

Raccomandazioni di Assistenza

DISTURBI DEL CICLO MESTRUALE: AMENORREA

2002

A cura del Gruppo di Studio SLOG:
A.M.Mattei (coordinatore), M.Bertoli, L.Falsetti, R.Nappi.

1.	Inquadramento Diagnostico e cenni di Terapia	3
1.1	Definizione e Classificazione.....	3
1.2	Iter Diagnostico dell'Amenorrea (Allegato 1)	5
1.3	Pazienti portatrici di Amenorrea Secondaria con caratteri sessuali secondari presenti (Allegato 1a).....	5
1.3.1	Terapia.....	7
2	Alterazioni del ciclo mestruale nell'adolescenza	9
2.1	Pubertà.....	9
2.2	Adolescenza	10
2.3	Amenorree post-menarcali.....	11
2.4	Classificazione e Frequenza delle Amenorree nell'Adolescenza	12
2.4.1	Amenorrea Ipogonadotropa.....	13
2.4.2	Amenorrea Ipergonadotropa	13
2.4.3	Amenorrea Eugonadotropa.....	14
2.4.4	Amenorrea Iperandrogenica	14
2.5.	Raccomandazioni.....	15
3	Amenorrea Ipotalamica	16
3.1	Definizione e Dati Epidemiologici	16
3.2	Basi Fisiopatologiche	16
3.3	Aspetti Clinici.....	17
3.3.1	Alterazioni ormonali	17
3.3.2	Patologie correlate	17
3.3.3	Inquadramento Diagnostico.....	17
3.4	Principi di Terapia.....	18
4.	Iperprolattinemia	16
4.1	Cenni Introduttivi.....	19
4.2	Cause di Iperprolattinemia.....	19
4.2.1	Patologia inraipofisaria.....	19
4.2.2	Lesioni sovra-ipofisarie.....	19
4.2.3	Cause endocrine e metaboliche	19
4.2.4	Iperprolattinemia farmaco-dipendente.....	20
4.3	Diagnosi Clinica e Radiologica di Iperprolattinemia:	20
4.4	Terapia Medica:	21
4.5	Terapia chirurgica:.....	21
4.6	Iperprolattinemia e gravidanza:	22
4.7	Iperprolattinemia e contraccezione ormonale	23
5	Amenorrea: Induzione dell'Ovulazione	24
5.1	Introduzione.....	24
5.2	Stimolazione farmacologica dell'ovaio	25
5.3	Clomifene Citrato.....	25
5.3.1	Indicazioni	25
5.3.2	Dose d'impiego	26
5.3.3	Effetti Collaterali.....	26
5.4	Pompa al GnRH	27
5.4.1	Dose d'impiego	27
5.4.2	Vantaggi :	28
5.4.3	Svantaggi :	28
5.5	Gonadotropine a basso dosaggio (LOW-DOSE)	29
5.6	Conclusioni.....	29
6.	Bibliografia:	31

1. INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO E CENNI DI TERAPIA

1.1 Definizione e Classificazione

Il ciclo mestruale rappresenta il risultato di una complessa interazione ormonale: una qualsiasi alterazione che lesioni l'armonica funzione dei centri interessati (Ipotalamo, ipofisi, gonade, vie genitali di efflusso, meccanismi di feed-back) potrà provocare amenorrea.

Viene definita AMENORREA PRIMARIA l'assenza di ciclo mestruale all'età di 16 anni in una paziente che abbia sviluppato caratteri sessuali secondari normali, o all'età di 14 anni qualora tale sviluppo non sia stato invece evidente.

Si definisce AMENORREA SECONDARIA l'assenza di ciclo mestruale per 6 mesi in soggetti che abbiano proposto in precedenza regolare ciclicità mestruale.

Con il termine di OLIGOMENORREA invece si fa riferimento ad una particolare condizione disfunzionale, spesso sovrapponibile per etio-patogenesi alla condizione amenorroica, nella quale vengano riferiti dal soggetto non più di 2-3 cicli mestruali nel corso di un anno solare.

Anche se l'approccio diagnostico ad una condizione di amenorrea può di primo acchito risultare particolarmente elaborato, si deve sempre ricordare che fondamentalmente l'assenza di ciclo deve essere ricondotta a:

- ? Anomalie nella funzione ipotalamo-ipofisaria;
- ? Difetti di produzione ormonale periferica (patologia ovarica);
- ? Anomalie della via genitale di efflusso (utero-vagina).

Già una corretta raccolta anamnestica ed uno scrupoloso esame obiettivo possono far sospettare la presenza di alcune specifiche condizioni patologiche che potrebbero essere causa e/o concausa del quadro amenorroico, snellendo quindi l'iter diagnostico e restringendo il campo (già comunque di base non troppo esteso) degli esami da effettuare per arrivare ad una corretta diagnosi ed alla relativa terapia.

Anamnesi:

Elementi caratteristici della pubertà
(Telarca, Pubarca, Menarca)

Patologie croniche
(Tiroide, Rene, Diabete etc.)

Attività fisica
(Tipo, durata, frequenza)

Stato nutrizionale
(Variazioni del peso corporeo)

Cefalea, Traumi, Disturbi visivi

Impiego di Farmaci

(Ormoni, antidepressivi, ansiolitici...)

Vampate di calore, secchezza vaginale

Secrezione mammaria o lattazione

Irsutismo e/o acne

Irradiazioni

Manipolazioni uterine

CLASSIFICAZIONE DELL'AMENORREA

Anovulazione fisiologica

- ? Fase prepuberale
- ? Gravidanza
- ? Puerperio e lattazione
- ? Post-menopausa

Patologie associate a deficit dell'asse SNC, Ipotalamo, Ipofisi

- ? Amenorrea funzionale ipotalamica
 - ✗ Psicogena o stress-dipendente
 - ✗ Fattori nutrizionali
 - ✗ Fattori correlati all'esercizio fisico
- ? Anovulazione associata a farmaci
 - ✗ Antagonisti dopaminergici
 - ✗ Agonisti degli oppioidi
 - ✗ Altri farmaci attivi sul SNC
- ? Patologie psichiatriche
 - ✗ Anoressia nervosa
 - ✗ Pseudociesi
- ? Difetti organici dell'unità ipotalamo-ipofisaria
 - ✗ Deficit isolato di gonadotropine
 - ✗ Sindrome di Kallmann
 - ✗ Tumori ipofisari
 - ✗ Sindrome di Sheehan
 - ✗ Ictus ipofisario
 - ✗ Sindrome della sella vuota
 - ✗ Trauma cranico
 - ✗ Secrezione inappropriata di prolattina
 - ✗ Infezioni (Tubercolosi, Hiv, etc)
 - ✗ Irradiazioni

Patologie associate a disfunzione ovarica

- ? Menopausa precoce
- ? Disgenesia gonadica
- ? Iperandrogenismo ovarico
 - ✗ Policistosi ovarica
 - ✗ Tecoma
 - ✗ Tumore delle cellule della granulosa

Patologie associate alla via genitale di efflusso

- ? Sindrome di Ashermann
- ? Agenesia o disgenesia mülleriana
- ? Insensibilità agli androgeni (Pseudoermafroditismo maschile)

1.2 Iter Diagnostico dell'Amenorrea

Per identificare con correttezza le cause di una condizione di amenorrea è opportuno stabilire se siano o meno presenti i caratteri sessuali secondari, la loro assenza infatti depone inequivocabilmente per una mancanza assoluta di pregressa esposizione alla stimolazione estrogenica (Allegato 1).

1.3 Pazienti portatrici di Amenorrea Secondaria con caratteri sessuali secondari presenti (Allegato 1a)

a) Se la negatività del dosaggio dell'HCG esclude la presenza di una causa "fisiologica" di amenorrea (la gravidanza) l'assenza del ciclo mestruale potrebbe essere dipendente da un'anomalia anatomica delle vie genitali di efflusso.

La **sindrome di Asherman** può ragionevolmente essere sospettata in tutti i soggetti che propongano un'anamnesi positiva per :

- ✍ Chirurgia uterina o cervicale
- ✍ Infezioni ricorrenti pregresse in utilizzatrici di IUD
- ✍ Malattia infiammatoria pelvica
- ✍ Tubercolosi, schistosomiasi (rare!)

Per la diagnosi di tale sindrome ovviamente non sarà sufficiente il solo esame obiettivo ma bisognerà ricorrere ad accertamenti di II livello quali l'esecuzione, a seconda del caso, di:

- ✍ Ecografia pelvica T.V.
- ✍ Sono-istero-grafia
- ✍ I.S.G.
- ✍ Isteroscopia

che permetteranno di evidenziare la presenza di un'ostruzione intracavitaria completa o parziale legata alla presenza di difetti ostruttivi multipli.

La terapia di detta sindrome si avvale di un approccio chirurgico isteroscopico. Opportuno dopo l'intervento il posizionamento di un catere a permanenza per 8-10 giorni, l'esecuzione di una terapia antibiotica ad ampio spettro e la somministrazione di preparati estrogenici per due cicli al fine di ridurre il rischio di recidiva.

Una restitutio ad integrum avviene nella maggior parte dei soggetti trattati e non pregiudica la possibilità di gravidanze, anche se in questi soggetti appare più alta l'incidenza di abortività spontanea, parto prematuro e soprattutto patologie placentari quali la placenta previa ed accreta.

Qualora si sospetti invece la presenza di cause infettive endometriali sarà ovviamente necessario ricorrere all'esecuzione di opportune culture endometriali che saranno poi motivo di terapia mirata.

Le stenosi cervicali invece possono trarre giovamento da un trattamento di dilatazione cervicale.

b) Dosaggio plasmatico di FSH, TSH, PRL

Esecuzione di Challenge Test al progesterone (Medrossiprogesterone per os alla dose di 10mg/die per 5-7 giorni o progesterone puro in olio: 100 mg i.m.)

- ✍ Un'anormalità della secrezione di TSH riconduce ovviamente ad una alterazione della funzionalità tiroidea che dovrà essere opportunamente trattata.
- ✍ Il riscontro di una condizione di anomalia secretiva della prolattina necessiterà, come vedremo, di un completamento diagnostico e della opportuna terapia dopamino-mimetica.
- ✍ **Livelli elevati di FSH** faranno orientare la diagnosi verso una condizione di insufficienza ovarica precoce, causata da un impoverimento del patrimonio follicolare o da atresia follicolare accentuata.

Non sempre è possibile rinvenirne la causa reale. Si tratta infatti di una condizione patologica che in alcuni soggetti propone a volte delle remissioni del tutto spontanee: nel 2-6% di tali pazienti si sono avute infatti addirittura gravidanze spontanee, a comprova di un ripristino completo della funzionalità dell'asse.

Una condizione di insufficienza ovarica prima dei 30 anni rende mandatoria l'esecuzione di una mappa cromosomica al fine di escludere la presenza di linee cellulari "Y" che necessitano di una rimozione chirurgica del tessuto a rischio di degenerazione maligna.

