

Rivista Italiana **MEDICINA** di dell' **Adolescenza**

Indexed in
EMBASE/Compendex/Geobase/SCOPUS

**Le varianti normali, possibili pietre d'inciampo
nel percorso clinico assistenziale dall'infanzia all'adolescenza
(Parte prima)**

Salvatore Di Maio

Approccio diagnostico all'oligomenorrea perimenarcale

Vincenzo De Sanctis, Salvatore Di Maio, Giuseppe Millimaggi

**Dysmenorrhea and symptoms suspicious
for endometriosis in adolescents: A short review**

Nada A. Soliman, Ashraf T. Soliman, Rania Elalaily, Giuseppe Millimaggi, Vincenzo De Sanctis

**The male genital examination of an adolescent
and its clinical relevance**

Rami Marios Saad, Nicos Skordis

CASE REPORT

**Shortened menstrual cycles (Hypomenorrhea) in two adolescents:
Diagnostic and reproductive implications**

Vincenzo De Sanctis, Ashraf T. Soliman, Nada A. Soliman, Rania Elalaily, Giuseppe Millimaggi



Tutela della salute riproduttiva nell'adolescente

I contributi scientifici pubblicati in questo numero della RIMA sono stati promossi dal gruppo di studio: "Tutela della salute riproduttiva nell'adolescente" della SIMA.

Il gruppo di studio ha le seguenti finalità:

- 1. Promuovere studi epidemiologici nel campo della andrologia e ginecologia dell'adolescenza*
- 2. Promuovere il precoce riconoscimento delle patologie, nel maschio e della femmina, che possono avere ripercussioni sulla futura fertilità*
- 3. Diffondere la teoria e pratica andrologica e ginecologica della età adolescenziale*
- 4. Preparare linee guida e consensus sulle patologie andrologiche e ginecologiche di più comune osservazione nelle età adolescenziale*
- 5. Promuovere studi collaborativi con altre Società Scientifiche.*

L'età di comparsa del menarca è usualmente compresa tra i 12 e 13 anni di età. I cicli mestruali, nei primi anni ginecologici, nel 90% dei casi presentano un intervallo compreso tra i 21 e 45 giorni. Al 2°-3° anno ginecologico, nel 60-80% delle ragazze, questo intervallo passa ai valori tipici della donna adulta (21 e 35 giorni).

Le statistiche parlano chiaro. I cicli mestruali nei primi anni ginecologici presentano una elevata percentuale di irregolarità, che si riduce progressivamente nel tempo. Uno studio condotto in Italia su ragazze delle scuole superiori ha documentato che all'età media di 17 anni la prevalenza media delle alterazioni mestruali per l'oligomenorrea, polimenorrea e forme miste scende, rispettivamente al 3,2%, 2,7% e 8%.

L'entità del flusso mestruale varia da soggetto a soggetto, con una quantità di sangue perso per ciclo mestruale variabile tra i 20 ed i 70 ml ed una durata tra i 4 e 7 giorni.

Ad alterare il corretto funzionamento del ciclo mestruale possono presentarsi disordini di varia natura che vanno tenuti sotto controllo dal momento che possono esitare in stati patologici.

I meccanismi eziopatogenetici che portano all'allungamento dell'intervallo del ciclo mestruale sono sostanzialmente rappresentati dalle: a) alterazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi con fase follicolare prolungata semplice, fase follicolare prolungata con alterazioni della fase luteale (breve e/o inadeguata), anovularietà; b) patologie ovariche, surrenaliche ed ipofisarie (prolattinomi); c) forme secondarie a calo ponderale, patologia del comportamento alimentare, ad intensa e prolungata attività fisica, a "stress" psicologici, a malattie sistemiche.

La conoscenza delle variazioni della durata in difetto del ciclo mestruale è sostanzialmente molto scarsa in età adolescenziale e nel soggetto giovane-adulto.

Vengono riportate due adolescenti di 15 e 17 anni con cicli mestruali di breve durata.

Gli Autori discutono gli aspetti diagnostici e le implicazioni sulla potenziale fertilità.

Completano l'indice degli argomenti trattati tre interessanti contributi scientifici dei Colleghi di Nicosia, Alexandria



e del dr. Salvatore Di Maio di Napoli. I primi riportano gli aspetti clinici relativi ad alcune patologie andrologiche, congenite ed acquisite, e forniscono gli elementi necessari per il loro trattamento.

La dr.ssa Nada Soliman et al. riportano una breve revisione della letteratura sui segni e sintomi che devono indurre il medico a sospettare una dismenorrea secondaria.

Il dr. Di Maio ci ricorda l'importanza della conoscenza delle varianti normali in medicina in quanto si evitano "i rischi di medicalizzare, basti pensare ad una condizione non evolutiva, come il ritardo costituzionale di crescita e pubertà o il testicolo retrattile".

"Una variante normale è una condizione che si presenta in modo simile ad un processo patologico, potendone simulare i segni e i sintomi, ma ha una normale evoluzione e non condiziona il futuro del soggetto portatore".

Le varianti normali possono, pertanto, costituire "pietre di inciampo" per il Pediatra lungo il percorso clinico-assistenziale. Il rischio principale per il clinico è rappresentato dalla confusione con vere patologie e, conseguentemente, dal rischio di medicalizzare fenomeni semplici, non progressivi, che andrebbero solo seguiti nel tempo.

Al contrario, è anche possibile l'errore di scambiare per variante normale una condizione patologica, precludendone la possibilità di cura.

Sono certo che questi contributi scientifici stimoleranno ulteriormente il Vostro interesse nel campo della adolescentologia e della tutela della salute riproduttiva nell'età evolutiva.

Vincenzo De Sanctis

Rivista Italiana MEDICINA di dell'Adolescenza

ORGANO UFFICIALE



SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA DELL'ADOLESCENZA

DIRETTORE SCIENTIFICO

Vincenzo De Sanctis (Ferrara)

COMITATO DI REDAZIONE

Silvano Bertelloni (Pisa)
Giampaolo De Luca (Amantea, Cosenza)
Bernadette Fiscina (New York, USA)
Giuseppe Raiola (Catanzaro)
Tito Livio Schwarzenberg (Roma)

COMITATO EDITORIALE

Antonietta Cervo (Pagani, Salerno)
Salvatore Chiavetta (Palermo)
Michele De Simone (L'Aquila)
Teresa De Toni (Genova)
Piericola Garofalo (Palermo)
Maria Rita Govoni (Ferrara)
Domenico Lombardi (Lucca)
Carlo Pintor (Cagliari)
Luigi Ranieri (Catanzaro)
Leopoldo Ruggiero (Lecce)
Giuseppe Saggese (Pisa)

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Magdy Omar Abdou (Alexandria, Egypt)
Muğan Alikasifoglu (Istanbul, Turkey)
Mike Angastiniotis (Nicosia, Cyprus)
German Castellano Barca (Torrelavega, Spain)
Elsaid Bedair (Doha, Qatar)
Monica Borile (El Bolson, Argentina)
Roberto Curi Hallal (Rio de Janeiro, Brasil)
Yardena Danziger (Petah-Tiqva, Israel)
Oya Ercan (Istanbul, Turkey)
Helena Fonseca (Lisbon, Portugal)
Daniel Hardoff (Haifa, Israel)
Christos Kattamis (Athens, Greece)
Nogah Kerem (Haifa, Israel)
Karaman Pagava (Tbilisi, Georgia)
Praveen C. Sobti (Ludhiana - Punjab, India)
Ashraf Soliman (Doha, Qatar)
Joan-Carles Suris (Lausanne, Switzerland)

SEGRETERIA DI REDAZIONE

Luana Tisci (Ferrara)

STAFF EDITORIALE

Direttore Responsabile Pietro Cazzola
Direzione Generale Armando Mazzù
Direzione Marketing Antonio Di Maio
Consulenza Grafica Piero Merlini
Impaginazione Stefania Cacciaglia



Scripta Manent s.n.c. Via Bassini, 41 - 20133 Milano
Tel. 0270608091 - 0270608060 / Fax 0270606917
E-mail: scriman@tin.it

Registrazione Tribunale di Milano n. 404 del 23/06/2003

Stampa: Lalitotipo s.r.l.
Settimo Milanese (MI)

A.N.E.S.
ASSOCIAZIONE NAZIONALE
EDITORIA PERIODICA SPECIALIZZATA



Abbonamento annuale (3 numeri) Euro 30,00.
Pagamento: conto corrente postale n. 1010097192 intestato a:
Edizioni Scripta Manent s.n.c., via Bassini 41, 20133 Milano

È vietata la riproduzione totale o parziale, con qualsiasi mezzo, di articoli, illustrazioni e fotografie senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.

L'Editore non risponde dell'opinione espressa dagli Autori degli articoli.

Ai sensi della legge 675/96 è possibile in qualsiasi momento opporsi all'invio della rivista comunicando per iscritto la propria decisione a: Edizioni Scripta Manent s.n.c. Via Bassini, 41 - 20133 Milano

Sommario

Editoriale pag. 1

Vincenzo De Sanctis

Le varianti normali, possibili pietre d'inciampo nel percorso clinico assistenziale dall'infanzia all'adolescenza (Parte prima) pag. 5

Salvatore Di Maio

Approccio diagnostico all'oligomenorrea perimenarcale pag. 13

Vincenzo De Sanctis, Salvatore Di Maio, Giuseppe Millimaggi

Dysmenorrhea and symptoms suspicious for endometriosis in adolescents: A short review pag. 19

Nada A. Soliman, Ashraf T. Soliman, Rania Elalaily,
Giuseppe Millimaggi, Vincenzo De Sanctis

The male genital examination of an adolescent and its clinical relevance pag. 22

Rami Marios Saad, Nicos Skordis

CASE REPORT

Shortened menstrual cycles (Hypomenorrhea) in two adolescents:

Diagnostic and reproductive implications pag. 30

Vincenzo De Sanctis, Ashraf T. Soliman,
Nada A. Soliman, Rania Elalaily, Giuseppe Millimaggi

Le varianti normali, possibili pietre d'inciampo nel percorso clinico assistenziale dall'infanzia all'adolescenza

Parte prima

Salvatore Di Maio

Primario Emerito dell'Azienda Ospedaliera Pediatrica "Santobono – Pausilipon" di Napoli.

Riassunto

Una variante normale è una condizione che si presenta in modo simile ad un processo patologico, potendone simulare i segni e i sintomi, ma ha una normale evoluzione e non condiziona il futuro del soggetto portatore. In dismorfologia un aspetto fisico tipico che ricorre in più del 4% della popolazione, soprattutto se familiare, non va considerata un'anomalia ma una variante normale. Le varianti normali sono incontrate in tutti i campi della Pediatria e si possono classificare in "varianti normali del tempo di crescita", "varianti normali della dimensione di crescita", "varianti normali anatomofunzionali" e "varianti normali elettrofisiologiche". Differenziare una variante normale da una malattia è fondamentale in clinica in quanto si evitano i rischi di medicalizzare una condizione non evolutiva, come il ritardo costituzionale di crescita e pubertà o il testicolo retrattile. Le varianti normali possono pertanto costituire "pietre di inciampo" per il Pediatra lungo il percorso clinico-assistenziale. Alcune di esse, d'altra parte, possono mettere in dubbio la definizione di variante normale; ad esempio, l'adrenarca prematuro isolato non ha alcun effetto negativo sul tempo di crescita e sull'altezza finale; tuttavia in alcune bambine può rappresentare, durante la fanciullezza, l'espressione precoce di una malattia dell'adolescenza e dell'età adulta, epoche in cui esso può essere seguito da un iperandrogenismo ovarico funzionale, un ovaio policistico e una resistenza insulinica. In questa prima parte del lavoro saranno discusse le "varianti normali del tempo di crescita".

Parole chiave: Varianti normali, tempo di crescita, ritardo costituzionale di crescita e pubertà, adrenarca prematuro, telarca prematuro.

Normal variants, possible snag stones in clinical pathways from infancy to adolescence – Part I

Summary

A "normal variant" is a condition that does mimic a clinical picture that an observer found that would correspond to a particular disease; moreover, features that occur in more than 4% of the population and are often familial should not be classified as anomalies but "normal variants". "Normal variants" are found in all Paediatrics fields, and can be classified in "normal variants of tempo of growth", "normal variants of dimension of growth", "anatomy-functional normal variants" and "electrophysiological normal variants". Differenziating a "normal variant" from a disease is fundamental in Clinical Practice; otherwise, it can constitute for paediatrician a "snag stone" in clinical pathways being cause of hazards of medicalizing a non progressive condition, such as Constitutional Delay of Growth and Puberty or Retractable Testis. In spite of this, a "normal variant" such as "premature adrenarche", that has no adverse effects on the onset and progression of gonadarche in final height, in some girls may have consequences such as functional ovarian hyperandrogenism, polycystic ovarian syndrome and insulin resistance in later life, and thus could be a forerunner of adult disease in childhood, challenging the diagnosis of normal variant. In the first part of this paper normal variants of "tempo of growth" are discussed.

Key words: Normal variants, tempo of growth, constitutional delay of growth and puberty, premature adrenarche, premature thelarche.

*Nec reperire figurarum tot nomina quot sunt principii,
unde haec oritur variantia rerum (Lucrezio, De rerum natura 3. 317-318)*

*...né trovare tanti nomi per quante sono le forme assunte
dai principi primordiali da cui nasce questa varietà nelle cose...*

*I am unable to find names enough for the different shapes which belong
to the first-beginnings from which shapes arises this diversity of things*

*Traduzione in inglese di H. A. J. Munro
(T. Lucreti Cari De rerum natura libri sex, II, Cambridge 1866, p.64)*

Introduzione e definizione

Le varianti normali sono condizioni che si presentano in modo simile a condizioni patologiche, potendone simulare i segni e i sintomi, ma hanno una normale evoluzione e non condizionano il futuro del soggetto portatore. Manifestandosi, tuttavia, come condizioni che generalmente sono segno di malattia, non raramente può essere difficile riconoscerne la natura di variante normale, per cui il rischio principale per il clinico è rappresentato dalla confusione con vere patologie e, conseguentemente, dal rischio di medicalizzare fenomeni semplici, non progressivi, che andrebbero solo seguiti nel tempo. Al contrario, è anche possibile l'errore di scambiare per variante normale una condizione patologica, precludendone la possibilità di cura.

Esempi frequenti nella pratica quotidiana del Pediatra sono il testicolo retrattile, il *reflusso gastroesofageo* (GER) e la bassa statura del *Ritardo Costituzionale di Crescita e Pubertà* (RCCP); vedremo poi che anche in Pediatria Specialistica non è infrequente imbattersi in condizioni che lo specialista riconosce essere varianti normali e con cui il Pediatra deve confrontarsi; ne sono esempi tracciati EEG varianti normali che possono essere scambiati per epilessia, o tracciati ECG varianti normali scambiati per patologia cardiaca, o, infine, nella diagnostica per immagini, immagini di pseudoepifisi metacarpali o di nuclei di ossificazione accessoria che possono essere scambiate per fratture. Si comprende allora come questi fenomeni possano costituire per il Pediatra delle pietre d'inciampo nel percorso diagnostico differenziale e terapeutico.

D'altra parte la definizione su riportata di variante normale di un fenomeno clinico è in alcuni casi applicabile con difficoltà, in particolare nella parte in cui si afferma che le varianti normali hanno una normale evoluzione e non condizionano il futuro del soggetto portatore: ne sono esempi il pubarca prematuro isolato delle bambine, causato da adrenarca prematuro che, per alcuni Autori (1, 2), potrebbe, almeno in alcune di esse, rappresentare una manifestazione prepuberale di futuro iperandrogenismo ovarico e ovaio policistico in adolescenza e in età adulta; le coliche del lattante, possibile esordio molto precoce di sindrome periodica (3), e, infine, le varianti anatomiche di arterie e vene, che, se in condizioni normali non rappresentano un problema, in caso di

interventi chirurgici possono condizionarne l'esito (4). In campo dismorfologico, fortunatamente, è possibile definire il concetto di variante normale su base quantitativa. Infatti caratteristiche che si riscontrano in più del 4% della popolazione generale e che sono spesso familiari vanno classificate come varianti normali (5, 6); va rilevato che non c'è nulla di magico nel numero 4 indicato come limite, in quanto studi precedenti suggeriscono che tale limite è un indicatore ragionevole del rischio di associazione con anomalie addizionali, quali il ritardo mentale e le malformazioni maggiori; c'è comunque un'area grigia tra varianti normali e anomalie minori perché la differenza è spesso basata solo sul grado di esse; ne sono esempio la lieve sindattilia e la moderata sindattilia del 2° e 3° dito dei piedi. Altri esempi di varianti normali, per una prevalenza superiore al 4%, sono la fossetta sacrale poco profonda, il tubercolo di Darwin sull'elice del padiglione dell'orecchio e le macchie di Brushfield dell'iride nel neonato la cui prevalenza raggiunge, alla nascita, il 20%.

Alcuni classici esempi di varianti normali sono offerti dalla endocrinologia della pubertà e anche in questi casi emerge la difficoltà di una semplice definizione. Infatti, nonostante la costante sequenza degli eventi puberali nella popolazione generale, la pubertà può manifestarsi diversa tra un bambino e l'altro, e nonostante ciò essere ancora normale. Per esempio Kaplowitz, discutendo di casi di precocità sessuale (7), ricorda che spesso è difficile decidere cosa costituisca patologia endocrina tra i molti casi di precocità sessuale, quali l'anticipo puberale e la pubertà precoce lentamente progressiva, e propone di includere nella categoria di patologia endocrina soltanto il soggetto che è trovato avere una condizione che richieda un trattamento, medico o chirurgico, per rallentare o bloccare la anomala progressione puberale. Pertanto, secondo questo Autore, è variante normale una condizione di precocità o di anticipo puberale che non richiede un trattamento in quanto non è progressiva e, quindi, non compromette il futuro del soggetto in esame, nel caso specifico la fertilità e l'altezza.

Infine, ai fini operativi, vicino a quello di variante normale è il concetto di lesioni "*Don't touch*" elaborato da Helms in Radiologia (8, 9) per descrivere un gruppo di immagini radiografiche "critiche" perché oggetto di possibili confusioni con vere patologie, per le quali ulteriori esami, quale una biopsia ossea, non solo non sono necessari ma possono portare a una chirurgia non necessaria; nel loro ambito, secondo Poh e Peh (9) si possono distinguere varianti normali, le sole che in questa sede interessano e saranno in seguito discusse, da "*lesioni vere ma benigne*" e "*lesioni legate a malattie degenerative*".

