

INSUFFICIENZA OVARICA PRECOCE (POI)

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

L'attività ovarica può interrompersi molto precocemente e manifestarsi come ipogonadismo primario ipergonadotropo, oppure può interrompersi dopo un periodo più o meno lungo di regolare funzione ovarica. In questo caso parliamo di **insufficienza ovarica precoce (POI)**, **condizione associata a una residua funzione ovarica intermittente**, con presenza anche di gravidanze spontanee (intorno al 17%) in donne giovani.

La **triade diagnostica** della POI è costituita da (1):

1. amenorrea \geq 4 mesi;
2. sintomatologia da *deficit* di ormoni sessuali;
3. due valori di FSH \geq 25 UI/L, a distanza di almeno un mese.

A seconda dell'eziopatogenesi e dell'età di insorgenza, la POI può presentarsi come:

- amenorrea secondaria molto precoce (< 30 anni);
- amenorrea secondaria più tardiva (< 40 anni);
- vera e propria menopausa precoce (quando insorge oltre i 40 anni ma prima dei 45 anni).

A causa dell'imprevedibilità e dell'intermittenza di questa patologia, per sospettare una POI è fondamentale un'anamnesi scrupolosa, non solo mestruale ma familiare (per presenza di malattie autoimmuni o insufficienza ovarica precoce), remota (patologie infantili, esposizione ambientale) e prossima della paziente, oltre ad un esame obiettivo accurato.

L'*iter* diagnostico dovrebbe essere il più scrupoloso possibile per le implicazioni di salute futura della donna, anche per quanto riguarda l'eziopatogenesi, tanto che viene prospettato nel futuro un possibile sequenziamento dell'intero genoma per evidenziare una causa genetica della patologia (2). La POI può esser dovuta a deplezione follicolare (perdita del normale patrimonio follicolare primordiale a livello ovarico) oppure a disfunzione follicolare (i follicoli sono presenti ma non riescono ad andare incontro a regolare maturazione) e le cause sottostanti possono essere genetiche, autoimmuni, iatrogene, epigenetiche, ambientali o virali. Tuttavia, ad eccezione di alcune cause che possiamo stabilire con certezza, le altre hanno un nesso di probabilità più che di causalità, e pertanto definiamo molti casi di POI come idiopatici (1-3).

EZIOPATOGENESI E ITER DIAGNOSTICO

La regolare funzione riproduttiva è determinata dalla presenza di:

- numerosi geni coinvolti nella gonadogenesi, nei processi di mitosi/meiosi delle cellule germinali, nei processi di riparazione cellulare, nel reclutamento e nella maturazione follicolare (geni per fattori di crescita, ormoni della steroidogenesi, recettori ed enzimi); qualsiasi causa genetica o epigenetica si frapponga in questo percorso può essere correlata con la POI;
- un adeguato supporto ormonale, metabolico e immunitario.

L'*iter diagnostico* deve tener conto della fattibilità e del costo degli esami richiesti. Si basa su:

- esami ormonali:
 - FSH, LH, E₂, TSH, PRL (eventuale β hCG in caso di possibilità di gravidanza), da effettuarsi in 2°, 3° o 4° giornata dall'inizio del flusso mestruale. L'esecuzione di TSH e PRL permette di escludere altre patologie caratterizzate da oligo-amenorrea e fare così una diagnosi differenziale precoce;
 - FSH, LH ed E₂ sono da ripetere una seconda volta, a distanza di 4-6 settimane, in caso di riscontro di FSH elevato (4). Occorre ricordare che l'FSH può non essere elevato se l'E₂ è > 50 pg/mL, per un effetto di feed-back negativo dell'E₂ a livello ipofisario: questo non rappresenta un dato rassicurante, poiché c'è un rialzo precoce di E₂ in caso di riserva ovarica ridotta;
 - in caso di familiarità per POI, pregressa chirurgia addominale o giovane età della paziente, si può aggiungere la valutazione dell'AMH, che non deve essere routinaria ma può avere un ruolo decisivo in casi dubbi (5);
- ecografia pelvica: da eseguirsi entro 4-5 giorni dalla fine di un flusso, per conta follicolare (4).



Cause genetiche (frequenza 10-20%)

Riguardano essenzialmente anomalie cromosomiche con difetti del cromosoma X:

- numerici (ad es. la sindrome di Turner, con diversa espressione fenotipica a seconda del cariotipo);
- strutturali (ad es. pre-mutazione del gene *FMR1* nella sindrome dell'X fragile).

Altre anomalie cromosomiche riguardano difetti su singoli geni presenti sul cromosoma X o su autosomi, con o senza manifestazioni sindromiche associate.

