

# Przedwczesne wygasanie czynności jajników

## Premature ovarian failure

Grzegorz Stachowiak, Agnieszka Zajac, Jacek Wilczyński

Klinika Ginekologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi;  
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jacek R. Wilczyński

Przegląd Menopauzalny 2012; 2: 93–97

### Streszczenie

W artykule zaprezentowano najnowsze doniesienia dotyczące przedwczesnego wygasania czynności jajników, w tym ogólną charakterystykę pacjentek, czynniki ryzyka, metody diagnostyczne, związek z określonymi jednostkami chorobowymi oraz odległe skutki przewlekłego hipoeestrogenizmu. Autorzy podkreślają niezbędność szybkiej i właściwej diagnostyki tego schorzenia oraz konieczność włączenia odpowiedniego leczenia substytucyjnego – hormonalnej terapii zastępczej lub antykoncepcji.

**Słowa kluczowe:** przedwczesne wygasanie czynności jajników, czynniki ryzyka, estrogeny, terapia hormonalna.

### Summary

This article presents newest information on premature ovarian failure (POF), including patients' characteristics, risk factors, diagnostic methods, reference to specific disease entities as well as remote consequences of chronic hypoeestrogenism. The authors emphasize the necessity of quick and proper diagnosis of POF together with implementation of a suitable therapy, i.e. HRT or hormonal contraception.

**Key words:** premature ovarian failure, risk factors, estrogens, hormone therapy.

**Przedwczesne wygasanie czynności jajników** (*premature ovarian failure* – POF) jest definiowane jako zanik czynności jajników przed 40. rokiem życia kobiety.

### Epidemiologia, objawy

Ocenia się, że POF występuje z częstością populacyjną ok. 1%: dotyczy 1/100 kobiet przed 40. rokiem życia, a w grupie kobiet młodszych jest rzadsze i występuje u 1/1000 kobiet przed 30. rokiem życia. Cechą charakterystyczną POF są zwiększone stężenia gonadotropin (FSH, LH) oraz małe stężenia estradiolu. Klinicznie POF manifestuje się brakiem miesiączki – najczęściej wtórnym (u 10% kobiet jest to *amenorrhoea primaria*), zmniejszoną płodnością, przy rozwiniętych (zazwyczaj) trzeciorzędowych cechach płciowych [1].

### Etiopatogeneza

Przyczyną wystąpienia POF jest utrata lub dysfunkcja pęcherzyków jajnikowych. U podstaw tego stanu

mogą leżeć różnorakie czynniki, a wśród nich wymienia się m.in.:

- **niedobory enzymatyczne** – desmolazy cholesterolu, 17 $\alpha$ -hydroksylazy, czy 17, 20-desmolazy,
- **choroby autoimmunizacyjne** – w tym niedoczynność tarczycy spowodowaną chorobą Hashimoto, pierwotną autoimmunologiczną niedoczynność kory nadnerczy (chorobę Addisona), toczeń rumieniowaty trzewny, reumatoidalne zapalenie stawów, cukrzycę,
- **galaktozemię** – podczas której dochodzi do toksycznego uszkodzenia pęcherzyków jajnikowych przez galaktozę i jej metabolity,
- **czynniki jatrogenne** – chemioterapię (szczególnie toksyczne są cyklofosfamid) i radioterapię,
- **infekcje wirusowe** – np. epidemiczne zapalenie ślinianek połączone z zapaleniem przydatków,
- **choroby gorączkowe** – np. dur brzuszny, malarię, ospę,
- dużą grupę **czynn timerów genetycznych**, w tym brak jednego z chromosomów X (np. zespół Turnera, mozaicyzm), mutacje genu Xq 26-27, występowanie rodzinne (m.in. zespół łamliwego chromosomu X),

Adres do korespondencji:

Grzegorz Stachowiak, Klinika Ginekologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, Łódź

- podłoże **idiopatyczne** (prawdopodobnie duży odsetek to nierozpoznane mutacje punktowe na chromosomie X lub – rzadziej – na chromosomach autosomalnych) – jest to najczęstsza przyczyna POF.

