

Υπεργοναδοτροφικός υπογοναδισμός – περιφερικά αίτια

Τ. ΤΣΙΑΛΧΟΡΟΖΙΔΟΥ

12

Ενδοκρινολόγος

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Πρωτοπαθής υπογοναδισμός στις γυναίκες ορίζεται η ωθηκική ανεπάρκεια που συνοδεύεται από υψηλά επίπεδα γοναδοτροφινών στον ορό (υπεργοναδοτροφικός υπογοναδισμός) λόγω απουσίας της αρνητικής παλίνδρομης αλληλορύθμισης από τα στεροειδή του φύλου. Ο υπεργοναδοτροφικός υπογοναδισμός μπορεί να εμφανιστεί στα θήλεα άτομα ως υπεργοναδοτροφική πρωτοπαθής αμηνόρροια με ή χωρίς την ανάπτυξη των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου, όπως επίσης και ως υπεργοναδοτροφική δευτεροπαθής αμηνόρροια ή πρόωρη ωθηκική ανεπάρκεια.

2. Υπεργοναδοτροφική πρωτοπαθής αμηνόρροια με ή χωρίς την ανάπτυξη των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου

Γοναδική δυσγενεσία

Υπό τον όρο γοναδική δυσγενεσία περιλαμβάνονται άτομα, τα οποία έχουν 2 ταινιοειδείς γονάδες, ή 2 δυσγενετικές γονάδες, ή 1 ταινιοειδή και 1 δυσγενετική γονάδα, που μπορεί να είναι υποπλαστική ωθήκη ή υποπλαστικός όρχης. Ο όρος 'πλήρης' αναφέρεται σε άτομα με γονάδες αποκλειστικά ταινιοειδείς, ενώ ο όρος 'ατελής' όταν οι γονάδα/ες περιέχουν αναγνωρίσιμα στοιχεία ωθηκικού ή ορχικού ιστού.

Με βάση τα ευρήματα από τον καρυότυπο και την ιστολογία των γονάδων η γοναδική δυσγενεσία μπορεί να ταξινομηθεί σε διάφορες μορφές:

- 45,X γοναδική δυσγενεσία (σ. Turner)
- 46,XX γοναδική δυσγενεσία
 - πλήρης μορφή
 - ατελής μορφή
- 46,XY γοναδική δυσγενεσία
 - πλήρης μορφή
 - ατελής μορφή
- 45,X/46,XY γοναδική δυσγενεσία (ή και 45,X/47XYY, 46,XX/47XXY)

Από τις μορφές αυτές η 45,X, η 46,XX (πλήρης και ατελής) και η 46,XY πλήρης μορφή εμφανίζουν θήλυ φαινότυπο.

Σύνδρομο Turner

Συχνότητα. Η μερική ή πλήρη έλλειψη του ενός X χρωμοσώματος σε μερικά ή σε όλα τα κύτταρα του σώματος (σ. Turner) αποτελεί τη συχνότερη χρωμοσωμική ανωμαλία στον άνθρωπο, με συχνότητα που κυμαίνεται από 1.5% ως 3% των συλλήψεων, 10% ως 15% των αυτόματων αποβολών και 1:2500 των φαινοτυπικά θηλέων νεογνών.

Αιτιολογία Η μορφή 45,X προέρχεται κυρίως από απώλεια του X χρωμοσώματος κατά την διάρκεια της γοναδογένεσης σε έναν από τους δυο γονείς, ενώ το μωσαϊκό μετά το σχηματισμό του ζυγώτη. Ο μοριακός έλεγχος έχει δείξει ότι το χρωμόσωμα X της μητέρας διατηρείται στα δυο τρίτα των ατόμων με σ. Turner, ενώ το χρωμόσωμα X του πατέρα στο ένα τρίτο. Εκτός από την κλασική μορφή της γοναδικής δυσγενεσίας με καρυότυπο 45,X, υπάρχουν περιπτώσεις γοναδικής δυσγενεσίας με δομικές ανωμαλίες του χρωμοσώματος X με τη μορφή του ισοχρωμοσώματος (46,XXr ή 46,XXq), του κυκλικού χρωμοσώματος (46,XX) ή της απώλειας τμήματος των βραχέων (p) ή μακρών (q) σκελών του X (46,XXp- ή 46,XXq-). Με τις σύγχρονες τεχνικές έγινε πρόσφατα φανερό ότι ο μωσαϊκισμός, η ύπαρξη δηλαδή δύο ή περισσότερων κυτταρικών πληθυσμών με διαφορετική χρωμοσωμική σύσταση, είναι σημαντικά συχνότερος από ότι πιστευόταν πριν. Έτσι, η συχνότητα του κυμαίνεται στο 34% με τον συμβατικό κυτταρογενετικό έλεγχο, στο 60% με την τεχνική του *in situ* υβριδισμού (FISH) και στο 74% με την μέθοδο PCR.

Παθογένεση. Οι ωθήκες στο σύνδρομο Turner χαρακτηριστικά αποτελούνται από μικρή ποσότητα συνδετικού ιστού χωρίς την παρουσία ωθυλακίων ή σπανιότατα ανευρίσκονται πολύ λίγα ωθυλάκια. Ιστολογικές μελέτες σε κήματα XO που είχαν αποβληθεί αυτόματα έδειξαν ότι οι ωθήκες των κυημάτων αυτών περιείχαν φυσιολογικό αριθμό αρχέγονων ωθυλακίων μέχρι και την έκτη εβδομάδα κύησης, ενώ σε πιο προχωρημένες εβδομάδες κύησης ο αριθμός των γενετικών κυττάρων μειώνονταν και αντικαθιστούνταν με ινώδη συνδετικό ιστό. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι η γοναδική δυσγενεσία πιθανότατα οφείλεται σε ταχεία απόπτωση των ωκυττάρων -ο αριθμός των οποίων είναι φυσιολογικός κατά τα πρώτα στάδια της εμβρυϊκής ζωής- με αποτέλεσμα οι ωθήκες κατά την ηλικία της ήβης να αποτελούνται μόνο από ινώδη ιστό και να έχουν ταινιοειδή μορφή. Στο 5-15% των ασθενών υπάρχει κάποιος ωθητικός ιστός (κυρίως σε ασθενείς με μωσαϊκισμό ή μερική απώλεια σκέλους του X χρωμοσώματος), επαρκής για τη διέγερση της εφηβείας (10-20%) και την αυτόματη εμμηνορρυσία (5-10%), η οποία όμως είναι βραχείας διάρκειας.

