

Primarna ovarijska insuficijencija

Ivan Bolanča

Klinika za ginekologiju i porodništvo
KBC Sestre milosrdnice

1. Hrvatski kongres menopauzalne medicine
Zagreb, 21. studeni 2014.

Fuller Albright (1900-1969)

- Primarna ovarijska insuficijencija - sindrom amenoreje, deficita estrogena i menopauzalne razine FSH kod mladih žena

Albright F, Smith PH, Fraser R. A syndrome characterized by primary ovarian insufficiency and decreased stature. Am J Med Sci. 1942;204:625-648.



- Pojmom primarna ovarijska insuficijencija prepoznaje lokaciju problema u jajniku
- 1938 preporučuje liječenje endometralne hiperplazije injekcijama progesterona
- 1945 – „birth control by hormonal therapy” - Albright’s prophecy”

Sinonimi

Prijevremeno
popuštanje
funkcije jajnika

Primarna
insuficijencija
jajnika

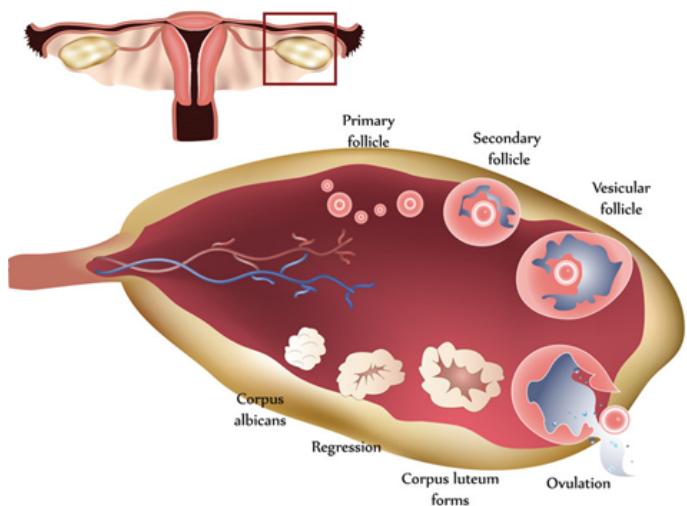
Prijevremena
menopauza

Rana menopauza

Snižena rezerva
jajnika

Hipergonadotropn
i hipogonadizam

....



Definicija - dijagnostički kriteriji

Dob <40

Iregularnost ciklusa >4 mjeseca

- Amenoreja
- Oligomenoreja
- Polimenoreja
- Menometrorrhagia

FSH u postmenopausalnim granicama

- 2 x u razmaku od barem mjesec dana

Uloga AMH u procjeni ovarijske rezerve kod mladih hipergonadotropnih pacijentica sa regularnim ciklusima koje ne zadovoljavaju kriterije za POI

- Knauff E et al. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94:786-92

Učestalost

0.1% ispod 30. godine

1% ispod 40. godine

0.01% ispod 20.godine

- Coulam et al. Obstet Gynecol 1986

Adolescentice s amenorejom 2-10%

- Rebar et al. Ann N Y Acad Sci 2008

Menopauza vs. POI

Normalna menopauza je ireverzibilno stanje

Cca 50% žena s POI i dalje ima intermitentno aktivne jajnike nakon što ciklusi inicijalno stanu

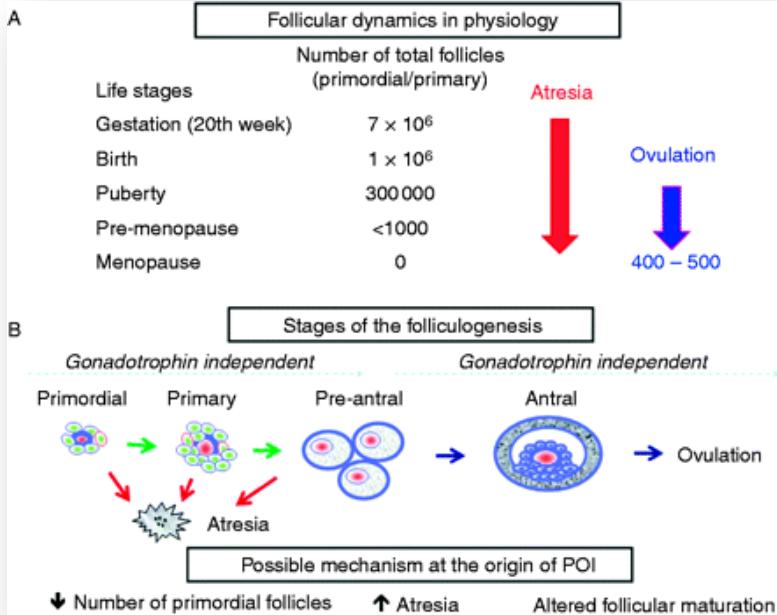
Intermitentna produkcija estrogena, moguće ovulacije

5-10% žena može zanijeti nakon postavljanja dijagnoze POI

Centralna dogma

vs.