Se non ci sono fattori anamnestici di particolare sospetto, alcune **valutazioni genetiche** sono fondamentali. Per escludere ulteriori potenziali rischi di salute, occorre l'invio al collega genetista, che potrà richiedere, oltre alla valutazione di cariotipo e pre-mutazione del gene *FMR1* (soprattutto in pazienti con residua funzionalità riproduttiva), la ricerca di ulteriori mutazioni di singoli geni in presenza di particolari stigmati fenotipiche (ad es. sindrome blefarofimosi-epicanto inverso-ptosi, galattosemia, sindromi polighiandolari autoimmuni, ecc).

Cause autoimmuni (frequenza 4-30%)

Se non si individua una patologia genetica, si procede alla valutazione delle più comuni patologie autoimmuni associate (Ab anti-tiroide, *screening* celiachia, Ab anti-21-idrossilasi), o di patologie più rare se in presenza di un'anamnesi positiva (ad es, Ab anti-cellule parietali gastriche).

Si possono distinguere POI:

- associate a patologie autoimmuni surrenaliche (APS di tipo 1, con rischio di sviluppare POI > 60%; APS di tipo 2, con rischio di sviluppare POI del 10%);
- associate a patologie autoimmuni non surrenaliche (tiroidite, vitiligine, celiachia, miastenia grave, s. di Sjögren, anemia perniziosa, diabete mellito, artrite reumatoide);
- autoimmuni isolate idiopatiche (3).

La patogenesi autoimmune è confermata dalla presenza di specifici anticorpi, dall'evidenza di ooforite autoimmune (diagnosticabile solo con biopsia ovarica, non raccomandata per invasività, costi e rischio della metodica), e dall'**associazione più o meno evidente con una patologia autoimmune**. Tuttavia, la possibilità di rilevare la presenza di auto-anticorpi differisce molto a seconda della metodica utilizzata:

- gli **Ab anti-ovaio** sono presenti dal 3 al 66% delle donne con POI, ma i dati sulla loro rilevanza nella diagnosi di autoimmunità sono contrastanti, per cui **attualmente non vengono considerati un marcatore utile**;
- gli **Ab anti-21-idrossilasi** sono maggiormente evidenziabili con le metodiche in uso e pertanto **sono considerati il marcatore predittivo di sviluppo di POI** in pazienti con malattia autoimmune. Sono presenti nelle APS con una percentuale che varia dal 25 al 60%, mentre sono rari nelle POI isolate.

Cause iatrogene

Chirurgia pelvica: può essere causa di POI anche in assenza di ovariectomia bilaterale, sia per danno vascolare ovarico, sia per infiammazione locale dovuta alla patologia di base (3).

Chemioterapia: il rischio di POI è correlato con età del soggetto, tipo di farmaco utilizzato e durata del trattamento, e può esser dovuto a danno diretto sui follicoli in maturazione, ad accelerata atresia follicolare, a fibrosi corticale o a danno vascolare.

Radioterapia: il rischio è correlato con età, dose, sito di irradiazione ed è dovuto ad un danno diretto tossico sugli oociti (6).

È importante considerare questo dato perché, come si evince dal Registro Tumori Italiano (ARTUM 2012), i tassi di incidenza delle neoplasie maligne in Italia in bambini e adolescenti hanno subito un aumento annuo dell'1.5-2% tra il 1988 e il 2008, con un *trend* stazionario negli ultimi 5 anni. I tumori maggiormente rappresentati sono linfomi e leucemie, i cui trattamenti (agenti alchilanti e radioterapia, specie se > 20 Gy) possono comportare nelle ragazze un fallimento ovarico acuto (ovvero un *deficit* permanente durante o immediatamente dopo la terapia), oppure una POI a distanza di anni dal trattamento (6), anche in considerazione dell'aumentata sopravvivenza a lungo termine.

COMPLICANZE E TERAPIA

Al momento della diagnosi è necessario un **supporto psicologico**, perché la comprensione della diagnosi è un momento traumatizzante per la paziente e può comportare una variazione dei progetti di vita (4).

Le **conseguenze a breve-medio termine** della POI sono rappresentate da disturbi:

- neuro-vegetativi (sintomatologia vasomotoria, insonnia);
- del tono dell'umore;
- relazionali;
- della sfera sessuale (sindrome genito-urinaria, dispareunia, calo della *libido*).

Le conseguenze **a lungo termine** sono rappresentate da aumentato rischio di:

- malattia cardio-vascolare (RR di infarto miocardico = 1.66-1.70);
- danno osseo (osteopenia, osteoporosi);
- disfunzioni cognitive;
- morte precoce dovuta a qualsiasi patologia.

