto genitale

- a)** Imene imperforato
- b)** Setti transvaginali
- c)** Agenesia dotti mulleriani
- d)** Sindrome da insensibilità androgeni

La sindrome di Mayer – Rokitansky – Kuster – Hauser (MRKH) o agenesia mulleriana consiste in un'anomalia dello sviluppo dei dotti mulleriani e può esitare in un difetto di una qualsiasi delle strutture che prendono origine dai dotti mulleriani: tube, utero, cervice uterina e la parte prossimale della vagina. La frequenza di una agenesia della vagina è intorno a 1:4000 – 1:10.000 casi.

L'orientamento diagnostico è prevalentemente clinico: normale sviluppo dei caratteri sessuali secondari, ma netta ipoplasia del canale vaginale ad un delicato sondaggio con microcatetere e riscontro ecografico di ovaie normali ed utero ipoplasico. Di fronte ad una sindrome di MRKH è fondamentale eseguire approfondite indagini morfologiche del tratto genitale: ecografia, RMN, RX mirati non solo per precisare la sede e la gravità della malformazione, ma anche per evidenziare eventuali altre patologie malformative associate, quali difetti di sviluppo del rene e delle vie escretrici.

Il trattamento di questi pazienti deve essere multidisciplinare con particolare attenzione all'aspetto psicologico sin dal momento della diagnosi e riservare la scelta del trattamento correttivo (funzionario o chirurgico) per l'agenesia vaginale a quando la ragazza è più matura.

Sindrome da insensibilità agli androgeni o Sindrome di Morris

È una sindrome rara con incidenza 1:20.000 causata da una mutazione del gene che codifica per il recettore per gli androgeni che, di conseguenza, risulta non funzionante.

I soggetti hanno cariotipo XY ed hanno testicoli che producono testosterone e ormone anti – mulleriano, ma – dato il difetto recettoriale – non avviene la mascolinizzazione dei genitali esterni che risultano di tipo femminile, inoltre possono presentare sviluppo della ghiandola mammaria dovuta alla conversione periferica in estrogeni degli androgeni circolanti.

Per distinguere la MRKH dalla sindrome di Morris non è sufficiente l'esame obiettivo dei genitali, ma deve essere eseguito un cariotipo ed un dosaggio di testosterone: un cariotipo XX e bassi livelli di testosterone depongono per una MRKH, mentre un cariotipo XY ed alti livelli di testosterone indicano la presenza di una sindrome di Morris.

Alterazioni della funzionalità gonadica

L'amenorrea primaria derivante da un difetto a livello ovarico è dovuta all'assenza di follicoli capaci di produrre estradiolo.

Le disgenesie gonadiche sono la causa più frequente di amenorrea primaria (30 - 40 %) e sono caratterizzate da un'insufficiente produzione da parte delle gonadi di estrogeni, con conseguente elevazione dei livelli di FSH per il mancato feed – back negativo sul GnRh.

Ci sono molteplici forme di disgenesie gonadiche che vanno dalla sindrome di Turner (caratterizzata da monosomia del cromosoma X totale o parziale) a forma di disgenesia con cariotipo normale 46XX o miste (con presenza di cromosoma Y o sue parti).

Sindrome di Turner: l'incidenza va da 1:2000 a 1:4000 casi ed è responsabile dei 2/3 dei casi di disgenesia gonadica, il cariotipo è 45X0 oppure sono presenti mosaicismi (45X/46XX o 45X/46XY) o ancora anomalie legate al cromosoma X come delezioni, cromosoma ad anello e isocromosomi.

Le cellule germinali dell'ovaio seguono una normale migrazione ma gli oogoni non maturano, non procedono con la meiosi comportando una rapida perdita degli ovociti già nella vita intrauterina. La salita del FSH però si verifica soltanto nella fase corrispondente alla maturazione puberale.

Tra le caratteristiche somatiche che possono far sospettare una sindrome di Turner nei primi anni di età c'è la bassa statura, lo pterigio del collo, l'impianto basso delle orecchie, la brevità dei IV metacarpo, mentre nelle età successive il sospetto viene posto se presente un'amenorrea primitiva.

Poiché le pazienti con sindrome di Turner hanno importanti comorbilità a carico di altri organi ed apparati, quali il sistema cardiovascolare ed urinario, così



come presentano una maggiore incidenza di malattie autoimmuni e di obesità, dovrebbero essere seguite da una équipe multidisciplinare al fine di evidenziare precocemente e di seguirle nel tempo in modo competente.

In molti di questi soggetti è indicata la terapia con ormone della crescita indipendentemente da una reale carenza di GH; inoltre nella maggior parte dei casi va effettuata una terapia di induzione puberale con estrogeni naturali a dosi crescenti, partendo da minimi dosaggi, aggiungendo poi progesterone o un suo analogo. La terapia deve poi essere individualizzata come trattamento sostitutivo in età adolescenziale. Ricordiamo come in presenza di cromosoma Y o suoi frammenti è indicata la gonadectomia per il rischio di degenerazione neoplastica.

Disgenesia 46XX: rara forma di disgenesia gonadica. Queste ragazze hanno un normale fenotipo, una statura nella media e amenorrea primaria in assenza delle caratteristiche sessuali secondarie, l'ecografia ovarica evidenzia ovaie nastriformi prive di patrimonio follicolare. È importante in questi casi effettuare uno screening per un deficit uditivo neuro-sensoriale, che, se presente in associazione definisce un disordine autosomico recessivo noto come sindrome di Perrault.

Disgenesia gonadica 46 XY o sindrome di Swyer ancora più rara (1:80.000); in questa sindrome, per un difetto genico, non vengono prodotti androgeni e ormone anti mulleriano con la conseguenza di una mancata mascolinizzazione degli organi genitali. Generalmente il soggetto ha un fenotipo femminile e come tale viene educato in assenza di altre stimme. Gli organi genitali sono femminili ad eccezione delle gonadi che possono essere rudimentali o presentare del tessuto testicolare non funzionale. Il primo segno è appunto l'amenorrea.

Dal punto di vista terapeutico si dovrà procedere con una induzione puberale e poi una terapia sostitutiva come nella sindrome di Turner non prima di aver rimosso il tessuto gonadico residuo.

Al di là dei deficit gonadici primari esistono anche molte forme di amenorrea da deficit acquisiti:

- 】 quadri iatrogeni da chemioterapia, radioterapia pelvica o chirurgia che hanno danneggiato la funzione ovarica (in questi casi l'anamnesi è indicativa)
- 】 quadri autoimmuni associati ad ovariti secondarie ad infezioni oppure a sindromi autoimmuni poliendocrine.

Difetti centrali da alterazioni dell'asse ipotalamo- adenoipofisi

Anche se questi disordini sono rari prima della pubertà e normalmente il loro esordio provoca una amenorrea secondaria, può essere opportuno, in questa sede riportare brevemente le amenorre ipotalamiche che si presentano come primitive.

Alla base è sempre presente un'insufficiente produzione di gonadotropine che può essere primitiva come nell'ipogonadismo ipogonadotropo idiopatico, nella sindrome della sella vuota, nella sindrome di Kallmann o secondaria ad iperprolattinemia, craniofaringioma, ad alterazioni funzionali conseguenza di disturbi dell'alimentazione, malnutrizione, eccessivo esercizio fisico e elevati livelli di stress (v. anche § relativo ai ritardi puberali nel Cap. 1).

La sindrome di Kallmann è una condizione X-linked in cui è presente un difetto della linea mediana che coinvolge i neuroni a GnRH e i neuroni olfattori, infatti insieme con l'amenorrea primaria è presente anosmia o iposmia che facilitano la diagnosi. Esistono anche altre alterazioni genetiche ipotalamo-ipofisarie che condizionano un deficit parziale o completo delle gonadotropine come un difetto dei geni GnRHR, Kiss1, FGFR1, Prok2.

La sindrome della sella vuota, è un'anomalia dell'ipofisi anteriore, anch'essa diagnosticata dalla RMN, conseguente ad un difetto congenito del setto membranoso sellare che permette l'estensione del fluido cerebrospinale dagli spazi subaracnoidei nella fossa ipofisaria, viene conseguentemente compresso il peduncolo ipofisario con alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisario. Si può manifestare con vari tipi di deficit endocrini ma può anche essere asintomatica. Anche altre patologie intracraniche possono manifestarsi con amenorrea primaria per effetto compressivo sulle fisiologica funzione dei neuroni a GnRH.

Si tratta di situazioni in cui la crescita staturale non è compromessa, i caratteri sessuali secondari sono poco sviluppati, i livelli di gonadotropine sono bassi, ma non sempre la diagnosi differenziale con forme di ritardo puberale evolutivo è facile. Un secondo livello diagnostico è rappresentato dall'esecuzione di una RM con contrasto e successivamente una consulenza genetica.

L'iperprolattinemia può essere causata da prolattinomi, pseudoprolattinomi (intendendo qualsiasi lesione intracerebrale alteri il normale controllo inibitorio sulle cellule a prolattina ipofisarie), ipotiroidismo o assunzione di farmaci dopaminergici essendo la sua secrezione sotto il controllo dopaminergico. Dopo un'anamnesi farmacologica e il controllo degli ormoni tiroidei, la diagnosi si base sulle immagini da RMN ed il trattamento passa attraverso l'uso di agonisti dopaminergici.



In conclusione, l'amenorrea primaria può essere dovuta ad anomalie anatomiche del tratto genitale, ad anomalie dello sviluppo e della funzionalità delle gonadi (forme ipergonadotrope) e, più raramente, ad un difetto della produzione di gonadotropine ipofisarie.

Prima di intraprendere un percorso diagnostico deve sempre essere esclusa una gravidanza (anche se nell'anamnesi non vengono riferiti rapporti); i livelli di gonadotropine sono orientativi, ma, se verso i limiti inferiori, spesso solo nel tempo si giunge a discriminare tra un ritardo puberale costituzionale e un deficit gonadotropo permanente. Un saggio uso della diagnostica tramite imaging, lo studio del cariotipo e indagini citogenetiche mirate sono di aiuto.

Da considerare nella diagnosi di amenorrea primaria.

Dati anamnestici

- Storia familiare di menarca ritardato
- Irsutismo, acne
- Attività sessuale
- Cefalea importante, disturbi del visus
- Perdita peso, eccessivo sforzo fisico, stress

Esame fisico

- Tiroide palpabile
- Antropometria
- BMI

- Aspetti dismorfici

Esame pelvico

- Assenza di utero
- Clitoromegalia
- Presenza di setto trasverso vaginale
- Imene imperforato

Test di laboratorio

- Estradiolo
- FSH – LH

- Cariotipo

- Test di gravidanza

significativi di:

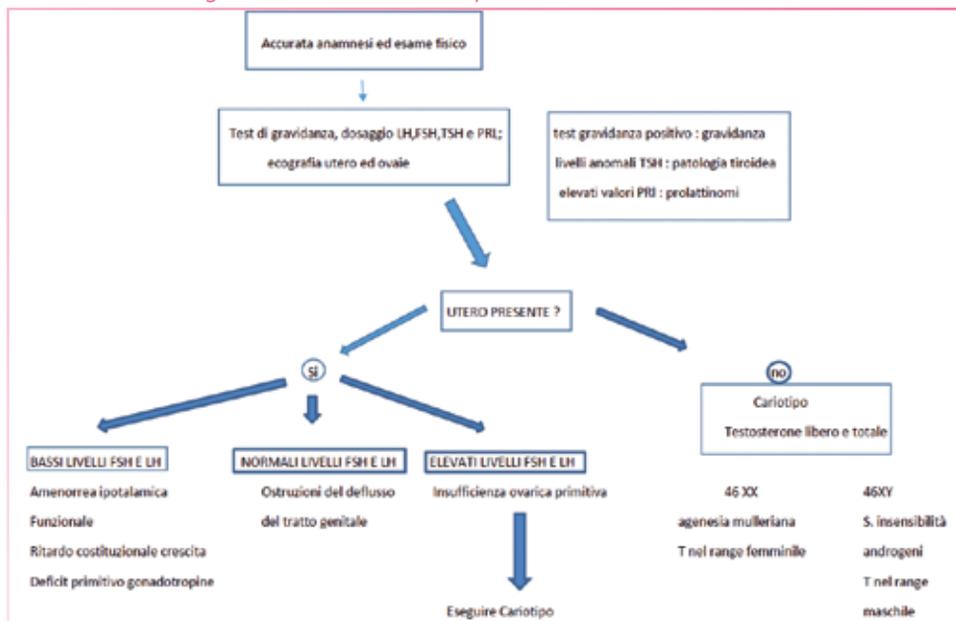
ritardo costituzionale di pubertà
iperandrogenismo, PCOS
gravidanza
tumori SNC; sella vuota
amenorrea ipotalamica funzionale, DCA

disordini tiroidei
S. Turner, ritardo costituzionale pubertà
se elevato: PCOS
se basso: amenorrea ipotalamica funzionale
sindrome Turner

cause rare congenite
Sindrome adreno genitale
ostruzioni del deflusso
ostruzioni del deflusso

se basso: scarsa funzione ovarica
se basso: amenorrea funzionale ipotalamica
Ipogonadismo ipogonadotropo, S. Kallmann,
altri difetti genetici
se alto: insufficienza ovarica primitiva,
disgenesia gonadica, sindrome Turner
s. Turner, altre alterazioni cromosomiche,
malformazioni genitali, s. Morris.
gravidanza, gravidanza ectopica

Tavola 4.2. Iter diagnostico delle amenorree primarie



APPROCCIO CLINICO E DIAGNOSTICO ALLE ALTERAZIONI DEL CICLO MESTRUALE

Le caratteristiche dei cicli mestruali (regolarità e durata) sono un elemento essenziale della valutazione clinica. L'età del menarca e le modalità di comparsa (spontanea o indotta farmacologicamente), così come la regolarità o meno dei primi cicli dovrebbero essere sistematicamente annotate.

La presenza di cicli lunghi (35-45 giorni), di una spaniomenorrea o oligomenorrea (cicli >45 giorni), di un'amenorrea (assenza di mestruazioni per almeno 3 mesi per gli Autori americani; 6 mesi per gli Europei) devono far pensare ad un'anomalia della maturazione follicolare e dell'ovulazione. Anche la presenza di cicli brevi (<25 giorni) può essere correlata ad un'alterazione della fase follicolare o ad un'insufficienza del corpo luteo. La persistenza di cicli irregolari e/o una durata anomala dopo i primi due anni che seguono il menarca è fortemente predittiva di disturbi ovulatori in età adulta.

La ricerca di segni di iperandrogenismo all'ispezione (acne di intensità moderata o



severa su almeno due siti corporei, irsutismo, alopecia androgenica) orienterà verso alcune cause particolari dei disturbi ovulatori (sindrome dell'ovaio policistico, sindrome adrenogenitale a rivelazione tardiva (late-onset degli autori anglosassoni). L'irsutismo è di fatto il segno di iperandrogenismo più specifico in adolescenza. Il calcolo dell'indice di massa corporea (IMC) e la storia ponderale della paziente permetteranno di identificare eventualmente un disturbo del comportamento alimentare. In effetti, la storia ponderale può avere un'influenza significativa sulla funzione gonadica (si veda il paragrafo "obesità e sviluppo sessuale").

Inoltre, non bisogna trascurare l'anamnesi sia generale (stress emotivi, attività fisica...) che farmacologica, ricercando terapie mediche o assunzione di sostanze di abuso capaci di alterare la regolarità del ciclo mestruale (in particolare, farmaci neurotropi, antiemetici, oppiacei, cannabinoidi).

Iter diagnostico

Test al progestinico

Il test consiste nella somministrazione di 10 – 20 mg/die di didrogesterone per 7-10 giorni in caso di amenorrea o di spaniomenorrea. La comparsa di un'emorragia da privazione nei 7 giorni che seguono la sospensione della terapia è il segno di una normale impregnazione dell'endometrio da parte degli estrogeni endogeni. Questo significa che le ovaie hanno un'attività steroidogenetica e che il disturbo del ciclo della paziente si spiega con una disfunzione dell'attività follicolare (come nella sindrome dell'ovaio policistico). Al contrario, l'assenza di emorragia da privazione è il segno di una mancata estrogenizzazione dell'endometrio e quindi della presenza di un'ipofunzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio più marcata (come nei disturbi del comportamento alimentare).

Attualmente un esame ecografico pelvico, con la valutazione delle dimensioni dell'utero, dello spessore dell'endometrio e della presenza e dimensioni di microfollicoli ovarici, può offrire delle informazioni confrontabili. I criteri ecografici per la diagnosi di sindrome dell'ovaio policistico sono descritti nel paragrafo successivo.

Profilo ormonale

Il prelievo deve essere effettuato tra il 2° ed il 5° giorno di un ciclo spontaneo o indotto dal test al progestinico (vedi sopra). Nel caso di una mancata risposta alla somministrazione del progestinico, il prelievo verrà comunque effettuato 10 giorni dopo la sospensione della terapia.

Uno screening ormonale completo dovrebbe comprendere i seguenti dosaggi:

- FSH, LH, Estradiolo, AMH, Testosterone totale, Androstenedione, 17OHP, DHEA-S, Prolattina, TSH.

- FSH ed estradiolo, per valutare la "riserva ovarica". Un valore diminuito o normale di estradiolo associato ad un FSH elevato (che significa in soggetti giovani giù superiore a 25 UI/L) orienta verso un'insufficienza ovarica in fase iniziale.

LH: una diminuzione del valore di LH farà orientare verso un ipogonadismo ipogonadotropo, organico o funzionale. Al contrario, un ipertono dell'LH basale (ad esempio tra 6 e 15 UI/l) all'inizio della fase follicolare si potrà riscontrare in un contesto di sindrome dell'ovaio policistico, anche se il valore di LH non fa parte dei criteri diagnostici della sindrome. Così come nel caso dell'FSH, anche un valore aumentato di LH puo' essere il segno di un'insufficienza ovarica in fase iniziale.

AMH: il dosaggio di questo peptide gonadico rappresenta attualmente uno dei valori più affidabili della riserva ovarica. Ha il vantaggio di poter essere dosato in qualsiasi momento del ciclo, in quanto indipendente dal valore delle gonadotropine.

Testosterone (totale): è in favore di un'iperandrogenismo biochimico quando il valore è uguale o superiore a 0,5 ng/ml. Nel caso di un valore uguale o superiore a 1,5 ng/ml bisogna escludere una causa tumorale di origine surrenale o ovarica. Da segnalare che il dosaggio del testosterone libero non è abbastanza affidabile per poter essere correttamente interpretato in questo contesto; viene calcolato con alcune formule partendo dal dosaggio del Testosterone totale e della SHBG.

Androstenedione: il dosaggio di questo precursore del testosterone secondo alcuni autori sarebbe più sensibile del testosterone totale per identificare un iperandrogenismo biochimico.

17OHP: indispensabile per la ricerca di una sindrome adreno-genitale a rivelazione tardiva. Un valore uguale o superiore a 5 ng/ml è praticamente patognomonico, ma se il valore è compreso tra 2 e 5 ng/ml bisogna chiedere un approfondimento diagnostico con un test di stimolo all'ACTH, il cui risultato andrà interpretato sui nomogrammi della popolazione presa in esame.

DHEA-S (solfato di deidroepiandrosterone): si tratta di un androgeno specifico della ghiandola surrenale, e un suo aumento orienterà verso un iperandrogenismo di pertinenza prettamente surrenalica.

Prolattina: per l'identificazione di un'iperprolattinemia, possibile causa di anomalia del ciclo mestruale. Ricordiamo che il prelievo deve essere effettuato dopo il risveglio e con un riposo di 20-30'.



TSH: un'anomalia della funzione tiroidea (ipo o iper) può essere all'origine di un disturbo del ciclo mestruale o dell'aggravamento di una disfunzione preesistente. In situazioni di sospetto deficit energetico può essere di aiuto il dosaggio di alcuni ormoni metabolici, quali a FT3 (che risulta ridotta), la IGF-1 (anch'essa ridotta), il cortisolo plasmatico che invece è aumentato.

Nel sospetto di dismetabolismo si può effettuare un dosaggio della Insulina basale, sempre abbinato ad un prelievo per la glicemia.

AMENORREA SECONDARIA IN ADOLESCENZA

Sebbene le cause di amenorrea secondaria siano molte, la maggior parte dei casi di amenorrea secondaria si può ricondurre alle seguenti condizioni principali:

- 】 Amenorrea ipotalamica
- 】 Sindrome dell'Ovaio Policistico (*Polycystic Ovarian Syndrome* - PCOS)
- 】 Iperprolattinemia
- 】 POI (*Primary Ovarian Insufficiency* - POI)
- 】 Da ostacolo al deflusso mestruale

L'amenorrea secondaria può essere uno dei sintomi (ma non il principale!) di virilizzazione secondaria ad iperandrogenismo da neoplasia steroideo-secernente. Le cause di amenorrea ipotalamica sono diverse: stress psichici, perdita eccessiva di peso secondaria a varie forme di disturbi del comportamento alimentare (DCA), eccessivo consumo energetico nelle ragazze coinvolte in sport agonistici. Più rare le forme centrali da danno ipotalamico diretto di tipo infiammatorio o autoimmune (tubercolosi, ipofisite linfocitaria) o infiltrativo (sarcoideosi, emocromatosi) o da lesioni vascolari (aneurisma arterioso). Ad esordio più acuto sono le patologie ipofisarie correlate a necrosi ghiandolare (sindrome di Sheehan) secondaria ad una sindrome emorragica grave.

Anche le amenorree legate a malattie croniche (celiachia, talassemia, fibrosi cistica, nefropatie croniche, malattie infiammatorie croniche intestinali, patologie autoimmuni come il LES, neoplasie...) sono correlate alle ripercussioni a livello ipotalamo-ipofisario del deficit di energia, della ridotta composizione corporea e talvolta dello stress ipossico.

Una buona raccolta anamnestica che correli eventi psichici o fisici all'insorgenza

del disturbi mestruali e la raccolta di eventuali altri sintomi presenti è di estremo aiuto per l'orientamento diagnostico. La valutazione delle curve di crescita staturò-ponderali, ed un eventuale studio della composizione corporea tramite impedenziometria sono in molti casi di aiuto. Sul piano degli esami endocrini ricordiamo come sia utile anche lo studio degli ormoni indicativi di adattamento metabolico: la FT3, la IGF-1, il cortisolo. Non è però semplice fare la diagnosi differenziale delle varie cause che stanno alla base della amenorrea ipotalamica, soprattutto tra la amenorrea da attività fisica e quella da DCA (Tavola 4.3).

ITER DIAGNOSTICO			
PROFILO ENDOCRINO NELLE AMENORREE DA ATTIVITÀ FISICA			
	In fase acuta (dopo sforzo fisico)	A riposo	
FSH, LH	-	Normale o ai limiti inferiori	
PRL	Elevata	Normale o ai limiti inferiori	
Cortisolo	Elevato	Tendenzialmente elevato	
Cortisolo/DHAS	-	Elevato	
FT₃, IGF-1, Leptina	-	Lievemente ridotti	
Testosterone	Elevato	Nella norma	

PROFILO ENDOCRINO NELLE AMENORREE DA D.C.A.			
FSH	- nei limiti della norma	Gh	- normale o aumentato
LH	- ridotto	FT₄	- nella norma
PRL	- nei limiti della norma	FT₃	- ridotta
Cortisolo*	- elevato	Leptina	- ridotta
IGF-1	- ridotta		

* Ore 8, ma soprattutto ore 20.

Tavola 4.3. Profilo endocrino delle amenorree da attività fisica e da D.C.A.

Ricordiamo anche che le amenorree ipotalamiche, soprattutto se associate a un deficit di apporto nutrizionale, hanno rapidamente delle ripercussioni sulla massa ossea. In situazioni persistenti può essere importante effettuare una densitometria ossea.

La RM dell'encefalo va riservata alle situazioni di amenorrea secondaria ipogonadotropica in cui siano presenti sintomi neurologici anche sfumati o in cui non emerge una causa funzionale o correlata a patologia cronica.

La diagnosi causale è importante per ottenere dei risultati terapeutici che necessariamente necessitano, nel caso di disturbi alimentari, dell'apporto di un'équipe multidisciplinare nella quale il ruolo più importante è quello dello psicologo o



dello psichiatra. Purtroppo i Disturbi della Condotta Alimentare colpiscono più di tremila ragazzi in Italia, secondo i dati dei ricoveri ospedalieri del Ministero della Salute del 2016. L'età di esordio si è abbassata e a volte i disturbi iniziano verso gli 8-10 anni con conseguenze molto gravi. La diagnosi precoce è fondamentale per ottenere la guarigione: nei primi tre anni le probabilità arrivano al 90%, in seguito tutto diventa più complicato.

Nelle forme di amenorrea ipotalamica da stress psichico o fisico senza un coinvolgimento psicopatologico grave e con deficit nutrizionali di lieve entità, dopo una consulenza dietetica, può essere anche prospettata una terapia ormonale sostitutiva o l'utilizzo per qualche mese di un induttore dell'ovulazione, in particolare il citrato di lomifene. Nelle amenorree secondarie a malattie croniche l'approccio terapeutico riguarda soprattutto la malattia di base. Bisogna ricordare però che queste adolescenti sono più a rischio di stili di vita inadeguati e comportamenti sessuali non protetti, pertanto il ruolo di counselling del pediatra o del ginecologo è fondamentale.

Sindrome dell'Ovaio Policistico (PCOS)

Altra condizione che può determinare amenorrea secondaria è la Sindrome dell'Ovaio policistico (PCOS), da porre sempre in diagnosi differenziale con la Sindrome Andreno-Genitale (SAG) non classica, che deriva da patologia surrenalica (la diagnosi differenziale si avvale del dosaggio del 17OH progesterone basale e del test all'ACTH).

Nelle giovani che fanno sport bisogna anche escludere che i sintomi clinici siano legati alla assunzione di sostanze anabolizzanti androgeno-mimetiche.

Per diagnosticare la PCOS si utilizzano i classici criteri riportati nella Consensus Internazionale di Rotterdam del 2003:

- 1) irregolarità mestruale (oligomenorrea, amenorrea, sanguinamenti disfunzionali abbondanti)
- 2) iperandrogenismo clinico o attestato da esami endocrini, che talvolta si manifestano già prima del menarca e diventano ingravescenti nel tempo
- 3) aumento di volume e del numero dei follicoli delle ovaie;

che tuttavia non possono essere utilizzati nella prima adolescenza perché nei primi due anni di vita ginecologica è frequente l'oligomenorrea e l'acne; il volume ovarico è maggiore che nella donna adulta e la presenza di ovaio multifollicolare molto frequente. Sono necessari perciò almeno due anni dal menarca prima di

porre una diagnosi. Nelle ragazze con PCOS è frequente l'associazione con insulinoresistenza, che si manifesta tramite un aumento del rapporto vita-fianchi, espressivo della quota di grasso viscerale. Il sovrappeso e l'obesità rappresentano elementi sia di slatentizzazione che di aggravamento della sindrome.

Una identificazione precoce degli aspetti endocrini e metabolici che possono evolvere in PCOS è importante sia per evitare che in età adulta si manifesti una vera e propria sindrome metabolica, sia per intervenire sui segni dell'iperandrogenismo, particolarmente pesanti a questa età.

Parametri ormonali importanti sono:

- il dosaggio degli androgeni (Testosterone totale, Androstenedione) che in genere sono elevati circa il doppio rispetto alla norma
- il dosaggio della SHBG, che è tendenzialmente ridotta in conseguenza sia dell'iperandrogenismo che del dismetabolismo
- il dosaggio del 17OH progesterone come diagnosi differenziale dal deficit di 21 idrossilasi (è comunque tendenzialmente superiore alla norma anche nella PCOS)
- poca importanza viene data all'aumento dell'LH che può essere normale se la ragazza è in dieta
- la prolattina può essere aumentata nel 10/25% dei casi.

Più controversa una valutazione endocrina della insulinoresistenza: i parametri surrogati tratti dalla valutazione contemporanea di glicemia ed insulinemia, quali l'HOMA, non evidenziano tutte le situazioni di dismetabolismo. Ricordiamo comunque che l'HOMA index si calcola moltiplicando il valore della glicemia (espressa in mmol/L) moltiplicata per l'insulinemia (espressa in mUI/L) diviso 22.5. Il cut-off di normalità nei soggetti adulti è 2.5, ma nei soggetti giovani è maggiore (3.1).

Può essere utile anche la valutazione dell'assetto lipidico (trigliceridi e frazioni del colesterolo), della transaminasi (rischio di steatosi epatica), di markers di stato infiammatorio (PCR e IL-18 come indicatori di rischio cardiovascolare).

Una valutazione della morfologia ovarica è sicuramente più precisa se effettuata per via transvaginale. Anche per via transaddominale (Fig. 4.1) è però possibile in mani esperte una valutazione del volume ovarico (che nei primi anni post-menarca ha un cut-off di 12 cm³); più difficile la conta del numero di follicoli; può essere una valutazione diagnostica aggiuntiva l'evidenziazione di un'area ampia di stroma.

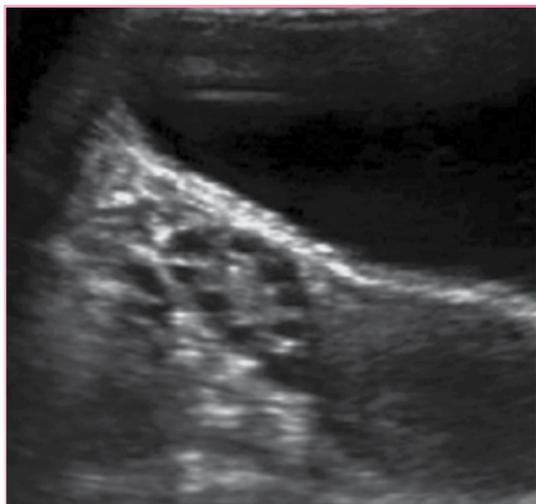


Figura 4.1 Ovaio PCOM per via transaddominale. Le caratteristiche morfologiche sono: aumento di volume, presenza di 10 o più follicoli di diametro 2-8 mm; in questo caso è evidente l'incremento dello stroma

La terapia della PCOS prevede innanzitutto la correzione dello stile di vita e la perdita di peso che da sola ha dimostrato di migliorare sia i sintomi da iperandrogenismo sia le irregolarità mestruali. Per la correzione del difetto metabolico possono essere utilizzati la metformina nei casi più gravi o i supplementi di inositolo. Per migliorare l'iperandrogenismo si utilizzano gli estroprogestinici privilegiando quelli con progestinico antiandrogenico (drospirenone, dienogest) e valutando, caso per caso, i possibili rischi e le comorbidità che ne possono controindicare l'uso. In questi casi si può ricorrere alle terapie locali o agli antiandrogeni che comunque rimangono terapie off-label (vedi § successivo).

Iperprolattinemia

Sono causa di aumentati livelli di prolattina:

- › alcuni farmaci: antidepressivi, antiepilettici, estroprogestinici, antistaminici, antiipertensivi, antipsicotici, neurolettici, anestetici e gli oppiacei e i loro antagonisti
- › le lesioni toraciche che incidono sulle vie nervose della suzione
- › l'ipotiroidismo primitivo
- › adenomi ipofisari prolattina-secernti
- › adenomi ipofisari Gh secernenti
- › altre lesioni ipotalamo-ipofisarie (pseudoprolattinomi)
- › insufficienza renale e/o renale.

La Prolattina è controllata prevalentemente in senso inibitorio dall'ipotalamo attraverso la dopamina, il GABA e il GAP (peptide associato alle gonadotropine). I principali fattori che stimolano la sua secrezione, che ha un ritmo circadiano, sono la serotonina, il TSH e il GnRh. Esistono delle condizioni fisiologiche nelle quali è presente iperprolattinemia: gravidanza, allattamento, coito, esercizio fisico, stress, sonno. Per questo i prelievi venosi per il dosaggio della prolattina vanno effettuati a riposo o ripetuti a distanza di tempo dalla puntura venosa: importante associare dosaggio degli ormoni tiroidei e della IGF-1.

Se la Prolattina si mantiene elevata, dopo aver escluso altre cause è necessaria la RMN con contrasto di gadolinio per evidenziare un eventuale adenoma ipofisario che comunque viene riscontrato solo nel 42% dei casi di iperprolattinemia. Bisogna escludere la presenza di macroprolattinemia, cioè di macroaggregati tra molecole di prolattina e anticorpi che hanno bassa attività biologica pur dando dosaggi elevati: questa è presente nel 15-36% dei casi, e, nel 10-20%, si associa ad anomalie della RMN.

La persistenza di elevati livelli di Prolattina causa altri sintomi oltre quelli mestruali: perdita di massa ossea, lieve iperandrogenismo, aumento di peso, secrezione dal capezzolo, facilitazione dell'iperglicemia e, secondo alcuni autori, un aumento del rischio di carcinoma mammario. È utile ricordare che la prolattina, prodotta anche dai linfociti, ha un effetto immunomodulatore. Pertanto in molti casi di elevati livelli persistenti di prolattina, si riscontrano nel plasma autoanticorpi verso vari organi, e risulta utile un approfondimento diagnostico in tal senso. La terapia si avvale dell'uso di dopamino agonisti (cabergolina 2 volte a settimana) che va continuata per lungo tempo sino alla normalizzazione dei livelli ormonali. Anche dopo la sospensione del farmaco, tuttavia, sono necessari ripetuti controlli nel tempo.

Insufficienza ovarica prematura (POI)

Sul piano patogenetico riconosciamo:

1. disgenesi gonadiche che si manifestano dopo un breve periodo di regolarità mestruale.
2. varie forme di POI legate a difetti del cromosoma X, delle quali la più conosciuta è quella dell'X fragile (che si associa alla familiarità per ritardo mentale nei soggetti maschi).
3. quadri correlati ad alterazioni genetiche degli autosomi (come le mutazioni del gene PMM2, il GALT, l'FSHR, il cromosoma q3 e il gene AIRE).



4. forme secondarie a patologia autoimmune, associate a tiroidite, diabete di tipo 1, miastenia, malattia di Addison con linfoma autoimmune.
5. POI da galattosemia
6. POI iatrogena, conseguente a interventi chirurgici, chemio e radioterapia o trattamenti con farmaci gonadotossici.

Quando si sospetti una POI è necessario ottenere una storia familiare completa per valutare l'opportunità di una indagine genetica specifica (fondamentale nei rari casi di giovani donne con POI che hanno avuto gravidanze).

Sul piano endocrino è diagnostico il riscontro di FSH elevato (>30 UI/l) in prelievi ripetuti a distanza di 4 settimane. Utile, per valutare la possibilità di recupero funzionale spontaneo, il dosaggio dell'AMH.

A tutte le pazienti con POI deve essere somministrata una terapia ormonale sostitutiva fisiologica (cioè a base di estradiolo e progesterone o diidrogesterone) per mantenere i caratteri sessuali secondari e ridurre il rischio di patologia cardiovascolare, metabolica e osteoporotica. Bisogna anche ricordare che sono possibili, soprattutto in soggetti giovani e nelle forme autoimmuni, delle ovulazioni spontanee e pertanto è necessario effettuare un counselling contraccettivo.

Amenorree secondarie a difetti anatomici acquisiti

Anche se molto raro in adolescenza, un difetto anatomico acquisito può causare amenorrea secondaria con gonadotropine normali. Alla base può esserci una endometrite postpartum o postabortum o un curettage troppo energico della cavità uterina che causano la Sindrome di Aschermann.

La conferma diagnostica si ottiene con una isteroscopia diagnostica che può anche diventare terapeutica.

Amenorrea secondaria: iter diagnostico

In sintesi, nell'iter diagnostico bisogna seguire le seguenti tappe:

1. Anamnesi: storia personale e familiare, eventi stressanti, cefalea, traumi, caratteristiche del ciclo mestruale prima dell'amenorrea, variazioni di peso, stile di vita, malattie croniche;
2. Esame obiettivo: BMI, cute, dismorfismi,, farmaci, misura della PA, valutazione dei genitali esterni, palpazione tiroidea;

3. Esami di primo livello: test di gravidanza, FSH, LH, PRL, TSH; in presenza di iperandrogenismo profilo androgeni; ecografia addominale
4. Esami di secondo livello: valutazione composizione corporea (BIA o DEXA), test per celiachia, ormoni metabolici (FT3, IGF-1, cortisolo), test al ACTH, consulenza genetica, RM encefalo con mdc

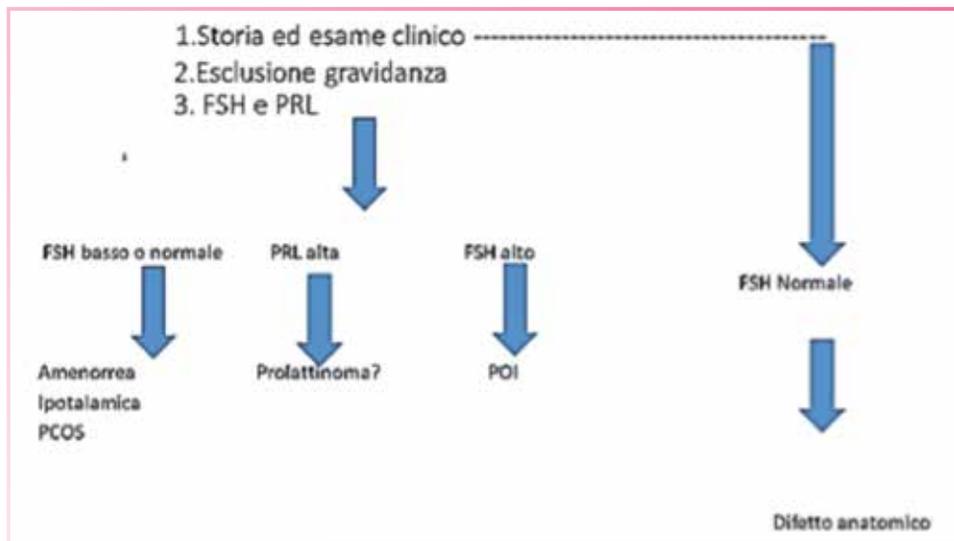


Figura 4.2 Valutazione ormonale nelle amenorree secondarie

IRSUTISMO E IPERANDROGENISMO

Definizione

L'irsutismo è una condizione caratterizzata da un eccessivo sviluppo di peli nella donna secondo una distribuzione maschile, ossia in aree androgeno-sensibili (labbro superiore, mento, solco intermammario, linea alba, regione glutea superiore). L'irsutismo va differenziato dall'**ipertricosi** che rappresenta la crescita eccessiva di peli in zone in cui non sono normalmente presenti. L'ipertricosi non è in genere associata ad iperandrogenismo ed è più comunemente su base genetica ed etnica. Può essere inoltre generalizzata o focale e può costituire un fenomeno isolato o far parte di un quadro sindromico.

L'irsutismo interessa dal 5 al 15% delle donne, a seconda del metodo utilizzato



per determinarne la presenza e la popolazione studiata. È un problema particolarmente sentito dalle adolescenti, perché incide pesantemente sull'aspetto fisico e sull'accettazione di sé.

Numerosi ormoni influenzano la crescita dei peli:

- › l'ormone della crescita determina una crescita generalizzata di peli;
- › una disfunzione degli ormoni tiroidei determina generalmente una caduta dei peli;
- › progesterone ed estrogeni hanno un effetto più sul ciclo di crescita che sulla quantità di peli;
- › gli androgeni sono gli ormoni principalmente implicati nelle caratteristiche pilifere e nella loro distribuzione corporea.

L'irsutismo perciò, salvo rare eccezioni, è segno di un eccesso di androgeni o iperandrogenismo (75-85%). Comunque non tutte le pazienti irsute presentano livelli elevati di androgeni circolanti, come nel caso dell'irsutismo idiopatico (10-15%). D'altro lato il 70-80% delle pazienti con un iperandrogenismo presenta irsutismo, anche se questo segno può essere variabile a seconda dell'estrazione etnica.

Patogenesi

Tavola 4. 4 Cause più comuni di iperandrogenismo

Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)

Sindrome surreno-genitale ad insorgenza tardiva da deficit di 21-idrossilasi

Sindrome da insulino-resistenza (Kahn A, Kahn B, leprecaunismo)

Tumori secernenti androgeni (ovarici o surrenalici)

Farmaci androgenici (steroidi anabolizzanti, danazolo, metoclopramide, metildopa, fenotiazine, progestinici, reserpina, testosterone)

Idiopatico (molto spesso familiare)

Cause ovariche

La **PCOS**, come già discusso nel paragrafo precedente, è in adolescenza una diagnosi complessa, caratterizzata dall'associazione tra alterazioni mestruali con anovulazione cronica, evidenza biochimica o clinica di iperandrogenismo ed ovaio con morfologia policistica (incremento di volume e del numero di follicoli)

persistenti oltre i due anni dal menarca. Si possono associare altri segni di eccesso di androgeni (acne, seborrea), insulinoresistenza con tendenza all'adiposità viscerale e al sovrappeso.

La **sindrome da resistenza insulinica** (Kahn A, Kahn B, Iprecaunismo) è caratterizzata da livelli di insulina estremamente elevati (livelli basali superiori a 80 mcU/ml e/o dopo stimolo con glucosio orale superiori a 500 mcU/ml) che determinano da un lato un'iperplasia dello strato basale dell'epidermide e lo sviluppo di acantosis nigricans, e dall'altro una stimolazione delle cellule della teca ovarica con conseguente incremento di volume ovarico. Inoltre queste pazienti sono ad alto rischio per dislipidemia, diabete mellito di tipo 2 ed ipertensione.

I tumori secernenti androgeni sono relativamente rari (1/1000 pazienti irsute). Devono essere sospettati clinicamente quando viene riferita la comparsa rapida ed improvvisa di virilizzazione e mascolinizzazione isolata o associata a caratteristiche Cushingoidi. Questi tumori sono più frequenti nelle ovaie e raramente interessano il surrene.

Le **alterazioni della steroidogenesi ovarica** includono: 1) il **deficit di 17-ke-tosteroido reductasi (17-KSR)** che si manifesta con irsutismo, acne, clitoridomegalia, amenorrea ed ovaie di aspetto policistico; 2) il **deficit ovarico di 3beta-idrossisteroidodeidrogenasi (3beta-HSD)** descritto in poche pazienti con irsutismo, irregolarità mestruali ed ovaie policistiche; 3) il **deficit di aromatasi**, con virilizzazione della madre in gravidanza, irsutismo, ovaie policistiche, alta statura ed osteoporosi.

Cause surrenaliche

Tra le donne con irsutismo, l'1-8% è affetta da sindrome surreno-genitale ad insorgenza tardiva da **deficit di 21-idrossilasi**; questa percentuale è molto più elevata in adolescenza. La diagnosi non è clinica ma laboratoristica e basata sul riscontro di valori elevati basali o dopo stimolo con ACTH di 17-idrossiprogesterone (17-OHP). I valori di 17-OHP basali e dopo stimolo vanno confrontati utilizzando il nomogramma della New, che permette la distinzione tra soggetti normali, eterozigoti per il difetto enzimatico e forme non classiche.

La **sindrome di Cushing** si accompagna ad aumento di peso fino ad obesità e pleora faciale (60% dei casi), ritardo di crescita con età ossea coincidente con l'età cronologica (81%) o avanzata (8%) o ritardata (11%), ipertensione prevalentemente sistolica (47%), elevati valori di cortisolo urinario delle 24 ore.

La **resistenza ai glucocorticoidi** è una sindrome rara ed estremamente eterogenea, con manifestazioni cliniche che variano da condizioni asintomatiche a



segni e sintomi di eccesso di mineralocorticoidi come ipertensione e/o alcalosi ipokaliemica ed iperandrogenismo.

La diagnosi di **irsutismo idiopatico** è una diagnosi di esclusione in soggetti irsutiti, ma con livelli di androgeni circolanti e funzionalità ovarica normali. Circa il 5-15% di pazienti irsute rientra nella diagnosi di irsutismo idiopatico. In alcune di queste pazienti ci può essere un'iperattivazione dell'attività della 5 alfa-reduttasi che determina irsutismo in presenza di normali valori di androgeni.

Iter diagnostico

La presenza di irsutismo deve essere confermata dall'esame clinico diretto della paziente, in modo da distinguerlo dall'ipertricosi in cui la distribuzione dei peli non è in zone androgeno-sensibili. Nella valutazione endocrina oltre al profilo androgenico devono essere indagate le possibili patologie associate, quali disfunzione ovulatoria, sindrome surreno-genitale, diabete, anomalie tiroidee. L'irsutismo è una diagnosi clinica.

