

LE AMENORREE PRIMARIE: NORMOGONADOTROPE, IPOGONADOTROPE, IPERGONADOTROPE

PRIMARY AMENORRHEAS: NORMOGONADOTROPIC, HYPOGONADOTROPIC, HYPERGONADOTROPIC

DOI: [10.53146/Iriog1202160](https://doi.org/10.53146/Iriog1202160)

ABSTRACT

Menarche is a critical cue of female sexual and reproductive health. Therefore, the absence of menses at appropriate age needs a competent evaluation. The article outlines the various pathogenesis behind the symptom of primary amenorrhea, starting from situations not related to endocrine disorders such as outflow tract obstruction or uterine underdevelopment. The diagnostic assessment in situations of hypogonadism is often a challenge for the clinician and may require successive rounds of investigation, especially in the differential diagnosis between pubertal delay and hypogonadotropic hypogonadism. An impaired development of the gonads is, for females, one of the leading causes of primary amenorrhea: understanding the genetics behind gonadal dysgenesis improves the ongoing care of the girl and the prediction of associated medical problems. Therapeutic options for these different situations will be the topic of a following review.

KEYWORDS: *primary amenorrhoea; constitutional pubertal delay, hypogonadotropic hypogonadism; functional hypogonadism; premature ovarian deficiency.*

INTRODUZIONE

Definiamo amenorrea primaria, nella nostra popolazione, l'assenza di mestruazione a 15 anni con presenza di caratteri sessuali secondari; tuttavia già a 13 anni se non si ha la comparsa del telarca è corretto iniziare alcuni accertamenti. Anche la mancata comparsa del menarca

4 anni dopo l'esordio del bottone mammario è un parametro indicativo di necessità diagnostica. Poiché un quadro di amenorrea primaria rimanda a molteplici patogenesi, nella nostra trattazione delineiamo in modo sintetico i quadri più frequenti e il relativo iter diagnostico, suddividendo le forme in base al livello di compromissione organica o fun-

Vincenzina Bruni¹
Metella Dei²

1 - Università degli Studi di Firenze f. c.
2 - Ginecologa endocrinologa. I. p. Firenze

Autore di riferimento /
Corresponding Author:

Vincenzina Bruni

vbruni@unifi.it

zionale. Distinguiamo perciò, a grandi linee, amenorree con normale funzione ovarica, amenorree con alterata produzione di gonadotropine (su base organica o funzionale), condizioni di deficit ovarico con elevati livelli di gonadotropine.

Le amenorree primarie con normale funzione ovarica

Conseguono ad alterazioni anatomiche del tratto genitale inferiore, che possono dare origine a criptomenorrea o amenorrea primaria irreversibile.

CRIPTOMENORREA

Si caratterizza per impossibilità del flusso mestruale a defluire all'esterno per la presenza di una *patologia ostruttiva del tratto genitale inferiore*, quale:

- imene imperforato;
- setti vaginali trasversi a livello del tratto vaginale inferiore, medio e superiore;
- atresia/agenesia del tratto vaginale distale;
- agenesia/disgenesia della cervice uterina.

Quest'ultima rappresentata da condizioni anatomiche diverse che vanno dal mancato sviluppo della cervice alla presenza di abbozzi di tessuto cervicale variamente rappresentati in associazione ad atresia della parte distale della vagina. In questi casi la morfologia del corpo uterino è generalmente normale.

Questi quadri sono nella maggior parte dei casi clinicamente silenti nell'infanzia. Al momento del menarca, per contro, l'accumulo di sangue mestruale a monte dell'ostruzione può determinare ematocolpo, ematometra ed ematosalpinge nei casi di ostruzione vaginale, ematometra ed ematosalpinge nei casi di ostruzione della cervice uterina, con vagina pervia.

Nei soggetti portatori di queste patologie malformative lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari è completo, la crescita somato-staturale è normale e l'amenorrea primaria si accompagna a dolore pelvico progressivamente invalidante a comparsa periodica, tendenzialmente mensile. Sul piano diagnostico la valutazione dei genitali esterni permette di evidenziare un imene imperfo-

rato, non riconosciuto alla nascita o ad esami successivi nell'infanzia. Lo studio ecografico dei genitali interni sia esso eseguito per via transaddominale che per via transperineale/translabiale^[1] o transrettale è in grado di evidenziare la sede e l'entità della raccolta ematica. Un accurato imaging, con eventuale ricorso alle scansioni ecografiche in 3D o a RM, è fondamentale per ottimizzare il drenaggio della raccolta ematica soprattutto nelle forme di ostruzione distale. La definizione dello spessore del setto, della sua distanza dall'aditus vaginale e della presenza o meno di cervice normoconformata è condizione necessaria per una adeguata correzione chirurgica.

Amenorrea primaria irreversibile, normogonadotropa, da cause malformative

Ne è causa il mancato o deficitario sviluppo uterino, pur in presenza di ovaie funzionanti. Facciamo riferimento all'ipo-aplasia mulleriana o sindrome di Rokitansky Kunster Hauser Mayer (MRKHs), che ha una prevalenza stimata di 1/5000 soggetti, caratterizzata da assenza della porzione vaginale distale e della cervice con spiccato ipo-sviluppo uterino. La sindrome ha probabilmente una base genetica, anche se attualmente non del tutto chiarita^[2]; le manifestazioni fenotipiche sono varie. La porzione vaginale residua è di dimensioni variabili, in alcuni casi anche completamente assente, con imene non nettamente visualizzabile; anche l'abbozzo uterino può essere variamente rappresentato, talora è duplice o dislocato, talora può contenere endometrio funzionante.

Vista l'associazione con la malconformazione vaginale è fondamentale per la diagnosi la valutazione sia dei genitali esterni che interni in questi soggetti che presentano un completo sviluppo dei caratteri sessuali secondari, normale crescita staturale, ma assenza del menarca ad una età ≥ 15 anni, in assenza di sintomatologia dolorosa pelvica importante o solo con vaga sintomatologia algica pelvica periodica. Riguardo alla Sindrome si distinguono:

1. Tipo 1 (44% dei casi) con ipoplasia utero-vaginale variabile isolata, in assenza di altri difetti extragenitali
2. Tipo 2 (56% dei casi) associato ad al-

tre anomalie congenite extragenitali, in prevalenza renali e scheletriche, tra cui l'associazione MURCS (Mullerian duct aplasia, Renal dysplasia, Cervicothoracic Somite dysplasia).

È stata identificata anche una forma associata a iperandrogenismo, correlata a mutazioni del gene WNT4.

