

LE AMENORREE

Per amenorrea si intende l'assenza del flusso mestruale nel periodo della maturità sessuale.

Esistono solo 2 tipi di amenorre fisiologiche che sono rappresentate da quella gravidica e quella da allattamento e tutto il resto di esse sono da considerarsi patologiche.

Si distinguono:

- le amenorree primarie: si hanno quando all'età di 18 anni non sono ancora comparsi i flussi mestruali.
- Le amenorree secondarie: si intendono l'assenza di flussi mestruali per almeno 3 mesi dopo un periodo di cicli regolari.

CLASSIFICAZIONE

Affinché nell'età puberale ci sia il menarca e abbia inizio il ritmico succedersi dei cicli mestruali è necessario:

- l'integrità anatomica delle vie genitali: infatti per far sé che il sangue mestruale fuoriesca è necessaria la pervietà delle basse vie genitali e cioè del canale cervicale, del canale vaginale e dell'ostio vulvo vaginale.
- la maturazione e la coordinazione funzionale dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovario con produzione dell'ovaio di estrogeni e progesterone in quantità adeguate che inducono prima la proliferazione dell'endometrio e poi in assenza di fenomeni gravidici la sua desquamazione.

Quindi le amenorree possono essere dovute a:

1. alterazioni anatomo-funzionali dell'utero e delle basse vie genitali → amenorree uterine e vaginali.
2. alterazioni anatomo-funzionali dell'ovario → amenorree ovariche
3. “ “ “ dell'adenoipofisi e/o dell'ipotalamo → amenorree ipotalamo-ipofisarie
4. in coordinazione funzionale dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovario → amenorree da alterazione dei meccanismi di feed-back.
5. patologie extragenitali: endocrinopatie extragenitali, malattie generali, disturbi metabolici.

1. AMENORREE DI ORIGINE UTERINA E VAGINALE

Tra le alterazioni dell'utero e delle basse vie genitali che determinano amenorrea primaria ci sono le malformazioni congenite: agenesia parziale o totale della vagina, agenesia uterina, atresia cervicale, atresia del cavo uterino.

Una delle sindromi malformative più gravi è la **sindrome di Rokitansky-Kuster-Hauser** caratterizzata da:

- aplasia vaginale
- corpi uterini atresici
- ovari normali con normale sviluppo dei caratteri sessuali secondari
- si associano spesso malformazioni urinarie.

Tra le cause uterine ricordiamo anche le **sinechie intracavitarie**. Queste possono essere traumatiche ed insorgere dopo revisioni post-partum o dopo aborti incompleti configurando la *sindrome di Ascherman*, oppure verificarsi a seguito di infezioni endometriali da TBC,

Chlamydia, sepsi da dispositivi intrauterini. Inoltre possono comparire sinechie cervicali a seguito di interventi sulla cervice o a diatermo-coagulazione.

Queste sinechie inducono generalmente amenorree secondarie a meno che non insorgano prima della gravidanza spt a causa di endometrite TBC ed in questo caso danno amenorrea primaria.

In presenza di ostruzione delle basse vie genitali si parla di **criptomenorrea** ; nei casi di imene imperforato il sangue non può defluire all'esterno e si raccoglie prima in vagina (si parla di **ematocolpo**) e successivamente nella cavità uterina (**ematometra**).

2. AMENORREE DI ORIGINE OVARICA

Le lesioni ovariche che possono determinare amenorrea possono essere organiche o funzionali, congenite o acquisite. Le distinguiamo in 5 gruppi:

- a) Disgenesie gonadiche
- b) Sindrome dell'ovario policistico
- c) Menopausa precoce
- d) Sindrome dell'ovario resistente
- e) Tumori ovarici

- a) **LE DISGENESIE GONADICHE** determinano in genere amenorrea primaria iper-gonadotropa con bassissimi livelli di estrogeni; queste si distinguono in forme a gonade indifferenziata, a gonade differenziata ed in forme con ambiguità sessuale.

Disgenesie a gonade indifferenziata: c'è la sindrome di Turner e le sue varianti, la disgenesia gonadica pura, l'agenesia gonadica completa etc.

queste disgenesie sono dovute ad anomalie dei cromosomi sessuali e si caratterizzano per:

- mancanza di ovari, talvolta sostituiti da banderelle di tessuto connettivo privo di follicoli (streak gonads)
- fenotipo femminile
- infantilismo sessuale

Disgenesie a gonade differenziata: il danno che le determina è meno grave. L'elemento chiave è l'ipoplasia ovarica con patrimonio follicolare scarso.