Uważa się, że możliwą przyczyną POF mogą być również zaburzenia na poziomie podwzgórza, dotyczące produkowanych tu (*brain-derived neurotrophic factors* – BDNF), będących endogennym oscylatorem i pierwotnym biologicznym zegarem u ssaków. Zaobserwowano, że po menopauzie stężenie BDNF zmniejsza się w trakcie dnia, znamienne pomiędzy 20.00 a 24.00. Natomiast u kobiet z POF stężenie BDNF jest zmniejszone w stosunku do kobiet płodnych będących w fazie folikularnej. Stężenie BDNF ulega zmniejszeniu także w trakcie dnia w fazie folikularnej, czego nie obserwuje się w grupie kobiet z POF. Powyższe zmiany centralnego zegara mogą być więc zaangażowane w patogenezę POF [2].

### Czynniki ryzyka przedwczesnego wygasania czynności jajników

Stwierdzono, że wśród szeregu mierzonych niezależnych zmiennych, takich jak wiek, menopauza, glikemia, stężenie peroksydazy tarczycowej (*thyroid peroxidase* – TPO), stężenie tyreotropiny (*thyroid-stimulating hormone* – TSH), wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI), palenie tytoniu, choroba tarczycy o etiopatologii autoimmunologicznej (*autoimmune thyroid disease* – AITD), leczenie AITD – trzy z nich, a mianowicie **wiek, glikemia i palenie tytoniu** to znamienne statystycznie niezależne czynniki ryzyka związane z występowaniem POF [3].

### Ogólna charakterystyka przedwczesnego wygasania czynności jajników

W retrospektywnym badaniu dotyczącym 400 kobiet z POF stwierdzono, że najczęściej występuje postać idiopatyczna (48,4% przypadków), następnie jatrogena (34,9% przypadków), a zaburzenia genetyczne stanowią (zaledwie) 2,4% POF. Średni wiek, w jakim diagnozowano POF, to 31,4 roku, przy zaburzeniach genetycznych był on znacząco niższy i wynosił 22,9 roku. Pomiar gęstości mineralnej kości wykazał, że 29% kobiet ma osteopenię, a 55% osteoporozę. Znacznie zwiększone ryzyko niskiego wskaźnika gęstości mineralnej kości (*bone mineral density* – BMD) dotyczyło przede wszystkim pacjentek z idiopatycznym lub genetycznym POF. Tylko 5% kobiet z POF stosowało doustną antykoncepcję (*oral contraception* – OC), zdecydowana większość zaś – bo aż 88% – hormonalną terapię zastępczą (*hormone replacement therapy* – HRT). Podczas 5-letniej obserwacji wyraźna była tendencja dotycząca przechodzenia z OC i doustnej HRT na przezskórną HRT i tibolon [4].

W innym badaniu retrospektywnym dotyczącym POF, do którego włączono 106 osób (w latach 1992–

2010), po wykluczeniu pacjentek po usunięciu jajników i leczeniu onkologicznym, stwierdzono występowanie nadciśnienia tętniczego u 8,5% kobiet, dyslipidemii u 14,5% i hiperprolaktynemii u 8,5%. Przedwczesne wygasanie czynności jajników występowało rodzinie u 17,9% kobiet, schorzenia tarczycy u 13,2%, *oophoritis* u 1,89%, a nieprawidłowy kariotyp u 6,60%. Gęstość mineralna kości była obniżona w 40,57% przypadków, z czego w 32,07% były to kobiety z osteopenią, a tylko u 8,49% stwierdzono osteoporozę. Hormonoterapię stosowało 79,24% kobiet, przede wszystkim HRT (63,21%) lub antykoncepcję (16,04%). Ocena ww. grupy doprowadziła do wniosku, że diagnoza POF wymaga kompleksowego postępowania (w tym oznaczenia kariotypu i badania łamliwego chromosomu X), a spadek BMD w młodym wieku to podstawa do włączenia odpowiedniej hormonoterapii [5].

