

APPROCCIO DIAGNOSTICO ALLA PAZIENTE AMENORROICA

Alessandro D. Genazzani, Chiara Lanzoni, Valerio M. Jasonni

Clinica Ostetrica Ginecologica,
Università di Modena e Reggio Emilia

Introduzione

Il segno clinico dell'amenorrea è uno dei più frequenti in campo ginecologico e per la paziente è un sintomo che è quasi sempre fonte di preoccupazione. In genere in base a quando l'amenorrea è insorta (fatta l'esclusione di gravidanza in atto) si parla di amenorrea intendendo l'assenza o l'anomala cessazione delle mestruazioni e di norma si parla di una forma primaria e di una secondaria (1).

Per amenorrea primaria si intende l'insorgenza della stessa prima del menarca, viceversa quando questa si presenta dopo il menarca si definisce secondaria. La maggior parte delle cause di amenorrea dell'una o dell'altra categoria sono simili. L'epoca di insorgenza dell'amenoreia primaria è sempre in età precoce, e si evidenzia quando all'età di 15 anni pur in presenza di un adeguato sviluppo dei caratteri sessuali secondari non si ha la comparsa della mestruazione, oppure entro 5 anni dal telarca se questo avviene ad un'età inferiore ai 10 anni(2). Se oltre all'assenza delle mestruazioni si ha anche l'assenza del telarca all'età di 13 anni si devono eseguire in ogni caso approfondimenti e controlli. Nelle donne con un ciclo mestruale regolare che presentano un ritardo della mestruazione si

deve escludere l'eventuale presenza di una gravidanza prima di poter pensare ad un'amenorrea secondaria. Si parla realmente di amenorrea secondaria quando la mestruazione manca da almeno 3 mesi. Nel caso si abbia un'oligomenorrea che comporti meno di 9 cicli in un anno si deve provvedere ad effettuare approfondimenti diagnostici.

La prevalenza di amenorrea secondaria non dovuta a gravidanza, lattazione o menopausa è circa dal 3% al 4 % (3,4). Sebbene la lista delle cause sia molto lunga (Tabella 1), la maggior parte si può ricollegare a 4 diverse condizioni: la sindrome dell'ovaio policistico, l'iperprolattinemia, l'amenorrea ipotalamica e il fallimento ovarico. Nei centri di riferimento altamente specializzati, dalle 10 alle 15 pazienti presenta un'amenorrea primaria e una quota pressoché analoga presenta amenorrea secondaria(5-7). L'organizzazione mondiale della sanità (WHO) ha riassunto le cause in: gruppo WHO 1 in cui non si ha evidenza della produzione di estrogeni, valori normali o bassi di FSH, valori normali di prolattina e nessuna evidenza di lesioni a livello ipotalamico; gruppo WHO 2 in cui si ha produzione di estrogeni, livelli normali di FSH e prolattina; gruppo WHO 3 in cui si riscontrano elevati valori di FSH da fallimento ovarico(8).

L'amenorrea può presentarsi assieme ad ambiguità dei caratteri sessuali e virilizzazione, ma di solito in questi casi l'amenorrea è solo uno dei problemi clinici che la paziente presenta. Di fatto l'ambiguità dei caratteri sessuali o la

virilizzazione si devono valutare come disordini a parte, e in queste pazienti l'amenorrea è sintomo secondario e un disordine riproduttivo su base genetica(9).

Tabella 1: classificazione delle amenorree (esclusi i disordini dell'ambiguità genitale congenita)

