

dove sono finite le mie cose

Sofia, 19 anni, giunge presso l'ambulatorio di endocrinologia per la prima volta per eseguire iter diagnostico di amenorrea primaria.

Riferisce in anamnesi familiare: Madre (altezza 168 cm peso 65 Kg) menarca a 12 anni con cicli regolari fino alla menopausa insorta fisiologicamente all'età di 51 anni, come nella nonna materna (età 50 anni); padre e fratello nella norma per sviluppo e crescita staturale. Nega familiarità per patologie autoimmuni.

In anamnesi patologica remota: pregresso disturbo del comportamento alimentare con importante calo ponderale, attualmente in follow-up psicologico e con nutrizionista. Nega storia di chemio o radio-terapia e chirurgia pelvica.

La paziente riferisce assenza di mestruazioni spontanee per cui, su indicazione ginecologica, all'età di 17 anni iniziava terapia estroprogestinica con estradiolo valerato e dienogest, ancora in corso, con comparsa di cicli mestruali. L'esame del cariotipo era normale (46, XX).

All'esame obiettivo: Altezza 173 cm, Peso 60 Kg, BMI 20 kg/m², stato nutrizionale: buono. PA 90/60 mmHg. Segni di sviluppo puberale e di sviluppo dei caratteri sessuali secondari nella norma per sesso e per età, apparato pilifero nella norma per sesso e per età.

Dopo un wash out della terapia estro-progestinica per 4 mesi senza ripresa del ciclo mestruale, effettuava esami ematici che mostravano: LH 26.2 mIU/ml (vn in fase follicolare : 2.4-12.6), FSH 52.2 mIU/ml (vn in fase follicolare 3.5-12.5), 17 beta estradiolo < 10 pg/ml (vn in fase follicolare 16.2-313), AMH <0.08 ng/ml (vn : 2-5), PRL 8.7 ng/ml (vn 1.7-20), betaHCG <1 mIU/ml, TSH 1.75 mIU/L (vn 0.5-4.8), fT4 10.2 ng/L (vn 8-17), anticorpi anti TPO, anti TG, anti 21-OHasi e anti-ovaio assenti. Una ulteriore determinazione eseguita a distanza di 4 settimane confermava l'elevazione delle gonadotropine con LH 31 mIU/ml e FSH 88 mIU/L.

Veniva eseguita ecografia pelvica transvaginale che mostrava corpo uterino di dimensioni ridotte (diametro longitudinale di 50 cm, seppure con rapporto corpo: collo 2:1 e ovaie bilateralmente presenti ma ipoplasiche e con ecostruttura priva di attività follicolare. L'ipoplasia utero-ovarica veniva confermata tramite risonanza magnetica nucleare pelvica.

Per lo studio delle complicanze correlate all'amenorrea e all'ipoestrogenismo, veniva effettuata densitometria ossea lombare e femorale che mostrava un quadro densitometrico lombare sotto il range atteso per età (Z-score -2.5), mentre a livello femorale il quadro densitometrico risultava entro il range atteso per età.

Qual è la diagnosi più probabile?

- 1) *Ipogonadismo funzionale*
- 2) *Ritardo puberale*
- 3) *Insufficienza ovarica primaria*
- 4) *Adenoma ipofisario secernente gonadotropine*

La risposta esatta è la n° 3:

Insufficienza ovarica primaria

Perché

Infatti in caso di ritardo puberale i caratteri sessuali secondari sarebbero stati assenti o incompleti (risposta 2 sbagliata), l'ipogonadismo funzionale o amenorrea ipotalamica funzionale si caratterizza per concentrazioni di gonadotropine normali o basse, mai elevate (risposta 1 errata), mentre la presenza di un adenoma ipofisario secernente gonadotropine attive (più spesso solo FSH) oltre ad essere di una estrema rarità perché i gonadotropinomi si manifestano quasi sempre come adenomi non funzionanti, si sarebbe associato a concentrazioni di 17 beta estradiolo elevate e alla presenza di ovaie francamente ingrandite e cistiche in una sindrome di iperstimolazione ovarica spontanea (risposta 4 errata). Al contrario la presentazione tipica della POI in donna in età fertile è una amenorrea ipoestrogenica ed ipergonadotropa più spesso secondaria e accompagnata da sintomi vasomotori, ma in una minoranza di casi anche primaria come nella nostra paziente. In questo caso, solo la metà delle pazienti presentano un cariotipo anormale in particolare la presenza di una monosomia del cromosoma X (45,X) tipica della sindrome di Turner e sue varianti (Risposta 3 corretta)

L'insufficienza ovarica primaria (POI) è uno spettro clinico di disfunzione ovarica che nella sua forma conclamata è caratterizzata dalla perdita di ovociti, dalla mancanza della follicologenesi con conseguente perdita della produzione di estrogeni ovarici e infertilità. Si stima che la menopausa anticipata sia presente nel 10% delle donne prima dei 45 anni e nel 1-2% delle donne prima dei 40 anni.

Diverse sono le cause che possono portare a un quadro di POI. Tra di esse sono possibili difetti genetici, malattie autoimmuni, agenti esterni, resistenza del tessuto ovarico all'azione delle gonadotropine, ma, nella maggior parte dei casi, la causa rimane sconosciuta.

Una delle alterazioni genetiche più frequentemente implicate nella POI è la condizione di portatore per la premutazione della sindrome della X fragile. Sono però noti anche difetti genetici specifici, perlopiù legati a geni che mappano sul cromosoma X ma anche su cromosomi autosomici. I modelli naturali e animali disponibili in letteratura ci hanno permesso di descrivere difetti genetici in grado di dare forme isolate di POI (tra di essi uno dei più importanti è il gene BMP15 seguito da altri geni quali il gene per il recettore di FSH o LH, il gene GDF9, FOXL2, NOBOX, FIGLA, NR5A1, INHA, etc..) e altri che sono invece responsabili di forme sindromiche (FOXL2, GALT, POLG, BMPR1B, GNAS, EIF2B, ATM, etc..).