Scopo del lavoro e metodi

Lo scopo del presente lavoro è la discussione sia delle più comuni varianti normali che il Pediatra può incontrare nella sua pratica quotidiana che di quelle incontrate in Pediatria speciali-

Tabella 1.

Categorie di varianti normali e relativi esempi

Varianti normali del tempo di crescita	Ritardo Costituzionale di crescita e pubertà Avanzamento Costituzionale di Crescita e Pubertà Telarca Prematuro isolato; Pubarca prematuro isolato; Menarca prematuro isolato; Irregolarità del ciclo nei primi anni ginecologici
Varianti normali delle dimensioni di crescita	Bassa Statura Familiare Alta Statura Familiare
Varianti normali anatomo-funzionali	Testicolo retrattile; Reflusso gastro esofageo; Coliche del lattante; Varianti normali anatomiche: delle vene del braccio e della gamba; della circolazione cerebrale; cisti pineale; varianti anatomiche di polso, mano e caviglia; varianti normali della pelle del neonato; varianti normali dei genitali esterni dell'adolescente e del giovane adulto
Varianti normali elettrofisiologiche	ECG: "onda T bifida" della fanciullezza EEG: "modelli ritmici", "onde lambdaidee", "varietà età-dipendenti"

stica, nel suo rapporto con le Strutture di secondo e terzo livello, in quanto esse possono rappresentare "pietre di inciampo" lungo il percorso clinico assistenziale.

La ricerca su PubMed di "normal variants" e i diversi organi e apparati, e di "normal variants" e importanti segni e sintomi clinici, e la consultazione di lavori noti all'autore, ha avuto il solo scopo di documentare con articoli di Riviste peer-reviewed esempi di varianti normali; pertanto le descrizioni delle diverse entità cliniche "varianti" hanno solo l'obiettivo di indicarne i caratteri salienti per riconoscerle, senza pretendere di presentarle in modo esaustivo.

La trattazione di esse avverrà secondo una classificazione in quattro categorie (Tabella 1), arbitraria ma coerente con la tradizionale letteratura pediatrica, nel tentativo di offrire al clinico un ordine mentale utile nella raccolta anamnestica e nel corso dell'esame obiettivo.

In questa parte 1 saranno discusse le varianti normali del tempo di crescita, mentre nella parte 2 verranno prese in esame le varianti normali delle dimensioni di crescita, di quelle anatomo-funzionali e di quelle elettrofisiologiche.

Parte prima

Varianti normali del tempo di crescita

Ritardo costituzionale di crescita e pubertà

Un soggetto con bassa statura, che non sia nato SGA, che non abbia segni di malattia cronica, cresce con velocità di crescita normale, ha una altezza finale nel target familiare e ha normali esami di laboratorio "screening" non può essere considerato malato: tradizionalmente, quelli che hanno genitori bassi e l'età ossea non ritardata sono stati classificati come soggetti con bassa statura familiare, mentre quelli con ritardo dell'età ossea e genitori di altezza normale sono stati definiti come bambini con

Ritardo Costituzionale di Crescita e Pubertà (RCCP). La diagnosi RCCP ha ricevuto diverse definizioni nel corso degli anni. Comunemente esso è stato ed è considerato una variante normale (10) caratterizzata da bassa statura con velocità di crescita normale durante la fanciullezza, cioè al di sopra del 25° percentile delle curve di velocità, ritardo dell'età ossea che raggiunge usualmente circa i due anni all'inizio della seconda decade di vita, pubertà ritardata, ritardo dello spurt puberale, spesso storia familiare di pubertà ritardata almeno in uno dei genitori e raggiungimento di una normale altezza adulta (11). D'altra parte per altri autori (12, 13) esso potrebbe dipendere da ritardata crescita e maturazione in presenza di un lieve deficit di GH, anche se solo in modo transitorio.

Quando nel corso degli anni 90 fu elaborato il concetto di bassa statura idiopatica (14), il RCCP è stato incluso nella definizione, insieme con la bassa statura familiare (15), inclusione successivamente confermata (16). Non sono mancate voci discordi da questa posizione (17, 18). Secondo queste ultime includere il RCCP nella bassa statura idiopatica è discutibile poiché, se è vero che nel RCCP c'è bassa statura di cui non è nota la causa, donde deriva il carattere di "idiopatico", è anche vero che nella sua evoluzione spontanea la statura adulta raggiunta è nei limiti della normalità, cosa che non si verifica in nessun'altra bassa statura idiopatica. Inoltre il trattamento attualmente proposto che prevede l'osservazione clinica e l'induzione della pubertà con basse dosi di steroidi sessuali e per breve tempo, è molto diverso da quanto viene proposto per le basse stature idiopatiche cioè l'uso sperimentale del rhGH, di IGF-1 biosintetico o degli inibitori dell'aromatasi. Va infine ricordato che è stata proposta una spiegazione del tipico modello di crescita che potrebbe dipendere da aumentate necessità metaboliche di questi soggetti, da un loro maggior fabbisogno calorico in quanto, nonostante essi introducano maggiori calorie, presentano uno squilibrio tra introduzione calorica e spesa energetica che in essi risulterebbe maggiore, tanto che il loro modello di crescita ricorda quello delle insufficienze nutrizionali (19). Ciononostante va detto che

quando il descritto modello di crescita è associato ad una bassa statura familiare, il ritardo dello spurt puberale e la conseguente fisiologica sua minore intensità possono concludersi con una bassa statura finale e questo, in un soggetto con normale riserva del GH, è sufficiente per alcuni per inserirla nelle forme idiopatiche. Nel caso del soggetto con bassa statura familiare, una volta esclusa o ritenuta improbabile una causa patologica nei genitori, la possibilità di trovare una causa patologica è molto bassa, per cui, a meno che non si osservi una patologica riduzione della velocità di crescita, il target familiare sarà raggiunto e quindi sarà rispettato il modello di crescita variante normale.

Il limite della inclusione delle due varianti normali di bassa statura tra le forme idiopatiche è che si accomunano entità eterogenee tra loro, per cui le due "varianti normali" tradizionali che seguono un modello di crescita riconoscibile sono confuse con forme di bassa statura di origine sconosciuta e, soprattutto, con velocità di crescita anormale, tra le quali sono in gioco lievi forme di displasia ossea e cartilaginea e, più raramente, anomalie molecolari dei fattori di crescita. Va aggiunto che tale inclusione ha introdotto fattori di confusione nell'approccio metodologico alla bassa statura, specie a livello didattico, e ha elevato il rischio di utilizzo inappropriato dell'ormone della crescita biosintetico nel trattamento delle classiche varianti normali.

In conclusione, a distanza di circa 40 anni, per serenità di giudizio, chiarezza e completezza resta attuale quanto scrisse *Andrea Prader* (20) sul RCCP, che definì un modello di crescita variante normale: *"it carries a good prognosis and should not be regarded as a disorder, but rather a same extreme variant of normal growth and development"..... Bone age is always delayed; compared to bone age, height and growth velocity are usually in the normal range. Predicted adult height, according Bayley and Pinneau, is usually normal or within the range to be expected from the parents' height"*. Più avanti nella lettura, egli solleva pure il problema dell'eventuale ruolo del GH in questa forma; precisa che un deficit ai test di stimolo è reversibile se il test è preceduto dal priming con steroidi sessuali, aspetto ancora di attualità ai nostri giorni (21), che la secrezione nelle 24 ore è normale, come lavori successivi hanno confermato (22, 23), e infine richiama l'attenzione sul fatto che già in seconda e terza infanzia c'è la bassa statura e il ritardo dell'età ossea quando non c'è deficit di GH e la velocità di crescita è normale dopo la decanalizzazione tra l'età di 2 e 3 anni:

"... it is tempting to speculate that the mechanism which leads to CDGP is a specific temporary and mild deficiency of growth hormone. As mentioned, in some studies the GH response to insulin has been low and could be normalized by giving sex steroids"... However, it has been shown that the mean blood level of GH during 24-h period is normal. Thus is difficult to offer an endocrine explanation. Furthermore one should bear in mind that the retardation of growth and bone age begins at a very early age, many years before the normal age of puberty".

Infine ricorda che il vero problema è affrontare il disagio psico-

gico specie dei maschi, momento qualificante e delicato della medicina dell'adolescenza:

"... Boys tend more than girls to terrorize and to exclude those who are different and weaker... Good psychological and hormonal management of a child who is miserable and desperate because of his delay in growth and lack of puberty is one of the most rewarding experiences in adolescent medicine."

Anticipo costituzionale di crescita e pubertà

L'*Anticipo Costituzionale di Crescita e Pubertà* (ACCP) è una condizione speculare del RCCP (24): infatti esso può portare a pubertà anticipata e /o obesità, mentre è noto che il RCCP è caratterizzato da pubertà ritardata e sottopeso (25). Le ragazze con pubertà anticipata, non precoce, ad inizio tra 8 e 9 anni, presentano il modello di sviluppo dell'ACCP, suggerendo che la pubertà precoce idiopatica si pone ad un estremo della normale distribuzione del tempo fisiologico di inizio della pubertà (26). I bambini con ACCP presentano una accelerazione della crescita subito dopo la nascita e raggiungono, tra i due e i quattro anni, un percentile "zenith" che essi seguono fino all'inizio della pubertà che appunto è generalmente anticipata.

La diagnosi di ACCP richiede naturalmente l'esclusione di altre condizioni che causano una precoce accelerazione della crescita. Queste condizioni sono rappresentate o ancora da una variante normale, cioè l'alta statura familiare, condizione che sarà discussa tra le varianti normali delle dimensioni di crescita, oppure dagli effetti della sovralimentazione, o dalla crescita di recupero del già nato con ritardo di crescita intrauterino o, infine, da rare forme di precocità sessuale, centrale (amartoma ipotalamico) o periferica (iperplasia congenita del surrene, neoplasie gonadiche o surrenaliche). Per quanto riguarda le condizioni nutrizionali, secondo il modello di crescita Infanzia- Fanciullezza-Pubertà, ICP, la crescita durante la prima infanzia dipenderebbe, prevalentemente ma non esclusivamente, dalla nutrizione; pertanto, durante questa fase di crescita, uno scarso apporto calorico porterà a ridotta crescita mentre la sovralimentazione indurrà accelerazione della crescita. Infine, la restrizione intrauterina della crescita (IUGR) può essere compensata da una crescita di recupero, catch-up growth. Quest'ultima è definita come una velocità di crescita accelerata, cioè al di sopra del 75° percentile di velocità, per l'età e il sesso. È ben noto che quasi il 90% dei nati SGA presenta una crescita di recupero postnatale così che a tre anni circa di età la loro altezza è usualmente nel range normale della popolazione generale (27).

Varianti normali dello sviluppo puberale

Una comune variante che deve essere ben presente al pediatra generalista per la sua frequenza è la comparsa unilaterale del telarca, anche se nei tempi normali. La presenza di un solo lato sviluppato può durare diversi mesi prima di potersi palpare un bottone controlaterale. Lo sviluppo può restare monolaterale

sino a due anni prima della comparsa del bottone controlaterale, tuttavia se dura tanto diventa probabile una persistente asimmetria delle mammelle in età adulta. Un rischio da evitare è un prelievo biotico nell'area non sviluppata perché è facile asportare completamente l'abbozzo mammario.

Attualmente prevale il concetto clinico di spettro della secrezione di gonadotropine nelle bambine (1) secondo cui le bambine prepuberi normali hanno una attivazione dell'asse ipofisi-ovaio lieve ma certamente più intensa di quella delle bambine con ipogonadismo ipogonadotropo congenito, ed il *telarca prematuro isolato*, il *telarca esagerato*, la *pubertà precoce centrale (PPC) lentamente progressiva* e la *PPC rapidamente progressiva* cadono lungo uno spettro di progressiva più intensa attivazione dell'asse, con deterioramento del potenziale di crescita staturale osservabile solo in quelle più vicine al polo di maggiore attivazione e più rapida progressione.

Le più comuni cause di uno sviluppo prematuro variante sono rappresentate da due variazioni estreme del normale processo puberale, il *telarca prematuro isolato dei primi due anni di vita*, e il *pubarca prematuro isolato*.

Telarca prematuro isolato dei primi due anni di vita

Anche nell'ambito dei disordini del tempo di crescita per comparsa prematura di telarca isolato la diagnosi differenziale richiede necessariamente il riconoscimento delle forme varianti normali che sono (1) non progressive, l'età ossea non è avanzata, l'aspetto vulvare è normalmente infantile, prepubere, i capezzoli non sono stimolati, e non c'è accelerazione della crescita staturale, che è invece il segno più sensibile dello stimolo sistemico estrogenico; infine il menarca si manifesta in tempo normale. Queste caratteristiche appartengono alle forme di telarca ad inizio nel primo e secondo anno di vita epoca in cui c'è una attivazione fisiologica dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, la cosiddetta minipubertà; esse rappresentano la classica variante normale. In una popolazione ambulatoriale, su 318 bambine di età tra 12 e 48 mesi, portate all'osservazione in ambulatorio pediatrico per il periodico "bilancio di salute", 15, pari al 4,7%, avevano telarca prematuro isolato; il picco di prevalenza era tra 12 e 17 mesi e tutte con stadio B 2 di Tanner (28). Nella popolazione generale è variabile l'incidenza di telarca riportata dalla letteratura sotto l'età di due anni: varia da 0,4 per mille nate vive in Olmsted Country nel Minnesota (29) a 6,2 per mille (30) in Puerto Rico, una stima circa 15 volte più alta.

Si possono d'altra parte osservare alcuni casi di telarca prematuro associati ad una aumentata velocità di crescita staturale annualizzata, superiore a 1 DS sopra la media, in pratica superiore al 75° percentile, e/o ad un'età ossea avanzata proporzionalmente, nonostante una secrezione di gonadotropine sempre prepubere; queste forme sono anche chiamate "telarca variante" (31, 32) o "telarca esagerato"; l'ingrandimento ed il turgore delle mammelle può presentare un andamento fluttuante, a volte cicli-

co e durare più tempo, ben oltre i due anni d'età. In questi casi un follow-up attento e periodico è richiesto in quanto, pur potendo ancora rappresentare forme intermedie tra il semplice telarca prematuro e la pubertà precoce vera e quindi non essere particolarmente evolutive, possono dipendere da fattori esogeni, come gli interferenti endocrini, o da fattori genetici, quale una mutazione attivante il gene GNAS che codifica per la subunità alfa della proteina G stimolante, in altre parole forme monosintomatiche di sindrome di McCune-Albright (33).

Se il classico telarca prematuro isolato dei primi due anni di vita rappresenta oltre il 60 % dei casi di telarca prematuro, ad esordio cioè prima dell'età di 8 anni (29, 30), i casi che esordiscono tra i 2 e gli 8 anni d'età presentano un rischio maggiore di evolvere in pubertà precoce vera: tale rischio raggiungeva il 14% nell'esperienza di Pasquino et al. (34) in bambine con esordio del telarca all'età media di 5 ± 2 anni. Pertanto nelle forme ad esordio dopo il secondo anno d'età "il rischio di inciampo" è maggiore, essendo più alta la probabilità di comprendere forme progressive.

Pubarca prematuro isolato

La comparsa del pelo pubico prima dell'età di 8 anni nella femmina e di 9 anni nel maschio è definita prematura ed è usualmente dovuta ad "ADRENARCA PREMATURO", fenomeno che si identifica in livelli aumentati degli androgeni surrenalici, specificamente del deidroepiandrosterone solfato (DEA-S), tra 40 e 130 microgrammi /dl, valori corrispondenti a quelli dello stadio puberale di Tanner PH2; la causa non è conosciuta (adrenarca idiopatica); l'eccesso di androgeni è usualmente così lieve che, oltre al pubarca e/o all'axillarca, i soli altri segni di iperandrogenismo che possono osservarsi sono acne microcomedonica e odore apocrino del corpo (ircarca); non c'è accelerazione della velocità di crescita staturale, l'età ossea caratteristicamente non è avanzata anormalmente, cioè è contenuta entro le $+ 2$ DS, e non ci sono altri segni di maturazione. Alcune volte, tuttavia, i livelli serici degli androgeni sono più alti, corrispondenti a quelli di stadi puberali avanzati, PH3-PH4, e allora si definisce "adrenarca esagerata" (35). La forma "esagerata" di adrenarca prematuro delle ragazze (36), è caratterizzata sia da segni di iperandrogenismo quale un significativo aumento dell'età ossea ma senza clitoridomegalia, che da resistenza insulinica (cioè adiposità centrale e acanthosis nigricans), rispettando l'altezza finale predetta anche se la pubertà è anticipata. Il livello del DEAS è nel range medio-alto della pubertà, pari a 130-185 microgrammi/dl; quello dell'androstenedione è pari a 75-99 ng/dl, mentre il testosterone non supera il limite inferiore del range normale della donna adulta. Un aspetto ancora non definito dell'adrenarca prematuro nelle ragazze è il rischio nel 10-20% dei casi di sviluppo di un ovaio policistico; non è chiaro se il tipo "esagerato" comporti un rischio primario di sindrome dell'ovaio policistico dall'inizio (1). I soggetti con rischio di PCOS presenterebbero uno specifico modello di crescita preceduto da restrizione della crescita fetale e caratterizzato da crescita di recupero del peso durante la prima

infanzia (37). In pratica, anche se spesso l'adrenarca prematuro è una semplice estrema variante dovuta ad anticipato inizio dello sviluppo della zona reticolare della corteccia surrenalica, in alcuni casi può rappresentare una manifestazione precoce della disregolazione della steroidogenesi tipica della sindrome dell'ovaio policistico. Naturalmente, nel definire un adrenarca variante normale del singolo bambino, è opportuno escludere cause progressive di iperandrogenismo prepuberale indicate da significativo avanzamento della età ossea, cioè oltre le +2 DS, da accelerazione della crescita staturale e, all'esame obiettivo, da progressione dei segni sessuali secondari: causa più comune, tra i disordini virilizzanti, la iperplasia congenita del surrene ad esordio tardivo non classica, rare le neoplasie virilizzanti surrenaliche o ovariche. In conclusione, in base a quanto detto, specialmente le ragazze con adrenarca prematuro vanno attentamente seguite durante lo sviluppo puberale.

Menarca prematuro isolato

Entità clinica discussa per la sua rarità che ne ha impedito finora studi sistematici. È caratterizzato da un sanguinamento vaginale prima dell'età di 8 anni, isolato, senza altri segni puberali o avanzamento dell'età ossea. Tali episodi sono più frequenti in inverno e pur potendo recidivare ogni 4-5 settimane per periodi anche di un anno, non presenterebbero un carattere ciclico (38). Gonadotropine ed estradiolo sono nel range normale prepuberale. Una attenta e dettagliata anamnesi e un esame obiettivo accurato dei genitali esterni sono essenziali per escludere probabili traumi ai genitali o abusi sessuali.

