

## La menopausa precoce

Prof.ssa Alessandra Graziottin

Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica H. San Raffaele Resnati, Milano

### Indice

|   |        |
|---|--------|
| Di che cosa si tratta?                          | pag. 1 |
| I sintomi                                       | pag. 1 |
| Le forme iatrogene                              | pag. 2 |
| Cosa provoca la menopausa precoce spontanea?    | pag. 3 |
| La diagnosi                                     | pag. 3 |
| La terapia                                      | pag. 4 |
| Menopausa, attività fisica e competenza motoria | pag. 5 |
| Approfondimenti generali                        | pag. 6 |
| Approfondimenti specialistici                   | pag. 6 |

### Di che cosa si tratta?

La **menopausa è precoce** quando si verifica **prima dei quarant'anni**. A volte, tutto avviene spontaneamente: si parla, in questo caso, di **menopausa precoce spontanea, o POF** (Premature Ovarian Failure), un fenomeno che riguarda l'1 per cento delle donne italiane (1,2).

In un altro 4-5 per cento circa, il problema è invece una conseguenza di cure mediche: in tal caso si tratta di una **menopausa iatrogena**, conseguenza di interventi chirurgici di asportazione bilaterale delle ovaie ("ovariectomia bilaterale"), di chemioterapia o di radioterapia pelvica (1,4). I sintomi possono essere diversi e difficili da decifrare, soprattutto nella menopausa molto precoce, quando né il medico né la donna pensano a questa amara possibilità.

### I sintomi

Nelle forme spontanee, l'inizio può essere molto insidioso, ed esordire con disturbi diversi. Vediamo quali.

1) Per molte donne, il primo segnale di allarme sono le **irregolarità del ciclo** (che non siano dovute a stress psicofisici, quali superlavoro, lutti reali e simbolici, eccessiva attività fisica, alimentazione fortemente inadeguata), che si **accorcia** (polimenorrea) al punto che la mestruazione può arrivare anche ogni venti giorni. Anche la quantità del flusso può aumentare fino a causare **flussi emorragici** ("metrorragia"), insieme con un prolungamento della durata ("menometrorragia"). In una fase successiva, la **mestruazione** tende a comparire **in ritardo** ("oligomenorrea").

Il segnale più importante però è un altro: **il ciclo che salta per un mese intero** (se non ci sono una gravidanza o un fortissimo stress). Un trauma per moltissime donne, che mentalmente si sentono trent'anni, anagraficamente ne hanno quaranta o meno e, biologicamente, si trovano a fare i conti con un livello ormonale da cinquantenne o più.

2) Altre volte, la prima avvisaglia sta nei **disturbi del sonno**: risvegli frequenti e precoci, un senso di spossatezza, come se la magia di una buona dormita fosse perduta per sempre. Oppure nei **disturbi dell'umore: peggiora la sindrome premenstruale**, con aumento dell'irritabilità, dell'appetito verso cibi dolci, gonfiori addominali, ritenzione idrica. Molte donne notano che una malinconia sottile si insinua nei loro giorni, si sentono più irritabili, più nervose, soprattutto prima delle mestruazioni. Altre volte sono le **tachicardie notturne** a preoccupare: quello svegliarsi di soprassalto, con il cuore che gira a mille, a volte persino con un senso di angoscia. Se il disturbo si ripete, la donna spesso va dal cardiologo: raramente pensa a una causa ormonale.

Il **denominatore comune** di disturbi così apparentemente diversi è **la fluttuazione dei livelli degli estrogeni**, che va a sregolare la "centralina", chiamata **ipotalamo**, che si trova al centro del cervello e che regola tutti i nostri bioritmi (del sonno, dell'appetito, del ritmo cardiaco, dell'umore...).

3) Per altre donne, invece, sono **il peso e la forma del corpo** a dire che qualcosa di importante sta cambiando: a volte anche prima dei 35 anni, la donna si accorge che sta aumentando di peso con più facilità, e proprio sul punto vita. Va ricordato che la massima probabilità di aumento di peso e del grasso addominale avviene tra i 37 e i 48 anni. Questo periodo di maggiore vulnerabilità è ulteriormente anticipato, anche prima dei trent'anni, in caso di menopausa precoce.

