

INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO DELLA AMENORREA SECONDARIA

Contestualizzazione del problema clinico

- L'amenorrea secondaria, cioè la mancanza protratta di mestruazioni in una donna che ha avuto il menarca, rappresenta una problematica molto comune e che può riconoscere numerose ed eterogenee cause.
- Un iter diagnostico ragionato può permettere di indagare efficacemente l'origine di questo problema, spesso con un limitato impiego di risorse.

Sintesi delle raccomandazioni cliniche

- L'amenorrea secondaria richiede alcuni accertamenti prima che possa essere considerata l'attuazione di una terapia, anche se solo sintomatica. Una limitata batteria di esami può essere utile in molti casi a definire l'origine del problema.
- Nell'affrontare la diagnostica di un caso di amenorrea secondaria è utile tenere presente che la mestruazione è il risultato di una serie di fenomeni che richiedono la normale funzione dell'area ipotalamo-ipofisaria, dell'ovaio e dell'utero. Alterazioni a livello di ciascuno di questi siti possono causare una interruzione del ciclo mestruale. Talora i farmaci possono essere usati a fini diagnostici, per individuare il livello a cui è bloccata questa serie di eventi.
- La sindrome dell'ovaio policistico e le disfunzioni ipotalamo-ipofisarie, da cause organiche o funzionali, rendono conto nel loro insieme della grande maggioranza dei casi di amenorrea secondaria. Inoltre, va considerata la possibilità che l'amenorrea sia sostenuta da una insufficienza ovarica prematura. Per quanto riguarda quest'ultima evenienza, in molti casi è difficile e di limitata utilità nella pratica clinica verificarne la causa.
- E' comunque opportuno uno screening per eventuali patologie autoimmuni associate.
- Le forme genetiche di menopausa prematura di cui si raccomanda lo screening sono la premutazione dell'X fragile e, nelle forme comparse prima dei 30 anni, le alterazioni cromosomiche.

DIAGNOSTICA DELLA AMENORREA SECONDARIA

L'amenorrea secondaria, cioè la mancanza di mestruazioni per almeno 3 mesi in una donna che ha avuto il menarca, rappresenta una problematica comune e che può riconoscere numerose ed eterogenee cause, alcune di frequente osservazione ed altre più rare (tab. 1). La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) e i disordini ipotalamo-ipofisari, organici o funzionali, rappresentano nel loro insieme oltre i tre quarti di tutte le cause (1).

Questo disturbo può arrivare all'osservazione sia dello specialista ginecologo che endocrinologo, in rapporto ai disturbi eventualmente associati, alle problematiche che l'amenorrea pone alla

paziente e anche alle consuetudini del contesto locale. In ogni caso questa condizione richiede alcuni accertamenti prima di considerare una terapia, in molti casi sintomatica. Vanno ovviamente escluse in primo luogo le cause fisiologiche di amenorrea, quali la gravidanza e l'allattamento.

E' utile tenere presente che la mestruazione è il risultato finale di una serie di fenomeni che richiedono l'integrità anatomico-funzionale di varie componenti: l'area ipotalamo-ipofisaria, l'ovaio e l'utero. Alterazioni a livello di ciascuno di questi siti possono essere dunque causa di una interruzione del ciclo mestruale.

La valutazione iniziale deve comprendere una anamnesi attenta, che indaghi la storia familiare, le precedenti caratteristiche del ciclo mestruale e l'eventuale assunzione di farmaci, e un esame obiettivo, con ricerca di segni clinici di estrogenizzazione, iperandrogenismo, iperprolattinemia, oltrechè di eventuali disordini specifici.

Può essere utile servirsi della somministrazione di farmaci a scopo diagnostico, come strumento per verificare il livello a cui si è interrotta la sequenza di eventi necessari per la mestruazione. Ad esempio, la comparsa della perdita mestruale dopo somministrazione di una combinazione estroprogestinica permette di escludere anomalie a livello uterino, mentre una analoga risposta dopo il solo progestinico testimonia che l'estrogenizzazione è adeguata e che il problema risiede in un deficit di progesterone da mancata ovulazione, come è tipico della sindrome dell'ovaio policistico.

La scelta delle indagini di laboratorio e strumentali è condizionata dall'orientamento preliminare che deriva dai dati anamnestici e dall'esame clinico. In linea generale, è utile considerare una semplice batteria di esami iniziali (tab. 2).

Fra queste analisi il dosaggio dell'FSH ha un significato importante, perché permette di confermare o escludere una menopausa prematura.

Il riscontro di **iperprolattinemia** è un altro elemento di rilievo. Tuttavia, occorre cautela nel dare valore diagnostico a lievi aumenti di questo parametro, che possono essere di natura funzionale o essere legati alla presenza di macroprolattina (2).

Gli androgeni possono essere aumentati nella **PCOS** e in generale nelle condizioni di anovulazione iperandrogenica di qualsiasi origine. Livelli di questi ormoni all'interno dell'intervallo di riferimento non escludono comunque l'ipotesi di una PCOS, sia per l'imprecisione dei metodi routinari di dosaggio degli androgeni, sia perché non vi è un chiaro clivaggio fra valori normali e aumentati. La diagnosi di PCOS si basa infatti su diversi elementi, tuttora in parte controversi, e non richiede necessariamente un iperandrogenismo biochimico (Tab 3) (3).

L'amenorrea ipotalamica funzionale è una diagnosi di esclusione, che viene posta in presenza di livelli in genere "normali" di gonadotropine, ma con evidenza di ipoestrogenismo.

