



# Approccio diagnostico alla paziente con insufficienza ovarica primaria

Silvia Federici<sup>1,2</sup> · Luca Persani<sup>1,2</sup> · Marco Bonomi<sup>1,2</sup>

Accettato: 4 luglio 2021 / Pubblicato online: 1 luglio 2022  
© The Author(s) 2022

## Introduzione

L'insufficienza ovarica primaria (POI) è caratterizzata da un esaurimento dell'attività ovarica prima dei 40 anni, con conseguente ipoestrogenismo, amenorrea e infertilità [1, 2]. In circa il 25% dei casi ed entro il primo anno di insorgenza è possibile una ripresa intermittente dell'attività follicolare [3, 4]. È una condizione caratterizzata da una forte suscettibilità genetica, che si presenta fino al 30% dei casi in forma familiare, la cui espressione è comunque modulata da diversi fattori ambientali [4, 5]. Si tratta di un disordine eterogeneo, che può essere acquisito o congenito (Tabella 1) che, tuttavia, fino al 70–90% dei casi rimane idiopatico [4]. L'ipoestrogenismo prolungato può favorire l'insorgenza di osteoporosi, disturbi metabolici, cardiovascolari o neurologici [1, 4]: recentemente, la POI è stata infatti associata a un significativo aumento di mortalità e morbilità [3]. La rilevanza di questa patologia è aumentata negli ultimi decenni per l'allungamento dell'aspettativa di vita e il sempre più frequente posticipo del primo concepimento oltre i 30 anni di età. Pertanto, una diagnosi tempestiva e un *management* adeguato sono fondamentali per la qualità di vita delle pazienti, per la riduzione delle complicanze e per garantire, quando possibile, una chance di preservazione della fertilità.

## Presentazione clinica

La POI interessa circa l'1% delle donne sotto i 40 anni, con un'incidenza esponenzialmente crescente nelle diverse decadi [1–6]. La presentazione clinica più severa è rappresentata da assente sviluppo puberale e amenorrea primaria (PA)

che, nel 50% dei casi, può essere associata a disgenesia ovarica. Tuttavia, nella maggioranza dei casi l'insorgenza dell'insufficienza ovarica avviene in epoca post-puberale, con amenorrea secondaria (SA) (eventualmente anticipata da irregolarità mestruali), infertilità e sintomi da ipoestrogenismo, generalmente più marcati da quelli tipici del climaterio [1–6]. La POI può anche associarsi a un quadro sindromico (Tabella 1).

## Iter diagnostico

L'iter diagnostico della POI prevede inizialmente la conferma diagnostica, seguita dalla valutazione eziologica (Fig. 1). La POI determina un ipogonadismo ipergonadotropo (estradiolo basso/indossabile e LH/FSH elevati). Sono stati raccomandati i seguenti criteri diagnostici: 1) oligo/amenorrea per almeno 4 mesi; e 2) un livello elevato di FSH >25 IU/l in due occasioni a distanza di più di 4 settimane (ESHRE) [6].

La riserva ovarica può essere valutata tramite ecografia ovarica con conta dei follicoli antrali (AFC) e la determinazione dell'ormone anti-mülleriano (AMH). Le ovaie risultano generalmente compatte e di dimensioni ridotte e fin nel 50% dei casi di PA si può riscontrare una disgenesia gonadica con ovaie “a banderella”. L'AMH risulta basso/indossabile e, sebbene non ci siano ancora *cut-off* definiti per la diagnosi, risulta il marcatore attuale più sensibile di riserva ovarica [4]. Con la combinazione di questi esami è possibile in qualche caso evidenziare una certa riserva ovarica, utile per il concepimento o la crioconservazione.

Una volta confermata la diagnosi di POI, è importante effettuare indagini atte a stabilire la patogenesi, estremamente eterogenea (Tabella 1). Escluse le cause acquisite tramite un'accurata anamnesi, vanno in primis ricercate cause autoimmuni e genetiche.

Il 4–30% delle POI ha un'origine autoimmune [4]. La ooforite autoimmune è particolarmente frequente in pazienti nelle sindromi polighiandolari autoimmuni di tipo 1, 2 o

✉ M. Bonomi  
m.bonomi@auxologico.it; marco.bonomi@unimi.it

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina Endocrino-Metabolica, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano, Italia

<sup>2</sup> Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia

**Tabella 1** Cause di POI**Iatrogene**

- Chirurgia (chirurgia pelvica, embolizzazione arteria uterina, ecc.)
- Chemioterapia (cisplatino, ciclofosfamide, doxorubicina, ecc.)
- Radioterapia (locale o esterna con intensità da 1Gy)

**Autoimmuni**

- Sindrome Polighiandolare Autoimmune di tipo I (APECED, varianti del gene AIRE; MIM#240300)
- Sindromi Polighiandolari Autoimmuni tipo II
- Sindromi Polighiandolari Autoimmuni tipo IIIa

**Metaboliche**

- Galattosemia (deficit congenito di galattosio-1-fosfato uridil transferasi) (forma genetica autosomica recessiva; MIM#230400)

**Cause tossiche**

- Inquinanti (ftalati, bisfenolo A, inquinanti ambientali, ecc.)
- Fumo (idrocarburi aromatici policiclici)
- Alcool

**Infettive**

- Herpes Zoster
- Citomegalovirus
- Altri (TBC, malaria, varicella, parotite, HIV e sue terapie antiretrovirali, ecc.)

