

# Menopausa precoce: terapia e follow up

Stefano Luisi, Valentina Ciani, Felice Petraglia  
DIPARTIMENTO DI PEDIATRIA, OSTETRICIA E MEDICINA DELLA RIPRODUZIONE,  
SEZIONE OSTETRICA E GINECOLOGICA, UNIVERSITÀ DI SIENA

## INTRODUZIONE

L'età media di inizio della menopausa in Italia è intorno ai  $50 \pm 5$  anni. Si parla di menopausa precoce quando la cessazione dell'attività ovarica avviene prima dei 40 anni in modo spontaneo o per causa iatrogena per intervento chirurgico di ovariectomia bilaterale o per soppressione ovarica farmacologica o radioterapica. Il termine POF (premature ovarian failure) descrive un quadro di insufficienza ovarica con amenorrea, gonadotropine sieriche elevate ed ipoestrogenismo in donne con età inferiore ai 40 anni. Questa situazione è spesso transitoria, quando permanente, la POF equivale a menopausa precoce [1].

Nei due terzi dei casi la POF è considerata idiopatica ed i soggetti presentano un cariotipo normale, in un terzo dei casi invece è secondaria ad anomalie genetiche, patologie autoimmuni, terapie farmacologiche, terapie radianti, o intervento chirurgico. In un notevole numero di casi è presente familiarità per POF (circa il 10 %), ma la prevalenza di questo fattore e la sua espressione relativa è sconosciuta. Sono anche descritte cause infiammatorie, infettive e sistemico-metaboliche (Tabella I) [2, 3].

Nei casi di insufficienza ovarica primitiva l'ovaio non è in grado di rispondere ad una normale stimolazione ipofisaria, mentre nelle forme di insufficienza ovarica secondaria non si ha un'adeguata stimolazione ovarica da parte dell'asse ipotalamo-ipofisi. Nel 5-25 % dei casi di donne con POF idiopatica (o presumibilmente autoimmune), si può verificare una remissione spontanea e tra le donne con POF e cariotipo normale, circa il 50% può avere un'attività ovarica spontanea intermittente. In conclusione, nelle donne con POF si può verificare l'ovulazione nel 5-10% dei casi [4].

## TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA

Nelle donne in menopausa prematura, se non sussistono controindicazioni all'impiego di ormoni (Tabella II), è proponibile l'uso della terapia ormonale sostitutiva (TOS). La terapia a dosi standard è raccomandata per la copertura della sintomatologia ed i dati attualmente disponibili sono a favore di uno specifico beneficio della TOS. Benchè i dati in letteratura, riguardo alla lunghezza ottimale della terapia ormonale nelle donne con menopausa prematura, siano carenti, vi è attualmente consenso diffuso circa la possibilità di

proseguire la TOS fino all'età fisiologica media della menopausa. Le donne con menopausa prematura, avendo per più lungo tempo bassi livelli di estrogeni, hanno un aumentato rischio di osteoporosi e malattie cardiovascolari, che è maggiore quanto più precoce è l'età di insorgenza. In questo caso i benefici della terapia ormonale potrebbero superare i rischi anche per terapie di lunga durata che possono essere considerate praticabili nelle donne ad alto rischio di fratture osteoporotiche, in particolare se le altre terapie sono inappropriate o scarsamente efficaci [5, 6].

## Estrogeni

I preparati estrogenici non agiscono tutti allo stesso modo, non sono interscambiabili tra di loro, e sono dotati di potenza farmacologica diversa. Gli estrogeni utilizzati nella terapia ormonale sostitutiva sono il  $17\beta$ -estradiolo, gli estrogeni equini

Cause di menopausa precoce	
Cause genetiche	Anomalie cromosoma X
Cause immunitarie	Patologie autoimmuni sistemiche (Addison, sdr polighiandolari) o di organo
Cause iatrogene	Radioterapia, chemioterapia, ovariectomia bilaterale
Cause infettive	Virali (parotite), batteriche (tbc)
Cause sistemiche	Galattosemia, mucopolisaccaridosi
Stile di vita	Fumo, alcool

Tabella 1. Cause di menopausa precoce

Controindicazioni assolute alla TOS
Perdite ematiche genitali di natura non diagnosticata
Adenocarcinoma endometriale in atto
Carcinoma in atto (o pregresso di stadio >T1M0N0)
Flebiti o tromboflebiti acute o recenti
Epatite o epatopatie acute, croniche o persistenti
Esame pelvico con sospetto di patologia annessiale

