

Aspetti psicosessuali nelle alterazioni del ciclo mestruale: un focus sull'amenorrea ipotalamica funzionale

Rossella E. Nappi^{ab}, Silvia Tonani^{ab}, Valentina Santamaria^{a,b}, Erica Terreno^{a,b}, Ellis Martini^{a,b}, Francesca Albani^c, Emanuela Brambilla^{a,b}, Franco Polatti^a.

^ACENTRO DI RICERCA PER LA PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA, DIPARTIMENTO DI SCIENZE MORFOLOGICHE, EIDOLOGICHE E CLINICHE, ^BAMBULATORIO DI ENDOCRINOLOGIA GINECOLOGICA E DELLA MENOPAUSA, CLINICA OSTETRICA E GINECOLOGICA, IRCCS FONDAZIONE S. MATTEO, ^CDIPARTIMENTO DI MEDICINA INTERNA ED ENDOCRINOLOGIA, IRCCS FONDAZIONE MAUGERI, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PAVIA

INTRODUZIONE

Il ciclo mestruale scandisce il ritmo della biologia femminile dal menarca alla menopausa e la regolare presenza del flusso mestruale è una spia molto fedele del benessere psico-fisico della donna, sebbene alla mestruazione si accompagnano spesso sintomi, talora invalidanti. Il binomio fertilità-sessualità coincide, infatti, con la ciclicità mestruale nel vissuto femminile da ogni punto di vista, biologico, psicosociale e relazionale. L'identità sessuale si è però arricchita di nuove valenze che hanno emancipato la donna dall'idea della mestruazione come simbolo di femminilità e di potenziale maternità e il ciclo mestruale governa con le sue scadenze l'espressione di molti aspetti dell'essere donna sul piano dell'estetica, dell'efficienza e anche dell'eroticità, soprattutto in presenza di stati di patologia [1]. Su una base istintuale di partenza, regolata dalle fluttuazioni ormonali periodiche che orientano a fini riproduttivi l'attività sessuale nel periodo periovulatorio, la donna di oggi esprime un comportamento sessuale che va ben oltre il significato biologico, con una dominanza di aspetti emotivi e cognitivi in senso ludico e relazionale che lo sganciano dalle fasi del ciclo mestruale [2,3].

L'intrecciarsi di molteplici fattori ha reso difficile lo studio della risposta sessuale femminile dal punto di vista organico e soltanto in questi ultimi anni si stanno individuando le basi biologiche rilevanti per l'insorgenza di sintomi sessuali correlati agli eventi critici riproduttivi [4]. Nella pratica clinica è opportuno indagare la relazione esistente tra ciclicità mestruale e sessualità, soprattutto in presenza di alterazioni del ciclo mestruale (ritmo, intensità e durata), al fine di individuare strategie terapeutiche adeguate a preservare la qualità di vita della donna e della coppia.

SESSUALITÀ FEMMINILE E SUBSTRATO NEUROENDOCRINO

Il ruolo del ciclo mestruale nel modulare le peculiarità dei comportamenti femminili, incluso quello sessuale, è determinato dalle periodiche variazioni dei livelli circolanti degli ormoni sessuali. Tali ormoni esercitano effetti organizzativi ed attivazionali rilevanti per la funzione sessuale e la loro azione è mediata da meccanismi di tipo genomico e non genomico in modo diretto o indiretto. Gli androgeni sono essenziali per lo sviluppo delle funzioni riproduttive e per la crescita ed