Le radiazioni, la chemioterapia, interventi chirurgici che possano aver lesionato la vascolarizzazione del tessuto ovarico sono ovvie cause di insufficienza funzionale di tale organo.

L'insufficienza ovarica prematura potrebbe essere causata da una sindrome multiendocrina autoimmune.

E' a tutt'oggi motivo di serio dibattito l'opportunità di una valutazione a tappeto degli aspetti di autoimmunità in pazienti portatrici di deficit funzionale ovarico precoce. La scelta di una valutazione aspecifica dell'autoimmunità con:

- ✍ Dosaggio Anticorpi Antinucleo, Fattore Reumatoide e VES.
- ✍ PTT che, se normale, ci permette di eliminare la presenza di anticorpi anticoagulanti del LES.
- ✍ Elettroliti serici, calcemia e fosforemia per valutare in modo indiretto la presenza di anticorpi anti-paratiroide.

potrebbe essere in prima battuta ritenuta la più opportuna.

Si deve tener presente infatti che la natura transitoria dei difetti autoimmuni impone l'esecuzione in questi soggetti di una ripetizione di tali controlli a cadenza almeno annuale.

La **Galattosemia**, causata da una carenza di galattosio-1-fosfato-uridiltransferasi sarebbe causa di deficit follicolare precoce per l'effetto tossico che i metaboliti del galattosio eserciterebbero direttamente a livello follicolare.

La Sindrome di **Savage**, o resistenza ovarica, sarebbe caratterizzata dalla presenza di follicoli ovarici (a differenza dell'insufficienza ovarica che vede invece un impoverimento numerico patologico di detti follicoli) peraltro **non responsivi** allo stimolo dell'FSH perché privi degli opportuni siti recettoriali.

1.3.1 Terapia

Nelle pazienti per le quali sia stato accertato un deficit funzionale del tessuto ovarico la terapia di scelta ovviamente è quella sostitutiva al fine di prevenire l'insorgenza di malattie cardiovascolari e di minimizzare il rischio di alterazioni mineralometriche dell'apparato scheletrico; a tal fine è utile ricordare che anche in questi soggetti, così come in epoca post-menopausale, l'unico esame utile al fine di controllare nel tempo l'effetto di detta terapia sul metabolismo osseo è l'esecuzione annuale della Mineralometria Ossea Computerizzata, effettuata a livello lombare, che ci permetterà di avere un riscontro diretto e di programmare una variazione tempestiva della terapia in caso di risultati poco soddisfacenti.

c) In presenza di **livelli normali di FSH**, il Challenge test al progesterone identificherà due sottogruppi di popolazione: la prima, non responsiva al test, con bassi livelli di estrogeni, la seconda invece, responsiva e con livelli normali di estrogeni circolanti.

? Non responsività al Challenge Test:

La negatività al test prevede la necessità di procedere con gli accertamenti al fine di eliminare il sospetto di una patologia organica ipotalamo-ipofisaria. Un esame neurologico sarà associato all'esecuzione di una TAC o meglio di una RMN che è in grado di identificare lesioni volumetricamente più ridotte.

Una accertata neoplasia dell'ipotalamo o dell'ipofisi, ad esclusione del prolattinoma, necessita nella maggior parte dei casi dell'opportuna terapia neurochirurgica, associata ad eventuale radioterapia.

E' di raro riscontro un'insufficienza ipofisaria legata ad una **vasculopatia diabetica** o ad una **anemia a cellule falciformi**.

Una **sindrome di Sheehan** deve essere sospettata ogni qualvolta si sia presentata una severa condizione di ipotensione post-partum che soggettivamente abbia causato una acuta sintomatologia cefalgica in regione retroorbitaria spesso associata a deficit campimetrici e/o dell'acuità visiva.

In tali soggetti la necrosi intraipofisaria potrà portare ad ipopituitarismo con incapacità all'allattamento, caduta dei peli pubici ed ascellari ed amenorrea secondaria.

Le malattie croniche (Diabete, malattie renali, polmonari, epatiche, infezioni croniche etc.) inibiscono a livello centrale la regolare pulsatilità del GnRH, producendo alterazioni che, con modalità direttamente proporzionale all'intensità di detta inibizione, variano dai semplici difetti della fase luteale, all'oligomenorrea fino a determinare, nei casi di inibizione più severi, condizioni di blocco totale della funzionalità dell'asse.

? Responsività al Challenge Test:

Capostipite delle patologie che rientrano nella responsività al challenge test con progestinici, rivelando sempre livelli normali e/o superiori alla norma di estrogeni circolanti è la **sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)**, che rappresenta uno dei disturbi endocrini di più largo riscontro nell'età fertile e che è caratterizzato da una ben definita triade sintomatologica:

- ✍ Alterazioni della ritmicità mestruale, che possono variare dalla polimenorrea alla oligomenorrea fino alla condizione di amenorrea conclamata.
- ✍ Infertilità da anovulazione cronica.
- ✍ Irsutismo

La PCOS è senza dubbio una patologia molto complessa che coinvolge ipotalamo, ipofisi, ovaie, surrene e tessuto adiposo periferico, propone costantemente un quadro di iperandrogenismo specificatamente sostenuto da una irregolare produzione endocrina intraovarica nonché da un meccanismo di conversione periferica (cute e tessuto adiposo) che viene stimolato dalle condizioni di sovrappeso tipiche di queste pazienti. L'unità ipotalamo-ipofisaria partecipa attivamente allo sviluppo ed al mantenimento della patologia promuovendo un aumento significativo della frequenza e dell'intensità dei "pulse" di LH, con uno sbilanciamento del rapporto LH/FSH, altro elemento classico di detta patologia..

I soggetti affetti da PCOS inoltre propongono un rischio aumentato di iperinsulinemia e di insulino-resistenza con aumentata incidenza di diabete mellito manifesto in età precoce.

Spesso presentano anche un anormale profilo lipidico, con aumento dei trigliceridi e diminuzione delle lipoproteine a bassa densità. Questa alterazione, associata all'insulino-resistenza ed all'obesità costituisce un fattore di rischio aggiuntivo per patologie cardio-circolatorie. (malattia coronaria, ipertensione, etc.).

Dal punto di vista diagnostico l'ecografia addominale o meglio, dove possibile, trans-vaginale è il mezzo migliore sia per confermare il sospetto diagnostico già evidenziato dai:

- ✍ dati di laboratorio.
- ✍ sintomatologia riferita dalla paziente.
- ✍ aspetto fenotipico classico: sovrappeso, presenza di acne, seborrea, ipertricosi

che per seguire nel tempo l'evoluzione della patologia e per valutare l'efficacia delle terapie impiegate: in genere l'ovaio presenta un volume superiore alla norma, (

l'incremento volumetrico non è peraltro considerato parametro diagnostico univoco, in quanto circa 1/3 delle pazienti presentano ovaie di volume nei limiti di normalità), ispessimento capsulare e presenza di cisti follicolari multiple (superiori alle 8-10 unità per lato, con diametro compreso fra 2 e 10 mm) ricoperte da stroma abbondante.

La terapia della PCOS deve essere ovviamente finalizzata alle esigenze (contraccettive, gravidiche, di controllo della crescita pilifera) dei singoli soggetti.

PROBLEMA	TERAPIA
Perdita di peso	
Soppressione ormonale	Contraccettivi orali Medrossiprogesterone Analoghi del GnRH Glucocorticoidi
Inibitori della sintesi degli steroidi	Ketonazolo
Inibitori della 5α reduttasi	Finasteride
Antiandrogeni	Spirolattone Ciproterone acetato Flutamide
Asportazione del pelo	Meccanica Permanente (elettrolisi, laser etc.)

Quando l'amenorrea si associa ad irsutismo severo, virilizzazione, o segni recenti ed ingravescenti di iperandrogenismo si deve sempre sospettare la presenza di una neoplasia di origine ovarica o surrenalica.

Allo stesso modo un'obesità localizzata al tronco che si associ ad irsutismo, ipertensione e strie rubre potrebbe essere correlata alla presenza di una sindrome di Cushing.

Queste ultime condizioni patologiche, data la loro non rilevante frequenza che si associa però ad una certa complessità nell'iter diagnostico-terapeutico, dovrebbero preferibilmente essere indirizzate a centri specialistici di secondo livello che possono affrontare con maggior competenza le varie tappe dei relativi protocolli di diagnosi e terapia.

2 ALTERAZIONI DEL CICLO MESTRUALE NELL'ADOLESCENZA

2.1 Pubertà

Prima di parlare delle alterazioni mestruali nell'adolescenza, è utile ricordare la sequenza cronologica degli eventi puberali e le caratteristiche del ciclo mestruale nei primi anni di vita ginecologica.

Le tappe più importanti della pubertà sono, in ordine temporale:

- ✍ Adrenarca (6 – 13/15 anni)
- ✍ Lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari
 - ✍ telarca (9,4 – 10,5 anni)
 - ✍ pubarca (9,7 – 11 anni)
- ✍ La Crescita in Altezza (picco 11 anni)
- ✍ Il Menarca (12,4 – 12,9 anni)

Il ciclo mestruale regolare presenta le seguenti caratteristiche:

- ✍ Lunghezza di 28-30 giorni
- ✍ Durata del flusso di 4-5 giorni
- ✍ Perdita di sangue di 30-35 ml.

Il menarca, pur rappresentando l'ultima tappa della maturazione puberale, non sempre è indice di una completa funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, che si raggiunge, a volte dopo alcuni anni, con la stabilizzazione del feed-back positivo e quindi con l'ovulazione.

Indagini sul ciclo mestruale nei primi cinque anni di vita ginecologica post-menarcale hanno evidenziato la notevole discrepanza fra:

- ? presenza della ciclicità mestruale (50- 58% al primo anno; 80- 85% al quinto anno)
- ? cicli ovulatori con fasi luteali adeguate (15% al primo anno; 70-75% al quinto anno)

Questi dati tuttavia sono in disaccordo con altre realtà europee ed americane, ove si riscontrano elevate percentuali di gravidanze nelle adolescenti.

E' noto infatti che una serie di fattori quali:

- ? la posizione geografica
- ? lo stato socio – economico
- ? l'alimentazione con il raggiungimento di un peso corporeo critico (Kg 47,8)
- ? una percentuale di grasso ideale (24-28%)
- ? differenti capacità di adattamento allo stress

possono interferire sull'equilibrio endocrino, sia in fase puberale che adolescenziale.

2.2 Adolescenza

L' adolescenza, arco della vita femminile compreso dai 13/14 ai 19 anni, è senz'altro un periodo di particolare fragilità dei centri ipotalamici, per motivi biologici e psicoevolutivi.

Il medico, specie il Ginecologo, deve conoscere la normale progressione dello sviluppo puberale e del ciclo mestruale, nonché le sue possibili variazioni, ritenute parafisiologiche nei primi 18-24 mesi post-menarcali.