Tabella 2. Controindicazioni assolute alla TOS

coniugati, l'estradiolo valerato, e l'estriolo. Le vie di somministrazione degli estrogeni sono oggi molteplici ma, classicamente il confronto è tra via orale e transdermica. La via orale si caratterizza essenzialmente per "effetto del primo passaggio epatico" che spiega il considerevole impatto positivo sul profilo lipoproteico plasmatico, con aumento dei valori di HDL e miglioramento del rapporto HDL/LDL, di contro il "first pass effect" si associa ad un aumento dei valori di trigliceridi circolanti. Il metabolismo epatico determina un'ampia fluttuazione dei livelli plasmatici degli ormoni sessuali, con un picco ed un nadir.

I preparati estrogenici maggiormente utilizzati per via orale sono: 17 $\beta$ -estradiolo, e gli estrogeni equini coniugati (Tabella III). Ai fini della compliance, nelle donne sane in cui tutte le vie di somministrazione sono equivalenti, è raccomandabile considerare la preferenza della paziente.

La via transdermica, priva di "first pass effect" epatico, esercita un minore impatto sul profilo lipoproteico plasmatico e non provoca modificazioni evidenti sulla trigliceridemia, inoltre il rapporto estrone/estradiolo risulta più vicino a quello fisiologico. La via transdermica ci permette di mantenere un profilo ormonale costante e consente una somministrazione ormonale ad intervalli più lunghi con scarsi effetti collaterali. Il preparato estrogenico maggiormente utilizzato per via transdermica è il 17 $\beta$ -estradiolo (in cerotti a matrice o sottoforma di gel percutaneo). In presenza di ipertensione, diabete, varici, anamnesi di trombotosi o embolia, epatopatia, colelitiasi, ipertrigliceridemia, andrebbe privilegiata la via transdermica; la via orale dovrebbe essere considerata di prima scelta in caso di aterosclerosi o di elevato rischio aterosclerotico su base ipercolesterolemica.

La via vaginale viene di solito utilizzata in avanzata postmenopausa allo scopo di sfruttare l'effetto trofico degli estrogeni a livello del tratto urogenitale inferiore o in perimenopausa in assenza di sintomatologia vasomotoria. L'assorbimento locale è rapido, mentre quello sistemico è quasi nullo e non si rende necessaria l'associazione con un progestinico. I preparati estrogenici utilizzati per via vaginale sono estradiolo (compresse vaginali), estriolo (crema vaginale, ovuli) e promestriene (crema vaginale) [7, 8].

### Progestinici

I progestinici vengono ciclicamente somministrati negli schemi di terapia sostitutiva ormonale per la loro spiccata azione di protezione nei confronti della proliferazione endometriale estrogeno-indotta (Tabella IV). Il progesterone naturale, viene utilizzato quasi esclusivamente per via vaginale dal momento che la somministrazione per via transdermica è resa complicata dalla rapida azione metabolica della 5 $\alpha$ -reduktasi cutanea. Il progesterone somministrato per via vaginale a basse dosi evita gli effetti sistemici e determina più alte concentrazioni di progesterone nell'utero, anche se i maggiori effetti sull'utero si hanno quando il progestinico viene liberato direttamente in cavità uterina (è il caso dei dispositivi intrauterini).

L'assunzione per via orale di progesterone comporta una rapida metabolizzazione epatica e per questo deve essere somministrato in dosi frazionate. I progestinici per via orale possono dare problemi di continuazione e di compliance poiché provocano effetti collaterali, come sanguinamenti e turbe dell'umore. Attualmente si preferisce i derivati del 19-norprogesterone (nomegestrolo acetato) e del 17 $\alpha$ -idrossiprogesterone (me-

drossiprogesterone acetato) per il loro minore impatto metabolico [9, 10].

### Androgeni

Alcune donne in menopausa possono presentare un deficit relativo di androgeni con conseguente disturbi della libido ed astenia. Studi recenti hanno dimostrato che con dosi quasi fisiologiche di testosterone somministrato per via transdermica, è possibile ottenere un miglioramento del benessere generale e della funzione sessuale. Attualmente l'uso di androgeni in donne in menopausa deve essere preso in considerazione in pazienti che lamentano sintomi da deficit e che rispondono poco alle terapie ormonali tradizionali [11].