1. Anamnesi accurata includendo informazioni relative a:

- inizio e progressione dell'irsutismo
- acne, seborrea e caduta dei capelli
- eventuali disordini mestruali
- uso di farmaci e integratori per la fitness
- esposizione ad agenti irritanti per la pelle
- cambiamenti della dimensione degli arti e della testa, contorno della faccia, o del peso
- storia familiare di irsutismo (presente nel 50% dei soggetti irsutiti) o di diabete
- uso di misure cosmetiche e data dell'ultimo trattamento

2. Esame obiettivo valutando in particolare:

- estensione e localizzazione dell'irsutismo: il metodo più comunemente usato è quello descritto da Ferriman e Gallwey (Fig. 4.3), in cui vengono prese in considerazione 9 aree del corpo ormono-sensibili ad ognuna delle quali viene dato un punteggio da 0 a 4. Viene considerato patologico per donne di origine caucasica un punteggio totale ≥ 8 .
- presenza di altri segni quali acantosis nigricans, galattorrea, virilizzazione, ipertrofia delle masse muscolari addomino-pelviche.
- obesità

- presenza di caratteristiche Cushingoidi (strie, acne, debolezza muscolare, faccia a "luna piena", obesità centrale)
- ingrandimento della tiroide
- segni di malattie sistemiche

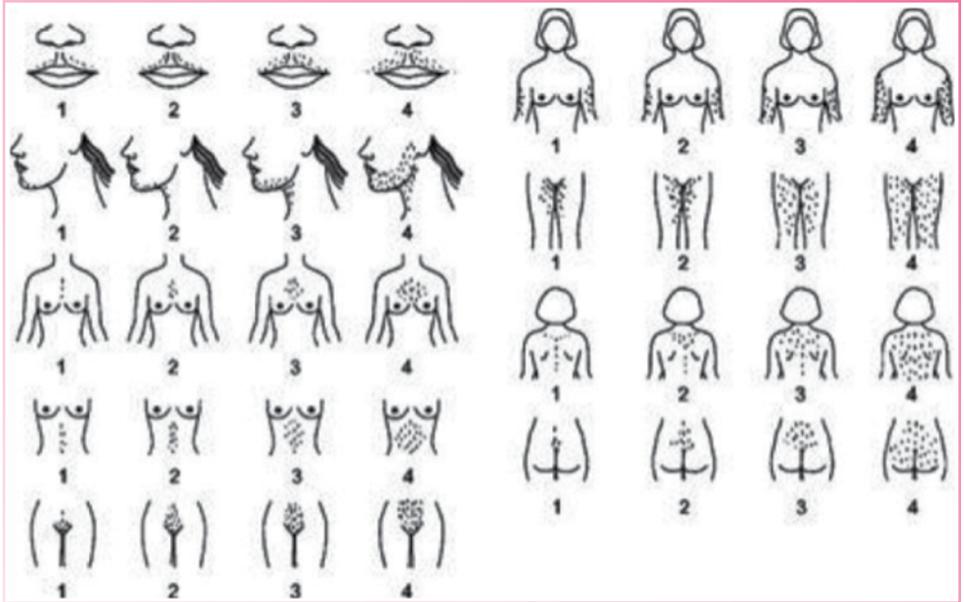


Figura 4.3 Score di Ferriman Gallway

3. Accertamenti endocrini

- Dosaggio (al secondo-terzo giorno del ciclo mestruale) dei livelli circolanti di androgeni: testosterone totale, androstenedione, DHEA-S
- Dosaggio di SHBG (proteina legante gli steroidi sessuali) utile per calcolare la quota di androgeni liberi
- Dosaggio di 17OHprogesterone (ed ev. ACTH test)
- Dosaggio di glucosio e Insulinemia basale (soprattutto in caso di PCOS)
- Dosaggio di TSH e PRL (per diagnosi differenziale)

Terapia

Il trattamento dell'irsutismo può avvalersi di terapie che agiscono tramite:

1. la soppressione della produzione di androgeni



2. il blocco periferico dell'azione androgenica
 3. l'utilizzo di rimedi cosmetici atti a migliorare e distruggere i peli superflui.
-

1. Gli anticoncezionali orali sopprimono i livelli circolanti di LH e FSH determinando una riduzione della produzione di androgeni; riducono anche la produzione di androgeni surrenalici mediante un meccanismo non ancora chiarito; inoltre il progestinico antagonizza la 5alfa-reduttasi che trasforma il testosterone nel suo metabolita attivo a livello cutaneo. L'estrogeno aumenta la sex hormone-binding globulin riducendo la quota di testosterone libero.

La scelta dell'estroprogestinico va individualizzata (vedi Cap. 12) privilegiando come estrogeno l'etinilestradiolo (più attivo sulla SHBG) associato ad un progestinico antiandrogenico (drospirenone, dienogest, clormadinone acetato).

Anche l'utilizzo di insulinosensibilizzanti (metformina) nei soggetti con resistenza all'insulina, riducendo lo stimolo sulla teca ovarica, tende a ridurre la produzione di androgeni, ma non rappresenta un farmaco di scelta per il trattamento dell'irsutismo.

2. L'impatto degli estroprogestinici da soli sulla crescita pilifera è però lento e solo parzialmente efficace; in situazioni gravi risulta pertanto necessario l'utilizzo contemporaneo di bloccanti periferici degli androgeni. Sono antiandrogeni bloccanti il recettore per gli androgeni:

- ▶ Spironolattone (con attività anche anti-aldosterone): una dose giornaliera di 100 mg è generalmente sufficiente per il trattamento dell'irsutismo, dosi più alte (200 mg/die) sono necessarie in pazienti molto irsute o obese. Determina irregolarità mestruali (polimenorrea) ed è controindicato in gravidanza, per cui si tende ad associare ad un contraccettivo ormonale. Può causare dispepsia, poliuria, nicturia, affaticamento, mal di testa, riduzione della libido e reazioni allergiche. Per la sua attività anti-aldosteronica, dovrebbero essere controllati periodicamente gli elettroliti sierici e la pressione arteriosa, anche se non è comune trovarli alterati.
 - ▶ Flutamide: è un antagonista degli androgeni molto efficace anche a bassi dosaggi (62.5 -125 mg/die) ma presenta un rischio non prevedibile di tossicità epatica anche grave (controllo mensile delle transaminasi); inoltre è un farmaco teratogeno quindi deve essere sempre associato ad un estroprogestinico.
-

- » Ciproterone acetato è presente al dosaggio di 2 mg in un'associazione con etinilestradiolo (35 mcg). Può essere utilizzato anche in associazione ad un estroprogestinico al dosaggio di 12.5 mg al giorno per almeno dodici giorni al mese. I principali effetti collaterali sono dislipidemia (riduzione del colesterolo HDL), aumento di peso, depressione.

La Finasteride è un inibitore della 5alfa-reduttasi: alla dose di 5 mg/die è meno efficace dei bloccanti per il recettore degli androgeni, ma ha minori effetti collaterali e può essere usata nel trattamento di irsutismo lieve. È controindicata in soggetti con epilessia e con quadri psichiatrici. È teratogeno per il feto quindi deve essere sempre associato ad un estro-progestinico.

Ricordiamo che **tutti questi trattamenti sono comunque off-label** rispetto all'indicazione per l'irsutismo. Inoltre richiedono tempi lunghi per una piena efficacia: un miglioramento visibile dell'irsutismo diventa evidente dopo 6-8 mesi dall'inizio della terapia. Durante il trattamento è possibile monitorizzare i livelli circolanti di androgeni e sex hormone-binding globulin, anche se la risposta clinica è il marker principale di una terapia ormonale adeguata. La ragazza deve anche essere informata che avrà comunque un ritorno della crescita pilifera in eccesso dopo qualche mese dall'interruzione del trattamento.

3. Rimedi cosmetici

In aggiunta alla soppressione ormonale, le pazienti irsute necessitano la rimozione meccanica dei rimanenti peli in fase terminale. La tecnica che più determinano un'epilazione durevole è la laserterapia. Sono necessari però trattamenti ripetuti e comunque la distruzione non è mai completa, né permanente. Dopo una seduta con il laser, le pazienti possono lamentare eritema ed edema che però generalmente non dura più di 48 ore. Nel 10-15% dei casi si possono verificare vesciche o croste, è inoltre possibile la comparsa di iperpigmentazione nel 14-25% o ipopigmentazione nel 10-17% delle pazienti. Nonostante questo, la terapia con il laser è una tecnica promettente e consigliabile. È consigliabile ricorrere ai rimedi cosmetici dopo qualche mese dall'inizio della terapia ormonale in modo da sfruttare la sinergia.

Altre tecniche (depilazione tramite cera, elettrocoagulazione) possono essere caodiuvanti.

È in commercio anche una crema a base di eflornitina idroclorato al 13.9% (inibitore irreversibile della L-ornitina decarbossilasi, enzima importante nella crescita e proliferazione pilifera), che non rimuove i peli, ma rallenta la loro crescita rendendoli meno spessi e visibili. Il suo uso è stato approvato dal FDA per il tratta-



mento dell'irsutismo a livello della faccia. Un miglioramento della crescita pilifera è visibile entro 8 settimane, ma è necessario un uso continuo per mantenere il miglioramento. Se non si vedono effetti entro le 4 settimane la terapia può essere sospesa. Le adolescenti con problemi di irsutismo possono richiedere un supporto psicologico in quanto questo problema può essere particolarmente disturbante e determinare stati depressivi e difficoltà nelle relazioni con i coetanei.

FLUSSI MESTRUALI ABBONDANTI

Definizione ed eziopatogenesi

In base alla definizione della FIGO 2011 il termine ipermenorrea è stato sostituito con quello di flussi mestruali abbondanti, catalogabili con quattro sintomi: la frequenza, la regolarità, la durata e il volume di sangue perso per ogni ciclo mestruale. Può derivarne anemia sideropenica. Resta comunque importante il parametro soggettivo della paziente, che influisce in modo significativo sul suo quotidiano e sulla sua attività.

Sempre in base alla suddetta classificazione si distinguono le cause, identificabili con l'acronimo PALM per le cause uterine: polipo/adenomiosi/leiomioma/maligno neoplasia o iperplasia (questi ultimi rari in queste fascia di età) con quello COEIN per le cause sistemiche: coagulopatia, disfunzione ovarica, endometrio, iatrogeno, non altrimenti classificato.

Nelle ragazze nei primi anni dal menarca le forme di gran lunga più frequenti sono quelle disfunzionali: è stato stimato che circa 1/5 delle ragazze italiane riferisce flussi mestruali abbondanti, senza nessuna patologia sottostante, legati all'immaturità dell'asse ipotalamo – ipofisi – ovaio.

Non sono rare però in questa fascia di età le alterazioni della coagulazione in senso emorragico che possono coinvolgere l'endotelio vasale, le piastrine, la cascata degli enzimi coagulativi; i flussi abbondanti possono rappresentare un'occasione diagnostica importante. Le piastrinopenie e le piastrinopatie congenite sono quelle maggiormente rappresentate; anche la malattia di Von Willebrandt si colloca tra le piastrinopenie/patie ed è una emopatia che è sempre necessario escludere. I farmaci coinvolti possono essere: i salicilati, gli antiinfiammatori non steroidei, i SSRI, gli anticoagulanti e gli antineoplastici. Anche alcuni integratori a base di ginkgo-biloba, ginseng, omega3, resveratrolo possono incidere sull'aumento del flusso mestruale.

È importante escludere i sanguinamenti legati alla gravidanza (aborto spontaneo, gravidanza molare e gravidanza ectopica) e eventuali patologie sistemiche quali l'ipotiroidismo, la celiachia, le vasculiti e la Sindrome di Ehlers –Danlos.

La reale prevalenza di adenomiosi, cioè la presenza di tessuto endometriale all'interno del miometrio associata o meno ad endometriosi (v. Cap.7), in questa fascia di età non è nota, anche se nelle ragazze di poco più grandi non è un reperto infrequente.

Diagnosi

Qualche volta si presenta la necessità di effettuare una diagnosi in emergenza: se la perdita ematica è veramente importante va valutato il rischio di ipovolemia e la conseguente necessità di ospedalizzazione, tramite rilevazione della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa e delle variazioni di questi parametri tra clino e ortostatismo (riduzione della pressione sistolica di 10 mmHg e incremento del polso di 20 battiti per minuto). Più spesso la valutazione diagnostica avviene in situazioni cliniche non drammatiche e può essere ambulatoriale.

L'anamnesi familiare (diatesi emorragiche, flussi abbondanti), personale (attività sessuale, epistassi, sanguinamenti post-interventi, dismenorrea, infezioni pregresse, assunzione di farmaci...) oltre all'anamnesi ginecologica in senso stretto (menarca, caratteristiche flussi, dismenorrea) sono le pietre miliari della diagnosi.

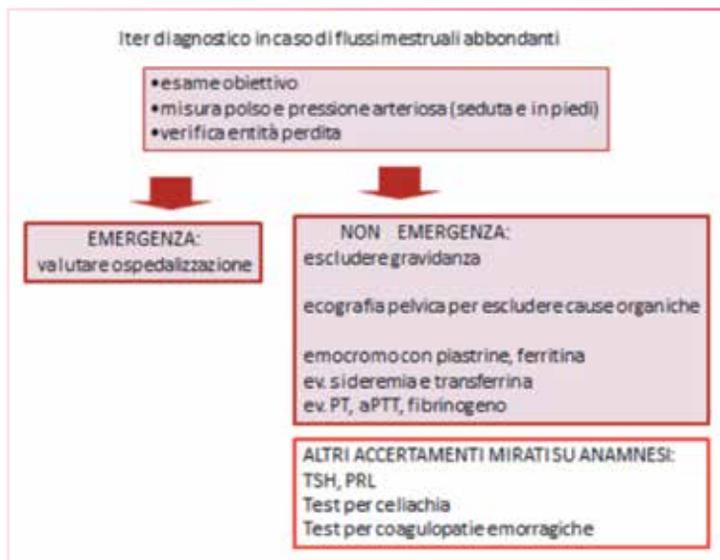


Tavola 4.5 Algoritmo diagnostico dei flussi mestruali abbondanti



In primo luogo sarà opportuno escludere una gravidanza e successivamente le cause organiche tramite esame ecografico dell'addome.

È importante poi quantificare un eventuale stato anemico. Altri accertamenti devono essere mirati sui riscontri anamnestici: ricordiamo che un profilo coagulativo basale non rivela la maggior parte delle coagulopatie emorragiche che vanno escluse con test specifici, preferibilmente con esami effettuati lontano da qualsiasi trattamento che incide sull'emostasi.

Terapia

Il primo strumento terapeutico nella necessità di contenere il sanguinamento è l'uso di antifibrinolitici, come l'acido tranexamico, ad un dosaggio adeguato (di solito si utilizzano 500 mg per os per 3 volte al giorno). L'acido tranexamico funziona soprattutto se assunto nelle fasi iniziali del sanguinamento, perché incide sull'emostasi piastrinica.

Un altro approccio terapeutico, anche in associazione, in assenza di controindicazioni agli estrogeni, è la possibilità di una emostasi ormonale iniziando con due compresse di un estroprogestinico contenente etinilestradiolo (più attivo sull'endometrio) da 20 mcg fino a raggiungere una significativa riduzione del flusso. (È raro che sia necessario un dosaggio superiore ai 40 mcg /die). Successivamente si può scalare ad una compressa al giorno da proseguire per 25-30 giorni fino a quando i livelli di emoglobina hanno raggiunto gli 11 g/dl.

La supplementazione con ferro e acido folico in queste condizioni cliniche è mandatorio. In situazioni di flussi abbondanti ma non emorragici ci possiamo comunque avvalere di estro-progestinici (anche i preparati con estrogeni naturali tendono nel tempo alla riduzione spiccata del flusso) o progestinici per os (come il nomegestrolo acetato o il noretisterone acetato anche a basso dosaggio, rispettivamente 2.5 mg e 5 mg) per os assunti per almeno quindici giorni al mese, ad esempio iniziando dal 10° giorno del ciclo.

Bibliografia di riferimento

Amenorree primarie

- Boehm U, Bouloux P, Dattani MT et al European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism- pathogenesis, diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol 2015;112: 1-18.
- Matthews D, Bath L, Hogler W Hormone supplementatin for pueral induction in girls Arch Dis Child 2017; 102: 975-980.
- Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS et al Clinical guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: pèceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. Eur J Endocrinol 2017;177: G1-G70.

Amenorree secondarie

- Dei M, Bruni V "Guida alla Ginecologia dell'infanzia e dell'adolescenza" OEO Firenze, 2016.
- Diamanti A, Ubertini GM, Basso MS et al Amenorrhea and weight loss: not only anorexia nervosa. *Europ J Obst. Gynaec. Reprod. Biol.* 2012; 161(1): 111-2.
- Mitchell DM, Tuck P, Ackerman KE et al Altered trabecular bone morphology in adolescent and young adult athletes with menstrual dysfunction *Bone* 2015; 81: 24-30.
- Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA et al Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guidelines. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(12):4565-92.
- Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL et al Functional Hypothalamic Amenorrhea: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(5): 1413-1439.

Irsutismo e iperandrogenismo

- Loraiux L An approach to the patient with hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(9): 2957-68.
- Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescence. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203:201, e 1-5.
- Witchell S F Non classic congenital adrenal hyperplasia. *Steroids* 2013; 78(8): 747-50.

Flussi mestruali abbondanti

- Munro MG, Critchley HOD, Broder MS et al FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynecol Obstet* 2011; 113:3-13.
- Seravalli V, Linari S, Peruzzi E, et al Prevalence of hemostatic disorders in adolescents with abnormal uterine bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2013;26: 285e289.



5. I DISORDINI DELLO SVILUPPO SESSUALE E LE MALFORMAZIONI DELL'APPARATO GENITALE

L. Lucaccioni, B. Predieri, G. Tridenti, C. Vezzani

DISORDINI DELLO SVILUPPO SESSUALE (DSD)

La differenziazione sessuale è un processo complesso, che si articola durante tutta l'embriogenesi portando allo sviluppo di differenti tipologie di "sesso" (v. Cap. 2); eventuali alterazioni di questo delicato processo può portare alla presenza di Disordini dello Sviluppo Sessuale (DSD). I DSD sono attualmente suddivisi in tre classi principali: i disturbi dei cromosomi sessuali, i DSD 46,XX e i DSD 46,XY (Tav. 5.1). I disturbi dei cromosomi sessuali comprendono le condizioni in cui i cromosomi sessuali sono alterati nel numero (aneuploidie), quali la sindrome di Turner (45,X) e la disgenesia gonadica mista.

Tavola 5.1 *Classificazione dei DSD secondo la Consensus di Chicago del 2005.*

Disturbi dei cromosomi sessuali	46, XX DSD	46, XY DSD
45,X sindrome di Turner e varianti	Disgenesia gonadica DSD ovotesticolare	Disgenesia gonadica completa (s. di Swyer), Disgenesia gonadica parziale, Sindrome da regressione testicolare, DSD ovotesticolare
47,XXY sindrome di Klinefelter e varianti	Eccesso di androgeni: fetale (SAG: deficit di 21 idrossilasi), fetoplacentare (deficit di aromatasi), materno (endogeno o esogene)	Disordini sintesi androgeni: deficit di 17-idrossisteroide deidrogenasi, deficit di 5 α reduttasi
45,X/46,XY disgenesia gonadica	Associazione MURCS (sindrome Mayer-Rokitansky- Küster-Hauser, estrofia cloacale	Disordini dell'azione degli androgeni: sindromi da insensibilità agli androgeni, deficit dei recettori di LH e di AMH
46,XX/46,XY disgenesia gonadica (chimerismi, forme ovotesticolari)		Ipospadias severa, estrofia cloacale

I 46,XX DSD comprendono le anomalie dello sviluppo dell'ovaio e i disturbi secondari all'eccesso di esposizione agli androgeni in gravidanza, come la sindrome adrenogenitale (SAG).

Ricordiamo che le varie forme di SAG o iperplasia surrenale congenita derivano dal deficit congenito di attività di varie attività enzimatiche coinvolte nella biosintesi steroidea (Fig.5.1) con ridotta produzione di cortisolo. Un basso livello circolante di cortisolo stimola un'aumentata produzione di CRH e ACTH, al fine di aumentare i livelli di cortisolemia; lo stimolo indotto dal ACTH sulle vie della sintesi steroidea condiziona un eccesso di produzione di steroidi a monte del blocco enzimatico coinvolto tra cui ormoni con attività androgenica.

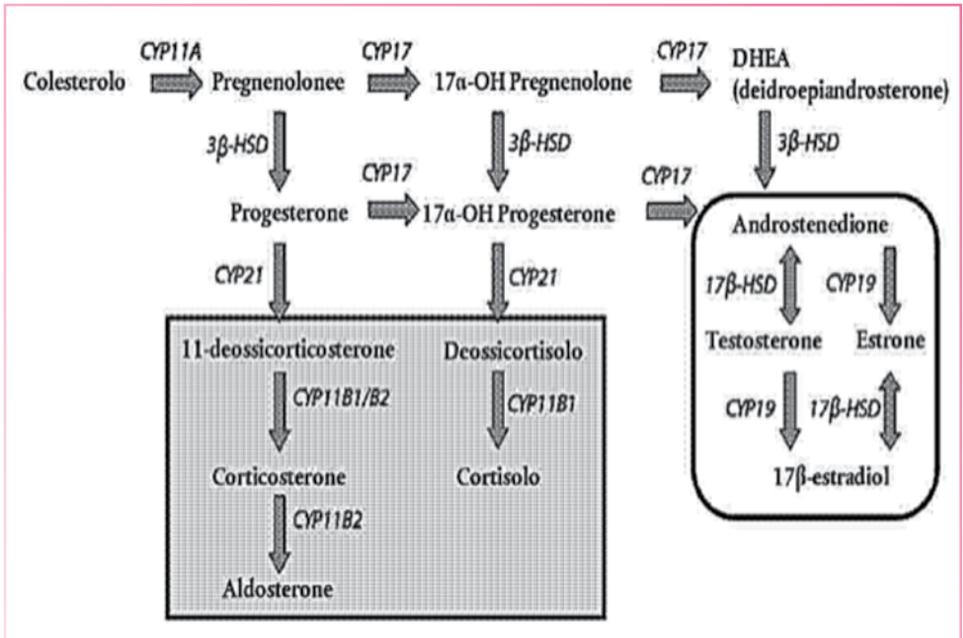


Figura 5.1 Biosintesi degli steroidi surrenalici

I difetti enzimatici e le relative caratteristiche cliniche e di laboratorio in soggetti di genere femminile sono riportati nella tabella 5.2. Tutte le forme di malattia sono trasmesse con modalità autosomica recessiva (AR).



Tavola 5.2 Caratteristiche cliniche e di laboratorio nei deficit enzimatici nella steroidogenesi in soggetti di genere femminile

Difetto enzimatico	Ambiguità genitale	Virilizzazione post-natale	Metabolismo sali	Ormoni diagnostici
21 idrossilasi				
Classica				
- perdita di sali (SW)	Si	Si	Perdita sali	17OHP e Δ^4 -A
- virilizzante semplice (SV)	Si	Si	Normale (\uparrow renina)	17OHP e Δ^4 -A
Non classica (NC)	No	Si	Normale	17OHP e Δ^4 -A
11β idrossilasi				
Classica (SAG con ipertensione)	Si	Si	Ritenzione sali	DOC e S
Non classica	No	Si	Normale	S \pm DOC
3β idrossisteroide deidrogenasi				
Classica	\pm	Si	Perdita sali	17OHP e DHEA
Non classica	No	Si	Normale	

17OHP: 17 idrossi-progesterone; Δ^4 -A: Δ^4 -androsenedione; DHEA: deidroepiandrosterone; DOC: desossicorticosterone; S: 11 desossicortisolo

La forma più frequente è il deficit di **21 idrossilasi**, che nella popolazione caucasica ha una frequenza di 1:5000-15000 nati per la forma classica e 1:300 per la forma non classica. Il difetto funzionale dell'enzima 21OH determina l'accumulo a monte del metabolita 17OHP, che è l'ormone guida per la diagnosi, ma non impedisce la sintesi di testosterone e di altri androgeni con conseguente virilizzazione. Può essere presente anche deficit nella sintesi di mineralcorticoidi con crisi elettrolitiche (forme con perdita di sali). Il quadro di virilizzazione è riscontrabile nella femmina fin dalla nascita e, in accordo con la stadiazione di Prader, può essere rappresentato da:

- I. ipertrofia clitoridea
- II. fusione delle grandi labbra di grado variabile
- III. orifizio vaginale in comune con l'uretra (seno urogenitale)
- IV. uretra fallica con meato esterno peno-scrotale o all'estremità del pene e completa fusione delle grandi labbra.

Spesso le malformazioni dei genitali si associano ad anomalie del tratto urinario superiore, aumentando la frequenza delle infezioni urinarie.

Il deficit di **11 β idrossilasi** nella popolazione caucasica ha un'incidenza di 1:100000 nati e differisce dal deficit di 21OH per la presenza di ipertensione; il deficit infatti determina l'accumulo di 11-desossicorticosterone (ormone sodio-ritentore) e dell'11-desossicortisolo mentre le concentrazioni di renina ed aldosterone risultano ridotte con conseguente ipopotassiemia ed ipertensione arteriosa.

L'enzima **3 β idrossisteroide deidrogenasi** è presente sia nella surrene che nelle gonadi, perciò il deficit totale dell'enzima determina l'incapacità di sintetizzare cortisolo ed aldosterone da parte del surrene e testosterone ed estradiolo da parte delle gonadi; esistono però deficit parziali che condizionano quadri clinici variabili. La diagnosi di DSD viene effettuata generalmente in due epoche principali: nel periodo neonatale, quando ci troviamo di fronte ad un neonato con ambiguità genitale (prevalenza di 1:4500 nati), o nell'adolescenza, in presenza di una ragazza con amenorrea primaria, o con forte virilizzazione in pubertà, o in presenza di un ragazzo con ritardo puberale.

Diagnosi alla nascita

Rispetto alla prevalenza sopra citata, sono in realtà molti di più i neonati che presentano delle lievi anomalie genitali (circa 1:300), che spesso vengono misdiagnosticate ovvero identificate solo se l'osservatore è sufficientemente esperto.

Per identificare tali anomalie punto di partenza è sempre un'attenta anamnesi che raccolga dati su: eventuale consanguineità genitoriale, familiarità per aborti multipli, problematiche di fertilità della coppia, morti improvvise in età pediatrica, casi di anomalie genitali in famiglia, ernie, pubertà ritardata familiare, chirurgie genitali, assunzione di terapie ormonali sostitutive. Molto importanti sono, inoltre, le condizioni di salute materna e l'eventuale assunzione di farmaci durante la gravidanza.

La valutazione clinica accurata ci offre già un'importante opportunità diagnostica: tramite l'ispezione e dei genitali esterni bisogna valutare il grado di mascolinizzazione dei genitali esterni. Per questo si deve osservare il grado di fusione delle pliche labioscrotali, la presenza e il numero degli orifizi genitali (uno se uretrale o due se vaginale ed uretrale) e la posizione del meato uretrale. Un utile strumento per classificare l'aspetto esterno dei genitali è rappresentato dal cosiddetto External Masculinisation Score (EMS) (Fig. 5.2).



	Fusione scrotale	Micropene	Meato Uretrale	Gonade destra	Gonade sinistra	
3	SÌ	NO	NORM			
2			DISTAL			
1			MID	ING	ING	1
0	NO	SÌ	PROX	AB	AB	0
				L/S	L/S	1.5
						0.5

Figura 5.2 External Masculinisation Score (EMS). NORM= posizione normale, DISTAL= posizionale distale (a livello del glande o balanica), MID= posizione mediana, con il meato lungo l'asta peniena, PROX= posizione prossimale (penoscrotale, scrotale e perineale); L/S= posizione labioscrotale della gonade; ING= posizione inguinale; AB= posizione addominale o assente all'esame. Un punteggio uguale a 12 indica l'assenza di anomalie (modificato da Ahmed et al 2010)

Tramite palpazione si effettua la manovra di spremitura con il polpastrello dall'anello inguinale interno fino alle pliche labioscrotali, per ricercare la presenza e la posizione delle gonadi; questa va effettuata con attenzione, in quanto le gonadi possono trovarsi alte nel canale inguinale. Se entrambe le gonadi sono palpabili, probabilmente si tratterà di testicoli o ovotesticoli, che potranno essere normali o disgenetici. Un'unica gonade palpabile può essere un testicolo, un ovotesticolo o raramente un ovaio all'interno di un'ernia inguinale. Nel caso in cui alla palpazione non si riscontrino gonadi ed il neonato ci appare fenotipicamente maschio, sarà necessario escludere un quadro di SAG, soprattutto per escludere condizioni che mettano in pericolo la vita del neonato, come nelle SAG con perdita di sali o nei panipopituitarismi che rappresentano una emergenza endocrinologica che si associa a genitali ambigui.

Le successive tappe diagnostiche sono la definizione del sesso cromosomico mediante cariotipo o analisi FISH per la ricerca del cromosoma Y e X e la ricerca di gonadi interne tramite l'esecuzione di ecografia addominale.

Contemporaneamente andranno eseguiti esami ematochimici comprensivi di glicemia, 17 idrossiprogesterone (17OHP), elettroliti sierici ed AMH. È importante

a tal proposito ricordare che il 17OHP in genere non è dosabile prima delle 36 h di vita e che nella SAG con perdita di sali gli elettroliti non si alterano prima dei 4 giorni di vita. Il dosaggio ematico di AMH è un test cruciale, perché i livelli di AMH sono pressoché indosabili nelle femmine alla nascita, pertanto il suo riscontro è indicativo di presenza di tessuto testicolare funzionante. Il dosaggio del testosterone basale e dei suoi precursori può essere misurato nelle prime 36 h di vita, in cui è elevato in risposta allo stimolo della gonodotropina corionica umana (hCG) materna e in seguito, durante la minipubertà tra i 15 e i 90 giorni di vita, in cui si ha u'a attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi per cui è possibile misurare la concentrazione di LH, FSL e testosterone.

A seguire vengono programmati accertamenti di secondo livello (test di stimolo con hCG, con ACTH o con GnRH), profilo steroideo urinario, dosaggio aldosterone, altre tecniche di imaging, indagini genetiche di approfondimento) in base alla patologia sospettata.

È molto importante che ogni pediatra abbia gli strumenti conoscitivi per un'adeguata prima valutazione degli organi genitali per riuscire a indirizzare i casi meritevoli di accertamenti. Tutti i casi di disordini dello sviluppo sessuale andrebbero valutati insieme ad un team multidisciplinare (neonatologi, endocrinologi, chirurghi pediatri, psicologi, genetisti, radiologi, infermieri) con esperienza in materia, per poter supportare la famiglia nel modo più completo e corretto possibile.

Diagnosi durante la maturazione puberale

Una rallentata maturazione puberale ed un menarca prevalentemente assente contraddistingue i soggetti con i vari quadri di disgenesia gonadica (v. Cap. 4) nonché i soggetti con cariotipo XY e disgenesia gonadica completa (sindrome di Swyer) e con sindrome da insensibilità completa agli androgeni che hanno un fenotipo del tutto femminile. I soggetti con cariotipo XY e deficit di 5αreduttasi, che non sempre sono diagnosticati alla nascita e in tal caso sono allevati come femmine, vanno incontro in questa fase della vita a rapida virilizzazione con modifiche dei genitali esterni. L'esame obiettivo, lo studio ecografico, gli accertamenti endocrini (dosaggio FSH, LH, estradiolo, testosterone), il cariotipo e successivi approfondimenti genetici sono i punti chiave per l'orientamento diagnostico.

In fase peripuberale si può evidenziare una SAG non classica con pubarca prematuro, accelerazione della velocità di crescita associata ad avanzamento dell'età ossea, pubertà precoce, acne cistica, alopecia androgenica, oligomenorrea, sindrome dell'ovaio policistico.



Gli esami di laboratorio e strumentali utili per la diagnosi di SAG sono: sodio, potassio, 17OHP, renina ed aldosterone ematici, ev test di stimolo con ACTH (con dosaggio 17OHP e cortisolo), cariotipo ed ulteriore indagine genetica, ecografia renale e surrenale, ecografia pelvica, radiografia mano e polso sinistro per età ossea.

Ricordiamo che nelle pazienti con SAG classica, anche se la terapia viene eseguita in modo adeguato, è possibile il riscontro di alcune complicanze quali pubertà precoce vera, che necessità di terapia con analogo del GnRH, bassa statura finale rispetto al bersaglio genetico, successivo iperandrogenismo con oligo/amenorrea, problemi psicosessuali. Nelle bambine prepuberi vi è la tendenza ad atteggiamenti di tipo mascolino (preferenza di giochi tipicamente maschili, aggressività) verosimilmente correlabile all'esposizione cerebrale agli androgeni in epoca prenatale. La disforia di genere è possibile nei rari casi in cui i pazienti, pur avendo un cariotipo femminile normale, sono stati cresciuti come maschi a causa della notevole virilizzazione. Infine, nell'1-2% dei casi, specialmente in quelli trattati tardivamente, con un' inadeguata ricostruzione del meato vaginale ovvero un povero supporto medico, sono stati descritti comportamenti o tendenze omosessuali. Possono sussistere problemi nell'attività sessuale dovuti a fattori anatomici e psicologici.

Linee terapeutiche

Nei soggetti con sindrome di Turner o con disgenesia gonadica a cariotipo XX, completati gli accertamenti diagnostici, si deve procedere ad una induzione puberale con estrogeni naturali e progesterone. In presenza di materiale genetico di pertinenza della Y o in soggetti con cariotipo 46XY si procede a gonadectomia profilattica di eventuali degenerazioni neoplastiche. In assenza di utero la terapia è soltanto estrogenica.

Nella forma classica di SAG la terapia è necessaria per correggere l'ipocortisolismo che causa l'aumentata secrezione di CRH ed ACTH a loro volta responsabili dell'iperandrogenismo e l'ipoadosteronismo che determina la perdita renale di sodio con conseguente crisi salina. Tutti i soggetti con forma classica devono essere trattati con glucocorticoide per tutta la vita e con mineralcorticoide in caso di perdita di sali. Inoltre è opportuno istruire la famiglia sull'aggiustamento del dosaggio della terapia ormonale sostitutiva nei casi di situazioni intercorrenti di importante stress (malattie, traumi, interventi chirurgici).

Nelle bambine con SAG virilizzante spesso è necessaria la correzione chirurgica

che consiste nella riduzione dell'ipertrofia clitoridea, preservando il fascio neurovascolare, e nella correzione del seno urogenitale mediante vaginoplastica. Il timing della chirurgia è ad oggi ancora molto discusso: alcune scuole sostengono una correzione precoce entro i 2 mesi di vita per sfruttare l'influenza degli estrogeni materni, correggere l'eventuale seno-urogenitale e la tasca vaginale che potrebbe determinare una incontinenza urinaria, non creare confusione sul piano dell'identità sessuale. Alcune associazioni di pazienti ed alcuni specialisti sostengono che sarebbe opportuno far partecipare il paziente alla scelta informata del tipo e del timing dell'intervento, anche per consentire un eventuale cambiamento di genere sessuale in caso di disforia di genere (condizione molto rara in caso di SAG classica). In ogni caso il trattamento chirurgico deve essere eseguito da chirurghi con grande esperienza specifica, in collaborazione con un team multidisciplinare. Il follow-up deve essere a lungo termine e le opzioni discusse e concordate tramite consenso informato con i genitori e possibilmente con il paziente stesso.

Ricordiamo che è proposto anche un trattamento della donna affetta durante la gravidanza con somministrazione di glicocorticoidi ed eventualmente di fludrocortisone ed anche un trattamento prenatale del feto affetto da SAG mediante somministrazione alla madre di un glicocorticoidi che passi la placenta (desametasone). Nella forma non classica sono candidate alla terapia in età evolutiva le bambine prepuberi con pubarca prematuro, associato ad avanzamento della maturazione scheletrica rispetto all'età cronologica, con prognosi staturale definitiva non ottimale, quelle con evidente ipertrofia clitoridea, adolescenti con acne importante, irsutismo, alopecia androgenica ed irregolarità mestruali. Il trattamento è con un glucocorticoide (idrocortisone), identico a quello della forma classica. Al termine della crescita lineare e dello sviluppo può essere utilizzato il desametasone a basse dosi (0.25-0.5 mg alla sera).

Tutti i soggetti con DSD necessitano di un follow up attento presso centri competenti per un attento monitoraggio clinico (crescita staturale, maturazione scheletrica), laboratoristico e, se serve, per un supporto psicologico.

LE MALFORMAZIONI DELL'APPARATO GENITALE

Definizione e prevalenza

Le malformazioni dell'apparato genitale (MAG) sono deviazioni dalla normale anatomia che possono ridurre la capacità riproduttiva di una donna o, in casi



complessi (anomalie ostruttive) possono mettere a rischio la sua stessa salute. Embriologicamente derivano da difetti di formazione, canalizzazione, fusione o riassorbimento dei dotti di Muller.

Se sono interessati più segmenti del tratto genitale si hanno le **anomalie complesse**, inoltre va ricordato come le MAG possano far parte di quadri malformativi multipli e siano spesso associate ad anomalie di altri apparati, in primo luogo l'urinario (20-25%), il gastrointestinale (12%) ed il muscolo scheletrico (10-12%), poi ad anomalie di cuore, occhio, orecchio (6%).

La prevalenza è difficilmente valutabile. Spesso asintomatiche, le MAG possono rimanere non diagnosticate per tutta la vita o essere riconosciute per caso. Considerando anche le forme più lievi, sono presenti nel 7% circa della popolazione generale femminile ed in oltre il 25% delle donne sterili o infertili. Lo 0,025% delle donne (1:4000) è affetta dalla Sindrome MRKH (Mayer-Rokitansky-Kuster-Hausser), caratterizzata da aplasia congenita dell'utero e della porzione superiore (2/3) della vagina. L'utero arcuato è la malformazione più comune nella popolazione generale, mentre l'utero setto/subsetto è il più frequente nelle donne a rischio riproduttivo.

Di tipica manifestazione adolescenziale sono:

- le anomalie di tipo agenetico ostruttivo → amenorrea, criptomenorrea,
- le anomalie con componente vaginale → dispareunia, dismenorrea

Eziologia

È incerta e spesso sconosciuta: generalmente sporadiche, sono per lo più poligeniche/multifattoriali con cariotipo normale. Casi di ricorrenza familiare sono stati riportati (specie per la MRKHS) e sono stati ipotizzati modelli di trasmissione autosomica sia dominante che recessive come pure X-linked. I geni HOX e WNT4 sembrano avere un ruolo determinante nella differenziazione sessuale e nello sviluppo del tratto genitale femminile, e difetti di funzione o di espressione di geni HOX e WNT possono alterare la differenziazione delle strutture mulleriane. Sia pur raramente, agenti teratogeni ambientali, quali radiazioni, infezioni congenite (rosolia) e farmaci assunti in gravidanza (thalidomide e DES) possono essere alla base di MAG.

Memento embriologico

Secondo la visione classica (Fig. 5.3) i dotti di Muller, mesodermici, appaiono alla 6a settimana di sviluppo ed entro la 8a settimana migrano verso il seno uroge-

nitale endodermico, decorrendo parallelamente ai dotti di Wolff, con stretto rapporto tra sviluppo genitale ed urinario. Si differenziano per stadi: allungamento, fusione, canalizzazione, riassorbimento. Allungandosi, incontrano caudalmente il seno urogenitale, che si sviluppa in senso craniale, e formano il "piatto vaginale". Tube, utero e 2/3 craniali della vagina originano dai dotti di Muller, il 1/3 distale di quest'ultima deriva dal seno urogenitale che, regredendo al centro, entro la 20a settimana forma la vagina (Fig. 5.4); l'imene diviene pervio entro la nascita. Gli abbozzi dei dotti di Wolff avrebbero però, secondo l'ipotesi di Acien, una funzione di induzione sia sullo sviluppo dei dotti di Muller che sulla formazione della vagina da un lato e dell'uretere dall'altro (da cui l'associazione di agenesia renale con alcune malformazioni vaginali).

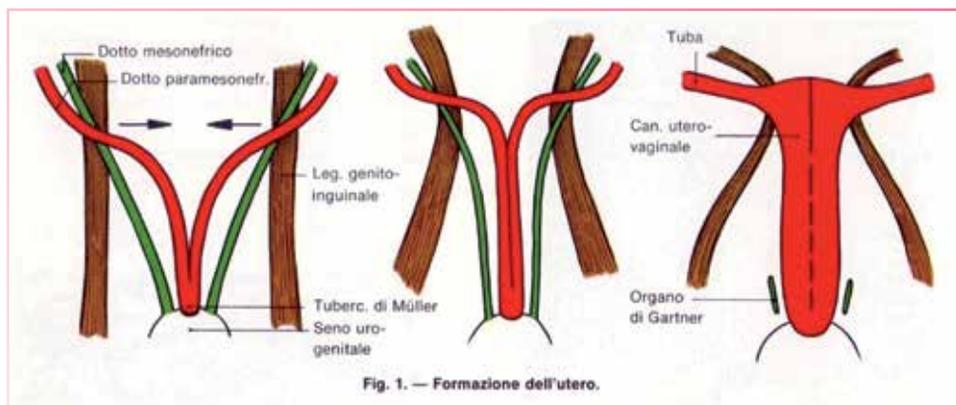


Figura 5.3 Formazione dell'utero

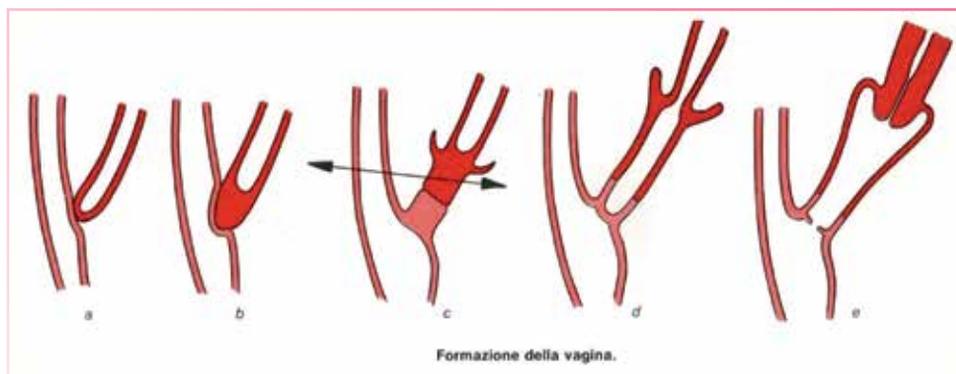


Figura 5.4 Formazione della vagina

(Tuchmann-Duplessis, Atlante di Embriologia Umana)



Classificazioni

La *Classificazione dell'American Fertility Society – AFS* (ora ASRM) del 1988 ed è a tutt'oggi la più diffusa. Basata su criteri anatomici, considera soprattutto le anomalie uterine e prevede 7 classi ed alcune sottoclassi, ben correlate con la prognosi riproduttiva. Non comprende le anomalie vaginali e ostruttive e fornisce un inquadramento generale non esaustivo (Fig. 5.5).

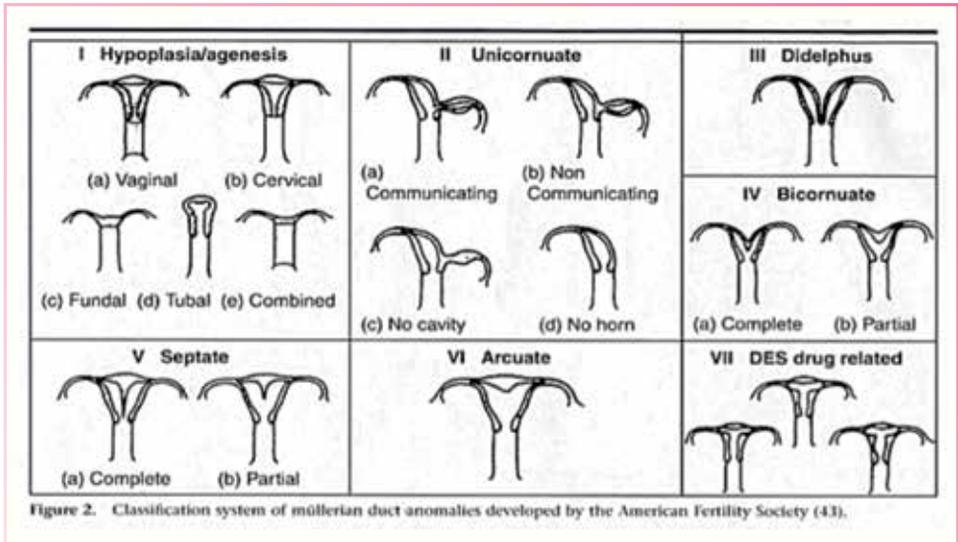


Figura 5.5 Classificazione delle malformazioni uterine della AFS

La più recente classificazione dell'ESHRE – ESGE del 2013 cerca di dare un inquadramento più completo, prevede classi principali e sottoclassi (le classi principali raggruppano anomalie con la stessa origine embriologica, le sottoclassi comprendono variazioni anatomiche delle classi principali con gradi differenti di anomalie uterine); anche le anomalie cervicali (classi C) e vaginali (classi V) sono descritte in sottoclassi indipendenti. I quadri clinici sono organizzati secondo gravità crescente. (Fig. 5.6)

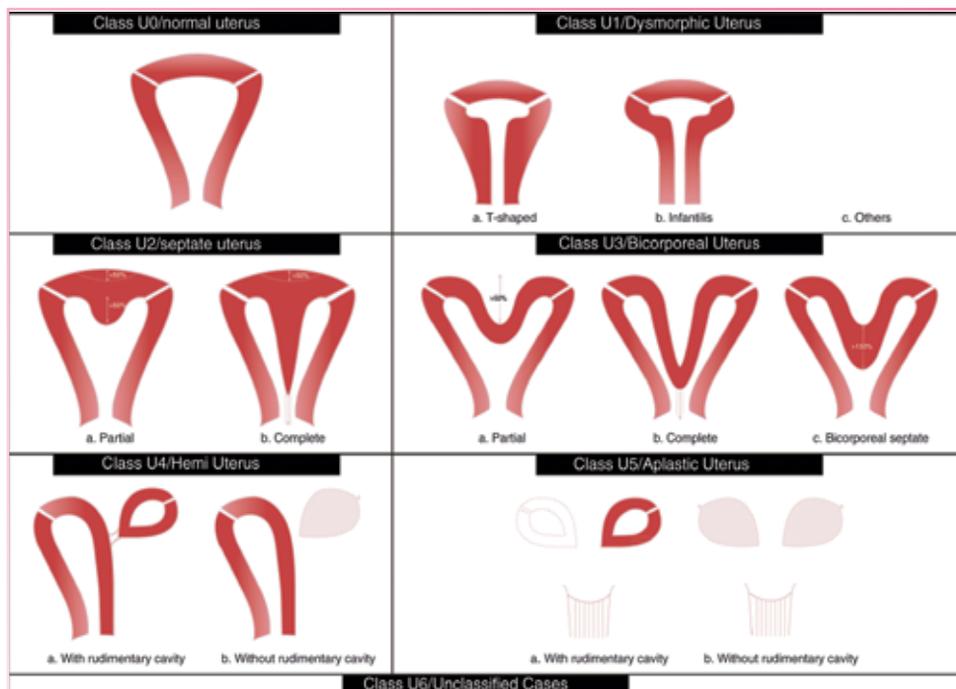


Figura 5.6 Classificazione dell'ESHRE – ESGE delle malformazioni uterine

Manifestazioni cliniche

Spesso asintomatiche, le MAG si possono evidenziare in 4 momenti della vita femminile: alla nascita, al menarca, al coitarca, in travaglio e al parto.