### Diagnostyka hormonalna przedwczesnego wygasania czynności jajników

W diagnostyce hormonalnej POF coraz więcej uwagi poświęca się roli, jaką może odegrać hormon anty-Müllerski (*anti-müllerian hormone* – AMH). Hormon ten jest produkowany przez komórki ziarniste pęcherzyków preantralnych i uważany za najwcześniejszy marker spadku rezerwy jajnikowej. W badaniu dużej grupy kobiet poniżej 40. roku życia, gdzie oceniano profil hormonalny kobiet (grupa z POF – 58 kobiet; grupa kontrolna – 325 kobiet), stwierdzono w grupie z POF znamienne mniejsze stężenia AMH w porównaniu z grupą kontrolną, wynoszące odpowiednio 0,38 ng/ml i 2,19 ng/ml ( $p < 0,001$ ). Przy stężeniu AMH o wartości  $< 1,0$  ng/ml prawidłowa diagnoza POF była stawiana (aż) u 96,5% kobiet. Oceniono, że liczba pęcherzyków antralnych (*antral follicle count* – AFC), ocena stężenia estradiolu ( $E_2$ ) oraz inhibiny B mają ograniczone znaczenie w diagnostyce POF. Hormon anty-Müllerski okazał się lepszym predyktorem POF niż FSH, cechując się mniejszą zmiennością między cyklami i w ich trakcie [6].

Ponieważ folikularną aktywność jajników w powtarzanych seryjnie badaniach hormonalnych obserwuje się nawet u 86% pacjentek z pierwotnym POF, poddano ocenie profil hormonalny kobiet z idiopatycznym (czyli najczęstszą) postacią POF. Aktywność folikularną jajników zbadano w grupie kobiet z samoistnym POF (*amenorrhea*  $> 1$  roku, prawidłowy kariotyp). O aktywności folikularnej jajników świadczyło surowicze stężenie  $E_2 > 184$  pmol/l, a owulację rozpoznawano przy stężeniu progesteronu  $> 10$  nmol/l. Stężenie  $E_2 > 184$  pmol/l odnotowano u 2/18 pacjentek (11,1%) (95% CI: 1,4–34,7%). Choć stężenia FSH miały tendencję spadkową, to utrzymywały się powyżej poziomu 40 IU/l. U żadnej z kobiet nie odnotowano stężenia progesteronu  $> 10$  nmol/l, powrotu miesiączek lub ciąży [7].

## Diagnostyka ultrasonograficzna przedwczesnego wygasania czynności jajników

Nie do przecenienia u kobiet z POF jest także ultrasonograficzna ocena narządów płciowych. W retrospektywnym chińskim badaniu (grupę badaną stanowiło 39 kobiet z idiopatycznym POF) w trakcie rocznej obserwacji dokonywano pomiaru średniej objętości macicy, objętości jajników oraz liczby AFC, które były znacząco mniejsze w grupie POF w porównaniu z grupą kontrolną. W grupie POF aktywność folikularną stwierdzono u 79,5% kobiet, cechy owulacji zaobserwowano u 12 pacjentek – 30,7%, a spontaniczna ciąża wystąpiła w 2 przypadkach – 5,1%. U pacjentek z zaburzeniami miesiączkowania o typie *polymenorrhea* i *oligomenorrhea* odnotowano zwiększone ryzyko wystąpienia POF. Stwierdzono, że ocena objętości macicy, jajników i AFC za pomocą ultrasonografii przezpochwowej może pomóc we wczesnym wykryciu POF [8].

## Genetyka a przedwczesne wygasanie czynności jajników

Coraz więcej uwagi poświęca się poszukiwaniu zaburzeń genetycznych powiązanych z występowaniem POF. W najnowszych doniesieniach dotyczących powyższej tematyki zajmowano się m.in.:

- zależnością pomiędzy polimorfizmem genu kodującego inhibinę  $\alpha$  (*INH $\alpha$* ) a występowaniem POF; analizie poddano następujące polimorfizmy: 124A/G, 16C/T, 679G/A, 769G/A (52 kobiety z POF oraz 55 kobiet z grupy kontrolnej); stwierdzono, że u kobiet z POF polimorfizmy 679G/A, 769G/A nie występują, a częstość występowania allele G w 124A/G oraz allele C w 16C/T była znacząco niższa – polimorfizmy 124A/G i 16C/T genu *INH $\alpha$*  mogą być więc genetycznymi markerami występowania POF [9];
- oznaczaniem polimorfizmów (typu SNPs) dla genu receptora estrogenowego – *ESR1* (*ER- $\alpha$* ): PvuII oraz XbaI; stwierdzono, że ww. polimorfizmy *ESR1* nie są powiązane z występowaniem POF [10];
- oznaczaniem białka odpowiedzialnego za rekombinację w czasie mejozy (*DMC1*) odgrywającego kluczową rolę w homologicznych podziałach mejotycznych; polimorfizm *DMC1-M200V* jest odpowiedzialny za zaburzoną funkcję białka *DMC1*, co prowadzi do niepłodności i może tłumaczyć występowanie POF, jednak polimorfizm *DMC1-M200V* rzadko występował w badanej populacji, co sugeruje brak związku z występowaniem tego zespołu [11];
- związkiem pomiędzy POF a układem zgodności tkankowej (*human leucocyte antigen system* – HLA); badaniu poddano grupę 83 japońskich kobiet z idiopatycznym POF (*oligomenorrhea/amenorrhea*), zwiększone stężenia gonadotropin, deficyt estrogenów poniżej

40. roku życia). Stwierdzono, że w przypadku specyficznego haplotypu HLA – A\*24:02-C\*03:03-B\*35:01 ujawnia się zwiększona podatność na występowanie jawnego, izolowanego POF [12];

- związkiem POF z mutacjami genu *VEGF* (*vascular endothelial growth factor*). W prospektywnym badaniu typu *case-control* wzięto udział 255 kobiet: 135 kobiet z POF (*FSH* > 40 IU/l przed 40. rokiem życia) oraz 120 zdrowych kobiet (grupa kontrolna – co najmniej 1 żywe urodzenie, regularne cykle miesiączkowe, kariotyp 46, XX). Stwierdzono, że mutacje genu *VEGF*: 1154G>A, kombinacja genotypu –2578CA+AA/–1154GA+AA oraz haplotyp –2578A/–1154A, są znamienne powiązane z występowaniem POF u kobiet [13];
- znaczeniem hybrydyzacji genomowej w diagnostyce przyczyn POF; grupę badaną stanowiło 30 kobiet z POF i brakiem odchyień w konwencjonalnej analizie kariotypu; przy użyciu metody hybrydyzacji genomowej (*high resolution array-CGH analysis*) u 26,6% pacjentek z grupy badanej zidentyfikowano mikrodelecje na chromosomie 17q21.31-q21.32 (ok. 1,3 Mb); świadczy to o możliwości występowania krytycznych regionów odpowiedzialnych za pierwotną POF u kobiet z ww. mikrodelecją [14].

## Osteoporoza a przedwczesne wygasanie czynności jajników

Związek pomiędzy niską masą kostną i osteoporozą a POF jest oczywisty. Przedwczesne wygasanie czynności jajników to najczęstsza przyczyna wtórnej osteoporozy (42%) u kobiet poniżej 40. roku życia. Do innych przyczyn osteoporozy w tej grupie należą: nadczynność tarczycy (19%), stosowanie steroidów (18%), nadczynność przytarczyc (10%) oraz – rzadsze przyczyny – leki przeciwpadaczkowe i choroby tkanki łącznej. Przedwczesne wygasanie czynności jajników wiąże się z wyższym ryzykiem złamań w stosunku do innych przyczyn wtórnej osteoporozy, stanowiąc przyczynę 56% wszystkich złamań w tej grupie [15].