Οι προσπάθειες για την ταυτοποίηση της γενετικής βάσης του συνδρόμου Turner ξεκίνησαν με τη διερεύνηση πιθανού συσχετισμού μεταξύ καρυοτύπου και φαινοτύπου. Γενικά πιστεύεται ότι η περιοχή του Χ χρωμοσώματος που ευθύνεται για το κοντό ανάστημα και τα σωματικά χαρακτηριστικά εντοπίζεται στα βραχεία σκέλη, ενώ η ωθητική ανεπάρκεια οφείλεται στην απώλεια περιοχής των μακρών σκελών. Τέλος, σημειώνεται ότι έχουν αναφερθεί πολλές φυσιολογικές κατά τα άλλα γυναίκες με δευτεροπαθή αμηνόρροια και απώλεια των μακρών σκελών του Χ. Η εντόπιση των υπεύθυνων γονιδίων στο σύνδρομο αυτό αποδείχτηκε πολύ δύσκολη. Μόλις τα τελευταία χρόνια μια ομάδα ερευνητών ταυτοποίησε μια ψευδοσωματική περιοχή στο τελικό άκρο του βραχέος σκέλους του χρωμοσώματος Χ (Χρ22), η οποία περικλείει το γονίδιο SHOX (short stature homeobox-containing gene on the X-chromosome), η απώλεια του οποίου ευθύνεται για το κοντό ανάστημα σε ιδιοπαθείς περιπτώσεις, στη δυσχονδροστέωση Leri-Weill και στο σ. Turner. Το γονίδιο SHOX κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη, που είναι μεταγραφικός παράγοντας.

Ενώ μεγάλος αριθμός γονιδίων στα βραχεία και μακρά σκέλη του Χ χρωμοσώματος πιθανολογούνται ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της λειτουργίας των ωθηκών, κανένα όμως δεν έχει ταυτοποιηθεί μέχρι σήμερα, με εξαίρεση το γονίδιο BMP 15, που εντοπίζεται στο Χρ και στο οποίο θα αναφερθούμε παρακάτω.

Κλινική εικόνα. Τα τρία κύρια χαρακτηριστικά του συνδρόμου είναι το κοντό ανάστημα (μέσο τελικό ύψος 143-146 εκ.), ο υπογοναδισμός και κάποια δυσμορφικά χαρακτηριστικά. Ο πίνακας 1 συνοψίζει τα σωματικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου Turner.

Πίνακας 1. Σωματικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου Turner.

Χαρακτηριστικά	Συχνότητα
Κοντό ανάστημα	99%
Αμηνόρροια	87-96%
Λεμφικές ανωμαλίες	
-αυχενικές πτυχές	23-65%
-λεμφοίδημα	21-47%
-δυσπλασία νυχιών	43-83%
Ανωμαλίες σκελετού	
-μικρογναθία	60%
-θολωτή υπερώα	35-84%
-βραχεία μετακάρπια (4 _ο -5 _ο)	35-77%
-βλαιοσαγκωνία	27-82%
-ευρύς θώρακας με αφεστώτες θηλές	35-75%

-δυσμορφία Madelung	7%
Νευροαισθητηριακή βαρηκοΐα	53%
Ανωμαλίες από το καρδιαγγειακό	16-23%
-αρτηριακή υπέρταση	30-50%
-διγλώχινα αορτική βαλβίδα	20-30%
-στένωση ισθμού αορτής	3-10%
Ανωμαλίες από το ουροποιητικό	30-50%
-πεταλοειδής νεφρός/αγγ. δυσπλασίες	
Μελαχρωματικοί σπίλοι	22-78%
Θυρεοειδίτιδα/υποθυρεοειδισμός	16-37%
Τρανσαμινασαιμία	35-45%
Ελαττωμένη ανοχή στη γλυκόζη	25-60%

Διάγνωση. Η διάγνωση του συνδρόμου μπορεί να είναι προφανής από τη γέννηση λόγω της ύπαρξης των κλασικών σωματικών χαρακτηριστικών, όπως το λεμφοίδημα. Η ανάλυση καρυοτύπου είναι απαραίτητη για την επιβεβαίωση της διάγνωσης σε άτομα με κλινική υποψία του συνδρόμου. Μια αξιόπιστη ανάλυση καρυοτύπου πρέπει να περιλαμβάνει την εξέταση τουλάχιστον 30 κυττάρων. Επί ισχυρής κλινικής υποψίας και όταν η εξέταση λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος αποκαλύπτει καρυότυπο 46,XX, συνιστάται η εξέταση και ενός δεύτερου ιστού όπως οι δερματικοί ινοβλάστες.

46,XX γοναδική δυσγενεσία

Κοινά χαρακτηριστικά και για τις δυο μορφές (πλήρης και ατελής) είναι έσω και έξω γεννητικά όργανα θήλεος, κανονικό ύψος και απουσία σωματικών στιγμάτων σ. Turner. Οι δυο μορφές διαφέρουν μεταξύ τους στο ότι η πλήρης μορφή έχει δυο ταινοειδείς γονάδες, έλλειψη δευτερογενών χαρακτήρων του φύλου και αυξημένα επίπεδα FSH και LH, ενώ η ατελής μορφή από υποπλαστικές ωοθήκες άμφω ή υποπλαστική ωοθήκη από την μια πλευρά και ταινοειδή από την άλλη, με αποτέλεσμα επίπεδα οιστραδιόλης ελαττωμένα ως φυσιολογικά και ατελή ανάπτυξη εφηβείας.