Irregolarità mestruali delle adolescenti

Complessa è la valutazione del ciclo mestruale nelle adolescenti, in quanto le caratteristiche della normale pubertà spesso si sovrappongono ai segni e sintomi della sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) (39). Come è noto, sulla diagnosi di PCOS esistono tre "Consensi" e purtroppo nessun gruppo di esperti ha proposto criteri differenziati per la diagnosi in adolescenza. Nella tabella 2 si riportano le definizioni delle principali anomalie del ciclo secondo van Hooff et al. (40).

I criteri per la diagnosi di ovaio policistico comprendono oligomenorrea, iperandrogenismo clinico e/o biochimico e aspetto ecografico di ovaio policistico.

Tabella 2.

Definizioni di alcuni modelli di ciclo mestruale.

Cicli mestruali regolari	Lunghezza media del ciclo tra 22 e 41 giorni Nessuno o al massimo 1 ciclo di durata < 22 o > 41 giorni nel corso di un anno
Cicli mestruali irregolari	Lunghezza media del ciclo tra 22 e 41 giorni Due o più cicli mestruali di durata < 22 oppure > 41 giorni nel corso di un anno.
Oligomenorrea	Lunghezza media dei cicli tra 42 e 180 giorni
Polimenorrea	Lunghezza media dei cicli 21 giorni o meno

Nel corso degli ultimi 20 anni si sono succeduti tre Consensus sui criteri per la diagnosi di PCOS: NICDH 1990, (Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development) (41); Rotterdam 2003 (42), e AE-PCOS Society del 2009 (43); di essi il primo non comprendeva criteri ecografici dell'ovaio. Criteri principali sono: una lunghezza dell'intervallo tra le mestruazioni di oltre 6-8 settimane in assenza di alterazioni tiroidee, corticosurrenaliche o ipofisarie, oppure meno di 6-9 mestruazioni per anno o oligoovulazione; ovaio di volume superiore a 10 ml o con 12 o più follicoli antrali.

Le anomalie endocrine nella PCOS sono riscontrate a livello centrale (elevazione di LH e di prolattina), a livello periferico (aumento di testosterone e di androstenedione) e a livello metabolico (aumento dell'insulinemia e degli acidi grassi non esterificati). Questi aumenti avvengono anche fisiologicamente durante la pubertà. Paradigmatico è l'aumento di resistenza all'insulina nelle adolescenti sane. In pubertà infatti è fenomeno generale, non legato al genere, la diminuzione della sensibilità all'insulina del 50% con conseguente elevazione compensatoria della secrezione di insulina che solo più tardi, nel giovane adulto, torna a i livelli prepuberali. Naturalmente resistenza all'insulina e iperinsulinemia sono più gravi nelle adolescenti con oligomenorrea, acanthosis nigricans a livello cutaneo e stimolo della attività delle cellule della teca da parte dell'LH a livello ovarico, con peggioramento dell'iperandrogenemia, inibizione a livello epatico della proteina vettrice degli ormoni sessuali, SHBG, e conseguente aumento del testosterone libero, e infine aumento degli acidi grassi non esterificati (NEFA) determinanti la dislipidemia.

Un alto valore di LH è l'anomalia più frequente nelle adolescenti con oligomenorrea. Nello studio di van Hooff et al. (40) le adolescenti con cicli irregolari avevano livelli serici di LH, Testosterone, DEAS e prolattina più alti di quelli riscontrati nelle ragazze con cicli regolari ma la differenza era minima rispetto a quella marcata tra i livelli delle ragazze con cicli regolari verso quelle con oligomenorrea. Inoltre, un altro studio degli stessi autori (44) dimostrava che, mentre la prevalenza di cicli irregolari come sopra definiti diminuiva significativamente con l'avanzare dell'età ginecologica, la prevalenza di oligomenorrea non mostrava diminuzione con il passare degli anni. Queste osservazioni sostengono l'ipotesi che alti valori di LH e androgeni nelle adolescenti con cicli mestruali irregolari rappresentino una fase funzionale della maturazione del sistema ovarico, mentre, al contrario, alti valori di questi ormoni in ragazze oligomenorriche non siano transitori e vadano considerati un segno di ovaio policistico.

Resta da discutere l'aspetto ecografico delle ovaie. Un aspetto policistico delle ovaie ed un loro aumento di volume sono comuni nelle adolescenti e generalmente possono rappresentare un variante normale a meno che non siano associati ad anomalie del ciclo mestruale oppure ad iperandrogenismo: infatti se questo aspetto è presente nel

9% delle ragazze con ciclo regolare, tale prevalenza aumenta a 28% in quelle con cicli irregolari e a 45% nelle amenorriche con alti livelli di androgeni (45-47). Infine, in uno studio longitudinale di 112 adolescenti con morfologia ovarica policistica, il 65% raggiungeva un modello di oltre 10 cicli all'anno dopo un anno post-menarcale e oltre il 90% presentava più di 10 mestruazioni all'anno al termine del terzo anno ginecologico (48). In conclusione, secondo questi studi, immagini ecografiche di ovaio policistico sono comuni nelle adolescenti e usualmente rappresentano una variante della norma, a meno che non siano associate ad anomalie mestruali o ad iperandrogenismo. È evidente come la sintomatologia clinica e i risultati degli esami di immagine e biochimici nelle adolescenti esponga al rischio di "inciampare" in esse nel percorso clinico assistenziale.

Bibliografia

1. Rosenfield RL, Cooke DW, Radownik S. Puberty and its disorders in the female. In: Sperling MA (Ed) *Pediatric Endocrinology*, fourth edition, 2014, Saunders ELSEVIER, pagg. 603-604.
2. Ibáñez L, DiMartino-Nardi J, Potau N, et al. Premature adrenarche - Normal Variant or Forerunner of adult disease? *Endocrine Reviews*. 2000; 21:671-96
3. Gelfand AA, Thomas KC, Goadsby PJ. Before headache. Infant colic as an early life expression of migraine. *Neurology*. 2012; 79:1392-1396.
4. Kaiser CL, Anaya-Ayala JE, Ismail N, et al. Unrecognized basilic vein variation leading to complication during basilic vein transposition arteriovenous fistula creation: case reported implications for access planning. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010; 39:627-29.
5. Miles JH *Dysmorphology Training Manual*
<https://dept.washington.edu/dbpeds/dysmorphology>.
6. Miles JH, Takahashi TN, Hong J, et al. Development and validation of a measure of dysmorphology: useful for autism subgroup classification. *Am J Med Genet. A* 2008; 146A:1101-16
7. Kaplowitz P. Clinical Characteristics of 104 children referred for evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:3644
8. Helms CA. "Don't touch lesions" In: *Fundamentals of Skeletal Radiology*, 2nd edition, Philadelphia; WB Saunders, 1995: 56-77
9. Poh ACC, Peh WCG *Clinics in diagnostic imaging* (95). Singapore Med J. 2004; 45:140-44.
10. Villanueva C, Argente J. Pathology or normal variant: what constitutes a delay in puberty? *Horm Res Paediatr*. 2014; 82:213-21
11. Backeljauw PF, Dattani MT, Cohen P, Rosenfeld RG. Disorders of Growth Hormone /Insulin-like Growth Factor secretion and action. In: Sperling MA (Ed) *Pediatric Endocrinology*, fourth edition, 2014, Saunders ELSEVIER, pag 363.
12. Bierich JR, Potthoff K. Spontaneous secretion of growth hormone in children with CDGA and with early normal puberty (author's transl.). *Monatsschr Kinderheilkd*. 1979; 127:561-5 (Abstract).
13. Bierich JR. Treatment by hGH of constitutional delay of growth and adolescence. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1986; 325:71-5.
14. Ranke MB Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. Summary. *Horm Res*. 1996; 45:64-66.
15. Wit JM, Ranke MB, Kelnar CJH. ESPE classification of paediatric endocrine diagnosis. *Horm Res*. 2007; 68:1-120.
16. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, et al. Consensus Statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and The European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93:4210-17.
17. Pedicelli S, Peschiaroli E, Violi E, Cianfarani S. Controversies in the definition and treatment of idiopathic short stature. *J Clin Res Ped Endo*. 2009; 1:105-15.
18. Carrascosa A, Fernández Longás A, Bouthelier RG, et al. En representación del Grupo Español de Consenso. Talla baja idiopática. Revisión y puesta al día. *An Pediatr (Barc)* 2011; 75:e1-e11.
19. Han JC, Balagopal P, Sweeten S, et al. Evidence for hypermetabolism in boys with constitutional delay of growth and maturation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91:2081-86.
20. Prader A. The constitutional delay of growth and puberty. In: Chiumello G and Laron Z Editors, *Recent Progress in Paediatric Endocrinology*, Academic Press, London 1977, pagg 129-38.
21. De Sanctis V, Soliman AT, Yassin M, Di Maio S. Is priming with sex steroids useful for defining patients who will benefit from GH treatment? *Ped. Endocrinol Rev*. 2014; 11.3:284-87.
22. Lanes R, Bohorguez L, Leal V, et al. Growth hormone secretion in patients with constitutional delay of growth and pubertal development. *J Pediatr*. 1986; 109:781-83.
23. Lanes R. Diagnostic limitations of spontaneous GH measurements in normally growing prepubertal children. *Am J Dis Child* 1989; 143:1284-86.
24. Papadimitriou A, Nicolaidou P, Fretzayas A, Chrousos GP Clinical review: constitutional advancement of growth, a.k.a. early growth acceleration, predicts early puberty and children obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:4535-41.
25. Seldmeyer IL, Palmert MR. Delayed puberty: analysis of a large case series from an academic center. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87:1613-20.
26. Papadimitriou A, Kanakis G, Douros K, et al. Constitutional advancement of growth is associated with early puberty in girls. *Horm Res Paediatr*. 2011; 76:273-77.
27. Saenger P, Czernichov P, Hughes I, Reiter E. Small for gestational age: short and beyond. *Endocr Rev*. 2007; 28:219-51.
28. Curfman AL, Relianovic SM, McNelis KM, et al. Premature thelarche in infants and toddlers: prevalence, natural history and environmental determinants. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2011; 24:338-41.
29. Van Winter JT, Noller KL, Zimmerman D, et al. Natural history of premature thelarche in Olmsted County, Minnesota, 1940-1984. *J Pediatr*. 1990; 116:278-80.
30. Lariuz-Serrano MC, Perez-Cardona CM, Ramos-Valencia CJ. Natural history and incidence of premature thelarche in Puerto Rican girls aged 6 months to 8 years diagnosed between 1990 and 1995. *PR Health Sci J*. 2001; 20:13-18.
31. Sthanope R, Brook CH. Thelarche variant: a new syndrome of precocious sexual maturation. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1990; 123:481-84.
32. Uçar A, Saka N, Baş F, et al. Is premature thelarche in the first two years of life transient? *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2012; 4:140-5.

33. Códner E, Román R. Premature thelarche from phenotype to genotype. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2008; 5:760-5.
34. Pasquino AM, Pucarelli I, Passeri F, et al. Progression of premature thelarche to central precocious puberty. *J Pediatr.* 1995; 126:11-4.
35. Palmert MR, Dunkel L, Feldman Witchel S. Puberty and its disorders in the male. In: Sperling MA (Ed) *Pediatric Endocrinology*, fourth edition, 2014, Saunders ELSEVIER, pag 708.
36. Rosenfield RL, Cooke DW, Radowick S. Puberty and its disorders in the female. In: Sperling MA (Ed) *Pediatric Endocrinology*, fourth edition, 2014, Saunders ELSEVIER, pagg. 589-90.
37. de Zegher F, Ibáñez L. Prenatal growth restraint followed by catch-up growth of weight: a hyperinsulinemic pathway to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2006; 86:S4-5.
38. Arnholds IJP, Mendonça Bilharianho B Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008; 52:18-31.
39. Hsne Roe A, Dokras A. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Rev Obstet Gynecol.* 2011; 4:45-51.
40. van Hooff MHA, Voorhorst FJ, Kaptein MBH, et al. Endocrine features of polycystic ovary syndrome in a random population of 14 – 16 year old adolescents. *Hum Reprod.* 1999; 14:2223-29.
41. Zdzawski JK, Dunaif A Diagnostic Criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR eds. *Polycystic Ovary Syndrome - Boston*; Blackwell Scientific Publications; 1992:377-84.
42. Rotterdam ESHRE/ASHRM-Sponsored PCOS Consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to Polycystic Ovary Syndrome. *Fertil Steril.* 2004; 81:19-25.
43. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Task force on the phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of the androgen excess and PCOS Society. *The androgen excess and PCOS Society Criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Fertil Steril.* 2009; 91:456-88.
44. van Hooff MHA, Voorhorst FJ, Kaptein MBM, et al. Relationship of the menstrual cycle pattern in 14-17 year old adolescents with gynecological age, body mass index and historical parameters. *Hum Reprod.* 1998; 13:2252-60.
45. Bridges NA, Cooke A, Healy MJR. Standards for ovarian volume in childhood and puberty. *Fertil Steril.* 1993; 60:456-60.
46. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, et al. Longitudinal change of sonographic ovarian aspects and endocrine parameters in irregular cycles of adolescence. *Pediatr Res.* 1995; 38:974-80.
47. van Hooff MHA, Voorhorst FJ, Kaptein MB, et al. Polycystic ovaries in adolescents and the relationships with menstrual cycle patterns, luteinizing hormone, androgens, and insulin. *Fertil Steril.* 2000; 74:49-58.
48. Legro RS, Lin HM, Demers LM, Lloyd T. Rapid maturation of the reproduction axis during perimenarche independent of body composition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:1021-25.

Ringraziamenti

L'autore ringrazia il dottor Vincenzo de Sanctis per la lettura del testo e i preziosi consigli.

Correspondence:

Dr. Salvatore Di Maio

Via degli Aranci, 59 - Sorrento 80067

Tel. 081 8785552 - Tel. mobile 339 8188758

Approccio diagnostico all'oligomenorrea perimenarcale

Vincenzo De Sanctis¹, Salvatore Di Maio², Giuseppe Millimaggi³

¹ Servizio di Pediatria ed Adolescentologia, Ospedale Privato Accreditato Quisisana, Ferrara;

² Primario Emerito dell'Azienda Ospedaliera Pediatrica "Santobono - Pausilipon", Napoli;

³ Radiologia, Ospedale Privato Accreditato Quisisana, Ferrara.

Riassunto

Il menarca rappresenta un evento maturativo che è iniziato durante la vita endouterina e si è sviluppato, con diversa velocità, durante l'infanzia ed il periodo puberale. L'età di comparsa del menarca è usualmente compresa tra i 12 e 13 anni (media 12.4 ± 1.3) anni. I cicli mestruali, nei primi anni ginecologici, nel 90% dei casi presentano un intervallo compreso tra i 21 e 45 giorni. Al 2°-3° anno ginecologico, nel 60-80% delle ragazze, questo intervallo passa ai valori tipici della donna adulta (21 e 35 giorni). Una accurata anamnesi ed esame obiettivo andranno effettuati in tutti i casi allo scopo di escludere le cause organiche responsabili della oligomenorrea. L'oligomenorrea (specie se protratta oltre i primi due anni dalla comparsa del ciclo) deve essere considerata un possibile segno precoce di PCOS, ma non è di per sé patognomonica. Il persistere di un quadro endocrino ed ecografico alterati, con LH elevato, iperandrogenismo, anovularietà, ovaie aumentate di volume e policistiche, devono far pensare ad una condizione clinica "a rischio" di evoluzione patologica, che può strutturarsi nel tempo con la classica sindrome della PCOs. Non bisognerà attendere il raggiungimento dei 2 anni e non bisognerà considerare normale ("tutto passerà con il tempo") un ciclo mestruale irregolare in difetto (oligomenorrea) che si accompagna a segni clinici quali: vampate di calore, obesità, acne, seborrea, acanthosis nigricans, iperinsulinismo, iperandrogenismo, galattorrea. L'approccio all'adolescente con alterazioni del ciclo mestruale richiede una precisa conoscenza dei meccanismi eziopatogenetici che regolano la funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi allo scopo di identificare precocemente le cause e limitare le conseguenze del disordine mestruale.

Parole chiave: Oligomenorrea, menarca, disordini mestruali, ovulazione, PCOs, approccio diagnostico, adolescenti.

Perimenarcheal oligomenorrea: A diagnostic perspective

Summary

The mean age of menarche is typically between 12 and 13 years. Adolescent menstrual cycles are initially variable but become more regular with time. Irregular cycles occur most frequently in the first 2-3 years after menarche, but most cycles range from 21 to 45 days even in the first gynecologic year. By the second-third gynaecologic year, 60-80% of cycles are 21-35 days long, as is typical of adults. Although anovulation has been cited as the primary reason for longer cycles in adolescents, some long cycles are ovulatory with a long follicular phase. If a girl is having chaotically irregular cycles with many months between periods, particularly if she has signs of androgen excess, she should be evaluated rather than reassured that it is "normal" to have irregular periods in the first few gynaecologic years. Polycystic ovary syndrome (PCOs), Cushing disease, thyroid dysfunction, premature ovarian failure, exercise-induced oligomenorrhea/amenorrhea, eating disorders (both anorexia and bulimia), congenital adrenal hyperplasia, as well as ovarian and adrenal tumors or prolactinomas are examples of endocrine dysfunctions that can cause oligomenorrhea. Clinicians can and should play an important and active role in this process. Guidance should be based on an understanding of normal pubertal development and early detection of abnormalities in order to help and minimize the consequences and sequelae.

