

Iter diagnostico e terapeutico delle amenorree

L. CIOTTA, M. STRACQUADANIO, S. DI LEO, C. FORMUSO, I. PAGANO

RIASSUNTO: Iter diagnostico e terapeutico delle amenorree.

L. CIOTTA, M. STRACQUADANIO, S. DI LEO, C. FORMUSO, I. PAGANO

L'amenorrea è la mancanza di ciclo mestruale; bisogna tener presente, tuttavia, che esistono periodi della vita della donna nei quali tale mancanza è fisiologica, ovvero prima della pubertà, dopo la menopausa, durante la gravidanza e, per un periodo più o meno lungo, durante l'allattamento. Al di fuori di questi casi, l'amenorrea è dovuta a situazioni patologiche che causano un'alterazione delle condizioni generali, oppure a malattie dell'apparato genitale, o ancora l'amenorrea può essere causata anche da gravi traumi psichici.

La persistenza di un flusso mestruale regolare richiede la presenza di un asse endocrino ipotalamo-ipofisi-ovaio integro, di una regolare responsività recettoriale dell'endometrio uterino ai segnali ormonali e una regolarità del tratto di deflusso ematico.

La completa assenza o la cessazione della mestruazione, definita appunto amenorrea, richiede un'attenta valutazione e gestione. Un'accurata valutazione anamnestica e un attento esame clinico sono essenziali per agevolare la diagnosi e quindi scegliere il trattamento più indicato. La gestione terapeutica ha come target il ripristino dei cicli ovulatori e la prevenzione delle conseguenze a breve e lungo termine provocate dallo squilibrio ormonale.

SUMMARY: Diagnostic and therapeutic management of amenorrhea.

L. CIOTTA, M. STRACQUADANIO, S. DI LEO, C. FORMUSO, I. PAGANO

Amenorrhea is the absence of menstrual cycle; it must be remembered, however, that in few periods of woman life this failure is physiological: before puberty, after menopause, during pregnancy and during breast-feeding, for a variable period. Excluding these cases, amenorrhea is due to pathological conditions that cause an alteration of general conditions, or genital disease and, besides, amenorrhea may be caused by severe psychic trauma.

The persistence of a regular menstrual flow requires the presence of an intact hypothalamic-pituitary-ovary endocrine axis, with a regular uterine endometrial receptor responsiveness to hormonal signals and a regular blood outflow tract.

The complete absence or cessation of menstruation requires a careful evaluation and management. A careful history and physical assessment and clinical examination are essential to agevolute the diagnosis and so to choose the most appropriate treatment. The therapeutic management has two main targets: the restoration of ovulatory cycles and the prevention of short-and long-term effects caused by hormonal imbalance.

KEY WORDS: Amenorree - Diagnosi amenorree - Terapia.
Amenorrhea - Amenorrhea diagnosis - Therapy.

Introduzione

L'amenorrea, ovvero l'assenza del flusso mestruale, è un problema complesso e comunemente riscontrato.

L'esecuzione di un'accurata valutazione anamnestica e di un attento esame clinico, nonché la determinazione dei livelli sierici basali dell'ormone follicolo-sti-

molante (FSH), dell'ormone luteinizzante (LH), della prolattina (PRL) e altri test, come ad esempio la valutazione dei livelli di androgeni in presenza di acne e irsutismo, possono agevolare notevolmente la diagnosi differenziale (1,2). L'amenorrea viene solitamente suddivisa in:

1. "primaria o primitiva", se non è presente alcun episodio mestruale all'età di 14 o 16 anni, in base, rispettivamente, all'assenza o presenza dei caratteri sessuali secondari;
2. "secondaria", se vi è assenza di flusso per un periodo di tempo equivalente ad almeno 3 cicli me-

struali, od a 6 mesi, in una donna che abbia precedentemente menstruato, al di fuori del periodo di gravidanza, puerperio ed allattamento (3).

Nei casi di amenorrea primaria, il trattamento dipende dalla diagnosi. L'obiettivo primario sarà quello di facilitare il normale sviluppo sessuale tipico della pubertà.

Nell'amenorrea secondaria, vi è una maggiore attenzione per la fertilità e la prevenzione delle complicanze associate ai livelli ormonali anomali. La probabilità di concepimento è dettata dalla reversibilità della causa di amenorrea (1).

In ogni caso la gestione dovrebbe concentrarsi sul ripristino dei cicli ovulatori e sulla prevenzione delle conseguenze a breve e lungo termine dello squilibrio ormonale (2).

