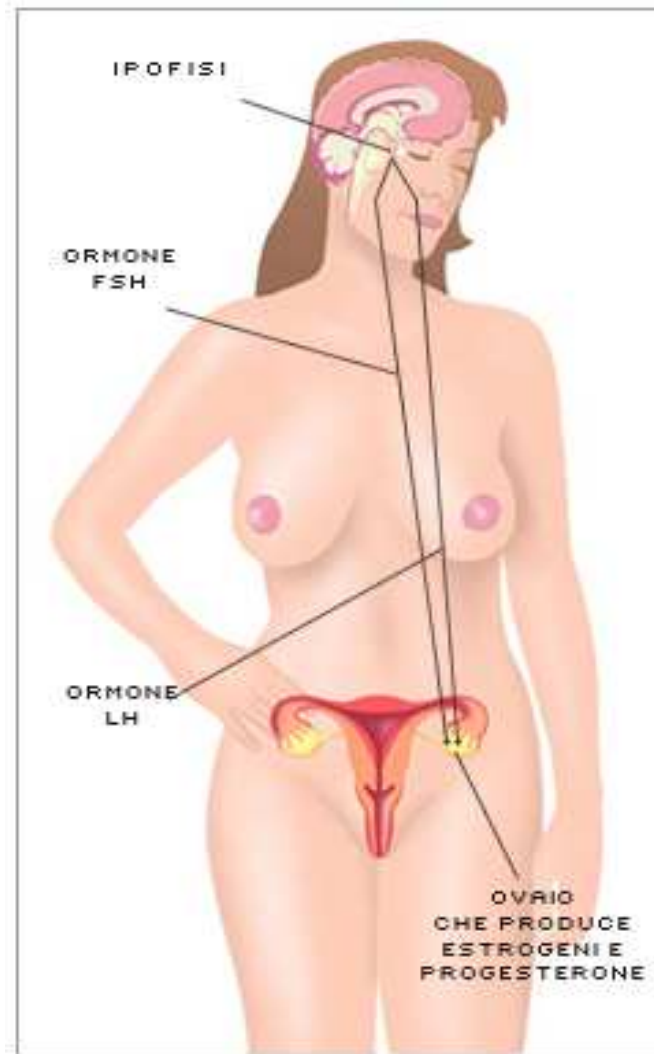


**“APPROPRIATEZZA
DIAGNOSTICA
NELL’UTILIZZO DEI TEST
ORMONALI IN MENOPAUSA”**

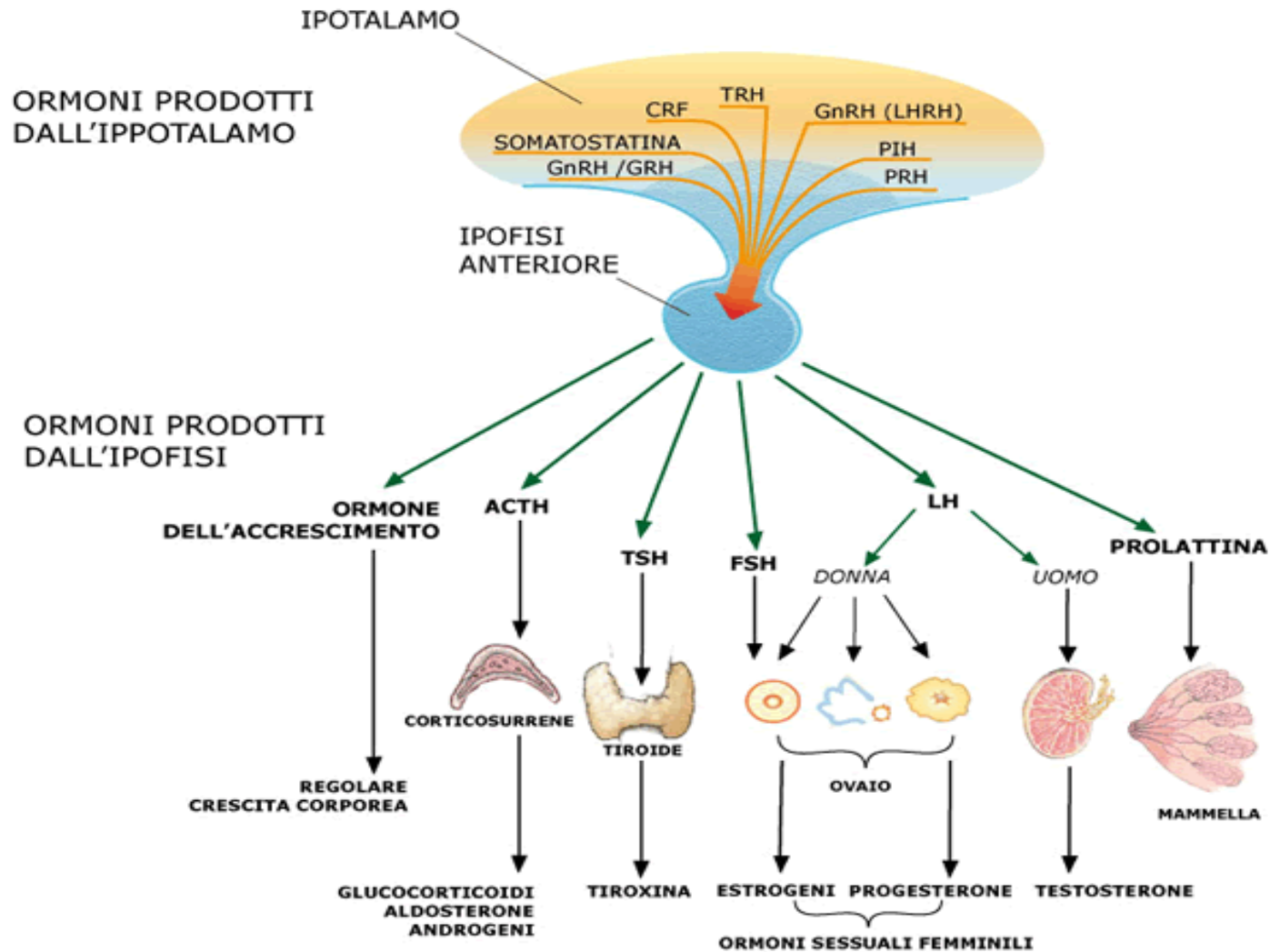
**“TEST DI SCREENING
PRENATALE”**

03 Aprile 2012
Brescia

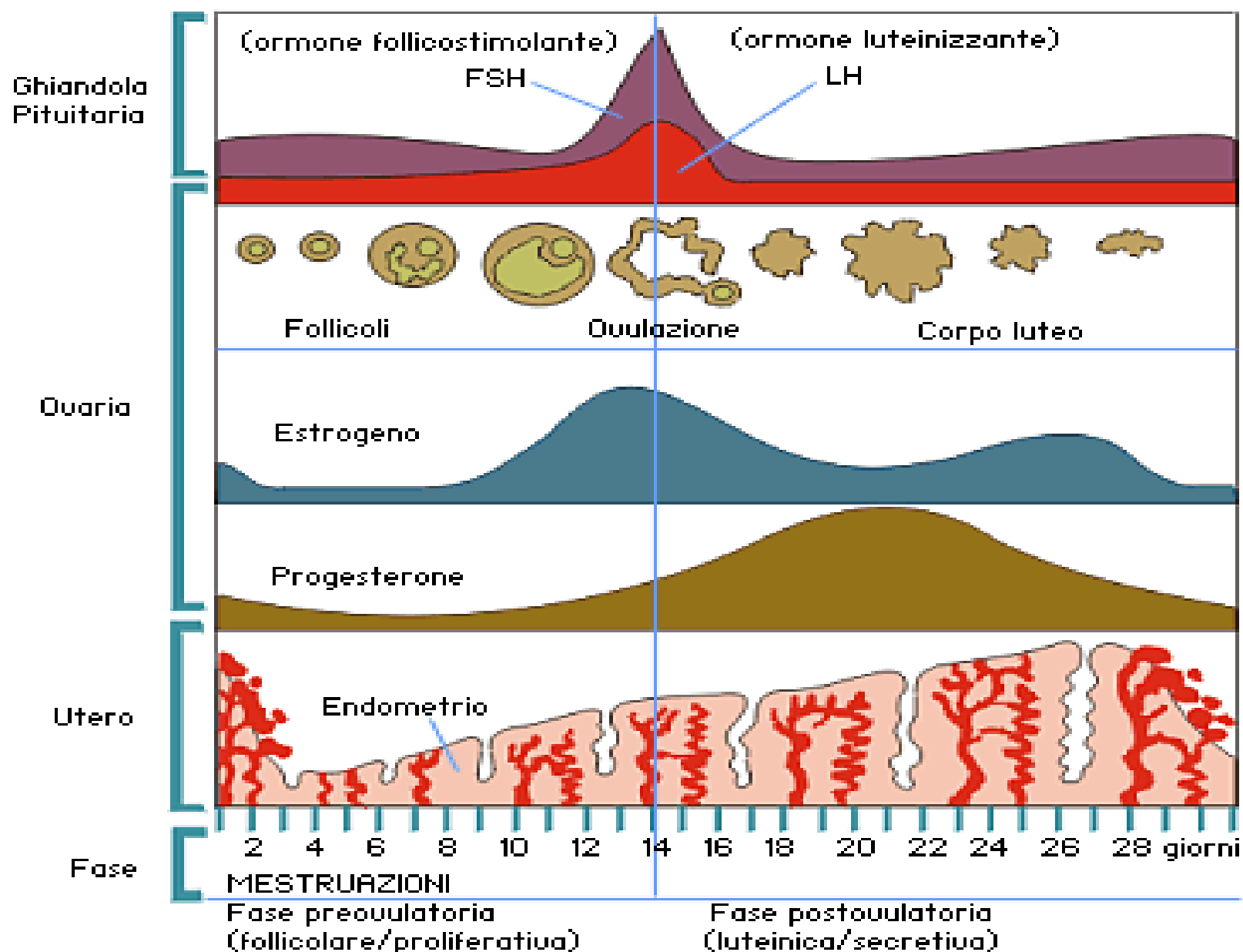
FISIOLOGIA ORMONALE



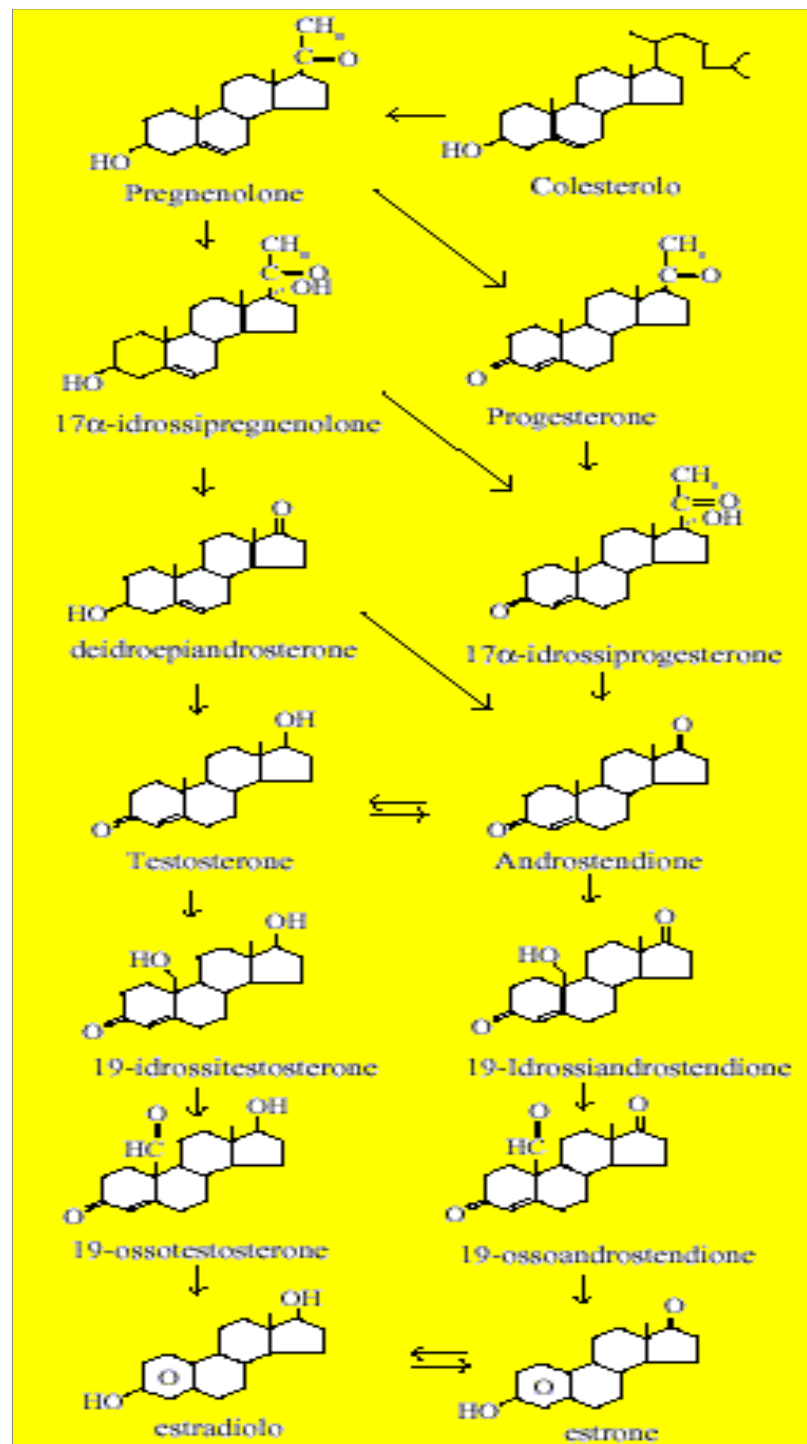
FISIOLOGIA ORMONALE



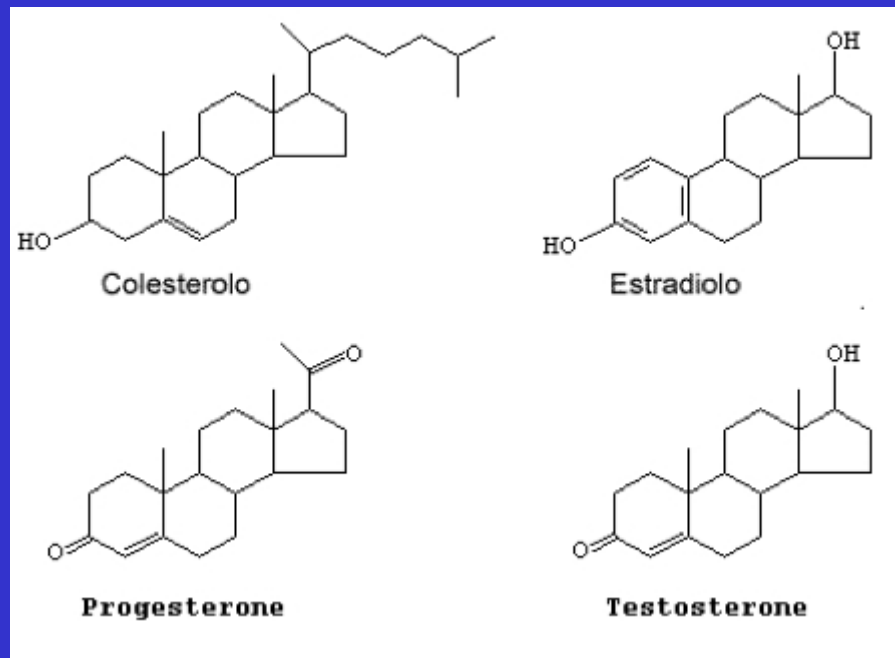
FISIOLOGIA DEL CICLO MESTRUALE



ORMONI CHIMICA



ORMONI-CHIMICA



ESTROGENI

- **Gli ESTROGENI** sono i principali ormoni sessuali femminili
- promuovono la formazione dei **caratteri sessuali secondari femminili**
- nel torrente ematico l'FSH e l'LH subiscono un controllo di *feedback negativo*
- Tre dei maggiori estrogeni nelle donne sono **l'estradiolo, l'estriolo e l'estrone**
- **prodotti dai follicoli ovarici** e dalla placenta, in piccole quantità, nel fegato e ghiandole surrenali (queste fonti secondarie di estrogeni sono le uniche fonti per l'uomo e per la donna in post-menopausa)

PROGESTINICI

- **IL PROGESTERONE** è un ormone sintetizzato dalle ovaie e dal surrene
- prodotto in quantità modesta dall'ovaio nella prima metà del ciclo mestruale, mentre il **corpo luteo ne produce quantità elevate**