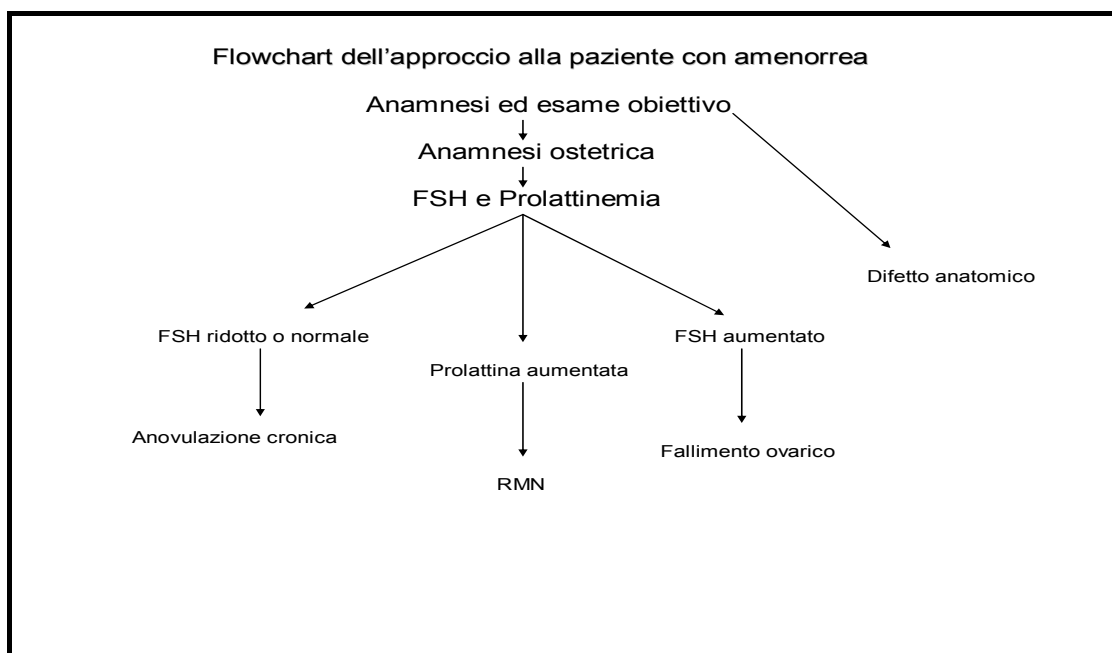
<p>Difetti anatomici</p> <ul style="list-style-type: none"> a. disordini Mulleriani b. resistenza completa agli androgeni c. sinechie intrauterine (Sindrome di Asherman) d. imene imperforato e. setto vaginale trasverso f. agenesia cervicale isolata g. agenesia cervicale iatrogena h. agenesia vaginale i. ipoplasia o aplasia endometriale congenite <p>Ipogonadismo primario</p> <ul style="list-style-type: none"> a. disgenesia gonadica: <ul style="list-style-type: none"> 1. cariotipo anormale: <ul style="list-style-type: none"> a. Sindrome di Turner b. mosaicismi 2. cariotipo normale <ul style="list-style-type: none"> a. disgenesia gonadica pura: <ul style="list-style-type: none"> i. 46XX ii. 46,XY (Sindrome di Swyer) b. Agenesia gonadica c. Difetti enzimatici: <ul style="list-style-type: none"> 1. difetto di 17-α-idrossilasi 2. difetto di 17-20liasi 3. difetto di aromatasi d. Fallimento ovarico precoce: <ul style="list-style-type: none"> 1. idiopatico 2. iatrogeno (chemioterapia, radioterapia, ovarite autoimmune) 3. ovaio resistente <p>Cause ipotalamiche</p> <ul style="list-style-type: none"> a. disfunzionale <ul style="list-style-type: none"> 1. stress 2. esercizio fisico 3. alimentari (dieta, malnutrizione, anoressia nervosa, bulimia) 4. pseudociasi b. altri disordini <ul style="list-style-type: none"> 1. difetto isolato delle gonadotropine <ul style="list-style-type: none"> a. Sindrome di Kallmann b. ipogonadismo ipogonadotropo idiopatico 2. infezioni <ul style="list-style-type: none"> a. tubercolosi b. sifilide c. encefalite/meningite d. sarcoidosi 3. malattie degenerative croniche 4. tumori 	<p>Cause ipofisarie</p> <ul style="list-style-type: none"> A. tumori <ul style="list-style-type: none"> a. prolattinoma b. tumori ipofisari ormono-secerenti B. lesioni occupanti spazio <ul style="list-style-type: none"> a. sindrome della sella vuota b. aneurismi C. necrosi <ul style="list-style-type: none"> a. sindrome di Sheehan b. panipopituitarismo D. infiammazioni <ul style="list-style-type: none"> a. sarcoidosi b. emocromatosi c. ipofisite linfocitica d. malattia autoimmune e. galattosemia E. mutazioni del recettore per FSH <p>Altri disordini endocrini</p> <ul style="list-style-type: none"> A. anomalie surrenaliche <ul style="list-style-type: none"> 1. iperplasia surrenalica late-onset 2. sindrome di Cushing B. distiroidismi <ul style="list-style-type: none"> 1. ipotiroidismo 2. ipertiroidismo C. tumori ovarici <ul style="list-style-type: none"> 1. tumori delle cellule della granulosa-teca 2. tumori di Brenner 3. teratoma cistico 4. cistoadenoma mucinoso/sieroso 5. tumore di Krukenberg 6. metastasi <p>Cause multifattoriali</p> <ul style="list-style-type: none"> A. PCOS
---	--

Valutazione della paziente

L'anamnesi, l'esame obiettivo e il dosaggio degli ormoni: FSH, TSH, estradiolo e Prl per-

mettono di evidenziare le cause più comuni di amenorrea (Fig. 1).

Figura 1



Alcuni rilievi obiettivo aiutano molto nella diagnosi, anche di esclusione. La presenza dello sviluppo mammario è indice di una precedente produzione di estrogeni endogeni. Una quota eccessiva di androgeni endogeni è suggerita spesso dalla presenza di irsutismo, e più raramente dall'aumento della massa muscolare e dalla virilizzazione. L'esame obiettivo deve includere anche l'esame dei genitali interni ed esterni.

L'esame dei genitali risulta anormale in circa il 15% dei casi di amenorrea primaria. Si può infatti riscontrare una vagina cieca o un setto vaginale; se si è avuto il telarca queste situazioni di solito sono conseguenza di

un'agenesia Mulleriana, oppure di una insensibilità agli androgeni. Se non è possibile eseguire un esame vaginale è bene eseguire una ecografia pelvica trans-addominale.

Un altro parametro chiave da valutare nello studio di una paziente con disturbi del ciclo è l'indice di massa corporea o BMI; questo indice si ricava dal peso espresso in chilogrammi e dall'altezza della paziente espressa in centimetri (kg/cm^2). Un BMI superiore a 25 indica una situazione di sovrappeso, questo può indirizzare le indagini iniziali verso un disturbo di carattere metabolico come si riscontra di frequente nelle pazienti affette da PCOS, oppure un BMI inferiore a 19 indica una condi-

zione di sottopeso, che di frequente si osserva in pazienti con alterazioni disfunzionali dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio spesso dovute a diete dimagranti drastiche, anoressia nervosa. Anche l'andamento nel tempo del peso è un parametro che deve essere studiato, infatti una riduzione troppo rapida può portare a un blocco dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, in quanto questo viene percepito dall'organismo come una situazione di carenza metabolico/energetica che per difesa innesca una condizione di stress; è del resto importante anche vedere con l'anamnesi, se si è avuto un ingrassamento specie in epoca postpubere e se si è mai realizzata una difficoltà della paziente a ridurre il proprio peso pur sottoponendosi a regimi dimagranti, spesso anche molto rigidi; questa situazione deriva molto spesso da una condizione di iperinsulinemia, che alterando l'equilibrio metabolico comporta un facile stoccaggio delle riserve energetiche e una difficile mobilizzazione delle stesse, anche in condizioni di restrizione controllata dell'alimentazione.