## Przedwczesne wygasanie czynności jajników a poliendokrynopatie

Najnowsze doniesienia potwierdzają niekorzystny wpływ choroby Addisona (AD) na ryzyko rozwoju POF. Przedwczesne wygasanie czynności jajników stwierdzono u 52 z 258 kobiet chorujących na AD, co stanowi (aż) 20,2%. Szczegółowo wyglądało to tak, że w przypadku zespołu autoimmunologicznej poliendokrynopatii 1 (APS-1) POF zdiagnozowano u 40,8% kobiet, dla APS-4 odsetek ten wyniósł 33,3%, dla APS-2 – 16,0%. Ciekawe, że POF nie rozpoznano u żadnej kobiety z izolowaną postacią AD. Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że AD jest chorobą często powiązaną z POF, a auto-

przeciwciała steroidogenne to predykcyjny marker POF u pacjentek z AD [16].

### Przedwczesne wygasanie czynności jajników a cukrzyca

Cukrzyca typu 1 (*diabetes mellitus type 1* – DM1) niekorzystnie wpływa na czynność jajników. W badaniu oceniającym funkcje jajników u kobiet z DM1 ( $n = 66$ ) poniżej 45. roku życia stwierdzono, że (w porównaniu z kobietami z grupy kontrolnej, bez DM1) mają one znacznie mniejsze stężenia AMH i inhibiny B, a odsetek kobiet z menopauzalnym stężeniem AMH jest kilkakrotnie wyższy (tab. I).

Stężenia FSH i  $E_2$  były podobne w obydwu grupach. W grupie DM1 zaobserwowano wcześniejszą redukcję stężenia AMH niż w grupie kontrolnej. Świadczy to o szybszym spadku rezerwy jajnikowej u kobiet z DM1 [17].

### Psychosocjalne aspekty przedwczesnego wygasania czynności jajników

Powyższa tematyka jest najczęściej pomijana w kontekście POF. W badaniu typu *cross-sectional* do 220 kobiet z POF wysłano 4 rodzaje kwestionariuszy:

- *Rosenberg's Self Esteem Questionnaire*,
- *SF 36 Health Survey (quality of life)*,
- *Sexual Personal Experiences Questionnaire*,
- *Young Menopause Assessment questionnaire*.

Większość kobiet stwierdziła, że otrzymuje niedostateczną informację na temat swojego schorzenia – 53% nie znało przyczyny swojego stanu zdrowia, 30% otrzymało diagnozę w ciągu 6 miesięcy, a 22% w ciągu 3 lat od wystąpienia dolegliwości. U kobiet z POF niepokój budzą przede wszystkim: płodność, stan kośćca oraz ich dobrostan emocjonalny. Zmniejszone libido i suchość pochwy to główne odległe skutki POF odczuwane przez 79% kobiet [18].

### Następstwa przedwczesnego wygasania czynności jajników

Następstwa POF to przede wszystkim skutki przewlekłego hipoeostrogenizmu u kobiet. Zalicza się do nich:

- objawy zespołu klimakterycznego,
- zmiany miażdżycowe w układzie krążenia,
- zespół metaboliczny,
- nadciśnienie tętnicze,
- hipercholesterolemię i hipertrójglicerydemię,
- cukrzycę typu 2,
- osteopenię i osteoporozę,
- zmiany skórne,
- zanikowe zmiany w układzie moczowo-płciowym (infekcje, suchość pochwy, zaburzenia mikcji),

**Tab. I.** Średnie stężenia AMH i inhibiny B w badanych grupach kobiet

Parametr	Grupa z DM1	Grupa kontrolna
AMH [pmol/l]	4,1 ± 4,2	9,5 ± 7,9
inhibina B [ng/ml]	89,3 ± 51,7	113,2 ± 76,0
odsetek kobiet z menopauzalnym stężeniem AMH [%]	16,7	3,4

- zmniejszoną płodność (rzadko dochodzi do powrotu prawidłowej funkcji jajników, choć istnieje cień szansy na ciążę w przyszłości; opcją jest transfer zapłodnionej komórki jajowej od dawczyni).

U kobiet z POF wskaźnik śmiertelności jest prawie dwukrotnie większy niż w populacji z wydolnymi jajnikami. Przedwczesne wygasanie czynności jajników to nie przedwczesna menopauza, a u młodych kobiet z tym zaburzeniem spontaniczne ciążę występują z częstotnością 5–10% [19].