**Genetiche***Difetti del cromosoma X*

- Sindrome di Turner 45,X e sue varianti (es. mosaicismo 45,X/46,XX)
- Trisomia X
- Premutazione del gene FMR1 (Fragile X Mental Retardation 1) (MIM#311360)
- Varianti alleliche del gene BMP15 (Bone Morphogenetic Protein 15) (MIM#300510)
- Alterazioni del gene DIAPH2 (Diaphanous-Related Formin 2) (MIM#300511)
- Varianti alleliche del gene PGRMC1 (Progesterone Receptor Membrane Component 1) (MIM#300435)

*Difetti autosomici sindromici*

- Disordini congeniti della glicosilazione
- Varianti alleliche del gene FOXL2: blefarofimosi-ptosi-epicanto inverse, BPES (MIM#110100)
- Pseudoipoparatiroidismo tipo Ia (PHPIa) (MIM#139320)
- Varianti alleliche del gene POLG: oftalmoplegia esterna progressiva (MIM#157640)
- Varianti del gene BMP1B: sindrome di Demirhan (MIM#603248)
- Varianti del gene EIF2B: ovarioleucodistrofia (MIM#606454)
- Sindrome di Perrault (MIM#233400)
- Atassia Teleangectasia (MIM#208900)
- Sindromi da invecchiamento prematuro (sdr Bloom, sdr Werner, sdr GAPO)

