



UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

SCUOLA DI MEDICINA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA TRASLAZIONALE

Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Medicina e Chirurgia

Tesi di Laurea

**AMENORREA IPOTALAMICA FUNZIONALE – UN DISTURBO
NEUROENDOCRINO MULTIDIMENSIONALE: LA NOSTRA
ESPERIENZA CLINICA**

Relatore:

Prof. Valentino REMORGIDA

Correlatore:

Dott. Davide DEALBERTI

Secondo correlatore:

Dott. David BOSONI

Candidato:

Caterina GALASSO

Matricola 20031904

Anno Accademico 2023/2024

Indice

1. INTRODUZIONE	2
1.1 AMENORREA	2
1.1.1 Amenorrea primaria	2
1.1.2 Amenorrea secondaria	6
1.2 AMENORREA IPOTALAMICA FUNZIONALE	13
1.2.1 Background	13
1.2.2 Basi neuroendocrine.....	14
1.2.3 Caratteristiche personologiche.....	21
1.2.4 Criteri diagnostici	23
1.2.5 Outcome di salute.....	25
1.2.6 Approcci terapeutici.....	28
2. SCOPO DELLO STUDIO	31
3. MATERIALI E METODI.....	31
4. RISULTATI.....	35
5. DISCUSSIONE	39
6. CONCLUSIONI.....	41
7. BIBLIOGRAFIA.....	42

1. INTRODUZIONE

1.1 AMENORREA

Il termine amenorrea (dal greco antico *α* privativo + *μήν* “mese” + *-ροια* “flusso”, da *ῥέειν* “fluire”) significa assenza o anomala cessazione del flusso mestruale. La ciclicità mestruale si basa sulla corretta funzionalità dell’asse ipotalamo-ipofisi-ovaie e sull’assenza di anomalie uterine e del basso tratto genitale. Eventuali alterazioni in questi aspetti possono portare all’amenorrea, che si distingue in primaria o secondaria a seconda dell’onset rispetto al menarca [1].

1.1.1 Amenorrea primaria

Si parla di amenorrea primaria quando non si verifica il menarca entro i 15 anni (due deviazioni standard sopra l’età media di 13 anni) in presenza di sviluppo normale dei caratteri sessuali secondari, o entro cinque anni dal telarca, qualora questo avvenga prima dei 10 anni. [1]

Il menarca è l’esito di un complesso processo che necessita di un asse ipotalamo-ipofisi intatto, di ovaie funzionalmente competenti, e di un apparato genitale normoconformato. La diagnosi differenziale comprende principalmente anomalie anatomiche, gonadiche e centrali.

La causa più comune di amenorrea è però la gravidanza; quindi, è sempre importante considerare questa possibilità anche nelle donne che affermano di non aver mai avuto rapporti sessuali, poiché in rari casi può verificarsi un’ovulazione prima dell’inizio del ciclo mestruale. [2]

Anomalie anatomiche

Durante lo sviluppo embrionale, l'apparato riproduttivo femminile si forma dalla fusione dei dotti Mülleriani, noti anche come paramesonefrici. Questa fusione dà origine all'utero, alla cervice e alla parte superiore della vagina. Allo stesso tempo, la parte inferiore della vagina e l'introito si sviluppano dalla fusione del sistema duttale con l'invaginazione del seno urogenitale [3]. Le discrepanze anatomiche in queste regioni possono essere responsabili dell'amenorrea primaria. Le pazienti con tali anomalie mantengono un corretto funzionamento dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaie; quindi, possono avere uno sviluppo puberale regolare con la crescita dei peli pubici e l'inizio della maturazione mammaria.

Condizioni quali l'imene imperforato e i setti vaginali possono ostacolare il normale deflusso del sangue mestruale. Clinicamente, ciò si manifesta con l'assenza del ciclo mestruale e dolori pelvici ricorrenti durante la pubertà. Il trattamento chirurgico per l'imene imperforato comporta una semplice incisione per rimuovere l'ostruzione, mentre la correzione dei setti vaginali può richiedere interventi più complessi con il rischio di complicanze a breve e lungo termine, come la stenosi del canale vaginale [2]. L'agenesia dei dotti Mülleriani e la Sindrome da Insensibilità agli Androgeni (AIS) sono invece anomalie strutturali caratterizzate da amenorrea primaria asintomatica.

Nel caso dell'agenesia dei dotti Mülleriani, conosciuta anche come Sindrome di Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH), si verifica la mancata formazione di una o più delle strutture che compongono il tratto Mülleriano, come le tube di Falloppio, l'utero, la cervice e i due terzi superiori della vagina. La maggior parte delle pazienti con questa condizione presenta solo abbozzi mülleriani e una cavità endometriale rudimentale [4]. Tuttavia, i genitali esterni, le ovaie e i livelli ormonali sono generalmente normali.

La Sindrome da Insensibilità agli Androgeni (AIS) è una condizione genetica in cui una mutazione del gene responsabile del recettore intracellulare degli androgeni provoca l'incapacità degli organi bersaglio di rispondere alla stimolazione androgenica. I

testicoli producono l'ormone antimülleriano, dunque non si forma il tratto Mülleriano. Le pazienti affette da AIS presentano un cariotipo 46 XY, con testicoli che producono testosterone. Tuttavia, a causa dell'insensibilità agli androgeni, i genitali esterni non si virilizzano. Invece, si sviluppa una vagina corta e chiusa e la crescita del seno è dovuta alla conversione periferica degli androgeni in estrogeni. [4,5]

Anomalie gonadiche

La disgenesia gonadica rappresenta la causa più comune di amenorrea primaria, essendo responsabile del 30-40 % dei casi [1]. Questa condizione si verifica quando le ovaie si formano in modo incompleto o non funzionale a causa di errori durante la migrazione o l'organizzazione delle cellule germinali. Nei soggetti affetti si osservano livelli elevati dell'ormone follicolo-stimolante (FSH) a causa di problemi nella formazione dei follicoli ovarici, il che porta a un ridotto feedback negativo sull'FSH da parte dell'estradiolo e delle inibine A e B [2].

In circa due terzi dei casi, la disgenesia gonadica è inquadrabile nella Sindrome di Turner, che di solito comporta un cariotipo 45X0. Tuttavia, possono verificarsi anche altre varianti cromosomiche, come mosaicismi 45X/46XX o 45X/46XY, o altre anomalie legate al cromosoma X quali delezioni, isocromosomi o cromosomi ad anello. Clinicamente queste pazienti presentano assenza del ciclo mestruale e dei caratteri sessuali secondari, anche se potrebbero sviluppare peluria ascellare e pubica grazie alla produzione surrenalica di deidroepiandrosterone [6]. Un trattamento ormonale sostitutivo è essenziale per garantire uno sviluppo puberale adeguato.

In circa un terzo dei casi, invece, le persone con disgenesia gonadica hanno un cariotipo 46XX o 46XY. Nel caso del cariotipo 46XX, considerato normale, possono essere rilevate "streak ovaries" tramite imaging, insieme a statura normale o sopra la media, amenorrea primaria e assenza di sviluppo dei caratteri sessuali secondari.

È importante effettuare uno screening audiometrico per escludere sordità neurosensoriale, specialmente nei casi correlati alla Sindrome di Perrault, una malattia genetica autosomica recessiva [7].

La disgenesia gonadica con cariotipo 46XY è conosciuta come Sindrome di Swyer, un raro disturbo in cui le gonadi non producono né androgeni né ormone anti-mülleriano. Clinicamente si osserva un fenotipo femminile con un normale aspetto degli organi genitali, amenorrea primaria e ritardo nello sviluppo dei caratteri sessuali secondari.

La Sindrome dell'Ovaio Policistico (PCOS) è caratterizzata da un eccesso di androgeni, anovulazione e ovaie con caratteristiche policistiche all'ecografia. Sebbene sia comunemente associata all'assenza del ciclo mestruale dopo che il menarca si è già verificato, è possibile che si presenti come amenorrea primaria.

Anomalie centrali

La empty sella syndrome è un disturbo poco frequente che coinvolge l'anteroipofisi, causato da un difetto congenito nel diaframma sellare, che dovrebbe consentire al liquido cerebrospinale di fluire nello spazio subaracnoideo e nella cavità ipofisaria. L'effetto compressivo che deriva da questa malformazione altera il funzionamento dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaie [5].

Un'altra rara causa di amenorrea primaria è l'ipogonadismo ipogonadotropo congenito (CHH), una condizione caratterizzata dalla mancata o incompleta maturazione sessuale entro i 18 anni, con bassi livelli di gonadotropine e ormoni sessuali. In questi casi, il processo puberale è ritardato a causa di difetti nell'emissione e/o nell'azione del GnRH [8,9].

Nelle anomalie centrali vanno considerati anche i craniofaringiomi, costituenti il 3% delle neoplasie intracraniche e l'1% dei casi di amenorrea primaria [10]. Anche se rari, possono comparire tra i 6 e i 14 anni. In questo caso l'amenorrea è causata dalla

compressione della regione ipotalamica e ipofisaria da parte di una lesione che occupa spazio.

La secrezione pulsatile del GnRH può essere ridotta anche nelle pazienti che hanno subito radiazioni al cranio in età infantile. Tuttavia, in tali casi, le ovaie sono intatte e l'apparato genitale risponde positivamente alla terapia ormonale [6].

Il Ritardo Costituzionale di Pubertà (CDP) - comunemente definito come l'assenza di sviluppo sessuale oltre due deviazioni standard rispetto alla media - è invece una condizione in cui il normale sviluppo puberale è semplicemente ritardato, spesso a causa di fattori ereditari (il 50-80 % delle pazienti presenta una storia familiare positiva per ritardi puberali) [11]. Dal momento che non esistono test specifici, la diagnosi richiede una valutazione medica specialistica per escludere altre possibili cause di amenorrea primaria [2]. In pratica clinica ciò si traduce nella necessità di una valutazione specializzata per le pazienti che non hanno sviluppato la crescita delle ghiandole mammarie entro i 13 anni.

1.1.2 Amenorrea secondaria

L'amenorrea secondaria, considerata fisiologica durante la gravidanza e l'allattamento [12], è definita come l'assenza di flusso mestruale per almeno tre mesi, mentre si parla di oligomenorrea quando si verificano meno di 9 cicli mestruali all'anno [13].

La principale causa di amenorrea secondaria sono i disordini ovulatori, classificati secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) in tre categorie:

- *Gruppo I*: assenza di produzione endogena di estrogeni, valori di FSH normali o bassi, normali valori di prolattina, senza lesioni organiche nell'area ipotalamo-ipofisaria (ipogonadismo ipogonadotropo);

- *Gruppo II*: normale produzione endogena di estrogeni, normali valori di FSH e normali valori di prolattina (deficit ovulatorio normogonadotropo normoestrogenico);
- *Gruppo III*: elevati valori di FSH, indicativi di insufficienza ovarica prematura (deficit ovulatorio ipergonadotropo ipoestrogenico) [13, 14].

L'elenco delle potenziali cause di amenorrea secondaria è piuttosto lungo, ma nella maggior parte dei casi la diagnosi si concentra su quattro condizioni molto comuni: sindrome dell'ovaio policistico, amenorrea ipotalamica funzionale, iperprolattinemia e insufficienza ovarica prematura [13].

Tabella 1. Cause di amenorrea secondaria

Hypogonadotropic hypogonadism	Normogonadotropic	Genetic
<i>Functional</i>	Hyperandrogenic anovulation	17-hydroxylase deficiency syndrome
Central nervous system tumor	Acromegaly	Idiopathic
Chronic illness	Androgen-secreting tumor	Mumps
Chronic liver disease	Cushing's disease	Pelvic radiation
Chronic renal insufficiency	Exogenous androgens	Hyperprolactinemia
Diabetes	Nonclassic congenital adrenal hyperplasia	Altered metabolism
Immunodeficiency	<i>Polycystic ovary syndrome</i>	Ectopic production
Inflammatory bowel disease	Outflow tract obstruction	Hypothyroidism
Thyroid disease	Asherman's syndrome	Medications
Severe depression or psychosocial stressors	Cervical stenosis	Antidepressants
Cranial irradiation	Hypergonadotropic hypogonadism	Antihistamines
Hypothalamic or pituitary destruction	Premature ovarian failure	Antihypertensives
Sheehan's syndrome	Autoimmune	Antipsychotics
	Chemotherapy or radiation	Empty Sella syndrome
	Galactosemia	Pituitary adenoma

Tutte le condizioni di cui sopra alterano il drive del GnRH necessario per permettere la secrezione anteroipofisaria delle gonadotropine, che a loro volta regolano l'attività ovarica assicurando una efficace funzionalità riproduttiva.

Al fine di comprendere a fondo come la neuromodulazione del drive del GnRH sia in grado di influire positivamente o negativamente sulla riproduzione, è necessario approfondirne alcuni aspetti.