Modalità di associazione

Dopo aver inquadrato una singola paziente da un punto di vista endocrino-metabolico ed aver scelto il tipo di estrogeno e progestinico più adatti e la loro via di somministrazione, si procede a identificare la modalità di associazione che meglio si adatta al singolo caso potendo scegliere tra regimi sequenziali e combinati. Il periodo migliore per iniziare una terapia sostitutiva è la perimenopausa o la postmenopausa entro un anno dall'ultima mestruazione, allo scopo di controllare meglio la sintomatologia che si associa all'improvviso deficit ormonale. Quando la terapia ormonale sostitutiva viene iniziata in premenopausa è generalmente più difficile ottenere gli effetti terapeutici stabili ed adeguati a causa della presenza di una secrezione ormonale endogena residua che non viene soppressa dalla TOS alle dosi convenzionali. Viene sconsigliata la terapia ormonale sostitutiva nella tarda menopausa, anche in pazienti che presentano un'osteoporosi in atto o severi segni della carenza estrogenica.

Dosi estrogeniche terapeutiche	Standard	Basse
Estrogeni coniugati equini (ECE)	0,625 mg	0,3mg
17 $\beta$ estradiolo valerato, micronizzazione orale	2 mg	1 mg
17 $\beta$ estradiolo transdermico (cerotto)	0,05 mg	0,025 mg
17 $\beta$ estradiolo transdermico (gel)	1,5 mg	0,75 mg
17 $\beta$ estradiolo spray nasale	0,03 mg	0,015 mg

Tabella 3. Dosi estrogeniche terapeutiche in commercio in Italia

Dosi di progestinico protettivo per l'endometrio			
Tipo	Dose in sequenziale	Dose in combinata	Dose del solo progestinico in commercio
Medrossiprogesterone acetato	10 mg	2,5 mg	5-10-20 mg
Noretisterone acetato	1 mg	1 mg	10 mg
Nomegestrolo acetato	5-2,5 mg	2,5 mg	5 mg
Medrogestone	5 mg	5 mg	5 mg
Diidrogesterone	10-20 mg	5 mg	10 mg
Progesterone via vaginale	200mg	100 mg	100-200 mg
Progesterone via orale	200-300 mg	100 mg	100-200 mg

Tabella 4. Dosi di solo progestinico protettive per l'endometrio disponibili in Italia da associare a dosi standard di estrogeni

### Regimi sequenziali

Si tratta degli schemi terapeutici utilizzati da più tempo e sui quali esistono maggiori dati. Possono essere distinti in ciclici, (si utilizzano gli estrogeni per 21-25 giorni al mese con aggiunta del progestinico negli ultimi 10-12 giorni) e continui (si somministrano estrogeni continuativamente senza interruzione ed il progestinico viene utilizzato per 10-14 giorni al mese). I regimi sequenziali determinano la comparsa nell'80-90% dei soggetti, di perdite similmestruali negli ultimi giorni di supplementazione progestinica o nel periodo immediatamente successivo e sono pertanto da preferire in caso di menopausa precoce e nel periodo perimenopausale.

In corso di TOS sequenziale, il 5-20% dei soggetti presenta perdite uterine inattese per timing, intensità o durata. Quando persistenti o non spiegabili con errori di assunzione la presenza di perdite ematiche inattese suggeriscono in prima istanza l'incremento della dose di progestinico, ed in caso di inefficacia un approfondimento diagnostico (ecografia transvaginale, eventuale isteroscopia e biopsia endometriale).

### Regimi combinati

Questi regimi basati sulla somministrazione orale combinata dell'estrogeno e di piccole dosi di progestinico, sono stati introdotti nella pratica clinica al fine di evitare la ciclica perdita similmestruale tipica dei regimi sequenziali. Anche i regimi combinati possono essere distinti in continui, in cui l'associazione estroprogestinica viene somministrata ininterrottamente, e ciclici, in cui l'associazione viene somministrata dal 1° al 25° giorno di ogni mese. Entrambi questi regimi sono in grado di indurre nel 90% delle pazienti un quadro di amenorrea da atrofia endometriale.