Alla nascita è prevalentemente diagnosticabile l'imperforazione imenale, salvo che alcuni riscontri ecografici (agenesia renale) orientino per altri quadri clinici.

Di tipico riscontro in pubertà sono le agenesie, in primo luogo la Sindrome di Rokitansky, e le forme ostruttive, quali imene imperforato, setti vaginali trasversali, atresie/agenesie vaginali distali o cervicali, corni rudimentali funzionanti non comunicanti, forme complesse (sindrome di Wunderlich/OHVIRA Syndrome) cui vanno aggiunti i setti vaginali longitudinali. Altri quadri malformativi uterini possono essere identificati nei primi anni di mestruazione soprattutto in corso di accertamenti per dismenorrea.

L'ipoplasia Mulleriana (MRKHS) si manifesta essenzialmente con amenorrea primaria, con normali caratteri sessuali secondari (v. anche Cap. 4).

La presenza di malformazioni ostruttive si presenta con algie pelviche cicliche in



fase premenarca (corrispondenti alla formazione di una raccolta ematica con criptomenorrea), talvolta con ritenzione urinaria e, in rari casi, costipazione.

Anomalie di struttura dell'utero (setto, bicorporale, emiuteri, corni rudimentari...) sono causa di dismenorrea, specie se ad insorgenza postmenarcale ed ingravescente (v. Cap. 7). Una dispareunia persistente, stillicidi ematici o perdite vaginali purulente possono essere indicative di anomalie vaginali, quali setti longitudinali.

Diagnosi

Il sospetto diagnostico si basa sulla sintomatologia clinica e può motivare l'invio ad un centro di ginecologia dell'adolescenza. La diagnosi, soprattutto nelle forme ostruttive, deve essere la più rapida possibile seguendo le tappe della buona pratica medica: anamnesi familiare e personale, esame obiettivo, diagnostica strumentale, ricercando anomalie associate (specie renali), considerando anche possibili diagnosi casuali in pazienti asintomatiche.

Considerando la predisposizione poligenica e multifattoriale alla ricorrenza delle MAG, la documentata familiarità della sindrome di Rokitansky e le frequenti associazioni tra anomalie vaginali e uterine e tra anomalie mulleriane ed urinarie (associazione del 30% tra rene solitario e anomalie mulleriane asimmetriche), l'anamnesi familiare deve indagare la presenza di anomalie genitali ed urinarie tra antenati e parenti, nonché storia di parto pretermine, presentazioni anomale (soprattutto podalica).

L'anamnesi personale deve evidenziare i sintomi già descritti nel § precedente.

L'esame obiettivo, da eseguire eventualmente in sedazione o in anestesia generale in pazienti non collaboranti, deve comprendere:

- valutazione dei genitali esterni: accertare tumescenze vulvo-vaginali e/o perineali, pervietà imenale, sede del meato uretrale, setti vaginali longitudinali
- sondaggio della vagina: per valutarne pervietà e lunghezza
- palpazione dell'addome: per ricercare masse pelviche
- esame bimanuale, vaginale o rettale
- esame speculare, quando possibile in pazienti con attività sessuale.

La diagnostica strumentale si avvale di:

- procedure non invasive (di prima scelta): ecografia pelvica, ecografia renale e risonanza magnetica, cui si aggiungono RX del rachide, e urografia;
- procedure invasive: vaginoscopia, isteroscopia, laparoscopia, cistoscopia e più raramente isterosalpingografia, genitografia, cistografia retrograda.

L'ecografia pelvica, è la principale indagine strumentale da utilizzare in ginecologia dell'infanzia e dell'adolescenza e la prima tecnica di imaging nella diagnostica delle MAG. Se vi è ciclicità si esegue in fase premenstruale, quando i contorni della cavità endometriale sono più netti. Permette scansioni multiplanari e fornisce immagini ad elevata risoluzione spaziale e contrastografica. Sono disponibili diversi approcci: transaddominale (molto utile nelle anomalie ostruttive), transvaginale, transrettale, transperineale / translabiale (per valutare il tratto uro-genitale distale), 3D (attualmente il gold standard nella diagnosi delle MAG) / 4D, color Doppler, isterosalpingosonografia (che utilizza un mezzo di contrasto o soluzione fisiologica). L'approccio standard è l'ecografia transaddominale.

L'ecografia renale fa parte della valutazione ecografica di base in GIA e deve essere sempre eseguita per screenare le anomalie renali dopo il riscontro di un'anomalia genitale: agenesia renale, rene multicistico o policistico sono stati rilevati nel 30% delle anomalie genitali, specie se asimmetriche.

La risonanza magnetica (RM) non è invasiva, non utilizza radiazioni ed è indicata in anomalie complesse e ostruttive. Richiede lunghi tempi di esecuzione, a vescica parzialmente piena, spesso necessita di anestesia generale/sedazione nei bambini. Fornisce immagini dirette e multiplanari, ad alta risoluzione (ulteriormente migliorabile utilizzando mezzi di contrasto quali il gadolinio), con ampio campo panoramico ed alta definizione di organi e tessuti, evidenziando con precisione setti vaginali trasversali o longitudinali e loro spessore, i rapporti tra gli organi pelvici, corni uteirni rudimentari, reni e patologie associate alla MAG (adenomiosi, endometriosi, idrosalpinge).

È indicata come esame di secondo livello nelle anomalie complesse e ostruttive ed è fortemente raccomandata prima di ogni approccio chirurgico.

La cistografia retrograda, metodica invasiva e addizionale, impiega radiazioni e mezzo di contrasto ed è indicata in malformazioni complesse per evidenziare reflusso ureterale o ureterocele.

Nella diagnostica delle MAG possono essere indicate anche metodiche invasive non radiologiche, quali la vaginoscopia, l'isteroscopia e, raramente, il ricorso ad una laparoscopia diagnostico-operativa.



Algoritmo diagnostico delle MAG

Proposto dall'ESHRE – ESGE nella consensus conference di Salonicco 2016, può essere riassunto come segue:

IN ADOLESCENZA:

- Esame clinico
- Ecografia 2D TA e/o TR
- Ecografia 3D TA e/o TR
- Risonanza Magnetica
- (Isteroscopia e Laparoscopia)
- Indagini apparato urinario

NELLE MAG COMPLESSE:

- Ecografia 3D TA e/o TR
- Risonanza Magnetica
- Isteroscopia e Laparoscopia

Diagnosi e terapia dei più frequenti quadri clinici a diagnosi in infanzia e adolescenza

La **Sindrome di Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKHS)**, riscontrabile in 1:4000 nate si caratterizza per assenza di tube, utero, cervice e terzo superiore della vagina, il segmento vaginale inferiore, di origine endodermica, a volte può ridursi solo ad una fossetta cieca. Genitali esterni, ovaie e caratteri sessuali secondari sono normali. Tipici della MRKHS sono l'amenorrea primaria in presenza di un normale sviluppo puberale. La diagnosi è sostanzialmente clinica ed ecografica (utero assente o rudimentario in presenza di ovaie normofunzionanti). Il trattamento della MRKHS si propone 2 obiettivi:

1. rendere possibili rapporti sessuali attraverso la costruzione di una neovagina lunga almeno 6 cm o tale da garantire una sessualità soddisfacente;
2. fornire possibilità riproduttive.

Quanto al conseguimento della possibilità di rapporti sessuali, di prima scelta, è la formazione non-chirurgica di una neovagina attraverso la dilatazione progressiva del segmento vaginale esistente, ottenibile attraverso coiti ripetuti o con auto-dilatazione mediante appositi dispositivi. Queste metodiche richiedono grande motivazione, ma hanno successo nel 90-95% dei casi e rispetto alle tecniche chirurgiche presentano meno complicazioni. Secondo alcuni autori sono proponibili solo con un abbozzo vaginale >2,5 cm- Di seconda scelta è la vaginoplastica chirurgica, proponibile se la dilatazione non è possibile, non ha avuto successo o viene rifiutata.

Qualunque sia la metodica utilizzata, il mantenimento funzionale della neovagina richiede rapporti regolari o, se non possibili, l'utilizzo routinario di intrusi. Quanto al conseguimento della capacità riproduttiva, problematica generalmente affrontata in età successive all'adolescenza, se fino a pochi anni fa l'unica possibilità delle pazienti MRKHS era l'adozione o la maternità surrogata con "utero in affitto" (illegale in Italia), in tempi recenti il Prof Brannstrom, dell'Università di Göteborg (Svezia) ha approntato una metodica di trapianto d'utero da donatore, con a tutt'oggi già una decina di nati grazie a FIVET e taglio cesareo. Questa metodica, al momento sperimentale, si sta diffondendo nel mondo e a tutt'oggi rappresenta il futuro riproduttivo delle pazienti MRKHS.

L'imene imperforato, di origine endodermica e quindi non propriamente un'anomalia mulleriana, è per lo più sporadico e, con 1 caso su 1000 nate, è il quadro malformativo genitale più frequente. Diagnosticabile con l'esame obiettivo dei genitali esterni, alla nascita si può presentare come un imene sovra disteso da un mucocolpo che generalmente si riassorbe. Alla pubertà l'imene imperforato si può presentare bluastro e protrudente per la presenza di un ematocolpo, diagnosticabile ecograficamente. La terapia, necessariamente chirurgica e da eseguire preferibilmente in età peripuberale, consiste nell'incisione cruciforme dell'imene, con drenaggio dell'eventuale muco/ematocolpo, e asportazione dei vertici dei 4 quadranti che si vengono a formare, con sutura o dei lembi cruentati.

I **setti vaginali trasversi** completi possono dare mucocolpo nella neonata, idrocolpo nell'infanzia, ematocolpo alla pubertà, quest'ultimo accompagnato da algie acute o croniche, generalmente cicliche, con possibile endometriosi secondaria. L'obiettività è caratterizzata da genitali esterni normali e vagina corta al sondaggio, sensazione di massa pelvica. L'ecografia identifica la raccolta sovrastante. I setti vaginali incompleti, non ostruttivi possono dare dispareunia, dismenorrea, perdite purulente.

I **setti vaginali longitudinali**, spesso asintomatici si possono manifestare con dispareunia e problemi di inserimento degli assorbenti interni. Nel 88% dei casi i setti longitudinali sono associati a uteri setti o duplici.

Il trattamento di questi quadri è necessariamente chirurgico e consiste nella rimozione del setto e nella ricostruzione della canalizzazione dell'apparato genitale. Specialmente per i quadri ostruttivi/agenetici e per i setti trasversi va eseguito in centri specializzati con esperienza nel settore.

Tutte le ragazze con imene imperforato o setti vaginali trasversi richiedono nel tempo un follow-up citologico e colposcopico specifico per la possibile presen-



za di adenosi vaginale (presenza di epitelio di rivestimento endocervicale nella parete vaginale).

Tra le anomalie complesse ricordiamo la **sindrome di Wunderlich/OHVIRA Syndrome**, di cui esistono più varianti (Fig. 5. 7): tendenzialmente è rappresentata da duplicità uterina e setto vaginale longitudinale che delimita una emivagina non comunicante o solo parzialmente comunicante con l'esterno. Si associa agenesia o disgenesia renale nel 100% dei casi ed ipsilaterale al tratto genitale ostruito.

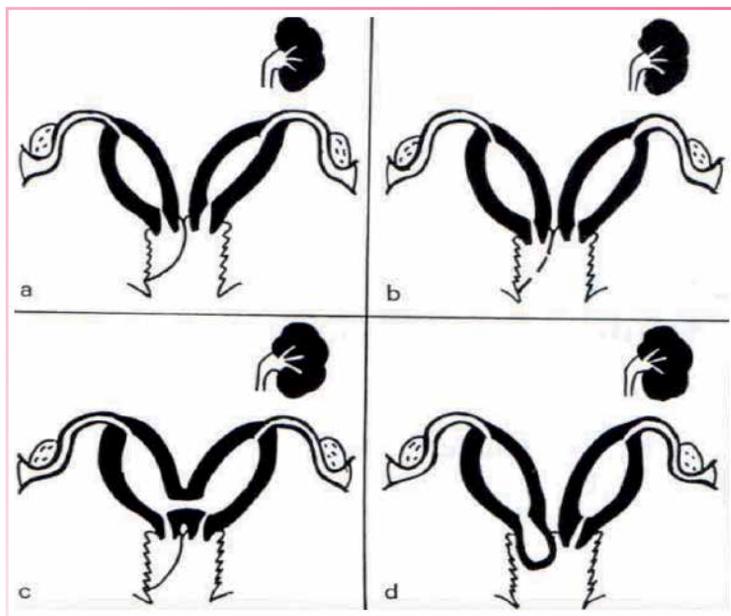


Figura 5.7

Deve essere sospettata in casi di dismenorrea ingravescente a insorgenza precoce con riscontro di massa pelvica o in caso di presenza di agenesia renale monolaterale. Oltre al riscontro della massa, la visita speculare o la vaginoscopia possono evidenziare una sola portio con una formazione controlaterale protrudente in vagina. Complemento diagnostico sono l'ecografia 2D e 3D e la RM.

Il trattamento chirurgico è raccomandato alla diagnosi, per eliminare la dismenorrea e prevenire l'endometriosi, e consiste nella rimozione chirurgica transvaginale del setto vaginale occludente. Il follow up colposcopico è raccomandato, quando possibile, per l'aumentato rischio di adenosi vaginale dal lato già ostruito.

Bibliografia di riferimento

- Ahmed SF, Achermann JC, Arlt W, Balen AH, Conway G, Edwards ZL, Elford S, Hughes IA, Izatt L, Krone N, Miles HL, O'Toole S, Perry L, Sanders C, Simmonds M, Wallace AM, Watt A, Willis D. UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75:12-26.
- Ahmed SF, Rodie M. Investigation and initial management of ambiguous genitalia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24:197-218.
- El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2017;390:2194-2210.
- Parsa AA, New MI. Steroid 21-hydroxylase deficiency in congenital adrenal hyperplasia. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017;165(Pt A):2-11.
- Wang LC, Poppas DP. Surgical outcomes and complications of reconstructive surgery in the female congenital adrenal hyperplasia patient: what every endocrinologist should know. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017;165(PtA):137-144.
- Witchel SF. Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017; 30:520-534. Bhagavath B et Al: Uterine Malformations: An Update of diagnosis, Management and outcome. *Obstet Gynecol Surv.* 2017 Jun;72(6):377-392
- Bruni V, Dei M: *Ecografia in ginecologia dell'infanzia e dell'adolescenza*, CIC Edizioni Internazionali, Roma, 2011.
- Dei M, Bruni V: *Guida alla Ginecologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza*. Officina Editoriale Oltrarno Ed, Firenze, 2016.
- *Good Practice in Pediatric and Adolescent Gynecology*, AM Fulghesu ed., Springer, Cham, 2018
- Sadler TW: *Embriologia medica di Langman*, Elsevier Masson, Milano, 2008
- The Thessaloniki ESHRE-ESGE Consensus on diagnosis of female genital anomalies. *Gynecol Surg* 2016;13:1-16.



6. DERMATITI, VULVITI E VULVO-VAGINITI NELL'INFANZIA. LE INFEZIONI A TRASMISSIONE SESSUALE IN ADOLESCENZA

M. Dei, G. Miniello, G. Ruggiero, MG. Sapia, D. Cubicciotto, G. Di Paolo, E. Chiappini

DERMATITI DELL'AREA GENITALE

Fonte di preoccupazione costante per i genitori, problemi di pratica quotidiana per il pediatra, problemi delicati per il dermatologo, le dermatiti dell'area genitale costituiscono di fatto un gruppo eterogeneo di dermatosi. Alcune sono legate direttamente alle condizioni ambientali della pelle nell'are addominale- perineale- glutea (incontinenza e uso dei pannolini); altre sono affezioni che interessano preferibilmente o eventualmente questa regione corporea.

Le manifestazioni cutanee in questa sede possono:

- ▶ mantenere le caratteristiche tipiche della malattia di base (ad esempio scabbia, impetigine)
- ▶ aumentare il rischio di complicanze dovute alla presenza del pannolino (ad esempio ulcerazioni degli emangiomi)
- ▶ presentarsi con lesioni atipiche per morfologia (ad esempio psoriasi che perde la componente desquamativa)
- ▶ assumere significato diagnostico, precedendo le manifestazioni tipiche della patologia di base (acrodermatite enteropatica)

Nella Tav. 6. 1 le situazioni più frequentemente alla base di patologie dermatologiche vulvare nelle bambine.

Tavola 6. 1 *Dermatosi/dermatiti vulvari nell'infanzia*

Quadri reattivo-allergici: dermatite da pannolino, da contatto, atopica/eczema, sinechie delle piccole labbra

Dermatosi (probabilmente immuno-mediate): psoriasi, lichen scleroso

Anomalie della pigmentazione: vitiligo, nevi, lentigo

Lesioni bollose: pemfigoide, ulcere da malattie virali sistemiche

Vasculiti e malformazioni artero-venose

La dermatite da pannolino è una condizione comune che si verifica in bambine altrimenti sane. È un'afflizione relativamente moderna del mondo sviluppato, derivante dall'uso diffuso del pannolino: l'età più colpita è tra i 7 e i 12 mesi. Si tratta di una dermatite irritativa da contatto, in quanto le feci e le urine sono agenti irritanti, la frizione tra cute e pannolino un fattore di aggravamento e i germi possono essere un'ulteriore meccanismo aggravante. Il trattamento si basa sulla riduzione dei tempi di contatto con il pannolino e con paste protettive.



Figura 6. 1 Dermatite correlata all'azione irritante delle urine all'abboccamento dello sbocco vescicale alla cute in una bambina con estrofia vescicale

In bambine con particolare reattività cutanea si può manifestare la cosiddetta "napkin psoriasis", cioè la classica dermatite da pannolino che persiste per molto tempo. Caratteristiche sono la fissità delle lesioni, il fondo eritematoso, pochissime squame nell'area genitale per effetto cheratolitico dell'urea contenuta nelle urine. Sono possibili altre localizzazioni nelle pliche cutanee (ascelle, collo).



Figura 6. 2 *Napkin psoriasis*

Ricordiamo che in sede vulvare sono relativamente frequenti anche dermatiti da contatto sia per danno irritativo diretto da parte di prodotti per l'igiene, creme, indumenti intimi, sia per una risposta di ipersensibilità ritardata dopo pregressa sensibilizzazione. È importante identificare la causa e rimuoverla ed utilizzare una crema di barriera. Anche la dermatite atopica può manifestarsi a livello vulvare in associazione o meno a lesioni in altra sede; anche in questo caso è importante rimuovere il contatto con tutti gli agenti irritanti, suggerire detergenti su base oleosa, curare eventuali sovrainfezioni e, se necessario, prescrivere un antistaminico per dare sollievo al prurito notturno. L'atopia condiziona anche la tendenza alla lichenificazione e alla desquamazione di altre dermatosi. Ricordiamo che l'uso di corticosteroidi topici in questa fascia di età va fatto solo di fronte a sintomatologie gravi, scegliendo preparati a bassa potenza e limitando il tempo di uso, perché l'assorbimento sistemico è comunque importante e gli effetti collaterali locali di tipo atrofico elevati.

Le sinechie delle piccole labbra (Fig. 6. 3) cioè l'adesione più o meno estesa dei bordi mediali delle piccole labbra sono presenti nel 5% circa delle bambine pre-puberi. Concorrono alla loro comparsa l'ipo-estrogenismo, gli stati infiammatori vulvari e una risposta tissutale che tende ad iperattivazione dei macrofagi e a stimolo alla formazione di collagene. Se le sinechie sono parziali e consentono un buon passaggio dell'urina non è richiesta nessuna terapia se non l'uso di creme o oli protettivi. In caso di adesione pressoché completa o di forme sintomatiche si può procedere ad un ciclo di terapia con estriolo in crema applicato con il cotton flock sulla linea mediana due volte al giorno per 15 -20 giorni alternati

ad una crema protettiva. Solo in caso di sinechie estese e persistenti può essere proposta anche la separazione manuale previa crema anestetica locale.



Figura 6. 3 Sinechie delle piccole labbra quasi totali.

p. c. dott. Sandra Bucciardini

Tra le dermatosi ricordiamo la psoriasi che si caratterizza per lesioni eritematose a bordi netti ricoperte da piccole squame biancastre (Fig. 6. 4), poco visibili ad occhio nudo. La visione dermatoscopica caratterizza la lesione. La localizzazione è tipica e in genere vi è una fissità delle lesioni. Si manifesta con prurito. Può esserci familiarità e possono coesistere lesioni in altre sedi (cuoi capelluto, solco retro-auricolare, ascelle...).



Figura 6. 4 Psoriasi a lesioni minime localizzata in zona genitale con eritema a livello del solco intergluteo caratterizza il cosiddetto "segno di Brunsting".



Il lichen sclero-atrofico (LS) è una patologia infiammatoria cutanea che può coinvolgere l'area ano-genitale anche nelle bambine, con lesioni multiformi: eritema, placche sottili ed aree di atrofia con fissurazioni (Fig. 6. 5). La patogenesi non è certa, ma si ipotizza una genesi autoimmune, infatti il 16% delle bambine con LS hanno un'altra patologia autoimmune. Sul piano sintomatologico si manifesta con prurito, disuria, dischezia, stipsi, talvolta con piccole perdite ematiche. Probabilmente in età pediatrica è sotto diagnosticato ma dovrebbe essere riconosciuto quanto prima possibile perché un trattamento precoce previene un aggravamento del quadro ed eventuali esiti cicatriziali. Dopo il menarca il 75% dei soggetti ha un miglioramento sintomatico, ma la completa remissione non è sempre presente.

Si tratta con corticosteroidi topici di moderata potenza associati ad emollienti; anche gli inibitori topici della calcineurina si sono dimostrati efficaci.



Figura 6. 5 Lichen sclero-atrofico vulvare e perineale

Ricordiamo infine che a livello vulvare è possibile la localizzazione di vitiligo, nevi ed altre lesioni pigmentate. Tra queste le cosiddette "macchie mongoliche" (Fig. 6. 6) è un reperto innocuo e comune (80% in neonati afro-americani ed orientali, 40% in ispanici, 10% in caucasici), tipica la regione sacrale; presenti alla nascita come chiazze grigio-ardesiache, sono dovute all'infiltrazione di melanociti nel derma profondo. Non richiedono monitoraggio clinico e si attenuano molto nel tempo.



Figura 6. 6 Macchie mongoliche

Non rara anche la localizzazione di emangiomi sia congeniti che a comparsa nel primo anno di vita.

Più infrequenti lesioni bollose a patogenesi autoimmune (pemfigoide), le vasculiti (malattia di Behcet), le malformazioni artero-venose e la istiocitosi a cellule di Langherans. La regione vulvare può essere anche una localizzazione di malattia di Crohn sia quando il quadro intestinale è già noto che come manifestazione primaria. Una consulenza dermatologica è fondamentale per la sicurezza diagnostica e una terapia mirata.

A livello perineale possiamo osservare una protrusione piramidale perianale (Fig. 6. 7). Si tratta di una condizione benigna sia congenita, sia funzionale ad esempio secondaria a stipsi, sia correlata a lichen scleroso.



Figura 6. 7 Protrusione piramidale perianale



Una fossetta pilonidale (Fig. 6. 8) si presenta con un avvallamento sacrale in prossimità del solco intergluteo. Sono necessarie indagini se associata ad altri segni cutanei: emangiomi, deviazione del solco intergluteo, ipertricosi, nevo pigmentato.



Figura 6. 8 Fossetta pilonidale

FLOGOSI VULVO-VAGINALI

Da un punto di vista clinico è utile distinguere due situazioni:

1. le vulviti che rappresentano nella maggior parte dei casi quadri irritativi, con possibile sovrainfezione, secondari ad allergie, dermatosi, disturbi intestinali o urinari, malattie sistemiche e limitati a vulva, perineo e al massimo il vestibolo vaginale. Possono però manifestarsi a livello vulvare anche quadri di micosi da candida albicans (Fig. 6. 9) o glabrata oppure infezioni virali (herpes virus, papilloma virus, mollusco contagioso).
2. le vulvovaginiti in cui è presente una flogosi estesa al canale vaginale, sostenuta da microrganismi patogeni o patogeni opportunisti.



Figura 6. 9 Candidosi perigenitale: piccole pustole, bordo sbriciolato, desquamazione fine molto suggestiva. Nell'anamnesi si riscontra diarrea, antibiotici, somministrazione incongrua di creme cortisoniche.

Talvolta, soprattutto in situazioni di transitoria immunodepressione, i batteri saprofiti cutanei dell'area interessata oppure microrganismi presenti nelle feci (di solito anaerobi o un'associazione di aerobi e anaerobi) possono causare dei veri e propri ascessi cutanei (Fig. 6. 10) che richiedono una terapia antibiotica ad ampio spettro per bocca.



Figura 6. 10 Ascesso cutaneo



Tavola 6. 2 *Microrganismi responsabili di vulvovaginiti*

Ossiuri (*enterobius vermicularis*) comportano la presenza a livello vaginale di vari batteri presenti a livello intestinale.

Streptococco β emolitico gruppo A (*streptococcus pyogenes*), spesso a partire da localizzazione oro-faringea, può dare manifestazioni anche perianali (Fig. 6. 11)

Haemophilus influenzae, anch'esso secondario a localizzazione faringea. Attualmente il riscontro è più raro per la diffusione della vaccinazione contro il tipo B capsulato, agente della meningite acuta batterica.

Staphylococcus aureus, di solito patogeno opportunista della cute e del rino-faringe e responsabile soprattutto di lesioni cutanee.

Più raramente:

Shigella flexneri di solito causa di infezioni intestinali

Yersinia enterocolitica, anch'essa con prevalenti manifestazioni intestinali

Schistosoma haematobium (Bilharzia) nei paesi in cui è endemico; qualche segnalazione di presenza anche in Italia

infezioni da patogeni a trasmissione sessuale (*neisseria gonorrhoeae*, *chlamydia trachomatis*, *trichomonas vaginalis*). In queste situazioni è fondamentale, dopo aver escluso una trasmissione verticale dalla madre, predisporre una valutazione clinica ed eventuali consulenze relative alla possibilità di abuso sessuale (v. Cap. 9).

Patogeni della vaginosi batterica (*Gardnerella*, *Mobiluncus*, *Mycoplasmi*) possono essere presenti in bambine già estrogenizzate con quadri più o meno sintomatici.



Figura 6. 11 *Dermatite streptococcica perianale*
Chiazze eritematose, lucenti, edematose a margini netti che ben si distinguono dalla cute sana circostante, a forma circolare o ovoidale, e lesioni pruriginose e dolorose che inducono a trattenere la defecazione. Può coesistere vulvovaginite. Il tampone perianale e spesso faringeo sono positivi per *Streptococco beta emolitico gruppo A*.

Soprattutto in presenza di vulvovaginiti ricorrenti è importante escludere la presenza di disturbi minzionali e trattare una eventuale stipsi cronica associata. Inoltre bisogna prendere in considerazione la possibilità di corpi estranei vaginali, che possono causare anche piccolo stitilicidi ematici, e indirizzare ad una vaginoscopia. Ricordiamo infine che alcune malattie febbrili sistemiche (infezioni da CMV, Coxsachie, varicella ...) si possono associare a manifestazioni ulcerative acute vulvari, dolenti, segno di immunodepressione transitoria, che si risolvono spontaneamente nel giro di qualche giorno.

Iter diagnostico

Un'attenta anamnesi su diatesi allergica, atopia, abitudini igieniche, disturbi urinari o intestinali, infezioni nei familiari, trattamenti con antibiotici, corticosteroidi o immunomodulanti, patologie dermatologiche extragenitali, sintomi e terapie empiriche già sperimentate può già essere orientativa.

L'esame obiettivo in presenza di iperemia più o meno estesa, lieve edema ed eventuali lesioni da grattamento in assenza di leucorrea orienta per una vulvite (Fig. 6. 12).



Figura 6. 12 Vulvite: spiccata iperemia vulvare con minime aree edematose; non leucorrea.



Le lesioni da Herpes virus si manifestano sulla mucosa come papule eritematose che rapidamente si trasformano in vescicole ulcerate in un contesto di iperemia ed edema; sulla cute le vescicole possono essere coperte da croste. Le manifestazioni da virus del papilloma hanno aspetto variabile con escrescenze di varie dimensioni: di solito il colore è più chiaro sulla cute e più rosato sulla mucosa. L'infezione da mollusco contagioso è causata da un poxvirus (Fig. 6. 13). Si manifesta con piccoli gruppi di papule di diametro 3-6 mm perfettamente circoscritte, asintomatiche. Le lesioni si risolvono spontaneamente nei mesi, per cui non indicata in età pediatrica un'asportazione, sia per la frequenza delle recidive che per la possibilità di traumi per le piccole pazienti.



Figura 6. 13 Mollusco contagioso

Soprattutto in presenza di leucorrea con segni importanti di flogosi o nelle forme recidivanti, esclusa una infestazione da ossiuri con ricerca specifica (cerotto di Graham) e, se i sintomi sono suggestivi, anche con *terapia ex adjuvantibus*, può essere indicato un accertamento microbiologico eseguito però con molta attenzione a non traumatizzare la bambina (v. Cap. 3). Può essere effettuata una valutazione microscopica oppure un esame colturale. La coltura è utile per identificare ad esempio lo *Streptococcus pyogenes*; va però sottolineato che alcuni microrganismi patogeni (tra cui la stessa *Candida albicans*) spesso danno esiti colturali falsamente negativi; inoltre spesso le colture batteriche rivelano la presenza di microrganismi saprofiti (quali gli enterobatteri) che non sempre svolgono un ruolo nella patogenesi della vaginite. Nel dubbio di un patogeno

a trasmissione sessuale è opportuno utilizzare test di identificazione specifica degli acidi nucleici.

La microscopia a fresco nelle vulvo-vaginiti

In età pediatrica, l'assenza dei lattobacilli e dell'azione protettiva da parte delle ampie cellule squamose, come pure la lenta rigenerazione cellulare, rendono la mucosa vaginale molto fragile e vulnerabile alle infezioni.

La microscopia a fresco o diretta o in contrasto di fase del fluor vaginale è un utile e immediato presidio diagnostico, ripetibile ed economico che permette la diretta osservazione di batteri, funghi, protozoi e di caratteristiche citopatie indotte dai virus, in tempo reale e senza alcuna fissazione o colorazione del preparato. Con la piccola paziente in posizione ginecologica o nella posizione di Sims, si introduce delicatamente in vagina un tampone montato -per prelievo vaginale o uretrale- precedentemente intriso di soluzione fisiologica sterile, per raccogliere il fluor vaginale. Il tampone montato viene quindi stemperato in una goccia di soluzione fisiologica sterile posta su di un vetrino porta-oggetti; subito dopo si applica un vetrino copri-oggetti ed il campione è così pronto per essere esaminato sotto un microscopio in contrasto di fase. Gran parte dei batteri e dei funghi presenta forme e dimensioni caratteristiche. È utile ribadire che una diagnosi definitiva di specie batterica e micotica si basa sull'isolamento dei microrganismi su appropriati terreni di coltura; ciononostante la microscopia in contrasto di fase fornisce le prime indicazioni per una terapia immediata che molto spesso è indipendente dalla particolare specie batterica e micotica identificata. Va inoltre sottolineato che alcuni microrganismi patogeni sviluppano esiti colturali falsamente negativi e che di contro troppo spesso i prelievi vaginali vengono inappropriatamente sottoposti a colture batteriche che inevitabilmente rivelano la presenza di batteri che non svolgono alcun ruolo nella patogenesi della vaginite.

La vaginosi batterica è la condizione patologica vaginale più frequente in età fertile e adolescenziale, responsabile della metà di tutti i casi di vaginiti. È sostenuta da una miscela di batteri pleiomorfi, in forma di cocco bacilli, il più noto dei quali è rappresentato dalla *Gardnerella vaginalis*. Questi batteri possono apparire liberi nel campo microscopico ma il loro aspetto più caratteristico è quando sono adesi alle cellule vaginali, connotando la cosiddetta clue cell o cellula indizio (Fig. 6. 14). Le colture vaginali hanno un'ottima sensibilità, ma il valore predittivo è meno del 50%, cosicché le colture non sono raccomandate. Dall'altro canto,



con una minima esperienza microscopica la diretta osservazione delle clue cells assicura una specificità del 98% ed un VPP che raggiunge il 100%.

La vaginite aerobica non è assimilabile né ad una vaginite specifica, né alla vaginosi batterica. La bambina può presentare un fluor giallastro, raramente maleodorante, che tinge tenacemente le mutandine. Questa condizione patologica è caratterizzata da una microflora vaginale anormale, rappresentata in proporzioni variabili dall'*Escherichia coli*, lo *Streptococcus spp*, lo *Staphylococcus aureus* e dallo *Staphylococcus coagulans* negativo e da una reazione infiammatoria localizzata, quindi da una intensa attivazione leucocitaria, non evincibile dalla fluorcoltura vaginale, ma visibile in tempo reale nel campo microscopico. Per tale motivo, la diagnosi di vaginite aerobica è essenzialmente basata sulla valutazione microscopica, usando un microscopio in contrasto di fase.

Nei preparati a fresco è possibile osservare diverse forme micotiche che mostrano caratteristici morfotipi. La *Candida albicans* sviluppa sia pseudoife che blastospore ed è sicuramente il più frequente agente eziologico delle micosi genitali. Le blastospore hanno una forma ovale o rotondeggiante e un contorno netto, mentre le pseudoife appaiono segmentate, a forma di canna di bambù e generano le spore. Sempre più frequentemente in presenza di infezioni micotiche genitali le pseudoife e le blastospore non sono evidenziabili anche sotto diretta osservazione microscopica e le colture danno esiti falsamente negativi. In questi casi il microscopista può riconoscere una caratteristica citopatia micotica (Fig. 6. 15) che consente di impostare una pronta terapia specifica. La citopatia da *Candida* o micotica è rappresentata da buchi, tunnel, solchi ed amputazioni citoplasmatici con margini netti.

Il *Trichomonas vaginalis* è un protozoo mobile provvisto di quattro flagelli anteriori e di un assostile posteriore. Il preparato a fresco della secrezione vaginale è di grande aiuto nell'iter diagnostico della trichomoniasi, in quanto il microrganismo vivo può essere riconosciuto grazie ai suoi movimenti.

Lo Human Papilloma Virus induce caratteristici aspetti citologici: il coilocita, nuclei scuri per l'addensamento cromatinico e la multinucleazione. Il coilocita (fig. 6. 16) mostra un caratteristico ampio alone perinucleare con un margine nettamente demarcato.

La microscopia diretta non evidenzia solo i microrganismi e le specifiche modificazioni da essi indotti, ma permette un immediato riconoscimento di elementi discariotici o francamente neoplastici e non da ultimo una preziosa valutazione cito-ormonale grazie alla prevalenza e all'atteggiamento dei diversi morfotipi

cellulari sfaldati dell'epitelio vaginale. Infatti, in caso di fluor vaginale in età pediatrica, la microscopia a fresco consente una immediata distinzione tra la presenza di una infezione vaginale e una condizione di stimolazione estrogenica non compatibile con l'età anagrafica. L'iperestrenismo che può essere l'espressione di una pubertà precoce, è rivelato dalla predominanza nel campo microscopico di ampie cellule squamose intermedie e superficiali (fig. 6. 17) al posto di dominanti cellule parabasali, piccole e rotondeggianti. È utile sottolineare che il riscontro di queste cellule squamose, indice di stimolazione estrogenica, può precedere qualsiasi evidenza strumentale radiologica o sintomatologica.

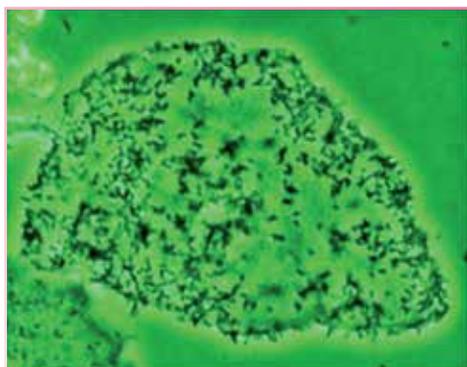


Figura 6.14 *Citopatia micotica*

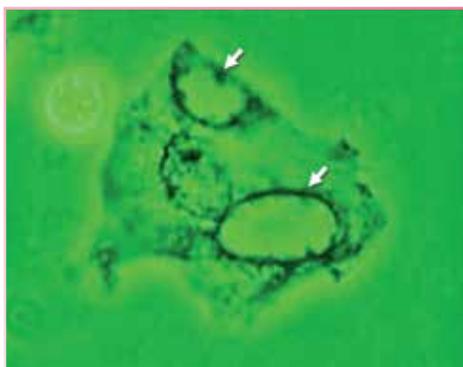


Figura 6.15 *Clue cell*

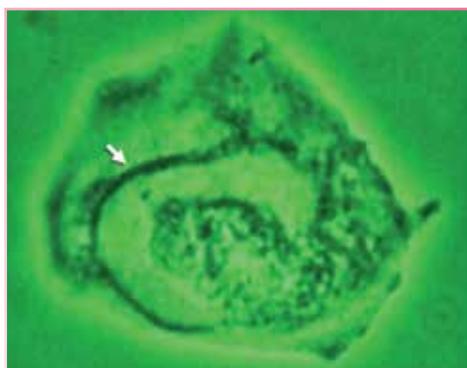


Figura 6.16 *Coilocita*

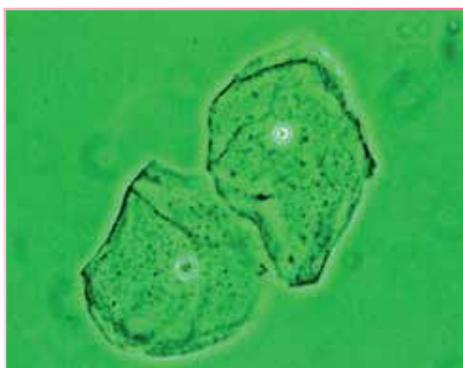


Figura 6.17 *Ampie cellule superficiali con il caratteristico nucleo picnotico*



Linee di terapia

In presenza di una vulvite il primo passo è dare suggerimenti specifici di igiene vulvare (Tav. 6. 3).

Tavola 6. 3 Le “regole d’oro dell’igiene vulvare”

1. Preferire biancheria di cotone bianca, lavata con detergenti privi di profumi, senza sbiancanti o ammorbidenti
2. Usare carta igienica non profumata o colorata
3. Evitare il contatto della vulva con bagni schiuma e shampoo
4. Usare il sapone in zona perianale ma non a livello vulvare
5. Lavarsi dopo la defecazione, dall’avanti all’indietro
6. Sciacquarsi con acqua dopo il bagno in piscina
7. Urinare con le gambe ben divaricate
8. Non trattenere urine o feci
9. Lavarsi frequentemente le mani
10. Utilizzare creme protettive e detergenti oleosi

In presenza di chiari segni di sovrainfezione possono essere prescritti lavaggi antisettici (benzidamina) o creme antibiotiche topiche (gentamicina, acido fusidico). Possono essere poi consigliati un eventuale trattamento dei fattori causali, ad esempio probiotici e/o blandi lassativi per i disturbi intestinali ed indicazioni per le alterazioni minzionali. Nelle forme da candida albicans ricorrenti o in bambine immunodepresse può essere utilizzato il fluconazolo per os in sospensione (3 mg/kg al dì); se è stata rilevata una infezione da candida glabrata devono essere prescritti imidazolici topici di ultima generazione (isoconazolo, sertaconazolo) oppure preparati a base di acido borico per almeno dieci giorni. In presenza di vulvite herpetica sintomatica sono indicati gli antivirali per os (aciclovir, valaciclovir), calibrando il dosaggio sul peso della bambina, in associazione di antibiotici topici. Le localizzazioni vulvo-perineali di condilomatosi, se asintomatiche, possono anche essere seguite con osservazione per due mesi, vista l’elevata possibilità di regressione spontanea, rima di inviare per un trattamento specifico. Anche le manifestazioni da mollusco contagioso sono di solito autolimitantesi. L’infestazione di ossiuri si tratta con mebendazolo oppure con pirantel pamoato, ripetendo il trattamento dopo 15 giorni e suggerendo un trattamento anche per gli altri membri della famiglia. Bisogna anche sottolineare la necessità di lavarsi

le mani ogni volta che si va in bagno, di cambiarsi le mutandine tutti i giorni, di lavarsi ogni mattina per rimuovere le uova e di tagliarsi spesso le unghie.

L'amoxicillina è il farmaco di scelta per il trattamento delle forme da Streptococco piogene e da Haemophilus influenzae. Le lesioni cutanee da streptococcus aureus rispondono all'acido fusidico topico, ma in situazioni estese è però associare amoxicillina + acido clavulanico per os g per 7 giorni. Le infezioni a trasmissione sessuale richiedono una terapia specifica, dopo ripetizione del tampone: cefixima 8 mg/kg/die in sospensione per il gonococco, eritromicina 12.5 mg/ Kg per 10 gg oppure azitromicina 10 mg/kg per 3 giorni per la Chlamydia e metronidazolo 100 mg per 7 gg (in bambine di età >3 aa). Per l'infestazione da Schistosoma haematobium il farmaco di elezione è il praziquantel un derivato chinolonico non in commercio in Italia.

Per tutte le altre infezioni, in cui si riscontrano prevalentemente patogeni opportunisti a partenza intestinale (Enterococco, Escherichia coli...) o batteri della vaginosi (Gardnerella) sarebbe opportuno evitare il ricorso ad antibiotici per os per limitare il rischio di acquisizione di resistenze. La gestione terapeutica si avvale allora di probiotici per os, terapia antibiotiche topiche (anche intravaginali somministrate con un microcatetere se la madre e la bambina sono disponibili, utilizzando clorexidina, ciclopiroxolamina, nifuratel + metronidazolo).

LE INFEZIONI A TRASMISSIONE SESSUALE IN ADOLESCENZA

Le Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST) costituiscono una varietà di sindromi cliniche e infezioni molto diffuse che interessano milioni di individui ogni anno in tutto il mondo, causate da agenti patogeni che possono essere acquisiti e trasmessi attraverso qualsiasi tipo di rapporto sessuale (vaginale, anale, orale) o con il contatto con liquidi organici infetti (sperma, secrezioni vaginali, sangue). La persona con una infezione a trasmissione sessuale può trasmettere la malattia anche se non ha manifestazioni cliniche. La sintomatologia correlata all'infezione interessa in genere l'apparato genitale e urinario ma ci sono patologie che possono manifestarsi anche a livello sistemico. Secondo il WHO la lotta alle infezioni sessualmente trasmesse è tra le assolute priorità di salute pubblica a livello mondiale:



- 】 499 milioni di nuove infezioni curabili (sifilide, gonorrea, chlamydia e trichomonas) ogni anno, molte asintomatiche, in soggetti tra i 15 e i 49 anni;
- 】 Circa i 2/3 si verificano al disotto dei 25 anni di età;
- 】 Ogni anno almeno 1 adolescente su 20 contrae una IST e l'età di contagio tende ad abbassarsi in relazione alla sempre più precoce età del primo rapporto sessuale (7% già tra i 13-14 anni) e all'aumento del numero di partner sessuali occasionali;
- 】 USA: 20 milioni di nuove ITS/anno, il 50% in giovani tra i 15-24 anni (soprattutto gonorrea e clamidia);
- 】 Le IST rappresentano una causa importante di infertilità sia maschile che femminile (USA: la mancata diagnosi di IST determina ogni anno infertilità in 24.000 donne);
- 】 La resistenza ai farmaci, in particolare contro la gonorrea, rappresenta la maggiore sfida per il controllo globale delle IST nel mondo.

La possibilità di contrarre un'infezione a trasmissione sessuale nei giovani è particolarmente elevata, sia per i rischi biologici di questa fascia di età, sia per i rischi comportamentali degli adolescenti (l'inizio precoce dei rapporti sessuali, la promiscuità dei rapporti, il numero di partner, l'uso di alcol e droghe, il sesso orale, la difficoltà ad accedere a servizi sanitari e soprattutto l'assenza di protezione rappresentano i principali problemi che facilitano la diffusione delle infezioni attraverso i rapporti sessuali). La vulnerabilità biologica delle giovani donne alle IST è correlata a:

- 】 Sistema immunitario cervico-vaginale immaturo con minore produzione locale di IgG e IgA.
- 】 Muco cervicale meno denso per carenza di progesterone come conseguenza di cicli anovulatori.
- 】 Fisiologica estensione dell'epitelio colonnare dal canale cervicale alla vagina, con maggiore suscettibilità delle cellule cilindriche alle IST.
- 】 Alterazione del microbiota vaginale in seguito a ciclo mestruale, uso di contraccettivi, lavande vaginali, antibiotici, rapporti sessuali, stress.

Tavola 6. 4 *Patogeni a trasmissione sessuale*

-
- *Neisseria gonorrhoeae*

 - *Chlamydia trachomatis*

 - Ulcera molle o cancroide

 - *Trichomonas vaginalis*

 - *Mycoplasma genitalium*

 - *Treponema pallidum*

 - Herpes virus

 - Papilloma virus

 - Pediculosi del pube

 - Virus HIV

 - Virus HCV, HBV, HAV

 - Pox virus (mollusco contagioso)

 - Virus zika

Gonorrea

La gonorrea e le manifestazioni cliniche ad essa correlate sono causate dall'infezione del batterio *Neisseria gonorrhoeae*. Il tempo di incubazione del gonococco è di 3-10 giorni. L'infezione coinvolge principalmente l'epitelio colonnare dell'uretra, l'epitelio cilindrico dell'endocervice, il retto, la faringe e le congiuntive. Sebbene l'infezione rimanga generalmente localizzata al sito d'infezione, essa può talvolta risalire il tratto genitale causando una malattia infiammatoria pelvica (PID) nella donna (10-20% dei casi), epididimo-orchite e prostatite nell'uomo, o disseminarsi con batteriemia che si manifesta generalmente con lesioni cutanee, febbre, artralgie, artrosinovite soprattutto al polso, anca e ginocchio.

La trasmissione avviene per contatto sessuale genitale, anale, orale o dalla madre al bambino alla nascita.