Tutto questo è ancora più rilevante nei soggetti che non hanno una sintomatologia specifica e che non assumono una terapia ormonale sostitutiva (TOS) (1,4). A seconda dell'età di insorgenza della POI, può quindi essere opportuno **richiedere ulteriori esami**:

- **valutazione dell'osso**, specie nelle donne giovani o in epoca adolescenziale, tramite esami biochimici (calcemia, fosfatemia, fosfatasi alcalina, 25OHD, ecc) e strumentali (DEXA);
- valutazione clinica e biochimica di **eventuali fattori di rischio cardio-vascolari**.

La **TOS** è necessaria ma va **personalizzata in base all'età, all'intermittenza della funzione ovarica, ai bisogni della paziente stessa** (contraccezione o desiderio di prole), **oltre che all'eziopatogenesi della POI ed ai possibili rischi da essa derivanti** (patologia tumorale secondaria, malattie cardio-vascolari in donne sopravvissute a neoplasia, rischio trombo-embolico). Pertanto, è fondamentale che la funzionalità ovarica sia stabilmente compromessa prima di iniziare un trattamento e occorre utilizzare una TOS al minor dosaggio efficace per l'età e idealmente "neutra" dal punto di vista metabolico, oncologico e cardio-vascolare.

La somministrazione di estrogeni naturali per via trans-dermica permette di ottenere un effetto positivo sul quadro lipidico, sui marcatori dell'infiammazione e sulla pressione arteriosa, un netto miglioramento della funzione endoteliale vascolare, con assenza di effetto soppressivo sui livelli di IGF-I. L'aggiunta del progesterone naturale o del diidroprogesterone permette un effetto metabolico neutro (1,7).

La POI dev'essere considerata una condizione patologica: per tale ragione, l'approccio alle complicanze sulla salute della donna deve essere valutato in maniera diversa rispetto a quelle di una menopausa naturale. La **TOS** è un'efficace terapia per le conseguenze a breve e lungo termine ed è **da preferire a una terapia** con estrogeni ad azione **anti-concezionale** (da valutare in caso di necessità contraccettiva, ma che non può propriamente essere considerata terapia sostitutiva). **È indicata per prevenire osteoporosi, patologie cardio-vascolari e sindrome genito-urinaria, oltre a migliorare la qualità di vita; inoltre deve essere il primo intervento per una paziente affetta da POI che presenti già osteoporosi alla diagnosi.**

L'unico aspetto attualmente **controverso** è il **dosaggio** raccomandato per la TOS: se è vero che il concetto di minor dosaggio efficace è fondamentale in menopausa, nelle pazienti giovani potrebbe non essere sufficiente. Il Comitato Inglese per la Pratica in Ginecologia suggerisce la necessità di una terapia ormonale estrogenica a dosaggi fisiologici (E₂ trans-dermico 100 µg rispetto ai 50 µg normalmente utilizzati in menopausa), associata al progesterone naturale, fino ad un'età compatibile con la menopausa (8,9).

BIBLIOGRAFIA

1. The ESHRE Guideline Group on POI. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. Hum Reprod [2016, 31: 926-37](#).
2. Tucker EJ, Grover SR, Bachelot A, et al. Premature ovarian insufficiency: new perspectives on genetic cause and phenotypic spectrum. Endocr Rev [2016, 37: 609-35](#).
3. Ebrahimi M, Asbagh FA. Pathogenesis and causes of premature ovarian failure: an update. Int J Fertil Steril [2011, 5: 54-65](#).
4. Nguyen HH, Milat F, Vincent A. Premature ovarian insufficiency in general practice: meeting the needs of women. Aust Fam Physician [2017, 46: 360-6](#).

5. Chaloutsou K, Aggelidis P, Pampanos A, et al. Premature ovarian insufficiency: an adolescent series. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [2017, 30: 615-9](#).
6. van Dorp W, Mulder RL, Kremer LCM, et al. Recommendations for premature ovarian insufficiency surveillance for female survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium. *J Clin Oncol* [2016, 34: 3440-50](#).
7. Rott H. Prevention and treatment of venous thromboembolism during HRT: current perspectives. *Int J General Med* [2014, 7: 433-40](#).
8. Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion n° 698: Hormone Therapy in primary ovarian insufficiency. *Obstet Gynecol* [2017, 129: e134-41](#).
9. Hamoda H. The British Menopause Society and Women's Health Concern recommendations on the management of women with premature ovarian insufficiency. *Post Reprod Health* [2017, 23: 22-35](#).