Nei primi 6 mesi di terapia il 20-50% dei soggetti presenta spotting. In corso di TOS combinata continua deve essere considerata inattesa ogni perdita ematica dopo i 6 mesi di terapia [12, 13].

### Pazienti isterectomizzate

Dato l'effetto del progestinico sul rischio di carcinoma della mammella, è probabile che il trattamento con soli estrogeni rappresenti la scelta più utile per le pazienti isterectomizzate. La terapia sostitutiva con estroprogestinici dovrebbe essere consigliata in caso di pazienti isterectomizzate per adenocarcinoma dell'endometrio, per carcinoma endometriode dell'ovaio, alle pazienti con storia di endometriosi, alle pazienti con elevato rischio osteoporotico (dato l'effetto sinergico del progestinico e degli estrogeni sulla massa ossea), infine in donne con elevati livelli di trigliceridi.

### EFFETTI COLLATERALI DELLA TOS

La terapia ormonale sostitutiva può dar luogo, anche se in un numero non elevato di casi, ad una serie di disturbi collaterali tra cui i principali risultano: diminuita tolleranza al glucosio, ittero colestatico, ritenzione idrica, sanguinamenti, tensione mammaria, nausea, cefalea, instabilità dell'umore, nervosismo, insonnia, sonnolenza, modificazioni della libido e modificazioni dell'appetito. Nelle pazienti che utilizzano la via transdermica può talora verificarsi irritazione cutanea con arrossamento, edema e prurito nella sede di applicazione del cerotto. È indubbio che la maggior parte degli

effetti collaterali sia da attribuire alla componente progestinica e la loro intensità è proporzionale alla dose utilizzata, talora dipendente dal tipo di progestinico o dalla durata della somministrazione. Talvolta si potrà rendere necessaria la riduzione della dose di progestinico che deve comunque sempre garantire la protezione endometriale [14-16].

### TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA: TEMPI E MODI DEL MONITORAGGIO

Alla prima visita risulta fondamentale un attento colloquio con la paziente per la valutazione della sintomatologia e la raccolta di un'accurata anamnesi al fine di ottenere le seguenti informazioni:

#### Anamnesi familiare

Parenti di I grado con malattia cardiovascolare, familiarità per eventi tromboembolici, ictus ischemici, diabete, ipertensione, dislipidemie, menopausa precoce, patologie tumorali.

#### Anamnesi personale

Storia di malattie o pregressi interventi chirurgici. Presenza di diabete, ipertensione, dislipidemie. Storia di pregressa sindrome dell'ovaio policistico o iperandrogenismi genetici. Uso corrente o pregresso di farmaci, contraccettivi orali, TOS.

#### Anamnesi fisiologica

Informazioni su dieta, consumo di alcool, caffè, fumo e droghe, stato di stress, ed esercizio fisico.

#### Esame obiettivo

Misurazione della pressione arteriosa, peso corporeo, altezza, calcolo del BMI. Prima della prescrizione della TOS è necessario eseguire la visita ginecologica con Pap test, la visita senologica con mammografia e prescrivere esami ematochimici completi di funzionalità epatica, profilo lipoproteico e della valutazione di base dell'attività emocoagulativa. Risulta importante anche eseguire un'ecografia transvaginale per la valutazione dello spessore della rima endometriale. Se la paziente riferisce palpitazioni è consigliabile valutare l'assetto ormonale tiroideo, effettuare un elettrocardiogramma basale ed escludere la fibrillazione atriale. Per il monitoraggio delle pazienti in terapia ormonale sostitutiva si consiglia un primo appuntamento a distanza di 6 mesi dalla prima visita e successivamente controlli a decorrenza annuale. Fondamentale è la valutazione dell'efficacia del trattamento, l'intensità di eventuali effetti collaterali e la quantità, qualità e timing dell'emorragia da sospensione. Un'emorragia più abbondante e dolorosa di una normale mestruazione deve consigliare una correzione dei dosaggi e dei tempi della terapia. Viene definita anomala un'emorragia che, in corso di TOS sequenziale si presenti prima di tre giorni o dopo i sette giorni dalla fine della supplementazione progestinica oppure che duri più di otto giorni. Analogamente risulta anomala una perdita ematica che si presenti in corso di TOS combinata oltre il sesto mese di terapia. La ripetizione degli esami di laboratorio è a discrezione del medico, mentre la mammografia va ripetuta ogni anno. Il controllo ecografico transvaginale annuale è diventato parte integrante della valutazione ginecologica: i valori di cut-off della rima endometriale sono di 4-7 mm per TOS di tipo sequenziale e di 3-5 mm per la TOS di tipo combinato [16-20].