Il GnRH è sintetizzato nei neuroni ipotalamici e secreto nel circolo portale ipotalamo-ipofisario. Il rilascio pulsatile del GnRH all'interno del sistema portale a livello dell'eminenza mediana stimola la secrezione di FSH ed LH. Questo pattern di rilascio è basato sull'attivazione sincrona dei neuroni ipotalamici secernenti GnRH in maniera pulsatile [15]. Qualsiasi mediatore che sia in grado di interrompere, sopprimere o disconnettere la fine comunicazione fra i neuroni secernenti GnRH può compromettere la funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaie.

La frequenza e l'ampiezza del "polso" del GnRH variano a seconda del sesso biologico; nel sesso maschile la frequenza di pulsazione è di circa 1 "polso" all'ora, nel sesso femminile, in fase follicolare, è di circa 1 "polso" ogni 90 minuti [16].

Sia la frequenza che l'ampiezza sono in grado di condizionare la secrezione di gonadotropine ipofisarie: frequenze alte elicitano la secrezione di LH, mentre frequenze più basse stimolano la secrezione di FSH [17].

Aumenti e decrementi nella pulsatilità del GnRH nelle donne risultano in alterazioni sindromiche della funzione riproduttiva, le più frequenti delle quali sono la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) e l'amenorrea ipotalamica funzionale (FHA) [16].

Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)

La definizione di PCOS è tuttora dibattuta. Nel 1990, il National Institutes of Health (NIH) la definì come una condizione caratterizzata dalla presenza simultanea di anovulazione cronica e segni clinici o biochimici di iperandrogenismo, aggiungendo che fosse necessario escludere altre cause come iperprolattinemia, disfunzioni tiroidee e iperplasia surrenalica nella sua forma non classica [18].

Successivamente, nel 2003, la European Society for Human Reproduction and Embryology e la American Society for Reproductive Medicine (ESHRE/ASRM) ampliarono i criteri diagnostici, richiedendo almeno due dei seguenti sintomi:

1. Disfunzione ovarica, caratterizzata da oligomenorrea con anovulazione cronica;
2. Presenza di iperandrogenismo clinicamente evidente o rilevabile mediante test biochimici;
3. Ovaie con morfologia policistica all'ecografia pelvica [19].

Anche in questa seconda definizione viene specificato che per la diagnosi è richiesta l'esclusione di altre patologie associate all'iperandrogenismo, come l'iperplasia surrenalica congenita, tumori androgeno-secernenti e la sindrome di Cushing [20].

Tuttavia, la definizione della PCOS continua a suscitare dibattiti soprattutto in relazione alla frequenza delle ovaie ecograficamente policistiche in pazienti senza sintomi, alla presenza di iperandrogenismo senza alterazioni del ciclo mestruale [13], alla giovane età alla diagnosi e alle implicazioni future per il benessere psicologico. Per questo motivo, nel 2018 e nel 2023, il Centre for Research Excellence in Women's Health in Reproductive Life (CRE WHiRL), insieme ad altre organizzazioni internazionali, ha aggiornato le linee guida includendo nuove considerazioni su criteri diagnostici aggiuntivi (come l'Ormone Anti-Mülleriano AMH), parametri ecografici, età, etnia e fenotipi, per riflettere a pieno la complessità di questi disturbi endocrino-ginecologici "funzionali". [21]

La PCOS può dunque essere descritta come un disturbo caratterizzato da anovulazione dovuta all'iperandrogenismo, accompagnato da altre alterazioni endocrine. Rispetto alle donne con cicli mestruali regolari, quelle con PCOS presentano un aumento della frequenza e dell'ampiezza del polso del GnRH. Questo aumento può essere attribuito a

un'androgenizzazione del generatore di impulsi del GnRH e si suppone che un'eccessiva esposizione agli androgeni in utero potrebbe influenzare questa frequenza [22,23].

Si osserva un aumento della secrezione di LH rispetto a FSH, che contribuisce alla produzione eccessiva di androgeni ovarici e all'inibizione dell'ovulazione attraverso un ridotto supporto alla follicologenesi ovarica.

Amenorrea ipotalamica funzionale

L'Amenorrea Ipotalamica Funzionale (FHA, Functional Hypothalamic Amenorrhea) consiste in una condizione in cui, a causa di una diminuzione della frequenza di pulsazione del GnRH, le pazienti presentano anovulazione cronica ed ipoestrogenismo, con conseguente alterazione della ciclicità mestruale [16]. La riduzione del drive del GnRH ha un ampio spettro di manifestazioni cliniche, dipendenti dalla severità e dalla cronicità della sospensione, che includono oligomenorrea, amenorrea, irregolarità mestruali e polimenorrea, tutte condizioni che riflettono il deficit parziale o totale di follicologenesi [16].

Il termine "funzionale" implica che non siano identificabili insulti di tipo organico e che la correzione o il miglioramento dei fattori scatenanti sia in grado di ripristinare una funzionalità ovulatoria adeguata [24].

Iperprolattinemia

Tale condizione rappresenta la causa più comune di amenorrea legata alla funzionalità dell'ipofisi e può derivare da fattori di natura fisiologica o patologica. Il modo preciso in cui l'iperprolattinemia influisca sul sistema riproduttivo non è completamente noto, ma si sa che le donne affette da questa condizione mostrano una diminuzione nella frequenza dell'LH-pulse e una ridotta reattività dell'LH al feedback degli estrogeni [25].

Le cause di iperprolattinemia spesso portano ad amenorrea e/o infertilità; per questo la presenza di livelli elevati di prolattina richiede un'indagine accurata. Tali cause includono adenomi che secernono prolattina, interruzioni del peduncolo ipofisario, ipotiroidismo primario e insufficienza renale [26].

Gli adenomi ipofisari che secernono prolattina costituiscono la forma più comune di tumori ipofisari con secrezione attiva; sono generalmente benigni e i livelli di prolattina tendono a essere correlati alle dimensioni dell'adenoma stesso [27].

La dopamina, prodotta dai neuroni ipotalamici, svolge un ruolo chiave nell'inibire la produzione di prolattina. Pertanto, interruzioni nel flusso della dopamina verso l'ipofisi possono portare a iperprolattinemia e di conseguenza amenorrea. Tra le cause più comuni di interruzione di questo flusso vi sono traumi o masse nella regione della sella turcica [28].

Un'altra causa è dovuta al fatto che il TRH ipotalamico, oltre a stimolare il rilascio di TSH, è anche coinvolto nella secrezione di prolattina. Nelle pazienti affette da ipotiroidismo primario, si osserva una risposta aumentata alla stimolazione da parte del TRH, il che porta a un aumento della secrezione di prolattina. Inoltre, l'ipotiroidismo primario può portare a un modesto ingrossamento dell'ipofisi a causa dell'iperplasia delle cellule tireotrope e lattotrope; il trattamento dell'ipotiroidismo di solito porta alla normalizzazione dei livelli di prolattina [29].

Infine, anche l'insufficienza renale può contribuire all'iperprolattinemia a causa della diminuita capacità dei reni di eliminare la prolattina [30].

Insufficienza ovarica prematura (POI)

Il gruppo III dei disturbi ovulatori, come definito dall'OMS, si caratterizza per la presenza di insufficienza ovarica con un profilo di ipogonadismo ipergonadotropo, il quale costituisce circa il 5% dei casi di disfunzione ovulatoria [31].

Ogni donna ha un numero definito di ovociti, che gradualmente diminuisce con l'età fino a raggiungere livelli molto bassi intorno ai 40 anni per poi esaurirsi completamente con la menopausa, solitamente intorno ai 50 anni.

Quando la perdita della funzionalità ovarica avviene prima dei 40 anni, accompagnata da elevati livelli di FSH e bassi livelli di estradiolo, si parla di insufficienza ovarica prematura (POI), precedentemente conosciuta come esaurimento ovarico prematuro (POF) [32].

Le cause di POI includono fattori genetici, acquisiti o iatrogeni, sebbene nella maggior parte dei casi sia idiopatica. Circa il 10-30% dei casi è di natura familiare, con un'ereditarietà legata al cromosoma X e con variazioni nella penetranza [33,34]. Numerose mutazioni genetiche sono state associate alla POI, tra cui la premutazione del gene X fragile, caratterizzata dall'espansione di triplette CGG (55-200) [35].

La tiroidite autoimmune con ipotiroidismo è la patologia autoimmune più comunemente correlata alla POI. Inoltre, sono stati identificati anticorpi anti-ovaio che possono bersagliare le cellule steroidogeniche e i recettori per le gonadotropine [36].

La POI è più frequente nelle donne con diabete mellito insulino-dipendente, miastenia gravis e patologie delle paratiroidi.

Un esempio di condizione rara è la ovarite linfocitaria autoimmune, che si verifica in alcune pazienti con malattia di Addison e può portare all'insufficienza ovarica nel 10-60% dei casi [37].

Alcune patologie ginecologiche comuni, come l'endometriosi, possono contribuire al deterioramento della funzionalità ovarica. L'endometriosi ovarica, che colpisce il 10% delle donne in età fertile, può provocare la compromissione o la distruzione del tessuto ovarico, causando ipoestrogenismo [38].

Anche alcune tossine sono state associate ad un aumento della frequenza di POI. Il fumo di sigaretta, ad esempio, può causare una precoce atresia dei follicoli, con conseguente riduzione dei livelli di AMH e insorgenza precoce della menopausa [39].

Con il miglioramento delle terapie oncologiche, il numero di persone che sopravvivono al cancro è in costante aumento, portando ad una maggior incidenza di insufficienze ovariche di origine iatrogena. La radioterapia pelvica o total body può avere un impatto devastante sulla funzionalità ovarica, in quanto dosi di radiazioni comprese tra 4 e 5 Gy possono causare un'insufficienza ovarica permanente.

Pertanto, è importante considerare la pianificazione riproduttiva per le pazienti che devono sottoporsi a terapie radianti [40].

1.2 AMENORREA IPOTALAMICA FUNZIONALE

1.2.1 Background

Sin dai tempi di Ippocrate e Galeno, si ipotizzava il potenziale patogenetico dei fattori psicologici in ambito ginecologico, con l'idea che patologie degli organi genitali femminili influenzassero la psiche [41].

Solo nel XX secolo, emerse l'ipotesi opposta, ovvero che i disturbi del sistema nervoso centrale potessero influenzare condizioni ginecologiche [42].

Durante la Prima Guerra Mondiale, si osservò che traumi psichici e stati emotivi alterati potevano influenzare profondamente la funzionalità mestruale; nel 1927, Schindler descrisse alcuni casi di "amenorree da guerra" in donne normopeso e non malnutrite, che erano spontaneamente guarite al ritorno dei mariti dal fronte [41].

Nel 1946, Reifeinstein identificò una nuova forma di amenorrea caratterizzata da valori di FSH "né alti né bassi", segni clinici di ipoestrogenismo e assenza di flusso mestruale in risposta alla terapia progestinica. Questa amenorrea ipotalamica era associata a fattori psicogeni riconoscibili, come stress da guerra, fobie della gravidanza o eventi traumatici [43]. L'evidenza di questa associazione era tale che Reifeinstein incluse negli step diagnostici la raccolta anamnestica di "storia di traumi psichici nel periodo antecedente l'insorgenza dell'amenorrea". Sebbene la fisiopatologia fosse ancora non del tutto

chiara, questa condizione venne denominata “amenorrea ipotalamica”, dal momento che le evidenze cliniche suggerivano che disordini psichici diagnosticati o nascosti fossero in grado di bloccare gli impulsi nervosi dall’ipotalamo all’ipofisi [43]. Reifenstein sottolineò la natura relativamente benigna della condizione, notando che in alcuni casi si risolveva spontaneamente alla fine della situazione stressante [43]. Tuttavia, la noxa psicologica poteva essere profonda, richiedendo terapia psicologica o psichiatrica oltre alla terapia ormonale [44].

1.2.2 Basi neuroendocrine

Le conoscenze neuroendocrine odierne ci permettono di sviluppare un modello più dettagliato rispetto alla fisiopatologia descritta da Reifenstein nel 1946.

Esiste un ampio numero di fattori circolanti che sono in grado di informare il sistema nervoso centrale sull’equilibrio energetico e sull’eventuale esposizione a stress di varia natura. L’integrazione di questi stimoli esterni ed interni a livello ipotalamico regola il rilascio di GnRH ipotalamico e influisce di conseguenza sulla secrezione ipofisaria di gonadotropine (**Figura 1**) [45, 46].