46,XY γοναδική δυσγενεσία (σύνδρομο Swyer)

Τα άτομα αυτά (πλήρης μορφή) παρουσιάζουν ταινοειδείς γονάδες, καλώς αναπτυγμένα παράγωγα των πόρων του Müller (σάλπιγγες, μήτρα, κόλπος) και έξω γεννητικά όργανα θήλεος με απουσία όμως διόγκωσης του στήθους. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η μορφή αυτή οφείλεται σε απώλεια τμήματος του Y χρωμοσώματος που περιέχει το SRY (Sex-determining Region Y) (10%), σε μετάλλαξη του γονιδίου SRY (15%) ή άλλου γονιδίου που ελέγχει την δράση του, από τα οποία εξαρτάται η μορφογένεση των όρχεων. Θεραπευτικά συνιστάται αφαίρεση των ταινοειδών γο-

νάδων για αποτροπή του κινδύνου ανάπτυξης όγκου (30%) και κατά την εφηβεία κυκλική χορήγηση οιστρογόνων και προγεστερόνης.

Μεταλλάξεις του γονιδίου της β-υποομάδας της FSH

Το γονίδιο που κωδικοποιεί την ειδική για την FSH β-υποομάδα έχει 3 εξόνια και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11 (11p). Τέσσερις μεταλλάξεις απώλειας δράσης του γονιδίου της FSHβ που οδηγούν σε μη ενεργό FSH και αντίσταση στην ενδογενή, αλλά όχι στην εξωγενώς χορηγούμενη FSH, έχουν περιγραφεί. Τα θήλεα άτομα που φέρουν τις μεταλλάξεις αυτές σε ομοζυγωτία ή σύνθετη ετεροζυγωτία εμφανίζονται φαινοτυπικά με πρωτοπαθή αμηνόρροια, μερική έναρξη της εφηβείας και υπογονιμότητα. Η σημασία των μεταλλάξεων αυτών στα άρρενα άτομα δεν έχει διευκρινιστεί.

Μεταλλάξεις του γονιδίου του υποδοχέα της FSH (σ. αντίστασης στην FSH)

Το γονίδιο που κωδικοποιεί τον υποδοχέα της FSH βρίσκεται στο χρωμόσωμα 2 (2p), στην ίδια περιοχή με το γονίδιο του υποδοχέα της LH. Τρεις γενεαλογικές μεταλλάξεις, μια ενεργοποιός και δυο αδρανοποιείς, που οδηγούν σε αντίσταση της FSH σε άτομα με ομοζυγωτία έχουν περιγραφεί. Επιπλέον, το γονίδιο του FSHR εμφανίζει πολλούς πολυμορφισμούς. Η πρώτη αδρανοποιός μετάλλαξη (βαλίνη αντί αλανίνης στη θέση 189) βρέθηκε σε γυναίκες έξη οικογενειών από τη Φιλανδία στις οποίες δυο ή περισσότερες γυναίκες εμφάνισαν πρωτοπαθή υπογοναδισμό πριν την ηλικία των 20 χρόνων και είχε ως αποτέλεσμα τη μειωμένη έκφραση του υποδοχέα στην κυτταρική μεμβράνη και την ελάττωση μετάδοσης του σήματος στο επίπεδο του 2ου αγγελιοφόρου (μειωμένη κυρίως παραγωγή της τριφωσφορικής ινοσιτόλης και λιγότερο του κυκλικού AMP). Έτσι, η FSH δεν μπορούσε να διεγείρει την αρωματοποίηση των ανδρογόνων σε οιστραδιόλη, και οι γυναίκες παρουσίαζαν υπεργοναδοτροφική πρωτοπαθή αμηνόρροια και υπογονιμότητα. Η ιστολογική εξέταση ωθηκικού ιστού έδειξε ωθυλάκια στα αρχικά στάδια ωρίμανσης, όπως και στις περιπτώσεις που χαρακτηρίζονται ως σύνδρομο ανθεκτικών ωθηκών, αλλά όπως συμβαίνει και στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωθηκών.

Μετάλλαξη του γονιδίου του υποδοχέα της LH (σ. αντίστασης στην LH)

Έχουν περιγραφεί στην βιβλιογραφία σπάνιες περιπτώσεις άρρενος ψευδοερμαφροδιτισμού (46XY) με βαριά μορφή υποπλασίας των κυττάρων του Leyding. Τα άτομα αυτά ανέπτυξαν θήλυ φαινότυπο με πρωτοπαθή υπεργοναδοτροφική (αυξημένα επίπεδα LH, φυσιολογικά επίπεδα FSH) αμηνόρροια κατά την ήβη και απουσία ανάπτυξης μαστών. Τα άτομα αυτά βρέθηκαν ομοζυγώτες μιας σημειακής μετάλλαξης (προλίνη αντί αλανίνη στη θέση 593) που είχε ως αποτέλεσμα την απουσία σύζευξης της G-πρωτεΐνης με τον υποδοχέα της LH. Εμφάνιζαν υποπλα-

στικούς όρχεις, επειδή υπήρχε το γονίδιο SRY. Οι όρχεις των ατόμων αυτών αδυνατούν να παράγουν τεστοστερόνη, και κατά συνέπεια οιστραδιόλη, επειδή δεν υπάρχει δραστικότητα της LH. Τα παράγωγα των πόρων του Müller δεν αναπτύσσονται, προφανώς λόγω δράσης της AMH, σχηματίζεται όμως κόλπος. Η αφαίρεση των υποπλαστικών όρχεων επιβάλλεται όπως και παραπάνω.

