



Università degli Studi di Padova  
Dipartimento di Scienze Ginecologiche e della Riproduzione Umana  
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia  
Direttore Prof. Giovanni Battista Nardelli

# ***MENOPAUSA PRIMA DEI 40 ANNI***

## ***Presentazione di casi clinici***

***Dottoressa Serena Manfè***



# QUALE TERMINE E' PIU' APPROPRIATO

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

CLINICAL PRACTICE

## Primary Ovarian Insufficiency

Lawrence M. Nelson, M.D.

Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 23 (2009) 129–140

Contents lists available at ScienceDirect

**Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology**

ELSEVIER journal homepage: [www.elsevier.com/locate/bpobgyn](http://www.elsevier.com/locate/bpobgyn)

10

Management of premature ovarian failure

## Primary ovarian insufficiency

Michel De Vos, Paul Devroey, Bart C J M Fauser

Contents lists available at ScienceDirect

**Maturitas**

ELSEVIER journal homepage: [www.elsevier.com/locate/maturitas](http://www.elsevier.com/locate/maturitas)

EMAS position statement:  
Managing women with premature ovarian failure

Svetlana Vujovic\*, Marc Brincat, Tamer Erel, Marco Gambacciani, Irene Lambrinoudaki, Mette H. Moen, Karin Schenck-Gustafsson, Florence Tremollieres, Serge Rozenberg, Margaret Rees

Institute of Endocrinology, Clinical Center of Serbia, Belgrade School of Medicine, Dr Subotica 13, 11000 Beograd, Serbia

## REPRODUCTION

REVIEW

## Premature ovarian failure

Andrew N Shelling





QUALE TERMINE E' PIU' APPROPRIATO

**TABLE 1**

**Terms used in the medical literature to equate with “primary ovarian insufficiency” as originally described by Fuller Albright in 1942 (4).**

Term	Count in PubMed
Gonadal dysgenesis	2675
Premature ovarian failure	1461
Premature menopause	799
Early menopause	468
Hypergonadotropic hypogonadism	268
Ovarian dysgenesis	181
Primary ovarian failure	130
Hypergonadotropic amenorrhea	44
Primary ovarian insufficiency	33
Climacterium praecox or menopause praecox	5





ESISTE UNA DEFINIZIONE UNIVOCA ?

AMENORREA  
Per almeno 4-6 mesi

ELEVATI LIVELLI DI GONADOTROPINE  
Valori di FSH al di sopra delle 40 UI/L in due prelievi successivi eseguiti ad almeno un mese di distanza

IPOESTROGENISMO  
E2 < 0.18 nmol/L/50 pg/ml

IN DONNE DI ETA' INFERIORE AI 40 ANNI  
( > 2 DS sotto l'età media alla menopausa = 51 anni)





ESISTONO DEI SINTOMI PREMONITORI ?

✓ **Nella maggioranza delle donne NON c'è una precedente storia mestruale caratteristica**

- frequente riscontro di oligoamenorrea-polimenorrea e sanguinamenti uterini anomali come prime manifestazioni
- amenorrea post allattamento o alla sospensione di CO

✓ **Sintomi legati all'IPOESTROGENISMO possono essere presenti in molte ma non in tutte le donne**

- sintomi vasomotori, disturbi del sonno, dispareunia legata a secchezza vaginale

✓ **Infertilità**

✓ **Storia familiare positiva in circa il 10-15% dei casi**

**NON SONO SINTOMI PREMONITORI MA MANIFESTAZIONI DELLA CONDIZIONE GIA' PRESENTE**





INCIDENZA

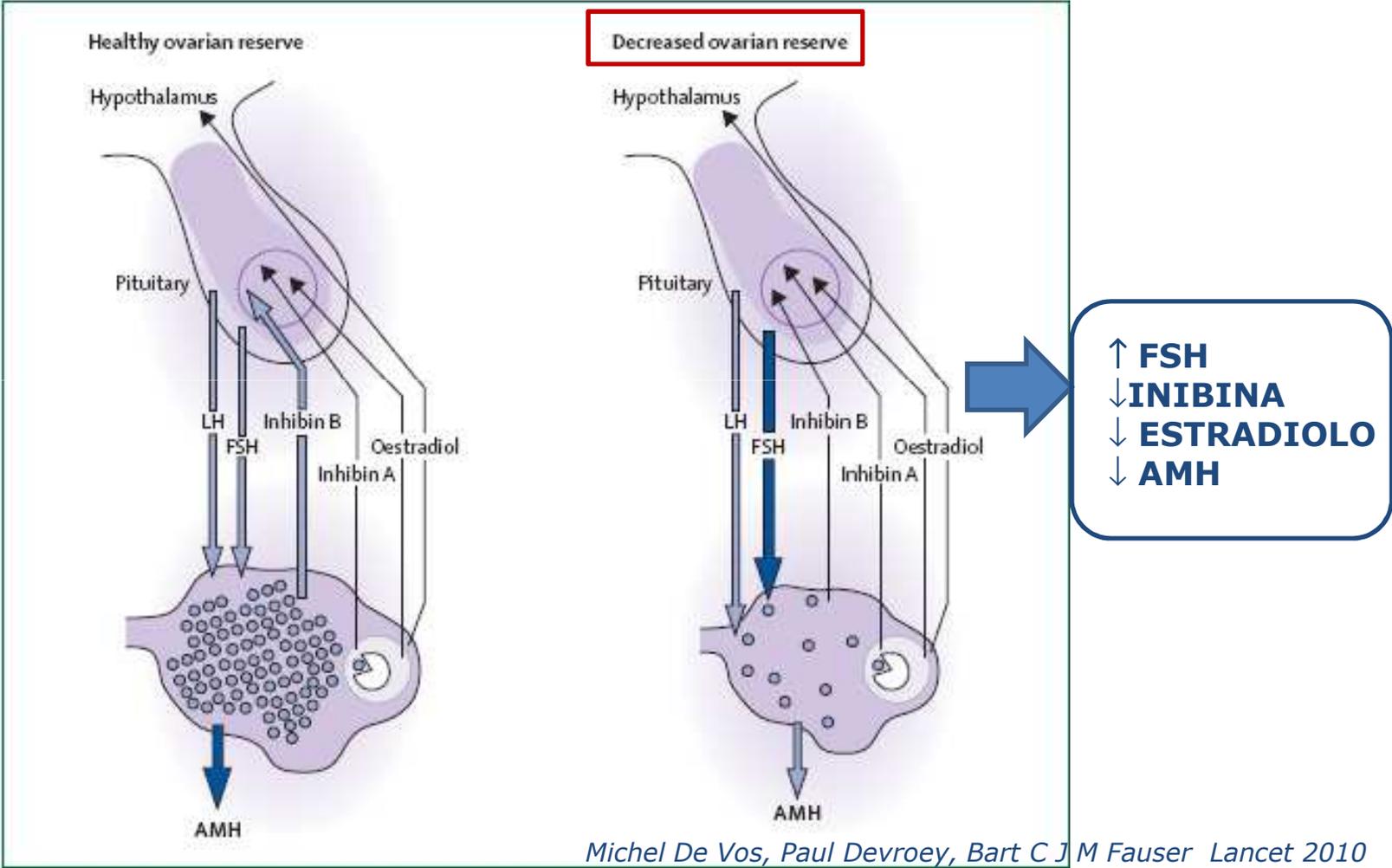
**INCIDENZA**

1 donna su 100 prima dei 40 anni	<b>1%</b>
1 donna su 250 prima dei 35 anni	<b>0.25%</b>
1 donna su 1000 prima dei 30 anni	<b>0.1%</b>
1 donna su 10.000 prima dei 20 anni	<b>0.01%</b>





# MODIFICAZIONI NELLE CONCENTRAZIONI ORMONALI IN SITUAZIONE DI **NORMALE** RISERVA OVARICA VERSUS **DIMINUITA** RISERVA OVARICA

