

Insufficienza ovarica prematura: *White Paper* dell'*International Menopause Society (IMS)*

N. Panay^a, R. A. Anderson^b, R. E. Nappi^c, A. J. Vincent^{d,e}, S. Vujovic^f, L. Webber^g and W. Wolfman^h

^aQueen Charlotte's & Chelsea and Chelsea & Westminster Hospitals, Imperial College, London, UK;

^bMRC Centre for Reproductive Health, Queen's Medical Research Institute, University of Edinburgh, UK;

^cResearch Center for Reproductive Medicine, Gynecological Endocrinology and Menopause, Obstetrics and Gynecology Unit, IRCCS S. Matteo Foundation, Department of Clinical, Surgical, Diagnostic and Pediatric Sciences, University of Pavia, Pavia, Italy;

^dDepartment of Endocrinology, Monash Health, Clayton, Victoria, Australia;

^eMonash Centre for Health Research and Implementation, School of Public Health and Preventative Medicine, Monash University, Clayton, Victoria, Australia;

^fFaculty of Medicine, Clinic of Endocrinology, Diabetes and Diseases of Metabolism, Clinical Center of Serbia, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

^gSt. Mary's Hospital, Imperial College Healthcare NHS Trust, London, UK;

^hDepartment of Obstetrics and Gynaecology, Mt. Sinai Hospital, University of Toronto, Toronto, ON, Canada

CONTATTI

Nick Panay, Queen Charlotte's & Chelsea Hospital, Du Cane Road, London W12 0HS, UK; email: nickpanay@msn.com

PAROLE CHIAVE

Insufficienza ovarica prematura; Terapia ormonale; salute cardio-metabolica; salute ossea; salute cognitiva; salute riproduttiva; fertilità; donazione ovocitaria

ABSTRACT

L'obiettivo del seguente documento è quello di fornire informazioni quanto più aggiornate possibile sulla Insufficienza Ovarica Prematura (Premature Ovarian Insufficiency, POI), una condizione che rappresenta una notevole fonte di stress per la donna che riceve diagnosi. La POI ha molteplici conseguenze sul benessere generale e psicologico, sulla sessualità, sul progetto riproduttivo e, a lungo termine, sulla salute ossea, cardiovascolare e cognitiva. I progressi nella definizione dell'eziologia e nell'ambito della diagnosi e della terapia di questa condizione sono stati piuttosto lenti, prevalentemente a causa della sua complessità e della frammentazione della ricerca in questo ambito. Recenti progressi nella ricerca epidemiologica e genetica ci hanno permesso di comprendere meglio questa condizione, mentre studi prospettici randomizzati in corso o in procinto di avvio ci forniranno

maggiori informazioni sulle strategie terapeutiche volte a ottimizzare la qualità della vita ed il benessere a lungo termine. L'*International Menopause Society* ha affidato ad alcuni degli esperti in prima linea sull'argomento il compito di definire lo stato dell'arte nella comprensione della POI, di fornire indicazioni pratiche sulla gestione delle pazienti e di proporre strategie per la ricerca. E' auspicabile che successivamente una task force globale rappresentativa delle maggiori Società Scientifiche cooperi nella stesura di un documento di consenso al fine di accelerare la raccolta e l'analisi dei dati all'interno di un registro globale dedicato alla POI e di promuovere l'avanzamento della ricerca nelle aree chiave di interesse.

Introduzione

La diagnosi di Insufficienza Ovarica Prematura (*Premature Ovarian Insufficiency*, POI) in una giovane donna ha conseguenze fisiche ed emotive potenzialmente devastanti. Sorprende, quindi, come relativamente poche risorse siano state investite a livello globale per capire quali siano le cause di questa condizione e quale sia l'approccio ottimale al riguardo dei molteplici effetti di una prematura cessazione dell'attività ovarica e del conseguente stato di ipoestrogenismo cronico. La definizione di questa condizione è, a tutt'oggi, controversa. Fuller Albright, endocrinologo di Harvard, fu il primo a descriverla come 'Insufficienza Ovarica Primaria', per sottolineare che il deficit "primitivo" è a livello ovarico. Secondo l'*International Menopause Society* (IMS), la definizione più appropriata è 'Insufficienza Ovarica Prematura'; tuttavia, altre denominazioni quali Insufficienza Ovarica Primaria, Fallimento Ovarico Prematuro o Menopausa Precoce vengono correntemente utilizzati. La definizione Insufficienza Ovarica Prematura (POI) è raccomandata in quanto il termine "prematura" al posto di "primaria" permette di includere non soltanto i casi spontanei ma anche quelli iatrogeni, mentre "insufficienza" invece di "fallimento" riflette la possibilità di una qualche attività ovarica intermittente che può portare a sporadiche ovulazioni e addirittura a gravidanza. Esistono inoltre controversie riguardo i criteri diagnostici e le modalità ottimali di trattamento. Tutti questi fattori spesso determinano un ritardo nella diagnosi e nell'inizio di una terapia efficace. L'IMS ha affidato a un gruppo di esperti del settore il compito di definire lo stato dell'arte delle conoscenze sulla POI, fornire indicazioni pratiche sulla gestione della paziente e proporre strategie per la ricerca in questo campo. Gli argomenti discussi in questo testo includono: Aspetti demografici ed eziologia; Presentazione clinica e diagnosi; Salute psicosessuale e psicosociale; Salute cardiometabolica; Salute ossea; Salute cognitiva; Salute riproduttiva; Approccio clinico alla paziente; Registro internazionale della POI; Sintesi; Conclusioni.

Aspetti demografici ed eziologia dell'Insufficienza Ovarica Prematura

La POI, o ipogonadismo ipergonadotropo, è caratterizzata dalla cessazione dell'attività ovarica prima dei 40 anni di età. Può associarsi ad una ripresa intermittente della funzione ovarica in oltre il 25% delle pazienti¹ ed è causa di amenorrea e ipoestrogenismo. Il cut-off di 40 anni è utilizzato perché rappresenta due deviazioni standard al di sotto dell'età media della menopausa. Si stima che la POI si verifichi nell'1%² della popolazione femminile, ma la percentuale può variare tra diversi Paesi: in Svezia l'incidenza è dell'1,9%, con lo 0,2% dei casi di eziologia iatrogena³. Un recente studio epidemiologico sulla POI/menopausa prematura a livello globale ha messo in evidenza che la prevalenza complessiva della POI raggiunge il 3,7% (intervallo di confidenza al 95% 3.1-4.3) e che risulta maggiore nei Paesi a basso o medio indice di sviluppo⁴. Questa condizione si verifica in una donna su 1000 sotto i 30 anni di età e una su 10000 sotto i 20 anni. Nel 70-90% dei casi l'eziologia rimane ignota⁶. Negli altri casi, si può riscontrare una causa genetica (X-linked o autosomica), autoimmune, infettiva, metabolica, correlata a tossici o iatrogena (in seguito a chemioterapia, radioterapia o chirurgia)^{7,8}.

Fisiopatologia dell'Insufficienza Ovarica Prematura

Ogni donna possiede un patrimonio di 700,000-1 milione di ovociti alla nascita, contenuti nei follicoli primordiali. La durata di tale riserva determina la lunghezza della vita riproduttiva, che tipicamente è scandita da 400 cicli ovulatori. La POI deriva dall'esaurimento precoce di tale patrimonio follicolare, con conseguente infertilità e difetto di produzione di estrogeni ovarici. Cause di POI possono determinare una riduzione della riserva ovarica attraverso un'atresia o distruzione follicolare accelerata, oppure causare difetti nel supporto, reclutamento e maturazione del follicolo primordiale o in accrescimento. Una combinazione di fattori, quali la predisposizione genetica, l'utilizzo di sostanze ricreative, la presenza di patologie autoimmuni, l'esposizione a tossici o una storia di chirurgia pelvica, possono concorrere a determinare l'insorgenza della patologia⁹. La sindrome dell'ovaio resistente è una condizione rara caratterizzata da elevati livelli di FSH e LH, con normali valori di ormone antimulleriano (AMH) e conta follicolare. In questa patologia, l'ovaio non risponde all'FSH endogeno o esogeno, a causa di un'inattivazione genetica o immuno-mediata del recettore dell'FSH o dell'LH (vedi sezione 'Fattori Genetici')¹⁰. È anche possibile che l'insufficienza ovarica prematura spontanea sia parte di un processo di invecchiamento precoce in alcune donne. Crescenti evidenze dimostrano che l'invecchiamento epigenetico inizia già dalle prime settimane dopo il concepimento nei tessuti fetali¹¹. L'invecchiamento precoce che nelle donne con diagnosi di POI è tradizionalmente stato attribuito alla carenza ormonale potrebbe, pertanto, essere solo parzialmente contrastabile con la terapia ormonale. Ciò rappresenta una questione importante di sanità pubblica, se si considera l'impatto a lungo termine della POI in termini di osteoporosi, rischio cardiovascolare e deficit cognitivo. Ancora più preoccupante è il dato che emerge da un recente studio condotto su

più di 11,000 donne australiane, in cui viene evidenziato come le donne con diagnosi di POI abbiano un rischio circa triplo di sviluppare multimorbidità nella sesta decade di vita, correggendo per una serie di condizioni croniche presenti all'arruolamento e di fattori di rischio correlati¹². I meccanismi patofisiologici della POI, incluso il fenomeno dell'invecchiamento epigenetico negli organi in via di sviluppo come le ovaie, richiedono pertanto un maggiore sforzo di ricerca e di approfondimento scientifico in ambito scientifico.

Fattori genetici

Fino al 30% delle pazienti con diagnosi di POI idiopatica hanno una storia familiare di menopausa prematura o POI, evidenziando la probabile presenza di una predisposizione genetica¹³. Un'anomalia cromosomica si osserva nel 21% delle pazienti con amenorrea primaria, rispetto all'11% delle donne con amenorrea secondaria¹⁴. Un numero crescente di mutazioni è stato recentemente scoperto grazie alle tecniche di sequenziamento dell'intero genoma¹⁵. I geni responsabili identificati influenzano prevalentemente il cromosoma X o, meno frequentemente, variazioni genetiche autosomiche. Questi hanno un ruolo nello sviluppo e nel funzionamento gonadico, regolando la replicazione e la riparazione del DNA, i meccanismi della meiosi e la via ormonale, immune e metabolica¹⁶.

Anomalie cromosomiche legate all'X

Sindrome di Turner: la sindrome di Turner colpisce 1 su 2500 nate ed è determinata dalla perdita parziale o completa di uno dei cromosomi X (delezioni, traslocazioni, inversioni, isocromosomi e talvolta mosaicismi)¹⁷. La perdita di geni legati all'X determina l'inattivazione di proteine codificate da tali geni (X-linked appunto) che fisiologicamente non subiscono l'inattivazione da parte del secondo cromosoma X¹⁸. Queste donne solitamente hanno un patrimonio follicolare normale alla nascita, che va però incontro ad un processo di atresia accelerato¹⁹. Alcune pazienti con amenorrea primaria, specialmente in presenza di residui del cromosoma Y, possono presentare gonadi disgenetiche "a nastro" (*streak ovaries*). Nelle donne con mosaicismo, la diagnosi spesso avviene qualche tempo dopo il menarca²⁰. Le caratteristiche fenotipiche sono variabili ed includono bassa statura, linfedema, pterigio, disturbi visivi, strabismo, otite media, palato alto e arcuato, ipertelorismo, torace ampio, multipli nevi, gomito valgo, brevità del 4° osso metacarpale, anomalie cardiache (coartazione aortica o altre anomalie aortiche) e renali. La gestione delle pazienti con sindrome di Turner deve essere multidisciplinare per le possibili complicanze a lungo termine, tra cui i potenziali rischi correlati alla gravidanza, le difficoltà uditive e di apprendimento, il diabete, il morbo celiaco, l'ipotiroidismo, l'epatopatia, la dislipidemia, la malattia coronarica e cerebrovascolare²¹. Se sono presenti frammenti di cromosoma Y in alcune cellule, è indicata la gonadectomia²².

Sindrome dell'X fragile: una premutazione nel gene FMR-I (Fragile X mental retardation I) è riscontrata in una donna su 250 e determina un aumento delle copie della tripletta CGG nell'area 5' di questo gene localizzato sul cromosoma X²³. Normalmente le copie di tale tripletta sono tra 5 e 45. La sindrome caratterizzata da ritardo mentale e autismo si verifica tipicamente nel genere maschile quando sono presenti almeno 200 copie. Quando sono presenti 55-200 copie (in questo caso si definisce premutazione), esiste un rischio del 20% di andare incontro a POI e un aumentato rischio di atassia in tarda età²⁴, che si osserva nell'8-16% delle portatrici. In questi casi è raccomandato lo screening genetico esteso ai familiari, al fine di prevenire una disabilità mentale severa nella progenie di sesso maschile, oltre ad offrire ai membri della famiglia di sesso femminile la possibilità di considerare un'adeguata pianificazione familiare o ricorrere a tecniche di preservazione della fertilità²⁵.

Altre mutazioni legate all'X e autosomiche: raramente la POI è causata da mutazioni genetiche del cromosoma X, quali BMP-15 e DIAPH2, o difetti autosomici in una serie di geni tra cui GDF9, ESR 1, NOBOX, FSHR, LHR, FSH, inibina A, GALT, AIRE, NOGGIN, POLG (malattie mitocondriali), CYP19A1, FOXL2 (associato alla sindrome blefarofimosi/ptosi/epicanto inverso), FOXO3 e fattore steroidogenico 1. Alcune rare mutazioni possono essere associate a condizioni neurologiche, sindromi complesse e aumento del rischio oncologico, e la POI ne rappresenta uno degli aspetti. Alcuni esempi sono rappresentati da atassia telangectasia (degenerazione cerebellare, telangectasie, disfunzione oculomotoria e immunodeficienza), sindrome di Bloom (bassa statura, rash cutaneo caratteristico e invecchiamento prematuro) e sindrome di Perrault (ipoacusia neurosensoriale, disgenesia ovarica)¹⁸. La presenza di anomalie fenotipiche in associazione alla POI necessita la valutazione da parte di un genetista per valutare esami genetici aggiuntivi¹⁸. Raramente, l'ipogonadismo ipergonadotropo può essere causato da una mutazione dei geni codificanti i recettori delle gonadotropine. Una variante inattivante del gene codificante LH e difetti degli enzimi coinvolti nella steroidogenesi (mutazione StA R, CYP17 e aromatasi) inibiscono la produzione di estradiolo, determinando bassi valori di estrogeni ed elevati livelli di FSH, nonostante un certo grado di crescita follicolare.

Cause autoimmuni/associazione con patologie autoimmuni

La POI spontanea si associa nel 4-30% dei casi ad una patologia autoimmune, tra cui tiroidite di Hashimoto, diabete di tipo I, insufficienza surrenalica, sindrome di Sjögren, artrite reumatoide, malattie infiammatorie intestinali, sclerosi multipla, celiachia, miastenia grave e alopecia. Tuttavia

non c'è una evidenza chiara che l'apparente associazione tra patologie autoimmuni e POI indichi un meccanismo infiammatorio alla base della distruzione ovocitaria.

La POI può verificarsi in alcune patologie autoimmuni ereditarie, in particolare nel contesto della sindrome polighiandolare autoimmune di tipo I (mediata dalla mutazione del gene AIRE) e di tipo II. La sindrome polighiandolare autoimmune di tipo I si manifesta solitamente in età infantile con candidosi muco-cutanea, malattia di Addison e ipoparatiroidismo ed è causata da mutazioni nel gene AIRE situato sul cromosoma 21, che esercita la sua funzione come modulatore autoimmune. La POI correlata alla presenza di autoanticorpi diretti contro le cellule steroidogeniche di multipli organi endocrini risulta da un'ooforite linfocitaria nel 60% delle pazienti affette. La sindrome polighiandolare autoimmune di tipo II determina insufficienza surrenalica, diabete di tipo I, ipotiroidismo o malattia di Grave e, meno frequentemente POI¹⁷. Circa il 4% delle donne con diagnosi di POI risultano positive alla ricerca di anticorpi anti surrene o contro la 21-idrossilasi. Tali autoanticorpi determinano una risposta immune a livello del tessuto ovarico mediata da citochine e da cellule B e T, causando infiltrazione linfocitaria e distruzione follicolare che caratterizzano il quadro di ooforite²⁶ e che, negli stadi precoci, può far apparire le ovaie cistiche e di volume aumentato. L'insufficienza ovarica può manifestarsi prima dell'insufficienza surrenalica; pertanto, è necessaria una valutazione endocrinologica in presenza di autoanticorpi anti surrene^{27,28}.

Cause infettive

Raramente, la POI si associa a una storia di parotite²⁹ o di HIV, sia per l'utilizzo delle terapie antivirali, sia per il virus di *per se*³⁰, così come a tubercolosi, malaria, citomegalovirus e varicella.

Cause tossiche

La POI è stata associate all'esposizione ad idrocarburi aromatici policiclici, per esempio contenuti nel fumo di sigaretta^{31,32}. L'esposizione a ftalati e bisfenolo A che derivano dalla produzione della plastica e ad altri inquinanti ambientali è stata suggerita come possibile causa³³.

Cause metaboliche

La galattosemia, patologia causata da un difetto genetico autosomico dominante che determina una carenza di galattosio-1-fosfato uridiltrasferasi (GALT) e un conseguente accumulo di galattosio a livello degli organi con elevata espressione di GALT (fegato, rene, ovaio e miocardio), può determinare un accumulo di galattosio a livello ovarico che risulta in POI³⁴.