Diagnostica. La valutazione morfologica dei genitali esterni può evidenziare una agenesia completa della vagina; in 2/3 dei casi utilizzando un microcatetere lubrificato passato delicatamente oltre l'aditus vaginale, è possibile rilevare la presenza di uno sfondato vaginale di dimensioni ridotte, se pur variabili, e a fondo cieco. L'esame ecografico della regione pelvica mette in evidenza ovaie normo-funzionanti, se pur talora dislocate come sede, e la mancanza di un utero di adeguato sviluppo; possono essere evidenziati uno o due abbozzi talvolta con rima endometriale visibile o con piccole raccolte ematiche. Gli abbozzi uterini non funzionanti più facilmente sfuggono alla valutazione ecografica. Non va trascurata la valutazione dell'apparato renale.

Altre patologie uterine che possono determinare distruzione del tessuto endometriale e amenorrea, pur in presenza di ovaie normofunzionanti, quali sinechie post-chirurgia e post-radioterapia e lesioni granulomatosi infiammatorie (tubercolosi) di solito si manifestano in età fertile o avanzata, ma eccezionalmente anche in età pre-menarcale.

Le amenorree primarie ipogonadotrope: dai ritardi costituzionali agli ipogonadismi ipogonadotropi

Complessa è la diagnostica tra il ritardo puberale costituzionale nelle sue varianti e l'ipogonadismo ipogonadotropo che si può esprimere come condizione permanente (da cause genetiche, da patologia malformativa, da cause organiche) e come forma funzionale a diversa eziologia.

Si stima che > 30% dei soggetti che consultano per ritardo puberale abbia una forma costituzionale; 56% nelle ragazze versus 82% nei maschi in una casistica di 589 pazienti valutati per *ritardo puberale*^[3]. Nel 50-80% dei casi di ritardo puberale *costituzionale* è presente familiarità, anche se con chiara eterogeneità

genetica. Da notare che gli studi genetici hanno messo in evidenza che mutazioni degli stessi geni sono coinvolte nella genesi di quadri di ritardo costituzionale, ipogonadismo ipogonadotropo, deficit di Gh parziali^[4] e anche nella vulnerabilità ad amenorree secondarie ipotalamiche. Questo comporta ad esempio che il 10% dei familiari di soggetti con deficit di gonadotropine può presentare un ritardo puberale costituzionale. Inoltre è stata dimostrata la possibile reversibilità in età adulta di situazioni etichettate come ipogonadismo ipogonadotropo in età adolescenziale.

La diagnosi di ritardo puberale costituzionale si basa, oltre ai dati anamnestici, sulla valutazione della crescita staturale: particolare attenzione meritano i soggetti che presentano una decelerazione nella crescita che inizia nei primi due o tre anni di vita, con un'altezza che rimane tra 3° e 10° percentile fino all'inizio della pubertà, in associazione ad un rallentamento di maturazione puberale: il cosiddetto *ritardo costituzionale di crescita e pubertà (RCCP)*. D'altro lato abbiamo soggetti con statura sotto il 50° percentile, ma in armonia con lo sviluppo ritardato dei caratteri sessuali secondari nei quali l'intervallo tra telarca, picco di crescita e menarca ripercorre, con qualche anno di ritardo, le tappe della pubertà fisiologica. L'età ossea è tendenzialmente ritardata rispetto alla cronologica, ma in accordo con l'altezza e con lo stadio di Tanner raggiunto. Le concentrazioni di FSH, LH, estradiolo, IGF-1, ormoni tiroidei sono anch'esse tendenzialmente in accordo con la maturazione puberale e l'età ossea. I livelli di inibina B sono attualmente allo studio come marker diagnostico, ma i dati disponibili sono prevalentemente relativi ai maschi. L'utilizzo di test di stimolo con GnRH (sicuramente adeguati a confermare un importante deficit gonadotropo) non consente una precisazione diagnostica se manca un follow-up nel tempo^[5].

Nel quadro degli *ipogonadismi ipogonadotropi* come agenti causali delle amenorree primarie ipogonadotrope distinguiamo:

- *forme non reversibili* legate a cause genetiche (Tab.1), a patologie malformative del sistema nervoso centrale e

a cause organiche, che possono interessare la regione ipotalamo-ipofisaria (Tab.2).

- Forme funzionali configuranti l'amenorrea ipotalamica funzionale (19%), da porre in diagnostica differenziale con malattie croniche (malattia celiaca, malattia infiammatoria cronica intestino, malattia di Crohn, colite ulcerosa) e patologie endocrine quali ipotiroidismo, deficit di GH etc.

Secondo le attuali conoscenze in ambito genetico il deficit permanente di gonadotropine ipofisarie può essere isolato o associato a quello di altre tropine ipofisarie in un quadro di panipopituitarismo completo o parziale. Queste forme, nella maggior parte dei casi sono conseguenti a patologie intracraniche, a traumi perinatali o successivi, infezioni o forme iatrogene. Di solito già in epoca puberale viene posta la diagnosi e l'amenorrea è raramente il primo sintomo. Più facilmente i deficit isolati di gonadotropine si manifestano al momento della pubertà, anche in alcune forme su base organica (vedi Tab.2), ma sono prevalentemente conseguenza di alterazioni genetiche che, negli ultimi anni, sono state ampiamente studiate [6,7].

- **Sindrome di Kallmann** (deficit di GnRH con anosmia)
- **Ipogonadismi ipogonadotropi isolati** (deficit di GnRH senza anosmia)
 - per modificazioni geni codificanti recettori per GnRH, FSH, LH
 - per modificazioni geni codificanti neuropeptidi modulanti GnRH: kisspeptina (KISS1), neurochinina B (TAC3) e loro recettori (KISS1R, GPR54 e TACR)
- **Deficit di Leptina**

Tab.1. Cause genetiche di amenorrea primaria ipogonadotropa

La **sindrome di Kallmann (KS)**, presente in 1 caso su 50.000 nascite, è correlata ad alterazioni dello sviluppo embrionario o a deficit della migrazione intrauterina dei neuroni a GnRH dal placode olfattivo all'ipotalamo. In particolare le mutazioni nel gene ANOS 1 possono comportare deficit di anosmia 1 che facilita la migrazione dei neuroni a GnRH in associazione a quella dei neuroni olfattivi. Anche le altre mutazioni genetiche identificate riguardano prevalentemente, ma non solo, geni regolatori di migrazioni cellulari o neuronali nella vita intraute-

rina [7].

