

## PATOLOGIE DEL CICLO MESTRUALE

La lunghezza del ciclo mestruale è l'intervallo di tempo che intercorre tra l'inizio di due mestruazioni successive, che convenzionalmente si dice essere 28 giorni + - 4.

In relazione all'età della donna questa lunghezza può essere differente, nella donna in età fertile, tra i 20 e 40 anni i cicli più o meno vanno dai 25 ai 36 giorni e di questi la fase follicolare occupa circa dai 9 ai 20 giorni mentre quella luteinica 12- 16 giorni > questo significa che la variabilità che le donne hanno, pur nell'ambito della fisiologia è quasi sempre legata ad una durata differente, più lunga o più corta, della fase follicolare che precede l'ovulazione, mentre la fase luteinica è abbastanza costante (4 giorni+/- 2 ) ed è difficile che fisiologicamente questa fase vari in maniera importante.

Quindi se una donna ha un ciclo di 36 giorni è perché ha una fase follicolare più lunga, rispetto ai 14 giorni canonici.

I disordini della lunghezza sono :

- **Polimenorrea:** ovvero quando gli intervalli tra una mestruazione e l'altra sono inferiori ai 25 giorni. Definito poli perché essendo breve l'intervallo, la donna nel corso dell'anno avrà più cicli.
- **Oligomenorrea:** ovvero quando gli intervalli tra una mestruazione e l'altra sono superiori ai 36 giorni e inferiori ai 6 mesi. Oligo perché la donna nel corso dell'anno avrà meno cicli
- **Amenorrea:** ovvero l'assenza di mestruazioni da almeno 6 mesi o per 3 cicli consecutivi

Oltre alla lunghezza è necessario valutare la durata e la quantità del ciclo mestruale.

La durata normalmente è compresa tra i 3 e 7 giorni e la quantità di sangue persa ad ogni flusso è compresa tra 28 e 80 ml, assai variabile nei cicli della stessa donna e ancor più tra una donna e l'altra, variabilità che però non rientrano nella patologia.

I disordini della durata e della quantità sono:

- **Ipomenorrea:** quando la perdita è scarsa, ovvero inferiore ai 20 ml
- **Ipermenorrea:** ovvero la perdita è superiore a 80 ml
- **Menorragia:** ovvero la perdita è più abbondante e/o dura più a lungo rispetto ad un flusso normale, quindi non solo disturbo della quantità ma anche della durata.
- **Metrorragia:** in realtà non è tanto un disturbo del ciclo mestruale, perché questa è la perdita ematica che compare nell'intervallo tra 2 mestruazioni, quindi compare al di fuori delle mestruazioni. Metrorragia anche in una donna che non ha più le mestruazioni, è una perdita di sangue dall'utero che quindi non ha a che fare con le mestruazioni in sé
- **Menometrorragia:** ovvero la perdita ematica inizia con le mestruazioni, quindi all'epoca del flusso mestruale, è abbondante e continua anche al di fuori, quindi nel periodo intermestruale

Altri disturbi del ciclo mestruale sono:

- **Dismenorrea:** ovvero mestruazioni dolorose
- **Spotting:** perdite di sangue di scarsa entità e di durata variabile che si presentano in qualsiasi momento del ciclo al di fuori della mestruazione, quindi possono essere a metà ciclo, premenstruali o postmenstruali.

Si può fare una classificazione clinica e una eziopatogenetica (cioè a che livello può succedere qualcosa che va ad alterare poi la mestruazione) per classificare i disturbi del ciclo mestruale.

Classificazione eziopatogenetica:

Il ciclo mestruale è sotto il controllo del sistema psiconeuroendocrino, quindi l'asse ipotalamo ipofisi gonadi regola la produzione ormonale necessaria per il ciclo mestruale, è chiaro quindi che qualsiasi variazione che si verifica in queste sedi può portare ad alterazioni della fisiologia e quindi alla comparsa di una patologia. Quindi dall'alto verso il basso troviamo una causa:

- Corticale

- Ipotalamica perché ipotalamo produce GNRH, ma è regolato comunque da centri sovra-ipotalamici
  - Ipofisaria che è regolata da GNRH
  - Ovarica che organo bersaglio periferico
  - Uterina
  - Al di fuori dell'apparato genitale quindi causa ormonale extra-genitale come ad esempio origine corticosurrenalica o tiroidea
  - Malattie di ordine generale come ad esempio leucemia che può dare sanguinamento anche a livello dell'apparato genitale
- \*Ipotalamo e centri sovra-ipotalamici > produzione di GNRH che regola ipofisi > ipofisi che secerne gonadotropine corioniche umane > che a loro volta hanno come bersaglio l'ovaio e in particolare il follicolo ovarico dove avviene la sintesi di ormoni steroidei.

### **Anomalie dei meccanismi che regolano la funzione riproduttiva:**

Il sistema sopra-ipotalamico: libera vari trasmettitori come ad esempio la dopamina, noradrenalina e serotonina. L'attività di questo sistema è in grado di regolare la secrezione dei releasing e inibitori ipotalamici, e sembra modulare una serie di stimoli, tra i quali particolarmente importanti sembrano essere quelli psicogeni, emozionali, sociali. Quindi l'attività sopra-ipotalamica dove vi è la presenza di questi stimoli psicogeni, emozionali e sociali può andare ad interferire con la regolazione dei cicli mestruali.

I centri dell'ipotalamo sono la sede in cui avviene l'integrazione delle informazioni ormonali provenienti dall'ovaio che sono i feedback lunghi e dall'ipofisi quindi i feedback corti, con quelli provenienti dai centri sopra-ipotalamici. Quindi a livello dell'ipotalamo da una parte vi è la regolazione dei centri sopra-ipotalamici, dall'altra il feedback che viene o dall'ovaio o dall'ipofisi. A livello ipotalamico avviene la liberazione di polipeptidi che regolano l'attività gonadotropica ipofisaria ovvero a livello ipotalamico viene secreto il GnRH in maniera pulsatile e questo è quello che va a regolare ipofisi e in particolare la secrezione delle gonadotropine ipofisarie in particolare FSH e LH.

L'adenipofisi o ipofisi anteriore infatti libera FSH, LH e prolattina, regola l'attività ormonale ovarica e dell'ipotalamo attraverso il feedback corto.

Il sistema periferico è essenzialmente costituito dall'ovaio che produce steroidi, in particolare estradiolo, progesterone e androgeni, che vanno a fissarsi su recettori specifici presenti a livello cerebrale nell'ipotalamo e nell'ipofisi attraverso meccanismi di feedback lunghi, quindi esercita un controllo superiore. Inoltre il sistema periferico modula l'attività secretoria dell'ipofisi, dell'ipotalamo e dei centri sopra-ipotalamici.

### **Classificazione sintomatologica**

#### Precocità e ritardi dei fenomeni mestruali:

- Pubertà precoce
- Pubertà ritardata

riguarda la comparsa della prima mestruazione quindi sono fenomeni patologici che riguardano adolescenti o bambine che hanno o una pubertà estremamente precoce o tardiva.

#### Assenza delle mestruazioni

- Amenorrea primaria o primitiva ovvero l'assenza della comparsa di mestruazione all'età di 16 anni in presenza di normale sviluppo puberale o all'età di 14 anni in assenza di sviluppo puberale, quindi telarca pubarca e così via.
- Amenorrea secondaria ovvero l'assenza delle mestruazioni per 3 cicli o 6 mesi dopo un periodo di cicli mestruali più o meno regolari. In genere quasi sempre l'amenorrea è preceduta da

irregolarità mestruali, non compare dal nulla ma l'importante è guardare se la donna ha avuto mestruazioni e poi per 6 mesi non le ha più.

### **Pubertà precoce:**

La definizione è molto controversa, perché dipende molto anche dal fatto che la ragazza sia obesa e dall'etnia.

Comunque la pubertà precoce è definita dalla comparsa di uno sviluppo puberale prima di 8 anni nella femmina e di 9 anni nel maschio.

Se alla sua base vi è un'attivazione precoce dell'asse ipotalamo ipofisi gonadi, questa viene definita pubertà precoce vera o centrale o GnRH dipendente, e ciò significa che l'asse ipotalamo ipofisi gonadi inizia a lavorare prima del dovuto. Questo è pseudo-fisiologico nel senso che tutto ciò che dovrebbe avvenire intorno ai 13 anni avviene precocemente però è sempre governato dall'asse.

Viceversa si può avere una secrezione ectopica di gonadotropine o autonoma di ormoni sessuali, quindi non è l'asse che viene attivato prima ma c'è una produzione di ormoni sessuali al di fuori di come dovrebbe essere, quindi si parla di pseudopubertà precoce o GnRH indipendente, quindi non è attivato da GnRH ma da ormoni sessuali o da gonadotropine al di fuori di quello che è il normale processo di produzione.