il mantenimento dei caratteri sessuali secondari, direttamente o attraverso la loro conversione in estrogeni. Gli estrogeni, a loro volta, esercitano un ruolo critico nel mantenimento delle funzioni di numerosi organi e apparati rilevanti per la salute generale, incluso il sistema nervoso e i genitali. Gli ormoni sessuali modulano i centri corticali di coordinamento e di controllo che interpretano quali sensazioni devono essere percepite come sessuali e forniscono comandi appropriati ad altre parti del sistema nervoso. Inoltre, gli ormoni sessuali influenzano la sensibilità sia degli organi genitali che delle strutture ipotalamo- limbiche dove contribuiscono a ingenerare percezioni consapevoli e reazioni di piacere influenzando il rilascio di specifici neurotrasmettitori (dopamina, serotonina, noradrenalina, ecc.) e neuromodulatori (ossitocina, ecc) [5]. Pertanto, estrogeni ed androgeni sono estremamente attivi sui circuiti del desiderio, dell'eccitazione e dell'orgasmo attraverso azioni di tipo neuroendocrino e trofico [6]. L'estradiolo (E2), permette la recettività sessuale, soprattutto grazie all'azione sul recettore α (ER- α), e aumenta l'espressione del recettore del progesterone (PR) che partecipa alla risposta sessuale mediante anch'esso la recettività, soprattutto nel periodo periovulatorio [7]. Anche alcuni neurosteroidi, molecole psicoattive derivanti dal progesterone, come l'allopregnanolone, sono coinvolti a livello ipotalamico nella recettività, mediante meccanismi di tipo non genomico, interferendo con la funzione GABAergica, e livelli elevati di allopregnanolone, soprattutto in fase luteale, correlano con una adeguata risposta sessuale durante il ciclo mestruale [8]. A livello del sistema nervoso centrale, il testosterone (T), il principale androgeno, è il precursore, grazie all'azione dell'aromatasi, della biosintesi dell' E2 e si lega esso stesso al recettore androgenico (AR), previa conversione in diidro-testosterone (DHT), esercitando azioni peculiari di iniziazione dell'attività sessuale, particolarmente rilevanti nel periodo preovulatorio quando si riscontrano livelli più elevati di testosterone. E' interessante notare che il T è prodotto in minor quantità nel periodo preovulatorio di donne fertili di età avanzata e che con l'avanzare delle decadi di vita si riducono progressivamente anche i precursori androgenici surrenalici (DHEA e DHEAS). Un'ulteriore azione non genomica sulla recettività sessuale da parte dei metaboliti del T è stata descritta a livello ipotalamico [9].

A livello periferico, sono gli estrogeni, e non gli androgeni, a

modulare principalmente il flusso ematico genitale, il meccanismo della lubrificazione e a mantenere l'integrità strutturale del tessuto vaginale. Tali effetti sono massimi nel periodo periovulatorio. Gli androgeni modulano, invece, la fisiologia vaginale e clitoridea influenzando il tono muscolare del tessuto erettile e delle pareti vaginali. Gli androgeni facilitano il rilassamento delle fibrocellule muscolari lisce vaginali, specialmente a livello del tratto prossimale dando origine a risposte distinte rispetto agli estrogeni. Il ruolo del progesterone nell'eccitamento vaginale periferico è poco noto e sembra di tipo antagonistico rispetto all'azione degli estrogeni in fase luteale [10]. L'importanza di adeguati livelli di E2 per preservare la recettività vaginale e per prevenire il dolore sessuale è stata dimostrata da tempo. Il deficit di estrogeni è responsabile dell'invecchiamento urogenitale e dell'atrofia vaginale. Il pH vaginale vira da acido ad alcalino, contribuendo non soltanto a modificare la flora vaginale, ma anche a favorire le infezioni. Ad un livello di E2 inferiore a 50 pg/ml, le donne riferiscono secchezza vaginale, aumento di frequenza e di intensità della dispareunia, dolore alla penetrazione e alla spinta profonda, e bruciore. Donne con livelli più elevati di E2 non hanno disturbi relativi al desiderio, alla risposta o alla soddisfazione sessuale, mentre livelli di E2 inferiori a 35 pg/ml si associano a riduzione della frequenza dei rapporti e ad una scarsa funzione sessuale [11]. Tali dati hanno notevoli implicazioni non soltanto per l'età menopausale, ma per tutte le alterazioni del ritmo mestruale che si accompagnano ad ipoestrogenismo, quali episodi di amenorrea, spontanei o indotti a fini terapeutici ed anche di oligomenorrea, soprattutto nel periodo adolescenziale e premenopausale.