Il controllo di questi eventi permetterà di distinguere a priori le donne normali da quelle con ritardi puberali e/o con patologie endocrine che potranno poi, a seguito di appropriate indagini, risultare:

- ✍ congenite od acquisite
- ✍ con o senza alterazioni cromosomiche
- ✍ transitorie i irreversibili

Durante la transizione pubertà – adolescenza si possono manifestare condizioni cliniche che necessitano di una pronta valutazione diagnostica:

- ? Assenza del menarca e dei caratteri sessuali secondari a 14 anni.
- ? Assenza del menarca con normale sviluppo dei caratteri sessuali secondari a 16 anni.
- ? Alterazioni del ciclo con bassa statura a 14 anni
- ? Irregolarità mestruale con sintomi androgenici (acne/irsutismo)
- ? Galattorrea
- ? Metrorragia
- ? Variazioni del comportamento alimentare (con o senza perdita di peso)
- ? Amenorrea insorta dopo un anno di cicli regolari.
- ? Persistenza di irregolarità del ciclo dopo 2 anni dal menarca.

Generalmente nelle adolescenti le principali alterazioni del ciclo sono:

- ? Oligomenorrea (25 - 34%)
- ? Amenorrea secondaria (5 – 6,6 %)
- ? Polimenorrea-metrorragia (10 – 13%)
- ? Amenorrea primaria (0,6 – 0,8%)

Queste percentuali sono significativamente superiori a quelle della donna in età adulta. (amenorrea I: 0,3%, amenorrea II 3-4%.)

2.3 Amenorree post-menarcali

In base alla letteratura le cause dall'amenorrea post-menarcale sono, in ordine decrescente:

- ✍ Ipogonadismi Ipergonadotropi (39-43%), di cui il 22-26% con alterazioni del cariotipo
- ✍ Ipogonadismi Ipogonadotropi (31–37%), che comprendono i ritardi puberali (7-10%)
- ✍ Amenorree Eugonadotrope ove confluiscono:
 - Agenesie / anomalie mülleriane
 - Insensibilità agli androgeni
 - Deficit del feed-back positivo

I ritardi puberali possono essere:

- ✍ primari o costituzionali (1%)
- ✍ secondari (6%) ad:
 - ? obesità
 - ? deficit nutrizionali, sbilanci energetici, (diete, iperattività fisica)

- ? stress
- ? malattie sistemiche croniche (diabete, celiachia, asma, cardiopatie congenite, insufficienza renale, talassemia major)

La diagnosi si pone sul mancato o parziale sviluppo dei caratteri sessuali secondari e della crescita in altezza, sulle basse concentrazioni delle gonadotropine e degli estrogeni e sull'età ossea.

Il 35 – 49% delle adolescenti con cicli irregolari dal menarca, specie oligo-amenorrea, (60-90%) presenta un quadro endocrino simile alla Sindrome dell'Ovaio Policistico (PCOS) con valori più o meno elevati di:

- ✍ LH (rapporto LH/FSH di 1,5-2).
- ✍ androgeni
- ✍ insulina
- ✍ ovaie policistiche nel 50-70% dei casi.

Questo profilo ormonale, che riproduce in modo amplificato le normali variazioni endocrine puberali, rappresenta nella maggior parte dei casi una modalità parafisiologica di maturazione della funzione ovarica e della sua regolazione neuro-endocrina.

La regressione, con ripristino di cicli regolari ovulatori avviene ne 25% delle adolescenti entro 3 anni dal menarca, nel 50% entro 5 anni, e nel 79% circa entro 7 anni. I restanti casi costituiscono la PCOS classica, con la sua nota incidenza (10%) nella popolazione femminile.

La presenza di acne (80-90%) ed irsutismo (16-18%) è elevata nelle adolescenti rispetto alle donne adulte (rispettivamente 10-12% ed 8-10%). Queste manifestazioni, spesso androgeno-dipendenti, richiedono un'attenta valutazione ormonale per discriminare l'origine ovarica e/o surrenalica degli androgeni, nonché la patologia endocrina primaria.

Le variazioni in eccesso del flusso mestruale (ipermenorrea, menorragia, menometrorragia) e le metrorragie costituiscono le principali cause di urgenza ginecologica (incidenza complessiva 14-20%). Si verificano soprattutto in premenopausa (50%) ed alla pubertà (20%).

La comparsa di ipermenorrea-metrorragia comporta l'obbligo di escludere cause organiche ed alterazione della coagulazione, specie alla pubertà (5-20%) e di diagnosticare, nell'ambito delle forme disfunzionali (71-80%) quelle anovulatorie (70-85%) ed ovulatorie (15-30%).

Le metrorragie disfunzionali della pubertà rappresentano un fattore di rischio: le alterazioni del ciclo permangono per molti anni nel 35-40% dei casi. (PCOS: 20-25%).

2.4 Classificazione e Frequenza delle Amenorree nell'Adolescenza

Le amenorree in base alla sede primitiva del danno nell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio o nel canale genitale si dividono in:

- ✍ Ipogonadotrope (ipotalamo-ipofisi);
- ✍ Ipergonadotrope (ovaio);
- ✍ Eugonadotrope (utero-vagina);
- ✍ Iperandrogeniche.

2.4.1 Amenorrea Ipogonadotropa

caratterizzata da normo-bassi valori delle gonadotropine e degli estrogeni, possono essere congenite (sindrome di Kallmann) od acquisite.

Le cause ipofisarie possono essere legate alla presenza di:

- ✍ tumori (adenomi, craniofaringiomi)
- ✍ sindrome della Sella Vuota.

Quelle ipotalamiche alla presenza di:

- ✍ amenorrea ipotalamica
- ✍ anoressia/bulimia
- ✍ iperprolattinemie disfunzionali
- ✍ ipotiroidismo.

2.4.2 Amenorrea Ipergonadotropa

si identificano per gli elevati valori delle gonadotropine, specie FSH, ed ipoestrogenismo.

Questo gruppo comprende forme con:

- ✍ Anomalie del cromosoma "X" (monosomia completa, mosaici, monosomie parziali: delezioni, cromosomi ad anello, isocromosomi)
- ✍ Forme con normale cariotipo (XX, XY).

La monosomia completa si riscontra nella sindrome di Turner classica, mentre mosaici e monosomie parziali nelle sindromi Turneriane.

In questi ultimi anni le tecniche molecolari applicate all'analisi citogenetica hanno ridotto l'incidenza della Sindrome di Turner Classica dal 60 al 33%, rispetto alle Sindromi Turneriane che sono passate dal 40 al 67%.

Il cariotipo è normale nelle disgenesie gonadiche pure XX ed XY (sindrome di Swyer o Disgenesia testicolare) anche se sono state documentate piccole delezioni genetiche od alterazioni del DNA nel braccio lungo della X o nel braccio corto della Y.

Il deficit ovarico prematuro (incidenza complessiva 0,9-3%) è responsabile del 10-28% delle amenorree I e del 4-18% delle amenorree II.

Fra le cause si annoverano:

- ✍ Varie anomalie genetiche (polisemie della X, Sindrome dell'X fragile, etc.)
- ✍ Difetti enzimatici (Galattosemia)
- ✍ Infezioni virali e malattie autoimmuni (associate nel 13-63% dei casi)

La menopausa precoce autoimmune presenta due diverse entità:

- Ooforite linfocitica autoimmune (ovaie streak od ipoplasiche, senza follicoli)
- Sindrome dell'ovaio resistente (ovaio normali od ipoplasiche con follicoli)

2.4.3 Amenorrea Eugonadotropa

le adolescenti hanno in genere normali livelli di gonadotropine e di estrogeni ed un regolare sviluppo della crescita e dei caratteri sessuali secondari (ad eccezione della sindrome da completa insensibilità agli androgeni o di Morris, ove i peli pubici sono scarsi od assenti).

Setto vaginale traverso, imene imperforato o la mancanza della vagina ed utero per mancato sviluppo dei dotti di Müller (Sindrome di Rokitansky) o per regolare involuzione in armonia con il cariotipo XY (Sindrome di Morris) , spiegano l'amenorrea I.

In questo gruppo quindi predominano la Sindrome di Rokitansky (12-15% delle amenorree I) e la Sindrome di Morris (10% delle amenorree I)

La presenza del cromosoma "Y" (mosaici, disgenesie testicolari) richiede l'asportazione delle gonadi non appena viene fatta la diagnosi, per il rischio di neoplasie maligne.

Solo nella S. di Morris la gonadectomia va eseguita a 16-18 anni, dopo lo sviluppo puberale.

2.4.4 Amenorrea Iperandrogenica

la base comune è l'aumento degli androgeni di origine ovarica e/o surrenalica per cause:

- ✍ Disfunzionali
- ✍ Congenite od acquisite
- ✍ Tumorali

La PCOS, endocrinopatia in assoluto più frequente nella donna, è caratterizzata da anovulazione cronica, iperandrogenismo, iperinsulinemia (50-75%) obesità (30-70%) ed ovaie policistiche nel 60-75% dei casi.

L'alterazione del ciclo più comune è l'oligomenorrea (57-80%) sebbene siano possibili tutte le irregolarità mestruali ed anche cicli apparentemente regolari (6-20%). L'iperandrogenismo, silente nel 20-30% dei casi, induce irsutismo e/o acnerispettivamente nel 60-85% e nell'11-43% delle adolescenti. La diagnosi è clinica ed ormonale (quadro caratteristico). Utile la diagnosi differenziale con l'iperplasia surrenalica congenita late-onset (incidenza generale 0.3%) quando i valori basali di 17 idrossiprogesterone in fase follicolare del ciclo sono ≥ 2 ng/ml.

Per uso clinico si ricorda che le cause principali dell'AMENORREA I sono:

- ✍ Disgenesie Gonadiche (30-45%) di cui il 60,5% con anomalie cromosomiche
- ✍ Agenesie Mülleriane (12-15%)

- ✍ Insensibilità agli androgeni (10%)

quelle dell'AMENORREA II:

- ✍ Amenorrea Ipotalamica (15-52%)
- ✍ Iperprolattinemia (30-35%)
- ✍ PCOS (12-30%)
- ✍ Menopausa precoce (4-18%)

2.5. Raccomandazioni

Le raccomandazioni si riassumono nella necessità assoluta di porre una corretta Diagnosi Endocrina all'età e nei tempi descritti. L'attesa, frequentemente consigliata, e/o la somministrazione di terapie ormonali casuali (Contraccettivi orali) sono sinonimo di incompetenza. Solo dopo la diagnosi si potrà decidere fra follow-up e terapie mirate. La scelta terapeutica deve tener conto anche dell'età, della sintomatologia predominante, dell'aspetto sessuale e degli obiettivi della paziente.

L'ITER DIAGNOSTICO, dopo accurata anamnesi personale e familiare, esame obiettivo e visita ginecologica, si divide in 1° e 2° livello.

In assenza di sintomi androgenici e metrorragie gli esami ormonali di I livello comprendono il dosaggio plasmatici di: LH, FSH, Polattina, TSH e l'esecuzione del test al Progesterone per valutare il livello degli estrogeni endogeni e la presenza e pervietà del canale genitale.

L'ecografia pelvica è utile soprattutto per escludere patologie organiche dell'apparato genitale interno od agenesie/anomalie mülleriane.