Sindromi con ambiguità sessuale: annoveriamo gli ermafroditismi veri e gli pseudoermafroditismi maschili e femminili. Sono affezioni legate ad anomalie cromosomiche con discordanza tra fenotipo e sesso genetico e/o gonadico che si accompagnano ad amenorrea primaria. Tra gli pseudoermafroditismi maschili merita menzione la **sindrome di femminilizzazione testicolare o sindrome di Morris** caratterizzate da fenotipo femminile con gonadi e quadro ormonale tipicamente maschili.

- b) **SINDROME DELL'OVAIO POLICISTOCO (PCO):** l'eziopatogenesi è sconosciuta.

CLINICA

- amenorrea per lo più secondaria
- sterilità anovulatoria
- irsutismo ed obesità con alterazioni del metabolismo glucidico
- le ovaie appaiono aumentate di volume, biancastre con albuginea spessa.

Il quadro ormonale mostra:

- LH aumentato
- FSH normale o basso
- Rapporto LH/FSH aumentato
- Ipersecrezione di androgeni da parte delle cellule tecali e dello stroma ovarico. (gli estrogeni sono molto aumentati anche per la conversione a livello del tessuto adiposo di androstenedione in estrone).

Questi livelli estrogenici costantemente elevati, alterando i meccanismi di feed-back che regolano l'innalzamento ciclico delle gonadotropine sarebbero responsabili dell'anovulazione con amenorrea e quindi di sterilità.

c) **MENOPAUSA PRECOCE:** eziopatogenesi sconosciuta.

È stato ipotizzato che un disordine genetico determini:

ipoplasia ovarica con patrimonio follicolare ridotto.

Altre volte invece gli ovari sembrano normali morfologicamente e contengono un numero normale di follicoli che per motivi diversi (agenti virali, radiazioni, fenomeni autoimmuni) vanno incontro a rapida e prematura distruzione.

Nei casi più gravi si ha :

amenorrea primaria ipergonadotropa ipoestrogenica con mancata comparsa dei caratteri sessuali secondari.

Negli altri casi invece a distanza variabile dal menarca ma sempre prima dei 40 anni si ha prima oligomenorrea con cicli anovulatori e poi amenorrea secondaria ipergonadotropa ipoestrogenica con la comparsa dei sintomi da carenza di estrogeni propri della fase climaterica.

d) **SINDROME DELL'OVAIO RESISTENTE:** è caratterizzata dall'insensibilità dei recettori ovarici alle gonadotropine ipofisarie causato forse da deficit recettoriale congenito, o anticorpi antirecettori ovarici o da anomalie cromosomiche; si manifesta in genere con amenorrea primaria in giovani donne con sviluppo puberale e caratteri sessuali secondari normali. Il quadro endocrino mostra caratteristicamente elevati tassi di gonadotropine e ipoestrogenemia.

Quadro bioptico: numero normale di follicoli primordiali.

Ovviamente la somministrazione di gonadotropine esogene non si accompagna a miglioramento del quadro clinico.

e) **TUMORI OVARICI:** danno amenorrea secondaria iperestrogenica talvolta alternata a menorragia; può essere legata sia alla presenza di tumori funzionanti dell'ovaio, che producono estrogeni, come i tumori a cellule della granulosa ed i tecomi. Ci sono invece gli arrenoblastomi che producono androgeni quindi oltre alle turbe mestruali c'è mascolinizzazione con comparsa di caratteri sessuali secondari maschili.

3. AMENORREE IPOTALAMO-IPOFISIARIE

Sono dovute ad alterazioni della produzione ciclica delle gonadotropine per un deficit ipotalamo-ipofisiario che può essere di natura funzionale e/o organica.

