

AMENORREA FUNZIONALE IPOTALAMICA: LINEE GUIDA PER LA PRATICA CLINICA DELL'ENDOCRINE SOCIETY

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

L'Endocrine Society, in associazione con l'American Society for Reproductive Medicine, l'European Society of Endocrinology e la Pediatric Endocrine Society, ha recentemente pubblicato nuove linee guida (1) per la diagnosi e il trattamento dell'**amenorrea ipotalamica di natura funzionale (FHA)**. FHA è una forma di amenorrea, non riconducibile a cause organiche identificabili, **caratterizzata da assenza cronica di ovulazione**.

La FHA si può manifestare con:

- pubertà ritardata
- amenorrea
- infertilità
- conseguenze a lungo termine dell'ipoestrogenismo, in particolare perdita di massa ossea o incapacità di raggiungere il picco di massa ossea, mentre non sono chiari gli effetti a lungo termine sul rischio cardio-vascolare.

DIAGNOSI

Quando sospettare una FHA?

1.1 Gli autori suggeriscono che la diagnosi di FHA vada presa in considerazione solamente **dopo aver escluso altre cause organiche di amenorrea** (affermazione di buona pratica clinica senza punteggio) (tab 1).

Le cause più frequenti di amenorrea secondaria (oltre alla gravidanza) sono FHA e PCOS.

FHA è caratterizzata da amenorrea o oligomenorrea associate a deficit di estrogeni, in assenza di patologie organiche o anomalie anatomiche.

Si riconoscono tre cause principali di FHA variamente associate:

- perdita di peso rapida e cospicua
- esercizio fisico intenso eccessivo
- stress

Condizioni di stress fisico e/o psicologico inducono un'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, con conseguente inibizione di GnRH e diminuzione dei livelli di LH e FSH.

Chi sottoporre ad accertamenti per FHA?

1.2 Tutte le donne e le adolescenti con oligomenorrea cronica (> 45 giorni) o con amenorrea da almeno 3 mesi (evidenza di qualità bassa).

Nelle adolescenti può essere difficile valutare l'appropriatezza delle indagini, poiché la completa maturazione dell'asse gonadico richiede tempo. Diversi studi, tuttavia, riportano che nelle adolescenti il ciclo mestruale difficilmente supera i 45 giorni, anche nel primo anno dopo il menarca (2).

FHA può talvolta presentarsi con quadri clinici diversi dalla classica amenorrea/oligomenorrea: ad esempio alcune donne, affette da FHA, riferiscono eumenorrea e infertilità.

Circa la metà delle donne con PCOS, senza caratteristiche fenotipiche di iperandrogenismo (ad esempio oligomenorrea e policistosi ovarica), è in realtà affetta da FHA.



Anna Frigo¹ (frigoanna@yahoo.it) & **Cecilia Motta²** (dott.cecilia.motta@gmail.com)

¹Medicina Generale, Ospedale Mater Salutaris, Legnago (VR)

²UOC Endocrinologia, AO Sant'Andrea, Roma

Tabella 1		
Cause di amenorrea		
Malformazioni congenite	Sindrome di de Morsier	
	Oloprosencefalia	
	Encefalocele	
Ritardo costituzionale		
Malattie genetiche	Deficit congenito di fattori di trascrizione a livello ipotalamico o ipofisario (deficit di gonadotropine)	
	Mutazioni di singoli geni (ipogonadismo ipogonadotropo)	
Iperprolattinemia		
Patologie ipofisarie	Lesioni sellari/ipotalamiche	
	Patologie infiltrative (sarcoidosi, emocromatosi, ipofisite autoimmune, germinoma, TBC, istiocitosi a cellule di Langerhans)	
	Danni da radiazioni	
	Patologia vascolare (apoplessia ipofisaria, sindrome di Sheehan)	
	Esiti di interventi chirurgici	
	Esiti di trauma cranico	
Altro	Disordini alimentari	
	Attività fisica intensa	
	Patologie croniche	
	Patologie psichiatriche	
	Stress	
Farmaci/droghe		
Patologie tiroidee	Ipertiroidismo/ipotiroidismo	
Patologie surrenaliche	Sindromi adrenogenitali	
	Sindrome di Cushing	
	Insufficienza surrenalica	
	Neoplasie androgeno-secermenti	
Patologia ovarica	Ipergonadotropa	Agenesia/disgenesia gonadica
		Insufficienza ovarica
		Patologie autoimmuni
		Esiti di irradiazione/chirurgia
	Non associata ad alti livelli di gonadotropine	PCOS
	Neoplasie secernenti estrogeni o androgeni	
Patologie uterine	Anomalie genitali	
	Sindrome di Asherman	
	Sinechie	
	Infezioni (TBC)	
	Agenesia uterina/cervicale	
Patologie vaginali	Agenesia	
	Presenza di setto trasverso	
Imene imperforato		
Gravidanza		

Come valutare queste pazienti?