Nove ideje



Ovarijske germinativne stanice predstavljaju dinamičnu populaciju koja se stalno obnavlja

- Johnson et al (2004)

Etiologija

Inducirana (jatrogena) POI

Spontana POI

Mehanizmi

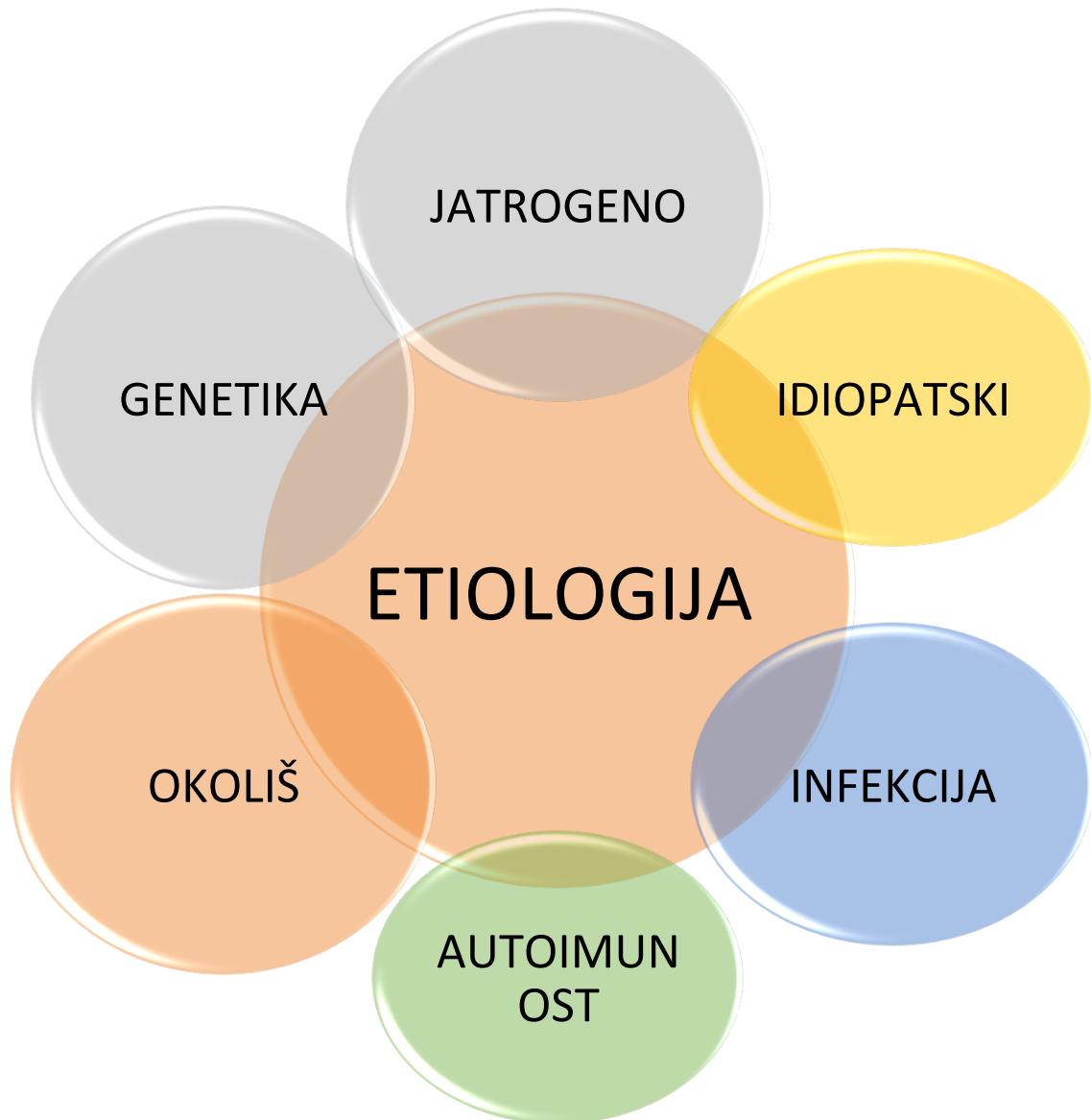
Folikularna
deplecija

Folikularna disfunkcija

Oštećena migracija
germinativnih stanica

Ubrzan proces
atrezije

Stečena bolest jajnika



Patogenetska klasifikacija

Deplecija broja folikula

- Inicijalno nizak broj folikula
 - Čista gonadalna dizgeneza
 - Aplazija/hipoplazija timusa
 - Idiopatski
- Ubrzana folikularna atrezija
 - Mutacije X kromosoma (Turner, delecije i translokacije X kromosoma)
 - Galaktozemija
 - FMR 1 mutacija (Fragile mental retardation)