Altri mediatori sessuali chiave per la risposta sessuale femminile in relazione alla ciclicità mestruale sono rappresentati dalla prolattina (PRL) e dall'ossitocina. La PRL aumenta significativamente in conseguenza dell'orgasmo e probabilmente è coinvolta nel tempo refrattario femminile. Un'azione inibitoria della PRL sul desiderio e sull'eccitazione sessuale è stata evidenziata negli stati iperprolattinemici funzionali e/o organici e in corso di manipolazioni farmacologiche con molecole psicoattive che modificano l'equilibrio dei neurotrasmettitori dopamina e serotonina, importanti modulatori del rilascio di PRL a livello ipofisario [12]. Il calo della libido e dell'eccitazione sessuale è probabilmente mediato dall'interferenza della PRL con la biosintesi androgenica e dal conseguente rilascio anormale di ossitocina. L'amenorrea e/o le alterazioni mestruali, condizioni estremamente comuni nelle donne iperprolattinemiche, possono contribuire ad una alterata recettività vaginale in conseguenza dello stato ipoestrogenico, così come si verifica fisiologicamente nel puerperio.

L'ossitocina (OT) è strettamente connessa al comportamento sessuale e agisce in sinergia con gli ormoni sessuali per facilitare il piacere stimolando le contrazioni orgasmiche [13]. L'intensità delle contrazioni muscolari nel corso dell'orgasmo è strettamente correlata con i livelli plasmatici di OT, così come il rialzo della pressione arteriosa sistolica. Inoltre, le fluttuazioni plasmatiche dell'OT nell'arco del ciclo mestruale correlano significativamente con la lubrificazione vaginale nella donna fertile con funzione sessuale "normale", supportando il ruolo di questo neuro-oromone nell'attivazione periferica della risposta sessuale [14]. Le azioni dell'OT spaziano dalla modulazione di riflessi neuroendocrini, che coinvolgono principalmente il

neurotrasmettitore dopamina a livello dei circuiti ipotalamo- limbici, fino alla formazione di legami e relazioni che sono indispensabili per l'attaccamento, un concetto alla base della funzione riproduttiva e della capacità di amare il partner e/o i propri piccoli. Da ultimo, è opportuno ricordare che la funzionalità tiroidea, le cui alterazioni si accompagnano spesso ad alterazioni del ritmo e dell'intensità del flusso mestruale, esercita una modulazione significativa della risposta sessuale, soprattutto dei circuiti libidici [6].

Studi condotti in donne in età fertile hanno riscontrato un aumento della capacità di formare relazioni interpersonali e di dare e ricevere piacere durante il periodo periovulatorio, in corrispondenza del picco androgenico [15], anche se i dati che indicano una correlazione tra i livelli plasmatici di androgeni ovarici e surrenalici e l'entità della risposta sessuale non sono univoci [6]. Inoltre, non si può escludere che la maggior propensione ovulatoria all'attività sessuale possa essere in relazione con il picco estrogenico. Il livello di complessità che emerge dallo studio della relazione tra ciclo mestruale e sessualità deriva fondamentalmente dall'estrema difficoltà di scindere i fattori biologici dagli aspetti psicosociali e relazionali, quali per esempio il benessere psicofisico correlato alla fase premenstruale e mestruale, i ritmi di vita e le pressioni lavorative (stress, weekend, ecc.), la disponibilità e l'entità del desiderio del partner, ecc.