La sindrome si caratterizza per notevole *eterogeneità fenotipica* sia come spettro di capacità olfattiva che come sviluppo dei caratteri sessuali secondari nelle ragazze affette e nei familiari. Sono descritte associazioni con altre patologie, correlabili a specifiche mutazioni genetiche [8]:

- palatoschisi [CHD7], agenesia dentale [FGF8/FGFR1]
- anomalie ossa dita [FGF8/FGFR1]
- difetti uditivi [CHD7/SOX10]
- agenesia renale [ANOS-1] nel 30% dei casi
- sincinesie (movimenti involontari a specchio dei controlaterali) [ANOS-1]
- daltonismo (talora atrofia nervo ottico)
- patologia cardiovascolare (fatica, dispnea, cianosi, palpitazioni...)
- manifestazioni neurologiche (epilessia) (rare segnalazioni)
- ritardo mentale (rare segnalazioni).

Per la valutazione dell'iposmia, considerando che l'autovalutazione è inaccurata, sono disponibili test standardizzati con kit predisposti (come l'UPSIT o lo "Sniffin'Sticks"); in alternativa è utile l'impiego di alcune essenze o cartine odorose. L'assenza o l'ipoplasia dei bulbi olfattivi, rilevabile all'RM encefalo, non sempre è presente e non si correla nettamente all'anosmia.

Sul piano clinico la sindrome si caratterizza per genitali esterni normali, ridotto sviluppo uterino in presenza di ovaie con microfollicoli. La curva di crescita evidenzia prolungato accrescimento degli arti inferiori rispetto al fisiologico accrescimento della colonna, con età ossea ritardata. Come in tutti i casi di ipogonadismo ipogonadotropo il *picco di massa ossea* è ridotto rispetto al fisiologico incremento peri-puberale.

Il profilo endocrino è tipico dell'ipogonadismo ipogonadotropo con FSH e LH ai limiti inferiori; bassi i livelli estrogenici; normali gli ormoni tiroidei e la PRL. L'AMH è ai limiti inferiori per l'età in un terzo dei pazienti. La risposta al GnRH test o al GnRHA test è assente o parziale. Anche gli *ipogonadismi ipogonadotropi isolati* (senza iposmia o altri deficit) non sono forme frequenti: si stima una prevalenza di 1: 7000/ 8000, con un rapporto maschi: femmine di 3:6. Tra questi

i quadri correlati a varie *mutazioni nel recettore per il GnRH*, la prima alterazione genetica storicamente identificata in soggetti con ipogonadismo ipogonadotropo che riguarda il 40% dei casi familiari senza anosmia (a trasmissione autosomica recessiva) e il 17% di quelli idiopatici. Sul piano clinico la crescita è normale, ma manca una evidente accelerazione di crescita puberale. L'età ossea è tendenzialmente ritardata. Lo sviluppo mammario è deficitario, se pur variabile e l'adrenarca è spesso presente. Lo studio ecografico dei genitali interni rivela un deficit di crescita uterina (con morfologia infantile) ed ovaie con presenza di microfollicoli, ma senza segni di maturazione follicolare. Le concentrazioni di LH, FSH, inibina B sono ai limiti inferiori del range, ma non consentono di per sé una diagnosi. I livelli di E2 sono bassi, talvolta appena dosabili (vedi correlazione con la sensibilità del metodo di analisi impiegato). L'ormone anti-mulleriano (AMH) è generalmente nella norma a testimoniare una riserva ovarica conservata^[9]

Relativamente agli esami di secondo livello la risposta al test di stimolo con GnRH non offre di solito informazioni definitive sul piano diagnostico. Da notare che forme lievi di deficit sono descritte come causa di amenorrea secondaria. Sono alla base di ipogonadismo ipogonadotropo isolato, con un profilo clinico ed endocrino simile a quello sopra descritto, anche *mutazioni del gene della kisspeptina* o del suo recettore o mutazioni del gene *Tac3* che codifica per la Neurochinina, peptide ipotalamico sinergico con la kisspeptina nella regolazione del GnRH, o mutazioni del suo recettore^[10].

Sono patologie rare i ritardi puberali secondari a *deficit di leptina* o del suo recettore: tendenzialmente si tratta di soggetti con normale peso alla nascita, ma successiva iperfagia che conduce ad obesità; è presente anche una incidenza maggiore di infezioni per deficit delle cellule T. I livelli circolanti di leptina sono variabili. Descritte anche forme atipiche con lieve sovrappeso o normopeso, deficit evidente di leptina circolante e normale assetto immunitario. Le concentrazioni di gonadotropine e di IGF-1 sono ridotte^[11].

Esistono anche altre cause malformative e organiche alla base di amenorree primarie ipogonadotrope, che sintetizziamo nella Tab. 2.

Patologie malformative del sistema nervoso centrale

- **Displasia setto-ottica** o sindrome di De Morsier
- **Oloprosencefalia**
- **Encefalocele**
- **Sindrome di Charge**

Cause organiche che possono interessare la regione ipotalamo-ipofisaria

- **Sindrome della sella vuota**
- **Neoplasie:** craniofaringioma, disgerminoma, astrocitoma-glioma parasellare, pinealomi, pinealoblastomi, ependimomi
- **Emoglobinopatie** (depositi di ferro): anemie aplastiche, emocromatosi giovanile ereditaria
- Infiltrati da sarcoidosi, tubercolosi, istiocitosi a cellule di Langherans
- **Ipofisite autoimmune**
- **Cisti** tasca di Rathke. Cisti aracnoidee
- **Idrocefalo ostruttivo**
- Complicanze di traumi, patologie infettive o vascolari
- **Forme iatrogene** da neurochirurgia, radioterapia
- **Adenomi** prolattina-secernenti, lesioni del peduncolo ipofisario

Tab.2. Altre cause di amenorrea primaria ipogonadotropica.

Il deficit di gonadotropine può essere associato a *patologie malformative* del sistema nervoso centrale, soprattutto se coinvolgenti la linea mediana:

Displasia setto-ottica o sindrome di de Morsier, caratterizzata da aplasia o ipoplasia del setto pellucido (la membrana che separa i ventricoli cerebrali) e/o del chiasma ottico con coinvolgimento della regione ipotalamo-ipofisaria. Spesso sono presenti anche perdita del visus ed aplasia del sistema olfattivo.

Oloprosencefalia è una rara malformazione cerebrale caratterizzata da un difetto di sepimentazione mediana della vescicola prosencefalica. Si può associa-

re agenesia dell'ipofisi con conseguente panipopituitarismo, ipoglicemia, crisi convulsive, diabete insipido, ritardo mentale.

Encefalocele, che consiste in un difetto localizzato della volta cranica, attraverso cui fuoriesce un meningocele (sacco di meningi, con solo liquido all'interno) oppure un mielomeningocele (sacco di meningi con tessuto cerebrale all'interno). La sede più frequente è quella occipitale, mentre più raramente l'encefalocele si apre anteriormente, attraverso le fosse nasali.