Cause iatrogene

La POI può verificarsi come conseguenza di chemioterapia, radioterapia o procedure chirurgiche. Gli effetti della chemioterapia dipendono dalla tipologia di farmaco utilizzato, dalla riserva ovarica precedente, dal dosaggio e dall'età della paziente al momento della somministrazione^{35,36}. I chemioterapici che più frequentemente si associano a POI sono ciclofosfamide, cisplatino e doxorubicina³⁷. La terapia con GnRH analogo viene utilizzata come gonadoprotezione durante il trattamento chemioterapico, ma i risultati sono contrastanti³⁸. Le pazienti che hanno assunto antracicline e agenti alchilanti hanno un rischio elevato di andare incontro a un'insufficienza ovarica, rischio che diventa ancora maggiore in quelle che si sottopongono a trapianto allogenico di cellule staminali (>90%)³⁹. Radiazioni anche ad un basso dosaggio come 1 Gy utilizzate per il trattamento di alcuni tumori nell'infanzia, sia localmente o per irradiazione esterna, possono determinare POI⁴⁰. Altre cause di POI sono rappresentate da interventi sulla pelvi, quali embolizzazione delle arterie uterine, interventi di chirurgia pelvica per torsione ovarica, endometriomi, cisti ovariche, tumori maligni ginecologici o interventi elettivi per predisposizione genetica oncologica (come nel caso delle donne con mutazione BRCA).

Presentazione clinica e diagnosi di insufficienza ovarica prematura

Anamnesi - punti chiave

È fondamentale raccogliere un'accurata anamnesi personale e familiare. Un recente *position statement* sulla POI⁴¹ elenca i seguenti fattori di rischio (specialmente quelli riportati in corsivo):

- *Anomalie genetiche*
- *Familiarità per POI*
- Gravidanze gemellari
- Menarca precoce
- Fumo di sigaretta (effetto dose dipendente)
- Basso peso

Sintomi e biomarcatori

La POI si manifesta tipicamente con amenorrea secondaria o oligomenorrea, subfertilità e sintomi da carenza estrogenica. Tuttavia, la presentazione nei casi di POI spontanea è estremamente variabile e alcune donne presentano pochi sintomi o sono asintomatiche, al di fuori delle irregolarità mestruali di variabile entità. Numerosi fattori modulano i sintomi, tra cui la causa della POI; per esempio, i sintomi possono essere più severi o avere un impatto psicosociale e psicosessuale differente in caso di insufficienza ovarica iatrogena⁴²⁻⁴⁴. I sintomi possono essere più severi nella POI rispetto a quelli

che accompagnano la menopausa fisiologica. Nonostante la sintomatologia sia variabile a causa della produzione intermittente di steroidi ovarici, una caratteristica costante è rappresentata dalla presenza di ridotta riserva ovarica associata al quadro di amenorrea o oligomenorrea. La maggior parte delle linee guida pubblicate ad oggi raccomandano che la diagnosi venga confermata dal riscontro di elevati valori di FSH in almeno due occasioni a distanza di 4-6 settimane^{5,45-47}. Il valore di riferimento maggiormente utilizzato è >40 IU/l, anche se le linee guida del NICE (National Institute for Health and Care Excellence) suggeriscono di utilizzare il cut-off di >30 UI/l⁴⁷ e quelle di ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) >25 UI/l⁵. Se le mestruazioni sono ancora presenti, i dosaggi devono essere eseguiti in 2^a o in 3^a giornata del ciclo mestruale. È importante, quindi, che non venga posta diagnosi di POI in una paziente con cicli mestruali regolari o comunque senza un'anamnesi di irregolarità mestruali consistenti.

L'ormone antimulleriano (AMH) viene prodotto dai follicoli antrali in crescita nelle ovaie ed è considerato al momento il parametro più affidabile per identificare una ridotta riserva ovarica, specialmente da quando sono facilmente disponibili metodiche di misurazione standardizzate ad elevata sensibilità. Il dosaggio dell'AMH può essere utile per supportare una diagnosi di POI; tuttavia, non esiste un cut-off definito e i suoi valori possono essere non rilevabili fino a 5 anni prima della scomparsa delle mestruazioni. Inoltre, la scarsa diffusione, specialmente nei centri di cure primarie, ed il costo elevato precludono l'utilizzo routinario dell'AMH come test diagnostico per la POI⁴⁷.

È stato ipotizzato che l'AMH potesse essere utilizzato per predire la POI spontanea o l'età della menopausa fisiologica, ma tale ipotesi non è stata confermata⁴⁷. D'altra parte, esistono evidenze che l'AMH possa essere utilizzato per valutare la riduzione di riserva ovarica in seguito a trattamenti gonadotossici, per esempio dopo l'utilizzo di chemioterapia per neoplasia mammaria⁴⁸. Un altro strumento utile è rappresentato dall'ecografia transvaginale che permette, oltre che ad escludere anomalie anatomiche, di valutare il volume ovarico e la conta dei follicoli antrali (AFC). Questi parametri sono bassi nelle donne con POI e generalmente hanno una buona correlazione con i valori di AMH circolante⁴⁹, anche se talvolta conte follicolari relativamente normali si associano a bassi valori di AMH. L'AMH sembra essere un parametro di stima migliore rispetto alla conta follicolare della risposta ovarica alla stimolazione con gonadotropine nell'ambito della procreazione medicalmente assistita (PMA)⁵⁰; per deduzione, dovrebbe essere pertanto un parametro più preciso per predire il rischio di POI rispetto alla conta follicolare, ma tale possibilità necessita di conferma.

Altri test diagnostici chiave

Se la diagnosi di POI spontanea appare probabile, è indicato l'esame del cariotipo e la ricerca della premutazione del gene FMR1. In caso di risorse limitate, le indagini genetiche dovrebbero essere

offerte innanzitutto alle pazienti con diagnosi precoce (<30 anni), con difficoltà di apprendimento o con storia familiare di POI, anche se idealmente tutte le donne con POI dovrebbero essere testate. Altre indagini genetiche vengono eseguite generalmente in centri di ricerca. L'analisi dell'intero genoma (*whole genome sequencing*) potrebbe permettere di identificare nuovi fattori genetici causativi non ancora evidenziati tramite il sequenziamento di geni target.

Uno screening autoimmune deve essere proposto in considerazione dell'aumentata incidenza di patologie autoimmuni nella popolazione POI. La scelta di quali autoanticorpi ricercare dovrebbe essere guidata, almeno in parte, dalla storia personale e familiare. La patologia autoimmune più significativa dal punto di vista clinico che maggiormente si associa alla POI è l'insufficienza surrenalica; infatti tra il 2,5 e il 20% delle pazienti con POI risulta positivo alla ricerca degli anticorpi anti surrene e mostra segni di ooforite autoimmune all'esame istologico del tessuto ovarico, mentre il 10-20% delle pazienti con malattia di Addison sviluppa un'insufficienza ovarica prematura⁵¹.

La ricerca di anticorpi anti surrene o anti 21-idrossilasi nel sangue periferico rappresenta la tecnica più sensibile e dovrebbe essere offerta a tutte le pazienti con POI. In caso di positività, è indicato lo studio della funzionalità surrenalica. Stante la frequente associazione con l'autoimmunità tiroidea, anche gli anticorpi anti tireoperossidasi e la funzionalità tiroidea andrebbero indagati nelle pazienti POI. Non è raccomandata la ricerca di anticorpi anti-ovaio, per la scarsa correlazione con la presentazione clinica e il profilo ormonale, oltre che per l'elevato tasso di falsi positivi⁵¹.

Esami per lo stato di salute generale

In considerazione dell'impatto cardiovascolare e osseo della POI, una gestione ottimale di questa condizione dovrebbe includere una valutazione iniziale del metabolismo glucidico, per esempio attraverso il dosaggio dell'emoglobina glicata (HbA1c), del profilo lipidico e della determinazione della densitometria ossea tramite DEXA (dual-energy X-ray absorptiometry). La rilevanza di questi esami e la cadenza a cui è indicato ripeterli dipende dalla disponibilità di risorse sanitarie locali e dai fattori di rischio individuali che emergono dall'anamnesi personale e familiare. Pur in assenza di evidenze riguardo al rapporto costo-efficacia, appare logico proporre una valutazione annuale dei marcatori di rischio cardiovascolare, adattando le modalità di sorveglianza sulla dell'età della paziente e del profilo di rischio individuale. La frequenza con cui monitorare la densitometria ossea dovrebbe essere valutata tenendo in considerazione i fattori di rischio (oltre alla POI), i valori basali di DEXA e l'andamento dei valori di BMD (bone mineral density, vedi paragrafo 'Salute ossea').

Benessere psico-sessuale e psicosociale nelle donne con insufficienza ovarica prematura

La diagnosi di POI può sconvolgere la vita di una donna e accompagnarsi ad un elevato rischio di conseguenze psicosessuali e psicosociali⁵². La deprivazione ormonale precoce contribuisce al danneggiamento delle componenti centrali e periferiche della risposta sessuale, risultando talvolta in un disturbo del desiderio sessuale ipoattivo (HSSD, hypoactive sexual desire disorder) ed in un quadro di atrofia vulvo-vaginale (VVA, vulvovaginal atrophy)/sindrome genitourinaria della menopausa (GSM, genitourinary syndrome of menopause) sintomatica⁵³. L'impatto della POI su numerosi aspetti quali infertilità, invecchiamento precoce e ridotta autostima⁵⁴ rende necessario un importante lavoro di 'ricostruzione' individuale a livello cognitivo ed emotivo. Nelle donne con POI, il grado di disfunzione sessuale e lo scarso senso di benessere e di soddisfazione sessuale non possono essere completamente attribuiti ai bassi valori di androgeni circolanti⁵⁵. Anche gli stimoli correlati all'intimità sembrano giocare un ruolo⁵⁶, nonostante si osservi una riduzione delle fantasie sessuali e della frequenza di masturbazione, oltre ad una ridotta eccitazione sessuale, lubrificazione ed un aumento del dolore genitale durante l'attività sessuale, tutti aspetti che possono essere esacerbati dallo stato di ipoandrogenemia⁵⁵. La mancanza dell'azione vitale degli estrogeni sulle vie della risposta sessuale⁵⁷ sembra sostenere l'aumento di 2.8 volte del rischio di disfunzione sessuale nelle donne con POI⁵⁸. Tuttavia, la terapia ormonale sistemica non risolve completamente i disturbi della sfera sessuale nelle donne con POI⁵⁹. Androgeni ed estrogeni cooperano sia a livello del sistema nervoso centrale che genitale⁶⁰ e la loro supplementazione dovrebbe essere presa in considerazione nel contesto di un approccio bio-psico-sociale, come viene suggerito per le donne in postmenopausa fisiologica⁶¹.

Le figure professionali coinvolte nella gestione delle donne con POI devono sapere che questa diagnosi si può associare ad elevati livelli di depressione e stress percepito e bassa autostima e soddisfazione generale^{62,63}. In aggiunta, le donne con POI percepiscono una carenza di supporto sociale⁶⁴ e mostrano una correlazione positiva tra benessere funzionale e spirituale⁶⁵. Donne appartenenti a differenti sottopopolazioni di POI, inoltre, riferiscono un peggioramento dell'umore, della percezione della propria immagine corporea e della sicurezza di sé^{43,46}. La conseguenza della POI che maggiormente sembra avere un impatto negativo in questo senso è rappresentata dall'infertilità, seguita da altre dimensioni del benessere fisico e psicologico⁴⁴. Altre evidenze suggeriscono che le donne con POI, rispetto alle donne in menopausa fisiologica, riferiscono uno scarso grado di funzionamento psicosociale con un peggioramento della qualità della vita, limitazione negli aspetti emotivi, scarsa vitalità e peggioramento della salute mentale⁶⁷. L'età, la presenza di vampate/sudorazioni notturne e la soddisfazione della paziente risultano essere i fattori con maggior impatto sul funzionamento psicosociale.

Recentemente è stato evidenziato che le donne sottoposte a annessiectomia bilaterale⁶⁸ o a isterectomia con preservazione delle ovaie⁶⁹ prima dell'inizio della menopausa naturale sono a maggior rischio di sintomi ansioso-depressivi a lungo termine, probabilmente, anche in caso di sola isterectomia, a causa di un esaurimento ovarico precoce e di un inadeguato trattamento ormonale sostitutivo.

Ottimizzazione del benessere psicosessuale e psicosociale

Le donne con POI dovrebbero avere facilmente accesso a un servizio di supporto psicologico che possa aiutarle ad affrontare le necessità individuali, incluse quelle derivanti dall'impossibilità di portare a termine il proprio progetto riproduttivo, e fornire un adeguato counselling sulle conseguenze di tale condizione per facilitare scelte consapevoli. L'attività di counselling è il principio base della terapia psicosessuale nella donna in postmenopausa⁷⁰ e dovrebbe essere sempre offerto alle pazienti con POI, in quanto la maggior parte non riceve adeguate informazioni specialmente riguardo ai sintomi sessuali che possono associarsi ad un elevato grado di distress stante la giovane età di queste pazienti⁴⁴. Inoltre, le donne con POI non sono emotivamente pronte a ricevere la diagnosi e, secondo numerosi esperti e gruppi di lavoro, sarebbe auspicabile identificare un percorso strutturato di interventi per superare le molteplici conseguenze^{71,72}.

Un adeguato counselling è importante sia prima che dopo procedure mediche o chirurgiche che possono determinare sterilità, specialmente in caso di indicazione benigna o profilattica. Un buon esempio di approccio che combina elementi di terapia cognitivo comportamentale a elementi di educazione sessuale è risultato efficace in un gruppo di donne ad alto rischio candidate ad annessiectomia bilaterale profilattica³⁷ e un simile approccio andrebbe replicato nelle donne POI per acquisire capacità utili alla gestione delle disfunzioni sessuali in questa popolazione.

I sintomi psicosessuali e psicosociali nella POI necessitano di più ricerca per approfondire la complessità di fattori coinvolti nell'impatto di questa condizione e per stabilire un trattamento personalizzato, con strategie a lungo termine ormonali e non^{53,74}. Una valutazione clinica deve guidare la scelta terapeutica con lo scopo di contrastare, quando possibile, l'insufficienza androgenica, con l'utilizzo di estradiolo a dosaggio adeguato per via transdermica⁷⁵ e/o di testosterone transdermico al dosaggio adeguato a raggiungere i livelli fisiologici della premenopausa^{76,77}. Altri trattamenti farmacologici e non farmacologici sono i medesimi usati nelle donne in postmenopausa. L'approccio cognitivo comportamentale e la terapia psicosessuale dovrebbero essere incentrate sulle necessità individuali delle donne con POI⁵³.

Salute cardiovascolare nella donna con insufficienza ovarica prematura

È ormai consolidato che la POI si associa ad un' aumentata incidenza di patologie cardiovascolari e cerebrovascolari. Addirittura valori di FSH superiori a 7 IU/l sono stati correlati a modificazioni negative dei marcatori del rischio cardiovascolare⁷⁸. Tao *et al*⁷⁹ hanno rilevato un aumento del 48% del rischio di cardiopatia ischemica nella POI rispetto alle donne la cui ultima mestruazione si è verificata dopo i 50 anni. Una metanalisi di dieci studi osservazionali (1966-2012) che hanno incluso 190,558 donne con 9440 eventi ha mostrato come la POI sia un fattore di rischio indipendente per cardiopatia ischemica e patologia coronarica⁸⁰. È ben documentato poi il fatto che le donne con POI che non ricevono terapia hanno un' aumentata mortalità⁸¹⁻⁸³. Lo studio Shanghai Women's Health Study condotto su 1003 pazienti POI ha evidenziato un aumento del rischio di mortalità di 1.29 (CI 1.08–1.54)⁸⁴. Nello studio più ampio condotto ad oggi, sono stati raccolti dati da 15 studi osservazionali in cinque Paesi e differenti aree del mondo includendo 301,438 donne⁸⁵. Rispetto alle donne in menopausa dai 50-51 anni, il rischio di patologia cardiovascolare (coronaropatia ischemica o ictus) era maggiore nelle donne con POI (HR 1.55, 95% CI 1.38–1.73; $p < 0.0001$), con una relazione di tipo dose-effetto pressoché lineare. Ogni anno in meno all'età della menopausa si associava ad un aumento del 3% del rischio di patologia cardiovascolare⁸⁵.

Insufficienza ovarica prematura spontanea verso chirurgica e rischio di patologia cardiovascolare

Uno studio recente su POI spontanea e chirurgica ha confermato che esiste un' associazione statisticamente significativa tra l'età della menopausa e l'outcome primario rappresentato dall'insieme di patologia coronarica, insufficienza cardiaca, stenosi aortica, fibrillazione atriale, ictus ischemico, arteriopatia periferica e tromboembolismo venoso⁸⁶. Delle 144,260 donne incluse nello studio, 4904 (3,4%) avevano una diagnosi di POI spontanea e 644 (0,4%) di POI chirurgica. Uno degli eventi sopra descritti si è verificato in 292 donne (6,0%) con POI spontanea (8,78/1000 donne/anno) e 49 (7,6%) donne con POI chirurgica (11,27/1000 donne/anno) rispetto a 5415 (3,9%) donne non POI (5,7/1000 donne/anno). Per l'outcome primario, la POI spontanea e chirurgica era associata ad un HR di 1.36 (95% CI 1.19–1.56; $p < 0.001$) e 1.87 (95% CI 1.36–2.58; $p < 0.001$), rispettivamente, dopo aver corretto per i fattori di rischio cardiovascolare e per l'utilizzo di terapia ormonale. Due metanalisi^{86,87} hanno cercato di definire la differenza in termini di rischi tra POI spontanea e chirurgica. In una di queste non è stato possibile dimostrare una differenza statisticamente significativa in termini di rischio cardiovascolare tra i due sottotipi di POI⁸⁷. Questo può essere dovuto al fatto che non esisteva effettivamente una differenza tra i due gruppi o forse a causa delle limitazioni dello studio in termini di numerosità del campione e metodologia. L'altra metanalisi riportava che, stante l'esiguo numero degli studi disponibili includibili nell'analisi, non era possibile determinare l'effetto del tipo di menopausa da tali risultati⁸⁸.