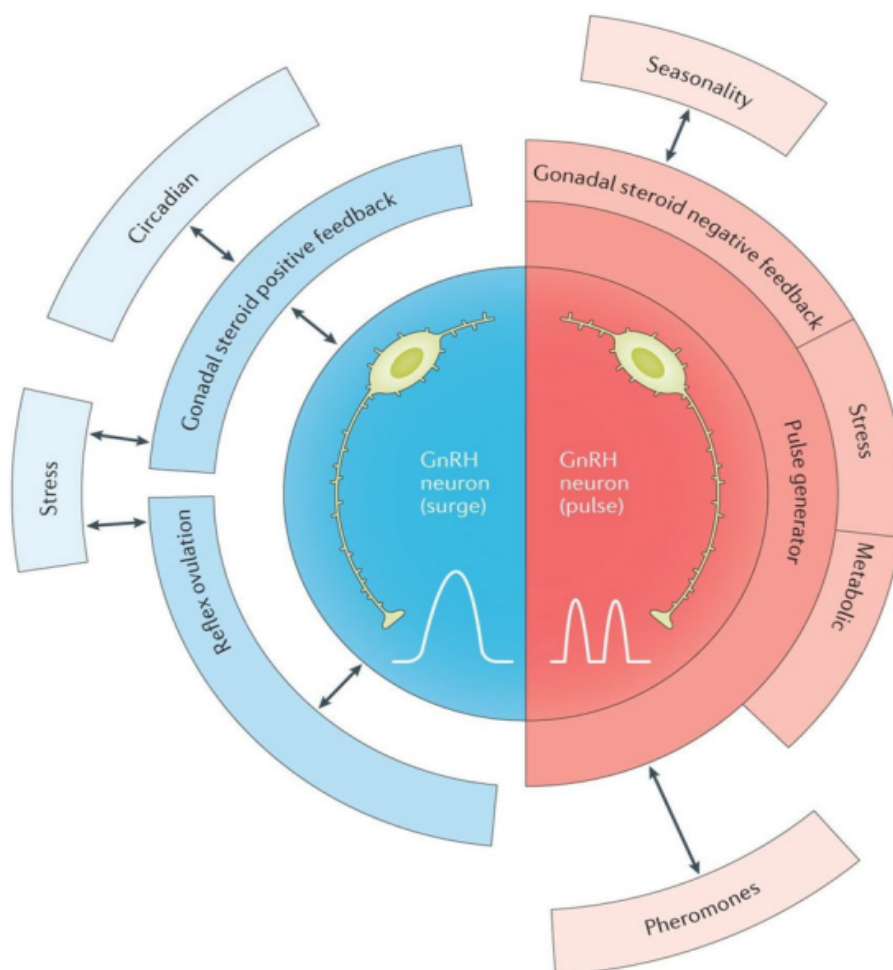


Figura 1. Rappresentazione schematica della regolazione del rilascio di GnRH ipotalamico nei mammiferi. I fattori che regolano la funzione dei neuroni che producono GnRH nelle varie specie, compreso l'uomo, sono rappresentati in diretta connessione con la modalità d'azione. Ad esempio, i fattori metabolici e lo stress sopprimono il generatore di impulsi di GnRH in tutte le specie. Al contrario, i fattori specie-specifici sono indicati con delle frecce che li collegano alla modalità appropriata. [47]

Alcuni studi dividono nettamente i fattori stressanti metabolici dagli stressors psicologici; tuttavia, ad oggi è chiaro che ogni fattore stressante ha in sé componenti metaboliche e psicologiche, e che - più che il fattore singolo - è la combinazione di differenti stressors a causare alterazioni nel GnRH drive modificando l'omeostasi endocrina [45, 48].

Identificare il ruolo indipendente di un fattore metabolico o di uno psicologico è difficile, in considerazione del loro dimostrato potenziale sinergico (**Figura 2**).

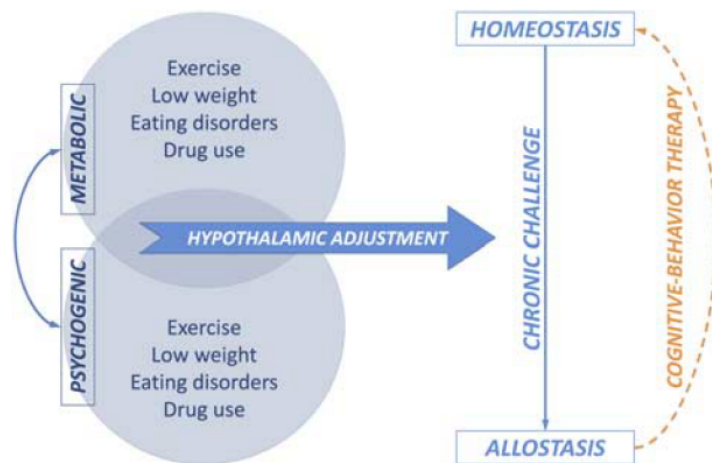


Figura 2. Patogenesi dell'amenorrea ipotalamica funzionale. Sinergia tra stress metabolico e psicogeno. [45].

Metabolismo

Dal momento che la riproduzione è un processo largamente dipendente dall'energia, i fattori metabolici sono in grado di condizionarla profondamente; è comune riscontrare alterazioni nel pathway metabolico in donne con FHA [45].

Un deficit energetico prolungato induce adattamenti fisiologici mirati a riorientare i substrati metabolici verso processi vitali come la locomozione, il mantenimento cellulare e la termoregolazione, mentre la crescita e la riproduzione vengono temporaneamente accantonate [49].

I principali fattori periferici che segnalano deficit metabolici sono la leptina, la grelina e l'insulina, ormoni che svolgono un ruolo nella regolazione dell'appetito e del dispendio energetico [46].

La *leptina*, un polipeptide anoressizzante, agisce legandosi a recettori specifici (LepR), che sono espressi sui neuroni del nucleo arcuato e, dopo la maturazione sessuale, anche sui neuroni della kisspeptina [50].

Viene secreta dagli adipociti con la funzione di segnalare all'ipotalamo la necessità di ridurre l'assunzione alimentare e aumentare il dispendio energetico in condizioni di eccesso calorico e di deposizione di tessuto adiposo.

È interessante notare che anche pazienti normopeso affette da FHA mostrano alterazioni nei livelli ematici di leptina, spesso a causa di abitudini alimentari restrittive con conseguente deficit calorico.

È noto che, a parità di peso, pazienti amenorroiche presentano valori di leptina significativamente inferiori rispetto a pazienti con ciclo mestruale regolare, suggerendo che i livelli di leptina sono indipendenti dalla percentuale di massa grassa e direttamente correlati alla gravità delle abitudini alimentari restrittive [51].

Valori di leptina inferiori a 1,85 ng/mL (intervallo di riferimento: 4,1-25 ng/mL) sono considerati critici per l'insorgenza di amenorrea. È probabile che variazioni improvvise e significative dei livelli di leptina siano più rilevanti – rispetto alla concentrazione assoluta dell'ormone – nella risposta adattativa dell'organismo in relazione alla diminuzione dell'energia disponibile o all'aumento dell'esercizio [50].

I meccanismi attraverso cui la leptina influisce sulla fertilità sono molteplici e includono azioni sia centrali che periferiche [52].

La *grelina* invece è un peptide oressigeno secreto dallo stomaco con un andamento ciclico e con il ruolo di segnalare lo stato energetico, agendo come un allarme in caso di carenza metabolica o energetica [46].

I livelli plasmatici di grelina aumentano prima dei pasti (digiuno) e diminuiscono dopo i pasti (circa un'ora dopo). In donne con malnutrizione o amenorrea da eccessivo esercizio fisico, le concentrazioni di grelina sono costantemente elevate. Tuttavia, lo stress può causare resistenza alla grelina e ridurre in ogni caso l'appetito [45].

La grelina modula la sensibilità al glucosio, all'insulina e la risposta allo stress, e quindi è verosimile che influisca sul ciclo mestruale attraverso questi meccanismi [46].

L'insulina è un ormone peptidico anabolico secreto dalle cellule β delle isole pancreatiche, essenziale per l'utilizzo del glucosio come fonte energetica [50].

La dieta e il bilancio energetico negativo associati alla FHA generano uno stato ipometabolico che comporta bassi livelli circolanti di insulina.

A livello periferico, la carenza di glucosio può compromettere la capacità dell'ovocita di raggiungere la metafase II, di eliminare il globulo polare o di raggiungere lo stadio di blastocisti [53, 54].

Inoltre, sembra che il glucosio sia in grado di modulare l'eccitabilità elettrica dei neuroni GnRH in maniera diretta tramite l'AMP kinasi, ed in maniera indiretta tramite inputs glucosio-sensibili da parte di neuroni localizzati nel tronco encefalico [55].

Di conseguenza, il ritorno ad uno stato di normoglicemia in donne con FHA può favorire il ritorno alla regolarità mestruale [46].

“Stress” psicologico

Gli stress psicosociali generano la percezione di minaccia all'omeostasi, spesso innescando risposte adattative restrittive che coinvolgono l'attivazione delle regioni limbiche [56].

Il “sistema dello stress” a livello cerebrale comprende neuroni rilascianti corticotropin-releasing hormone (CRH) nel nucleo paraventricolare dell'ipotalamo – il quale riceve input dal sistema limbico –, altre aree cerebrali, il sistema nervoso simpatico e il locus ceruleus/sistema norepinefrinico nel tronco encefalico [24]. Questa risposta allo stress coinvolge diversi assi neurali, culminando in concentrazioni elevate di corticosteroidi e prolattina (PRL), influenzando il network di neuroni GnRH.

Il CRH ipotalamico guida l'asse ipotalamo-ipofisi-ovaie durante lo stress [50]. Studi dimostrano che l'iniezione di CRH sopprime la secrezione di LH nell'ipofisi in roditori e primati, ripristinabile con l'uso di antagonisti del CRH [56].

Per quanto riguarda il cortisolo si è visto che le donne con FHA presentano valori cronicamente elevati con normali valori di CRH [45].

Queste pazienti – a causa di un feedback inibitorio ridotto che riflette un set point limbico alterato – hanno elevati valori basali di cortisolo, normali valori medi di cortisolo nelle 24 ore con elevati valori di cortisolo notturni e una blanda risposta alla somministrazione di CRH esogeno [57].

Una delle azioni del cortisolo è quella di sopprimere la risposta del TSH al TRH. Il risultante ipotiroidismo ipotalamico rappresenta una risposta adattativa che riduce il metabolismo, risparmia energia e devia il dispendio energetico dalla riproduzione e dalla riparazione tissutale per dirigerlo ad attività necessarie per affrontare sfide acute o croniche, come una patologia sistemica [58].

Tuttavia, quando prolungata nel tempo, la soppressione centrale della funzionalità tiroidea può causare uno switch da uno stato anabolico ad uno stato catabolico, con conseguenze come osteoporosi, ridotta termogenesi e deperimento muscolare [45].

La prolattina viene secreta in risposta allo stress e, attraverso i neuroni kisspeptina, sopprime la secrezione pulsatile di GnRH. Inoltre, aumenta la secrezione di ormone adrenocorticotropo (ACTH) e la sensibilità del corticosurrene all'ACTH, promuovendo una maggiore secrezione di corticosteroidi anche con normali livelli di ACTH [59].

Le donne con FHA, inoltre, mostrano un'elevata risposta autonoma allo stress, evidenziata da un aumento della frequenza cardiaca e dei valori pressori [50]. Lo stress acuto induce la secrezione di catecolamine dalla midollare del surrene e attiva i neuroni adrenergici del tronco encefalico. La risposta adrenergica può inibire i neuroni GnRH, interrompendo la secrezione pulsatile di LH [46].

La complessità di queste alterazioni neuroendocrine nelle pazienti con FHA suggerisce modifiche centrali sovra-ipotalamiche che influenzano l'intero funzionamento ipotalamico e i set point del feedback inibitorio [45].

Comportamento alimentare

L'insorgenza di FHA è più probabile quando il dispendio energetico è maggiore dell'intake per scarsa assunzione calorica e/o intensa attività fisica [45].

Le pazienti con FHA manifestano disturbi del comportamento alimentare: sono comuni diete restrittive, bulimia e preoccupazioni caloriche [60], soprattutto nelle adolescenti con amenorrea [50].

Questi comportamenti alimentari spesso riflettono risposte allo stress, rappresentando una strategia di coping in situazioni stressanti [45].

Nel contesto della FHA, il deficit energetico può manifestarsi in varie presentazioni cliniche, da un'intenzionale riduzione dell'apporto calorico a veri e propri disturbi alimentari.

La "energy availability" (EA) è un parametro critico e valori al di sotto della soglia possono influenzare la ciclicità mestruale.

Alcune pazienti potrebbero non riprendere la ciclicità mestruale anche con un intervento dietetico adeguato, il che evidenzia il ruolo cruciale dei fattori psicologici nella terapia [24].

Esercizio fisico

L'apporto calorico inadeguato associato a un eccessivo dispendio energetico per esercizio fisico intenso può causare stress metabolico cronico o intermittente nelle donne con FHA [49].

