

# La menopausa precoce nell'adolescente

**Vincenzina Bruni**

Professore ordinario f.r., Università di Firenze

Presidente onorario Società Italiana di Ginecologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza (SIGIA) e Società Italiana Contracezione (SIC)

## Inquadramento

Il termine **menopausa precoce nell'adolescente** può suonare provocatorio. In realtà fa riferimento al grande capitolo **dell'insufficienza ovarica prematura (POI)**. In letteratura internazionale il termine POI (Premature Ovarian Insufficiency) ha sostituito il precedente POF (Premature Ovarian Failure) a significare un concetto più ampio di espressioni cliniche dell'insufficienza ovarica, tra esse compreso un possibile, sia pur transitorio re-cupero.

Questa condizione si esprime come **amenorrea di durata non inferiore ai 4 mesi**, caratterizzata da un aumento dei livelli di FSH generalmente oltre 30-40 IU/litro e da una riduzione dei livelli di E2 inferiori a 50 pg / ml, controllati in almeno due valutazioni eseguite a distanza di un mese.

L'incidenza è pari a:

- 1% in donne di età inferiore ai 40 anni;
- 0,1 % in donne di età inferiore ai 30 anni;
- 0.01% in donne di età inferiore ai 20 anni.

Nel **76% dei casi** l'amenorrea secondaria insorge dopo cicli mestruali regolari, talora dopo la sospensione di un trattamento ormonale contraccettivo, o subito dopo una gravidanza, o dopo un periodo di irregolarità mestruali; nel **10% dei casi** siamo di fronte a un'amenorrea primaria.

In circa il 50% dei casi può essere presente una residua funzione ovarica, scarsamente prevedibile dai dati clinici, con **gravidanze nell'1% dei casi**.

Le cause possono essere **genetiche, metaboliche, autoimmuni, iatogene**; ma anche alcune **infezioni** possono rappresentare fattore di rischio per la POI, così come alcuni fattori **ambientali** ed alcuni stati patologici preesistenti. In circa la metà dei casi non si trova la causa.

## Caratteristiche cliniche

Varie sono le espressioni cliniche modulate sulla patologia di base, con un denominatore comune: lo stato di **ipoestrogenismo** conseguente alla **carenza follicolare**.

A questo conseguono:

- **immaturità del tratto genitale**;
- **ipotrofia delle mucose vulvovaginali**;
- **mancato raggiungimento del picco di massa ossea** se la patologia è precocemente insorta, **osteopenia ed osteoporosi** variamente espresse in relazione agli anni di regolarità mestruale e all'etiology della POI;

- aumentato rischio di **patologia cardiovascolare**;
- **riduzione della libido**;
- **ridotta autostima in buona parte legata al danno sulla funzione riproduttiva**.

## Diagnosi

**L'intervento diagnostico** è volto in prima istanza a rilevare l'**insufficienza ovarica primitiva** (ritardi diagnostici nelle forme senza precisa etiologia), in seconda istanza a definire l'**etiopatogenesi**.

Gli aumentati valori di FSH ( $>30\text{mU/L}$  in almeno due valutazioni a distanza di un mese) orientano per un'insufficienza ovarica; la valutazione della **riserva ovarica** correlata al **pool di follicoli preantrali e antrali**, con adeguate tecniche di ultrasonografia, completa la diagnosi e la prognosi. Inoltre il dosaggio dell'**ormone anti-mulleriano** rilasciato dai follicoli in via di sviluppo può indirettamente **confermare l'entità del pool follicolare**; i suoi livelli correlano con il numero di follicoli antrali, indipendentemente dal ciclo.

Per la **valutazione delle cause**, ogni elemento anamnestico personale o familiare deve essere preso in considerazione:

- **storia familiare** (età alla menopausa nelle parenti, presenza di **patologie genetiche o autoimmuni**);
- **anamnesi personale**: caratteristiche del ciclo mestruale, patologie o terapie che possono interferire con la funzione follicolare;
- **esame obiettivo generale** per rilievo dei dimorfismi e dei parametri au-xologici, tra cui l'**altezza** (se inferiore a 150 cm è significativa per una possibile anomalia genetica);
- **segni clinici di patologia autoimmune associata a POI**: l'aumento della pigmentazione cutanea e delle mucose, la presenza di alopecia areata o di eritema malare a farfalla (LES), l'aumento di volume della tiroide, le cheratocongiuntiviti e le candidosi ricorrenti.

Soprattutto nelle giovanissime è fondamentale è il **counselling genetico**, per evidenziare **alterazioni numeriche e strutturali del cromosoma X** e per ricercare **bassi mosaicismi** (disgenesie gonadiche).