- il progesterone esercita la sua azione principale in fase luteinica, permettendo la creazione delle **condizioni adatte alla fecondazione** della cellula uovo e al **suo annidamento nella mucosa uterina (endometrio)**
- Se non prodotto a sufficienza si crea un **deficit** che porta la donna ad avere un **ciclo mestruale anticipato**, quindi **irregolare, doloroso e molto abbondante** o, addirittura, una **emorragia** e, per lo più, **non avviene l'ovulazione**.

TESTOSTERONE

- II TESTOSTERONE è presente **anche nella donna**, come prodotto intermedio della sintesi degli estrogeni.
- Nella donna il testosterone è in parte prodotto da ovaie e surrene ed in parte proveniente dalla conversione periferica d'altri steroidi, dall' androstenedione prodotto sia a livello surrenalico che ovarico, il deidroepiandrosterone (DHEA) ed il suo solfato (DHEA-S), d'origine surrenalica
- **L'androstenedione è ridotto alla metà**, mentre il **testosterone** diminuisce soltanto di poco perché lo stroma dell'ovaio postmenopausale ne continua a secernere una discreta quantità (come il surrene).

CLIMATERIO

- **Transizione** tra periodo riproduttivo (attività follicolare ovarica) al periodo non riproduttivo (esaurimento attività ovarica)