AMENORREE LEGATE A TURBE FUNZIONALI IPOTALAMICHE

- **Amenorrea psicogena:** sono amenorree secondarie che insorgono in genere in giovani donne sottoposte a forti pressioni psicologiche di varia natura (paura, tensione per esami, gare sportive o anche diete drastiche); sono generalmente reversibili a condizione che le pressioni psicologiche cessino. Sono legate ad insufficiente rilascio di GnRh ipotalamico per inibizione centrale e sono caratterizzate da:
 - gonadotropine molto basse
 - anovulazione
 - estrogeno inferiore al normale
- **Anoressia nevosa:** in cui c'è sempre un deficit di secrezione di GnRh con quadro endocrino simile al precedente.
- **Pseudociesi o gravidanza immaginaria:** è molto rara ed insorge in donne fortemente depresse e desiderose di prole. Oltre all'amenorrea secondaria insorgono dei sintomi caratteristici di una vera e propria gravidanza. La turba ossessiva determina, per riduzione dell'attività dopaminergica, ipersecrezione di prolattina e di GnRh che causano aumento di LH, mentre l'FSH rimane a livelli ridotti. I tassi plasmatici di estrogeni e progesterone sono riportabili a quelli di una fase secretiva iniziale.
- **Amenorrea post-pillola senza galattorrea:** dovuto al mancato ripristino dei meccanismi di feed-back ipotalamo-ipofisi-ovario.

AMENORREE LEGATE A LESIONI ORGANICHE IPOTALAMO-IPOFISARIE

Possono essere congenite ed acquisite. Tra le congenite va ricordata la **sindrome di Kallmann**, in cui sembra esserci un'alterazione a livello dei neuroni del nucleo supraottico e paraventricolare GnRH-secernenti. E' caratterizzata da:

- Anosmia
- Ipogonadismo
- Difetti dello sviluppo dello scheletro facciale.

Altre cause sono:

- **Craniofaringioma:** si associa oltre all'amenorrea anche a deficit di crescita per ridotta secrezione di GH.
- **Adenomi ipofisari prolattinosecernenti:** l'aumento della prolattinemia si associa ad amenorrea perché tassi elevati di questa interferiscono con i recettori ipotalamici per gli estrogeni alterando i meccanismi di feed-back; questa alterazione comporta riduzione della gonadotropinemia, anovulazione, amenorrea ipoestrogenica. Inoltre l'anovulazione sembra essere anche legata ad interferenza diretta della PRL sulla responsività ovarica alle gonadotropine. L'iperprolattinemia può anche essere la

conseguenza di farmaci come gli antispicotici (spt di prima generazione), ipotensivi, antiemetici che, determinando una riduzione del tono dopaminergico provocano aumentato rilascio di PRL.

Il 40% delle amenorree con iperprolattinemia di associa a galattorrea.

Tra le sindromi amenorrea e galattorrea ricordiamo:

- Sindrome di Chiari-Frammel che insorge dopo il parto
- Sindrome di Argonz del Castello che compare al di fuori degli eventi gravidici
- Sindrome di Sheerman che insorge dopo la somministrazione di estroprogestinici a scopo contraccettivo
- Sindrome di Forbes-Albright legata a neoplasie ipofisarie.

- **Sindrome di Sheenan:** è un'afezione che insorge generalmente dopo una profusa emorragia post-partum con conseguente shock ipovolemico, ischemia e successiva necrosi della ipofisi anteriore.

CLINICA: inizialmente

- c'è involuzione mammaria
- Notevole deperimento organico e mancata ripresa dei flussi mestruali.(è legato ad insufficienza gonadotropa e lattotropa). Successivamente compare:
 - Insufficienza tireotropa e corticotropa cui conseguono i segni clinici di un ipopituitarismo secondario.
 - Talvolta il danno può essere meno rilevante e si può avere gradualmente il ripristino della funzione ipofisaria.

- **Sindrome della sella vuota (empty sella syndrome):** è un'afezione congenita o secondaria, a traumi o radiazioni, in cui la sella turcica non è occupata dalla ipofisi ma da una estroflessione della cisterna soprachiasmatica.

AMENORREE DA ALTERAZIONE DEI MECCANISMI DI FEED-BACK

Sono tipiche dell'adolescenza e sono dovute ad immaturità e/o ad in coordinazione funzionale dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovario con anovulazione ed amenorrea preceduti da cicli irregolari. QUADRO ENDOCRINO:

- LH elevato
- FSH normale o basso
- Rapporto LH/FSH > 3
- Ipersecrezione di androgeni.

Queste forme generalmente si associano a micropolicistosi ovarica e sono di solito transitorie. Quando non regrediscono spontaneamente e non si interviene con adeguata terapia però, si ha evoluzione verso l'ovaio policistico che darà amenorree irreversibili.

AMENORREE DI ORIGINE EXTRAGENITALE

Sono amenorree secondarie ad endocrinopatie extragenitali.

La sindrome di Cushing e di Addison può accompagnarsi ad amenorrea (in quest'ultima più tardivamente).