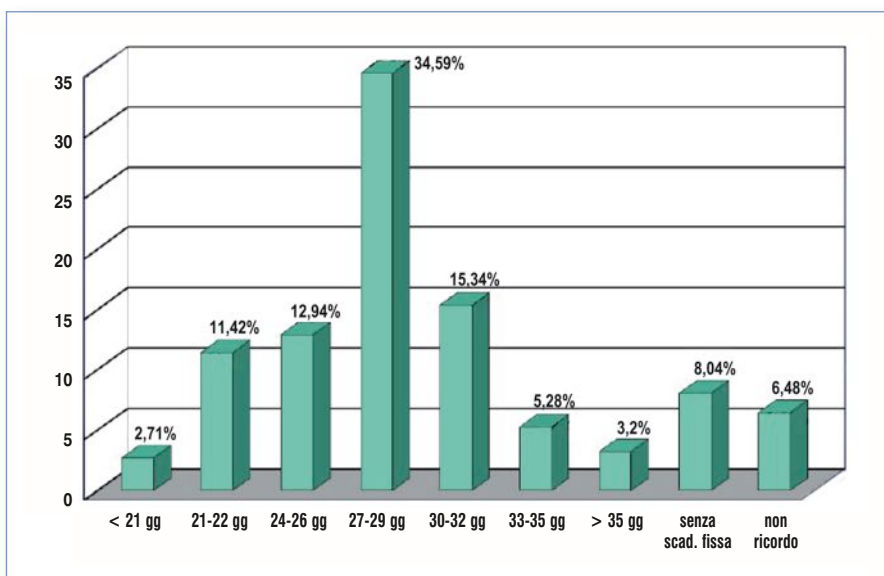
Key words: Oligomenorrhea, menarche, menstrual disorders, ovulation, PCOs, diagnostic perspective, adolescents.

Introduzione

I cicli mestruali, nei primi anni ginecologici, nel 90% dei casi presentano un intervallo compreso tra i 21 e 45 giorni (1). Uno studio condotto in Italia su ragazze delle scuole superiori ha documentato che all'età media di 17 anni la prevalenza media delle alterazioni mestruali per l'oligomenorrea, polimenorrea e forme miste scende, rispettivamente, al 3,2 %, 2,7% e 8,% (Figura 1) (2).

Figure 1.

Intervallo mestruale in 3783 studenti italiani delle classi superiori (da Ref. 2).



Definizione

Nella donna adulta l'oligomenorrea viene definita dalla presenza di cicli mestruali di durata superiore ai 35 giorni ed inferiore ai 3 mesi. Nell'adolescente l'oligomenorrea può essere sostanzialmente l'espressione di una "immaturità" delle strutture che controllano la ciclicità mestruale o essere secondaria a condizioni cliniche più severe e complesse. Dal punto di vista endocrino la completa maturazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (I-I-G)

Tabella 1.

Percentuale di cicli ovulatori rispetto all'età ginecologica.

Età ginecologica (in anni)	1	2	3	4	5	6	7	8
Cicli ovulatori (%)								
Apter, 1980	14	38	48	50	64			
Apter, 1982	19	43	54	52	68	79	80	
Metcalf et al., 1983	58.3	58.3	82.8	85.7	92.3			
Lemarchand-Béraud et al., 1985	0	38	56	56	63		100	
Venturoli et al., 1985	35	50	40	65.5	55			
Apter e Vihko, 1985	15	34	41	58	70	75		79

avviene attraverso l'acquisizione del feed-back positivo agli estrogeni, capace di determinare il picco periovulatorio dell'LH, a cui segue l'ovulazione e la formazione di un corpo luteo capace di produrre una adeguata quantità di progesterone. La percentuale di cicli ovulatori aumenta progressivamente con l'età ginecologica, valori pari all'80-100% vengono raggiunti a distanza di 7 anni dal menarca (Tabella 1).

L'anovulazione cronica, che si manifesta generalmente con oligomenorrea o amenorrea secondaria, rappresenta uno dei sintomi chiave per la diagnosi di sindrome dell'ovaio policistico (polycystic ovary syndrome, PCOs), nell'adulto, ed è presente in circa i 2/3 delle adolescenti con PCOs, rappresentando in 1/3 dei casi il sintomo di esordio (1, 2). La rilevante frequenza delle irregolarità mestruali, in epoca perimenarcale, impone al pediatra ed al medico generale, una approfondita conoscenza della fisiopatologia dell'asse I-I-G. Lo scopo di questa presentazione è di fornire al Lettore un approccio pratico alle alterazioni perimenarcali in difetto (oligome-

norrea) del ciclo mestruale, demandando ai centri specialistici le condizioni cliniche più complesse.

Il menarca ed i primi cicli mestruali

Il menarca rappresenta un evento maturativo che è iniziato durante la vita endouterina e si è sviluppato, con diversa velocità, durante l'infanzia ed il periodo puberale; affinché il menarca si verifichi e sia seguito da cicli mestruali regolari è necessaria l'integrità dell'asse I-I-G e dell'apparato genitale (utero, cervice, vagina), un adeguato sviluppo della massa corporea (in particolare della massa grassa), la presenza di un congruo stato nutrizionale e un'attività fisica ragionevole (Figura 2) (3). Il menarca si verifica mediamente dopo 2-3 anni dalla comparsa del telarca, quando la mammella ha raggiunto lo stadio IV di sviluppo secondo Tanner (4). Diversi fattori (geografici, nutrizionali, ambientali, socio-economici, genetico-razziali) e la presenza di malattie croniche influenzano la

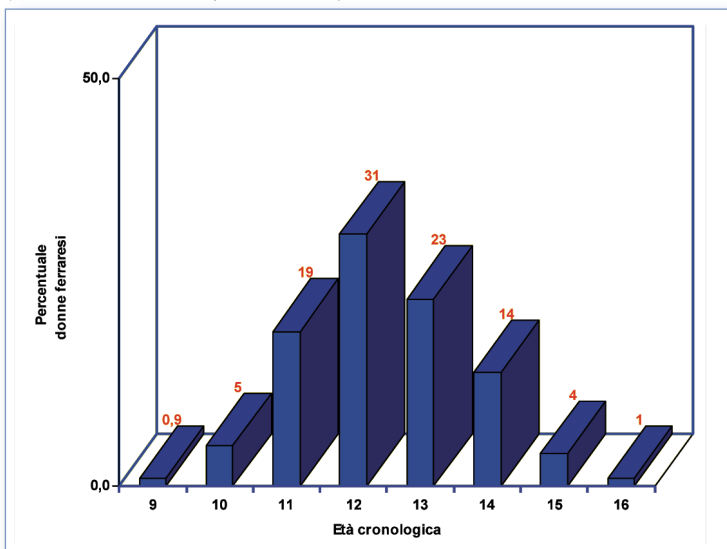
Figure 2.

Alcuni fattori che regolano la comparsa del menarca.



Figure 3.

Distribuzione dell'età del menarca in 6447 donne ferraresi (da De Sanctis V. Dati non pubblicati, 1990).



velocità di maturazione dell'asse I-I-G e l'età di comparsa del primo evento mestruale (3).

Un nostro studio, condotto nel 1990 su 6447 donne ferraresi, ha stabilito che nel 73% dei casi il menarca si era verificato tra gli 11 e i 13 anni, nello 0,9% a 9 anni e nell'1% dei casi a 16 anni (Figura 3). Una più recente indagine retrospettiva trasversale, condotta su 3783 ragazze italiane delle scuole superiori, ha stabilito che l'età media al menarca era pari a $12,4 \pm 1,3$ anni. In questo studio italiano è stata evidenziata una relazione significativa fra età del menarca delle ragazze e delle madri (5).

Quanto più precoce è l'età del menarca tanto più rapida è la maturazione dell'asse I-I-G. *Vihko e Apter* (6, 7) hanno documentato che ben il 50% dei cicli mestruali sono ovulatori nel 1° anno ginecolo-

gico delle ragazze con età al menarca inferiore a 12 anni, mentre nei gruppi di ragazze con età al menarca compreso tra 12 e 12,9 anni o superiore ai 13 anni, questa percentuale viene raggiunta dopo 3 e 4,5 anni ginecologici.

Nella donna in età fertile l'intervallo mestruale medio è di 28 ± 3 giorni (con variazioni da 21 a 35 giorni), la durata del flusso mestruale è di 3-7 giorni (in media 5 giorni) e la perdita totale di sangue mestruale è compresa tra 30 e 80 ml (in media 35 ml). Nei primi anni ginecologici, nel 90% dei casi, i flussi mestruali presentano un intervallo compreso tra i 21 e 45 giorni. Al 2°-3° anno ginecologico, nel 60-80% delle ragazze, questo intervallo scende ai valori tipici della donna adulta (21 e 35 giorni) (1).

Fisiologia del ciclo mestruale

Il ciclo mestruale può essere suddiviso in 3 fasi: proliferativa, ovulatoria e luteinica

Fase follicolare (Figura 4)

All'inizio del ciclo mestruale il più significativo evento endocrino è il rialzo dell'FSH, responsabile della crescita e maturazione del follicolo ovarico. Durante questo primo periodo della fase follicolare, i livelli di LH sono bassi e si mantengono relativamente costanti.

La secrezione di questo ormone è necessaria per stimolare la produzione di estrogeni da parte del follicolo in via di sviluppo. L'incremento degli estrogeni è regolare e progressivo, il picco viene raggiunto a metà ciclo, circa un giorno prima dell'ovulazione. Tutto ciò induce un brusco innalzamento dell'LH (feed back positivo) ed una riduzione dei livelli di FSH (8-10).

Fase ovulatoria (Figura 4)

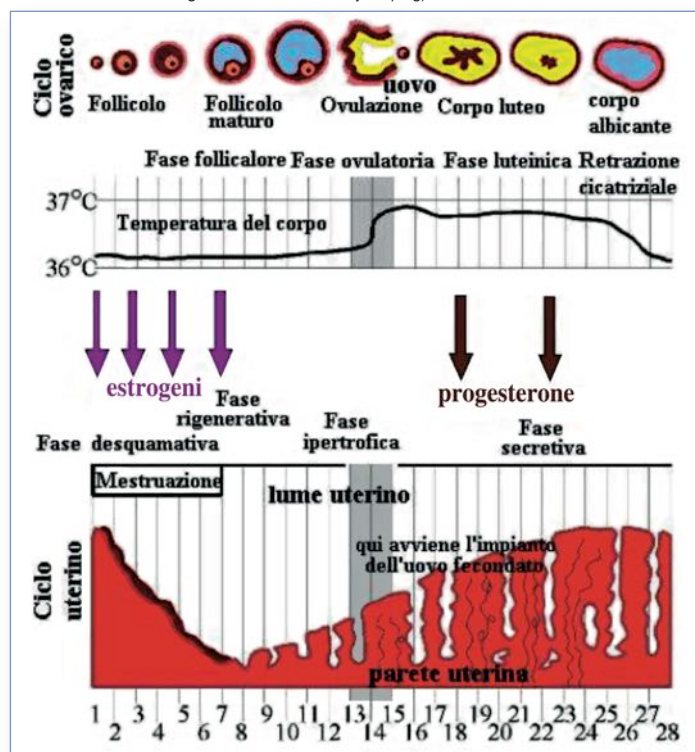
Il fenomeno più significativo che si verifica a metà ciclo è l'ovulazione. Gli alti livelli di LH persistono per circa 24 ore per poi cadere a valori bassi per la rimanente durata del ciclo mestruale. (8-10)

Fase luteinica (Figura 4)

Dopo il rilascio dell'ovulo, le cellule della granulosa aumentano di dimensioni per diventare una nuova unità anatomica, il corpo luteo, il cui nome deriva dal suo aspetto giallastro per il ricco contenuto di lipidi. Questa nuova entità produce estrogeni e progesterone, viene mantenuta in vita da entrambe le gonadotropine e va incontro a degenerazione, dopo circa 14 giorni. Se non si instaura una gravidanza, la brusca caduta dei livelli di estrogeni

Figure 3.

Fisiologia del ciclo mestruale (da: Menstrual Cycle. Date:18 Jul 2004. Wikipedia and Wikimedia Commons image is from the user Chris 73 and is freely available - commons.wikimedia.org/wiki/File:MenstrualCycle.png)



e progesterone che accompagna la degenerazione del corpo luteo, priva l'endometrio del suo supporto ormonale e la mucosa si sfalda provocando il flusso mestruale. Quando i livelli di estrogeni e progesterone, nell'ultimo periodo della fase luteinica, cadono a valori sufficientemente bassi, il feedback negativo viene rimosso e l'FSH comincia ad alzarsi per stimolare la maturazione di un nuovo follicolo. La durata della fase proliferativa è variabile, mentre la fase luteale è costante (12-16 giorni). I primi

cicli mestruali solo raramente si accompagnano ad una adeguata fase luteale. La fisiologica evoluzione degli eventi endocrini passa, infatti, attraverso diverse fasi che possono essere così schematizzate:

- a) fase luteale inadeguata
- b) fase luteale breve (con persistente ed insufficiente maturazione follicolare, secondaria ad un deficit relativo di FSH, normale picco di LH e ridotta secrezione di progesterone).

Caratteristico del ciclo ovulatorio è un cambiamento bifasico della temperatura corporea, mediato dalle variazioni dei livelli di progesterone.

La temperatura corporea aumenta di 0.3-0.5 °C dopo l'ovulazione, si mantiene costante nella fase luteinica e torna ai valori basali di 36.2-36.4 °C dopo l'inizio della mestruazione (8-10).

Le cause dell'oligomenorrea e la valutazione clinica

I meccanismi eziopatogenetici che portano all'allungamento del ciclo mestruale sono sostanzialmente rappresentati dalle:

- a) alterazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi con fase follicolare prolungata semplice, fase follicolare prolungata con alterazioni della fase luteale (breve e/o inadeguata), anovularietà;
- b) patologie ovariche, surrenaliche ed ipofisarie (prolattinomi);
- c) forme secondarie a calo ponderale, patologia del comportamento alimentare, ad intensa e prolungata attività fisica, a "stress" psicologici, a malattie sistemiche.

L'anamnesi e l'esame fisico dovranno prendere particolarmente in considerazione alcuni aspetti, che vengono riassunti nella Tabella 2.

Tabella 2.

Valutazione delle adolescenti con oligomenorrea.

Anamnesi	- accurata storia mestruale - presenza di patologie croniche ed eventuali terapie pregresse o in corso - attività sportiva (tipo, frequenza) - variazioni ponderali recenti, pattern alimentare, valutazione dell'immagine corporea - profilo psicologico (problemi con la famiglia, la scuola, i coetanei) - storia sessuale, se presente - assunzione di farmaci, droghe - presenza di sintomi associati: sintomi vasomotori e flashing, brusca comparsa di segni di virilizzazione, galattorrea, cefalea
Esame obiettivo	- valutazione del peso, statura, pressione arteriosa - valutazione della fase dello sviluppo puberale, palpazione mammaria per escludere galattorrea, presenza di acanthosis nigricans - segni di iperandrogenismo: acne, seborrea, irsutismo, ipertricosi, clitoridomegalia - valutazione della tiroide - campo visivo, fundus oculi (in casi selezionati)

Approccio diagnostico

Oltre alla fisiologica maturazione dell'asse I-I-G le cause responsabili di oligomenorrea possono essere sostanzialmente classificate in 3 grandi gruppi:

- **Gruppo A:** adolescenti con oligomenorrea isolata.
- **Gruppo B:** adolescenti con oligomenorrea associata ad acne e/o seborrea, irtutismo, obesità, acanthosis nigricans, galattorrea.
- **Gruppo C:** adolescenti con oligomenorrea associata a brusche variazioni ponderali, condizioni di stress, attività fisica intensa di tipo agonistico, patologia cronica.

Se l'oligomenorrea non si accompagna ad alcun segno/sintomo clinico (**Gruppo A**), si può attendere il 2°-3° anno ginecologico

Reproduction and Embryology (ESHRE) 2003, per porre diagnosi di PCOs nella donna adulta è necessaria la compresenza di: segni clinici e/o biochimici di iperandrogenismo; oligo-anovulazione e/o ovaio policistico all'ecografia (corrispondente alla presenza di almeno un ovaio con un numero di follicoli ≥ 12 , di diametro 2-9 mm, o volume ovarico >10 ml); esclusione di altre cause di iperandrogenismo (14).

Non esistono, invece, criteri diagnostici specifici per l'adolescenza (15-17).

In generale, il persistere di un quadro endocrino ed ecografico alterati, con LH elevato, iperandrogenismo, anovularietà, ovaie aumentate di volume e policistiche, devono far pensare ad una condizione clinica "a rischio" di evoluzione patologica, che può strutturarsi nel tempo con la classica sindrome della PCOs. (Tabella 3) (18, 19).

Tabella 3.

Criteri diagnostici proposti da Sultan e Paris per la diagnosi di PCOs nell'adolescente (da: Ref. 18).

1. Oligomenorrea (2-3 anni dopo il menarca), amenorrea primaria o secondaria.
2. Iperandrogenismo clinico (persistenza di acne, irtutismo severo ingravescente) o (Ferriman score > 5).
3. Iperandrogenismo di laboratorio (testosterone > 50 ng/ml, LH/FSH > 2).
4. Insulino resistenza/iperinsulinemia clinica e/o di laboratorio (acanthosis nigricans, obesità addominale, intolleranza al glucosio).
5. Aspetto policistico all'ecografia, volume ovarico aumentato, microcisti periferiche, stroma aumentato.

NB: Per la diagnosi devono essere presenti almeno 4/5 criteri.

prima di sottoporre la ragazza ad esami ematologici e strumentali. Una oligomenorrea associata ad una delle seguenti condizioni: irtutismo, acne, seborrea, acanthosis nigricans, vampate di calore, obesità, gozzo, galattorrea (**Gruppo B**) è suggestiva per una patologia endocrina (forme non classiche di deficit enzimatici surrenalici, sindrome iperandrogenica-iperinsulinemica con acanthosis nigricans o "Hair-AN syndrome", patologie ovariche o surrenaliche, PCOs, adenomi prolattina-secrenti). In questi casi l'approccio clinico anamnestico andrà integrato con l'esecuzione di dosaggi ormonali (gonadotropine, estrogeni, prolattina, funzionalità tiroidea (FT4 e TSH), testosterone totale, SHBG, delta-4-androstenedione, DHAS, 17 idrossiprogesterone, progesterone, insulina, cortisolemia) ed un esame ecografico della pelvi (per definire la morfologia ovarica).

Un aspetto policistico delle ovaie ed un loro aumento di volume sono una variante normale nelle adolescenti e generalmente possono rappresentare una variante normale a meno che non siano associati ad anomalie del ciclo mestruale oppure ad iperandrogenismo. Infatti, se questo aspetto è presente nel 9% delle ragazze con ciclo regolare, tale prevalenza aumenta al 28% nelle ragazze con cicli irregolari e al 45% nelle amenorriche con alti livelli di androgeni (11-13).

