

6

Menopausa precoce

6.1 Introduzione

L'età media di inizio della menopausa è, in Italia, intorno ai 50 anni (+ o - 5 anni).

Si intende per menopausa prematura quella che si verifica prima dei 40 anni, sia spontaneamente che indotta per intervento chirurgico di ovariectomia bilaterale o per soppressione ovarica farmacologica o radioterapica.

Alcuni autori attribuiscono il termine di menopausa precoce a quella intervenuta tra i 40 e i 45 ed altri estendono il termine di prematura anche alla menopausa che si verifica dopo i 40 anni.

Con il termine di POF (premature ovarian failure), ci si riferisce all'insufficienza ovarica con amenorrea, gonadotropine sieriche elevate ed ipoestrogenismo in donne al di sotto dei 40 anni. Questa situazione può essere transitoria. Se permanente, la POF equivale a menopausa prematura (1,2,3).

La menopausa prematura indotta dall'insufficienza ovarica riguarda circa l'1% delle donne in età riproduttiva e circa lo 0,1% delle donne al di sotto dei 30 anni. In molti casi si ha la persistenza di follicoli primordiali disfunzionali (possono ancora produrre estradiolo e anche l'ovulazione e talora la gravidanza, ma in modo imprevedibile ed assolutamente irregolare anche per anni).

Nel 5-25% dei casi di donne con una POF cosiddetta idiopatica (o presumibilmente autoimmune), si può verificare una remissione spontanea e tra le donne con POF e cariotipo normale, circa il 50% può avere una attività ovarica spontanea intermittente. In conclusione, nelle donne affette da POF si può verificare l'ovulazione nel 5-10% dei casi (4).

Nei casi di insufficienza ovarica primitiva, è l'ovaio a non essere in grado di rispondere ad una normale stimolazione ipofisaria, mentre si intende per insufficienza ovarica secondaria quella in cui non si ha una adeguata stimolazione ovarica da parte dell'ipotalamo-ipofisi.

La menopausa prematura sia spontanea che indotta, aumenta il rischio sia di osteoporosi e di fratture correlate che quello cardiovascolare. Le donne che incorrono in una menopausa precoce al di

sotto dei 35 anni presentano un rischio relativo del 2.8 di sviluppare un infarto miocardico.

6.2 Eziologia

Nei due terzi dei casi la POF è considerata idiopatica e presenta un cariotipo normale (anche se molti casi di POF idiopatica potrebbero essere riconducibili ad anomalie geniche come mutazioni puntiformi o poligeniche non ancora identificate) (5,6).

In alcuni casi invece, vengono individuate:

anomalie genetiche: (per es. mutazioni del cromosoma X, mosaicismo; sindrome di Turner, 45 X, nella quale classicamente la menopausa precede il menarca e non c'è presenza di funzione ovarica; sindrome dell'X fragile);

patologie autoimmuni: presenza di anticorpi antiovaio (antifollicolo, anticorpoluteo, antirecettori degli ormoni ipofisari ecc.) e/o associazione della POF con altre malattie autoimmuni come nel caso soprattutto della malattia di Addison in cui si ha una POF in circa il 60% dei casi ma anche malattie della tiroide, artrite reumatoide, sindromi polighiandolari. Il quadro istologico tipico nelle pazienti con POF autoimmune è l'ooforite (7,8,9,10);

terapie farmacologiche: (la chemioterapia, soprattutto con agenti alchilanti, ciclofosfamide e busulfan, ma, anche se con minori effetti tossici ovarici, methotrexate e fluorouracile) (12,13);

terapie radianti (14);

menopausa chirurgica: ovariectomia bilaterale, ovviamente, ma anche l'isterectomia semplice favorirebbe la precocità della menopausa attraverso, soprattutto, la riduzione della vascolarizzazione ovarica (11).

In un notevole numero di casi è presente familiarità (30% dei casi), ma la prevalenza di questo fattore, la sua espressione relativa e la percentuale di POF attribuibile a fattori genetico-familiari è sconosciuta (6).