L'incidenza più elevata di gonorrea si riscontra nei giovani adulti (15-29 anni) e vi è un impatto sproporzionatamente maggiore della malattia nelle minoranze etniche e nei maschi omosessuali (MSM).

L'infezione asintomatica del tratto genitale si manifesta nelle ragazze fino al 90 % dei casi e nei ragazzi in circa il 5% dei casi. Le infezioni a localizzazione rettale e faringea sono generalmente asintomatiche. Nelle donne i sintomi sono correlati



all'infezione endocervicale ed uretrale e comprendono: l'aumento o la variazione delle caratteristiche delle secrezioni vaginali, spotting intermestruale, disuria, menorragia, dispareunia, perdite purulente dall'uretra.

L'esame obiettivo può risultare normale o può essere evidente secrezione muco-purulenta a livello della cervice, talvolta associata ad iperemia e sanguinamento; può esserci dolorabilità a livello annessiale o alla mobilizzazione del corpo uterino.

Negli uomini la manifestazione prevalente è rappresentata dai segni di uretrite acuta con secrezione uretrale muco-purulenta, eritema del meato uretrale e disuria.

La diagnosi di gonorrea si basa sull'identificazione di *N. gonorrhoeae* nelle secrezioni genitali, rettali, faringee od oculari tramite test di amplificazione degli acidi nucleici (NAAT) o coltura.

Terapia: nelle infezioni uretrali, cervicali e del retto in adulti ed adolescenti:

› Ceftriaxone 250 mg i. m. in dose unica

oppure:

› Cefixime 400 mg per os in dose unica

La crescente resistenza anche a questi farmaci impone, in caso di persistenza dei sintomi, la ripetizione di una coltura con antibiogramma del ceppo isolato.

L'infezione da *N. gonorrhoeae* dovrebbe essere notificata alle autorità locali, regionali e nazionali, in base alle direttive.

Chlamydia trachomatis

L'infezione da clamidia è la patologia più frequente tra le infezioni a trasmissione sessuale di origine batterica e la prevalenza è più alta in persone di età <24 anni, è altissima la percentuale di soggetti asintomatici (fino al 75% nella ragazze e il 30% nei ragazzi) motivo della ampia diffusione della malattia. La clamidia si trasmette attraverso rapporti sessuali (vaginali, anali, orali) e come trasmissione verticale al parto; maggiore è il numero dei partners sessuali, maggiore sarà il rischio di infezione. Il principale fattore di rischio è la presenza di un nuovo partner negli ultimi 6 mesi.

Le eventuali manifestazioni cliniche compaiono dopo una – tre settimane dall'infezione. Nelle donne il batterio infetta la cervice e, nella maggior parte dei casi, l'uretra, causando leucorrea, spotting durante i rapporti e dispareunia; disuria, tenesmo vescicale e pollachiuria quando vi è coinvolgimento uretrale (Fig. 6. 18).

L'infezione può evolvere in flogosi pelvica con dolori addominali al basso ventre e alla schiena, febbre, spotting intermestruale e possibilità di danno tubarico persistente.



Figura 6. 18 Cervicite da *Chlamydia*

Nell'uomo l'infezione da clamidia causa uretriti ed epididimiti (dal 30 al 50% delle uretriti non gonococciche è causato dalla clamidia), i sintomi sono disuria e secrezione alla spremitura del meato uretrale; se l'infezione è trasmessa attraverso un rapporto anale si può manifestare una proctite con dolore e sanguinamenti, se trasmessa attraverso un rapporto orale si può avere una faringite da clamidia. Anche se le manifestazioni cliniche sono lievi, tanto da non essere spesso diagnosticate, le conseguenze a carico dell'apparato riproduttivo, specie femminile possono essere molto gravi. Dal 40 al 67% delle donne con infezione non trattata sviluppano una PID: il coinvolgimento dell'endometrio, delle tube, dell'utero e dei tessuti circostanti e il processo di riparazione cicatriziale post infettivo, può comportare un danno permanente (l'occlusione tubarica è la conseguenza più temibile), con dolore pelvico cronico, infertilità tubarica e possibilità di gravidanze extrauterine. Le adolescenti affette da clamidia hanno una probabilità di rischio di contrarre il virus dell'HIV cinque volte più alta, inoltre, l'infezione persistente da clamidia aumenta il rischio di infezione da parte di tipi di HPV cancerogeni, con una probabilità maggiore di evoluzione in neoplasia cervicale. Le infezioni urogenitali da clamidia possono essere diagnosticate con tampone endocervicale (nelle donne) o endouretrale (negli uomini) o con la ricerca su campione di urina del primo mitto. I NAAT sono i test più sensibili. Si stanno diffondendo anche degli auto-test che la ragazza può fare da sola e spedire al laboratorio.

La terapia dell'infezione da clamidia non complicata evita le ripercussioni nega-



tive sulla salute riproduttiva e tutte le persone con test positivi per l'infezione dovrebbero essere sottoposte a terapia antibiotica.

Terapia:

- › Azitromicina 1 g per os in singola dose
- › Doxiciclina 100 mg per 2 al die per 7 giorni

Regimi alternativi:

- › Eritromicina 500 mg 4 al die per os per 7 giorni
- › Ofloxacina 300 mg 2 al die per os per 7 giorni

È importante prescrivere la terapia anche al o ai partner esposti, anche in assenza di manifestazioni cliniche o di positività del test.

Trichomonas vaginalis

L'infezione da trichomonas è una delle malattie sessualmente trasmissibili di più comune riscontro: è asintomatica nel 50% dei casi nelle femmine e nel 90% nei maschi. La trasmissione è prevalentemente per via sessuale e nella donna le parti più interessate sono la vagina e la cervice con a volte coinvolgimento di uretra, ghiandole del Bartolini e ghiandole di Skene; nell'uomo l'infezione è presente nell'uretra, nella prostata, nelle vescichette seminali.

I sintomi più evidenti dell'infezione acuta da trichomonas sono la leucorrea in notevole quantità, prurito, eritema vulvare e vaginale, dispareunia, disuria e colpite. L'esame microscopico a fresco del secreto vaginale permette di identificare i protozoi, ma la metodica più utilizzata per la diagnosi di tricomoniasi è rappresentata dall'esame colturale su terreno selettivo, la cui sensibilità è notevolmente alta (90. 95%) e la specificità assoluta (100%). Sono in commercio anche NAATS specifici.

Terapia:

- › Metronidazolo 2 g x os in singola dose

oppure:

- › Tinidazolo 2 g x os in singola dose

Regime alternativo:

- › Metronidazolo 500 mg x os 2 volte al giorno per 7 giorni.

Il metronidazolo per uso topico non è raccomandato perché non raggiunge i livelli terapeutici nell'uretra e nelle ghiandole perivaginali. Va ricordato l'effetto Antabuse per somministrazione all'alcool. La terapia deve essere estesa al partner anche se asintomatico.

Mycoplasma genitalium

Negli ultimi anni è stato riconosciuto un ruolo di notevole rilievo al *Mycoplasma genitalium* (M. G.) considerato il terzo patogeno per frequenza e importanza dopo *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae*, e documentato sempre più frequentemente tra le cause di PID, uretriti e cerviciti non gonococciche e non clamidiali, proctiti. Secondo dati della letteratura, sarebbe responsabile del 15% - 25% delle uretriti non gonococciche. La sintomatologia è sovrapponibile a quella dell'uretrite e cervicite da *Chlamydia*. La diagnosi è ottenibile solo attraverso il test di amplificazione dell'acido nucleico (NAAT). L'incidenza crescente e la resistenza antimicrobica emergente sono una preoccupazione importante nei confronti di questo patogeno.

Terapia:

» Azitromicina 1g x os in singola dose

oppure:

» Doxiciclina 100 mg x 2 al die per os
per 7 giorni

in caso di resistenza ai macrolidi:

» Moxifloxacina 400 mg x os
per 7-10 giorni

Sifilide

È una complessa infezione sessualmente trasmissibile causata dal batterio *Treponema pallidum*.

Si sviluppa in diversi stadi, ciascuno caratterizzato da sintomi e decorso diverso ed è considerata una malattia sistemica cronica caratterizzata da fasi attive alternate a periodi di latenza.

Secondo i dati forniti dal WHO vi è un aumento della prevalenza della sifilide nella popolazione generale, e gli uomini sono più colpiti rispetto alle donne.

La trasmissione avviene per contatto sessuale o per via verticale, principalmente



transplacentare (siflide congenita).

Siflide primaria: tra l'infezione e l'insorgenza dei sintomi possono trascorrere da 10 a 90 giorni (mediamente 20 giorni). Questo primo stadio è caratterizzato dalla comparsa di una papula nel punto in cui avviene l'infezione batterica (regione vulvare, portio, bocca, pene, canale anale), che in seguito ad abrasione forma un'ulcera a bordi rilevati, non dolente (sifiloma) che guarisce spontaneamente dopo 3-6 settimane. Se l'infezione non è trattata in questa fase evolve verso gli stadi successivi.

La diagnosi di siflide può essere effettuata utilizzando il materiale prelevato da una escoriazione o da una ferita del paziente, isolando il treponema facilmente riconoscibile con la microscopia ottica in campo oscuro o con tecniche di immunofluorescenza diretta, metodi attendibili per la diagnosi di siflide precoce

La diagnosi sierologica si basa sull'utilizzo di due tipi di test: quelli non specifici per il treponema e quelli treponema-specifici. Tra i primi il Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) individua anticorpi anticardiolipina, diventa positivo dopo 3-4 settimane dal contagio, si negativizza con la terapia ed è usato per valutare l'efficacia del trattamento) e il Rapid plasma Reagin (RPR); i test treponema specifici sono il Fluorescent Treponemal Antibody Absorbed (FTA-ABS) e il T. Pallidum Particle Agglutination (TP-PA). La positività dei test specifici persiste per tutta la vita.

Terapia:

Il trattamento dell'infezione è facilmente realizzabile con l'uso della penicillina. La preparazione, il dosaggio e la lunghezza del trattamento dipendono dallo stadio della malattia e dalle sue manifestazioni cliniche:

- 】 Benzatinpenicillina G 2, 4 milioni di unità in singola dose IM nel primo e secondo stadio e in fase latente precoce;
- 】 Benzatinpenicillina G 2. 4 milioni di unità IM per 3 volte, nella siflide latente e nel terzo stadio.

Il trattamento della siflide primaria e secondaria di soggetti allergici prevede un tentativo di desensibilizzazione prima di utilizzare come farmaco di seconda scelta Doxiciclina 100 mg per os due volte al giorno per 14 giorni.

La siflide è soggetta a notifica obbligatoria.

Herpes virus

L'Herpes genitale è una infezione virale cronica. Due tipi di HSV possono causare Herpes genitale: HSV-1 e HSV-2, la maggior parte dei casi di herpes geni-

tale recidivante è causata da HSV-2. Una quota crescente di infezioni erpetiche ano-genitali sono state attribuite a HSV-1, particolarmente evidente tra i giovani e le donne MSM, come conseguenza del sesso oro-genitale. Nel 50% dei casi l'infezione è asintomatica e ciò favorisce la diffusione del virus.

L'infezione primaria (primo contatto con il virus) si trasmette per contatto di cute e mucose con la persona infetta. Al momento dell'infezione primaria il virus entra nelle cellule epiteliali e si replica.

La sintomatologia dell'infezione, dopo alcuni giorni dal contatto, è rappresentata da dolore, prurito vulvare, leucorrea e bruciore associati alla comparsa di vescicole, che rapidamente si ulcerano, su vulva, ano e cervice; sulla cute l'ulcera può essere ricoperta da croste. (Fig. 6. 19)



Figura 6. 19 *Vulvite herpetica*

Normalmente alle lesioni genitali si associa una linfadenite satellite e può essere presente malessere generale. In alcuni casi la lesione può interessare esclusivamente la cervice uterina e vi possono essere casi in cui le manifestazioni cliniche si presentano dopo 6-12 mesi dalla prima infezione. In adolescenza nel 20% dei casi è presente una faringo- tonsillite herpetica. Le recidive si manifestano quando la replicazione virale viene riattivata da svariate cause, importante la condizione immunitaria dell'ospite. La diagnosi di herpes genitale è essenzialmente clinica e la ricerca di anticorpi tipo- specifici può a volte essere utile in caso di prima infezione (gli anticorpi anti HSV si sviluppano durante le prime settimane dopo l'infezione e persistono a tempo indeterminato) oppure in caso di manifestazioni atipiche. Importante la diagnosi differenziale con altre possibili



cause di ulcere genitali (ulcera molle, pemfigo, ulcere di Lipschuz, , malattia di Behcet, malattia di Crohn).

Terapia:

▶ la maggior parte dei trattamenti farmacologici utilizzati prevedono l'uso di antivirali per os che inibiscono la DNA polimerasi dei virus herpetici. La terapia sistemica va intrapresa sia in caso di primo episodio infettivo che nelle recidive, non eradica però l'infezione, né diminuisce, una volta interrotta, il rischio, a frequenza, la severità delle recidive. La terapia topica con antivirali dà scarsi risultati.

Papilloma virus

L'infezione da Papilloma (HPV-Human Papilloma virus) è la più frequente infezione virale sessualmente trasmessa. Esistono circa 150 tipi di papilloma virus differenziati in base al genoma, almeno 40 dei quali in grado di infettare la zona genitale, altri hanno un tropismo specifico per la regione orofaringea e laringea o per la cute.

I diversi tipi di HPV vengono distinti in tipo ad alto e basso rischio di trasformazione maligna:

alcuni sono responsabili di lesioni benigne (condilomi e papillomi) altri producono lesioni pre-invasive (displasie) e invasive (tumori): due tipi di HPV (16 e 18) causano il 70% dei tumori del collo dell'utero e delle lesioni cervicali precancerose; ci sono anche evidenze che collegano l'HPV con tumori dell'ano, della vulva, della vagina, del pene, della testa e del collo (lingua, tonsille e gola).

L'HPV si trasmette per via sessuale, attraverso il contatto con cute e mucose e i microtraumi che avvengono durante i rapporti sessuali potrebbero favorire la trasmissione. Il contagio avviene anche attraverso il solo contatto dei genitali ed è importante sapere che l'uso del profilattico non elimina totalmente il rischio di infezione se il virus ha infettato la cute non protetta dal preservativo.

Possono raramente verificarsi la trasmissione verticale (da madre infetta a feto durante il parto) o l'auto-inoculazione in altre parti del corpo. È ipotizzata la trasmissione attraverso i fomenti (ossia per contagio indiretto attraverso asciugamani, strumenti diagnostici, biancheria intima), anche se non si conosce quanto il virus possa sopravvivere fuori dall'organismo e quindi il suo potere infettante.

La maggior parte dei giovani sono infettati dal virus poco dopo l'inizio dell'attività sessuale, anche se gran parte delle infezioni (fra il 70% e il 90%) è asintomatica e transitoria, perché il virus viene eliminato dal sistema immunitario prima di

sviluppare un effetto patogeno, infatti a distanza di 18 mesi dall'infezione, l'80% delle donne risulta HPV-negativa, anche in caso di contagio con virus ad alto rischio, con percentuali ancora più elevate nelle adolescenti. Come conseguenza la prevenzione secondaria basata sullo screening della lesioni cervicali non è raccomandata in questa fascia di età. Si ritiene che sottoporre a screening le adolescenti possa determinare un trattamento inutile di lesioni preneoplastiche, al contrario l'*overtreatment* rappresenta un rischio reale per possibili danni sulla salute riproduttiva.

Linee guida ACOG, ACS, USPSTF raccomandano di iniziare lo screening all'età di 21 anni, con indicazioni diverse e su base individuale in caso di pazienti immunodepresse, trapianto d'organo, ragazze inaffidabili, partner multipli, pazienti gravide, HIV positive, esposizione a DES in utero, soggetti con adenosi vaginale. In adolescenza la manifestazione clinica dell'infezione da virus HPV più frequente è la condilomatosi, le lesioni compaiono dopo circa 2-4 mesi da un rapporto sessuale infettante e le zone interessate possono essere la vulva, la vagina, l'ano, il perineo, l'uretra, la portio, l'orofaringe (Fig. 6. 20, 21, 22, 23).

La diagnosi di condilomatosi florida è facilmente rilevabile con l'esame obiettivo. La prevenzione primaria inizia con la vaccinazione per l'HPV nella fascia di età compresa tra 9-13 anni, ovvero prima che si diventi sessualmente attivi (v. Cap. 13). Sono disponibili un vaccino bivalente e un vaccino quadrivalente, ambedue proteggono contro HPV 16 e 18, responsabili di circa il 70% dei tumori del collo dell'utero. Il vaccino quadrivalente protegge anche contro HPV 6 e 11, responsabili del 90% dei condilomi genitali. A giugno 2015 è stato autorizzato in Europa un nuovo vaccino nonavalente che protegge contro altri 5 sierotipi oncogeni. Il vaccino bivalente, quadrivalente o nonavalente è raccomandato per le femmine, si raccomanda il vaccino quadrivalente o nonavalente per i maschi.



Figura 6.20 Condilomatosi vulvare



Figura 6.21 Condilomatosi perianale



Figura 6.22 Condilomatosi vulvare florida



Figura 6.23 Condilomatosi della portio

HIV

L'infezione da HIV può essere acquisita attraverso le seguenti modalità di trasmissione: parenterale (scambio di siringhe infette, strumenti per tatuaggi e piercing etc.), sessuale, da madre sieropositiva.

Sebbene il virus dell'HIV sia stato isolato da numerosi fluidi biologici, soltanto il sangue, il liquido seminale, le secrezioni genitali e il latte sono stati riconosciuti come fonte di infezione e numerosi studi hanno consentito di stimare il rischio di acquisizione dell'infezione a seconda delle differenti modalità di esposizione. Il rischio di trasmissione varia infatti in base al tipo ed alla quantità di materiale biologico a cui l'ospite risulta esposto, alla carica virale contenuta in esso, alla modalità di esposizione ed alle caratteristiche dell'ospite.

La presenza di altre infezioni genitali facilita il contagio e i centri di sorveglianza hanno evidenziato che il 2,8% dei giovani ai quali era stata diagnosticata una MST è risultato positivo al test HIV contro una prevalenza nella popolazione generale intorno lo 0,1%.

Epatiti

Le epatiti B (HBV) e C (HCV) devono a tutt'oggi essere considerate malattie di forte impatto sociale, esiste l'esigenza di individuare strumenti di prevenzione e gestione per migliorare il controllo di queste patologie che costituiscono un problema di sanità pubblica, in quanto colpiscono 400 milioni di persone nel mondo e il 95% non sa di avere contratto la malattia. I soggetti che risultano positivi ai test per l'epatite dovrebbero essere informati su misure adeguate per evi-

tare la trasmissione, inoltre va precisato che la trasmissione dell'epatite A (HAV) può avvenire attraverso rapporti anali ed orali. È fondamentale promuovere le campagne vaccinali alle persone non vaccinate con comportamenti a rischio.

Vaginosi batterica

La vaginosi batterica (VB) è tra le più comuni cause di secrezioni vaginali in età fertile, è caratterizzata da una abbondante proliferazione di batteri anaerobi (*Gardenerella*, *Micoplasm*i, *Bacteroides*, *Mobiluncus*, *Atopobium*) e da una riduzione dei lattobacilli normalmente presenti in vagina, con conseguente aumento del pH vaginale.

La vaginosi batterica non è una infezione a trasmissione sessuale ma ne facilita la trasmissione di alcune, quali HIV, Gonorrea, Chlamidia, HSV-2.

Compare più spesso dopo il primo rapporto sessuale, dopo aver cambiato partner, in caso di partner multipli; sono fattori di rischio l'uso di lavande vaginali o lubrificanti, gli stillicidi correlati a IUD, il fumo di sigaretta.

Le complicanze della vaginosi batterica sono la malattia infiammatoria pelvica (PID), le infezioni post-interventi chirurgici e le complicanze ostetriche (aborto tardivo, parto pretermine, PROM, endometrite post-partum).

È la causa più frequente di leucorrea maleodorante, ma la maggior parte delle donne con VB sono asintomatiche e l'esordio può essere già una complicanza come la PID, nel qual caso diventa importante identificare il patogeno responsabile (clamidia, gonococco, micoplasma genitalium).

La prevenzione e il controllo delle malattie sessualmente trasmissibili si basano sulle seguenti cinque strategie:

1. valutazione del rischio, educazione e counseling della persona a rischio per le IST, per favorire l'uso degli strumenti di prevenzione;
2. la vaccinazione pre-esposizione delle persone a rischio di IST prevenibili con vaccini;
3. l'identificazione delle persone infette asintomatiche e delle persone con sintomi associati a IST;
4. diagnosi, trattamento, consulenza e follow-up delle persone infette;
5. valutazione, trattamento e consulenza di partner sessuali di persone che sono portatrici di una IST



È fondamentale nell'approccio con gli adolescenti facilitare l'accesso ai servizi sanitari, garantire la riservatezza e offrire spazi e tempi adeguati per un percorso di prevenzione efficace che permetta di integrare l'educazione sessuale anche nella pratica clinica.

Bibliografia di riferimento

Dermatiti, vulviti e vulvo-vaginiti nell'infanzia

- Trager JD Vulvar dermatology. Emans J, Laufer M (eds) Goldstein's R Pediatric and Adolescent Gynecology 6th edition Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2012; p. 60-99.
- Simpson RC, Murphy R. Paediatric vulvar diseases. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2014; 28(7): 1028-41.
- Tong LX, Sun GS, Teng JM, et al. Pediatric lichen sclerosus: a review of epidemiology and treatment options. Ped Derm 2015; 32(5): 593-99.
- Saraiya UB, Miniello G. Atlas of Cytology and Colposcopy. Jaypee Brothers Medical Publishers, 2009.
- Miniello G. Direct Microscopy in Gynecologic Practice. Diagnostic Principles and Colposcopic Correlates. Edra Ed. 2017
- BASHH British Association for Sexual Health and HIV "U K National Guideline on the Management of Sexually Transmitted Infections and Related Conditions in Children and Young People" 2010. www.bashh.org

Infezioni a trasmissione sessuale in adolescenza

- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Screening for cervical cancer. ACOG Practice Bulletin Number 131. Obstet Gynecol 2012; 120: 1222-38.
- Centre for disease control and prevention (CDC) 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines.
- Chelimo C, Woules TA, Cameron LD, et al. Risk factors for and prevention of Human papilloma viruses (HPV), genital warts and cervical cancer. J Infect 2013; 66(3): 207-17.
- Hafner LM. Pathogenesis of fallopian tube damage caused by chlamidia trachomatis infection. Contraception 2015; 92(2): 108-15.
- Henrique LQ, Campaner AB, d'Avila FS. Cervical cancer screening of adolescent should not be encouraged. J Low Genit Tract Dis 2017; 21(1): 21-25.
- Ross J, Guaschino S, Cusini M, et al. European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. Int J STD AIDS 2018; 29(2): 108-114.
- Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. CA Cancer J Clin 2012; 62: 1.
- World Health Organization (WHO) Prevention of sexual transmission of Zika virus. 2016
- World Health Organization (WHO) Dept Immunization, Vaccines and Biologicals: Human Papilloma Virus (HPV), 2016.
- Zhu H. , Shen Z, Luo H, et al Chlamidia Trachomatis infection-associated risk of cervical cancer: a meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2016; 95(13): e3077.

7. DISMENORREA, ENDOMETRIOSI, SINDROME PREMESTRUALE

M. Dei, M. Fiore, A. Gulino, A. Lamborghini, F. Scotese, MC. Verga

DISMENORREA

L'insorgenza di dismenorrea primaria è spesso, ma non necessariamente, associata con l'inizio dell'ovulatorietà dei cicli, qualche anno dopo il menarca. La presenza di una qualche sintomatologia dolorosa durante il flusso mestruale è riferita da circa il 70% delle adolescenti; ma di queste solo circa la metà ricorre a farmaci per quadri importanti caratterizzati da crampi uterini, dolori addominali, lombalgia, dolori agli arti inferiori, con sintomi di accompagnamento (nausea, vomito, anoressia, diarrea, sonnolenza, cefalea, vampate, vertigini, astenia, più raramente lipotimie); il 20% circa è costretta a sospendere le sue attività a causa del dolore intenso. Spesso il dolore mestruale è gestito senza ricorrere a consulenza medica.

Eziopatogenesi

Nella Tav. 7.1 sono sintetizzati i fattori di rischio per dismenorrea primaria, cioè apparentemente non correlata a patologie genitali.

Tavola 7.1 Fattori di rischio per dismenorrea

Familiarità
Giovane età
Menarca precoce
Flussi mestruali abbondanti
Presenza di altre sindromi dolorose periodiche o croniche
Marcata retroversione uterina
Sedentarietà
Insufficiente apporto nutrizionale di acidi grassi polinsaturi
Alto consumo di caffeina o derivati
Esposizione al fumo di sigaretta attivo o passivo
Difficoltà nell'ambiente familiare
Periodi di stress



Si stima che una percentuale compresa tra il 12% e il 16% delle forme di dismenorrea importante sia invece secondaria a patologie genitali, quali malformazioni utero-vaginali, endometriosi pelvica ed adenomiosi, malattia infiammatoria pelvica, esiti di mutilazioni genitali femminili (vedi Cap.10), cisti ovariche di ampie dimensioni e, se pur più raramente in adolescenza, leiomiomi ed aderenze estese da pregressi eventi flogistici o chirurgici. Tutte le anomalie mulleriane danno dismenorrea; le situazioni però caratterizzate da una sintomatologia dolorosa importante ed ingravescente in soggetti post-menarca sono prevalentemente malformazioni ostruttive uterine (corno rudimentario) o vaginali (emivagina ostruita), di solito presenti in quadri complessi e spesso associati ad anomalie renali (v. Cap. 5).

Diagnosi

Sul piano anamnestico è utile indagare la familiarità per dismenorrea e per endometriosi, la comparsa dei sintomi rispetto al menarca, l'aggravamento o meno dei sintomi nel tempo, l'impatto sulla frequenza scolastica e la qualità della vita, le caratteristiche dei flussi mesturali, lo stile di vita, in caso di attività sessuale se ci sono fattori di rischio per infezioni sessualmente trasmissibili, i farmaci comunemente usati per gestire il dolore.

La "stadiazione" dell'intensità del dolore è importante soprattutto per valutare l'efficacia di vari regimi terapeutici: si può usare la Scala VAS che rappresenta un analogo visivo dell'intensità del dolore, suddiviso in 10 punti, dall'assenza di dolore al dolore massimo mai sperimentato oppure la scala delle facce di Wong Baker.

L'esame obiettivo è raramente significativo. Alla palpazione vanno ricercati segni di colon irritabile o di irritazione peritoneale. Se è possibile una visita ginecologica può essere significativo il riscontro di anomalie nelle dimensioni o nell'orientamento del corpo uterino, la presenza di masse annessiali dolenti, il riscontro di segni di flogosi o di setti vaginali.

Un'attenta valutazione ecografica per via transaddominale, soprattutto se eseguita nella seconda fase del ciclo in cui è più evidente la rima endometriale, può essere orientativa di patologia malformativa, può evidenziare gli endometriomi e la patologia cistica ovarica. Un esame ecografico negativo non esclude però del tutto la possibilità di un'endometriosi pelvica.

Gli esami laboratoristici non sono di solito dirimenti.

Linee terapeutiche

Curare la dismenorrea nell'adolescente è importante sia per ridurre l'impatto negativo della sintomatologia sulla sua vita, sia perché è stato dimostrato che un dolore pelvico importante, anche se ciclico, può condizionare la risposta del sistema nervoso centrale agli stati dolorosi.

Nella dismenorrea primaria è importante suggerire anche modifiche dello stile di vita orientate sulla presenza dei fattori di rischio sopra descritti:

- 】 Incrementare l'attività fisica in genere, preferibilmente unendo anche esercizi di stretching e di rilassamento muscolare. Sono state selezionate specifiche posizioni yoga da effettuare in fase luteale facilitanti la riduzione del dolore mestruale.
- 】 Suggerire una linea alimentare povera di grassi animali, aumentando i cibi ricchi di $\Omega 3$, quali il pesce.
- 】 Ridurre il fumo e l'assunzione di prodotti con caffeina.
- 】 Mantenere al caldo la regione addomino-pelvica e lombo-sacrale nel periodo mestruale.

Tra gli integratori proposti esistono alcune evidenze di un effetto modulante il dolore per i supplementi di $\Omega 3$, i sali di magnesio, la vitamina B6; più recentemente si stanno sperimentando alcuni integratori antiossidanti (soprattutto palmitoiletanolamide e trans politalidina) assunti in fase luteale. Anche l'agopuntura si è dimostrata una terapia alternativa di una certa efficacia.

Sul piano farmacologico vero e proprio il primo approccio per contenere la sintomatologia dolorosa è l'utilizzo di analgesici/antiinfiammatori, partendo dal paracetamolo, che è un farmaco con attività antidolorifica prevalentemente centrale e quindi non sempre sufficiente. In alternativa, in assenza di controindicazioni, si può ricorrere agli antiinfiammatori non steroidei che agiscono direttamente sulla cascata enzimatica miometriale che determina la produzione di sostanze algogene.

Sono considerazioni importanti per una prescrizione:

- 】 la dose efficace (anche calibrata sul peso corporeo)
- 】 l'assunzione al momento di inizio della sintomatologia (eventualmente sfruttando anche la via sublinguale)
- 】 in presenza di flussi molto abbondanti andrebbero evitati i preparati che aumentano i sanguinamenti, quali il diclofenac



- » la durata della sintomatologia dolorosa: in caso di più giorni può essere utile ricorrere al Piroxicam + beta ciclodestrina che ha un'emivita più lunga

Il ricorso agli estroprogestinici (vedi Cap. 11) nella dismenorrea è estremamente diffuso, in quanto consentono di ridurre anche il sanguinamento mestruale e, utilizzando regimi estesi (cioè prolungando i giorni di assunzione dei principi attivi), di evitare il flusso in giorni in cui sarebbe un ostacolo per la ragazza.

In situazioni selezionate (controindicazioni accertate all'impiego degli altri presidi terapeutici, disabilità psichica...) può essere preso in considerazione l'impiego di un contraccettivo intrauterino medicato al levonorgestrel.

Nel caso di dismenorrea secondaria a flogosi, mutilazioni genitali o altre patologie pelviche è importante, ovviamente, trattare la situazione di base. Nel paragrafo successivo delineiamo brevemente le possibilità di sospetto diagnostico e di intervento della endometriosi pelvica.

ENDOMETRIOSI

L'endometriosi è una malattia infiammatoria cronica estrogeno-dipendente, caratterizzata dalla proliferazione di tessuto ghiandolare endometriale e stroma al di fuori della cavità uterina, di solito nella pelvi. È una patologia ad essa correlata l'adenomiosi, in cui il tessuto endometriale si trova all'interno dell'utero nel miometrio.

Pur essendo una patologia che in genere si manifesta nel periodo post-puberale, esistono anche segnalazioni di endometriosi prima del menarca. Si stima che il 12% circa delle adolescenti (specie se affette da dismenorrea non responsiva ad analgesici o estroprogestinici o che condiziona assenze da scuola) ha probabilmente qualche forma di endometriosi. Secondo l'American Endometriosis Association, il 60% delle donne con diagnosi di endometriosi pelvica riporta l'inizio dei sintomi prima dei 20 anni e quanto più precoce è l'esordio tanto più severa è poi la malattia.

Tra gli elementi che incidono sul rischio individuale di sviluppare la malattia endometriosica incidono elementi genetici, epigenetici, inquinanti ambientali e fattori immunologici. È noto infatti che chi ha parenti affetti presenta un rischio maggiore di malattia; è stata dimostrata anche una correlazione con la presenza in famiglia di patologia neoplastica soprattutto a carico dell'ovaio e del colon-retto. La correlazione tra malattia endometriosica ed alterazioni della

risposta immune oltre che delle vie del dolore è dimostrato anche dall'associazione sia con diatesi allergiche che malattie autoimmuni e con altre patologie dolorose croniche.

Sintomatologia

In soggetti giovani l'endometriosi si manifesta prevalentemente con:

- › dolori addomino-pelvici e talvolta ipogastrici non ciclici
- › dismenorrea
- › coliche ovulatorie
- › dolore vaginale ai rapporti
- › spotting soprattutto in fase premestruale
- › disuria in fase perimestruale
- › dischezia anch'essa a comparsa soprattutto perimestruale
- › irregolarità dell'alvo con sintomi sovrapponibili a quelli del colon irritabile
- › diarrea mestruale
- › sanguinamento nelle feci
- › dolori irradiati al perineo

Diagnosi

La raccolta anamnestica familiare e personale deve comprendere i dati di familiarità, la storia del ciclo mestruale (il menarca precoce, la polimenorrea, i flussi abbondanti sono elementi facilmente correlati), la presenza di cefalea o di altre patologie dolorose croniche, i pregressi accessi in emergenza per dolori addomino-pelvici acuti. Importante valutare l'impatto dei sintomi sulla qualità della vita, sui tentativi fatti per contenere la sintomatologia.

Se la ragazza ha iniziato l'attività sessuale, un esame ginecologico orientato al sospetto di endometriosi pelvica può talvolta essere suggestivo per la diagnosi. L'esame ecografico transaddominale, eseguito in situazioni ottimali (vescica adeguatamente repleta, non distensione della anse addominali) può identificare gli endometriomi ovarici, le lesioni vescicali, le malformazioni uterine. L'ecografia transvaginale, se eseguita da mani competenti su sospetto diagnostico, può offrire un ausilio diagnostico molto più sensibile. In alcune situazioni l'ecotomografia per via transrettale può risultare utile soprattutto alla diagnosi delle loca-



lizzazioni al pavimento pelvico e al setto retto-vaginale. La possibilità di sfruttare la visione 3D (sia per via transaddominale che transvaginale) definisce con più precisione la patologia malformativa eventualmente associata (vedi Cap.5) e rivela con maggior eprecisione l'adenomiosi e alcuni quadri infiltranti.

La risonanza magnetica può essere dirimente nel caso di dubbio diagnostico.

Il dosaggio plasmatico del Ca 125 di solito non è diagnostico se non nelle forme molto estese. In sperimentazione il dosaggio di piccoli frammenti di RNA con funzione di modulatori epigenetici dei processi coinvolti nella malattia.

Il ricorso ad una laparoscopia diagnostica è indicato solo quando, dopo un iter diagnostico accurato, la diagnosi è incerta e la sintomatologia dolorosa non risponde ad antinfiammatori non steroidei o a terapia ormonale.

Non è raro che la diagnosi venga direttamente posta in sede di chirurgia laparoscopica o laparatomica per un episodio di dolore addomino-pelvico acuto.

Linee terapeutiche

L'endometriosi è una malattia cronica, se pur con storia naturale e decorso non prevedibile; pertanto soprattutto in soggetti molto giovani l'indicazione terapeutica è soprattutto medica, per evitare chirurgie ripetute. È stato dimostrato infatti che anche dopo una rimozione chirurgica di tutti i focolai di endometriosi evidenti da parte di chirurghi esperti, il tasso di ricorrenza di sintomi e lesioni varia dal 10 al 55% entro dodici mesi, in modo particolare se non seguono terapie mediche di contenimento. Inoltre tutti gli interventi sull'ovaio, ma soprattutto quelli per endometrioma, riducono inevitabilmente la riserva follicolare. È perciò importante fare un progetto terapeutico individualizzato, di lungo respiro, in base alla sintomatologia, all'età, al bisogno contraccettivo, per controllare la progressione della malattia e ridurre il dolore cercando di posporre un eventuale intervento chirurgico al momento in cui è più vicino il desiderio di un concepimento.

Relativamente agli interventi sullo stile di vita sono state proposte varie linee alimentari non confermate da studi controllati; l'attività fisica è invece utile per il contenimento del dolore mestruale.

Rispetto alle terapie mediche, oltre all'utilizzo dei FANS, in assenza di contorindicazioni si utilizzano:

- 1) Estroprogestinici a basso dosaggio estrogenico, sia per os che per via vaginale preferibilmente a regime esteso, cioè riducendo il più possibile il sanguinamento mestruale

- » Progestinici, che sembrano l'opzione più indicata in caso di endometriosi infiltrante profonda.

Si utilizzano prevalentemente il noretisterone acetato (NETA) al dosaggio di 2.5-5 mg/die e il dienogest al dosaggio di 2 mg al giorno, entrambi in assunzione continua. Possono dare spotting, talvolta variazioni del tono dell'umore e, soprattutto per il dienogest, può esserci in soggetti molto giovani il dubbio di lieve impatto sulla formazione del picco di massa ossea. È fondamentale un follow-up clinico ed ecografico.

SINDROME PREMESTRUALE E DISFORIA PREMESTRUALE

Definizioni ed eziopatogenesi

Si parla di sindrome premestruale (SPM) in presenza di una costellazione di disturbi fisici e psico-comportamentali, in assenza di patologie organiche o psichiatriche, che ricorrono regolarmente nella fase luteale del ciclo e che regrediscono dopo la mestruazione. I sintomi fisici più frequenti sono: tensione mammaria, cefalea, dolori muscolari, meteorismo, ritenzione idrica; quelli psichici: labilità emotiva, depressione, ansia, agitazione, rabbia, perdita di controllo, astenia, difficoltà alla concentrazione, disturbi del sonno, alterazioni dell'appetito con fenomeni di cravings. Alcuni di questi sintomi sono riscontrati fisiologicamente da molte ragazze in fase premestruale, ma la compresenza e la severità di più sintomi assume le caratteristiche di una sindrome, in grado di interferire con l'attività scolastica, le relazioni con amici e familiari, la vita sociale.

Il disturbo disforico premestruale è un'accentuazione del quadro psichico della sindrome premestruale, attualmente classificato tra i disturbi depressivi.

Si stima che dal 12 al 16 % delle adolescenti abbia una sindrome premestruale moderata o severa; mentre il disturbo disforico premestruale ha una prevalenza del 2-4%. Ricordiamo inoltre che per molte patologie organiche così come per molte condizioni psichiatriche, dal disturbo bipolare alle crisi psicotiche, è descritta la possibilità di una riacutizzazione catameniale,

Sicuramente esiste una vulnerabilità individuale alle fluttuazioni degli ormoni steroidei e dei loro metaboliti soprattutto nel sistema nervoso centrale. È dimostrata anche una certa familiarità: circa il 70% delle figlie di madri che soffrono di sindrome premestruale ne soffrono a loro volta. Anche il sistema immune si



modifica in fase luteale, soprattutto in soggetti che soffrono di sindrome premenstruale, con maggiore produzione di mediatori infiammatori.

Diagnostica

In un colloquio per sindrome premenstruale è importante rilevare la familiarità del problema, le caratteristiche del ciclo, lo stile di vita, il ritmo del sonno, eventuali elementi di stress, la presenza di stati depressivi o di crisi di ansia pregresse, l'uso di farmaci. Importante una valutazione prospettica per almeno due mesi dei vari sintomi in relazione alle caratteristiche del ciclo mestruale: la soluzione più facile è l'utilizzo di app di controllo del ciclo mestruale su cui appuntare i sintomi insieme ad elementi di valutazione dello stato emotivo.

Sul piano degli esami ematochimici è stata proposta la valutazione della magnesemia, della 25OH vitamina D, dell'emocromo, del TSH e della prolattina, soprattutto per escludere altre patologie confondenti o aggravanti. Non esistono ad oggi esami ormonali utili per diagnosticare la sindrome o per selezionare l'approccio terapeutico.

Linee terapeutiche

L'approccio alla sindrome premenstruale coinvolge, di solito, più piani di intervento (Fig. 7. 1) e richiede un coinvolgimento della ragazza nel monitoraggio dei risultati).



Figura 7.1 Strategie di contenimento della sindrome premenstruale

Il primo livello di intervento riguarda lo stile di vita con aumento dell'attività fisica ed eventuale ricorso a tecniche di rilassamento, la riduzione netta di fumo, alcool, caffeina (contenuta anche nelle bibite energizzanti) e di altri stimolanti e, il contenimento soprattutto nella seconda fase del ciclo dell'assunzione di zuccheri e di cibi salati. Anche un alto intake di vitamina D e calcio da fonti alimentare si è dimostrato in grado di ridurre il rischio di SPM.

Come supplementazione per prevenire o ridurre la sindrome premestruale sono state avanzate varie proposte:

Ferro: è stata osservata una riduzione del rischio di sviluppare la sindrome premestruale correlata all'assunzione di in particolare di ferro non-eme, contenuto in alimenti vegetali e supplementi, ad una dose superiore ai 20 mg/die, lievemente superiore alla dose giornaliera raccomandata dai LARN 2014 (18 mg/die). In presenza di contemporanea assunzione di elevate quantità di zinco (>25mg/die) l'aumentata assunzione di ferro non sembra avere effetti.

Calcio e vitamina D: la supplementazione con Calcio (Calcio carbonato 600 mg due volte al giorno), in associazione o meno alla vitamina D, si è dimostrata in grado di diminuire i sintomi della SPM, sia somatici, sia relativi alle alterazioni dell'umore a partire dal secondo mese di trattamento ed è massima dopo tre mesi.

Vitamina B6: a dosaggi compresi tra 40 e 100 mg la B6 si è dimostrata in grado di ridurre i sintomi correlati alle variazioni del tono dell'umore; al dosaggio di 200 mg/die, per due mesi, si aveva effetto anche sulla tensione mammaria. È tuttavia sconsigliato l'utilizzo di dosi superiori a 100mg/die a causa della possibilità di provocare neuropatia periferica

Omega 3: la supplementazione con Omega 3 ha evidenziato in uno studio una riduzione di ansia, irritabilità e depressione sia per durata che per gravità.

Magnesio: la supplementazione con magnesio è basata sulla osservazione che il livello di magnesio nei soggetti che presentano SPM è più basso rispetto ai non affetti. I risultati dei trials clinici sono contrastanti: alcuni hanno rilevato una significativa riduzione di sintomi dolorosi e alterazioni dell'umore, altri hanno riscontrato prevalentemente un miglioramento dei sintomi legati alla ritenzione idrica (aumento di peso, edema delle estremità, tensione mammaria e meteorismo).

Fitoterapia: sono stati studiati la Vitex Agnus castus, Hypericum perforatum, Ginkgo biloba ed altri prodotti. Con durata variabile di trattamento. Gli studi più numerosi e con i migliori risultati sono stati effettuati su V. Agnus castus;



tale prodotto è approvato in Germania per il trattamento della SPM e della mastodinia, è disponibile come estratto al 70% e viene utilizzato alla dose di 20-40 mg al giorno. Minore sembra l'impatto sui sintomi legati alla alterazione dell'umore.

Come **terapia medica**, in questa fascia di età, si propone un trattamento estrogeno-progestinico in grado di abolire le fluttuazioni ormonali, meglio se usando un regime esteso o continuo e scegliendo progestinici più strutturalmente simili al progesterone, con lunga emivita e con dimostrata capacità di produrre metaboliti con effetto sedante a livello del sistema nervoso centrale (drospirenone, nomegestrolo acetato, clormadinone acetato).

L'associazione contenente 20 mcg di etinilestradiolo e 3mg di drospirenone, in altri paesi, ha l'indicazione clinica di trattamento per il disturbo disforico premestruale. In presenza di controindicazioni all'uso degli estrogeni (esempio comorbidità con emicrania con aura) si può usare un preparato con solo progestinico in assunzione continua, anche se i risultati complessivi sul tono dell'umore sono minori.

Solo in caso di edema ed aumento di peso dimostrabile, che persiste anche dopo le modificazioni alimentari, può essere proposto un trattamento con spironolattone 100 mg al dì, come diuretico risparmiatore di potassio. Vanno assolutamente sconsigliati tutti gli altri diuretici.

La terapia con inibitori del re-uptake della serotonina (SRR) non è la prima scelta in adolescenti, ma può essere utilizzata soprattutto in presenza di tratti disforici. Sono descritti risultati terapeutici anche con un'assunzione limitata alla seconda fase, individualizzata sulle caratteristiche del ciclo della ragazza. Anche un counselling psicologico può essere di aiuto per capire eventuali situazioni scatenanti, come fronteggiare lo stress e per indirizzare ad eventuali interventi di psicoterapia breve. In caso di disturbo disforico premestruale la linea terapeutica deve essere concordata con il/la neuropsichiatra di riferimento.

Bibliografia di riferimento

- Marjoribanks J, Proctor M, Farquhar C, et al Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea Cochrane Database of Systematic Reviews 2010; 1: CD001751.
- Wong CL, Farquhar C, Roberts H, et al Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; 4: CD002120.
- Dunselman G A J, Vermeulen N, Becker C, et al ESHRE Guideline: management of women with endometriosis. Hum Reprod 2014; 29(3):400-12.
- Nevatte T, Shaughn O'Brien PM, Bäckström T, et al. Consensus Group of the International Society for Premenstrual Disorders ISPMDC Consensus on the management of premenstrual disorders. Arch Womens Ment Health 2013; 16:279–291.
- Biggs WS, Demuth RH. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. Am Fam Physician. 2011 84(8):918-24.
- Dei M, Bruni V Guida alla ginecologia dell'infanzia e adolescenza. 2016 OEO Ed. Firenze.
- Jang SH, Kim DI, Choi MS. Effects and treatment methods of acupuncture and herbal medicine for premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder: systematic review. BMC Complement Altern Med. 2014;14: 11.
- Chocano-Bedoya PO, Manson JE, Hankinson SE, et al. Intake of selected minerals and risk of premenstrual syndrome. Am J Epidemiol. 2013;177(10):1118-27.
- Appleton SM. Premenstrual Syndrome: Evidence-based Evaluation and Treatment. Clin Obstet Gynecol. 2018;61(1):52-61.
- Facchinetti F, Borella P, Sances G, et al. Oral magnesium successfully relieves premenstrual mood changes. Obstet Gynecol 1991 Aug;78(2):177-81.