ALTERAZIONI DEL CICLO MESTRUALE E SESSUALITÀ: UN FOCUS SULL'AMENORREA IPOTALAMICA FUNZIONALE

Virtualmente ogni periodo della vita fertile femminile può essere rilevante per la comparsa di un sintomo sessuale correlato al ciclo mestruale. In linea generale, i disturbi del ritmo mestruale (amenorrea, oligo-/polimenorrea) possono accompagnarsi a sintomi sessuali di varia natura, a seconda del tipo di alterazione neuroendocrina di base, e l'età adolescenziale sembra essere quella maggiormente a rischio. I correlati sessuali sono stati studiati molto più sul versante psico-relazionale che su quello biologico a causa della forte comorbidità con i disturbi del comportamento alimentare, le alterazioni del tono dell'umore, le aberrazioni della percezione dell'immagine corporea, ecc, a loro volta potenzialmente sotto l'influenza di eventi negativi per la sessualità quali traumi, abusi, ecc. Difficoltà maturative sul versante psicosessuale sono di frequente riscontro nell'amenorrea ipotalamica, mentre in donne iperandrogeniche e/o con sindrome dell'ovaio policistico l'espressione sessuale può essere modulata dalle problematiche estetiche (acne, peluria superflua, soprappeso, ecc) che interferiscono con il senso di femminilità e l'autostima [16]. Nella donna più adulta, laddove le alterazioni mestruali possono essere l'epifenomeno di un distress (spotting premenstruale, ecc) o di iniziali alterazioni della funzione gonadica che si accompagnano a cicli ravvicinati ed abbondanti fino a veri e propri stati di patologia (fibromi, cisti, polipi, ecc.), i correlati sessuali sono da ricondursi non soltanto ad un alterato senso di benessere psicofisico (anemia, algie pelviche, ecc) modulato dall'assetto ormonale, ma anche a preoccupazioni contraccettive e di salute [17].

Negli ultimi anni il nostro gruppo ha rivolto una particolare attenzione ad un disturbo di frequente riscontro nella pratica en-

docrino-ginecologica quale l'amenorrea ipotalamica funzionale. L'amenorrea ipotalamica (AI) funzionale non riconosce alcuna causa organica, è teoricamente reversibile e si manifesta come una costellazione di aberrazioni neuroendocrine estremamente eterogenea, nella maggior parte dei casi legata alla interazione di una molteplicità di fattori endocrini, psicologici, sociali e comportamentali [18]. Stante la sua complessità e la presenza di alterazioni ormonali multiple, l'AI può essere a tutti gli effetti considerata il frutto di un meccanismo neuroendocrino di tipo adattativo in cui la funzione riproduttiva viene inibita e quella metabolica risulta modificata. Alcuni autori, per sottolineare il fine protettivo nei confronti dell'organismo di questi meccanismi neuroendocrini, hanno definito questo periodo di quiescenza riproduttiva come una sorta di contraccezione endogena, volta a direzionare le scorte energetiche dell'individuo, in situazioni sfavorevoli e di particolare economia, verso le reali priorità di sopravvivenza [19]. La soglia personale ai fattori di stress che potenzialmente possono interferire con la ciclicità mestruale è variabile ed è strettamente interconnessa con le caratteristiche psicobiologiche della donna. E' indubbio che in presenza di bassi livelli di ormoni sessuali, estradiolo soprattutto, ma anche di androgeni di origine ovarica (testosterone e androstenedione) nei casi più severi e di lunga durata, la funzione sessuale possa essere inibita dal punto di vista biologico, con una dominanza di mediatori dello stress, soprattutto cortisolo, che tendono ad interferire con il desiderio sessuale e la capacità di rispondere agli incentivi sessuali. D'altro canto però nell'AI è riconoscibile un peculiare terreno di vulnerabilità, conseguente a caratteristiche emotive e/o cognitive, che a loro volta possono interferire con il vissuto sessuale ed i comportamenti ad esso correlati [20,21]. Alcuni autori hanno riportato che l'AI si accompagna ad un evidente ritardo nell'intraprendere l'attività sessuale (l'età media della prima masturbazione è oltre i 25 anni e l'età del primo rapporto intorno ai 24 anni) [22] e in una nostra casistica di qualche anno fa era emerso che soltanto il 60% delle donne con AI aveva una vita sessuale attiva, con una elevata presenza di sintomi sessuali. Nel 12% dei casi era presente vaginismo, mentre il 45% delle pazienti riferiva dispareunia conseguente a deficit di lubrificazione. Il calo della libido era presente nel 60% del campione, mentre soltanto l'8% riferiva una normale funzione orgasmica, seguita però da una ridotta soddisfazione sessuale [16].