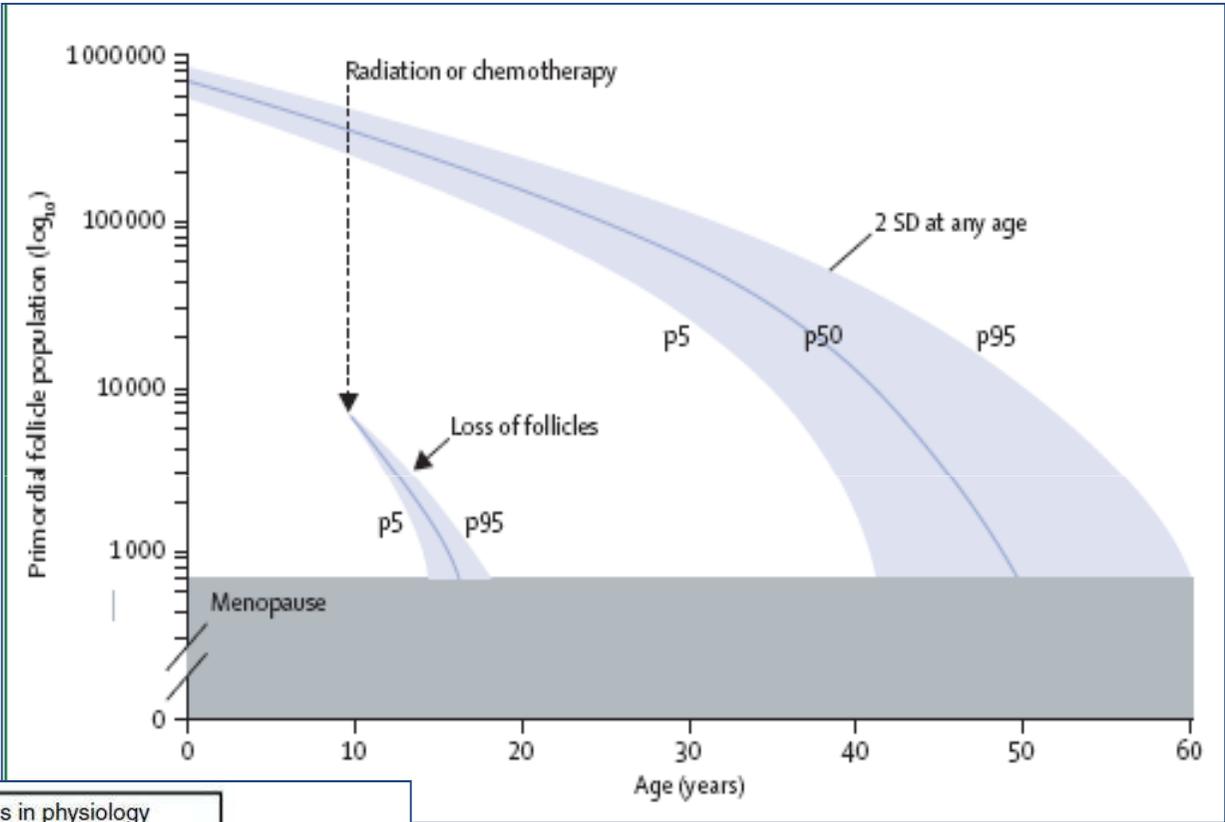
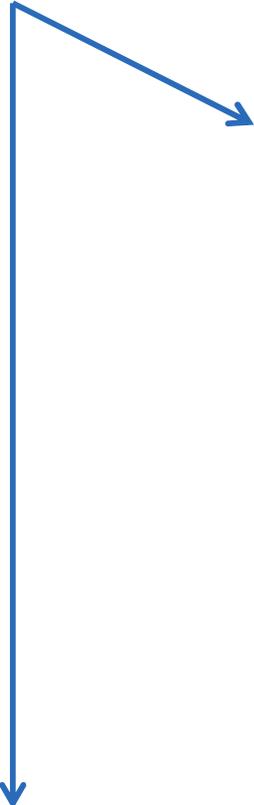


Michel De Vos, Paul Devroey, Bart C J M Fauser Lancet 2010





# FISIOLOGICO DECLINO DELLA RISERVA OVARICA E DECLINO IATROGENO



**A**

Follicular dynamics in physiology	
Life stages	Number of total follicles (primordial/primary)
Gestation (20th week)	$7 \times 10^6$
Birth	$1 \times 10^6$
Puberty	300 000
Pre-menopause	<1000
Menopause	0

Atresia Ovulation

↓ ↓

400 – 500

Michel De Vos, Paul Devroey, Bart C J M Fauser Lancet 2010



## CAUSE IATROGENE

### Panel 3: Estimated risk of gonadal dysfunction with cytotoxic drugs

#### High risk

- Cyclophosphamide
- Ifosfamide
- Chloromethine
- Busulfan
- Melphalan
- Procarbazine
- Chlorambucil

#### Medium risk

- Cisplatin
- Carboplatin
- Doxorubicin

#### Low risk

- Vincristine
- Methotrexate
- Dactinomycin
- Bleomycin
- Mercaptopurine
- Vinblastine

Data from reference 59.

### Panel 4: Ovarian insufficiency risk assessment

#### High risk

- Total body irradiation or radiation of the pelvis
- Chemotherapy conditioning for bone marrow transplant
- Hodgkin's disease (alkylating agent-based treatment)
- Soft tissue sarcoma (metastatic disease)
- Breast cancer

#### Medium risk

- Acute myeloblastic leukaemia
- Hepatoblastoma
- Osteosarcoma or Ewing sarcoma
- Soft-tissue sarcoma
- Non-Hodgkin lymphoma or Hodgkin's disease
- Brain tumour: craniospinal irradiation or cranial irradiation of >24 Gy

#### Low risk

- Acute lymphoblastic leukaemia
- Wilms' tumour
- Soft-tissue sarcoma (stage 1)
- Germ-cell tumours (with no radiation therapy)
- Retinoblastoma
- Brain tumour: surgery only, cranial irradiation < 24 Gy

Adapted from Wallace and colleagues.<sup>62</sup>

Michel De Vos, Paul Devroey, Bart C J M Fauser *Lancet* 2010



## CAUSE IATROGENE

In tutti i casi in cui si sottoponga una bambina-adolescente o donna in età riproduttiva a terapie con potenziale effetto nocivo sulla funzionalità ovarica



### LA MIGLIORE STRATEGIA E' LA PREVENZIONE

- ✓ Crioconservazione di embrioni o di ovociti dopo stimolazione ovarica controllata
- ✓ IVM (in vitro maturation)



In pazienti post-pubere  
Tempo di attesa per la stimolazione ormonale.

- ✓ Crioconservazione di tessuto ovarico
- ✓ IVM(in vitro maturation)



In pazienti pre-pubere  
Ancora poca esperienza (24 bambini nati) con alti tassi di insuccesso  
Rischio di reintroduzione di cellule cancerogene

- ✓ Trattamento con GnRH analoghi o EP in corso di terapia



# POSSIBILI MECCANISMI EZIOPATOGENETICI

## Ovarian follicle depletion

*Insufficient initial follicle number*

- Blepharophimosis, ptosis, and epicanthus inversus syndrome (FOXL2)
- 46,XY gonadal dysgenesis (SRY and others)
- Other syndromes and genes associated with an insufficient initial follicle number that have not been described

*Spontaneous accelerated follicle loss*

- Turner's syndrome: full blown and mosaic variants (unknown)
- Trisomy or polysomy X, or mosaic variants
- Macrodeletions Xp or Xq
- Autosomal or X translocations

Adapted from Nelson.\*\* \*Genes associated with primary ovarian insufficiency are shown in parenthesis.

- **Ridotto numero iniziale di follicoli**
- **Accelerata perdita follicolare**

## Ovarian follicle dysfunction

*Signalling defect*

- Follicle-stimulating-hormone-receptor mutation (FSHR)
- Luteinising-hormone-receptor mutation (LHR)
- Pseudohypoparathyroidism type 1a (GNAS)

*Enzyme deficiency*

- Isolated 17- $\alpha$ -hydroxylase or 17,20-lyase deficiency (CYP17A1)
- Aromatase deficiency (CYP19)

*Autoimmunity*

- Autoimmune lymphocytic oophoritis
- Polyglandular autoimmune syndrome, including adrenal, thyroid, or thymic disease
- Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (AIRE)

*Associated with insufficient follicle number*

- Luteinised graafian follicles

**Alterata trasmissione del segnale**  
**Deficit enzimatici**  
**Autoimmunità**



**EZIOLOGIA**

✓ Idiopatica	65-75%
✓ Difetti del cromosoma X Sindrome di Turner e sue varianti	4-5 %
✓ Difetti genetici ▪ <b>all'interno di quadri sindromici</b> galattosemia, leucodistrofia ovarica, blefarofimosi-ptosi-epicanto e sindrome inversa ▪ <b>all'interno di quadri NON sindromici</b> sul cromosoma X: <b>FMR1</b> ( Fragile X mental retardation) <b>BMP15</b> (Bone morfogenetic protein 15) su autosomi: FSH/LH resistance, INHA	1-2%
✓ Autoimmunità	10 %
✓ Iatrogena	5-10 %





EZIOLOGIA

✓ Idiopatica

65-75%

✓ Difetti del cromosoma X

Sindrome di Turner e sue varianti

4-5 %

✓ Difetti genetici

▪ **all'interno di quadri sindromici**

galattosemia, leucodistrofia ovarica, blefarofimosi-ptosi-epicanto e sindrome inversa

▪ **all'interno di quadri NON sindromici**

    sul cromosoma X:

**FMR1**( Fragile X mental retardation)

**BMP15** (Bone morfogenetic protein 15)

    su autosomi:

        FSH/LH resistance, INHA

1-2%

✓ Autoimmunità

10 %

✓ Iatrogena

5-10 %

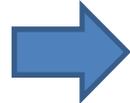




## SDR DI TURNER E MONOSOMIE X PARZIALI

**50%** delle **amenorre primarie** da POF hanno una anomalia cromosomica  
Percentuale molto più bassa nel caso di **amenorree secondarie**

Fenotipo variabile dipende da cariotipo variabile

 Infertilità causata dalla perdita di ovociti nella fase iniziale della profase meiotica con conseguente **disgenesia gonadica**  
Parziale funzionalità ovarica può essere presente

Meccanismo responsabile della POF sembrerebbe essere legato alla **aploinsufficienza** di molti geni x linked posti sul singolo cromosoma presente

Regione critica per lo sviluppo e il funzionamento ovarico sul braccio lungo del cromosoma X



EZIOLOGIA

✓ Idiopatica	65-75%
✓ Difetti del cromosoma X Sindrome di Turner e sue varianti	4-5 %
✓ Difetti genetici <ul style="list-style-type: none"><li>▪ <b>all'interno di quadri sindromici</b> galattosemia, leucodistrofia ovarica, blefarofimosi-ptosi-epicanto e sindrome inversa</li><li>▪ <b>all'interno di quadri NON sindromici</b><ul style="list-style-type: none"><li>    sul cromosoma X:         <b>FMR1</b>( Fragile X mental retardation)         <b>BMP15</b> (Bone morfogenetic protein 15)</li><li>    su autosomi:         FSH/LH resistance, INHA</li></ul></li></ul>	1-2%
✓ Autoimmunità	10 %
✓ Iatrogena	5-10 %



## EZIOLOGIA

GENI LOCALIZZATI SU  
ALTRI CROMOSOMI

## Panel 2: Genes associated with primary ovarian insufficiency

## Known human X chromosome-located functionally relevant genes

- Basic helix-loop-helix protein (*BHLHB9*)
- Bone morphogenetic protein 15 (*BMP15*)
- Homologue of the *Drosophila* dachshund gene (*DACH2*)
- Second human homologue of the *Drosophila* diaphanous gene (*DIAPH2*)
- Fragile X mental retardation syndrome (*FMR1*)
- X-linked mental retardation, associated with fragile site FRAXE (*FMR2*)
- Premature ovarian failure 1B (*POF1B*)
- X-inactivation-specific transcript (*XIST*)
- X-prolyl aminopeptidase 2 (*XPNPEP2*)



## GENI LOCALIZZATI SU CROMOSOMA X

## Known human autosomal functionally relevant genes

- Autoimmune regulator (*AIRE*)
- Deleted in azoospermia-like (*DAZL*)
- Homologue of yeast disrupted meiotic cDNA 1 (*DMC1*)
- Eukaryotic translation initiation factor 5B (*EIF5B*)
- Oestrogen receptor 1 (*ESR1*)
- Homologue of murine factor in germline  $\alpha$  (*FIGLA*)
- Forkhead transcription factor (*FOXL2*)
- Forkhead box O1A (*FOXO1A*)
- Forkhead box O3A (*FOXO3A*)
- $\beta$  chain of follicle-stimulating hormone (*FSHB*)
- Follicle-stimulating-hormone receptor (*FSHR*)
- Galactose-1-phosphate uridylyltransferase (*GALT*)
- Growth-differentiation factor 9 (*GDF9*)
- G protein-coupled receptor 3 (*GPR3*)
- Type II 3- $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency (*HSD3B2*)
- Inhibin alpha (*INH1A*)
- Luteinising hormone,  $\beta$  polypeptide (*LHB*)
- LIM homeobox gene 8 (*LHX8*)
- Homologue of *Escherichia coli* MutS, 5 (*MSH5*)
- Homologue of *Drosophila* Nanos3 (*NANOS3*)
- Homologue of murine newborn ovary homeobox (*NOBOX*)
- Homologue of murine noggin (*NOG*)
- Nuclear receptor subfamily 5, group A, member 1 (*NR5A1*)
- Progesterone receptor membrane component 1 (*PGRMC1*)
- DNA polymerase  $\gamma$  (*POLG*)
- Transforming growth factor- $\beta$  receptor, type 3 (*TGFBR3*)
- Y box-binding protein 2 (*YBX2*)

BMP15 (BONE MORPHOGENETIC PROTEIN 15)

✓ BMP15 è un fattore di crescita coinvolto nello **sviluppo follicolare** in quanto regolatore di molti processi della cellule della granulosa

✓ Localizzato in **Xp11.2**

✓ Varianti umane sempre descritte in eterozigosi e localizzate nella parte di gene codificante per la pro-region

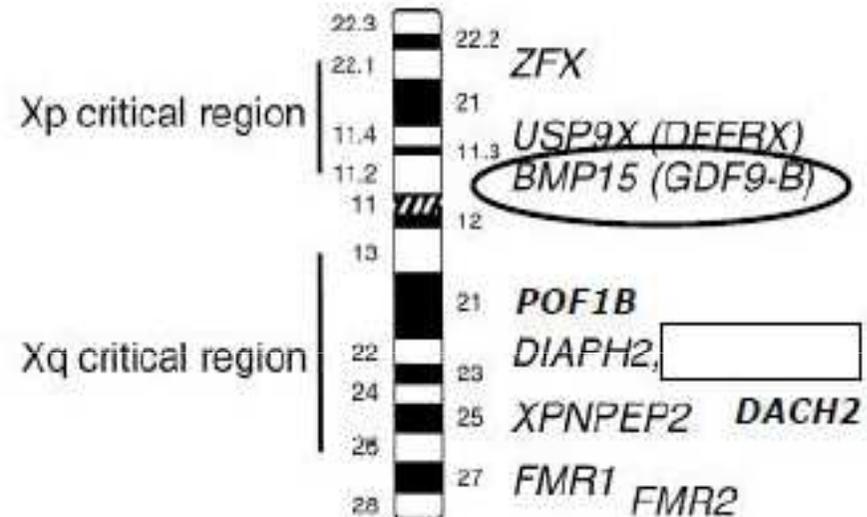


Figure 1. POF critical regions and candidate genes on the human X chromosome.



## FMR1 (FRAGILE X Mental Retardation gene 1)

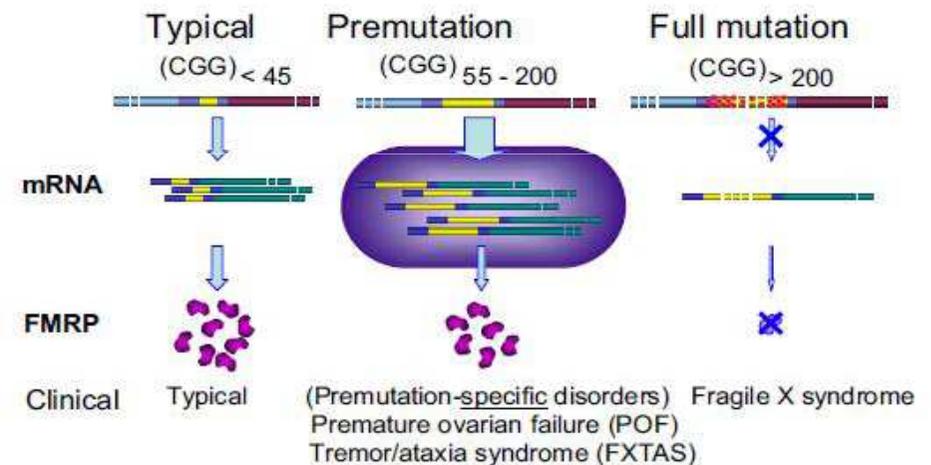
- ✓ Localizzato in **Xq27.3**
- ✓ Sdr fragile X in caso di mutazione completa
- ✓ Sdr fragile X tra le più comuni cause di **ritardo mentale e autismo**

✓ POI/POF nel **13-26%** delle donne con la premutazione

✓ Le donne con la mutazione completa o con il normale numero di ripetizioni hanno lo stesso rischio di POI della popolazione generale