2.1 Gli autori raccomandano di eseguire un'**anamnesi dettagliata** (affermazione di buona pratica clinica senza punteggi), indagando in particolare:

- galattorrea, cefalea, nausea e vomito insistenti, comparsa di disturbi visivi, incremento improprio della diuresi, che possano indirizzare verso il sospetto di prolattinoma o tumore ipofisario/intra-cranico;
- sintomi clinici di ipertiroidismo/ipotiroidismo;
- sintomi o storia clinica di malattie croniche;
- pregresso trauma cranico;
- presenza di ipoosmia o anosmia (indicative di s. di Kallmann);
- ansia e/o depressione;
- rapida variazione di peso;
- abitudini alimentari;
- attività fisica, in particolare agonistica;
- fonti di *stress* fisico/psicologico;
- assunzione di farmaci (compresi anti-psicotici, anti-depressivi, contraccettivi orali, oppioidi) o droghe (perché causano *stress* e malnutrizione);
- familiare (disturbi del comportamento alimentare, infertilità, problematiche ostetriche).

2.2 Gli autori raccomandano di eseguire un **esame obiettivo** (evidenza di qualità moderata) con le seguenti indicazioni:

- esclusione di gravidanza;
- valutazione completa, comprensiva di peso, altezza e calcolo del BMI;
- valutazione di galattorrea e deficit visivi, se sospetta iperprolattinemia;
- esame obiettivo neurologico, se sospette formazioni intra-craniche;
- ricerca di segni clinici di ipertiroidismo/ipotiroidismo;
- ricerca di segni di iperandrogenismo (irsutismo, acne, clitoridomegalia);
- valutazione ginecologica con esame interno bimanuale, se possibile, ed eventuale ecografia pelvica e/o trans-vaginale nel sospetto di anomalie anatomiche.

Spesso le donne con FHA si presentano sottopeso, con estremità fredde e bradicardia.

2.3-2.4 Gli autori raccomandano di eseguire i seguenti **esami ematochimici** (evidenza di qualità alta):

- generici: β -HCG, emocromo, elettroliti, glicemia, azotemia, creatininemia, indici di funzionalità epatica, VES, PCR;
- ormonali: TSH, fT4, PRL, LH, FSH, estradiolo, ormone anti-mülleriano (AMH) (tab 2).

Gli indici di flogosi sono indicati nel sospetto di patologie croniche, mentre l'anemia e le alterazioni della funzionalità epatica spesso si associano a malnutrizione per difetto.

Testosterone totale e DHEA-S sono consigliati solo in caso di segni/sintomi di iperandrogenismo. Il 17-OH-progesterone è raccomandato nel sospetto di iperplasia surrenalica congenita late-onset.

Tabella 2
Cause più comuni di amenorrea e relativi profili laboratoristici

	LH (IU/L)	FSH (IU/L)	LH/FSH	E2 (pg/mL)	P4 (ng/mL)	AMH (ng/mL)	PRL	TSH	FT4	DHEA-S	T	17OHP
FHA	< 10	< 10	1	< 50	< 1	> 1	↓/norm	↓/norm	↓/norm	Norm	↓/norm	Norm
Insufficienza ovarica Menopausa	< 15	> 15	LH<FSH	< 50	< 1	< 0.5	Norm	Norm/↑	↓/norm	Norm	↓/norm	Norm
PCOS	< 15	< 10	LH>FSH	< 50	< 1	Norm/↑	Norm/↑	Norm	Norm/↑	Norm/↑	Norm/↑	Norm
SAG	< 15	< 10	LH>FSH	< 50	< 1	Norm	Norm	Norm	Norm	Norm/↑	↑	↑
IperPRL	< 10	< 10	LH<FSH	< 50	< 1	Norm	↑	Norm/↑	Norm	Norm/↑	Norm	Norm

Abbreviazioni: 17OHP = 17 idrossiprogesterone; norm = normale; P4 = progesterone; SAG = sindrome adreno-genitale;
T = testosterone.