4) Le donne più attente all'immagine fisica notano un'accelerazione nella **comparsa delle rughe**, la **pelle più secca**, a volte una accentuata **caduta dei capelli** (1-3).

5) La **vita sessuale** può ugualmente svelare un importante cambiamento ormonale: specialmente quando **il desiderio si attenua fino a scomparire** (3-5). Come se tutto il gusto che si provava nel far l'amore si fosse appannato. Con la riduzione del desiderio molte donne riferiscono anche **maggiore difficoltà all'eccitazione mentale e fisica**, con **minore lubrificazione** fino alla **secchezza vaginale** e crescenti difficoltà orgasmiche.

### **Le forme iatrogene**

La **menopausa chirurgica** è la **forma iatrogena più frequente**. Si verifica quando si procede alla rimozione bilaterale dell'ovaio: per esempio, in caso di **endometriosi bilaterale** che non consenta di salvare nemmeno un frammento ovarico. Oppure consensualmente alla asportazione dell'utero ("isterectomia"): oggi tuttavia c'è molta più attenzione a lasciare in sede le ovaie, a meno che non esistano precisi motivi medici che inducano alla loro rimozione.

Lo shock può essere anche più intenso, se la menopausa compare in conseguenza di **cure mediche chemioterapiche**, come nella terapia dei linfomi di Hodgkin o le leucemie (3). E' vero che la chemioterapia ha portato la sopravvivenza al 70-80 per cento a cinque anni, il che è un risultato straordinario se si pensa che negli anni Sessanta la sopravvivenza era del 5-10 per cento. Il "costo" tuttavia è la perdita dell'attività dell'ovaio nell'ottanta per cento di queste ragazze, con una menopausa, quindi, che può arrivare anche prima dei vent'anni. Una terapia ormonale sostitutiva davvero su misura, per recuperare appieno l'equilibrio ormonale perduto, è essenziale.

Infine, possono causare **menopausa precoce iatrogena** anche la **radioterapia pelvica**, in cui le irradiazioni sono dirette al piccolo bacino per curare tumori in quella sede, oppure la **"total body"**, l'irradiazione completa necessaria prima di un trapianto di midollo.

### **Cosa provoca la menopausa precoce spontanea?**

In un terzo dei casi la causa è **genetica, familiare**: bisogna quindi fare attenzione all'età in cui sono andate in menopausa la mamma, la nonna o una sorella maggiore. Nei due terzi dei casi è **"sporadica"**, occasionale, nel senso che non vi sono vulnerabilità genetiche specifiche. Le cause possono essere **autoimmuni** (quando l'organismo costruisce **anticorpi che attaccano l'ovaio**), oppure associate a malattie come l'insufficienza renale cronica o il lupus eritematoso sistemico. Nella maggior parte dei casi le cause restano tuttavia ancora misteriose: in tal caso si parla di **menopausa precoce "idiopatica"**, per dire che la causa resta sconosciuta.

### **La diagnosi**

Il modo migliore per sapere come va il nostro "orologio biologico" è **il dosaggio plasmatico dell'ormone FSH** (Follicle Stimulating Hormone, ormone follicolo stimolante). L'FSH è prodotto dall'ipofisi, una ghiandola preziosa che si trova nel cervello e regola la produzione ormonale dell'ovaio.

**Livelli di FSH superiori a 30 mUI/mL**, in un prelievo effettuato in terza giornata da una donna in età fertile, indicano che la riserva di follicoli ovarici è ormai limitata e che è già iniziato il processo di menopausa precoce: questo livello è un semaforo rosso sulla via della fertilità. **Livelli tra 10 e 30 mUI/ml** indicano che l'ovaio comincia a rispondere agli stimoli ormonali con più difficoltà: questo è un semaforo giallo per la fertilità. In tale caso va discussa con la donna (ed eventualmente con la coppia) l'opportunità di cercare una gravidanza con la fecondazione assistita. Oppure, se le condizioni esistenziali e personali non lo consentono, di "salvare" gli ovociti residui (crioconservazione), così da poterli utilizzare per la fecondazione assistita quando la gravidanza sarà desiderata (6).

La diagnosi di menopausa precoce è certa se in due dosaggi consecutivi, effettuati a distanza di un mese, l'FSH è superiore a 40 mU/ml (1,2).