Nel caso in cui l'esame obiettivo risulti nella norma ed esclusa una gravidanza, si deve pensare alle valutazioni ormonali. Devono essere valutati i valori plasmatici di FSH, prolattina, TSH. Il dosaggio del TSH. Questo è utile nella diagnosi di un eventuale ipotiroidismo subclinico, anche in assenza di sintomi tiroideo-correlati. Nella valutazione della funzionalità tiroidea, il dosaggio delle concentrazioni sieriche di tiroxina e triiodotironina associata ad elevate concentrazioni di TSH sono suggestivi per un ipotiroidismo primario, mentre in

presenza di bassi livelli di TSH suggeriscono un ipotiroidismo secondario. È inoltre necessario sottolineare che, in condizioni di eutiroidismo, si possono riscontrare valori di free T3 bassi (sindrome da bassa T3, Low T3 Syndrome), senza che questi comportino un'alterazione nei valori basali di TSH; questa situazione si riscontra di frequente nei soggetti ipoalimentati o malnutriti, per cui il ridotto introito calorico induce un rallentamento del metabolismo.

Se parallelamente ad una alterazione ormonale si sospetta un fallimento ovarico conviene studiare il cariotipo della paziente specie se questa ha meno di 30 anni, per escludere anomalie cromosomiche (Sindrome di Turner, Sindrome di Swyer).

Qualora si riscontrino dei valori di prolattina costantemente elevati ed un'anamnesi negativa per l'assunzione di farmaci o stupefacenti che possano dare iperprolattinemia, è indicata l'esecuzione di una risonanza magnetica ipofisaria per escludere la presenza di un adenoma ipofisario.

Quando i valori di FSH sono normali o bassi il problema è spesso dovuto a quadro di sindrome dell'ovaio policistico o un'amenorrea ipotalamica. Le tabelle 2 e 3 mostrano la distribuzione delle principali cause di amenorrea primaria e secondaria(5-7).

Cause di amenorrea

Difetti anatomici

Quando utero e vagina sono in parte o completamente assenti in presenza di caratteri

sessuali femminili normali, la diagnosi è di solito una agenesia Mulleriana, che è causa del 10 % dei casi di amenorrea primaria. L'agenesia Mulleriana è associata ad anomalie del tratto urogenitale come: agenesia renale unilaterale, rene a ferro di cavallo, rene pelvico, idronefrosi, e duplicazione ureterale. L'agenesia Mulleriana va distinta dall'insensibilità completa agli androgeni in quanto in entrambe le sindromi la vagina può essere corta o assente. L'insensibilità completa agli androgeni è molto rara, la ricorrenza è meno di 1 su 60.000 donne(10), ma corrisponde al 5% delle cause di amenorrea primaria (Tabella 2). La diagnosi differenziale si fa do-

sando il testosterone sierico che è pari ai valori normali per il sesso maschile o addirittura più alto nella sindrome da insensibilità agli androgeni(11). L'insensibilità completa agli androgeni è suggerita da una storia familiare, dall'assenza dei peli pubici e dalla presenza di masse inguinali (testicoli ritenuti). La diagnosi può essere confermata da un cariotipo 46XY. In queste pazienti (maschi) l'incidenza dei tumori maligni gonadici è del 22%, ma raramente insorgono prima dei 20 anni(12). La rimozione delle gonadi va pianificata al raggiungimento della statura adulta, dopo aver superato tutti i problemi psicologici di auto identificazione.

Tabella 2: cause comuni di amenorrea primaria

<p>Sviluppo mammario 30% -Agenesia mulleriana 10% -Insensibilità agli androgeni 9% -Setto vaginale 2% -Imene imperforato 1% - Ritardo puberale costituzionale 8%</p> <p>Mancato sviluppo mammario e alti valori di FSH 40% Mancato sviluppo mammario e bassi valori di FSH 30% -Ritardo puberale costituzionale 10% -Prolattinoma 5% -Sindrome di Kallmann 2% -Patologie del SNC 3% -Stress/anoressia/calor ponderale 3% -PCOS 3% -Iperplasia surrenalica congenita 3% -Altro 1%</p>

Altri difetti anatomici includono: l'imene imperforato (1 su 1000 donne), il setto vaginale trasverso (1 su 80.000 donne) e l'assenza isolata di vagina o cervice(13). Queste condizioni si presentano spesso con dolore ciclico ed accumulo di sangue a monte dell'ostruzione, che può portare allo sviluppo di endometriosi ed aderenze pelviche. L'amenorrea che insorge

dopo un episodio di endometrite post-partum o dopo procedure chirurgiche intrauterine come la revisione di cavità è spesso dovuta alla formazione di sinechie. Per evidenziare la presenza di sinechie intrauterine sono indicate procedure diagnostiche come: la sonoisterografia, la isterosalpingografia e la isteroscopia.