Anche la sindrome di Charge (Coloboma, Heart defects, Atresia of the nasal choanae, Retarded growth and development, Genital abnormalities, Ear anomalies) rappresenta una sindrome rara in cui varie anomalie, non sempre compresenti, si associano a ritardo di crescita e di pubertà. In oltre il 60% dei casi presenta la mutazione nel gene CHD7 (fattore rimodellante la cromatina).

Un breve commento alle cause organiche che possono interessare la regione ipotalamo-ipofisaria. Alcune di queste patologie, come la sindrome della sella vuota, le cisti disembrionogenetiche, l'idrocefalo ostruttivo e le ipofisiti autoimmuni, sono potenzialmente silenti sul piano della sintomatologia neurologica e si evidenziano soltanto tramite la risonanza magnetica (RM) con contrasto di gadolinio.

L'ipogonadismo ipogonadotropo conseguente a traumi, ipossie transitorie e danni ipofisari iatrogeni è spesso sottostimato. Inoltre l'ipofisi è particolarmente sensibile al sovraccarico marziale correlato a depositi di ferro a livello del reticolo-endotelio; questo è relativamente frequente nei soggetti con emoglobinopatie (emocromatosi secondaria), più raro in soggetti con emocromatosi idiopatica ereditaria, in cui l'accumulo è a livello parenchimale e ha di solito un decorso più lento.

Le amenorree primarie correlate ad *iperprolattinemia* possono essere causate da un adenoma PRL secernente o da uno pseudoprolattinoma, cioè da qualsiasi situazione che interrompa o alteri la funzione del peduncolo ipofisario. Ricordiamo però che anche le iperprolattinemie secondarie a trattamenti farmacologici, soprattutto nelle giovani ragazze che as-

sumono antipsicotici, possono determinare un rallentamento della progressione puberale e un mancato menarca^[12].

Le adolescenti con ipotiroidismo insorto nell'infanzia e non diagnosticato o non trattato mostrano un rallentamento della crescita staturale con tendenza ad uno sviluppo del tronco superiore a quella degli arti, un ritardo puberale e una ritardata età ossea. Dimostrato un ritardo puberale anche in soggetti con ipotiroidismo subclinico se il TSH è > 50 m UI e i livelli di tiroxina verso i limiti inferiori del range di normalità^[13].

Le amenorree primarie ipogonadotrope funzionali

Il periodo di transizione tra infanzia e adolescenza e l'adolescenza stessa si caratterizzano per una forte vulnerabilità legata all'insoddisfazione per il corpo che cambia, talora con disturbi dell'immagine corporea e ricadute sull'autoestima. Questo condiziona facilmente comportamenti di controllo del peso, soprattutto nei soggetti che hanno una storia di sovrappeso, con selettività nella scelta del cibo, periodi di restrizione, utilizzo dell'attività fisica per consumare le calorie assunte, oppure di vomito autoindotto; farmaci o integratori sono assunti nell'ipotetica utilità di contenere il peso. L'uso continuo di apps per il controllo delle calorie assunte e bruciate è un indicatore importante.

E' assodato che un vero e proprio deficit energetico in adolescenza può conseguire a disturbi alimentari di tipo restrittivo (in aumento soprattutto forme di deficit energetico borderline) o ad attività fisica intensa non bilanciata da corretto intake calorico: un particolare rischio si accompagna agli sport che richiedono un corpo sottile: danza, ginnastica artistica... Un cofattore importante è la vulnerabilità allo stress, spesso secondaria a un contesto familiare difficile, che si esprime sia come ansia da prestazione, che come comportamenti compulsivi (bulimia).

Vario è lo spettro dei disturbi del comportamento alimentare in infanzia e adolescenza che possono esitare in alterazioni funzionali dell'asse ipotalamo ipofisi-ovaio manifestandosi con amenorrea primaria ipogonadotropica. Nella Tav. 3 sono riportate le definizioni di disturbi alimentari secondo il DSM 5

^[14], che aiutano a differenziare i diversi quadri. Non abbiamo dati definiti sulla prevalenza della patologia del comportamento alimentare e dei disturbi nell'assunzione del cibo in giovanissima età, che sembra comunque elevata. È stato calcolato che ne è affetto il 19.8% dei soggetti tra gli 11 e i 17 anni^[15]; meno definiti i dati su presentazione, decorso e durata di questa condizione, che si presenta assolutamente variegata^[16].

Anorexia Nervosa (AN)	Restrizione persistente dell'apporto energetico che conduce ad un peso corporeo significativamente basso. Intensa paura di guadagnare peso o di diventare grassa o comportamenti persistenti che interferiscono con l'aumento di peso. Disturbi nel modo con cui si percepisce il peso o la forma corporea, eccessiva influenza della forma e del peso corporeo sull'autovalutazione, mancanza di riconoscimento persistente della serietà dell'attuale basso peso.
Bulimia Nervosa (BN)	Episodi ricorrenti di "binge eating" cioè di abbuffate: ingestione, in un periodo definito, di una quantità di cibo che è sicuramente maggiore di ciò che la maggior parte delle persone potrebbe ingerire con un senso di mancanza di controllo sull'assunzione alimentare durante l'episodio. Comportamenti compensatori ricorrenti ed inappropriati per prevenire l'aumento di peso (vomito autoindotto, abuso di lassativi, diuretici o altri farmaci, digiuno o esercizio eccessivo). L'autovalutazione è eccessivamente influenzata dalla forma e dal peso corporeo.
"Binge Eating Disorder" (BED)	Episodi ricorrenti di abbuffate non associati ad uso ricorrente di comportamenti compensatori inappropriati. Il Binge Eating Disorder si accompagna a sofferenza soggettiva relativa al comportamento alimentare.
Disordini evitanti/restrittivi dell'assunzione di cibo (ARFID)	Incapacità persistente di soddisfare i bisogni nutrizionali e/o energetici associata con: significativa perdita di peso o deficit nel raggiungere l'incremento di peso atteso o rallentamento della crescita nei bambini; significativo deficit nutrizionale dipendenza dalla nutrizione enterale o da supplementi nutrizionali orali
Altri disturbi nutrizionali o alimentari specifici (OSFED)	Anorexia nervosa atipica: sono presenti tutti i criteri tranne una Perdita di peso significativa. Night Eating Syndrome: Episodi ricorrenti di alimentazione notturna (...)