Altri esami utili sono il dosaggio, sempre nel sangue, degli **estrogeni (17beta estradiolo)**: un livello al di sotto di 30 picogrammi/ml dice che la ricomparsa del flusso è poco probabile; sotto i 20 pg/ml, che l'ovaio ha esaurito le scorte di follicoli e produce estrogeni in modo ormai residuale.

Tuttavia, le modificazioni ormonali sono estremamente variabili e imprevedibili. Non esiste un modello scientifico, basato per esempio sui livelli di FSH ed estradiolo, che consista di prevedere quando comparirà esattamente la menopausa.

Due altri indicatori preziosi di imminente esaurimento ovarico, e quindi di rischio di menopausa precoce o anticipata, sono: **l'inibina B** e **l'ormone antimulleriano**, evidenziati dalle ultime ricerche (7).

L'**inibina b** è il più potente inibitore dell'FSH ed è prodotta dai follicoli dell'ovaio: si riduce quando il loro numero è prossimo all'esaurimento. La riduzione dei livelli dell'inibina B porta, a sua volta, a un aumento dell'FSH.

Anche **l'ormone antimulleriano**, altro prodotto dei follicoli ovarici, si riduce con l'arrivo della menopausa.

Inibina B e ormone antimulleriano aggiungono informazioni più utili, rispetto all'FSH e al 17beta estradiolo, le cui fluttuazioni sono troppo marcate per essere un indicatore completamente affidabile di imminente menopausa.

La menopausa si associa anche alla riduzione di un altro ormone prezioso, **il DHEA (deidroepiandrosterone)**, prodotto dal surrene. Il DHEA si riduce con l'età (2 per cento l'anno dopo i 30 anni) con una ulteriore riduzione, del 40-60 per cento, con la menopausa. Se la menopausa è precoce, va valutato se anche quest'ormone non sia alterato, perché questo può spiegare una parte di sintomi (debolezza generale, ridotta energia vitale, perdita di tono muscolare, perdita di concentrazione e di memoria) non sempre riconducibile al solo esaurimento dell'attività dell'ovaio.

### **La terapia**

È fondamentale iniziare una **terapia ormonale sostitutiva personalizzata** (8), che tenga conto della giovane età, del bisogno di risentirsi giovani e in forma, anche dal punto di vista sessuale. E di ritrovare l'equilibrio perduto, sia fisico sia emotivo.

Nella **fase di transizione**, quando il ciclo è ancora presente ma già molto irregolare, diversi ginecologi prescrivono una **terapia contraccettiva**: una scelta corretta, che tiene conto del bisogno di evitare concepimenti indesiderati, se la donna non vuole altri figli, del desiderio di avere un ciclo prevedibile e regolare, e di attenuare molti dei sintomi che la fase di transizione comporta.

Va invece considerato che nelle forme precoci può esistere una **residua attività ovarica**, dovuta a follicoli "resistenti" presenti nell'ovaio, che spiega la **possibilità di avere ancora qualche flusso spontaneo** e che può favorire un **concepimento dell'ultimo minuto** se la donna non ha bambini o comunque ne desidera ardentemente uno. Prescrivere una terapia contraccettiva sarebbe in tal caso un errore, perchè farebbe perdere l'ultima chance, seppur molto rara, di concepire.

In alternativa, l'assunzione di **progesterone naturale** nella seconda metà del ciclo, dal 15° al 26° giorno, può essere sufficiente a modulare le irregolarità mestruali, se queste sono il sintomo principale: ma, attenzione, il progesterone in sé non è contraccettivo.

A menopausa arrivata, **una terapia ormonale ciclica**, che consenta di **riavere la mestruazione**, è in genere la più gradita, scegliendo la via di somministrazione più congeniale e discreta: nessuna giovane donna ama dichiarare, o far capire, di essere già in menopausa! Spray nasali, gel cutanei o compresse sono le formulazioni preferite. I cerotti, ottimi in sé, sono in genere preferiti dalle donne dai cinquant'anni in su.

### **Menopausa, attività fisica e competenza motoria**

La menopausa non è solo nemica della salute dell'osso, causando **osteoporosi**, ma della salute di tutto il nostro sistema motorio (9).