8. PATOLOGIE DELLA MAMMELLA IN INFANZIA E ADOLESCENZA

M. Dei, G. De Masellis, MC. Lucchetti

NOTE DI EMBRIOLOGIA E SVILUPPO

Gli abbozzi delle mammelle si formano nella vita intrauterina come un'estensione di ectoderma lungo la cosiddetta "cresta lattea" (Fig. 8.1), che poi regredisce limitandosi alla regione toracica, dove si struttura come due formazioni indipendenti composte da dotti e da stroma. Il complesso areola capezzolo si forma invece a partire da un gettone di mesenchima. Per fenomeni di mancata regressione possono perciò persistere nella vita extrauterina abbozzi di tessuto mammario o capezzoli dalle ascelle alla vulva. Il tessuto mammario è soggetto ad una prima differenziazione durante l'attivazione endocrina dei primi due anni di vita; successivamente si avrà l'incremento della componente stromale e poi di quella duttale sotto stimolo estrogenico in pubertà; mentre nei primi anni post-menarca si verificheranno ulteriori ramificazioni dei dotti e la strutturazione in acini ghiandolari.

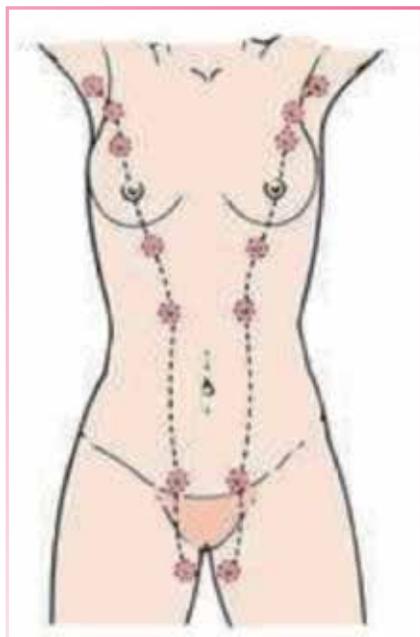


Figura 8.1 Schema delle possibili sedi di tessuto mammario e di capezzoli ectopici

ANOMALIE MAMMARIE CONGENITE

Le anomalie congenite sono talvolta presenti anche in età pediatrica (come l'assenza di capezzoli o la presenza sovranumeraria), ma la maggior parte si evidenzia durante la maturazione puberale, per lo stimolo estrogenico sulla crescita e differenziazione mammaria. L'**amastia mammaria**, cioè l'assenza completa, mono o bilaterale, di tessuto ghiandolare mammario o l'**ipoplasia grave** può essere sia isolata che una componente sindromica, associata ad alterazioni dei muscoli pettorali e degli arti superiori, come nella sindrome di Poland, in cui l'amastia o ipoplasia mammaria si è associata a deficit di tessuto sottocutaneo, assenza della porzione costo-sternale del muscolo pettorale maggiore e del muscolo pettorale minore, aplasia delle cartilagini costali sottostanti e talvolta anomalie del braccio. Nella sindrome ulnare-mammaria si associa invece a difetti del lato ulnare degli arti superiori. Un'ipoplasia mammaria può essere presente insieme a deformità della parete toracica, quali il petto scavato e il petto carenato.

L'**asimmetria mammaria** deve essere valutata dopo qualche anno di distanza dal menarca, in quanto uno sviluppo asimmetrico durante la pubertà può in parte ridimensionarsi nel tempo. Un'asimmetria mammaria persistente può associarsi a prollasso della mitrale. Nelle ragazzine con scoliosi toracica destro-convessa si può produrre un'asimmetria per deficit progressivo dell'afflusso arterioso alla parete toracica; sono descritte anche asimmetrie indotte da trauma dei tutori ortopedici. Più rari i casi secondari a localizzazione mammaria di scleroderma giovanile circoscritto o di morfea o ad interventi di toracotomia antero-laterale o di tracheotomia.

La **mammella tuberosa** è un'anomalia congenita mammaria, prevalentemente bilaterale, non su base familiare, che si manifesta durante la maturazione puberale con quadri clinici di varia gravità. È caratterizzata dalla protrusione del complesso areola-capezzolo e dalla ridotta espansione del tessuto mammario che assume un aspetto tubulare con tendenza alla ptosi.

La **macromastia**, cioè un'eccessivo sviluppo eccessivo del seno al termine della pubertà è un quadro non soltanto correlato al sovrappeso che può determinare anomalie posturali (cifosi cervicale e dorsale) anche per atteggiamenti di nascondimento.

Un quadro diverso è l'**ipertrofia mammaria giovanile**, che è una forma di rapida crescita (6-8 mesi) bilaterale del seno in epoca peri-puberale. Non è associata ad alterazioni ormonali, ma è caratterizzata da una ipertrofia soprattutto della componente stromale con infiltrati linfocitari, per cui si ipotizza una patogenesi



su base autoimmune. Sono inoltre relativamente frequenti anomalie dei capezzoli: la politelia, l'ipertrofia e l'inversione del capezzolo (nel 2% circa delle ragazze) che si associa ad una maggior frequenza di processi infiammatori sub-areolari.

Le anomalie del seno sono un problema molto sentito dalle adolescenti con una forte ripercussione sull'accettazione di sé, spesso causa di stati depressivi e disturbi del comportamento alimentare. È perciò importante parlarne con la ragazza assicurando sulla possibilità di eventuali interventi di chirurgia estetica al termine dello sviluppo mammario, quindi 3-4 anni dopo il menarca.

PATOLOGIA DELLO SVILUPPO

Le anomalie di sviluppo delle mammelle per disfunzioni endocrine, metaboliche e genetiche si dividono in:

- › sviluppo prematuro (pubertà precoce)
- › sviluppo ritardato (pubertà ritardata)

La pubertà precoce si verifica quando la maturazione sessuale, con la comparsa dei caratteri sessuali secondari, si ha prima degli otto anni di età nelle femmine. La pubertà precoce vera è dovuta ad una prematura attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi con sviluppo e maturazione delle gonadi e quindi sviluppo dei caratteri sessuali secondari femminili, tra cui la crescita delle mammelle. La pubertà precoce vera può essere di tipo idiopatico (la più frequente), da lesioni congenite del sistema nervoso centrale (amartomi ipotalamici, displasia setto-ottica, cisti aracnoidee e soprasellari), da disordini acquisiti del sistema nervoso centrale (idrocefalo, ascessi, traumi, tumori, esiti di patologie infiammatorie e/o tumorali). Le forme di pseudopubertà precoce (definita anche pubertà precoce periferica), non dipendenti dall'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi, comportano lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari femminili, tra cui la crescita delle mammelle, senza sviluppo e maturazione delle gonadi. Ciò in forza di inappropriata secrezione steroidea di origine gonadica o surrenalica senza attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi, il tutto dovuto a diversi quadri patologici quali la sindrome

McCune-Albright, tumori ovarici e surrenalici secernenti estrogeni, ipotiroidismo primario, esposizione ad estrogeni e/o disruptors endocrini, telarca precoce.

Il telarca precoce, sia mono- che bilaterale, si presenta prima dei sette anni e mezzo di età e di solito rivela una certa funzionalità dell'asse ipofisi-ovaio seppure con livelli bassi di estradiolo, senza contemporanea accelerazione della velocità di crescita e di maturazione scheletrica e spesso col tempo regredisce spontaneamente. Può essere anche secondario all'assunzione esogena di estrogeni o all'effetto di inquinanti endocrini con azione estrogenica.

La pubertà ritardata si verifica quando, all'età di tredici anni, ancora non si è avuto lo sviluppo della mammella e più in generale lo sviluppo puberale nelle femmine. La pubertà ritardata viene poi classificata in tre forme: costituzionale, ipogonadotropa ed ipergonadotropa. La forma costituzionale, piuttosto che essere una forma veramente patologica, va considerata come una variante estrema del normale sviluppo puberale, la forma ipogonadotropa trova la sua spiegazione in una insufficienza ipotalamo o ipofisaria o di entrambe (anoressia nervosa, patologie endocrine anche di tipo autoimmune), la forma ipergonadotropa in un deficit funzionale della gonade femminile (disgenesie gonadiche quale la sindrome di Turner, deficit enzimatici della steroidogenesi, terapia radiante e/o chemioterapia, mutazioni e/o insensibilità dei recettori per gli steroidi). In situazioni di ipogonadismo ipogonadotropo primario e di disgenesie gonadiche una corretta sequenza di terapia di induzione puberale, con incremento graduale dei dosaggi e inserimento del progesterone solo con netta crescita endometriale consente uno sviluppo mammario soddisfacente.

Ricordiamo che anche nelle amenorree secondarie con grave ipoestrogenismo, quali ad esempio gravi disturbi alimentari, si può avere una regressione importante della ghiandola mammaria.

PATOLOGIA INFIAMMATORIA ED ACQUISITA

In epoca prepuberale è possibile avere la comparsa sia di **mastite** che di ascessi della mammella. La mastite si presenta con dolore, calore ed eritema della mammella colpita e talvolta febbre. L'ascesso è caratterizzato dalla presenza di una neoformazione arrossata e dolente, talvolta anche profonda. Entrambe sono causate da infezione, di solito a partenza dal capezzolo, da *Stafilococco Aureus* o dalla virulentazione di altri batteri presenti a livello cutaneo. La terapia è a base di



antibiotici, considerando la possibilità di resistenze ai beta lattamici. Per l'ascesso si può procedere con aspirazione ecoguidata della raccolta e/o drenaggio chirurgico.

Altra causa di infiammazione a livello dei capezzoli è l'utilizzo del piercing. Il suo impiego può portare ad infezione locale e deformazione del capezzolo. Ovviamente la terapia è antibiotica con la rimozione del piercing.

Anche i **traumi** della mammella, di tipo diretto o iatrogeno possono dare origine ad una massa palpabile della mammella, legato alla necrosi ed alla disgregazione del tessuto adiposo. A volte il trauma permette di evidenziare una massa preesistente ma misconosciuta oppure l'adolescente non ricorda l'evento traumatico. Utile l'esame ecografico e nel dubbio sulla natura della lesione l'effettuazione di agoaspirato ecoguidato e/o biopsia della lesione per la corretta diagnosi differenziale.

L'**ectasia dei dotti** mammari è un reperto frequente benigno della mammella e consiste in una dilatazione dei dotti mammari con fibrosi ed a volte infiammazione e con fuoriuscita di secrezione dal capezzolo (anche di tipo ematico) più frequentemente monolaterale. L'ecografia evidenzia i dotti mammari retroareolari solitamente dilatati. Il processo è autolimitante senza particolari necessità terapeutiche. La presenza di secrezione lattescente da uno o entrambi i capezzoli (galattorrea), spontanea o su spremitura, avviene di solito in soggetti con un certo grado di estrogenizzazione e può avere alla base un'iperprolattinemia sia correlata a patologie ipofisarie (prolattinoma, acromegalia, sindrome della sella vuota...), sia ad utilizzo di farmaci (soprattutto antipsicotici), sia a lesioni toraciche (zoster, ustioni...). Esistono anche galattorree normoprolattinemiche sia secondarie a farmaci che idiopatiche.

Le alterazioni di tipo fibrocistico (c.d. mastopatia fibrocistica) sono molto frequente nelle adolescenti e sono spesso alla base di **mastodinia**. L'esame clinico delle mammelle rivela il classico aspetto alla palpazione a "chicchi di riso", dolenzia diffusa e/o localizzata anche in rapporto con le differenti fasi del ciclo mestruale (in particolare periodo periovulatorio e/o premestruale) e l'esame ecografico evidenzia la presenza di microcisti diffuse (diametro inferiore ai 10 mm.) bilateralmente. La terapia eventuale è sintomatica: uso di reggiseni non compressivi del deflusso linfatico, riduzione del consumo di prodotti con caffeina, utilizzo di gel antinfiammatori topici o di integratori a base di acidi grassi polinsaturi. Da differenziare le forme di mastodinia correlate ad infiammazioni osteo-articolari sottostanti.

Ricordiamo come anche in adolescenza può essere utile insegnare e promuovere l'autoesame del seno come modalità di autoconoscenza e di accettazione del proprio corpo. Non ci sono però studi che indichino se questo apprendimento può promuovere un controllo migliore delle patologie mammarie in età adulta. La tecnica suggerita è un autoesame da supina con un braccio sollevato dietro la testa, palpando con la mano controlaterale tutto il tessuto a cerchi concentrici dal capezzolo al margine esterno o, meglio, a spicchi in senso orario in modo da esaminare tutti i quadranti mammari. È importante ricordare che l'autoesame va effettuato a fine mestruazione.

PATOLOGIA NEOPLASTICA

In età pediatrica e adolescenziale le neoplasie mammarie sono rare e la possibilità che una neoformazione mammaria sia maligna è veramente minima: i carcinomi mammari sono meno dell'1% di tutti i cancri in questa fascia d'età. Le poche linee guida (o sarebbe più corretto definirle indicazioni) esistenti in merito raccomandano un approccio il più possibile conservativo: le masse senza caratteristiche cliniche o radiologiche allarmanti possono sempre essere osservate per diversi mesi in attesa della possibile regressione spontanea. L'asportazione è invece indicata per le masse a crescita rapida che possono alterare l'architettura della mammella in evoluzione o associarsi a invasività locale e/o malignità.

Fibroadenomi: sono la più frequente neoplasia mammaria benigna (dal 54% al 94% di tutte le neoformazioni chirurgicamente trattate sotto i 20 anni). Generalmente hanno una crescita lenta e regrediscono con il tempo in oltre il 10-40% dei casi. Tendono a presentarsi bilateralmente (con modalità sincrona o metacrona) in circa nel 10-15% dei casi. È inoltre descritta la possibilità di trasformazione maligna, che però è estremamente rara (meno dello 0.3% dei casi). Si presentano come formazioni non dolenti, dure, a margini netti e risultano mobili; raramente provocano secrezione ematica dal capezzolo. Trattandosi di formazioni estrogeno-sensibili, possono crescere rapidamente durante la pubertà e la gravidanza. All'ecografia, risultano come masse ovoidali,



circoscritte, ipoecogene, ma possono mostrare macrolobulazioni e assumere forma irregolare qualora tendano a crescere in masse più voluminose. I **fibroadenomi giovanili** sono una sottocategoria (4-10% di tutti i fibroadenomi) caratterizzata da crescita rapida, tipica della popolazione giovane. Questo tipo di massa deve essere rimosso per escludere un tumore filloide e per la più elevata tendenza alla recidiva locale rispetto ai fibroadenomi convenzionali.

Tumori filloidi: sono tumori rari (0.3-1% di tutti i tumori primitivi della mammella), generalmente diagnosticati tra i 30 e 50 anni, estremamente rari in età pediatrico-adolescenziale, ma descritti anche in bambine di 10 anni; hanno una crescita lenta, ma il 25% recidiva localmente se non radicalmente escisso e il 10% metastatizza. Strutturalmente simili ai fibroadenomi, tuttavia hanno una capacità infiltrativa locale superiore e un maggiore potenziale di malignità. La diagnosi differenziale tra le due forme è possibile solo all'istologia, che consente di classificarli come benigni, borderline o maligni in base alle caratteristiche dello stroma. Il trattamento è chirurgico locale, con misure più radicali richieste solo per le lesioni di comprovata malignità.

Adenomi tubulari: rari tumori mammari benigni, spesso riscontrati in donne di età giovane e correlati anch'essi ai fibroadenomi, dei quali alcuni Autori li considerano una variante. Caratterizzati da una prominente componente epiteliale con istologia benigna.

Papillomi intraduttali: estremamente rari, hanno una sintomatologia di presentazione variabile dalla neoformazione palpabile persistente alla secrezione ematica dal capezzolo, per proliferazione dell'epitelio duttale mammario. In ¼ circa dei casi viene descritta bilateralità. Si tratta di noduli ben circoscritti, palpabili sotto l'areola o nei dotti periferici della mammella. Nei casi con secrezione una citologia della stessa che individui la presenza di cellule duttali li differenziano dalla malattia fibrocistica. L'escissione chirurgica è indicata per conferma della diagnosi e trattamento. La **papillomatosi giovanile (papillomi periferici multipli)** è un raro processo proliferativo localizzato nella mammella, in cui sono presenti multipli papillomi periferici (all'interno di dotti periferici). Si tratta di un processo distinto dal papilloma intraduttale, in cui è presente un singolo papilloma intraduttale centrale (all'interno di un dotto subareolare centrale). La papillomatosi giovanile viene considerata un marker per carcinoma mammario familiare, perché pur essendo una condizione benigna è associata al carcinoma in oltre il 15% dei casi e oltre il 58% delle pazienti con papillomatosi giovanile ha una storia familiare di carcinoma mammario.

Per tale motivo, dopo trattamento chirurgico, queste pazienti meritano uno strettissimo follow-up.

Amartomi: ben circoscritte lesioni mammarie con quote variabili di elementi epiteliali benigni, tessuto fibroso e grasso. Sono lesioni relativamente frequenti in età adulta, ma rara in infanzia e adolescenza. Possono diventare anche molto grandi (>10 cm) e mimare il fibroadenoma giovanile benigno. Non si associano ad alcun aumento di rischio per cancro mammario nel futuro. Il trattamento prevede follow-up ecografico e chirurgia per le lesioni in crescita. Da segnalare la tendenza alla recidiva locale se non completamente escissi.

Tumori maligni: sono distinti in primitivi, metastatici o secondari. L'**adenocarcinoma secretorio** (in precedenza definito carcinoma giovanile) è il più comune cancro mammario primitivo nella popolazione pediatrica ed è dotato di una capsula a parete spessa che può fargli assumere aspetto cistico all'ecografia. La maggior parte dei casi riportati di adenocarcinoma secretorio in età pediatrica mostrano un quadro clinico benigno a lenta crescita. È tuttavia possibile una metastatizzazione ai linfonodi ascellari. Nessun caso di mortalità è stato descritto in età pediatrica, ma mancano dati sul follow-up a lunga distanza. Sono stati descritti in età pediatrica anche casi di **cancri midollari e infiammatori**, che sono molto meno frequenti del carcinoma secretorio ma che sono associati a un'istologia più aggressiva. A causa della mancanza di dati, il trattamento chirurgico del cancro primitivo della mammella in età pediatrica rimane controverso. La resezione chirurgica completa è l'obiettivo in tutti i casi, tuttavia è anche necessario tutelare il più possibile un normale sviluppo mammario. La necessità di stadiazione del linfonodo sentinella o lo svuotamento ascellare rimangono argomenti controversi, così come la valutazione del rapporto rischio/beneficio per le terapie adiuvanti (chemio e radio), non avendo a disposizione dati conclusivi. Le masse nella mammella delle pazienti pediatriche possono rappresentare spesso **metastasi da lesioni primarie** quali linfomi Hodgkin e non-Hodgkin, leucemie, neuroblastomi e rhabdomyosarcomi. Le lesioni secondarie sembrano anzi essere, in questa fascia d'età, più frequenti delle primitive.



Tavola 8.1 *Indicazioni al trattamento chirurgico*

Crescita rapida/persistenza

Diametro >5 cm

Sintomatologia sistemica

Anamnesi personale positiva per malignità o irradiazione torace

Caratteristiche ecografiche/radiologiche sospette

Contesto familiare

Genetica

Bibliografia di riferimento

- Caouette-Laberge L, Borsuk D Congenital anomalies of the breast. *Semin Plast Surg* 2013; 27: 36-41.
- Kulkarni D, Dixon JM Congenital abnormalities of the breast. *Women's Health* 2012; 8(1): 75-88.
- Yen & Jaffès *Reproductive Endocrinology* (Seventh Edition), Elsevier Saunders 2014
- Pastore AR, Cerri GG, *Ultrasonografia in Ginecologia e Ostetricia*, Piccin - Nuova Libreria, 2012.
- Dupont WD, Page DL, Parl FF Long term risk of breast cancer in women with fibroadenoma. *N Engl J Med* 1994; 331(1): 10-5.
- Ashbeck EL, Roseniberg RD, Stauber PM Benign breast biopsy diagnosis and subsequent risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(3): 467-72.
- Kennedy RD, Boughey GC Management of adolescent and pediatric breast masses *Semin Plast Surg* 2013; 27(1): 19-22.

9. MALTRATTAMENTO E ABUSO SESSUALE

I. Dello Iacono, MR. Giolito, G. Mortara

DEFINIZIONE DEL FENOMENO

«Per **maltrattamento all'infanzia** si intendono tutte le forme di cattiva cura fisica e affettiva, di abusi sessuali, di trascuratezza o di trattamento trascurante, di sfruttamento commerciale o altre, che comportano un pregiudizio reale o potenziale per la salute del bambino, la sua sopravvivenza, il suo sviluppo o la sua dignità nel contesto di una relazione di responsabilità, di fiducia o di potere” (OMS 1999).

Il maltrattamento dell'infanzia non è un fenomeno recente, né tantomeno confinato negli ambiti di un singolo contesto socio-culturale: al contrario, la sua attestazione è molto antica e per lungo tempo è stato ignorato, se non addirittura tollerato e giustificato.

Fin dall'antichità i diritti dell'infanzia sono stati a lungo trascurati fino ad arrivare al 1959, allorquando l'Assemblea Generale dell'ONU ha promulgato la Carta dei diritti del fanciullo mentre nel 1986 il Parlamento Europeo ha approvato una Risoluzione in cui si ribadiscono le indicazioni del precedente documento e, per la prima volta, si pone l'attenzione sul problema dell'abuso.

Nel 1962 il dottor Henry Kempe, pediatra statunitense precursore del movimento di tutela dei minori, coniò la definizione di *battered child syndrome* per indicare una particolare condizione clinica, tipica di bambini piccoli che mostrano fratture multiple in diverso stadio di consolidamento, ematomi subdurali e lesioni dei tessuti molli, per le quali i genitori non riescono a dare che spiegazioni inconsistenti ed inadeguate, facendo quindi emergere il sospetto di maltrattamento. Nel 1972 lo stesso Kempe sostituì la definizione di *battered child* con quella di *children abuse and neglect* che meglio raccoglieva i vari aspetti del maltrattamento, non limitandosi solo a quelli di natura fisica.

Infatti i vari aspetti che l'abuso può assumere vanno da quello fisico, il più facile da riconoscere e definito come “uso intenzionale della forza fisica contro un minore che provoca o ha un'alta probabilità di provocare un danno per la salute, la sopravvivenza, lo sviluppo e la dignità dello stesso” a quello psicologico che, al



contrario, è quello più difficile da individuare. Emerge dunque solo la punta di un iceberg, la cui parte sommersa tende a rimanere tale per una serie di motivi, primi tra tutti il legame affettivo che spesso lega l'abusante all'abusato (la maggior parte delle violenze, di qualunque natura esse siano, si verificano nell'ambito della famiglia) e il timore da parte degli operatori sanitari di commettere un errore di giudizio, con le conseguenze che ciò comporterebbe nel caso in cui il sospetto si rivelasse infondato.

Il maltrattamento si può manifestare in vari modi, ad esempio con un arresto della crescita, con una relazione emotiva inadeguata e dannosa che si configura come maltrattamento psicologico, come ipercura (*doctor shopping*, *Münchausen syndrome by proxy*, *chemical abuse*) o come incuria o discuria.

Si parla di "abuso sessuale" quando un bambino/a è coinvolto in attività sessuali che non può comprendere, per le quali è psicologicamente impreparato e per le quali non può dare il proprio consenso e/o che violano le leggi o i tabù sociali. Le attività sessuali possono includere tutte le forme di contatto oro-genitale, genitale o anale con il minore, o abusi senza contatto diretto quali l'esibizionismo, il voyeurismo o il coinvolgimento del bambino/a nella produzione di materiale pornografico. L'abuso sessuale include uno spettro di attività che va dallo stupro all'abuso sessuale meno intrusivo.

Gli abusi sessuali, così come più in generale, ogni evento di natura traumatica, si associano ad una grande varietà di manifestazioni comportamentali e funzionali, che vanno dai disordini di condotta ai disturbi del sonno o del rendimento scolastico, dal comportamento aggressivo all'ansia ed alla depressione, dall'isolamento sociale alla perdita di abilità precedentemente acquisite. Caratteristicamente questi bambini migliorano repentinamente non appena si allontanano dalla famiglia o dall'ambiente in cui l'abuso viene perpetrato. La rilevazione, la diagnosi, la presa in carico e il trattamento dell'abuso sessuale dei bambini costituiscono problemi complessi in cui si intrecciano aspetti medici, psicologici, sociali e giuridici. Ne consegue che la diagnosi di abuso sessuale deve essere sempre una diagnosi multidisciplinare. In presenza di un racconto che orienti per l'esistenza di abuso sessuale, il mancato rilievo di segni anali e/o genitali non esclude la possibilità che il bambino/a sia vittima di abuso sessuale. In questi casi è sempre necessario effettuare una segnalazione al Servizio Sociale competente (rete dei servizi). Si ricorda che il coinvolgimento di minori in attività sessuale configura ipotesi di reato che è sempre perseguibile d'ufficio.

LA VALUTAZIONE CLINICA NEL SOSPETTO DI ABUSO SESSUALE NELLA BAMBINA PREPUBERE

Una valutazione dei segni di abuso può avvenire in diversi contesti:

- › una visita medica effettuata per altri motivi in cui emergano segni fisici sospetti o un patogeno a trasmissione sessuale;
- › una visita medica effettuata sulla base di un sospetto di abuso sessuale da parte di un genitore o di un altro adulto di riferimento
- › una visita medica richiesta dai servizi;
- › una visita medica richiesta dall'autorità giudiziaria.

Nei primi due casi la visita medica deve essere seguita dall'attivazione dei servizi e/o dalla segnalazione alla Procura della Repubblica e/o alla Procura presso il Tribunale per i Minorenni.

Gli obiettivi della valutazione clinica sono:

- › individuare quadri clinici e/o lesioni genitali ed extragenitali di natura traumatica o infettiva che necessitino o meno di trattamento;
- › rassicurare, quando possibile, la bambina sul suo stato di salute fisica. Tale aspetto, insieme ad un'adeguata valutazione dei bisogni psicologici e sociali, è importante al fine di contribuire al percorso di recupero della vittima;
- › raccogliere i reperti di interesse medico legale.

La raccolta anamnestica deve costituire la guida per il successivo esame clinico. In ogni caso, è necessario correlare sempre i dati clinici con quelli anamnestici per valutarne la congruenza e, in caso di incongruenza, programmare approfondimenti ulteriori. Va ricordato che, nella quasi totalità dei casi, la valutazione medica è solo una parte di un più articolato percorso diagnostico che implica interventi multidisciplinari.

Si raccomanda di:

- › non porre domande dirette sul fatto, ma raccogliere l'eventuale racconto spontaneo della bambina riportando fedelmente le sue parole (anche nel caso sia l'adulto a riportare il racconto della bambina, è opportuno farsi ripetere la terminologia utilizzata dalla minore);
- › evitare, se possibile, che il racconto dell'accompagnatore avvenga in presenza della bambina;



- 】 ridurre quanto più possibile la necessità che la bambina ripeta il racconto (e i suoi dettagli);
- 】 valutare la congruenza tra dinamica, tempi riportati e lesioni osservate;
- 】 porre attenzione, nella raccolta dell'anamnesi, alle alterazioni/regressioni dello sviluppo neuro-comportamentale, alla comparsa di sintomi comportamentali e alla documentazione di precedenti ricoveri

Punto di partenza della visita è l'esame obiettivo generale: la visita medica deve interessare tutto il corpo della bambina. I bambini vittime di abuso sessuale possono essere anche vittime di altre forme di maltrattamento e/o presentare segni indiretti degli stessi (ad esempio: ritardo di accrescimento). È importante, inoltre, considerare la necessità di restituire alla bambina il concetto di interezza /integrità corporea che una visita circoscritta alla sola regione genito-ale potrebbe precludere. Esaminare attentamente l'orofaringe alla ricerca di eventuali lesioni (sono frequenti tra gli atti abusanti i contatti oro-genitali).

Relativamente all'esame dell'area genito-ale valgono le linee generali espresse nel Cap. 3; è però particolarmente importante curare il clima della visita, tranquillizzare la bambina spiegandole in anticipo tempi e modalità della visita, farle scegliere chi vuole vicino. Si raccomanda inoltre di limitare il numero di professionisti presenti, le procedure, le interruzioni o gli spostamenti a quelli strettamente necessari, garantendo semmai la presenza di un secondo operatore, medico o non, a supporto di chi conduce la visita o della bambina. È importante avere a disposizione una fonte luminosa adeguata e anche qualche piccolo dispositivo per visualizzare il canale vaginale (otoscopio o speculum di Kilian con luce a fibra ottica) e uno strumento di magnificazione (lente, vulvoscopio, colposcopio). Per quanto riguarda l'uso del colposcopio con macchina fotografica, questo strumento permette l'ingrandimento dell'immagine e la registrazione della stessa. Nella decisione di avvalersi di tale strumento è necessario tuttavia considerare che il suo utilizzo può comportare il rischio di sovrastimare i segni fisici. A fronte di tali considerazioni non si ritiene che il colposcopio debba essere considerato strumento indispensabile.

Bisogna predisporre la possibilità di effettuare una documentazione fotografica, sia ottenendo un consenso della bambina e del genitore o di chi ha la tutela della minore, sia disponendo di un apparecchio fotografico di adeguata qualità (analogico o digitale) per ottenere immagini ad alta definizione tali da rendere evidenti i segni clinici che si vogliono documentare (se ciò non è possibile è

necessario evidenziare la discrepanza in cartella o nella relazione. Le immagini andrebbero rimosse dall'apparecchio ed etichettate subito dopo la visita.

L'ispezione anale dovrebbe precedere quella genitale al fine di valutare la comparsa di segni anali.

Per visualizzare la regione perianale si può utilizzare il decubito laterale (sinistro, per convenzione) o la posizione genu-pettorale (Fig. 3.4). Quest'ultima, considerata attualmente la posizione di prima scelta perché consente la visualizzazione ottimale del bordo posteriore dell'imene, talvolta non è gradita dalla bambina; in questo caso è spesso consigliabile proporla come ultima posizione di visita.

La valutazione dei genitali può essere effettuata con la bimba in posizione supina con le gambe a rana o in posizione ginecologica; per bimbe piccole anche in braccio alla mamma distesa sul lettino. È importante utilizzare la tecnica di separazione e successiva trazione delle grandi labbra per visualizzare l'imene e l'ingresso vaginale (Fig. 3.3).

I segni clinici rilevati a livello dei genitali esterni con maggiore frequenza nella popolazione di soggetti vittime di abuso sessuale rispetto a quella dei soggetti non abusati sono:

- › Assenza completa o perdita di tessuto dell'imene posteriore
- › Ecchimosi dei genitali esterni
- › Lacerazioni imenali
- › Transezioni imenali
- › Cicatrici della forchetta

I segni rilevati con analoga frequenza nella popolazione dei soggetti vittime di abuso sessuale e in quella dei soggetti non abusati

- › Convessità del bordo imenale (bumps/ mounds)
- › Edema dei genitali esterni
- › Eritema dei genitali esterni
- › Friabilità della commissura/forchetta
- › Fusione labiale
- › Incisure imenali (clefts/notches)

Vi è carenza di dati per stabilire se vi sia diversa frequenza nella popolazione dei soggetti vittime o no di abuso sessuale per:



- › Abrasioni/escoriazioni dei genitali esterni
- › Perdite vaginali ricorrenti
- › Corpi estranei vaginali.

I segni clinici rilevati a livello anale con maggiore frequenza nella popolazione dei soggetti vittime di abuso sessuale rispetto a quella dei soggetti non abusati sono:

- › Cicatrici perianali ed anali
- › Ecchimosi perianali ed anali
- › Lacerazioni perianali ed anali

I segni rilevati con analoga frequenza nella popolazione dei soggetti vittime di abuso sessuale e in quella dei soggetti non abusati

- › Appendici cutanee
- › Congestione venosa
- › Ragadi perianali

Vi è carenza di dati per stabilire se vi sia diversa frequenza nella popolazione dei soggetti vittime o no di abuso sessuale

- › Riflesso di dilatazione anale

Relativamente alla possibilità di rilevare infezioni sessualmente trasmesse durante una valutazione per abuso sessuale, ricordiamo che, pur non essendo un riscontro frequente, può essere un elemento significativo sul piano diagnostico. Perciò se abbiamo la possibilità di effettuare in modo non traumatico un prelievo per un esame specifico (v. Cap. 3) anche questo tipo di valutazione è consigliata. Sono infezioni rilevate con maggiore frequenza nella popolazione dei soggetti vittime di abuso sessuale rispetto a quella dei soggetti non abusati:

- › Neisseria gonorrhoeae
- › Chlamydia trachomatis
- › Trichomonas vaginalis
- › Treponema pallidum
- › HIV

È importante però, soprattutto in bambine molto piccole, escludere la possibilità di una persistenza di infezione acquisita per via verticale dalla madre alla figlia.

La vaginosi batterica è invece un'infezione rilevata con analoga frequenza nella popolazione dei soggetti vittime di abuso sessuale e in quella dei soggetti non abusati. Abbiamo carenza di dati per stabilire se vi sia diversa frequenza nella popolazione dei soggetti vittime o no di abuso sessuale per:

- › HPV (condilomi)
- › Herpes simplex
- › Mycoplasmi
- › Epatite B e C.

LA SEGNALAZIONE ALL'AUTORITÀ GIUDIZIARIA

Il professionista sanitario ha l'obbligo di informare l'autorità giudiziaria penale (cioè la Procura della Repubblica territorialmente competente) quando si trovi a prestare assistenza in casi che possano presentare i caratteri di un reato per il quale si debba procedere d'ufficio.

La segnalazione va inoltrata da chi abbia avuto la personale consapevolezza di trovarsi di fronte a situazione che può indurre il sospetto di reato e non può essere delegata ad altri. Tuttavia, nel caso in cui l'ipotesi di reato sorga da situazioni in cui l'assistenza è stata prestata da più professionisti, la segnalazione è da inoltrarsi congiuntamente.

La segnalazione va fatta tempestivamente e, se vi è urgenza, può essere anticipata telefonicamente alla stessa Procura della Repubblica e/o alla Polizia giudiziaria (Polizia di Stato e Carabinieri, come riferimenti prioritari).

Gli strumenti previsti ex lege per la segnalazione delle ipotesi di reato sono rappresentati dal Referto (art. 365 codice penale, art. 334 codice di procedura penale) e dalla Denuncia (artt. 361 e 362 codice penale, artt. 331 e 332 codice di procedura penale). La relazione informativa alla Procura della Repubblica deve indicare il giorno e l'ora in cui è avvenuta la prestazione professionale ed esporre gli elementi essenziali del fatto di cui si è venuti a conoscenza. Vanno inoltre riportati gli esiti dell'esame obiettivo e della valutazione della regione ano-genitale, con una descrizione particolareggiata evidenziando i reperti fisiologici o non relativi ad eventi traumatici da quelli che potrebbero essere correlati ad una situazione abusiva. È necessario interpretare i segni rilevati alla luce della storia che caratterizza il sospetto di abuso sessuale. Un segno di scarsa specificità, ad esempio l'eritema in



area genitale, può assumere un maggior valore predittivo se la storia raccontata è coerente con la presenza di eritema e si sono escluse le possibili altre cause.

Viceversa un segno caratterizzato da maggiore specificità (ad esempio ecchimosi) può assumere un minor valore predittivo se la storia raccontata è congrua con il racconto di un evento traumatico accidentale. Va anche specificato l'effettuazione di esami di cui si attende la risposta al momento della segnalazione e la disponibilità di documentazione fotografica.

Il dovere di segnalazione sussiste anche nei confronti dell'autorità giudiziaria civile. La tutela del sistema civile-amministrativo nei confronti dei minori vittime di abusi è regolamentata dagli articoli 330 (Decadenza della potestà sui figli) e 333 (Condotta del genitore pregiudizievole ai figli) del codice civile e dalla Legge n. 184/83 (Disciplina dell'affido familiare e dell'adozione) e successive modificazioni. Per chi abbia una veste pubblica - come si verifica per tutti i medici che operino alle dipendenze o in convenzione del Servizio Sanitario Nazionale - la segnalazione è obbligatoria, così come per gli esercenti un servizio di pubblica necessità (tra cui rientrano i medici) e va indirizzata al Procuratore della Repubblica presso il Tribunale per i Minorenni. La relazione informativa al Tribunale per i Minorenni dovrà riportare gli stessi elementi già indicati per la relazione informativa all'Autorità giudiziaria penale. Quando sussista il dubbio diagnostico sulla possibile rilevanza giuridica del fatto e sui doveri di segnalazione, può essere opportuno avvalersi della consulenza dei centri di riferimento per la valutazione delle situazioni di abuso e maltrattamento ai minori operanti nell'area di appartenenza.

Bibliografia di riferimento

- American Academy of Pediatrics. Guidelines for the evaluation of sexual abuse of children: subject review. *Pediatrics* 1999; 103:186-91.
- Kellogg N and the Committee on Child Abuse and Neglect. The evaluation of sexual abuse in children. *Pediatrics* 2005; 116:506-12.
- Adams JA, Kellogg ND, Farst KJ, Harper NS, Palushi VJ, Frasier LD, Levitt CJ, Shapiro RA, Moles RL, Starlign SP Updated guidelines for the medical assessment and care of children who may have been sexually abused. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2015;20:163-72.
- Royal College of Paediatrics and Child Health. Physical signs of child sexual abuse: An evidence-based review and guidance for best practice. London: RCPCH, 2008.
- National Collaborative Centre for Women's and Children's Health. When to suspect child maltreatment. Clinical Guideline. London: RCOG Press, 2009.
- Giolito M.R. Gruppo di lavoro per l'abuso e il maltrattamento dell'infanzia. L'abuso sessuale nei bambini prepuberi. Il Pensiero Scientifico Editore. 2010.
- Tromba V, Moretti C. Il maltrattamento infantile. *Pediatria Preventiva e Sociale*. 2012; Anno VII. Numero 3. Sul sito www.sigo.it sarà disponibile a breve la revisione della cartella clinica orientata per abuso su minori.

10. MUTILAZIONI GENITALI FEMMINILI

L. Catania, M. Zaffaroni

TIPI DI MUTILAZIONI DEI GENITALI FEMMINILI (MGF)

Mutilazioni dei Genitali Femminili (WHO 2007): tutte le procedure che provocano la rimozione totale o parziale dei genitali esterni femminili e qualsiasi lesione prodotta su di essi per motivi non terapeutici.

Tavola 10.1 Classificazione (WHO 2007)

Tipo I: Rimozione parziale o totale della clitoride* e/o del prepuzio (clitoridectomia)

Tipo Ia: Rimozione del solo prepuzio.

Tipo Ib: Rimozione della clitoride* e del prepuzio.

Tipo II: Rimozione parziale o totale della clitoride* e delle piccole labbra con o senza la rimozione delle grandi labbra (escissione)

Tipo IIa: Rimozione solo delle piccole labbra

Tipo IIb: Rimozione parziale o totale della clitoride* e delle piccole labbra

Tipo IIc: Rimozione parziale o totale della clitoride*, delle piccole e delle grandi labbra.

Tipo III: Restringimento dell'orificio vaginale con creazione di una sigillatura che ricopre il vestibolo vulvare attraverso il taglio e la successiva giustapposizione e cucitura delle piccole e/o delle grandi labbra, con o senza l'escissione della clitoride. (infibulazione)

Tipo IIIa: Rimozione e successiva apposizione con cucitura delle piccole labbra.

Tipo IIIb: Rimozione e successiva apposizione con cucitura delle grandi labbra

Tipo IV: Non classificato.

Tutte le procedure dannose sui genitali femminili per ragioni non mediche (punture, piercing, incisure, scarificazioni e cauterizzazioni)

* Escissione della clitoride: va intesa come escissione solo della parte visibile dell'organo (glande o glande e parte del corpo clitorideo). L'intero corpo o parte di esso con le crura e i bulbi vestibolari rimangono intatti nella loro sede anatomica e non risultano lesi nelle varie forme di MGF. Questa precisazione è fondamentale per una corretta educazione sessuale e per un appropriato trattamento delle disfunzioni sessuali.



Figura 10.1 MGF Tipo Ia: Rimozione del solo prepuzio (simile alla circoncisione maschile)



Figura 10.2 MGF Tipo IIb: Rimozione parziale o totale della clitoride e delle piccole labbra



Figura 10.3 MGF Tipo IIIb: Rimozione e successiva apposizione con cucitura delle grandi labbra



Figura 10.4 MGF Tipo IIIa: Rimozione e successiva apposizione con cucitura delle piccole labbra.



Figura 10.5 MGF Tipo IV: piercing

IMPORTANZA DI UN LINGUAGGIO TECNICO UNIFORME E CONDIVISO

Fondamentale è la conoscenza dell'anatomia normale (con tutte le sue varianti, normali e patologiche) dei genitali soprattutto nella bambina. La competenza specifica ed un linguaggio tecnico uniforme e condiviso permette di dare chiare informazioni e indicazioni alle ragazze con MGF e alle varie comunità



interessate. Inoltre è fondamentale per registrare o certificare un determinato tipo di MGF in una cartella clinica o in certificati per richiedenti asilo e/o per segnalare alle autorità competenti (obbligatoria nelle minori) casi di MGF (legge n. 7 del 9 gennaio 2006 "*Disposizioni concernenti la prevenzione e il divieto delle pratiche di mutilazione genitale femminile*") oltre che per svolgere ricerche su prevalenza, tendenza e complicitanze dei singoli tipi e sottotipi presenti in un territorio o in una struttura.

Una mancata diagnosi di MGF si traduce in un errato o mancato trattamento con un danno alla salute e al benessere psicofisico della giovane paziente. Anche i pediatri devono perciò essere in grado di identificare le MGF per offrire trattamenti medici e chirurgici appropriati oltre che tutelare le bambine a rischio.

PAESI INTERESSATI, NUMERI E VARIABILI SIGNIFICATIVE

In percentuali diverse si ritrovano in 30 paesi dell'Africa, in alcuni dell'Asia e del Medio Oriente (Fig. 11. 6). Oltre 200 milioni di ragazze e donne vivono nel mondo con le conseguenze negative delle MGF e ogni anno circa 3 milioni di bambine corrono il rischio di essere mutilate (UNICEF 2006). In Italia secondo i dati Istat (2015) le donne provenienti dai paesi a tradizione escissoria sono il 6,1% del totale delle donne straniere regolarmente residenti.

Nessuna religione prescrive una MGF. È l'etnia di appartenenza che mantiene tradizioni antiche e dannose per la salute della donna per motivi di accettazione sociale e di appartenenza culturale. Donne con MGF appartengono a tutte le religioni (Cristiana, Ebraica, Islamica, Animista) spesso loro stesse credono erroneamente che sia una prescrizione religiosa per cui i loro leader hanno il dovere morale, civile e legale di dare le giuste informazioni.

L'età in cui la MGF viene praticata è variabile: da pochi giorni dalla nascita ai 15 anni, di solito prima del menarca. In alcuni gruppi può essere eseguita subito prima del matrimonio o dopo aver partorito. Considerare l'età più a rischio tra 5-7 anni e tra i Nigeriani subito dopo la nascita (1 settimana -10 giorni).

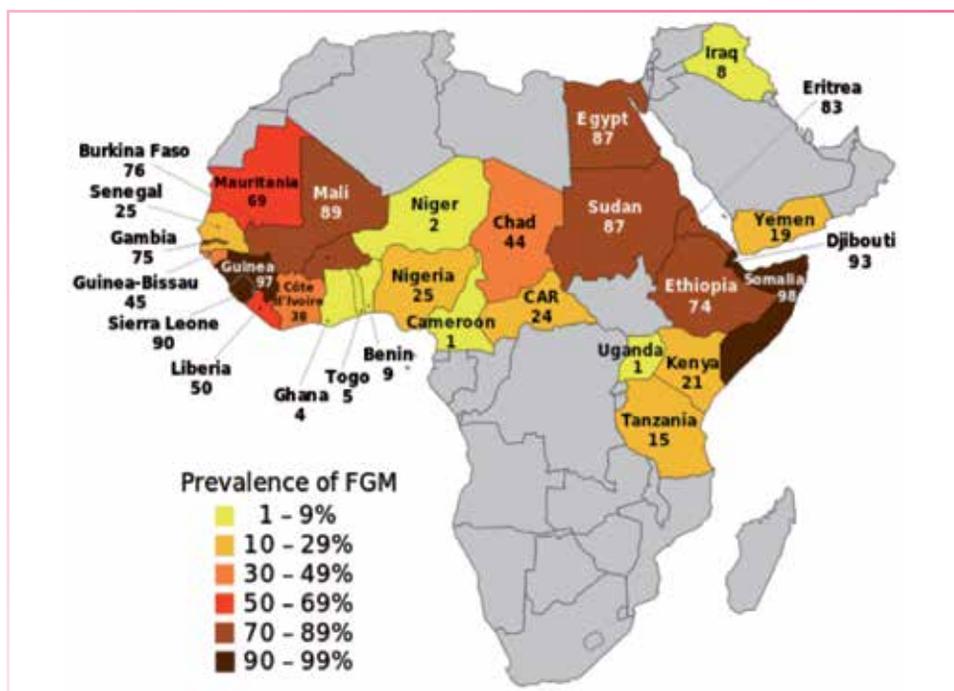


Figura 10. 6 Paesi a più alta prevalenza di mutilazioni genitali femminili. (Fonte UNICEF)

VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI MGF

In tutto il mondo sono stati pubblicati manuali, linee guida, raccomandazioni per gli operatori sanitari e anche scolastici che lavorano con comunità provenienti dai paesi a tradizione MGF per individuare precocemente i casi a rischio, monitorarli e passare in modo adeguato informazioni alle comunità.

La valutazione del rischio viene operata attraverso indicatori obiettivi: dall'etnia di appartenenza dei genitori alla presenza di mutilazione nella madre o nelle sorelle, alla propensione e pressione dei membri della famiglia e della comunità di appartenenza, dai viaggi continui nel paese d'origine o semplicemente all'estero (specialmente durante le vacanze scolastiche) al grado di integrazione della famiglia stessa. Da considerare anche i racconti da parte della bambina di eventi importanti in casa come feste, viaggi, ecc. Vengono considerate a rischio anche le bambine nate da matrimoni misti (in cui uno dei genitori viene da un paese a tradizione MGF), in quanto i genitori possono non conoscere necessariamente



le rispettive opinioni a proposito di MGF. Il rischio aumenta con l'aumentare del numero di fattori, alcuni dei quali sono più allarmanti (sorelline più grandi già mutilate). In base ad una valutazione complessiva si può tentare di parlarne con i familiari per prevenire l'evento o intervenire medicalmente e legalmente ad evento accaduto. Anche il personale e i dirigenti scolastici vanno formati a raccogliere eventi allarmanti (stato di salute della bimba, racconti, assenze, ecc.)