Questo stress è particolarmente accentuato nelle donne che praticano attività fisica agonistica perché amplificato da fattori psicodinamici come la competitività, l'ansia da prestazione, infortuni, ostacoli all'allenamento e problematiche interpersonali con allenatori e compagni di squadra [48].

Basi genetiche

L'insorgenza dell'Amenorrea Ipotalamica Funzionale (FHA) in risposta a stressors come restrizioni caloriche, attività fisica eccessiva e distress psicologico evidenzia una notevole variabilità interindividuale nella risposta dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaie a tali fattori.

Studi sulle maratonete hanno mostrato che, nonostante una correlazione positiva tra amenorrea e intensità dell'attività fisica, esiste una notevole variabilità individuale nella manifestazione dell'amenorrea. [48]

Berga e Pauli, nel 2010, hanno identificato due sottogruppi di atlete: "hypothalamus robustus," in grado di mantenere l'omeostasi riproduttiva nonostante lo stress, e "hypothalamus fragilis", più suscettibili all'amenorrea. [48]

L'eterogeneità nella risposta dell'asse riproduttivo suggerisce l'esistenza di una soglia soggettiva che definisce il massimo carico di stress che un individuo può affrontare mantenendo l'omeostasi riproduttiva. [48]

Studi su modelli animali indicano che la sensibilità allo stress può essere mediata dalle differenze nel gene del corticotropin-releasing hormone (CRH). [61]

Caronia et al hanno identificato mutazioni in geni come FGFR1, PROKR2, GNRH e KAL1 in pazienti con FHA. La componente genetica sembra predisporre alla riduzione di GnRH, ma da sola non è sufficiente per causarla. [8]

Tuttavia, lo screening per queste mutazioni potrebbe identificare donne a rischio di sviluppare FHA, consentendo una presa in carico preventiva. [48]

1.2.3 Caratteristiche personologiche

Stress

Le situazioni stressanti, sia fisiche che psicologiche, richiedono un processo di adattamento. Lo stress acuto induce modifiche ormonali transitorie per garantire la

sopravvivenza immediata, mentre lo stress cronico può portare a un adattamento più strutturato. [45]

Nelle donne con FHA si osserva un modello allostatico di attivazione dell'asse HPA, caratterizzato da livelli elevati di cortisolo circolante e liquorale, suggerendo un feedback inibitorio ridotto e un set point limbico alterato.

L'adolescenza, periodo di significativa trasformazione biologica e psicologica, può essere fonte di stress e quindi contribuire all'insorgenza della FHA.

L'insorgenza dell'FHA può essere favorita da eventi traumatici precoci che, influenzando la sensibilità del sistema cortico-surrenale, contribuiscono allo sviluppo di disturbi dell'umore o disturbi d'ansia.

L'assenza di mestruazioni stessa può diventare un significativo stressor, con il suo peso variabile in base alle diverse fasi della vita. [62]

Ansia e depressione

Le pazienti con FHA presentano un'elevata presenza di distimia, con una diretta correlazione tra depressione e livelli di stress percepito. [63]

La presenza di disturbi psichiatrici diagnosticati è associata a una riduzione della pulsatilità dell'ormone luteinizzante (LH). [64]

Traumi come aggressioni sessuali, prigionia o calamità naturali possono causare il disturbo da stress post-traumatico (PTSD), aumentando il rischio di FHA. [65]

Ad esempio, la deportazione in campi di concentramento durante la Seconda Guerra Mondiale è stata associata a casi di amenorrea secondaria. [66]

Comportamenti come l'eccessivo esercizio fisico o le condotte restrittive possono essere segnali di una sottostante patologia psichiatrica. [67]

Riconoscere il legame tra benessere psicologico e la disfunzione endocrino-ginecologica è cruciale nell'approccio clinico alle donne con FHA. [64]

Personalità

Una ricerca del 1989 ha rivelato che le donne con FHA hanno caratteristiche di personalità come indipendenza, autosufficienza, perfezionismo, scarsa capacità di rilassarsi e difficoltà nel confronto con i familiari. [67]

Questi tratti, sebbene non sufficienti per una diagnosi psichiatrica, possono contribuire a difficoltà nel coping con lo stress quotidiano.

Le studentesse con diagnosi di amenorrea ipotalamica funzionale generalmente risultano più ansiose e perfezioniste. [65]

1.2.4 Criteri diagnostici

La diagnosi di amenorrea ipotalamica funzionale si raggiunge solamente dopo aver escluso cause organiche o anatomiche di amenorrea.

La FHA Clinical Practice Guideline del 2017 della Endocrine Society raccomanda di iniziare gli accertamenti diagnostici per l'FHA in donne con cicli persistentemente oligomenorroidici > 45 giorni o amenorrea secondaria da più di 3 mesi. [24]

Il processo di valutazione inizia con una dettagliata anamnesi focalizzata su abitudini dietetiche, esercizio fisico ed eventi stressanti.

È essenziale escludere cause organiche o anatomiche di amenorrea così come patologie ipofisarie, distiroidismi, eccesso di androgeni o PCOS. [68, 69]

L'esame obiettivo, compreso l'esame ginecologico, è utile per identificare segni di iperandrogenismo (acne, irsutismo, defluvium capillorum, clitoridomegalia) o iperinsulinemia (acanthosis nigricans e macchie caffelatte). [70, 71]

L'esame clinico dei genitali esterni può identificare cute e mucose arrossate e/o assottigliate a causa dell'ipoestrogenismo, anche in donne giovani, o un rigonfiamento bluastro in caso di imene imperforato. La palpazione bimanuale, laddove effettuabile, può aiutare nell'identificazione di masse ovariche. Nel caso di amenorrea primaria, oltre ad escludere la presenza di un imene imperforato, è importante escludere anomalie

Mülleriane (vagina ipoplasica con utero assente o rudimentale) e la sindrome da insensibilità periferica agli androgeni (blind vaginal pouch). [72]

I test di laboratorio raccomandati includono BHCG, rTSH, freeT4, prolattina, LH, FSH, estradiolo e AMH. In caso di iperandrogenismo è utile il dosaggio di testosterone totale, DHEA-S e 17-idrossiprogesterone, nel caso di un sospetto di late-onset CAH o iperattività corticosurrenalica. [24]

Le pazienti con FHA hanno valori di LH bassi o normali, normali valori di FSH (che sono solitamente maggiori di quelli di LH), E2 <50 pg/mL e progesterone <1 ng/mL. [73]

La risposta delle gonadotropine alla stimolazione con GnRH (GnRH test) è mantenuta e classicamente i valori di LH ed FSH raddoppiano o triplicano rispetto ai valori basali. La misurazione di E2 è limitata dal fatto che un singolo valore sottosoglia non può essere considerato diagnostico; in pazienti con valori di E2 persistentemente <20 pg/mL, la risposta al test al GnRH è l'unica caratteristica in grado di differenziare l'FHA dall'ipogonadismo ipogonadotropo congenito. [24]

La densità minerale ossea (BMD) dovrebbe essere valutata in caso di amenorrea prolungata (> 6 mesi) o sospetto di deficit nutrizionale e energetico o anamnesi di fragilità ossea. [24]

Si può inoltre utilizzare una terapia progestinica per valutare la risposta estrogenica perché può fornire informazioni importanti sullo stato estrogenico della paziente, specialmente in quei casi in cui abbiamo un parziale overlap fra FHA e PCOS. [74]

Se la paziente non presenta un flusso da induzione, è utile eseguire un'ecografia pelvica, al fine di misurare lo spessore endometriale e verificare l'integrità del tratto Mülleriano. [24]

1.2.5 Outcome di salute

Innanzitutto, l'amenorrea ipotalamica influisce sulla fertilità causando infertilità anovulatoria. Inoltre, l'ipoestrogenismo e altre alterazioni endocrino-metaboliche dell'FHA influenzano l'omeostasi dell'organismo, in particolare la salute ossea, cardiovascolare e neurologica. [75]

Salute ossea

La salute ossea è influenzata da vari fattori, tra cui l'equilibrio degli ormoni sessuali e dei fattori di crescita.

Entro la terza decade di vita viene raggiunto il picco di massa ossea (peak bone mass, PBM) [76], che è essenziale per la salute ossea a lungo termine.

Più del 90% del picco di massa scheletrica è in realtà già raggiunto nella seconda decade e dopo questa età non esistono strategie terapeutiche efficaci per aumentare la massa ossea. I processi di mineralizzazione intervengono nella tarda adolescenza e nei primi 3 anni di maturazione sessuale viene accumulato un terzo del contenuto minerale scheletrico totale, con un incremento del 6-8 %/anno di densità ossea. [77,78]

Gli estrogeni, gli androgeni, l'ormone della crescita (GH) e l'insulin-like growth factor 1 (IGF-1) giocano un ruolo cruciale in questo processo, influenzando la sintesi di fattori di crescita e la regolazione delle citochine coinvolte nel rimodellamento osseo. [70]

I valori minimi di estradiolo in grado di esercitare un effetto positivo sul metabolismo osseo sono 40-50 pg/ml [79].

La mancanza prolungata di estrogeni può compromettere questo equilibrio e aumentare il rischio di osteopenia e osteoporosi, specialmente se questa carenza si verifica in giovane età.

Questo è dovuto non solo alla loro influenza diretta sul metabolismo osseo, ma anche alla loro capacità di regolare la produzione di sostanze coinvolte nel processo di riassorbimento osseo. Infatti, gli estrogeni stimolano la sintesi dei principali fattori di

crescita come TGF- β , BMP-6 e IGF-1, oltre ad essere responsabili dell'incremento dei recettori per la vitamina D3-1,25(OH) [80].

Inoltre, una nutrizione carente con un basso apporto di calcio e vitamina D3, insieme a un'intensa attività fisica, possono contribuire a una ridotta densità minerale ossea: l'esercizio fisico intenso non solo non migliora la densità minerale ossea (BMD), ma è un fattore di rischio per osteopenia [81].

A ciò si aggiunge il fatto che in generale le donne hanno un picco di massa ossea inferiore rispetto agli uomini (il PBM raggiunto dal sesso femminile è inferiore del 25-30% rispetto a quello del sesso maschile) [82], il che le rende più vulnerabili a condizioni come l'osteopenia e l'osteoporosi, aumentando il rischio di fratture patologiche durante la pubertà e la perimenopausa. [83]

Dunque, il mancato raggiungimento di un adeguato picco di massa ossea in giovane età predispone a un rischio maggiore di sviluppare osteoporosi in tutte quelle condizioni fisiologiche o para-fisiologiche in cui vi è una perdita di calcio, quindi dopo la menopausa, ma soprattutto in corrispondenza della gravidanza e dell'allattamento.

Salute cardiovascolare

Dal momento che le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte nelle donne nei paesi occidentali, la salute del cuore e dei vasi sanguigni è di primaria importanza, a maggior ragione considerando che le donne sono più soggette a morire di malattie cardiache rispetto agli uomini.

Le alterazioni dell'apparato cardiovascolare osservabili nell'amenorrea ipotalamica funzionale sono paragonabili a quelle osservate nel disturbo alimentare primitivo dell'anoressia nervosa, in particolare nel suo sottotipo restrittivo, caratterizzato da ridotto numero di pasti, restrizione calorica, selezione di cibi. [84]

Le complicanze più temibili sono rappresentate dalle aritmie ventricolari, e tra di esse la torsione di punta, possibile causa di morte improvvisa, la cui l'incidenza in questo tipo di popolazione è cinque volte maggiore rispetto alla popolazione generale.

Oltre alle alterazioni del ritmo e della conduzione, sono state individuate alterazioni del sistema endoteliale e, infine - in minima parte - alterazioni strutturali. [85]

L'ipoestrogenismo ha diverse ripercussioni sul sistema cardiovascolare in quanto i vasi sanguigni presentano recettori specifici per gli estrogeni [86], i quali favoriscono la produzione di ossido nitrico (NO), una molecola che svolge un ruolo chiave nella regolazione della pressione sanguigna e nella vasodilatazione [87]. Inoltre, esercitano effetti protettivi sul cuore, migliorando la funzione endoteliale, la contrattilità cardiaca, la salute vascolare e metabolica. [88]

La carenza di estrogeni può quindi causare disfunzione endoteliale, ridurre la produzione di NO, determinare l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e influenzare negativamente vari aspetti del metabolismo cardiovascolare, inclusi i profili lipidici e glicemici. [89]

Bisogna poi considerare che generalmente le donne con FHA hanno un profilo lipidico spesso non ottimale e un milieu glicometabolico alterato, fattori che vanno ulteriormente a peggiorare il quadro. [86]

Diversi studi – come lo studio Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) – hanno dimostrato una correlazione tra l'ipoestrogenismo, soprattutto nelle donne con PCOS, e la disfunzione endoteliale. [90]

È stato dimostrato che la dilatazione dell'arteria brachiale – un ottimo predittore di disfunzione endoteliale – è ridotta in donne con FHA, probabilmente a causa della ridotta produzione di NO determinata dall'ipoestrogenismo [91].