- Nella ovaie si trova una determinata quantità di ovociti, che è enorme nel feto (al quarto mese di gravidanza è ancora, più o meno, di 1 o 2 milioni di ovuli) ma comincia a **diminuire** già nella neonata (più o meno 400.000 uova), e le ovocellule spariscono con un'enorme velocità durante tutta la vita della donna. **Al momento della menopausa, le due ovaie sono esaurite e non vi si trovano più ovuli.**
- **Età:** dai 45 ai 50 anni

MENOPAUSA- POSTMENOPAUSA

- La **menopausa** coincide con l'ultimo ciclo mestruale della vita di una donna
- Generalmente accade intorno ai **50 anni**
- La **postmenopausa** è il periodo successivo alla menopausa (**almeno 12 mesi**) in cui è cessato il ciclo mestruale

•

LA MENOPAUSA E' UN EVENTO
FISIOLOGICO

LA DIAGNOSI E' CLINICA

SINTOMI DA MENOPAUSA

- **età** : 50 anni circa
- **cicli mestruali** più brevi e irregolari

I sintomi del climaterio possono essere inesistenti o severi:

1. **vampate di calore e la sudorazione**, secondarie all'instabilità vasomotoria, interessano il 75% delle donne; può durare da 30 secondi a 5 minuti
2. **I sintomi psicologici ed emotivi**, inclusi l'affaticamento, l'irritabilità, l'insonnia, l'incapacità a concentrarsi, la depressione, la perdita di memoria, la cefalea, l'ansia e il nervosismo, possono essere correlati alla **privazione degli estrogeni**