 - Virusni ooforitis
 - Autoimuni ooforitis
 - Toksini iz okoliša
 - Jatrogeno
 - Idiopatski

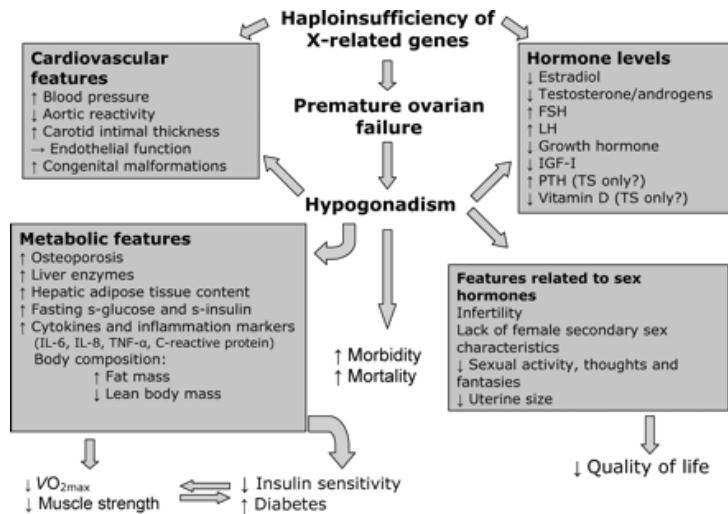
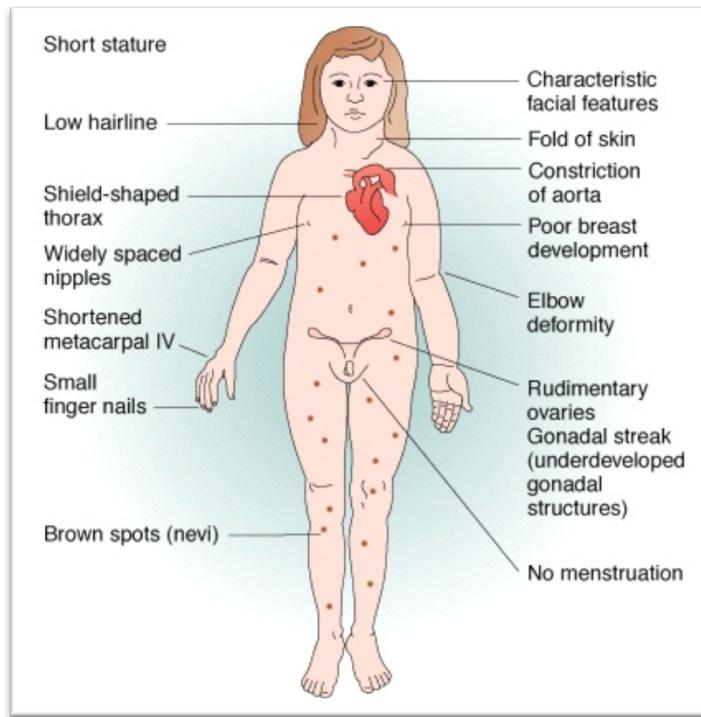
Patogenetska klasifikacija

Disfunkcija folikula

- Defekt steroidogeneze
 - Deficit 17-alfa hidroksilaze
 - Deficit 17-20- dezmolaze
 - Deficit aromataze
 - Steroidogenic enzyme defects
- Autoimunost
 - Limfocitni ooforitis sa pozitivnim adrenalnim protutijelima (Mb. Addison)
 - Protutijela na gonadotropinske receptore
- Signalni defekti
 - Abnormalni gonadotropinski receptori
 - Abnormalnosti u signalnim putevima (G-protein)
- Specifični genetski defekti (blafarofimoza-epicantus-ptoza sindrom)
- Idiopatski (sindrom rezistentnih jajnika)