In entrambe le forme, tuttavia, se non trattate, si assiste dapprima ad un rapido incremento dell'altezza ma la statura finale risulta più bassa perché ci sarà una precoce chiusura delle cartilagini di accrescimento.

Inoltre vanno distinte alcune condizioni parziali come ad esempio il telarca precoce isolato (esclusivo sviluppo mammario prima degli 8 anni) ed il pubarca precoce isolato ovvero esclusiva peluria pubica prima degli 8 anni nelle femmine e dei 9 anni nei maschi.

La pubertà precoce vera, cioè quella GnRH dipendente è una condizione causata da una attivazione precoce dell'asse ipotalamo ipofisi gonadi, nell'ambito di questa patologia dobbiamo distinguere:

- Pubertà precoce costituzionale e sono quei soggetti che hanno una pubertà precoce completa ma con una storia familiare di pubertà precoce quindi è una forma familiare di pubertà precoce
- Pubertà precoce idiopatica ovvero che non si capisce perché succede. Quando succede quindi siamo di fronte a soggetti con pubertà precoce completa ma senza storia familiare di pubertà precoce.

Quindi in una prima classificazione dobbiamo stabilire se è GnRH dipendente o indipendente e nell'ambito di pubertà precoce vera distinguiamo quella costituzionale e quella idiopatica.

Pubertà precoce da disfunzioni ormonali:

di solito qui entrano in gioco dei tumori, che secernono gli ormoni. Quindi in pazienti con tumori del sistema nervoso centrale che producono direttamente GnRH, gonadotropine FSH e LH o sostanze simili alle gonadotropine come la gonadotropina corionica, Hcg. Qui ricordiamo alcune neoplasie come amartomi, gliomi, craniofaringiomi, patologie infiammatorie del sistema nervoso centrale, traumi.

Pseudopubertà precoce o GnRH indipendente è una condizione caratterizzata da una secrezione di ormoni sessuali indipendente dalla secrezione di ormoni sessuali quindi dalla stimolazione di GnRH e gonadotropine. Quindi in queste pazienti le gonadotropine sono basse e non si osserva una risposta al GnRH test, quindi non c'è un inizio precoce di secrezione di GnRH e quindi un inizio precoce di secrezione di gonadotropine che vanno a stimolare l'ovaio ma sono ormoni prodotti in condizioni differenti. Se gli ormoni prodotti sono concordi con il sesso del paziente si parla di pseudopubertà isosessuale o pseudopubertà eterosessuale. Perché possiamo avere anche dei tumori che producono ormoni maschili e chiaramente questo causerà una pseudopubertà più in senso maschile che femminile.

In queste situazioni, tra le cause principali troviamo tumori secernenti Hcg, deficit di 21 idrossilasi, di 11 idrossilasi, adenomi o carcinomi surrenalici, tumori ovarici ad esempio i tumori ovarici delle cellule della granulosa e della teca che secernono androgeni o estrogeni, somministrazione iatrogena di ormoni.

La terapia consiste nella somministrazione di analoghi del GnRH a lunga durata d'azione nel caso della pubertà vera e nel caso della pseudo-pubertà precoce va mirata a quella che pensiamo essere la patologia di base, quindi curare la patologia di base, ridurre la secrezione ectopica di ormoni dovrebbe risolvere il problema.

### **Amenorrea centrale >> ipogonadismo ipogonadotropo:**

- Amenorrea primaria ovvero quando non compare il menarca: in questo caso l'amenorrea primaria può accompagnarsi ad un:
  - ritardo di tipo costituzionale
  - un'amenorrea ipotalamica funzionale
  - cause genetiche (come la sindrome di Prader-Willyi, la sindrome di Laurence Moon-Biedl, la sindrome di Kallmann, la resistenza al GnRH)
  - Cause iatrogene legate ad esempio a radiazioni e chirurgie.
- Amenorrea secondaria: legata ad anomalie funzionali in genere ipotalamo-ipofisarie e tra le più importanti ci sono:
  - quelle psicogene quindi la depressione, lo stress prolungato, anoressia, bulimia
  - nutrizionale ovvero la malnutrizione il malassorbimento ma anche un calo ponderale rapido in genere un calo di peso corporeo maggiore del 15 % del peso ideale
  - attività fisica esasperata come nel caso delle super atlete.
  - Anomalie
- Amenorrea secondaria: legata ad anomalie organiche ipotalamo-ipofisarie:
  - Adenomi ipofisari
  - Prolattinomi quindi ci può essere un danno diretto delle cellule gonadotrope oppure anche un danno indiretto per iperprolattinemia da deconnessione
  - Adenomi produttori ACTH come nella sindrome di Cushing o acromegalia
  - Sella vuota
  - Traumi, infiammazioni, patologie vascolari, infiltrazioni della regione ipotalamo ipofisaria quindi emocromatosi o sarcoidosi.

Tra le alterazioni di origine corticale e ipotalamica:

L'amenorrea psicogena: una delle principali amenorree che possiamo osservare. È un'alterazione di origine corticale ipotalamica, la maggior parte delle alterazioni mestruali, soprattutto le amenorree secondarie dovute a insufficiente produzione di gonadotropine, è da attribuire ad una insufficiente funzione ipotalamica.

Sono pazienti giovani, nubili, sotto peso, stressate, con una storia di irregolarità mestruale.

L'amenorrea psicogena, è centrale e corticale ipotalamica, succede che c'è un insufficiente rilascio di GnRH, prodotto proprio a livello ipotalamico, quindi l'asse non viene regolato perché se il GnRH non viene prodotto non è in grado di stimolare ipofisi a produrre le gonadotropine le quali non andranno a stimolare l'ovaio, quindi è tutto bloccato a livello alto.

Vi è poi insufficienza gonadotropinica molto marcata che è reversibile perché non legata a patologia dell'ipofisi. Nelle forme più gravi vi è amenorrea secondaria, c'è una situazione di livelli estrogenici molto bassi con insufficiente proliferazione dell'endometrio necessaria per mestruazione spontanea o indotta da progesterone, quindi vuol dire che l'endometrio è silente, è sottilissimo perché non stimolato dagli estrogeni quindi non c'è la fase proliferativa e quindi la mestruazione

non c'è e non c'è nemmeno se viene dato alla paziente il progesterone perché se manca la fase proliferativa l'endometrio non risponderà al progesterone, quindi l'endometrio è atrofico.

Facendo i test di laboratorio:

- FSH e LH: livelli bassi di entrambi
- estradiolo e progesterone: livelli bassi di entrambi
- map test ovvero somministrare progesterone: risulterà negativo e non c'è ovulazione \*
- ovulazione: Non c'è

quindi è tutto fermo e bloccato perché il blocco è superiore quindi non avviene nulla di fisiologico.

\*Map test: consiste nella somministrazione di progestinico, dai 5 ai 20 mg al giorno per 5 giorni e questo test è un test molto semplice da fare perché con questo ci si colloca nell'ambito delle possibili patologie. Se viene dato progesterone, si valuta se l'endometrio è stato stimolato da estrogeni, perché se non è stato stimolato il map test sarà negativo, se invece c'è stata la fase proliferativa quindi gli estrogeni vengono prodotti in maniera normale, l'endometrio va incontro alla fase proliferativa ma c'è qualcosa che ha portato a non avere poi la produzione di progesterone > dando progesterone si avrà sanguinamento, quindi se avviene sanguinamento il map test entro 10 giorni è positivo.

> In questa paziente l'ipofisi funziona e secerne le gonadotropine, l'ovaio funziona, secerne gli estrogeni adeguati per la fase proliferativa quindi per la proliferazione dell'endometrio e l'endometrio è recettivo quindi risponde sia agli estrogeni che al progesterone. Quindi in questo caso dal map test si capisce che la patologia non è a livello delle gonadotropine, non è a livello della secrezione ormonale dell'ovaio e l'endometrio sta bene. Vorrà dire che in quella paziente non c'è stata ovulazione, non c'è stata la produzione del corpo luteo quindi manca la fase secretiva del ciclo.

Tornando all'amenorrea psicogena, una volta inquadrata questa situazione, la terapia dipende dall'obiettivo che si vuole raggiungere:

- Se c'è una donna che desidera la gravidanza ed è in amenorrea psicogena: si può indurre l'ovulazione con clomifene o con gonadotropine Hmg ed hcg o GnRH in modo pulsatile per riattivare la situazione
- Se la donna non desidera la gravidanza non si fa nulla o per evitare atrofia uterina si può dare una pillola estroprogestinica che però dovrà essere sospesa periodicamente perché anche questa può causare amenorrea in quanto si dà con la pillola un blocco prolungato dell'asse ipotalamo ipofisi ovaio, può essere che l'asse faccia fatica a riprendere. Se siamo preoccupati dell'utero e che l'utero vada incontro ad atrofia per mantenerlo più attivo somministrare appunto la pillola contraccettiva.