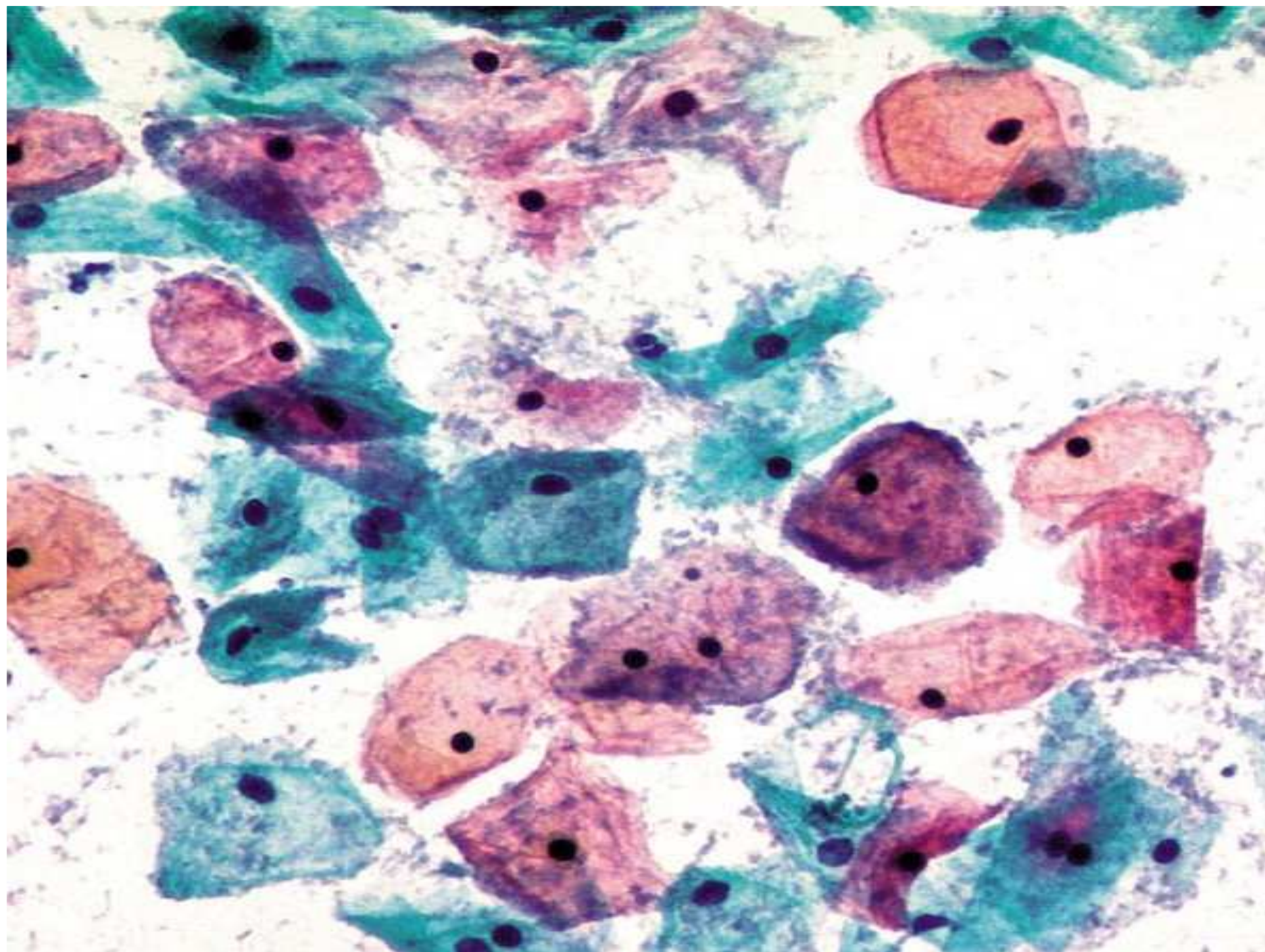
SINTOMI DA MENOPAUSA

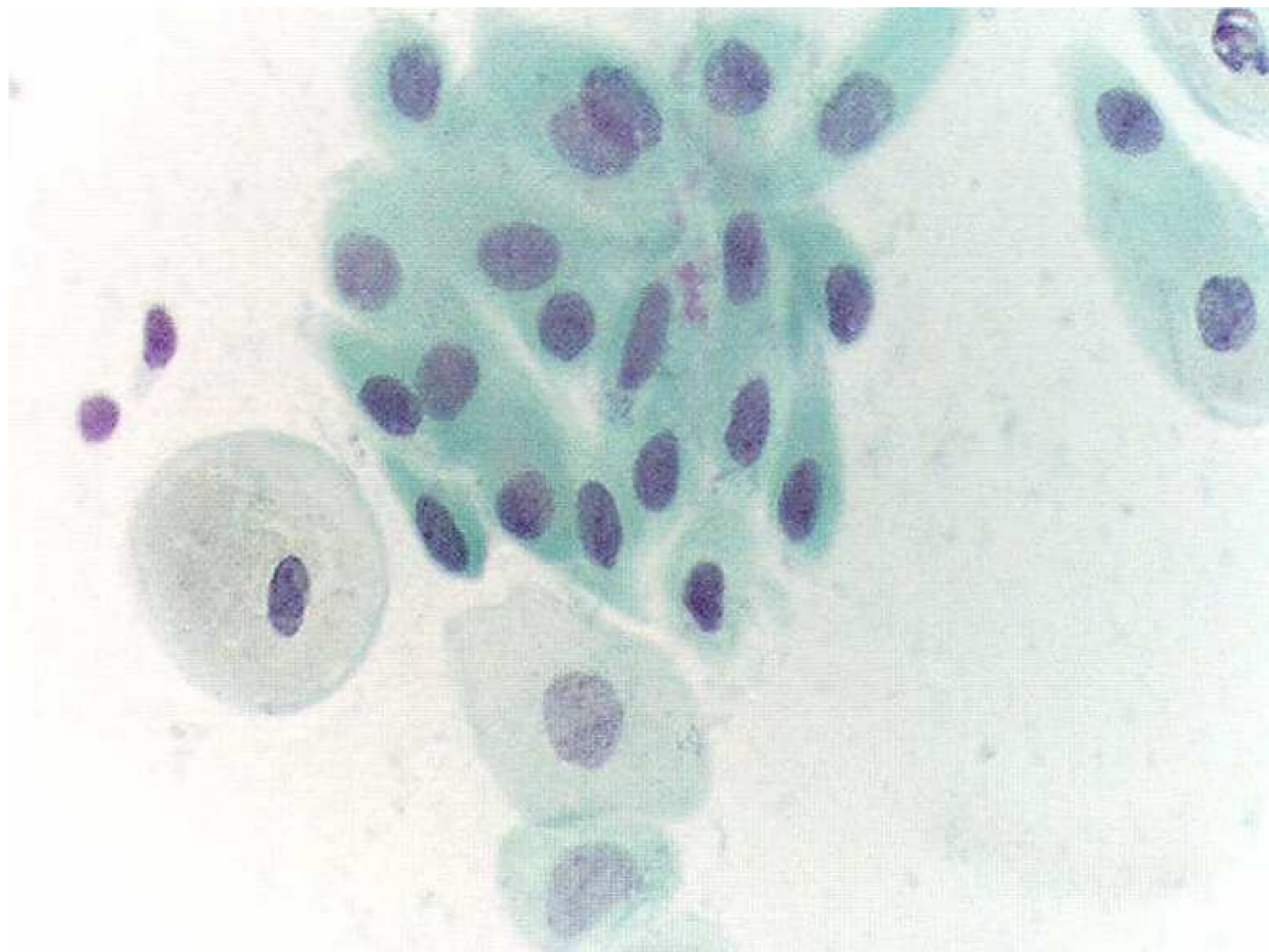
Segni associati sono anche:

3. **Comuni:** la nausea, la stipsi, la diarrea, le artralgie, le mialgie, il senso di freddo alle mani e ai piedi e l'aumento del peso, mastodinia.
4. **L'importante riduzione nella produzione di estrogeni** causa dei profondi cambiamenti a livello **dell'apparato genitale**; la **mucosa vaginale** e la cute vulvare diventano più sottili, la normale flora batterica si modifica, l'utero e le ovaie diminuiscono di dimensioni; **l'endometrio** è soggetto ad atrofia progressiva (metrorragie/ ipomenorrea/ amenorrea)
5. **L'infiammazione della mucosa vaginale (vaginite atrofica)** può conferire alla mucosa un aspetto a fragola e una pollachiuria con tenesmo urinario, secchezza vaginale e dispareunia.
6. **Tendenza a perdere** il tono dei muscoli pelvici e a sviluppare un'incontinenza urinaria, cistiti e vaginiti

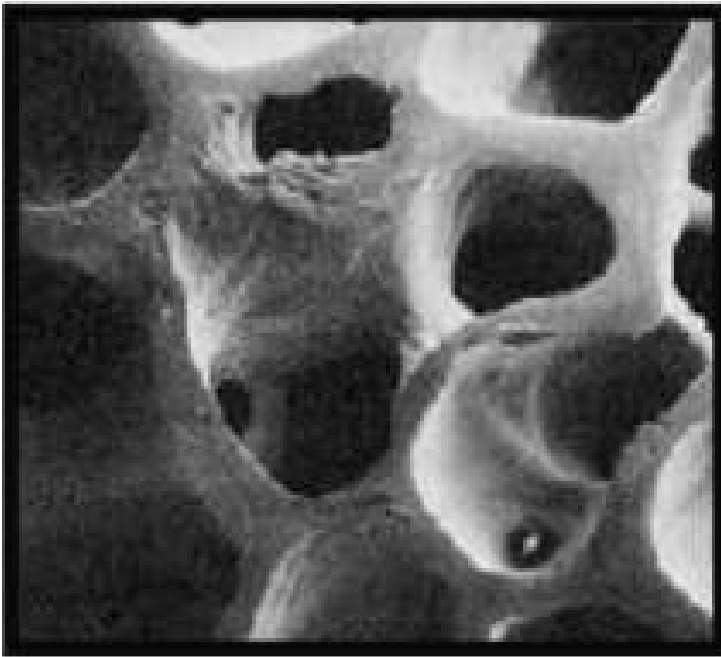
SINTOMI DA MENOPAUSA

7. **L'osteoporosi** Sono a maggior rischio le donne magre (con ossa piccole) e bianche, le forti bevitrici di bevande alcoliche, le fumatrici, l'assunzione di corticosteroidi, levotiroxina e quelle che fanno una vita sedentaria. La massa ossea si riduce, in media, dell'1-2%/ anno dopo la menopausa; la perdita più rapida si verifica durante i primi 2 anni di deficit estrogenico. Circa il 25% delle donne in post-menopausa ha una grave osteoporosi; il 50% delle donne che non assumono estrogeni subirà una frattura ossea nel corso della vita.
8. **La malattia cardiovascolare**, incluso l'**ictus**, diventa prevalente dopo la menopausa. La terapia estrogenica sostitutiva deve essere presa in considerazione perché le donne che la assumono hanno una riduzione del 50% del rischio di cardiopatia.
9. **Variazioni ormonali**
 - i livelli circolanti di **LH e di FSH aumentano**
 - I livelli circolanti di **estrogeni e di progesterone si riducono**

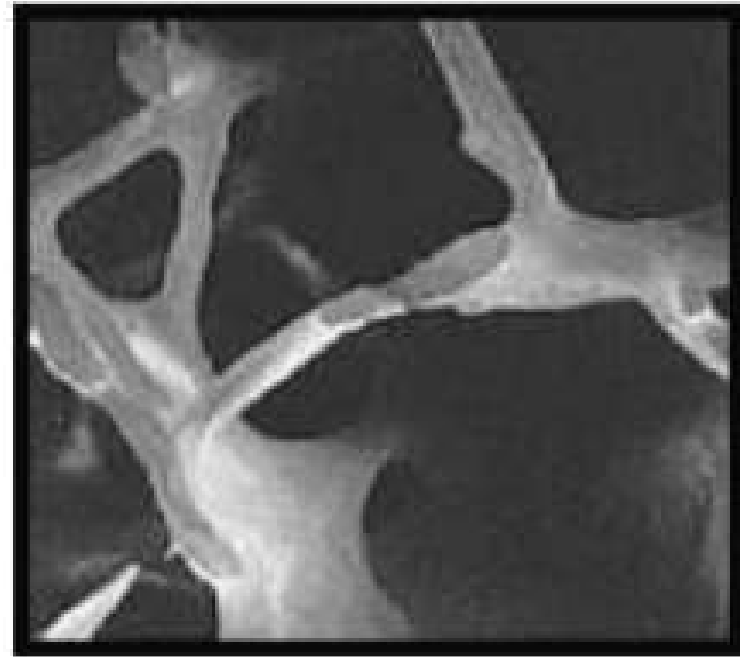




ORMONI E MENOPAUSA



Osso normale



Osso osteoporotico

ORMONI E MENOPAUSA

- QUALI **TESTS ORMONALI** POSSONO ESSERE UTILI PER SUPPORTARE LA DIAGNOSI DI MENOPAUSA
- QUALI **TESTS ORMONALI** POSSONO ESSERE UTILI NEL MONITORAGGIO DELLE PATOLOGIE DOVUTE ALLE ALTERAZIONI ORMONALI ASSOCIATE ALLA POSTMENOPAUSA nei vari periodi della vita

ORMONI IN MENOPAUSA

VARIAZIONI ORMONALI DIAGNOSTICHE

1)DIAGNOSTICA (3°-4° gg. del ciclo)

- **ALTI VALORI DI ORMONI IPOFISIARI**
FSH-LH
(variante genetica resistenza recettore FSH)
- **BASSI LIVELLI ORMONI BERSAGLIO PERIFERICI**
ESTRADIOLO (E2) : il principale estrogeno dell'ovaio;
con maggior riscontro di ESTRONE(E1) con bassa attività estrogenica
D4 ANDROSTENEDIONE: il principale androgeno ovarico
(un aumento è compatibile con la premenopausa / iperandrogenismo /
ovaio policistico /neplasia ovarica); può essere diminuito (s.ipoandrogenica)
TESTOSTERONE : aumento relativo dell'effetto ormonale
(irsutismo da iperandrogenia / ovaio policistico / tumore ovarico o
delle ghiandole surrenali)

AZIENDA OSPEDALIERA DI DESENZANO DEL GARDA (BS)

