

## Tanto una pillola vale l'altra....

Una ragazza di 20 anni giunge a controllo per amenorrea secondaria insorta da 2 anni.  
 Anamnesi familiare: madre con carcinoma della mammella all'età di 50 anni, nonna paterna con tireopatia autoimmune.  
 Anamnesi fisiologica: menarca a 12 anni, cicli mestruali ogni 35-40 giorni, amenorrea dall'età di 18 anni. Studentessa universitaria. Pratica sport ma non a livello agonistico. Segue dieta varia, peso rimasto stabile negli ultimi 2 anni. Non fumo, non alcol.  
 Anamnesi patologica remota: muta. Non assume farmaci.  
 All'ecografia pelvica transaddominale (paziente virgo): utero di dimensioni ed ecostruttura normali, endometrio assottigliato (3 mm), ovaie di volume ai limiti inferiori di norma con 1-2 follicoli.  
 All'esame obiettivo: non stigmate sindromiche, non segni di ipercorticismo né di iperandrogenismo, non acanthosis nigricans, tiroide appena palpabile e senza noduli apparenti, non galattorrea alla spremitura del capezzolo, BMI 21 kg/m<sup>2</sup>, PAO 110/80 mmHg, FC 72 bpm ritmici.  
 Agli esami ematochimici: FSH 60 UI/L, LH 50 U/L, estradiolo <30 pmol/L (vn in fase follicolare 37-440), PRL 15 µg/L (vn <25), TSH 3.1 mUI/L, AMH <0.1 pmol/L (vn 8.7-83.6).  
 Si richiedono, pertanto, una valutazione del cariotipo, ricerca di pre-mutazione del gene FMR1, uno screening autoimmune (anticorpi anti-TPO, anti-TG e anti-21 idrossilasi), che risultano tutti negativi ed una rivalutazione delle concentrazioni di gonadotropine che si confermano elevate.  
 Si conclude per un quadro di insufficienza ovarica primaria idiopatica.

**Alla luce dell'età e della storia della paziente, quale terapia ritieni più adeguata?**

- 1) pillola con etinilestradiolo 30 µg die + levonorgestel 100 µg die
- 2) pillola con estradiolo valerato 1 mg die + dienogest 2 mg
- 3) tibolone 2.5 mg die
- 4) cerotto transdermico di estradiolo 50-100 µg/24h + progesterone micronizzato 200- mg die per 14 giorni al mese

La risposta esatta è la n4

cerotto transdermico di estradiolo 50-100 µg/24h + progesterone micronizzato 200- mg die per 14 giorni al mese

**Perché:**

L'insufficienza ovarica primaria (POI) colpisce nel mondo circa il 4% delle donne di età inferiore ai 40 anni. Le cause possono essere genetiche, autoimmuni, tossiche, infettive o iatrogene, ma nella maggior parte dei casi non vengono identificate. Essendo la POI una condizione patologica che si associa ad aumentato rischio di osteoporosi, malattia cardiovascolare, sintomi genito-urinari, disfunzioni cognitive e riduzione della qualità della vita, è fondamentale intraprendere il prima possibile la terapia ormonale sostitutiva (TOS) estroprogestinica, che andrà somministrata con modalità "fisiologica" (1). Mancano linee guida sul dosaggio ottimale estrogenico e progestinico, ma sicuramente le dosi devono essere maggiori di quelle consigliate dopo la menopausa fisiologica (risposta 2 errata) e non è neanche raccomandato l'uso di STEAR (regolatore selettivo dell'attività estrogenica tessutale), come il tibolone (risposta 3 errata). La maggior parte delle linee guida predilige l'utilizzo di estrogeni "naturali", che rispetto all'etinilestradiolo inducono meno la sintesi epatica di SHBG, angiotensinogeno, fattori della coagulazione, trigliceridi e marcatori