Salute neurologica

Si evidenzia che l'FHA può accelerare l'invecchiamento e contribuire al declino cognitivo. [92]

L'estradiolo è ritenuto cruciale per il sostegno dell'architettura cerebrale e il cortisolo elevato nelle pazienti con FHA potrebbe contribuire a stress neurologico e processi neurodegenerativi.

L'infiammazione risultante dallo stress cronico si estende al sistema nervoso centrale [93] ed è in grado di aumentare la suscettibilità agli stressors, incluse le infezioni.

Il controllo dello stress, dunque, non ha un ruolo solo nel mantenere la fertilità, ma anche nel ridurre la neuroinfiammazione, proteggere contro l'aging cerebrale e le patologie neurodegenerative. Riducendo lo stress psicologico, e dunque abbassando i livelli di glucocorticoidi, non si mira soltanto a una neuroprotezione, ma anche a una "neuroprevenzione". [92]

Salute sessuale

Le pazienti con FHA spesso presentano disfunzioni sessuali quali dispareunia e calo della libido. A ciò si associa maggiore incidenza di depressione e ansia. [94]

Oltre al background ormonale, l'aumentato tasso di disturbi dell'umore nelle pazienti con FHA è in grado di condizionare la qualità della funzione sessuale. [95]

L'ipoestrogenismo e l'ipoandrogenismo sono spesso il driver di disfunzioni a carico del desiderio sessuale e di modificazioni anatomofunzionali a livello dell'apparato genitale [96,97].

1.2.6 Approcci terapeutici

In passato, il trattamento si concentrava esclusivamente sulla terapia ormonale sostitutiva, essendo fondamentale ripristinare la funzionalità degli assi ipotalamo-ipofisi-ovaie, ipotalamo-ipofisi-tiroide e ipotalamo-ipofisi-surrene.

Oggi si riconosce che tale strategia incide in maniera limitata sulle alterazioni endocrine allostatiche. È invece importante identificare e correggere i comportamenti o le cause scatenanti per promuovere un recupero endocrino completo, che includa anche l'asse riproduttivo. [48]

Con la terapia ormonale si vanno a curare le complicanze relative all'ipoestrogenismo prolungato, ma la vera cura è risolvere i problemi alla base, quali disturbi alimentari, stress, sport estremo: le terapie farmacologiche funzioneranno a lungo termine solo se gli stressors saranno identificati ed opportunamente eliminati [45].

Sono stati quindi studiati trattamenti sia comportamentali che farmacologici.

Terapia cognitivo-comportamentale (CBT)

La cognitive behavioural therapy (CBT) rappresenta un approccio non farmacologico finalizzato alla gestione dello stress psicologico nelle donne con FHA. [95]

È stata ampiamente provata l'efficacia di questo trattamento poiché fornisce gli strumenti necessari per affrontare atteggiamenti disfunzionali e promuovere un benessere psicosociale che favorisca il ripristino dell'ovulazione e della regolarità mestruale. [98]

La CBT, insieme al miglioramento della dieta e alla moderazione dell'attività fisica, dovrebbe essere considerata come prima linea di intervento, in quanto aiuta a identificare quei comportamenti disfunzionali che attivano l'asse cortico-surrenalico portando a varie altre alterazioni neuroendocrine. [99]

Diversi studi hanno dimostrato che il ripristino della regolarità mestruale dopo la CBT è associato ad una riduzione dei livelli notturni di cortisolo e ad un aumento di ormoni come il TSH e la leptina, senza che ciò comporti un incremento ponderale. [100]

Quando i meccanismi di coping sono stati individuati e i cambiamenti comportamentali sono in atto, è possibile considerare anche un trattamento psicofarmacologico. [101]

Terapia ormonale sostitutiva (HRT)

La pillola contraccettiva non è raccomandata dalla Endocrine Society per le pazienti con FHA, poiché non ha dimostrato alcun beneficio nel ripristinare la regolarità mestruale o migliorare la densità minerale ossea. Inoltre, non sembra influenzare positivamente le alterazioni neuroendocrine associate, come l'ipercortisolismo e l'ipotiroidismo. [24]

La terapia ormonale sostitutiva (HRT) è considerata la scelta terapeutica più appropriata, insieme alla terapia cognitivo-comportamentale.

È importante includere il progesterone nella terapia estrogenica per prevenire l'iperplasia endometriale. [102]

Gli estrogeni somministrati per via transdermica sono preferibili alla pillola anticoncezionale (COC) in quanto non influenzano la secrezione di IGF-1, un ormone cruciale per la crescita ossea che può essere ridotto dalla COC. [103]

Tuttavia, l'HRT da sola non è sufficiente per ripristinare completamente la funzione ovarica e stimolare l'ovulazione. Inoltre, può anche mascherare la persistenza di problemi sottostanti, come carenze nutrizionali, deficit energetici o stress psicologico, dando un falso senso di recupero della ciclicità mestruale.

È necessaria ulteriore ricerca a lungo termine per comprendere meglio l'efficacia della terapia ormonale sulla densità minerale ossea e per determinare la dose e il metodo di somministrazione ottimali affinché l'estradiolo possa agire nel modo migliore sul versante osseo. [102]

D'altra parte, è noto che l'esposizione agli steroidi sessuali può favorire il recupero della regolarità ormonale e migliorare la funzionalità del sistema GnRH, favorendo la ripresa della pulsatilità. [8]

Pertanto, sebbene la terapia ormonale sia fondamentale nel trattamento dell'FHA, da sola non è sufficiente per garantire una completa guarigione. [16]

Terapie non ormonali

Attualmente non disponiamo ancora di dati sufficientemente solidi per consigliare un trattamento specifico non ormonale per le pazienti con FHA. Tuttavia, sono stati segnalati alcuni effetti positivi sui livelli di LH attraverso l'uso di composti contenenti levo-acetil-carnitina e l-carnitina. [104]

Inoltre, il naltrexone - un bloccante dei recettori degli oppioidi a lunga durata d'azione - si è rivelato efficace nell'aumentare la frequenza e l'ampiezza delle pulsazioni dell'LH ed è stato utilizzato per ripristinare la stimolazione del GnRH. Questi risultati suggeriscono che i bassi livelli di LH potrebbero essere correlati a un controllo alterato dell'ipotalamo mediato dagli oppioidi. [64]

2. SCOPO DELLO STUDIO

Il presente studio osservazionale si propone di esplorare le caratteristiche psicometriche di un campione di donne con FHA in base alla gravità dei fenotipi endocrini, tenendo conto anche di alcune caratteristiche cliniche relative alla loro anamnesi.

3. MATERIALI E METODI

Abbiamo analizzato retrospettivamente un database (2018-2023) contenente i dati antropometrici, clinici, ormonali e psicometrici di un gruppo di donne di etnia caucasica che si sono rivolte all'Ambulatorio di Endocrinologia Ginecologica dell'IRCCS Policlinico San Matteo – Università degli Studi di Pavia e all'Ambulatorio di Endocrinologia Ginecologica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo – Alessandria, per la diagnosi e il trattamento delle disfunzioni mestruali.

Abbiamo incluso nella nostra analisi pazienti con diagnosi di oligomenorrea (frequenza del ciclo mestruale > 45 giorni e $<$ di 6 mesi) o amenorrea (assenza di ciclo mestruale per almeno sei mesi) di natura ipotalamica con valori di LH diminuiti (ipogonadotropa) o normali (normogonadotropa), almeno due anni dopo il menarca. La diagnosi è stata formulata secondo criteri diagnostici clinici e ormonali consolidati, utilizzati di routine nei nostri Ambulatori [105].

Tutte le pazienti hanno compilato questionari facenti parte della Valutazione Psicometrica standard in uso per i disturbi del ciclo mestruale, riguardanti l'attitudine verso le proprie forme corporee, il rischio di disturbi del comportamento alimentare, i disturbi del tono dell'umore e la percezione dello stress.

Sono state escluse dallo studio le pazienti nelle seguenti condizioni:

- Stato di gravidanza;
- Anamnesi di patologie maggiori (compresi disturbi endocrini e psichiatrici);
- Uso di droghe o sintomi di dipendenza da alcol;
- Diagnosi pregressa di disturbi alimentari e di disturbi del sonno.

Nell'analisi sono stati inclusi:

- Età, peso e altezza per poter calcolare il BMI;
- Anamnesi di eventi stressanti;
- Presenza di condotte ortoressiche;
- Frequenza dell'attività fisica ($>$ o $<$ 2 volte/settimana);
- Utilizzo di psicofarmaci.

I questionari di valutazione psicometrica utilizzati sono stati i seguenti:

- *Eating Attitude Test (EAT)*: uno strumento di autovalutazione standardizzato con 26 domande, che riporta i sintomi e le preoccupazioni caratteristiche dei disturbi alimentari. L'EAT-26 utilizza una scala a sei punti basata sulla frequenza con cui l'individuo mette in atto specifici comportamenti. Alle domande si può rispondere:

“sempre”, “di solito”, “spesso”, “qualche volta”, “raramente e mai”. È considerato uno screening di base e le pazienti sono classificate a rischio quando lo score totale è ≥ 20 [106].

- *Bulimia Investigation Test (Edinburgh) (BITE)*: uno strumento di autovalutazione validato per valutare il rischio di comportamenti bulimici. Vengono indagate le abitudini alimentari, i sintomi e i comportamenti associati con il binge eating. I pazienti vengono classificati in base al loro punteggio come a basso rischio (< 10 punti), a medio rischio (tra 10 e 24 punti) e ad alto rischio (≥ 25 punti) di soffrire di bulimia. [107]
- *Body Attitude Test (BAT)*: uno strumento di autovalutazione inteso a misurare l'esperienza corporea soggettiva e l'atteggiamento verso il proprio corpo, pensato per soggetti di sesso femminile. Il BAT è composto da 20 item e misura tre fattori da valutare su una scala a 6 punti (0-5): disprezzo delle dimensioni del proprio corpo, mancanza di familiarità con il proprio corpo e insoddisfazione per le proprie forme corporee. Il punteggio totale massimo è 100 con un cut-off > 36. [108] Più è alto il punteggio, più il rapporto con il proprio corpo è patologico. [109]
- *State-Trait Anxiety Inventory (STAI)*: uno strumento di autovalutazione psicologica con 40 domande relative all'ansia, in grado di evidenziare la presenza o meno di ansia di stato (I-stato – STAI-I) e ansia di tratto (I-tratto – STAI-II). L'ansia di stato rappresenta un'esperienza ansiosa in un arco di tempo limitato, in relazione a circostanze e stimoli contingenti; l'ansia di tratto invece indica la tendenza costante ad affrontare ogni situazione di vita con ansia eccessiva, è quindi un tratto della personalità e non è legata necessariamente a un particolare evento. Lo score range va da 20 a 80: ≤ 40 = no ansia; 41-50 = lieve; 51-60 = moderata; > 60 = severa [106].
- *Beck Depression Inventory (BDI)*: uno strumento di autovalutazione con 21 domande, validato per la valutazione dei sintomi affettivi, psicologici e

psicosomatici associati alla depressione. Lo score totale (che varia da 0 a 63: < 10 = no depressione; 10-18 = lieve; 19-29 = moderata; 30-63 = severa) deriva dalla somma degli score di ogni domanda in una scala di Likert che va da 0 a 3 [110].

- Perceived Stress Scale (PSS): uno strumento psicometrico in grado di misurare la percezione globale dello stress. È ampiamente utilizzato per analizzare il livello in cui le situazioni potenzialmente stressanti vengono percepite come realmente stressanti da una persona [108]. Le domande sono poste in maniera tale da identificare quanto le intervistate considerino fuori dal loro controllo e sovraccariche le loro vite. La scala include anche alcune domande dirette sui livelli di stress percepito. Lo score è diviso in 4 differenti categorie (che vanno da 0 a 40 punti): 1) 0-6: basso livello di stress; 2) 7-19: livello medio di stress; 3) 20-25: alto livello di stress; 4) >26: livello di stress molto alto.
- Scala di Paykel: La scala di Paykel prende in considerazione gli ultimi sei mesi e suddivide gli eventi in 10 categorie (lavoro, educazione, problemi economici, salute, lutto, emigrazione, vita sentimentale, problemi legali, relazioni familiari ed area coniugale) e di ciascun evento richiede di valutare (su una scala da 1 a 5) l'indipendenza dalla malattia e l'impatto oggettivamente negativo; la valutazione viene effettuata mediante un'intervista semistrutturata e validata successivamente mediante un punteggio liberamente attribuito dal paziente stesso. Nella versione italiana, curata da Fava e Osti (1982), gli eventi sono stati portati a 63. [111]

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando test parametrici e non parametrici, in modo appropriato. Abbiamo considerato statisticamente significativo un p-value minore di 0.05, e sono state utilizzate anche tabelle di frequenza.