Sono invece segnali rassicuranti sull'abbandono della pratica il fatto che le donne parlino con operatori sanitari apertamente dell'argomento, che i genitori prima e dopo un viaggio al paese d'origine o all'estero accettino di fare esaminare la bambina o che non effettuino viaggi nel paese di origine oppure che gli stessi genitori chiedano aiuto per resistere alla pressione della famiglia a mutilare la bambina o che si informino sulla legge italiana al riguardo o chiedano il contatto con un'associazione; oppure se uno dei genitori è impegnato attivamente in un'associazione di lotta contro le MGF

Nel recentissimo manuale per la cura di donne e bambine affette da MGF che l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha presentato a Khartoum viene ribadito che i bambini hanno il diritto di ricevere informazioni appropriate al loro livello di maturità e di essere coinvolti nelle cure e nelle decisioni importanti che li riguardano in linea con la loro capacità di comprendere. Questo anche quando si tratta di MGF. Si conferma che gli operatori sanitari devono essere formati ad intercettare tutti i possibili segnali, sia fisici che psicologici e comportamentali che una bimba abbia subito o stia per subire una MGF e devono sapere dove e quando inviare la bambina in strutture specializzate per una visita e per qualsiasi azione per la tutela della sua salute.

VISITA E COUNSELLING

Poiché il primo contatto sanitario di una bambina fin da neonata è con il pediatra, risulta fondamentale che l'esame dei genitali esterni diventi routine ad ogni controllo, completando l'esame fisico dell'intero corpo fino all'età adolescenziale. Questo è il momento giusto per interagire con i genitori della bambina dando tutte le informazioni legali, mediche ed anche etiche, cercando di capire la loro posizione riguardo alla MGF e valutando gli eventuali fattori di rischio.

È utile anche parlare delle complicanze che queste pratiche possono arrecare sia immediate (sovrainfezioni, difetti di cicatrizzazione) che a lungo termine (infe-

zioni urinarie ricorrenti, dismenorrea, flusso mestruale e mitto urinario rallentato dagli esiti cicatriziali, nicturia, calcoli dietro la cicatrice, formazione di cheloidi, neurinomi o di cisti da ritenzione...) ed indagare se sono presenti queste problematiche. Per la loro gestione rimandiamo alle linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Sarebbe anche importante insegnare alle madri come pulire e toccare i genitali della loro bambina per abituarla alla vista e anche all'odore dei genitali intatti che a lei, specialmente se infibulata da piccola, possono apparire poco attraenti o addirittura sgradevoli. A volte è necessaria la presenza di una mediatrice linguistico-culturale gradita dalle pazienti e di fiducia. Man mano che la bimba cresce il dialogo va affrontato direttamente con la paziente stessa, garantendo un ambiente protetto e riservato.

La visita va scrupolosamente annotata e documentata ogni volta anche con fotografie, se occorre e se c'è consenso da parte della bimba e dei genitori, in modo che qualsiasi cambiamento non fisiologico possa essere evidenziato e che sia possibile in caso di insicurezza il riferimento ad un collega più esperto. Non è facile diagnosticare casi di MGF lievissime come una puntura o una lieve incisione del prepuzio. E non è facile dire ad un'adolescente che ha subito da piccola una MGF, di cui lei non ha ricordo o consapevolezza. Tra le famiglie immigrate spesso l'argomento è tabù e può capitare che una minore apprenda della sua mutilazione alla prima visita ginecologica o ai primi rapporti sessuali.

Negli ultimi anni i casi di adozione di bambine dall'Africa è triplicato e l'Etiopia è il paese più interessato. Fondamentale è il counselling con i genitori adottivi per verificare la presenza di MGF (nella cartella clinica non è quasi mai specificato), valutare se ci sono complicanze da infibulazione come ostruzione urinaria e infezioni croniche delle basse vie urinarie e decidere se e quando intervenire con un intervento correttivo.

POSSIBILITÀ DI CORREZIONE CHIRURGICA

Ricordiamo che, in Italia (legge n°7 2006) e in Europa, in nessun caso un medico può accettare la richiesta di effettuare una MGF anche lievissima o di ripristinare un'infibulazione aperta per qualsiasi motivo (in sala parto, nelle vittime di stupro o per ripristinare la chiusura originale in donne sessualmente attive che vogliono ricostruire una sorta di verginità). L'Organizzazione Mondiale della Sanità e il Codice Deontologico concordano con questa linea.



Deinfibulazione

L'infibulazione rappresenta il 10-15% del totale dei casi di MGF (i tipi più diffusi sono I-II). La deinfibulazione è un intervento eseguito per aprire la cicatrice che ricopre l'ingresso vaginale, rendere visibile il meato urinario nascosto dalla cicatrice stessa e, nella deinfibulazione totale, rendere visibile anche il moncone clitorideo o la clitoride intatta. Questo intervento permette di trattare in modo efficace la maggior parte delle complicanze: migliora il flusso urinario e mestruale, riduce la dismenorrea e cura la dispareunia, inoltre risolve i problemi di infezioni urinarie e vaginali, permette l'esecuzione degli esami strumentali transvaginali, le visite ginecologiche e l'espletamento del parto per via naturale. Prima dell'intervento è raccomandato un appropriato counselling e, dove necessario, un sostegno psico-sessuologico prima e dopo l'intervento. Infine, se ce n'è bisogno, sono raccomandati cicli di rieducazione del pavimento pelvico. Il sostegno del partner facilita l'accettazione dell'intervento. Fondamentale è la formazione



Figura 10.7 Deinfibulazione. L'incisione verticale delle cicatrice espone il vestibolo vulvare con l'ingresso vaginale e il meato urinario



Figura 10.8 Deinfibulazione. Visibile la clitoride intatta

del personale medico sia dal punto di vista delle tecniche chirurgiche che della comunicazione interculturale prima, durante e dopo l'intervento. Non abbiamo dati su interventi di deinfibulazione in bambine piccole ma solo in adolescenti. Se non coesistono problemi minzionali importanti è raccomandabile l'intervento con un'estrogenizzazione dei genitali completa.

Ricordiamo che per eseguire una deinfibulazione in una minorenne che vuole essere operata ma non vuole che la famiglia lo sappia, occorre ricorrere al giudice tutelare per il consenso.

Ricostruzione clitoridea

Molte giovani donne escisse (MGF tipo IIabc) richiedono questo intervento anche quando non hanno problematiche di tipo sessuale per riappropriarsi di un'identità femminile che loro legano alla visualizzazione della clitoride, ma spesso la non conoscenza della reale anatomia e funzione clitoridea amplifica il senso di incompletezza che avvertono. Soprattutto se la richiesta è posta da adolescenti, è necessario un appropriato counselling multidisciplinare con informazioni corrette sul piano funzionale e del rischio dell'intervento. Le linee guida del WHO e del Royal College of Obstetrics and Gynaecologists non raccomandano questo tipo di intervento per la mancanza di evidenze sulla reale efficacia e sulle potenziali complicanze.

Bibliografia di riferimento

- WHO Eliminating Female Genital Mutilation: an inter-agency statement-OHCHR, UNAIDS, UNDP, UNECA, UNESCO, UNFPA, UNHCR, UNICEF, UNIFEM, WHO. Geneva, 2008.
- WHO Guidelines on management of health complications from Female Genital Mutilation. Geneva, 2016.
- WHO Clinical handbook – Care of girls and women living with Female Genital Mutilation Geneva, 2018.
- United Nations Population Fund. Female Genital Mutilation (FGM) frequently asked questions. January 2017.
- UNICEF. Female genital mutilation/cutting: a global concern, 2016.
- Abdulcadir J, Catania L, Hindin MJ, et al. Female genital mutilation: a visual reference and learning tool for health care professionals. *Obstet Gynecol* 2016;128:958-963.
- Abdulcadir J, Botsikas D, Bolmont M, et al. Sexual anatomy and function in women with and without genital mutilation: across-sectional study. *J Sex Med* 2016;13:226-237.
- Antonetti N E, Fall S, Beltran L. Benefits of multidisciplinary care for excised women. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2015; 44:862-869.
- Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Female genital mutilation and its management. Green-top guideline no. 53; 2015.
- Jaeger F, Caffisch M, Hohlfeld P. Female genital mutilation and its prevention: a challenge for pediatricians. *Eur J Pediatr.* 2009;168 (1):27-33.
- WHO "Care of girls & women living with female genital mutilation. A clinical handbook" 2 maggio 2018.



11. LA CONTRACCEZIONE IN ADOLESCENZA

F. Di Maggio, M. Farris, M. Lo Giudice, F. Privitera, G. Tridenti

Da qualche anno l'età d'inizio dell'attività sessuale decresce sempre più. In Italia l'età media del primo rapporto sessuale è di circa 15 anni. Da un rapporto EURISPES, tra gli 11 e 13 anni l'11.7% ha avuto un primo rapporto sessuale e tra 14 e 15 anni il 38.4%. Se ne deduce come sia importante per noi pediatri, che siamo i punti di riferimento dei nostri adolescenti, saper affrontare il tema della contraccezione, al fine di prevenire, le gravidanze indesiderate e di conseguenza le interruzioni di gravidanza così come la diffusione delle malattie sessualmente trasmesse.

Di fatto l'Italia è un fanalino di coda dei paesi europei per quanto riguarda l'utilizzo di metodi contraccettivi in genere ed in adolescenza in particolare. Un'indagine della Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia del 2012 su quasi 1000 ragazze ha rilevato una mancata protezione al primo rapporto nel 37%; inoltre solo lo 0.3% delle ragazze ha una buona educazione sessuale e soltanto 1 su 4 si attesta su un livello appena sufficiente. Una ricerca condotta dalla Società Italiana Contraccezione nel 2016 su circa 7 mila studenti tra gli 11 e i 25 anni sessualmente attivi ha dimostrato che l'11% non usa alcuna metodo contraccettivo e fra gli under 14 il dato sale al 42%.

Una valida consulenza contraccettiva richiede il rispetto della riservatezza, la disponibilità di tempo, l'uso di un linguaggio adeguato, una verifica delle conoscenze che l'adolescente ha già per fornire informazioni su tutti i metodi contraccettivi disponibili, sulle modalità di utilizzo, sui benefici non contraccettivi, sugli eventuali effetti collaterali. L'obiettivo è arrivare ad una scelta condivisa in modo da ottenere anche una buona adesione al metodo nel tempo. Per questo è fondamentale anche che gli adolescenti abbiano riferimenti telefonici o on line per richiedere eventuali informazioni o consigli aggiuntivi. Con i soggetti molto giovani bisogna sempre discutere della possibilità di utilizzare un doppio metodo contraccettivo (contraccezione ormonale + condom) soprattutto alle prime esperienze e in relazioni non stabili. È importante, soprattutto per chi sceglie l'utilizzo del condom, un passaggio informativo sulla contraccezione d'emergenza.

METODI CONTRACCETTIVI

I metodi contraccettivi disponibili per gli adolescenti sono:

Metodi di barriera

- › condom maschile
- › preservativo femminile*
- › diaframma vaginale (non consigliabile in adolescenza)

*Il preservativo femminile è una guaina trasparente, realizzata in poliuretano o in lattice di gomma naturale, lunga 17 cm, con un anello piccolo chiuso, che va posto profondamente in vagina, ed uno più ampio aperto che va lasciato esternamente a protezione dei genitali esterni. Può essere indossato anche alcune ore prima del rapporto sessuale, protegge sia dalla gravidanza che dalle infezioni a trasmissione sessuale. Non è facilmente reperibile in farmacia.

È importante descrivere a tutti gli adolescenti le regole corrette per l'uso del condom e dare indicazioni di siti informativi, considerando che il media più utilizzato è internet.

Tavola 11.1 Regole per il buon uso del condom

1. Conservarlo in modo riparato da umidità, calore, luce
2. Stringere il serbatoio tra le dita e far uscire l'aria prima di indossarlo
3. Srotolarlo nel verso giusto senza danneggiarlo con anelli o altro
4. Utilizzarlo fin da quando c'è contatto tra i genitali
5. Dopo l'eiaculazione estrarre il pene eretto, tenendo stretto il bordo del condom
6. Utilizzare lubrificanti a base acquosa e o di silicone e sempre all'esterno non all'interno (per evitare il rischio di scivolamento)
7. Non abbinarlo ad oli o creme dermatologiche o vaginali, né lubrificarlo con la saliva (per evitare il rischio di rottura)
8. Ispezionarlo per eventuali danneggiamenti prima di gettarlo
9. Non riutilizzarlo
10. Avere sempre un secondo condom disponibile



Metodi Ormonali

Sono a base di progestinici ed estrogeni, variano per composizione, via di somministrazione, regime di assunzione; possono avere un'azione inibitoria sull'ovulazione (come la pillola classica o con solo progestinico), modificare il muco cervicale, la motilità tubarica, l'endometrio (come i dispositivi intrauterini).

Si dividono in contraccettivi a breve durata d'azione (Short Acting Reversible Contraceptives SARC) e contraccettivi a lunga durata d'azione (Long Acting Reversible Contraceptives LARC).

Contraccettivi a breve durata d'azione

- › Pillola combinata
- › Pillola col solo progestinico
- › Dispositivo transdermico (cerotto contraccettivo)
- › Anello Vaginale

Contraccettivi a lunga durata d'azione

- › Impianto sottocutaneo (etonogestrel)
- › IUS al levonorgestrel
- › IUD al rame (meno utilizzati in adolescenza)

Nella pillola combinata può variare sia la componente progestinica (Levonorgestrel, Desogestrel, Gestodene, Drospirenone, Clormadinone acetato, Dienogest, Nomegestrolo acetato) che quella estrogenica (Ethinilestradiolo, Estradiolo valerato, Estradiolo emidrato); per quanto riguarda il regime di assunzione può essere di 21 giorni con 7 di intervallo, di 28 giorni con 24 pillole attive e 4 di placebo (in questo caso non sono previsti giorni di pausa) o 26 attive e 2 di placebo o a regime esteso (assunzione continuativa di pillole attive).

La scelta tra i vari preparati in questa fascia di età è soprattutto correlata all'intenzione di ridurre gli effetti collaterali (spotting, ritenzione idrica, mastodinia, ecc.) e di sfruttare i benefici non contraccettivi (Tav. 11.2), che sono spesso la motivazione alla prima prescrizione di una pillola in adolescenza e comunque un'importante motivazione all'uso.

Tavola 11.2 Condizioni in cui la contraccezione estroprogestinica può avere effetti positivi

Segni di iperandrogenismo

Flussi mestruali abbondanti

Dismenorrea primaria (e secondaria)

Dolore pelvico da endometriosi

Sindrome premestruale

Patologie a comparsa catameniale

L'efficacia dei metodi contraccettivi si esprime con l'indice di Pearl: numero di gravidanze verificatesi in 100 donne che in un anno hanno usato il metodo stesso (più basso è il valore, più efficace è il metodo). Nella pratica, poiché non sempre l'utilizzo segue perfettamente le regole di assunzione, può esserci uno scarto tra la protezione con un uso perfetto e quella con un uso tipico.

Tavola 11.3 *Indice di Pearl: differenza tra uso tipico e uso perfetto*

Metodo	Uso tipico %	Uso perfetto %
Nessun metodo	85	85
Condom maschile	18	2
Preservativo femminile	21	5
Diaframma vaginale	12	6
Contracezione ormonale combinata (pillola, cerotto, anello)	9	0,3
Contracezione ormonale con solo progestinico (POP)	9	0,3
Dispositivo intrauterino a rilascio di levonorgestrel	0,2	0,2
Impianto a rilascio di solo progestinico	0,05	0,05
Dispositivo intrauterino al rame	0,8	0,6

L'utilizzo di contraccettivi long acting come l'impianto di etonorgestrel o lo IUS al levonorgestrel è fortemente raccomandato nelle adolescenti da molte agenzie internazionali proprio una più facile adesione al metodo che condiziona un minor rischio di fallimento.

Cosa valutare in un'adolescente prima della prescrizione di un contraccettivo ormonale?



Tavola 11.4 Anamnesi familiare

Malattie cardiovascolari: ictus, tromboembolismo venoso, infarto miocardico (prima dei 45 anni)

Iperensione

Dislipidemie

Emicrania

Malattie autoimmuni

* la presenza di almeno 2 familiari con episodi tromboembolici precoci rappresenta una controindicazione all'uso di estro progestinici, l'anamnesi va estesa anche ai nonni, soprattutto se i genitori sono relativamente giovani.

Tavola 11.5 Anamnesi personale

Anamnesi personale	Anamnesi ginecologica
Patologie pregresse o in atto ^o	Menarca
Cefalea (tipizzare la sintomatologia) ^{oo}	Ritmo mestruale
Malattie autoimmuni (LES, artrite reumatoide, sindrome di Sjogren, celiachia...) ^{ooo}	Dismenorrea
Stati depressivi	Ipermenorrea
Disturbi del comportamento alimentare in atto o pregressi	Sindrome premestruale o sintomi catameniali
Utilizzo di farmaci o integratori (per escludere eventuali interazioni) v. Tav. 12.4	Acne e segni di iperandrogenismo
Fumo	Valutare rischio di IST
Uso di alcool e di droghe vasoattive	

^o diatesi trombofiliche accertate sono una controindicazione assoluta all'utilizzo dei contraccettivi ormonali contenenti estrogeni

^{oo} l'emicrania con aura è una controindicazione assoluta all'utilizzo di contraccettivi ormonali contenenti estrogeni

^{ooo} in presenza di tali patologie può esserci l'indicazione a verificare l'eventuale positività agli anticorpi antifosfolipidi e si suggerisce un contatto con il centro di riferimento. In presenza di soggetti adolescenti con malattie croniche è indicato l'invio ad una consulenza contraccettiva di secondo livello.

Esame obiettivo

Va sempre valutato l'indice di massa corporea (ed eventualmente il rapporto vita-fianchi): in presenza di sovrappeso o di franca obesità la prescrizione richiede una valutazione complessiva dello stile di vita e la scelta di un contraccettivo

che non abbia forte impatto metabolico o sul rischio venoso. Tutte le linee guida richiedono la misura della pressione arteriosa prima di iniziare un contraccettivo ormonale. Sono rinviabili ad un controllo successivo l'esame pelvico, la visita al seno, eventuali esami ematochimici.

È anche fondamentale raccomandare di non effettuare periodi di "sospensione", poiché in questi periodi aumenta sia il rischio di gravidanza sia quello di ricomparsa di eventuali effetti indesiderati (che si verificano soprattutto nei primi mesi di assunzione o dopo una interruzione di almeno un mese).

Tavola 11.6 *Principali farmaci induttori enzimatici*

Anticonvulsivanti: barbiturici (compresi primidone e fenobabarbital), fenitoina, fosfenitoina, carbamazepina, oxcarbazepina, topiramato

Antimicrobici: rifampicina, rifabutina, griseofulvina

Antiretrovirali: efavirenz, nevirapina e ritonavir a lungo termine

Fitoterapici contenenti *Hypericum perforatum* (erba di S. Giovanni)

CONTRACCEZIONE D'EMERGENZA (CE)

Per contraccezione d'emergenza si intendono quei metodi contraccettivi che possono essere utilizzati per prevenire una gravidanza indesiderata dopo un rapporto sessuale non protetto o per il fallimento del metodo contraccettivo adottato. La CE non rappresenta un metodo di uso abituale, ma può essere utilizzata dopo un rapporto non adeguatamente protetto in ogni momento del ciclo mestruale.

Indicazioni

- › Rapporto sessuale senza alcuna protezione contraccettiva
- › Rottura o scivolamento del condom
- › Fallimento del coito interrotto
- › Mancata assunzione di tre pillole combinate per tre giorni consecutivi
- › Ritardata assunzione (più di 36 ore dalla precedente) di una pillola col solo progestinico
- › Distacco o ritardata applicazione del cerotto contraccettivo



- › Rimozione intempestiva o ritardata applicazione dell'anello vaginale
- › Espulsione dello IUD
- › Violenza sessuale

I metodi disponibili attualmente in Italia (ed in Europa) sono:

- › Ulipristal acetato (UPA) compressa da 30mg da assumere per os entro 120 ore
- › Levonorgestrel (LNG) compressa da 1,5mg da assumere per os entro 72 ore
- › IUD al rame da inserire entro le 120 ore (poco utilizzato in Italia soprattutto in soggetti molto giovani)

L'ulipristal acetato è un modulatore selettivo del recettore del progesterone. Il meccanismo di azione primario consiste nel ritardare o inibire l'ovulazione. La peculiarità dell'ulipristal è la capacità di effettuare un blocco sul meccanismo ovulatorio fino alla fase periovulatoria (follicolo con diametro >18 mm e livelli di LH già in aumento), quindi rappresenta l'opzione per os disponibile più efficace. Il levonorgestrel è un progestinico di sintesi. Agisce inibendo o ritardando l'ovulazione, impedendo il picco di LH. Tale effetto viene a mancare quando assunto in fase periovulatoria.

Entrambi agiscono quindi come contraccettivi e prima vengono assunti più sono efficaci!

Limitazioni d'uso

L'UPA è controindicato solo in soggetti con asma severo non controllato dai glucocorticoidi orali, disfunzione epatica grave, problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio, ipersensibilità all'UPA. L'allattamento al seno deve essere evitato per sette giorni dopo averlo assunto. È preferibile non ripeterne l'uso nello stesso ciclo e riduce l'efficacia dell'eventuale estroprogestinico in corso. È sconsigliato l'uso concomitante con farmaci induttori enzimatici che possono ridurre l'efficacia (Tav.12.4)

Il LNG non ha particolari controindicazioni, salvo l'ipersensibilità nota e può essere utilizzato più volte nello stesso ciclo se necessario e non incide sull'efficacia di un eventuale preparato ormonale in corso. In caso di soggetti obesi potrebbe essere utile raddoppiare la dose.

In caso di vomito entro 3 ore dall'assunzione di CE è necessario assumerne un'altra dose.

Non ci sono né controindicazioni mediche assolute, né limiti di età all'uso della contraccezione d'emergenza. Gli effetti collaterali sono in genere di lieve entità e transitori: cefalea, nausea, raro il vomito, tensione mammaria, dolori addominali, mialgie, spotting, capogiri, affaticamento; tendono ad alterare il ritmo mestruale nel mese di assunzione.

La possibilità di fallimenti, espressa come percentuale di utilizzatrici che iniziano una gravidanza nonostante l'uso della CE, varia tra 1,8% per UPA e il 2,6 per il LNG. Secondo le indicazioni AIFA (21/4/2015 e 3/3/2016), mentre per i soggetti di età pari o superiore a 18 anni questi farmaci non sono soggetti a ricetta medica (SOP=senza obbligo di prescrizione), per le minorenni resta invece obbligatoria la prescrizione medica da rinnovare ogni volta (RNR=ricetta non ripetibile).

La contraccezione d'emergenza è una opportunità importante per prevenire una gravidanza indesiderata. La necessità di fare la prescrizione alla minorenne deve essere colta come l'occasione per effettuare una consulenza contraccettiva che comporti una informazione per la prevenzione di futuri comportamenti sessuali a rischio.

ASPETTI ETICI E MEDICO LEGALI

Al di là delle competenze per la scelta e la prescrizione di un anticoncezionale ad un'adolescente, è importante rimuovere i dubbi che il pediatra può avere su eventuali limiti di età, sulla necessità o meno di informare i genitori, su come accogliere una richiesta di prescrizione di contraccezione di emergenza. In Italia non esiste una legge specifica che stabilisca delle regole sulla prescrizione contraccettiva all'adolescente, pertanto si devono tener presenti ed interpretare articoli di più leggi.

Condizione necessaria per ritenere lecita una qualsiasi prestazione sanitaria è l'esistenza del consenso da parte del paziente; questo presuppone per lo stesso la capacità di autodeterminarsi, di comprendere la portata delle proprie azioni, di discernere le conseguenze, per la propria salute, delle scelte compiute.

Tale capacità si ritiene legalmente acquisita con il raggiungimento della maggiore età che secondo l'**art. 2 del Codice Civile** è fissata al compimento del 18° anno. Con la maggiore età si acquista la capacità di compiere tutti gli atti per i quali non sia stabilita un'età diversa. Le mutate condizioni sociali ed il costante aumento del grado di maturità acquisito dai minorenni, rendono anacronistico



questo limite se inteso come preclusione sulla possibilità di incidere sulla propria salute. Abbondano infatti i riferimenti legislativi che anticipano ad un'età inferiore ai 18 anni la possibilità per il minore di compiere lecitamente atti anche rilevanti per il proprio status giuridico; ad esempio i riferimenti penalistici alle età dei 14 e 18 anni relative all'imputabilità, alla capacità di proporre querela, ecc. e i riferimenti civilistici all'età di sedici anni per contrarre matrimonio, di quattordici anni per il riconoscimento di un figlio, ecc. In ambito sanitario la **Convenzione di Oviedo** del 1997, recepita in Italia nel 2001 (art. 6) sottolinea come il parere del minore vada preso in considerazione come fattore sempre più determinante in considerazione della sua età e del suo grado di maturità.

In particolare, la **legge n.194** del 22.5.1978 (Norme per la tutela sociale della maternità e sull'interruzione volontaria della gravidanza) con **l'art. 2** stabilisce che *"la somministrazione su prescrizione medica, nelle strutture sanitarie e nei consultori, dei mezzi necessari per conseguire le finalità liberamente scelte in ordine alla procreazione responsabile è consentita anche ai minori"*, non esprimendo limitazioni circa la prescrizione del farmaco, ma indicando come sedi preferenziali le strutture sanitarie ed i consultori, in quanto nelle strutture pubbliche sono previste altre figure professionali che possono integrare il medico facilitando una più consapevole scelta contraccettiva della minore.

Che la minore età non sia di per sé motivo di ostacolo lo si deduce anche dalla **legge n. 66 del 15.2.1996** (Norme contro la violenza sessuale), che stabilisce quando è legalmente consentito avere rapporti sessuali con minorenni (Tav. 11.7).

Tavola 11.7 Liceità dell'attività sessuale in minori

Età	Rapporto
<14 aa	Gli atti sessuali sono illeciti e se il minore ha età meno di 10 anni il reato è più grave)
13 aa compiuti	È lecito compiere atti sessuali con altri minori aventi una differenza di età non superiore ai 3 anni, purché entrambi consenzienti
14-16 aa	Anche con adulti purché atti volontari, disinteressati e consenzienti, eccetto che gli atti sessuali vengano compiuti dall'ascendente, dal genitore anche adottivo, dal tutore, ovvero da altra persona cui il minore è affidato, per ragioni di cura, di educazione, di istruzione, di vigilanza o di custodia
16 - 18aa	In questa fascia d'età sono puniti l'ascendente, il genitore anche adottivo, il tutore, ovvero altra persona cui il minore è affidato, per ragioni di cura, di educazione, di istruzione, di vigilanza o di custodia che compiano atti sessuali con il minore abusando dei poteri connessi alla loro posizione.

Volendo ulteriormente chiarire, il riferimento è **l'art.609-quater della Legge 66/96** che pone una regola generale, una eccezione alla regola e una regola particolare, come segue:

REGOLA GENERALE: è punito CHIUNQUE compie atti sessuali con persona che al momento del fatto non ha compiuto gli ANNI 14, con la precisazione (ultimo comma) che nel minore di anni 10 ogni atto sessuale è reato più grave, con pena aumentata.

ECCEZIONE ALLA REGOLA: non è punito il MINORE che compie atti sessuali con un ALTRO MINORE CHE ABBIÀ COMPIUTO GLI ANNI 13, se la differenza di età tra i due non è superiore a 3 anni.

REGOLA PARTICOLARE: è punita una serie di PERSONE (l'ascendente, il genitore anche adottivo, il tutore, ovvero altra persona cui il minore è affidato, per ragioni di cura, di educazione, di istruzione, di vigilanza o di custodia) che compiono atti sessuali con un MINORE CHE NON HA COMPIUTO GLI ANNI 16.

Quanto agli atti sessuali compiuti da un minore con "l'ascendente, il genitore anche adottivo, il tutore, ovvero altra persona cui il minore è affidato, per ragioni di cura, di educazione, di istruzione, di vigilanza o di custodia"

- › se il minore è tra i 14 e i 16 anni sono sempre illeciti
- › se il minore è tra i 16 e i 18 anni sono considerati abusivi se l'"attore" ha abusato dei poteri connessi alla sua posizione.

Molti ritengono essere i 13 anni il limite minimo per la liceità prescrittiva desumendolo dall'art. 5 della legge n. 66/1996 secondo cui "*non è punibile il minorenne che, al di fuori delle ipotesi previste nell'art. 609-bis, compie atti sessuali con un minorenne che abbia compiuto gli anni 13, se la differenza di età tra i soggetti non è superiore ai tre anni*", mentre va sempre più affermandosi la tesi che l'età minima per la contraccezione è variabile con l'età minima in grado di concepire facendo prevalere sempre l'art. 2 della legge 194/78. Le riflessioni medico-legali di cui sopra se non contraddicono l'affermazione che l'adolescente deve essere sempre assistita, specie nell'urgenza di una richiesta d'intercezione, sottolineano però come anche nell'urgenza sia dovere del sanitario prescrittore approfondire le circostanze, specie nelle età più basse, per escludere una situa-



zione abusiva che ci obbligherebbe al referto. Il caso della dodicenne che chiede la pillola del giorno dopo configura un illecito che ci obbliga alla segnalazione. Anche dal punto di vista etico il **Codice di Deontologia Medica** (CDM 2017) all'art. 33 afferma che *"Il medico garantisce al minore elementi di informazione utili perché comprenda la sua condizione di salute e gli interventi diagnostico-terapeutici programmati, al fine di coinvolgerlo nel processo decisionale"*. Mentre l'art. 37 sempre del CDM 2017 recita: *Il medico, in caso di paziente minore o incapace, acquisisce dal rappresentante legale il consenso o il dissenso informato alle procedure diagnostiche e/o agli interventi terapeutici. Il medico segnala all'Autorità competente l'opposizione da parte del minore informato e consapevole o di chi ne esercita la potestà genitoriale a un trattamento ritenuto necessario e, in relazione alle condizioni cliniche, procede comunque tempestivamente alle cure ritenute indispensabili e indifferibili"*. Pertanto il coinvolgimento del legale rappresentante dovrebbe essere preso in considerazione prima di qualsiasi trattamento medico nel minore, ma nel caso della contraccezione ci dobbiamo interrogare sull'opportunità di questo coinvolgimento in un ambito dal quale i familiari vengono spesso esclusi dagli adolescenti per ovvie questioni di riservatezza. Si sottolinea perciò anche quanto descritto nell'art. 10 del CDM 2017 sul segreto professionale: *"Il medico deve mantenere il segreto su tutto ciò di cui è a conoscenza in ragione della propria attività professionale... La rivelazione è ammessa esclusivamente se motivata da una giusta causa prevista dall'ordinamento o dall'adempimento di un obbligo di legge"*.

Ai fini della migliore tutela della salute della minore e tenuto in debita considerazione il fatto che non esistono norme tassative che escludono i trattamenti sanitari in assenza dei legali rappresentanti, compito del medico sarà quello di discutere con la paziente minore e prospettare la possibilità di coinvolgere (previo consenso) i genitori, verificandone in ogni caso la maturità raggiunta in quanto tanto minore è la comprensione da parte della paziente, tanto maggiore è la responsabilità che il medico si assume.

Una menzione a parte merita la prescrizione della contraccezione d'emergenza nella minore, particolarmente diffusa in questa fascia d'età. In questa circostanza duplice è il dovere del medico prescrittore, specie se opera nella struttura pubblica: a) salvaguardare la minore, nell'urgenza, da una gravidanza indesiderata, b) fornirle le informazioni necessarie per una sessualità più sicura e consapevole. Dal punto di vista medico-legale l'intercezione è equiparata alla contraccezione: valgono le stesse norme riferite per la prescrizione dei contraccettivi: senza limiti

minimi d'età e, soprattutto per le condizioni di urgenza, si può procedere anche senza il coinvolgimento dei legali rappresentanti, purché sia valutata la maturità psichica raggiunta dalla ragazza e le motivazioni che la inducono alla scelta indicata, con riferimento all'art. 12 della legge 194/1978.

Il medico non può sollevare obiezione di coscienza per evitare la prescrizione della "pillola del giorno dopo" in quanto è ammessa solo per l'interruzione di gravidanza e quindi presuppone la certezza della gravidanza. Se non c'è concepimento certo né possibilità di datare la gravidanza non si ricade nella Legge 194/1978 e non si può invocare l'obiezione di coscienza prevista da questa normativa. Allo stesso modo, non essendoci un atto di procreazione assistita e non essendo dimostrabile un embrione non è applicabile l'obiezione di coscienza ai sensi della Legge n.40 / 2004. Il medico "obiettore" può semmai invocare la "clausola di coscienza" (nota Comitato Nazionale **di Bioetica** del 28.5.2004, art. 22 CDM 2017): *"Il medico può rifiutare la propria opera professionale quando vengano richieste prestazioni in contrasto con la propria coscienza o con i propri convincimenti tecnico-scientifici, a meno che il rifiuto non sia di grave e immediato nocimento per la salute della persona, fornendo comunque ogni utile informazione e chiarimento per consentire la fruizione della prestazione."* e rifiutare la prescrizione, solo se questo comportamento non è di grave danno per la salute della persona assistita. Nel caso della CE garantendo la prescrizione in tempi adeguati da parte di un collega disponibile. Con la recente nota del Comitato Nazionale di Bioetica (25.2.2011) anche il farmacista può evocare la "clausola di coscienza" con le stesse limitazioni e doveri del medico.

Di fatto il medico avrebbe l'obbligo di presentazione un referto all'Autorità Giudiziaria quando presta la propria opera o assistenza in casi che possono presentare i caratteri di reato perseguibile d'ufficio. Quando si prescrive la "pillola del giorno dopo" ad una dodicenne, sappiamo che sulla ragazza è stato commesso il reato di atti sessuali con minori secondo la legge 66/1996, che è perseguibile d'ufficio. Se invece la ragazza è tredicenne, il reato potrebbe non essere perseguibile d'ufficio se il partner ha una differenza di età inferiore a 3 anni, ma persiste l'obbligo del referto in quanto non spetta al medico la punibilità, ma all'autorità giudiziaria. Se la minore, dodicenne o tredicenne però si presentasse al medico col partner, ritenendo anche quest'ultimo assistito, verrebbe meno l'obbligo di referto in quanto si esporrebbe la persona assistita a procedimento penale (art. 365 c.p.). E se il partner non è presente cosa deve fare il medico? Si potrebbe rifare all'art. 384 del c.p. che prevede la non punibilità di chi omette



la presentazione del referto, per esservi stato costretto dalla necessità di salvare sé stesso da un grave ed inevitabile nocumento nella libertà o nell'onore, quale potrebbe essere un procedimento penale a carico (perché magari qualcuno lo potrebbe accusare di provocato aborto, anche se difficile da dimostrare, e non di contraccezione). La giurisprudenza in questi casi non è una scienza esatta ed è fatta di interpretazioni: pertanto da un lato bisogna sempre fare attenzione alle prescrizioni frettolose, dall'altro la tutela e la salute della nostra giovane paziente rappresentano comunque il nostro impegno primario, che ci obbliga alla prescrizione mettendo in secondo piano, nell'urgenza, la liceità o meno dell'atto sessuale compiuto.

Su questi temi sarebbe comunque auspicabile una normativa più chiara e moderna per ridurre al minimo le interpretazioni soggettive e le possibili conseguenze negative per le adolescenti.

Tavola 11. 8 *Box riassuntivo*

-
- È permessa anche ai minori la contraccezione (preferibilmente nelle strutture sanitarie)

 - L'età minima è quella in cui si è in grado di procreare (tesi prevalente)

 - Il consenso dei genitori non è indispensabile (accertata la maturità psichica della ragazza), ma auspicabile

 - La contraccezione d'emergenza (vista l'urgenza del provvedimento) si può prescrivere senza consenso genitoriale

 - Screenare sempre situazioni abusive, specie nelle fasce d'età più basse

 - Il medico si può rifiutare di prescrivere la pillola del giorno dopo avvalendosi della clausola di coscienza. Se lo fa deve assicurarsi che col suo comportamento non arrechi danno alla richiedente, mettendola in grado di ottenere la prescrizione in tempo utile.
-

Ringraziamenti

Un sentito grazie ai medici legali Giorgio Gualandri, dell'AUSL di Reggio Emilia, e Nicola Cucurachi, dell'Università di Parma, per il prezioso contributo apportato alla stesura di questo paragrafo.

Bibliografia di riferimento*Metodi contraccettivi*

- WHO Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fifth edition 2015.
- Royal College of Obstetricians and Gynecologists: Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (UKMEC) London, 2016.
- Royal College of Obstetricians and Gynecologists: Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. Contraceptive Choices for Young People Clinical Effectiveness Unit March 2010.
- American Academy of Pediatrics Comm.on Adolescence. Contraception for Adolescents, Pediatrics 2014; 134(4): e1244-56.
- Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare Clinical Guidance. Barrier Methods for Contraception and STI Prevention 2012 (updated October 2015).
- Center for Disease Control. MMWR US Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use 2013.

Contracezione d'emergenza

- International Consortium for Emergency Contraception (ICEC), International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). Emergency contraceptive pills. Medical and service delivery guidelines. Third Edition 2012. New York: ICEC, 2012.
- WHO Emergency Contraception. Fact sheet no 244. Updated June 2017.
- Royal College of the Obstetricians and Gynaecologists Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare (FSRH). CEU clinical guidance: emergency contraception. London, 2017.
- Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. N Engl J Med 1995; 333(23):1517-21.
- Blank L, Baxter SK, Payne N et al. Systematic review and narrative synthesis of the effectiveness of contraceptive service interventions for young people, delivered in health care settings. Health Educ Res 2012; 27(6):1102-19.

Aspetti etici e medico legali

- Ciolli G., Parlavacchio E., Onorati E., et al. Gli estrogeni nelle teen agers. Quali risvolti medico-legali? Minerva Ginecol 2002; 54:189-192.
- Fiori M.: L'adolescenza in un'ottica medico legale. In: Severi F. Adolescenza, 119-129, Ed. Fuori Commercio, UTET Periodici Scientifici, Milano, 1997.
- Piras P.: Pillole contraccettive prescritte alle dodicenni: profili penali – P.Piras Relazione Convegno "Contracezione, sicurezza, nuove prospettive, aspetti medico legali". Sassari 14 novembre 2014.
- Tridenti G., Cucurachi N., La Sala G.B. La prescrizione dei contraccettivi nelle adolescenti: aspetti medico-legali. Rivista Italiana di Medicina dell'Adolescenza 2008; 6(1):23-27.



12. LA GRAVIDANZA NELL'ADOLESCENZA

*AM. Bini Smaghi, I. Cetin, N. Giovannini, AM. Marconi, CL. Paolini,
G. Tridenti, L. Venturelli, C. Vezzani*

L'ENTITÀ DEL PROBLEMA

Secondo il WHO la gravidanza nell'adolescenza è "...ogni gravidanza in cui la madre è di età inferiore a 20 anni al momento in cui la gravidanza ha termine..." ed è una tematica di grande rilevanza in quanto coinvolge l'adolescente, la sua famiglia, il neonato ma anche il loro contesto sociale.

Si stima che nel mondo su 300 milioni di adolescenti circa 16 milioni hanno una gravidanza in giovane età (corrispondente all'11% del totale delle nascite) e, nonostante i progressi degli ultimi anni, la gravidanza in età adolescenziale rimane un problema per molte regioni dell'Africa Sub-Sahariana (12% di adolescenti madri), nei Caraibi (7%) e in genere per i paesi in via di sviluppo, specie in zone rurali e di basso livello educativo, dove le complicità legate alla gravidanza sono la prima causa di morte tra le 15-19 enni.

A questi dati vanno aggiunti circa 5 milioni di interruzioni volontarie di gravidanza (IVG) all'anno, di cui 3 milioni "unsafe". Non meno rilevanti sono le ripercussioni sociali che la gravidanza comporta nell'adolescente, che vede ridursi i propri traguardi educativi e le possibilità di lavoro, con un aumento del rischio di povertà e di emarginazione.

Da ricordare inoltre come la gravidanza in età giovanile possa derivare da situazioni ambientali locali (scarso accesso all'educazione, scarsa informazione, tutela della salute deficitaria) e possa anche non essere una libera scelta, ma la conseguenza di comportamenti sessuali a rischio.

È chiaro che le caratteristiche socio-economiche, politiche e culturali di ogni paese influenzano frequenza ed esito delle gravidanze in età adolescenziale.

Tavola 12.1 Gravidanze all'età adolescente, paragone internazionale

Nascite per 1000 donne 15-19 anni (Media per un anno d'età, età in anni compiuti)															
CH	Ro	P	E	B	D	UK	S	DK	NL	F	I	N	Fin	Can	US
2014	2014	2014	2014	2014	2014	2014	2014	2014	2014	2014	2014	2014	2014	2012	2014
2,92	35	9,09	8,08	6,94	7,8	15,52	5,01	3,64	3,68	9	5,64	5,02	7,24	12	24,2
Fonte: Eurostat / Can, USA: statistiche nazionali															
Interruzioni di gravidanza per 1000 donne 15-19 anni															
CH	Ro	P	E	B	D	UK	S	DK	NL ¹	F	I	N	Fin	Can	US
2015	2013	2014	2014	2011	2015	2015	2014	2014	2014	2013	2013	2014	2014	2014	2011
3,4	14,3	6,5	9,9	8,1	4,1	15	15,1	11	5,8	14	6,1	9,6	9,2	8,7	10,6

¹ Stima A.M.Rey

www.svss-uspda.ch/it/minorenne.htm

Con il 7% delle nascite totali gli Stati Uniti hanno la più alta incidenza di gravidanze nelle adolescenti dei Paesi occidentali, con un costo di 9 miliardi di dollari all'anno: 620.000 adolescenti americane concepiscono in 12 mesi e di queste gravidanze circa 1/3 termina con una IVG. Tra le coetanee europee nel 2011 si contavano 207.000 nascite e 160.000 IVG, con un'incidenza più elevata di interruzioni nei paesi nordici. La Romania presenta il più alto tasso di gravidanze nelle adolescenti del continente, la Svizzera il più basso, mentre il Regno Unito ha la più alta incidenza sia di gravidanze che di interruzioni nelle minori dell'Europa Occidentale. In Italia la gravidanza nelle giovani e giovanissime è un evento di nicchia, che per il 50% dei casi avviene durante il primo anno di attività sessuale e che fortunatamente è in calo. Dalle 3142 nascite del 1995 si è passati alle 1739 del 2015, pari allo 0,36% di 485780 nascite totali. Sono per lo più concentrate al Sud, dove raggiungono lo 0,6 %, e per i 4/5 sono da madri italiane, con il restante 1/5, in crescita, da madri straniere. Quanto alle IVG in adolescenti, fenomeno in calo sia in Italia che in Europa da circa 30 anni, con 2596 IVG legali (pari al 3% del totale) nel 2016 il nostro Paese ha presentato un'incidenza tra le più basse dell'Unione, cui vanno però sommate circa 3000 IVG illegali ed un sommerso



mal definibile di interruzioni da assunzione di prostaglandine. Tanto più bassa è l'età materna, tanto più elevata è la percentuale di IVG sul totale dei concepimenti. Nelle under 20 si ha anche un 7-8% di IVG ripetute, attribuibili alla giovane età della prima IVG, allo scarso supporto familiare e/o di coppia, alla persistenza di comportamenti sessuali a rischio, alla mancata integrazione delle ragazze immigrate, tra le quali le IVG ripetute sono più frequenti.

PROBLEMATICHE MEDICO-SOCIALI

L'impatto negativo della gravidanza in adolescenza è correlato a vari fattori:

1. instabilità economica: vi è una forte correlazione tra povertà e gravidanza in giovane età, che condiziona anche le difficoltà alla casa e a trovare un impiego.
2. educazione: la gravidanza adolescenziale è associata frequentemente ad abbandono scolastico, ad un basso livello di scolarizzazione, con scarse conoscenze sulla sessualità ed uso inappropriato dei metodi contraccettivi;
3. contesto familiare: vivere con un genitore singolo o con genitori divorziati/separati è un fattore predittivo di gravidanza in età precoce, al contrario vivere con entrambi i genitori è un fattore protettivo; l'aver un genitore che ha avuto una gravidanza in età adolescenziale è anch'esso un fattore predittivo. La presenza di un membro della famiglia in detenzione influenza in maniera importante le gravidanze in età adolescenziale. Nella maggior parte dei casi le giovani madri non hanno un partner fisso o subiscono l'abbandono dal medesimo. Anche l'immigrazione gioca un ruolo importante nelle gravidanze in età adolescenziale spesso a causa dell'emarginazione sociale e della povertà ad essa correlate (in Italia le gravidanze di adolescenti straniere sono circa il 70%);
4. contesto sociale: il quartiere dove le adolescenti crescono e l'ambiente che frequentano influisce in maniera importante sulle loro scelte, l'aver il partner all'interno di una gang è correlato con la gravidanza in giovane età così come lo è vivere in un quartiere con forte presenza di criminalità e violenza;
5. immaturità biologica: le adolescenti molto giovani che sono nei primi 2-3 anni dal menarca possono andare incontro ad una competizione tra il proprio fabbisogno di nutrienti e quello necessario alla gravidanza. In

età molto giovani quindi la gravidanza può comportare ripercussioni sulla crescita materna e soprattutto sul picco di massa ossea;

6. accesso e adesione alle cure: le adolescenti spesso accedono tardivamente alle cure prenatali presentandosi alla prima visita ostetrica in un'epoca gestazionale avanzata e talvolta anche a termine di gravidanza, eseguono un numero molto ridotto di visite ostetriche e soprattutto tendono a mantenere comportamenti a rischio come rapporti sessuali con partner multipli, abuso di fumo e di alcool. Riveste un ruolo altrettanto importante la nutrizione che spesso risulta deficitaria e non sempre in linea con le indicazioni fornite dai curanti.

