



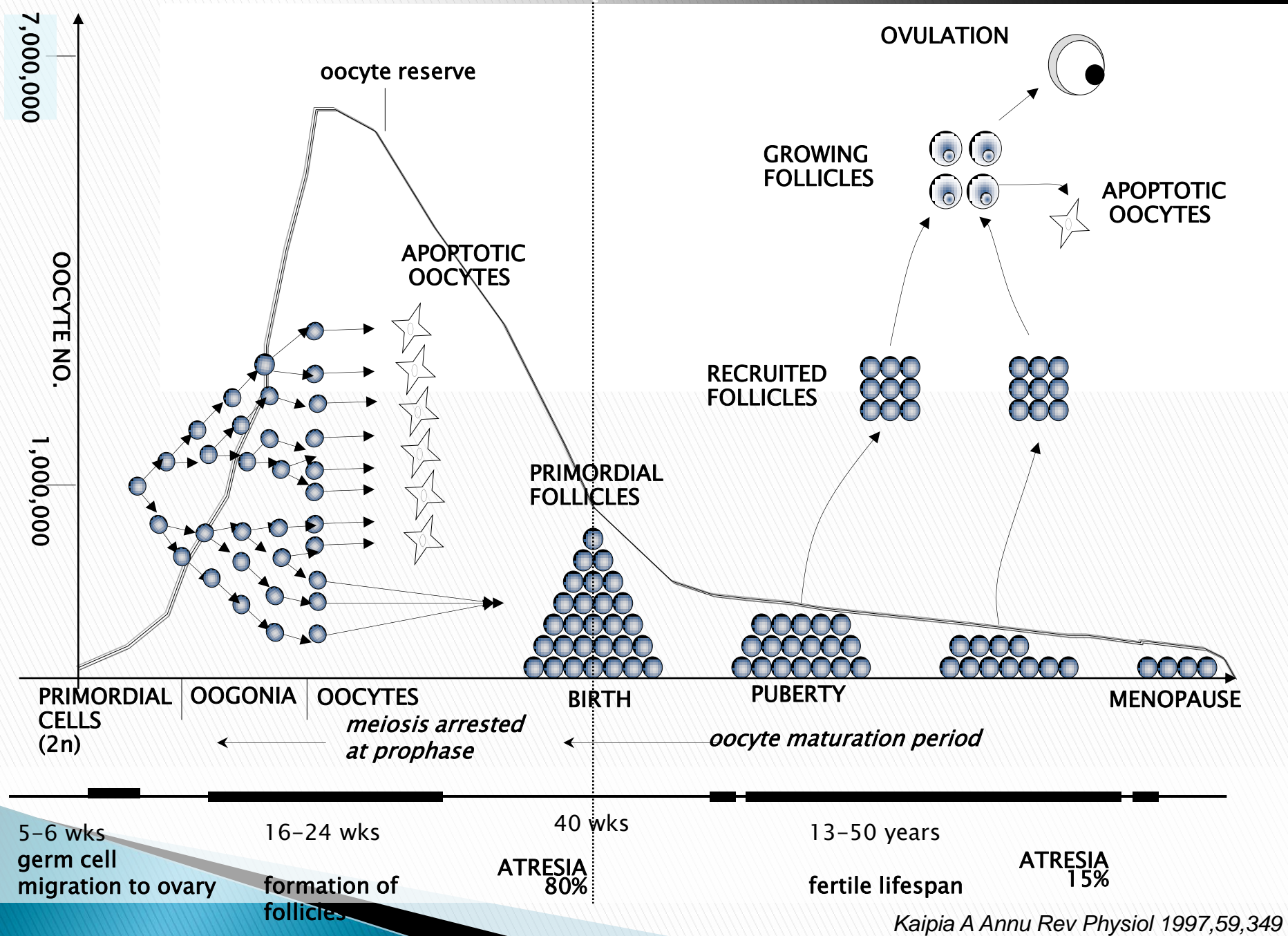
Klinika Endokrynologii Ginekologicznej
Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