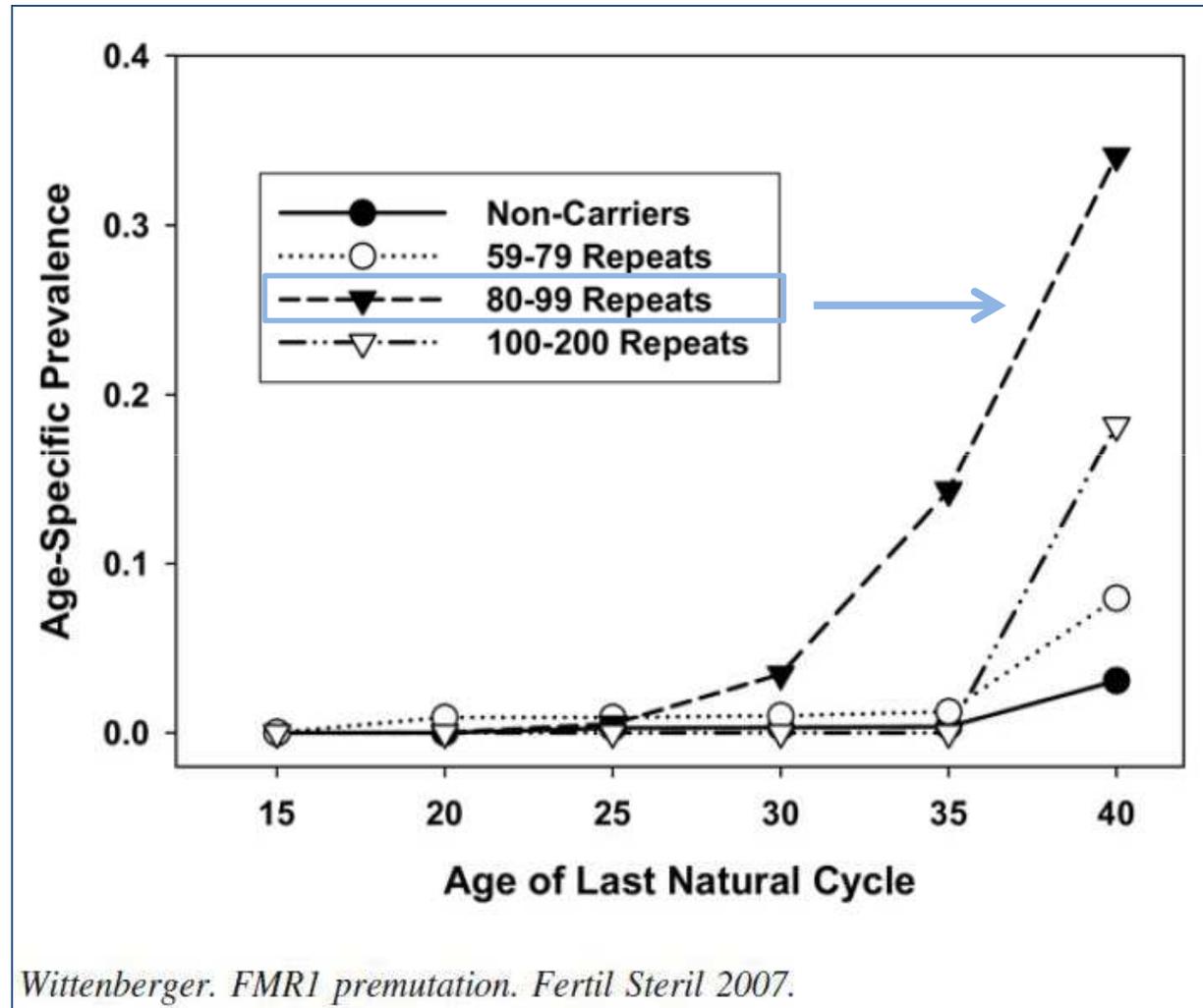
Expression of *FMR1* in normal women, premutation carriers, and full mutation carriers. Figure adapted from Hagerman and Hagerman (10).

### Expression of the Fragile X Gene



Wittenberger. *FMR1* premutation. *Fertil Steril* 2007.

# FMR1 (FRAGILE X Mental Retardation gene 1)



**Maggior rischio di POF**

↓

**numero di ripetizioni compreso tra 80 e 99.**



FMR1 (FRAGILE X Mental Retardation gene 1)

PERCHE' E' IMPORTANTE CONOSCERNE LA PRESENZA?

- ✓ La sindrome dell'X fragile ha un **eredità X linked**
- ✓ La **donna** che presenta la mutazione la trasmette al **50%** della prole
- ✓ L'**uomo** che presenta la mutazione la trasmette a tutte le figlie femmine e a nessun figlio maschio

Con la trasmissione alla prole, il numero di ripetizioni tende ad **espandersi**

Una premutazione con ripetizioni comprese tra **59-79**, tende ad espandersi a mutazione completa in meno del 50% dei casi

Una premutazione con ripetizioni **fino a 90 volte**, tende ad espandersi a **mutazione completa in più del 90% dei casi**



**Viene trasmessa la malattia e non più la pre mutazione**





EZIOLOGIA

✓ Idiopatica	65-75%
✓ Difetti del cromosoma X Sindrome di Turner e sue varianti	4-5 %
✓ Difetti genetici ▪ <b>all'interno di quadri sindromici</b> galattosemia, leucodistrofia ovarica, blefarofimosi-ptosi-epicanto e sindrome inversa ▪ <b>all'interno di quadri NON sindromici</b> sul cromosoma X: <b>FMR1</b> ( Fragile X mental retardation) <b>BMP15</b> (Bone morfogenetic protein 15) su autosomi: FSH/LH resistance, INHA	1-2%
✓ Autoimmunità	10 %
✓ Iatrogena	5-10 %



# AUTOIMMUNITA'

## Frequent associations

Thyroid diseases  
 APS-II **10 % POF**  
 APS-I **60 % POF**  
 Addison's disease



## Occasional associations

### Organ-specific diseases

Hypoparathyroidism  
Myasthenia gravis  
Diabetes mellitus  
 Pernicious anaemia  
 Vitiligo  
 Alopecia areata  
 Crohn's disease  
 Ulcerative colitis  
 Coeliac disease  
 Glomerulonephritis  
 Rheumatoid arthritis  
 Juvenile idiopathic arthritis  
 Primary biliary cirrhosis  
 Multiple sclerosis

### Non organ-specific diseases

Lupus erythematosus  
 Idiopathic thrombocytopenia  
 Haemolytic anaemia  
 Sjögren's syndrome

Autoimmune polyglandular syndrome (APS) type 1 = ipoparatiroidismo, insufficienza surrenalica e candidosi mucocutanea cronica

Autoimmune polyglandular syndrome (APS) type 2 = insufficienza surrenalica, diabete mellito insulino dipendente e ipotiroidismo. **Gene AIRE cr 21**



## AUTOIMMUNITA'

### POF associata a PATOLOGIA AUTOIMMUNE SURRENALICA

- **60-80 %** presenza di anticorpi vs diversi tipi di cellule producenti ormoni steroidei quali corteccia surrenalica, testicolo, placenta e ovaio
- quadro istologico con cellule infiammatorie nel tessuto ovarico (**ovarite**)
- facente parte di quadri più complessi quali APS I e II

### POF associata a PATOLOGIA AUTOIMMUNE **NON** SURRENALICA

- bassa prevalenza di anticorpi (10%)
- manca quadro istologico di ovarite
- l'associazione più frequente è con **tiroidite autoimmune**

Anticorpi anti surrene (SC- Ab e/o CYP21-Ab) dovrebbero essere dosati in tutte le donne con POF per evidenziare eventuale insufficienza surrenalica subclinica





## DIAGNOSI E VALUTAZIONI INIZIALI

DIAGNOSI DIFFERENZIALE TRA LE 4 CAUSE PIU' FREQUENTI DI AMENORREA SECONDARIA:

- ✓ PCOS
- ✓ Amenorrea ipotalamica (ipogonadismo ipogonadotropo)
- ✓ iperprolattinemia
- ✓ POF



▪ **Accurata anamnesi e storia familiare**

▪ **Dosaggio**

**$\beta$ hCG per escludere gravidanza**

**FSH, LH**

**PRL**

**TSH**

**AMH**



Se valori elevati ripetere dopo **4-6** settimane in associazione a **estradiolo** per confermare l'ipoestrogenismo