Impatto della terapia ormonale sull'insufficienza ovarica prematura spontanea o chirurgica

La carenza estrogenica comporta effetti a vari livelli, influenzando profilo lipidico, insulino-resistenza, obesità, processi infiammatori, ipertensione, vasocostrizione, disfunzione endoteliale, disfunzione del sistema nervoso autonomo, disordini relativi all'ossido nitrico ed alterazioni nei meccanismi di vasodilatazione a livello circolatorio⁸⁹. I benefici di un inizio precoce della terapia ormonale sono stati confermati da numerosi studi e metanalisi, sia nelle donne in menopausa spontanea che chirurgica. Il dosaggio e la tipologia di terapia ormonale appare cruciale per ottenere benefici dal punto di vista della patologia coronarica⁹⁰. Tra le donne con POI, le metanalisi hanno mostrato come quelle che proseguono la terapia ormonale più a lungo, in particolare per più di 10 anni, abbiano il minor rischio cardiovascolare rispetto a quelle che non utilizzano la terapia ormonale^{85,91}. Gli estrogeni riducono i livelli di colesterolo, aumentano i livelli di lipoproteine ad alta densità (HDL) e apolipoproteina A1, diminuiscono le lipoproteine a bassa densità (LDL) e i trigliceridi e aumentano l'espressione del recettore per l'apolipoproteina B₁₀₀. Sotto l'influenza degli estrogeni, le particelle di LDL esposte a danno ossidativo vengono rimosse dalla circolazione e accumulate nello spazio subendoteliale. La terapia ormonale per via orale, soprattutto con drospirenone come componente progestinica, e per via transdermica riduce l'attività dell'enzima ACE (angiotensin converting enzyme), esercitando un effetto benefico per il controllo pressorio⁹². La terapia estrogenica ha anche un'azione antiossidante, aumentando i livelli di ossido nitrico endoteliale, riducendo l'endotelina 1 e regolando la pressione arteriosa, la funzione piastrinica, la proliferazione delle cellule muscolari lisce vascolari e l'espressione delle molecole di adesione cellulare. La terapia con 17 β -estradiolo può avere un effetto antiaritmico attraverso l'inibizione dei canali del calcio⁹³.

In uno studio sulla funzionalità endoteliale, 18 donne con POI sono state valutate prima e dopo 6 mesi di terapia ormonale. I risultati sono stati confrontati con quelli di un gruppo di controllo di 20 donne in premenopausa con cicli mestruali regolari. La dilatazione mediata dal flusso dell'arteria brachiale è risultata meno efficace basalmente nel gruppo delle donne con POI. Sei mesi di terapia ormonale hanno determinato un ritorno della dilatazione flusso mediata a livelli simili al gruppo di controllo. In un altro studio, l'aumento del dosaggio di estradiolo (1,2 e 4 mg) somministrato per via orale è stato associato in una riduzione nello spessore medio-intimale⁹⁵.

Sembra che il tipo di estrogeno utilizzato abbia differenti effetti sul sistema cardiovascolare. In uno studio randomizzato, un gruppo di donne con POI ha assunto estrogeni per via transdermica in associazione a progesterone orale o vaginale, un altro gruppo ha assunto un contraccettivo ormonale combinato (COC) a base di etinilestradiolo. Al termine dei 12 mesi di trattamento, le donne che

avevano assunto la terapia ormonale avevano valori di pressione arteriosa sistolica (differenza tra i gruppi di 7.3 mmHg, 95% CI 2.5–12.00 mmHg) e diastolica (differenza tra i gruppi 7.4 mmHg, 95% CI 2.5–12.00 mmHg), angiotensina II e creatinina inferiori rispetto al gruppo che assumeva COC⁹⁶. Nonostante alcuni studi abbiano mostrato che l'utilizzo di terapia ormonale nelle donne con POI riduca il rischio cardiovascolare, specialmente se assunta per almeno 10 anni, questo dato non è emerso da tutti gli studi⁸⁶⁻⁸⁸. Tuttavia è difficile esaminare in modo esaustivo la relazione tra terapia ormonale e rischio cardiovascolare negli studi di coorte, a causa della disomogeneità dei dati che spesso non permette di definire in modo preciso l'inizio, il dosaggio, il tipo e la durata della terapia. Uno studio randomizzato prospettico a lungo termine sarebbe auspicabile, ma, in sua assenza, importanti informazioni potrebbero essere ricavate cooperando alla raccolta di dati di buona qualità in maniera prospettica all'interno di un registro globale della POI^{71,72}.

Modificazioni del metabolismo

L'estradiolo modula numerosi enzimi coinvolti nella bioenergetica mitocondriale, tra cui i trasportatori di glucosio necessari per la regolazione dell'assorbimento cellulare del glucosio. La carenza estrogenica determina obesità centrale, infiammazione del tessuto adiposo, steatosi epatica, modificazioni dell'assorbimento glucidico nei tessuti, senza cambiamenti nei processi di sintesi 'de novo' di acidi grassi liberi. Kuylaksizoglu *et al.* hanno confermato la predisposizione alla resistenza insulinica nelle pazienti con POI e ipoestrogenismo⁹⁷. Gli estrogeni hanno un effetto positivo sul metabolismo di glicemia e insulina quindi migliorano la sensibilità insulinica⁹¹. Mentre fattori stressanti determinano l'aumento di insulina e cortisolo⁹⁸, la terapia con metformina ha potenziali effetti benefici su diversi parametri metabolici, quali resistenza insulinica, gluconeogenesi, e immunità⁹⁹⁻¹⁰⁰. In uno studio randomizzato condotto su 17 pazienti con sindrome di Turner in terapia con estrogeni equini coniugati 0.625 mg o 30 µg di etinilestradiolo in associazione a progestinico per 6 mesi, è emerso come entrambi i trattamenti fossero efficaci nel correggere l'iperinsulinemia¹⁰².

Salute ossea nelle donne con insufficienza ovarica prematura

L'osteoporosi rappresenta una delle maggiori preoccupazioni nella gestione delle pazienti con POI^{43,44}, che mostrano una prevalenza tra l'8% e il 27% a seconda del parametro utilizzato per la definizione (BMD o storia di frattura) e della causa di POI^{12, 103-105}. Le donne con POI hanno valori inferiori di BMD^{105,106} ed un aumentato rischio di osteoporosi statisticamente significativo, specialmente sotto i 70 anni di età, rispetto alle donne che vanno in menopausa all'età usuale (OR 2.54; 95% CI 1.63–3.96)¹². I meccanismi che sottendono all'aumento del rischio osteoporotico sono: insufficiente picco di massa ossea; aumentato riassorbimento osseo dovuto alla carenza estrogenica;

presenza di comorbidità che si associano a loro volta ad un aumento del rischio di osteoporosi; difetti specifici correlati con la causa di POI¹⁰⁷.

Fattori di rischio riconosciuti predittivi per basso BMD, nelle pazienti con POI spontanea e normale cariotipo, incorporano sia quelli generali sia quelli associati a cause specifiche di POI e includono: comparsa di irregolarità mestruali prima dei 20 anni di età, tempo di diagnosi superiore a un anno, basse concentrazioni di vitamina D, basso apporto dietetico di calcio, scarsa compliance alla terapia ormonale, inattività fisica^{103,106}. Le pazienti con sindrome di Turner possono avere ulteriori fattori che contribuiscono alla perdita di densità ossea quali fragilità scheletrica genetica, aumento del rischio di morbo celiaco, aumentato rischio di caduta secondaria a deficit uditivo o visuo-spaziale¹⁰⁷. La malattia celiaca è inoltre associata alla POI autoimmune. È importante notare che gli strumenti di calcolo del rischio di frattura (per esempio FRAX) non sono validati per le donne più giovani di 40 anni.

La gestione della salute ossea nella paziente POI può essere così riassunta: valutazione basale del benessere osseo includendo fattori di rischio, test biochimici e radiologici (DEXA); inizio precoce di una terapia ormonale sostitutiva se non controindicata; promozione di stile di vita adeguato; educazione; pianificazione del monitoraggio (Figura 1).

Tuttavia una serie di fattori contribuiscono ad una gestione subottimale della salute ossea nelle donne con POI, tra cui una scarsa consapevolezza da parte della paziente o del medico, screening subottimale, confusione riguardo la definizione di osteoporosi nelle giovani adulte, ritardo nella prescrizione della terapia ormonale o scarsa aderenza alla stessa^{97,108-112}.

Le donne con POI mostrano lacune nella conoscenza dell'osteoporosi, con un impatto negativo sulle proprie condotte quali assunzione di calcio ed esecuzione degli esami di screening¹¹⁰. Diverse figure mediche sono coinvolte nella gestione delle pazienti con POI dal punto di vista osseo, tra cui il medico di medicina generale, il ginecologo, l'endocrinologo, ognuno con differenti competenze^{111,112}.

La diagnosi di bassa densità minerale ossea e osteoporosi nelle donne sotto i 40 anni di età è insidiosa, in quanto i criteri diagnostici che utilizzano i valori di T score hanno validità solo negli individui che hanno già raggiunto il picco di massa ossea¹¹³. Inoltre, il valore di BMD può essere sottostimato nelle pazienti con bassa statura, come per esempio le donne con sindrome di Turner¹⁰⁷.

Tuttavia, nuove modalità, come per esempio la misura del *Trabecular Bone Score* (TBS), possono superare tali difficoltà¹¹⁴. Nel 2019, la Società Internazionale di Densitometria Clinica ha raccomandato in un *position statement* l'utilizzo del cut-off di Z score -2 per definire una densità minerale ossea ridotta nelle pazienti non ancora in menopausa; tuttavia, tale definizione non si applica nello specifico alle pazienti POI¹¹⁵.

In una revisione della letteratura della Fondazione Internazionale di Osteoporosi, viene proposto il medesimo cut-off di Z score < -2 (riferendosi alla densità ossea due deviazioni standard dalla media aggiustata per età) per definire una ridotta massa ossea in giovani adulti che non hanno ancora raggiunto il picco osseo. Viene sconsigliato l'utilizzo del termine osteopenia. Tuttavia viene proposto di mantenere il cut-off di T score < -2.5 (riferendosi alla densità ossea 2.5 deviazioni standard sotto la media di un giovane adulto al picco di massa ossea) per porre diagnosi di osteoporosi in giovani adulti con patologie croniche che hanno un impatto sul metabolismo osseo, inclusi gli ipogonadismi, tra cui la POI, allineandosi con la definizione di Osteoporosi dell'Organizzazione Mondiale della Sanità¹¹³. Riassumendo, la presenza di fratture da fragilità, specialmente a livello vertebrale, e/o il riscontro di T score < -2.5 (a meno che la crescita ossea non sia terminata), rappresentano i criteri per porre diagnosi di osteoporosi in un'adolescente/donna con POI.

Una revisione sistematica delle linee guida per la gestione della salute ossea nelle donne con POI ha rivelato come le scelte cliniche siano guidate da evidenze di qualità variabile, con una scarsità di evidenze di alta qualità¹¹⁶. Tutte le linee guida sono concorsi sull'inizio precoce della terapia ormonale e la sua prosecuzione fino all'età media della menopausa, tuttavia ci sono indicazioni discordanti per quanto riguarda le tempistiche degli esami di screening e di follow-up, oltre alla mancanza di consenso su quale sia la terapia ormonale ottimale. Pur limitate dai campioni esigui, dall'eterogeneità delle popolazioni analizzate e dalla variabilità metodologica da studio a studio, le revisioni sistematiche disponibili dimostrano che la terapia ormonale mantiene stabile o aumenta i valori di BMD nelle pazienti con POI di varia eziologia, mentre un decremento in BMD si osserva nelle pazienti trattate con placebo^{117,118}. Tuttavia la causa di POI e la tipologia di terapia ormonale hanno un impatto sul BMD. Dati provenienti da studi randomizzati controllati indicano che il trattamento con estradiolo al dosaggio di 100-150 mcg transdermico o 2 mg orale ha un impatto maggiore sull'accumulo di massa ossea e sui marker di turnover osseo rispetto alla terapia con 30 mcg di etinilestradiolo^{119,120}. Non sono disponibili studi sull'effetto della COC a base di estradiolo sulla densità ossea nelle pazienti con POI. In uno studio randomizzato controllato su 20 pazienti con sindrome di Turner, non emergevano differenze in termini di aumento della BMD tra i gruppi trattati con 4 mg o 2 mg di estradiolo per via orale per 5 anni, anche se la massa magra aumentava all'aumentare del dosaggio¹²¹. I risultati di uno studio condotto su 60 pazienti POI secondaria a trapianto di cellule staminali¹²² riportano, dopo un anno di follow-up, un decremento di BMD nelle pazienti trattate solo con calcio e vitamina D, una stabilità di BMD nelle pazienti trattate con 2 mg per via orale e un aumento di BMD nelle pazienti trattate con 35 mg di risendronato orale/settimana o tre infusioni venose di zolendronato.

Risultati contrastanti sono stati ottenuti studiando l'aggiunta di terapia con testosterone. Un effetto positivo sulla BMD è stato osservato in uno studio su 14 pazienti con sindrome di Turner in terapia con metiltestosterone 1,5 mg¹²³, mentre in uno studio randomizzato controllato che ha coinvolto 145 donne con POI idiopatica non emergeva alcun beneficio aggiungendo la terapia con testosterone transdermico¹²⁴.

Quando la terapia ormonale è controindicata, per esempio nelle donne con neoplasia mammaria, la terapia antiassorbitiva con bifosfonati o denosumab è da prendersi in considerazione⁵.

È indicato ripetere la valutazione del BMD a 5 anni dall'inizio della terapia ormonale⁵, anche se non ci sono dati relativi alle modalità e alla frequenza adeguata del monitoraggio. L'associazione tra aumento degli indici di turnover osseo e risposta al trattamento varia da studio a studio^{119,124,125} e ulteriori dati sono necessari prima di raccomandarne l'utilizzo come routine.

Salute cognitiva nelle donne con insufficienza ovarica prematura

Le donne con carenza estrogenica a lungo termine secondaria alla POI hanno un aumentato rischio di deficit cognitivo, ictus e morbo di Parkinson; in realtà, la maggior parte dei dati in questo contesto derivano da studi su donne in menopausa chirurgica¹²⁶⁻¹²⁹. L'inizio della terapia ormonale in prossimità della diagnosi sembra modificare favorevolmente il processo patogenetico.

Il collegamento tra ipoestrogenismo a lungo termine e deficit cognitivo/demenza è stato evidenziato da Rocca *et al.*¹²⁶ analizzando i dati dello studio della Mayo Clinic su ooforectomia e invecchiamento; valutando i dati di 813 donne con ooforectomia unilaterale, 676 con ooforectomia bilaterale e 1472 controlli, hanno dimostrato che le donne sottoposte a chirurgia prima della menopausa avevano un aumento del rischio di deficit cognitivo e demenza rispetto ai controlli (HR 1.46; 95% CI 1.13–1.90), con un aumento del rischio al diminuire dell'età all'epoca dell'annessiectomia ($p < 0.0001$). Rocca *et al.*¹²⁷, in una revisione di tre studi osservazionali condotti su donne sottoposte a ooforectomia bilaterale, riportavano inoltre un aumentato rischio di ictus rispetto alle donne che avevano conservato le ovaie prima dei 50 anni di età. La terapia estrogenica sembrava ridurre il rischio soltanto in uno dei tre studi.

Dati provenienti da due studi longitudinali che hanno valutato il declino cognitivo (Religious Orders Study and Rush Memory and Aging Project) hanno confermato che l'età alla menopausa chirurgica è associata a declino cognitivo e malattia di Alzheimer¹²⁹. La menopausa chirurgica ad un'età precoce si associava ad un declino cognitivo accelerato ($p = 0.0007$), in particolare venivano colpite la memoria specifica episodica ($p = 0.0003$) e la memoria semantica ($p = 0.002$). Un'età precoce alla menopausa è, inoltre, associata ad un aumentato rischio di malattia di Alzheimer ($p = 0.038$), specialmente di placche neuritiche ($p = 0.013$). L'utilizzo di terapia ormonale per almeno 10 anni si

associa ad una riduzione del declino cognitivo, fintanto che viene iniziata nella finestra perimenopausale o comunque entro 5 anni dalla menopausa.

Salute riproduttiva nelle donne con insufficienza ovarica prematura

Una delle conseguenze più significative della POI per le donne che ne ricevono diagnosi è quella di non poter portare a termine il proprio desiderio di maternità. Questo aspetto ha un impatto negativo sulla donna non soltanto dal punto di vista psicologico, ma, in alcuni contesti nel mondo, può compromettere anche il ruolo nella comunità e metterne a rischio la stabilità economica⁵. Ad eccezione dei casi di mutazione dei recettori per le gonadotropine, l'infertilità nelle donne con POI è dovuta al numero estremamente basso di ovociti a livello ovarico; di conseguenza viene a mancare la crescita follicolare che porta all'ovulazione, a fronte di elevati valori di gonadotropine.

Tuttavia, nel 25% dei casi si può riscontrare attività ovarica intermittente e fino al 5% delle donne con POI può andare incontro a una gravidanza spontanea¹³⁰. La maggior parte delle gravidanze insorgono nel primo anno dopo la diagnosi, ma in alcuni casi anche diversi anni dopo¹³¹ e l'evidenza di attività ovarica residua alla diagnosi rappresenta un fattore positivo predittivo¹³².

