

AMENORREA IPOTALAMICA FUNZIONALE E OSSO

Introduzione

L'amenorrea ipotalamica funzionale (FHA) rappresenta il 20-35% delle amenorree secondarie ed è una condizione clinica caratterizzata da ipoestrogenismo cronico in assenza di cause organiche sottostanti, solitamente associata a disturbi del comportamento alimentare (DCA), condizioni di forte *stress* emotivo, intenso allenamento fisico cronico e alcune patologie croniche (1).

La FHA ha importanti ripercussioni sulla salute dell'osso, in termini di alterazione della micro-architettura e riduzione della densità minerale ossea (BMD).

Tale tematica è stata oggetto di una recente revisione della letteratura che ne ha riassunto i punti salienti fisiopatologici, diagnostici e terapeutici (2).

Fattori di rischio patogenetici

I fattori coinvolti sono molteplici. Il punto di inizio è spesso il **bilancio energetico negativo**, a cui si associa anche un **insufficiente introito di calcio, vitamina D e proteine**, fondamentali per la salute dell'osso.

L'impatto dell'**over allenamento** è, invece, complesso e dipende dal tipo di carico meccanico e dall'intensità: sport con carichi bassi o di resistenza come la corsa lunga, la danza o il nuoto possono, infatti, avere effetti negativi sullo scheletro.

La **riduzione della massa magra** in età peri-puberale impedisce il raggiungimento del picco di massa ossea e determina alterazioni della micro-architettura soprattutto dell'osso corticale. La **riduzione della massa grassa** si associa a minori livelli circolanti di leptina e contribuisce all'instaurarsi dell'ipogonadismo.

Ulteriori fattori negativi sono la riduzione dei livelli di IGF-1 e degli androgeni e l'attivazione dell'asse corticotropo, con conseguente relativo ipercortisolismo.

Valutazione scheletrica

Secondo le più recenti linee guida, nelle pazienti in amenorrea da oltre sei mesi (anche meno in presenza di fattori di rischio, come DCA, menarca ritardato o anamnesi personale positiva per frattura) deve essere effettuato uno *screening* sulla salute ossea.

La **densitometria ossea** (DXA) è la tecnica usata per la misurazione della BMD. Le diverse società scientifiche utilizzano vari criteri per definire una "bassa BMD" nella FHA:

- Società Internazionale di Densitometria Clinica: nelle donne in pre-menopausa una BMD ridotta rispetto al *range* atteso per l'età cronologica è definita da Z-score <-2 (3);
- *Position Statement* 2007 dell'*American College of Sports Medicine*: considerando che le atlete hanno BMD in media più alta del 5-15% rispetto alle non atlete di pari età, la "bassa BMD" è definita già da Z-score <-1, (4).

Il *Trabecular bone score* (TBS) è un indice quantitativo che classifica lo stato di micro-architettura dell'osso e viene calcolato congiuntamente alla BMD: nelle pazienti con anoressia nervosa e in atlete amenorroiche sono stati riscontrati valori indicativi di micro-architettura altamente degradata.

Non è nota la prevalenza delle fratture vertebrali asintomatiche nelle pazienti con FHA, per cui non è indicato lo *screening* sistematico mediante morfometria radiologica, da riservare solo a casi selezionati.

Approccio terapeutico

Risulta fondamentale l'**intervento sullo stile di vita**: gli obiettivi principali per stabilizzare o incrementare la BMD sono la correzione del *deficit* calorico, il corretto introito di calcio (1000/1300 mg/die) e vitamina D (400-800 UI/die), il recupero ponderale e il ripristino dei cicli mestruali spontanei. Per raggiungerli, spesso è necessario un approccio multi-disciplinare da parte di endocrinologo, nutrizionista, psicologo e/o psichiatra e preparatore atletico.



Gli studi condotti sui trattamenti farmacologici non hanno fornito conclusioni definitive, specialmente per bassa numerosità di soggetti studiati, bassi livelli di evidenza e mancanza di studi in cui l'*end-point* finale fosse l'evento frattura.

L'uso dei **contraccettivi orali** (CO) nella FHA è controverso ed è stato associato a mancato aumento della BMD e riduzione dei marcatori sia di riassorbimento che di formazione ossea (5). La **terapia ormonale sostitutiva** per 12-18 mesi (per esempio con estrogeno trans-dermico associato a progestinico ciclico), invece, è stata associata a incremento significativo della BMD lombare e femorale rispetto al *placebo* o ai CO (6,7). Tale differenza potrebbe essere legata alla riduzione dei valori di IGF-1 e di androgeni durante CO e al più basso tenore estrogenico delle nuove formulazioni di CO a minor rischio trombo-embolico.

I **bisfosfonati** devono essere prescritti con cautela nelle giovani donne in età fertile, in cui non possono essere somministrati per periodi prolungati a causa della lunga emivita. L'uso di denosumab e teriparatide è aneddotico.

Conclusioni

La FHA è una condizione associata a importanti ripercussioni sulla salute ossea, dovute non solo all'ipoestrogenismo, ma anche ad altre alterazioni metaboliche e ormonali. **Le alterazioni ossee possono non essere completamente reversibili e comportare un rischio fratturativo persistente nel tempo.** È importante, quindi, in queste pazienti non sottovalutare le possibili complicanze scheletriche e affrontarle in modo multidisciplinare.

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. Indirli R, Lanzi V, Mantovani G, et al. Bone health in functional hypothalamic amenorrhea: what the endocrinologist needs to know. *Front Endocrinol* [2022, 13: 946695](#).
3. Crabtree NJ, Arabi A, Bachrach LK, et al. Dual-energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the revised 2013 ISCD pediatric official positions. *J Clin Densitom* [2014, 17: 225–42](#).
4. Nattiv A, Loucks AB, Manore MM, et al. The female athlete triad. *Med Sci Sports Exerc* [2007, 39: 1867–82](#).
5. Golden NH, Lankowsky L, Schebendach J, et al. The effect of estrogen-progestin treatment on bone mineral density in anorexia nervosa. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [2002, 15: 135–43](#).
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. Ackerman KE, Singhal V, Baskaran C, et al. Oestrogen replacement improves bone mineral density in oligoamenorrhoeic athletes: a randomised clinical trial. *Br J Sports Med* [2019, 53: 229–36](#).