In fase postmenarcale lo studio ecografico della morfologia ovarica rivela Ovaio Multifollicolari nel 70% delle adolescenti con cicli irregolari e nel 30% con cicli regolari ed Ovaie Policistiche nel 50-75% delle donne con PCOS e nel 25% con cicli regolari!

L'iter diagnostico di II livello, per la complessità ed i costi (dosaggi ormonali più specifici, test funzionali, indagini radiologiche, mappa cromosomica) richiede l'invio della paziente presso Centri qualificati di Ginecologia Endocrinologia o di Endocrinologia Clinica.

CAUSE DI ASSENZA DEL MENARCA (AMENORREA I)

Reindollar 1989 (326 casi) – Falsetti 1985 (185 casi)

1) IPOGONADISMI IPERGONADOTROPI:	43%	39%
Cariotipo alterato	26%	22%
Cariotipo normale (XX,XY)	17%	17%
2) IPOGONADISMI IPOGONADOTROPI	31%	37%
Reversibili	18%	26%
Ritardo puberale	10%	7%
Irreversibili	13%	11%

3) EUGONADOTROPE

26%

24%

Agenesie/Anomalie Mülleriane
 Insensibilità agli androgeni
 Deficit del Feed-Back +

3. AMENORREA IPOTALAMICA

3.1 Definizione e Dati Epidemiologici

L'amenorrea secondaria è definita come la cessazione della ciclicità mestruale e la conseguente assenza della mestruazione per un periodo \geq 6 mesi, dopo la comparsa del menarca.

L'amenorrea ipotalamica rappresenta la più comune forma di amenorrea da cause centrali riscontrata nella pratica endocrino-ginecologica. L'incidenza riportata in letteratura è compresa tra il 14 e il 48%. Si tratta di un'amenorrea secondaria di tipo reversibile e colpisce prevalentemente le giovani donne. L'amenorrea ipotalamica consegue a una deficit della normale secrezione pulsatile del GnRH ipotalamico e non riconosce alterazioni di natura organica dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio.

3.2 Basi Fisiopatologiche

La patogenesi dell'amenorrea ipotalamica è ancora oggi oggetto di numerosi studi e riconosce il possibile ruolo di numerosi fattori (ormoni, neurotrasmettitori, neuromodulatori, etc.) capaci di influenzare il sistema neuroendocrino.

Nella pratica clinica, l'amenorrea ipotalamica risulta frequentemente associata a fattori stressanti di natura fisica, metabolica e psicologica. Tra le condizioni considerate in grado di indurre l'amenorrea ipotalamica, o che possono concomitare ad essa, si riconoscono:

- a) il calo ponderale (perdita di peso cospicua e/o in un breve periodo di tempo) dovuto a scarso apporto calorico e/o di specifici nutrienti, e, spesso, legato a veri e propri disturbi dell'alimentazione fino all'anoressia nervosa nei casi estremi;
- b) l'esercizio fisico intenso e/o di livello agonistico (con maggiore incidenza negli sport di resistenza o in quelli che richiedono una ridotta massa grassa corporea quali l'atletica leggera, il balletto, il pattinaggio artistico, etc.);
- c) eventi stressanti di natura psicologica (di tipo maggiore, quali un lutto o una separazione, e di tipo minore, quali ad esempio le insoddisfazioni lavorative o una relazione difficoltosa con il partner) associati, in molti casi, a peculiari stili di comportamento, dipendenti dalle caratteristiche di personalità, che condizionano la capacità di adattamento alle situazioni della vita.

Nei casi in cui non è possibile individuare un fattore stressante specifico che si relazioni in termini temporali all'insorgenza dell'amenorrea si configura il caso della cosiddetta amenorrea ipotalamica idiopatica o funzionale. Nella maggior parte dei casi, tuttavia, è possibile riscontrare più fattori stressanti presenti contemporaneamente nella stessa paziente, che rendono conto della multifattorialità di questa patologia. La combinazione di stimoli stressanti di diversa natura, anche se di modesta intensità, può,

infatti, agire in modo sinergico provocando un'ampia gamma di alterazioni ipotalamiche, tra cui il malfunzionamento del ritmo pulsatile di GnRH e la mancata e/o appropriata secrezione di gonadotropine.

3.3 Aspetti Clinici

3.3.1 Alterazioni ormonali

L'amenorrea ipotalamica è definita come una sindrome anovulatoria in quanto l'assenza del ciclo mestruale può instaurarsi improvvisamente o può, più spesso, rappresentare la via finale comune di una storia di irregolarità mestruali (oligomenorrea, polimenorrea, etc.)

Alla cessazione dell'attività pulsatile del GnRH ipotalamico, che causa quiescenza ovarica e il conseguente stato di ipoestrogenismo, si associano numerose alterazioni endocrine. Le più frequenti sono rappresentate da:

- a) ridotta ampiezza e/o frequenza della secrezione pulsatile delle gonadotropine ipofisarie, in particolare dell'LH, con valori bassi (generalmente inferiori a 3 UI/L);
- b) ipotiroidismo ipotalamico, spesso subclinico, con valori normali o ridotti della frazione libera degli ormoni tiroidei;
- c) ipercortisolismo conseguente alla aspecifica attivazione dell' asse ipotalamo-ipofisi-corticosurrene,
- d) ipertono oppioide endogeno, altre alterazioni neurotrasmettitoriali, etc.;
- e) ipoinsulinemia, altre alterazioni metaboliche, etc.

Dal punto di vista clinico non esistono segni e/o sintomi caratteristici di tale patologia, ove si eccettui la cessazione della normale ciclicità mestruale, insorta da almeno 6 mesi, ed, eventualmente, l'associazione con basso peso corporeo e indice di massa corporea (peso (kg)/altezza (m²) ridotto (generalmente al di sotto di 19).

3.3.2 Patologie correlate

L'amenorrea ipotalamica assume un'enorme importanza dal punto di vista clinico non soltanto per la condizione di infertilità, ma anche, e soprattutto, per alcune condizioni patologiche conseguenti allo stato di ipoestrogenismo. Bassi livelli di estrogeni comportano, infatti, patologie caratteristiche dell'età menopausale che hanno un notevole impatto sulla salute e la qualità di vita di donne giovani. E' possibile evidenziare stati di osteopenia, fino ad una condizione di osteoporosi conclamata, e quadri distrofici genitali che, generalmente si accompagnano a dispareunia e ad altre disfunzioni sessuali. Tali condizioni sono reversibili nella maggior parte dei casi con una terapia adeguata e la risoluzione della condizione di amenorrea e anovularietà; è però importante una corretta e tempestiva diagnosi.

3.3.3 Inquadramento Diagnostico

Il momento fondamentale dell'iter diagnostico dell'amenorrea ipotalamica è rappresentato dall'anamnesi iniziale. Alla raccolta di un'anamnesi patologica prossima e remota completa ed accurata deve necessariamente accompagnarsi la scrupolosa raccolta dei dati riguardanti la storia mestruale e ginecologica della paziente precedente l'insorgenza della amenorrea, nonché la valutazione delle abitudini alimentari (dieta,

abbuffate, etc.) dell'attività fisica svolta (tipo di sport, numero di ore settimanali di allenamento, etc.), degli eventi stressanti di tipo maggiore e/o minore, del consumo di farmaci e/o di sostanze stupefacenti. La possibile presenza di disturbi del comportamento alimentare, del tono dell'umore, etc., anche di tipo "borderline", andrebbe esclusa e non si devono trascurare le caratteristiche cognitive e relazionali della paziente, il suo grado di soddisfazione per il lavoro e/o le attività svolte con particolare attenzione alle capacità di adattamento agli eventi stressanti della vita quotidiana.

L'amenorrea ipotalamica rappresenta sostanzialmente una diagnosi di esclusione. Andranno pertanto escluse tutte le patologie endocrine considerate come possibile causa di anovularietà: iperprolattinemia, distiroidismi, alterazioni surrenaliche, e/o la presenza di malattie sistemiche.

I dosaggi ormonali basali dovrebbero comprendere le gonadotropine (l'ormone luteo-stimolante LH e l'ormone follicolo-stimolante FSH), il 17- β estradiolo (E_2), la prolattina (PRL), l'ormone tiro-stimolante (TSH), le frazioni libere degli ormoni tiroidei (fT3 ed fT4), indicatori della funzione androgenica ovarica (Androstenedione A) e surrenalica (deidroepiandrosterone DHEA) e un indice di stress cronico (cortisolo).

E' utile, soprattutto ai fini di una maggiore motivazione alla terapia, l'esecuzione di una mineralometria ossea per la determinazione del contenuto calcico.

L'ecografia pelvica è indicata come ausilio nell'esclusione di patologie ovariche che possono causare amenorrea secondaria.

3.3.4 Principi di Terapia

Fermo restando che l'amenorrea ipotalamica, data la complessità e l'eterogenità dei fattori coinvolti, necessita di un approccio multidimensionale, non soltanto di tipo endocrino-ginecologico, la scelta terapeutica sarà in gran parte dettata dalle esigenze della paziente.

Nel caso di un immediato desiderio di gravidanza l'obiettivo primario sarà quello di ripristinare una fisiologica funzione ovulatoria. Tale scopo può essere raggiunto mediante adeguati protocolli di stimolazione ovarica con gonadotropine o con somministrazione esogena di GnRH pulsatile a mezzo di apposita pompa.

Nel caso le esigenze riproduttive non siano immediate, sono indicati schemi di terapia estrogenica sostitutiva e/o estro-progestinica.

E' evidente che una perfetta comprensione del tessuto emotivo e cognitivo delle pazienti è premessa necessaria per un trattamento che non sia soltanto sintomatico ma che miri a risolvere le cause profonde associate alle alterazioni mestruali di origine centrale. In questa direzione, recenti studi stanno dimostrando un'ottima efficacia dell'applicazione di particolari schemi di terapia cognitivo-comportamentale, volta in primo luogo al miglioramento delle capacità adattative della paziente rispetto ai fattori di stress, all'apprendimento delle nozioni di base della dietetica e delle norme nutrizionali, alla correzione di comportamenti alimentari anomali e/o di attività fisica inappropriata.

L'impiego, in casi accuratamente selezionati, di terapie alternative supportate, almeno in parte da studi della letteratura, quali il naltrexone (inibitore dei recettori per gli oppioidi) o la levoacetilcarnitina trovano la loro ragione d'essere in alcuni dei meccanismi etiopatogenetici che si suppone siano alla base della condizione di amenorrea (ad esempio il riscontro di un ipertono oppioide).

4. IPERPROLATTINEMIA

4.1 Cenni Introduttivi

L'iperprolattinemia, definita generalmente come concentrazione plasmatica di prolattina (PRL) superiore ai 20-25 ng/ml, è senza dubbio una delle anomalie dell'asse ipotalamo-ipofisario di più comune riscontro che si associa dal punto di vista clinico ad una varietà di condizioni patologiche dell'età fertile, irsutismo (13%), amenorrea (15%), galattorrea (28%), sterilità (33%), oligomenorrea ed irsutismo (75%) rappresentando da sola il 15-20 % delle cause di oligomenorrea-amenorrea.