PRZEDWCZESNE WYGASANIE CZYNNOŚCI JAJNIKÓW

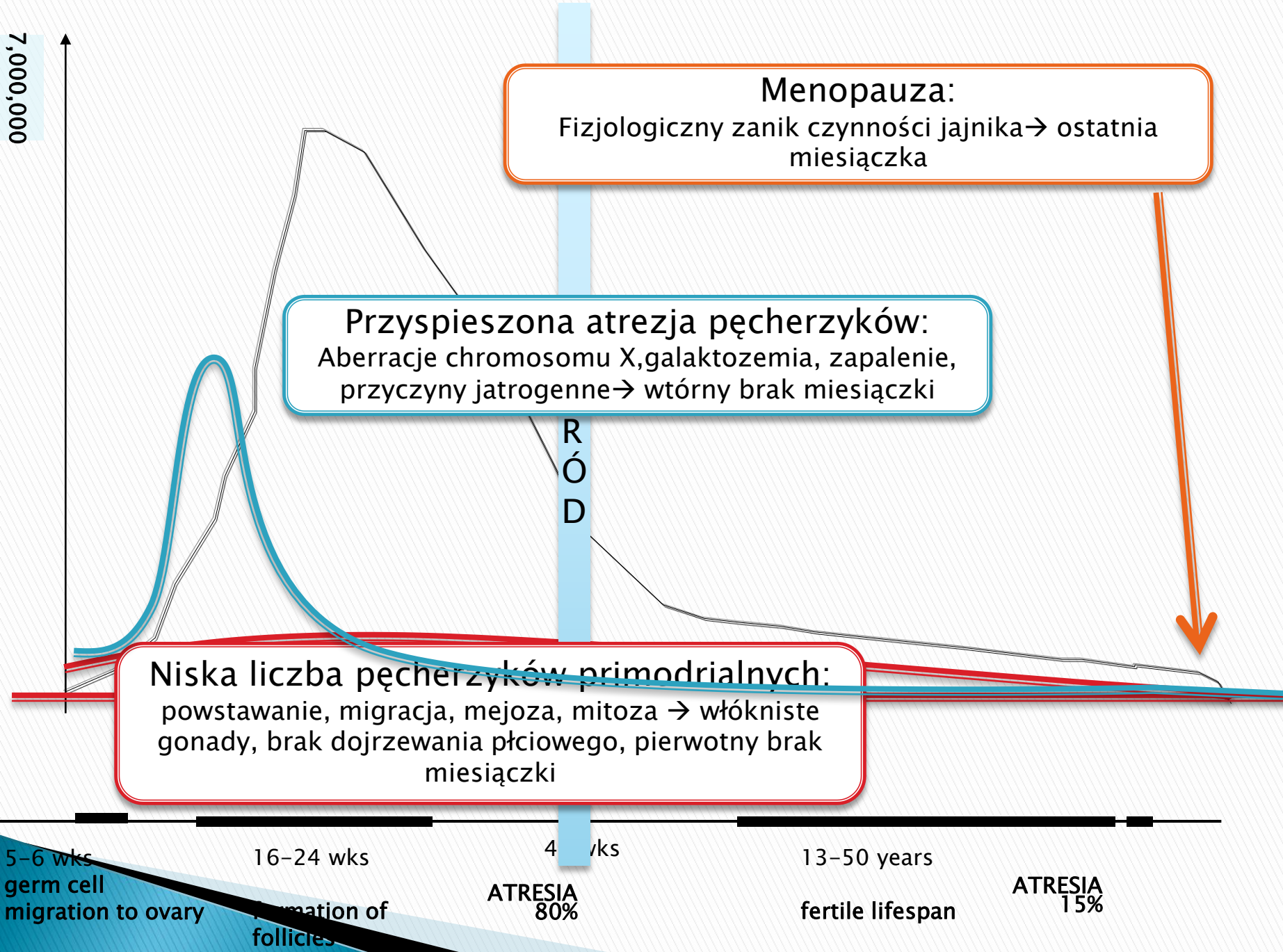
nowości w diagnostyce i leczeniu

Błażej Męczekalski

WSTEP – FOLLIKULOGENEZA W ŻYCIU KOBIETY



7,000,000



Menopauza:
Fizjologiczny zanik czynności jajnika → ostatnia miesiączka

Przyspieszona atrezja pęcherzyków:
Aberracje chromosomu X, galaktozemia, zapalenie, przyczyny jatrogenne → wtórny brak miesiączki

Niska liczba pęcherzyków primordialnych:
powstawanie, migracja, mejoza, mitoza → włókniste gonady, brak dojrzewania płciowego, pierwotny brak miesiączki

5-6 wks
germ cell
migration to ovary

16-24 wks
formation of
follicles

4 wks
ATRESIA
80%

13-50 years
fertile lifespan

ATRESIA
15%

Przyspieszona atrezja pęcherzyków:
Aberracje chromosomu X, galaktozemia, zapalenie,
przyczyny jatrogenne → wtórny brak miesiączki

Niska liczba pęcherzyków primordialnych:
powstawanie, migracja, mejoza, mitoza → włókniste
gonady, brak dojrzewania płciowego, pierwotny brak
miesiączki

POF

**Przedwczesne wygasanie
czynności jajników**

**> 10 lat różnicy w czasie wystąpienia
ostatniej miesiączki**

menopauza

Menopauza:
Fizjologiczny zanik czynności jajnika → ostatnia
miesiączka

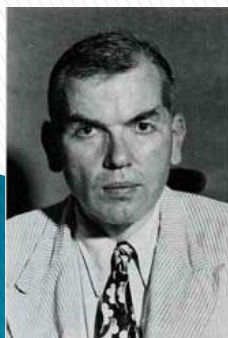
- utrata czynności jajnika nie musi być trwała
- 50% młodych kobiet z POF wykazuje okresowo i nieprzewidywalnie czynność gonad.

POF

trwała utrata czynności
jajnika po ostatniej
miesiączce.

menopauza

- ▶ W 1942 r. Fuller Albright opisał nowy zespół u kobiet charakteryzujący się brakiem miesiączki, niedoborem estrogenów i stężeniami FSH charakterystycznymi dla menopauzy.
- ▶ Użył nazwy “primary ovarian insufficiency”



Albright F, Smith PH, Fraser R. A syndrome characterized by primary ovarian insufficiency and decreased stature. Am J Med Sci. 1942; 204:625-48.

Nazewnictwo POF	Pub Med no
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

POF – premature ovarian failure

brak miesiączki
(pierwotny lub
wtórny)

hipoestrogenizm

FSH >40 IU/L
przed 40 r. ż.