La valutazione ormonale di solito permette di escludere, con una certa sicurezza, l'oligomenorrea secondaria a cause neoplastiche. Può essere, invece, difficile definire a questa età una PCOs. Secondo le linee guida della *European Society of Human*

Nelle adolescenti oligomenorriche del **Gruppo C** la presenza di specifici dati clinici ed anamnestici permetterà di orientarsi verso una alterazione mestruale di tipo disfunzionale. In particolare, condizioni tipiche dell'età adolescenziale che possono interferire con l'evoluzione della maturità riproduttiva, quali problemi psicologici, stress, eccessiva attività fisica, turbe del comportamento alimentare, tossicodipendenza

Trattamento

Un atteggiamento terapeutico di attesa dovrà essere osservato per le adolescenti con oligomenorrea post-menarcale isolata, mentre nelle forme con iperinsulinismo, aumento della prolattina, iperandrogenismo (PCOs, deficit di 21-idrossilasi, tumore ovarico o surrenalico) o con evoluzione patologica del quadro clinico e laboratoristico la paziente dovrà essere inviata ad un Centro specialistico.

Nell'adolescente con oligomenorrea secondaria a stress psichici, intensa attività agonistica e brusche variazioni di peso corporeo (in eccesso o difetto) è sufficiente rimuovere il momento causale per ottenere una normalizzazione del ciclo.

In tutti i casi bisognerà spiegare con chiarezza alla ragazza i meccanismi che possono indurre una oligomenorrea, bisognerà rassicurarla riguardo alla sua femminilità, sessualità e potenziale fertilità.

Conclusioni

Di fronte ad una ragazza con oligomenorrea perimenarcale bisognerà tenere in considerazione che:

- tutte le ragazze dovrebbero essere informate sulle caratteristiche dei primi cicli mestruali ed invitate a compilare il calendario mestruale;
- l'approccio all'adolescente con alterazioni del ciclo mestruale richiede una precisa conoscenza dei meccanismi eziopatogenetici che regolano la funzionalità dell'asse I-I-G allo scopo di identificare precocemente le cause e limitare le conseguenze del disordine mestruale;
- una accurata anamnesi ed esame obiettivo andranno effettuati in tutti i casi allo scopo di escludere le cause organiche responsabili della oligomenorrea;
- l'oligomenorrea (specie se protratta oltre i primi due anni dalla comparsa del ciclo) deve essere considerata un possibile segno precoce di PCOS (2, 20);
- non bisognerà attendere il raggiungimento dei 2 anni e non bisognerà considerare normale ("tutto passerà con il tempo") un ciclo mestruale irregolare in difetto (oligomenorrea) che si accompagna a segni clinici quali: vampate di calore, obesità, acne, seborrea, acanthosis nigricans, iperinsulinismo, iperandrogenismo, galattorrea;
- Il persistere di un quadro endocrino ed ecografico alterati, con LH elevato, iperandrogenismo, anovularietà, ovaie aumentate di volume e policistiche, devono far pensare ad una condizione clinica "a rischio" di evoluzione patologica, che può strutturarsi nel tempo con la classica sindrome della PCOs.

Bibliografia

1. World Health Organization multicenter study on menstrual and ovulatory patterns in adolescent girls. II. Longitudinal study of menstrual patterns in the early postmenarcheal period, duration of bleeding episodes and menstrual cycles. World Health Organization Task Force on Adolescent Reproductive Health. *J Adolesc Health Care* 1986; 7:236-44.
2. De Sanctis V, Bernasconi S, Bianchin L, et al. Onset of menstrual cycle and menses features among secondary school girls in Italy: A questionnaire study on 3,783 students *Indian J Endocrinol Metab.* 2014; 18:S84-92.
3. ACOG Committee on Adolescent Health Care American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence. Menstruation in Girls and Adolescents: Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign. www.acog.org/Resources-And-Publications/Committee-Opinions/Committee, 2006.
4. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44:291-303.
5. Rigon F, De Sanctis V, Bernasconi S, et al. Menstrual pattern and menstrual disorders among adolescents: an update of the Italian data. *Ital J Pediatr* 2012; 38:38.
6. Vihko R, Apter D. Endocrine characteristics of adolescent menstrual cycles: impact of early menarche. *J Steroid Biochem* 1984; 20:231-6.
7. Apter D, Viinikka L, Vihko R. Hormonal patterns of adolescent menstrual cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47:944-54.
8. Sherman BM, Korenman SG. Hormonal characteristics of the human menstrual cycle throughout reproductive life. *J Clin Invest* 1975; 55:699.
9. Filicori M, Santoro N, Merriam GR, Crowley WF Jr. Characterization of the physiological pattern of episodic gonadotropin secretion throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:1136.
10. Hall JE, Schoenfeld DA, Martin KA, Crowley WF Jr. Hypothalamic gonadotropin-releasing hormone secretion and follicle-stimulating hormone dynamics during the luteal-follicular transition. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:600.
11. Bridges NA, Cooke A, Healy MJR. Standards for ovarian volume in childhood and puberty. *Fertil Steril* 1993; 60:456-60.
12. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, et al. Longitudinal change of sonographic ovarian aspects and endocrine parameters in irregular cycles of adolescence. *Pediatr Res* 1995; 38:974-80.
13. van Hooff MHA, Voorhorst FJ, Kaptein MB, et al. Polycystic ovaries in adolescents and the relationships with menstrual cycle patterns, luteinizing hormone, androgens, and insulin. *Fertil Steril* 2000; 74:49-58.
14. Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS Consensus Workshop Group (2004) Revised consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81:19-25.
15. Khan U. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007; 20:101-4.
16. Warren-Ulanch J. Treatment of PCOS in adolescence. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20:311-330.
17. Guaraldi F, Parasiliti Caprino M, Pavarani P, Ghizzoni L. La Sindrome dell'ovaio policistico nell'adolescente: quando e come diagnosticare, quando e come trattare. *L'Endocrinologo DOI* 10.1007/s40619-014-0001-5; 2014
18. Sultan C, Paris F. Clinical expression of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Fertil Steril* 2006; 86:S6.
19. Van Hooff MH, Voorhorst FJ, Kaptein MB, et al. Endocrine features of polycystic ovary syndrome in a random population sample of 14-16 year old adolescents *Hum Reprod* 1999; 14:2223-9.
20. Rosenfield RL, Cooke DW, Radovick S. Puberty and its disorders in the female. In: M A Sperling: *Pediatric Endocrinology*, IV edition, Elsevier Saunders. 2014. Chapter 15, page 605.

Corrispondenza:

Dr. Vincenzo de Sanctis

Servizio di Pediatria ed Adolescentologia,
Ospedale Privato Accreditato Quisisana
Viale Cavour, 128 - 44121 Ferrara
Telefono: 0532 207622
E-mail: vdesantis@libero.it

Dysmenorrhea and symptoms suspicious for endometriosis in adolescents: A short review

Nada A Soliman¹, Ashraf T Soliman², Rania Elalaily³, Giuseppe Millimaggi⁴, Vincenzo De Sanctis⁵

¹ Ministry of Health, Alexandria, Egypt; ² Department of Pediatrics, Division of Endocrinology, Alexandria University Children's Hospital, Alexandria, Egypt; ³ Department of Primary Health Care, Abu Nakhla Hospital, Doha, Qatar; ⁴ Radiology and ⁵ Pediatric and Adolescent Outpatient Clinic, Quisisana Hospital, Ferrara, Italy..

Summary

Morbidity due to dysmenorrhea represents a substantial public health burden. It is one of the leading causes of absenteeism from school and work and is responsible for significant diminished quality of life. Despite its high prevalence and associated negative effects, many adolescents do not seek medical care for this condition. Dysmenorrhea in adolescents and young adults is usually primary (functional), and is associated with normal ovulatory cycles and with no pelvic pathology. However, in approximately 10% of adolescents and young adults with severe dysmenorrhea occurs secondary to pelvic abnormalities; such as endometriosis and other uterine anomalies. Endometriosis in an adolescent should be differentiated from other forms of pelvic pain and ovarian cyst/s should be ruled out specially among those who do not respond to conventional treatment. The common forms of endometriosis involve mainly the peritoneum and ovary. Despite the presence of suggestive symptoms in adolescence and considerable advances in diagnostic methods, the diagnosis of this disease is still delayed.

Key words: Primary and secondary dysmenorrhea, endometriosis, pelvic pain, health problems, adolescents.

Quando sospettare una endometriosi in una adolescente: Una mini review

Riassunto

Gli Autori riportano una breve revisione della letteratura sui segni e sintomi che devono indurre il medico a sospettare una dismenorrea secondaria. In particolare, malconformazioni dell'utero, cisti ovariche, aderenze peritoneali ed endometriosi. Nonostante la possibilità di poter riconoscere precocemente queste patologie, la diagnosi molto spesso viene fatta in ritardo.

Parole chiave: Dismenorrea primaria e secondaria, endometriosi, dolore pelvico, salute pubblica, adolescent.

Introduction

Dysmenorrhea or painful menstruation is defined as "a severe, painful, cramping sensation in the lower abdomen that is often accompanied by other symptoms, such as sweating, headaches, nausea, vomiting, diarrhea, and tremulousness, all occurring just before or during the menses" (1). Two types of dysmenorrhea are recognized: primary dysmenorrhea refers to pain with no obvious pathological pelvic disease and almost always first occurs in women 20 years or younger after their ovulatory cycles become established. Secondary dysmenorrhea is caused by underlying pelvic conditions or pathology and is more common in women older than 20 years (1, 2). In primary dysmenorrhea symptoms start within the first six months after menarche, peak with maximum blood flow and usually last less than one day, but the pain may persist for up to 2 to 3 days. Symptoms are more or less reproducible from one menstrual period to the other (2, 3). Affected adolescents

experience sharp, intermittent spasms of pain; usually concentrated in the suprapubic area. Pain may radiate to the back of the legs or the lower back. Systemic symptoms such as nausea, vomiting, diarrhea, fatigue and lack of energy, headache or light headedness, mood swings and insomnia are fairly common (2, 3). In adolescents the prevalence of dysmenorrhea varies between 20% and 90%, with severe pain perceived by 2%-29% of the women studied (4-6). Because of the subjective difference in perceiving pain among different persons assessment of the severity of dysmenorrhea is not always easy. More objective assessment of the severity of dysmenorrhea can be measured by multidimensional scoring system (7) and visual analogue scale (8). Multidimensional scoring system defines the severity of dysmenorrhea as mild, moderate and severe centred on three parameters namely; pain, limited activities and medication taken as shown in Table 1. Visual ana-

logue scale using a 10 cm line represented the continuum of the adolescent opinion of the degree of pain. One extremity of the line represents "unbearable pain" and the other extremity represents "no pain at all". The participants were asked to rate the degree of pain by making a mark on the line. Scale value was obtained by measuring the distance from zero to that mark (8). Using the VMS score in a recent longitudinal study showed a trend over time regarding the severity of dysmenorrhoea when comparing 19- and 24-year-old women from the 1962-1972- and 1982-cohorts where women from the 1982-cohort (the younger cohort) reported a greater severity of dysmenorrhoea compared with the other cohorts. In addition, when performing the longitudinal individual analysis, a change in the severity of dysmenorrhoea was more obvious in all measurements recorded for women in the 1962- and 1972-cohorts compared with the 1982-cohort (8).

It is believed that the cause of the pain is the accumulation and/or excess production of prostaglandins (PG) in the endometrium during the ovulatory cycle. Prostaglandins stimulate the myometrial contraction and local vasoconstriction that cause the menstrual effluent to be expelled from the uterine cavity. In support with this view, it was shown that women with dysmenorrhea have higher concentrations of PG in their plasma and in menstrual effluent than women without dysmenorrhea (9). Additionally, elevated serum vasopressin, nitric oxide and interleukin-6 levels have been reported in women with primary dysmenorrhea (10). Many risk factors have been associated with more severe episodes of dysmenorrhea including: earlier age at menarche, long menstrual periods, heavy menstrual flow, smoking and positive family history (11-14). Self-treatment for dysmenorrhoea is common among adolescent girls and young women (15).

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) are the most common pharmacologic treatment for dysmenorrhea. However, in 20-25% of cases, the reduction of pain is not achieved by use of standard therapy. In these cases a combined estrogen/progestin oral contraceptive pills for 3 menstrual cycles can be offered. Adolescents and young adults with dysmenorrhea who do not respond to this treatment should be evaluated for secondary causes of dysmenorrhea. In a review on the use of NSAIDs and hormonal contraceptives for the treatment of dysmenorrhoea the authors concluded that contraceptive pills were preferential to NSAIDs for women who wish contraception (16).

Although dysmenorrhea is a gynecological problem that is commonly seen in young women and that negatively affects daily activities and school life, the rate of seeking medical help is low.

Secondary dysmenorrhea

Secondary dysmenorrhea is more prevalent in young adults than in adolescents and the incidence increases in older women. It is associated with organic pelvic abnormalities/pathologies in a significant number of women. It is found in up to 10% of adolescents with endometriosis (17-19). The onset of secondary dysmenorrhea soon after menarche or in a patient who is clearly anovulatory should alert the physician to the possibility of a secondary cause of dysmenorrhea. Occasionally adolescents may experience menstrual pain with their first periods without any demonstrable underlying cause, especially when the bleeding is heavy and accompanied by clots (20). Menstrual pain appearing after several years of painless periods is also suggestive of secondary dysmenorrhea (21-23). Secondary dysmenorrhea can be caused by endometriosis, pelvic inflammatory disease, intra-uterine devices, ovarian cysts, adenomyosis, uterine myomas or polyps, intra-uterine adhesions or cervical stenosis (18, 19). A systematic literature search was carried out by Janssen et al. for relevant articles published between 1980 and 2011 in the databases PUBMED and EMBASE, based on the keywords 'endometriosis', 'laparoscopy', 'adolescents' and 'chronic pelvic pain (CPP)'. In addition, the reference lists of the selected articles were examined. Based on 15 selected studies, the overall prevalence of visually confirmed endometriosis was 75% (237/314) in girls with chronic pelvic pain (CPP) resistant to treatment, 70% (102/146) in girls with dysmenorrhea and 49% (204/420) in girls with CPP that not necessarily were resistant to treatment (24).

Among the adolescent girls with endometriosis, the overall prevalence of moderate-severe endometriosis reported by the *American Society of Reproductive Medicine* was 32% (82/259) in all girls, 16% (17/108) in girls with CPP resistant to treatment, 29% (21/74) in girls with dysmenorrhea and 57% (44/77) in girls with CPP that not necessarily were resistant to treatment (24). The authors concluded that about two-thirds of adolescent girls with CPP or dysmenorrhea had laparoscopic evidence of endometriosis. About one-third of these adolescents with endometriosis had moderate-severe disease (24).

A clinical staging system is used to describe the extent of endometriosis, adhesions, and endometrioma cysts in the ovary. A score of 1-15 indicates minimal or mild endometriosis and a score of 16 or higher indicates moderate or severe disease. Arruda et al. applied questionnaires to 200 patients after histological diagnosis of endometriosis. Among the patients ana-

Grade	Working ability	Systemic symptoms	Analgesic
Grade 0: Menstruation is not painful and daily activity is unaffected	Unaffected	None	Not required
Grade 1: Menstruation is painful but seldom inhibits the woman's normal activity. Analgesics are seldom required. Mild pain	Rarely affected	None	Rarely required
Grade 2: Daily activity affected. Analgesics required and give relief so that absence from work or school is unusual. Moderate pain	Moderately affected	Few	Required
Grade 3: Activity clearly inhibited. Poor effect of analgesics Vegetative symptoms, e.g. headache, tiredness, nausea, vomiting and diarrhoea. Severe pain	Clearly inhibited	Apparent	Poor effect

Table 1.
The VMS
for assessment
of severity of
dysmenorrhoea.

lyzed, 2.5% were aged less than 20 years, 50% were between 30 and 39 years, and 20.5% were older than 40 years. The main clinical manifestations were dysmenorrhea (in 67%), chronic pelvic pain (in 12.5%), infertility (in 10%), dyspareunia (in 5.5%) and more than one of these manifestations (in 88%). The mean interval between the onset of symptoms and diagnosis of endometriosis was seven years, taking nine years when the symptoms began in adolescence, and only three years when started after 30 years of age. Patients with complaining of pelvic pain and those complaining of infertility took on average six months and 1.7 years respectively to see a doctor. Although 44% of patients develop symptoms before 20 years of age, only 3.5% received a definitive diagnosis in this age group (25).

On study evaluated complaints at presentation and laparoscopic findings as well as histological confirmation 39 patients, aged between 10 and 21 years, in 12 Italian centres. The average age at diagnosis was 18.6 years, with three cases diagnosed before 15 years of age. Genital malformations that could justify the precocity of the diseases were not observed. The main complaint triggering the start of the investigation was chronic pelvic pain with non-cyclic presentation or acute pelvic pain. In three patients, the investigation was based on adnexal masses (26).

In conclusion

Menstrual problems among adolescent females are common and pose a significant source of morbidity in this population. Moreover, adolescent girls are reluctant to seek medical treatment, leading to considerably delayed diagnosis and management. Endometriosis is the most common cause of chronic pelvic pain in adolescent girls (50-70%), especially those unresponsive to treatment with oral contraceptives and non-steroidal anti-inflammatory drugs. The most common manifestations of the disease include one or more of the followings: acquired or progressive dysmenorrhea, acyclic and/or cyclic pain, dyspareunia (in sexually active girls), urological symptoms and gastrointestinal complaints. The main forms of endometriosis are peritoneal and ovarian. Despite the onset of symptoms in adolescence and advances in imaging methods, the diagnosis of this disease is still late.