Trattamenti

Non esistono evidenze che supportino terapie in grado di aumentare il tasso di gravidanza omologa, come evidenziato da due revisioni sistematiche della letteratura pubblicate a distanza di 20 anni l'una dall'altra^{132,133}. Sono stati condotti solamente tre studi clinici randomizzati controllati, tutti di piccole dimensioni. Due di questi hanno esaminato il ruolo della terapia estrogenica per abbassare i livelli di FSH endogeno e aumentare la risposta dei recettori dell'FSH, desensibilizzati da valori di gonadotropine persistentemente elevati. Nel primo studio, eseguito con disegno cross over, 37 donne con POI sono state randomizzate alla terapia con 2 mg di estradiolo per via orale o nessun trattamento per 6 settimane, con outcome primario rappresentato dall'evidenza di ovulazione. Nonostante il 46% delle donne avesse ovulato almeno una volta durante il periodo di osservazione e fossero state osservate due gravidanze, non è stato evidenziato nessun effetto significativo della terapia estrogenica¹³⁴. Negli altri due studi è stato valutato il ruolo di una terapia estrogenica in aggiunta alla stimolazione con gonadotropine. Nel primo, 50 donne con POI sono state randomizzate all'utilizzo di etinilestradiolo per 14 giorni prima della stimolazione con gonadotropine¹³⁵. Nell'altro 158 donne con POI sono state randomizzate a ricevere 6 mg di desametasone per via orale versus placebo per 28 giorni in corso di gonadosoppressione con GnRH analogo prima della stimolazione con gonadotropine¹³⁶. Nonostante siano state osservate quattro gravidanze nel trial della terapia estrogenica, due in quello della terapia con desametasone, e tutte le gravidanze siano insorte nel

braccio di trattamento, la differenza non è risultata statisticamente significativa. Tuttavia nessuno dei due studi aveva una potenza statistica adeguata per valutare il tasso di gravidanza come outcome principale, mentre emergeva una differenza statisticamente significativa nei tassi di ovulazione per le pazienti nel braccio di trattamento.

Deidroepiandrosterone

Una revisione sistematica Cochrane ha concluso che la terapia con deidroepiandrosterone (DHEA) e il suo derivato testosterone possono aumentare i tassi di nascita nelle pazienti poor responder che si sottopongono a procedure di riproduzione assistita, anche se, una volta esclusi gli studi ad elevato rischio di errori metodologici (bias), l'apparente beneficio non era più evidente¹³⁷. Gli androgeni infatti sembrano aumentare la crescita dei follicoli allo stato preantrale e la risposta alle gonadotropine. Sulla base di queste premesse, 38 donne con POI sono state reclutate in uno studio osservazionale della durata di 12 mesi, durante i quali avevano assunto una supplementazione di DHEA (25 mg per via orale 3 volte al giorno), con l'obiettivo di lasciare sufficiente tempo perché si manifestassero degli effetti sul reclutamento follicolare. Trentuno donne hanno completato lo studio, senza evidenti effetti della terapia sui marcatori di riserva ovarica o sul pattern mestruale¹³⁸.

Critiche

Il tasso di gravidanza spontanea nelle donne con POI, insieme all'esiguo numero di casi che emergono dagli studi pubblicati ad oggi, induce a interpretare con cautela i risultati di questi ultimi, specialmente per quanto riguarda le procedure più invasive. I medici della riproduzione, guidati dal desiderio di aiutare le donne con POI a coronare il loro sogno di diventare madri, possono avere difficoltà a trovare il giusto equilibrio tra la necessità a porre dei limiti senza fornire false speranze. Questo aspetto è stato recentemente affrontato in un editoriale, anche se la procedura in questione era lo *scratching* endometriale¹³⁹. Questa tecnica si è diffusa allo scopo di aumentare le possibilità di impianto sulla base di alcuni studi di piccole dimensioni; tuttavia, essa si è dimostrata inefficace sulla base dei risultati di un ampio studio multicentrico randomizzato controllato.

Ovodonazione e crioconservazione ovocitaria

L'ovodonazione rappresenta un trattamento per la fertilità ben consolidato nella POI e il numero di procedure è in aumento. Certamente si tratta di un percorso molto diverso da qualsiasi trattamento che preveda l'utilizzo degli ovociti autologhi e non per tutte le coppie è una strada percorribile o accettabile. Inoltre, l'accesso a questa tecnica può essere limitato dalla disponibilità di donatrici, dai costi e dalle normative locali.

La criopreservazione ovocitaria non rappresenta un'opzione terapeutica nelle pazienti con POI. Tuttavia, sono state osservate molte gravidanze in donne che avevano crioconservato i propri ovociti o embrioni prima della perdita di fertilità, generalmente dovuta a un danno iatrogeno. Se fosse possibile identificare le donne a rischio di POI anche in altre circostanze, questa tecnica potrebbe diventare disponibile per molte più donne. La maturazione in vitro di ovociti prelevati dai follicoli antrali può rappresentare, talvolta, un'opzione. Ciò evidenzia ulteriormente l'importanza di capire a fondo l'eziologia e l'andamento di questa condizione fonte di stress per le donne.

Avanzamenti della ricerca in ambito riproduttivo nelle donne con insufficienza ovarica prematura

Il potenziale della terapia a base di cellule staminali ha destato, recentemente, un considerevole interesse. Quattro gravidanze sono state ottenute in seguito a trapianto di cellule staminali periferiche o midollari¹⁴⁰ e diversi studi che hanno utilizzato modelli animali hanno mostrato la ripresa di attività ovarica in seguito a trasfusione di cellule staminali mesenchimali nel topo¹⁴¹. Nella maturazione in vivo dei follicoli primordiali e primari è stato utilizzato plasma ricco di piastrine (platelet-rich plasma); è riportata la nascita di gemelli da gravidanza insorta in seguito a una singola iniezione intraovarica di plasma ricco di piastrine e gonadotropine, seguita da due cicli di stimolazione ovarica attraverso iniezioni intravaginali¹⁴³.

Un altro trattamento proposto recentemente nelle donne POI è l'attivazione del follicolo primordiale. Lo studio principale ha coinvolto 37 pazienti, 20 delle quali mostravano follicoli residui inattivi alla biopsia ovarica. Le ovaie venivano rimosse, trattate con un inibitore della proteina PTEN (phosphatase and tensin homolog), quindi riposizionate in sede in prossimità delle salpingi. In nove donne su 20 è stata osservata una crescita follicolare e sono state riportate tre gravidanze con due nati vivi¹⁴⁴. La sicurezza e la replicabilità di questo trattamento necessita di ulteriori conferme¹⁴⁵.

Criopreservazione di tessuto ovarico

La criopreservazione di tessuto ovarico è una tecnica utilizzata con l'obiettivo di mitigare gli effetti delle terapie tumorali gonadotossiche e prevenire la perdita di fertilità associata alla POI iatrogena. Dai primi casi riportati all'inizio degli anni Novanta e la prima nascita dopo trapianto di tessuto ovarico nel 2004, la tecnica si è diffusa in tutto il mondo, anche se attualmente sono solo circa 200 i neonati grazie a questa procedura^{146,147}. Il numero preciso è difficile da ottenere in assenza di un registro internazionale, ma certamente sta aumentando nel tempo. Allo stesso modo, una stima delle percentuali di successo appare difficoltosa, ma i centri con più esperienza riportano un tasso di nati vivi del 25-30%, con l'atteso riscontro di tassi inferiori quando il tessuto ovarico viene prelevato al

termine della quarta decade o oltre. Nonostante sia utilizzata prevalentemente nelle ragazze e giovani donne in previsione di trattamenti gonadotossici per patologie oncologiche, questa tecnica trova una più vasta indicazione in tutte le donne a rischio di POI. L'utilizzo nelle pazienti con sindrome di Turner è stato considerato e indagato per diversi anni, ma non ci sono evidenze di successo di trapianto che abbia portato a gravidanza o nascita di un neonato vivo. Un recente studio sottolinea che la tecnica è applicabile nelle pazienti con mosaicismo per monosomia X, tuttavia anche in questi casi è difficile predire quando l'istologia ovarica possa essere favorevole¹⁴⁸. In alcune donne giovani, si può osservare una discreta quantità di follicoli simile alla popolazione sana, ma in altre i follicoli possono essere ridotti nel numero, o marcatamente anomali; tali differenze emergono però dall'esame istologico e non dal profilo ormonale o dall'esame ecografico. Un'attenta valutazione individuale è, pertanto, essenziale, tenendo in considerazione lo stato della salute della paziente in rapporto alla capacità di portare avanti una gravidanza che rappresenta un importante fattore di rischio nelle donne con sindrome di Turner.

In futuro, le indicazioni saranno certamente estese, per esempio, includendo le donne con mutazioni genetiche predisponenti la POI come mutazioni nel gene FOXL2, associato con la sindrome blefarofimosi-ptosi-epicanto inverso. Mentre in alcune donne il rischio di contaminazione del tessuto con cellule maligne non rappresenta una preoccupazione, come per esempio nelle leucemia, rimane aperta la discussione se i casi in cui la patologia coinvolge l'ovaio siano un'indicazione appropriata. Ulteriori progressi in questo campo determineranno se la crioconservazione di tessuto ovarico rimarrà una procedura per la preservazione della fertilità utilizzata soltanto in ambito sperimentale. Recentemente la Società Americana di Medicina Riproduttiva (ASRM) ha concluso che la crioconservazione di tessuto ovarico dovrebbe essere considerata "una procedura medica affermata con efficacia limitata che deve essere offerta a pazienti selezionati attentamente"¹⁴⁹. È importante sottolineare che i dati sono estremamente limitati per quanto concerne le pazienti in epoca prepuberale, con solamente due casi di gravidanza riportati in letteratura in pazienti sottoposte al prelievo di tessuto ovarico prima o nelle fasi precoci della pubertà. Entrambe le pazienti erano affette da patologie ematologiche e non neoplastiche. Nonostante tutto, questo cambiamento di prospettiva nei confronti della procedura è un'importante progresso, che ne permette un utilizzo più ampio laddove in precedenza la spesa finanziaria da parte della paziente rappresentava un importante ostacolo.

La criopreservazione di tessuto ovarico è una procedura sviluppata per preservare la fertilità, più che per ottenere un beneficio dal punto di vista endocrino. Tuttavia, un chiaro vantaggio di questa tecnica rispetto alla criopreservazione ovocitaria è rappresentato dal fatto che il trapianto di tessuto ovarico determina una normalizzazione del profilo endocrino, pur per un periodo di tempo limitato e variabile.

Pertanto, è stato preso in considerazione il suo potenziale utilizzo con l'indicazione alla supplementazione ormonale, ma non ci sono dati oggettivi in questo senso, per esempio, sulla densità ossea dopo trapianto di tessuto ovarico. Al momento, appare appropriato proporre la criopreservazione di tessuto ovarico con la sola indicazione di preservazione della fertilità ed il reimpianto con lo scopo di protezione endocrina dovrebbe essere eseguito solo una volta che la paziente non è più interessata all'aspetto della fertilità. È importante sottolineare che l'asportazione e il reimpianto del tessuto ovarico per via laparoscopica non sono procedure esenti da un rischio operatorio. La procedura chirurgica e l'appropriata conservazione necessitano di specifiche competenze e dovrebbero essere proposte soltanto in centri con tali competenze cliniche e laboratoristiche.

Cellule staminali oogoniali

Una delle differenze principali tra i sistemi riproduttivi maschile e femminile è che nel maschio il processo di gametogenesi prosegue per tutta la vita adulta con lieve declino, mentre la vita riproduttiva femminile è caratterizzata da una durata definita e da una significativa riduzione della qualità dei gameti negli ultimi anni di età riproduttiva. La base biologica di ciò è rappresentata dalla presenza di cellule spermatogonie staminali nel testicolo, che vanno incontro a una divisione asimmetrica per dare origine a spermatogoni figli, di cui uno mantiene le caratteristiche di cellula staminale. Al contrario, nel genere femminile è noto che tutti gli ovociti originano durante la vita fetale, in seguito al processo di meiosi che avviene tra il primo e il secondo trimestre di gravidanza. Tutti gli oogoni contenuti nelle ovaie entrano nella I fase della meiosi con conseguente arresto in profase I e concomitante formazione del pool di follicoli primordiali che vanno a costituire la riserva ovarica.

L'esistenza di un gruppo di cellule staminali germinali nell'ovaio offrirebbe enormi possibilità per la prevenzione e il trattamento della POI. La possibile esistenza di queste cellule nell'ovaio dei mammiferi in epoca postnatale venne ipotizzata in due lavori pubblicati nel 2004¹⁵⁰ e 2012¹⁵¹, che destarono un certo dibattito¹⁵². In seguito, diversi gruppi di ricerca hanno dimostrato la presenza di queste cellule, spesso chiamate cellule staminali oogoniali, nell'ovaio di una serie di specie mammifere in epoca postnatale, tra cui l'essere umano^{153,154}.

La maggior parte degli studi per indagare la capacità funzionale di queste cellule sono stati condotti sul topo, mentre le evidenze di un loro potenziale sviluppo in specie più grandi sono minime. Nei topi, i dati hanno mostrato che, in seguito ad isolamento e amplificazione, queste cellule possono essere iniettate nuovamente nelle ovaie di animali la cui riserva follicolare è stata artificialmente distrutta con trattamento chemioterapico, con conseguente ripristino della fertilità e nascita di

progenie sana, identificata con l'utilizzo di tecnologie di marcatura cellulare (cell-labelling)¹⁵⁵. Dati molto più preliminari sono stati ottenuti nella donna, con evidenza di qualche sottopopolazione che può manifestare differenti fasi di maturazione, ma non è dimostrato che queste cellule contribuiscano alla normale funzione riproduttiva o che possano essere attivate per rigenerare la riserva follicolare. Nei topi è stato suggerito che le cellule staminali oogoniali possano contribuire alla normale riserva follicolare e che questa capacità declini con l'età¹⁵⁷. Se pure le cellule possano essere isolate anche dal tessuto ovarico di topi di età avanzata, sembrerebbe che non possiedano più la capacità di formare follicoli. Appare interessante il fatto che in altri esperimenti in cui la perdita follicolare era associata a trattamento chemioterapico, la capacità di formare nuovi follicoli diminuiva all'aumentare del tempo passato dalla somministrazione della chemioterapia¹⁵⁸; entrambe le linee di ricerca sono quindi concordi nel suggerire che non sarebbero le modificazioni nelle cellule staminali in sé a compromettere il loro potenziale di sviluppo, ma il microambiente nell'ovaio. Tuttavia, bisogna enfatizzare che questi modelli sperimentali sono ben lontani dall'essere confermati nella specie umana e da una possibile applicazione clinica, analogamente ad altri approcci di gametogenesi artificiale¹⁵⁹.

Approccio pratico alla donna con insufficienza ovarica prematura

Generalità

La POI ha un impatto multisistemico con profonde conseguenze fisiche ed emotive; pertanto, l'approccio dovrebbe essere multidisciplinare e coinvolgere diverse figure professionali. Queste donne dovrebbero avere a disposizione, idealmente presenti in un unico servizio dedicato, uno specialista nel trattamento della menopausa, della fertilità ed un supporto psicologico. Dovrebbe inoltre instaurarsi una stretta collaborazione con endocrinologo, ginecologo dell'adolescenza, oncologo, ematologo, farmacista, dietologo e con gruppi di sostegno per i pazienti, come per esempio *The Daisy Network* (<https://www.daisynetwork.org>). La gestione iniziale della donna con POI dovrebbe essere preferenzialmente affidata a centri specialistici; la gestione successiva dipenderà dalla disponibilità di competenze sul territorio. Se queste non sono disponibili, il follow-up a lungo termine dovrebbe essere proseguito nel centro specialistico, almeno fino all'età media della menopausa naturale.

In considerazione dell'impatto sulla salute e sul benessere, è particolarmente importante che le donne che ricevono la diagnosi di POI vengano istruite riguardo ad adeguati stili di vita, seguendo una dieta bilanciata e associando regolare attività fisica, mantenendo un peso corporeo salutare, evitando il fumo e minimizzando il consumo di alcolici. Anche se la supplementazione di routine con calcio non è necessaria a meno di una evidente carenza, può essere consigliata la supplementazione con 800-

1000 UI/die di vitamina D3 in aggiunta al consumo di alimenti arricchiti di calcio e vitamina D. Questi accorgimenti, insieme a un'adeguata terapia ormonale, dovrebbero ridurre il rischio cardiovascolare e di osteoporosi, pur in assenza di evidenze provenienti da specifici studi clinici.

Terapia ormonale

L'importanza della terapia ormonale nella POI è multifattoriale. In primo luogo, nelle ragazze con amenorrea primaria facilita lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari (incluso lo sviluppo uterino). In secondo luogo, allieva in modo efficace i tipici sintomi vasomotori come vampate e sudorazioni e i sintomi urogenitali dovuti all'atrofia vulvovaginale e vescicale, quali secchezza vaginale, dispareunia, urgenza urinaria e infezioni delle vie urinarie ricorrenti. In terzo luogo può avere effetti benefici su altri sintomi che hanno un impatto sulla qualità della vita, come problemi di umore/cognitivi, astenia e dolori muscoloscheletrici. In quarto luogo, la terapia ormonale crea un ambiente ormonale favorevole per l'eventuale trasferimento di embrioni oltre ad aumentare potenzialmente le possibilità di gravidanza spontanea. Infine, un'adeguata terapia ormonale minimizza i rischi a lungo termine della POI, in particolare il rischio cardiovascolare e di osteoporosi¹⁶⁰.

Principi di terapia ormonale nell'insufficienza ovarica prematura

Se presumiamo che ripristinare un ambiente ormonale il più simile possibile a quello fisiologico permetta di ottimizzare il trattamento della POI, massimizzando i benefici e minimizzando i rischi/effetti collaterali, dovrebbero essere seguiti i seguenti principi:

- (1) Gli ormoni utilizzati devono essere quanto più possibile identici a quelli deficitari.
- (2) Le vie di somministrazioni non-orali permettono di evitare l'effetto metabolico del primo passaggio epatico e minimizzano l'effetto protrombotico degli estrogeni somministrati per via orale.
- (3) Il dosaggio di estrogeni deve essere in genere più elevato rispetto a quello utilizzato per la menopausa fisiologica.