Tab.3 I disturbi del comportamento alimentare secondo il DSM 5

Sul piano patogenetico sappiamo che una ridotta disponibilità energetica (il cosiddetto *stress metabolico*) soprattutto se associata ad uno stress psicologico si traduce in una attivazione dell'asse CRF-ACTH- Cortisolo, con incremento dei livelli di cortisolo e oppioidi ed inibizione del release di Gn-RH con alterazione della funzione riproduttiva. La profonda modificazione degli ormoni regolatori dell'appetito e della leptina agiscono sinergicamente nel ridurre la pulsatilità del GnRH ipotalamico^[17]. Per questo l'amenorrea soprattutto se primaria è maggiormente presente nelle forme restrittive o correlate ad elevato drenaggio energetico. La diagnostica è volta ad identificare le situazioni cliniche alla base di ridotta

disponibilità energetica. Fondamentale è perciò un'accurata raccolta della storia personale e familiare che indagli su: disturbi psichiatrici, preoccupazioni per il peso corporeo o abitudini alimentari familiari; conflitti intrafamiliari o difficoltà nel riconoscere e gestire le emozioni, problemi di crescita e di nutrizione nell'infanzia, pregresso sovrappeso e recenti cambiamenti di peso, stress, depressione o lutti, perfezionismo, tratti ossessivi, alimentazione selettiva, sintomi funzionali o dolorosi gastrointestinali, patologie che richiedono un controllo alimentare (diabete, celiachia ...), tipo ed entità dell'attività fisica, risposta al freddo, lipotimie, uso di farmaci o integratori.

La valutazione della curva di crescita staturale può evidenziare eventuali deflessioni nell'incremento di crescita atteso. La misura del BMI e della composizione corporea sono strumenti importanti; sappiamo bene che vi è un rapporto tra BMI ed evoluzione degli stadi di Tanner e tra BMI ed età del menarca: un ritardato menarca è documentato nei soggetti sottopeso^[18]. Per contro nelle condizioni di patologia del comportamento alimentare subclinica il BMI da solo non ha reale significatività diagnostica. Necessario è l'esame della composizione corporea attraverso l'impedenziometria che permette di valutare, sia pure in maniera indiretta, idratazione, massa grassa e massa magra. Si calcola che la percentuale media di grasso corporeo (%BF) al menarca sia del 24.6% (SD 4.1 %), con incremento intorno al 27% dopo il menarca in correlazione significativa con i livelli di Leptina, che hanno una media di 8.4 ng/mL con SD 4.6 al menarca e 12 ng/mL dopo il menarca^[19]. Una DXA total body può dare informazioni precise sulla composizione corporea oltre a valutare la densità minerale ossea.

Il profilo endocrino esprime la risposta di adattamento del corpo al deficit energetico e si caratterizza, oltre che per livelli di LH ridotti, per un *aumento del Cortisolo* (plasmatico ma soprattutto salivare); rilevabile una *riduzione delle concentrazioni di IGF-1* nonostante livelli elevati di GH, con sindrome da bassa T3 (riduzione soprattutto della forma libera), con Insulina ai limiti inferiori nonostante la glicemia normale e con basse

concentrazioni di leptina circolante. Una ridotta disponibilità energetica può essere presente anche in varie *malattie croniche* condizionando un ritardo puberale, sempre su base ipotalamica; la possibile associazione con ipossia del sistema nervoso centrale e una componente infiammatoria cronica possono accentuare le ripercussioni sulla crescita e lo sviluppo puberale.

Sul piano della prevalenza la *malattia celiaca* è senz'altro tra le cause più frequenti di ritardo di maturazione puberale con patogenesi multipla: *deficit di nutrienti, alterazioni della composizione corporea* (i livelli di massa grassa e di leptina sono inferiori ai soggetti sani di pari età) e probabile coinvolgimento di *processi autoimmuni* anche a *livello ovarico e/o ipofisario* [20]. Per questo il dosaggio della IgA totali e degli anticorpi anti transglutaminasi fa parte degli accertamenti di base del ritardo puberale. Ricordiamo però come talvolta il rallentamento della crescita e della comparsa dei caratteri sessuali secondari può essere addirittura il primo segno di una patologia ad esordio prepuberale, ad esempio nella *malattia di Crohn* [21].

Ricordiamo che anche la *sindrome dell'ovaio policistico* può manifestarsi con *ritardo puberale* in presenza di normali caratteri sessuali secondari. Si stima che in circa il 4 % di tutti i casi di ritardo puberale è rilevabile la familiarità per diabete o PCOS. Frequente è l'adrenarca precoce, mentre i segni clinici di iperandrogenismo o l'iperandrogenismo biochimico non sono necessariamente presenti. Più frequente è l'insulinoresistenza. I livelli di kisspeptina sono correlati inversamente all'insulino-resistenza, a confermare il possibile effetto inibitorio diretto del dismetabolismo sull'attivazione del GnRH [22]. Le concentrazioni di LH tendono ad essere superiori alla norma per lo stadio puberale. La morfologia policistica dell'ovaio, anche se presente, non è un indicatore diagnostico, in quanto frequentemente rilevabile in questa fascia di età.

Amenorree primarie ipergonadotrope

Una recente revisione [23] sulla prevalenza di *insufficienza ovarica prematura* (POI) o deficit ovarico prematuro (POF) nella popolazione generale conferma

la presenza di forme così dette *spontanee* nell'1-2 % di donne al di sotto dei 40 anni di età, di un caso su 1000 all'età di 30 anni e uno su 10.000 prima dei 20 anni. I casi di amenorrea primaria correlati a deficit ovarico prematuro sono stimati dal 10 al 28 % [24,25]. Se l'incidenza delle forme primarie è stabile negli ultimi decenni, sono per contro in aumento le *forme iatrogene*: alla migliore sopravvivenza in infanzia dei soggetti affetti da patologia maligna si è associato l'aumento di danno ovarico per gli indispensabili trattamenti chirurgici, chemio e radioterapici. Recenti dati svedesi [26] su una importante casistica (19.253 donne) evidenziano una POI iatrogena nel 10.7 % dei casi con un 2.4 % di casi sottoposti a ovariectomia bilaterale.

Nella tavola 4 sono sintetizzate le principali cause di ipogonadismo ipergonadotropo determinanti nelle alterazioni dello sviluppo puberale.