### **Amenorrea da uso di estroprogestinici:**

legata a sport a livello agonistico o a diete eccessive, perdita di peso marcata e rapida, la patogenesi precisa non è ancora chiarita ma sembra che alla base ci sia una ridotta produzione di GnRH con conseguente difettosa maturazione follicolare ed oligomenorrea, menometrorragie e, nelle forme più gravi, amenorrea.

In questi casi è più semplice agire perché la limitazione dell'esercizio fisico o l'utilizzo di una alimentazione più adeguata consente la normalizzazione.

### **Amenorrea da anoressia nervosa:**

di solito si tratta di ragazze giovani, con meno di 25 anni, di classe sociale medio alta, di buona cultura e spesso l'amenorrea è secondaria durante o dopo la perdita di peso che si manifesta con l'anoressia nervosa.

Questa è una patologia psichiatrica gravissima con alterazioni del comportamento, una paura di perdere il controllo del proprio peso, il desiderio di conservare o tornare all'aspetto fisico prepuberale. È una patologia che interessa di solito personalità di tipo abbastanza ossessivo, persone introversive. Il quadro endocrino è caratterizzato da una completa disorganizzazione dell'attività ipotalamica e dalla tendenza alla regressione verso una organizzazione di tipo prepuberale dell'asse ipotalamo-ipofisi. Quindi anche qui c'è un blocco totale e quindi amenorrea.

Anche qui i test di laboratorio danno risultati precisi:

- GnRH ridotto
- FSH ridotto
- Estradiolo ridotto
- Map test negativo

Esattamente come l'amenorrea psicogena, questa è infatti una forma ancora più grave dell'amenorrea psicogena che si accompagna ad anoressia nervosa quindi mette insieme l'amenorrea psicogena con perdita di peso sotto la quale vi è la volontà di regredire ad una condizione prepuberale.

In questo caso la terapia deve prendersi cura della grave patologia che sottende l'alterazione mestruale quindi le pazienti hanno bisogno di psicanalisi, psicoterapia, alimentazione parenterale, terapia estroprogestinica per lo stesso motivo di prima quindi mantenere l'utero nutrito.

### **Pseudociesi o gravidanza immaginaria:**

Sono pazienti per lo più depresse con forte desiderio di gravidanza e presentano tutte le manifestazioni della gravidanza quindi oltre a aumento di volume dell'addome, nausea vomito, anche l'amenorrea.

Tutte queste amenorree hanno un'origine comune più di tipo psichico, legata a stimoli psicologici, ma esistono poi alterazioni sempre di origine corticale e ipotalamica ma legata a lesioni organiche. Queste lesioni possono essere infiammatorie, meccaniche, traumatiche, neoplasie, radianti, congenite.

Quindi l'anomalia mestruale consiste nell'amenorrea primitiva o secondaria, a seconda che alla base vi sia una lesione congenita e quindi amenorrea primaria o una lesione acquisita e quindi amenorrea secondaria.

Il caso clinico è molto complesso perché nel caso di amenorrea primaria ci sono anomalie dello sviluppo puberale quindi anche di tutti i caratteri sessuali secondari, mentre nel caso di tumori ci sono disturbi da compressione sulle strutture nervose vicine quindi non possiamo generalizzare dipende dal contesto.

Ora prendiamo in considerazione alterazioni che hanno origine a livello dell'ipofisi quindi della secrezione degli ormoni ipofisari.

### **Tumori ipofisari:**

Adenomi ipofisari prolattino secernenti che determinano iperprolattinemia.

Una alterata secrezione di prolattina si associa frequentemente ad amenorrea o ad altri disturbi mestruali. Il 15-30 % delle amenorree secondarie è dovuto ad iperprolattinemia. Nel 30-50 % dei casi l'amenorrea iperprolattinematica si accompagna a galattorea quindi comparsa di una secrezione biancastra dal capezzolo.

La prolattina: secreta in modo molto molto variabile. Le maggiori variazioni sono durante la fase secretoria rispetto a quella follicolare. La prolattina ha variazioni diurne, in modo particolare ci sono livelli molto più elevati nelle prime ore dall'inizio del sonno. Viene secreta anche in risposta al pranzo. Massimi livelli al termine della gravidanza con ritorno poi a livelli normali circa 2-3

settimane in assenza di allattamento. I livelli aumentano in caso di allattamento ad ogni suzione dal capezzolo ma i livelli di prolattina si possono alterare anche in risposta a stress di tipo chirurgico o psicologico. La somministrazione di TRH aumenta la prolattina.

L'iperprolattinemia interferisce con la secrezione ipotalamica pulsatile di GnRH e con la sua abilità a stimolare la secrezione ipofisaria. Di solito è presieduta nel 50 % dei casi da irregolarità mestruale di vario tipo, caratterizzate da insufficienza luteale come polimenorrea, oligomenorrea, lievi menorragie, quindi irregolarità vaghe e di qualsiasi tipo.

L'iperprolattinemia può essere secondaria:

- a fattori fisiologici come gravidanza, allattamento, sonno, esercizio fisico, stress
- a fattori patologici ad esempio tumori ipofisari o ipotalamici, ipotiroidismo, policistosi ovarica, insufficienza renale cronica o cirrosi epatica
- a fattori farmacologici ad esempio estrogeni, oppiacei, cimetidina, metoclopramide, antidepressivi.

Quindi riassumendo l'iperprolattinemia, fisiologicamente la troviamo in occasione del sonno, dei pasti, dell'esercizio fisico, dello stress, della gravidanza, del puerperio, suzione del capezzolo, attività sessuale mentre patologicamente la troviamo in presenza di adenomi ipofisari, alterazioni ipotalamiche funzionali ed organiche, ipotiroidismo, insufficienza renale e cirrosi epatica.

Esistono dei fattori stimolanti che sono estrogeni, TRH, serotonina, oppioidi quindi sostanze che aumentano la secrezione di prolattina mentre tra i fattori inibenti c'è la dopamina.

Normalmente la prolattina non viene prodotta quindi il controllo della secrezione di questo è di tipo inibitorio in condizioni basali al di fuori di gravidanza e allattamento e normalmente chi controlla la sua produzione è la dopamina.

La patogenesi della iperprolattinemia:

- cause organiche ovvero un tumore delle cellule che secernono la prolattina
- cause funzionali come una ridotta attività di dopamina
- diminuita sensibilità delle cellule lattotrope alla dopamina
- maggiore stimolazione delle cellule lattotrope ipofisarie da parte dell'ipotalamo

Diagnosi di iperprolattinemia: non esiste un limite netto tra forme funzionali ed organiche sia perché alcuni micro-adenomi particolarmente piccoli possono sfuggire ai mezzi di indagine sia perché le cellule iper-stimolate possono passare dall'iperfunzione all'iperplasia sino a produrre degli adenomi, questo è importante anche dal punto di vista della terapia, di fatto è vero che ci possono essere tumori che producono la prolattina ma anche le cause funzionali a lungo andare possono andare ad un aumento delle dimensioni di queste cellule che producono prolattina e quindi alla formazione di tumori e iperplasia.

Il dosaggio della prolattina deve essere fatto in due diverse occasioni e in condizioni di riposo perché questo è un ormone che viene prodotto anche in situazioni di stress quindi stare attenti a non causare stress per non avere aumento di prolattina. Per questo in genere si raccomanda di posizionare una flebo di fisiologica perché anche il trauma dell'ago può causare aumento di prolattina, si mette l'ago con la paziente sdraiata si fa scendere la flebo di fisiologica in modo che la paziente si rilassi dopo il trauma dell'ago e quindi si fa un prelievo a 20 minuti, di solito a digiuno tra le 8 e le 10 e in fase follicolare precoce. I valori normali sono fino a 25 ng. Inoltre non è sufficiente un dosaggio solo ma bisogna fare almeno 2 o 3 dosaggi nelle 24 h e anche per più giorni. Solo così si può rilevare la presenza di valori persistentemente elevati quindi maggiori ai 60 ng/ml e in questo caso la prima cosa da fare è escludere ipotiroidismo mediante dosaggio T3, T4, TSH, escludere che assuma farmaci. Fare Risonanza Magnetica della sella turcica per rilevare la presenza di eventuali adenomi e poi trattare la paziente.

La terapia: correggere ipotiroidismo se questo è la causa, sospendere il farmaco responsabile se lo sta assumendo, concentrarsi sulla terapia di micro-adenomi che può essere medica chirurgica o

radiante. Di solito è medica perché la terapia medica è la terapia di scelta sia dei micro, sia dei macro-adenomi e anche delle forme idiopatiche dove non si vede la presenza di adenoma ma in ogni caso la terapia è uguale.