*dwukrotnie stwierdzone
w odstępie 4–6 tyg*

Maturitas 67 (2010) 91–93

Contents lists available at ScienceDirect

Maturitas

journal homepage: 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

POF – epidemiologia

- ▶ **1% kobiet przed 40 r.ż.**
- ▶ **0,1% kobiet przed 30 r.ż.**
- ▶ **0,01% kobiet przed 20 r.ż.**

- ▶ **Szacunkowo:**
 - 10–28% kobiet z pierwotnym brakiem miesiączki
 - 4–18% kobiet z wtórnym brakiem miesiączki

- Związek między występowaniem a:**
- **Wiekem**
 - **Występowaniem autoprzeciwciał**
 - stężenie peroksydazy tarczycowej (TPO),
 - **Paleniem tytoniu**

POF – etiologia

Pierwotne POF

Idiopatyczne

Genetyczne

Autoimmunologiczne

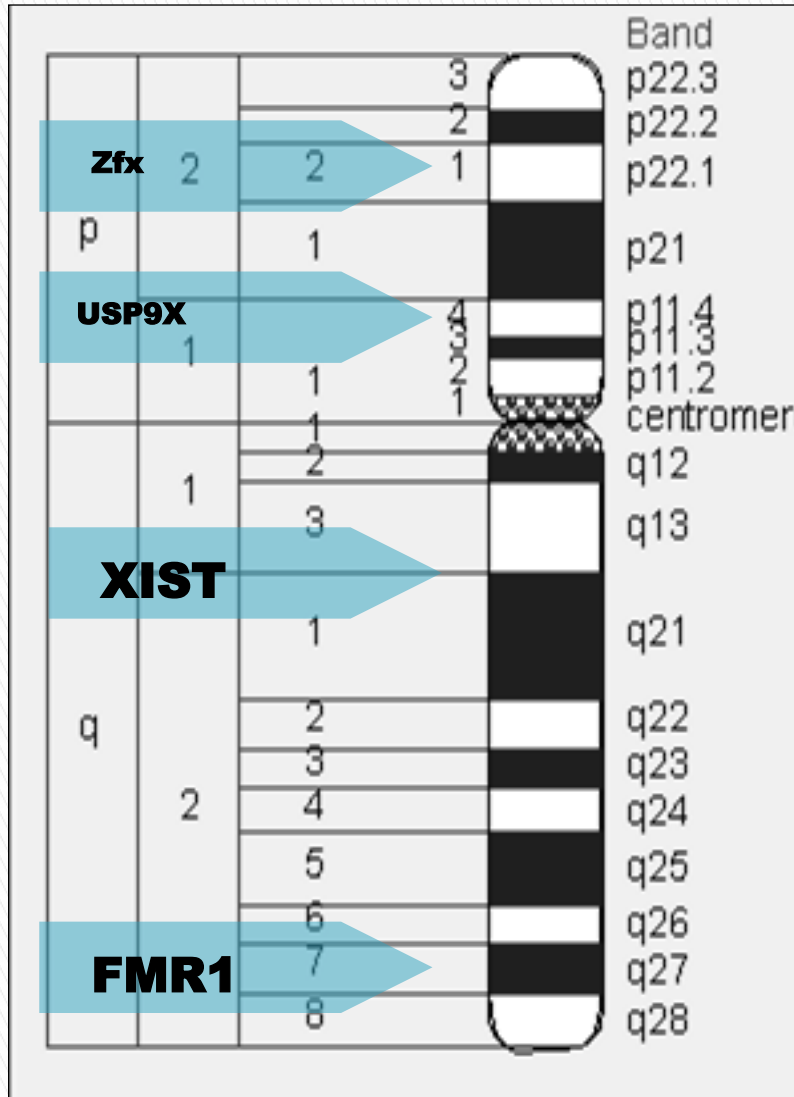
Enzymatyczne

Wtórne POF

Jatrogenne

Poinfekcyjne

POF – etiologia



▶ podłoże genetyczne

- brak jednego z chromosomów X (np. zespół Turnera, mozaicyzm),
- aberracje chromosomu X:
 - Xq 13–26:
 - XIST – X inactivation site
 - DIA
 - Zfx X, USP9X
 - FMR1
- Mutacje punktowe genów: receptora FSH, LH, Inhibiny B, FOXL2
- Geny specyficzne do oocyty

Wzrostowe POF

POF – etiologia

▶ choroby

autoimmunologiczne 17%

◦ współprzebiegają z innymi:

- choroba Hashimoto, pierwotna autoimmunologiczną niedoczynność kory nadnerczy, toczeń rumieniowaty trzewny, reumatoidalne zapalenie stawów, cukrzyca

-Niedobory enzymatyczne:

(obecne pęcherzyki primordialne)

- ▶ desmolazy cholesterolu
- ▶ 17 α -hydroksylazy
- ▶ 17, 20-desmolazy
- ▶ urydylotransferazy glukozy-1 fosforanowej: galaktozemia:

Pierwotne POF

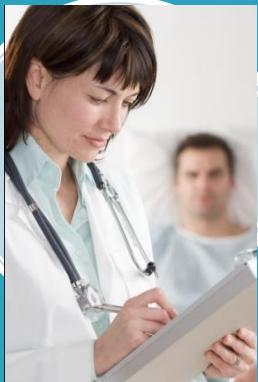
POF – etiologia

- Czynniki jatrogenne (chemio/radioterapia, obustronne usunięcie przydatków) – 35%
- infekcje (ospa, szigelloza, malaria, CMV, świnka) – 3,5 %
- choroby gorączkowe – np. dur brzuszny, malaria, ospa



wtórne

POF – diagnostyka



Wywiad

Badanie



Badania

hormonalne



Badania

dodatkowe

ustalenie rozpoznania

ustalenie etiologii

choroby współistniejące

POF – diagnostyka

- Zabiegi operacyjne (jajnik)
 - Chemioterapia, radioterapia
 - Zakażenia (świnka i AIDS)
 - Choroby autoimmunologiczne:
 - choroba Addisona, choroby tarczycy, cukrzyca, SLE, rzs, bielactwo, choroba Crohna, zespół Sjögrena
 - Objawy niewydolności nadnerczy:
 - spadek masy ciała, jadłowstręt, bóle brzucha, hiperpigmentacja skóry, zwiększone przyjmowanie soli
 - Objawy hipostrogenizmu
 - Wywiad rodzinny w kierunku POF i chorób autoimmunologicznych
- ▶ amenorrhea, oligomenorrhea
 - ▶ objawy naczynioruchowe
 - ▶ kołatania serca, trudności w zapamiętywaniu i koncentracji, bezsenność
 - ▶ wahania obniżonego nastroju
 - ▶ objawy hipostrogenizmu: suchość pochwy, spadek libido
 - ▶ bóle stawów
 - ▶ zespół suchego oka

Wywiad

Objawy

POF – diagnostyka

- FSH ($>40 \mu\text{IU/mL}$) 2x w odstępie 2–6 tyg.
- LH (szczególnie \uparrow w oophoritis)
- E2



wywiad

Rozpoznanie
POF

USG – rola
wspomagająca

POF diagnostyka

- ▶ PRL
- ▶ Testosteron
- ▶ Progesteron
- ▶ TSH, fT4
- ▶ Autoprzeciwciała:
 - przeciwtarczycowe (aTPO, aTG, aTSHr),
 - przeciwnadnerczowe
 - przeciwjajnikowe
 - w razie objawów klinicznych inne: ANA, RF etc.
- ▶ Badanie kariotypu:
 - Szczególnie u kobiet poniżej 30 r.ż.
 - Mutacje genu FMR1 – szczególnie jeśli w wywiadzie rodzinnym upośledzenie umysłowe, zespół łamliwego X
- ▶ Densytometria (DEXA)
- ▶ W razie podejrzenia choroby Addisona: test z ACTH

ustalenie etiologii

choroby współistniejące

POF – nowe markery

▶ Hormon anty–müllerowski

(anti–müllerian hormone – AMH)

- ▶ produkowany przez komórki ziarniste pęcherzyków preantralnych i uważany za najwcześniejszy marker spadku rezerwy jajnikowej,
 - Może być lepszym predyktorem POF niż FSH
 - Mniejsza zmiennością między cyklami i w ich trakcie
- ▶ w grupie z POF znamienne mniejsze stężenia AMH w porównaniu z grupą kontrolną:
- ▶ $AMH < 1,0$ ng/ml może rozpoznać POF u 96,5% kobiet

- ▶ liczba pęcherzyków antralnych, ocena stężenia estradiolu oraz inhibiny B mają ograniczone znaczenie w diagnostyce POF

Choroby współistniejące

▶ Choroby autoimmunologiczne:

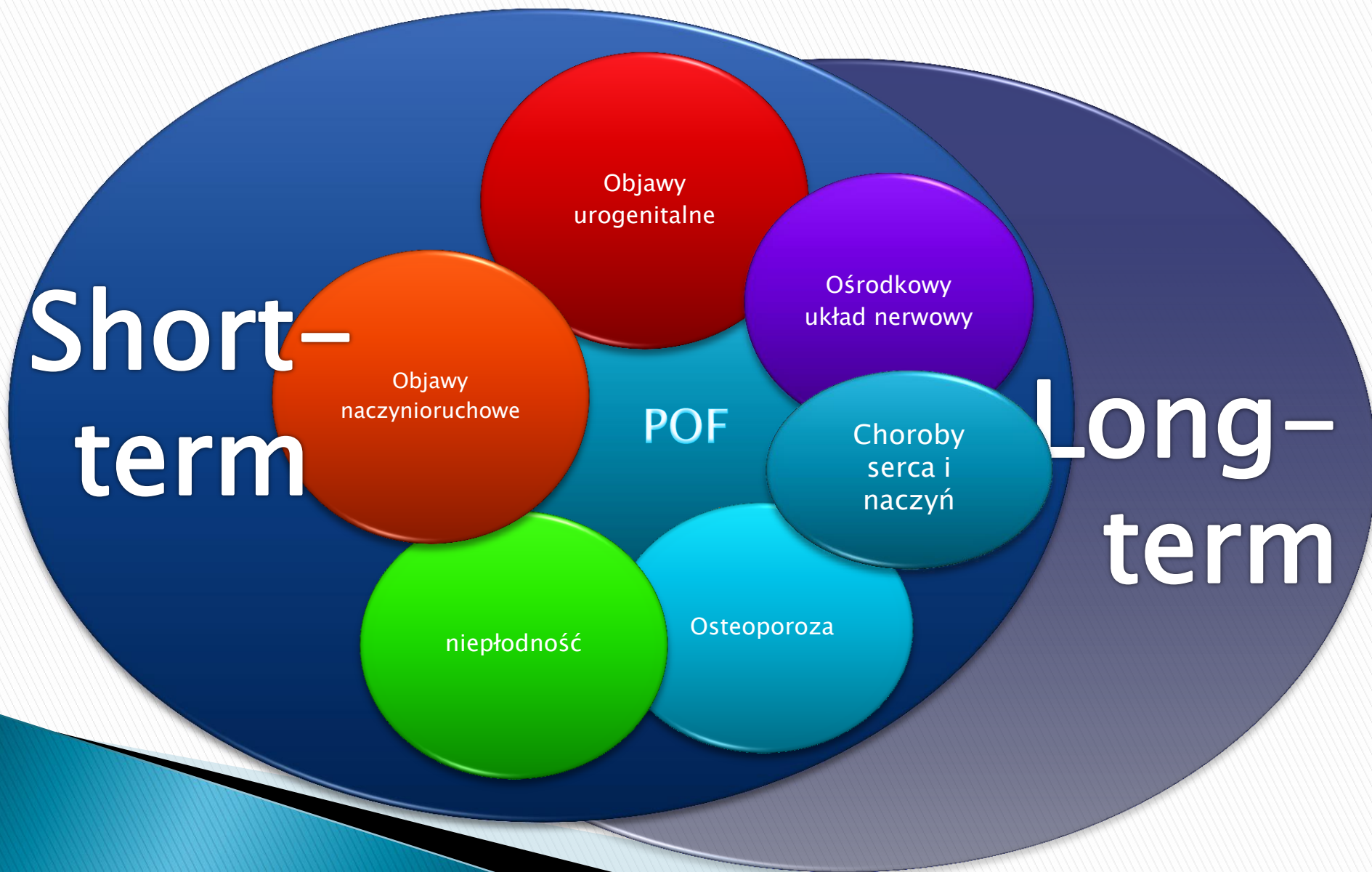
- Niedoczynność tarczycy: 25%
- Choroba Addisona: 3%
- Cukrzyca: 2,5 %

