

caso di obesità. Continua però a essere poco chiaro lo stile di dieta da privilegiare in caso di PCOS. Ridurre il carico glicemico riduce la glicemia postprandiale e la conseguente iperinsulinemia. Non è chiaro però quale sia la miglior strategia, se ridurre l'indice glicemico o ridurre la quota di carboidrati, anche nell'ottica di una dieta ipocalorica. Entrambi gli approcci riducono i livelli di insulina, meno noti sono gli effetti a lungo termine. La riduzione della quota di carboidrati comporta l'aumento di grassi e proteine, mentre una dieta con pochi carboidrati a lungo termine comporta uno stato di insulino-resistenza, per aumento della produzione epatica di glucosio e la diminuzione dell'utilizzazione periferica dello stesso. Invece, una dieta ricca in proteine aumenta la spesa energetica a riposo e durante la notte, aumenta il senso di sazietà, favorisce il controllo e il mantenimento del peso, migliora il metabolismo glicidico, indipendentemente dal calo ponderale, e anche migliora lo stato pro-infiammatorio tipico della PCOS. Si potrebbero aumentare i grassi: gli omega-3 polinsaturi migliorano la sensibilità periferica all'insulina in paziente con PCOS rispetto a acidi grassi saturi, ma solo i monoinsaturi (entro il 38% della quota calorica totale) diminuiscono anche glicemia e rischio trombotico, con il rischio però di un ridotto o assente calo ponderale.

In conclusione, una dieta con carboidrati a basso indice glicemico e iperproteica sembra la dieta più confacente a trattare gli aspetti riproduttivi compromessi nella PCOS. Una dieta di circa 1600 Kcal. con almeno il 50% di carboidrati in prevalenza a basso indice glicemico migliora il quadro mestruale più di una dieta isocalorica a più alto indice glicemico globale. Ciò è coerente con il fatto che un incremento della competenza anti-ossidante totale viene indotta entro una settimana da una dieta a basso indice glicemico verso una isocalorica ad alto indice glicemico. Gli effetti dei macronutrienti della dieta sulla fertilità sembrano essere in accordo con le Linee Guida generalmente adottate per una sana nutrizione diretta a prevenire le patologie cardiovascolari, il diabete di tipo 2 e l'obesità, dato che il trattamento dell'infertilità nelle donne pare incentrato sulla riduzione della resistenza all'insulina, dell'iperglicemia e dell'iperinsulinemia, principio che risulta valido sia per le donne con PCOS che per quelle senza.

Le pratiche di stile di vita che promuovono la salute sono identiche a quelle che rendono più efficiente un progetto riproduttivo: una dieta sana, un esercizio fisico regolare, un sonno riposante, livello di stress calmierato, niente fumo, caffeina e alcoolici con moderazione, minimizzazione dell'esposizione a sostanze tossiche, dai farmaci alle droghe e agli inquinanti ambientali. Consideriamo inoltre che un corretto e globale approccio alla salute della vita prende avvio dalle prime fasi dello sviluppo, conoscenza questa che mette nelle nostre mani la possibilità di elevare il "capitale" di salute di tutti per l'intera vita e lungo le generazioni. Ne consegue la necessità a ogni livello di responsabilità di educare le coppie e assicurare loro nell'età riproduttiva ottimale uno stile di vita e di alimentazione adeguato a perseguire nell'età il benessere loro, dei loro figli e delle generazioni future.

Bisogna rinnovare gli sforzi a livello di popolazione, **particolarmente da parte dei ginecologi**, per prevenire l'obesità nelle donne di età riproduttiva, come pure sottopeso, squilibrio energetico e malnutrizione, tutti fattori che inducono subfertilità e salute compromessa per la specie.



Insufficienza ovarica prematura: dalla diagnosi alla terapia

È ormai considerazione unanime che la POI sia una condizione patologica. L'approccio alle complicanze sulla salute della donna deve essere valutato da ginecologo e medico curante in maniera differente rispetto a quelle di una menopausa naturale.