Si utilizzano farmaci che stimolano i recettori della dopamina come la bromocriptina per inibire la secrezione di prolattina o farmaci antiserotonina come la metergolina, o farmaci dopaminergici e antiserotoninergici insieme come la lisuride.

Questa terapia è molto efficace ma ha ovviamente effetti collaterali: gli EC della bromocriptina consistono in ipotensione, nausea e vomito quindi bisogna iniziare molto gradualmente, però è molto efficace infatti nel 60 % dei casi i flussi ricompaiono dopo 2 mesi, la galattorrea scompare rapidamente e se la donna cerca gravidanza il tasso di gravidanza è molto alto circa 80-85%.

Cura medica molto efficace e non invasiva.

### **Adenomi secernenti altri ormoni, quindi non solo prolattina:**

Ad esempio potrebbe esserci l'adenoma secernente il GH che è l'ormone della crescita e in questo caso sono associati comunque bassi livelli di gonadotropine e una amenorrea che in genere è legata ad alterata pulsatilità del GNRH.

Oppure ci possono essere adenomi ACTH secernenti e in questo caso sarà il corticosurrene che è iper-stimolato e quindi ci potremmo essere un eccesso di cortisolo con associata alterazione della funzionalità gonadotropa.

Oppure anche adenomi secernenti TSH e in questo caso c'è ipertiroidismo.

### **Alterazioni del ciclo mestruale di origine corticosurrenalica:**

- Una patologia molto grave è l'iperplasia cortico-surrenalica congenita che si associa dal punto di vista sintomatologico ad amenorrea, statura bassa, ambiguità sessuale
- Iperandrogenismo cortico-surrenalico postpuberale che è legato sempre ad una iperproduzione di androgeni da parte del corticosurrene e anche qui c'è una manifestazione clinica che comprende irsutismo, oligomenorrea e amenorrea secondaria.
- Sindrome di Cushing che è legata ad un ipercortisolismo, obesità, ipertensione, facies lunare, amenorrea secondaria o oligomenorrea
- Sindrome da ACTH ectopico, ACTH può essere prodotto anche in caso di tumori del polmone e del pancreas.
- Tumori del corticosurrene che producono androgeni
- Il morbo di Addison che si associa ad oligomenorrea o amenorrea secondaria o precoce insufficienza ovarica

Il corticosurrene secreta androgeni e gli androgeni sono i precursori degli estrogeni, normalmente prodotti a livello delle cellule della teca, ma se c'è un eccesso di androgeni questo può portare ad un problema sia poi nella produzione di estrogeni sia nei meccanismi del feedback ed ecco perché il corticosurrene può essere causa frequente di problemi legati al ciclo mestruale.

### **Alterazioni del ciclo mestruale di origine tiroidea TSH:**

> L'ipertiroidismo: quando la tiroide lavora troppo e produce troppi ormoni tiroidei, per un meccanismo di feedback ci sono bassi livelli di TSH.

> Viceversa con ipotiroidismo, quindi la tiroide lavora poco e produce pochi ormoni tiroidei, ci sono alti livelli di TSH.

Dei due quello che ha più effetti sul ciclo è l'ipotiroidismo, quindi va sempre indagato se ci sono problemi legati al ciclo mestruale. L'ipotiroidismo infatti è associato con irregolarità mestruali, assenza di ovulazione e sterilità. Può interferire con la normale secrezione delle gonadotropine, ma

interferisce anche direttamente sulla steroidogenesi ovarica quindi sulla secrezione di estrogeni e progesteroni. È associato anche a iperprolattinemia.

L'ipertiroidismo invece è associato a flussi mestruali regolari nel 75% dei casi, solo il 25 % con disturbi mestruali a livelli molto elevati di ormone tiroidei. L'amenorrea non è mai stata associata a ipertiroidismo.

Gli ormoni tiroidei possono interferire nella interconversione degli androgeni e degli estrogeni ed interferiscono sull'effetto delle gonadotropine ipofisarie a livello ovarico.

Quindi nell'ipotiroidismo l'amenorrea può conseguire alla iperprolattinemia determinata dalla stimolazione delle cellule lattotrope da parte del TRH, quindi il TRH che è alto va a stimolare queste cellule determinando iperprolattinemia.

Nell'ipertiroidismo invece aumentano i livelli di estrogeni ed androgeni per ridotta clearance e vengono alterati i meccanismi di feedback con una situazione simile a quella dell'ovaio policistico.

Altre alterazioni della secrezione di ormoni ipofisari:

#### **Necrosi ipofisaria- sindrome di Sheehan:**

È un infarto con successiva necrosi dell'ipofisi. Quando questa si associa ad una emorragia del post-parto si chiama sindrome di Sheehan.

Se va in necrosi l'ipofisi, non si ha deficit solo di gonadotropine o di prolattina ma si ha deficit di tutto.

Quindi caratterizzata da una insufficienza gonadotropa e lattotropa, involuzione delle mammelle, mancanza di latte dopo il parto, mancata ricomparsa delle mestruazioni.

I livelli di FSH LH e prolattina sono molto bassi e poi si associa spesso ad una insufficienza corticotropa e tireotropa perché oltre alle gonadotropine a livello dell'ipofisi vengono prodotti anche una serie di altri ormoni che vanno a regolare il corticosurrene e la tiroide.

#### **Sindrome della sella vuota.**

Che può essere primitiva o secondaria a traumi chirurgici o a terapie radiante. Alla TAC non si trova l'ipofisi, c'è una sella vuota quindi c'è solo aria.

Per finire con l'amenorrea centrale ipogonadismo ipogonadotropo vi è:

#### **Amenorrea secondaria > Cause iatrogene legate a una terapia cortisonica cronica, a interventi chirurgici, radioterapia, farmaci.**

Quindi queste sono tutte le amenorree centrali caratterizzate da una bassa produzione di gonadotropine e di ormoni sessuali, e possono riconoscere cause sia a livello ipotalamico sia ipofisario.

#### **Amenorrea ipergonadotropa ipogonadica:**

- Amenorrea primaria che può essere legata, quando vi è una situazione di ipergonadotropismo ipogonadico, ad una insufficienza ovarica primitiva, questo può essere legato a difetti genetici come ad esempio difetto per recettore FSH o LH, sindrome di Turner, galattosemia, difetto della steroidogenesi (quindi in caso c'è un problema dell'ovaio che non funziona, per questo si dice ipogonadica o c'è assente produzione di steroidi ovarici), pseudoipoparatioidismo.

In particolare ci soffermiamo sulla sindrome di Turner, colpisce circa 1 su 2000 nate vive ed è caratterizzata dall'assenza totale o parziale di uno dei due cromosomi X e tale difetto può riguardare tutte le cellule dell'individuo o solo un certo numero percentuale di esse.

C'è quindi una monosomia X (45 X0), una condizione in cui è presente uno solo dei due cromosomi sessuali pertanto anziché 46 cromosomi il soggetto ne presenta 45. Tale quadro citogenetico è presente nel 60% delle pazienti con sindrome di Turner. In casi molto rari uno dei due genitori può presentare una traslocazione bilanciata ossia il cromosoma X ha subito una

traslocazione su un altro cromosoma pertanto sebbene il materiale genetico del soggetto sia inalterato dal punto di vista quantitativo, il numero dei cromosomi risulta ridotto e questa cromosomopatia può trasmettersi a più figli della stessa coppia.

Oppure ci può essere un mosaicismo. Quindi non tutte le cellule dell'individuo hanno il medesimo corredo cromosomico ma ve ne sono alcune con 46 XX ed altre con 45 X0, in questi casi l'errore si è verificato in una fase più tardiva del processo di divisione cellulare ed il quadro clinico può essere in relazione alla percentuale di cellule patologiche presenti.

Le alterazioni strutturali della X sono piuttosto numerose e possono comprendere le delezioni minori, le delezioni maggiori (riguardanti le braccia lunghe o corte del cromosoma X), l'isocromosoma (in seguito ad una divisione trasversa, il cromosoma X risulta formato da due braccia lunghe e da due corte), il cromosoma ad anello (il cromosoma si chiude su se stesso a formare un anello completo con perdita parziale di materiale genetico nel punto di fusione dei due estremi), ci può essere anche un cariotipo contenente materiale Y, può essere presente un intero cromosoma y o solo delle piccole parti di questo cromosoma che possono essere sia libere che attaccate ad altri cromosomi per un processo sempre di traslocazione, tali frammenti cromosomici possono essere a volte così piccoli da essere visualizzati sono con tecniche di genetica molecolare. In questi soggetti vi è indicazione ad una asportazione delle gonadi per elevato rischio di degenerazione maligna, infatti le gonadi possono degenerare in gonadoblastoma.