dell'infiammazione (risposta 1 errata) (2). Inoltre, viene suggerita la somministrazione di estrogeni naturali per via transdermica, che non impatta la sintesi epatica e non interferisce sulle concentrazioni di IGF-1, ridotti invece dagli estrogeni orali, con possibile interferenza negativa sul raggiungimento dell'adeguato picco di massa ossea nelle giovani pazienti affette da POI (risposta 4 esatta) (3). Nel caso riportato, dato che la paziente ha presentato una POI post-menarca ed è rimasta in amenorrea per due anni, solitamente si consiglia di iniziare col cerotto transdermico di estradiolo 50 µg/24h (1 alla settimana o 1 da cambiare ogni 3-4 giorni). Tale terapia andrà associata alla somministrazione di un progestinico per almeno 12-14 giorni al mese per un'adeguata protezione endometriale. Solitamente si predilige il progesterone micronizzato 200 mg per via orale o vaginale o il diidrogesterone 10 mg per via orale, per il loro minor impatto metabolico, protrombotico e sul rischio di carcinoma mammario. A tal riguardo, nonostante la familiarità della paziente per tumore al seno, in assenza di ulteriori fattori di rischio (come mutazioni BRCA o pregressa radioterapia toracica), la TOS nella POI non aumenta il rischio di cancro della mammella rispetto alla popolazione generale di pari età (4). La TOS andrà personalizzata sulla base dell'eziologia della POI e dell'età, comorbidità, risposta clinica e preferenze della paziente. La terapia con estradiolo potrebbe essere aumentata a 75-100 µg/24h per via transdermica o convertita alla formulazione orale equivalente: in Italia sono disponibili una pillola con estradiolo valerato 2 mg da solo o associato a dienogest (pillola quadrifasica) e una pillola con estradiolo micronizzato 1.5 mg + nomegestrolo acetato 2.5 mg (monofasica). Al posto della terapia progestinica potrebbe essere proposta una spirale medicata con levonorgestel, che garantirebbe anche un effetto contraccettivo (da valutare a seconda del singolo caso, del tempo trascorso dall'ultima mestruazione, dei valori di gonadotropine e della riserva ovarica). All'inizio e durante il trattamento, ovviamente, è fondamentale monitorare e correggere possibili fattori di rischio cardiovascolari e di salute ossea e con l'avvicinarsi dell'età menopausale potrà essere valutata una progressiva riduzione dei dosaggi ormonali fino alla completa sospensione della TOS al raggiungimento dell'età della menopausa fisiologica.

### **Bibliografia di riferimento**

- 1) Stuenkel CA, Gompel A. Primary Ovarian Insufficiency. N Engl J Med. 2023 Jan 12;388(2):154-163. doi: 10.1056/NEJMcp2116488.
- 2) Morimont L, Haguët H, Dogné JM, Gaspard U, Douxfils J. Combined Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism: Review and Perspective to Mitigate the Risk. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Dec 9; 12:769187. doi: 10.3389/fendo.2021.769187.
- 3) Bachrach LK. Hormonal Contraception and Bone Health in Adolescents. Front Endocrinol (Lausanne). 2020 Aug 21; 11:603. doi: 10.3389/fendo.2020.00603.
- 4) Webber L, Anderson RA, Davies M, Janse F, Vermeulen N. HRT for women with premature ovarian insufficiency: a comprehensive review. Hum Reprod Open. 2017 Jul 12;2017(2):hox007. doi: 10.1093/hropen/hox007
- 5) Federici S, Bonomi M, Persani L. Management clinico e terapia sostitutiva nell'insufficienza ovarica primaria. L'Endocrinologo 2023; 24:62-68; doi: 10.1007/s40619-023-01227-4

### **Autori**

Chiara Sabbadin, UOC di Endocrinologia, Azienda Ospedale Università di Padova,  
[chiarasabbadin.85@gmail.com](mailto:chiarasabbadin.85@gmail.com)

Veronica Calabrò, SS Endocrinologia - UOC Medicina Clinica, ASUGI Trieste,  
[veronica.calabro@asugi.sanita.fvg.it](mailto:veronica.calabro@asugi.sanita.fvg.it)