{BIBLIOGRAFIA}

1. Welt C.K. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure. *Clinical Endocrinology* 2009; 68: 449-509.
2. Goswami D, Conway G.S. Premature ovarian failure. *Hum Reprod Update*. 2005; 11:391-410. Review.
3. Nelson L.M. Primary ovarian insufficiency. *The New England Journal of Medicine* 2009; 360: 606-614.
4. Bidet M, Bachelot A, Touraine P. Premature ovarian failure: predictability of intermittent ovarian function and response to ovulation induction agenes. *Current Opinion in Obstetrics and Gynaecology* 2008; 20: 416-420.
5. Christin-Maitre S. The role of hormone replacement therapy in the management of premature ovarian failure. *Nature Clinical Practice: Endocrinology and Metabolism* 2008; 4: 60-61.
6. Skouby SO, Al-Azzawi F, Barlow D, Calaf-Alsina E, Erdogan Ertüngen J, Gompel A, Graziottin A, Hudita D, Pines A, Rozenberg S, Samsioe G, Stevenson JC; European Menopause and Andropause Society Climacteric medicine: European Menopause and Andropause Society (EMAS) 2004/2005 position statements on peri- and postmenopausal hormone replacement therapy. *Maturitas*. 2005; 51:8-14.
7. Stevenson J.C. Type and route of estrogen administration. *Climacteric*. 2009;12: 86-90. Review.
8. Shifren JL, Schiff I. Role of hormone therapy in the management of menopause.. *Obstet Gynecol*. 2010; 115: 839-855. Review.
9. pasqualini J.R. Progestins in the menopause in healthy women and breast cancer patients. *Maturitas*. 2009; 62: 343-348. Review.
10. Lello S. Norgestrel acetate: pharmacology, safety profile and therapeutic efficacy. *Drugs*. 2010; 70: 541-559
11. Nappi R.E, Albani F, Santamaria V, Tonani S, Martini E, Terreno E, Brambilla E, Polatti F. Menopause and sexual desire: the role of testosterone. *Menopause Int*. 2010; 16: 162-168.
12. Gambacciani M, Genazzani AR. Hormone replacement therapy: the benefits in tailoring the regimen and dose. *Maturitas*. 2001; 40 :195-201. Review.
13. Mattsson LA, Skouby S, Rees M, Heikkinen J, Kudela M, Stadnicki-Kolendo A, Mattila L, Salminen K, Vuorela A, Mustonen M; Indivina 321 Study Group. Efficacy and tolerability of continuous combined hormone replacement therapy in early postmenopausal women. *Menopause Int*. 2007; 13: 124-131.
14. Archer D.F, Pickar J.H. Hormone replacement therapy: effect of progestin dose and time since menopause on endometrial bleeding. *Obstet Gynecol*. 2000; 96: 899-905.
15. Daayana S, Holland C.M. Hormone replacement therapy and the endometrium. *Menopause Int*. 2009; 15: 134-138. Review.
16. Bingol B, Gunenc Z, Yilmaz M, Biri A, Tiras B, Güner H. Effects of hormone replacement therapy on glucose and lipid profiles and on cardiovascular risk parameters in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet*. 2010; 281: 857-864.
17. Panay N, Kalu E. Management of premature ovarian failure. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2009; 23: 129-140.
18. Van den Bosch T, Van Schoubroeck D, Ameye L, De Brabanter J, Van Huffel S, Timmerman D. Ultrasound assessment of endometrial thickness and endometrial polyps in women on hormonal replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 188: 1249-1253.
19. Signorelli SS, Sciacchitano S, Anzaldi M, Fiore V, Catanzaro S, Simili M, Neri S. Effects of long-term hormone replacement therapy: results from a cohort study. *J Endocrinol Invest*. 2010 Apr 22. [Epub ahead of print].
20. Linee Guida AOGOI. Raccomandazioni clinico- pratiche in peri-postmenopausa e terza età 2007.