Come si presenta questa sindrome? Tipicamente vi è alterazione del volto con displasia delle orecchie, palato detto gotico. Il sistema tegumentario e gli annessi presentano linfedema, displasia delle unghie, vitiligine, ipertricosi. Al collo vi è pterigium colli. Allo scheletro può essere presente osteoporosi. Dal punto di vista del sistema cardiocircolatorio ci può essere stenosi aortica. Per quel che riguarda i reni e il sistema escretore ci possono essere rene a ferro di cavallo e doppio distretto renale. Tipicamente di bassa statura. Possono avere disturbo psico intellettivo.

Nella sindrome di Turner succede che le ovaie si sviluppano regolarmente per le prime 14-16 w di età gestazionale, successivamente gli ovociti vanno incontro ad una rapida involuzione ed il tessuto gonadico viene sostituito da tessuto connettivo così da far assumere alle ovaie quell'aspetto definito a "benderella fibrosa", proprio perché il tessuto ovarico viene meno e si forma solo una sorta di cicatrice.

La struttura anatomica di utero vagina e genitali esterni è normoconformata e sotto l'influenza di ormoni sessuali, sia secrezione spontanea sia che con terapia estroprogestinica, va incontro alle fisiologiche trasformazioni, acquisendo le proporzioni dei soggetti adulti. Talvolta può essere riscontrata un'ipertrofia clitoridea.

- Amenorrea secondaria, può essere legata ad insufficienza ovarica primitiva, ad ooforite, radiazioni quindi problema iatrogeno, chemioterapia che può indurre blocco funzionalità ovarica, o su base autoimmune, o sindrome della menopausa precoce.

In particolare ci soffermiamo sulla menopausa precoce. Questa è un disordine genetico con ovaio ipoplasico con ridotto numero di follicoli quindi la donna parte già con un ridotto numero di follicoli e questo determina un precoce esaurimento di questi. Però ci possono anche essere cause determinate da agenti virali, come ad esempio il virus della parotite, agenti chimici o fisici come chemio o radioterapia, e ancora una volta ci può essere eziologia autoimmune.

Le manifestazioni cliniche della menopausa precoce: comparsa del flusso mestruale e dei caratteri secondari perché la produzione ormonale esiste ma si esaurisce precocemente, quindi dapprima compare oligomenorrea quindi i cicli diventano rari, dopodiché arriva l'amenorrea secondaria prima dei 40 anni e ne consegue tutta la sintomatologia carenziale climaterica cioè quello che in tutte le donne avviene in seguito ad una menopausa fisiologica quindi verso i 50 anni in questo caso avviene molto prima, subentrano tutti i disturbi tipici della menopausa ma in una donna molto giovane.

Per essere sicuri di fare una diagnosi corretta bisognerebbe fare una biopsia ovarica e la terapia è di tipo sostitutivo quindi attraverso somministrazione di estroprogestinici con modalità sequenziale, si può anche tentare una stimolazione con gonadotropine se però è presente un piccolo patrimonio follicolare residuo che comunque prima o poi si esaurirà.

Vi è poi anche un'altra sindrome che si chiama sindrome dell'ovaio resistente che è caratterizzata da elevati livelli di gonadotropine, soprattutto FSH, con bassi livelli di estrogeni. L'ovaio presenta un numero normale di follicoli primordiali, quindi la riserva primordiale non è ridotta però si bloccano e non vanno incontro a tutte le fasi di sviluppo che consente loro di diventare follicoli primari poi secondari fino al follicolo maturo. Le ovaie di fatto sono insensibili alla somministrazione di elevati livelli di gonadotropine esogene, le ovaie non rispondono alle gonadotropine, nel senso che le gonadotropine ci sono e vengono prodotte ma c'è una resistenza a livello dell'ovaio e il follicolo non va incontro a maturazione. Le cause di questa sindrome sono la presenza di anticorpi antirecettori per le gonadotropine sull'ovaio oppure ci può essere un difetto congenito del recettore ovarico, o un'anomalia postrecettoriale quindi di fatto il recettore c'è e funziona ma non innesca poi tutta una serie di processi necessari per aromatizzazione di androgeni in estrogeni, oppure ci può essere un'alterazione dell'azione degli estrogeni sulla induzione dei recettori per FSH. Le manifestazioni cliniche sono un'amenorrea che può essere primitiva o secondaria e la terapia è ancora una terapia sostitutiva.

Infine sempre parlando di amenorrea ipergonadotropa ipogonadica, ci possono essere anche lesioni ovariche di varia natura. Ci sono tante cause infiammatorie, malattie infettive come la parotite che può andare a portare ad esaurimento dell'ovaio, interventi chirurgici o terapie radianti.

C'è un'amenorrea secondaria, menopausa precoce che può iniziare con ipo-oligomenorea e anche in questo caso la terapia è sostitutiva con estroprogestinici.

### **Amenorrea eugonadotropa:**

L'Eugonadotropismo può riguardare amenorrea ma anche altre anomalie del flusso genitale.

C'è una situazione di amenorrea normogonadotropa:

- Amenorrea primaria > qui si tratta di anomalie anatomiche dell'apparato genitale femminile, in genere o a livello dell'utero o della vagina o dell'imene, per esempio l'imperforazione dell'imene, l'atresia vaginale, la presenza di setti vaginali che determinano la mancata fuoriuscita del sangue mestruale e quindi il suo accumulo definito ematocolpo, che va a distendere le pareti di vagina e utero, provocando forti dolori.

È raro ma da sospettare in una paziente che ha tutti i sintomi di una mestruazione ma il sangue non fuoriesce all'esterno.

Malformazioni uterine: setto vaginale, imene perforato (dolori mensili ricorrenti, amenorrea, ematocolpo, ematometra).

L'amenorrea primaria con normali livelli di gonadotropine può essere legata ad anomalie del dotto di Muller, soprattutto ad anomalie come malformazioni dell'utero ad esempio l'utero bicornuto o l'agenesia uterina definita sindrome di Rokitansky che è una mancata formazione dell'utero, per cui non si hanno né sanguinamento, né dolori addominali, e con normale distribuzione pilifera e un normale cariotipo 46 XX quindi tutto sembra normale, lo sviluppo dei caratteri sessuali è normale perché le ovaie ci sono e producono ormoni ma non vi è l'utero.

La sindrome di Morris invece è la resistenza completa agli androgeni o femminilizzazione testicolare o sindrome delle belle donne, si chiama così perché questi uomini sembrano delle donne ma gli androgeni non riescono a svolgere la loro funzione.

Nella sindrome di Rokitanski c'è un cariotipo normale, agenesia vaginale, spesso associata ad agenesia di utero e tube, quindi ci sono ovaie normali ma non c'è l'utero e spesso nemmeno la vagina. C'è normale sviluppo dei caratteri sessuali secondari, perché le ovaie rispondono allo

stimolo delle gonadotropine e producono ormoni ma vi è un'amenorrea primaria perché non essendoci l'utero non ci sono mestruazioni.

Nella sindrome di Morris invece vi è l'assenza di utero, vagina a fondo cieco, assenza di peli. Il cariotipo è maschile 46 XY. Questa sindrome è causata da una resistenza completa agli androgeni. La sostanza inibitoria mulleriana (AMH, MIF, MIS) impedisce lo sviluppo di utero e vagina. Gli androgeni sono convertiti perifericamente in estrogeni e quindi le mammelle si sviluppano normalmente e così pure i caratteri sessuali secondari perché gli androgeni ci sono e vengono convertiti a livello periferico in estrogeni e quindi c'è uno sviluppo dei caratteri sessuali ma non c'è lo sviluppo di utero e vagina per via del cariotipo. Per cui i pazienti affetti, geneticamente maschi e provvisti di testicoli, si sviluppano fenotipicamente in senso femminile. Spesso si tratta di individui adulti, ben formati da cui il nome sindrome delle belle donne. Spesso ci si accorge di questa patologia durante il periodo puberale proprio per la mancata comparsa del menarca.

- L'amenorrea secondaria che è la sindrome di Asherman: è un'amenorrea traumatica postabortiva o post partum e questo è molto grave e da evitare. E' la conseguenza di traumi esercitati nel corso di revisioni della cavità uterina troppo severi che causano poi aderenze a livello uterino. Quindi ci possono essere raschiamenti per metrorragie postpartum, per aborti incompleti o per mola idatiforme, oppure altri danni iatrogeni sono la diatermocoagulazione sulla cervice, esiti di lacerazione da parto, endometrite tubercolare che può causare aderenze e per questo la cavità uterina collabisce, interventi di miomectomia, metroplastica o TC. Quindi si tratta sempre di un problema iatrogeno, interventi inappropriati che portano alla formazione di aderenze intrauterine o sinechie intrauterine. Quando parliamo di sinechie, per lo più interessano il corpo uterino, ma possiamo avere anche sinechie del collo uterino, totali.