Σύνδρομο αντίστασης στα ανδρογόνα (ορχική θηλεοποίηση)

Οφείλεται σε μεταλλάξεις, συνήθως σημειακές, του γονιδίου που κωδικοποιεί τον υποδοχέα των ανδρογόνων που βρίσκεται στο χρωμόσωμα X (Xq11-q12). Τα άτομα αυτά παρουσιάζουν χρωμοσωμική σύνθεση άρρενος, αλλά φαινότυπο φυσιολογικού θήλεος με κανονική ανάπτυξη μαστών, απουσία τρίχωσης εφηβαίου και μασχαλών και τυφλό κόλπο (λόγω έκκρισης AMH). Οι όρχεις συνήθως βρίσκονται ενδοκοιλιακά, στο βουβωνικό πόρο ή στα μεγάλα χείλη και πρέπει να αφαιρούνται λόγω του κινδύνου ανάπτυξης κακοήθειας.

Σύνδρομο των ανθεκτικών ωθηκών (σ. Savage)

Το σύνδρομο των ανθεκτικών ωθηκών χαρακτηρίζεται από κανονική σύσταση των ωθηκών σε πρωτογενή και δευτερογενή ωθυλακία, τα οποία όμως δεν ωριμάζουν, παρά την έκκριση μεγάλων ποσοτήτων γοναδοτροπινών. Εμφανίζεται συχνότερα με τη μορφή της δευτεροπαθούς αμηνόρροιας

3. Υπεργοναδοτροφική δευτεροπαθής αμηνόρροια ή πρόωρη ωθηκική ανεπάρκεια

Η πρωτοπαθής ωθηκική ανεπάρκεια η οποία εμφανίζεται σε θήλεα άτομα πριν το 40ο έτος της ηλικίας ονομάζεται πρόωρη ωθηκική ανεπάρκεια. Η ανεπάρκεια αυτή χαρακτηρίζεται από απώλεια ωκυττάρων, απουσία ωθυλακιογένεσης με συνοδό υποοιστρογοναιμία και υπογονιμότητα. Αποτελεί συνήθως μόνιμη κατάσταση, αν και επανάκτηση της λειτουργία των ωθηκών ή ακόμα και γονιμότητα έχει αναφερθεί σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50% των γυναικών αυτών με βάση ορμονικές μετρήσεις, υπερηχογραφικά ευρήματα πυέλου ή επίτευξη εγκυμοσύνης.

Παθογένεση και αιτιολογία της πρόωρης ωθηκικής ανεπάρκειας

Υπάρχουν πολλές γνωστές αιτίες πρόωρης ωθηκικής ανεπάρκειας που περιλαμβάνουν χρωμοσωμικές ανωμαλίες, όπως άτομα με σ. Turner και φορείς προμεταλλάξεων του συνδρόμου του εύθραυστου X (fragile X), έκθεση σε ακτινοβολία και σε συγκεκριμένους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, και αυτοάνοσα νοσήματα. Η λίστα των μεταλλάξεων που μπορούν να προκαλέσουν ωθηκική ανεπάρκεια έχει επεκταθεί πρόσφατα, αν και οι καταστάσεις αυτές αποτελούν πολύ σπάνια αί-

τια, με τις περισσότερες περιπτώσεις πρόωρης ωθηκικής ανεπάρκειας να θεωρούνται ιδιοπαθείς (ποσοστό 58%).

Παθοφυσιολογικά, οι καταστάσεις αυτές χωρίζονται σε δυο μεγάλες κατηγορίες με βάση τη διαταραχή που προκαλείται στην ωθηκική λειτουργία

A) Ταχεία απόπτωση των ωκυττάρων- περιλαμβάνει χρωμοσωμικές διαταραχές, αυτοάνοσα νοσήματα και τοξικούς παράγοντες.

B) Διαταραγμένη διέγερση ωθυλακίων- περιλαμβάνει διαταραχές στη λειτουργία των στεροειδογενετικών ενζύμων και των υποδοχέων των γοναδοτροπινών.

Ο πίνακας 2 παρουσιάζει τις κυριότερες αιτίες πρόωρης ωθηκικής ανεπάρκειας ανά κατηγορία.

Πίνακας 2. Κυριότερες αιτίες πρόωρης ωθηκικής ανεπάρκειας

Ταχεία απόπτωση των ωκυττάρων

- Γενετικά αίτια:
 - σύνδρομο Turner
 - φορείς προμεταλλάξεων του συνδρόμου του εύθραυστου X
 - ελλείψεις ή μετατοπίσεις X χρωμοσώματος
 - γαλακτοζαιμία
- Τοξικοί παράγοντες
- Χημειοθεραπευτικοί παράγοντες (αλκυλιωτικοί παράγοντες)
- Ακτινοβολία
- Λοιμώξεις (παρωτίτιδα, κυτταρομεγαλοϊός)
- Αυτοάνοση προσβολή μεμονωμένα ή στα πλαίσια πολυαδενικών αυτοάνοσων συνδρόμων

Διαταραγμένη διέγερση ωθυλακίων

- Ενδοωθηκικοί τροποποιητές
 - BMP15, πολυμορφισμοί της α υποομάδας της ινχιμπίνης
- Διαταραχές στη λειτουργία των στεροειδογενετικών ενζύμων
 - CYP17 ανεπάρκεια, μετάλλαξη StAR
 - μεταλλάξεις του γονιδίου της αρωματάσης
- Διαταραχές της λειτουργίας των υποδοχέων των γοναδοτροπινών
 - μεταλλάξεις του υποδοχέα της FSH
 - μεταλλάξεις του γονιδίου της α υποομάδας των πρωτεϊνών Gs

A) Ταχεία απόπτωση των ωοκυττάρων

Σύνδρομο Turner

Αναφέρθηκε παραπάνω.