- Autoimmunologiczne zespoły wielogruczołowe:
- **APS 1**: niedoczynność przytarczyc + niedokrwistość + kandydoza śluzówek: w 60% przypadków POF
- **APS 2**: choroba Addisona, insulinozależna DM, niedoczynność tarczycy, POF

POF: diagnostyka zabiegowa

- ▶ Biopsja jajników nie jest zalecana:
 - ciężce występowały niezależnie od wyników biopsji jajników co wynika z problemów z pobraniem w pełni miarodajnej próbki
- ▶ Usunięcie gonad u pacjentek z chromosomem Y
- ▶ Laparoscopia nie jest standardowo zalecana

Konsekwencje POF



Konsekwencje POF

Zwiększone ryzyko :

- osteoporozy,
- chorób układu sercowo-naczyniowego,
- demencji,
- zaburzenia funkcji poznawczych,
- choroby Parkinsona

Niepłodność:

5-10% pacjentek- powrót miesiączki
1-5% pacjentek zachodzi w ciążę

Konieczne
leczenie

Postępowanie

1. Konsultacja, informacja, wsparcie emocjonalne (psycholog)
2. Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) do 50 rż
3. Suplementacja Ca i wit. D, aktywność fizyczna
 4. Kwestie płodności
 5. Choroby współistniejące
6. Indywidualizacja terapii w zależności od odpowiedzi pacjentki

HTZ

1. Sekwencyjna vs ciągła HTZ:
 1. Preferowana sekwencyjna szczególnie na początku leczenia
2. Droga doustna vs parenteralna:
 1. Mniejszy wpływ na profil lipidowy, czynniki prozakrzepowe terapii parenteralnej
 2. Gorszy *compliance* przy systemach transdermalnych
3. Dawkowanie:
 1. Wyższe dawki niż u kobiet po menopauzie:
 1. 75–100 ug E2 w TTS, CEE – 0,625–1,0 mg/d, E2 – 2 mg
 - Terapie niskodawkowe i ultraniskodawkowe nie są zalecane
4. Indywidualizacja terapii:
 1. Przerwy w HTZ – 1x na rok na początku leczenia

Leczenie inne niż hormonalne

- ▶ Leki ziołowe:
 - Brak dowodów by mogły zastąpić HTZ

- ▶ Bisfosfoniany, ranelinian strontu, SERM:
 - Brak badań w POF
 - Nieznany wpływ bisfosfonianów i ranelinianu strontu na ryzyko złamań w długotrwałej terapii przed menopauzą

POF: zapobieganie osteoporozie

- ▶ HTZ
- ▶ Suplementacja 800–1000 mg wapnia + 800 j. wit. D
- ▶ Aktywność fizyczna
- ▶ Rola bisfosfonianów – brak badań w grupie POF
- ▶ Badanie DEXA

POF leczenie niepłodności

- ▶ Donacja oocytów: metoda z wyboru
- ▶ Skuteczność – niższa u pacjentek z POF na tle radio- lub chemioterapii
- ▶ Wpływ na skuteczność metody ma głównie wiek oocytów a nie wiek biorkzyni
 - podjęcie leczenia bezpośrednio po rozpoznaniu POF nie jest zalecane a powinno mieć miejsce po uzyskaniu pełnej samodzielności emocjonalnej i finansowej
- ▶ U kobiet poddawanych chemioterapii i radioterapii najskuteczniejszą metodą jest mrożenie embrionów – możliwe tylko w wybranych przypadkach.
- ▶ Podawanie wysokich dawek gonadotropin:
 - Nie wykazano skuteczności,
 - ryzyko związane z nasileniem procesów autoimmunologicznych (ekspozycja antygenów jajnikowych)