Terapia ormonale nell'insufficienza ovarica prematura: un approccio pragmatico

Nella pratica clinica, il trattamento ormonale della POI varia considerevolmente da unità a unità e da Paese a Paese, per via delle seguenti motivazioni:

- (1) Esistono pochi dati da studi clinici randomizzati controllati che confermano benefici su sintomi e qualità della vita di specifici regimi terapeutici.

- (2) È ancora dibattuto quale sia il dosaggio di progesterone per la protezione endometriale adeguato ai dosaggi di estrogeni utilizzati nella POI.
- (3) La disponibilità e il costo di diverse tipologie di terapie ormonali varia considerevolmente da Paese a Paese (e anche all'interno dello stesso Paese).
- (4) Le preferenze delle pazienti per formulazioni usate più comunemente dalle proprie coetanee, come la pillola contraccettiva piuttosto che la terapia ormonale sostitutiva della menopausa.

Per queste ragioni, è necessario promuovere un approccio pragmatico alla terapia ormonale nella POI, che sia in grado di assicurarne i benefici rimanendo nei margini di sicurezza del suo utilizzo. Un approccio ormonale integrato basato sulle caratteristiche individuali della paziente con POI dalla pubertà alla tarda età riproduttiva è stato proposto in una recente revisione della letteratura⁷¹. Verosimilmente, l'analisi dei dati raccolti in modo prospettico in un registro globale della POI riguardo gli esiti di differenti regimi ormonali fornirà evidenze conclusive su quale sia l'approccio ottimale^{71,72}.

Estrogeni

Un tipico regime di terapia estrogenica “fisiologica” dovrebbe prevedere la somministrazione di cerotti a base di estradiolo 75-100 µg o tre/quattro dosi di gel a base di estradiolo 0,75 mg (Tabella 1).

L'estradiolo per via orale al dosaggio di 2-4 mg/die può essere utilizzato con sicurezza in donne non obese e senza fattori di rischio per trombosi. Questi dosaggi permettono di ottenere valori di estradiolo circolante tra 200-400 pmol/l. Il rationale di raccomandare dosaggi più elevati deriva dal fatto che, oltre al trattamento dei sintomi, sembra esserci una correlazione dose-effetto dal punto di vista del beneficio cardiovascolare e osseo, anche se pochi studi hanno indagato l'effetto dose-risposta nella POI^{95,96,119,121} (vedi sezioni ‘Salute cardiometabolica’ e ‘Salute ossea’).

Anche se dosaggi più elevati sono fisiologici in queste giovani donne, alcune possono avere problemi di tollerabilità, per esempio lamentando mastodinina o emicrania, nel qual caso la dose dovrebbe essere individualizzata al fine di bilanciare attentamente benefici, rischi ed effetti collaterali. Nella pratica, può essere necessario iniziare la terapia con dosaggi più bassi per verificarne la tollerabilità e in seguito aumentare la dose fino ai livelli ottimali. Non è necessario il monitoraggio routinario dei valori di estrogeni circolanti, ma può essere di aiuto in caso di effetti collaterali o quando la terapia non risulta sufficiente per controllare i sintomi. La via transdermica ha il vantaggio di un monitoraggio più accurato rispetto alla via orale, per via di una farmacocinetica più stabile.

Se i sintomi urogenitali, per esempio secchezza vaginale/dispareunia dovute ad atrofia vulvo-vaginale, persistono nonostante la terapia ormonale sistemica, può essere aggiunta una terapia

vaginale estrogenica a basso dosaggio o a base di prasterone, senza timori di sovradosaggio o effetti avversi. I sintomi legati all'atrofia vulvo-vaginale possono essere particolarmente severi nelle donne con POI iatrogena in seguito a trattamenti oncologici, specialmente durante l'utilizzo di inibitori dell'aromatasi in seguito a neoplasia mammaria. In queste pazienti la terapia estrogenica vaginale anche se a bassissime dosi è controindicata, mentre nelle donne con neoplasia mammaria in terapia con tamoxifene può essere proposto l'utilizzo off-label degli estrogeni vaginali in virtù dell'effetto antagonista del tamoxifene sul recettore estrogenico¹⁶³. Gli estrogeni vaginali possono essere utilizzati in maniera off-label anche nelle donne con storia di altre patologie oncologiche, tuttavia particolare attenzione va prestata alle neoplasie estrogeno-sensibili. L'utilizzo di prasterone non è stato al momento ancora sufficientemente studiato nelle donne con storia di neoplasia mammaria o altre patologie oncologiche per poter fornire specifiche raccomandazioni.

Trattamenti non ormonali per l'atrofia vulvo-vaginale includono idratanti con caratteristiche bioadesive che sono composti idrofili e reidratano i tessuti vaginali, fornendo una ragionevole alternativa agli estrogeni vaginali. Questi rappresentano un'opzione più fisiologica e simile alle secrezioni vaginali rispetto a gel vaginali/lubrificanti tipo KY. Sia gli idratanti che i lubrificanti dovrebbero avere un'osmolarità e un pH simili a quelli delle secrezioni vaginali fisiologiche¹⁶⁴. Altri trattamenti non ormonali per l'atrofia vulvo-vaginale come l'ospemifene o il laser vaginale non sono stati valutati nelle donne con POI ma potrebbero rappresentare ulteriori soluzioni.

Progesterone/progestinici

Una protezione endometriale 'fisiologica' nella donna non isterectomizzata prevede l'utilizzo di 200 mg di progesterone micronizzato per via orale o vaginale per 12 giorni/ciclo (Tabella 1). Dati relativi alle donne in menopausa fisiologica suggeriscono che esistono dei vantaggi dall'utilizzare progesterone micronizzato nei regimi combinati; i benefici metabolici degli estrogeni sono mantenuti, la combinazione non aumenta il rischio trombotico e sembra associarsi ad un minor rischio mammario nella menopausa fisiologica¹⁶⁵. Tuttavia, dosi standard di progesterone micronizzato possono non essere sufficienti a fornire un'adeguata protezione endometriale a lungo termine¹⁶¹. Dosi superiori ai 200 mg di progesterone possono essere necessarie, particolarmente con l'utilizzo di dosi estrogeniche più elevate usate nelle donne con POI. Stante la sua somiglianza con il progesterone micronizzato, il didrogesterone sembra avere i medesimi vantaggi dal punto di vista metabolico e mammario, anche se, ancora una volta, i dati derivano principalmente da studi su donne in menopausa fisiologica e necessitano conferma nelle donne con POI¹⁶⁵.

Idonee dosi di progestinici androgenici, quali noretisterone acetato e medrossiprogesterone acetato, sembrano fornire adeguata protezione endometriale¹⁶²; i più comuni regimi di somministrazione sono

mostrati nella Tabella 1. Anche se i regimi a base di progesterone micronizzato sembrano avere un vantaggio metabolico sui progestinici androgenici¹⁶⁶, è possibile che tali benefici non vengano attenuati significativamente dai progestinici androgenici quando assunti in combinazione ad elevati dosaggi di estrogeni. Dati in pubblicazione sono attesi a breve da uno studio che ha confrontato l'utilizzo di progesterone e medrossiprogesterone acetato nelle donne con POI, anche se in combinazione a dosaggi standard di estradiolo transdermico¹⁶⁷.

Le donne con POI possono passare a una terapia ormonale combinata continua che non prevede sanguinamenti un paio di anni successivamente alla diagnosi se lo desiderano, oppure direttamente alla diagnosi se sono in amenorrea da almeno un anno. Anche se i regimi continui hanno un miglior effetto protettivo sull'endometrio¹⁶², i regimi sequenziali sembrano essere associati a minor rischio mammario¹⁶⁸. Inoltre, in caso di desiderio di gravidanza o in previsione di imminenti trattamenti di fertilità con ovodonazione, dovrebbero essere favoriti i regimi sequenziali.

La dose di progesterone micronizzato dovrà essere aumentata oltre i 100 mg nelle donne in terapia combinata continua a dosaggi di estrogeni più elevati degli standard. Se si riduce il dosaggio o la durata della terapia con progesterone per effetti collaterali, o in caso di sanguinamenti anomali, è raccomandata la sorveglianza endometriale ecografica o isteroscopica, con o senza biopsia in caso di ispessimento endometriale, post mestruale in caso di terapia sequenziale o in qualsiasi fase in caso di terapia combinata.

In presenza di necessità contraccettive o problemi di sanguinamenti vaginali, è possibile utilizzare un dispositivo intrauterino (IUD) medicato al levonorgestrel (20 µg/die) in combinazione ad estrogeno transdermico o orale, che fornisce protezione endometriale fino a 5 anni, anche in caso di utilizzo di dosaggi estrogenici più elevati dello standard. I dispositivi intrauterini medicati a dosaggio più basso non sono ancora stati studiati con l'indicazione di protezione endometriale, ma possono rappresentare un'opzione off-label nelle donne con intolleranza ai progestinici, raccomandando il monitoraggio ecografico dell'endometrio.

Contraccezione orale combinata come terapia ormonale

La COC a base di etinilestradiolo è stata ampiamente utilizzata per l'induzione della pubertà e la sostituzione ormonale nella POI. La COC è generalmente economica, facilmente accessibile, familiare alle donne e ai curanti ed ha effetto contraccettivo se necessario. È particolarmente utilizzata nelle pazienti giovani che necessitano di supporto ormonale per la POI. Tuttavia, il suo utilizzo si è basato più sul senso pratico che sulle evidenze scientifiche¹⁶⁹. L'etinilestradiolo è un estrogeno molto potente con una lunga emivita epatica anche se somministrato per via transdermica, che determina un aumentato rischio trombotico e di ipertensione. Nonostante la sua potenza, c'è evidenza che

l'etinilestradiolo non risulti in uno sviluppo mammario e uterino ottimale e che quindi non debba essere usato per indurre la pubertà⁵. Vi sono inoltre crescenti conferme che si associ a minor beneficio sul versante metabolico e osseo nelle donne con POI che hanno bisogno di una terapia ormonale non soltanto per trattare i sintomi, ma anche come prevenzione primaria^{102,119,120} (vedi sezioni 'Salute cardiometabolica' e 'Salute ossea'). Inoltre, se viene prescritto il regime convenzionale 21/7 o 24/4, i sintomi possono ripresentarsi nella pausa di sospensione, un dato negativo che va a sommarsi al tempo perso ai fini di prevenzione primaria. I moderni regimi di COC possono essere utilizzati in modo continuo o esteso con ridotti intervalli di pausa di sospensione. Alcuni contengono 17β-estradiolo al posto dell'etinilestradiolo; anche se in linea teorica rappresenterebbero un'opzione più logica, l'utilizzo di COC a base di 17β-estradiolo nella POI non è stato specificatamente studiato ed esiste la preoccupazione che il dosaggio estrogenico presente nei prodotti disponibili non sia sufficientemente alto in questa popolazione. L'anello vaginale rappresenta un'ulteriore opzione che può essere utilizzata in regime continuo.

L'utilizzo di COC in qualsiasi formulazione per la supplementazione ormonale nella POI e non per contraccezione rappresenta in ogni caso un'indicazione off-label e necessita di ulteriori approfondimenti. Allo scopo di raccogliere dati di migliore qualità, il National Institute of Health in UK ha approvato un largo studio prospettico, multicentrico, a lungo termine sull'utilizzo della terapia ormonale verso la contraccezione ormonale combinata nella POI (Premature Ovarian Insufficiency Study of Effectiveness of hormonal therapy, POISE), che dovrebbe iniziare alla fine del 2020. Nonostante l'outcome primario sia la misura della densità minerale ossea (BMD), molti altri aspetti verranno approfonditi nello studio, tra cui la qualità della vita dal punto di vista fisico ed emotivo e i marcatori di rischio cardiovascolare. La speranza è che, dopo 5 anni, lo studio venga convertito in studio osservazionale a lungo termine per continuare a raccogliere dati riguardo agli esiti, quali fratture, patologie cardiovascolari e neoplasia mammaria.

Contracezione

La diagnosi di POI non esclude la possibilità di ripresa di una certa attività ovarica e persino di ovulazione, con il 5% di possibilità di ottenere una gravidanza spontanea. L'utilizzo della terapia ormonale può potenzialmente aumentare lievemente questa chance grazie alla soppressione delle gonadotropine FSH e LH, che altrimenti determinano una ridotta espressione di recettori a livello ovarico e una luteinizzazione prematura del follicolo, promuovendo così la crescita e l'ovulazione dei follicoli rimanenti^{170,171}. È quindi importante offrire un'adeguata contraccezione se la gravidanza non è desiderata. Come precedentemente descritto, ciò può essere ottenuto con una contraccezione ormonale combinata oppure con un dispositivo intrauterino medicato al levonorgestrel. Il passaggio

ad una terapia ormonale sostitutiva può essere suggerito nel momento in cui il rischio di gravidanza è altamente inverosimile, tipicamente dopo almeno due anni dalla diagnosi.

Durata del trattamento

Diverse Linee guida raccomandano di proseguire la terapia ormonale nelle donne con POI fino ad almeno l'età media della menopausa (51 anni)^{5,41,45-47}. Fino a questa età, la terapia rappresenta una semplice sostituzione di ormoni che dovrebbero essere fisiologicamente prodotti in presenza di una normale funzionalità ovarica, in contrasto con il ruolo della terapia ormonale dopo la menopausa naturale. Evidenze già citate in questo testo dimostrano che le donne che assumono la terapia ormonale per periodi più brevi o che non l'hanno mai assunta sono esposte ad un maggior rischio cardiovascolare, cognitivo e di osteoporosi.

Rischi dei trattamenti

Neoplasia mammaria: secondo gli studi osservazionali, le donne con POI sono generalmente a minor rischio di neoplasia mammaria rispetto alla popolazione generale della stessa età, probabilmente per la ridotta esposizione agli estrogeni. Wu *et. al.* hanno esaminato i dati di 1003 donne con POI a partire da una coorte di 36402 donne; l'incidenza di tumore al seno era significativamente più bassa nel gruppo POI (OR 0.59; 95% CI 0.38–0.91)⁸⁴. Il rischio di neoplasia mammaria nelle donne con POI in terapia ormonale a lungo termine non è ritenuto superiore a quello della popolazione non POI della stessa età^{84,172}. Dati recenti suggeriscono che donne con POI in terapia con tipi di terapie ormonali datate hanno un rischio mammario più elevato rispetto alle donne con POI che non hanno mai utilizzato terapia ormonale¹⁶⁸. Tuttavia, sarebbe stato opportuno confrontare donne in premenopausa di età simile come gruppo di controllo. In considerazione delle problematiche metodologiche di questo studio¹⁷³ e dei considerevoli benefici della terapia ormonale in termini di qualità di vita, salute ossea, cardiovascolare e cognitiva, i benefici generalmente superano di gran lunga i rischi di un utilizzo della terapia ormonale a lungo termine, almeno fino all'età media della menopausa fisiologica.

I benefici dell'annessiectomia bilaterale profilattica nelle donne con mutazione dei geni BRCA1 e 2 non sembrano essere diminuiti dall'utilizzo della terapia ormonale, fintanto che non ci sia una storia personale individuale di tumore al seno ormono-sensibile¹⁷⁴. Tuttavia, il rischio mammario appare inferiore nelle donne in terapia solo estrogenica rispetto alla terapia combinata. La scelta di proseguire la terapia oltre l'età media della menopausa dovrà essere effettuata alla luce di un bilancio individuale di rischi e benefici, tenendo in considerazione vari fattori quali qualità di vita, salute ossea, cardiovascolare e cognitiva e rischio di neoplasia mammaria.

Tromboembolismo venoso: Dati limitati suggeriscono che l'uso di terapia ormonale orale nella POI, così come nella menopausa fisiologica tardiva, può associarsi ad un aumentato rischio di tromboembolismo venoso. Canonico *et al.*¹⁷⁵ hanno evidenziato una relazione a U tra l'età della menopausa e rischio di tromboembolismo venoso, che persisteva dopo analisi multivariata ($p < 0.01$). Rispetto alle donne in menopausa dai 40-49 anni, quelle con una menopausa precoce (età <40 anni) o tardiva (età >55 anni) mostravano un significativo aumento di rischio tromboembolico non correlato a procedure (HR 1.8; 95% CI 1.2–2.7, e HR 1.5; 95% CI 1.0–2.4, rispettivamente). È pertanto raccomandabile la somministrazione per via transdermica della componente estrogenica nelle donne ad aumentato rischio, in considerazione del vasto numero di studi osservazionali e caso controllo che confermano un impatto neutro qualora venga evitato il primo passaggio epatico, anche se tali studi sono stati condotti prevalentemente su donne in menopausa fisiologica¹⁷⁶.

