

Insufficienza Ovarica Prematura: non solo pochi estrogeni...!

Una donna di 33 anni giunge in ambulatorio per amenorrea in storia di leucemia mieloide acuta, trattata con chemioterapia e trapianto di midollo osseo 3 anni prima. Da allora sono insorti gradualmente sintomi vasomotori con vampate di calore fino a 10 volte al giorno, di breve durata, e sudorazione importante, che causano anche risvegli notturni. Riferisce inoltre scarso desiderio sessuale, secchezza vaginale, scarsa lubrificazione ai rapporti e dispareunia superficiale per cui utilizza lubrificante non ormonale al bisogno, con beneficio solo parziale.

All'anamnesi familiare non familiarità per trombosi venosa profonda, patologie cardiovascolari, o tumori ormono-dipendenti. No fumo.

Si è sottoposta ad una ecografia mammaria negativa per lesioni sospette, e una ecografia transvaginale che documentava: “[...] endometrio regolare, con rima di spessore 2.8 mm sul fondo, annessi regolari per dimensioni, a morfologia compatta [...]”. Il ginecologo, sulla base del quadro clinico e laboratoristico, ha posto diagnosi di Insufficienza Ovarica Prematura iatrogena e ha prescritto Estradiolo + Didrogesterone 2/10 mg cpr, che la paziente ha sospeso dopo 2 mesi per cefalea, disturbi gastro-intestinali e sbalzi di umore.

All'esame obiettivo: BMI 18.5 kg/m², CV 65 cm. Non iperandrogenismo clinico. PA 100/70 mmHg, FC 68 R.

Alla nostra prima valutazione prescriviamo Estradiolo transdermico 50 mcg ogni 3-4 giorni, per 3 settimane al mese, associato ad ovuli di progesterone 200 mg 1/die negli ultimi 12 giorni di ogni periodo di 3 settimane di trattamento.

Alla visita di controllo porta in visione i seguenti dosaggi ormonali: testosterone totale 0.3 nmol/L (v.n. <1), Delta4 Androstenedione 1.7 nmol/L (v.n. 1-7), DHEAS 3 µmol/L (v.n. 1.8-10.3). Riferisce benessere con marcato miglioramento della sintomatologia climaterica, sanguinamento modesto alla sospensione del progesterone. Riporta inoltre un miglioramento della lubrificazione, ora sufficiente alla penetrazione, ed assenza di dispareunia. Tuttavia, persistono riduzione del desiderio sessuale ed anorgasmia, che le creano significativo disagio personale e relazionale. Riporta un buon rapporto di coppia con l'attuale compagno, che non ha disturbi della sessualità. Si effettua consulenza psichiatrica mirata al sintomo sessuale che non rileva elementi psicopatologici di rilievo.

Quale opzione terapeutica potremmo proporre alla paziente?

1. *Aumento della posologia della terapia ormonale sostitutiva (TOS)*
2. *Terapia add-on con ovuli di prasterone intravaginali*
3. *Terapia add-on con testosterone transdermico off-label*
4. *Introduzione di paroxetina*

Terapia add-on con testosterone transdermico off-label

Perché?

Circa il 40% delle donne in postmenopausa presenta un disturbo da desiderio sessuale ipoattivo (HSDD), definito come una persistente carenza o assenza di fantasie o desiderio sessuale, con marcato distress. La TOS può attenuare i sintomi di atrofia vulvo-vaginale, ma spesso non ha effetto sul desiderio (risposta 1 errata). Il prasterone intravaginale è indicato per donne in menopausa con sintomi locali moderati-gravi, che tuttavia la paziente non presentava alla seconda valutazione (risposta 2 errata).

La concentrazione di androgeni cala con l'età senza però modificarsi significativamente nella menopausa fisiologica; al contrario, nelle donne in menopausa iatrogena (soprattutto, ma non solo, chirurgica) si riduce in modo più improvviso e sostanziale e sembra esserci un maggior rischio di sviluppare disfunzione sessuale. Non vi sono ancora evidenze conclusive sulla correlazione tra i livelli di androgeni e la presenza di HSDD o la sua gravità. Tuttavia, i dati disponibili suggeriscono un moderato ma significativo beneficio del testosterone esogeno, che è pertanto supportato nell'HSDD in post-menopausa, indipendentemente dal tipo di menopausa e dalla TOS.

In Italia, in mancanza di formulazioni dedicate, viene suggerito di utilizzare, off-label e previa acquisizione di consenso, le preparazioni approvate per l'ipogonadismo maschile ad un dosaggio inferiore (es. 1 puff di gel di testosterone al 2% suddiviso in 3 somministrazioni giornaliere, corrispondente a 300 mcg di testosterone al giorno). La terapia andrebbe iniziata dopo un appropriato management delle condizioni mediche, farmacologiche e psico-relazionali che possono contribuire al quadro, escluse nella nostra paziente (risposta 4 errata). I dati di sicurezza non mostrano effetti collaterali gravi in corso di terapia con testosterone transdermico. Mancano, tuttavia, evidenze definitive di sicurezza a lungo termine (>2 anni) sugli effetti cardiovascolari, endometriali e ovarici e sul rischio di tumore mammario; pertanto, è necessario porre particolare cautela nelle pazienti ad aumentato rischio.

Secondo una recente Consensus Internazionale, è indicato misurare i livelli di testosterone totale al baseline per escludere un iperandrogenismo, ed effettuare un monitoraggio dopo 6 settimane e ogni 3-6 mesi, al fine di mantenerli nel range fisiologico della premenopausa, congiuntamente ad una rivalutazione clinica della funzione sessuale e degli eventi avversi.

Bibliografia di riferimento

1. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, Cifkova R, de Muinck Keizer-Schrama S, Hogervorst E, Janse F, Liao L, Vlaisavljevic V, Zillikens C, Vermeulen N. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2016 May;31(5):926-37. doi: 10.1093/humrep/dew027. Epub 2016 Mar 22. PMID: 27008889.
2. Parish SJ, Simon JA, Davis SR, Giraldi A, Goldstein I, Goldstein SW, Kim NN, Kingsberg SA, Morgentaler A, Nappi RE, Park K, Stuenkel CA, Traish AM, Vignozzi L. International Society for the Study of Women's Sexual Health Clinical Practice Guideline for the Use of Systemic Testosterone for Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women. *J Womens Health (Larchmt).* 2021 Apr;30(4):474-491. doi: 10.1089/jwh.2021.29037. Epub 2021 Apr 1. PMID: 33797277; PMCID: PMC8064950.
3. Maseroli E, Vignozzi L. Are Endogenous Androgens Linked to Female Sexual Function? A Systemic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med.* 2022 Apr;19(4):553-568. doi: 10.1016/j.jsxm.2022.01.515. Epub 2022 Feb 25. PMID: 35227621.
4. Islam RM, Bell RJ, Green S, Page MJ, Davis SR. Safety and efficacy of testosterone for women: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Oct;7(10):754-766. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30189-5. Epub 2019 Jul 25. PMID: 31353194.

Serena Anna Ravelli, SODc Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche "Mario Serio", Università degli Studi di Firenze; serenaanna.ravelli@unifi.it

Elisa Maseroli, SODc Andrologia, Endocrinologia Femminile e Incongruenza di Genere, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze; elisamaseroli@gmail.com