Poremećaji X kromosoma

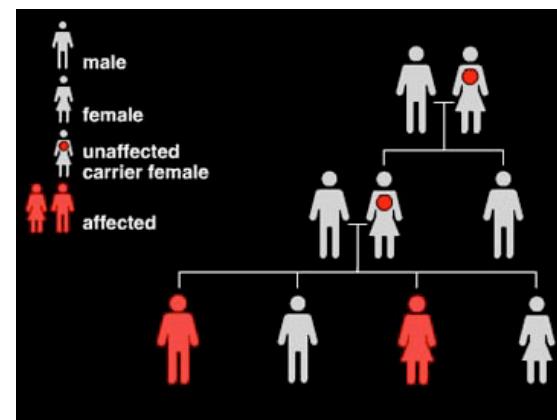
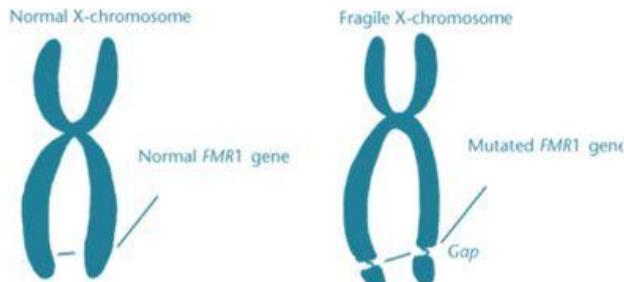
- Turnerov sindrom
 - 1:2500 živorođene ženske djece
 - 80% maternalno nasljeđivanje
- Trudnoća
 - HNL
 - Donacija oocite (ASRM ne savjetuje)



- X izokromosomi
- Mikrodelecije X kromosoma

FMR1 gen (The Fragile X mental retardation)

- Fragilni X sindrom
 - Nasljedni dominantni X vezani poremećaj
 - Vodeći uzrok nasljednog oblika mentalne retardacije
 - Stupanj kognitivnog oštećenja je veći kod muškaraca
 - Trinukleotid CGG u 5' regiji na poziciji q27.3
 - Ponavljanje 6-55 puta – normalna varijanta
 - Ponavljanje 55-200 puta – nositelji premutacija
 - Ponavljanje više od 200 puta – klinička slika
 - Točan mehanizam djelovanja na jajnik je nejasan
 - Nositelji premutacija – 23% ima POI



Autoimuni ooforitis

- Invazija leukocita na teka stanice preantralnih i antralnih folikula
 - Folikularna disfunkcija
- Povezanost sa
 - Hipotireoidizmom
 - Adrenalom insuficijencijom
 - Hipoparatiroidizam
 - Diabetes mellitus
 - Autoimuni poliglandularni sindrom
 - Sicca sindrom
 - Miastenia gravis
 - SLE
 - Reumatoidni artritis

Kemoterapija

- Ovisna o vrsti lijekova, dozi i dobi
- Kemoterapija prije 20. godine života – 4x veći rizik za POI
- Alkilirajući lijekovi – 9x veći rizik za POI

Hascalic et al 2004

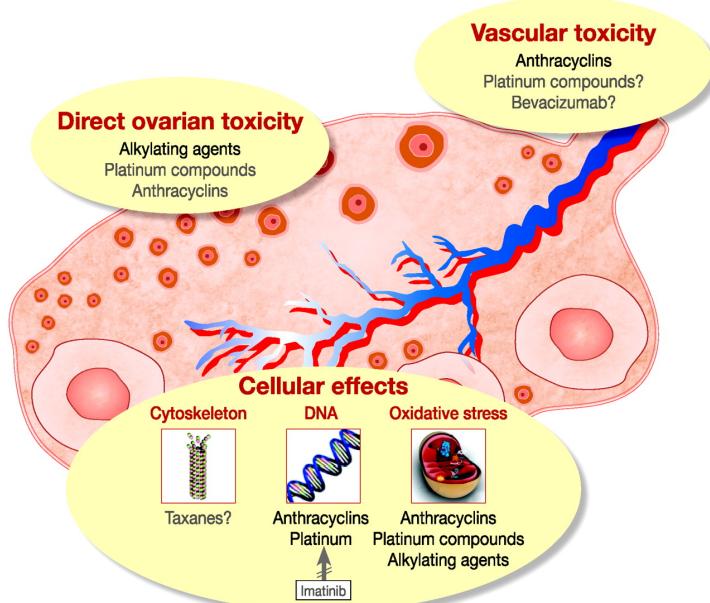
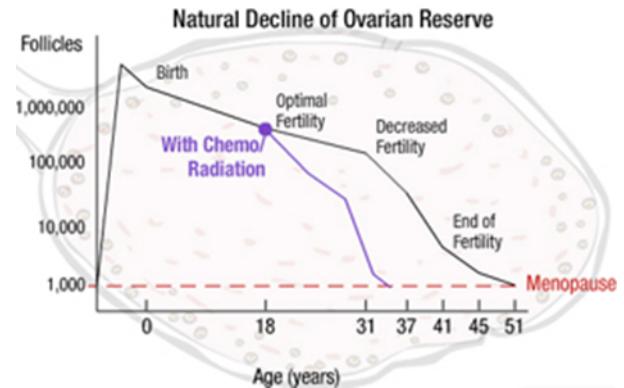