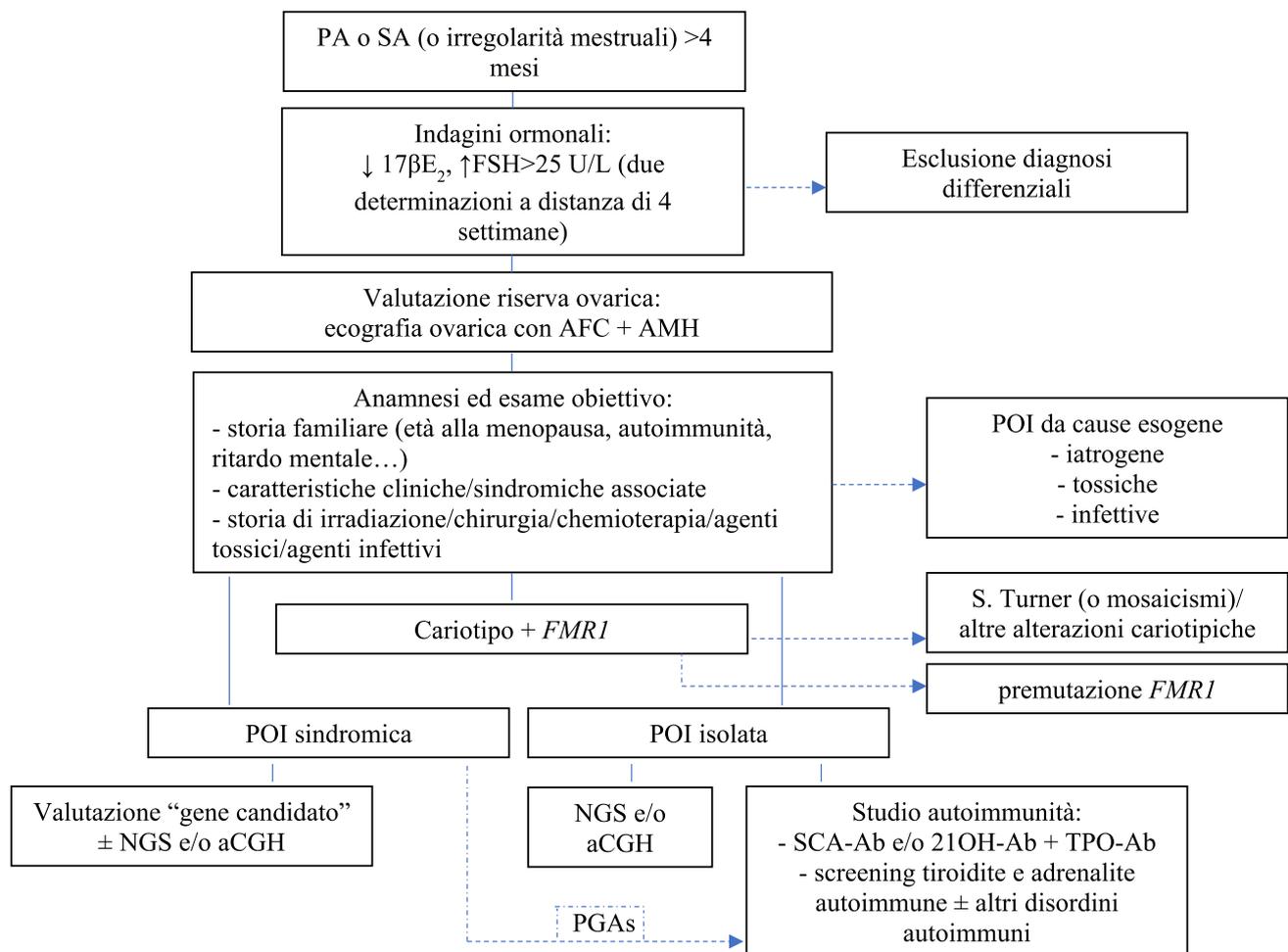
*Difetti autosomici isolati*

- Varianti alleliche dei geni: *NR5A1* (MIM#184757); *NOBOX* (MIM#610934); *GDF9* (MIM#601918); *FSHR* (MIM#233300); *LH/CGR* (MIM#152790); *INHA* (MIM#147380); *FIGLA* (MIM#608697); *LHX8* (MIM#604425); *FOXO3* (MIM#602681);
- Varianti geniche dovute a difetti di replicazione, meiosi, riparazione del DNA dei geni: *DMC1*, *MSH4*, *MSH5*, *SPO11*, *STAG3*, *SMC1b*, *REC8*, *POF1B*, *HFM1*, *MCM8*, *MCM9*, *SYCE1*, *PSMC3IP*, *NUP107*, *FANCA*, *FANCC*, *FANCG*

**Idiopatiche**

3A, e può essere confermata dalla misurazione degli anticorpi anti-cellula steroidogenetica (SCA-Ab) o anti-21 idrossilasi (21OH-Ab) oppure, in caso di indisponibilità di questi dosaggi, può essere alternativamente supposta sulla base del quadro clinico, in presenza di autoimmunità associata [3–5].

Tutte le donne che vanno incontro a POI prima dei 30 anni dovrebbero essere sottoposte alla valutazione del cariotipo [3–5], in quanto la sindrome di Turner si associa generalmente a un'insorgenza giovanile della POI. Va, inoltre, valutata la presenza di una pre-mutazione del gene *FMR1*



**Fig. 1** Flow-chart diagnostica. *PA*, amenorrea primaria; *SA*, amenorrea secondaria;  $17\beta E_2$ ,  $17\beta$ estradiolo; *AFC*, conta follicoli antrali; *AMH*, ormone anti-mulleriano; *NGS*, Next Generation Sequen-

cing; *aCGH*, cariotipo molecolare/Array-CGH; *SCA-Ab*, anticorpi anti-cellula steroidogenetica; *21OH-Ab*, anti-21 idrossilasi; *TPO-Ab*, anticorpi anti-Tireoperossidasi.

(associato a sindrome dell’X fragile nei maschi), in particolare nei casi di POI appartenenti a famiglie con maschi affetti da ritardo mentale [3–5]. La valutazione degli altri geni candidati della POI può essere effettuata mediante *Next Generation Sequencing*, con costi inferiori rispetto al classico approccio per “gene candidato”, e con la possibilità di identificare difetti oligogenici, sempre più in grado di spiegare forme di POI finora “idiopatiche” [3, 5].

L’eventuale identificazione del difetto genetico alla base della POI consente di predire il rischio di POI nelle giovani femmine della stessa famiglia, permettendo di programmare la propria gravidanza in età giovanile o di provvedere alla criopreservazione degli oociti. Inoltre, nel caso di individuazione di premutazioni di *FMRI*, è possibile predire il rischio di ritardo mentale X-linked nei nascituri maschi della famiglia.

**Funding Note** Open access funding provided by Università degli Studi di Milano within the CRUI-CARE Agreement.

## Dichiarazioni etiche

**Conflitto di interesse** Gli autori Silvia Federici, Luca Persani e Marco Bonomi dichiarano di non avere conflitti di interesse.

**Consenso informato** Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

**Studi sugli animali** Gli autori di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article’s Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article’s Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view

a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## Bibliografia

1. Nelson LM (2009) Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 360(6):606–614
2. Welt CK (2008) Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 68(4):499–509
3. Huhtaniemi I, Hovatta O, La Marca A et al (2018) Advances in the molecular pathophysiology, genetics, and treatment of primary ovarian insufficiency. *Trends Endocrinol Metab* 29(6):400–419
4. Panay N, Anderson RA, Nappi RE et al (2020) Premature ovarian insufficiency: an. International Menopause Society White Paper *Climacteric* 23(5):426–446
5. Rossetti R, Ferrari I, Bonomi M et al (2017) Genetics of primary ovarian insufficiency. *Clin Genet* 91(2):183–198
6. Webber L, Davies M, Anderson R et al for the European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI (2016) ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 31(5):926–937

**Nota della casa editrice** Springer Nature rimane neutrale in riguardo alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.