La risposta allo stimolo con GnRH non mostra in questi casi chiare anomalie e l'indagine RMN dell'area ipotalamo-ipofisaria è negativa e pertanto queste indagini risultano spesso superflue. In

queste pazienti vi è un deficit di stimolazione ovarica, causato dalla perdita della fisiologica pulsatilità della secrezione di GnRH. Questa anomalia può riconoscere varie cause, come le condizioni di stress intenso, psichico o fisico, o la riduzione sotto determinati livelli del tessuto adiposo sottocutaneo.

La **menopausa prematura** (tab. 4) rappresenta un problema di particolare rilievo, date le implicazioni che questa diagnosi ha in una giovane donna in termini di future possibilità riproduttive e di impatto psicologico. Una volta posta questa diagnosi, ha un significato limitato la ricerca delle possibili cause, che tra l'altro sono spesso difficili da individuare.

E' comunque opportuno indagare possibili patologie autoimmuni associate o la presenza di forme genetiche, la cui definizione al momento interessa prevalentemente speculativo. Una forma genetica di cui comunque si raccomanda lo screening è la **premutazione dell'X fragile**, in particolare nelle forme familiari di menopausa prematura. La eterozigosi per questo difetto genetico è stata infatti osservata in un numero relativamente elevato di casi di menopausa prematura: circa il 3% delle forme sporadiche e il 13% di quelle familiari (4). La diagnosi in questo caso è utile per individuare i familiari su cui effettuare, in occasione di futuri concepimenti, uno screening prenatale per la sindrome dell'X fragile clinicamente espressa. Fra le forme genetiche che è possibile indagare vanno ricordate anche quelle cromosomiche, come i **mosaicismi della sindrome di Turner**, che possono manifestarsi con insufficienze ovariche a comparsa precoce, prima dei 30 anni di età.

Una forma rara di insufficienza ovarica prematura, a patogenesi ancora mal definita, è la **sindrome dell'ovaio resistente**. Questa condizione è caratterizzata da un blocco maturativo dei follicoli ovarici, che appaiono non responsivi allo stimolo con gonadotropine. Diversi autori considerano marginale l'utilità di distinguere questa forma dalla comune condizione in cui i follicoli non sono più riconoscibili, dato che al momento non vi sono strumenti terapeutici che abbiano documentato una qualche efficacia nel determinare la ricomparsa della capacità ovulatoria. L'ovulazione può peraltro talora ripresentarsi in maniera inattesa e non predicibile nella storia naturale di queste forme, perfino in corso di terapia sostitutiva estroprogestinica.

La figura 1 schematizza l'iter diagnostico essenziale nelle amenorree secondarie.

Bibliografia essenziale

- 1) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. Fertil Steril. 2004;82 Suppl 1:S33-9.
- 2) Gibney J, Smith TP, McKenna TJ. Clinical relevance of macroprolactin. Clin Endocrinol (Oxf). 2005;62:633-43.
- 3) Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2004;81:19-25; and Hum Reprod. 2004;19:41-7.
- 4) Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. Hum Reprod Update. 2005;11:391-410.

Paolo Moghetti e Vincenzo Toscano

Tab. 1. Cause di amenorrea secondaria

- **Sindrome dell'ovaio policistico**
- **Altre cause di iperandrogenismo**
(s. di Cushing, tumori ovarici, etc)
- **Iperprolattinemia**
- **Patologie ipotalamo-ipofisarie organiche**
(tumoriali, traumatiche, infiltrative, vascolari)
- **Amenorrea ipotalamica funzionale**
(stress, inadeguato introito calorico, attività fisica strenua, etc)
- **Altre patologie endocrine**
(iper e ipofunzioni tiroidee e surrenaliche, etc)
- **Menopausa prematura**
(da cause autoimmuni, genetiche, idiopatiche, etc)
- **Patologie uterine (s. di Asherman)**
- **Patologie d'organo o infezioni gravi**
(epatopatie, nefropatie, AIDS, etc)
- **Farmaci (ormoni, antiproliferativi, etc) e altre cause iatrogene**
(chirurgia o irradiazione di ipofisi, ovaio, utero)
- **Gravidanza e puerperio**

**Tab. 2. Batteria di indagini iniziali
nell'inquadramento di una amenorrea secondaria**

- FSH, LH
- TSH
- Prolattina
- Estradiolo
- b-hCG (se non può essere esclusa una gravidanza)
- Ecografia pelvica

**Tab. 3. Criteri per la diagnosi di sindrome dell'ovaio policistico,
in accordo alla Consensus di Rotterdam**

La diagnosi richiede almeno due elementi fra:

- **Oligo-anovulazione**
- **Iperandrogenismo** (clinico e/o biochimico)
- **Ovaie micropolicistiche**
(almeno 12 follicoli di 2-9 mm e/o volume ovarico >10ml)

dopo esclusione di cause specifiche.

Tab 4. Insufficienza ovarica prematura

- **Prevalenza circa 1%**
- **Nel 10-30% delle amenorree primarie e nel 5-20% delle secondarie**
- **Etiopatogenesi eterogenea**
 - idiopatica
 - autoimmune
 - cromosomica (XO, XXX, delezioni X, etc)
 - genetica (X-linked, autosomica)
 - metabolica (galattosemia)
 - tossica
 - infettiva (parotite)
 - iatrogena: chirurgia, radioterapia, farmaci

Fig. 1. Flow-chart della diagnostica essenziale delle amenorree secondarie