QUALI I FATTORI DI RISCHIO?

La tabella seguente riassume i principali fattori di rischio ostetrico legati alla giovane età, tanto più rilevanti quanto più questa si abbassa.

Tavola 12.2 *Gravidanza in adolescenza: fattori di rischio ostetrico*

<u>Fatt. di rischio di parto pretermine</u>	<u>Fatt. di rischio di IUGR</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Età ginecologica < 2 anni • Cervicometria <25 mm • Parità • Pregressi parti pretermine • Infezioni urogenitali • Traumi • Etnia nera • Povertà • Fumo ed abuso di sostanze • Cure perinatali carenti • Scarsa frequenza scolastica • Pregresso abuso sessuale • Stress e depressione • Carente supporto sociale 	<ul style="list-style-type: none"> • Bassi peso ed altezza materni • Basso BMI materno • Depositi di grasso centrale deficitari • Crescita materna ancora in corso • Competizione per i nutrienti • Ipertensione gestazionale • Placentazione deficitaria
	<i>Journal of Perinatology 2002; 22: 315-323 ²</i>



In particolare un'anamnesi accurata deve rilevare:

- ▶ l'eventuale abuso di sostanze stupefacenti o di alcool in fase peri-concezionale, che è di per sé un fatto rilevante di rischio per la salute e lo sviluppo psico evolutivo del neonato e del bambino;
- ▶ i deficit nutrizionali e la mancata assunzione pre-concezionale di acido folico che possono essere correlati a difetti del tubo neurale. Sono inoltre note le correlazioni tra basso peso alla nascita e BMI pre-gravidico ed aumento ponderale in gravidanza;
- ▶ il rischio di esposizione ad infezioni genito-urinarie che possono associarsi ad abortività, rottura prematura o precoce delle membrane con parto pretermine.

Il rischio di patologie da mancato adattamento dell'organismo materno alla gravidanza (pre-eclampsia o ritardo di crescita intrauterina) con conseguente nascita di neonati di basso peso è di solito contenuto con una competente assistenza ostetrica, se la ragazza segue l'iter diagnostico e le prescrizioni. Nella prevenzione del parto pretermine può essere anche presa in considerazione l'esecuzione di un cerchiaggio cervicale, meglio se in elezione.

Rispetto alle modalità del parto le adolescenti partoriscono per via vaginale in percentuale maggiore rispetto alle mamme adulte: è significativamente ridotto il tasso di taglio cesareo e di parto vaginale operativo.

Un sottogruppo a rischio particolare è rappresentato da soggetti con età materna molto precoce, cioè con età ginecologica <2 anni dal menarca ed età anagrafica <15 anni. È tra queste ragazze che è più alto il rischio di esiti perinatali avversi (anemia materna, parto pretermine e ritardo di crescita intrauterino). La crescita staturale ancora in corso, i genitali ancora in sviluppo (fino a 3 anni dal menarca), il basso BMI, il tessuto adiposo centrale carente, la cervice corta, le infezioni del basso tratto genitale, lo stress e la depressione rappresentano fattori di rischio biologico che possono essere aggravati da fattori di rischio sociale (abuso di sostanze, rischio IST, supporto familiare deficitario). Nella valutazione anamnestica di un'adolescente gravida deve anche essere presa in considerazione la possibilità di un pregresso abuso sessuale. Quanto al parto, bisogna ricordare che tanto più recente è il menarca, tanto meno adeguata è la pelvi, che può essere non pienamente sviluppata, con ridotto diametro in senso trasversale (antropoide). L'adolescente ancora in crescita presenta inoltre un depauperamento minerale osseo in gravidanza pari a 3 volte quello dell'adulta ed è frequente un'osteopenia residua.

Dopo il parto le madri adolescenti tendono ad allattare meno, sono più soggette alla depressione post natale e ad altri problemi psico-emotivi, tendono a relazioni affettive meno stabili, con rischio di gravidanze ripetute precoci (entro i 2 anni) oltre a difficoltà di inserimento nel mondo del lavoro. Non vanno trascurate anche le possibilità di conseguenze di tipo psico-sociale per i nascituri: vari studi dimostrano che i figli di mamme adolescenti hanno un rischio psicopatologico aumentato, se non sono sostenute dalla famiglia di origine nella cura del neonato. Le mamme adolescenti, rispetto alle mamme adulte, sono meno responsive alla comunicazione col neonato e meno sensibili alla lettura dei suoi bisogni, allattano al seno con più difficoltà, e possono sviluppare comportamenti di incuria con conseguente inadeguatezza nello sviluppo affettivo e cognitivo del bambino.

ITER CLINICO

Nella pratica, quando si incontra un'adolescente con un ritardo mestruale, è opportuno offrire:

- › **test di gravidanza** → sempre in caso di amenorrea, dolori addominali, nausea, vomito, aumento ponderale, irregolarità mestruali, disfunzioni urinarie qualunque sia l'anamnesi sessuale riferita, diffidando di quanto detto in presenza dei genitori.

- › **accurato counselling su tutte le opzioni disponibili:** (maternità, affidamento, adozione, IVG) se viene accertata una gravidanza, con modalità non giudicanti e verificando l'età gestazionale con l'ecografia, se disponibile.

- › **follow-up ravvicinato** qualunque sia la scelta.

- › **approccio multidisciplinare** → ginecologi e ostetriche dedicate, psicologi, assistenti sociali, gruppi di supporto.

Nel management clinico generale della gravida adolescente, è opportuno focalizzarsi su:

- › **dieta** → stressare l'importanza di una dieta adeguata
 - fornire supplementazione vitaminica e minerale
 - consigliare attività fisica adatta allo stato gravidico

- › **fumo ed abuso di sostanze** → counselling sugli effetti di fumo, alcol, droghe in gravidanza



- ▶ **malattie a trasmissione sessuale** → accurata anamnesi, screening e trattamento
- ▶ **coinvolgimento familiare** → il coinvolgimento del partner e il sostegno dei genitori migliora l'outcome della gravidanza

Considerando quanto detto sopra, la gravidanza nelle adolescenti deve essere considerata "a rischio" specie per le pazienti più giovani e richiede competenze specifiche.

Dopo il parto sarebbe importante che il pediatra che segue la ragazza promuova l'allattamento al seno per almeno 6 mesi, fornendo supporto e indirizzando a figure di sostegno; sia in grado di individuare i segni di depressione postnatale, allertando gli assistenti sociali e le ostetriche territoriali; fornisca un counselling contraccettivo, con eventuali invii mirati. Ricordiamo che in queste situazioni andrebbe suggerito un LARC (Long Acting Reversibile Contraception), cioè un dispositivo intrauterino o un impianto sottocutaneo, che hanno maggiore efficacia in quanto non richiedono un'adesione quotidiana al metodo. L'associazione con un metodo di barriera (condom o preservativo femminile) è sempre auspicabile per prevenire le IST. D'altro lato il pediatra può seguire lo sviluppo psicofisico del neonato valutando eventuali bisogni specifici.

È quindi compito dei professionisti della salute cercare di ascoltare, di costruire un legame con queste giovani madri, sostenendole nell'allattamento, nella cura e nella relazione col bambino, anche promuovendo iniziative di gruppo che le aiutino a capire meglio come gestire la loro sessualità, come prendersi cura di sé e come rimanere all'interno di un contesto relazionale vivo e di supporto.

Cosa dice la Legge?

Non vi è alcun limite inferiore di età per fruire dei servizi territoriali ed ospedalieri per la tutela della maternità (leggi 405/75 e 194/78)

Se l'adolescente gravida va a scuola, per non perdere l'anno deve frequentare almeno i 3/4 delle lezioni, quindi le è permesso un massimo di 50 giorni di assenza. La normativa vigente concede però grande discrezionalità al consiglio di classe, che per gravi motivi di salute adeguatamente documentati può derogare a tale limite, a condizione che le assenze non pregiudichino la possibilità di valutazione dello studente.

Se l'adolescente gravida lavora, premesso che un'attività lavorativa salariata non è legale al di sotto dei 16 anni, la legislazione non distingue tra minorenni e

maggiorescenti, e per l'adolescente valgono le stesse tutele della donna adulta:

- » il licenziamento è nullo tra inizio gravidanza e compimento del 1° anno del bambino, salvo giusta causa;
- » le dimissioni rassegnate dalla lavoratrice nello stesso periodo necessitano di convalida della Direzione Provinciale del Lavoro;
- » il congedo di maternità "obbligatorio" è 5 mesi (da 2 mesi prima del parto a 3 mesi dopo, o da 1 mese prima del parto a 4 mesi dopo), salvo gravidanza difficile o lavoro insalubre;
- » dopo il congedo vi è diritto a rientro, conservazione del posto, stesse mansioni, stessa unità produttiva.

Per la lavoratrice gestante e poi madre, fino al 7° mese dopo il parto, sono vietati il trasporto e sollevamento pesi, i lavori pericolosi, faticosi o insalubri, il lavoro notturno. Al momento del ricovero, essendo la gravidanza la naturale conseguenza dell'attività sessuale, oggi lecita nella minore, al parto è altrettanto lecita una sua richiesta di anonimato e/o di non comunicazione dell'evento ai genitori / al tutore, da documentare in cartella. In caso di atti medici sulla minore, per giustificare la mancata richiesta di consenso ai legali rappresentanti il medico può appellarsi all'urgenza ed allo stato di necessità nell'interesse della paziente, assumendosene la responsabilità

Dopo il parto, il limite minimo per poter riconoscere un figlio è il compimento dei 16 anni, ma le più recenti disposizioni permettono il riconoscimento anche agli under-16 previa autorizzazione del giudice. Non vi è un limite minimo di età per il diritto al parto anonimo e all'abbandono del figlio, mentre per poter adottare è necessaria la maggiore età.

E SE LA GRAVIDANZA VIENE RIFIUTATA?

Secondo la Legge 194/78 la minore può richiedere l'interruzione volontaria di gravidanza (IVG) senza un limite inferiore di età (art. 4 e 6). La richiesta deve essere fatta personalmente dalla ragazza (art. 12 comma 1) ed è necessaria la sua firma. Per l'interruzione entro i 90 giorni è richiesto l'assenso di chi esercita la potestà o la tutela (art.12 comma 2) ed entrambi i genitori devono dare il consenso, anche separati o divorziati. Se seri motivi impediscono o sconsigliano la consultazione degli esercenti la potestà, se rifiutano l'assenso o esprimono



pareri difformi, il giudice tutelare del luogo può autorizzare la donna a decidere (art. 12 comma 2) in pratica:

- › gli operatori sanitari devono constatare e analizzare i “seri motivi”
- › trasmettono al giudice tutelare una relazione entro 7 giorni dalla richiesta
- › entro 5 giorni il giudice tutelare, sentita la ragazza, può autorizzare l’IVG.

È bene ribadire come qualunque medico, se non obiettore, possa certificare una richiesta di IVG.

Entrando nei dettagli della Legge 194 dobbiamo tenere presente che entro i 90 giorni, se il medico accerta l’urgenza per un grave pericolo per la salute della minore, può essere sufficiente la richiesta della ragazza: *“indipendentemente dall’assenso di chi esercita la potestà o la tutela e senza adire al giudice tutelare certifica l’esistenza delle condizioni che giustificano l’interruzione della gravidanza”* (art. 12 comma 3). È quindi superato l’obbligo del consenso di chi esercita la potestà o la tutela ed anche il ricorso al giudice tutelare

Dopo i 90 giorni *“si applicano anche alla minore di 18 anni le procedure di cui all’articolo 7, indipendentemente dall’assenso di chi esercita la potestà o la tutela”* (art. 12 comma 4), cioè non vi sono differenze rispetto alla donna maggiorenne: l’esistenza di un “grave pericolo per la vita” o “per la salute fisica o psichica della donna” responsabilizza il medico e l’autorizza a procedere rapidamente senza necessità di altro avallo.

Quanto alle metodiche, oltre il tradizionale aborto chirurgico è ora disponibile un “aborto medico”, efficace entro la 7° settimana di gestazione, da prendere in considerazione se la richiesta di IVG è precoce (come raramente accade nelle adolescenti) ed in assenza di controindicazioni (Tav.3). Prevede l’assunzione per os di mifepristone 200 mg, seguito 24-48 ore dopo dalla somministrazione di un analogo delle prostaglandine (misoprostolo 400-800 mgr.), per os o per via vaginale. È comunque possibile si debba ricorrere ad un’isterosuzione per espulsione incompleta del prodotto del concepimento.

Tavola 12.3 Controindicazioni all'aborto medico

- **sospetta gravidanza ectopica o massa annessiale non definita**
- **IUD in cavità uterina**
- **terapia cortisonica in corso di lunga durata**
- **coagulopatie emorragiche o trattamenti anticoagulanti in atto**
- **iperpiressia**
- **anemia grave**
- **ipertensione**
- **convulsioni non ben controllate**
- **severa patologia epatica, renale o respiratoria**
- **valvulopatie, aritmie o altra patologia cardiovascolare**
- **insufficienza surrenalica cronica**
- **porfiria**

L'aborto chirurgico, unica metodica possibile dopo la 7° settimana di età gestazionale o se vi sono controindicazioni all'aborto medico, si esegue tramite aspirazione con isterosuttore, in anestesia generale o in anestesia locale paracervicale + sedazione profonda. Spesso richiede la dilatazione meccanica della cervice, cui si può ovviare con una preparazione cervicale con misoprostolo 400 mcg endovaginale 3 ore prima dell'intervento. Tra le complicanze, rare ma via via più frequenti con l'aumentare dell'età gestazionale, vanno ricordate le emorragie, la perforazione uterina, il danno permanente alla cervice od il fallimento dell'intervento, che necessita di un re-intervento. L'immuno profilassi anti D va eseguita in tutte le ragazze Rh negative prima della dimissione dall'ospedale, sia nell'aborto medico che chirurgico. Qualunque sia la metodica adottata, per la maggior prevalenza di infezioni nelle giovani (specie da Chlamydia) è consigliabile uno screening infettivologico o un profilassi antibiotica sistematica, quale azitromicina 1 gr + metronidazolo 1 gr ma anche altri schemi sono disponibili.

Nel colloquio preliminare è fondamentale offrire un counselling confidenziale, approfondito e non giudicante, cercando di rimuovere le cause che portano a



scegliere l'IVG e di considerare le alternative disponibili (compresa l'adozione), senza dimenticare una possibile violenza di coppia.

Ad aborto avvenuto particolarmente importante è la prescrizione di una contraccezione efficace fin dal primo ciclo, ricordando che il recupero dell'ovulazione si può avere già 20 giorni dopo l'IVG medica e dopo 25 giorni dall'IVG chirurgica. Si può iniziare un contraccettivo orale (estro progestinico o solo progestinico) lo stesso giorno dell'intervento o, con le cautele del caso, inserire un IUD alla fine della procedura chirurgica o un impianto sottocutaneo. Raccomandato è anche lo screening di un possibile stato depressivo post IVG, sempre in agguato indipendentemente dall'età della paziente. Sia nell'IVG medica che chirurgica è quindi fondamentale proporre ed effettuare una visita di controllo a 30 – 40 giorni dall'evento, per verificare lo stato psicofisico della ragazza e valutare l'aderenza al metodo contraccettivo prescritto alla dimissione.

RIFLESSIONI FINALI

Sia che si concluda con un'interruzione che con una nascita, una gravidanza in età adolescenziale è una condizione di rischio psichico e fisico, medico e sociale, per la madre, il feto ed il neonato, e può pesantemente condizionare il futuro della ragazza, del figlio e della famiglia di appartenenza. Primo dovere dai sanitari che si prendono cura degli adolescenti è dunque proporre, prescrivere e supportare la prevenzione, avendo ben chiaro che il miglior modo di trattare la gravidanza in età giovanile è prevenirla.

"It is hard to raise a child when you are a child"

Bibliografia di riferimento

- N. Holness A global perspective on adolescent pregnancy, *International Journal of Nursing Practice* 2015; 21: 677–681.
- WHO Guidelines on preventing early pregnancy and poor reproductive outcome among adolescents in developing countries. Geneva, 2011.
- Kawakita T, Wilson K, Grantz KL et al Adverse Maternal and Neonatal Outcomes in Adolescent Pregnancy, *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2016; 29: 130-136.
- Fernandes de Azevedo W, Baffi Diniz M, Borges da Fonseca ESV Complications in adolescent pregnancy: systematic review of the literature, *Einstein (Sao Paulo)* 2015; 13(4): 618–626.
- Torvie AJ, Callegari LS, Schiff MA, et al. Labor and delivery outcomes among young adolescents. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 95.e1-8.
- McCracken KA, Loveless M Teen pregnancy: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014; 26:355–359.
- Siegel RS, Brandon AR Adolescents, Pregnancy, and Mental Health. *J Pediatric Adolesc Gynecol* 2014; 27: 138-150.
- World Health Organization. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs364/en
- Tridenti G, Vezzani C: Pregnancy in Adolescence. In: *Good Practice in Pediatric and Adolescent Gynecology*, pp 239 – 259. Anna Maria Fulghesu Ed. Springer International Publishing, Cham, Svizzera, 2018.
- Dei M, Bruni V: Guida alla Ginecologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza. Officina Editoriale Oltrarno Ed, Firenze, 2016.
- Fleming N, O'Driscoll T, Becker G, Spitzer RF; CANPAGO COMMITTEE: Adolescent Pregnancy Guideline. *J Obstet Gynaecol Can* 2015; 37(8):740-756.
- Gennari M, Tridenti G: Aspetti medico-legali della pratica ostetrico-ginecologica adolescenziale. *Ginecologia dell'infanzia e dell'adolescenza* 1991; 7(4):184-190.



13. LA PREVENZIONE

R. Bortolus, F. Palma, B. Ruffato

ADOLESCENTI E SALUTE RIPRODUTTIVA

La salute riproduttiva è considerata da tempo un elemento fondamentale della promozione della salute. Nel 2010 l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha riconosciuto ufficialmente che gli interventi di promozione della salute materno-infantile iniziano prima della gravidanza, sottolineando l'importanza dell'età fertile, anche nelle giovani generazioni, per la prevenzione degli esiti sfavorevoli della riproduzione, dall'infertilità alla nascita pretermine.

Gli stili di vita non salutari identificano una quota rilevante di fattori di rischio per la salute riproduttiva, anche se non rappresentano i soli determinanti oggetto di possibili interventi preventivi. Infatti alcune patologie dell'apparato riproduttivo femminile e maschile, come ad esempio l'endometriosi e il varicocele, in grado di influire negativamente sulla fertilità, la sfera sessuale e la salute complessiva in età adulta, possono beneficiare sempre più di strategie di prevenzione o di diagnosi precoce, a partire da una corretta informazione e sensibilizzazione.

Occuparsi di prevenzione e in particolare di salute riproduttiva negli adolescenti significa intercettare comportamenti e condizioni di rischio intervenendo con azioni di sistema e strategie individuali in diversi ambiti:

contraccezione: una quota importante di giovani a rischio di gravidanza indesiderata non utilizza una contraccezione sicura ed efficace, aumentando la probabilità di esporsi a patogeni potenzialmente dannosi all'apparato riproduttivo e, in caso di concepimento, di ricorrere a un'interruzione volontaria di gravidanza;

età e pianificazione della gravidanza: come sottolineato nel capitolo 12 le gravidanze delle adolescenti presentano un rischio maggiore di complicanze rispetto a quelle delle donne adulte, in particolare per la nascita pretermine e la ridotta crescita fetale. Inoltre nelle giovani che non hanno ancora completato la crescita, in generale vi è la tendenza a competere con il feto per i nutrienti;

fumo, alcool, sostanze stupefacenti: nelle adolescenti il loro uso è in preoccupante aumento, a fronte di una scarsa conoscenza e consapevolezza delle possibili ripercussioni sulla salute riproduttiva. Infatti subfertilità, restrizione della crescita fetale, malformazioni come le schisi orali, la SIDS rappresentano i principali esiti avversi della riproduzione legati al fumo, mentre un consumo eccessivo di be-

vande alcoliche aumenta il rischio di subfertilità, aborto spontaneo, morte fetale e sindrome feto-alcolica. Vale la pena ricordare come l'uso di bevande alcoliche anche moderato, pari a 7-10 drinks/settimana, oppure un singolo episodio di ebbrezza (>3 drinks in singola occasione) in gravidanza, possano essere associati a deficit neuromotori, cognitivi e comportamentali nei bambini esposti, evidenziabili nei primi anni di vita o in età scolare;

BMI: gli adolescenti in sovrappeso o francamente obesi sono in costante aumento, così come sono in crescita i casi di disturbi alimentari di tipo restrittivo. Come è noto, le conseguenze di queste condizioni possono coinvolgere anche la sfera riproduttiva, aumentando il rischio di infertilità, aborti ripetuti, malformazioni, prematurità;

infezioni sessualmente trasmesse: si tratta di infezioni causate da batteri, funghi, parassiti, virus che si trasmettono attraverso qualsiasi tipo di rapporto sessuale (vaginale, anale, orale) per contatto con i liquidi organici infetti (vedi Cap. 6). I giovani tra i 15 e i 24 anni rappresentano la fascia di età molto più esposta e scarsamente consapevole delle possibili conseguenze in termini, ad esempio, di riduzione della fertilità, poliabortività, gravidanza ectopica, prematurità e basso peso alla nascita;

vaccinazioni: l'adolescenza identifica una fase della vita importante per somministrare richiami di vaccinazioni eseguite nell'infanzia e per nuove vaccinazioni. Il dodicesimo anno di vita è l'età preferibile per l'offerta attiva della vaccinazione anti-HPV a tutta la popolazione (femmine e maschi) (vedi § successivo).

In merito infine all'importanza della prevenzione, anche in termini di corretta informazione e sensibilizzazione, per alcune patologie rilevanti dell'apparato riproduttivo, evidenze recenti sottolineano come l'endometriosi possa essere presente in adolescenti con specifica sintomatologia, ma riguardare anche giovani asintomatiche, a maggior rischio dunque di diagnosi e presa in carico tardive.

LA PREVENZIONE DELL'INFEZIONE DA HPV E DEL CARCINOMA CERVICALE

È ormai accertato che la famiglia di virus del papilloma umano (HPV), virus a DNA che infettano le cellule epiteliali della cute, delle mucose dell'orofaringe, della vulva, della cervice e dell'ano, è coinvolta nella genesi di tumori squamosi e adenocarcinomi.



Si conoscono più di 120 tipi diversi di HPV, ma solo alcuni di essi, circa 13 tra i 40 che colpiscono la regione genitale, sono ceppi ad alto rischio per sviluppo di tumori della cervice; quelli a basso rischio possono indurre la formazione di verruche o di condilomi. Circa otto donne su 10, sessualmente attive, contraggano un virus HPV di qualunque tipo nel corso della loro vita, ma soprattutto nei primi anni di attività sessuale; il 50 per cento di esse si infetta con un ceppo ad alto rischio.

L'uso del profilattico, spesso indicato per difendersi dalle infezioni a trasmissione sessuale, in questo caso può ridurre il rischio di contagio, ma non protegge completamente. Nella maggior parte dei casi l'infezione causata da un virus HPV passa del tutto inosservata e si ha un'eliminazione spontanea del virus. Ma l'infezione di un ceppo ad alto rischio può anche dare origine, nel tempo, a lesioni cellulari precancerose che possono guarire spontaneamente o evolvere in tumore, anche a distanza di anni. I maggiori responsabili di tumori della cervice sono il sierotipo 16 e 18.

Dal 2008 in Italia si pratica gratuitamente la vaccinazione contro l'HPV alle ragazze tra gli 11 e i 12 anni di età, quando si presume che non abbiano ancora iniziato l'attività sessuale, perché l'altissima protezione offerta dal vaccino scende se l'organismo è già venuto a contatto con uno dei ceppi contro cui il vaccino è diretto; inoltre la giovane età favorisce una buona risposta anticorpale.

Il vaccino è costituito dalle Vlp: virus-like particles, particelle dell'involucro virale che ne mimano la parte più esterna, prive del materiale genetico e, pertanto, senza capacità di infettare le cellule.

Disponiamo di un vaccino bivalente (16-18), di un vaccino quadrivalente (16,18, 6,11) e di un vaccino nonavalente: sette dei nove tipi di HPV inclusi nel vaccino (16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58) sono ad alto rischio oncogeno e causano il 90% dei tumori del collo dell'utero, due sono a basso rischio oncogeno, 6 e 11, e causano il 90% dei condilomi genitali.

Il vaccino si è dimostrato efficace, sicuro e ben tollerato. Nelle ragazze di 11-12 anni due dosi garantiscono una buona protezione. Per vaccinazioni in età successive, invece, ne sono consigliate tre. La durata della protezione conferita è documentata almeno per dieci anni: non è ancora stato accertato se in futuro sarà necessario aggiungere dosi di richiamo per mantenere l'effetto nel tempo. La vaccinazione anti-HPV si è dimostrata efficace nel prevenire nelle donne il carcinoma della cervice uterina, soprattutto se effettuata prima dell'inizio dell'attività sessuale, come è stato dimostrato anche da una recente metanalisi Cochrane.

La vaccinazione anti-HPV è stata estesa ai maschi adolescenti dal Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019, sia per interrompere la circolazione del virus, sia per proteggerli da tumori più rari di quello dell'utero, ma dipendenti dagli stessi ceppi virali, come i più rari carcinomi di ano, pene, cavo orale e gola. È estremamente importante quindi che il pediatra disponga non solo delle informazioni utili, ma anche del tempo e delle capacità comunicative per promuovere la vaccinazione, rassicurando le mamme e spiegando alle bambine con parole adeguate l'importanza di un intervento che garantirà un guadagno di salute nel tempo.

LA PREVENZIONE DEL CARCINOMA MAMMARIO

Molti dati epidemiologici sostengono l'evidenza che, oltre ad alcuni determinanti perinatali, fattori correlati a variabili biologiche ma anche allo stile di vita in adolescenza possono avere un impatto sul rischio futuro di carcinoma (ca) mammario (Tav. 13.1).

Tavola 13.1 Fattori di rischio per carcinoma mammario presenti in adolescenza

- Età al menarca (rischio aumentato per menarca precoce: ogni anno di riduzione dell'età al menarca aumenta il rischio di ca mammario del 5%)
- Crescita staturale rapida in pubertà
- Magrezza in infanzia e adolescenza ed obesità tardiva
- Mancato allattamento
- Storia familiare di ca mammario (impatto stimato su non più del 10% dei casi)
- Elevato consumo di carne rossa in adolescenza; basso consumo di proteine vegetali, fibre, noci
- Inizio del fumo in giovane età ed esposizione importante al fumo passivo
- Assunzione elevata di alcool (ogni 10 g di assunzione giornaliera di alcool aumentano il rischio di carcinoma mammario del 21%)
- Inattività fisica (riduzione del rischio con attività fisica in adolescenza: 16%, in età adulta precoce 8%)
- Esposizione a radiazioni ionizzanti (quali irradiazione mediastinica per terapia di linfomi)



Sono fattori di rischio emergenti, attualmente in studio, i bassi livelli di vitamina D, l'esposizione alla luce notturna, l'esposizione ad interferenti endocrini per via alimentare o percutanea.

Sugli aspetti nutrizionali, sull'abitudine all'attività fisica, sull'importanza di non procrastinare troppo la prima gravidanza è possibile svolgere interventi di prevenzione con le adolescenti.

In merito agli effetti sull'oncogenesi mammaria dell'utilizzo di contraccezione orale prima della prima gravidanza, studi epidemiologici ampi evidenziano incrementi di rischio minimi rispetto agli altri fattori sovraccitati, per un uso molto prolungato nel tempo.

Bibliografia di riferimento

- WHO. Packages of interventions for family planning, safe abortion care, maternal, newborn and child health. Geneva, 2010.
- Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale. PNPV 2017-2019.
- Colditz GA, Bohlke K, Berkey CS Breast cancer risk accumulation starts early – Prevention must also. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 145(3): 567–579.
- Kumar SV, Biswas BM, Jose CT HPV vaccine: current status and future directions. *Med J Arm Forc India* 2015; 71: 171-177.
- Arbyn M, Su L, Simoens C et al Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5: CD009069.
- www.gisci.it

14. LA PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ NEL DANNO OVARICO IATROGENO

FA. Gulino

RISERVA OVARICA

Il termine “riserva ovarica” è tipicamente usato per riferirsi alla popolazione dei follicoli primordiali. In medicina della riproduzione questo termine si riferisce alla popolazione di piccoli follicoli ovarici in crescita nel corso del ciclo ovarico, vale a dire i piccoli follicoli antrali rilevati al momento dell'ecografia trans-vaginale nella prima fase del ciclo. Il livello sierico dell'ormone antimulleriano, che è correlato al numero di follicoli primordiali presenti, ma non è un prodotto diretto di questi follicoli, può essere usato per stimare la durata della vita riproduttiva.

Nelle giovani, sia la chemioterapia che la radioterapia possono compromettere o interrompere la funzionalità ovarica attraverso la riduzione della riserva ovarica; inoltre la radioterapia, se interessa la zona pelvica, può determinare effetti avversi sulla stessa funzionalità uterina. Per queste pazienti è dunque necessario considerare strategie utili a favorire il mantenimento della fertilità.

INDICAZIONI PER LA PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ

Patologie Maligne

La preservazione della fertilità rimane una sfida aperta, particolarmente nel caso di tumori ematologici (linfoma di Hodgkin, linfoma non Hodgkin e leucemia) e di cancro al seno. Questi tumori costituiscono le indicazioni più frequenti per la preservazione della fertilità, dal momento che la chemioterapia (specialmente con agenti alchilanti), la radioterapia, la chirurgia, o una combinazione di questi trattamenti, può indurre un'insufficienza ovarica prematura in alcune circostanze (Tabella 1). La ciclofosfamide è l'agente alchilante che provoca il maggior danno agli ovociti e alle cellule della granulosa, ed agisce in maniera dose-dipendente. È anche noto che la radioterapia pelvica causa insufficienza ovarica precoce,



poiché l'esposizione da 5 a 10 Gy è tossica per gli ovociti. Inoltre l'ovocita è molto sensibile alle radiazioni, una dose inferiore a 2 Gy è stimata essere sufficiente per distruggere il 50% dei follicoli primordiali. Inoltre la probabilità che si sviluppi insufficienza ovarica precoce dopo la chemioterapia o la radioterapia è legata alla riserva ovarica primariamente presente. Questa riserva (la popolazione di primordiale follicoli) può variare enormemente da una donna all'altra.

La gonatotossicità dipende inoltre dall'età. Il trattamento di prima linea del tumore non compromette la riserva ovarica di oltre il 10% nelle ragazze sotto i 10 anni di età, ma la stima arriva fino al 30% nelle ragazze che hanno 11 o 12 anni di età. C'è un'associazione marcata tra l'intensità del trattamento ricevuto e la probabilità dell'insufficienza ovarica precoce, anche nelle ragazze più giovani, ma è impossibile prevedere esattamente chi avrà una insufficienza ovarica precoce dopo chemioterapia aggressiva.

Patologie benigne

Tecniche per la preservazione della fertilità dovrebbero essere offerte anche a giovani affette da certe patologie benigne che possono incrementare il rischio di insufficienza ovarica prematura. Molte condizioni autoimmuni ed ematologiche a volte richiedono chemioterapia, radioterapia, o entrambe, e talvolta anche il trapianto di midollo osseo (Tabella 1). Pazienti con malattie autoimmuni come: lupus eritematoso sistemico, sclerosi sistemica, vasculite e artrite reumatoide molto spesso vengono trattate con farmaci immunosoppressivi gonatotossici, come la ciclofosfamide (CYC).

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche è la terapia per trattare pazienti con malattie ematologiche benigne (talassemia major, anemia aplastica e anemia falciforme) o pazienti con malattie autoimmuni che non rispondono alla terapia farmacologica. Questa procedura viene preceduta da radio-chemioterapia a dose elevate che sono gonatotossiche per le giovani trattate.

Altre condizioni, come la presenza di tumori ovarici bilaterali, l'endometriosi ovarica grave o ricorrente e la torsione ovarica ricorrente possono compromettere la fertilità futura. L'endometriosi ovarica è una patologia cronica che, determinando sanguinamenti ricorrenti, cicatrici e aderenze, danneggia il tessuto ovarico, e può quindi portare a una riduzione della riserva ovarica. L'infiammazione intra-ovarica locale indotta dalla presenza di endometriomi è stato dimostrato scatenare il "burnout" del follicolo, caratterizzato dal reclutamento del follicolo precedentemente attivato, e dalla sua successiva induzione all'atresia. Inoltre, prove

crescenti dimostrano che eseguendo la cistectomia su endometriomi ovarici si possono causare danni considerevoli alla riserva ovarica, quindi la preservazione della fertilità dovrebbe certamente essere contemplata in caso di recidiva dopo intervento.

Ci sono poi sindromi genetiche associate ad una progressiva perdita della fertilità con l'aumentare dell'età. Le giovani con una storia familiare di insufficienza ovarica prematura rappresentano una indicazione per la preservazione della fertilità, poiché si è visto che molte di queste condizioni hanno una causa genetica (Tav. 14.1).

Tavola 14.1 Indicazioni per la preservazione della fertilità

	Patologia	Causa di infertilità/sterilità
Patologie maligne	Neoplasie dell'apparato emopoietico (Linfomi di Hodgkin/non Hodgkin, leucemie, medulloblastoma)	Chemio terapia e Radioterapia
	Tumore della mammella	
	Neoplasie pelviche ginecologiche: carcinoma cervicale, vaginale e della cervice	
	Neoplasie pelviche non ginecologiche: sarcoma pelvico, tumore sacrale, rabdomiosarcoma, tumore retto-sigmoidale	
	Neoplasie extrapelviche: osteosarcoma, sarcoma di Ewing, tiroideo ed epatocellulare, melanoma, neuroblastoma, tumore dell'intestino	
Patologie benigne	Malattie autoimmuni: lupus eritematoso, sclerosi sistemica, vasculite, artrite reumatoide, morbo di Chron, sclerosi multipla	Trattamenti gonadotossici (ciclofosfamide)
	Malattie ematologiche benigne: Talassemia major, anemia aplastica e anemia	Chemio/radioterapia per il trapianto di midollo osseo
	Endometriosi severa e ricorrente, cisti ovariche ricorrenti, torsione ovarica, tumori ovarici benigni bilaterali	Disfunzione dell'ovaio, POF, interventi chirurgici
Sindromi genetiche	Forme genetiche di POF	Progressiva diminuzione delle cellule riproduttive



Attualmente la crioconservazione degli embrioni e la crioconservazione degli oociti maturi dopo stimolazione ovarica sono gli unici metodi di preservazione della fertilità approvati dall'American Society for Reproductive Medicine. Esistono tuttavia dei limiti, come l'impossibilità di sottoporsi ad una stimolazione ormonale per la necessità di iniziare immediatamente il trattamento antineoplastico o per la presenza di un tumore ormone-sensibile, o, naturalmente, per il trattamento delle pazienti prepuberi.

Un'alternativa al congelamento di embrioni o di ovociti è la crioconservazione del tessuto ovarico.

CRIOPRESERVAZIONE DEL TESSUTO OVARICO

La crioconservazione del tessuto ovarico è l'unica opzione per la preservazione della fertilità nelle prepuberi e nelle ragazze che non possono ritardare l'inizio della chemioterapia. La tecnica è ancora considerata sperimentale, ma può andare avanti, sebbene con l'uso di criteri di selezione rigorosi, attraverso una più ampia implementazione clinica.

Questa procedura consiste nel prelievo di porzioni di ovaio attraverso una laparoscopia, l'eliminazione della midollare, il taglio della corticale ovarica in sottili fettine ed il loro congelamento. Una volta che la paziente è stata dichiarata libera dalla malattia, le fettine di corticale ovarica possono essere scongelate e reimpiantate.

La procedura, diversamente dalle tecniche precedenti, può essere effettuata in qualsiasi fase del ciclo mestruale e non richiede stimolazione ormonale. È quindi indicata nelle ragazze che necessitano di iniziare immediatamente la terapia, in quelle che hanno tumori ormone-sensibili, e rappresenta l'unica possibile scelta per le pazienti prepuberi che non hanno ancora avuto il menarca. Inoltre la crioconservazione del tessuto ovarico ha il vantaggio di preservare un elevato numero di follicoli primordiali, poiché resistenti ai danni da congelamento essendo di piccole dimensioni, privi di zona pellucida e metabolicamente quiescenti.

Il congelamento di frammenti di corticale ovarica consente di preservare sia la funzione steroidogenica sia la funzione gametogenica, che si riattivano tra i 60 e i 240 giorni dopo il trapianto. La quantità di follicoli è in ogni caso inversamente proporzionale all'età della paziente: è, infatti, ben documentato come la riserva ovarica si riduca drasticamente dai 35 anni in poi.

Controindicazioni assolute sono invece le patologie ad alto rischio di metastasi ovarica, la presenza di tumori ovarici maligni e l'elevato rischio chirurgico dell'intervento di laparoscopia per la paziente. Il principale limite di questa tecnica è la possibilità di reimpianto di cellule tumorali rimaste all'interno del tessuto ovarico nel caso in cui questa venga utilizzata in pazienti malate di cancro.

Le linee guida raccomandano di non sottoporre alla tecnica pazienti con tumori ad alto rischio di contaminazione a livello ovarico (tumori ematologici aggressivi) o con tumori per i quali non esistono markers affidabili da usare per una valutazione pre-impianto.

L'APPROCCIO AMBULATORIALE DI 1° LIVELLO E CRITERI DI INVIO AL 2° E 3° LIVELLO

L'approccio ambulatoriale di 1° livello fatto dal pediatra di famiglia o del ginecologo, deve puntare innanzitutto sull'anamnesi familiare e personale della giovane paziente, cercando di evidenziare in anticipo quelli che possono essere fattori di rischio per insufficienza ovarica precoce. In secondo luogo di fronte ad una prima diagnosi di patologia maligna o patologia benigna cronica (descritte in Tabella 1) compito del centro di 1° livello è informare la paziente e la famiglia sulla possibilità di fare ricorso a tecniche di preservazione della fertilità.

I criteri di selezione per inviare la paziente ad un centro di 3° livello per la crioconservazione del tessuto ovarico attualmente a disposizione in letteratura sono quelli di Edinburgo (Tabella 2). Questi criteri devono essere applicati in modo rigoroso, in collaborazione con l'oncologo pediatra, o il ginecologo che segue la paziente.

Il protocollo di trattamento del centro di 3° livello può prevedere le diverse strategie descritte in Figura 1: se la paziente è prepubere o richiede la chemioterapia immediata (Figura 1 - pannello A), il tessuto corticale ovarico viene prelevato sotto forma di biopsie multiple (o un intero organo) e tagliato in strisce. Il tessuto viene quindi crioconservato tramite congelamento lento sul posto (o trasportato in un sito di trattamento ad una temperatura di 4°C). Dopo lo scongelamento, se non vi è alcun rischio di trasmissione di cellule maligne, il tessuto ovarico può essere innestato nella midollare ovarica (se almeno un



ovaio è ancora presente) o reimpiantato all'interno di una finestra peritoneale appositamente creata. In caso di rischio di trasmissione di cellule maligne, i follicoli ovarici possono essere isolati e coltivati in vitro per ottenere gli ovociti maturi, che possono allora essere fertilizzati e trasferiti nella cavità uterina. Follicoli isolati possono essere collocati all'interno di una struttura (alginato o fibrina), creando un ovaio artificiale che può essere innestato sulla midollare ovarica o sulla finestra peritoneale.

Se la paziente è postpubere e la chemioterapia può essere ritardata di circa 2 settimane (Figura 1 - pannello B), gli ovociti maturi possono essere prelevati dopo stimolazione ovarica e vitrificati.

Dopo lo scongelamento, possono essere inseminati e trasferiti nella cavità uterina sotto forma di embrioni. Le tecniche nei pannelli A e B possono anche essere combinate, con la crioconservazione del tessuto ovarico seguita da una stimolazione ovarica controllata e la vitrificazione degli ovociti. La tecnica combinata produce teoricamente dal 50 al 60% di probabilità di un nato vivo.

Tavola 14.2 *Criteria di selezione di Edimburgo per la crioconservazione del tessuto ovarico*

Criteria di selezione di Edimburgo

- 】 Età inferiore ai 35 anni
- 】 Se la paziente ha 15 anni o più al momento della diagnosi nessuna chemioterapia o radioterapia precedente; se la paziente ha meno di 15 anni è accettata la possibilità di una chemioterapia non aggressiva e non gonadotossica
- 】 Una possibilità realistica di sopravvivenza a 5 anni
- 】 Un alto rischio di insufficienza ovarica precoce (>50%)
- 】 Consenso informato (dai genitori e, ove possibile, dalla paziente)
- 】 Risultati sierologici negativi per l'HIV, la sifilide e l'epatite B
- 】 Non gravida e non con precedenti figli

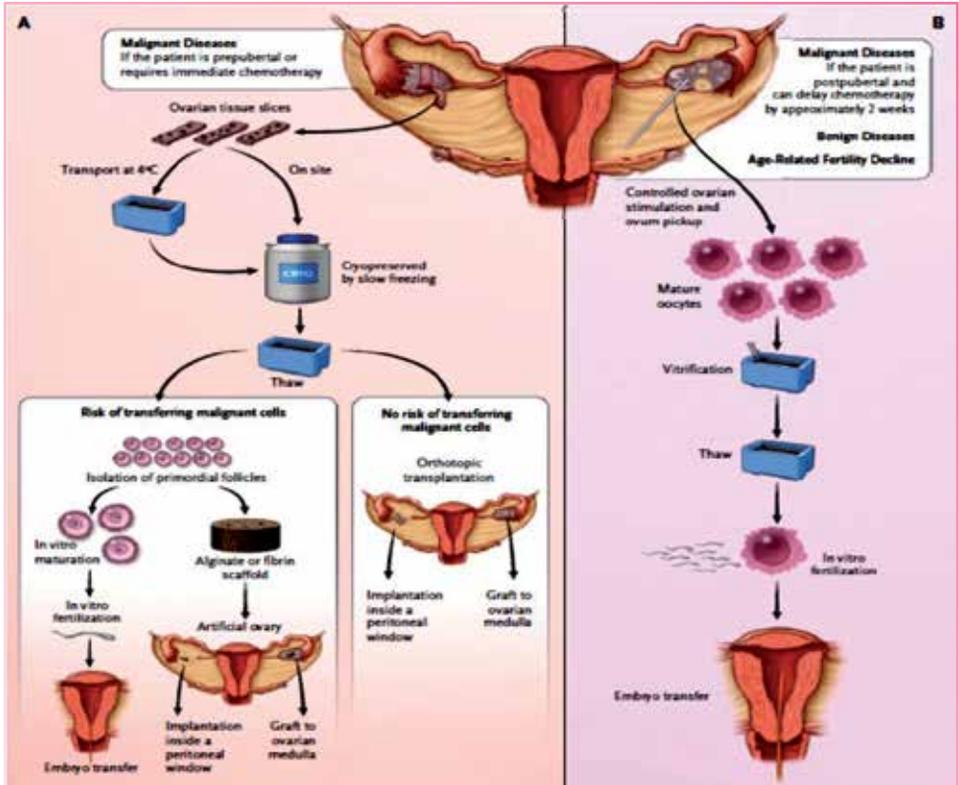


Figura 14.1 Opzioni per la preservazione della fertilità (Donnez J and Dolmans MM. *Fertility Preservation in Women. Review. N Engl J Med* 2017;377: 1657-65.)

Bibliografia di riferimento

Riserva ovarica

- Anderson RA, Wallace WH. Antimüllerian hormone, the assessment of the ovarian reserve, and the reproductive outcome of the young patient with cancer. *Fertil Steril* 2013; 99: 1469-75.
- Howell S, Shalet S. Gonadal damage from chemotherapy and radiotherapy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998 Dec;27(4):927-43.

Indicazioni per la preservazione della fertilità

- Ethics Committee of American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013; 100: 1224-31.
- van Dorp W, Mulder RL, Kremer LCN, et al. Recommendations for premature ovarian insufficiency surveillance for female survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3440-50.



- De Vos M, Smitz J, Woodruff TK. Fertility preservation in women with cancer. Lancet 2014; 384: 1302-10.
- Wallace WH, Kelsey TW, Anderson RA. Fertility preservation in pre-pubertal girls with cancer: the role of ovarian tissue cryopreservation. Fertil Steril 2016; 105: 6-12.

Criopreservazione del tessuto ovarico

- Donnez J, Dolmans MM, Diaz C, Pellicer A. Ovarian cortex transplantation: time to move on from experimental studies to open clinical application. Fertil Steril 2015; 104: 1097-8.
- Lambertini, M., et al., Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. BMC Med, 2016. 14(1): p. 1.
- Chung K, Donnez J, Ginsburg E and Meirow D. Emergency IVF versus ovarian tissue cryopreservation: decision making in fertility preservation for female cancer patients Fertil. Steril. 2013 May; 99 (6): 1534-1542.

L'approccio ambulatoriale di 1° livello e criteri di invio al 2° e 3° livello

- Jensen AK, Rechnitzer C, Macklon KT, et al. Cryopreservation of ovarian tissue for fertility preservation in a large cohort of young girls: focus on pubertal development. Hum Reprod 2017; 32: 154-64.
- Wallace WH, Smith AG, Kelsey TW, Edgar AE, Anderson RA. Fertility preservation for girls and young women with cancer: population-based validation of criteria for ovarian tissue cryopreservation. Lancet Oncol 2014; 15: 1129-36.
- Donnez J and Dolmans MM. Fertility Preservation in Women. Review. N Engl J Med 2017;377: 1657-65.
- Donnez J and Dolmans MM. Transplantation of ovarian tissue. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 28 (2014).

15. EDUCAZIONE ALLA SESSUALITÀ. L'AUTOEROTISMO ED I PRIMI RAPPORTI SESSUALI

M. Dei, G. De Luca, D. Dragone, M. Fiore, L. Venturelli

QUANDO COMINCIARE A PARLARE DI SESSUALITÀ?