Nei casi in cui viene aperto l'introito vaginale e qualora sia visibile la cervice uterina con lo speculum è utile indagare con una sonda ecografia transvaginale se il canale cervicale è pervio o meno.(9)

Valori elevati di FSH

La disfunzione gonadica è caratterizzata dal rialzo dei valori di FSH. Il fallimento ovarico può manifestarsi a qualsiasi età, addirittura in utero come conseguenza di una agenesia o disgenesia gonadica. Se il fallimento ovarico intercorre prima del completo sviluppo sessuale porterà all'amenorrea primaria e telarca incompleto. Individui geneticamente XY con fallimento gonadico, avranno genitali di tipo femminile in quanto il fattore inibente Mulleriano e il testosterone non sono prodotti(14).

La disgenesia gonadica (streak gonads) può presentarsi con cariotipi normali 46 XX e XY e cariotipi anomali, più comunemente il cariotipo 45X0 (Sindrome di Turner), in cui la perdita degli ovociti è accelerata dopo le 18 settimane di vita intrauterina (15,16). La sindrome di Turner è spesso diagnosticata in età pediatrica per via delle ben note caratteristiche fenotipiche (bassa statura, collo corto e largo, bassa linea di inserzione dei capelli).

Cause rare di fallimento ovarico possono dipendere da: mutazioni dei recettori per LH e FSH(17-18), galattosemia, difetti enzimatici (17-idrosilasi, 17-20liasi) e difetti dell'aromatasi(19-21).

Nel fallimento ovarico precoce (POF), l'amenorrea, l'ipoestrogenismo e il rialzo dell'FSH insorge prima dei 40 anni, e questa

condizione colpisce dall'1% al 5% delle donne(22,23).

Le POF da cause iatrogene, come da chemioterapia e terapia radiante hanno una minima percentuale di remissione. La funzione ovarica può fluttuare, con un aumento delle irregolarità mestruali prima della totale deplezione degli ovociti e l'instaurarsi quindi del fallimento ovarico. La fase di fluttuazione vede in parallelo il fluttuare dei valori delle gonadotropine, il che rende poco preciso una sola determinazione dei valori dell'FSH al fine della diagnosi(24).

Il fallimento ovarico è confermato dal riscontro di valori di FSH costantemente elevati come è per la menopausa. Nelle donne sotto i 30 anni affette da POF, si dovrebbe eseguire una cariotipizzazione per escludere la presenza di traslocazioni sui cromosomi sessuali, tipo la delezione del braccio corto, o la presenza di un cromosoma Y occulto, che è associato ad un aumentato rischio di tumori gonadici. Di fatto circa il 16% delle donne portatrici della premutazione della sindrome dell'X Fragile vanno incontro a menopausa precoce(19). Anche diversi disordini dei cromosomi autosomici sono associati al fallimento ovarico precoce come: la mutazione del gene della fosfomanno-mutasi 2 (PMM2), il gene della galattosio-1-fosfato uridil-transferasi (GALT), il gene del recettore per l'FSH, il cromosoma 3q contenente il gene della blefarofimosi, il gene della regolazione autoimmune (AIRE), responsabile per poliendocrinopatie-candidiasi-distrofia ectodermica(25). Un'ulteriore indicazione alla cariotipizzazione è legata al fatto che molte

delle pazienti con POF hanno avuto figli e tali informazioni possono essere utili.

Circa il 40% delle pazienti con POF presentano delle malattie autoimmuni, tra cui più comunemente le tiroiditi autoimmuni(26-27). La POF si può riscontrare anche nelle pazienti con diabete mellito insulino-dipendente, miastenia gravis, disordini delle paratiroidi(28). L'ovarite linfocitica autoimmune si può verificare nelle pazienti affette da Morbo di Addison, anche se è una condizione molto rara(1 su 1.000.000 di donne).

La biopsia ovarica non è di solito indicata nella pratica clinica, ma dal momento che la POF può essere componente di una sindrome multighiandolare sono consigliati esami per escludere la presenza di una tiroidite autoimmune dosando TSH, gli anticorpi antitiroide, glicemia ed elettroliti.

Le pazienti affette da POF dovrebbero essere sottoposte a trattamenti estrogenici al fine di mantenere e promuovere i caratteri sessuali secondari e per prevenire l'osteoporosi. Nelle adolescenti affette da POF si somministrano estrogeni a dosaggi crescenti per mimare lo sviluppo sessuale, e non si somministrano estrogeni sino a che la mammella e l'areola non sono completamente sviluppati. Solo raramente rimane qualche follicolo nelle donne con fallimento ovarico, non è quindi possibile il verificarsi di un'ovulazione spontanea e quindi anche il concepimento, nonostante il trattamento con estrogeni esogeni e/o progesterone(29).

Elevati valori di prolattina

L'iperprolattinemia è associata a una riduzione dei livelli medi degli estrogeni e all'amenorrea/oligomenorrea. I valori della prolattinemia sono maggiori nelle pazienti amenorriche rispetto alle oligomenorriche(30). In caso di persistente iperprolattinemia, esclusa la presenza di un ipotiroidismo, è indicata l'esecuzione di una risonanza magnetica dell'ipofisi per escludere un prolattinoma, L'iperprolattinemia può essere il sintomo anche di altre lesioni organiche del sistema nervoso centrale come: la stenosi acueduttale congenita, adenomi non prolattino-secernenti, e qualsiasi altra condizione che causi irritazione della sella ipofisaria. Nelle donne con iperprolattinemia, la prevalenza dei tumori ipofisari (micro o macroadenomi) va dal 50 al 60%(31). L'aspetto dei tumori ipofisari non è correlato ai livelli di prolattinemia(31), e solo nel 16% dei casi la variabilità delle dimensioni del tumore correla con la prolattinemia ($r=0.40$, $p<0.001$)(32).