A causa dell'imprevedibilità, dell'intermittenza e delle differenti cause di questa patologia, è fondamentale un'anamnesi scrupolosa, non solo mestruale ma familiare, remota e prossima della paziente, oltre ad un esame clinico accurato. In tutti i casi, in una paziente con diagnosi di POI, la gestione dovrebbe essere multidisciplinare, per la frequente giovane età delle pazienti e le conseguenze a lungo termine della patologia

SIMONA AMBROGGIO

Direttivo SiGiTE
(www.sigite.eu)

Ginecologia
Endocrinologica -
Cidimu, Torino

Questa patologia, un tempo definita come fallimento ovarico precoce o menopausa precoce, attualmente è indicata con più sensibilità come insufficienza ovarica prematura o precoce (POI). Infatti, ad eccezione dell'ipogonadismo primario ipergonadotropinico in cui l'attività ovarica si interrompe molto precocemente e si manifesta già in epoca puberale, ciò che in passato si riteneva comportasse un danno periferico irreversibile, in realtà può presentare una residua funzione ovarica intermittente, con possibilità anche di gravidanze spontanee in donne giovani, che si aggira intorno al 17% (1).

A seconda dell'eziopatogenesi e dell'età di insorgenza della disfunzione ovarica, la POI può presentarsi nella donna come amenorrea secondaria molto precoce, amenorrea secondaria più tardiva, o come vera e propria menopausa precoce (quando insorge oltre i 40 ma prima dei 45 anni), e la triade diagnostica secondo le recenti linee guida ESHRE (2) è costituita da:

- amenorrea ≥ 4 mesi
- sintomatologia da deficit di ormoni sessuali
- 2 valori di FSH a distanza di almeno 1 mese ≥ 25 UI/l.

Nonostante quasi tutti gli studi siano concordi sulla **prevalenza** della POI indipendentemente dagli anni o dai Paesi considerati (1:1000 donne < 30 anni; 1:100 donne < 40 anni), la prevalenza è attualmente incerta, sia perché praticamente

tutti gli studi recenti riportano percentuali riferite a decenni prima, sia per le molteplici cause eziopatogenetiche della POI.

Infatti la POI può esser dovuta a deplezione follicolare (ovvero perdita del normale patrimonio follicolare primordiale a livello ovarico) oppure a disfunzione follicolare (ovvero i follicoli sono presenti ma non riescono a progredire con regolare maturazione) e le cause sottostanti possono essere genetiche, autoimmuni, iatrogene, epigenetiche, ambientali o virali, ma, ad eccezione di alcune cause che possiamo stabilire con certezza, altre hanno un nesso di probabilità più che di causalità, e pertanto molti casi di POI sono definiti idiopatici (1-3).

EZIOPATOGENESI DELLA POI

Per quanto riguarda le **cause genetiche** (frequenza 10-20%), qualunque gene interferisca con la gonadogenesi o l'oogenesi (difetti numerici o strutturali del cromosoma X, mutazioni di singoli geni), oppure con lo sviluppo dei follicoli primordiali nella vita fetale, o ancora con lo sviluppo dei follicoli antrali o con il reclutamento follicolare, lo sviluppo e la maturazione follicolare, può essere chiamato in causa nell'eziopatogenesi della POI, allo stesso modo di qualunque gene sottostia al corretto funzionamento dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, alla steroidogenesi, ad un corretto funzionamento metabolico ed immuni-

INSUFFICIENZA OVARICA PREMATURA

tario. Vi è un lungo elenco di mutazioni attualmente in studio di singoli geni che possono associarsi alla POI, anche in assenza di patologie sindromiche, sia sul cromosoma X che sugli autosomi. Tuttavia solo pochissime di queste sono state chiaramente accertate come causa inequivocabile. Infatti, la diversità nella presenza di polimorfismi associati alla POI potrebbe anche solo riflettere l'eterogeneità del genotipo delle popolazioni considerate.

Più rilevanti le mutazioni di singoli geni associati a POI con particolari patologie sindromiche, proprio perché alcune caratteristiche fisiche di queste pazienti inducono a richiedere qualche esame in più (3-4).