2.5 Gli autori suggeriscono che, dopo aver escluso la gravidanza, venga effettuato un **test somministrando progestinico** e valutando la comparsa di sanguinamento alla sospensione del farmaco. Tale test ha la finalità di indagare il livello di esposizione agli estrogeni e l'integrità anatomica dell'apparato genitale (evidenza di qualità moderata).

Viene in genere consigliato il medrossiprogesterone acetato (da 5 a 10 mg/die per 5-10 giorni). Si consiglia di somministrare inizialmente un basso dosaggio (5 mg/die) poiché meglio tollerato. Il test potrà essere eventualmente ripetuto con dosaggi più alti in caso di mancato sanguinamento dopo sospensione.

2.6 Gli autori raccomandano l'esecuzione di **RM** dell'ipofisi nelle pazienti che lamentano cefalea, vomito (non auto-indotto), disturbi del visus, poliuria, deficit neurologici o alterazione degli ormoni ipofisari non attribuibili a cause organiche note (evidenza di qualità moderata).

2.7 Gli autori suggeriscono l'esecuzione di una **DEXA** nelle donne e nelle adolescenti con amenorrea da più di sei mesi, o con amenorrea e grave malnutrizione per difetto o con fragilità ossea (evidenza di qualità moderata).

2.8 Gli autori suggeriscono l'esecuzione di **ecografia** pelvica e/o trans-vaginale, RM pelvica o isteroscopia nelle pazienti con amenorrea primitiva nelle quali si sospettino anomalie congenite o acquisite delle vie genitali (evidenza di qualità moderata).

2.9 Nelle pazienti con FHA e PCOS sottostante si suggerisce di effettuare:

- una DEXA basale in quelle con amenorrea da almeno 6 mesi, da anticipare in quelle con sospetto deficit nutrizionale severo e/o fragilità ossea (evidenza di qualità bassa);
- uno stretto monitoraggio clinico per valutare l'iper-risposta in corso di terapia con gonadotropine per infertilità (evidenza di qualità bassa).

Tali pazienti spesso presentano una risposta clinica vivace alla terapia, con rapida comparsa di segni clinici di iperandrogenismo.

TERAPIA

3.1 Gli autori raccomandano di prendere in considerazione l'opportunità di ricoverare le pazienti con bradicardia severa, ipotensione e/o alterazioni elettrolitiche (evidenza di qualità moderata).

I soggetti con severa malnutrizione possono presentare instabilità emodinamica: si consiglia di valutare attentamente le pazienti con peso corporeo molto basso, poiché è elevato il tasso di mortalità associato ai disturbi dell'alimentazione, soprattutto all'anoressia nervosa.

3.2 Gli autori raccomandano di **correggere lo squilibrio energetico**, al fine di migliorare la funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, **con modificazioni comportamentali**: aumento dell'apporto calorico, migliore nutrizione e/o riduzione dell'attività fisica; tali modificazioni solitamente comportano un aumento del peso corporeo (evidenza di qualità moderata).

In queste pazienti è necessario un approccio multidisciplinare (dietisti/nutrizionisti e supporto psicologico/psichiatrico).

Anche se nelle pazienti anoressiche con amenorrea la ripresa del peso correla con la ripresa della ciclicità mestruale, sono necessari almeno 6 o 12 mesi dalla stabilizzazione del peso prima del ritorno del ciclo mestruale.

In alcuni casi l'amenorrea può persistere, nonostante il recupero ponderale, a indicare come, in questa patologia, siano importanti anche fattori psicologici e stress. Alle pazienti sessualmente attive va comunque sottolineato che la prima ovulazione può avvenire anche prima del primo ciclo mestruale.

3.3 Gli autori suggeriscono di utilizzare un **supporto psicologico**, come la terapia cognitivo-comportamentale (TCC) (evidenza di qualità bassa).

Uno studio (3) ha valutato gli effetti di questa terapia rispetto alla semplice osservazione in 16 donne affette da FHA, con peso nei limiti della norma e in assenza di disturbi psichiatrici, dimostrando il recupero della funzione ovulatoria nella maggior parte delle pazienti trattate. Inoltre, la TCC ha anche migliorato gli altri parametri ormonali e metabolici. Non vi sono ancora dati riguardanti gli effetti di altri tipi di psicoterapia.

3.4 Gli autori suggeriscono di **non utilizzare contraccettivi orali (CO)** allo scopo di ripristinare la ciclicità mestruale o di migliorare la BMD (evidenza di qualità bassa).