Eziopatogenesi delle amenorree

L'amenorrea è espressione e conseguenza di modifiche dell'omeostasi endocrina organica e funzionale (4). La lista delle cause è lunga e comprende anomalie anatomiche o funzionali del tratto genitale, disturbi ormonali, e motivi multifattoriali fra cui anche l'influenza ambientale (Fig. 1). Le cause più comuni sono l'amenorrea ipotalamica, la sindrome dell'ovaio policistico, iperprolattinemia e insufficienza ovarica (2).

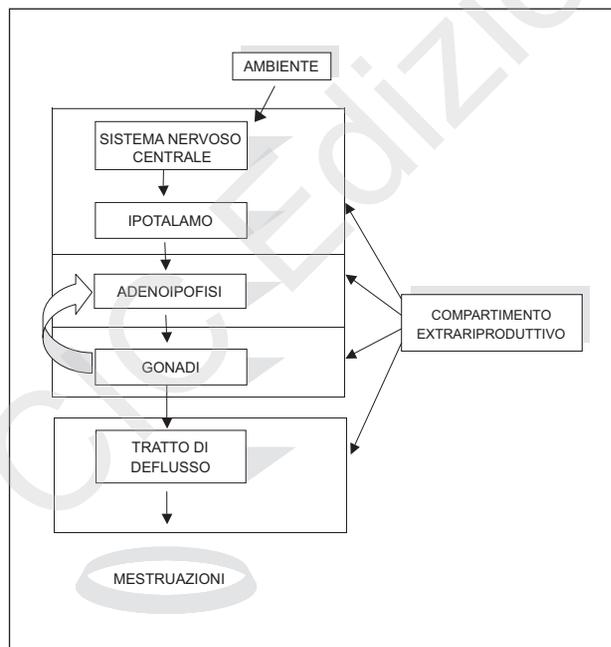


Fig. 1 - Sistema dei compartimenti coinvolti nei meccanismi dell'amenorrea. Modificato da Speroff L., Glass R.H., Kase N.G.: Clinical gynecologic endocrinology and infertilità. Baltimore, William & Wilkins, 1994.

Dal punto di vista eziopatogenetico, possiamo così classificare l'amenorrea:

1. *Natura corticale e ipotalamica*

- Ritardo della maturazione puberale
- Obesità
- Sindrome di Kallman
- Sindrome di Prader-Willi
- Sindrome di Laurence-Moon-Biedl
- Tumori endocranici
- Lesioni organiche
- Sindromi nevrotiche e psicotiche
- Disordini del comportamento alimentare (anoressia e/o bulimia)
- Eccessiva attività fisica
- Abuso di farmaci
- Assunzione di estrogeni

2. *Natura ipofisaria*

- Patologie organiche
- Iperprolattinemia
- Prolattinomi
- Sindrome di Sheehan
- Sindrome della sella vuota

3. *Natura ovarica*

- Agenesia e disgenesie ovariche
- Femminilizzazione testicolare
- *Premature Ovarian Failure* (POF)
- Sindrome dell'ovaio resistente
- Neoplasie a secrezione endocrina
- Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)

4. *Natura uterina e vaginale*

- Ipoplasia mülleriana (sindrome di Rokitansky)
- Anomalie vaginali (setti vaginali traversi ed imene imperforato)
- Sindrome di Asherman (amenorrea post-traumatica)
- Fibroadenosi dell'endometrio
- Ridotta/assente sensibilità dell'endometrio agli steroidi sessuali

5. *Natura endocrina extraovarica*

- Tireopatie
- Patologia cortico-surrenalica

6. *Malattie di ordine generale e dismetabolismi*

- Diabete mellito di tipo 1
- Diabete mellito di tipo 2
- Celiachia, malassorbimento, malattie infiammatorie croniche
- Epatopatie
- Nefropatie
- Magrezza e obesità
- Patologie scompensate cardio-vascolari e malformazioni cardiache
- Afezioni polmonari croniche (asma, fibrosi cistica)
- Malattie psichiche

- Xantomatosi idiopatica cronica
- Artrite reumatoide
- LES
- Malattie rare
- Cachessia neoplastica.

Nell'ambito dell'amenorrea secondaria, l'amenorrea ipotalamica (HA) è quella con nessuna evidenza di fattori causali endocrini e sistemici. L'HA è principalmente legata a vari fattori di stress che interessano il controllo neuroendocrino dell'asse riproduttivo.