L'etiopatogenesi autoimmune (AI) di POI (frequenza 4-30%) è basata sulla presenza di specifici anticorpi (Ab), dall'evidenza di ooforite autoimmune, e dall'associazione più o meno evidente con una patologia autoimmune. Tuttavia occorre considerare che:

- **la presenza di autoanticorpi** differisce molto a seconda dei diversi studi considerati per la metodica utilizzata per rilevarli;
- **l'ooforite AI**, che è costituita da un'infiltrazione cellulare di macrofagi, linfociti T e B, NK nei follicoli, è osservabile solo con una biopsia ovarica, procedura non raccomandata a causa dell'invasività, dei costi e del rischio.

Gli Ab anti ovaio sono presenti dal 3 al 66% delle donne con questa patologia, ma i dati sulla loro rilevanza nella diagnosi di autoimmunità sono contrastanti per cui attualmente non vengono considerati un marker utile, anche perché presenti nella popolazione sana di controllo (1).

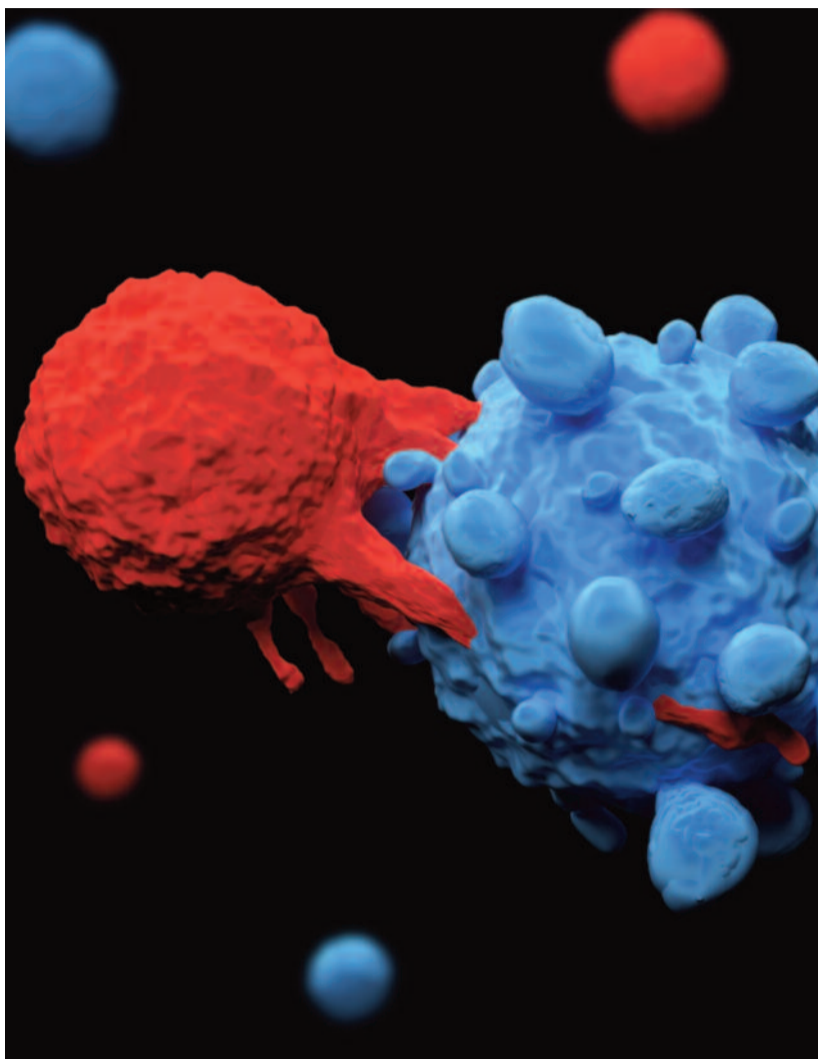
Gli StCAs sono anticorpi diretti contro le cellule che producono ormoni steroidei (cellule della corteccia surrenalica; cellule della teca ovarica), immunoglobuline policlonali di classe IgG, rivolti verso la P450 17 α idrossilasi, P450sc, e la 21-idrossilasi. Gli Ab anti 21-idrossilasi sono considerati il marker predittivo (gold standard) di sviluppo di POI in pazienti con malattia AI, in quanto Ab meglio evidenziabili con le metodiche attuali. Gli Ab anti 21-idrossilasi sono presenti nelle POI associate a patologie autoimmuni polighiandolari (APS) con una percentuale che varia dal 25 al 60%, mentre sono rari nelle POI isolate.