P.O. di MANERBIO - LENO

Laboratorio di Patologia Clinica - Direttore: Prof. Bruno Milanesi

Via Marconi, 7

25025 MANERBIO

C.F./P.Iva : 01972400988

N.I.s : 030-9929202

Elenco Risultati per Esame

<i>Num.Acc. Data Acc.</i>	<i>Nome Paziente</i>	<i>S</i>	<i>Di.Nascita</i>	<i>Prov.</i>	<i>Test</i>	<i>Risultato Unit</i>	<i>Valori di Riferimento</i>
---------------------------	----------------------	----------	-------------------	--------------	-------------	-----------------------	------------------------------

S-FSH (FOLLITROPINA)

22/03/12

F 27/07/1961

704

81,0 mU/L

Fase follicolare 3,4 - 10,0

Picco ovulatorio 5,7 - 20,0

Fase luteinica 1,9 - 10,0

Menopausa 41,0 - 124

AZIENDA OSPEDALIERA DI DESENZANO DEL GARDA (BS)
DIPARTIMENTO DI MEDICINA DI LABORATORIO
LABORATORIO DI PATOLOGIA CLINICA - P.O. MANERBIO
Direttore: Prof. Bruno Milanese

AZIENDA CON SISTEMA DI GESTIONE DELLA QUALITA' E RISCHIO CERTIFICATO DA DNV =UNI EN ISO 9001:2008=
 LABORATORI DI PATOLOGIA CLINICA AZIENDALI E SIMT CERTIFICATI DA CSQ =ISO 15189:2007=