Nella pratica clinica, l'HA è di frequente associata a stress metabolici, fisici o psicologici. Infatti, lo stress è la risposta adattativa del nostro corpo, attraverso tutti i suoi sistemi omeostatici, agli stimoli esterni e/o interni che attivano percorsi fisiologici specifici e non specifici. L'HA si verifica in genere dopo gravi condizioni di stress, o situazioni come la dieta, l'allenamento pesante, intensi eventi emotivi, o tutte le situazioni in cui l'HA è una amenorrea secondaria con una diagnosi di esclusione. In effetti, la diagnosi è basata essenzialmente su una buona indagine anamnestica. Deve essere studiata usando la storia clinica del paziente: comparsa del menarca, ciclicità mestruale, tempo e modalità di amenorrea, e deve essere esclusa qualsiasi malattia endocrina/metabolica (come ad esempio il diabete) o malattie sistemiche. È necessario identificare ogni situazione indotta da problemi familiari o di lavoro, perdita di peso o disturbi alimentari, formazione fisica e attività agonista (5).

Nell'ambito delle amenorree di natura uterina o vaginale, la sindrome di Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) è caratterizzata da aplasia dei dotti mülleriani in un individuo XX, con fenotipo femminile, che però presenta amenorrea primaria sin dall'adolescenza. Le indagini genetiche sui geni dell'ormone anti-mülleriano e del suo recettore, così come su *WT1*, *PAX2*, *Cfr* e dei geni *Hox*, sono stati improduttivi. Solo il gene *Wnt4* è stato chiaramente implicato nella sindrome MRKH ed è risultato essere associato con segni clinici di iperandrogenismo biologico in tre diversi studi. Le malformazioni multiple che possono essere associate alla sindrome di MRKH, sono soprattutto renali, scheletriche, cardiache e difetti uditivi (6).

Iter diagnostico e cenni terapeutici

Durante i primi anni di mestruazioni non è raro per una ragazza presentare un ciclo mestruale irregolare. La completa assenza o la cessazione delle mestruazioni, definita per l'appunto amenorrea, richiede un'attenta valutazione e gestione (2).

Poiché la comparsa e la persistenza di un flusso mestruale con caratteri di regolarità richiedono la presenza di un asse endocrino ipotalamo-ipofisi-ovaio inte-

gro, di una regolare responsività recettoriale dell'endometrio uterino ai segnali ormonali e la regolarità del tratto di deflusso ematico, la valutazione diagnostica dell'amenorrea permette innanzitutto di localizzare la sede della noxa patogena (sia anatomica che funzionale): asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, ovaio, utero, cause esterne sia extraendocrine che endocrine ma non riferibili a questo asse.

Va innanzitutto esclusa l'eventualità di una gravidanza, o di disordini psicopatologici o di stress che possono portare amenorrea.

Una corretta **valutazione anamnestica** deve includere l'età del menarca (qualora ci sia stato un menarca), la data dell'ultima mestruazione, le caratteristiche ciclo-mestruali dei precedenti flussi.

Un accurato **esame obiettivo** deve valutare la presenza e lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari: sviluppo pilifero pubico e ascellare (pubarca ed ircarca, rispettivamente), sviluppo della ghiandola mammaria (telarca), caratteristica distribuzione del pannicolo adiposo sottocutaneo, presenza di acne, irsutismo, *defluvium*, strie addominali, galattorrea, abnorme riduzione o incremento del *Body Mass Index*, presenza di esoftalmo.

L'**esame obiettivo ginecologico** è finalizzato al rilievo delle caratteristiche dei genitali esterni, della vagina, dell'utero ed annessi (trofismo vaginale, dimensioni clitoridee, presenza di setti vaginali traversi, presenza di imene imperforato, ipoplasia uterina, ipoplasia ovarica, cisti ovariche, ecc.).

Sotto il **profilo endocrino-laboratoristico**, la valutazione sierica dei valori di FT₃, FT₄, TSH, TG, AAM, AAT, PRL (meglio in duplice dosaggio) permetterà facilmente di escludere o confermare la natura tiroidea e/o iperprolattinematica dell'amenorrea. Se tali esami avranno evidenziato delle anomalie, la valutazione sarà dunque seguita da specifiche indagini strumentali (ecografia tiroidea, scintigrafia tiroidea, agoaspirato dei noduli tiroidei, valutazione del profilo prolattinomico giornaliero, test di stimolazione con TRH o sulpiride, RMN encefalica con studio particolareggiato della regione ipofisaria e con mezzo di contrasto, esame campimetrico) (7-9).