Le patologie associate a POI di tipo autoimmune si distinguono in:

- **patologie autoimmuni surrenaliche** (APS di tipo 1, caratterizzata da ipoparatiroidismo, iposurrenalismo e candidosi mucocutanea, con incidenza di rischio di sviluppare POI di oltre il 60%; APS di tipo 2, caratterizzata da iposurrenalismo, diabete mellito di tipo 1 e ipotiroidismo, con incidenza di rischio di sviluppare una POI del 10%);
- **patologie autoimmuni non surrenaliche** (tiroidite, vitiligine, celiachia, miastenia grave, S. di Sjögren, anemia perniziosa, diabete mellito, artrite reumatoide);
- **presenza di POI autoimmuni isolate idiopatiche** (1).

Importante ricordare che nelle POI con presenza di Ab antisurrene vi è un rischio elevato di sviluppare un'insufficienza surrenalica, per cui occorre una sorveglianza endocrinologica oltre che ginecologica.

Le cause iatrogene sono attualmente sempre più rilevanti. Infatti, anche in assenza di una ovariectomia bilaterale, la chirurgia pelvica può esser causa di POI, sia per un danno vascolare ovarico, sia perché può causare infiammazione locale. Il rischio è difficile da quantificare, e sembra minimo, ma è più rilevante in caso di endometriosi, soprattutto in presenza di cisti endometriose ovariche bilaterali (1).



INSUFFICIENZA OVARICA PREMATURA

Diagnosi e trattamento

A CAUSA DELL'IMPREVEDIBILITÀ, dell'intermittenza e delle differenti cause di questa patologia, per sospettare una POI è fondamentale un'anamnesi scrupolosa, non solo mestruale ma familiare (presenza di malattie autoimmuni o insufficienza ovarica precoce), remota (patologie infantili, esposizione ambientale) e prossima della paziente, oltre ad un esame clinico accurato.

L'iter diagnostico dovrebbe essere il più scrupoloso possibile per le implicazioni di salute futura della donna, tanto che viene prospettato nel futuro un possibile sequenziamento dell'intero genoma per evidenziare una causa genetica della patologia (3). Questo tuttavia è oggi improponibile, per cui le procedure diagnostiche dovrebbero tener conto della fattibilità e del costo degli esami richiesti, e dovrebbero articolarsi in:

- **Esami ormonali:** FSH-LH-Estradiolo (E2)-TSH-PRL (eventuale bHCG in caso di possibilità di gravidanza), da effettuarsi in 2^a opp 3^a opp 4^a giornata dall'inizio del flusso mestruale. L'esecuzione di TSH e PRL permette di escludere altre patologie caratterizzate da oligo-amenorrea e fare così una diagnosi differenziale precoce, mentre FSH, LH ed Estradiolo (E2) sono da ripetere a distanza di 4-6 settimane in caso di riscontro di FSH elevato (4). Tuttavia occorre ricordare che l'FSH può non essere elevato se l'E2 supera i 50 pg/ml, per il feedback negativo esercitato dall'estradiolo a livello ipofisario, pertanto in questo caso il dato non deve essere percepito come rassicurante. Inoltre, essendo una patologia intermittente, i due dosaggi ormonali a distanza 6 settimane potrebbero non essere concordi, in considerazione dei livelli ormonali fluttuanti. In questi casi, specie se c'è familiarità per POI, pregressa chirurgia addominale o giovane età della paziente, si può aggiungere la valutazione dell'AMH, che non

Il rischio di POI dopo chemioterapia è correlato con età del soggetto, tipo di farmaco, durata del trattamento, ed è dovuto ad un danno su follicoli in maturazione, ad una precoce atresia follicolare per danno qualitativo di oocita, ad una deplezione follicoli primordiali, ad una fibrosi corticale e ad un danno vascolare ovarico, a seconda del tipo di farmaco assunto (5).