4. RISULTATI

Il nostro campione include 111 donne con FHA con un'età media di 25 anni [IC per la media al 95%: 23-27] e un range di età compreso tra 17 e 41 anni. Il peso corporeo medio è di $53,5 \pm 5,7$ kg, il BMI medio è di $19,2$ kg/m² [IC per la media al 95%: 18.7-19.5]. Tutte le pazienti incluse nello studio hanno un grado di istruzione elevato (scolarità > 13 anni, o comunque in corso di istruzione superiore).

La severità della FHA è variabile, nella Tabella 1 sono riassunti i diversi fenotipi. Le pazienti con FHA con bassi valori di LH e con FHA con normali valori di LH sono risultate significativamente più giovani rispetto alle pazienti con FHOA ($p=.01$ e $p=.005$, rispettivamente). Nelle donne con FHOA il peso corporeo è risultato leggermente più elevato rispetto agli altri due gruppi, anche se non in maniera statisticamente significativa. Invece il BMI è risultato significativamente più alto nelle donne con FHOA rispetto alle pazienti con FHA con bassi valori di LH ($p=.007$) e con FHA con normali valori di LH ($p=.04$).

Tabella 1.

	FHA con bassi valori di LH (n=61)	FHA con normali valori di LH (n=25)	FHOA (n=25)
Età (anni) M [95% CI]	24 [22-26]	22 [21.1-26.8]	28 [25.3-29.8]
Peso corporeo (Kg) M\pmSD	52.9 \pm 5.5	52.8 \pm 5.1	55.7 \pm 6.4
BMI (Kg/m²) M [95% CI]	18.7 [18.4-19.2]	19.3 [18.4-19.8]	19.8 [19.0-21.5]

L'ortoressia è risultata abbastanza comune nel nostro campione di studio, essendo presente nel 78,4% (n=87) delle pazienti, senza differenze statisticamente significative tra i gruppi (FHA con bassi valori di LH: 82,0% (n=50); FHA con normali valori di LH: 68% (n=17); FHOA: 80,0% (n=20)).

Lo stesso vale per l'esercizio fisico intenso, che è stato riscontrato nel 61,3% (n=68) del nostro campione di studio, senza differenze statisticamente significative tra i gruppi (FHA con bassi valori di LH: 63,9% (n=39); FH con normali valori di LH: 56% (n=14); FHOA: 60% (n=15). Solo una minoranza (n=17; 15,3%) non svolgeva alcuna attività fisica, mentre il 23,4% (n=26) svolgeva attività fisica 1-2 volte a settimana. La media di tempo dedicato all'esercizio fisico nel nostro campione di studi è di 3 ore a settimana [IC per la media al 95%: 3-4] con un range da 0 a 36 ore a settimana. Non sono state messe in evidenza differenze statisticamente significative tra i gruppi (FHA con bassi valori di LH: 3 [IC per la media al 95%: 3,0-4,3]; FHA con normali valori di LH: 3 [IC per la media al 95%: 2-5,8]; FHOA: 4 [IC per la media al 95%: 3,0-4,5]).

È interessante notare che un evento di vita stressante secondo la Scala di Paykel è presente nella maggior parte del nostro campione di studio (n=99; 89,2%), ma le donne con FHA con normali valori di LH hanno riferito un numero significativamente inferiore di eventi stressanti (n=18; 72%) rispetto alle donne con FHA con bassi valori di LH (n=56; 91,8%) e alle donne con FHOA (n=25; 100%) (χ^2 : 11.1; p=.004). Gli eventi stressanti riferiti sono estremamente variabili, e vanno da profondi traumi familiari (decesso di un genitore, tentativi di suicidio) a stressors considerabili come più "lievi" (cambi di scuola, trasferimenti, fine di una relazione sentimentale).

Il tasso di utilizzo di molecole psicoattive è risultato del 13,5% (n=15) senza differenze statisticamente significative tra i gruppi (FHA con bassi valori di LH: 9,8% (n=6); FHA con normali valori di LH: 16% (n=4); FHOA: 20% (n=5)).

La Tabella 2 riassume i risultati dei test psicometrici nel nostro campione di studio in base al fenotipo di FHA.

Tabella 2.

	FHA con bassi valori di LH (n=61)	FHA con normali valori di LH (n=25)	FHOA (n=25)
EAT M [95% CI]	8 [6.4-14]	6 [4.1-13.0]	9 [6.3-23.6]
BITE M [95% CI]	8 [7.0-9.6]	9 [5.1-12.0]	12 [7.0-16.0]
BAT M [95% CI]	25 [23.4-29.6]	27 [20.1-31.7]	32.0 [27.1-37.8]
STAI-I M±SD	43.6±12.6	42.1±13.0	41.0±13.0
STAI-II M±SD	45.0±10.9	44.2±14.5	44.9±11.3
BDI M [IC 95%]	6 [4-8]	3 [2-9]	5 [2.1-10.6]
PSS M±SD	20.6±6.5	20.4±9.2	18.3±5.9

Da questi dati emerge che i punteggi dei disturbi del comportamento alimentare – misurati tramite i questionari EAT (Eating Attitude Test) e BITE (Bulimia Investigation Test) – non differiscono tra i gruppi, mentre l’insoddisfazione per le proprie forme corporee è più presente nelle donne con FHOA rispetto alle donne con FHA con bassi valori di LH ($p=.05$).

Il test EAT è risultato positivo – cioè suggestivo di rischio per lo sviluppo di disturbi alimentari – nel 27% ($n=30$) del nostro campione, con alcune differenze non significative tra i gruppi (FHA con bassi valori di LH: 27,9% ($n=17$); FHA con normali valori di LH: 16% ($n=4$); FHOA 36,0% ($n=9$)).

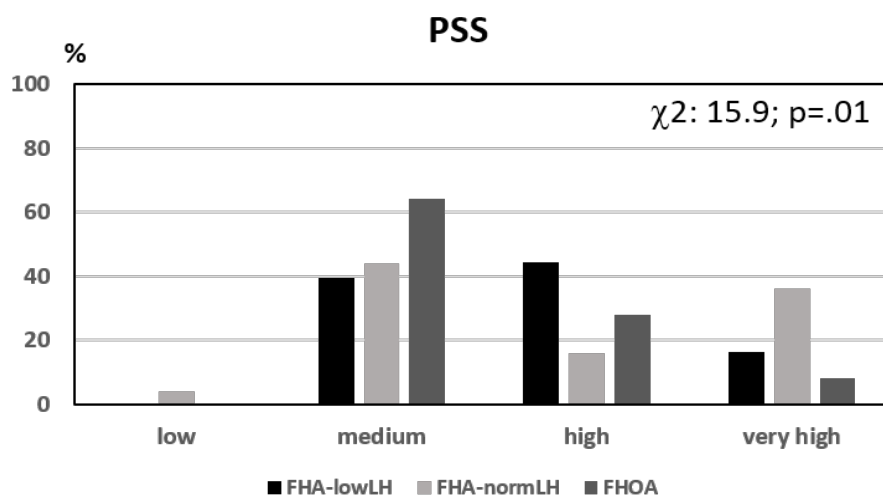
Un’evidenza di rischio bulimico al test BITE è presente nel 42,3% ($n=47$) del nostro campione, con alcune differenze non statisticamente significative tra i gruppi (FHA con bassi valori di LH: 37,7% ($n=23$); FHA con normali valori di LH: 40% ($n=10$); FHOA: 56,0% ($n=14$)).

I punteggi patologici al BAT (Body Attitude Test) – che suggeriscono l’insoddisfazione verso il proprio corpo – sono presenti nel 27,9% (n=31) delle pazienti, con alcune differenze non statisticamente significative tra i gruppi (FHA con bassi valori di LH: 24,6% (n=15); FHA con normali valori di LH: 28,0% (n=7); FHOA: 36,0% (n=9)).

Gli score dell’ansia di stato e dell’ansia di tratto (STAI-I e STAI-II, rispettivamente) sono risultati sostanzialmente sovrapponibili fra i diversi gruppi. Lo stesso vale per gli score della depressione (BDI). Più della metà del nostro campione (58.6%, n=65) riporta un’ansia di stato almeno lieve, e il 62.2% (n=69) riporta un’ansia di tratto almeno lieve. Circa un terzo del nostro campione (28.8%; n=32) riporta un grado di depressione almeno lieve.

Gli score dello stress percepito (PSS) evidenziano *in primis* che la quasi totalità del campione (99.1%; n=110) percepisce lo stress ad un livello almeno moderato. La Figura 3 riporta il tasso di stress percepito nei differenti gruppi, evidenziando come le donne con FHA con bassi valori di LH e con FHA con normali valori di LH riportino un grado di stress percepito maggiore rispetto alle donne con FHOA (χ^2 : 15.9; p=.01). In particolare, livelli di stress percepito alti/molto alti sono presenti nel 60.7 % (n=37) delle pazienti con FHA con bassi valori di LH e nel 52 % (n=13) delle pazienti con FHA con normali valori di LH.

Figura 3.



5. DISCUSSIONE

I risultati della nostra indagine psicometrica in un campione di donne con disfunzione mestruale di tipo funzionale conducono a ritenere che un terreno comune di vulnerabilità sia condiviso tra i diversi sottotipi di FHA, indipendentemente dalla gravità del fenotipo. Viene messa in evidenza una marcata prevalenza di comportamenti alimentari squilibrati tra le donne FHA: una diagnosi positiva all'Eating Attitude Test (EAT) è presente in quasi un terzo della nostra coorte, senza differenze significative tra i gruppi (FHA con bassi valori di LH: 27,9% (n=17); FHA con normali valori di LH: 16% (n=4); FHOA: 36,0% (n=9)). Inoltre, il 27,9% (n=31) delle pazienti ha mostrato punteggi patologici nel Body Attitude Test (BAT), con un'insoddisfazione leggermente superiore per il proprio corpo nelle donne con FHOA rispetto alle donne con FHA con bassi valori di LH ($p=.05$).

La tendenza ad avere una percentuale maggiore di diagnosi BITE (Bulimia Investigation Test) positive nel gruppo di pazienti con FHOA, composto da donne significativamente meno giovani, è una conferma della maggiore incidenza di sintomi bulimici nelle donne adulte, forse spiegata dall'evoluzione di una FHA adolescenziale caratterizzata da tratti alimentari disfunzionali prevalentemente di tipo restrittivo. Ciò è ulteriormente supportato dal BMI significativamente più alto nelle donne con FHOA rispetto alle donne con FHA con bassi valori di LH ($p=.007$) o con FHA con normali valori di LH ($p=.04$), che studi precedenti hanno dimostrato essere inversamente correlato con le sottoscale EAT-26 di dieta e controllo nell'assunzione del cibo.

Le donne con FHOA condividono caratteristiche comuni con le donne con FHA, ma il flusso mestruale irregolare indica il ruolo del tessuto adiposo o del binge eating come sensibilizzatori dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaie.

La presenza dell'ortoressia nervosa tra i soggetti della nostra coorte, pari al 78,4%, è degna di nota poiché, sebbene non sia ancora inclusa nel DSM V, soddisfa i criteri dello

spettro dei disturbi alimentari che richiedono un approccio multidisciplinare e una consulenza adeguata.

Quasi due terzi del nostro campione (61,3%, n=68) riferisce di praticare attività fisica intensa, senza differenze significative tra i gruppi. Questo dato evidenzia la necessità di una scrupolosa educazione delle pazienti sui rischi dello stress metabolico cronico generato dall'esercizio fisico, anche se non a livello agonistico. La consulenza deve mirare alla riduzione del carico dell'allenamento per consentire alle donne di godere dei benefici dell'attività fisica senza compromettere la loro salute generale e riproduttiva o, in alternativa, di adeguare il carico energetico al dispendio energetico.

Il concetto chiave che lo stress sia potenzialmente la causa più comune di compromesso riproduttivo emerge da più dati. Come già sottolineato, un evento stressante è segnalato nella maggior parte del nostro campione di donne (n=99; 89.2%). Gli eventi stressanti riferiti sono estremamente variabili: vanno da profondi traumi familiari (decesso di un genitore, tentativi di suicidio) a stressors considerabili come più "lievi" (cambi di scuola, trasferimenti, fine di una relazione sentimentale).

È interessante notare come le donne con FHA con normali valori di LH riportino meno eventi stressanti (n=18; 72%) se paragonate al gruppo con FHA con bassi valori di LH (n=56; 91.8%). È altresì vero che le donne con FHOA (n=25; 100%) (χ^2 : 11.1; p=.004) riportano tutte almeno un evento stressante, un dato che verosimilmente riflette le diverse traiettorie che il disturbo mestruale può assumere in risposta allo stress in relazione a peculiari risposte adattative.