- Alterazioni **genetiche e molecolari**
- Patologie **autoimmuni**
- Patologie **metaboliche**
- Esposizione a **Endocrine Disrupting Chemicals** (EDCs)
- Cause **iatrogene**: chirurgia, chemioterapia, radioterapia

Tab 4. Condizioni di danno ovarico che possono manifestarsi con amenorrea primaria

Cause genetiche

Nel vasto campo dell'insufficienza ovarica prematura (POI) la componente genetica è di assoluta importanza: più frequentemente in causa i difetti del cromosoma X, ma anche la componente autosomica può essere determinante [27]. Tra i difetti del cromosoma X la sindrome di Turner, rilevata in 1:2000 neonate, si esprime clinicamente come amenorrea primaria soprattutto nelle monosomie del cromosoma X in assenza di mosaicismi. Circa il 25% delle ragazze con sin-

drome di Turner ha invece uno sviluppo puberale spontaneo con comparsa di amenorrea ipergonadotropa generalmente prima dei 20 anni di età. In particolare i soggetti con cariotipo 45, X hanno normale sviluppo puberale nel 9% dei casi, i mosaici 45X / 46 XX nel 33% dei casi. Di solito chi ha una monosomia presenta precocemente elevati livelli di FSH, già dall'età di 6 anni, contrariamente ai soggetti 45X / 46 XX in cui i valori sono nel range di normalità in epoca prepuberale^[28].

La premutazione del gene FMR1 (Fragile Mental Retardation 1) localizzato nella parte distale del braccio lungo del cromosoma X è presente nell'11.5 % di donne con POI familiare e nel 3.2% di POI sporadica, ma raramente si esprime con insufficienza ovarica precoce prima dei 20 anni.

Le mutazioni del gene BMP15 (Bone Morphogenetic Protein 15, locus Xp 11.2) che ha ruolo critico nelle fasi precoci della follicologenesi sono causa di POI nel 1.5-12% dei casi e si possono esprimere anche precocemente con amenorrea primaria.

Relativamente ai difetti autosomici sono state rilevate alcune rare forme sindromiche e forme isolate^[29], quali le mutazioni del recettore per FSH, LH, della subunità α dell'inibina, del GDF 9 (Growth Differentiation Factor 9), del gene NOBOX (Newborn Ovary Homeobox Gene), del FIGLA (Folliculogenesis Specific Transcription Factor) e infine del SF1/NR5A1 (Steroidogenic factor-1/ nuclear receptor subfamily 5 group A member 1), geni regolatori della meiosi.

Possono manifestare amenorrea primaria anche soggetti con cariotipo 46 XX, senza altre modificazioni genetiche note, con normale crescita staturale ma ovaie disgenetiche: è la cosiddetta "*disgenesia gonadica pura*" che probabilmente verrà nel tempo maggiormente definita da ulteriori studi citogenetici.

Sul piano clinico i soggetti con *sindrome di Turner* hanno di solito pubarca normale ma iposviluppo mammario; spesso, ma non sempre, sono presenti altre manifestazioni fenotipiche correlate al deficit di materiale genetico presente sul cromosoma X, quali ritardo di crescita staturale, anomalie cardiovascolari o renali,

problemi uditivi, oftalmologici o dentari. L'esame ecografico evidenzia gonadi prive di formazioni follicolari e utero di dimensioni inferiori alla norma per età, in quanto non estrogenizzato. Il dubbio diagnostico si pone con la evidenziazione di livelli di FSH e anche di LH elevati, di livelli di AMH e di estradiolo ridotti, ma lo studio genetico è indispensabile per la precisazione diagnostica. La presa in carico di questi soggetti richiede un centro competente per seguire le varie comorbilità che possono essere già presenti o che possono manifestarsi nel tempo, in accordo con le linee guida internazionali^[30]. Le disgenesi non Turner hanno più raramente altre patologie associate, ma l'iter diagnostico è comunque simile e lo studio citogenetico è comunque importante anche per eventuale counseling dei familiari (in particolare per il ritardo mentale correlato a premutazione del gene FMR1 in soggetti di sesso maschile). Un quadro clinico particolare che viene spesso diagnosticato proprio per l'amenorrea primaria, da porre in diagnosi differenziale con l'ipoplasia Mulleriana, è rappresentato dalla *insensibilità completa agli androgeni* (nota anche con il nome di *sindrome di Morris*). Si tratta di soggetti con cariotipo 46, XY portatori di una delle tante mutazioni del gene che codifica il recettore per gli androgeni, situato sul braccio lungo del cromosoma X. I genitali esterni alla nascita sono perfettamente normali, oltre la metà dei casi manifesta ernia inguinale durante l'infanzia che può contenere tessuto testicolare. In pubertà la crescita staturale è normale, il telarca è presente, mentre la peluria pubica è assente o scarsa. L'esame obiettivo può evidenziare talvolta un testicolo palpabile a livello addominale o inguinale e un cauto sondaggio con microcatetere del canale vaginale rivela un iposviluppo. Utero e cervice sono quasi sempre assenti. Il profilo endocrino rivela livelli di testosterone adeguati per il sesso genetico e l'età, LH elevato, FSH, inibina B e AMH nel range della norma. Sono presenti concentrazioni dosabili di estradiolo derivato dall'aromatizzazione degli androgeni circolanti. Il cariotipo e l'indagine citogenetica sono necessari per la conferma diagnostica.

Patologie autoimmuni

Nel 20-30% dei casi l'insufficienza ovarica in giovani donne si associa a *patologia autoimmune*, con una prevalenza di amenorrea primaria del 7.7% [31]. La patologia tiroidea autoimmune sembra essere l'associazione più comune: una tiroidite autoimmune è stata rilevata nel 14-32.7 % di donne con POI. Di particolare rilievo la compresenza di autoimmunità surrenalica, soprattutto nei soggetti con bassi valori di DHEAS [32]: il 20-30% delle donne portatrici di Addison va incontro a POI, mentre il 2.5 -20% delle donne con POI presenta sintomi di patologia autoimmune surrenalica. Sono spesso compresenti anche diabete di Tipo 1, ipertiroidismo, vitiligo, celiachia, alopecia, malattia di Crohn, artrite reumatoide, sindrome di Sjogren. Mancano però dati specifici relativi a quadri ad esordio puberale.

Un deficit gonadico autoimmune (con amenorrea primaria o secondaria) è spesso presente nei soggetti con Sindrome Polighiandolare Autoimmune (APS) sindrome autoimmune caratterizzata da deficit surrenalico, ipoparatiroidismo, candidiasi muco-cutanea, distrofia ectodermica; talora sono presenti altri quadri quali celiachia ed epatite cronica. In particolare si definisce APS-I il disordine autosomico recessivo espresso clinicamente da candidiasi superficiale cronica e difetti ectodermici quali ipoplasia dentale e distrofia ungueale in cui è descritta un'ovarite nel 60 % dei casi. Nella forma APS- II, disordine autosomico dominante, sono presenti patologia tiroidea, surrenalica e diabete di tipo 2 ma un danno ovarico è rilevato nel 4 % dei pazienti. Nell' APS III sono di solito assenti sia le manifestazioni surrenaliche che ovariche.