RUOLO DELL'AMH

112 pazienti con POF

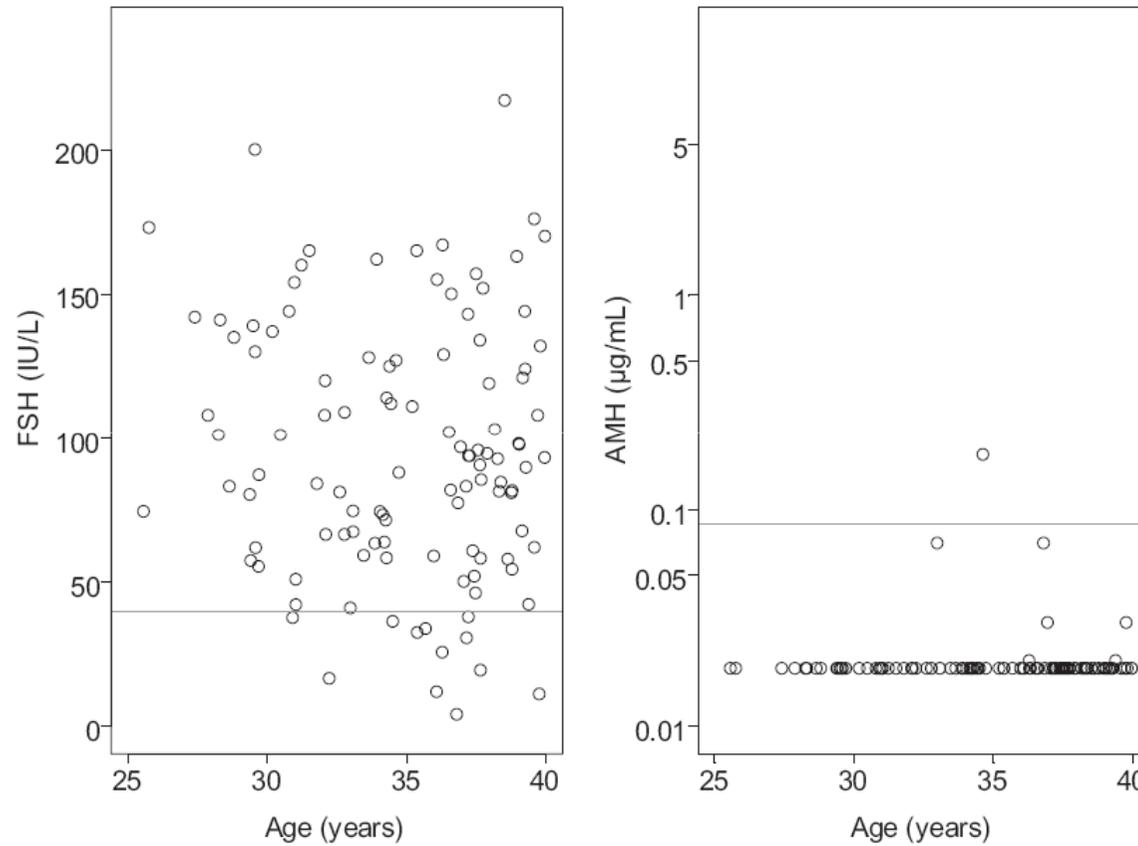


FIG. 1. FSH (second measurement after diagnosis) and AMH levels (log scale) in relation to age in 112 POF patients; the lines indicate the cutoff value of 40 IU/liter for FSH and the menopausal threshold (0.086 µg/ml) for AMH (24).

Knauff et al. J Clin Endocrinol Metab 2009



## VALUTAZIONI SUCCESSIVE

- ✓CARIOTIPO SU SANGUE PERIFERICO
- ✓RICERCA MUTAZIONI **GENE FMR1** IN CASO DI STORIA FAMILIARE DI POF, DI RITARDO MENTALE O SINDROME FRAGILE X

### **ACOG 2006**

*"If a woman has ovarian failure or an elevated follicle stimulating hormone level before the age 40 years without a known cause, fragile X carrier screening should be considered to determine whether she has a premutation"*

### **The European Society for Human Genetics and the European Society of Human Reproduction and Embryology 2006**

*"Testing FMR1 as part of the diagnostic workup of female infertility may be relevant, but specific recommendations were not provided"*

- ✓AUTOANTICORPI: SCREENING DELLE PRINCIPALI ENDOCRINOPATIE AUTOIMMUNI





FERTILITA'

POF NON SIGNIFICA MENOPAUSA

Spesso la diagnosi è successiva a trattamenti per infertilità

Nella fase iniziale ci può essere una funzionalità ovarica intermittente e inaspettata che si può tradurre fino ad un **5-10% di gravidanze spontanee** dopo la diagnosi



Non esistono markers che possano prevedere la ripresa ovarica e nemmeno terapie che possano indurla

Nessun beneficio dalle tecniche di riproduzione assistita **autologhe**

Ovodonazione/embriodonazione



**Non c'è fretta di ricorrere a tecniche eterologhe!**



FERTILITA'



## INDICAZIONI PER ETEROLOGA FEMMINILE

- **Primary Ovarian Insufficiency (POI)**

- Età della paziente  $\geq 47$  anni
  - Ripetuti fallimenti IVF
- Malattie genetiche dominanti


**FERTILITA'**

	<b>POI (n=98)</b>	<b>NO POI (n=227)</b>	<b>P</b>
<b>N. cycles</b>	105	232	
<b>Age</b>	34.5 ± 3.2	44.6 ± 4.3	<0.00001
<b>Total n. of transferred embryos</b>	192	468	
<b>N. transferred embryos</b> (mean ± SD)	1.95 ± 0.2	2.1 ± 0.3	0.02
<b>Rate of good transferred embryos</b> <b>per patient</b> (at least 1 embryo grade 1) %	65.2	64	NS
<b>Pregnancy rate per patient (%)</b>	77/98 (78.6)	96/227 (42.3)	<0.00001

Esperienza clinica Andros Palermo- clinica Tambre Madrid 2005-2012





## TRATTAMENTO

Approccio multidisciplinare

SCOPO PRINCIPALE della terapia è ristabilire dei livelli ormonali più vicini possibili ai livelli fisiologici e continuare almeno fino all'età media stimata della menopausa (51 anni) per evitare i sintomi e per salvaguardare la massa ossea



Mantenere una buona qualità di vita a breve termine e prevenire le sequele a lungo termine.

- Dosaggio di estradiolo più alto rispetto a quello dato nella HRT nella menopausa, soprattutto per il controllo dei sintomi vasomotori
- Terapia con **estrogeni** sempre accompagnata da **progesterone** come protezione nei confronti dell'endometrio
- Concordare con la paziente la terapia:  
ciclica vs continua  
via di somministrazione orale vs transdermica





## TRATTAMENTO



Attenzione alle donne che **NON desiderano gravidanze** perché una spontanea e momentanea ripresa dell'attività ovarica può avvenire e portare a gravidanze indesiderate

### HRT NON HA EFFETTO CONTRACCETTIVO

L'utilizzo dei contraccettivi orali combinati non è ideale perché:

- contengono ormoni sintetici ad un dosaggio più elevato di quello fisiologico
- CO a basso dosaggio non consentono una salvaguardia del tessuto osseo paragonabile a HRT
- a causa degli elevati valori di gonadotropine, non hanno la stessa efficacia contraccettiva

Possono essere usati CO per un breve periodo nella fase iniziale in cui è importante associare effetto contraccettivo

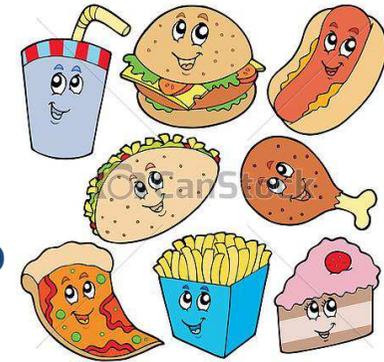
### RACCOMANDARE METODO DI BARRIERA



## TRATTAMENTO

Importante fornire **CONSULENZA DIETETICA** per il controllo del peso e per un corretto apporto di calcio

+ Supplementazione calcio e vitamina D



© Can Stock Photo - csp3294354

Importante spiegare il ruolo dell'**ATTIVITÀ FISICA** per migliorare la forza muscolare e mantenere la massa ossea.

## EFFETTI AVVERSI

Non ci sono evidenze che dimostrino che la terapia con estrogeni aumenti il rischio di **tumore della mammella** rispetto alle donne di pari età con regolare flusso mestruale.

Donne con POF in HRT **NON** necessitano di iniziare screening mammografico più precocemente.

## PROSPETTIVE FUTURE: DIAGNOSI PRECOCE

IL GOLD STANDARD SAREBBE:  
riuscire a **prevedere** l'età della menopausa per ciascuna donna  
e individuare le donne che andranno incontro a POF

Vari studi hanno cercato di indagare modelli o markers in grado di fornire tali informazioni

Human Reproduction, Vol.28, No.1 pp. 247–255, 2013  
Advanced Access publication on November 6, 2012 doi:10.1093/humrep/des356

human  
reproduction

ORIGINAL ARTICLE *Reproductive epidemiology*

### Maternal menopause as a predictor of anti-Müllerian hormone level and antral follicle count in daughters during reproductive age

J.G. Bentzen<sup>1,\*</sup>, J.L. Forman<sup>2</sup>, E.C. Larsen<sup>1</sup>, A. Pinborg<sup>1</sup>,  
T.H. Johannsen<sup>3</sup>, L. Schmidt<sup>4</sup>, L. Friis-Hansen<sup>3</sup>,  
and A. Nyboe Andersen<sup>1</sup>

### A model for predicting age at menopause in white women

Lukas A. Hefler, M.D.,<sup>a</sup> Christoph Grimm, M.D.,<sup>a</sup> Eva-Katrin Bentz, M.D.,<sup>a</sup>  
Alexander Reinthaller, M.D.,<sup>a</sup> Georg Heinze, Ph.D.,<sup>b</sup> and Clemens B. Tempfer, M.D.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Obstetrics and Gynecology and <sup>b</sup> Core Unit for Medical Statistics and Informatics, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