References

1. Lentz G, Lobo R, Gershenson D, et al. *Comprehensive Gynecology*. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2012.
2. Ju H, Jones M, Mishra G. The prevalence and risk factors of dysmenorrhea. *Epidemiol Rev*. 2014; 36:104-13.
3. Coco AS. Primary dysmenorrhea. *Am Fam Physician*. 1999; 60:489-96.
4. Agarwal A, Venkat A. Questionnaire study on menstrual disorders in adolescent girls in Singapore. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2009; 22:365-71.
5. Chan SS, Yiu KW, Yuen PM, Sahota DS, Chung TK. Menstrual problems and health-seeking behaviour in Hong Kong Chinese girls. *Hong Kong Med J*. 2009; 15:18-23.
6. Omidvar S, Begum K. Menstrual pattern among unmarried women from south India. *J Nat Sci Biol Med*. 2011; 2:174-9.
7. Melzack R, Katz J. Pain measurement in persons in pain. In: Wall PD, Melzack R (eds). *Textbook of Pain*, 3rd edn. London: Churchill Livingstone, 1994; pp.337-51.
8. Lindh I, Ellström AA, Milsom I. The effect of combined oral contraceptives and age on dysmenorrhea: an epidemiological study. *Hum Reprod*. 2012; 27:676-82.
9. Rosenwaks Z, Seegar-Jones G. Menstrual pain: its origin and pathogenesis. *J Reprod Med*. 1990; 25:207-12.
10. Bieglmayer C, Hofer G, Kainz C, et al. Concentrations of various arachidonic acid metabolites in menstrual fluid are associated with menstrual pain and are influenced by hormonal contraceptives. *Gynecol Endocrinol*. 1995; 9:307-12.
11. Harlow SD. A longitudinal study of risk factors for the occurrence, duration and severity of menstrual cramps in a cohort of college women. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996; 103:1134-1142.
12. Andersch B. An epidemiologic study of young women with dysmenorrhea. *Am J Obstet Gynecol*. 1982; 144:655-60.
13. Sundell G. Factors influencing the prevalence and severity of dysmenorrhea in young women. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990; 97:588-94.
14. Herbold NH, Frates SE. Update on nutrition guidelines for the teen: trends and concerns. *Curr Opin Pediatr*. 2000; 12:303-9.
15. O'Connell KJ, Davis AR, Westhoff C. Self treatment patterns among adolescent girls with dysmenorrhea. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2006; 19:285-9.
16. Zahradnik HP, Hanjalic-Beck A, Groth K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hormonal contraceptives for pain relief from dysmenorrhea: a review. *Contraception*. 2010; 81:185-96.
17. Parker MA, Sneddon AE, Arbon P. The menstrual disorder of teenagers (MDOT) study: determining typical menstrual patterns and menstrual disturbance in a large population based study of Australian teenagers. *BJOG*. 2009; 117:185-92.
18. Akerland M. Pathophysiology of dysmenorrhea. *Acta Obstet Gynecol*. 1979; 87(Suppl):27-32.
19. Rosenwaks Z, Seegar-Jones G. Menstrual pain: its origin and pathogenesis. *J Reprod Med*. 1980; 25:207-212.
20. Banikarim C, Middleman AB. Primary dysmenorrhea in adolescents. *UpToDate Online* 12.2, 2004.
21. Emans SJ, Laufer RL, Goldstein DP. *Pediatric & adolescent gynecology*, 5th ed. Philadelphia. Lippincott, Williams & Wilkins; 2005; p. 417-22.
22. Twigg J. Dysmenorrhea. *Curr Obstet Gynaecol* 2002; 12:341-5.
23. Barbieri RL. Primary dysmenorrhea in adults. *UpToDate Online* 12.2, 2004.
24. Janssen EB, Rijkers AC, Hoppenbrouwers K, et al. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2013; 19:570-82.
25. Arruda MS, Petta CA, Abrão MS, et al. Time elapsed from onset of symptoms to diagnosis of endometriosis in a cohort study of Brazilian women. *Hum Reprod*. 2003; 18:756-9.
26. Vicino M, Parazzini F, Cipriani S, et al. Endometriosis in young women: the experience of GiSE. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2010; 23:223-5.

Corrispondenza:

Vincenzo de Sanctis, MD

Pediatric and Adolescent Outpatient Clinic

Private Accredited Quisisana Hospital

Viale Cavour, 128 - 44121 Ferrara

Phone: 0532 207622 - E-mail: vdesantis@libero.it

The male genital examination of an adolescent and its clinical relevance

Rami Marios Saad¹ and Nicos Skordis^{1,2}

¹ St George's, University of London Medical School at the University of Nicosia;

² Department of Pediatric Endocrinology, Center for Specialized Pediatrics "Paedi", Nicosia, Cyprus.

Summary

This article aims in providing information about the complete physical examination of the male genitalia starting from assessing the sexual development, moving to examining the whole genital area including the penis and scrotal area providing the proper technics of inspection and palpation. Some important and common physical signs are also mentioned, which can be detected through the examination and support the proper diagnosis of certain conditions. Moreover in this article we try to relate certain findings with major and important congenital diseases and conditions that afflict males worldwide or conditions that may be detected at the time of adolescence and provide the proper framework for their management.

Key words: *Male genitalia, physical exam, adolescents.*

L'importanza della valutazione clinica dell'apparato genitale nel maschio adolescente

Riassunto

Questo lavoro vuol fornire al lettore le informazioni necessarie per una corretta valutazione della maturazione puberale e dello sviluppo degli organi genitali (pene, contenuto scrotale) nell'adolescente. Gli Autori riportano gli aspetti clinici relativi ad alcune patologie andrologiche, congenite ed acquisite, e forniscono gli elementi necessari per il loro trattamento.

Parole chiave: *Apparato genitale maschile, esame fisico, adolescenti.*

Introduction

Adolescence is one of the most difficult and most challenging periods in life, where males as well as females develop both mentally and most importantly physically. Hence the development of a teenager boy during these years has to happen as smoothly as possible and physicians are expected to help boys understand the nature of their sexual development, reply to their questions, diagnose any abnormality and advise them accordingly.

In adolescents various reasons have been cited demonstrating the importance of a proper genital examination in males. Specifically physical examination of the genital area is used to assess the stage of sexual maturity, the development of sec-

ondary sexual characteristics, as a screening tool for sexually transmitted illness, identification of signs of possible missed genetic diseases or ambiguous genitalia, as well as diagnosing congenital and acquired structural and anatomical abnormalities. Very notably it is used to recognize cases of absent testes or testicular atrophy that might have been missed in the past (1). Moreover, through the clinical examination of the genitals the clinician can help the young boy grasp a better understanding of his body (1).

Sexuality related issues should be discussed in addition to any symptomatology which could occur. Physical exam of the geni-

talia comprises an essential component of the routine physical exam in adolescent boys because a number of asymptomatic conditions may be detected. Such conditions include: ambiguous genitalia, penile abnormalities, cord structure abnormalities, testicular disorders, dermatologic conditions, sexual abuse, genital piercing, soft tissue sarcomas, and perianal findings (2).

A possible challenge that doctors could face in such an intimate examination is the refusal of the examination for various reasons such as fear of an erection and subsequently fear of being perceived as homosexual as well as lack of experience with an examination of that nature but also more serious cases where the boy has been abused in the past (1). In such situations it is vital that the practitioner acknowledges the specific issues and communicates with the adolescent and his parents to educate them and explain to them the importance of such routine check-ups. Clinicians should use the male genital examination as an opportunity to promote and educate adolescents on sexual reproductive health issues (3).

Parts of the male genital examination

Since the examination is of an intimate nature an adequate amount of the time should be spent explaining to the young man, and potentially his parents or guardians, the purpose of the examination describing the procedure and reassuring him that it will be as gentle and quick as possible (4). A chaperone that is of the same sex as the patient should be offered especially if the examiner is of the opposite sex (5). The environment where the examination is taking place should be fairly warm and properly lit (4). The patient should lie down on an examination bed and asked to undress so the genitalia and the lower part of the patient's abdomen can be visible as well as the upper thighs (6). The whole area should be checked for redness, swelling and ulcers. The hair distribution and any possible alopecia or infestation, rashes and eczema should be observed (6).

I. Pubic hair distribution

Assessment of pubic hair distribution should be performed according to the well-known Tanner scale system also known as Sexual Maturity Rating (SMR staging) as shown on Table 1, and Figure 1.

Table 1.

Pubic hair distribution according to the Tanner staging system.

SMR stage	Pubic hair distribution
1	No pubic hair
2	Scarce, long, faintly pigmented
3	Become more curly, more pigmented and more in quantity
4	Rough, curly, more adult-like but less in quantity
5	Adult pattern of distribution, spread to medial thighs

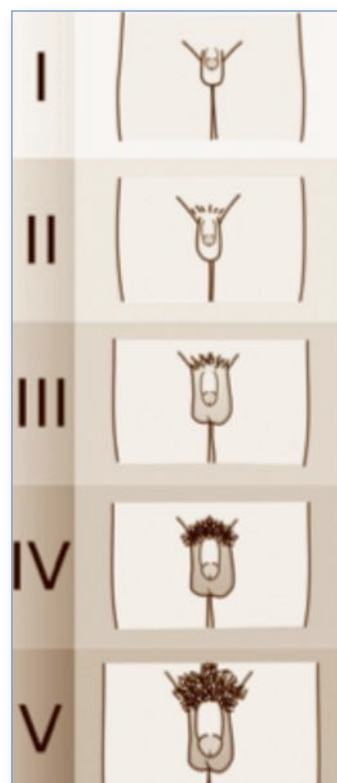


Figure 1.

Pubic hair distribution and testicular size according to the Tanner staging system.

II. The penis

Inspection

A careful observation of the whole organ should be made, noting specifically its size, shape and any abnormal curvature (4). Many adolescent males start having worries about the size and the shape of their genitals especially because they compare themselves with their peers, a fact that creates increasing anxiety to the boy (7). The clinician should be able to address these issues appropriately and detect any true abnormalities such as micropenis or pseudomicropenis, seen in obesity, and investigate further. True micropenis is a condition where the penis is structurally abnormally small (8).

The stretched penile length is less than 2.5 Standard Deviations (SD) of the normal size for age and development in a male with normal, 46 XY, karyotyping (8). Measurement of the penis is done usually with a normal ruler by stretching the penis fully and measuring the whole dorsum of the penis from the pubic ramus to the tip of the glans without including the prepuce (8). Pseudo-micropenis or buried penis results when a normal for age and development penis is buried in the suprapubic fat pad (8). Gentle pressure around the penis will often push back the suprapubic tissues and reveal an underlying normal penis (9).

Micropenis can be an independent abnormality or it can be a sign of various other syndromes and conditions in the context of hormonal dysfunction (10). Micropenis is a clinical sign of impaired testosterone production or action. Possible causes of

Figure 2.

Penile growth chart in humans from birth to age 20 years (From: <http://dsdgenetics.org>).

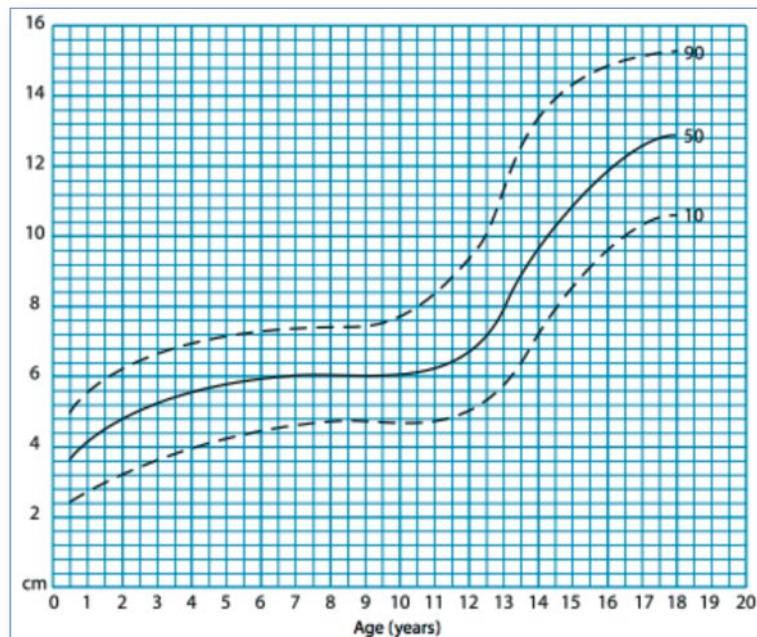


Table 2.

Medical conditions, which may underlie micropenis

Hypogonadotropic hypogonadism	1. Isolated GnRH of gonadotrophin deficiency 2. Panhypopituitarism 3. Septo-optic dysplasia 4. Kallman 5. Prader-Willi 6. Bardet-Biedl 7. CHARGE syndrome
Hypergonadotropic hypogonadism	1. Congenital anorchia 2. Testicular dysgenesis syndrome 3. Partial gonadal dysgenesis 4. Klinefelter's syndrome
Impaired testosterone synthesis	1. 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency 2. 17,20-lyase deficiency 3. 17 beta HSD deficiency 4. 17 alpha-hydroxylase deficiency 5. LH Receptor defects
Impaired testosterone action	1. 5 α reductase deficiency 2. Partial androgen insensitivity due to mutation of the androgen receptor gene
Developmental anomalies	1. Aphallia 2. Cloacal extrophy

micropenis include hypogonadotropic hypogonadism due to alteration of the hypothalamic – pituitary – gonadal axis either as an isolated entity or as part of syndromes such as Kallman's or Prader Willi, where appropriate measures should be taken to establish the diagnosis. Inadequate growth of the penis is also

seen in cases of impaired testosterone action either because of inability of testosterone to be converted to the active form dihydrotestosterone (DHT) as a result of 5 α reductase deficiency, or because of an alteration of the structure of the androgen receptor as seen in the syndrome of partial androgen insensitivity (8).

The characteristic penile growth in humans is seen in Figure 2 and the possible conditions associated with micropenis are listed in Table 2. Management of micropenis initially involves a short course of testosterone aiming to assess the ability of the penis to increase its size to hormonal stimulation, which is not observed in the syndromes of androgen insensitivity. This is usually performed with the administration of testosterone enanthate or cypionate 25 mg given IM every 3 weeks for 4 months, which practically carries no adverse effects. Additional benefits of testosterone therapy may include accelerating growth rate and inducing pubertal onset in cases of delayed puberty (9, 11).

Micropenis provides a very different management challenge. Patients and parents present with two principle levels of anxiety. The first concerns the obvious, visible appearance of the penis and the second, a concern about diagnosis and treatment. Underlying diagnosis should be made to provide fundamental management strategy. An isolated micropenis appears to occur more commonly with a gonadotrophin deficiency, while those associated with a lack of testosterone are often accompanied by hypospadias.

Another anxiety relates to the long-term sexual function. Needless to emphasize that psychological support in these adolescents is fundamental and represents an essential component of their management (12). Adolescents with disorders of sex development (DSD) present with atypical sexual development during the pubertal years. Although the commonest cause of delayed puberty is constitutional delay, all boys over the age of 14 years should be assessed. Overweight boys need careful examination, so that a buried penis is not mistaken for micropenis. Disorders of testosterone biosynthesis or action rarely present in this age group but should be considered particularly when there is a history of hypospadias repair or orchidopexy (13).

Distinguishing constitutional delay of growth and puberty (CDGP) from isolated hypogonadotropic hypogonadism (IHH) remains a challenge. Although the definite diagnosis of hypogonadism

requires the lack of spontaneous puberty by age 18 years, the ability to make the correct diagnosis on time is clinically important. Basal follicular stimulating hormone (FSH), luteinising hormone (LH) and gonadotropin releasing hormone (GnRH) stimulation tests have limited diagnostic specificity, with overlap in gonadotropin levels between adolescents with constitutional delay and hypogonadism. A single determination of inhibin B level could differentiate these two groups if proven to be accurate, sensitive and specific and may offer a simple, discriminatory test (14). The accuracy of the GnRH agonist test in comparison with inhibin B alone or in combination with basal LH was assessed for the diagnosis of CDGP and IHH in a recent study by *Binder et al.* (15). The authors concluded that basal LH < 0.3 IU/L, stimulated LH < 5.3 IU/L or inhibin B < 111 pg/ml had 100% sensitivity for hypogonadism in addition to the LH response after GnRH agonist stimulation test, which had an excellent accuracy for the diagnosis of IHH in prepubertal boys with delayed puberty (15).

Palpation

The whole length of the organ should be palpated up to the perineum noting the dorsal vein on the dorsal side of the penis (4). The penis should be checked for any abnormalities of the underlying tissues for example if there are firm or lumpy areas and the patient should always be asked if he is in pain (4).

The next step would be to retract the prepuce which should be flexible and easily retractable (4). Again the patient should be asked at that point if this is painful in any way. In a case of phimosis the prepuce would be non-retractile and no further attempts should be taken to retract it since it may cause pain (4). A careful observation should be made if there is any secretion from the urethra and if present specimens should be collected (4). Lastly the frenulum should be checked that it is in place and it is intact. (4). At the end of the examination the prepuce should be replaced to its initial place. Congenital anomalies of the penis and urethra in boys include: chordee, which is a ventral curvature of the penis most apparent with erection, epispadias, hypospadias, phimosis and paraphimosis, urethral meatal stenosis, urethral stricture and urethral valves, which impair urine flow. Hypospadias are corrected surgically by creating a new urethra (neourethra) using skin from the shaft of the penis or from the foreskin. When this is done early during the first year of life the correction has good prognosis but when it is done at a later stage in the pubertal and postpubertal period it is associated with complications mainly urethrocutaneous fistulas (16).

III. The scrotum

For this part of the examination the patient should be standing up.

Inspection

Observation should be made to check for erythema, oedema, ulcers, scars, sebaceous cysts and scabies. The scrotum should be lifted gently and inspected from the posterior and infe-

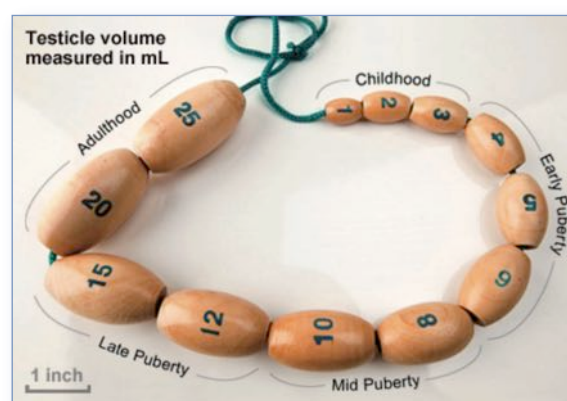
Table 3.

Testicular size based on the Tanner staging.

Tanner stage	Scrotum characteristics
Tanner I	Volume < 4 ml or long axis < 2.5 cm, is prepubertal
Tanner II	Volume 4-8 ml or long axis 2.6-3.3 cm, scrotum becomes thinner and larger
Tanner III	Volume 10-15 ml or long axis 3.4-4.0 cm
Tanner IV	Volume 15-20 or long axis 4.1-4.5 cm, scrotum becomes darker
Tanner V	Volume equal or > 25 ml, adult scrotum or long axis > 4.5 cm

Figure 3.

The orchidometer with the volume of testes in mL at different stages of development. (From: <http://img.webmd.com/dtmcms/live/webmd/consumer>)



rior sides (7). One testis usually is lower than the other, which is a normal finding (7).

At this point a careful assessment of the testicular size should be made. There are 5 stages of testicular enlargement according to the Tanner scale in what concerns testicular volume as seen in Table 3 (17). Typically the assessment of testicular size is done by holding the testis softly and comparing the size with a special instrument, the orchidometer, which is portrayed in Figure 3.