Sviluppano una POI nel 45-60% dei casi anche i soggetti con mutazione del gene AIRE (Autoimmune Regulator), che codifica un fattore nucleare di trascrizione importante nel timo e nella produzione e selezione delle cellule T^[33]. Il gene è localizzato sul cromosoma 21 (q 22.3); la mutazione in Italia è presente soprattutto nella popolazione di origine sarda.

Alcuni Autori considerano autoimmune anche il danno ovarico legato ad oofor-

rite virale (da citomegalovirus, parotite, varicella...); più probabilmente l'infezione virale agisce da scatenante per una diatesi autoimmune già presente.

Patologie metaboliche

Anche alcune patologie croniche a impronta metabolica possono esprimersi con ritardi puberali alcuni dei quali possono esitare in amenorrea primaria; in realtà trattasi di forme genetiche a espressione metabolica; tra le ipergonadotrope di particolare rilievo è la *Galattosemia*, disordine genetico conseguente a mutazione dell'enzima galattosio 1P uridiltransferasi (GALT). Si caratterizza nell'80% dei casi in adolescenti e donne in età riproduttiva per una insufficienza ovarica primaria o prematura anche nei casi in cui è stato precocemente instaurato un adeguato trattamento. In uno studio di 158 soggetti con galattosemia tra la nascita e i 30 anni^[34] oltre il 73% dei soggetti mostrava valori di AMH inferiori rispetto ai controlli di pari età, in associazione ad una conta dei follicoli antrali abnormemente bassa. La presenza di una minima attività residua dell'enzima GALT aumenta in maniera significativa la possibilità di livelli di AMH evidenziabili.

Esposizione ad Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs)

Sempre più rilevanti sono i dati in letteratura sui cosiddetti EDCs, cioè contaminanti ambientali ad attività endocrina e funzione riproduttiva, ma poco sappiamo sulle amenorree ipergonadotrope nella giovane donna dovute a cause ambientali. Abbiamo però dati sperimentali interessanti nell'animale: è stato documentato ad esempio^[35] che dosi ripetute di 4-vinilcicloesene diepossido (VCD), sostanza prevalentemente usata nella produzione della gomma, accelerano i processi di apoptosi nei follicoli primordiali e primari in ratti e topi. Inoltre studi in vitro in colture di ovaio di ratto prelevate in periodo neonatale confermano una inibizione specifica alla fisiologica maturazione ovocitaria. La trasferibilità dei dati relativi ad esposizioni a questo o altro ED delle nostre bambine e adolescenti è però ancora da dimostrare.

Cause iatrogene: chirurgia, chemioterapia, radioterapia

Tra le cause iatrogene di amenorrea primaria la chirurgia ovarica è oggetto di particolare interesse. Le tecniche di imaging oggi a nostra disposizione possono orientare verso una valutazione preoperatoria molto accurata delle masse ovariche con la conseguente riduzione di interventi demolitivi ingiustificati. Inoltre le attuali linee guida oncologiche orientano sempre di più verso la scelta, ove possibile, di tecniche di fertility-sparing in relazione al tipo di tumore. Sono comunque in aumento le situazioni di insufficienza ovarica secondaria a terapie oncologiche in età evolutiva, proprio per i più elevati tassi di sopravvivenza.

La radioterapia addomino-pelvica o total body che comprende la regione utero-ovarica in soggetti prepuberi è causa di insufficienza ovarica al dosaggio di 10-20 Gray, soprattutto se eseguita a dosi non refratte; mentre nei soggetti in età fertile l'insufficienza ovarica si determina già con 4-5 Gray. Va ricordato che la radioterapia comporta anche danni alla struttura e alla funzionalità dell'utero con riduzione del volume ed alterazioni della sua vascolarizzazione per modificazioni funzionali e organiche dell'arteria uterina.

La chemioterapia con farmaci gonadotossici può essere causa di danno ovarico: sono variabili importanti il tipo di composto utilizzato (Tab.5), il dosaggio cumulativo, la durata dei cicli e gli altri trattamenti associati: l'uso di agenti alchilanti induce una POI in oltre il 40% dei soggetti. L'età del trattamento correla in senso inverso con gli effetti negativi, in quanto più è precoce tanto minore è il danno a distanza. Un altro problema della chemioterapia, relativo alla fertilità futura di questi soggetti nei programmi di ovodonazione sono le alterazioni funzionali e strutturali dell'utero che ne conseguono. Al ridotto volume uterino

si accompagnano più bassi tassi di gravidanza, maggior numero di embrioni da trasferire per ottenere una gravidanza con ovodonazione, aumento degli aborti spontanei, peggiore out-come fetale.

Alto rischio	Medio rischio	Basso rischio
Busulfano Clorambucile Clormetina Ciclofosfamida Ifosfamida Melphalan Procarbazine Decarbazine Paraclitaxel	Carmustina Citosina-arabioside Doxorubicina Etoposide Lomustina Vinblastina Carboplatino Cisplatino Adriamicina Docetaxel	Fluorouracile Metotrexato 6-mercaptopurina Vincristina Dactinomicina Bleomicina

Tab.5 Rischio di POI con vari chemioterapici.

La diagnosi è orientata dal dato anamnestico e spesso nello stesso follow-up oncologico è inclusa una valutazione endocrinologica per i soggetti a rischio di POI. Oltre all'esame obiettivo e allo studio ecografico dei genitali interni, il dosaggio di FSH e AMH, ripetuto nel tempo, rappresenta l'indicatore diagnostico fondamentale. Ricordiamo comunque che in soggetti che hanno fatto un trattamento antineoplastico in epoca pre e peripuberale, anche in presenza di livelli elevati di gonadotropine, è possibile nel 25% dei casi un recupero spontaneo della funzione ovarica nei primi 5 anni dall'interruzione della chemioterapia.

CONCLUSIONI

A conclusione di questo excursus sottolineiamo come la valutazione del dosaggio delle gonadotropine, integrata da altri dosaggi di marcatori ovarici, sia il criterio di orientamento nella diagnostica delle amenorree primarie. Nei soggetti con normale funzione ovarica importante è la verifica dell'integrità anatomica del tratto genitale inferiore.

DICHIARAZIONI

Approvazione etica e consenso alla partecipazione - Non applicabile.

Consenso alla pubblicazione - Non applicabile.

Politica di condivisione di dati e materiali - Non applicabile.

Conflitti di interesse - Gli autori non hanno conflitti di interesse da dichiarare.

Interessi finanziari personali - Gli autori non hanno conflitti di interesse da dichiarare.

Finanziamenti - Gli autori non hanno ricevuto finanziamenti.

Occupazione - Non applicabile.

Altri interessi contrastanti - Nessun interesse contrastante.