Terapia androgenica

Oltre alla terapia estrogenica e progestinica, le donne con POI possono trarre beneficio da una terapia sostitutiva androgenica. Vi sono crescenti evidenze che le donne con POI abbiano valori di androgeni circolanti significativamente inferiori rispetto ai controlli della stessa età. Questo dato ha un potenziale impatto negativo su desiderio sessuale, eccitazione e orgasmo e può contribuire ad altre problematiche quali stanchezza, perdita di energie, osteopenia e sarcopenia. Una revisione sistematica e di metanalisi ha confrontato i livelli di testosterone di 529 donne con differente eziologia di POI spontanea a rispetto a 319 controlli¹⁷⁷. Le donne con POI (spontanea e iatrogena) avevano valori di testosterone totale significativamente inferiori rispetto ai controlli (differenza media pesata [95% CI] -0.38 (-0.55 a -0.22) nmol/l e -0.29 [-0.39 a -0.18] nmol/l, rispettivamente). Ad eccezione di alcuni dati riguardanti le donne in menopausa chirurgica precoce, ad oggi non sono disponibili studi prospettici randomizzati controllati sull'impatto della terapia con testosterone nelle donne con POI. Questa rappresenta un'area di ricerca che va colmata urgentemente, alla luce dell'impatto che la carenza androgenica può avere su una donna con POI. Un nuovo studio (T bone) è stato promosso dalla Professoressa Susan Davis, presidente dell'IMS fino al 2020, e collaboratori, al fine di studiare l'impatto della supplementazione con testosterone sulla densità ossea e allo stesso tempo indagarne gli effetti su sessualità e qualità della vita.

Una recente Dichiarazione di Consenso Globale⁷⁶, coordinata dall'IMS e formulata sulla base di una revisione sistematica e di metanalisi di tutti gli studi randomizzati controllati rilevanti⁷⁷, ha concluso che le donne in menopausa spontanea o chirurgica che ricevono dosi fisiologiche di testosterone possono avere un significativo miglioramento del desiderio sessuale, senza particolari effetti collaterali, ad eccezione di irsutismo e acne. Tuttavia la mancanza a livello globale di prodotti

approvati per il genere femminile al dosaggio di 5 mg/die (contro i 50 mg/die utilizzati nell'uomo) rappresenta un problema fondamentale. Per questo attualmente deve essere utilizzata off-label la formulazione approvata per il sesso maschile a dosaggio ridotto, oppure una crema di testosterone all'1% con indicazione nella donna (Androfeme), entrambe alla dose di 0,5 ml/die. Il consenso ha inoltre concluso che non ci sono dati sufficienti per raccomandare l'utilizzo di DHEA orale per migliorare il desiderio sessuale nella donna⁷⁶.

Terapie complementari

Non abbiamo a disposizione dati di buona qualità riguardo all'uso di terapie complementari nella POI; la terapia ormonale deve essere considerata la prima linea terapeutica, a meno di specifiche controindicazioni o desiderio personale della donna, che deve prendere una decisione informata basata su evidenze scientifiche dopo un adeguato counselling. Una metanalisi condotta dal gruppo dedicato alle linee guida della menopausa del NICE in UK ha mostrato che iperico e alcune preparazioni di isoflavoni possono essere efficaci nel trattamento dei sintomi vasomotori nella menopausa fisiologica, ma più dati sono necessari per confermarne efficacia e sicurezza⁴⁷. Non esistono dati concreti sugli esiti di queste terapie nel tempo in relazione a patologia cardiaca coronarica, fratture o sicurezza endometriale a lungo termine, né in menopausa naturale né nella POI.

Alternative farmacologiche

Opzioni farmacologiche non ormonali, come paroxetina, venlafaxina, gabapentin, oxibutinina e clonidina, dovrebbero essere consigliate soltanto per il trattamento dei sintomi vasomotori quando la terapia ormonale è controindicata, per esempio in caso di tumore mammario estrogeno sensibile, o se la paziente desidera non assumere la terapia ormonale, nonostante un adeguato counselling sui rischi e i benefici^{178,179}.

I bifosfonati dovrebbero essere evitati in queste giovani donne in considerazione del potenziale desiderio di maternità e della necessità di protrarre il trattamento a lungo termine con conseguente riduzione del turnover osseo. Tuttavia, essi possono risultare necessari quando la terapia ormonale è controindicata, o nel caso non si ottenga un miglioramento della densità minerale ossea con la sola terapia ormonale, nonostante un aumento del suo dosaggio.

Registro dell'insufficienza ovarica prematura

Per comprendere a fondo le dimensioni del problema ed evitare una ricerca frammentaria, è auspicabile collaborare ad un registro globale della POI, con lo scopo di caratterizzare meglio questa condizione, soprattutto gli esiti a lungo termine^{71,72}. Il registro può essere utilizzato per creare una

biobanca globale per studi genetici allo scopo di definire e caratterizzare le diverse presentazioni della POI. Ciò è particolarmente importante per quelle condizioni relativamente rare, difficili da studiare attraverso studi prospettici su larga scala, come per esempio la POI iatrogena indotta dai trattamenti oncologici. La registrazione dei centri a livello globale e la raccolta dati sono già iniziate, utilizzando il format all'indirizzo <https://poiregistry.net>, realizzato dai ricercatori dell'Imperial College, UK. Al momento, i dati di più di 1000 pazienti POI sono stati caricati in forma anonima nel registro, con un particolare contributo della Capital Medical University, Pechino. La speranza è che, attraverso la collaborazione di una task force globale, la raccolta e l'analisi dei dati possa subire un'accelerazione nei prossimi anni, in modo da ottenere risultati che aiutino a formulare raccomandazioni basate sull'evidenza e a ottimizzare l'attività clinica.

Riepilogo generale

Aspetti demografici/eziologia/fisiopatogenesi dell'insufficienza ovarica prematura

- La nomenclatura ed i criteri diagnostici dovrebbero essere standardizzati per evitare confusione riguardo la diagnosi.
- Le principali anomalie genetiche note associate alla POI spontanea sono la sindrome di Turner e dell'X fragile; la POI idiopatica rappresenta la categoria più ampia.
- La percentuale di POI iatrogena è in aumento grazie alla maggior sopravvivenza di individui colpiti da patologia oncologica in età infantile o giovanile.
- Una profonda comprensione delle cause e della fisiopatologia renderà più efficace la diagnosi e la gestione, per esempio tramite un registro/biobanca globale.
- Variazioni nella prevalenza e nella presentazione clinica a livello globale, etnico e culturale necessitano di ulteriori informazioni.

Diagnosi di insufficienza ovarica prematura

- Raccogliere un'accurata anamnesi, inclusa la storia mestruale, è fondamentale per la diagnosi.
- La diagnosi non deve basarsi unicamente sul valore di FSH.
- Il dosaggio di AMH è necessario soltanto in caso di incertezza diagnostica.
- Sono raccomandati accertamenti per ricercare la causa di una POI spontanea (compresi cariotipo, X fragile, anticorpi anti surrene).
- Una MOC basale dovrebbe essere offerta a tutte le donne con POI.

Impatto psicosessuale/psicosociale dell'insufficienza ovarica prematura

- Le donne con POI hanno un'elevata incidenza di problematiche psicosessuali e psicosociali.

- Gruppi multidisciplinari dovrebbero offrire di routine un counselling relativo agli aspetti di salute psicosessuale e psicosociale.
- La presenza di sintomi secondari a VVA/GSM dovrebbe essere indagata apertamente e trattata con efficacia.
- La supplementazione androgenica andrebbe considerata in caso di ridotto desiderio sessuale.

Salute cardiometabolica nell'insufficienza ovarica prematura

- Le donne dovrebbero essere informate riguardo ai fattori di rischio cardiovascolare e all'importanza di modificare il proprio stile di vita (smettendo di fumare, stando attente al peso corporeo, riducendo il consumo di alcool, ecc).
- È necessario individuare e trattare la carenza estrogenica, le alterazioni del profilo lipidico e l'insulino-resistenza.
- La terapia ormonale è fortemente raccomandata almeno fino all'età media della menopausa per ridurre la morbilità e la mortalità per patologie cardiovascolari.

Salute ossea nell'insufficienza ovarica prematura

- Le donne con POI dimostrano un aumentato rischio di osteoporosi.
- Una valutazione globale del rischio, l'educazione della paziente e la prescrizione della terapia ormonale sono fondamentali.
- Una valutazione specialistica è indicata nelle donne che hanno controindicazioni alla terapia ormonale o che manifestano fratture da fragilità in corso di adeguata terapia ormonale.
- Permangono lacune in relazione ai regimi terapeutici ottimali, al monitoraggio e agli esiti in termini di fratture, un aspetto che evidenzia la necessità di una maggiore ricerca in questo ambito.

Salute cognitiva/demenza nell'insufficienza ovarica prematura

- È importante non applicare i risultati di studi condotti su donne ben più anziane, come per esempio il *Women's Health Initiative Cognitive Study*, alle donne con POI.
- Nella donna con POI sembrerebbe esserci una finestra di opportunità entro cui iniziare la terapia ormonale che si associa ad un beneficio dal punto di vista cognitivo, così come accade per la patologia cardiovascolare.
- I dati e i risultati osservati nelle donne sottoposte ad annessiectomia bilaterale possono essere differenti rispetto alla POI non chirurgica.

- Studi prospettici randomizzati controllati sul rischio di demenza nelle donne con POI possono essere condotti con difficoltà a causa della necessità di un campione molto numeroso e di un follow-up a lungo termine.

Fertilità nell'insufficienza ovarica prematura

- L'infertilità rappresenta uno degli aspetti più delicati della POI e non esistono trattamenti efficaci che aumentino la possibilità di gravidanza con ovociti autologhi.
- Nel counselling rivolto alla donna con POI sulle opzioni di fertilità, è fondamentale fornire tutte le informazioni necessarie a consentire una scelta basata sulle evidenze scientifiche.
- Attualmente, l'ovodonazione rappresenta la tecnica con più alte possibilità di successo nella POI.
- Le terapie con cellule staminali, plasma ricco di piastrine e attivazione dei follicoli primordiali necessitano di una maggiore ricerca per confermarne efficacia e sicurezza.
- Le donne in procinto di sottoporsi a trattamenti gonadotossici devono essere informate della possibilità di crioconservare ovociti, embrioni o tessuto ovarico.

Approccio clinico all'insufficienza ovarica prematura

- L'approccio alla donna con POI deve essere multidisciplinare.
- I gruppi di sostegno delle pazienti dovrebbero essere coinvolti nella stesura dei protocolli.
- Stile di vita, peso, dieta ed attività fisica dovrebbero essere ottimizzati.
- La terapia ormonale rappresenta la prima linea di trattamento, a meno di controindicazioni o rifiuto della paziente dopo accurato counselling, e dovrebbe essere proseguita almeno fino all'età media della menopausa.
- I dati riguardanti i rischi ed i benefici delle terapie complementari o alternative e delle terapie antirassorbitive per l'osteoporosi nella POI sono scarsi.
- Una terapia contraccettiva ormonale combinata può essere utilizzata al momento della diagnosi se sussistono necessità contraccettive o in caso di preferenza da parte della donna; tuttavia, la terapia ormonale sostitutiva rappresenta il trattamento raccomandato a lungo termine per ottimizzare il benessere osseo e cardiovascolare.

Priorità chiave nella ricerca sull'insufficienza ovarica prematura

- Collaborazione/espansione del registro globale della POI e creazione di una biobanca globale.
- Determinazione delle cause di POI, soprattutto di tipo genetico.
- Identificazione di un biomarcatore affidabile per diagnosticare e predire il rischio di POI

- Impatto dei diversi trattamenti (terapia ormonale vs COC, varie tipologie ecc) sulla qualità della vita, il benessere psicologico e psicosessuale, la salute ossea, cardiovascolare e cognitiva.
- Definizione della dose adeguata di progesterone per la protezione endometriale in combinazione con livelli di estrogeni maggiori della dose standard.
- Ruolo della supplementazione androgenica in termini di qualità della vita, benessere cardiovascolare, osseo e cognitivo e fertilità.
- Differente impatto e approccio alla POI spontanea o iatrogena.
- POI come parte di una sindrome di invecchiamento precoce vs invecchiamento conseguente alla POI correlato alla carenza ormonale.
- Conferma di efficacia e sicurezza delle tecniche volte a ripristinare la fertilità.
- Chiarificazione del ruolo e del potenziale delle cellule staminali oogoniali umane.

Conclusioni

La POI è una condizione che desta preoccupazioni per una serie di motivazioni. Le donne con POI o menopausa prematura spontanea o chirurgica sono significativamente più a rischio di patologie cardiovascolari, cognitive, osteoporosi ed altre condizioni croniche rispetto alle donne che vanno in menopausa all'età media di 51 anni. Non va inoltre dimenticato che un crescente numero di bambine e giovani adulte oggi sopravvivono alle terapie oncologiche e che vivranno la loro vita adulta in uno stato di POI iatrogena¹⁸⁰. In considerazione di tutte queste serie implicazioni, la POI dovrebbe rappresentare una priorità di salute pubblica e le donne con POI dovrebbero essere supportate ed adeguatamente informate, così come dovrebbero essere forniti strumenti educazionali e risorse appropriate ai professionisti sanitari per identificare e prendere in carico le pazienti a rischio di POI il prima possibile, idealmente dall'infanzia o persino dalla nascita. Strategie preventive, quali ottimizzazione dello stile di vita, dieta ed attività fisica, e raccomandazione all'utilizzo della terapia ormonale sostitutiva per questo disordine endocrino caratterizzato dalla carenza ormonale, almeno fino all'età media della menopausa naturale, avranno un impatto tanto maggiore quanto più precoce sarà la loro implementazione.

*Questa traduzione è a cura di **Laura Cucinella e Rossella E. Nappi***

UOSD – Ostetricia e Ginecologia – PMA, Endocrinologia Ginecologica e Menopausa ad alta Complessità, IRCCS Policlinico San Matteo, Dipartimento di Scienze Cliniche, Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche dell'Università degli studi di Pavia.

Referenze

1. Bachelot A, Nicolas C, Bidet M, et al. Long-term outcome of ovarian function in women with intermittent premature ovarian insufficiency. *Clin Endocrinol* 2017;86:223–8
2. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986;67:604–6
3. Lagergren K, Hammar M, Nedstrand E, Bladh M, Sydsjö G. The prevalence of primary ovarian insufficiency in Sweden; a national register study. *BMC Womens Health* 2018;18:175
4. Golezar S, Ramezani Tehrani F, Khazaei S, Ebadi A, Keshavarz Z. The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis. *Climacteric* 2019;22:403–11
5. Webber L, Davies M, Anderson R, et al. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI. ESHRE guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2016;31:926–37
6. Nelson LM. Clinical Practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 2009;360:606–14
7. Rebar RW. Premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 2009;113: 1355–63
8. Vujovic S. Aetiology of premature ovarian failure. *Menopause Int* 2009;15:72–5
9. Ford EA, Beckett EL, Roman SD, McLaughlin EA, Sutherland JM. Advances in human primordial follicle activation and premature ovarian insufficiency. *Reproduction* 2020;159:R15–R29
10. Huhtaniemi I, Alevizaki M. Gonadotrophin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20:561–76
11. Hoshino A, Horvath S, Sridhar A, Chitsazan A, Reh TA. Synchrony and asynchrony between an epigenetic clock and developmental timing. *Sci Rep* 2019;9:3770
12. Xu X, Jones M, Mishra GD. Age at natural menopause and development of chronic conditions and multimorbidity: results from an Australian prospective cohort. *Hum Reprod* 2020;35:203–11
13. Van Kasteren YM, Hundscheid RD, Smits AP, Cremers FP, van Zonneveld P, Braat DD. Familial idiopathic premature ovarian failure: an overrated and underestimated genetic disease? *Hum Reprod* 1999;14:2455–9
14. Jiao X, Qin C, Li J, et al. Cytogenetic analysis of 531 Chinese women with premature ovarian failure. *Hum Reprod* 2012;27:2201–7.
15. Heddar A, Dessen P, Flatters D, Misrahi M. Novel STAG3 mutations in a Caucasian family with primary ovarian insufficiency. *Mol Genet Genomics* 2019;294:1527–34
16. Tucker EJ, Grover SR, Bachelot A, Touraine P, Sinclair AH. Premature ovarian insufficiency: new perspectives on genetic cause and phenotypic spectrum. *Endocr Rev* 2016;37:609–35
17. Schlessinger D, Herrera L, Crisponi L, et al. Genes and translocations involved in POF. *Am J Med Genet* 2002;111:328–33
18. Rossetti R, Ferrari I, Bonomi M, Persani L. Genetics of primary ovarian insufficiency. *Clin Genet* 2017;91:183–98
19. Singh RP, Carr DH. The anatomy and histology of XO human embryos and fetuses. *Anat Rec* 1966;155:369–83
20. Castronovo C, Rossetti R, Rusconi D, et al. Gene dosage as a relevant mechanism contributing to the determination of ovarian function in Turner syndrome. *Hum Reprod* 2014;29:368–79
21. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, et al. International Turner Syndrome Consensus Group. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol* 2017;177:G1–70
22. Liu AX, Shi HY, Cai ZJ, et al. Increased risk of gonadal malignancy and prophylactic gonadectomy: a study of 102 phenotypic female patients with Y chromosome or Y-derived sequences. *Hum Reprod* 2014;29:1413–19
23. Rousseau F, Rouillard P, Morel ML, et al. Prevalence of carriers of premutation-size alleles of the FMR1 gene and implications for the population genetics of the fragile X syndrome. *Am J Hum Genet* 1995;57:1006–18
24. Sherman SL. Premature ovarian failure in the fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 2000;97:189–94
25. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. ACOG committee opinion. No. 338: screening for fragile X syndrome. *Obstet Gynecol* 2006;107:1483–5
26. Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev* 1997;18:107–34
27. Bakalov VK, Anasti JN, Calis KA, et al. Autoimmune oophoritis as a mechanism of follicular dysfunction in women with 46,XX spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril* 2005;84: 958–65
28. Silva CA, Yamakami LY, Aikawa NE, et al. Autoimmune primary ovarian insufficiency. *Autoimmun Rev* 2014;13:427–30
29. Morrison JC, Givens JR, Wiser WL, Fish SA. Mumps oophoritis: a cause of premature menopause. *Fertil Steril* 1975;26:655–9
30. Tariq S, Anderson J, Burns F, Delpuch V, Gilson R, Sabin C. The menopause transition in women living with HIV: current evidence and future avenues of research. *J Virus Erod* 2016;2:114–16
31. Ebrahimi M, Asbagh A. F. Pathogenesis and causes of premature ovarian failure: an update. *Int J Fertil Steril* 2011;5:54–65

