

## Menopausa precoce: la sfida di pensarci per tempo

Prof.ssa Alessandra Graziottin

Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica

H. San Raffaele Resnati, Milano

La menopausa precoce, che compare prima dei 40 anni, è la più seria minaccia alla fertilità femminile naturale e alla salute complessiva della donna. Attualmente viene definita "insufficienza ovarica prematura" (Premature Ovarian Insufficiency, POI), ma la sostanza non cambia. Può comparire per cause genetiche, dovute all'alterazione di un centinaio di geni: interessa l'1% circa delle donne. Può essere associata a malattie autoimmuni, fra cui celiachia, tiroidite autoimmune (di Hashimoto), diabete di tipo 1, sclerosi multipla e artrite reumatoide. In queste patologie il fuoco amico è causato dal sistema immunitario che, sregolato, sbaglia bersaglio, e attacca e distrugge anche le cellule riproduttive: interessa un altro 1-2% di donne. Può essere provocata da terapie mediche: chirurgiche, con asportazione delle ovaie per endometriosi o tumore; chemioterapiche e radioterapiche, data la grande vulnerabilità degli ovociti a questi agenti antitumorali, con percentuali che variano tra l'1 e il 5% a seconda dei Paesi. Tra i comportamenti voluttuari, il fumo è il killer più potente e meno temuto: se una donna fuma 15-20 sigarette al giorno dall'adolescenza, a trent'anni avrà un ovaio biologicamente invecchiato come se ne avesse quaranta, con una fertilità compromessa, anche in caso di procreazione assistita.

La diagnosi di menopausa precoce è ancora tardiva, con conseguenze tanto più pesanti quanto più la donna è giovane. Pensarci per tempo è essenziale per poter mettere in salvo gli ovociti in numero adeguato, grazie alla crioconservazione, se la donna non può concepire e avere un figlio in quella fase della vita.

Le ovaie sono ghiandole endocrine centrali per il benessere della donna. Grazie alla produzione di follicoli e ovociti, di estrogeni, progesterone e testosterone, sono cardinali per la salute fisica e mentale, per la fertilità e per la regolazione delle basi biologiche essenziali per la gioia di vivere, di amare, di abitare la vita con passione. Diversamente dai testicoli, che producono testosterone e cellule germinali, gli spermatozoi, per tutta la vita dell'uomo, seppur con una graduale riduzione, le ovaie hanno un patrimonio di follicoli e ovociti molto più limitato. Alla nascita, in verità, il loro numero è pregevole, perché supera il milione. Tuttavia, si riducono rapidamente sin dall'infanzia: dal punto di vista strettamente biologico, l'età dell'oro per la fertilità si colloca intorno ai diciotto, vent'anni. A trent'anni c'è la prima accelerata caduta nel numero di ovociti, a trentacinque la seconda, a quaranta la fertilità residua è in allarme rosso; a cinquant'anni, follicoli e ovociti sono terminati. Un problema maggiore in un Paese di cicogne tardive, come l'Italia, con il record mondiale di prime gravidanze oltre i 40 anni: ben l'8,3% secondo gli ultimi dati ISTAT (novembre 2022), spesso ottenute solo grazie alla procreazione medicalmente assistita.

Quando pensare alla menopausa precoce? Anzitutto, quando in famiglia mamme, nonne, zie o sorelle maggiori sono andate in menopausa intorno ai quarant'anni o prima, e quando le malattie autoimmuni sono presenti nella famiglia materna, in quella paterna o in entrambe. Quando la storia personale evidenzia patologie autoimmuni, celiachia e tiroiditi in testa; terapie mediche necessarie ma lesive per le ovaie, anche se effettuate prima della pubertà (come la chemio-

radioterapia per tumori); e l'abitudine al fumo, killer ovarico. Quando compaiono sintomi d'allarme: il ciclo irregolare, più frequente (ogni venticinque giorni o meno, contando dall'inizio di un ciclo all'inizio del successivo) o in ritardo, oltre i quaranta giorni, con ulteriore vulnerabilità se i periodi di assenza sono prolungati ("amenorrea"), ancor più se in associazione a persistenti disturbi del comportamento alimentare di tipo restrittivo, come l'anoressia. E' essenziale pensarci in caso di cure mediche per patologie serie: tanto più in quanto dati recenti suggeriscono che la fertilità può essere ridotta, anche prima della chirurgia, nelle donne con endometriosi; e prima della chemio o radioterapia nelle donne con tumori, specialmente ematologici, come leucemie o linfomi, per ragioni ancora da chiarire.

Tre le questioni urgenti: pensarci per tempo, per fare una crioconservazione che porti a salvare un numero adeguato di ovociti, con il minor numero di stimolazioni ovariche. Eliminare il fumo. E, salvati gli ovociti, curare bene la transizione verso la menopausa, pur precoce, con terapie ormonali appropriate, perché le conseguenze delle irregolarità ormonali pre-menopausali possono già porre costi pesanti a carico della salute. Una buona notizia: negli studi su animali, le cellule staminali hanno mostrato di riuscire a riattivare, almeno in parte, l'attività ovarica. Il futuro è (forse) un po' più rosa.