### Prediction of Age at Menopause from Assessment of Ovarian Reserve May Be Improved by Using Body Mass Index and Smoking Status

Antonio La Marca<sup>1\*</sup>, Giovanna Sighinolfi<sup>1</sup>, Enrico Papaleo<sup>2</sup>, Angelo Cagnacci<sup>1</sup>, Annibale Volpe<sup>1</sup>,  
Malcolm J. Faddy<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Mother-Infant Department, Institute of Obstetrics and Gynecology, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy, <sup>2</sup> Centro Natalità, Gynecological-Obstetrics Department, San Raffaele Hospital, Vita-Salute San Raffaele, Milano, Italy, <sup>3</sup> Mathematical Sciences, Queensland University of Technology, Brisbane, Queensland, Australia



## Prediction of Age at Menopause from Assessment of Ovarian Reserve May Be Improved by Using Body Mass Index and Smoking Status

Antonio La Marca<sup>1\*</sup>, Giovanna Sighinolfi<sup>1</sup>, Enrico Papaleo<sup>2</sup>, Angelo Cagnacci<sup>1</sup>, Annibale Volpe<sup>1</sup>, Malcolm J. Faddy<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Mother-Infant Department, Institute of Obstetrics and Gynecology, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy, <sup>2</sup> Centro Natalità, Gynecological-Obstetrics Department, San Raffaele Hospital, Vita-Salute San Raffaele, Milano, Italy, <sup>3</sup> Mathematical Sciences, Queensland University of Technology, Brisbane, Queensland, Australia

**Table 2.** Estimated thresholds below which AMH predicts menopause (with 95% confidence intervals in brackets) according to smoking status and BMI categories.

BMI	non-smoker	current or past smoker
Under-weight	0.45 ng/mL (0.21, 0.97)	0.53 ng/mL (0.27, 1.07)
Normal weight	0.31 ng/mL (0.13, 0.74)	0.36 ng/mL (0.16, 0.81)
Over weight	0.25 ng/mL (0.09, 0.69)	0.30 ng/mL (0.12, 0.75)
Obese	0.28 ng/mL (0.11, 0.71)	0.33 ng/mL (0.14, 0.78)



La marca A. Plos one Marzo 2013



**Table 3.** Estimated percentiles of the probability distributions of age at menopause ( $\pm$  standard errors in brackets) predicted by AMH falling below critical thresholds according to smoking status and BMI categories.

AMH critical thresholds	Body weight	Predicted age at menopause ( $\pm$ standard error)	
		Non-smoker	Current or past smoker
5°	Under-weight	39 (1.6)	37.6 (1.8)
	Normal weight	42.1 (0.2)	40.9 (0.3)
	Over-weight	43.4 (0.3)	42.2 (0.3)
	Obese	42.7 (0.3)	41.5 (0.4)
10°	Under-weight	41.6 (1.3)	40.3 (1.5)
	Normal weight	44.2 (0.2)	43.1 (0.2)
	Over-weight	45.3 (0.2)	44.3 (0.3)
	Obese	44.7 (0.2)	43.6 (0.8)
25°	Under-weight	44.7 (1.1)	43.6 (1.2)
	Normal weight	47 (0.1)	46 (0.2)
	Over-weight	47.9 (0.1)	47 (0.2)
	Obese	47.4 (0.2)	46.5 (0.2)
50°	Under-weight	47.5 (1)	46.5 (1)
	Normal weight	49.5 (0.1)	48.6 (0.2)
	Over-weight	50.4 (0.1)	49.5 (0.2)
	Obese	49.9 (0.2)	49 (0.2)
75°	Under-weight	49.9 (0.9)	49 (0.9)
	Normal weight	51.7 (0.1)	50.9 (0.2)
	Over-weight	52.5 (0.1)	51.7 (0.2)
	Obese	52.1 (0.2)	51.3 (0.2)
90°	Under-weight	51.9 (0.8)	51.1 (0.9)
	Normal weight	53.6 (0.1)	52.9 (0.2)
	Over-weight	54.4 (0.1)	53.6 (0.2)
	Obese	54 (0.2)	53.2 (0.2)
95°	Under-weight	53.1 (0.8)	52.4 (0.9)
	Normal weight	54.8 (0.1)	54.1 (0.2)
	Over-weight	55.5 (0.1)	54.8 (0.2)
	Obese	55.1 (0.2)	54.4 (0.2)

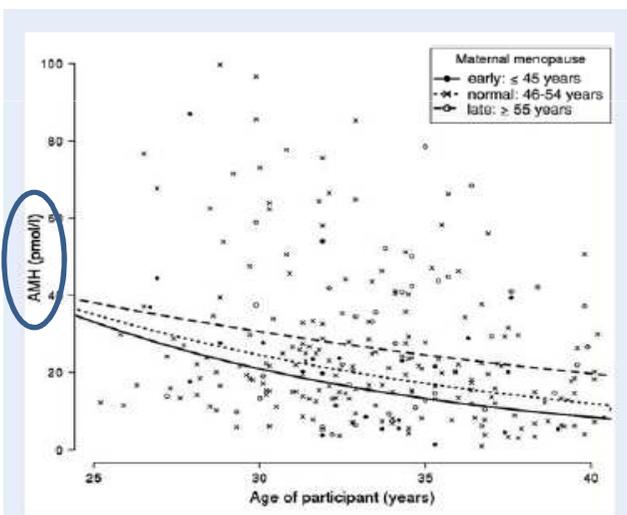
Il **fumo** anticipa l'età della menopausa

A parità di AMH, il **basso peso** anticipa l'età della menopausa

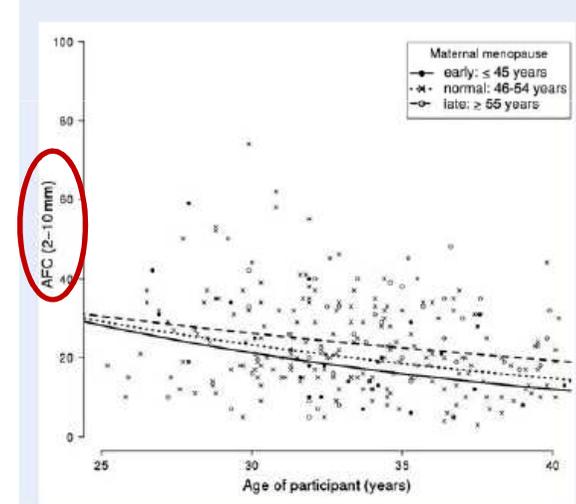
## Maternal menopause as a predictor of anti-Müllerian hormone level and antral follicle count in daughters during reproductive age

J.G. Bentzen<sup>1,\*</sup>, J.L. Forman<sup>2</sup>, E.C. Larsen<sup>1</sup>, A. Pinborg<sup>1</sup>,  
T.H. Johannsen<sup>3</sup>, L. Schmidt<sup>4</sup>, L. Friis-Hansen<sup>3</sup>,  
and A. Nyboe Andersen<sup>1</sup>

**MAIN FINDINGS:** We found a significant effect of age at maternal menopause on both serum AMH levels ( $P < 0.001$ ) and AFC ( $P = 0.005$ ). Median serum-AMH concentration declined by 8.6% per year [95% confidence interval (CI): 6.4–10.8%,  $P < 0.001$ ] in the group with early maternal menopausal age ( $\leq 45$  years), by 6.8% per year (95% CI: 5.0–8.6%,  $P < 0.001$ ) in the group with normal maternal menopausal age (46–54 years) and by 4.2% per year (95% CI: 2.0–6.4%,  $P < 0.001$ ) in the group with late maternal menopausal age ( $\geq 55$  years). Median AFC declined by 5.8% per year (95% CI: 4.0–7.5%,  $P < 0.001$ ) in the group with early maternal menopausal age ( $\leq 45$  years), by 4.7% per year (95% CI: 3.3–6.1%,  $P < 0.001$ ) in the group with normal maternal menopausal age (46–54 years) and by 3.2% per year (95% CI: 1.4–4.9%,  $P < 0.001$ ) in the group with late maternal age ( $\geq 55$  years) at menopause.



**Figure 2** Relation between median serum levels of AMH (untransformed) and age in non-users of oral contraceptives and no prenatal exposure to maternal smoking. Linear regression lines are grouped by the category of age at maternal menopause (early, normal and late).



**Figure 3** Relationship between AFC (untransformed) and age in non-users of oral contraceptives and no prenatal exposure to maternal smoking. Linear regression lines are grouped by the category of age at maternal menopause (early, normal and late).