Dopo radioterapia il rischio di POI è correlato con età del soggetto, dose, sito di irradiazione ed è dovuto ad un danno diretto tossico su oociti. È importante soffermarsi su questo punto perché il Registro Tumori Italiano (Artum) del 2012, mostra come i tassi di incidenza di tutte le neoplasie maligne in Italia di bambini e adolescenti abbiano subito un aumento del 2% (variazione percentuale annua) nella fascia di età 15-19 anni tra il 1988 e il 2008 e dell'1.5% annuo nella fascia di età tra 0-14 anni, con un trend stazionario negli ultimi 5 anni.

La tipologia di tumori in aumento nella fascia 0-14 anni sono linfomi e leucemie, seguiti dai tumori del sistema nervoso centrale e periferico e dai sarcomi ossei e dei tessuti molli. Nella fascia 15-19 anni i tumori più frequenti sono linfomi Hodgkin e non Hodgkin, carcinomi tiroidei, leucemie, tumori delle cellule germinali e i melanomi.

Tuttavia negli ultimi 15 anni la sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi di tumore maligno è notevolmente migliorata, passando dal 70% all'82% nella fascia di età 0-14 anni e superando l'80% per l'età adolescenziale, con un'aspettativa di vita di questi ragazzi analoga a quella dei loro coe-

deve essere routinaria ma che può avere un ruolo decisivo in casi dubbi (13).

- **Ecografia pelvica** in fase post-mestruale, per conta follicolare (14).

Il passo successivo alla diagnosi di POI, è la ricerca della causa. Per cui, se non è stata fatta un'anamnesi accurata, questo è il momento di approfondire e, se non ci sono fattori di particolare sospetto, le valutazioni genetiche sono fondamentali: innanzitutto per escludere un potenziale rischio di degenerazione gonadica in caso di cariotipo alterato, poi per valutare lo stato di portatore di Sindrome dell'X fragile (ricordiamo che queste pazienti hanno una residua funzionalità riproduttiva con possibilità di gravidanza spontanea).

Le valutazioni genetiche sono indissociabili dall'invio al collega genetista, che in presenza di particolari stigma fenotipiche del soggetto potrà richiedere anche la ricerca di singoli geni potenzialmente in causa (ad es. per la sindrome BPES). Se non è stata riscontrata una patologia genetica comune, si potrà poi procedere alla **valutazione di possibili malattie AI associate**, alcune routinarie (ad es la richiesta di Ab anti-tiroide, Ab anti-21-idrossilasi, screening celiachia) altre meglio se sulla base di un'anamnesi positiva (ad es Ab anti cellule parietali gastriche).

A seconda dell'età di insorgenza della POI, sono da richiedere una **valutazione dell'osso** (specie nelle donne giovani o in epoca adolescenziale), tramite esami clinici e biochimici e la valutazione clinica e biochimica di eventuali fattori di rischio cardiovascolare presenti. Da suggerire è anche un supporto psicologico, perché la comprensione della diagnosi è un momento traumatico per la paziente e può comportare una variazione dei progetti di vita, (13-14).

In tutti i casi, in una paziente con diagnosi di POI **la gestione dovrebbe essere multidisciplinare**, per la

tanei sani, ma con aumento parallelo delle complicanze a lungo termine secondarie al trattamento, tra cui l'insufficienza ovarica precoce (6). Infatti a seconda del tipo di neoplasia, le ragazze o le giovani adulte possono sviluppare un deficit ovarico acuto (deficit permanente che insorge durante o immediatamente dopo la terapia), oppure una POI a distanza di anni dal trattamento. **Il deficit ovarico acuto riguarda prevalentemente l'età adolescenziale** e tipologie di neoplasia quali i linfomi, il sarcoma dei tessuti molli e il tumore di Wilms, tumori più frequenti in questa fascia di età. Terapie in causa sono gli agenti alchilanti e la radioterapia con dosi superiori ai 20 Gray, indipendentemente dall'età.