Si deve perciò ritenere obbligatorio un controllo dei livelli plasmatici di detto ormone ogni qualvolta si sospetti una irregolare funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio (oligomenorrea- amenorrea-polimenorrea) ma non si deve prescindere da tale valutazione anche in assenza di disturbi conclamati del ritmo mestruale, essendo spesso l'iperprolattinemia l'unica causa del quadro clinico dell' anovulazione cronica.

4.2 Cause di Iperprolattinemia

4.2.1 Patologia intraipofisaria

Un adenoma ipofisario prolattino-secernente rappresenta la causa più comune di iperprolattinemia, fino al 30% della popolazione adulta del resto, sulla base di studi eseguiti post-mortem, sembrerebbe portatrice di microadenomi ipofisari del tutto asintomatici ma positivi per una produzione di prolattina in almeno il 40-45% dei casi.

La sindrome della sella vuota, su base congenita o secondaria a traumi, interventi chirurgici o tumori, a seguito del difetto del diaframma sellare che così si origina, consente al fluido cerebro-spinale di invadere la sella determinando un'iperprolattinemia secondaria alla compressione del peduncolo ipofisario ed alla inibizione della funzione della dopamina centrale

4.2.2 Lesioni sovra-ipofisarie

- Neoplasie primarie o secondarie
- Craniofaringioma
- Cisti di Rathke

4.2.3 Cause endocrine e metaboliche

L'ipotiroidismo primario e secondario si associa spesso ad iperprolattinemia : la ridotta funzione tiroidea infatti stimola il feed-back negativo di T3 e T4, promuovendo un' aumentata sintesi di TRH che agisce direttamente sul lattotropo ipofisario causando incremento della sintesi e del rilascio di prolattina.

4.2.4 Iperprolattinemia farmaco-dipendente

Nell'allegata tabella sono riportati gli agenti farmacologici di più consueto utilizzo, atti a produrre un incremento delle concentrazioni plasmatiche di detto ormone. È importante ricordare che molto spesso pazienti trattati cronicamente con questi farmaci non ne riferiscono l'uso se non a seguito di precisa richiesta, fondamentale quindi procedere ad un'accurata raccolta anamnestica che non tralasci un aspetto troppo spesso considerato non influente e quindi del tutto misconosciuto.

Un aumento della secrezione plasmatica di prolattina può essere sostenuto:

? **Da eventi fisiologici:**

- ? Sonno
- ? Pasti
- ? Coito
- ? Stress
- ? Gravidanza e puerperio

? **Da cause farmacologiche e/o iatrogene:**

- ? Estrogeni
- ? Peptidi oppioidi
- ? Anestetici
- ? Agenti antidopaminergici
- ? Farmaci depletori delle catecolamine
- ? Farmaci H2 bloccanti

? **Da cause patologiche:**

- ? Tumori ipofisari PRL secernenti
- ? Tumori ipofisari non secernenti o misti
- ? Ipotiroidismo primario e secondario
- ? Acromegalia
- ? Sindrome dell'ovaio policistico
- ? M. di Cushing
- ? Insufficienza renale cronica
- ? Sindromi paraneoplastiche
- ? Cirrosi epatica
- ? Processi infiltranti parete toracica e mammella
- ? Patologia idiopatica o disfunzionale

4.3 Diagnosi Clinica e Radiologica di Iperprolattinemia:

Nei soggetti iperprolattinemici, nonostante l'enorme quantità di dati clinici, di studi radiologici e l'utilizzo a tappeto di test funzionali ritenuti idonei a discriminare i soggetti affetti da iperprolattinemia cosiddetta "disfunzionale" rispetto a quelli portatori di micro-macroadenoma PRL secernente, il più proficuo e semplice criterio diagnostico sembra rimanere quello della **valutazione della concentrazione basale di prolattina**, associato all'esecuzione di una Tomografia Assiale Computerizzata (TAC) ad alta risoluzione e/o di una Risonanza Magnetica (MRI)

Quest'ultima, specie se associata ad un contrasto di fase, è infatti in grado di evidenziare la presenza di adenomi ipofisari delle dimensioni di pochi millimetri, meglio della TAC sembra delineare il tessuto ghiandolare, specie ai suoi margini, e permette inoltre la valutazione di altre strutture che la tomografia assiale riesce ad identificare con

minor precisione quali il chiasma ottico, i vasi sanguigni ed il sistema sinusoidale che potrebbero essere interessati da una eventuale crescita tumorale.

Il controllo della campimetria visiva infine, più che un mezzo di valutazione diagnostica di base, deve essere considerato utile metodica di controllo dell'efficacia della risposta terapeutica all'utilizzo di agenti ipoprolattinemizzanti in tutti i soggetti portatori di una neoplasia che interessi, comprimendolo, il chiasma dei nervi ottici.

4.4 Terapia Medica:

Il trattamento farmacologico dell'iperprolattinemia deve a buon diritto essere considerato trattamento di prima scelta dei disturbi della secrezione plasmatica di PRL sia in condizioni "disfunzionali" che in presenza di micro-macro adenomi ipofisari prolattino-secerenti.

L'utilizzo cronico di agenti dopamino-mimetici (Bromocriptina, Pergolide, Lisuride, Diidroergocristina, Cabergolina) o antiserotonergici, (Metergolina) agendo direttamente a livello ipofisario, riportano nel 75-90% dei casi la prolattina entro i limiti di normalità e ripristinano conseguentemente nella maggior parte dei soggetti trattati la funzione gonadica inducendo cicli regolari ed ovulatori.

Il dosaggio farmacologico quotidiano deve essere incrementato progressivamente fino al raggiungimento della dose sufficiente a riportare i livelli di prolattina all'interno del range di normalità: al raggiungimento di tale risultato la terapia deve ovviamente essere cronicamente controllata nel tempo mediante esecuzione di prelievi plasmatici di prolattina e progesterone a cadenza almeno semestrale.

Svantaggi:

- ? La terapia medica dell'iperprolattinemia offre ottimi risultati solo se protratta nel tempo, il suo effetto infatti non può essere considerato "curativo", alla sospensione dell'assunzione farmacologica infatti la maggior parte dei soggetti trattati (93-95%) ripropone una ripresa dell'iperprolattinemia, con conseguente ricomparsa dei disturbi del ciclo mestruale che ne sono ovvia conseguenza.
- ? La maggior parte degli agenti farmacologici utilizzati, in relazione alla breve emivita, necessita, per garantire un costante effetto ipoprolattinemizzante, di più di una somministrazione giornaliera.
- ? L'incidenza di effetti collaterali (nausea, cefalea, gastralgia, astenia, vertigini, ipotensione ortostatica) in alcuni soggetti rende impossibile l'aggiustamento delle dosi terapeuticamente efficaci al corretto controllo della secrezione plasmatica di prolattina (rientro della PRL entro i livelli di normalità) e può quindi indurre la paziente a sospendere l'assunzione.

4.5 Terapia chirurgica:

L'approccio microchirurgico dell'adenoma a prolattina (adenomectomia trans-naso-sfenoidale) nel corso degli anni '80 era stato considerato come un metodo di cura "definitivo" dell'iperprolattinemia da adenoma ipofisario ed un significativo numero di

pazienti, anche portatrici di microadenoma a prolattina, erano state indirizzate a tale trattamento.

Al giorno d'oggi la chirurgia dell'adenoma prolattino-secernente è molto limitata e trova un'indicazione solo nel trattamento di:

- ✍ Pazienti con adenomi misti (specialmente gli adenomi GH/PRL secernenti)
- ✍ Macroadenomi che promuovano severe alterazioni visive, irresponsivi alla terapia medica.
- ✍ Soggetti desiderosi di prole, intolleranti all'uso di preparati farmacologici.

Svantaggi:

- ? La normalizzazione dei livelli plasmatici di PRL si ottiene solo nel 70% dei pazienti portatori di microadenoma ed all'incirca nel 30-40% dei pazienti con macro.
- ? L'incidenza di recidiva dopo asportazione chirurgica è rispettivamente del 50% per i microadenomi e fino all'80% per i macro.
- ? In alcuni soggetti si possono evidenziare postumi da intervento quali condizioni di panipopituitarismo, diabete insipido...che non sempre recedono a distanza , imponendo quindi la necessità di instaurare le relative terapie di sostituzione cronica.

4.6 Iperprolattinemia e gravidanza:

L'iperprolattinemia, nonostante il suo diretto effetto antagonizzante la regolare funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonade e la condizione quindi di severa oligo-amenorrea che genera nella maggior parte delle pazienti che ne sono affette non può essere considerata una controindicazione assoluta al concepimento, sono infatti stati riportati in letteratura numerosi casi di pazienti che hanno proposto un concepimento spontaneo, con concentrazioni plasmatiche di prolattina fino a 70-100 ng/ml.

L'impiego ormai a tappeto di agenti farmacologici dopamino-mimetici per contro ha permesso nella maggior parte dei soggetti trattati la normalizzazione dei livelli plasmatici di prolattina ed una conseguente ripresa della funzionalità gonadica sia mestruale che ovulatoria.

Sono quindi ormai centinaia le pazienti iperprolattinemiche che hanno regolarmente portato a termine anche più di una gravidanza e la valutazione dei dati della letteratura ci fa quindi giungere ad alcune "acquisite certezze comportamentali" in tema di gravidanza ed iperprolattinemia:

- ? Il rischio che un soggetto manifesti una sintomatologia legata alla crescita di un adenoma durante gravidanza è decisamente basso e si assesta intorno al 3-5% dei soggetti, in particolare di quelli portatori di macroadenoma PRL secernente.
- ? In caso di crescita tumorale e di alterazioni campimetriche ad essa riferibili l'impiego durante la gravidanza stessa di preparati dopamino-mimetici ripristina una condizione di normalità visiva nell'arco di poche settimane nella stragrande maggioranza delle pazienti trattate.
- ? Non sembra necessario, dato l'esiguo numero di soggetti a rischio di effetti collaterali adenoma-dipendenti, un trattamento profilattico di tutti i soggetti con

agenti dopamino-mimetici, al fine di evitare l'insorgenza di complicanze gravidiche da adenoma.

- ? E' comunque necessario sottoporre ogni soggetto portatore di iperprolattinemia ad un controllo radiologico (TAC e/o MRI) in caso di desiderio di prole
- ? Durante il corso della gravidanza devono essere effettuati controlli seriatati della concentrazione plasmatica di prolattina e campimetrie visive ripetute ogni due mesi al fine di prevenire e trattare tempestivamente quei pochi casi in cui si evidenzia un deficit della funzionalità visiva riferibile ad un ingrossamento dell'adenoma ipofisario di cui la paziente fosse portatrice.

4.7 Iperprolattinemia e contraccezione ormonale

E' ben noto come gli estrogeni nel corso della gravidanza siano in grado di promuovere l'ipertrofia e l'iperplasia dei tessuti ipofisari, con particolare riguardo appunto al lattotrofo ipofisario.