Le *manifestazioni cliniche*, se ci sono aderenze intracervicali sono soprattutto dismenorrea o ematometra quindi come l'imene imperforato, si blocca la fuoriuscita di sangue e questo può portare a dolori durante le mestruazioni e a l'utero che si distende e il sangue non può fuoriuscire nemmeno dal canale cervicale. Se invece sono aderenze del corpo uterino la manifestazione è oligomenorrea, ipomenorrea o dismenorrea e in caso di gravidanza possiamo avere aborti, presentazioni anomale, parti pretermine, placenta accreta e placenta previa. Se invece c'è oblitterazione totale avremo amenorrea resistente alla terapia estroprogestinica pur in presenza di ovulazione e di normali dosaggi ormonali.

La *prevenzione* è di evitare il raschiamento dell'utero puerperale e comunque utilizzare antibiotici per prevenirne l'infezione.

La *terapia* è chirurgica, bisogna cercare di rimuovere le aderenze si usa in genere la via isteroscopica che permette una lisi mirata delle aderenze e poi una volta eliminate le aderenze si colloca un foley ovvero un dispositivo intrauterino per prevenire la recidiva, per tenere dilatata la cavità uterina e quindi prevenire che le pareti giungano in contatto tra loro formando ancora aderenze. Altre cause di amenorrea sono gravidanza, PCOS (policistosi ovarica), contraccettivi, epatopatie e nefropatie croniche.

### ***Come si conduce un'anamnesi per una patologia del ciclo mestruale:***

- Anamnesi dello sviluppo puberale
- Storia familiare di menarca, sviluppo puberale, la presenza di eventuali patologie concomitanti come malattie tiroidee, diabete, PCOS, infertilità
- Anamnesi perdita di peso, stress, esercizio fisico esagerato
- Assunzione di farmaci come contraccettivi o altri farmaci come antipsicotici
- Malattie importanti a carico del SNC quindi indagare la presenza di cefalea o disturbi visivi
- Galattorrea, comparsa di irsutismo
- Malattie croniche

L'esame clinico prenderà in considerazione:

- Altezza, peso, BMI, curva di crescita.
- Sviluppo mammelle, peli pubici
- Aspetto fisico
- Evidenza di iperandrogenismo quindi se è presente acne, irsutismo, clitoromegalia
- Evidenza di malattie tiroidee
- Gravidanza
- Pervietà introito, lunghezza vagina, anomalie a carico dell'utero

Tra gli esami di laboratorio:

- FSH, LH e prolattina che ci orientano verso la causa dell'amenorrea
- Funzionalità tiroidea
- B-HCG per la gravidanza
- Ormoni di tipo maschile come Testosterone, deidroepiandrosterone, 17 idrossiprogesterone, cortisolo.

Dal punto di vista dell'Imaging, potrebbe essere indicato in particolari situazioni:

- Risonanza magnetica soprattutto se si sospetta una iperprolattinemia
- Ecografia pelvica è l'esame più indicato che dà informazioni riguardo all'apparato genitale, a partire da vagina utero e ovaie

Ragionamento clinico che si fa in base a questi esami > La prima cosa da fare se una donna dice di essere in amenorrea è:

1. il test di gravidanza
2. poi la funzionalità tiroidea
3. la prolattina
4. il Map test

> Se c'è una paziente con il test di gravidanza negativo, una funzionalità tiroidea nella norma, una prolattinemia nella norma e un Map test positivo quindi una volta dato il progesterone l'utero mestrua e c'è lo sfaldamento dell'utero, significa che l'endometrio funziona, l'asse ipotalamo ipofisi funziona perché il gnRH stimola l'ipofisi, l'ipofisi stimola l'ovaio che produce ormoni e l'utero risponde. Tutto risponde quindi vuol dire che c'è un problema di ovulazione, si tratta di una paziente con amenorrea anovulatoria, la donna non ha ovulazione, non avendo ovulazione non si forma il corpo luteo, non c'è produzione del progesterone e quindi se viene dato il progesterone in sostituzione la mestruazione avviene.

Bisogna quindi andare a cercare la causa dell'anovulazione. Una delle cause più frequenti è la policistosi ovarica.

> Se invece il Mp test è negativo significa che l'endometrio non funziona perché anche con il progesterone non si sfalda. Si può fare un test con estroprogestinici quindi anziché dare solo progesterone dare sia estrogeni che progesterone, se non risponde nemmeno a questo quindi se nemmeno dando estrogeno e progesterone avviene il sanguinamento, è importante indagare che problema c'è a livello dell'utero e quindi fare isteroscopia per vedere se ci sono delle sindromi come la sindrome di Asherman, atresia uterina o imene imperforato.

> Se invece il Map test è negativo ma il test con estrogeni e progesterone è positivo allora si deve pensare ad una amenorrea ipo-estrogenica quindi alla mancanza secrezione di estrogeni. Questa amenorrea ipoestrogenica, facendo il dosaggio delle FSH bisogna capire, se è un ipogonadismo ipergonadotropo o ovaio funzionante (quando il dosaggio di FSH è elevato, le gonadotropine vengono prodotte in abbondanza per il meccanismo di feedback quindi è l'ovaio che non funziona e non produce estrogeni e in risposta le gonadotropine si alzano) o se è ipogonadismo ipogonadotropo (se anche FSH è basso) e qui bisogna prendere in considerazione anoressia nervosa o tumore.

### **Alterazioni del ciclo mestruale da cause ovariche:**

- Sindrome dell'ovaio policistico
- Insufficienza del corpo luteo
- Mancanza di ovulazione dovuta alla sindrome del follicolo non rotto ma luteinizzato
- Le disgenesie gonadiche
- La menopausa precoce
- La sindrome dell'ovaio resistente
- Tumori funzionanti dell'ovaio
- Lesioni ovariche da varia natura

### **Sindrome dell'ovaio policistico:**

è una patologia ovarica definita anche policistosi ovarica.

La diagnosi si fa con almeno due dei seguenti criteri in assenza di iperplasia surrenalica congenita, sindrome di Cushing e tumori surrenalici o ovarici secernenti androgeni:

1. Oligomenorrea e/o anovulazione
2. Segni clinici e/o biochimici di iperandrogenismo
3. Ecostruttura policistica dell'ovaio.

È questa una diagnosi che spesso viene fatta in assenza di questi criteri, ma non basta vedere qualche cisti nell'ovaio per vedere che la paziente ha questa sindrome, sono necessari anche altri segni importanti.

La clinica è caratterizzata da:

- Ovaie policistiche (12 o più follicoli con diametro medio 2-9 mm e/o volume totale ovarico maggiore di 10 ml<sup>3</sup>) definite micropolicisti sono proprio dei follicoli fermi
- Amenorrea secondaria nel 50 % dei casi
- Irsutismo nel 65% dei casi
- Obesità nel 40% dei casi
- Infertilità nel 75% dei casi
- Menometrorragia disfunzionale nel 30 % dei casi

Le ovaie sono aumentate di volume ma possono anche essere normali, si verifica però un arresto della maturazione del follicolo con un predominio delle cellule della teca quindi iperpresenza di queste.

Dal punto di vista ormonale, vi è iperandrogenismo quindi il testosterone libero e da qui deriva proprio l'irsutismo, poi c'è pattern estrogenico aciclico con alterazione dei meccanismi del feedback, infatti i feedback esercitati da estrogeni a livello ipotalamo ipofisario sono fondamentali per la ciclicità che osserviamo fisiologicamente ma in questo caso vi è un pattern aciclico quindi ci sono livelli costanti di estrogeni elevati ma non in maniera ciclica, e questo porta ad una anovulazione cronica e poi c'è anche un rapporto elevato tra LH/FSH per incremento di LH e quindi il rapporto è elevato per eccesso di questo.

Quindi l'assetto ormonale è caratterizzato dal fatto che la presenza di livelli costantemente elevati, non oscillanti, di estrogeni altera i normali meccanismi di feedback che sono responsabili dell'ovulazione, quindi si viene a realizzare una condizione di cronica anovulatorietà che si associa ad una alterata secrezione di LH e FSH.

La più importante caratteristica alterazione della secrezione gonadotropinica consiste in elevati livelli di LH, invece i livelli di FSH sono normali o addirittura bassi per cui il rapporto LH/FSH è aumentato.

Cosa succede quindi nella PCOs? È una situazione in cui l'eccesso di androgeni dà inizio ad un circolo vizioso che porta ad uno stato di cronica assenza di ovulazione, eccesso di androgeni che può partire o dall'ovaio o dal corticosurrene. L'eccesso di androgeni, che devono essere convertiti a

livello periferico in estrogeni, comporta un eccesso di estrogeni elevato senza ciclicità e questi estrogeni esercitano feedback negativo e da qui la diminuzione di FSH. Quindi la continua esposizione a livelli di estrogeni non controbilanciata da progesterone perché non c'è l'ovulazione espone a maggior rischio di sviluppo del cancro dell'endometrio.