**Table III** Impact of various factors on the primary parameters of ovarian reserve, serum-AMH and AFC.

Effect (%)	AMH						AFC					
	Univariate <sup>a</sup>		Bivariate <sup>b</sup>		Multivariate <sup>c</sup> (R <sup>2</sup> = 0.14)		Univariate <sup>a</sup>		Bivariate <sup>b</sup>		Multivariate <sup>c</sup> (R <sup>2</sup> = 0.13)	
	95% CI	P-value	95% CI	P-value	95% CI	P-value	95% CI	P-value	95% CI	P-value	95% CI	P-value
Oral contraception (yes)	-7.0 (-20.8 to 9.3)	0.4	-28.1 [-39.1 to (-15.1)]	<0.001	-27.3 [-38.5 to (-13.9)]	<0.001	-14.6 [-24.4 to (-3.5)]	0.01	-28.7 [-37.2 to (-19.1)]	<0.001	-26.8 [-35.6 to (-16.6)]	<0.001
BMI <18.5	-3.1 (-5.8 to 11.3)	0.1	-30.6 (-56.4 to 10.3)	0.1	-28.9 (-55.0 to 12.4)	0.1	-11.5 (-38.7 to 27.9)	0.5	-10.9 (-37.7 to 27.6)	0.5	-10.8 (-37.3 to 26.8)	0.5
BMI >25	-8.5 (-25.2 to 12.0)	0.4	-4.2 (-21.1 to 16.3)	0.7	1.2 (-17.4 to 24.1)	0.9	-12.2 (-24 to 72.3)	0.1	-9.8 (-22.4 to 4.8)	0.2	-6.1 (-19.7 to 9.8)	0.4
BMI >30	-12.5 (-37.4 to 22.2)	0.4	-3.6 (-30.1 to 32.9)	0.8	-2.7 (-30.1 to 35.3)	0.9	-13.4 (-32.8 to 11.7)	0.3	-8.2 (-28.4 to 17.6)	0.5	-8.0 (-28.6 to 18.6)	0.5
Smoking (previous)	-9.6 (-23.8 to 7.1)	0.2	-0.8 (-16.0 to 17.0)	0.9	-5.5 (-20.0 to 11.7)	0.5	-2.3 (-14.2 to 11.2)	0.7	3.4 (-9.0 to 17.5)	0.6	-0.7 (-12.6 to 13.0)	0.9
Smoking (current)	2.1 (-15.4 to 23.3)	0.8	0.8 (-15.9 to 20.9)	0.9	-1.9 (-18.2 to 17.7)	0.8	6.1 (-8.1 to 22.5)	0.4	5.3 (-8.5 to 21.1)	0.5	3.4 (-10.1 to 18.9)	0.6
Prenatal exposure to smoking	-13.0 (-25.9 to 2.2)	0.1	-11.4 (-24.1 to 3.4)	0.1	-6.8 (-20.2 to 8.8)	0.4	-15.7 [-25.4 to (-4.8)]	0.006	-14.8 [-24.4 to (-4.0)]	0.009	-11.1 (-21.1 to 0.14)	0.04
Maternal menopause (early)	20.0 (-2.3 to 47.3)	0.08	-7.7 [-9.7 to (-5.7)]	<0.001	-8.6 [-10.8 to (-6.4)]	<0.001	10.8 (-5.3 to 29.5)	0.2	-4.7 [-6.3 to (-3.1)]	<0.001	-5.8 [-7.5 to (-4.0)]	<0.001
Maternal menopause (normal)	0	NA	-6.0 [-7.6 to (-4.3)]	<0.001	-6.8 [-8.6 to (-5.0)]	<0.001	0	NA	-3.7 (-4.9 to (-2.4)]	<0.001	-4.7 [-6.1 to (-3.3)]	<0.001
Maternal menopause (late)	-20.1 [-35.6 to (-0.8)]	0.04	-3.3 [-5.3 to (-1.2)]	0.002	-4.2 [-6.4 to (-2.0)]	<0.001	-13.6 (-26.7 to 1.9)	0.08	-2.0 [-3.6 to (40.4)]	0.002	-3.2 [-4.9 to (-1.4)]	<0.001

AMH, anti-Müllerian hormone; AFC, antral follicle count; 95% CI, 95% confidence interval; BMI, body mass index.

<sup>a</sup>Reference groups: non-users of oral contraceptives, BMI 18.5–25.0, smoking (never), no exposure to prenatal smoking and normal maternal menopause, respectively.

<sup>b</sup>Analyses adjusted for age.

<sup>c</sup>Adjusted analysis of covariance (all effects included).

<sup>d</sup>R<sup>2</sup>, variation explained by the adjusted ANCOVA model (all factors included).



## CASO CLINICO 1

1° visita c/o il centro PMA a giugno 2013

Donna di **39** anni

Sterilità **secondaria** dal **2011**



Taglio cesareo nel 2005 a 31 anni per mancata induzione. Gravidanza spontanea insorta senza difficoltà

Anamnesi familiare negativa  
Nega fumo  
Nega patologie d'organo e terapie in atto. 2005 taglio cesareo.  
Nega altri interventi chirurgici

**RIFERISCE IRREGOLARITÀ MESTRUALI DA CIRCA 1 ANNO**





## CASO CLINICO 1

Porta in visione i seguenti esami:

	14/07/2011
FSH	18,1 U/L
LH	11,2 U/L
17 B ESTRADIOLO	0,18 nmol/L
AMH	0,4 ug/L

Cosa è stato detto alla signora del risultato degli esami?  
Cosa è successo dal luglio 2011 a giugno 2013?



dreamstime.com

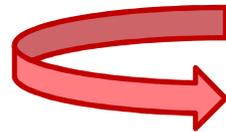
### SI PRESCRIVE:

- Ripetizione riserva ovarica
- Cariotipo
- Funzionalità tiroidea e autoanticorpi

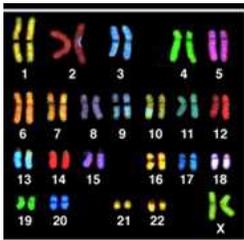


## CASO CLINICO 1

Torna alla visita di controllo il 12/11/2013 a 39 anni in **amenorrea secondaria** da aprile 2013 con i seguenti esami



	24/06/2013	19/10/2013
FSH	<b>78,3 U/L</b>	<b>75 U/L</b>
LH	<b>35,3 U/L</b>	<b>47 U/L</b>
17 B ESTRADIOLO	<b>0,05 nmol/L</b>	<b>0,02nmol/L</b>
AMH	<b>&lt; 0,1 ug/L</b>	



**Cariotipo XX femminile normale.**

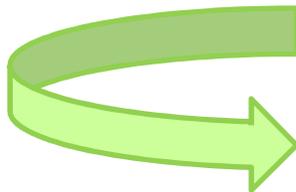
Funzionalità tiroidea nella norma  
Autoanticorpi anti tiroide negativi

## CASO CLINICO 2

1° visita c/o il centro PMA a giugno 2013

Donna di **24 anni**

- ✓ Febbraio 1990 (a meno di un anno) **Leucemia linfatica acuta pre B** trattata con chemio e radioterapia cranio spinale
- ✓ **Recidiva midollare** ad agosto 1992 sottoposta a trapianto di midollo dal fratello
- ✓ Dal 1998 (a 9 anni) si sono presentate alcune **COMPLICANZE TARDIVE** delle terapie eseguite:
  - Ipotiroidismo
  - Ipogonadismo
  - Deficit di vitamina D
  - Deficit di GH con scarsa crescita



### Terapia sostitutiva con:

Huimatrope (Somatropina) 0,6 mg per 6 giorni alla settimana  
Eutirox 50 ug x 6 gg settimana e 25 ug per 1 giorno alla settimana  
Evra cerotto  
Dibase 100.000 UI 1 fiala al mese per os



**CASO CLINICO 2**

Peso 45 kg  
Altezza 152 cm

PAZIENTE DESIDEROSA DI GRAVIDANZA

Porta in visione i seguenti esami:

- RM cerebrale 2010: ipofisi regolare
- Dosaggi ormonali del 10/04/2012(dopo sospensione temporanea terapia EP)

	<b>10/04/2012</b>
FSH	<b>31</b> U/L
LH	<b>17</b> U/L
17 B ESTRADIOLO	0,18 nmol/L
AMH	1 ug/L

**POF IATROGENA ?**





CASO CLINICO 2

Sospensione della terapia con Evra il 19/06/2013 con **ripresa del ciclo mestruale regolare**

Mestruazioni il 20/07/2013, poi 21/08/2013 e 19/09/2013 e 18/10/2013



	22/07/2013	21/10/2013
FSH	6,4 U/L	8,1 U/L
LH	2,1 U/L	6,6 U/L
17 B ESTRADIOLO	0,12 nmol/L	0,16 nmol/L

ECOGRAFIA GINECOLOGICA TV:

Cu AVF di dimensioni **38,1 mm x 16,6 mm x 28,4 mm**, a morfologia ed ecostruttura omogenea. Rima endometriale sottile. Ovaio destro di dimensioni ridotte contenente 1 follicolo antrale. Ovaio sinistro contenente 2 follicoli rispettivamente di 11 e 10 mm di diametro medio





## PIÙ TEMPO PER MAMMA

Il "risveglio dalla menopausa": una nuova tecnica per protrarre la fertilità di Deborah Ameri

**U**n figlio a tempo scaduto, grazie a quello che in gergo viene definito già il "risveglio dalla menopausa". Per le donne questa potrebbe diventare una realtà, per merito di uno studio congiunto dell'università di Stanford (in California, Usa) e della St. Marianna University di Kawasaki (in Giappone). I due team di medici hanno trovato infatti il modo di risvegliare le ovaie dalla menopausa e di farle tornare fertili. La tecnica si sta sperimentando su donne dalla menopausa precoce e su over-40. Il primo bambino concepito così è già nato, e un altro arriverà presto. «Non significa che l'età fertile potrà essere prolungata all'infinito, ma darà alle donne più chance di concepire anche dopo i 40», spiega il professor Kazuhiro Kawamura, che ha guidato lo studio e fatto nascere con parto cesareo il primo bebè "sperimentale".