### Podsumowanie

Choć niezbyt częste, niezdiagnozowane i/lub nieleczzone POF daje poważne, negatywne skutki zdrowotne. Wymaga to jak najszybszego włączenia substytucji hormonalnej (HRT, OC). O wyborze typu terapii, dawki i rodzaju hormonu będzie decydował stan zdrowotny danej kobiety (np. występowanie przeciwwskazań do DTA) oraz jej indywidualne potrzeby (schorzenia towarzyszące, ewentualna chęć zajścia w ciążę). Stosując hormonoterapię u kobiet z POF, zawsze należy pamiętać, że jest to terapia długoterminowa, z koniecznością (nawet wielokrotnych) modyfikacji na przestrzeni lat.

### Piśmiennictwo

1. Cordts EB, Christofolini DM, Dos Santos AA, et al. Genetic aspects of premature ovarian failure: a literature review. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283: 635-43.
2. Bucci F, Russo N, Russo M, et al. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) daily variation in women with premature ovarian failure database. *Climacteric* 2011; 14: 95.
3. Carpintero PO, Litterio G, Fusaro D, et al. Independent risk factors associated to premature ovarian failure. *Climacteric* 2011; 14: 116.
4. Maclaran K, Bellone C, Horner E, et al. Updated findings from the West London premature ovarian failure database. *Climacteric* 2011; 14: 96-7.
5. Guinot M, Alcoverro L, Perello J, et al. Review of premature ovarian failure database. *Climacteric* 2011; 14: 96.
6. Sahmay S, Atakul N, Aydogan B, et al. Anti-mullerian hormone levels as markers of premature ovarian failure. *Climacteric* 2011; 14: 182.
7. Goswami D, Arif A, Saxena A, Batra S. Idiopathic primary ovarian insufficiency: a study of serial hormonal profiles to assess ovarian follicular activity. *Hum Reprod* 2011; 26: 2218-25.
8. Qin CR, Chen SL, Chen X, et al. [Clinical features of women with idiopathic premature ovarian failure]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2011; 31: 886-9.
9. Kim JG, Hoon K, Sungwook C, et al. Relationship between inhibins alpha gene polymorphisms and premature ovarian failure in Korean women. *Climacteric* 2011; 14: 145.

10. Al-Azzawi F, et al. Lack of association between estrogen receptor alpha gene polymorphisms and premature ovarian failure in Serbian women. *Climacteric* 2011; 14: 102-3.
11. Al-Azzawi F, Jin L, Dagleish S, et al. Genetic investigation of the DMC1-M200V polymorphism in Serbian women with premature ovarian failure. *Climacteric* 2011; 14: 103.
12. Ayabe T, Ishizuka B, Maruyama T, et al. Association of Primary Ovarian Insufficiency with a Specific Human Leukocyte Antigen Haplotype (A\*24:02-C\*03:03-B\*35:01) in Japanese Women. *Sex Dev* 2011; 5: 235-40.
13. Jeon YJ, Choi Y, Shim SH, et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms in Korean patients with premature ovarian failure. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 159: 138-42.
14. Liao C, Fu F, Yang X, et al. Analysis of Chinese women with primary ovarian insufficiency by high resolution array-comparative genomic hybridization. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124: 1739-42.
15. Fica S, Roman AC, Barbu C, et al. Premature ovarian failure and the prevalence of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Climacteric* 2011; 14: 131-2.
16. Reato G, Morlin L, Chen S, et al. Premature ovarian failure in patients with autoimmune Addison's disease: clinical, genetic, and immunological evaluation. 2011; *J Clin Endocrinol Metab* 96: E1255-61.
17. Soto N, Iñiguez G, López P, et al. Anti-Müllerian hormone and inhibin B levels as markers of premature ovarian aging and transition to menopause in type 1 diabetes mellitus. *Hum Reprod* 2009; 24: 2838-44.
18. Singer D, Mann E, Hunter MS, et al. The silent grief: psychosocial aspects of premature ovarian failure. *Climacteric* 2011; 14: 428-37.
19. Kalantaridou SN, Davis SR, Nelson LM. Premature ovarian failure. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 989-1006.