L'eziopatogenesi della PCO è multifattoriale perché non è ancora chiaro quale sia l'evento patogenetico che innesca la reazione a catena.

Certo è che si parte da questa condizione di iperandrogenismo probabilmente correlata ad una ipertecosi, che innesca una eccessiva produzione aciclica di estrone a livello del tessuto periferico (ricordare che androgeni convertiti in estrone a livello del tessuto adiposo periferico quindi avremo una continua produzione di estrone senza ciclicità perché non è la produzione estrogenica dell'ovaio che risente della regolazione ciclica ma qui è prodotta a livello del tessuto periferico quindi è continua) e che a sua volta determina una iperproduzione di gonadotropine (soprattutto LH perché la sintesi di FSH è frenata dall'inibina).

L' LH che va a stimolare le cellule della teca, va ad aumentare le cellule della teca, vi è un'iperstimolazione e quindi producono più androgeni e da qui il circolo vizioso, perché l'aumento di estrogeni determina aumento di LH che stimola ovaio e in modo particolare le cellule della teca e quindi una iperproduzione di androgeni a livello dell'ovaio che perpetua e amplifica il circolo vizioso.

L'iperandrogenismo è un fattore importante e non sappiamo da dove parte ma può partire a livello surrenalico, quindi un eccesso di sintesi di androgeni, l'insulino resistenza, e la possibile presenza soprattutto nei casi familiari di lievi difetti enzimatici della steroidogenesi ovarica e surrenalica.

È stata dimostrata una iperattività dell'enzima P450c17 che è l'unico enzima in grado di convertire i precursori C21 nei pre-ormoni steroidei. Questa aumentata attività intrinseca dell'enzima P450c17 è stata dimostrata sia nell'ovaio che nel surrene di pazienti con PCO.

Altra caratteristica di questa sindrome è l'iperinsulinismo, presente nel PCO soprattutto nelle donne obese, e questo contribuisce fortemente all'iperandrogenismo. Non a caso, infatti, in passato, l'insulina veniva chiamata coganadotropina, essa, infatti, agisce sull'ovaio in modo sinergico con LH determinando, in tal modo, un ulteriore aumento della concentrazione di androgeni, è stato dimostrato, inoltre, che l'effetto sull'ovaio derivante dall'azione di entrambe le sostanze LH e insulina, è maggiore della semplice sommatoria dei due effetti quindi LH potenzia insulina.

L'iperinsulinismo è conseguenza dell'insulino-resistenza che si riscontra a livello recettoriale.

Il grado di insulino-resistenza è determinato dal grado di fosforilazione del recettore che a sua volta è determinato dall'attività di una fosforilasi. È probabile che una mutazione in una singola chinasi potrebbe iperfosforilare sia l'enzima P450c17, determinando una iperproduzione di androgeni, che il recettore insulinico, determinando insulino-resistenza e iperinsulinismo.

L'insulina è molto importante, contribuirebbe all'iperandrogenismo anche con altri meccanismi, non solo con LH ma anche con:

- Stimolazione del generatore ipotalamico con aumento della sintesi di LH
- Stimolazione diretta delle cellule tecali in associazione a LH
- Riduzione della SHBG ovvero proteine leganti gli ormoni circolanti con aumento della quota libera di androgeni
- Mantenimento dell'obesità e del grasso viscerale a livello del quale avviene la conversione degli androgeni in estrogeni
- Potenziamiento dell'azione dell'ACTH sul surrene con conseguente aumento della sintesi surrenalica di androgeni.

L'aumento di insulina quindi è molto importante per l'eziopatogenesi della PCOs.

Per la diagnosi si vanno a vedere i livelli di LH, FSH, ed il rapporto LH/FSH che è aumentato nel 60-70% dei casi, i livelli di testosterone libero, i livelli di estrone E1 estradiolo E2 ed il rapporto tra

i due, l'associazione di elevati livelli di testosterone e di un aumentato rapporto E1/E2 è suggestiva di PCO.

L'ecografia permette di valutare volume, forma dell'ovaio e la presenza di microcisti follicolari.

La terapia se la paziente desidera gravidanze è clomifene che causa un aumento di FSH fondamentale per la ripresa dell'attività ciclica da parte dell'ovaio, l'aumento di FSH determina la maturazione del follicolo con conseguenze aumento dei livelli circolanti di estradiolo che attraverso il feedback positivo determina il picco ovulatorio di LH, 80% delle pazienti ovuleranno e la gravidanza si ha nel 50-75% dei casi.

Accanto a questo, se la paziente desidera gravidanza è importante la dieta, una dieta ipocalorica determina una riduzione dell'iperinsulinemia e del testosterone e aumento della SHBG con regolarizzazione dei cicli nel 40-50% dei casi.

Metformina: dosaggio di 500 mg per 3 volte al giorno oppure 850 2 volte, riduce la resistenza insulinica e migliora i parametri metabolici alterati (iperuricemia, ipercolesterolemia, iperfibrinogenemia).

Se non desidera gravidanza si danno estroprogestinici per contrastare l'irsutismo e le irregolarità mestruali, diminuiscono increzione di LH e di androgeni, particolarmente indicati sono gli estroprogestinici che utilizzano come progestinico il ciproterone acetato, un antiandrogeno.

### **Disturbi del ciclo mestruale in base alla classificazione sintomatologica.**

Alterazioni del ritmo, della quantità e della durata dei fenomeni mestruali.

Dobbiamo prendere in considerazione una serie di patologie ad origine nell'ovaio:

- Sindrome dell'ovaio policistico
- Insufficienza del corpo luteo
- Mancanza di ovulazione dovuta alla sindrome del follicolo non rotto ma luteinizzato
- Le disgenesi gonadiche
- La menopausa precoce
- La sindrome dell'ovaio resistente
- Tumori funzionanti dell'ovaio
- Lesioni ovariche da varia natura

Una di queste patologie è l'**insufficienza del corpo luteo**: quando c'è la funzione ovarica (quella del corpo luteo) alterata nella seconda metà del ciclo.

Il corpo luteo si forma dopo l'ovulazione, dove c'è il follicolo, ed è un organo endocrino importante perché secerne progesterone.

Questo tipo di patologia è presente nel 3-4% delle donne infertili. Può esprimersi in modo diverso, o con una fase luteinica corta con valori normali di progesterone ma con un intervallo che dura meno quindi l'intervallo tra ovulazione e mestruazione < 11 giorni, oppure con una fase luteinica di lunghezza normale ma con una secrezione insufficiente di progesterone.

Le cause sono diverse:

- Una inadeguata stimolazione da parte delle gonadotropine e allora in molti casi se è così la fase luteale inadeguata è preceduta da una inadeguata fase follicolare anche, perché se il problema è a livello delle gonadotropine la stimolazione insufficiente del follicolo causa una immaturità delle cellule della teca e della granulosa con conseguente ridotta secrezione sia di estradiolo sia progesterone. Sempre parlando di inadeguata stimolazione gonadotropinica ci può essere un deficit del picco ovulatorio di LH che è troppo basso, troppo corto o prolungato ma a livelli bassi. Può essere dovuto ad un rialzo dei livelli di estradiolo troppo lento o ad un'alterata sensibilità ipotalamo-ipofisaria al feedback positivo. Ne consegue una luteinizzazione inadeguata delle cellule e quindi una ridotta steroidogenesi.

- Altra causa dell'insufficienza del corpo luteo può essere anche l'iperprolattinemia. Perché l'iperprolattinemia interferisce con la steroidogenesi ovarica, può ridurre la risposta del follicolo alle gonadotropine con deficit della fase luteale, interferisce col picco di LH a livello ipofisario.
- Ci possono essere cause ovariche, ovvero presenza di deficit enzimatici nelle cellule della granulosa con conseguente ridotta secrezione di progesterone nonostante una adeguata stimolazione gonadotropinica

Le manifestazioni cliniche dell'insufficienza del corpo luteo:

Se c'è una fase luteale corta la durata del ciclo sarà abbreviata e quindi si potrà avere polimenorrea. Se la produzione di progesterone è insufficiente si avranno sanguinamenti uterini disfunzionali, caratterizzati da ipermenorrea e menorragia come conseguenza del supporto ormonale insufficiente dell'endometrio.

Tuttavia, nella maggior parte dei casi il ciclo mestruale è normale e la paziente può avere come disturbo la sterilità primaria, in realtà quello che succede è che lei concepisce ma poi per l'insufficienza del corpo luteo va incontro a aborti occulti, quindi nel momento in cui c'è il concepimento, c'è un impianto fugace perché l'endometrio non è ben preparato per insufficienza del progesterone quindi subentra un aborto che la paziente interpreta come mestruazione perché avviene proprio nel momento in cui è attesa la mestruazione. Lei pensa di mestruare normalmente ma in realtà lei sta avendo micro-aborti perché l'impianto non riesce ad avere luogo in maniera adeguata visto che l'endometrio non è ben preparato dal progesterone.