La tecnica è più invasiva della fecondazione artificiale e consiste nel rimuovere un ovaio, o una sua porzione, per stimolarlo in laboratorio con ormoni, in modo da risvegliare i follicoli ovarici. Dopo questa operazione, che dura 48 ore, l'ovaio viene reimpiantato nella donna. Quando la produzione degli ovuli ha inizio, questi vengono fertilizzati con lo sperma del partner e trapiantati nella futura mamma. La tecnica non funziona nelle donne che non hanno follicoli rimanenti (e più l'età del soggetto è alta più gli aborti spontanei sono elevati). Ma questo è solo il primo passo, sottolineano i ricercatori. Finora per l'invecchiamento precoce degli ovuli non esisteva cura o terapia. Adesso c'è un'alternativa. Le due università stanno anche sperimentando un trattamento ormonale per evitare la rimozione dell'ovaio.

## Hippo signaling disruption and Akt stimulation of ovarian follicles for infertility treatment

Kazuhiro Kawamura<sup>a,b,1,2</sup>, Yuan Cheng<sup>c,1</sup>, Nao Suzuki<sup>a</sup>, Masashi Deguchi<sup>c</sup>, Yorino Sato<sup>a,c</sup>, Seido Takae<sup>a,c</sup>, Chi-hong Ho<sup>c</sup>, Nanami Kawamura<sup>b,d</sup>, Midori Tamura<sup>a</sup>, Shu Hashimoto<sup>e</sup>, Yodo Sugishita<sup>a</sup>, Yoshiharu Morimoto<sup>e</sup>, Yoshihiko Hosoi<sup>f</sup>, Nobuhito Yoshioka<sup>a</sup>, Bunpei Ishizuka<sup>d,2</sup>, and Aaron J. Hsueh<sup>c,2</sup>

<sup>a</sup>Department of Obstetrics and Gynecology and <sup>d</sup>Department of Advanced Reproductive Medicine, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Kanagawa 216-8511, Japan; <sup>b</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Akita University Graduate School of Medicine, Akita 010-8543, Japan; <sup>c</sup>Program of Reproductive and Stem Cell Biology, Department of Obstetrics and Gynecology, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA 94305-5317; <sup>e</sup>IVF Namba Clinic, Osaka, Osaka 550-0015, Japan; and <sup>f</sup>Graduate School of Biology-Oriented Science and Technology, Kinki University, Wakayama, Wakayama 649-6493, Japan

Edited by John J. Eppig, The Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME, and approved August 21, 2013 (received for review July 8, 2013)



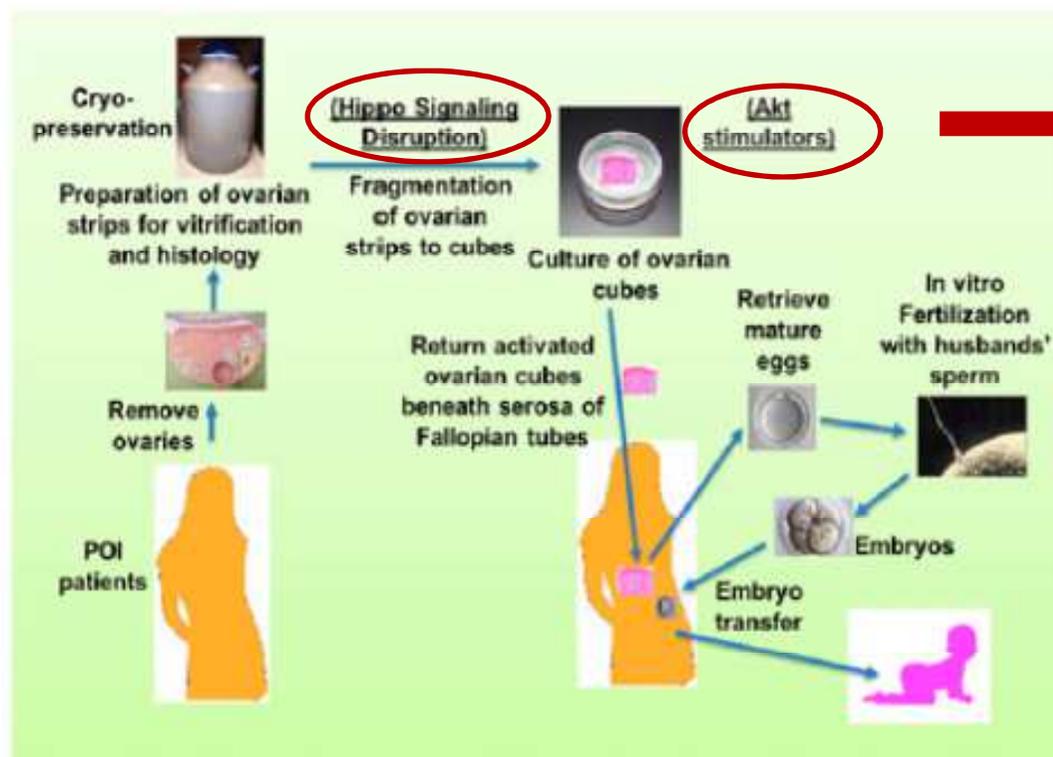
Dottor Kawamura con il primo bambino nato con il metodo del «il risveglio della menopausa»

## Hippo signaling disruption and Akt stimulation of ovarian follicles for infertility treatment

Kazuhiro Kawamura<sup>a,b,1,2</sup>, Yuan Cheng<sup>c,1</sup>, Nao Suzuki<sup>a</sup>, Masashi Deguchi<sup>c</sup>, Yorino Sato<sup>a,c</sup>, Seido Takae<sup>a,c</sup>, Chi-hong Ho<sup>c</sup>, Nanami Kawamura<sup>a,d</sup>, Midori Tamura<sup>a</sup>, Shu Hashimoto<sup>e</sup>, Yodo Sugishita<sup>a</sup>, Yoshiharu Morimoto<sup>e</sup>, Yoshihiko Hosoi<sup>f</sup>, Nobuhito Yoshioka<sup>a</sup>, Bunpei Ishizuka<sup>a,2</sup>, and Aaron J. Hsueh<sup>c,2</sup>

<sup>a</sup>Department of Obstetrics and Gynecology and <sup>2</sup>Department of Advanced Reproductive Medicine, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Kanagawa 216-8511, Japan; <sup>b</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Akita University Graduate School of Medicine, Akita 010-8543, Japan; <sup>c</sup>Program of Reproductive and Stem Cell Biology, Department of Obstetrics and Gynecology, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA 94305-5317; <sup>d</sup>IVF Namba Clinic, Osaka, Osaka 550-0015, Japan; and <sup>e</sup>Graduate School of Biology-Oriented Science and Technology, Kinki University, Wakayama, Wakayama 649-6493, Japan

Edited by John J. Eppig, The Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME, and approved August 21, 2013 (received for review July 8, 2013)



La **frammentazione** delle ovaie promuove:

- La polimerizzazione dell'actina
- la distruzione della via del segnale ovarico Hippo

**Stimolo alla crescita follicolare e alla produzione di ovociti maturi.**

Autotrapianto di molteplici cubi di ovaio  
sotto la sierosa delle salpingi



Tutte le 27 pazienti POI sottoposte all' autotrapianto sono state monitorizzate ecograficamente nei mesi successivi.

**In 8 pazienti si è assistito allo sviluppo di follicoli.**

Dopo che i follicoli hanno raggiunto lo stadio antrale, le pazienti sono state trattate con rFSH e hCG e sottoposte a recupero degli ovociti