E' peraltro stato ampiamente dimostrato come la gravidanza, lungi dall'essere controindicata, sia invece una dei più efficaci metodi per promuovere una normalizzazione dei livelli di prolattina ed una significativa quota di shrinkage degli adenomi a prolattina, già evidente nell'immediato post-partum.

I dati della letteratura a proposito di contraccezione ormonale in pazienti iperprolattinemiche sono pochi e contraddittori.

Alcuni studi hanno evidenziato un incremento volumetrico di macroadenomi a prolattina durante utilizzo di contraccezione ormonale, altri invece hanno negato tale evidenza sia in pazienti affetti da iperprolattinemia "disfunzionale" che in soggetti portatori di microadenoma.

Condotta da tenere:

- ? Non sottoporre a terapia contraccettiva estro-progestinica pazienti in età adolescenziale che siano portatrici di macroadenoma prolattino-secernente.
- ? Utilizzare invece preparati ormonali a medio dosaggio estrogenico (valida correzione delle condizioni di cronico ipoestrogenismo alla quali sono esposte la maggior parte delle pazienti iperprolattinemiche) nei soggetti che ne facciano richiesta e che rientrino nella categoria delle pazienti "disfunzionali" o portatrici di accertato microadenoma
- ? Eseguire controlli seriatati e ravvicinati della concentrazione plasmatiche di prolattina (ogni tre mesi durante il primo anno di assunzione) interrompendo la somministrazione farmacologica qualora, durante la terapia, si evidenziasse un rialzo delle concentrazioni plasmatiche di PRL uguale o superiore al raddoppio dei livelli plasmatici basali e/o effetti collaterali quali cefalea, disturbi visivi...potenzialmente suggestivi di un diretto effetto negativo dei preparati estro-progestinici somministrati sulla funzione del lattotrofo ipofisario.

5. AMENORREA: INDUZIONE DELL'OVULAZIONE

5.1 Introduzione

L'amenorrea è una alterazione della normale ciclicità mestruale che si traduce in una assenza dei cicli mestruali. Questa condizione non è altro che una espressione finale di una complessa alterazione dei meccanismi integrati di natura ormonale che interagiscono tra ipotalamo-ipofisi-ovaio e che hanno come risultante un quadro di anovulazione cronica (termine peraltro erroneo in quanto vi possono essere comunque delle ovulazioni , benché' sporadiche e non prevedibili) . Questa trattazione ha come punto di riferimento l'anovulazione nelle pazienti con l'amenorrea e di conseguenza il quadro di sterilità che essa comporta. L'incidenza dell'anovulazione e o oligo-anovulazione costituisce il 27 % delle cause di sterilità e soltanto in un 1/4 delle donne che presentano una sterilità anovulatoria è anche presente una amenorrea. La dimensione del fenomeno in Italia appare difficilmente valutabile per la mancanza di un "osservatorio epidemiologico" specificatamente orientato. Tuttavia alcuni dati che posseggono un valore di orientamento relativo, possono essere estrapolati se si parte dal dato del censimento del 1991. Se si considera che in quell'anno si sono formate 307.801 coppie, si può calcolare che circa 8.000 di esse hanno consultato uno specialista per un problema di sterilità anovulatoria. In questa trattazione non verranno considerate le amenorree da difetto anatomico e da primitivo deficit ovarico in quanto non suscettibili di un trattamento farmacologico capace di ripristinare l'ovulazione. Per anovularietà s'intende quella condizione in cui non si verifica la deiscenza follicolare con successiva liberazione di un ovocita maturo, per cronicità di questo fenomeno s'intende la condizione di persistenza di almeno 6 – 8 mesi in assenza di altre cause di sterilità. Purtroppo ancora non abbiamo metodi capaci di accertare l'occorrenza e la completezza del processo ovulatorio sicché ancora oggi l'unica prova di una normale ovulazione è la gravidanza. Il dosaggio del progesterone plasmatico in media fase luteale pur non essendo un metodo infallibile, (margine di errore del 4 – 5 %) rappresenta nella pratica di routine il migliore compromesso diagnostico per accertare l'avvenuta ovulazione.

Sulla base di quanto è stato premesso dopo avere effettuato uno studio endocrino basale e ultrasonografico possiamo riportare le più frequenti cause di sterilità anovulatoria:

Fallimento Ovarico Primitivo (correlato ad un profilo endocrino di ipogonadismo ipergonadotropo) per il quale l'induzione dell'ovulazione non è indicata.

Fallimento Ovarico Secondario (correlato ad un profilo endocrino di ipogonadismo ipogonadotropo o di ipogonadismo normogonadotropo) a :

- difetto ipotalamo-ipofisario
- disfunzione ipotalamo-ipofisaria (di questo raggruppamento fa parte la Sindrome dell'Ovaio Policistico che da sola rappresenta il 60 – 85% di tutte le cause di anovularietà cronica

5.2 Stimolazione farmacologica dell'ovaio

Si attua con farmaci che stimolano l'ovaio direttamente (gonadotropine) o indirettamente tramite l'ipofisi (GnRH) o ancora più indirettamente tramite l'ipotalamo (clomifene citrato) che a sua volta stimola l'ipofisi. Di seguito riportiamo una tabella in cui sono elencati i farmaci attualmente impiegati nell'induzione dell'ovulazione con le relative percentuali di ovulazione, gravidanza, gravidanza multipla e sindrome da iperstimolazione ovarica.

Farmaci	%ovulazione	%di gravidanza	%di grav.mul.	% diOHSS
Clomifene	80%	20 - 30%	5 - 10%	< 1%
Gonadotropine (FSHr, FSHu, HMG,HCG)	90%	20 - 30%	10 -30%	2 -10%
GnRH	90%	20 - 30%	2 -10 %	rara

5.3 Clomifene Citrato

Il clomifene citrato è un farmaco relativamente sicuro, di basso costo che può essere facilmente autosomministrato dalla paziente. Questa molecola è stata sintetizzata nel 1956 . Il meccanismo di azione di questo composto non steroideo simile al dietilstilbestrolo si basa sulla sua attività estrogenica molto debole che lo rende in sostanza un antiestrogeno in grado di esercitare una inibizione competitiva sui siti recettoriali degli estrogeni a livello degli organi bersaglio (ipotalamo , ipofisi, ovaio, utero e mammella). Il principale organo bersaglio del clomifene sarebbe comunque l'ipotalamo, con una azione di breve durata. Il meccanismo d'azione del farmaco provoca due effetti principali : 1) sostituire gli estrogeni endogeni nel legame con i loro recettori senza trasmettere il normale messaggio al nucleo delle cellule bersaglio, 2) azzerare il feed – back degli estrogeni su ipotalamo e ipofisi che percepiscono un falso segnale di ipoestrogenismo e attivano subito una eccessiva secrezione di GnRH e di gonadotropine. Pertanto la terapia con clomifene non stimola direttamente l'ovulazione ma induce una sequenza di eventi che sono quelli fisiologici di un ciclo mestruale.

5.3.1 Indicazioni

Presupposto per l'utilizzo del C.C. è l'integrità dei meccanismi di feed – back a livello ipotalamico – ipofisario e la presenza di un tessuto ovarico capace di rispondere alle gonadotropine, praticamente sono sufficienti la positività ad un MAP test ed un dosaggio dei livelli di LH e FSH . Le candidate all'utilizzo del C.C. sono sostanzialmente le pazienti affette da PCO che è responsabile del 75 % dei casi di amenorrea da anovulazione cronica che si riscontrano nella donna in età fertile e altre forme di anovulazione normogonadotropa. Comunque, pazienti con ovaie aumentate di volume, elevato B.M.I. e androgeni alti tendono a rispondere poco al C.C. Questo suggerisce che alcune forme di PCO siano non responsive a questo tipo di trattamento (25%).Le pazienti affette da PCO hanno frequentemente elevati livelli d'insulina associata ad insulino-resistenza, è stato di recente messo a punto un protocollo di pretrattamento di queste pazienti con metformina che sembra migliorare la risposta al C.C, il che suggerisce che il disordine metabolico potrebbe essere un punto cruciale nella patogenesi della anovulatorietà e dei disordini mestruali nella PCO .IL tasso di ovulazione con il clomifene è solitamente buono (80 %)

anche se non sempre è associato ad un eguale tasso di gravidanze (20-25%), la percentuale di abortività nel I°trimestre è del 20-25% e la percentuale di gravidanze multiple si aggira intorno al 5-10 % per le gravidanze gemellari e 0.3 % per le gravidanze trigemellari : quest'ultimo dato rappresenta la sostanziale differenza tra concepimenti spontanei ed indotti da clomifene.

5.3.2 Dose d'impiego

La dose standard giornaliera di clomifene impiegata è di 50mg orali, da iniziare al 3° o al 5° giorno del ciclo di una mestruazione spontanea o indotta da gestageni e da proseguire per cinque giorni (non sono state riportate differenze in termini di ovulazione , gravidanze e aborti iniziando il trattamento al 3° o al 5° giorno del ciclo).

Se l'ovulazione non avviene, la dose può essere progressivamente aumentata di 50 in 50 mg/die fino ad una dose massima di 200 – 250 mg / die, anche se la maggior parte delle gravidanze si ottiene con dosi inferiori ai 150mg/die. - le dosi più alte possono essere richieste nelle pazienti in soprappeso-.

In mancanza di una risposta ai 5 giorni di terapia con dosi > di 150mg alcuni autori hanno incrementato la durata della terapia fino a 10 giorni riportando una percentuale di ovulazione del 65 %.

Dopo 3-4 mesi di trattamento alle dosi più alte si può parlare di clomifene resistenza facendo riferimento alla mancata ovulazione e non al mancato concepimento. È stato calcolato che il 94% delle gravidanze occorrono nei primi 3 – 4 mesi di trattamento per cui questo è il periodo massimo consigliato per la terapia con il clomifene. Dopo 6 mesi di terapia le percentuali di gravidanza coronate da successo calano sensibilmente, anche se persiste l'ovulazione. Il monitoraggio di questa terapia d'induzione dell'ovulazione può essere eseguito mediante controllo della temperatura basale (in disuso al giorno d'oggi), o mediante monitoraggio ecografico che ci permette di monitorare il numero dei follicoli, la loro crescita, l'avvenuto scoppio, la maturazione della rima endometriale l'eventuale rischio di una iperstimolazione ovarica e di ottimizzare una eventuale somministrazione di hCG . Se il reclutamento follicolare risulta essere elevato diventa necessario un dosaggio plasmatico dell'estradiolo prima di intraprendere la somministrazione di hCG, tenendo presente il rischio di una gravidanza plurima e di una sindrome da iperstimolazione. Non vi sono studi controllati che suggeriscano di associare al clomifene l'uso dell'hCG e di estrogeni. L'induzione dell'ovulazione con hCG non è richiesto tranne nei casi in cui mediante l'esame ecografico si sia evidenziata una mancata rottura del follicolo dominante, tenendo presente che nell'80 % dei casi l'ovulazione non avviene per un mancato sviluppo del follicolo dominante.