Knowing the testicular size helps the examiner to assess the development of puberty. This is of great importance since delayed puberty can have detrimental consequences to the developing teenager. Moreover it helps to identify signs that could indicate an underlying genetic disease such as Klinefelter's syndrome, which would present with undeveloped and firm testes or fragile X Syndrome a typical feature of which is the development of larger than normal testes during puberty, a condition known as macroorchidism (18, 19).

The diagnosis of Klinefelter's syndrome is more frequent in the age group between 11 and 20 years. The majority of the patients show the classic 47, XXY karyotype whereas a small number carry the 47,XXY/46,XY mosaicism. In contrast to adolescents with hypogonadotropic hypogonadism, affected males with

Table 4.

Etiology of macroorchidism.

Etiology	Disease
Genetic	1. Fragile X syndrome 2. X – linked mental retardation with marfanoid habitus 3. Atkin-Flaitz-Ptil syndrome 4. Aarskog syndrome
Endocrine	1. Hypothyroidism 2. Rotman-Assa-Kauli hypothalamic pituitary dysfunction 3. Mc Cune-Albright syndrome 4. Adrenal rests in Congenital Adrenal Hyperplasia 5. FSH – secreting adenoma 6. Aromatase deficiency
Other	1. Benign idiopathic macroorchidism 2. Secondary to testicular torsion 3. Neoplasm (teratoma, leukemia, lymphoma, germ cell tumor, hepatoma, hCG secreting tumors Volume 10-15 ml or long axis 3.4-4.0 cm

Klinefelter's syndrome apart from cryptorchidism exhibit also gynecomastia and mild neurodevelopmental disorders (19). Enlargement of the testes, which is seen during pubertal maturation is mainly due to the increase in volume and tortuosity of the seminiferous tubules. Macroorchidism, a relatively uncommon finding, could be benign or represent a clinical sign of genetic, endocrine or other disorder as seen in Table 4, hence if detected it requires an accurate clinical approach and laboratory investigation (20). The spectrum of pathological conditions of the scrotum ranges from incidental findings to disorders which require immediate diagnosis and treatment (21). The commonest causes of acute scrotal pain in adolescents include testicular torsion, which is the most dramatic and potentially serious if untreated and torsion of the appendix testis or epididymis, which often require only palliative therapy.

Palpation

Palpation should be as gentle as possible with continuous communication with the patient. Palpation of the scrotal contents is done with both hands (4). The left hand of the examiner should support the scrotal contents and palpation should be done with the index and thumb of the right hand. Alternatively the patient can be asked to hold the penis to one side (4).

A confirmation of the presence of both testes should be made. If any of the testes is not present he should be asked whether it was present in the past (this may indicate a retractile testis) or excised. In the case where one testis is missing the inguinal canal should be examined for the presence a discrete swelling that could indicate an undescended testis (4).

The anterior and medial borders should be felt with the thumb while the lateral border should be felt with the index finger (6).

Any lumps or swellings on the body of the testis should be noted as they may indicate a possible malignancy (4). Both testes should always be compared for any inconsistencies.

The next step is to feel for the epididymis at the posterolateral aspect noting if it is tender enlarged or if there are any appendages (6). For the palpation of the spermatic cord the following manoeuvre should be performed: the testicle is pulled down with the right hand and the fingers are positioned behind the scrotal neck and then brought forward. This way the cord should be felt and within it the vas deference, which is firmer, and feels like a wire or a string (6).

Mixed gonadal dysgenesis

In cases of unilateral cryptorchidism a chromosomal analysis should be considered to exclude mixed gonadal dysgenesis (45,XO/46,XY).

Mixed gonadal dysgenesis is characterized by unilateral testis, which in most cases is intra-abdominal, a streak gonad on the contralateral side, and rarely the persistence of Mullerian structures (22). In most cases the penis is masculinized achieving a normal appearance and size at times. At puberty the androgens appear to be functional quantitatively and qualitatively despite the fact that these patients lack completely germ-cell proliferation.

Revealing bilateral cryptorchidism in adolescents is very rare due to regular Pediatric visits. If detected it requires early investigation and management. This is essential for the diagnosis of associated pathologies because intra-abdominal testis are associated with infertility and neoplastic risk. The undescended testis should never be considered as an isolated anomaly as the associated anomalies occur in significant number of cases (23).

Gonadal development

Gonadal development is complex, originating from the paraspinal mesoderm. About 5% of undescended testicles have failed to fully form, manifesting clinically as an "empty" scrotum and corresponding to gonadal remnants of the vanishing testis. Historically the cause of this phenomenon has been regarded as a vascular accident in utero (24). Anorchia, the complete absence of testicular tissue in a normally virilised male can be congenital or acquired. Although the aetiology is still unclear, functional testicular tissue must have been present in the first trimester of foetal life, thus allowing the AMH from the Sertoli cells to provoke Mullerian duct regression and Leydig cell-produced androgens to induce the differentiation of Wolffian ducts, the urogenital sinus and external genitalia.

Interestingly the pattern of Gonadotrophin secretion pattern from birth to puberty, which is observed in normal males, is also found in anorchid boys, but with gonadotrophin levels considerably elevated. Serum gonadotrophin levels may normalize in anorchid boys during late childhood and rise again at puberty. Furthermore, because intermediate gonadotrophin levels are unhelpful to establish a diagnosis concerning the existence of gonadal tissue, direct

Sertoli cell markers should be considered whenever available (25). Normal testicular physiology results from the integrated function of the tubular and interstitial compartments. Serum markers of interstitial tissue function are testosterone and insulin-like factor 3 (INSL3), whereas tubular function can be assessed by sperm count, morphology and motility, and serum AMH and inhibin B (26). AMH determination is helpful in assessing gonadal function and familiarizes the aetiological diagnosis of paediatric male hypogonadism. AMH, which is an excellent marker of FSH and androgen action in the testis remains a distinctive marker of the prepubertal Sertoli cell and therefore cannot be detected in anorchid patients. In males with primary or central hypogonadism affecting the whole gonad, serum AMH is low. When hypogonadism however affects only the Leydig cells, as seen in LH receptor mutations or steroidogenic enzyme defects and in patients with androgen insensitivity, AMH is normal or even high. In pubertal males suffering central hypogonadism, AMH is low for Tanner stage due to lack of FSH stimulus, but high for age because there is no testosterone inhibitory effect (27).

Varicocele

A varicocele, which is a common finding in adolescents and mostly found in the left scrotum, feels like a bag of worms and appears only when the patient is standing up and disappears while the patient lies down (4). A schematic image of left varicocele is seen in Figure 4. Varicoceles are often asymptomatic; hence the diagnosis is made during the routine physical exam (28). Hypotrophy of the left testis in association with the varicocele is sometimes detected, which is reversible and catch up growth occurs after surgical correction. The best clinical indication of testicular dysfunction related to the varicocele is growth arrest, which could be detected if the difference between the sizes of the testes exceeds 2 ml and is an indication for surgical correction in addition to severe abnormality in semen analysis (28).

Varicocele although considered as the most common cause of infertility in men, only a small percentage of men with varicoceles have subfertility. In adolescents, the prevalence of varicocele

increases dramatically during puberty. The development of varicocele during puberty may impair testicular growth and function. The main indications for surgical correction in adolescents include a volume differential between unaffected and affected testes or abnormality in semen analysis (29). The prevalence of varicocele has increased in recent decades with the sharpest rise in adolescents having normal weight. This increasing trend provides clues to direct further research in andrology on the role of modern lifestyle and environment in the aetiology of varicocele (30, 31).

The exact mechanism of impaired testicular function in patients with varicocele is not well understood yet. The most widely currently accepted concept is that varicocele can result in increased intra-testicular temperature, leading to destruction of viable sperms. If left untreated, varicocele can cause testicular damage leading to infertility. Thus, urgent clinical attention should be sought to correct and repair varicocele (32). Varicoceles in adolescents are usually asymptomatic and the diagnosis is most frequently made according to the typical appearance by the routine physical examination. Semen analysis is possible three years after the onset of puberty when semen parameters reach adult values. The indications for surgical intervention in adolescent are: pain, large varicoceles, hypotrophy of the involved testicle, bilateral varicocele, intratesticular varicocele and patients with abnormal semen parameters on serial evaluation (33).

Scrotal lumps

In case a scrotal lump is palpated this should be assessed as any other lump noting its consistency, fluctuation, compressibility, pulsatility etc. Scrotal masses represent a wide spectrum of medical conditions from benign congenital anomalies to life threatening diseases and emergencies, which require immediate surgical treatment (34). Scrotal mass could be an incidental finding of little clinical significance or a medical conditions that require immediate action. A swollen scrotum is of great concern and needs immediate evaluation and action (34). Identification of the normal anatomic structures of the scrotum and transillumination of any mass should be included in the clinical examination.

Transillumination is done in a dimly lit room using a pen-torch shone in the posterior part of the swelling. Any mass which has a fluid consistency will transilluminate whereas any solid masses won't transmit light (4).

Scrotal masses could be painful and often require emergency treatment or painless (35). Painful masses could be located on the scrotal wall (Kawasaki disease, Henoch-Schonlein purpura), intrascrotally (hernia) or within the testis/epididymis (orchitis, epididymitis, testicular torsion, torsion of the appendix testis/epididymis). Painless scrotal mass-

Figure 4.

Left Varicocele (From: <http://thor.sead.ufrgs.br/objetos/varicocele>)



es located on the scrotal wall are usually the result of idiopathic scrotal edema, whereas those located within the testis are suspicious for malignancy, therefore a scrotal swelling could indicate a testicular tumor which should be investigated. These tumors could be malignant, with the most common being yolk-sac tumors and embryonal carcinomas, or benign commonly Teratomas, Epidermoid cysts, Leydig-cell tumors, Sertoli-cell tumors, Cystic dysplasias, and Focal fibrosis (36). Before the onset of puberty benign tumors are more common than malignant tumors but after the age of 13 years the proportion of benign tumors drops significantly from 77% to 38%. After puberty the tumor that appears most often is embryonal carcinoma.

Epilogue

The examination of the adolescent male genitalia is a crucial part of the complete physical examination of the patient and it should always be performed in any visit to the outpatient clinic. Although the commonest cause of delayed puberty is constitutional delay, all boys with delayed puberty who are over the age of 14 years should be assessed. Overweight boys should be carefully examined, so that a buried penis is not mistaken for micropenis. The presence of a medical history of corrected hypospadias or cryptorchidism raises suspicions about rare disorders such as Androgen Insensitivity syndrome, Testosterone biosynthetic defect or mild forms of testicular dysgenesis, which could present in adolescent years. Elevated gonadotropins are indicative of testicular insult and therefore a karyotype should be performed to exclude disorders such as Klinefelter's syndrome or 45,X/46,XY mixed gonadal dysgenesis.

References

- Marcell AV, Wibbelsman C, Seigel WM, the Committee on Adolescence. Male Adolescent Sexual and Reproductive Health Care. *Pediatrics* 2011; 128:e1658-e76.
- Cavanaugh RM Jr. Screening for Genitourinary Abnormalities in Adolescent Males. *Pediatr. Rev.* 2009; 30:431-8.
- Position paper. The Male Genital Examination: A Position Paper of the Society for Adolescent Health and Medicine. *Journal of Adolescent Health* 2012; 50:424-5.
- Thomas J, Monaghan T. The male reproductive system in Oxford handbook of clinical examination and practical skills. : Oxford University Press; 2007; p. 405-21.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Practice and Ambulatory Medicine. The use of chaperones during the physical examination of the pediatric patient. *Pediatrics*.1996; 98:1202.
- Anderson E, Gebbie A, Smith N, Berrey P. The Reproductive System in Macleod's clinical examination. Elsevier Churchill Livingstone; 2005; p. 197-226.
- Bell DL. Adolescent male sexuality. *Adolescent Medicine: State of the Art Reviews* 2003; 14:583-94.
- Tsang S. When Size Matters: A Clinical Review of Pathological Micropenis. *Journal of Pediatric Health Care* 2010; 24:231-40.
- Soliman A, De Sanctis V. An approach to constitutional delay of growth and puberty. *Indian J End Metab* 2012; 16:698-705.
- Hatipoğlu N, Kurtoğlu S. Micropenis: Etiology, Diagnosis and Treatment Approaches. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013; 5:217-23.
- Guthrie RD, Smith DW, Graham CB. Testosterone treatment for micropenis during early childhood. *J Pediatr.* 1973; 83:247-52.
- Wood D, Woodhouse C. Penile anomalies in adolescence. *The Scientific World Journal* 2011; 11:614-23.
- Faisal Ahmed S, Achermann JC, Arit W, et al. UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development. *Clin Endocrinol* 2011; 75:12-26.
- Harrington J, Palmert MR. Distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism: Critical appraisal of available diagnostic tests. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:3056-67.
- Binder G, Schweiser R, Blumenstock G, et al. Inhibin B plus LH versus GnRH agonist test for distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism in boys. *Clin Endocrinol* 2014 Sep 10.doi:10.1111/cen.12613.
- Korvald C, Stubberud K. High odds for freedom from early complications after tubularized incised-plate urethroplasty in 1-year-old versus 5-year-old boys. *J Pediatr Urol.* 2008; 4:452-6.
- Carswell JM, Stafford DEJ. Normal Physical Growth and Development in Normal Physical Growth and development in Adolescent health care: a practical guide. Lippincott Williams & Wilkins. 2008; p. 3-26
- McLennan Y, Polussa J, Tassone F, et al. Fragile x syndrome. *Curr Genomics* 2011; 12:216-24.
- Pacenza N, Pasqualini T, Gottlieb S, et al. Clinical presentation of Klinefelter's syndrome: Differences according to age. *Int J Endocrinol* 2012;324835. doi: 10.1155/2012/324835.
- De Sanctis V, Marsella M, Soliman A. Macroorchidism in childhood and adolescence: an update. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014; 11:263-73.
- <http://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-scrotal-pain-or-swelling-in-children-and-adolescents>.
- Davidoff F, Federman DD. Mixed gonadal dysgenesis. *Pediatrics* 1973; 52:725-42.
- Shera AH, Baba AA, Gupta SK, et al. Undesended testis: How extensive should the work up be? *Afr J Paed Surgery* 2010; 7:92-5.
- Antic T, Hyjek EM, Taxy JB. The Vanishing testis. *Am J Clin Pathol* 2011; 136:872-80.
- Grinspon RP, Ropelato MG, Bedecarra P, et al. Gonadotrophin secretion pattern in anorchid boys from birth to pubertal age: pathophysiological aspects and diagnostic usefulness. *Clin Endocrinol* 2012; 76: 698-705.
- Rey RA, Grinspon RP, Gottlieb S, et al. Male hypogonadism: an extended classification based on a developmental, endocrine physiology-based approach. *Andrology* 2013; 1:3-16
- Grinspon RP, Rey RA. Anti-Mullerian hormone and Sertoli cell function in Paediatric Male hypogonadism. *Horm Res Paediatr* 2010; 73:81-92.
- Skoog SJ, Roberts KP, Goldstein M, et al. The adolescent varicocele: what's new with an old problem in young patients? *Pediatrics* 1997; 100:112-21.

29. Haddad NG, Houk CP, Lee PA. Varicocele: a dilemma in adolescent males. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014; (Suppl 2):274-83.
30. Rais A, Zarka S, Derazne E, et al. Varicocele among 1 300 000 Israeli adolescent males: time trends and association with body mass index. *Andrology.* 2013; 1:663-9.
31. Yigitler C, Yanardag H, Silit E, Alpay AS. Evaluation of inguinoscrotal pathologies among adolescents with special emphasis on association between varicocele and body mass index. *Urol J.* 2012; 9:592-9.
32. Raheem OA. Surgical management of adolescent varicocele: Systematic review of the world literature. *Urol Ann.* 2013; 5:133-9.
33. Dobanovacki D. Varicocele in adolescents. *Med Pregl.* 2010; 63:741-6.
34. Tiemstra JD, Kapoor S. Evaluation of Scrotal Masses. *Am Fam Physician.* 2008; 78:1165-70.
35. Klein BL, Ochsenschlager DW. Scrotal masses in children and adolescents: a review for the emergency physician. *Pediatric Emergency Care* 1994; 9:351-61.
36. Taskinen S, Fagerholm R, Aronniemi J, et al. Testicular tumors in children and adolescents. *J Pediatr Urol.* 2008; 4:134-37.

Correspondence:

Nicos Skordis, MD PhD

Center for Specialized Pediatrics "Paedi", Nicosia, Cyprus)

Tel: +357 22 565880 - Fax: +357 22515265

E-mail: nicosskordis@paedi.org.cy

Shortened menstrual cycles (Hypomenorrhea) in two adolescents: Diagnostic and reproductive implications

Vincenzo De Sanctis¹, Ashraf T. Soliman²,
Nada A. Soliman³, Rania Elalaily⁴, Giuseppe Millimaggi⁵

¹ Pediatric and Adolescent Outpatient Clinic, Quisisana Hospital, Ferrara, Italy;

² Department of Pediatrics, Division of Endocrinology,
Alexandria University Children's Hospital, Alexandria, Egypt;

³ Ministry of Health, Alexandria, Egypt;

⁴ Department of Primary Health Care, AbuNakhla Hospital, Doha, Qatar;

⁵ Radiology Clinic, Quisisana Hospital, Ferrara, Italy.

Introduction

Regular ovulatory menstrual cycles (MC) occur every 21 to 35 days and last up to 7 days, with an average blood loss of 25 to 69 mL (1). A multicenter study conducted on a large, population-based sample of Italian high school girls ($n = 3,783$), using a self-administered questionnaire, reported that by the mean age of 17.1 years, 3% of the subjects had MC shorter than 21 days and 3.4% had MC longer than 35 days. A MC shorter than normal bleeding period (< 4 days) was reported by 3.2% of the sample population and a longer bleeding period (> 6 days) by 19% of the girls (3). While there are multiple causes for disturbances of menstrual frequency, little is known about the short duration of menstrual flow ["hypomenorrhea" in the old terminology] (Table 1) (2). This report describes two adolescents with short duration of menstrual flow and discuss the diagnostic and its possible reproductive implications.