E' interessante notare che di solito le pazienti iperprolattinemiche amenorriche presentano tumori di dimensioni maggiori rispetto alle pazienti oligomenorriche. La scarsa correlazione tra le dimensioni dei tumori ipofisari e i livelli di prolattinemia giustifica sempre l'indicazione ad eseguire una RMN nel caso in cui i valori di prolattinemia siano elevati in maniera persistente.

Nella maggior parte delle pazienti iperprolattinemiche, i livelli di prolattina non diminuiscono senza un trattamento, e quasi sempre l'amenorrea non si risolve fin tanto che

persistono alti valori di prolattina(30,32). In assenza di altre cause organiche di iperprolattinemia il trattamento di elezione prevede l'utilizzo dei dopamino agonisti indipendentemente dalla presenza o meno di un adenoma ipofisario.

Valori normali o bassi di FSH

L'amenorrea associata a valori normali o diminuiti di FSH si caratterizza per l'anovulazione cronica e non raramente risulta inspiegata. Le 2 diagnosi più frequenti sono l'amenorrea ipotalamica e la sindrome dell'ovaio policistico, e in ogni caso condizioni meno comuni vanno comunque escluse.

L'amenorrea ipotalamica è caratterizzata da un'insufficiente attività ipotalamica in termini di GnRH, mentre nella sindrome dell'ovaio policistico la secrezione del GnRH è alterata per frequenza ed ampiezza dei pulse, comportando un'eccessiva produzione di LH, con iperandrogenismo e un'inadeguata maturazione follicolare(33). La diagnosi differenziale tra i 2 tipi di amenorrea è facile ed aiutata dall'esame obiettivo della paziente: ovviamente il riscontro di iperandrogenismo e obesità è fortemente suggestivo per una sindrome dell'ovaio policistico, che rende probabilmente bassa la probabilità di concepimento(34).

Non aiuta ai fini della diagnosi differenziale tra l'amenorrea ipotalamica e la sindrome dell'ovaio policistico la valutazione delle concentrazioni plasmatiche dell'estradiolo. Nonostante ci si aspetti un ipoestrogenismo nelle pazienti affette da amenorrea ipotalamica, e valori normali di estrogeni nelle pazienti policistiche, in entrambe queste situazioni fisiopatologiche le concentrazioni di estradiolo sono variabili. La durata dell'amenorrea e l'aspetto clinico sono parametri più importanti del dosaggio dell'estradiolo, del MAP test e della valutazione del muco cervicale. Sebbene il MAP test positivo indichi la produzione di estrogeni da parte della paziente, le emorragie da rottura correlano poco con i livelli degli estrogeni. La percentuale di falsi positivi è alta: circa il 20% delle pazienti nelle quali si ha la presenza di estrogeni non hanno emorragie da rottura o con il MAP test(35). Anche la percentuale di falsi negativi è alta: infatti emorragie da rottura si vedono nel 40% delle pazienti con amenorrea dovuta allo stress, e/o alla perdita di peso, o legate a quadri di iperprolattinemia in cui i valori di estrogeni sono diminuiti(36), e nel 50% delle pazienti con fallimento ovarico(29) (Tabella 3).

Tabella 3: cause comuni di amenorrea secondaria

<p>Valori di FSH bassi o normali 66% Calo ponderale/anoressia Cause ipotalamiche non specificate Anovulazione cronica tra cui PCS Ipotiroidismi Sindrome di Cushing Tumori ipofisari Sindrome di Sheehan</p>	<p>Fallimento ovarico: elevato FSH 12% Cariotipo normale Cariotipo anomalo Iperprolattinemia 13% Difetti anatomici acquisiti 7% Sindrome di Ashermann Iperandrogenismi 2% Tumori ovarici Altri iperandrogenismi</p>
--	---

Amenorrea ipotalamica

I disordini disfunzionali dell'ipotalamo o dei centri più alti sono la causa più comune del quadro dell'anovulazione cronica che è una situazione comune a tutte le condizioni che alterano il controllo ipotalamo-ipofisario della funzione ovarica. Lo stress psicogeno, le variazioni del peso corporeo, la malnutrizione, e l'esercizio fisico eccessivo sono di frequente associati all'amenorrea disfunzionale ipotalamica, ma i meccanismi fisiopatologici sottesi non sono ancora del tutto chiari. Un numero maggiore di casi di amenorrea sono associati alla riduzione di peso corporeo rispetto ai casi di amenorrea nelle pazienti affette da anoressia nervosa, che è rara (15 casi su 100.000 donne ogni anno), inoltre l'amenorrea che si riscontra nelle pazienti anoressiche è molto più grave(37,38). Le donne che svolgono attività sportive competitive hanno un rischio nettamente superiore di sviluppare amenorrea primaria e secondaria rispetto alle altre donne, e la maggior incidenza si ha nelle donne che corrono su lunghe distanze (corsa di resistenza, maratona)(39). Raramente l'amenorrea insorge prima del menarca e si presenta come amenorrea primaria solo in circa il 3% delle adolescenti; di solito i caratteri sessuali secondari si sviluppano e il ciclo mestruale si ripristina senza terapia in tempi relativamente lunghi(40).

Le malattie degenerative croniche come il diabete giovanile mal controllato, i malassorbimenti, le nefropatie croniche, la sindrome da immunodeficienza acquisita, che sono rare nelle donne in età riproduttiva, possono porta-

re all'anovulazione cronica e all'amenorrea attraverso meccanismi di tipo centrale.