5.3.3 Effetti Collaterali

Vampate di calore (10 %), nausea e vomito (2 %), disturbi visivi (1 %), emicrania (1 %) e distensione addominale (5 %).

Di solito questi effetti collaterali si manifestano in modo incostante, non determinano gravi complicazioni e scompaiono con la sospensione della terapia. Sono pochi tuttavia i soggetti costretti ad interrompere la terapia a causa di questi disturbi.

Indubbiamente il trattamento con clomifene offre per le pazienti affette da anovulazione normogonadotropa la terapia più semplice, di primo scelta e quella con il miglior rapporto costo / beneficio.

5.4 Pompa al GnRH

La terapia con GnRH pulsatile rappresenta una modalità fisiologica d'induzione dell'ovulazione, infatti la sindrome da iperstimolazione ovarica e le gravidanze multiple sono molto rare, in quanto solitamente giunge a maturazione un solo follicolo.

Il GnRH è un decapeptide di sintesi simile all'ormone endogeno. Stimola la secrezione e la produzione di gonadotropine (soprattutto LH) da parte dell'ipofisi. La somministrazione del farmaco deve essere "pulsatile" mimando la secrezione endogena del GnRH. La sua infusione "continua" infatti determina desensibilizzazione ipofisaria, con blocco della produzione di gonadotropine e riduzione dei livelli di FSH e di LH a valori non dosabili.

Le candidate ideali a questo tipo terapia sono le pazienti con amenorrea ipotalamica in cui il GnRH endogeno è assente o prodotto in modo ridotto, creando un quadro endocrino di ipogonadismo ipogonadotropo.

Nella stragrande maggioranza dei casi i disordini primari a carico dell'ipofisi sono rari e la somministrazione pulsatile di GnRH esogeno ripristina una normale secrezione ipofisaria di gonadotropine . Con la pompa al GnRH le percentuali di ovulazione sono alte, possono raggiungere il 90 % e la percentuale di gravidanze per ciclo effettuato si aggirano intorno al 30 %.

Il GnRH pulsatile è anche stato utilizzato in pazienti affette da PCO in cui i tradizionali protocolli d'induzione dell'ovulazione abbiano fallito (sia in termini di scarsa risposta al trattamento, sia in termini di una eccessiva risposta con elevati rischi di iperstimolazione ovarica o di gravidanze multiple).

Comunque l'uso del GnRH non determina in queste pazienti delle risposte apprezzabili in termini di ovulazione e soprattutto di gravidanza. Nelle pazienti PCO il GnRH utilizzato da solo ha dato un 50 % di tassi d'ovulazione ed un 11.5 % di tassi di gravidanza.

In associazione con Clomifene: tasso d'ovulazione del 66 % e di gravidanza dell'11.3 %.

In associazione con gonadotropine si è raggiunto un tasso d'ovulazione del 70 % e di gravidanza del 20.3 %, con un tasso di gravidanze multiple pari al 14 %.

Nel 1988 è stato proposto l'utilizzo del GnRH in associazione con Analoghi del GnRH in pre-trattamento per 4 – 6 settimane. Il rationale di questo approccio era di ridurre la sensibilità ipofisaria da parte degli androgeni ovarici e di riprodurre temporaneamente un quadro endocrino di ipogonadismo ipogonadotropo che risulta essere la condizione ottimale per avere una efficace risposta al trattamento con GnRH pulsatile. Mediante questo protocollo combinato il profilo endocrino di queste pazienti migliorava marcatamente riducendo LH e Testosterone in fase follicolare e si ottenevano ovulazioni e gravidanze in pazienti che non erano responsive a precedenti protocolli d'induzione dell'ovulazione.

5.4.1 Dose d'impiego

Attualmente viene somministrato attraverso infusione con micropompa pulsatile portatile fissata di norma ad una cintura e poi collegata con un catetere ad una vena del braccio o mediante un butterfly al sottocute della parete addominale. Se si sceglie la via endovenosa l'assorbimento è certamente più efficace, ma può più facilmente causare

processi flebitici nel punto di inoculo per cui sarebbe consigliabile aggiungere eparina (1000 UI/ml alla soluzione del farmaco) nel serbatoio.

La via sottocutanea di somministrazione necessita di dosi più elevate rispetto alla via endovenosa, ha un assorbimento più incostante per cui è possibile che non si traduca in un'adeguata pulsatilità fisiologica.

La pompa generalmente viene applicata ambulatorialmente oppure in regime di day-hospital, ne va rinnovato il serbatoio che ha per lo più un'autonomia di 10 giorni,e, soprattutto, va controllato il catetere al fine di evitare spiacevoli reazioni locali.

Il trattamento si può iniziare al primo giorno di un ciclo indotto e può essere continuato fino all'ovulazione (monitoraggio ecografico e dosaggio di E2 possono essere effettuati dopo 10 – 12 giorni dall'inizio del trattamento)

Se è presente un follicolo periovulatorio ed i livelli di estradiolo sono adeguati può essere somministrato hCG per indurre l'ovulazione, oppure il trattamento può essere continuato anche durante la fase luteale fino alla successiva mestruazione o all'eventuale gravidanza.

Il supporto della fase luteale dopo che si è ottenuta l'ovulazione è consigliato, dal momento che la produzione pulsatile di LH endogeno non è adeguata per mantenere una normale funzione del corpo luteo.

La pompa al GnRH viene programmata per liberare boli di 5-10 mcg/pulse a intervalli prestabiliti di 60 minuti in fase follicolare e 5 mcg/pulse ogni 90 minuti in fase luteale (quando si utilizzi la via endovenosa).

Se non si osserva alcuna risposta con la dose consigliata si può aumentare la microinfusione a 10–20 microgrammi per pulse ma se comunque non si riesce ad indurre alcuna risposta con la terapia si dovrebbe prendere in considerazione l'impiego di un differente presidio farmacologico (gonadotropine).

L'ovulazione di solito si verifica dopo 10– 0 giorni di trattamento (media:14 giorni).

5.4.2 Vantaggi :

1. stimolazione fisiologica con sviluppo di uno o al massimo due follicoli. Alle dosi consigliate l'ovulazione multipla non è un evento comune, ma può verificarsi se le dosi sono più elevate .
2. bassissimo rischio di gravidanze multiple e di sindromi da iperstimolazione ovarica.
3. riduzione al minimo di monitoraggio ecografico e costi della terapia.

5.4.3 Svantaggi :

1. necessità di " indossare micropompe " sebbene ultimamente le dimensioni siano alquanto contenute, necessità di dare informazioni dettagliate per aiutare la paziente a prendersi cura della pompa quotidianamente. Scarsa compliance da parte delle pazienti.
2. rischio di flebiti periferiche (parzialmente evitate con l'aggiunta di eparina 1000 UI / ml alla soluzione farmacologica).

5.5 Gonadotropine a basso dosaggio (LOW-DOSE)

Stimolano direttamente l'ovaio saltando completamente l'unità ipotalamo – ipofisaria. Possono essere utilizzate in pazienti con ipogonadismo ipogonadotropo, PCO ,pazienti non responsive al Citrato di Clomifene o alla pompa al GnRH e sono il farmaco di elezione nei programmi di P.M.A.

Il trattamento con gonadotropine non è di facile controllo specialmente in pazienti con PCO in cui gravidanze multiple e sindrome da iperstimolazione possono incidere in un alta percentuale. Per ottenere una follicologenesi controllata e limitare l'incidenza di complicazioni sono nati i protocolli che prevedono l'impiego di gonadotropine a basso dosaggio: dosi di 37.5 – 75 UI di FSH al giorno.

Questa dose viene somministrata fino al giorno dell'ovulazione o per almeno due settimane, salvo un fallimento di risposta rilevato ecograficamente e/o con il dosaggio dell'estradiolo che impone di aumentare la dose di FSH di 37.5 UI al giorno per almeno una settimana fino al raggiungimento di un dosaggio di FSH pari a 225 UI/die.

Questo protocollo come descritto è definito Step-Up low-dose, in uno studio di White del 1996 su pazienti PCO, il tasso di ovulazione e di gravidanza riportato utilizzando questo protocollo è stato rispettivamente del 72 % e del 45 %.Questo protocollo può comportare lunghi cicli di stimolazione fino 28 – 35 giorni e questo incide pesantemente sui costi.

Un altro protocollo utilizzato è il cosiddetto protocollo Step – Down in cui la dose di FSH impiegata all' inizio del trattamento è di 150 UI, viene mantenuta fino al raggiungimento di un follicolo > 10mm, per poi scendere alla dose di 112.5 UI per 3 giorni e infine alla dose di 75 UI fino all'induzione con hCG.

Questo protocollo ha mostrato una durata di stimolazione minore rispetto allo step –up, con una conseguente riduzione del n° di fiale utilizzate e quindi anche costi inferiori ma soprattutto si è ottenuta una più frequente risposta alla stimolazione di tipo monofollicolare.

Anche in questi protocolli l'hCG va somministrata alla dose di 10000 UI quando è presente un follicolo di diametro > 18 mm, mentre è consigliabile non somministrare hCG in presenza di tre o più follicoli di 16 mm e fare astenere la coppia da rapporti sessuali.

Non esistono differenze statisticamente significative in termini di % di ovulazione e gravidanze sia che venga utilizzato per il trattamento FSH urinario purificato o hMG urinario, sia che venga utilizzato FSH ricombinante versus FSH urinario purificato.

Il pre-trattamento con analoghi del GnRH per 6-8 settimane o con contraccettivi orali per 2-3 mesi non ha conferito significativi benefici in termini di gravidanze . L'induzione dell'ovulazione con hCG (10000 UI) non è consigliabile con più di 3 follicoli > 16mm di diametro o con più di 4 follicoli > 14mm di diametro, tutto ciò per evitare le complicanze legate alla sindrome da iperstimolazione e alle gravidanze multiple.

5.6 Conclusioni

1. l'induzione farmacologica dell'ovulazione va eseguita solo a scopo riproduttivo poiché non c'è evidenza che possa ripristinare una regolare ciclicità mestruale, e deve essere pertanto riservata solo alle pazienti che desiderano una gravidanza.

Il possibile rapporto tra stimolazione farmacologica dell'ovaio e carcinoma ovarico è ancora oscuro, tuttavia l'ipotesi avanzata è sufficiente a sconsigliare ogni trattamento di stimolazione ovarica non strettamente finalizzato ad ottenere un concepimento.