E se è vero che la quasi totalità del nostro campione (99.1%; n=110) percepisce uno stress di grado almeno moderato, sottolineiamo che le donne con FHA con bassi valori di LH e con FHA con normali valori di LH riportano un grado di stress percepito maggiore rispetto alle donne con FHOA (χ^2 : 15.9; p=.01). Questo dato supporta l'ipotesi che lo stress psicologico percepito correli positivamente con la severità del fenotipo clinico, risultando dunque fondamentale nello stabilire il grado di compromesso

riproduttivo in una popolazione che è sottoposta a stressors metabolici e psicologici sostanzialmente sovrapponibili. Lo stress psicologico accentua la risposta endocrina al deficit energetico e sensibilizza l'asse riproduttivo al nuovo stressor, aumentando esponenzialmente il suo impatto. A conferma di ciò, le pazienti del gruppo FHA con normali valori di LH riportano un grado di stress significativamente minore (n=18; 72%) rispetto a quelle con FHA con bassi valori di LH (n=56; 91.8%), in modo indipendente dall'età.

Una sensibilizzazione pregressa elicitata da "early life stressors" può manifestarsi clinicamente come disturbi dell'umore o ansia. Più della metà del nostro campione (58.6%, n=65) riporta un'ansia di stato almeno lieve, e il 62.2% (n=69) riporta un'ansia di tratto almeno lieve. Circa un terzo del nostro campione (28.8%; n=32) riporta un grado di depressione almeno lieve.

Purtroppo, una importante limitazione del nostro lavoro è l'assenza di informazioni anamnestiche circa gli stressors precoci.

6. CONCLUSIONI

Riconoscere che lo stress gioca un ruolo fondamentale per l'asse riproduttivo permette alle donne con diagnosi di amenorrea ipotalamica funzionale di ricevere cure più adeguate. In un setting ginecologico moderno nella raccolta anamnestica non si può prescindere dal tentativo di identificare gli stressors.

Accanto alla protezione dell'organismo dagli effetti dell'ipoestrogenismo prolungato mediante la terapia ormonale sostitutiva, l'obiettivo del trattamento deve essere quello di aiutare le nostre pazienti ad identificare e modificare in maniera positiva le attitudini che le sensibilizzano allo stress (per esempio attività fisica intensa, o condotte alimentari non corrette), stabilendo con loro obiettivi comportamentali e favorendo il miglioramento nella percezione delle loro aspettative nei confronti degli altri e di sé.

L'obiettivo del medico curante deve essere quello di assicurare una pianificazione efficace di ogni aspetto della vita riproduttiva, e non solamente quello di recuperare una corretta ciclicità mestruale; dunque, è fondamentale introdurre un aspetto di counselling ed eventualmente di terapia psicologica nel rapporto medico-paziente.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine, (2008) *Current Evaluation of Amenorrhea*. Fertility and Sterility, 90(5), 219-225.
2. Marsh C.A. and Grimstad F., (2014) *Primary Amenorrhea: Diagnosis and Management*. Obstetrical & Gynecological Survey, 69(10), 603–612.
3. Gibbs RS and Danforth DN., (2008) *Danforth's Obstetrics and Gynecology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
4. Haber MJ and Rock JA., (2013) *Mullerian agenesis: diagnosis, management and treatment*. Obstet Gynecol., 121(5), 1134-1137.
5. Marc FA and Speroff LA., (2010) *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
6. Emans S, Herriot J, Laufer MR, et al., (2005) *Pediatric and Adolescent Gynecology*, Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
7. Marsh CA and Smith YR., (2014) Gonal Dysgenesis. In: *Ann Arbor Adolescent Girls: specific Gynecologic Conditions*. MI: University of Michigan Health System, 39.
8. Raivio T, Falardeau J, Dwyer A, Quinton R, Hayes FJ, Hughes VA, Cole LW, Pearce SH, Lee H, Boepple P, Crowley WF Jr, Pitteloud N., (2007) *Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism*. N Engl J Med., 357(9), 863-873.
9. Maione L. et al, (2018) *GENETICS IN ENDOCRINOLOGY: Genetic Counseling for Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism and Kallmann Syndrome: New*

- Challenges in the Era of Oligogenism and next-Generation Sequencing*. European Journal of Endocrinology, 178(3), 55–80.
10. Larijani B, Mh Bastanhagh, Pajouhi M, et al., (2004) *Presentation and outcome of 93 cases of craniopharyngioma*. Eur J Cancer Care, 13(1), 11-15.
 11. Zhu J. et al., (2015) *A Shared Genetic Basis for Self-Limited Delayed Puberty and Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism*, The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 100(4), E646-654.
 12. Gul Nawaz and Alan D. Rogol, (2021) Amenorrhea. *In: StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
 13. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine, (2008) *Current Evaluation of Amenorrhea*. Fertility and Sterility, 90(5), 219-225.
 14. National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health (UK), (2013) *Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems*. London, UK: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists.
 15. Pohl C. R., & Knobil E., (1982) *The role of the central nervous system in the control of ovarian function in higher primates*. Annual Review of Physiology, 44, 583–593.
 16. Garg D. and Berga S.L., (2020) *Neuroendocrine Mechanisms of Reproduction*. Handbook of Clinical Neurology, 171, 3–23.
 17. Gross KM, Matsumoto AM, Bremner WJ., (1987) *Differential control of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone secretion by luteinizing hormone-releasing hormone pulse frequency in man*. J Clin Endocrinol Metab, 64, 675 – 680.
 18. Zawadzki JK, Dunaif A., (1992) Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: toward a rational approach. *In: Dunaif A., Givens J.R., Haseltine F., Merriam G.R. Polycystic ovary syndrome*. Cambridge: Blackwell Scientific Publications, 377 – 384.

19. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. (2004) *Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril., 81(1), 19-25.
20. Azziz R, Carmina E, Dewailly D et al., (2009) *The androgen excess and PCOS society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report*. Fertil Steril, 91, 456 – 488.
21. Teede HJ, Tay CT, Laven J, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, Costello MF, Boivin J, M Redman L, A Boyle J, Norman RJ, Mousa A, Joham AE, (2023) *International PCOS Network. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome*. Fertil Steril., 120(4), 767-793.
22. Berga SL, Guzick DS, Winters SJ, (1993) *Increased luteinizing hormone and alpha-subunit secretion in women with hyperandrogenic anovulation*. J Clin Endocrinol Metab., 77, 895 – 901.
23. Kalro BN, Loucks TL, Berga SL, (2001) *Neuromodulation in polycystic ovary syndrome*. Obstet Gynecol Clin North Am, 28, 35 – 62.
24. Gordon C.M. and others, (2017) *Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 102(5), 1413–39.
25. Matsuzaki T, Azuma K, Irahara M, Yasui T, Aono T., (1994) *Mechanism of anovulation in hyperprolactinemic amenorrhea determined by pulsatile gonadotropin-releasing hormone injection combined with human chorionic gonadotropin*. Fertil Steril., 62(6), 1143-9.
26. Fourman Lindsay T. and Fazeli Pouneh K., (2015) *Neuroendocrine Causes of Amenorrhea—An Update*. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 100(3), 812–24.

27. Delgrange E, Trouillas J, Maiter D, Donckier J, Tourniaire J., (1997) *Sex-related difference in the growth of prolactinomas: a clinical and proliferation marker study.* J Clin Endocrinol Metab., 82(7), 2102-2107.
28. Valassi E, Biller BM, Klibanski A, Swearingen B., (2010) *Clinical features of nonpituitary sellar lesions in a large surgical series.* Clin Endocrinol., 73(6), 798-807.
29. Shahshahani M.N., Wong E.T., (1978) *Primary hypothyroidism, amenorrhea, and galactorrhea.* Arch Intern Med., 138(9), 1411-1412.
30. Sievertsen GD, Lim VS, Nakawatase C, Frohman LA., (1980) *Metabolic clearance, and secretion rates of human prolactin in normal subjects and in patients with chronic renal failure.* J Clin Endocrinol Metab., 50(5), 846-852.
31. O'Flynn N., (2014) *Assessment and treatment for people with fertility problems: NICE guideline.* Br. J. Gen. Pract., 64, 50–51.
32. Mikhael S, Punjala-Patel A, Gavrilova-Jordan L., (2019) *Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Axis Disorders Impacting Female Fertility.* Biomedicines., 7(1), 5.
33. Chapman, C., Cree, L., Shelling, A.N., (2015) *The genetics of premature ovarian failure: current perspectives.* Int. J. Womens Health, 7, 799–810.
34. Van Kasteren, Y.M.; Hundscheid, R.D.; Smits, A.P.; Cremers, F.P.; Van Zonneveld, P.; Braat, D.D., (1999) *Familial idiopathic premature ovarian failure: an overrated and underestimated genetic disease?* Hum. Reprod., 14, 2455–2459.
35. Tassone, F.; Hagerman, P.J.; Hagerman, R.J., (2014) *Fragile x premutation.* J. Neurodev. Disord., 6, 22.
36. Ebrahimi, M.; Akbari Asbagh, F., (2011) *Pathogenesis and causes of premature ovarian failure: an update.* Int. J. Fertil. Steril., 5, 54–65.
37. Nelson LM, Anasti JN, Flack MR., (1966) *Premature ovarian failure.* In: Adashi E.Y., Rock J.A., Rosenwaks Z. *Reproductive endocrinology, surgery, and technology.* Philadelphia: Lippincott-Raven, 1393–410.

38. Cahill, D.J.; Wardle, P.G.; Maile, L.A.; Harlow, C.R.; Hull, M.G., (1977) *Ovarian dysfunction in endometriosis-associated and unexplained infertility*. J. Assist. Reprod. Genet., 14, 554–557.
39. Plante, B.J.; Cooper, G.S.; Baird, D.D.; Steiner, A.Z., (2010) *The impact of smoking on antimüllerian hormone levels in women aged 38 to 50 years*. Menopause. Natio, 17(3), 571–576.
40. Green, D.M.; Sklar, C.A.; Boice, J.D.; Mulvihill, J.J.; Whitton, J.A.; Stovall, M.; Yasui, Y., (2009) *Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the Childhood Cancer Survivor Study*. J. Clin. Oncol., 27, 2374–2381.
41. Judd George E., (1945) *Psychogenic Factors in Gynecology*. California and Western Medicine, 63(4), 164–66.
42. Flanders Dunbar H., (1935) *Emotions And Bodily Changes*. American Journal of Psychiatry, 93(3), 749.
43. Reifenshtein EC Jr., (1946) *Psychogenic or hypothalamic amenorrhea*. Med Clin North Am., 30, 1103-14.
44. O. Watkins Smith., (1944) *The pituitary responses of mature male rats to an oxidative inactivation product of estrone*. Endocrinology, 35(3), 146–157.
45. Ruiz-Zambrana A. and Berga S.L., (2020) *A Clinician's Guide to Functional Hypothalamic Amenorrhea*. Clinical Obstetrics and Gynecology, 63(4), 706–719.
46. Pape J., Herbison A. E., and Leeners B., (2021) *Recovery of Menses after Functional Hypothalamic Amenorrhoea: If, When and Why*. Human Reproduction Update, 27(1), 130–153.
47. Herbison AE., (2016) *Control of puberty onset and fertility by gonadotropin-releasing hormone neurons*. Nat Rev Endocrinol, 12, 452–466.
48. Pauli SA et Berga S., (2010) *Athletic Amenorrhea: Energy Deficit or Psychogenic Challenge?* Annals of the New York Academy of Sciences 1205, 33–38.

49. Nicole C. A. Strock, Mary Jane De Souza, and Nancy I. Williams, (2020) *Eating Behaviours Related to Psychological Stress Are Associated with Functional Hypothalamic Amenorrhoea in Exercising Women*, Journal of Sports Sciences, 38(21), 2396–2406.
50. Morrison A. E., Fleming S., and Levy M. J., (2020) *A Review of the Pathophysiology of Functional Hypothalamic Amenorrhoea in Women Subject to Psychological Stress, Disordered Eating, Excessive Exercise or a Combination of These Factors*. Clinical Endocrinology.
51. Warren M. P. and others, (1999) *Functional Hypothalamic Amenorrhea: Hypoleptinemia and Disordered Eating*, The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 84(3), 873–877.
52. Quennell JH, Mulligan AC, Tups A, Liu X, Phipps SJ, Kemp CJ, Herbison AE, Grattan DR, Anderson GM., (200) *Leptin indirectly regulates gonadotropin-releasing hormone neuronal function*. Endocrinology, 150, 2805–2812.
53. Dominko T, First NL., (1997) *Timing of meiotic progression in bovine oocytes and its effect on early embryo development*. Mol Reprod Dev, 47, 456–467.
54. Dan-Goor M, Sasson S, Davarashvili A, Almagor M., (1997) *Expression of glucose transporter and glucose uptake in human oocytes and preimplantation embryos*. Hum Reprod, 12, 2508–2510.
55. Roland AV, Moenter SM., (2011) *Regulation of gonadotropin-releasing hormone neurons by glucose*. Trends Endocrinol Metab, 22, 443–449.
56. McCosh RB, Breen KM, Kauffman AS., (2019) *Neural and endocrine mechanisms underlying stress-induced suppression of pulsatile LH secretion*. Mol Cell Endocrinol., 498, 110-579.
57. Biller BM, Federoff HJ, Koenig JI, Klibanski A., (1990) *Abnormal cortisol secretion and responses to corticotropin-releasing hormone in women with hypothalamic amenorrhea*. J Clin Endocrinol Metab., 70(2), 311-317.