Nella diagnostica dell'amenorrea assume un valore differenziale importante il **test di stimolazione con progestinico**, la cui finalità è quella di indurre un sanguinamento da sospensione. La comparsa o meno di sanguinamento dopo la somministrazione del progestinico è in grado di valutare l'assetto endogeno, chiarendo il grado di estrogenizzazione endogena (5,6). Usualmente tale test viene effettuato somministrando 200 mg di progesterone in sospensione oleosa i.m., oppure 10 mg/die di medrossiprogesterone acetato o di altro progestinico adeguato, *per os*, per 8-10 giorni consecutivi.

La comparsa di sanguinamento da sospensione (test positivo), che di solito compare entro 3-7 giorni dal termine dell'assunzione del farmaco, conferma la presenza di un tratto escretorio competente, con un'adeguata risposta recettoriale endometriale alla stimolazione, sia estrogenica (endogena) che progestinica (esogena). L'evidenza di un'adeguata estrogenizzazione endogena è sufficiente a stabilire l'esistenza di un normale funzionamento di SNC, ipofisi e ovaie.

Il reperto di assenti o di scarse macchie di sangue o spotting (test negativo) (4,10) deporrà invece per la presenza di livelli estremamente bassi di estrogeni endogeni, quindi per un grado più profondo e più complesso di anomalia organica e/o funzionale.

Qualora il test al progestinico fosse negativo, dopo almeno due tentativi, si rende necessario l'espletamento del **test di stimolo con estro-progestinico**, onde valutare eventuali anomalie del tratto genitale di deflusso ematico e/o responsività recettoriale endometriale agli steroidi sessuali.

Dopo l'espletamento dei precedenti test, devono far seguito nell'iter diagnostico la **valutazione del quadro endocrino** inerente l'asse ipotalamo-ipofisi, surrene-ovaio, con dosaggio (meglio se duplice) di FSH, LH, PRL, estradiolo, progesterone (da ripetere ad intervalli di 7-10 giorni fino all'eventuale comparsa di ciclo mestruale) e, qualora vi fosse la concomitante presenza di manifestazioni cutanee di iperandrogenismo (acne, irsutismo, *defluviium*), anche il dosaggio di testosterone totale e libero, 17-OH-progesterone, androstenedione, DHEA, DHEA-S, SHBG, insuliniemia, con prelievo da effettuare entro 8-10 giorni dalla comparsa dell'eventuale sanguinamento da sospensione o, comunque, dopo 15 giorni dal termine dell'assunzione del progestinico in assenza di risposta a quest'ultimo.

Il quadro endocrino ottenuto orienterà per l'espletamento di ulteriori esami endocrini (test di stimolazione all'LH-RH, test al TRH, OGTT, ecc.), nonché per l'attuazione di esami di genetica, onde meglio chiarire il ruolo ed il significato dell'amenorrea in esame.

Concomitante alla valutazione endocrina sono gli **esami strumentali**, quali ecografia pelvica, ecografia tiroidea, scintigrafia tiroidea, ecografia surrenalica, RMN encefalica con mezzo di contrasto, campimetria, valutazione dell'età ossea tramite Rx, MOC L₂-L₄. La scelta di questi esami strumentali è ovviamente correlata al quadro clinico ed endocrino che presenta la paziente.

L'ecografia pelvica con metodica color-Doppler è la metodica di scelta nelle pazienti con amenorrea primaria (11).

I **protocolli terapeutici** dipendono dall'etiopatoge-

nesi dell'amenorrea (12) e sono fundamentalmente rappresentati da:

1. *trattamenti sostitutivi con estro-progestinici*, che permettono di mantenere un livello ormonale costante; importante attenzionare con esami annuali l'emocromo, la funzionalità epatica ed ecograficamente la mammella. Questo trattamento verrà escluso qualora la paziente abbia un'anamnesi familiare positiva per carcinoma mammario, tendenza trombofilica (ictus in membri della famiglia ad età inferiore a 65 anni), insufficienza venosa cronica o verrà sospeso qualora manifesti importanti effetti collaterali, quali cefalea o disturbi della vista che possono far sospettare una trombosi dell'arteria reitunica;
2. *trattamenti sostitutivi con progestinici*, sono indicati nelle donne in cui non è possibile o è controindicato un trattamento con estrogeni; è comunque una terapia ormonale, non dà contraccezione ed assicura la regolarità ciclo-mestruale indipendentemente dall'avvenuta ovulazione. Di solito vengono utilizzati progestinici di sintesi che vengono assunti dal 18° al 25° giorno dall'inizio del ciclo, cioè a cavallo dell'ipotetica fase luteale, in modo che, con l'azione del progesterone, l'endometrio si trasformi da proliferativo a secretivo;
3. *terapia con L-tiroxina*, è indicata in tutti i casi in cui l'amenorrea si verifica in seguito a disturbo della funzionalità tiroidea, per cui è necessario ripristinare l'asse tiroideo per ottenere una buona regolarità mestruale;
4. *farmaci ad attività ipoprolattinemizzante*, qualora l'amenorrea sia provocata da un innalzamento non fisiologico della prolattina; regolarizzando tale ormone, di solito con la somministrazione di cabergolina, si riduce l'effetto inibitorio che questo ha sull'asse ipofisi-ovaio;
5. *farmaci induttori dell'ovulazione*, se la donna desidera una gravidanza e i protocolli precedenti non siano stati efficaci per l'ottenimento di tale obiettivo; farmaco di prima scelta è il clomifene citrato;
6. *terapie mediche della patologia di base* (9,13,14).

Protocolli terapeutici aggiuntivi, ma non di minor rilievo clinico, sono:

1. bifosfonati e/o calcio e vit. D₃, in caso di osteopenia/osteoporosi già manifeste in seguito a lunga esposizione a bassi livelli di estrogeni;
2. metformina, in caso di concomitante obesità ed insulino-resistenza, soprattutto nelle donne con PCOS;
3. psicoterapia, in caso di anoressia/bulimia e/o sindromi ansioso-depressive, che spesso accompagnano questi disordini ormonali.

Bibliografia

1. Heiman DL. Amenorrhea. *Prim Care*. 2009 Mar; 36(1):1-17.
2. Deligeoroglou E, Athanasopoulos N, Tsimaris P, Dimopoulos KD, Vrachnis N, Creatsas G.: Evaluation and management of adolescent amenorrhea. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Sep; 1205:23-32. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05669.
3. Cianci A et al (eds). Amenorree primarie e secondarie. *Ginecologia e Ostetricia*. Roma, Verducci Editore, 2006, pp. 1493-1512.
4. Bompiani A, Serra GB. Disordini endocrinologici maggiori della sfera genitale ed extragenitale a ripercussione sul ciclo mestruale. In Albano V, Benagiano G., Bettocchi S., et al (eds) *Ginecologia e Ostetricia*. Bologna, Monduzzi Editore, 1982, pp. 125-154.
5. Genazzani AD, Chierchia E, Santagni S, Rattighieri E, Farinetti A, Lanzoni C. Hypothalamic amenorrhea: from diagnosis to therapeutical approach. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2010 May;71(3):163-9. Epub 2010 Apr 2.
6. Sultan C, Biason-Lauber A, Philibert P. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: recent clinical and genetic findings. *Gynecol Endocrinol*. 2009 Jan;25(1):8-11.
7. Biller B.M., Luciano A., Crosignani P.G., et al. Guidelines for diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999;44:1075.
8. Comtois R, Bouchard J, Robert F. Hypersecretion of gonadotropin by a pituitary adenoma: pituitary dynamic studies and treatment with bromocriptine in one patient. *Fertil Steril* 1989;52:569.
9. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical gynecologic endocrinology and infertilità*. Baltimore, Maryland, USA, William & Wilkins, 1994.
10. Del Pup L. *Anomalie mestruali e perdite ematiche vaginali: guida pratica alla diagnosi e terapia*. Settimo milanese (MI), Edizioni Grafiche Mazzucchelli, 2001.
11. Rosenberg HK. Sonography of the pelvis in patients with primary amenorrhea. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2009 Dec; 38(4):739-60.
12. Le alterazioni mestruali. In Pescetto G., De Cecco L., Pecorari D., et al (eds): *Manuale di Ostetricia e Ginecologia*. Roma, Società Editrice Universo, 1989, pp. 181-206.
13. Wallmeroth A, Staub JJ. Galactorrhea and secondary amenorrhea in hyperprolactinemia. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2000;89-1341.
14. Palmer PE, Bogojavlensky S, Bhan AK, et al. Prolactinoma in wall of ovarian dermoid cyst with hyperprolactinemia. *Obstet Gynecol* 1990;75:540.