POF – opis przypadku

- ▶ Do Katedry i Kliniki Endokrynologii Ginekologicznej UM w Poznaniu przyjęta:
 - 32-letnia pacjentka – zaburzenia cyklu miesięczkowego – AMENORRHEA od 7 miesięcy
 - wywiad: objawy wypadowe – uderzenia gorąca do głowy, kołatanie serca, nadmierna potliwość, zaburzenia snu, pamięci i koncentracji od około 5 miesięcy
 - wywiad położniczy 32 (1-0-2)
 - brak chorób przewlekłych / operacji w wywiadzie
 - wywiad rodzinny – bez znaczenia
- ▶ Badanie ginekologiczne:
 - suchość śluzówki pochwy,
 - trzon macicy mniejszy niż w normie, palczkowatego kształtu,
 - małe niebadalne przydatki

POF – opis przypadku

Badanie laboratoryjne	
LH	37,58 mIU/mL
FSH	96,91 mIU/mL
Estradiol	6,00 pg/mL
Prolaktyna	14,53 ng/mL
Testosteron	0,36 ng/mL
Kortyzol godz. 7–10, godz. 16–20.00	801,30 nmol/L , 761,70 nmol/L
TSH	4,09 uIU/mL
fT4	1,37 ng/dL
Insulina	8,34 mU/ml

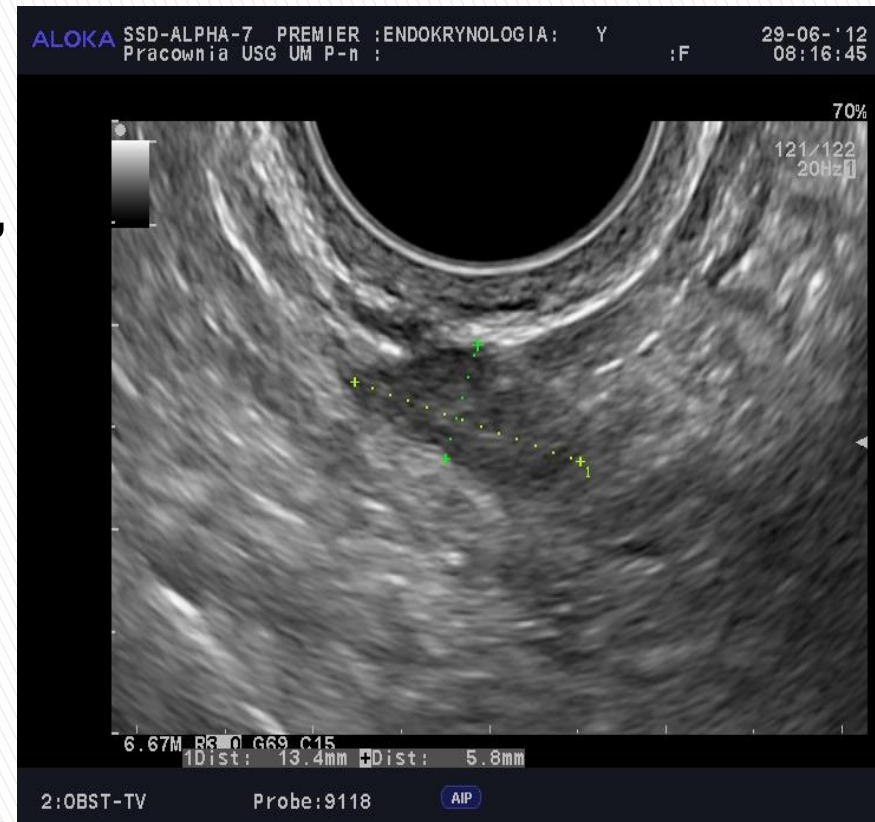
POF – opis przypadku

Badanie laboratoryjne	
Glukoza	71,0 mg/dL
CRP	0,22 mg/L
Cholesterol całkowity	135,4 mg/dL
TAG	62,5 mg/dL
HDL- cholesterol	64,1 mg/dL
LDL – cholesterol	58,8 mg/dL

Powtórne badanie	
FSH	95,73 mIU/mL
Estradiol	5,90 pg/mL

POF – opis przypadku

- ▶ **USG narządu rodniego TV:**
 - trzon macicy w przodozgięciu, w wymiarze podłużnym 37 mm, w wymiarze przednio-tylnym 22 mm, a szerokość trzonu macicy wynosiła 35 mm, objętość macicy 14,24 cm³, kształt palczkowaty,
 - endometrium – 2 mm
 - przydatki prawe: jajnik prawy wielkości 13 mm x 6 mm x 5 mm, o strukturze przeważająco litej, objętość 0,2 cm³, przydatki lewe: niewidoczne,



POF – opis przypadku

- ▶ Badanie densytometryczne odcinka lędźwiowego kręgosłupa:
 - gęstość mineralna kości w odcinku L₁– L₄ kręgosłupa lędźwiowego 1,020 g/cm³ (86% wartości szczytowej – wskaźnik T/–1,60), (86% normy wiekowej (wskaźnik Z/–1,60) – OSTEOPENIA odcinka lędźwiowego kręgosłupa

Nowe kierunki w POF

1. Potrzeba dalszych badań:

1. *Nick Panay and Anna Fenton: "Premature ovarian insufficiency: working towards an international database,, Climacteric (2012;15:295–6)*

– stworzenie międzynarodowego konsorcjum ds. badań w POF:

1. Ocena rezerwy jajnikowej
2. Przyczyny idiopatycznego POF
3. Jatrogenny POF – zapobieganie
4. Droga, dawkowanie i rodzaje HTZ
5. Leczenie osteoporozy

Dziękuję za uwagę



Terapia w zespole Turnera

- ▶ 10–11 – obserwacja cech dojrzewania (skala Tannera) i poziom FSH
- ▶ 12–13 – rozpoczęcie terapii małą dawką E2 (przy braku cech dojrzewania)
 - suplementacja: wapń
- ▶ 12,5–15 – zwiększanie dawki E2 przez kolejne 2 lata do dawki dla dorosłych
- ▶ 14–16 – wstawka progesteronowa po 2 letniej terapii E2:
 - wiąże to się z koniecznością wyindukowania dojrzałości piersi i macicy
- ▶ 14–30 – pełne dawki HTZ (E+P) – kontrola grubości błony śluzowej macicy
- ▶ 30–50 – niższe dawki – pod kontrolą czynników ryzyka osteoporozy (BMD), mammografia od 45–50 rż
- ▶ zindywidualizowane poradnictwo dotyczące:
 - konsekwencji dojrzewania płciowego, możliwości rozrodczych, życia płciowego
 - chorób przenoszonych drogą płciową
- ▶ suplementacja androgenów (?)

POF – opis przypadku II

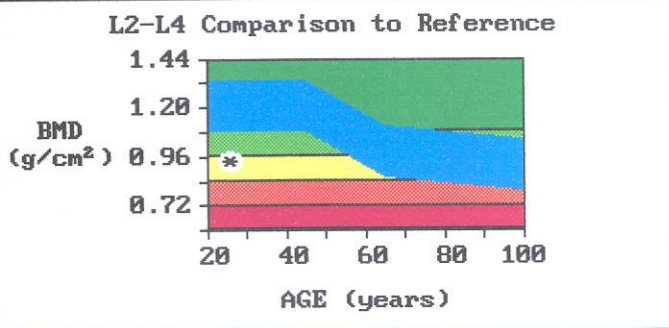
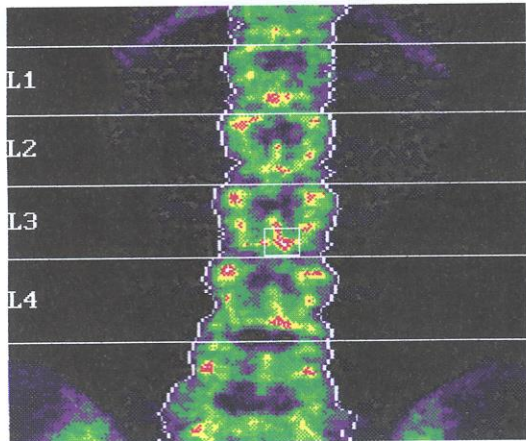
- ▶ Do Katedry i Kliniki Endokrynologii Ginekologicznej UM w Poznaniu przyjęta:
 - 26-letnia pacjentka – zaburzenia cyklu miesięczkowego – OLIGOMENORRHEA od 2 LAT
 - wywiad: nadmierna potliwość, zaburzenia snu, od około ROKU
 - WYWIAD POŁOŻNICZY: 26 (2-0-2)
 - reumatoidalne zapalenie stawów/ brak operacji w wywiadzie
 - wywiad rodzinny – toczeń rumieniowaty układowy
 - Badanie ginekologiczne:
 - suchość śluzówki pochwy,
 - trzon macicy mniejszy niż w normie, palczkowatego kształtu,
 - małe niebadalne przydatki

POF – opis przypadku-II

Badanie laboratoryjne	
LH	60,53 mIU/mL
FSH	74,82 mIU/mL
Estradiol	<5 pg/mL
Cholesterol całkowity	230,4 mg/dL
TAG	150,5 mg/dL
HDL- cholesterol	53,1 mg/dL
LDL - cholesterol	120,8 mg/dL

PATIENT ID: GORYNIAK [redacted] SCAN: 3.65 27.03.2006
 NAME: GORYNIAK, AGN [redacted] ANALYSIS: 3.65 27.03.2006

ID: GORYNIAK, AGNIES [redacted] E: 27.03.2006



L2-L4 BMD (g/cm ²) ¹	0.943 ± 0.01
L2-L4 % Young Adult ²	79 ± 3
L2-L4 % Age Matched ³	79 ± 3
L2-L4 sBMD (mg/cm ²) ⁷	898 ± 10

LUNAR®

IMAGE NOT FOR DIAGNOSIS

Age (years).....	26	Large Standard.....	263.14	Scan Mode.....	Medium
Sex.....	Female	Medium Standard.....	196.69	Scan Type.....	DPX
Weight (Kg).....	65.0	Small Standard.....	139.70	Collimation (mm).....	1.68
Height (cm).....	170	Low keV Air (cps)...	767774	Sample Size (mm).....	1.2x 1.2
Ethnic.....	White	High keV Air (cps)..	450301	Current (uA).....	750
System.....	6982	Rvalue (%Fat).....	1.356(18.1)		

REGION	BMD ¹ g/cm ²	Young Adult ²		Age Matched ³	
		%	T	%	Z
L1	0.849	75	-2.34	75	-2.34
L2	0.918	77	-2.35	77	-2.35
+L3	0.939	78	-2.17	78	-2.17
L4	0.963	80	-1.98	80	-1.98
L1-L2	0.884	77	-2.21	77	-2.21
+L1-L3	0.903	77	-2.22	77	-2.22
+L1-L4	0.922	78	-2.15	78	-2.15
+L2-L3	0.929	77	-2.26	77	-2.26
+L2-L4	0.943	79	-2.14	79	-2.14
+L3-L4	0.953	79	-2.06	79	-2.06