58. McIver B, Gorman CA., (1997) *Euthyroid sick syndrome: an overview*. *Thyroid.*, 7, 125 – 132.
59. Weber RF, Calogero AE., (1991) *Prolactin stimulates rat hypothalamic corticotropin-releasing hormone and pituitary adrenocorticotropin secretion in vitro*. *Neuroendocrinology* 54, 248–253.
60. Warren MP, Holderness CC, Lesobre V, Tzen R, Vossoughian F, Brooks-Gunn J., (1994) *Hypothalamic amenorrhea and hidden nutritional insults*. *J Soc Gynecol Investig.*, 1(1), 84–88.
61. Centeno ML, Sanchez RL, Reddy AP et al., (2007) *Corticotropin-releasing hormone and pro-opiomelanocortin gene expression in female monkeys with differences in sensitivity to stress*. *Neuroendocrinology*, 86, 277 – 288.
62. Bomba M, Gambera A, Bonini L, Peroni M, Neri F, Scagliola P, Nacinovich R., (2007) *Endocrine profiles and neuropsychologic correlates of functional hypothalamic amenorrhea in adolescents*. *Fertil Steril.*, 87(4), 876-85.
63. Fava M., Rosenbaum JF, McCarthy M, Pava JA, Steingard R, Fox R., (1992) *Correlation between perceived stress and depressive symptoms among depressive outpatients*. *Stress Med* 8, 73-76.
64. Nappi RE, Facchinetti F., (2003) *Psychoneuroendocrine correlates of secondary amenorrhea*. *Arch Womens Ment Health*, 6(2), 83-9.
65. Berga SL, Girton LG., (1989) *The psychoneuroendocrinology of functional hypothalamic amenorrhea*. *Psychiatr Clin North Am*, 12, 105–116.
66. Sydenham A., (1946) *Amenorrhoea at Stanley Camp, Hong Kong, during internment*. *Br Med J*, 2, 159.
67. Giles DE, Berga SL., (1993) *Cognitive and psychiatric correlates of functional hypothalamic amenorrhea: a controlled comparison*. *Fertil Steril*, 60, 486–492.
68. Rebar R., (2000) Evaluation of amenorrhea, anovulation, and abnormal bleeding. *In*: DeGroot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM,

- Koch C, Korbonits M, McLachlan R, New M, Purnell J, Rebar R, Singer F, Vinik A. *Endotext*. South Dartmouth. MA: MDText.com.
69. Bulun S., (2016) Physiology and pathology of the female reproductive axis. In: Melmed S, Kenneth S, Larsen PR, Kronenberg H. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia, PA: Elsevier, 590–664.
70. Gordon CM., (2010) *Clinical practice. Functional hypothalamic amenorrhea*. N Engl J Med., 363(4), 365–371.
71. Golden NH, Carlson JL., (2008) *The pathophysiology of amenorrhea in the adolescent.*, Ann N Y Acad Sci., 1135, 163–178.
72. Bulun S., (2016) Physiology and pathology of the female reproductive axis. In: Melmed S, Kenneth S, Larsen PR, Kronenberg H. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia, PA: Elsevier, 590–664.
73. Berga SL, Mortola JF, Girton L et al., (1989) *Neuroendocrine aberrations in women with functional hypothalamic amenorrhea*. J Clin Endocrinol Metab, 68, 301 – 308.
74. Kletzky OA, Davajan V, Nakamura RM, Thorneycroft IH, Mishell DR, (1975) *Clinical categorization of patients with secondary amenorrhea using progesterone-induced uterine bleeding and measurement of serum gonadotropin levels*. Am J Obstet Gynecol., 121(5), 695–703.
75. Harlow SD., (2000) Menstruation and menstrual disorders : the epidemiology of menstruation and menstrual dysfunction. In: Goldman M.B., Katch M. *Women and Health*. Academic Press. San Diego: 99–113.
76. Juul A, Hagen CP, Aksglaede L, Sørensen K, Mouritsen A, Frederiksen H, Main KM, Mogensen SS, Pedersen AT., (2012) *Endocrine evaluation of reproductive function in girls during infancy, childhood and adolescence*. Endocr Dev, 22, 24–39.
77. Garn Sm, Wagner B., (1969) The adolescent growth of the skeletal mass and its implications to mineral requirements. In: Heald F.P. *Adolescent nutrition and Growth*. New York: appleton- Century Crofts, 139-161.

78. Bonjour JP, Theintz G, Buchs B, Slosman D., Rizzoli R., (1991) *Critical years and stages of pubertà for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence*. J Bone miner res, 73, 555-563.
79. Crandall CJ, Tseng CH, Karlamangla AS, Finkelstein JS, Randolph JF Jr, Thurston RC, Huang MH, Zheng H, Greendale GA, (2013) *Serum sex steroid levels and longitudinal changes in bone density in relation to the final menstrual period*. J Clin Endocrinol Metab, 98, 654–663.
80. Taes Y, Lapauw B, Vandewalle S, Zmierzak H, Goemaere S, Vanderschueren D, Kaufman JM, T’Sjoen G, (2009) *Estrogen-specific action on bone geometry and volumetric bone density: longitudinal observations in an adult with complete androgen insensitivity*. Bone, 45, 392–397.
81. Warren MP, Brooks-Gunn J, Fox RP, Holderness CC, Hyle EP, Hamilton WG, (2002) *Osteopenia in exercise-associated amenorrhea using ballet dancers as a model: a longitudinal study*. J Clin Endocrinol Metab, 87, 3162–3168.
82. Davies JH, Evans BAJ, Gregory JW., (2005) *Bone acquisition in healthy children*. Arch Dis Child, 87, 2391–2394.
83. Meczekalski B, Podfigurna-Stopa A, Genazzani AR., (2010) *Hypoestrogenism in young women and its influence on bone mass density*. Gynecol Endocrinol, 26, 652–657.
84. Couzinet B, Young J, Brailly S, Le Bouc Y, Chanson P, Schaison G., (1999) *Functional hypothalamic amenorrhea: a partial and reversal gonadotropin deficiency of nutritional origin*. Clin Endocrinol, 50, 229-235.
85. Giovinazzo S, Sukkar SG, Rosa GM, Zappi A, Bezante GP, Balbi M, Brunelli C., (2019) *Anorexia nervosa and heart disease: a systematic review*. Eat Weight Disord, 24, 199-207.

86. Meczekalski B, Katulski K, Czyzyk A, Podfigurna-Stopa A, Maciejewska-Jeske M., (2014) *Functional hypothalamic amenorrhea, and its influence on women's health.* J Endocrinol Invest., 37(11), 1049-56
87. Mendelsohn M.E., (2002) *Protective effects of estrogen on the cardiovascular system.* Am J Cardiol, 89,12–17.
88. Reckelhoff JF., (2005) *Sex steroids, cardiovascular disease, and hypertension: unanswered questions and some speculations.* Hypertension, 45, 170–174.
89. Ouyang P, Michos ED, Karas RH., (2006) *Hormone replacement therapy and the cardiovascular system lessons learned and unanswered questions.* J Am Coll Cardiol, 47, 1741–1753.
90. O'Donnell E, Goodman JM, Harvey PJ., (2011) *Clinical review: cardiovascular consequences of ovarian disruption: a focus on functional hypothalamic amenorrhea in physically active women.* J Clin Endocrinol Metab, 96, 3638–3648.
91. Gordon CM, Bachrach LK, Carpenter TO, Crabtree N, El-Hajj Fuleihan G, Kutilek S, Lorenc RS, Tosi LL, Ward KA, Ward LM, Kalkwarf HJ., (2008) *Dual energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the 2007 ISCD pediatric official positions.* J Clin Densitom, 11, 43–58.
92. Prokai D, Berga SL., (2016) *Neuroprotection via Reduction in Stress: Altered Menstrual Patterns as a Marker for Stress and Implications for Long-Term Neurologic Health in Women.* Int J Mol Sci., 17(12), 2147.
93. Reindollar, R.H.; Novak, M.; Tho, S.P.; McDonough, P.G., (1986) *Adult-onset amenorrhea: A study of 262 patients.* Am. J. Obstet. Gynecol., 155, 531–543.
94. Dundon, CM, Rellini, AH, Tonani, S, et al., (2010) *Mood disorders and sexual functioning in women with functional hypothalamic amenorrhea.* Fertil Steril, 94, 2239–2243.
95. Berga SL, Loucks TL., (2006) *Use of cognitive behavior therapy for functional hypothalamic amenorrhea.* Ann N Y Acad Sci, 1092, 114–129.

96. Marcus MD, Loucks TL, Berga SL., (2001) *Psychological correlates of functional hypothalamic amenorrhea*. *Fertil Steril*, 76, 310–316.
97. Miller KK, Lawson EA, Mathur V, Wexler TL, Meenaghan E, Misra M, Herzog DB, Klibanski A., (2007) *Androgens in women with anorexia nervosa and normal-weight women with hypothalamic amenorrhea*. *J Clin Endocrinol Metab*, 92, 1334–1339.
98. Hofmann, S.G.; Asnaani, A.; Vonk, I.J.J.; Sawyer, A.T.; Fang, A., (2012) *The efficacy of cognitive behavioral therapy: A review of meta-analyses*. *Cogn. Ther. Res.*, 36, 427–440.
99. Sterling, P.; Eyer, J., (1988) *Allostasis: A new paradigm to explain arousal pathology*. In *Handbook of Life Stress, Cognition and Health*. New York: Fisher, S., Reason, J., Eds.; John Wiley & Sons, 629–649.
100. Berga, S.L.; Marcus, M.D.; Loucks, T.L.; Hlastala, S.; Ringham, R.; Krohn, M.A., (2003) *Recovery of ovarian activity in women with functional hypothalamic amenorrhea who were treated with cognitive behavior therapy*. *Fertil. Steril.*, 80, 976–981.
101. Berga SL, Marcus MD, Loucks TL, et al., (2003) *Recovery of ovarian activity in women with functional hypothalamic amenorrhea who were treated with cognitive behavior therapy*. *Fertil Steril.*, 80, 976 – 981.
102. Roberts RE, Farahani L, Webber L, Jayasena C., (2020) *Current understanding of hypothalamic amenorrhoea*. *Ther Adv Endocrinol Metab*.
103. Weissberger AJ, Ho KK, Lazarus L., (1991) *Contrasting effects of oral and transdermal routes of estrogen replacement therapy on 24-hour growth hormone (GH) secretion, insulin-like growth factor I, and GH-binding protein in postmenopausal women*. *J Clin Endocrinol Metab.*, 72(2), 374–381.
104. Genazzani AD, Despini G, Czyzyk A, et al., (2017) *Modulatory effects of L-carnitine plus L-acetyl-carnitine on neuroendocrine control of hypothalamic*

- functions in functional hypothalamic amenorrhea (FHA)*. Gynecol Endocrinol, 33, 963–967.
105. Genazzani AD, Ricchieri F, Lanzoni C, Strucchi C, Jasonni VM, (2006) *Diagnostic and therapeutic approach to hypothalamic amenorrhea*. Ann NY Acad Sci, 1092, 103–113.
106. Spielberger CD, Gorsuch, RL, Lushene. RE., (1970) *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
107. E. Orlandi, E. Mannucci, (2005) *Bulimic Investigatory Test, Edinburgh (BITE). A validation study of the Italian Version*. Eating and Weight Disorders.
108. Cohen S, Karmarck T, Mermerlstein R., (1983) *A global measure of perceived stress*. Journal of health and social behavior, 24, 385-396.
109. Probst, M., Vandereycken, W., Van Coppenolle, H., & Vanderlinden, (1995) *J. Body Attitude Test (BAT): APA PsycTests*.
110. Richter P, Werner J, Heerlein A, Kraus A, Sauer H., (1993) *On the validity of the Beck Depression Inventory. A review*. Psychopathology, 31, 160-8.
111. Fava G., Osti R. M., (1981) *Scala di Paykel per gli Eventi Stressanti*. Firenze: Giunti Organizzazioni Speciali.