Table 1: Common Chemotherapeutic Medications and Their Impact on Ovarian Function

Medication	Risk of Ovarian Failure
Busulfan, Chlorambucil, Cyclophosphamide, Melphalan, Nitrogen mustard, Procarbazine	High
Cisplatin, Adriamycin	Intermediate
Methotrexate, 5-fluorouracil, Vincristine, Bleomycin, Actinomycin D	Low or no risk

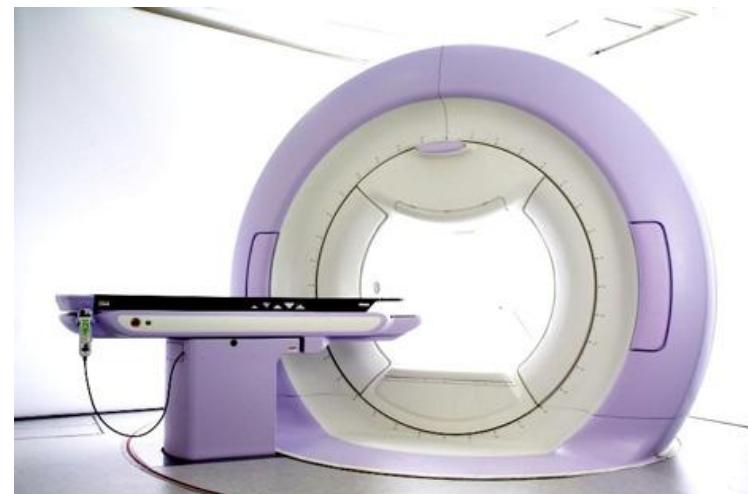
Radioterapija