32. Willett W, Stampfer MJ, Bain C, et al. Cigarette smoking, relative weight, and menopause. *Am J Epidemiol* 1983;117:651–8
33. Vabre P, Gatimel N, Moreau J, et al. Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data. *Environ Health* 2017;16:37
34. Thakur M, Feldman G, Puscheck E. Primary ovarian insufficiency in classic galactosemia: current understanding and future research opportunities. *J Assist Reprod Genet* 2018;35:3–16
35. Oktem O, Oktay K. Quantitative assessment of the impact of chemotherapy on ovarian follicle reserve and stromal function. *Cancer* 2007;110:2222–9
36. Spears N, Lopes F, Stefansdottir A, et al. Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection. *Hum Reprod Update* 2019;25:673–93
37. Nguyen QN, Zerafa N, Liew SH, Findlay JK, Hickey M, Hutt KJ. Cisplatin- and cyclophosphamide-induced primordial follicle depletion is caused by direct damage to oocytes. *Mol Hum Reprod* 2019;25:433–44
38. Chen H, Xiao L, Li J, Cui L, Huang W. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;3:CD008018
39. Guida M, Castaldi MA, Rosamilio R, Giudice V, Orio F, Selleri C. Reproductive issues in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: an update. *J Ovarian Res* 2016;9:72
40. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, et al. Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:890–6
41. Mishra GD, Chung HF, Cano A, et al. EMAS position statement: predictors of premature and early natural menopause. *Maturitas* 2019;123:82–8
42. Howard-Anderson J, Ganz PA, Bower JE, Stanton AL. Quality of life, fertility concerns, and behavioral health outcomes in younger breast cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:386–405
43. Deeks AA, Gibson-Helm M, Teede H, Vincent A. Premature menopause: a comprehensive understanding of psychosocial aspects. *Climacteric* 2011;14:565–72
44. Singer D, Mann E, Hunter MS, Pitkin J, Panay N. The silent grief: psychosocial aspects of premature ovarian failure. *Climacteric* 2011;14:428–37
45. Vujovic S, Brincat M, Erel T, et al. EMAS position statement: managing women with premature ovarian failure. *Maturitas* 2010; 67:91–3
46. Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women’s midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016;19:109–50
47. NICE Guideline [NG23]: Menopause diagnosis and management. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23> [last accessed 13 April 2020].
48. Anderson RA, Mansi J, Coleman RE, Adamson DJA, Leonard RCF. The utility of anti-Müllerian hormone in the diagnosis and prediction of loss of ovarian function following chemotherapy for early breast cancer. *Eur J Cancer* 2017;87:58–64
49. Nyström A, Mørse H, Nordlief H, et al. Anti-müllerian hormone compared with other ovarian markers after childhood cancer treatment. *Acta Oncol* 2019;58:218–24
50. Nelson SM, Klein BM, Arce JC. Comparison of antimüllerian hormone levels and antral follicle count as predictor of ovarian response to controlled ovarian stimulation in good-prognosis patients at individual fertility clinics in two multicenter trials. *Fertil Steril* 2015;103:923–30
51. Kirshenbaum M, Orvieto R. Premature ovarian insufficiency (POI) and autoimmunity-an update appraisal. *J Assist Reprod Genet* 2019;36:2207–15
52. Maclaran K, Panay N. Current concepts in premature ovarian insufficiency. *Womens Health (Lond)* 2015;11:169–82
53. Nappi RE, Cucinella L, Martini E, et al. Sexuality in premature ovarian insufficiency. *Climacteric* 2019;22:289–95
54. Graziottin A. Menopause and sexuality: key issues in premature menopause and beyond. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1205:254–61
55. van der Stege JG, Groen H, van Zadelhoff SJ, et al. Decreased androgen concentrations and diminished general and sexual well-being in women with premature ovarian failure. *Menopause* 2008;15:23–31
56. Graziottin A, Basson R. Sexual dysfunction in women with premature menopause. *Menopause* 2004;11:766–77
57. Nappi RE, Polatti F. The use of estrogen therapy in women’s sexual functioning (CME). *J Sex Med* 2009;6:603–16
58. De Almeida DM, Benetti-Pinto CL, Makuch MY. Sexual function of women with premature ovarian failure. *Menopause* 2011;18: 262–6
59. Pacello PC, Yela DA, Rabelo S, Giraldo PC, Benetti-Pinto CL. Dyspareunia and lubrication in premature ovarian failure using hormonal therapy and vaginal health. *Climacteric* 2014;17:342–7
60. Simon JA, Goldstein I, Kim NN, et al. The role of androgens in the treatment of genitourinary syndrome of menopause (GSM): International Society for the Study of Women’s Sexual Health (ISSWSH) expert consensus panel review. *Menopause* 2018;25: 837–47
61. Simon JA, Davis SR, Althof SE, et al. Sexual well-being after menopause: an international menopause society white paper. *Climacteric* 2018;21:415–27
62. Liao KL, Wood N, Conway GS. Premature menopause and psychological well-being. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2000;21: 167–74

63. Schmidt PJ, Luff JA, Haq NA, et al. Depression in women with spontaneous 46,XX primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E278–87
64. Orshan SA, Ventura JL, Covington SN, Vanderhoof VH, Troendle JF, Nelson LM. Women with spontaneous 46,XX primary ovarian insufficiency (hypergonadotropic hypogonadism) have lower perceived social support than control women. *Fertil Steril* 2009;92: 688–93
65. Ventura JL, Fitzgerald OR, Koziol DE, et al. Functional well-being is positively correlated with spiritual well-being in women who have spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril* 2007;87: 584–90
66. Schmidt PJ, Cardoso GM, Ross JL, et al. Shyness, social anxiety, and impaired self-esteem in Turner syndrome and premature ovarian failure. *JAMA* 2006;295:1374–6
67. Mann E, Singer D, Pitkin J, Panay N, Hunter MS. Psychosocial adjustment in women with premature menopause: a cross-sectional survey. *Climacteric* 2012;15:481–9
68. Rocca WA, Grossardt BR, Geda YE, et al. Long-term risk of depressive and anxiety symptoms after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2018;25:1275–85
69. Laughlin-Tommaso SK, Satish A, Khan Z, Smith CY, Rocca WA, Stewart EA. Long-term risk of de novo mental health conditions after hysterectomy with ovarian conservation: a cohort study. *Menopause* 2020;27:33–42
70. Al-Azzawi F, Bitzer J, Brandenburg U, et al. Therapeutic options for postmenopausal female sexual dysfunction. *Climacteric* 2010; 13:103–20
71. Panay N, Fenton A. Premature ovarian insufficiency: working towards an international database. *Climacteric* 2012;15:295–6
72. Cooper AR, Baker VL, Sterling EW, Ryan ME, Woodruff TK, Nelson LM. The time is now for a new approach to primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril* 2011;95:1890–7
73. Bober SL, Recklitis CJ, Bakan J, Garber JE, Patenaude AF. Addressing sexual dysfunction after risk-reducing salpingo-oophorectomy: effects of a brief, psychosexual intervention. *J Sex Med* 2015;12:189–97
74. Yeganeh L, Boyle JA, Wood A, Teede H, Vincent AJ. Menopause guideline appraisal and algorithm development for premature ovarian insufficiency. *Maturitas* 2019;130:21–31
75. Fruzzetti F, Palla G, Gambacciani M, Simoncini T. Tailored hormonal approach in women with premature ovarian insufficiency. *Climacteric* 2020;23:3–8
76. Davis SR, Baber R, Panay N, et al. Global consensus position statement on the use of testosterone therapy for women. *Climacteric* 2019;22:429–34
77. 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;7:754–66
78. Chu MC, Rath KM, Huie J, Taylor HS. Elevated basal FSH in normal cycling women is associated with unfavourable lipid levels and increased cardiovascular risk. *Hum Reprod* 2003;18:1570–3
79. Tao XY, Zuo AZ, Wang JQ, Tao FB. Effect of primary ovarian insufficiency and early natural menopause on mortality: a meta-analysis. *Climacteric* 2016;19:27–36
80. Roeters van Lennep JE, Heida KV, Bots ML, Hoek A. Cardiovascular disease in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:178–86
81. Amagai Y, Ishikawa S, Gotoh T, Kayaba K, Nakamura Y, Kajii E. Age at menopause and mortality in Japan: the Jichi Medical School Cohort Study. *J Epidemiol* 2006;16:161–8
82. Gallagher LG, Davis LB, Ray RM, et al. Reproductive history and mortality from cardiovascular disease among women textile workers in Shanghai, China. *Int J Epidemiol* 2011;40:1510–18
83. Jacobsen BK, Heuch I, Kvale G, et al. Age at natural menopause and all-cause mortality: a 37 year follow up of 19 731 Norwegian women. *Am J Epidemiol* 2003;157:923–9
84. Wu X, Cai H, Kallianpur A, et al. Impact of premature ovarian failure on mortality and morbidity among Chinese women. *PLoS One* 2014;9:e89597
85. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, et al. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Public Health* 2019;4:e553–e564
86. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, et al. Association of premature natural and surgical menopause with incident cardiovascular disease. *JAMA* 2019;322:2411
87. Ley SH, Li Y, Tobias DK, et al. Duration of reproductive life span, age at menarche, and age at menopause are associated with risk of cardiovascular disease in women. *J Am Heart Assoc* 2017;6:pii: e006713
88. Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, et al. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular Traits, and All-Cause Mortality: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2016;1:767–76
89. Giannini A, Genazzani AR, Simoncini T. The long-term risks of premature ovarian insufficiency. In: Genazzani AR, Tarlatzis B. Ed. *Frontiers in Gynecological Endocrinology*, vol 3. Ovarian Function and Reproduction – from need to possibilities. Switzerland: Springer; 2016:61–6
90. Gerval MO, Stevenson J. Establishing the risk related to hormone replacement therapy and cardiovascular disease in women. *Clin Pharm* 2017;5:7–24
91. Tsiligiannis S, Panay N, Stevenson JC. Premature ovarian insufficiency and long-term health consequences. *Curr Vasc Pharmacol* 2019;17:604–9

92. Archer DF, Thorneycroft IH, Foegh M, et al. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Menopause* 2005;12:716–27
93. Canpolat U, Tokgozoglu L, Yorgun H, et al. The association of premature ovarian failure with ventricular repolarization dynamics evaluated by QT dynamicity. *Europace* 2013;15:1657–63
94. Kalantaridou SN, Naka KK, Papanikolaou E, et al. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3907–13
95. Ostberg JE, Storry C, Donald AE, Attar MJ, Halcox JP, Conway GS. A dose-response study of hormone replacement in young hypogonadal women: effects on intima media thickness and metabolism. *Clin Endocrinol* 2007;66:557–64
96. Langrish JP, Mills NL, Bath LE, et al. Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure. *Hypertension* 2009;53:805–11
97. Kuylaksizoglu M, Ipeka S, Kebapcilar L, et al. Risk factors for diabetes mellitus in women with premature ovarian insufficiency. *Biol Trace Elem Res* 2013;154:312
98. Slijepcevic D, Stozinic S, Vujovic S. Stres i somatizacija. *Strucna knjiga. Ur: Vlahovic Z. Beograd* 1994;33:1223–35
99. Pernicova I, Korbonits M. Metformin-mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10:143–56
100. Pearce EL, Walsh MC, Cejas PJ, et al. Enhancing CD8 T-cell memory by modulating fatty acid metabolism. *Nature* 2009;460:103–7
101. Marina LV, Ivovic M, Tancic-Gajic M, et al. Luteinizing hormone and insulin resistance in menopausal patients with adrenal incidentalomas: the cause-effect relationship? *Clin Endocrinol* 2018; 88:541–8
102. Guttman H, Weiner Z, Nikolski E, et al. Choosing an oestrogen replacement therapy in young adult women with Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:159–64
103. Bachelot A, Nicolas C, Gricourt S, et al. Poor compliance to hormone therapy and decreased bone mineral density in women with premature ovarian insufficiency. *PLoS One* 2016;11:e0164638
104. Sullivan SD, Lehman A, Nathan NK, Thomson CA, Howard BV. Age of menopause and fracture risk in postmenopausal women randomized to calcium/vitamin D, hormone therapy, or the combination: results from the Women's Health Initiative Clinical Trials. *Menopause* 2017;24:371–8
105. Gallagher JC. Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. *Menopause* 2007;14:567–71
106. Popat VB, Calis KA, Vanderhoof VH, et al. Bone mineral density in estrogen-deficient young women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:2277–83
107. Shah S, Nguyen HH, Vincent AJ. Care of the adult woman with Turner syndrome. *Climacteric* 2018;21:428–36
108. Mittal M, Kreatsa M, Narvekar N, Savvas M, Hamoda H. Fertility desires, choice of hormone replacement and the effect of length of time since menopause on bone density in women with premature ovarian insufficiency: a review of 223 consecutive new referrals to a tertiary centre. *Post Reprod Health* 2014;20:104–11
109. Vincent AJ, Nguyen HH, Ranasinha S, Vollenhoven B. Increased detection of co-morbidities with evaluation at a dedicated adult Turner syndrome clinic. *Climacteric* 2017;20:442–7
110. Goh M, Nguyen HH, Khan NN, Milat F, Boyle JA, Vincent AJ. Identifying and addressing osteoporosis knowledge gaps in women with premature ovarian insufficiency and early menopause: a mixed-methods study. *Clin Endocrinol* 2019;91:498–507
111. Yeganeh L, Boyle J, Teede H, Vincent A. Knowledge and attitudes of health professionals regarding menopausal hormone therapies. *Climacteric* 2017;20:348–55
112. Richardson A, Haridass S, Ward E, Ayres J, Baskind N. Investigation and treatment of premature ovarian insufficiency: a multi-disciplinary review of practice. *Post Reprod Health* 2018;24: 155–62
113. Ferrari S, Bianchi ML, Eisman JA, et al. Osteoporosis in young adults: pathophysiology, diagnosis, and management. *Osteoporos Int* 2012;23:2735–48
114. Nguyen HH, Wong P, Strauss BJ, Ebeling PR, Milat F, Vincent A. A cross-sectional and longitudinal analysis of trabecular bone score in adults with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103:3792–800
115. 2019 International Society for Clinical Densitometry position statement. Available from: <https://www.iscd.org/official-positions/2019-iscd-official-positions-adult> [last accessed 7 February 2020].
116. Kiriakova V, Cooray SD, Yeganeh L, Somarajah G, Milat F, Vincent AJ. Management of bone health in women with premature ovarian insufficiency: systematic appraisal of clinical practice guidelines and algorithm development. *Maturitas* 2019;128:70–80
117. Burgos N, Cintron D, Latortue-Albino P, et al. Estrogen-based hormone therapy in women with primary ovarian insufficiency: a systematic review. *Endocrine* 2017;58:413–25
118. Cintron D, Rodriguez-Gutierrez R, Serrano V, Latortue-Albino P, Erwin PJ, Murad MH. Effect of estrogen replacement therapy on bone and cardiovascular outcomes in women with Turner syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2017;55: 366–75
119. Crofton PM, Evans N, Bath LE, et al. Physiological versus standard sex steroid replacement in young women with premature ovarian failure: effects on bone mass acquisition and turnover. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73:707–14
120. Cartwright B, Robinson J, Seed PT, Fogelman I, Rymer J. Hormone replacement therapy versus the combined oral contraceptive pill in premature ovarian failure: a randomized controlled trial of the effects on bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:3497–505