Φορείς προμεταλλάξεων του συνδρόμου του εύθραυστου X

Το σύνδρομο του εύθραυστου X αποτελεί την πιο συχνή αιτία νοητικής υστέρησης παγκοσμίως και μεταδίδεται με τον X-φυλοσύνδετο τύπο κληρονομικότητας. Το υπεύθυνο γονίδιο [fragile X mental retardation 1 (FMR-1)] εντοπίστηκε στο X χρωμόσωμα στη θέση Xq27.3. Το γονίδιο αυτό τυπικά αποτελείται από περιορισμένο αριθμό επαναλαμβανόμενων τριπλετών κυτοσίνης-γουανίνης-γουανίνης (CGG) στο 5' άκρο του. Στο γενικό πληθυσμό η περιοχή αυτή είναι σταθερή, σχετικά μικρή (λιγότερες από 40 CGG επαναλήψεις). Κατά τη φάση όμως της διαδικασίας της μείωσης των ωοκυττάρων η περιοχή αυτή μπορεί να επεκταθεί, φτάνοντας στην γκρίζα ζώνη των 41 με 60 CGG επαναλήψεων ή στη ζώνη των προμεταλλάξεων με 61 μέχρι 200 CGG επαναλήψεις. Από το στάδιο των προμεταλλάξεων η πιθανότητα για εξέλιξη σε πλήρη μετάλλαξη (πάνω από 200 επαναλήψεις) είναι τουλάχιστον 80%.

Οι φορείς των προμεταλλάξεων του συνδρόμου του εύθραυστου X θεωρούνταν αρχικά ότι ήταν ασυμπτωματικοί. Παρόλα αυτά έχει πλέον τεκμηριωθεί ότι τα άτομα αυτά παρουσιάζουν πρόωρη ωθητική ανεπάρκεια, όπως επίσης και συμπτωματολογία από το ΚΝΣ (αταξία και ήπια διαταραχή των γνωστικών λειτουργιών). Το ποσοστό των ατόμων με προμεταλλάξεις του συνδρόμου του εύθραυστου X που παρουσιάζουν πρόωρη εμμηνόπαυση κυμαίνεται από 12 μέχρι 28%, ενώ αριθμός των επαναλήψεων CGG στην αντίστοιχη περιοχή φαίνεται να επηρεάζει την εμφάνιση του χρόνου της εμμηνόπαυσης. Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης της ΠΩΑ και της πλήρους μετάλλαξης του γονιδίου FMR-1. Επειδή οι φορείς των προμεταλλάξεων του συνδρόμου του εύθραυστου X παρουσιάζουν σχεδόν φυσιολογικά επίπεδα της πρωτεΐνης FMR-1, πιστεύεται ότι είναι τα αυξημένα επίπεδα του mRNA της πρωτεΐνης που πιθανά ασκούν τοξική δράση.

Σε μια μελέτη από την Μεγάλη Βρετανία, η συχνότητα των φορέων των προμεταλλάξεων του συνδρόμου του εύθραυστου X κυμαίνεται από 0 μέχρι 3.3% σε γυναίκες με σποραδική μορφή ΠΩΑ και από 12 μέχρι 16% σε γυναίκες με ΠΩΑ που έχουν οικογενειακό ιστορικό με ΠΩΑ. Έτσι, το Αμερικάνικο κολλέγιο των μαιευτήρων και γυναικολόγων συνιστά γενετικό έλεγχο γυναικών με ΠΩΑ ή γυναικών με αυξημένα επίπεδα FSH πριν το 40 έτος της ηλικίας, ιδιαίτερα όταν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό ΠΩΑ, σύνδρομο του εύθραυστου X, ή συγγενής με νοητική υστέρηση αγνώστου αιτιολογίας. Η διάγνωση των συνδρόμου του εύθραυστου X (συχνότητα 1:4000 στους άρρενες και 1:6000 στις γυναίκες) και των προμεταλλάξεων (1:300) γίνεται με μοριακή ανάλυση χρησιμοποιώντας συνδυασμό της μεθόδου Southern blot και της PCR.

Σωματικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες

Έχουν περιγραφεί πολλές οικογένειες με πρωτοπαθή υπογοναδισμό και φυσιολογικούς καρυστύπους, πιθανολογώντας είτε την ύπαρξη μικρών απωλειών χρωμοσωμικού υλικού του Χ χρωμοσώματος που δεν μπορούν να ανιχνευθούν, είτε την ύπαρξη περιοχών στα σωματικά χρωμοσώματα που πιθανά διαδραματίζουν ρόλο στην φυσιολογική ανάπτυξη των ωοθηκών, όπως:

-Μη ενεργό σημειακή μετάλλαξη (βαλίνη αντί αλανίνη) του γονιδίου του υποδοχέα της FSH, η οποία έχει βρεθεί σε γυναίκες έξη οικογενειών από τη Φιλανδία στις οποίες δυο ή περισσότερες γυναίκες εμφάνισαν πρωτοπαθή υπογοναδισμό πριν την ηλικία των 20 χρόνων.

-Μεταλλάξεις του γονιδίου FOXL2, οι οποίες συνδέονται με το σύνδρομο Βλεφαροφίμωσης/πτύσης/επίκανθου (blepharophimosis/ptosis/epicanthus, BPES). Ο τύπος 1 του συνδρόμου αυτού συνοδεύεται από ΠΩΑ. Επιπρόσθετα, μεταλλάξεις του γονιδίου FOXL2 έχουν περιγραφεί σε γυναίκες με μεμονωμένη μορφή ΠΩΑ.

-Μεταλλάξεις του γονιδίου NR5A1 (αναφέρεται επίσης και ως στεροειδογενετικός παράγοντας 1) προκαλούν 46,XY διαταραχές της ανάπτυξης του φύλου χωρίς επινεφριδική ανεπάρκεια και 46,XX ΠΩΑ. Μεταλλάξεις του γονιδίου αυτού έχουν ανιχνευτεί σε 2 από τις 25 περιπτώσεις γυναικών με ΠΩΑ σε μια μελέτη.