Il **25 per cento delle donne**, proprio in coincidenza della menopausa, anche precoce, nota la comparsa di fastidiosi **dolori articolari**: dolori alle mani, alle ginocchia, alla schiena. Sono i primi segni dell'**artrosi** (9), una malattia degenerativa delle articolazioni che colpisce soprattutto le donne dopo la menopausa (tre volte più colpite degli uomini di pari età).

Certo, esiste anche una predisposizione familiare dell'artrosi, dovuta all'alterazione del gene che codifica i recettori per gli estrogeni. Ma perché la menopausa, anche precoce, può precipitare la comparsa e il peggioramento dell'artrosi? Perché **tutte le componenti delle articolazioni hanno recettori per gli estrogeni, e gli androgeni, la cui carenza accentua i processi di invecchiamento**.

In positivo, quindi, una terapia ormonale ben fatta può rallentare non solo l'osteoporosi ma anche l'artrosi, soprattutto nella forma che esplode durante la menopausa. Se poi si vuole agire specificamente sulle cartilagini, un'integrazione terapeutica con glucosamina solfato si è dimostrata utile a rallentare il loro invecchiamento, critico nell'artrosi.

Le più attente tra le donne in menopausa precoce notano inoltre che, a parità di attività sportiva, i loro **muscoli hanno meno tono**. Questo accade perché **anche i muscoli hanno i recettori per gli estrogeni, gli androgeni e i progestinici di derivazione androgenica**.

Studi scientifici controllati hanno dimostrato che la **terapia ormonale**, da sola, **migliora tono, trofismo e competenza muscolare, ancora meglio se insieme con il movimento fisico**. Una ragione in più per fare una terapia ormonale ben fatta, per recuperare e mantenere davvero la musica del corpo, fisica e psichica.

Una buona terapia ormonale sostitutiva, infine, dovrebbe considerare anche gli **androgeni**, gli ormoni maschili prodotti dall'ovaio, dal surrene e dal tessuto adiposo, in caso di menopausa chirurgica. Gli studi su questa possibilità di integrazione con testosterone, a dosi appropriate per la donna, sono molto promettenti.

### **Approfondimenti generali**

Alessandra Graziottin

#### **Una donna nuova**

Sperling & Kupfer, Milano, 2000

### **Approfondimenti specialistici**

1) Graziottin A. Basson R.

Sexual Dysfunctions in women with Premature Menopause  
Menopause, 11 (6): 766-777, 2004

2) Graziottin A. Giovannini N.

Menopausa precoce e sessualità

AA.VV., Atti del VII Congresso Nazionale S.I.Gi.T.E., Firenze, 28 novembre-1 dicembre 2004,  
CIC Edizioni Internazionali, Roma, pag. 202-215, 2004

3) Graziottin A.

Sexuality, aging and chronic diseases: iatrogenic premature menopause in cancer survivors

Schneider H.P.G (Ed.), Menopause: state of the art, Parthenon Publishing, London, pag. 408-415, 2003

4) Dennerstein L. Koochaki P.E. Barton I. Graziottin A.

Hypoactive sexual desire disorder in menopausal women: a survey of western european women  
The Journal of Sexual Medicine 2006; 3: 212-222

5) Graziottin A. Leiblum S.R.

Biological and Psychosocial Pathophysiology of Female Sexual Dysfunction During the Menopausal Transition

The Journal of Sexual Medicine 2005; 2 (suppl. 3): 133-145

6) Graziottin A. 2007

Effect of premature menopause on sexuality

Women's Health, 2007, 3 (4), 455-474

7) Burger H.G. Hale G.E. Dennerstein L. Robertson D.M.

Cycle and hormone changes during perimenopause: the key role of ovarian function.

Menopause, 2008 Jul-Aug; 15 (4 Pt 1): 603-12

8) Skouby S.O. Al-Azzawi F. Barlow D. Calaf-Alsina J. Ertüngealp E. Gompel A. Graziottin A. Hudita D. Pines A. Rozenberg S. Samsioe G. Stevenson J.C.

Climacteric medicine: European Menopause and Andropause Society (EMAS) 2004/2005 Position Statements on peri- and postmenopausal Hormone Replacement Therapy

Maturitas, 51; 1: 8-14, 2005

9) Graziottin A.

Implicazioni endocrine dell'artrosi in menopausa

Volpe A. Genazzani A.D. Cagnacci A. (a cura di), Menopausa 2003, CIC Edizioni Internazionali, Roma, pag. 140-146, 2003