I **test diagnostici molecolari** sono focalizzati al rilievo di **anomalie genetiche**, frequenti nelle pazienti con POI.

Nella **valutazione immunologica** è importante lo screening per **poliendocrinopatie** con dosaggio Ab organo-specifici, Ab vs LH e FSH, Ab vs ovaio, Ab vs corticosurrene, Ab vs tireoperossidasi, Ab vs tireoglobulina, Ab vs cell. parietali, Ab vs isole pancreatiche, Ab vs gliadina ed endomisio, Ab vs GAD65.

Se è sospettato un **deficit surrenalico**, è necessaria la valutazione completa della **funzione surrenalica**.

Vanno valutate possibili ripercussioni su **BMD**, rischio **CVS (endotelio, profilo lipidico, metabolismo glicidico)**, funzione cognitiva:

- **POI e BMD**. La POI è fattore di rischio per **osteoporosi**. Alla diagnosi il 3.6 % già presenta **osteoporosi**, il 25.9% **osteopenia**. La POI in età evolutiva, sia essa da cause genetiche che oncologiche (chirurgia, radioterapia

tratto genitale inferiore, chemioterapia) può avere effetti negativi ancora più rilevanti sulle condizioni dell'osso, impedendo la formazione del picco di massa ossea o il suo completamento.

- **POI e patologia cardiovascolare.** Aumenta a lungo termine il rischio di **patologia ischemica cardiaca, maggiore nella POI da cause e trattamenti oncologici**. Effetti avversi sul metabolismo glicidico e lipidico, aumentato rischio di sindrome metabolica e precoci disfunzioni endoteliali sono stati descritti in queste pazienti.

## Terapia

Consegue a due condizioni fondamentali:

- **l'etiology della POI** (patologia neoplastica, genetica, immunologica, eccetera);
- **l'età della paziente al momento in cui la POI è insorta.**

Obiettivi della terapia:

- **completamento dell'acquisizione del picco massa ossea** nei soggetti molto giovani e successiva prevenzione di osteopenia e osteoporosi;
- **estrogenizzazione e maturazione del tratto genitale inferiore** (queste pazienti da adulte potranno chiedere di accedere a programmi di ovodonazione);
- **induzione della mestruazione** e suo mantenimento;
- prevenzione della **patologia cardiovascolare**;
- miglioramento del **benessere personale**.

*Alessandra Graiottin*

*(a cura di)*

**ATTI E APPROFONDIMENTI  
DI FARMACOLOGIA**

**MENOPAUSA  
PRECOCE:  
dal dolore alla salute**

**MILANO - 27 MARZO 2015**

**CORSO ECM**

**Fondazione Alessandra Graiottin  
per la cura del dolore nella donna Onlus**  
[www.fondazionegraiottin.org](http://www.fondazionegraiottin.org)

# PROGRAMMA

08.00 - 08.45	Registrazione dei partecipanti
08.45 - 09.00	<b>Introduzione e obiettivi del corso</b> <i>Alessandra Graziottin (Milano)</i> <i>Anna Maria Paoletti (Cagliari)</i>
09.00 - 09.30	<b>Lettura inaugurale</b> <b>La menopausa precoce nell'adolescente</b> <i>Vincenzina Bruni (Firenze)</i>
09.30 - 11.00	<b>SIMPOSIO:</b> <b>MENOPAUSA PRECOCE, ORMONI SESSUALI E NEUROBIOLOGIA</b> <i>Moderatori: Giovanni Biggio, Vincenzina Bruni, Mario Meroni</i>
09.30 - 09.50	<b>Menopausa precoce iatrogena e comorbilità, sessuali e non</b> <i>Alessandra Graziottin (Milano)</i>
09.50 - 10.10	<b>Steroidi sessuali e neurobiologia del cervello femminile</b> <i>Giovanni Biggio (Cagliari)</i>
10.10 - 10.30	<b>Menopausa precoce, insomnia, ansia e depressione</b> <i>Claudio Mencacci (Milano)</i>
10.30 - 11.00	Discussione
11.00 - 11.30	Coffee break
11.30 - 12.30	<b>SIMPOSIO:</b> <b>MENOPAUSA PRECOCE IATROGENA, SALUTE GENITALE E FERTILITÀ</b> <i>Moderatori: Vincenzina Bruni, Anna Maria Paoletti, Eleonora Porcu</i>
11.30 - 11.50	<b>Menopausa precoce e salute vulvovaginale</b> <i>Filippo Murina (Milano)</i>
11.50 - 12.10	<b>Menopausa precoce e fertilità, dalla crioconservazione all'ovodonazione</b> <i>Eleonora Porcu (Bologna)</i>
12.10 - 12.30	Discussione
12.30 - 13.45	<b>SIMPOSIO:</b> <b>MENOPAUSA PRECOCE, SALUTE OSTEOARTICOLARE E DOLORE</b> <i>Moderatori: Marco Gambacciani, Maria Adele Giamberardino, Filippo Murina</i>
12.30 - 12.50	<b>Sarcopenia: diagnosi e prospettive terapeutiche</b> <i>Anna Maria Paoletti (Cagliari)</i>
12.50 - 13.10	<b>Menopausa precoce e artrosi aggressiva</b> <i>Alessandra Graziottin (Milano)</i>
13.10 - 13.30	<b>Menopausa precoce, vitamina D, salute ossea, e non solo</b> <i>Marco Gambacciani (Pisa)</i>
13.30 - 13.45	Discussione
13.45 - 14.30	Lunch