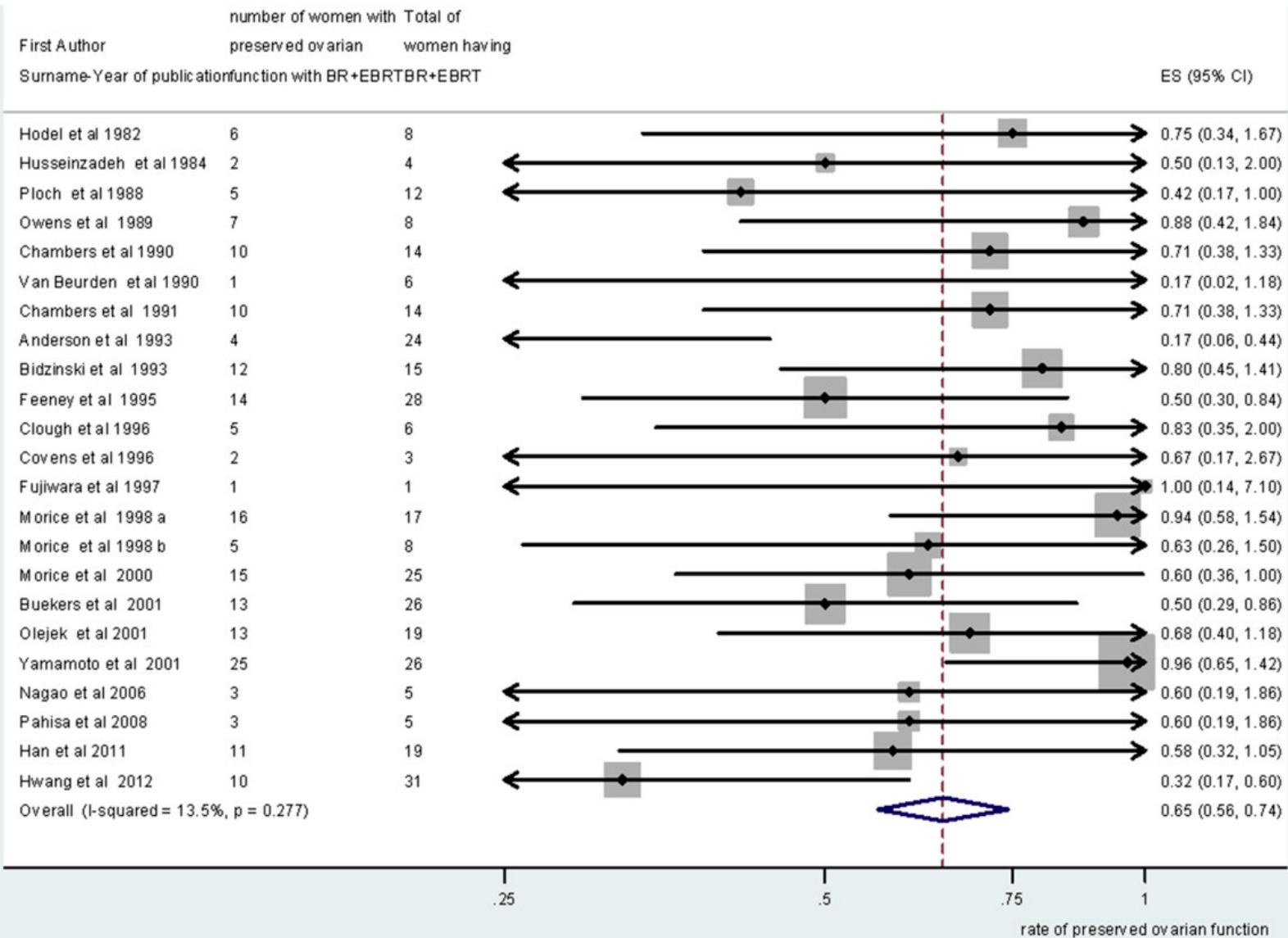
- Ovisna o polju, dozi i dobi
- Potpuni gubitak funkcije jajnika uz dozu od 20Gy kod žena ispod 40 godina i 6Gy iznad 40
- Prepubertalni jajnici relativno rezistentni na radio i kemoterapiju
- Ovariopeksija čuva funkciju jajnika u 60-100% slučajeva

Beerendonk and Breat, 2005

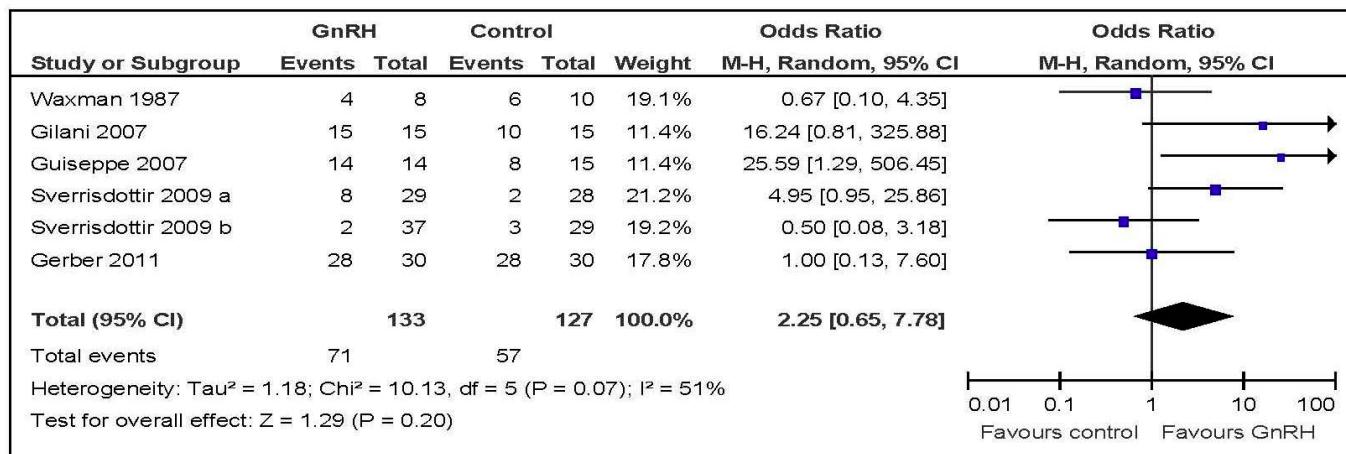
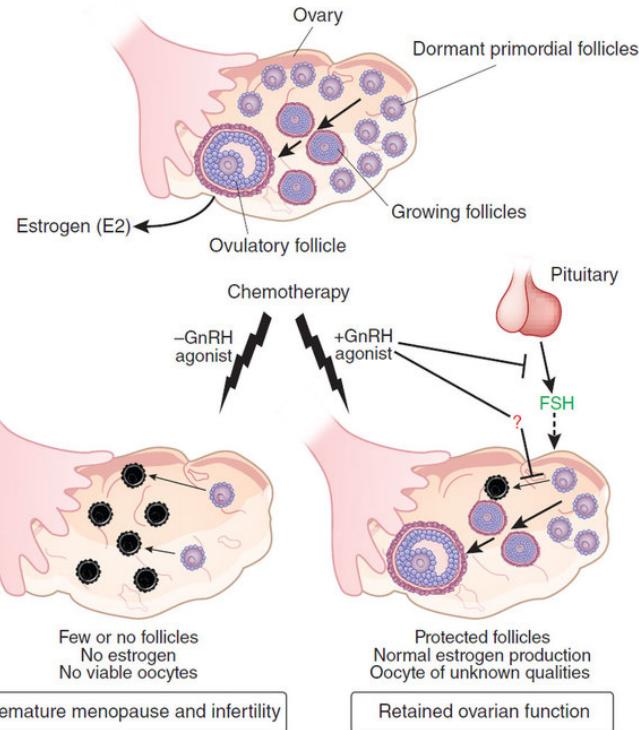
Guballa 2014