3.5 Gli autori suggeriscono di informare le pazienti che usano CO a fini contraccettivi della possibilità che la loro assunzione possa mascherare il ritorno del ciclo mestruale spontaneo e che la perdita di massa ossea potrebbe proseguire, soprattutto nel caso in cui persista il deficit energetico (evidenza di qualità bassa).

In molti studi (4,5) è stato dimostrato come i CO, contenenti solitamente etinil-estradiolo, non presentino alcun beneficio in termini di recupero della BMD né alcun effetto protettivo sull'osso.

3.6 Nelle pazienti in cui persiste l'amenorrea nonostante un adeguato intervento a livello nutrizionale/psicologico/dell'attività fisica, gli autori suggeriscono l'utilizzo, per un breve periodo, di estradiolo trans-dermico da associare a un progestinico (non CO né etinil-estradiolo) (evidenza di qualità molto bassa).

La massa ossea può iniziare a ridursi già dopo 6 o 12 mesi di amenorrea.

Uno studio (6) ha dimostrato che la somministrazione di estradiolo trans-dermico ha migliorato i valori di BMD lombare a 6, 12 e 18 mesi in pazienti affette da anoressia nervosa; l'estradiolo trans-dermico avrebbe un effetto migliore sulla BMD rispetto ai CO perché non riduce la secrezione di IGF-1, al contrario dei CO.

Non esistono studi che abbiano valutato il rischio di frattura.

Va ricordato che la terapia sostitutiva con estradiolo non presenta alcun beneficio sull'osso se persistono le alterazioni nutrizionali ed energetiche.

3.7 Gli autori suggeriscono di non utilizzare bisfosfonati, denosumab, testosterone e leptina per aumentare la BMD (evidenza di qualità bassa).

Non vi sono sufficienti studi che abbiano valutato l'utilizzo di bisfosfonati per prevenire la perdita ossea in pazienti affette da FHA. È da sottolineare che i bisfosfonati vengono incorporati nell'osso e ritenuti all'interno di esso per anni; poiché passano la placenta, vi potrebbe essere un pericolo di teratogenesi per il feto.

Il denosumab non è stato mai testato in donne in pre-menopausa.

3.8 In alcuni rari casi (pazienti adulte) gli autori suggeriscono la somministrazione, per breve tempo, di rPTH come opzione per la ritardata guarigione delle fratture e per valori molto bassi di BMD (evidenza di qualità molto bassa).

Anche se una recente revisione ha suggerito che vi possa essere un ruolo del rPTH nel migliorare la guarigione delle fratture in alcune pazienti (7), non vi sono dati sul follow-up a lungo termine né sulla riduzione del rischio di frattura in donne in pre-menopausa.

3.9 **Nelle donne che vorrebbero concepire**, gli autori suggeriscono di:

- utilizzare come terapia di prima linea il GnRH pulsatile; qualora esso non sia disponibile, utilizzare le gonadotropine per l'induzione dell'ovulazione (evidenza di qualità molto bassa);
- porre attenzione nell'utilizzo della terapia con gonadotropine (evidenza di qualità molto bassa);
- eseguire un tentativo di trattamento con clomifene citrato solo se la paziente presenta valori di estrogeni endogeni sufficienti (evidenza di qualità molto bassa);
- non utilizzare kisspeptina e leptina (evidenza di qualità molto bassa);
- considerare la TCC (evidenza di qualità molto bassa).

Il GnRH mantiene intatto il feed-back fra l'ipofisi e l'ovaio; è il trattamento ideale e minimizza il rischio di ovulazioni multiple e quindi di gravidanze multiple.

Visto il meccanismo d'azione del clomifene citrato, la maggior parte dei soggetti non risponderebbe al trattamento e comunque non vi sono studi clinici randomizzati che ne abbiano valutato l'uso.

È in studio la possibilità di somministrare kisspeptina ai fini di ripristinare la pulsatilità dell'LH, ma questo farmaco non è disponibile e necessita di ulteriori dati.

Un unico studio (3) ha riportato l'efficacia della TCC sul ripristino dell'ovulazione; viene pertanto suggerito di prendere in considerazione questa terapia in quanto scevra da rischi.