2. deve essere finalizzata a ripristinare una monofollicologenesi o una multifollicologenesi a basso regime di reclutamento follicolare (non più di 2-3 follicoli di diametro > 14 mm), onde evitare le sue due principali complicanze che sono : la sindrome da iperstimolazione ovarica e le gravidanze multiple.
3. devono essere escluse altre cause di sterilità (fattore tubarico e fattore maschile) che impongono tecniche di procreazione medicalmente assistita in cui l'induzione dell'ovulazione è finalizzata ad una multifollicologenesi ad alto regime di reclutamento follicolare e dove gli obiettivi impongono strategie opposte pur utilizzando gli stessi presidi farmacologici.
4. L'individuazione della causa dell'anovulazione è il pre-requisito nella scelta del trattamento. Il che impone uno screening preliminare che ci permetta di rimuovere eventuali cause specifiche di anovularietà mediante terapie mirate in grado di ripristinare una ovulazione spontanea (es. soppressione surrenalica con desametazone, utilizzo dei dopamino-agonisti nelle iperprolattinemie, trattamento delle disfunzioni tiroidee, riduzione del peso corporeo con un regime dietetico a basso potere calorico) e solo dopo un fallimento delle terapie causali si potrà ricorrere ad una vera e propria induzione dell'ovulazione.
5. Il Clomifene citrato è il trattamento di 1° scelta per le pazienti normogonadotrope, la pompa al GnRH è il trattamento di 1° scelta per quelle, le gonadotropine a basso dosaggio possono essere utilizzate in tutte le pazienti che non rispondano con successo a clomifene e GnRH .
6. E' comunque necessario far rilevare che l'esistenza di un'ampia variabilità biologica, fra soggetti ugualmente anovulatori, nel rispondere ad un identico stimolo esogeno, non consente la individualizzazione di trattamenti standardizzati anche se le "personalizzazioni " dei protocolli rendono spesso difficile il confronto tra gruppi e popolazioni diverse di individui.
Appare perciò evidente che un protocollo d'induzione dell'ovulazione ottimale, che consenta di ottenere in tutte le pazienti risultati soddisfacenti e riproducibili , non esiste.
L'esperienza del singolo centro è il fattore determinante per l'adozione di un determinato protocollo poiché la migliore resa dell'induzione dell'ovulazione si deve necessariamente correlare con le particolari situazioni operative e gli standard individualmente raggiunti.

6. BIBLIOGRAFIA:

1. Apter D., Vihko R. Endocrine determinant of fertility: serum androgen concentrations during follow-up of adolescents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 71:970-979, 1990;
2. Balen A. Polycystic ovary syndrome: mode of treatment. In "Female Infertility Therapy Current Practice" Ed Shoham Z., Howles C.M., Jacobs H.S, Martin Dunitz Ltd, pag 45-67, 1999;
3. Bateman B.G., Nunley W.C. and Kolp L.A. Exogenous estrogen therapy for treatment of clomiphene-induced cervical mucus abnormalities: is it effective ?. *Fertil Steril* 54:577-79, 1990;
4. Berga SL, Mortola JF, Girton L, Suh B, Laughlin G, Pham P, Yen SSC. Neuroendocrine aberrations in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab.* 68:301-308, 1989;
5. Braat D.D.M.,Ayalon D., Blunt S.M. Pregnancy outcome in luteinizing hormone-releasing hormone induced cycles : A multicenter study. *Gyneacol Endocrinol.* 3:35-44, 1989;
6. Bruni. V., Dei M Menometrorragie in età adolescenziale. *Ginecologia dal periodo neonatale all'età evolutiva.* Eds. SEE, Firenze, pagg 216-240, 2000;
7. Coelingh Bennink H.J.,Fauser B.C.,Out H.J. Recombinant FSH (Puregon) is more efficient than urinary FSH (Metrodin) in women with clomiphene-resistant normogonadotrophic chronic anovulatory: A prospective, multicentre, assessor-blind, randomised clinical trial. *Fertil Steril* 69:77-86, 1998;
8. Crosignani P.G., Mattei A.M., Severini V, Cavioni V, Maggioni P, Testa G. Long-Term Effects of Time, Medical Treatment and Pregnancy in 176 Hyperprolactinemic Women *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 44:175-180, 1992;
9. Dunalf A. Hyperandrogenic anovulation (PSOS) a unique disorder of insulin action associated with an increase risk of non insulin dependent diabetes mellitus. *Am. J. Medication* 98:335-395, 1995;
10. Facchinetti F, Fava M, Fioroni L, Genazzani AD, Genazzani AR. Stressful life events and affective disorders inhibit pulsatile LH secretion in hypothalamic amenorrhea. *Psychoneuroendocrinology* 18:397-404, 1993;
11. Falsetti L., Schivardi M.R. Inquadramento diagnostico di 185 casi di amenorrea primaria. *Fisiopatologia della Riproduzione*, vol 3, n°3-4:162-166, 1985;
12. Falsetti L., Galbignani E. Patologia funzionale e metrorragie dell'adolescenza. In "Ginecologia dell'infanzia ed adolescenza". EDS Centro Studi Auxologici, Firenze, , 343-345, 1997;
13. Falsetti L., Gambera A., Platto C., Legrenzi L. Management of hirsutism. *Am. J. Clin. Dermat.* 1(2):89-99, 2000;
14. Falsetti L., Gambera A., Barbetti L., Specchia C. Long-term follow-up of functional hypotalamic amenorrea and prognostic factors. *J. Clin. Endocrinol.Metab.* 87:500-505, 2002;
15. Filicori M., Flamigni C., Meriggiala M.C., Cogniti G., Valdiserri A., Ferrari P. Ovulation induction with pulsatile gonadotropin-releasing hormone: technical modalities and clinical perspectives. *Fertil Steril* 56:1-13, 1991;
16. Filicori M., Flamigni C., Meriggiala M.C., Ferrari P., Michelacci L., Campanello E. Endocrine response determines the clinical outcome of pulsatile gonadotropin-releasing hormone ovulation induction in different ovulatory disorders. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 72:965-72, 1991;

17. Filicori M., Flamigni C., Dellai P., Cogniti G., Michelacci L., Arnone R. Treatment of anovulation with pulsatile gonadotrophin-releasing hormone: prognostic factors and clinical results in 600 cycles. *J.Clin. Endocrinol Metab.* 79:1215-20, 1994;
18. Fluker M.R., Wang I., Rowe T.C. An extended 10 day course of clomiphene citrate in women with CC-resistant ovulatory disorders. *Fertil. Steril.* 66:761-764, 1996;
19. Genazzani AD, Petraglia F, Fabbri G, Monzani A, Montanini V, Genazzani AR. Evidence of luteinizing hormone secretion in hypothalamic amenorrhea associated with weight loss. *Fertil Steril.* 54:222-226, 1990;
20. Goffin V, Binart N, Touraine P. and Kelly P.A. Prolactin: The New Biology of an Old Hormone *Annu. Rev. Physiol.* 64:47-67, 2002;
21. Gysler M., March C.M., Mishell D.R., Bailey E.J. A decade's experience with and individualization clomiphene treatment regimen including its effect on the postcoital test. *Fertil. Steril.* 37:161-167, 1982;
22. Imani B., Eijkemans M.J.C., Te Velde E.R., Habbema J.D.F., Fauser B.C.J.M. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligomenorrheic infertility. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 83:2361-5, 1998;
23. Klein S.M., Garcia C.R. Asherman's syndrome: a critique and current review. *Fertil Steril* 24:722-35, 1973;
24. Lobo R.A. Hirsutism in polycystic ovary syndrome: current concepts. *Clin. Obstet. Gynecol.* 34:817-825, 1991;
25. Macklon N.S., Imani B., Fauser B.C. Optimizing protocols for ovulation induction. In "Female Infertility Therapy Current Practice" Ed Shoham Z., Howles C.M., Jacobs H.S. Martin Dunitz Ltd. , 75-83, 1999;
26. Marcus MD, Loucks TL, Berga SL. Cognitive and psychiatric correlates of functional hypothalamic amenorrhea. *Fertil. Steril.* 60:486-492, 1993;
27. Massoud F, Serri O, Hardy G, Somma M. and Beauregard H. Transsphenoidal Adenectomy for Microprolactinomas: 10 to 20 Years Of Follow-up *Surg. Neurol.* 45:341-346, 1996;
28. Mattei A.M., Severini V, Crosignani P.G. Natural History of Hperprolactinemia. *Annals of the New York Accademy of Sciences* 626:130-136, 1991;
29. Nappi RE, Petraglia F, Genazzani AD, D'Ambrogio G, Zara C, Genazzani AR. Hypothalamic amenorrhea: evidence for a central derangement of hypothalamic-pituitary-adrenal cortex axis activity. *Fertil Steril.* 59:571-576, 1993;
30. Nestler J.E., Jakubowicz D.J., Evans W.S., Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N.Engl.J.Med.* 338:1876-80, 1998;
31. Novak's Gynecology 12th edition. Baltimore Berek J.S, 1996;
32. Polson D.W., Kiddy D.S., Mason H.D., Franks S. Induction of ovulation with clomiphene citrate un women with polycystic ovary syndrome: the difference between responders and non-responders. *Fertil Steril.* 51: 30-4, 1989;
33. Reindollar R.H., Mc Donough P.G. Delayed puberty: a study of 326 patients. *Trans. Am. Gynecol, Obstet. Soc.*8:146-156, 1989;
34. Rittmaster R.S. Clinical relevance of testosterone and dihydrotestosterone metabolism in women. *Am. J. Med. (Suppl)*:178-218, 1995;
35. Rossing M.A., Daling J.R, Weiss N.S., Moore D.E., Self S.G. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *N. Engl. J. Med.* 331:771-776, 1994;

36. Scheele F., Hompes P.G., Van der Meer M., Schoute E., Schoemaker J. Pulsatile gonadotrophin-releasing hormone stimulation after medium-term pituitary suppression in polycystic ovary syndrome. *Hum.Reprod.* 8 suppl. 2:197-9, 1993;
37. Speroff L., Glass R, Kase N. *Clinical Gynaecology, Endocrinology and Infertility*, Ed VI, Ch 11; pp 421-486; Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
38. Testa G, Vegetti W, Motta T, Alagna F, Bianchedi D, Carlucci C, Bianchi M, Parazzini F and Crosignani P.G. Two-Year Treatment With Oral Contraceptives in Hyperprolactinemic Patients. *Contraception* 58:69-73, 1998;
39. Van Santbrink E.J.P., Donderwinkel P.F.J., Van Dessel T.J.H.M., Fauser B.C. Gonadotrophin induction of ovulation using a step-down dose regimen: single centre clinical experience in 82 patients. *Hum.Reprod.* 10:1048-53, 1995;
40. Velazquez E.M., Acosta A., Mendoza S.G. Menstrual cyclicity after metformin therapy in PCOS. *Obstet.Gynecol.* 90:392-5, 1997;
41. Venturoli S., Porcu E. Menstrual irregularities, hormonal patterns and ovarian morphologies in adolescents. *Hor. Res.*24:269-276, 1986;
42. White D.M., Polson D.W., Kiddy D. Induction of ovulation with low-dose gonadotrophins in polycystic ovary syndrome: An analysis of 109 pregnancies in 225 women. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 81:3821-4, 1996;
43. Yen SSC, Jaffe R.B. *Reproduction Endocrinology*. W B Sanders Company, 1991.
44. Yen S., Jaffe R., Barbieri R. *Endocrinologia della riproduzione*. EDS Verducci, Roma, 2000.