La diagnosi di tale condizione può essere difficoltosa, considerando che non esistono ancora criteri standardizzati per quanto riguarda la durata dell'amenorrea e il grado di elevazione delle gonadotropine.

Il primo passo per porre diagnosi consiste nel dosaggio degli ormoni ipotalamo-ipofisari e ovarici.

La maggior parte degli autori suggerisce che per porre diagnosi sia necessaria una condizione di amenorrea di almeno 4-6 mesi e livelli di FSH almeno > 25 UI/L in due misurazioni effettuate ad almeno 4-6 settimane l'una dall'altra. Valori di FSH maggiori dell'LH aiutano a distinguere la POI dal picco pre-ovulatorio dell'LH. I livelli di estradiolo sono in genere bassi, < 50 pg/mL, e si associano a follicoli assenti o non funzionanti. Inoltre, quando si sospetta una POI può essere utile la valutazione della riserva follicolare con il dosaggio di altri peptidi di origine ovarica, come l'ormone anti-mülleriano (AMH), che sembra essere il marcatore più affidabile della riserva ovarica ed è sempre basso come nella nostra paziente.

Per identificare una causa, è necessario eseguire un'analisi del cariotipo per escludere anomalie cromosomiche (in particolare nel caso di amenorrea primaria o secondaria in donne con meno di 30 anni età) e dosare gli anticorpi antitiroidei, anti-ovaio, anti-21OHasi (che hanno sostituito gli anti-surrene) per escludere poliendocrinopatie autoimmuni, benché vada considerata la

bassissima specificità e sensibilità dei metodi di dosaggio disponibili nella routine per l'autoimmunità gonadica.

Nella diagnosi eziologica può essere inoltre utile la ricerca della pre-mutazione della sindrome dell'X fragile e l'esecuzione di un'ecografia pelvica per valutare il grado di maturità dell'apparato genitale femminile (è considerato normale in una donna nullipara un diametro uterino longitudinale esterno di 7.3 ± 0.8 cm ed un rapporto corpo-collo di 3:1).

La biopsia ovarica non è raccomandata al di fuori di un contesto di ricerca clinica.

Per la frequente giovane età delle pazienti è importante una gestione multidisciplinare della patologia. Infatti, mentre le conseguenze a breve termine della POI sono sovrapponibili a quelle della comune menopausa (disturbi neurovegetativi quali sintomatologia vasomotoria, insonnia; disturbi del tono dell'umore, quali depressione e ansia; disturbi relazionali quali timidezza, fobia sociale, scarsa energia; disturbi della sfera sessuale quali sindrome genitourinaria, dispareunia, calo libido), i disturbi a lungo termine sono peculiari della patologia e in particolare in queste donne il rischio cardiovascolare è molto aumentato, così come la possibilità di danno osseo con aumento del rischio di fratture, di disfunzioni cognitive, di dislipidemia e di sindrome metabolica.

Pertanto, è importante eseguire fin da subito uno screening delle complicanze associate alla POI valutando il profilo lipidico e glucidico con associato rischio cardiovascolare, il metabolismo calcio-fosforo con esecuzione di densitometria ossea femorale e lombare.

Per quanto riguarda l'approccio terapeutico è fondamentale tener conto di alcuni aspetti: l'età della paziente, la presenza/assenza dei caratteri sessuali secondari e il loro grado di sviluppo, la possibilità o meno di ripristinare la fertilità.

La terapia sostitutiva garantisce, nelle adolescenti, un adeguato sviluppo mammario, maturità dei genitali interni, raggiungimento di normale statura in quanto gli estrogeni sono coinvolti sia nella crescita corporea, favorendo la maturazione muscoloscheletrica e la saldatura delle cartilagini di accrescimento, sia nella maturazione ossea.

Nelle donne adulte, la terapia sostitutiva consente il mantenimento della salute dell'osso e migliora la vita sessuale, permettendo un globale miglioramento del benessere psico-fisico. Sorprendentemente studi recenti dimostrano la presenza di follicoli ovarici in quasi il 70% delle pazienti con POI conclamata al momento della diagnosi permettendo in alcune pazienti la crio-conservazione degli oociti e la gravidanza senza dover ricorrere alla ovo-donazione.

Bibliografia di riferimento

1. Menopause guideline appraisal and algorithm development for premature ovarian insufficiency. Yeganeh L, Boyle JA, Wood A, Teede H, Vincent AJ. *Maturitas*. 2019 Dec; 130:21-31.
2. Primary ovarian insufficiency. De Vos M, Devroey P, Fauser BCJM. *Lancet* 2010, 376: 911-21.
3. Management of premature ovarian failure. Panay N, Kalu E. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009, 23: 129-40.
4. Amenorrhea: A Systematic Approach to Diagnosis and Management Klein DA, Paradise SL, Reeder RM. *Am Fam Physician* 2019, 100(1):39-48.
5. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI; L. Webber, M. Davies, R. Anderson, J. Bartlett, et al., *Hum. Reprod*, 2016, 31 : 926–937.
6. Optimizing Fertility in Primary Ovarian Insufficiency: case report and literature review. Piedade KC, Spencer H, Persani L and Nelson LM. *Front Genet* 2021,12:676262

Autori

Aikaterini Andreadi – Sofia De Taddeo
Cattedra di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo
Dipartimento Medicina dei Sistemi
Università di Roma Tor Vergata
andreadi@med.uniroma2.it