Ovariopeksija



GnRH agonisti ?



Kirurški uzroci

Histerektomija

Embolizacija a. uterine

- Razayi et al 2004

Testovi

- Kariotip
- FMR 1 mutacija
- ACTH
- Tireoglobulinska protutijela
- Tireostimulirajući hormon
- Procjena gustoće kosti
- UZV male zdjelice

Simptomi

Vazomotorni 76%

Gubitak libida (razina testosterona) 31%

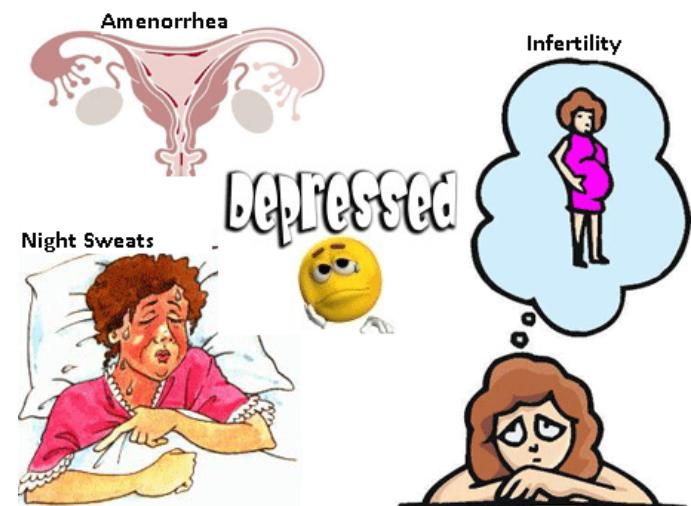
Gubitak seksualnog zadovoljstva
37%

Najznačajniji

Gubitak plodnosti 54%

Osjećaj starenja
27%

Baber, Abdalla et Studd 1991
Lash, Nelson 2009



Posljedice

Skraćeno очekivano trajanje života

- Studija na 2390 žena sa unilateralnom ili bilateralnom ooforektomijom zbog benignog razloga (1950-1987)
- Profilaktična bilateralna ooforektomija prije 45 godine – povišen mortalitet
 - Rocca WA, Lancet Oncol 2006

Kohorta > 12000 žena

- 2 godine kraći životni vijek → menopauza prije 40 godine
- Povišen mortalitet zbog ishemijske bolesti srca
- Smanjena incidencija karcinoma endometrija i jajnika
 - Osseward et al. Epidemiology 2005

Povišen rizik ishemičnog inzulta uz bilateralnu ooforektomiju prije 50. godine

- Bitna je dob menopauze
- Nema razlike između spontane i inducirane
- Egzogeni estrogeni smanjuju rizik
 - Rocca WA, Menopause 2012

Posljedice

Bilateralna ooforektomija prije 43. godine povećava rizik glaukoma

- Liječenje estrogenima ima upitan učinak
- Vajaranant Menopause 2014.