Il rischio di sviluppo di una POI invece, è di difficile stima, e dipende dall'età al trattamento (maggiore è l'età alla diagnosi, maggiore è il rischio di sviluppare POI), dal tipo di neoplasia, dal tipo di trattamento e soprattutto dalla somma di radioterapia e agenti alchilanti (7-8).

Un recente studio americano evidenzia come le donne con neoplasia trattate con alchilanti, anche a fronte di livelli di FSH normali, presentino una riduzione dei livelli di AMH e un numero di follicoli ridotto (9). Ed uno studio successivo evidenzia, in pazienti trattate per linfoma di Hodgkin, un azzeramento dei livelli sierici di AMH con un trattamento intensivo con alchilanti; il dato sorprendente tuttavia è che alcune pazienti di età < 30 anni, anche con AMH azzerato, hanno comunque ottenuto spontaneamente una gravidanza (10), per cui le attuali linee guida nella sorveglianza delle donne trattate in infanzia o ado-

lescenza con alchilanti non raccomandano il dosaggio di AMH per la valutazione di un'eventuale POI nelle donne < 25 anni di età (5).

Per quanto riguarda le cause infettive, il loro ruolo eziopatogenetico è controverso, ma vi sono alcuni articoli che riportano patologie infettive associate alla POI quali parotite, tubercolosi, HIV, Malaria, Shigella, Varicella, Rosolia, Citomegalovirus (1).

Un accenno infine alle **cause epigenetiche**: il concetto di programmazione dello sviluppo della salute della prole è oggi universalmente accettato. Vi è infatti un periodo critico nella fase di sviluppo intrauterino, con un adattamento del feto all'ambiente in cui si sviluppa, che si esprime con una "programmazione" fetale, durante la quale si consolida il fenotipo del feto stesso. L'esposizione ad un ambiente subottimale durante lo sviluppo comporta delle modificazioni nella fisiologia e nel metabolismo che persistono nella vita adulta e che possono essere trasmesse alle generazioni successive, con incrementato rischio di sviluppare patologie cardiovascolari e metaboliche, e ridotta longevità.

Recenti studi hanno evidenziato che anche la funzione riproduttiva della prole può essere influenzata dall'ambiente intrauterino, sia per quanto riguarda l'età del menarca, sia per quanto riguarda la fertilità, sia per quanto riguarda l'età alla menopausa (11-12).

Pertanto anche una particolare impostazione epigenetica può essere oggi considerata come causa di POI.

frequente giovane età delle pazienti e le conseguenze a lungo termine della patologia. Infatti, mentre le conseguenze a breve/medio termine dell'insufficienza ovarica precoce, sono sovrapponibili a quelle della comune menopausa (disturbi neurovegetativi quali sintomatologia vasomotoria, insonnia; disturbi del tono dell'umore, quali depressione e ansietà; disturbi relazionali quali timidezza, ansietà sociale, scarsa energia; disturbi della sfera sessuale quali sindrome genitourinaria, dispareunia, calo libido), i disturbi a lungo termine sono peculiari della POI.

È importante sottolineare come in queste donne, che sono giovani, il rischio cardiovascolare sia molto aumentato (RR di IMA 1.66-1.7), così come la possibilità di danno osseo (osteopenia e osteoporosi), di disfunzioni cognitive e di un aumentato rischio di morte precoce dovuta a qualsiasi patologia. Ancora più rilevante in quei soggetti che non abbiano una sintomatologia vasomotoria e quindi temporeggino nell'assumere un'eventuale terapia sostitutiva (14-15).