Άλλες γενετικές νόσοι που συνοδεύονται από πρωτοπαθή υπογοναδισμό αποτελούν η γαλακτοζαιμία, που προκαλείται από μεταλλάξεις είτε του γονιδίου της τρανσφεράσης της λακτόζης είτε του γονιδίου της γαλακτοκίνησης, και τα πολυαδενικά ενδοκρινικά σύνδρομα (τύπος 1 και 2) που συνοδεύονται από διάφορες αυτοάνοσες νόσους.

Τοξίνες

Οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες και η ακτινοβολία στην περιοχή της κάτω κοιλίας αποτελούν τις πιο συχνές αιτίες ωοθηκικής ανεπάρκειας τοξικής αιτιολογίας. Άλλες αιτίες αποτελούν το κάπνισμα, χημικοί παράγοντες, εντομοκτόνα, ιοί και η ραδιενέργεια. Τα περισσότερα αντικαρκινικά φάρμακα επηρεάζουν τα διαιρούμενα κύτταρα, και επομένως αναμένεται να επηρεάζουν περισσότερο τα κοκκώδη κύτταρα και τα κύτταρα της θήκης των ωοθηκών από τα μη διαιρούμενα ωκύτταρα. Εξαιρέση αποτελούν οι αλκυλιωτικοί παράγοντες, οι οποίοι φαίνεται να επηρεάζουν και τις δυο σειρές κυττάρων διότι προκαλούν σπάσιμο της αλυσίδας του DNA. Τα αποτελέσματα εξαρτώνται από την ηλικία της ασθενούς, τη δόση και τον χημειοθεραπευτικό παράγοντα. Οι νεότερες γυναίκες επηρεάζονται λιγότερο από τις μεγαλύτερες γυναίκες, πιθανότατα διότι έχουν περισσότερα εναπομείναντα ωκύτταρα. Οι προσπάθειες καταστολής του ωοθηκικού ιστού με GnRH ανάλογα ή

αντισυλληπτική θεραπεία κατά την διάρκεια της θεραπείας, ώστε αυτός να προστατευθεί από την επιβλαβή δράση των χημειοθεραπευτικών δεν έχει τεκμηριωθεί στον άνθρωπο. Η ΑΜΗ (ραγδαία πτώση με τη χημειοθεραπεία) σε συνδυασμό με την FSH και την ινχιμπίνη φαίνεται να αποτελούν χρήσιμους δείκτες ωθηκικού αποθέματος. Τεχνικές όπως η κατάψυξη εμβρύου, ωοκυττάρων ή ωθηκικού ιστού έχουν επίσης δοκιμαστεί για πιθανή μελλοντική προσπάθεια τεκνοποίησης.

Η ακτινοβολία προκαλεί μεγαλύτερη ωθηκική βλάβη από τους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. Σε αντίθεση με την χημειοθεραπεία, είναι ιδιαίτερα τοξική στα ωοκύτταρα, ενώ η επίδραση της εξαρτάται από την ηλικία της ασθενούς και τη δόση. Ιδιαίτερα σε νεαρές γυναίκες, η ακτινοβολία μπορεί να προκαλέσει αναστρέψιμη αμηνόρροια διάρκειας 6 με 18 μήνες. Πρωτοπαθής αναστρέψιμος υπογοναδισμός έχει επίσης παρατηρηθεί στο 30% των γυναικών που έλαβαν θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο για καρκίνο του θυρεοειδούς. Ενώ δόσεις μεγαλύτερες από 600 rads (6 Gy) σταθερά προκαλεί μόνιμη ωθηκική ανεπάρκεια σε γυναίκες πάνω από 40 χρονών, η επίδραση μικρότερων δόσεων είναι ποικίλη. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να επιβεβαιώνουν υψηλότερο αριθμό συγγενών ανωμαλιών στους απογόνους γυναικών που υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία, ακτινοβολία ή και τα δυο. Η ωθηκιοπηξία, δηλαδή η τεχνική μεταφοράς των ωθηκών έξω από το πεδίο της ακτινοβολίας, έχει δοκιμαστεί με αμφίβολα αποτελέσματα.

Υπάρχουν υποψίες ότι λοιμώξεις από ιούς, όπως ο ιός της παρωτίτιδας και ο κυταρομεγαλοϊός, μπορεί να προκαλέσουν βλάβες στις ωθήκες, αν και η σχέση αιτίου και αποτελέσματος δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί.

Ενδογενείς τοξίνες αποτελούν επίσης οι μεταβολίτες της γαλακτόζης στην γαλακτοζαιμία, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω. Ακόμα και ήπιες διαταραχές του μεταβολισμού της γαλακτόζης φαίνεται να επηρεάζουν την ωθηκική λειτουργία.

Αυτοάνοση νόσος των ωθηκών

Η αυτοάνοση ωθηκική ανεπάρκεια λόγω αυτοάνοσης ωθηκίτιδας αποτελεί γνωστή πλέον αιτία ΠΩΑ με ποσοστό περίπου 4% μεταξύ των γυναικών που εμφανίζουν ΠΩΑ. Η αυτοάνοση ωθηκίτιδα επιβεβαιώθηκε πρώτη φορά ιστολογικά σε γυναίκα που εμφάνιζε αυτοάνοσης αιτιολογίας επινεφριδική ανεπάρκεια. Υπάρχουν ισχυρά ιστολογικά ευρήματα ότι η ΠΩΑ, όταν επισυμβαίνει με αυτοάνοσης αιτιολογίας επινεφριδική ανεπάρκεια, αποτελεί ιδιαίτερη οντότητα που λαμβάνει χώρα λόγω έντονης λεμφοκυτταρικής διήθησης των κυττάρων της θήκης των αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων, ενώ τα κοκκώδη κύτταρα των ωοθυλακίων αυτών και τα αρχέγονα ωοθυλάκια φαίνεται να διαφεύγουν την προσβολή. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώνουν την υπόθεση ότι τα στεροειδοπαραγωγά κύτταρα εκφράζουν τα αντιγόνα που διεγείρουν την ανοσοαντίδραση. Η αυξημένη έκκριση γοναδοτροπινών –κυρίως της LH– λόγω απουσίας της αρνητικής παλίνδρομης αλληλορύθμισης από τη διαταραγμένη λειτουργία του αναπτυσσόμενου ωοθυλακίου μπορεί, τέλος,

να αποτελεί την αιτία της δημιουργίας μεγάλων ωθηκικών κύστεων.