In circa la metà delle donne con AI secondaria l'insorgenza dell'alterazione mestruale si associa con fattori di stress psicologici/sociali riconosciuti soggettivamente come eventi stressanti [23]. La prevalenza di disturbi depressivi, soprattutto di distimia, in questo gruppo di donne è inoltre particolarmente elevata ed in accordo con altri lavori della letteratura [24,25]. Esistono infatti dati che dimostrano una relazione diretta tra la depressione e i livelli di stress percepiti dall'individuo e questa sembra essere conseguente alla distorsione cognitiva, alle scarse capacità adattative e alle attitudini negative che frequente-

mente in questo tipo di donne accompagnano la depressione e amplificano il grado di fatica e di tensione che deriva da un qualsiasi agente stressante [26]. D'altro canto, nell'AI è stato riscontrato un alto grado di comorbidità tra le diagnosi sull'asse I, soprattutto i disturbi della serie depressiva e ansiosa, e i disordini del comportamento alimentare. Diagnosi sull'asse I sono però anche presenti in un elevato numero di donne amenorroiche che non soffrono di disturbi del comportamento alimentare a testimonianza del fatto che la morbidity psichiatrica è un dato costante nei disturbi mestruali [25]. Nell'insieme questi dati ci permettono di ipotizzare che nelle donne con AI esiste probabilmente una riduzione nella capacità di far fronte agli eventi stressanti o che queste donne possono percepire a livello soggettivo uno stato di stress di gran lunga maggiore rispetto alle altre pazienti, a parità di stimoli, probabilmente legato alla presenza di disturbi del tono dell'umore. L'ansia, ma soprattutto la depressione, rappresentano dei correlati rilevanti delle disfunzioni sessuali femminili a tutte le età [27] e dunque devono essere riconosciuti nell'ottica di un aiuto globale alla donna con AI che non deve avvalersi soltanto di una terapia ormonale sia essa di tipo contraccettivo e/o sostitutivo per ripristinare il substrato biologico e contrastare gli effetti dell'ipoestrogenismo, ma anche di un inquadramento psico-sessuale volto a disegnare strategie terapeutiche di ristrutturazione emotivo-cognitiva.

In un nostro recente studio, abbiamo indagato la funzione sessuale in un campione di donne con AI e lo abbiamo messo a confronto con un campione di donne sane normomestruate, valutando nel contempo il tono dell'umore (ansia e depressione). Le donne con AI hanno mostrato punteggi significativamente ridotti della funzione sessuale globale, mentre la soddisfazione della relazione sessuale con il partner differiva di poco rispetto alle donne di controllo. Nel mentre abbiamo confermato l'alto tasso di ansia e depressione nelle donne con AI, è stato interessante notare come la depressione, ma non l'ansia, mediava in modo parziale l'insorgenza di disfunzioni sessuali [28]. Questo dato suggerisce con forza la necessità di un approccio integrato nelle donne con AI al fine di riequilibrare l'omeostasi neuroendocrina che non è soltanto responsabile della ciclicità mestruale, ma anche dell'adattamento psico-sessuale, cercando ove possibile di disegnare strategie terapeutiche ormonali personalizzate.