14.30 - 16.10	<b>SIMPOSIO:</b> <b>MENOPAUSA PRECOCE: LE VULNERABILITÀ EMERGENTI</b> <i>Moderatori: Claudio Crescini, Alessandra Graziottin, Vincenzo Stanghellini</i>
14.30 - 14.50	<b>Ormoni sessuali e salute gastrointestinale: impatto della menopausa precoce</b> <i>Vincenzo Stanghellini (Bologna)</i>
14.50 - 15.10	<b>Menopausa precoce e vulnerabilità al dolore: basi fisiopatologiche e implicazioni cliniche</b> <i>Maria Adele Giamberardino (Chieti)</i>
15.10 - 15.30	<b>Menopausa precoce, rischio metabolico e salute cardiovascolare</b> <i>Marco Gambacciani (Pisa)</i>
15.30 - 15.50	<b>Menopausa precoce e problematiche urologiche (D-mannosio)</b> <i>Daniele Grassi (Modena)</i>
15.50 - 16.10	<b>Discussione</b>
16.10 - 16.30	<b>Coffee break</b>
16.30 - 18.30	<b>SIMPOSIO:</b> <b>MENOPAUSA PRECOCE E TERAPIE, SOSTITUTIVE E NON, A LUNGO TERMINE</b> <i>Moderatori: Franca Fruzzetti, Fabio Landoni, Tommaso Simoncini</i>
16.30 - 16.50	<b>Estroprogestinici verso ormoni bioidentici: quando, a chi e perché</b> <i>Franca Fruzzetti (Pisa)</i>
16.50 - 17.10	<b>DHEA, testosterone: il ruolo degli androgeni dopo menopausa precoce</b> <i>Tommaso Simoncini (Pisa)</i>
17.10 - 17.30	<b>Menopausa precoce: il ruolo della psicoterapia</b> <i>Chiara Micheletti (Milano)</i>
17.30 - 17.45	<b>Acido ialuronico: implicazioni per la salute della donna</b> <i>Claudio Gustavino (Genova)</i>
17.45 - 18.00	<b>Ruolo degli integratori in post menopausa precoce</b> <i>Dania Gambini (Milano)</i>
18.00 - 18.30	<b>Discussione</b>
18.30	<b>Conclusioni e Valutazioni ECM</b>

# INDICE

<b>La menopausa precoce nell'adolescente</b>	pag. 05
<b>Menopausa precoce iatrogena e comorbilità, sessuali e non</b>	pag. 09
<b>Steroidi e neurobiologia del cervello femminile</b>	pag. 17
<b>Menopausa precoce: ansia, depressione e disturbi del sonno</b>	pag. 19
<b>Menopausa precoce e salute vulvovaginale</b>	pag. 23
<b>Sarcopenia: diagnosi e prospettive terapeutiche</b>	pag. 29
<b>Menopausa precoce e artrosi aggressiva</b>	pag. 37
<b>Menopausa precoce: ruolo del calcio e della vitamina D nel metabolismo osseo</b>	pag. 47
<b>Ormoni sessuali e salute gastrointestinale: impatto della menopausa precoce</b>	pag. 55
<b>Menopausa precoce e vulnerabilità al dolore: basi fisiopatologiche e implicazioni cliniche</b>	pag. 65
<b>Menopausa precoce e rischio cardiovascolare</b>	pag. 73
<b>Menopausa precoce e problematiche urologiche: ruolo degli estrogeni e del D-mannosio</b>	pag. 77
<b>Estropiogestinici e ormoni bioidentici: quando, a chi e perché</b>	pag. 85
<b>DHEA e testosterone: ruolo degli ormoni maschili dopo menopausa precoce</b>	pag. 87
<b>Ruolo della psicoterapia nella menopausa precoce</b>	pag. 93
<b>Acido ialuronico: implicazioni per la salute della donna</b>	pag. 101
<b>Ruolo degli integratori in post menopausa precoce</b>	pag. 107