Η αυτοάνοση ωθηκίτιδα μπορεί να εμφανιστεί ως μια από τις εκδηλώσεις των πολυαδενικών αυτοάνοσων συνδρόμων τύπου 1 (σε ποσοστό 45%) και 2 (σε ποσοστό 5-50%), τα οποία συνοδεύονται από αυτοαντισώματα έναντι πολλαπλών ενδοκρινών αδένων και οργάνων. ΠΩΑ έχει επίσης περιγραφεί σε ασθενείς με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο και μυασθένεια. Σε γυναίκες με επιβεβαιωμένη ιστολογικά ωθηκίτιδα βρέθηκαν στη συστηματική κυκλοφορία αντισώματα έναντι στεροειδογενετικών ενζύμων, όπως της 21α-υδροξυλάσης, 17α-υδροξυλάσης και του ενζύμου αποκοπής της πλευρικής αλύσου. Σήμερα, η μοναδική τεκμηριωμένη μέθοδος διάγνωσης αυτοάνοσης ωθηκίτιδας είναι η ανίχνευση αυτοαντισωμάτων έναντι των στεροειδοπαραγωγών κυττάρων με την μέθοδο του έμμεσου ανοσοφθορισμού χρησιμοποιώντας επινεφριδικό ιστό. Βιοψία ωθηκικών για την επιβεβαίωση της αυτοάνοσης ωθηκίτιδας δεν συνιστάται, ενώ η παρουσία επινεφριδικών αυτοαντισωμάτων είναι αρκετή για την επιβεβαίωση της διάγνωσης. Η συνύπαρξη άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων δεν επιβεβαιώνει ότι η ΠΩΑ είναι αυτοάνοσης αιτιολογίας. Προσπάθεια ανοσοκαταστολής με γλυκοκορτικοειδή (πρεδνιζόνη 20 ως 40mg καθημερινά για 1-6 μήνες) έχει δοκιμαστεί σε γυναίκες με αυτοάνοση ωθηκίτιδα για την επίτευξη ωορρηξίας σε κλινικές δοκιμές.

B) Διαταραγμένη διέγερση ωοθυλακίων

Ενδοωθηκικοί τροποποιητές

Πολλές ουσίες οι οποίες μπορούν να δράσουν ως παρακρινικοί ρυθμιστές της ωθηκικής απάντησης έχουν ανιχνευτεί. Διαταραγμένη ωθηκική παραγωγή αυτών μπορεί να οδηγήσει σε πρωτοπαθή υπογοναδισμό, είτε άμεσα είτε έμμεσα μειώνοντας την κυτταρική απάντηση στις γοναδοτροπίνες. Παρόλα αυτά, μόνο ο πολυμορφισμός της α υποομάδας της ινχιμπίνης έχει ενοχοποιηθεί για ΠΩΑ.

Η οστική μορφογενετική πρωτεΐνη-15 (BMP15) αποτελεί ρυθμιστή της ωορρηξίας και της ωοθυλακιόγένησης και είναι μέλος της οικογένειας των αυξητικών παραγόντων TGF, που περιλαμβάνει την ακτιβίνη και την ινχιμπίνη. Μεταλλάξεις του γονιδίου της BMP15 (πολυμορφισμοί της α υποομάδας της ινχιμπίνης) συνοδεύονται από μειωμένη ανάπτυξη των κοκκωδών κυττάρων, ενώ απαντώνται στο 4.2% των γυναικών με ΠΩΑ.

Διαταραχές της λειτουργίας των στεροειδογενετικών ενζύμων

Μερικές σπάνιες μορφές συγγενούς υπερπλασίας των επινεφριδίων οφείλονται σε γενετικές ενζυμικές διαταραχές που οδηγούν σε διαταραχές της βιοσύνθεσης της ανδροστενεδιόνης και της οιστραδιόλης, επιπρόσθετα με της κορτιζόλης. Οι διαταραχές αυτές συνοδεύονται από χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων, και επομένως, υψηλά επίπεδα FSH. Αν και οι διαταραχές αυτές δεν συνοδεύονται από έλλειψη

ωοθυλακίων, οι ασθενείς παρουσιάζουν υπεργοναδοτροφικό υπογοναδισμό:

- Μετάλλαξη του StAR (steroidogenic acute regulatory enzyme), του ενζύμου που μεταφέρει τη χοληστερόλη στο εσωτερικό των μιτοχονδρίων τυπικά οδηγεί σε επινεφριδική ανεπάρκεια αμέσως μετά την γέννηση. Οι ασθενείς που έλαβαν νωρίς θεραπεία υποκατάστασης με κορτιζόλη εμφανίζουν αργότερα απουσία ήβης.

- Ασθενείς με ανεπάρκεια της 17α-υδροξυλάσης (CYP17) συνήθως εμφανίζονται κατά την ηλικία που συνήθως αναμένεται η εφηβεία με συμπτωματολογία υπέρτασης (υπερπαραγωγή των στεροειδών της βιοσυνθετικής οδού της αλδοστερόνης), υποκαλιαϊμίας και υπογοναδισμού (έλλειψη παραγωγής ανδρογόνων) με απουσία της ανάπτυξης των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου.