Case reports

Patient I

A 17.2-year old female was accompanied by her mother complaining of "light periods" (1-2 days), since menarche (at age 12 years). In the past, she believed that her menstrual flow had been "more or less" regular because of the "young menstrual age". However, recently she expressed her concerns to the mother: "Am I normal? Why my periods are too light and too short?". Her personal history was unremarkable. The menstrual intervals were 28 days $\pm$ 5 days. There was no history of emotional stress, digestive disorders, sharp weight loss or intense physical activity. Dysmenorrhea was present in the first two days of menstrual cycle and acetaminophen was occasionally taken. Her mother

Summary

The purpose of these case reports is to stimulate the attention of physicians to a neglected aspect of adolescent gynaecology. Knowledge about the average variations, including length and amount, of the menstrual cycle is necessary for patient education and for identifying deviations from normal to guide clinical evaluation. Further studies on normal endometrial physiology as it pertains to the regulation of menstruation are essential to understand better disorders of menstruation. The exact biologic mechanism/s underlying the link between short menstrual cycles and fertility reported in the literature remains to be elucidated.

Key words: Shortened menstrual cycles, hypomenorrhea diagnosis, reproductive implications, adolescents.

Due adolescenti con cicli mestruali di breve durata e scarsa entità (ipomenorrea): Implicazioni diagnostiche e sulla attività riproduttiva

Riassunto

La conoscenza delle variazioni della frequenza e durata del ciclo mestruale rappresenta un aspetto molto importante sia dal punto di vista diagnostico che della educazione sanitaria dell'adolescente. Questo lavoro descrive due adolescenti di 15 e 17 anni con cicli mestruali di breve durata. Vengono trattati e discussi gli aspetti diagnostici e le implicazioni sulla potenziale fertilità.

Parole chiave: Cicli mestruali di breve durata e scarsa entità, ipomenorrea, diagnosi, implicazioni riproduttive, adolescenti.

experienced menarche at the age of 13 years. There was no family history (FH) of menstrual flow disorders, gynecological tumors or other gynecological problems.

On examination; she was well developed (height and weight: 25th and 35th percentile for age respectively). Blood pressure was 110/50 mmHg. She did not have palpable goiter, acne or hirsutism. Breasts were at Tanner's stage 4 and pubic hair at Tanner's stage 5 of development. External genitalia was normal with normal tenderness on pelvic examination.

Urine pregnancy test was negative. The pictorial blood loss assessment chart used for 3 months confirmed the normal menstrual interval and the presence of short duration of menstrual flow. The basal body temperature (BBT) taken orally with a digital thermometer at the same time, every morning for 2 menstrual cycles, showed a normal biphasic curve.

The abdominal and pelvic ultrasound revealed normal uterus and ovaries. The endometrium thickness in the proliferative phase of the menstrual cycle (days 6-14) was 5 mm and in the late proliferative (perioviatory) phase was 7 mm.

Table 1.

Suggested "normal" limits for menstrual parameters in the mid-reproductive years (from Munro. FIGO system for abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 2012).

Clinical dimensions of menstruation and menstrual cycle	Descriptive term	Normal limits (5 th -95 th percentiles)
Frequency of menses, d	Frequent	< 24
	Normal	24-38
	Infrequent	> 38
Regularity of menses: cycle-to-cycle variation over 12 months, d	Absent	No bleeding
	Regular	Variation $\pm$ 2-20
	Irregular	Variation > 20
Duration of flow, d	Prolonged	> 8.0
	Normal	4.5-8.0
	Shortened	< 4.5
Volume of monthly blood loss, mL	Heavy	> 80
	Normal	5-80
	Light	< 6

Routine biochemical laboratory blood tests were normal. Endocrine laboratory tests, performed in the early follicular phase of the menstrual cycle, showed: total testosterone: 0.40 ng/dl (nv: 0-80 ng/dl), androstendione 1.6 ng/dl (nv: 0.4-2.7 ng/ml), DHEA-S: 155 μ g/dl (nv: 16-304 μ g/dl), 17-hydroxyprogesterone: 0.6 ng/ml (nv: 0.1-1.5 ng/ml), prolactin: 12 ng/dl (nv: 0-25 ng/ml), LH: 2.9 mU/ml (nv: 1.7-14 mU/ml), FSH: 3.3 mU/ml (nv: 3.9-10 mU/ml), estradiol: 46 pg/ml (nv: 30-150 pg/ml), TSH: 3.1 U/ml (nv: 0.25- 4 U/ml), cortisol 18 μ g/dl (nv: 7-20 μ g/dl). Deamidated gliadin peptide (DGP) antibodies, transglutaminase (TTG) antibodies, faecal calprotectin and Mantoux test were all negative.

Follow-up

No significant variations of menstrual interval and menstrual flow were observed during 3 years of follow-up.

Patient 2

A 15.5 - year old girl was referred to our Adolescent Outpatient Clinic for a second opinion because of short duration of menstrual flow. She stated "*light periods*" (2-3 small pads/day for 1 and half - 2 days), since menarche that occurred at the age of 11.5 years. Her personal history was unremarkable. The menstrual intervals were normal (from 33 to 31 days). There was no history of emotional stress, digestive disorders, sharp weight loss, intense physical activity or drug intake. She was not sexually active. Her mother experienced menarche at the age of 11.2 years. There was no FH of menstrual flow disorders, gynecological tumors or other gynecological problems. Her grandmother had obesity and diabetes mellitus type 2.

On physical examination, her height was at 5th percentile, weight 15th percentile. Her blood pressure was 100/55 mm/Hg. She had not acne, hirsutism or muscular hypertrophy. Breasts and pubic

hair were at Tanner's stage 5. Genitalia examination revealed normal outward appearance. The rest of her exam was normal.

Routine biochemical laboratory blood tests were in the normal range. The patient was counselled for a hormonal work-up. Her endocrine laboratory data, assayed in the early follicular phase of the menstrual cycle, were as follows: total testosterone: 0.30 ng/dl (nv: 0-80 ng/dl), androstendione 1.3 ng/ml (nv: 0.4-2.7 ng/ml), DHEA-S: 160 μ g/dl (nv: 16- 304 μ g/dl), 17-hydroxyprogesterone: 0.5 ng/ml (nv: 0.1-1.5 ng/ml), prolactin: 14 ng/dl (nv: 4-25 ng/ml), LH: 2.1 mU/ml (nv: 1.7-14 mU/ml), FSH: 5.3 mU/ml (nv: 3.9-10 mU/ml), estradiol: 41 pg/ml (nv: 30-150 pg/ml), TSH: 1.51 U/ml (nv: 0.25-4 U/ml), cortisol 13 μ g/dl (nv: 7-20 μ g/dl). Deamidated gliadin peptide (DGP) antibodies, transglutaminase (TTG) antibodies, faecal calprotectin and Mantoux test all were negative.

Follow-up

A pelvic ultrasound was done one year later. She showed a normal uterus and ovaries with a thin endometrium. No significant variations of menstrual interval and menstrual flow were observed during 2.5 years of follow-up.

Discussion

Knowledge of the length and variation of the menstrual cycle is necessary for patient education and for identifying deviations from normal to guide clinical evaluation. Therefore, it is important for clinicians as well as young patients and their parents to understand what a normal menstrual pattern is, in order to evaluate what constitutes an irregular cycle or abnormal flow.

Menstrual bleeding usually lasts from 4 to 6 days and average

blood loss is about 3.5 tablespoons (3-4 pads/tampons a day). Dewhurst *et al.* (4) analyzed 368 menstrual periods and found that the menstrual flow lasted between 3 and 7 days in 88% of the cycles, with an average length of 5 days. In a larger series described by Widholm and Kantero (5), short periods of 2-3 days occurred in 8.8% of the girls during the first menstrual year, but this figure dropped to 3.7% by the fifth year. Four hundred and fifty six girls (mean age 16 ± 0.93 years-age, range 14-19 years) were surveyed by Gumanga and Kwame-Aryee (6). Seventy one percent had menses lasting from 3 to 5 days and 27.2% had menses lasting for more than five days. The mean duration of menstrual flow was 4.9 days with a median of 5 days. None had a menstrual flow duration less than 2 days.

In another study performed by Yassin in 900 adolescent students (age range 12-18 years), in a secondary schools of Egypt, the prevalence of menstrual flow duration of 2 day duration was reported in only 0.8 % of adolescent girls (7).

Shortened menstrual bleeding is very uncommon and is defined as menstrual bleeding of < 2 days in duration. The bleeding is also usually light in volume and is uncommonly associated with serious disease.(2) Short and light bleeding (hypomenorrhea) may be caused by one of the following conditions:

- Disorders of hypothalamic- pituitary axis.
- Ovulation problems are the most common cause of irregular and infrequent periods. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common ovulation disorder.
- Psychogenic factors such as stress due to exams, or excessive excitement about an upcoming events (travel, relationships, family problems) may cause short and light bleeding
- Eating disorders (anorexia and bulimia) and malabsorption disorders like celiac disease, Crohn's disease or ulcerative colitis.

- Excessive exercise (like gymnasts and ballet dancers) and crash dieting can cause scanty menstrual periods when the proportion of body fat drops beneath a certain level. It may cause also a secondary amenorrhea.
- Estrogen-secreting tumors usually produce disturbances of menstrual frequency prior to the development of other types of abnormal bleeding.
- Intrauterine adhesions (Asherman's syndrome) and endometrial tuberculosis.
- Use of oral contraceptives may result in decreased menstrual flow.
- Hyperthyroidism and cervical stenosis may be the cause of light flow.

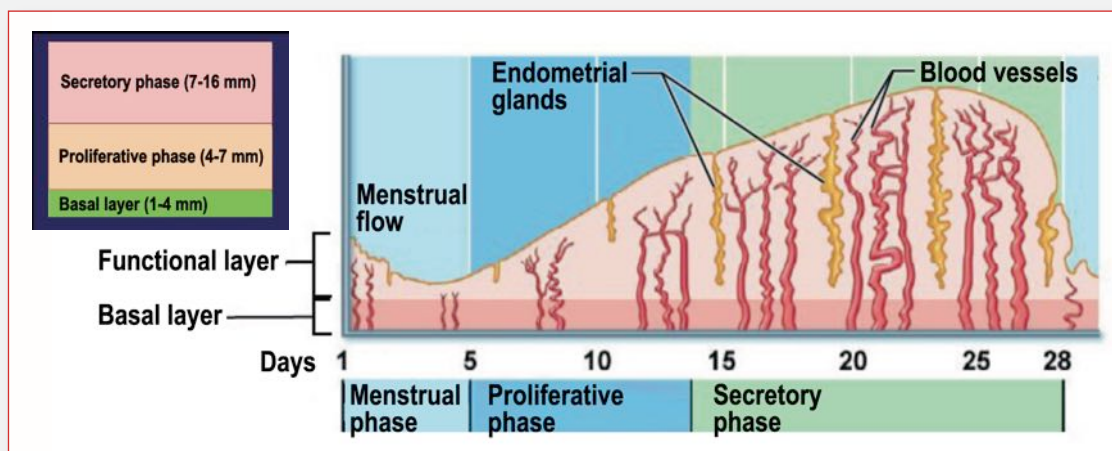
In our adolescent patients the above causes were excluded and the uneventful follow up for years confirmed the diagnosis of "idiopathic" hypomenorrhea.

The endometrium is composed of the basal and functional layers. Only the functional layer of endometrium is shed with each cycle. The basal layer contains the progenitor cells that regenerate the functional layer in each cycle. Endometrial tissue responds to sex steroid hormones produced in the follicular and luteal phases of the ovarian cycle. In addition, numerous growth factors hormones regulate the growth of the endometrium during the menstrual cycle (8).

During menstruation, the endometrium appears as a thin, echogenic line 1-4 mm in thickness. Once the proliferative phase of the menstrual cycle (days 6-14) begins, the endometrium becomes thicker (5-7 mm) (9). In the late proliferative (periovulatory) phase, the endometrium develops a multilayered appearance. In this stage, the endometrium may measure up to 11 mm in thickness. The layered appearance usually disappears 48 hours after

Figure 1.

The uterine lining slowly thickens from day 5 through day 28.



ovulation. During the secretory phase, the endometrium becomes even thicker (7-16 mm) and more echogenic. (9, 10). In both our patients the echogenic line appeared thin. However, the pelvic ultrasound was done just in one occasion (Figure 1). The purpose of the endometrium is to provide protection and nourishment for the early embryo. Although the exact biologic mechanism underlying the link between short menstrual cycles and fertility remains to be elucidated, these findings suggest that menstrual cycle length may serve as a useful clinical marker of fertility potential. A thorough understanding of the mechanisms that underlie this process is important to understand the basis and treatment of disorders in this complex physiologic process. To our knowledge, there are no studies investigating the joint effects of short and light bleeding (= or < 2 days) on fecundability. *Small et al.* (11) prospectively studied 470 women to determine whether cycle length or menstrual bleeding length were associated with fertility disorders and/or spontaneous abortion. Cycles with lengths of 30 to 31 days and with 5 days of menstrual bleeding had the highest fecundity. On the other hand, cycles with up to 4 days of bleeding had lower fecundity. Spontaneous abortion was less likely in women whose MC bleeding was greater than 5 days (OR = 0.4 [0.1-1.1]) when compared with 5-day bleeding. The authors concluded that the menstrual cycle characteristics appeared to be associated with fertility and spontaneous abortion. Similar results were reported by *Wise et al.* These authors found that women with shorter MC lengths had reduced fecundability (12). Neither study reported data on intensity of menstrual flow.

In summary, the purpose of these 2 case reports is to stimulate the attention of physicians on a ignored aspect of adolescent gynaecology. Knowledge of the length and variation of the menstrual cycle is necessary for patient education and for identifying deviations from normal to guide clinical evaluation. Cycles that fall outside of the norm should be evaluated for underlying pathology. Accurate judging about heaviness of menstrual loss is not easy because it is usually based on personal norm (past experience of periods), number of sanitary protection used and pattern of loss (presence of clots and flooding). Charting the

menstrual cycle on a calendar can be helpful to clarify "normal versus abnormal" cycles. Finally, further studies on normal endometrial physiology as it pertains to the regulation of menstruation are essential to understand better disorders of menstruation.

References

1. Lee PA. Normal Pubertal Development. Chapter 5 - In: Goldfarb AF (ed). *Clinical Problems in Pediatric and Adolescent Gynecology*. New York: Chapman & Hall, 1996, pp. 49-60
2. Munro MG, Critchley HO, Fraser IS. The FIGO systems for nomenclature and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: who needs them? *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 207:259-65.
3. Rigon F, De Sanctis V, Bernasconi, et al. Menstrual pattern and menstrual disorders among adolescents: an update of the Italian data. *Ital J Pediatr*. 2012; 38:38.
4. Dewhurst CJ, Cowell CA, Barrie LC. The regularity of early menstrual cycles. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*. 1971; 78:1093-5.
5. Widholm O, Kantero RL. A statistical analysis of the menstrual patterns of 8,000 Finnish girls and their mothers. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1971; 14 (Suppl 14):1-36.
6. Gumanga SK, RA Kwame-Aryee RA. Menstrual Characteristics in Some Adolescent Girls in Accra, Ghana. *Ghana Med J*. 2012; 46:3-7.
7. Yassin SAT. Herbal remedy used by rural adolescent girls with menstrual disorders. *J Am Sc*. 2012; 8:467-73.
8. Nair AR, Taylor HS. The Mechanism of Menstruation (Chapter 2) In N.F. Santoro and G. Neal-Perry (eds.), *Amenorrhea: A case-Based, Clinical Guide, Contemporary endocrinology*.
9. Fleischer AC. Sonographic assessment of endometrial disorders. *Semin Ultrasound CT MR* 1999; 20:259-66.
10. Hall DA, Yoder IC. Ultrasound evaluation of the uterus. In: Callen PW, ed. *Ultrasonography in obstetrics and gynecology*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Saunders, 1994; 586-614.
11. Small CM, Manatunga AK, Klein M, et al. Menstrual cycle characteristics: associations with fertility and spontaneous abortion. *Epidemiology*. 2006; 17:52-60.
12. Wise LA, Mikkelsen EM, Rothman KJ, et al. A prospective cohort study of menstrual characteristics and time to pregnancy. *Am J Epidemiol*. 2011; 174:701-9.

Corrispondenza:

Vincenzo de Sanctis, MD

Pediatric and Adolescent Outpatient Clinic

Private Accredited Quisisana Hospital

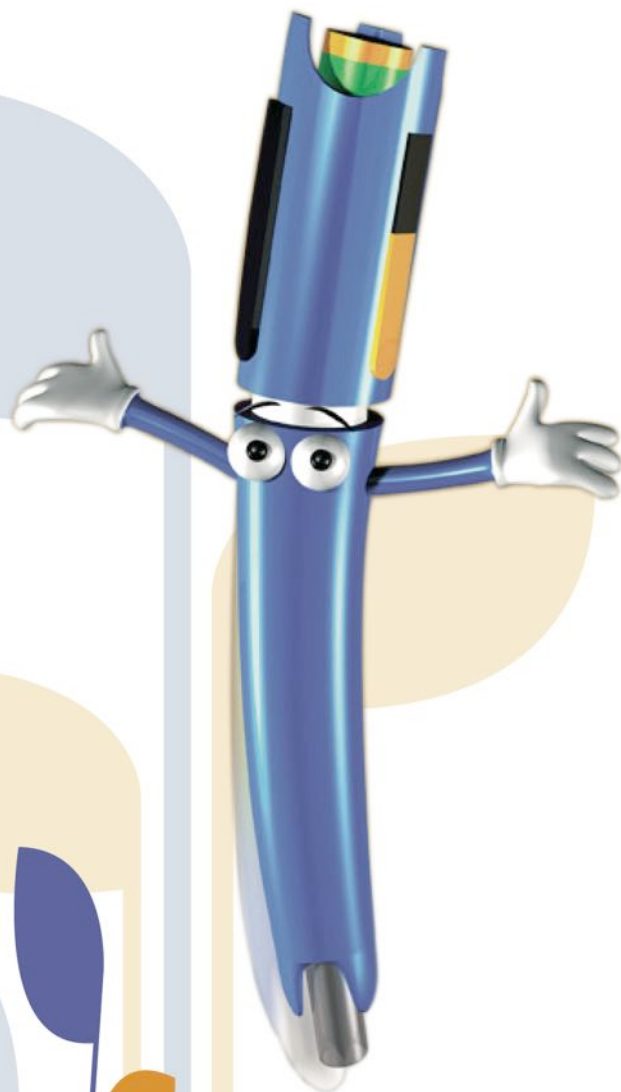
Viale Cavour, 128 - Ferrara, Italy

Phone: 0532 207622

E-mail: vdesanctis@libero.it

ZOMAJET[®]-2 Vision

Senz'ago per una
migliore adesione
alla terapia



PROSE

PROblem Solving in Endocrinologia

www.progettoprose.it

in Endocrinologia

FERRING

FARMACEUTICI