Tra le altre cause rare di amenorrea ipotalamica va incluso il difetto isolato di gonadotropine, che molto spesso è dovuto alla Sindrome di Kallmann, che si associa al difettoso sviluppo dei bulbi olfattori. Queste donne presentano, infatti, anosmia e amenorrea e livelli bassi di gonadotropine dovuti al difetto di sintesi del fattore rilasciante le gonadotropine di origine ipotalamica(GnRh)(41). Le mutazioni del gene del recettore del GnRH si possono associare a ipogonadismo ipogonadotropo (42). Anche i disordini ipofisari acquisiti o secondari possono dare anovulazione cronica: sindrome di Sheehan, necrosi ipofisaria, sindrome della sella vuota(43). Quando si riscontra un'amenorrea ipotalamica in assenza di fattori causali quali: esercizio fisico intenso, dimagrimento, stress di carattere psichico, è sempre bene eseguire una RMN per escludere cause organiche di amenorrea a livello del Sistema Nervoso Centrale, dell'ipotalamo e dell'ipofisi.

Le donne affette da amenorrea ipotalamica sono a rischio di sviluppo di osteoporosi(44). A meno che non si riescano a trattare le cause dell'amenorrea è consigliabile la somministrazione di una terapia estro-progestinica, o di una pillola contraccettiva, per prevenire la perdita di massa ossea. Se la paziente desidera una gravidanza diventano essenziali il ripristino di un'alimentazione varia ed equilibrata e il raggiungimento di un peso ottimale. In queste pazienti può essere proposta l'induzione dell'ovulazione con clomifene citrato, gonado-

tropine esogene e GnRH pulsatile(45) oppure cicli di integratori ad azione neuroattiva centrale(46) o con farmaci ad azione anti-opioidi(47).

Sindrome dell'ovaio policistico

Quando l'amenorrea si associa a segni di iperandrogenismo la diagnosi è facile ed è la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS). Più raramente l'amenorrea associata all'iperandrogenismo è dovuta a difetti a livello surrenalico, come l'iperplasia surrenalica, la sindrome di Cushing o tumori secernenti androgeni(48). Storie familiari di disendocrinie, obesità, irsutismo, devono essere sempre valutate e in una minima percentuale di casi può essere consigliata l'esecuzione di un test di soppressione con Desametasone (DXM) magari abbinato ad un test di stimolo con ACTH. Altri disordini che possono dare anovulazione cronica sono molto meno comuni della PCOS (Tabella 1).

In genere la PCOS è caratterizzata da disturbi che vanno dai sanguinamenti uterini disfunzionali, all'oligomenorrea, all'amenorrea, all'iperandrogenismo con irsutismo, acne e alopecia, sino all'infertilità. Il 30-75% delle donne americane affette da PCOS sono in sovrappeso o obese (49). Le pazienti con PCOS sono più frequentemente oligomenorriche (76%) che amenorriche (24%)(34, 50) e spesso i sintomi si manifestano già al menarca, anche se i segni dell'iperandrogenismo possono diventare evidenti anche dopo diversi anni dalla 1° mestruazione.

I criteri diagnostici per la PCOS sono stati già definiti nel 1990 con la NIH/NICHHD consensus (National Institutes of Health/ National Institutes of Child Health and Human Development) e sono i seguenti: 1) disfunzione ovulatoria, 2) evidenze cliniche di iperandrogenismo (irsutismo, acne, alopecia androgenica) e/o iperandrogenemia, 3) esclusione di altri disordini come: iperplasia surrenalica, iperprolattinemia e distiroidismi(51).

Un consensus internazionale tenuto più tardi nel 2003 ha concluso che questa sindrome "comprende un spettro molto più ampio di segni e sintomi di disfunzione ovarica rispetto a quelli definiti dai criteri diagnostici"(52). Perciò i partecipanti a tale consensus hanno concluso che per fare diagnosi di PCOS le pazienti dovevano presentare almeno 1 o 2 delle seguenti caratteristiche: 1) oligo e/o anovulazione. 2) segni clinici e/o biochimici di iperandrogenismo. 3) evidenza ecografica di ovaie policistiche.

Per altre patologie come l'iperplasia surrenalica congenita, la sindrome di Cushing, andavano escluse fin dall'inizio. Comunque questa definizione è ancora soggetta a modifiche infatti il criterio ecografico per la diagnosi di PCOS non è sempre utile considerando che circa 1/5 delle donne con cicli mestruali regolari presenta un quadro definibile come "ovaio policistico"(53).

Sebbene diverse alterazioni endocrine sono associate alla PCOS non ci sono ancora definizioni basate sui criteri ormonali che siano accettate universalmente. I livelli plasmatici degli androgeni possono variare da valori nor-

mali a valori 2 volte più alti del normale nelle donne con PCOS e questi alti livelli di androgeni provocano le modificazioni morfologiche e biologiche dell'ovaio che alterano il normale sviluppo follicolare che induce una precoce atresia e quindi l'anovulazione. Le caratteristiche morfologiche dell'ovaio riflettono quindi lo stato disfunzionale della sindrome e non ne sono la causa. Di solito l'ecografia pelvica evidenzia nella maggior parte dei casi, ma non necessariamente in tutti, ovaie aumentate di volume contenenti un variabile numero di cisti follicolari (cioè bloccate nel loro sviluppo) del diametro di 2-6 mm, un incremento dello spessore dello stroma corticale e subcorticale ed un ispessimento della tunica.