Come si fa la diagnosi?

Si può andare a vedere la temperatura basale e in questo caso ci sono situazioni diverse ma sempre con un'alterazione della curva termica della temperatura basale:

- Profilo bifasico ma con una durata del rialzo termico <11 giorni
- Lunghezza del rialzo normale ma con frequenti cadute
- Lenta ascesa e lenta discesa con durata normale

Un pochino più attendibile è il dosaggio del progesterone plasmatico. Bisogna fare almeno tre dosaggi, al terzo, settimo e decimo giorno dall'ovulazione. I livelli dell'ormone devono superare i 10 ng/ml verso il 7 giorno e non essere inferiori a 8 ng/ml verso il 10 giorno.

Oppure si può fare una biopsia dell'endometrio. Deve essere eseguita il 26 giorno di un ciclo ideale di 28 giorni, rappresenta l'influenza dell'intero periodo progestinico. Eseguita il giorno 21 del ciclo invece rappresenta l'endometrio al momento della eventuale fecondazione.

In entrambi i casi si deve dimostrare un ritardo dello sviluppo endometriale di 2 giorni rispetto al giorno del ciclo, calcolato in base alla mestruazione successiva.

Per quanto riguarda invece la terapia:

- Migliorare la maturazione follicolare con la gonadotropina umana menopausale Hmg
- Correggere la iperprolattinemia
- Terapia sostitutiva con progesterone, somministrato per via vaginale sotto forma di candele vaginali oppure per via intramuscolare o con progestinici orali

Per quel che riguarda invece la **mancaza di ovulazione** che è citata tra le alterazioni del ciclo mestruale cause ovariche, in realtà non è di per sé una patologia perché la mancanza di ovulazione può essere legata a tantissime cose e la maggior parte delle patologie prese in esame si accompagnano a mancanza di ovulazione. Quindi di per sé la mancanza di ovulazione non è una diagnosi, però è importante sapere e sottolineare che l'assenza di ovulazione e l'amenorrea non sono sinonimi. Non confondere amenorrea e an-ovulazione, infatti è possibile che ci sia assenza di ovulazione in donne normalmente mestruate. È frequente questo soprattutto alla pubertà ed è legato alla incompleta maturazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio ed alla premenopausa quindi per

l'esaurimento funzionale dei follicoli dell'ovaio, quindi due momenti completamente diversi, con cause diverse, ma i cicli anovulatori sono tipici subito il menarca e subito prima della menopausa. La mancanza di ovulazione può essere dovuta a tantissime cause:

- Può avere origine superiore. Essere legata ad alterazioni della funzione gonadotropinica quindi a disturbi psichici, farmaci, feedback anormali, iperprolattinemia.
- Alterata risposta ovarica alle gonadotropine
- Disturbi endocrini e metabolici

Le manifestazioni cliniche della mancanza di ovulazione non sono l'amenorrea ma si può tradurre dal punto di vista sintomatologico in:

- Oligomenorrea
- Polimenorrea
- Ipermenorrea
- Menometrorragie
- Eumenorrea cioè mestruazioni normali

Esiste anche la **sindrome del follicolo luteinizzato ma non rotto**, dove il follicolo va incontro a luteinizzazione ma non si rompe quindi non c'è ovulazione e i flussi mestruali in questo caso sono assolutamente regolari perché comunque la luteinizzazione c'è, manca solo ovulazione e ci sono cisti luteinizzate persistenti.

Come si fa la diagnosi di assenza di ovulazione:

Misurando la temperatura basale, dovremmo vedere andamento bifasico in caso di ovulazione per tre mesi.

Dosaggio del progesterone plasmatico: tra il 20 e 25 giorno di un ciclo di 28 giorni cioè alla massima capacità del corpo luteo. Se vediamo che c'è una quantità di progesterone sufficiente ovvero  $> 10$  ng/ml vuol dire che l'ovulazione è avvenuta.

Biopsia dell'endometrio anche se invasiva. Dovrebbe essere fatta subito prima della mestruazione e se l'endometrio è di tipo secretivo vuol dire che è avvenuta l'ovulazione

Metodica del muco cervicale

Striscio vaginale che mostra un passaggio da striscio estrogenico ad uno striscio progestinico.

L'ecografia è il metodo migliore perché l'aspetto dell'endometrio cambia in maniera precisa nella fase follicolare e progestinica quindi se vediamo che è presente un endometrio da fase progestinica possiamo confermare che è avvenuta l'ovulazione e quindi c'è secrezione di progesterone da parte del corpo luteo.

**Le disgenesie gonadiche:** ci può essere insufficienza ovarica primitiva per insufficiente sviluppo delle gonadi, spesso legata ad anomalie dei cromosomi sessuali, associate con amenorrea primitiva, raramente consente la pubertà.

**Tumori funzionanti dell'ovaio:** ci possono essere tumori ormonosecernenti dell'ovaio che sono tumori a cellule della granulosa (estrogeni) o della teca (androgeni) e secernono estrogeni o androgeni. Quindi se c'è un tumore che produce un eccesso di estrogeni, l'iperestrogenismo può causare pubertà precoce nella bambina o disturbi mestruali dopo la pubertà come amenorrea, oligomenorrea o menometrorragie. Può associarsi anche a tumore dell'endometrio o ad iperplasia dell'endometrio proprio per l'iperstimolazione dell'endometrio non controbilanciata dal progesterone e questo può portare all'insorgenza dell'iperplasia o di cancro dell'endometrio.

La **sindrome premenstruale:** è caratterizzata dalla presenza di edema, dolori pelvici, tensione mammaria, vampate, cefalea, modificazione della funzione intestinale e acne.

Alcune donne soffrono in maniera molto marcata di questa sindrome premestruale, si sentono gonfie, hanno dolori, soprattutto molto forte la tensione delle mammelle e acne.

Queste donne possono avere anche irritabilità, aggressività, ansia, depressione, pianto, sonnolenza, difficoltà di concentrazione e perdita della libido, cambiamenti dell'appetito.

Quindi può essere qualcosa che debilita molto la donna.

La patogenesi è legata ad alterato rapporto estro-progestinico, ad alterato ricambio idrosalino, a ipoglicemia, psicosomatismo, ma c'è anche un motivo organico legato alle modificazioni cicliche degli oppioidi endogeni.

La terapia è caratterizzata:

- dalla pillola estroprogestinica
- si può anche pensare se il disturbo prevalente è la mastodinia ad utilizzare la bromocriptina,
- diuretici per ridurre edema e ritenzione idrica che è una delle caratteristiche fondamentali della sindrome
- inibitori delle prostaglandine come i FANS
- Agonisti del Gn-RH ma andremmo così ad indurre una menopausa farmacologica e quindi è un po' eccessivo (la pillola è sicuramente meno aggressiva).
- Antagonisti degli oppioidi come il naloxone ma anche questa è una terapia un po' forte

La **dismenorrea** ovvero il dolore della mestruazione, anche questa può essere una patologia molto invalidante, molte donne ne soffrono e ha impatto sulla vita sociale e lavorativa.

La dismenorrea può essere:

- Primaria o essenziale, quando non sappiamo da cosa dipende, non c'è causa
- Secondaria quando è provocata dalle seguenti patologie:
  - Endometriosi
  - Adenomiosi
  - Infiammazione pelviche
  - Varicocele pelvico
  - Fibromiomi uterini
  - Malformazioni ostruttive
  - IUD
  - Stenosi del canale cervicale

Le indagini diagnostiche che possiamo prevedere in caso di dismenorrea sono:

- Esame pelvico
- Ecografia
- Se necessario isteroscopia
- Se necessario laparoscopia, quando severa e non si riesce a controllarla con i farmaci

Se la dismenorrea è primaria, quindi senza causa, tipicamente il dolore inizia con il flusso e dura 24-48 h spesso accompagnato da nausea, vomito, cefalea, vertigini, spossatezza. Le cause della dismenorrea primaria sono:

- Abnorme aumento dell'attività contrattile del miometrio dovuto ad un eccessivo rilascio di prostaglandine PGF2alfa
- Ischemia uterina per eccessiva contrazione
- Sensibilizzazione delle terminazioni nervose all'attività delle prostaglandine

Le terapie della dismenorrea primaria sono:

- i farmaci inibitori delle prostaglandine, dei FANS quindi:
  - Ketoprofen
  - Naproxen
  - Ibuprofen

- Pillola estroprogestinica, quindi indurre delle mestruazioni fasulle perché abbassa i livelli di prostaglandine mediante la riduzione del flusso e l'ambiente endocrino simile alla fase proliferativa

La dismenorrea secondaria invece abbiamo detto essere legata a patologie, e in questo caso la terapia andrà a curare se possibile la patologia di partenza.