121. Cleemann L, Holm K, Kobbernagel H, et al. Dosage of estradiol, bone and body composition in Turner syndrome: a 5-year randomized controlled clinical trial. *Eur J Endocrinol* 2017;176: 233–42
122. Tauchmanova L, De Simone G, Musella T, et al. Effects of various antireabsorptive treatments on bone mineral density in hypogonadal young women after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:81–8
123. Zuckerman-Levin N, Frolova-Bishara T, Militianu D, Levin M, Aharon-Peretz J, Hochberg Z. Androgen replacement therapy in Turner syndrome: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94: 4820–7
124. Popat VB, Calis KA, Kalantaridou SN, et al. Bone mineral density in young women with primary ovarian insufficiency: results of a three-year randomized controlled trial of physiological transdermal estradiol and testosterone replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3418–26
125. Kurtoglu-Aksoy N, Akhan SE, Bastu E, et al. Implications of premature ovarian failure on bone turnover markers and bone mineral density. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2014;41:149–53
126. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2007;69:1074–83
127. Rocca WA, Grossardt BR, Miller VM, Shuster LT, Brown RD Jr, Premature menopause or early menopause and risk of ischemic stroke. *Menopause* 2012;19:272–7
128. Benedetti MD, Maraganore DM, Bower JH, et al. Hysterectomy, menopause, and estrogen use preceding Parkinson's disease: an exploratory case-control study. *Mov Disord* 2001;16:830–7
129. Bove R, Secor E, Chibnik LB, et al. Age at surgical menopause influences cognitive decline and Alzheimer pathology in older women. *Neurology* 2014;82:222–9
130. Bidet M, Bachelot A, Bissauge E, et al. Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3864–72
131. Sauer MV. Spontaneous pregnancy in women awaiting oocyte donation. *J Reprod Med* 1995;40:630–2
132. 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
133. Fraison E, Crawford G, Casper G, Harris V, Ledger W. Pregnancy following diagnosis of premature ovarian insufficiency: a systematic review. *Reprod Biomed Online* 2019;39:467–76
134. Taylor AE, Adams JM, Mulder JE, Martin KA, Sluss PM, Crowley WF Jr, A randomized, controlled trial of estradiol replacement therapy in women with hypergonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3615–21
135. Tartagni M, Cicinelli E, De Pergola G, De Salvia MA, Lavopa C, Loverro G. Effects of pre-treatment with estrogens on ovarian stimulation with gonadotropins in women with premature ovarian failure: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2007;87:858–61
136. Badawy A, Goda H, Ragab A. Induction of ovulation in idiopathic premature ovarian failure: a randomized double-blind trial. *Reprod Biomed Online* 2007;15:215–19
137. Nagels HE, Rishworth JR, Siristatidis CS, Kroon B. Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) for women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;11: CD009749
138. Wong QHY, Yeung TWY, Yung SSF, Ko JKY, Li HWR, Ng EHY. The effect of 12-month dehydroepiandrosterone supplementation on the menstrual pattern, ovarian reserve markers, and safety profile in women with premature ovarian insufficiency. *J Assist Reprod Genet* 2018;35:857–62
139. Mol BW, Barnhart KT. Scratching the endometrium in in vitro fertilization – time to stop. *N Engl J Med* 2019;380:391–2
140. Hershlag A, Schuster MW. Return of fertility after autologous stem cell transplantation. *Fertil Steril* 2002;77:419–21
141. Li J, Yu Q, Huang H, et al. Human chorionic plate-derived mesenchymal stem cells transplantation restores ovarian function in a chemotherapy-induced mouse model of premature ovarian failure. *Stem Cell Res Ther* 2018;9:81
142. Hosseini L, Shirazi A, Naderi MM, et al. Platelet-rich plasma promotes the development of isolated human primordial and primary follicles to the preantral stage. *Reprod Biomed Online* 2017; 35:343–50
143. Hsu CC, Hsu L, Hsu I, Chiu YJ, Dorjee S. Live birth in woman with premature ovarian insufficiency receiving ovarian administration of platelet-rich plasma (PRP) in combination with gonadotropin: a case report. *Front Endocrinol* 2020;11:50
144. Suzuki N, Yoshioka N, Takae S, et al. Successful fertility preservation following ovarian tissue vitrification in patients with primary ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2015;30:608–15
145. Lee HN, Chang EM. Primordial follicle activation as new treatment for primary ovarian insufficiency. *Clin Exp Reprod Med* 2019; 46:43–9
146. Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. *N Engl J Med* 2017;377:1657–65
147. Gellert SE, Pors SE, Kristensen SG, Bay-Björn AM, Ernst E, Yding Andersen C. Transplantation of frozen-thawed ovarian tissue: an update on worldwide activity published in peer-reviewed papers and on the Danish cohort. *J Assist Reprod Genet* 2018;35:561–70
148. Mamsen LS, Charkiewicz K, Anderson RA, et al. Characterization of follicles in girls and young women with Turner syndrome who underwent ovarian tissue cryopreservation. *Fertil Steril* 2019;111: 1217–25 e1213

149. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril* 2019;112:1022–33
150. Johnson J, Canning J, Kaneko T, Pru JK, Tilly JL. Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary. *Nature* 2004;428:145–50
151. White YA, Woods DC, Takai Y, Ishihara O, Seki H, Tilly JL. Oocyte formation by mitotically active germ cells purified from ovaries of reproductive-age women. *Nat Med* 2012;18:413–21
152. Telfer EE, Gosden RG, Byskov AG, et al. On regenerating the ovary and generating controversy. *Cell* 2005;122:821–2
153. Martin JJ, Woods DC, Tilly JL. Implications and current limitations of oogenesis from female germline or oogonial stem cells in adult mammalian ovaries. *Cells* 2019;8:93
154. Telfer EE, Anderson RA. The existence and potential of germline stem cells in the adult mammalian ovary. *Climacteric* 2019;22: 22–6
155. Zou K, Yuan Z, Yang Z, et al. Production of offspring from a germline stem cell line derived from neonatal ovaries. *Nat Cell Biol* 2009;11:631–6
156. Clarkson YL, McLaughlin M, Waterfall M, et al. Initial characterization of adult human ovarian cell populations isolated by DDX4 expression and aldehyde dehydrogenase activity. *Sci Rep* 2018;8: 6953
157. Wang N, Satirapod C, Ohguchi Y, Park ES, Woods DC, Tilly JL. Genetic studies in mice directly link oocytes produced during adulthood to ovarian function and natural fertility. *Sci Rep* 2017; 7:10011
158. Xiong J, Lu Z, Wu M, et al. Intraovarian transplantation of female germline stem cells rescue ovarian function in chemotherapy injured ovaries. *PLoS One* 2015;10:e0139824
159. Hikabe O, Hamazaki N, Nagamatsu G, et al. Reconstitution in vitro of the entire cycle of the mouse female germ line. *Nature* 2016;539:299–303
160. Webber L, Anderson RA, Davies M, Janse F, Vermeulen N. HRT for women with premature ovarian insufficiency: a comprehensive review. *Hum Reprod Open* 2017;(2):hox007
161. Fournier A, Dossus L, Mesrine S, et al. Risks of endometrial cancer associated with different hormone replacement therapies in the E3N cohort, 1992–2008. *Am J Epidemiol* 2014;180:508–17
162. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(2):CD000402
163. Sturdee DW, Panay N, International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010;13:509–22
164. Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric* 2016;19:151–61
165. Panay N, Medical Advisory Council of the British Menopause Society. BMS – Consensus statement: bioidentical HRT. *Post Reprod Health* 2019;25:61–3
166. Barrett-Connor E, Slone S, Greendale G, et al. The postmenopausal estrogen/progestin interventions study: primary outcomes in adherent women. *Maturitas* 1997;27:261–74
167. Mittal M, Savvas M, Arya R, et al. A randomised controlled trial comparing the effects of micronized progesterone to medroxyprogesterone acetate on cardiovascular health, lipid metabolism and the coagulation cascade in women with premature ovarian insufficiency: study protocol and review of the literature. *Menopause Int* 2013;19:127–32
168. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* 2019;394:1159–68
169. Conway GS, Davies M, Merry A. Treatment of Turner’s syndrome. *Lancet* 1996;348:1590–1
170. Ben-Nagi J, Panay N. Premature ovarian insufficiency: how to improve reproductive outcome? *Climacteric* 2014;17:242–6
171. Dragojevi_c Diki_c S, Vasiljevi_c M, Jovanovi_c A, et al. Premature ovarian insufficiency – novel hormonal approaches in optimizing fertility. *Gynecol Endocrinol* 2020;36:162–5
172. Bosze P, Toth A, Torok M. Hormone replacement and the risk of breast cancer in Turner’s syndrome. *N Engl J Med* 2006;355: 2599–600
173. Stevenson JC, Farmer RDT. HRT and breast cancer: a million women ride again. *Climacteric* 2020;23:226–8
174. Gordhandas S, Norquist BM, Pennington KP, Yung RL, Laya MB, Swisher EM. Hormone replacement therapy after risk reducing salpingo-oophorectomy in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations; a systematic review of risks and benefits. *Gynecol Oncol* 2019;153:192–200
175. Canonico M, Plu-Bureau G, O’Sullivan MJ, et al. Age at menopause, reproductive history, and venous thromboembolism risk among postmenopausal women: the Women’s Health Initiative Hormone Therapy clinical trials. *Menopause* 2014;21:214–20
176. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the Q Research and CPRD databases. *BMJ* 2019;364:k4810
177. Janse F, Tanahatoe SJ, Eijkemans MJ, Fauser BC. Testosterone concentrations, using different assays, in different types of ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012;18:405–19
178. Sassarini J, Lumsden MA. Non-hormonal management of vasomotor symptoms. *Climacteric* 2013;16:31–6
179. Szabo RA, Marino JL, Hickey M. Managing menopausal symptoms after cancer. *Climacteric* 2019;22:572–8

180. Panay N, Fenton A. Iatrogenic menopause following gynecological malignancy: time for action! *Climacteric* 2016;19:1–2

Tabella 1. Terapia ormonale(HT) e opzioni terapeutiche: regimi standard e regimi a dosaggio più alto per l'insufficienza ovarica prematura (POI)

La tabella non include tutte le opzioni disponibili a livello globale. Le tipologie/dosaggi/regimi approvati (in almeno un Paese) sono evidenziati in grassetto; gli altri regimi sono ottenuti off-label dimezzando/duplicando/combinando diverse formulazioni.

Note:

- Dosi più alte di estradiolo sono generalmente indicate nella POI, tuttavia può essere utile iniziare con bassi dosaggi per verificare la tollerabilità o scalare la dose in caso di effetti collaterali.
- Esistono differenze a livello globale rispetto alla definizione di dosaggio basso, standard o alto, per esempio in Nord America 0,5 mg di E2 è considerato basso dosaggio, 1 mg di E2 standard e 2 mg di E2 alto.

<i>Tipologia di HT</i>	<i>HT combinata sequenziale</i>		<i>HT combinata continua</i>	
	<i>Basse dosi/dosi standard</i>	<i>Dosi POI</i>	<i>Basse dosi/dosi standard</i>	<i>Dosi POI</i>
Tipologia di estradiolo				
Cerotto (transdermico, µg)	25–50	75–100	25–50	75–100
Gel in bustine (transdermico, mg)	0.5–1.0	1.5–2.0	0.5–1.0	1.5–2.0
Gel in spray (1 dose misurata = 0.75 mg)	1–2	3–4	1–2	3–4
Orale (mg)	1.0–2.0	3.0–4.0	1.0–2.0	3.0–4.0
Progesterone/progestinico				
Progesterone micronizzato (orale/vaginale, mg)	100–200	≥ 200 (e.g. 300–400)	100	≥ 200
Didrogesterone (orale, mg)	10	20	5.0	10
Medrossiprogesterone acetate (orale, mg)	5.0	10	2.5	5.0
Noretisterone acetato (orale, mg)	2.5–5.0	2.5–10	1.25–2.5*	5.0
Regimi combinati di E2/progesterone				
E2/progesterone micronizzato (orale, mg)	1.0–2.0/100–200	> 2.0/> 200	1.0–2.0/100–200	3.0–4.0/300–400
E2/noretisterone acetato (transdermico) µg/24 h	25–50/85–170	75–100/255–340	25–50/85–170	75–100/255–340
E2/didrogesterone (orale, mg)	1.0–2.0/10	3.0–4.0/20	0.5–1.0/2.5–5.0	3.0–4.0/7.5–10
E2/noretisterone acetato (orale, mg)	1.0–2.0/1.0	3.0–4.0/2.0–4.0	0.5–2.0/0.1–1.0	3.0–4.0/1.5–2.0
Dispositivo intrauterino medicato con Levonorgestrel	n/a	n/a	20 µg/die sufficienti come dosaggi più alti dello standard nella POI	

- I regimi sequenziali necessitano di almeno 12 giorni di progesterone/progestinico per ogni ciclo di terapia per la protezione endometriale, anche se modifiche possono essere accettate in base alla tollerabilità individuale.
- L'utilizzo di progesterone micronizzato per più di 5 anni sembra meno efficace sulla sicurezza endometriale¹⁶¹.

- I dosaggi di progesterone/progestinico mostrati nella tabella sono i minimi efficaci per un'adeguata protezione endometriale secondo i dati disponibili¹⁶².
- Non esistono evidenze di quale sia il dosaggio di progesterone/progestinico necessario per un'adeguata protezione endometriale in combinazione a dosaggi di estradiolo più alti dello standard.
- 1 mg di noretisterone acetato è sufficiente come protezione endometriale per regimi continui in combinazione a dosi standard di estradiolo, tuttavia non esiste una formulazione separata dall'estradiolo, quindi è riportato il dosaggio di 1,25-2.5 mg (un quarto o metà compressa da 5 mg).

ALGORITMO PER LA GESTIONE DELLA SALUTE OSSEA NELLA DONNA CON INSUFFICIENZA OVARICA PREMATURA

Donne con diagnosi di Insufficienza Ovarica Prematura

Valutazione iniziale della salute ossea

<p>Potenziali fattori di rischio per basso BMD nella POI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amenorrea primaria • Durata della POI • >1 anno di ritardo nella diagnosi • Et�<20 anni all'esordio delle irregolarit� mensurali • Sopravvivenza da patologie oncologiche insorte in et� infantile 	<p>Fattori di rischio generali per basso BMD†</p> <p>Non-modificabili</p> <ul style="list-style-type: none"> • Et� • Precedente frattura da fragilit� • Storia familiare di osteoporosi • Genitore con anamnesi di frattura <p>Modificabili e legati allo stile di vita</p> <ul style="list-style-type: none"> • Numerose cadute • Sedentariet�/scarsa attivit� fisica • Basso peso corporeo • Sarcopenia e ipostenia • Scarso equilibrio • Carenza di vitamina D • Insufficiente apporto alimentare di proteine e calcio • Fumo • Alcool (>2 dosi standard/die) 	<p>Patologie associate a basso BMD +/- POI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Artrite reumatoide • Iperteroidismo • Iperparatiroidismo • Insufficienza renale cronica • Morbo celiaco o malassorbimento • Diabete mellito • Mieloma o MGUS • Trapianto d'organo • Trapianto di midollo • Infezione da HIV • Depressione <p>Farmaci associati a basso BMD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glucocorticoidi • Terapia sostitutiva tiroidea in sovradosaggio • Inibitori dell'aromatasi
<p>Esami ematici e urinari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Urea, elettroliti, creatinina, calcio, magnesio, fosfati, test di funzionalit� epatica, TSH, 25-idrossi vitamina D • Marcatori di turnover osseo: non raccomandati attualmente per l'utilizzo di routine • In caso di basso BMD considerare l'esecuzione di: PTH, screening della celiachia, calciuria delle 24 ore 	<p>Esami per immagini</p> <ul style="list-style-type: none"> • DXA: Indicata alla diagnosi iniziale in tutte le donne con POI; 'Bassa massa ossea' (Z score < -2) � la definizione preferibile rispetto a osteopenia. Un T scores < -2.5 definisce la condizione di osteoporosi⁵. • Rx basale: la valutazione di eventuali fratture ossee dovrebbe essere proposta sulla base di particolari fattori di rischio (perdita di altezza, dolore vertebrale, patologie croniche associate a basso BMD e uso attuale o pregresso di glucocorticosteroidi) 	

Gestione pratica*

<p>Mantenimento di uno stile di vita salutare</p> <ul style="list-style-type: none"> • Esercizio con pesi • Evitare il fumo. • Rimanere normopeso. • Dieta bilanciata contenente le dosi raccomandate di calcio e vitamina D – supplementazione pu� essere necessaria se apporto inadeguato con la dieta. • Evitare il consumo eccessivo di alcool. 	<p>Terapia Ormonale Sostitutiva</p> <ul style="list-style-type: none"> • A tutte le donne con POI deve essere prescritta un terapia estrogenica, a meno di controindicazioni. • Sia la terapia ormonale che la contraccezione ormonale combinata rappresentano scelte appropriate, tuttavia quest'ultima potrebbe avere effetti meno favorevoli sull'osso. Il 17�-estradiolo � preferibile come terapia estrogenica. • Le donne che hanno l'utero necessitano di trattamento combinato con progesterone/progestinico. • Nella scelta del tipo di terapia e della via di somministrazione vanno considerate anche le preferenze della paziente e la presenza di necessit� contraccettive • La terapia ormonale va proseguita fino ad almeno l'et� della menopausa naturale (50/51 anni), a quel punto � indicata una rivalutazione. 	<p>Terapia antiriassorbitiva</p> <ul style="list-style-type: none"> • Altri trattamenti farmacologici, tra cui i bifosfonati, dovrebbero essere considerati solo dopo consulto con lo specialista nel campo dell'osteoporosi. 	<p>Educazione</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fornire adeguate informazioni • Utilizzare volantini o materiale grafico informativo gratuito
---	--	---	---

Monitoraggio

<p>Successiva valutazione della salute ossea</p> <ul style="list-style-type: none"> • In caso di BMD normale in paziente in terapia ormonale idonea, ripetere la DXA ha scarso valore. 	<p>Invio a servizio specialistico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Una diminuzione di BMD >5% e/o >0,5g/cm² rende necessaria una rivalutazione della terapia ormonale e di possibili altri fattori
--	---

<ul style="list-style-type: none"> • Se viene posta diagnosi di bassa densità ossea in paziente in terapia ormonale, è indicato ripetere la DXA dopo 2-3 anni. 	<p>di rischio. La valutazione dello specialista dell'osteoporosi può essere appropriata.</p> <ul style="list-style-type: none"> • In caso di frattura da fragilità la paziente dovrebbe essere valutata dallo specialista dell'osteoporosi.
---	--

Figura 1. Algoritmo per la gestione del benessere osseo nella paziente con insufficienza ovarica prematura (POI). Questa figura, originariamente pubblicata su *Maturitas* 2019;128:70–80¹¹⁶ (©Elsevier, 2019), è stata utilizzata previa autorizzazione. BMD, densità minerale ossea; DXA, assorbimetria a raggi X a doppia energia; MGUS, gammopatia monoclonale di significato incerto; TSH, ormone tiroideo-stimolante.

†Sistemi di Calcolodel rischio di frattura (per esempio FRAX, Garvan) non sono validati per essere utilizzati nelle donne < 40 anni.

[§]La diagnosi di bassa densità minerale ossea nelle donne con POI è controversa: la Società Internazionale di Densitometria Ossea Clinica raccomanda l'utilizzo di Z score <-2.0 per definire una bassa densità ossea per donne <50 anni¹⁶; altre linee guida suggeriscono l'uso di T score<-2.5 per definire la diagnosi di osteoporosi^{14,2}.

*L'approccio è basato sulle evidenze scientifiche esistenti che sono di bassa/media qualità.

<https://www.monash.edu/medicine/sphpm/mchri/research/themes/womens-and-childrens-public-health/early-menopause-research>.