Nell'ipotiroidismo l'amenorrea potrebbe essere dovuta all'iperprolattinemia causata dallo stimolo da parte del TRH sulle cellule lattotrope.

Nell'ipertiroidismo i tassi estrogenici sono sempre elevati con alterazione dei meccanismi di feedback. LH è alto con FSH normale e si determina così una condizione simile a quella della policistosi ovarica con amenorrea ed anovulazione.

Amenorrea può comparire in presenza di scompenso cardiaco, epatopatie, alterazioni ponderali e malattie metaboliche con il diabete mellito.

DIAGNOSI DELLE AMENORREE

Data la complessità eziopatogenetica si procede attraverso vari step.

Primo tempo: si valuta l'integrità dell'utero e la pervietà delle vie genitali basse. Si valutano anche il livello di estrogeni e di prolattina attraverso il *MAP test* o *test al progesterone*: si somministra un progestinico per os (MAP 20mg pro die per 3 giorni). Entro 7 giorni la paziente avrà o meno un flusso simil-mestruale.

Se compare il flusso si escludono lesioni delle basse vie genitali e si conferma una funzionalità seppur minima dell'ipotalamo, ipofisi ed ovari. Ciò vuol dire che la mancanza di progesterone endogeno e quindi di un corpo luteo funzionante è legata all'anovulazione che potrebbe avere diverse cause:

- se la prolattina è normale e c'è assenza di galattorrea → in coordinazione ipotalamo-ipofisi-ovario per alterazione dei feedback. Si potrà quindi supporre ad es. una policistosi ovarica la cui diagnosi si basa sulle evidenze cliniche, quadro ormonale (LH elevato, FSH normale o basso ed estrogeni e androgeni alti); inoltre si fa un ecografia e la laparoscopia per escludere tumori funzionanti.
- Se c'è invece iperprolattinemia e/o galattorrea → ci troveremo di fronte o ad amenorree iperprolattinemiche o a sindromi amenorrea e galattorrea. In questi casi è d'obbligo la TAC della sella turcica.

Secondo tempo: se il test al progesterone non ha determinata la comparsa del flusso mestruale, escludendo l'amenorrea gravidica e da allattamento possiamo ipotizzare 2 eventualità: danno anatomico-funzionale dell'utero o insufficiente produzione di estrogeni. Il test dirimente è il *test all'estroprogestinico* somministrando alla pz amenorrea un estrogeno coniugato. Se il test è negativo (assenza di flusso) si deve concludere per una lesione del flusso e/o delle basse vie genitali. In caso di AMENORREA SECONDARIA si potrà supporre la sindrome di Ascherman o lesioni di tipo tubercolare del recettore endometriale; la diagnosi sarà posta sulla scorta di ulteriori indagini. In caso di AMENORREA PRIMARIA si potranno ipotizzare malformazioni delle vie genitali per la cui diagnosi saranno necessario oltre che l'esame obiettivo, la determinazione della creatinina sessuale. L'esame ecografico, laparoscopico. La diagnosi risulterà agevole in presenza di semplice ostruzione vaginale. Se il test è positivo (presenza di flusso) si potrà concludere:

1. Non vi sono lesioni delle vie genitali di deflusso
2. Esiste una insufficiente produzione endogena di estrogeni
3. L'utero sottoposto ad adeguati stimoli ormonici ovarici è in grado di mestrare

Terzo tempo: questo tempo serve a chiarire se l'inadeguata produzione di estrogeni (amenorrea ipoestrogenica) deve imputarsi a danno ovarico o ad insufficiente attività gonadotropica ipofisaria. A tale scopo si procede al dosaggio delle gonadotropine le cui concentrazioni sieriche, in condizioni normali, variano per FSH tra 5 e 40 m.U./ml e per l'LH tra 5 e 25. A seconda dell'etiopatogenesi dell'amenorrea ipoestrogenica i tassi delle gonadotropine saranno:

- Molto elevati : amenorree ipergonadotrope
- Normali: amenorree normogonadotrope
- Molto bassi : amenorree ipogonadotrope

Se i livelli sierici delle gonadotropine ed in particolare dell'FSH saranno elevati, l'amenorrea è da riportare ad insufficienza ovarica. Se l'amenorrea è secondaria si è probabilmente di fronte ad un precoce esaurimento del patrimonio follicolare (menopausa precoce) o alla sindrome dell'ovaio resistente; se l'amenorrea è primaria si dovrà pensare ad una disgenesia gonadica o ad un tumore ovarico. L'esame obiettivo della pz, il cariotipo e la biopsia ovarica per via celioscopia serviranno a chiarire la diagnosi.