Accettazione del **23/03/2012** - Referto N. **0**

Inserita il 23/03/2012 alle ore 08:24

Sesso *Data Nascita* *Numero Telefono*

FEMMINILE **19/06/1963**

Codice Fiscale *Libretto Sanitario*

Medico Richiedente

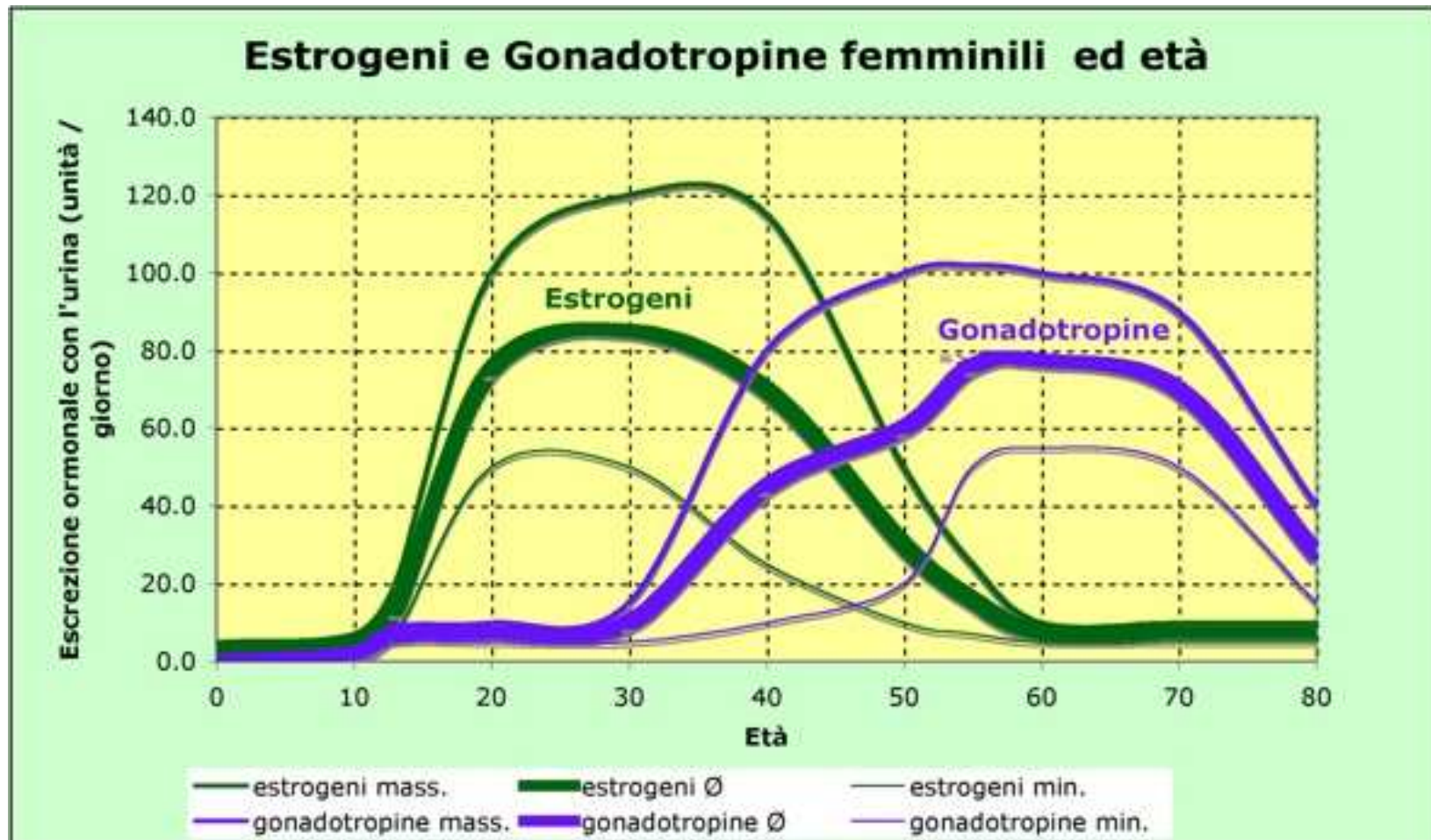
Egregia Signora

Accettazione

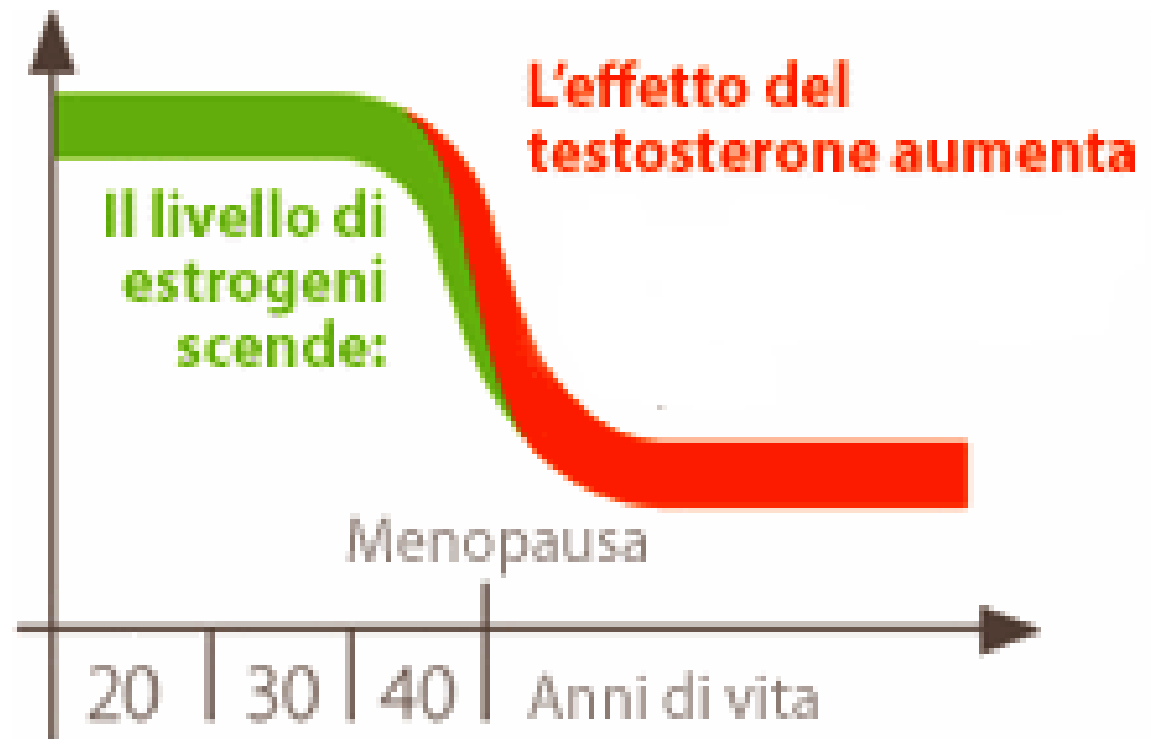
Centro prelievi

<i>Descrizione Esame / Test</i>	<i>Risultato</i>	<i>UM</i>	<i>Valori di Riferimento</i>	<i>Metodica</i>
Eseguiti da: LABORATORIO PATOLOGIA CLINICA				
S-FSH (FOLLITROPINA)	77,1	m UI/m L	<i>Fase follicolare 3,4 - 10,0</i> <i>Picco ovulatorio 5,7 - 20,0</i> <i>Fase luteinica 1,9 - 10,0</i> <i>Menopausa 41,0 - 124</i>	CLIA in fase solida
S-PROLATTINA	14,2	ng/mL	3÷20	CLIA in fase solida
S-17-BETA-ESTRADIOLO	22,0	pg/mL	<i>Fase follicolare 1 - 266</i> <i>Picco ovulatorio 118 - 355</i> <i>Fase luteinica 26 - 165</i> <i>Menopausa 2 - 30</i>	CLIA in fase solida

ORMONI E MENOPAUSA



ORMONI E MENOPAUSA



ORMONI IN MENOPAUSA

VARIAZIONI ORMONALI

2) MONITORAGGIO DELLE VARIAZIONI ORMONALI
ASSOCIATE ALLA POSTMENOPAUSA
nelle sue fasi evolutive

ORMONI IN MENOPAUSA

VARIAZIONI ORMONALI

1. FUNZIONE TIROIDEA

-IPOTIROIDISMO (+20% dopo i 60 anni):**ESORDIO INSIDIOSO**

Causa principale: tiroidite autoimmune Hashimoto

jatrogena (amiodarone/ litio&/ INF-alfa/
ter.chirurgica ecc.)

Sintomi/segni: astenia/ freddo/ stipsi/ stato confusionale/depressione/
bradicardia/ipertensione diastolica/ prolungamento Q-T/
ritenzione idrica/ ipotermia ecc.

LABORATORIO: > **TSH** / < **fT4(variable)** / **fT3 nella norma**

> **anti-TPO** / **variabile anti-TIREOGLOBULINA**

NB: con l'età il TSH può superare 4.0 mcU/mL in assenza patologia

ORMONI IN MENOPAUSA

VARIAZIONI ORMONALI

1. FUNZIONE TIROIDEA

-IPERTIROIDISMO (+6-8% dopo i 60 anni)

Subclinico fino al 12% o **clinico (tireotossicosi)** fino al 7% casi

Cause più frequenti: **jatrogena** (**amiodarone**/ INF alfa/ ter sostit.)
adenoma TSH secernente(rara)

Sintomi/segni :perdita peso/affaticamento/agitazione/tremori/ senso di caldo/ alterazioni ritmo cardiaco(FA/extrasistolie ecc) / osteoporosi ecc.

LABORATORIO: < **TSHR** / > **fT4(variable)** / >**fT3(tireotossicosi)**
(>4.78 pg/mL)

NB:in caso di sintomatologia “vaga” e segni cardiaci fare almeno TSHR

ORMONI IN MENOPAUSA

VARIAZIONI ORMONALI

DAL 31-10-2011 LA REGIONE LOMBARDIA HA
DELIBERATO QUANTO SEGUE:

1)In caso di **SOSPETTA PATOLOGIA TIROIDEA:**

TSHR(riflesso) cod.regionale **90.41.8** che include: il dosaggio dell'fT4 per valori <0.45 o >3.5 di TSH (mcUI/mL) e il dosaggio fT3 se fT4 < 1.76(ng/dL)

2)In caso di **PATOLOGIA TIROIDEA ACCERTATA:**

si possono richiedere gli esami tiroidei ritenuti necessari con i relativi **codici di esenzione** o, in assenza, la dizione **“Approfondimenti per patologia tiroidea”**

ORMONI IN MENOPAUSA

VARIAZIONI ORMONALI

2. **BILANCIO DEL CALCIO-FOSFORO (osteoporosi)**

-DIMINUIZIONE VITAMINA D (<10 ng/mL): da minor esposizione solare, minor introito alimentare e minor idrossilazione in posizione 25 a livello renale; comporta un aumento del PTH ed aggravamento dell'osteoporosi

-AUMENTO PARATORMONE –PTH (>80 pg/mL): da ridotto assorbimento di calcio per deficit di Vitamina D; inoltre la progressiva riduzione della funzionalità renale legata all'età, porta ad aumentata ritenzione di fosfati a discapito del calcio (per ridotta funzionalità renale)

LABORATORIO: VITAMINA D / Ca⁺⁺ / Fosforo/ Fosfatasi

alcalina (ossea) /fraz.collagene: piridinoline urinarie-telopeptide

(attività osteoclastica)/ **PTH** (>) e Calcitonina (<)/ Osteocalcina (>)

ORMONI IN MENOPAUSA

VARIAZIONI ORMONALI-CORTISOLO

3. FUNZIONE SURREALICA

- MAGGIORE VARIAZIONE DEI LIVELLI CORTISOLO**: con l'aumento dell'età vi è una tendenza ad un aumento serale del cortisolo(>5 mcg/dL); può essere la causa di insonnia, difetti della memoria, e nel lungo periodo di aumento dell'osteoporosi
- VARIAZIONI DEI LIVELLI ALDOSTERONE**: la secrezione di aldosterone si riduce(<1.0 mcg/dL), in particolare con l'incremento dell'età (50% oltre i 70 anni) con possibile riduzione volemia, ipotensione, iponatremia, iperpotassiemia