Contributo degli autori - Non applicabile.

Ringraziamenti - Non applicabile

BIBLIOGRAFIA

1. Hamed ST, Mansour SM Surface transperineal ultrasound and vaginal abnormalities: applications and strengths. *Br J Radiol* 2017; 90:20170326.
2. Herlin M K, Petersen MB, Brännström M Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome: a comprehensive update. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15(1):214.
3. Varimo T, Miettinen PJ, Käsäkoski J et al Congenital hypogonadotropic hypogonadism, functional hypogonadotropism or constitutional delay of growth and puberty? An analysis of a large patient series from a single tertiary center. *Hum Reprod.* 2017;32(1):147-153.
4. Maione L, Dwyer AA, Bruno Francou B et al Genetic counseling for congenital hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome: new challenges in the era of oligogenism and next-generation sequencing. *Eur J Endocrinol* 2018; 178, R55–R80.
5. Raivio T, Miettinen PJ. Constitutional delay of puberty versus congenital hypogonadotropic hypogonadism: Genetics, management and updates. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2019; 33:101316.
6. Topalo lu K Update on the Genetics of Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2017; 9 (Suppl 2):113-122.
7. Maione L, Dwyer A ,Francou B, et al. Genetic counseling for congenital hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome: new challenges in the era of oligogenism and next-generation sequencing. *Eur J Endocrinol* 2018; 178, R55–R80.
8. Stamoua MI, Georgpouls N A Kallmann syndrome: phenotype and genotype of hypogonadotropic hypogonadism. *Metabolism.* 2018; 86: 124–134.
9. Bry-Gauillard H, Larrat-Ledoux F, Levallant JM, et al. Anti-Müllerian Hormone and ovarian morphology in women with Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism/Kallmann Syndrome: effects of Recombinant Human FSH. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(4):1102-1111.
10. Hietämäki J, Hero M, Holopainen E, Käsäkoski J, et al. GnRH receptor gene mutations in adolescents and young adults presenting with signs of partial gonadotropin deficiency. *PLoS One.* 2017;12(11): e 0188750.
11. Beghini M, Brandt S, Körber I, Kohlsdorf K, el. Serum IGF1 and linear growth in children with congenital leptin deficiency before and after leptin substitution. *Int J Obes (Lond)* 2021; 45(7): 1448-1456.
12. Grigg J, Worsley R, Thew C, et al. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: synthesis of world-wide guidelines and integrated recommendations for assessment, management and future research. *Psychopharmacology (Berl)* 2017; 234(22):3279-3297.
13. Salerno M, Capalbo D, Cerbone M, De Luca F Subclinical hypothyroidism in childhood - current knowledge and open issues. *Nat Rev Endocrinol.* 2016; 12(12):734-746.
14. American Psychiatric Association "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders". 5th edition. 2013
15. Cohrdes C, Göbel K, Schlack R, Hölling H. Symptoms of Eating Disorders in Children and Adolescents. Frequencies and Risk Factors: Results from KiGGS Wave 2 and Trends. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2019; 62: 1195–1204.
16. Bryant-Waugh R. Feeding and Eating Disorders in Children. *Psychiatr Clin N Am* 2019; 42: 157–167.
17. Fleming S, Morrison AE, Levy MJ 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. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2021; 95(2):229-238.
18. Wronka I Association between BMI and age at menarche in girls from different socio-economic groups. *Anthropol Anz* 2010; 68(1):43-52.
19. Bandini LG, Must A, Naumova EN, Anderson SE, et al. Change in leptin, body composition and other hormones around menarche –a visual representation. *Acta Paediatr* 2008; 97: 1454-9.
20. Bona g, Marinello D, Oderda G Mechanisms of abnormal puberty in coeliac disease. *Horm Res* 2002; 57 Suppl 2: 63-5.
21. De Kloet LC, Shagen SEE, van der Berg A, et al Growth failure as a symptom of inflammatory bowel disease. *Ned Tijdschr Geneesk* 2018; 162: D2515.
22. Panidis D, Macut D, Farmakiotis D, Indices of insulin sensitivity, beta cell function and serum proinsulin levels in the polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 127(1):99-105
23. Christin-Maitre S, Givony M, Albarel F, et al. Position statement on the diagnosis and management of premature/primary ovarian insufficiency (except Turner Syndrome) *Ann Endocrinol (Paris)* 2021;;82(6):555-571.
24. Arrigo T, Bertelloni S, Carcione L, et al Characterization of Early Presentation Idiopathic Ovarian Failure in Girls and Adolescents. *J Ped Endocrinol Metab* 2003; 16: 835-842.
25. Szeliga A, Calik-Ksepka A, Maciejewska-Jeske M, et al Autoimmune Diseases in Patients with Premature Ovarian Insufficiency—Our Current State of Knowledge. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 2594.
26. Lagergren K, Hammar M, Nedstrand E, Bladh M, Sydsjö G. The prevalence of primary ovarian insufficiency in Sweden; a national register study. *BMC Womens Health* 2018; 18: 175.
27. Rossetti R, Ferrari I, Bonomi M, Persani L Genetics of primary ovarian insufficiency. *Clin Genet* 2017; 91(2):183-198.
28. Fechner PY, Davenport ML, Qualy RL, et al, on behalf of the Toddler Turner Study Group. Differences in Follicle-Stimulating Hormone Secretion between 45,X Monosomy Turner Syndrome and 45,X/46,XX Mosaicism Are Evident at an Early Age. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(12):4896 – 4902.
29. Persani L, Rossetti R, Cacciatore C Genes involved in human premature ovarian failure. *J Mol Endocrinol* 2010; 45(5):257-79.
30. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, et al. On behalf of the International Turner Syndrome Consensus Group. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol.* 2017; 177: G1-G70.
31. Grossman B, Saur S, Rall K, et al Prevalence of autoimmune disease in women with premature ovarian failure. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2020; 25(1):72-75.
32. Ayesha, Jha V, Goswami D. Premature Ovarian Failure: An Association with Autoimmune Diseases. *J Clin Diagn Res* 2016; 10(10):QC10-QC12.
33. Komorowska B. Autoimmune premature ovarian failure. *Menopause Rev* 2016; 15(4): 210-214.
34. Spencer JB, Badik JR, Ryan EL, et al. Modifiers of Ovarian Function in Girls and Women with Classic Galactosemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2013, 98(7):E1257–E1265.
35. Hoyer PB, Devine PJ, Hu X, Thompson KE, Sipes IG. Ovarian toxicity of 4-vinylcyclohexene diepoxide: a mechanistic model. *Toxicol Pathol* 2001; 29 (1): 91–99.