Tassi sierici normali di FSH ed LH in pz amenorroiche sono da riportare alla produzione da parte della ipofisi di gonadotropine anomale che risultano biologicamente inattive perché non riconosciute dai recettori ovarici.

Livelli molto bassi sono da riportare a lesioni anatomofunzionali dell'ipofisi o dell'ipotalamo. In questo caso per stabilire la sede e l'entità della lesione è utile ricorrere al *test del clomifene*, se sarà positivo con incremento dei tassi di gonadotropine si possono escludere notevoli alterazioni dell'asse ipotalamo ipofisi. Se invece è negativo si può pensare ad una lesione ipotalamica. Il *test del GnRH* servirà in questi casi a chiarire se c'è anche un danno ipofisario: un test positivo (incremento gonadotropine) ci farà escludere lesioni ipofisarie.

In tutti i casi di amenorrea ipoestrogenica ipogonadotropica sarà necessario una rx della sella turcica e della regione ipotalamica

TERAPIA AMENORREE

AMENORREE DA DIFETTO DEI MECCANISMI DI FEEDBACK(PCO)

MEDICA: Se c'è desiderio di prole, allo scopo di indurre ovulazione si può utilizzare il citrato di clomifene, che provocando un incremento della secrezione di FSH, stimola l'accrescimento follicolare con conseguente aumento dei tassi di E2 circolante. Si ripristina così il feedback positivo che determina il picco dell'LH con ovulazione e formazione del corpo luteo. Tutto ciò rende possibile la presenza di gravidanze. L'ovulazione può essere anche prodotta somministrando HMG o FSH puro, questo può portare ad iperstimolazione ovarica, quindi alcuni preferiscono le gonadotropine esogene dopo aver ottenuto il blocco ipofisario con analoghi del GnRH

CHIRURGICA: quando si fallisce con la medica, consiste nella resezione cuneiforme degli ovari da praticare con tecnica microchirurgica.

AMENORREE IPERPROLATTINEMICHE

La terapia elettiva è quella medica che utilizza derivati della segale cornuta ad azione dopanimergica come *bromocriptina*, che abbassa i livelli sierici di prolattina bloccandone la produzione a livello ipofisario, e inibendo l'attività mitotica delle cellule che producono PRL e ancora riduce le dimensioni dei prolattinomi. L'asportazione dei prolattinomi è molto rara.

AMENORREE IPERESTOGENICHE

Asportazione chirurgica del tumore

AMENOREE DA ALTERAZIONI DELL'UTERO E/O VAGINA

Se l'amenorrea è legata a sinechie uterine la terapia consiste nell'asportazione delle aderenze per via isteroscopia, quando l'amenorrea è dovuta a malformazioni, la terapia sarà chirurgica,

AMENORREE IPERGONADOTROPE

In presenza di menopausa precoce o ovaio resistente la terapia consiste nella somministrazione di estroprogestinici in maniera sequenziale che serve a ripristinare i flussi mestruali e prevenire manifestazioni cliniche da carenza di estrogeni. Questo vale anche per le disgenesie gonadiche. La terapia nelle forme di ermafroditismo è chirurgica, così come nella sindrome di Morris,

AMENORREE NORMOGONADOTROPE

Consiste nell'impiego di gonadotropine esogene

AMENORREE IPOGONADOTROPE

In quelle funzionali ipotalamiche, l'eliminazione di turbe psicogene è la soluzione, se la psicoterapia non ha avuto successo e non si è desiderosi di prole, allora si somministrano estroprogestinici. Se si è desiderosi di prole, con antiestrogeni e/o gonadotropine. Lesioni organiche ipotalamiche vanno trattate chirurgicamente, così come le amenorree da adenomi ipofisari secernenti, nei casi di necrosi ipofisaria o empty della sella, si utilizzano estroprogestinici. In casi di masse sellari non neoplastiche, bisogna curare la malattia di base lo stesso per le amenorree da cause extragenitali e quelle legate ad alterazioni endocrine. Nelle pz affette da sindrome di Kallman desiderose di prole è utile la somministrazione pulsata di GnRH, se non si vuole gravidanza allora basta una terapia con estroprogestinici.