La terapia ormonale è necessaria e fondamentale per queste pazienti, ma è da personalizzare in base all'età, all'intermittenza ed imprevedibilità della funzione ovarica, oltre che ai bisogni della donna (contraccezione o desiderio prole); devono inoltre essere considerati l'eziopatogenesi della POI ed i possibili rischi da essa derivanti (rischio tromboembolico; malattie cardiovascolari in donne sopravvissute a neoplasia; patologia tumorale secondaria).

A funzionalità ovarica stabilmente compromessa prende avvio un trattamento ormonale **al minor dosaggio efficace per l'età** e idealmente "neutro" dal punto di vista metabolico, oncologico e cardiovascolare.

La somministrazione di estrogeni naturali per via transdermica permette di ottenere un effetto

positivo su quadro lipidico, markers dell'infiammazione e pressione arteriosa, un netto miglioramento della funzione endoteliale vascolare, assenza di effetto soppressivo sui livelli di IGF-I (e quindi effetto doppiamente positivo sulla densità ossea); l'aggiunta del progesterone naturale o del didrogesterone permette di avere un effetto metabolico neutro (2; 16).

È ormai considerazione unanime che la POI sia una condizione patologica. L'approccio alle complicanze sulla salute della donna deve essere valutato da ginecologo e medico curante in maniera differente rispetto a quelle di una menopausa naturale.

La terapia ormonale sostitutiva (TOS) dovrebbe essere il primo approccio terapeutico, in quanto:

■ **è un'efficace terapia** per le conseguenze a breve e lungo termine della POI;

■ **è da preferire ad una terapia con contraccettivi ormonali** (da valutare in caso di necessità anticoncezionale, ma non possono propriamente essere considerati terapia sostitutiva);

■ **è indicata per prevenire osteoporosi**, patologie cardiovascolari e sindrome genito-urinaria, oltre a migliorare la qualità di vita;

■ **costituisce il primo intervento** per una paziente con POI che presenti già osteoporosi.

Unico aspetto attualmente controverso è il dosaggio della TOS da utilizzarsi per queste pazienti: infatti, se il concetto di minor dosaggio efficace è fondamentale in menopausa, nelle pazienti giovani con POI potrebbe non essere sufficiente, tanto è vero che il Comitato Inglese per la Pratica in Ginecologia si esprime con la necessità di una terapia ormonale a dosaggi fisiologici: E2 transdermico 100 mcg (rispetto ai 50 mcg normalmente utilizzati in menopausa) associato al Progesterone naturale (nelle donne non isterectomizzate), fino ad un'età compatibile con la menopausa (17-18).