Sono anche descritte cause infiammatorie batteriche e virali (parotite, tubercolosi genitale) e cause sistemiche come la mucopolisaccaridosi e la galattosemia.

Gli stili di vita, soprattutto il fumo (correlazione tra il numero di sigarette fumate e l'anticipo dell'età della menopausa) e l'alcool avrebbero influenza.

Cause di menopausa precoce	
Cause genetiche	Anomalie cromosomiche
Cause immunitarie	Patologie autoimmuni sistemiche (Addison) o di organo
Cause iatrogene	Chemioterapia, radioterapia
Cause infettive	Virali (Parotite), batteriche (tbc)
Cause sistemiche	Galattosemia, mucopolisaccaridosi
Cause chirurgiche	Ovariectomia, isterectomia
Cause idiopatiche Stili di vita	fumo

6.3 Sintomatologia

La POF o la menopausa prematura non sono in genere precedute da una storia mestruale tipica. La cessazione dei flussi può essere improvvisa o essere preceduta da periodi di oligomenorrea o di irregolarità mestruali. Talora si può presentare nel puerperio o alla sospensione dopo un periodo di uso di contraccettivi orali. L'indice diagnostico specifico è l'amenorrea ipergonadotropica. Il riscontro di elevati valori basali (al 5° giorno del ciclo mestruale) di FSH (> 10UI/L) in donne con ciclo mestruale regolare e ovulatorio, costituisce un segnale precoce del ridursi della funzione ovarica ("ovarian aging")

I sintomi associati sono quelli della carenza estrogenica: vampate di calore, sintomatologia neurovegetativa, segni e sintomi dell'atrofia genitourinaria, osteoporosi, alterazioni dell'assetto lipidico e aumento del rischio cardiovascolare.

6.4 Menopausa indotta

Nella menopausa indotta, soprattutto chirurgicamente, i livelli ormonali ovarici (estrogeni, progesterone, testosterone e androstenedione) decrescono rapidamente con un brusco incremento della sintomatologia (soprattutto delle vampate di calore presenti nel 90% delle donne in menopausa chirurgica). Sono frequenti i disturbi dell'umore, depressione, astenia, insonnia.

Le differenti cause della menopausa indotta (chirurgica, chemioterapica o radioterapica) hanno effetti differenti sulla fertilità, sulla sintomatologia, l'attività sessuale, gli aspetti psicologici ecc.

Per quanto riguarda la fertilità, l'ovariectomia bilaterale induce un rapido declino dei livelli circolanti di ormoni ovarici e la fertilità cessa immediatamente e permanentemente.

La chemioterapia induce effetti dannosi, oltre che sulle cellule cancerose, anche su quelle normali ed in particolare sulle cellule ovariche. Gli effetti sulla fertilità dipendono dall'estensione e dalla gravità del danno ovarico e sono in genere gradualmente. I danni sono più gravi e permanenti nelle donne al di sopra dei 40 anni, mentre le donne più giovani hanno più frequentemente un ripristino dell'attività ovarica. È descritto un effetto protettivo del pretrattamento con analoghi del GnRH sugli effetti tossici della chemioterapia.

La radioterapia produce danni al sistema riproduttivo solo in caso di irradiazione della pelvi e ad alto dosaggio (con i bassi dosaggi o schermato l'ovaio, si può avere un recupero dell'attività ovarica). Una dose superiore agli 800 rads sulle ovaie, induce sterilità permanente.

Poiché la soppressione dell'attività ovarica in corso di radioterapia non è sempre prevedibile ed evidente, è opportuno proporre a donne giovani sottoposte a radioterapia, un regime contraccettivo.

6.5 Diagnosi

La menopausa precoce non chirurgica non è sempre una condizione irreversibile. In circa il 20-25% dei casi è stata osservata una funzionalità ovarica con ovulazione. La diagnosi prevede, preferi-

bilmente, l'associazione di una metodica strumentale come l'ecografia transvaginale per il monitoraggio della presenza di follicoli con la valutazione ormonale ovarica ed ipofisaria. La biopsia ovarica può essere utilizzata in corso di laparoscopia, ma, non essendo rappresentativa di tutto il parenchima ovarico non consente una diagnosi totalmente attendibile. Utile, ai fini di una diagnosi patogenetica, può essere il cariotipo.