3.10 Gli autori suggeriscono di **indurre l'ovulazione esclusivamente nelle pazienti con BMI \geq 18.5 kg/m² e solo dopo essere riusciti a normalizzare l'equilibrio energetico**, a causa di aumentato rischio di aborto, nascita di bambini piccoli per l'età gestazionale, parto pre-termine, taglio cesareo (evidenza di qualità bassa).

PROSPETTIVE FUTURE

È possibile che l'amenorrea indotta da esercizio fisico prolungato possa avere conseguenze a livello cardio-vascolare. Uno studio eseguito su atlete ha dimostrato che le donne amenorroiche presentavano valori di colesterolo totale, trigliceridi, colesterolo HDL e LDL maggiori rispetto a quelle con cicli mestruali regolari. Altri studi hanno anche mostrato come in queste pazienti vi sia un'alterata funzione endoteliale e una maggior resistenza vascolare (8).

Vi sono inoltre evidenze di aumento del tessuto adiposo viscerale in donne che riprendono peso dopo aver sofferto di anoressia nervosa e donne con FHA hanno maggior tessuto adiposo viscerale rispetto a controlli sani. Ulteriori evidenze che la FHA potrebbe essere associata a conseguenze cardio-vascolari vengono dallo studio WISE (*Women's Ischemia Syndrome Evaluation*, 9), studio angiografico eseguito su donne in pre-menopausa: quelle con evidenza angiografica di coronaropatia avevano più frequentemente valori di estradiolo < 50 pg/mL e di FSH e LH < 10 IU/L rispetto a donne con coronarie indenni. Da sottolineare che in questo studio non erano state poste diagnosi di FHA e che bassi valori di estradiolo possono essere normali quando il prelievo è eseguito nella fase follicolare precoce di un normale ciclo mestruale.

La diagnosi di insufficienza ovarica primaria potrebbe essere ritardata in quanto le gonadotropine sono falsamente ridotte in queste pazienti; può essere utile, per valutare la riserva ovarica, utilizzare il dosaggio dell'AMH.

Le pazienti affette da diabete mellito di tipo 1 presentano alto rischio di sviluppo di disturbi alimentari: in queste pazienti è abbastanza comune una disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio.

La ricerca deve ancora valutare quali siano le conseguenze acute e croniche dell'induzione dell'ovulazione e della gravidanza in presenza di livelli elevati di cortisolo, bassi di FT3 e FT4 e di tutte le altre alterazioni neuroendocrine associate a questa patologia.

Altra area di preoccupazione è l'impatto che l'ipogonadismo prolungato potrebbe avere sullo stato cognitivo, sull'ansia e sull'umore di queste pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, et al. Functional hypothalamic amenorrhea: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2017, 102: 1413-39](#).
2. Legro RS, Lin HM, Demers LM, Lloyd T. Rapid maturation of the reproductive axis during perimenarche independent of body composition. *J Clin Endocrinol Metab* [2000, 85: 1021-5](#).
3. Berga SL, Marcus MD, Loucks TL, et al. Recovery of ovarian activity in women with functional hypothalamic amenorrhea who were treated with cognitive behavior therapy. *Fertil Steril* [2003, 80: 976-81](#).
4. Warren MP, Brooks-Gunn J, Fox RP, et al. Persistent osteopenia in ballet dancers with amenorrhea and delayed menarche despite hormone therapy: a longitudinal study. *Fertil Steril* [2003, 80: 398-404](#).
5. Cobb KL, Bachrach LK, Sowers M, et al. The effect of oral contraceptives on bone mass and stress fractures in female runners. *Med Sci Sports Exerc* [2007, 39: 1464-73](#).
6. Misra M, Katzman D, Miller KK, et al. Physiologic estrogen replacement increases bone density in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Bone Miner Res* [2011, 26: 2430-8](#).
7. Zhang D, Potty A, Vyas P, Lane J. The role of recombinant PTH in human fracture healing: a systematic review. *J Orthop Trauma* [2014, 28: 57-62](#).
8. Friday KE, Drinkwater BL, Bruemmer B, et al. Elevated plasma low-density lipoprotein and high-density lipoprotein cholesterol levels in amenorrheic athletes: effects of endogenous hormone status and nutrient intake. *J Clin Endocrinol Metab* [1993, 77: 1605-9](#).
9. Ahmed B, Bairey Merz CN, Johnson BD, et al G; WISE Study Group. Diabetes mellitus, hypothalamic hypoenestrogenemia, and coronary artery disease in premenopausal women (from the National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored WISE study). *Am J Cardiol* [2008, 102: 150-4](#).