Per saperne di più

1. Ebrahimi M e Asbagh FA. Pathogenesis and causes of premature ovarian failure: an update. *IJFS*, 2011; 5: 54-65.
2. The ESHRE Guideline Group on POI. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*, 2016; 31: 926-37.
3. Tucker EJ, Grover SR, Bachelot A et al. Premature ovarian insufficiency: new perspectives on genetic cause and phenotypic spectrum. *Endocrine Rev*, 2016; 37: 609-35.
4. Qin Y, Jiao X, Simpson JL, Chen Z-J. Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments and opportunities. *Hum Reprod Update*, 2015; 21: 787-808.
5. van Dorp W, Mulder RL, Kremer LCM, et al. Recommendations for premature ovarian insufficiency surveillance for female survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium. *J Clin Oncol*, 2016; 34: 3440-50.
6. AIRTUM Working Group; AIEOP Working Group. Italian cancer figures, report 2012: Cancer in children and adolescents. *Epidemiol Prev*, 2013; 37 (S1): 1-225.
7. De Vos M, Fauser BCJ. Primary ovarian insufficiency. *Lancet* 2010; 376: 911-21.
8. Tonorezos ES, Hudson MH, Edgar AB, et al. Screening and management of adverse endocrine outcomes in adult survivors of childhood and adolescent cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015; 3: 545-55.
9. Gracia CR, Sammel MD, Freeman E, et al. Assessing the impact of cancer therapies on ovarian reserve. *Fertil Steril* 2012; 97: 134-40.
10. Behringer K, Mueller H, Goergen H, et al. Gonadal function and fertility in survivors after Hodgkin lymphoma treatment within the German Hodgkin study group HD13 to HD15 trials. *J Clin Oncol* 2013; 31: 231-9.
11. Hallows SE, Regnault TRH, Betts DH. The long and short of it: the role of telomers in fetal origins of adult disease. *J Pregnancy*, 2012; 638476. Epub 2012 Oct 3.
12. Aiken CE, Tarry-Adkins JL, Ozanne SE. Transgenerational developmental programming of ovarian reserve. *Sci Rep*, 2015; 3: 5:1675.
13. Chaloutsos K, Aggelidis P, Pampanos A et al. Premature ovarian insufficiency: an adolescent series. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2017; 30: 615-9.
14. Nguyen HH. Premature ovarian insufficiency in general practice: meeting the needs of women. *Aust Fam Physician*, 2017; 46: 360-6.
15. Podfigurna-Stopa A, Czyzyk A, Grymowicz M, et al. Premature ovarian insufficiency: the context of long-term effects. *J Endocrinol Invest*, 2016; 39: 983-90.
16. Rott H. Prevention and treatment of venous thromboembolism during HRT: current perspectives. *Int J General Med*, 2014; 7: 433-40.
17. Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion n° 698: Hormone Therapy in primary ovarian insufficiency. *Obstet Gynecol*, 2017; 129: e134-e141.
18. Hamoda H. The British Menopause Society and Women's Health Concern recommendations on the management of women with premature ovarian insufficiency. *Post Reproductive Health*, 2017; 23: 22-35.

OMESSA DIAGNOSI

“Vita peggiore di quella attesa”: ospedale non riconobbe sindrome di Down, risarcimento da mezzo milione di euro



Pordenone, la mamma aveva vent'anni e non è stata informata degli screening

Mezzo milione di euro da risarcire alla mamma, poco più che ventenne all'epoca, per non essersi accorti che il nascituro era affetto da sindrome di Down. **È la sentenza del Tribunale civile di Pordenone, che va oltre il danno biologico e riconosce che a causa di quell'errore medico i genitori hanno condotto una vita diversa e peggiore da quella che avrebbero potuto.** L'Aulss 4 del Veneto Orientale e l'allora primario di ostetricia e ginecologia di Portogruaro (Venezia) dovranno pagare per responsabilità medica conseguente all'omessa diagnosi di una malformazione genetica, in questo caso sindrome di down, del bambino di una giovane donna, poco più che ventenne, residente nel portogruarese.

I fatti risalgono alla fine degli anni 2000. La battaglia giudiziaria dei genitori del piccolo, che si sono affidati agli avvocati Gianluca Liut e Ilaria Giraldo, è iniziata nel 2012 per ottenere l'accertamento della responsabilità professionale del medico e della struttura sanitaria. “Il medico non aveva sottoposto la donna allo screening e a nessun esame di diagnosi prenatale – fa sapere lo studio legale della donna –. La gestante infatti avrebbe dovuto essere informata della possibilità di sottoporsi a uno degli esami di indagine prenatale invasiva, come amniocentesi e villocentesi, con i relativi rischi ma anche con i vantaggi di una diagnosi certa”.

Il Tribunale ha accolto la domanda di risarcimento del danno per omessa informazione ed errore medico in ordine alla diagnosi di malformazione del feto e ha liquidato ai genitori il danno patrimoniale da nascita indesiderata del figlio causata dall'errore medico, costituito dal costo economico maggiore di quanto necessario al mantenimento di un figlio non affetto dalla sindrome. “La fattispecie – scrive il giudice Francesco Tonon – costituisce un caso paradigmatico di lesione di un diritto della persona, di rilievo costituzionale, che indipendentemente da un danno morale o biologico impone comunque al danneggiato di condurre giorno per giorno, nelle occasioni più minute come in quelle più importanti, una vita diversa e peggiore di quella che avrebbe altrimenti condotto”.