Mayo Clinic Cohort Study of Oophorectomy and Aging

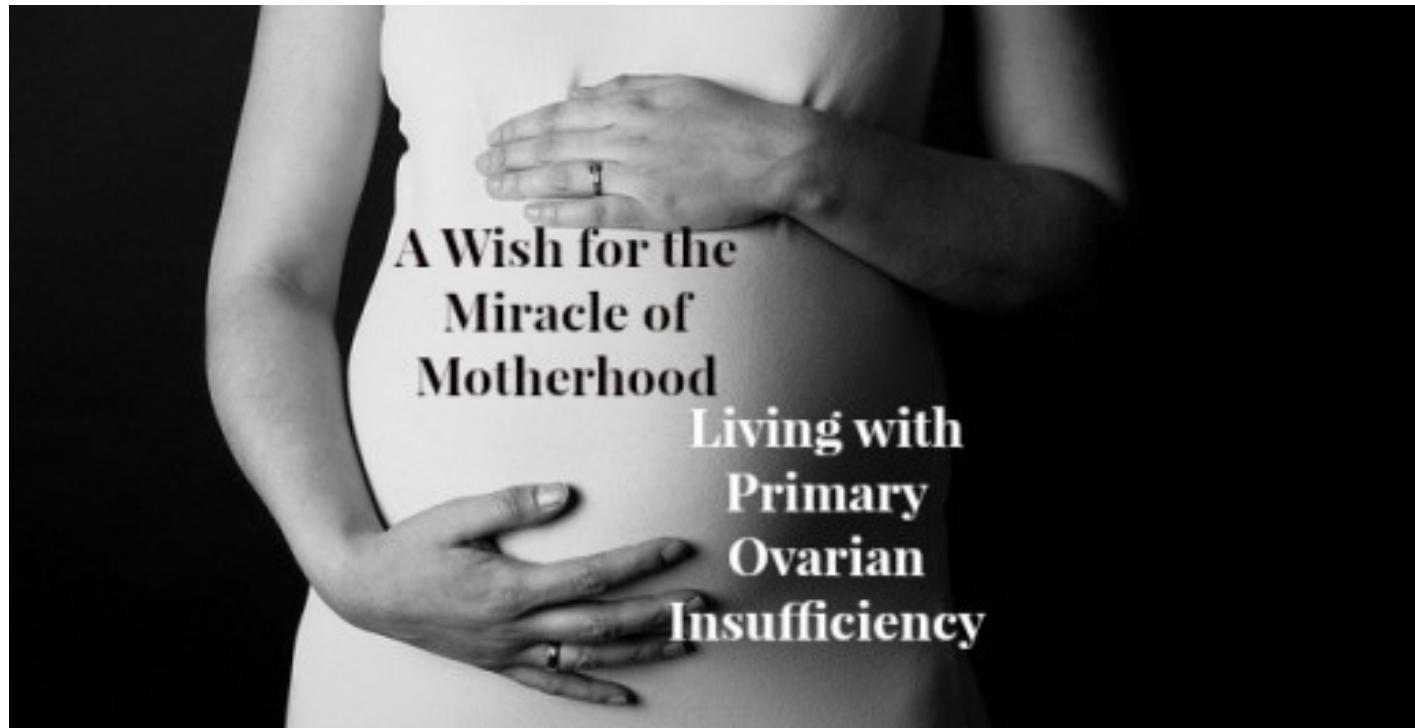
- Skraćeno očekivano trajanje života
- Kardiovaskularne bolesti
- Kognitivno oštećenje
- Demencija
- Parkinsonizam
- Seksualna funkcija
- Psihičko stanje
- Shuster LT et al, Menopause Int 2008

Kognitivno oštećenje i demencija

- Rocca WA Mol Cell Endocrinol, 2014

Gubitak koštane mase

Posljedice



Liječenje

HNL

- Nema dokaza o superiornosti jednog oblika liječenja nad drugim
- Trajanje – do očekivane menopauze (55?)

Liječenje infertiliteta

- 5-10 % spontano zanese
- IVF/ICSI
- Donacija oocita
- Krioprezervacija oocita, embrija, jajnika

Psihosocijalna podrška

Tjelovježba

- Lash M, Nelson LM, 2009

HVALA NA PAŽNJI