6.6 Terapia

Le terapie proposte per ripristinare una regolare e continuativa attività ovarica (immunosoppressive, corticosteroidi ecc. in caso di POF autoimmune) hanno dato risultati deludenti, anche a fronte dei potenziali rischi e degli effetti collaterali (15). Per quanto riguarda la terapia sostitutiva, nelle donne che incorrono in una menopausa precoce (o comunque con meno di 45 anni), i dati attualmente disponibili sono a favore di uno specifico beneficio dell'HRT. Vi è attualmente consenso diffuso circa la possibilità di proseguire l'HRT fino all'età fisiologica media di menopausa. Un trattamento sistemico di più lungo periodo può essere considerato praticabile nelle donne ad alto rischio di fratture osteoporotiche, in particolare se le altre terapie sono inappropriate o scarsamente efficaci (EMAS-2004/2005 Position statements on peri and postmenopausal HRT) .

L'HRT è comunque attualmente in una fase di messa a punto e di specifica riflessione per quanto riguarda le pazienti con menopausa precoce data la sua efficacia sulla sintomatologia menopausale e la protezione verso i rischi a lungo termine associati alla prolungata carenza estrogenica (**Livello IV, Forza Raccomandazione C**). (*National guidelines clearinghouse - hormone replacement therapy 04/2004*).

Bibliografia

1. Santoro N. *Mechanism of premature ovarian failure*. Ann endocrinol 2003; 64 (2): 87-92
2. Santoro N. *Research on mechanism of premature ovarian failure*. J Soc Gynecol Investig 2001; 8 : S 10-2
3. Coulam CB, Adamson SC, Annagers JF. *Incidence of premature ovarian failure*. Obstet Gynecol 1986;67:604-6.
4. Anasti JN *Premature ovarian failure: an update*. Fertil Steril 1998;70:1-15.
5. Tibiletti MG, Testa G, Vegetti W, et al. *The idiopathic forms of premature menopause and early menopause show the same genetic pattern*. Hum Reprod 1999;14:2731-4.
6. Vegetti W, Tibiletti MG, Testa G, et al. *Inheritance in idiopathic premature ovarian failure: analysis of 71 cases*. Hum Reprod 1998; 13:1796-800.
7. Winqvist O, Gebre-Medhin G, Gustafsson J, et al. *Identification of the main gonadal autoantigens in patients with adrenal insufficiency and associated ovarian failure*. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80:1717-23.
8. Coulam CB, Stern JJ. *Immunology of ovarian failure*. Am J Reprod Immunol 1991; 25:1-6.
9. Wheatcroft NJ, Rogers CA, Metcalfe RA, et al. *Is subclinical ovarian failure an autoimmune disease?* Hum Reprod 1997;12:244-9.
10. Fenichel P, Sosset C, Barbarino-Monnier P, et al. *Prevalence, specificity and significance of ovarian antibodies during spontaneous premature ovarian failure*. Hum Reprod 1997; 12:2623-8.
11. Siddle N, Sarrel P, Whiterhaed M. *The effect of hysterectomy on the age at ovarian failure: identification of a subgroup of women with premature loss of ovarian function and literature review*. Fertil Steril 1987; 47:94-100.
12. Thomas PR, Winstantly D, Peckham MJ, et al. *Reproductive and endocrine function in patients with Hodgkin's disease: effect of oophorectomy and irradiation*. Br I Cancer 1976; 33:226.
13. Schilsky RL, Sherins RJ, Hubbard SM et al. *Long-term follow-up of ovarian function in women treated with MOPP chemotherapy for Hodgkin's disease*. Am J Obstet Gynecol 1981; 71:555.
14. Asch P. *The influence of radiation on fertility in man*. Br J Radiol 1980; 53:271.
15. van Kasteren YM, Schoemaker J. *Premature ovarian failure: a*

systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. Hum Reprod Update 1999; 5:483-92.