Il rapporto LH/FSH può essere maggiore di 2, ma non è costante ed i valori delle gonadotropine non sono utilizzati per confermare la diagnosi (48,51-53).

Le donne con PCOS presentano spesso insulino-resistenza; la sensibilità insulinica si presenta ridotta dal 30% al 40%, portando allo sviluppo dell'iperinsulinemia compensatoria, ma la risposta insulinica può anche essere inadeguata per una contemporanea disfunzione delle beta-cellule pancreatiche. Questa tipologia di pazienti PCOS è predisposta all'intolleranza glucidica(54). Un'alterata tolleranza glucidica si può riscontrare nel 31% delle pazienti PCOS. Da ciò si deduce che le donne PCOS andrebbero sempre screenate per il diabete di tipo II(54,55). L'obesità può peggiorare l'insulino-resistenza, inoltre alti valori di insulinemia sono associati a valori plasmatici di androgeni più elevati(34). Va ricorda-

to che l'obesità è presente in circa il 25-50% delle donne affette da PCOS, e che l'iperinsulinemia è presente in oltre il 50% dei soggetti: il 70-80% delle pazienti obese presenta iperinsulinismo, ma il 30-40% delle pazienti magre è affetto dalla stessa alterazione metabolica presentando solo una parte dei disturbi da PCOS.

In relazione all'eccesso di grasso corporeo si hanno:

1. L'aumento dell'aromatizzazione periferica degli androgeni in estrogeni
2. La diminuzione dei livelli di SHBG con aumento dei livelli plasmatici di testosterone ed estradiolo liberi
3. L'aumento dei livelli insulinici con possibile stimolazione della produzione di androgeni da parte del tessuto stromale ovarico.

Un aspetto classico dell'obesità, in particolare nelle donne affette da PCOS, è la sua distribuzione anatomica. Ci sono due tipi di obesità: l'obesità ginoide (inferiore) in cui l'adipe si distribuisce nella parte inferiore del corpo, cioè glutei e cosce, e l'obesità androide (superiore), in cui il grasso si localizza centralmente, a livello addominale, mesenterico e viscerale. Questo grasso "androide", frequente nelle PCOS, è il più sensibile alle catecolamine e meno all'insulina, ed è pertanto metabolicamente più attivo, rilasciando più facilmente trigliceridi per esigenze metaboliche degli altri tessuti. Ciò induce il quadro di iperinsulinemia, ridotta tolleranza al glucosio, aumento del rischio di diabete mellito, aumento della produzione di androgeni, diminuzione delle SHBG,

aumento dei livelli circolanti di testosterone ed estradiolo liberi e spesso aumento dell'attività

surrenalica con incremento della secrezione di ACTH e cortisolo.

Conclusioni

Ai fini pratici va quindi riassunto che:

- le cause più comuni di amenorrea sono: la PCOS, l'amenorrea ipotalamica, il fallimento ovarico, e l'iperprolattinemia,
- le indagini di laboratorio iniziali e chiave sono il dosaggio di FSH, TSH, estradiolo e prolattina.

- la diagnosi differenziale tra un'amenorrea ipotalamica e un'amenorrea da PCOS si basa sull'esame obiettivo e sulla presenza o meno di iperandrogenismo.

Bibliografia

1. Stedman's Medical Dictionary. 27th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:56.
2. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics* 1997;99:505–12.
3. Pettersson F, Fries H, Nillius SJ. Epidemiology of secondary amenorrhea. I. Incidence and prevalence rates. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 117:80–6.
4. Bachmann G, Kemmann E. Prevalence of oligomenorrhea and amenorrhea in a college population. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:98 –102.
5. Reindollar RM, Byrd JR, McDonough PG. Delayed sexual development: a study of 252 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140: 371– 80.
6. Reindollar RH, Novak M, Tho SP, McDonough PG. Adult-onset amenorrhea: a study of 262 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:531–43.
7. Mashchak CA, Kletzky OA, Davajan V, Mishell DR. Clinical and laboratory evaluation of patients with primary amenorrhea. *Obstet Gynecol* 1981;57:715–21.
8. Insler V. Gonadotrophin therapy: new trends and insights. *Int J Fertil* 1988;33:85–97.
9. Doody KM, Carr BR. Amenorrhea. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1990;17:361– 87.
10. Jagiello G. Prevalence of testicular feminization. *Lancet* 1962;1:329.
11. Wilson JD. Syndromes of androgen resistance. *Biol Reprod* 1992;46: 168–73.
12. Lobo RA. Primary and secondary amenorrhea. In: Fraser IS, Jansen R, Lobo RA, Whitehead M, eds. *Estrogens and progestogens in clinical practice*. London: Churchill Livingstone, 1998.
13. Reid RL. Amenorrhea. In: Copeland LJ, ed. *Textbook of gynecology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996.
14. Manuel M, Katayama PK, Jones HW Jr. The age of occurrence of gonadal tumors in intersex patients with a Y chromosome. *Am J Obstet Gynecol* 1976;124:293–300.
15. Turner HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology* 1938;23:566.
16. Turner's syndrome. *West J Med* 1982;137:32– 44.
17. Toledo SP, Brunner HG, Kraaij R, Post M, Dahia PL, Hayashida CY, et al. An inactivating mutation of the luteinizing hormone receptor causes amenorrhea in a 46,XX female. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3850–4.
18. Aittomaki K, Lucena JL, Pakarinen P, Sistonen P, Tapanainen J, Gromoll J, et al. Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. *Cell* 1995; 82:959–68.