LABORATORIO: CORTISOLO / Na⁺ / K⁺(sierici e urinari)

ORMONI IN MENOPAUSA

VARIAZIONI ORMONALI ADH

4. FUNZIONE IPOFISIARIA-IPOTALAMICA

-RIDUZIONE VASOPRESSINA(ADH-ormone antidiuretico) : con la menopausa e soprattutto nell'età avanzata si ha una riduzione dello stimolo della sete con ridotta risposta dell'ADH e aumentato rischio di disidratazione con iponatremia (da riduzione mineralcorticoidi)

LABORATORIO: Na⁺/K⁺ (sierici e urinari)

ORMONI IN MENOPAUSA

VARIAZIONI ORMONALI INSULINA

5. METABOLISMO GLUCIDICO

-IPERINSULINEMIA: da ridotta sensibilità all'insulina e minor tolleranza ai carboidrati

LABORATORIO: Glicemia / curva da carico glicemica+insul.
Cholest./triglic./LDL

TEST DI SCREENING PRENATALE

TEST DI SCREENING PRENATALE

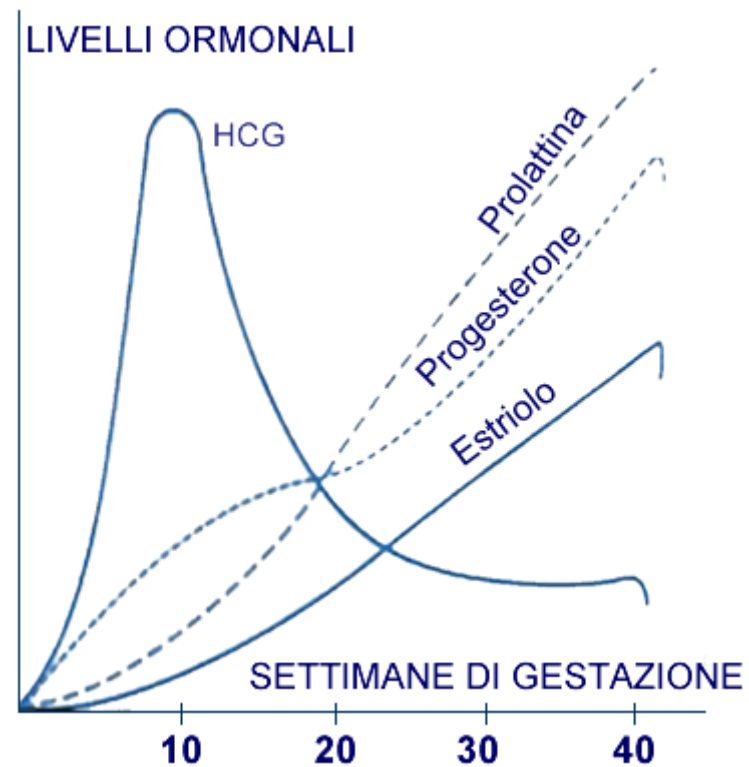
RUOLO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE

- Essere **informato** sui test di laboratorio
- Informare precocemente le proprie pazienti gravide dell'esistenza di **test di screening prenatale per le cromosomopatie**
- Indirizzare al più presto le pazienti gravide dal proprio **ginecologo al fine di poter usufruire in tempo utile test di screening prenatale per le cromosomopatie**

TEST DI SCREENING PRENATALE

- **TRITEST** (Test di Wald) : 2° TRIMESTRE (15a-18a w.)
 - Alfafetoproteina
 - Estriolo libero
 - BHCG
- **BITEST** (Test integrato) : 1° TRIMESTRE (10a-14a w.)
 - free-BHCG
 - PAPP-A
 - Ecografia

ORMONI E GRAVIDANZA



TEST DI SCREENING PRENATALE

TRITEST

- Le **HCG** (*Human chorionic gonadotropin*) o **gonadotropine corioniche** sono degli **ormoni prodotti dall'embrione**, in particolare dalle cellule del sinciziotrofoblasto, **subito dopo l'impianto** nell'utero
- **ALFA FETO PROTEINA** nella donna in gravidanza, il valore di **AFP aumenta gradualmente** a cominciare dalla 14[°] settimana di gravidanza. Esso continua ad aumentare fino ad un mese o due prima del parto, poi declina lentamente.
- **ESTRIOLO LIBERO** è un ormone sessuale femminile prodotto dalla placenta. I suoi livelli nel sangue, pertanto, possono essere usati per valutare lo **stato di benessere del feto**

TEST DI SCREENING PRENATALE

BI TEST

- **PAPP-A (Pregnancy-associated plasma protein A):** è prodotta dal **trofoblasto** e **aumenta** nel sangue materno con l'epoca gestazionale; è marker biochimico di gravidanze con **feti aneuploidi** (feti con un numero anomalo di cromosomi); **utile primo trimestre** nelle gravidanze affette da **trisomia 21, o 13, o 18** dove i livelli di **PAPP-A risultano inferiori** rispetto ai feti con cariotipo normale
- **Free-BHCG (Subunità beta della gonadotropina corionica umana)**
E' presente nel sangue materno fin dall'inizio della gravidanza e la sua concentrazione **diminuisce** con il progredire dell'epoca gestazionale ; in caso di **trisomia 21 (Sindrome di Down)**, i livelli di free beta-hCG, nel sangue materno, risultano **superior. Nelle trisomie 13 e 18** i livelli su sangue materno di free beta-hCG sono invece **diminuiti**
- Approvato dalla Fetal Medicine Foundation in fluorescenza su criptato di Europio

BITEST NT



BITEST vs TRITEST

Confronto tra i Vari Metodi di Screening per la Sindrome di Down (Trisomia 21)

cut-off 1/380 al parto	Feti Down individuati	Falsi Positivi
Età Materna: maggiore di 35anni	50%	45%
Tri Test (T. di Wald)	70%	10%
Traslucenza Nucale	75%	5%
(Duo Test) = BhCG + PAPP-A	85%	5%
Traslucenza Nucale + Ossa Nasali	92%	3%
Test Integrato	97%	2%
(Ultrascreening) = Traslucenza Nucale + BhCG + PAPP-A	97%	2%
Ossa Nasali + (Ultrascreening)	98%	1%

B-hCG=frazione libera della Beta-Gonadotropina Corionica Umana, **PAPP-A**=proteina plasmatica associata alla Gravidanza.

Cut-off = percentuale di rischio a cui si consiglia la diagnostica invasiva (amniocentesi, villocentesi ecc.)

Dati Tratti dagli Atti del XIII Congresso Nazionale SIEOG Gubbio, 8-11 dicembre 2002