L'educazione sessuale può essere affrontata dal pediatra nei bilanci di salute, invitando i genitori a confrontarsi sull'argomento con i propri figli fin dalla scuola primaria, per proseguire poi nella fase adolescenziale. La vaccinazione contro il papilloma virus o le prime mestruazioni, potrebbero rappresentare occasioni per affrontare l'argomento sessualità aprendo la strada ad una comunicazione soprattutto tra la madre e la figlia quando sarà un po' più grande. Il ruolo del pediatra diventa quindi quello del facilitatore del dialogo intra familiare e suggeritore di pubblicazioni ed opuscoli utili a ragazza e genitori. Lo stesso pediatra può però dare la sua disponibilità a parlare di sessualità con l'adolescente, ma solo se quest'ultima lo richiede.

Qualche riflessione

Quando una ragazza raggiunge l'adolescenza, il suo nuovo status influenza l'intera famiglia. Uno dei passaggi più delicati riguarda la scoperta della sessualità, non sempre vissuta serenamente. A volte questa nuova consapevolezza crea inquietudine e sensi di colpa: dialogare con i genitori sull'amore e sul sesso non è facile, soprattutto se questa abitudine non è iniziata già da prima, fin dall'infanzia, con domande/risposte sui temi che riguardano il corpo e la riproduzione. E spesso sono proprio gli adulti i più imbarazzati nell'affrontare argomenti come masturbazione, rapporti sessuali, contraccezione.

Il pudore e la necessità di mantenere la propria privacy spingono ragazze e ragazzi a cercare molto spesso al di fuori della famiglia le risposte ai dubbi e alle curiosità su questi temi. La scuola raramente riesce ad offrire riscontri di qualità e quindi sono in genere gli amici, il partner, internet e la TV le fonti di informazione privilegiate. I dati che gli adolescenti ne ricavano sono però, nel migliore dei casi, parziali, molto più di frequente sbagliati e fuorvianti. Basti pensare a quante sono le "bufale" che ancora circolano su internet.

Padre e madre possono intervenire cercando di fornire informazioni chiave in



modo quasi “casuale”, nel commentare la scena di un film, un articolo letto, un fatto accaduto a qualche conoscente. Si possono inoltre raccomandare siti internet certificati e in casi selezionati si può indirizzare la ragazza al consultorio più vicino, un “avamposto” fondamentale per la tutela della sua salute riproduttiva. Per catturare l’interesse delle adolescenti è opportuno stimolare la loro curiosità sui temi che più stanno loro a cuore: Cosa vogliono sapere? I dubbi più frequenti riguardano:

- › le mestruazioni (regolarità, dolori, possibilità di rimanere incinta, ecc.),
- › la prima volta (quando, il dolore, ecc.),
- › indicazioni su come scegliere ed utilizzare correttamente i contraccettivi.

In genere, gli elementi comuni a tutte queste domande sono la curiosità, la preoccupazione, la confusione e il bisogno di rassicurazione. I genitori possono prepararsi a rispondere a queste richieste, esplicite o più spesso inespresse. Il dubbio dell’adolescente rivela spesso tutta l’insicurezza e il bisogno di rassicurazione, alla ricerca di una bussola per orientarsi tra modelli, codici e messaggi spesso complessi e contraddittori. In genere prevalgono le richieste di pareri “tecnici” e di indicazioni certe sui vari aspetti della sessualità e sui comportamenti da tenere. Un’ottima idea per capire meglio i propri figli è consultare alcuni siti internet per teenager dove sono molto chiari il linguaggio e i modi con cui i ragazzi affrontano questi temi. Ecco alcuni indirizzi fra i più seguiti: www.girlpower.it; www.studenti.it; www.forum.giovani.it.

Un’opinione condivisa da molti genitori è che, evitando di parlare di sesso o rimandando il più possibile il momento, si possa evitare ai figli di pensarci e di farlo. In realtà questo atteggiamento di chiusura non solo non porta all’effetto sperato, ma di solito aumenta la confusione e il senso di colpa della figlia ed incentiva la clandestinità delle prime esperienze dalla famiglia e conseguentemente i rischi per la sua salute. La sessualità è un elemento fondante di ogni persona e nell’adolescenza questa “carica” esplose sia dal punto di vista fisico che psicologico, con un coinvolgimento del corpo, che diventa centrale nelle relazioni con gli altri, e con un’intensa ricaduta emotiva. Il mondo in cui gli adolescenti vivono e soprattutto la dimensione della rete mandano su questi temi molti stimoli, perciò l’approccio all’attività sessuale coinvolge la ragazza nella sua totalità e allo stesso tempo risente dell’influenza di molti fattori esterni alla sua persona (i compagni, la tv, i social networks ecc...). Sensazioni forti che richiedono risposte che i genitori devono essere capaci di fornire, senza eludere i segnali.

Come mantenere al sicuro i propri figli da comportamenti sessuali a rischio, come trasmettere messaggi chiari per una sana sessualità? Le riflessioni che seguono possono essere di aiuto:

- › emozioni e relazioni affettive sono importanti tanto quanto l'atto fisico
- › prima di prendere qualsiasi decisione bisogna valutare bene i fattori coinvolti e le conseguenze
- › è necessario definire i propri valori riguardo al sesso e le proprie scelte contraccettive
- › un buon rapporto con se stessi e il proprio corpo è il presupposto per averlo anche con la propria sessualità
- › non ci si deve sentire impauriti, vergognosi o colpevoli
- › serve conoscere bene le varie parti del corpo, il loro funzionamento e le malattie sessualmente trasmissibili
- › è determinante sapere quando, dove e perché è importante chiedere un consiglio medico
- › si deve essere consapevoli delle pratiche di "sesso sicuro"
- › bisogna saper dire "No"

Ricordiamo che quasi tutte le indagini sia nazionali che internazionali sui comportamenti sessuali a rischio identificano in un buon livello di comunicazione emotiva con i genitori (non specificatamente sui temi della sessualità) uno dei più importanti fattori protettivi, insieme al livello di istruzione della ragazza.

Progetti di educazione alla sessualità

Oltre 35 anni di confronti di esperienze in tema di educazione alla sessualità con preadolescenti e adolescenti e le successive verifiche di efficacia hanno chiaramente dimostrato che fornire a scuola o in altri gruppi più o meno strutturati degli spazi di informazione su sessualità, malattie a trasmissione sessuale, contraccezione, anche se apparentemente graditi dai ragazzi, non ha nessun tipo di efficacia nel modificarne il comportamento. È perciò fondamentale strutturare dei progetti con obiettivi e metodologie multidimensionali, cioè non soltanto focalizzato sulla sessualità e le sue conseguenze, ma anche sullo sviluppo individuale e delle capacità personali (promozione di competenze di vita o life skills) e con un coinvolgimento attivo dei destinatari dell'intervento. Questo richiede operatori (scolastici o sanitari) formati a questo tipo di intervento.



In accordo alle linee della formazione in ambito di promozione della salute (Fig. 15.1) la costruzione di un progetto deve prevedere:

1. una breve analisi preliminare di indicatori relativi al contesto (età, numero di partecipanti, caratteristiche specifiche del gruppo...), ai bisogni, ai riferimenti culturali dei destinatari;
2. la definizione di alcuni obiettivi specifici di prevenzione mirati all'età e basati su dati recenti;
3. la costruzione di specifici strumenti di attivazione: giochi, costruzioni di poster o di storie, *role-playing*, *brain storming*... in cui entrano in gioco capacità comunicative e di confronto; è stato infatti dimostrato che soltanto il coinvolgimento in una metodologia attiva di apprendimento può incidere sui comportamenti effettivi;
4. la previsione di piccoli strumenti di valutazione.



Figura 15.1 Schema di metodologia di progettazione di interventi

È infine molto importante che qualsiasi progetto di educazione all'affettività e alla sessualità tracci la strada per l'accesso ai servizi per adolescenti del territorio. Abbiamo a disposizione Standard Europei e varie linee guida internazionali, oltre ad alcuni testi, che aiutano a costruire tali progetti. Relativamente all'età dei destinatari ricordiamo che Il *Global Early Adolescent Study* dell'Organizzazione Mondiale della Sanità che ha promosso ricerche sulle fasi più precoci dell'ado-

lescenza (11-14 anni) ha dimostrato come tutti i miti e gli stereotipi sui ruoli sessuali, ma anche gli atteggiamenti verso la sessualità alla base dell'assunzione o meno di comportamenti protettivi sono acquisiti molto precocemente. Ne è emerso l'invito a concentrare gli sforzi per i progetti di promozione dell'affettività e della salute sessuale in età relativamente giovani.

In alcuni contesti può essere di aiuto strutturare degli interventi di promozione della salute sessuale tramite peer education, cioè la formazione di un piccolo gruppo di ragazzi di 4-5 anni più grandi rispetto ai destinatari del progetto, rendendolo in grado di trasmettere successivamente a soggetti più giovani informazioni e competenze, restando in contatto con i loro formatori. Questo tipo di metodologia richiede più tempo di preparazione dell'intervento, ma può talvolta essere più efficace, soprattutto in situazioni in cui il monitoraggio familiare è scarso. Anche per la peer education disponiamo di precise linee guida.

Ricordiamo infine che in alternativa, ma soprattutto in integrazione alle proposte per adolescenti, è importante promuovere gruppi di genitori di preadolescenti sui temi della comunicazione, del linguaggio dell'affettività, della identificazione del rischio e della promozione della salute dei figli. Anche in questo caso è fondamentale basare gli incontri su una rilevazione dei bisogni e facilitare il coinvolgimento di tutti i partecipanti con modalità di metodologia attiva.

L'AUTOEROTISMO ED I PRIMI RAPPORTI SESSUALI

L'identità sessuale, che si realizza prevalentemente nelle prime due delle tre fasi che caratterizzano il periodo adolescenziale, ma si concretizza definitivamente nella terza fase, prevede un processo evolutivo che comprende il raggiungimento di:

1. identità di genere, ovvero l'identità individuale nella consapevolezza intima, personale e prettamente psicologica che ciascun individuo ha del proprio essere maschio o femmina;
2. identità di ruolo, ovvero l'identità psicologica, verificabile mediante le relazioni con gli altri ed i contatti sociali;
3. orientamento cognitivo-comportamentale, ovvero le abilità cognitive e le modalità affettive che caratterizzano il soggetto, in cui rientra la scelta dell'oggetto sessuale.



La sessualità nel periodo adolescenziale viene vissuta in maniera del tutto peculiare, conseguenza delle complesse modificazioni fisiche e psicosociali che caratterizzano tale fase della vita. In questo processo possono emergere problematiche di disadattamento, di difficoltà nei rapporti interpersonali, di disagio emotivo e relativo alla sessualità.

La sessualità dell'adolescente non ha comunque una fisionomia particolare, anzi la caratteristica più peculiare è quella di non aver confini e limiti precisi. Il tratto fondamentale consiste nello sperimentare una serie di "tentativi" di comportamenti che vengono vissuti con una forte emotività. La facile visione attraverso internet di comportamenti sessuali al limite o francamente patologici (situazioni masochistiche, amori di gruppo violenti, scene di violenze sessuali in genere etc..) espongono l'adolescente, nella sua immaturità a percorsi che possono nuocere gravemente al raggiungimento di una sana identità sessuale. In questo "percorso di sperimentazione" verso l'identità sessuale, le fantasie ed i sogni sessuali diventano più frequenti (70%) e sono spesso accompagnati dalla masturbazione che è diffusa soprattutto nei ragazzi (87-97%) contro il 30%-50% delle ragazze, con un aumento di queste percentuali nel corso del tempo. La masturbazione negli adolescenti unisce varie funzioni importanti, tra cui la riduzione della tensione sessuale, la fiducia ed il dominio delle proprie pulsioni, una via di fuga dallo stress in generale. Inoltre permette un'esperienza di auto-conoscenza ed auto-accettazione che aumenta la sicurezza in se stessi. Questo è particolarmente importante per la ragazza nel suo percorso di conoscenza del proprio corpo e delle proprie reazioni sessuali. La masturbazione diventa un problema ed una patologia quando è la sola modalità utilizzata per raggiungere l'orgasmo e una tranquillizzazione emotiva, trascurando tutto il resto: l'eventuale partner, lo studio, il lavoro.

Il rapporto sessuale completo avviene in genere successivamente alle esperienze di autoerotismo; spesso preceduto da una sequenza di comportamenti sessuali che vanno dal baciarsi ed abbracciarsi, al necking (toccarsi dalla vita in su) e petting (toccarsi dalla vita in giù, per produrre sensazioni sessuali). Uno studio che ha fatto storia, quello di Kinsey nel 1953, mise in evidenza che all'età di 15 anni il 39% delle ragazze ed il 57% dei ragazzi praticavano il petting; tuttavia solo il 21% dei ragazzi ed il 15% delle ragazze raggiungevano l'orgasmo durante questa pratica. Concludeva che questo percorso costituisce comunque un'importante occasione di conoscenza sessuale, di piacere personale e del partner. Alle stesse conclusioni giungeva uno studio degli anni 80, basato su interviste a

studenti e studentesse del primo anno di college, a cui è stato chiesto delle loro esperienze sessuali nella scuola secondaria.

Un profondo cambiamento si registra solo negli ultimi anni, in cui si è andato affermando il sexting, che consiste in un corteggiamento tanto esplicito quanto virtuale, che ha conquistato gli adolescenti del terzo millennio. Attraverso l'uso degli smartphone e tablet, con connessione veloce si rende possibile l'immediato scambio di foto e video osé attraverso mail, sms, whatsapp etc.. che in alcuni casi travalica nel cyberbullismo. Da tutto questo gli adulti sono esclusi, soprattutto i genitori. A questo proposito, una recente ricerca svolta in Europa dalla Federazione italiana sessuologia scientifica (Fiss), evidenzia che solo il 15% dei genitori italiani è a conoscenza dei comportamenti dei figli. In Francia queste percentuali raggiungono il 20%, in Inghilterra ed in Olanda il 25%. in Spagna il 29%. Molte volte, nonostante l'attività egregiamente svolta dalla polizia postale, le foto o i filmati compromettenti rimangono purtroppo incastrati nella "grande ragnatela" rappresentata da internet e questo può determinare conseguenti stati di ansia e depressione dei ragazzi coinvolti, con effetti devastanti che possono sfociare addirittura fino al suicidio, come la cronaca spesso ha registrato negli ultimi tempi. Una recente indagine del Moige e della polizia postale ha sottolineato che un minore su tre accetta amicizia online da sconosciuti ed uno su cinque decide di conoscere tali persone. Insomma, tra derive, rischi e paure, l'unica soluzione è che i genitori costruiscano un dialogo aperto con i propri figli su questi temi, eventualmente con il supporto di un pediatra di famiglia motivato a fornire chiarimenti e modalità di approccio. È evidente che genitori e pediatri devono documentarsi e compiere uno sforzo in più per essere in grado di svolgere questa fondamentale azione educativa.

I primi rapporti sessuali negli adolescenti

"La prima esperienza può costituire un episodio di beatitudine, di gioia, di intimità e soddisfazione o, al contrario, causare preoccupazione, delusione e senso di colpa".

Per le generazioni nate in Italia nella prima metà del novecento, i primi rapporti sessuali avvenivano in maniera diversa tra maschi e femmine. Da allora, i primi rapporti sessuali sono avvenuti sempre più precocemente, con mediana scesa fino a 18 anni per le donne, con la perdita della verginità come valore. Per l'uomo, l'età del primo rapporto è rimasta più o meno invariata, anche se è cambiato il contesto. Sempre più frequentemente viene consumato con una ragazza coeta-



nea, in una relazione di coppia. Per i nati dopo il 1990 sembra affermarsi l'ipotesi che la media dell'età del primo rapporto torni a risalire, per ragioni che non sono ben chiare, anche se è forte la variabilità correlata alle aree di residenza. Va sottolineato che le adolescenti italiane non si identificano con le baby cubiste o le baby prostitute di cui parlano spesso i mass media: in realtà queste costituiscono solo una piccola minoranza, ma che comunque fa più notizia di un'adolescenza vissuta nella normalità. Uno studio della Durex in Europa del 2012 conferma che gli adolescenti italiani hanno in media il primo rapporto a 19,4 anni, appena inferiore agli spagnoli (19,5 anni) e superiore ai francesi (18,7 anni) ed ai tedeschi (17,8). Un dato indiretto del Ministero della Salute conferma questa tendenza nel rapporto annuale sulla legge 194: nel nostro Paese ci sono meno interruzioni di gravidanza rispetto all'Europa e ci sono solo 7 madri su mille tra i 15 e 19 anni (in Germania 10, negli stati Uniti 39). Il pediatra però deve essere consapevole che esiste un sottogruppo di ragazzi e ragazze (rispettivamente il 22 e il 25%) che fanno esperienze sessuali presto, prima dei 15 anni, come documenta lo studio Health Behaviour of School Age Children del 2015.

Per quanto riguarda i metodi contraccettivi, durante il primo rapporto sessuale, il preservativo è quello più usato e lo usa il 51% delle femmine ed il 34% dei maschi. Purtroppo ben il 23% delle femmine ed il 14,3% dei maschi non usa alcuna precauzione, anche con partner occasionali. Questo è quando rilevato recentemente, attraverso interviste telefoniche, dal Coordinamento Ligure Persone Sieropositive. In altre indagini recenti le percentuali di mancata protezione sono ancora maggiori, soprattutto relativamente ai soggetti più giovani e meno scolarizzati.

Una recente indagine del Censis evidenzia che gli adolescenti (lo studio ha preso in esame un campione tra i 12 e i 24 anni) che affrontano il primo rapporto hanno una grande confusione tra prevenzione e contraccezione. Il 92,9% di chi ha avuto rapporti sessuali completi ha poi dichiarato di stare sempre attento ad evitare gravidanze, ma non ad evitare le malattie sessualmente trasmesse. Il 17,6% è erroneamente convinto che la pillola anticoncezionale sia uno strumento per contrastare anche le infezioni. Il 6% non adotta mai precauzioni, perché sicuro che certe malattie si possano contrarre solo avendo rapporti con prostitute ed il 70,7% dei soggetti che usano il profilattico lo fanno pensando che questo sia solo uno strumento di contraccezione, non per evitare di contrarre malattie. L'Aids è la malattia che temono di più ma non sanno che allo stesso modo si trasmettono altre infezioni molto più diffuse (da Chlamydia, da Gonococco...).

Il Papilloma Virus (HPV), che è potenzialmente oncogeno, è conosciuto dall'83% delle ragazze contro il 45% dei maschi, che non sospettano di poter essere portatori di un'infezione che può anche evolvere in un tumore. Il 71% sa che esiste un vaccino efficace a prevenire il cancro della cervice uterina, ma solo il 37% sa che i tumori derivanti dal papilloma virus possano interessare l'uomo. Infine solo il 58% sa che un'infezione a trasmissione sessuale si può contrarre anche attraverso rapporti sessuali non completi. Tutta questa confusione è legata al fatto che la maggior parte delle informazioni che i giovani hanno deriva dagli amici, dai media e soprattutto dai social networks, che spesso danno messaggi incoerenti e non veri.

Infine accenniamo solo, attraverso uno studio svedese, ai rapporti sessuali in relazione con l'uso di droghe, fumo e alcol: è stato dimostrato che le studentesse sessualmente attive assumono droghe nel 6-13% dei casi, fumano sigarette nel 20-24% dei casi e fanno uso di bevande alcoliche nel 60-70% dei casi. Queste percentuali sono molto più basse nelle ragazze che non hanno ancora iniziato l'attività sessuale (rispettivamente 1.7% 4.5% e 28%).

Bibliografia e sitografia di riferimento

- http://www.sigo.it/wp-content/uploads/old-site/articoli-del-presidente/articoli-del-pr_329049.pdf.
- <http://www.sigo.it/wp-content/uploads/2016/09/TutteleRispostesuSessoContraccezione.pdf>
- http://www.sigo.it/wp-content/uploads/old-site/campagne-sigo/allegato_370896.pdf
- <http://genitori.sceglitu.it/guida-genitori/adolescenti-e-sessualita-come-costruire-il-dialogo/NG-2>.
- Widman L, Choulas Bradley S, Noar S M et al Parent adolescent sexual communication and adolescent safer sex behavior: a meta- analysis. JAMA Pediatr 2016 150(1): 72-61.
- WHO Regional Office for Europe and BZgA "Standards for Sexuality Education in Europe", 2010 (disponibile anche in Italiano sul sito www.fissonline.it).
- <http://www.who.int/reproductivehealth> WHO "Developing sexual health programmes. A framework for action", 2010.
- <http://www.popcouncil.org/publications/books> Population Council "It's All One Curriculum: Guidelines and Activities" 2010.
- <http://www.geastudy.org>.
- <http://www.ijvg.org> FHI 360 "Evidence Based Guidelines for Youth Peer Education" 2010; "Standards for Peer Education Programmes" 2011.

L'autoerotismo ed i primi rapporti sessuali

- Massone R, Salsa P. "Educazione sessuale: conoscere per capire". Moderna Biblioteca Ed. Milano 2002.
- Petrone L., Troiano B Adolescenza ed identità corporea in: "Adolescenza e disagio giovanile". Editore Riuniti, Roma 2001.
- De Santis et al. Adolescenza e sessualità. Riv Ital Pediatr 2000; 27: 660-664.
- Puppo V. La sessualità umana e l'educazione a fare l'amore. Con Aggiornamenti 2011.



- Barbagli M, Dalla Zuanna G, Garelli F. "La sessualità degli italiani" Il Mulino, Bologna, 2010.
- De Luca G. Il pediatra e l'educazione alla salute dal bambino all'adolescente. Nicomp Editore Firenze, 2007.
- <https://www.ilpost.it/davidedeluca/2014/03/13/sexso-adolescenti> 2014.
- www.magazzini.delledonne.it il setting in Italia. 2015.
- Gianetti LM, Tessitore G, Balsamo M "Fisiopatologia dell'innamoramento e della sessualità" Ellissi Editore, Napoli 2001.
- Donati S, Andreozzi S et al. Salute riproduttiva: cosa pensano, quanto sono informati e come si comportano gli adolescenti italiani. Riv Ital Med Ado 2004; 2:5-12.

16. LE PROBLEMATICHE GINECOLOGICHE NEI BILANCI DI SALUTE

D. Careddu, S. Castronuovo, G. De Luca, F. Palma

Il pediatra di famiglia è il tutore della salute psicofisica del bambino dalla nascita all'adolescenza.

Il progetto Salute infanzia, inserito nel vigente ACN per la Pediatria di libera scelta, prevede l'esecuzione nelle varie Regioni, con specifici accordi, di un vario numero di BS. La funzione di queste visite filtro consiste nel monitorare lo sviluppo psico fisico del bambino-adolescente, intercettando precocemente eventuali criticità, in un'ottica di prevenzione precoce e rendendo possibili interventi mirati e condivisi sia con la famiglia che con altre figure professionali (specialisti d'organo, insegnanti, educatori, psicologi...).

Per superare le differenze regionali in termini di timing e per uniformare i contenuti, abbiamo condiviso individuare alcune situazioni cliniche in ambito ginecologico, la cui valutazione è proposta in fasce di età, all'interno delle quali rientrano i BS.

BILANCI DI SALUTE DA 0 A 1 ANNO

La visita al primo bilancio

L'esame ginecologico consiste nell'osservazione dei genitali esterni, meglio mentre fanno la pipì

La fisiologica differenziazione dei genitali esterni femminili è determinata dall'assenza di significativi livelli di androgeni nella vita intrauterina.

Imene. Alla nascita si presenta edematosa e talora con appendici iperplastiche periorifziali, che regrediscono con la caduta degli estrogeni materni. Nella metà delle neonate presenta un'incisura verso l'uretra. L'orifizio misura 5 mm circa fino a 6 anni d'età. La conformazione imenale è estremamente variabile

Grandi labbra. Alla nascita e nella prima settimana di vita, a causa degli estrogeni materni, le grandi e piccole labbra appaiono iperemiche ed edematose (Fig. 16.1)



Figura 16.1 Genitali esterni della neonata

Con la scomparsa dell'effetto estrogenico la cute diventa pallida e sottile: lo spessore medio delle grandi labbra della neonata è di circa 4 mm.

Piccole labbra. Alla nascita le piccole labbra presentano una fisiologica ipertrofia legata agli estrogeni materni. Nella bambina il loro spessore è di circa 2 mm.

Clitoride. In epoca neonatale i muscoli ischio-cavernosi sono lunghi circa 12 mm, ovvero quanto in epoca pubere

Crisi genitale femminile.

La crisi genitale è un fenomeno fisiologico neonatale: a partire dal 3°-4° giorno a causa degli ormoni materni, placentari e fetali, si può manifestare la crisi genitale con fenomeni di entità varia da un neonato all'altro:

- › tumefazione dei genitali esterni che poi regredisce sin dal settimo giorno di vita,
- › turgore mammario che potrebbero presentare la fuoriuscita di un liquido biancastro
- › secrezione vaginale lattescente (Fig. 16.2) o pseudomestruazioni con perdite ematiche genitali
- › aumento di volume di utero e ovaie evidenziabile ecograficamente



Figura 16.2

Appena gli ormoni saranno metabolizzati le manifestazioni scompariranno spontaneamente. Non è richiesta alcuna terapia.

Malformazioni congenite

Per la trattazione dettagliata si rinvia agli specifici capitoli.

- › Agenesia della vulva. Rarissima ed incompatibile con la vita, per l'associata agenesia degli organi genitali interni, dell'apparato urinario e del retto. Gli arti inferiori sono fusi come nella "sirena" (simelia).
- › Duplicità della vulva. Rarissima e a prognosi variabile, dipendente dalle associate malformazioni extraginecologiche a carico di vescica e retto.
- › Ipertrofia della vulva. Rarissima la forma ereditaria bilaterale, più frequenti le forme sporadiche, mono o bilaterali, a prognosi ottima
- › Imene imperforato. Relativamente frequente, può dare segno di sé in epoca neonatale o menarcale. Nella neonata le secrezioni vaginali e delle ghiandole cervicali e talora endometriali, non potendo defluire all'esterno, possono portare ad un idrocolpo o mucocolpo. La diagnosi è già evidente con l'ispezione vulvare, che mostra l'imene imperforato, convesso verso l'esterno per la sovradistensione vaginale. Frequenti le forme atipiche dell'imene, considerate varianti normali e prive di significato clinico.
- › Epispadia. Rara consiste nello sbocco dell'uretra al di sopra del clitoride, spesso malformato (bifido). È indicato il trattamento chirurgico. Esistono però molte forme attenuate con meato uretrale solo lievemente dislocato, non sempre facilmente diagnosticabili
- › Clitoride bifido spesso correlato ad epispadie gravi
- › Deficit del rafe mediano. Assenza congenita del rivestimento epiteliale nel tratto di fusione mediana del perineo.

Disordini cromosomici

Si rimanda ai relativi capitoli per la trattazione dettagliata.

Ermafroditismo vero. Consiste nella presenza sia di tessuto ovarico sia testicolare, associato alla presenza di gameti.

Altri disordini dello sviluppo sessuale con virilizzazione variabile dei genitali esterni. Anche la distanza tra orifizio anale e commissura vulvare posteriore se superiore alla norma è un indicatore di lieve eccesso di androgeni nella vita intrauterina.



Sindrome di Turner (ST). La diagnosi di sindrome di Turner, quando non viene effettuata in diagnosi prenatale attraverso il cariotipo, può essere posta in tempi successivi a seconda del quadro clinico. La presenza del linfedema del dorso delle mani e dei piedi e l'impianto basso delle orecchie e dei capelli già presenti alla nascita permettono di fare la diagnosi più precoce. In epoca neonatale possibili indicatori di ST sono varie associazioni tra note dismorfiche, lunghezza $<10^{\circ}$ p.le per età gestazionale, linfedema, malformazioni cardiovascolari e renali. In generale la ST deve essere sospettata in qualsiasi bambina con bassa statura di cui non è stata individuata la causa.

BILANCI DI SALUTE DA 1 A 6 ANNI

L'ispezione dei genitali esterni

L'ispezione dei genitali esterni viene effettuata tramite un esame esterno dei genitali e una palpazione accurata dell'addome.

Si valuta la presenza o meno di infiammazione, secrezioni, prurito o bruciori.

All'esame obiettivo il pediatra evidenzierà se sono presenti:

Sinechie delle piccole labbra un'anomala 'fusionè sulla linea mediana delle piccole labbra che rende impossibile visualizzare correttamente sia il meato uretrale esterno che l'ingresso vaginale e l'imene. Sono dovute, in bambine predisposte (0.6% - 5%) alla progressiva scomparsa degli estrogeni materni, in aggiunta a possibili fattori infiammatori locali (scarsa igiene, presenza del pannolino, ristagno di urine, dermatite, diarrea ecc). Tutte le bambine nascono con le piccole labbra aperte, la chiusura avviene successivamente, per assenza di estrogeni che causa secchezza della mucosa. Il picco di incidenza è tra 13 e 23 mesi. Le sinechie si risolvono spontaneamente con la pubertà. Se le sinechie sono parziali e non ostacolano il corretto svuotamento della vescica, non danno sintomi, possono non essere diagnosticate e scomparire spontaneamente all'inizio della pubertà, quando inizia la produzione di ormoni che precede l'arrivo della prima mestruazione. Nel caso in cui siano serrate o complete possono favorire il ristagno di urine a monte con conseguenti infezioni delle vie urinarie. All'ispezione si apprezza una membrana sottile biancastra e traslucida tra le piccole labbra. Il trattamento più razionale e semplice è l'applicazione di creme a base di estrogeni, che ricostituiscono localmente le stesse condizioni presenti alla nascita per effetto dell'estrogenizzazione materna o alla pubertà per effetto dell'estrogenizzazione spontanea. Nell'80% dei

casi si assiste a riduzione spontanea in 1 anno. Solo ed esclusivamente in caso di sintomatologia acuta, in presenza di sinechie serrate può essere necessario procedere allo 'scollamento' della sinechie dopo applicazione di anestetico locale (meno dell'1% di tutti i casi). L'azione 'meccanica' di un preparato emolliente locale e le corrette manovre igieniche eviteranno la tendenza alla recidiva

Telarca precoce isolato. È caratterizzato dalla comparsa della ghiandola mammaria nella femmina nei primi anni di vita, in assenza di peluria pubica o ascellare e di segni di secrezione estrogenica. Non vi è alterazione della crescita staturale né avanzamento dell'età ossea, né modifiche del comportamento. Non vi è riscontro di estrogenizzazione della mucosa vaginale, né sviluppo delle areole mammarie e dei capezzoli. In genere si manifesta nei primi 2-3 anni di vita e si risolve spontaneamente durante l'infanzia. Dal punto di vista epidemiologico, è più frequente negli afroamericani (2,1%) rispetto ai caucasici (0,7%). Nel 50% dei casi è monolaterale con tempi di risoluzione variabili da 6 mesi a 6 anni.

Pubertà precoce. Si definisce pubertà precoce vera o centrale (gonadotropine-dipendente) (PPC) l'attivazione dell'asse ipofisi-gonadi prima degli 8 anni nella femmina e pseudopubertà precoce (gonadotropine-indipendente) se la causa è la secrezione ectopica di gonadotropine o autonoma di ormoni sessuali. Il primo segno è la comparsa di bottone mammario mono o bilaterale. Possono essere presenti altri segni di pubertà come la comparsa di peluria pubica (pubarca), ascellare (ircarca), trasformazione puberale dei genitali esterni ed interni, acne, seborrea, leucorrea. La diagnosi di pubertà precoce è clinica. Talvolta è difficile nella bambina obesa. Nel sospetto di Pubertà Precoce Centrale il pediatra fa un'anamnesi accurata per familiarità per pubertà precoce, per malattie pregresse o sofferenza in epoca perinatale, calcola la velocità di crescita che nel caso di PPC è accelerata, osserva attentamente se sono presenti macchie caffelatte (S.di McCune Albright), prescrive la radiografia della mano-polso sinistro (o lato non dominante) per età ossea, prescrive un'ecografia pelvica per determinare le dimensioni dell'utero e delle ovaie, misura la statura dei genitori per individuare il target genetico, richiede il dosaggio dell'estradiolo, FSH, LH, FT4 E TSH. Nei casi dubbi si invia allo specialista per eseguire il test GnRH e per una RMN cerebrale, se ci sono segni/sintomi neurologici, o rapida progressione dei segni di sviluppo puberale. La PPC, nel sesso femminile è molto più frequente (74%) nella forma idiopatica di quella secondaria a patologie organiche.

Adrenarca precoce. È una situazione clinica secondaria ad una precoce secrezione di ormoni androgeni surrenalici (DHEA, DHEAS, testosterone, androstene-



dione) e comparsa di peluria pubica prima degli 8 anni, in assenza di altri segni di maturazione puberale. Si tratta di peli scuri, robusti localizzati inizialmente sulle grandi labbra ed estendentisi successivamente alla regione pubica. È possibile l'associazione con peluria ascellare, sudorazione acre ed acne, ma non di telarca. Può anche riscontrarsi un aumento transitorio della velocità di crescita. Fattori di rischio sono rappresentati dall'obesità, la prematurità ed il basso peso per l'età gestazionale (SGA).

Vulvovaginiti. A causa della conformazione dei loro organi genitali, le bambine sono molto più soggette dei maschi alle infezioni batteriche. L'insorgenza di queste fastidiose patologie aumenta quanto le bimbe iniziano la loro vita in comunità (nido, materna ed elementari) e vengono maggiormente a contatto con i batteri nei bagni utilizzati anche da altri bambini. I sintomi di una infezione genitale sono arrossamento, prurito, secrezioni biancastre sul pannolino o sulle mutandine ed un bruciore diffuso.

BILANCIO 8-10 ANNI

In questo Bilancio dopo un'attenta valutazione auxologica sono previste:

1. la verifica della presenza o meno di segni di sviluppo puberale
2. l'ispezione dei genitali esterni nella bambina.

Verifica della presenza o meno di segni di sviluppo puberale

Nelle bambine la pubertà inizia con la comparsa del bottone mammario, stadio II di Tanner, che solitamente avviene ad un'età media di 10,5 anni.

Lo scatto di crescita staturale si verifica tra il II e il III stadio. In genere il passaggio tra uno stadio all'altro si verifica nel giro di un anno. La durata complessiva della pubertà è di circa 4 anni e mezzo.

Quando è necessario effettuare degli accertamenti? Nel sospetto di pubertà precoce.

Si definisce come pubertà precoce centrale (PPC) l'attivazione dell'asse ipofisi-gonadi prima degli 8 anni nella femmina. Tale attivazione si manifesta nel sesso femminile con la comparsa del bottone mammario (telarca) che viene valutato mediante il metodo di stadiazione clinica secondo Tanner.

Possono essere presenti altri segni di pubertà come la comparsa di peluria pu-

bica (pubarca), ascellare (ircarca), trasformazione puberale dei genitali esterni ed interni, acne, seborrea, leucorrea. La diagnosi di pubertà precoce è clinica. Talvolta è difficile nella bambina obesa perché il bottone mammario può essere confuso con l'adipomastia. Nel dubbio il pediatra prescrive un'ecografia mammaria.

Nel sospetto di Pubertà Precoce Centrale il pediatra:

- a. Fa un'anamnesi accurata per familiarità per pubertà precoce: epoca di comparsa del menarca nella madre e dello sviluppo puberale del padre. Esiste una forma di PPC familiare in cui l'anamnesi familiare è positiva per sviluppo puberale precoce, nelle femmine tra i 7 e gli 8 anni, detta "pubertà precoce idiopatica familiare".
- b. Ricerca di malattie pregresse o sofferenza in epoca perinatale: il pediatra conosce l'anamnesi fisiologica e patologica remota per cui è al corrente se vi sono stati nel passato condizioni patologiche che possano essere la causa della pubertà precoce.
- c. Calcola la velocità di crescita che nel caso di PPC è accelerata
- d. Osserva attentamente se sono presenti macchie caffelatte (S.di McCune Albright)
- e. Prescrive la radiografia della mano-polso sinistro (o lato non dominante) per età ossea, valutata secondo i metodi di Tanner o Greulich & Pyl. Nel caso di PPC l'età ossea presenta un avanzamento superiore di un anno rispetto all'età cronologica. Al contrario, nei casi di varianti normali del processo puberale (telarca precoce isolato, adrenarca precoce isolato) l'età ossea presenta solitamente un avanzamento di minore entità.
- f. Prescrive un'ecografia pelvica per determinare le dimensioni dell'utero e delle ovaie
- g. Misura la statura dei genitori per individuare il target genetico
- h. Richiede il dosaggio dell'estradiolo, FSH, LH, FT4 E TSH

Dal punto di vista eziopatogenetico, la PPC viene detta idiopatica quando non sono riconosciute cause organiche. Nel sesso femminile la forma idiopatica è molto più frequente (74%) di quella secondaria a patologie organiche.

Nei casi dubbi si invia allo specialista per eseguire il test GnRH e per una RMN cerebrale.

Il Consensus Statement del 2009 consiglia di eseguire la RMN cerebrale se ci sono segni/sintomi neurologici, o rapida progressione dei segni di sviluppo puberale.



La gran parte dei gruppi di lavoro italiani consiglia di effettuarla comunque anche nelle femmine di età fra i 6 e gli 8 anni, visto che in letteratura sono riportati casi di PPC secondaria a tumori o a lesioni malformative del sistema nervoso centrale (SNC), anche nelle femmine in questa fascia di età.

Con il termine di pubertà anticipata si definisce una bambina nella quale il primo segno di sviluppo puberale fa la sua comparsa tra gli 8 e i 9 anni. Questa è una condizione fisiologica e spesso familiare che quasi sempre non necessita di approfondimenti diagnostici.

L'ispezione dei genitali esterni

Va sempre effettuata ad ogni visita medica di controllo. Il pediatra rappresenta l'unico specialista che in una bambina può identificare precocemente alterazioni dei genitali esterni. L'ispezione dei genitali esterni viene effettuata tramite un esame esterno dei genitali e una palpazione accurata dell'addome. Si valuta la presenza o meno di infiammazione, secrezioni, prurito o bruciori.

All'esame obiettivo il pediatra evidenzierà se sono presenti aspetti anomali dei genitali quale ipertrofia del clitoride che nella bambina prepubere può essere la manifestazione d'esordio di una SAG non classica. Di solito questa si associa ad altre manifestazioni di iperandrogenismo (accelerazione della velocità di crescita, pubarca prematuro). Inoltre si valuteranno meglio le possibili varianti anatomiche dell'imene, si controllerà che l'aditus sia pervio e il grado di estrogenizzazione delle mucose.

Dialogo

Iniziare a spiegare in modo semplice e diretto cosa sta avvenendo e quali future modifiche corporee e psichiche di lì a poco vi saranno.

Informare dell'importanza della **vaccinazione contro l'HPV**, delle modalità pratiche (tempi e numero delle somministrazioni).

BILANCIO SALUTE 12-14 ANNI

Questo è un bilancio fondamentale. Per questo motivo è necessario avere maggiore tempo a disposizione. Non manca molto al passaggio dell'adolescente al Medico di Medicina Generale. Questo Bilancio rappresenta un'ottima opportunità per parlare di sessualità e di salute sessuale.

Ispezione dei genitali esterni

Talvolta questa visita nelle adolescenti non viene regolarmente effettuata per diversi motivi tra cui la convinzione che determinate patologie infettive non colpiscano l'adolescenza e anche perché, soprattutto se il pediatra è di sesso maschile l'adolescente prova un forte disagio. In effetti questa visita a questa età è molto importante perché non è infrequente ritrovare patologie cutanee che non sarebbero identificate senza un'accurata ispezione.

Per questo motivo il pediatra deve spiegare all'adolescente le finalità della visita, rispettando la privacy della ragazza e effettuandola in un ambiente tranquillo.

Alcune alterazioni che potrebbero essere identificate:

- ▶ **Ipertrofia delle piccole labbra.**
 Queste in età adolescenziale raggiungono dimensioni simili a quelle della donna adulta. Nell'ipertrofia delle piccole labbra queste raggiungono e superano i 4 cm di larghezza. Tale patologia non riconosce una causa precisa. Vi può essere anche unilaterale dell'ipertrofia.
 Ipotesi possibile: una diversa risposta recettoriale alla stimolazione da parte degli estrogeni endogeni. Se tale variante non provoca irritazione locale e/o infezioni vulvovaginali l'adolescente deve essere rassicurata.

- ▶ **Imene imperforato.**

- ▶ **Imene microperforato:** questo si riconosce per la presenza di una piccola apertura al di sotto dell'uretra. La terapia è chirurgica.

- ▶ **Ipertrofia del clitoride.** La clitoridomegalia si definisce quando ha un diametro superiore a 10 mm. Le cause a questa età possono essere diverse: idiopatica, secondaria a infiammazione vulvare, clitoridismo, stimolazione patologica di tipo androgenico, cisti dermoide.

- ▶ **Lesioni cistiche della vulva** (cisti sebacee, cisti della ghiandola di Bartolini, ascesso della ghiandola di Skene).

- ▶ **Lesioni infettive della vulva** (follicolite, mollusco contagioso, herpes simplex, condiloma acuminato, tinea, ectoparassitosi come la scabbia, intertrigine vulvo-perineale (si osserva maggiormente nelle ragazze obese).

- ▶ **Lesioni infiammatorie della vulva** dovute a fattori irritanti con comparsa di eritema e microvescicole. In questo caso il pediatra da alcune informazioni sul corretto utilizzo di prodotti per l'igiene intima e sulla biancheria da utilizzare.

- ▶ **Psoriasi.**

- ▶ **Nevo melanocitico.**



- › Lichen sclero-atrofico.
- › Polipo fibroepiteliale (ricordiamo che qualsiasi polipo con base di impianto prossimale rispetto all'imenne richiede un'attenta valutazione clinica per escludere la rara possibilità di un raiomiosarcoma iniziale).

Da questo elenco risulta chiaro di quanto sia importante l'ispezione dei genitali esterni in una adolescente. Una diagnosi mancata può pregiudicare la salute sessuale e la fertilità. Nei casi dubbi il pediatra invia l'adolescente dallo specialista.

Valutazione dello stadio puberale

Deve essere valutato e registrato lo stadio puberale e la comparsa o meno del menarca. Rassicurare sempre se i cicli si presentano irregolari nei primi mesi dopo il menarca. Informarsi se questi cicli sono particolarmente dolorosi e/o abbondanti. Il pediatra deve eseguire degli accertamenti quando vi è la mancata comparsa dei caratteri sessuali in un'adolescente di età > 13 anni.

Questa condizione è definita Pubertà Tarda (PT).

Questa può essere dovuta a un:

- › Ipogonadismo transitorio e viene definita Pubertà ritardata, spesso familiare
- › Ipogonadismo permanente (pubertà assente)

Per questo motivo quando al bilancio di salute visitiamo una bambina di più di 13 anni che non presenta nessun segno di sviluppo puberale è molto importante raccogliere l'anamnesi familiare per indagare se anche in famiglia vi sono casi di pubertà tarda.

In questi casi è importante eseguire una Rx mano e polso sin. Nella PTC vi è un'età ossea < 11 anni.

La pubertà lenta è quella condizione in cui il passaggio da uno stadio puberale al successivo non avviene entro 2 anni o se non ha presentato il menarca dopo 5 anni dall'inizio della pubertà.

Anche quest'ultima è spesso a carattere familiare, ma può essere facilitata dalla tendenza al dismetabolismo e anche da situazioni traumatiche nella prima infanzia.

Valutazione della pelle e soprattutto della presenza di acne ed irsutismo

L'irsutismo è la presenza di un eccesso di peli terminali in aree androgeno-dipendenti nella femmina. Questi rappresentano l'evoluzione del vello, fisiologicamente presente su tutta la superficie corporea, grazie all'azione degli androgeni.

Si tratta di peli ruvidi, spessi e pigmentati, presenti su sopracciglia e cuoio capelluto prima della pubertà ed in sede pubica, ascellare ed agli arti dopo l'avvento della stessa. È quindi l'espressione clinica di un eccesso di androgeni circolanti, di origine ovarica o surrenale. Sebbene si tratti in genere una situazione benigna, occorre un attento monitoraggio, potendo rappresentare anche la prima manifestazione clinica di una patologia.

L'ipertricosi è l'aumento di peli non androgeno-dipendenti in sedi non tipiche per i caratteri sessuali secondari. Il virilismo è l'associazione di irsutismo con altri segni di mascolinizzazione (es. acne, ipertrofia clitoridea, ipertrofia masse muscolari, etc.).

Si riconoscono cause surrenaliche (neoplasie, iperplasie congenite, s. di Cushing), ovariche (sindrome dell'ovaio policistico, neoplasie), idiopatiche, iatrogene (assunzione di steroidi ad attività androgena o anabolizzante), periferiche (aumento dell'attività della 5 alfa reductasi).

Per la trattazione dettagliata si rinvia agli specifici capitoli.

Parlare con l'adolescente di salute sessuale

In questo Bilancio di Salute è molto importante parlare di sessualità e di salute sessuale. Il pediatra deve integrare l'educazione sessuale ricevuta dalla famiglia e dalla scuola. Deve dare informazioni accurate sulla dimensione biologica, socioculturale, psicologica, relazionale e soprattutto spirituale della sessualità. Ciò è importante per contrastare le false informazioni che possono essere trasmesse dai media.

È stato dimostrato che se fin da piccoli si ricevono informazioni corrette sulla sessualità si avranno minori comportamenti sessuali a rischio da adulti.

Bibliografia di riferimento

- Cianfarani S. La pubertà precoce. *Medico e Bambino* 2004;23(8):485-491.
- V. De Sanctis, E. De Rosa, A.R. Virgili Le patologie vulvari non neoplastiche nelle adolescenti RIMA 1 – 2003
- SIEDP "Percorso diagnostico terapeutico assistenziale pubertà precoce centrale approvato dal Comitato Direttivo SIEDP il 30/05/2017
- Boscherini B, Fonte MT, Del Balzo P Endocrinologia nella pratica pediatrica Piccin 2013
- American Academy of Pediatrics, Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health and Committee on Adolescent Sexuality education for children and adolescents. *Pediatrics*. 2001; 108(2):498–502.