Badanie
 densytometryczne
 odcinka
 lędźwiowego
 kręgosłupa:
 -gęstość mineralna
 kości w odcinku L₁-
 L₄ kręgosłupa
 lędźwiowego
 wskaźnik T/-2,15,
 wskaźnik Z/-2,15) -
 OSTEOPENIA odcinka
 lędźwiowego

POF – opis przypadku III

Do Katedry i Kliniki Endokrynologii Ginekologicznej UM w Poznaniu przyjęta:

- 18-letnia pacjentka – zaburzenia cyklu miesięczkowego – AMENORRHEA SECUNDARIA od 6 miesięcy
- wywiad: objawy wypadowe! Kołatanie serca, wybuchy gorąca od około 6 m-cy
- WYWIAD POŁOŻNICZY: 1 8 (0-0-0)
- Choroba Hashimoto/ brak operacji w wywiadzie
- wywiad rodzinny – choroby tarczycy u matki i babci

Badanie ginekologiczne:

- suchość śluzówki pochwy,
- trzon macicy mniejszy niż w normie, palczkowatego kształtu,

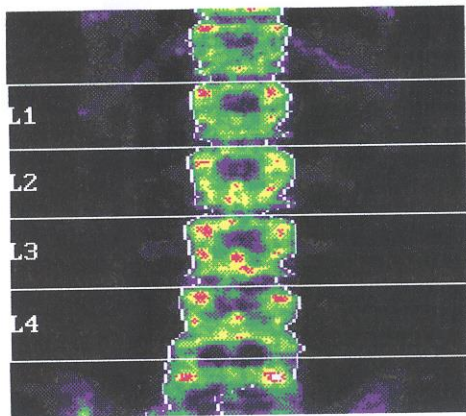
POF – opis przypadku-III

Badanie laboratoryjne	
LH	90,53 mIU/mL
FSH	130,82 mIU/mL
Estradiol	<5 pg/mL
Cholesterol całkowity	350,4 mg/dL
TAG	230,5 mg/dL
HDL- cholesterol	43,1 mg/dL
LDL - cholesterol	180,8 mg/dL

PATIENT ID: ██████████
 NAME: ██████████, ANNA

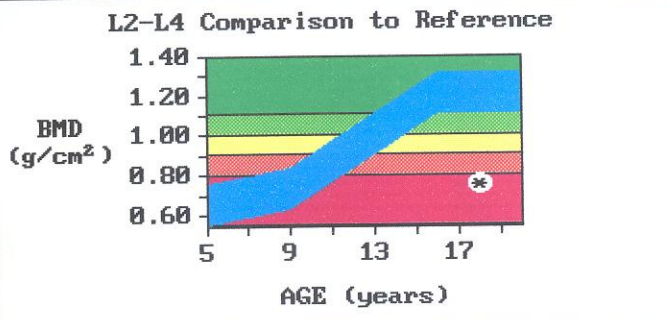
SCAN: 3.8h 26.10.2005
 ANALYSIS: 3.8h 26.10.2005

ID: GRZYWACZ, ANNA SCAN DATE: 26.10.2005



LUNAR®

IMAGE NOT FOR DIAGNOSIS



L2-L4 BMD (g/cm²)¹ 0.753 ± 0.01
 L2-L4 % Young Adult² 63 ± 3
 L2-L4 % Age Matched³ 63 ± 3

Age (years).....	18	Large Standard.....	255.18	Scan Mode.....	Medium
Sex.....	Female	Medium Standard.....	191.13	Scan Type.....	DPX
Weight (Kg).....	51.0	Small Standard.....	135.30	Collimation (mm).....	1.68
Height (cm).....	162	Low keV Air (cps)...	640705	Sample Size (mm).....	1.2x 1.2
Ethnic.....	White	High keV Air (cps)..	399349	Current (uA).....	750
System.....	6982	Rvalue (%Fat).....	1.356(18.2)		

REGION	BMD ¹ g/cm ²	Young Adult ²		Age Matched ³	
		%	T	%	Z
L1	0.663	59	-4.67	59	-4.67
L2	0.746	62	-4.54	62	-4.54
L3	0.775	65	-4.25	65	-4.25
L4	0.739	62	-4.61	62	-4.61
L1-L2	0.707	61	-4.43	61	-4.43
L1-L3	0.732	63	-4.38	63	-4.38
L1-L4	0.734	62	-4.46	62	-4.46
L2-L3	0.761	63	-4.39	63	-4.39
L2-L4	0.753	63	-4.47	63	-4.47
L3-L4	0.755	63	-4.45	63	-4.45

Densytometria
 (2005):
 gęstość kości
 w odc L1-L4 0,734
 g/cm², co
 stanowiło 62 %
 wartości szczytowej
 (T/-4,46) oraz
62% normy
 wiekowej
 (Z/- 4,46)

Antykoncepcja

- ▶ HTZ nie działa antykoncepcyjnie
- ▶ Nie zapewnia pożądanych stężeń estradiolu
- ▶ W celach antykoncepcyjnych:
 - Brak jednoznacznych metod określających potencjał reprodukcyjny pacjentki (FSH, AMH, InhB)
- ▶ Metody barierowe, IUD