19. Allingham-Hawkins DJ, Babul-Hirji R, Chitayat D, Holden JJ, Yang KT, Lee C, et al. Fragile X premutation is a significant risk factor for premature ovarian failure: the International Collaborative POF in Fragile X study—preliminary data. *Am J Med Genet* 1999;83: 322–5.
20. Laml T, Preyer O, Umek W, Hengstschlager M, Hanzal H. Genetic disorders in premature ovarian failure. *Hum Reprod Update* 2002;8: 483–91.
21. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Qin K. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3689–98.
22. Jones GS, De Moraes-Ruehsen M. A new syndrome of amenorrhea in association with hypergonadotropism and apparently normal ovarian follicular apparatus. *Am J Obstet Gynecol* 1969;104:597–600.
23. Van Campenhout J, Vauclair R, Maraghi K. Gonadotropin-resistant ovaries in primary amenorrhea. *Obstet Gynecol* 1972;40:6–12.
24. Conway GS, Kaltsas G, Patel A, Davies MC, Jacobs HS. Characterization of idiopathic premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1996;65:337–41.
25. Laml T, Preyer J, Umek W, Hengstschlager M, Hanzal E. Genetic disorders in premature ovarian failure. *Hum Reprod Update* 2002;8:483–91.
26. LaBarbera AR, Miller MM, Ober C, Rebar RW. Autoimmune etiology in premature ovarian failure. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1988; 16:115–22
27. Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev* 1997;18:107–34.
28. Nelson LM, Anasti JN, Flack MR. Premature ovarian failure. In: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, eds. *Reproductive endocrinology, surgery, and technology*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996:1393–410.
29. Rebar RW, Connolly HV. Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril* 1990;53:804–10.
30. Touraine P, Plu-Bureau G, Beji C, Mauvais-Jarvis P, Kuttent F. Longterm follow-up of 246 hyperprolactinemic patients. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:162–8.
31. Brenner SH, Lessing JB, Quagliarello J, Weiss G. Hyperprolactinemia and associated pituitary prolactinomas. *Obstet Gynecol* 1985;65:661–4.
32. Schlechte J, Dolan K, Sherman B, Chapler F, Luciano A. The natural history of untreated hyperprolactinemia: a prospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:412–8.
33. Marshall JC, Eagleson CA, McCartney CR. Hypothalamic dysfunction. *Mol Cell Endocrinol* 2002;183:29–32.

34. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhic infertility. *Fertil Steril* 2002;77:91–7.
35. Rarick LD, Shangold MM, Ahmed SW. Cervical mucus and serum estradiol as predictors of response to progestin challenge. *Fertil Steril* 1990;54:353–5.
36. Nakamura S, Douchi T, Oki T, Ijuin H, Yamamoto S, Nagata Y. Relationship between sonographic endometrial thickness and progestin-induced withdrawal bleeding. *Obstet Gynecol* 1996;87:722-5.
37. Frisch RE, McArthur JW. Menstrual cycles: fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. *Science* 1974;185:949 –51.
38. Lucas AR, Crowson CS, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. The ups and downs of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 1999;26:397– 405.
39. Warren MP, Goodman LR. Exercise-induced endocrine pathologies. *J Endocrinol Invest* 2003;26:873– 8.
40. Rosenfield RL. Clinical review 6: diagnosis and management of delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:559–62.
41. Hall JE. Physiologic and genetic insights into the pathophysiology and management of hypogonadotropic hypogonadism. *Ann Endocrinol* 1999;60:93–101.
42. Layman LC, McDonough PG, Cohen DP, Maddox M, Tho SP, Reindollar RH. Familial gonadotropin-releasing hormone resistance and hypogonadotropic hypogonadism in a family with multiple affected individuals. *Fertil Steril* 2001;75:1148 –55.
43. Sheehan HL. Simmond's disease due to post-partum necrosis of the anterior pituitary. *Q J Med* 1939;8:277.
44. Davies MC, Hall ML, Jacobs HS. Bone mineral loss in young women with amenorrhoea. *BMJ* 1990;301:790 –3.
45. Martin KA, Hall JE, Adams JM, Crowley WF Jr. Comparison of exogenous gonadotropins and pulsatile gonadotropin-releasing hormone for induction of ovulation in hypogonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:125–9.
46. Genazzani AD, Petraglia F, Algeri I, Gastaldi M, Calvani M, Botticelli G, Genazzani AR Acetyl-L-carnitine as possible drug in the treatment of hypothalamic amenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1991;70(6):487-92.
47. Genazzani AD, Gastaldi M, Petraglia F, Battaglia C, Surico N, Volpe A, Genazzani AR. Nal-trxone administration modulates the neuroendocrine control of luteinizing hormone secretion in hypothalamic amenorrhoea. *Human Repr* 1995; 10:2868-71.

48. Moran C, Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Fruzzetti F, Ibanez L, et al. 21-Hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1468–74.
49. Legro RS. Polycystic ovary syndrome: the new millennium. *Mol Cell Endocrinol* 2001;184:87–93.
50. Bili H, Laven J, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC. Age-related differences in features associated with polycystic ovary syndrome in non-mogonadotrophic oligo-amenorrhoeic infertile women of reproductive years. *Eur J Endocrinol* 2001;145:749–55.
51. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GM, eds. *Polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell, 1992:377–84.
52. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81:19–25.
53. Dunaif A, Thomas A. Current concepts in the polycystic ovary syndrome. *Annu Rev Med* 2001;52:401–19.
54. Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:165–9.
55. Dunaif A, Finegood DT. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:942–7.