CONCLUSIONI

La salute sessuale è importante per il benessere fisico e mentale durante la vita fertile. Riconoscere nella pratica clinica particolari momenti di vulnerabilità sessuale nel ciclo biologico femminile, soprattutto in relazione a stati di patologia del ciclo mestruale, è un compito primario del ginecologo che ha un ruolo sempre più centrale nella diagnosi, nella prevenzione e, laddove possibile, nella terapia dei sintomi sessuali femminili.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Baldaro Verde J & Nappi RE. *Donne Nuove – L'universo femminile nel terzo millennio*. 2002 Franco Angeli Ed, Milano, Italia.
2. Graziottin A. 2000 Libido: the biologic scenario. *Maturitas* 34 Suppl 1:S9-16.
3. Basson R, Leiblum SL, Brotto L, et al. 2003 Definitions of women's sexual dysfunctions reconsidered: advocating expansion and revision. *J Psychosom Obstet Gynecol* 24: 221-229.
4. Cioffi L, De Placido G, Fusco F, et al. *Le disfunzioni sessuali femminili*. 2003 Pacini Ed, Pisa, Italia.
5. Meston CM, Frohlich PF. 2000 The neurobiology of sexual function. *Arch Gen Psychiatry* 57: 1012-1030.
6. Wierman ME, Nappi RE, Avis N, et al. 2010 Endocrine aspects of women's sexual function. *J Sex Med* ;7:561-85.
7. Nappi RE, Salonia A, Traish AM et al. 2005 Clinical biologic pathophysiologies of women's sexual dysfunction. *J Sex Med* 2: 4-25.
8. Nappi RE, Abbiati I, Luisi S, Ferdeghini F, Polatti F, Genazzani AR. 2003 Serum allopregnanolone levels relate to FSFI score during the menstrual cycle. *J Sex Marital Ther* 29: 95-102.
9. Nappi RE, Detaddei S, Ferdeghini F, Brundu B, Sommacal A, Polatti F. 2003 Role of testosterone in feminine sexuality. *J Endocrinol Invest* 26: 97-101.
10. Munarriz R, Kim NN, Goldstein I, Traish AM. 2002 Biology of female sexual function. *Urol Clin North Am* 29: 685-693.
11. Nappi RE, Polatti F. The use of estrogen therapy in women's sexual functioning (CME). 2009 *J Sex Med* 6:603-616
12. Bloom FE & Kupfer D (eds.) *Psychopharmacology* 1995 Raven Press, New York, USA.
13. Anderson-Hunt M, Dennerstein L. 1995 Oxytocin and female sexuality. *Gynecol Obstet Invest.* 40: 217-221.
14. Salonia A., Nappi R.E., Pintillo M., et al. 2005 Menstrual cycle-related changes in plasma oxytocin are relevant to normal sexual function in healthy women. *Horm Behav* 47: 164-169.
15. Morrel M, Dixen J, Carter S, et al. 1984 The influence of age and cyclic status on sexual arousability in women. *Am J Obstet Gynecol* 148: 66-71.
16. Nappi RE, Veneroni F, Farina C, et al. Sexual behavior in menstrually-related disorders. 1999 Proceedings VI European Symposium on Psychosomatic Obstetric and Gynaecology, abs.
17. Nappi RE. 2002 *Menopausa e sessualità*. CIC Ed Internazionali, Roma, Italia.
18. Berga S. Functional hypothalamic chronic anovulation. In: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, (eds.) *Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology*. vol. 1. 1996 Philadelphia: Lippincott-Raven, pp. 1061-1075.
19. Berga SL, Girton LG. 1989 The psychoneuroendocrinology of functional hypothalamic amenorrhea. *Psychiatr Clin North Am* 12:105-16.
20. Berga SL, Mortola JF, Girton L, et al. 1989 Neuroendocrine aberrations in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 68:301-308.
21. Marcus MD, Loucks TL, Berga SL. 2001 Psychological correlates of functionallyhypothalamic amenorrhea. *Fertil Steril* 76:310-316.
22. Khuri R, Jehi M. 1981 Psychogenic amenorrhea: an integrative review. *Psychosom* 22:883-99.
23. Facchinetti F, Fava M, Fioroni L, Genazzani AD, Genazzani AR. 1993 Stressful life events and affective disorders inhibit pulsatile LH secretion in hypothalamic amenorrhea. *Psychoneuroendocrinology* 18:397-404.
24. Fava GA, Trombini G, Grandi S, et al. 1994 Depression and anxiety associated with secondary amenorrhea. *Psychosomatics* 25:905-908.
25. Verri AP, Nappi RE, Proietti Cecchini A, Vallero E, Luzi S, Zara C. Eating disorders and axis I psychiatric comorbidity in amenorrheic women. 1998 *Int J Eat Disord* 24,137-146.
26. Fava M, Rosenbaum JF, McCarthy M, Pava JA, Steingard R, Fox R. 1992 Correlation between perceived stress and depressive symptoms among depressive outpatients. *Stress Med* 8:73-76.
27. Basson R, Schultz WW. 2007 Sexual sequelae of general medical disorders. *Lancet* 369(:409-24.
28. Dundon CM, Rellini AH, Tonani S, Santamaria V, Nappi R. 2010 Mood disorders and sexual functioning in women with functional hypothalamic amenorrhea. *Fertil Steril* 94:2239-43.