- Μεταλλάξεις του γονιδίου της αρωματάσης οδηγούν επίσης σε απουσία παραγωγής οιστραδιόλης και πρωτοπαθής αμηνόρροια. Η σύγχρονη απουσία της αρωματάσης του πλακούντα οδηγεί σε αρρενοποίηση της μητέρας και του εμβρύου κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Διαταραχές της λειτουργίας των υποδοχέων των γοναδοτροπινών

- Μεταλλάξεις του γονιδίου του υποδοχέα της FSH. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω βρέθηκε σε γυναίκες με ΠΩΑ μια σημειακή μετάλλαξη (βαλίνη αντί αλανίνης) του γονιδίου του υποδοχέα της FSH που είχε ως αποτέλεσμα τη φτωχή σύνδεση του υποδοχέα με την FSH. Έτσι, η FSH δεν μπορούσε να διεγείρει την αρωματοποίηση των ανδρογόνων σε οιστραδιόλη, και οι γυναίκες παρουσίαζαν υποοιστρογοναιμία.

- Μετάλλαξη του γονιδίου του υποδοχέα της LH. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω η διαταραχή αυτή εντοπίστηκε σε άρρενες με ψευδοερμαφροδιτισμό (βαριά υποπλασία των κυττάρων του Leyding), ενώ η μια αδελφή στην οικογένεια που ήταν ομοζυγώτης για την μετάλλαξη παρουσίαζε δευτεροπαθή αμηνόρροια με υψηλά επίπεδα LH, αλλά φυσιολογικά επίπεδα FSH.

- Μεταλλάξεις του γονιδίου της α υποομάδας των πρωτεϊνών Gs. Εκτός από τις μεταλλάξεις των υποδοχέων των γοναδοτροπινών, διαταραχές έχουν περιγραφεί και στην πρωτεΐνη Gs η οποία συνδέεται με τον υποδοχέα των γοναδοτροπινών ενδοκυτταρίως και μέσω της οποίας ο ενεργοποιημένος υποδοχέας διεγείρει την αδενυλική κυκλάση. Επειδή πολλοί υποδοχείς ορμονών όπως της PTH, FSH, LH και TSH χρησιμοποιούν τις ίδιες πρωτεΐνες Gs για την ενεργοποίηση της αδενυλικής κυκλάσης, άτομα που φέρουν τις μεταλλάξεις αυτές μπορεί να παρουσιάζουν συγχρόνως ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό, υπογοναδισμό και υποθυρεοειδισμό.

4. Εργαστηριακή διερεύνηση του υπεργοναδοτροφικού υπογοναδισμού

Η εργαστηριακή διερεύνηση του υπεργοναδοτροφικού υπογοναδισμού πρέπει να γίνεται σύμφωνα με το διαγνωστικό αλγόριθμό που προκύπτει από την κλινική εικόνα. Σε όλες τις περιπτώσεις προσδιορίζονται οι γοναδοτροπίνες και η οιστραδιόλη, καθορίζεται ο καρυότυπος και διενεργείται διακοιλιακό, κατά προτίμηση, υπερηχογράφημα ωθηκών και μήτρας. Η βιοψία των ωθηκών για διαπίστωση ωοθυλακίων, δεν έχει νόημα. Η εργαστηριακή διερεύνηση του υπεργοναδοτροφικού υπογοναδισμού έχει αναφερθεί στις επιμέρους ενότητες.

5. Θεραπεία

Η ανακοίνωση της διάγνωσης της ΠΩΑ σε νεαρή γυναίκα πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη ευαισθησία λόγω της δικαιολογημένης απογοήτευσης της όσον αφορά το αναπαραγωγικό της μέλλον, επειδή η διακοπή της ωθηκικής λειτουργίας της είναι είτε άμεσα, είτε σε βραχύ χρονικό διάστημα, οριστική.

Ασθενείς με πρωτοπαθή υπογοναδισμό υποβάλλονται σε θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης με στόχο την επίτευξη ομαλής έναρξης της ήβης, την ανάπτυξη των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου και την εγκατάσταση καταμήνιου κύκλου. Τα περισσότερα πρωτόκολλα συνιστούν εισαγωγή στην εφηβεία στα θήλεα άτομα στη ηλικία περίπου των 12-13 χρόνων με τη χορήγηση αιθινυλοιστραδιόλης 2-5μg από το στόμα για 6-12 μήνες, αυξανόμενης σταδιακά κατά 5μg κάθε 6 μήνες μέχρι την εμφάνιση εμμηνορρυσίας. Στο σημείο αυτό στο σχήμα προστίθεται κυκλικά προγεσταγόνο για 12 μέρες κάθε μήνα. Η θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα με την μορφή της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης (HRT) κερδίζει ολοένα και περισσότερο έδαφος σε σχέση με τη μορφή του αντισυλληπτικού δισκίου, διότι παρέχει σταθερά επίπεδα οιστρογόνων στο πλάσμα καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου των 28 ημερών –αποφεύγεται έτσι η διακοπή των 7 ημερών του αντισυλληπτικού δισκίου- και καθιστά εφικτή την ευεργετική επίδραση των οιστρογόνων στον οργανισμό με την αποφυγή της συνδυασμένης χορήγησης οιστρογόνου- προγεστερόνης του αντισυλληπτικού δισκίου.

Σε γυναίκες με ΠΩΑ, καταρχήν, συνιστάται θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης για την αντιμετώπιση των άμεσων συμπτωμάτων, όπως των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων, της ξηρότητας του κόλπου, των διαταραχών του θυμικού, της αϋπνίας και της ακράτειας των ούρων, και κατά δεύτερον, των μακροπρόθεσμων επιπλοκών λόγω υποοιστρογοναιμίας, όπως την πρόληψη της οστεοπόρωσης, της νόσου Alzheimer και πιθανά την πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου (επιδημιολογικά δεδομένα μόνο). Είναι σημαντικό να εξηγήσουμε στις γυναίκες με ΠΩΑ ότι διαφέρουν σε πολλά σημεία από τις γυναίκες με φυσιολογική εμμηνοπάυση όσον αφορά τη σχέση ρίσκου/οφέλους της ορμονικής υποκατάστασης. Θεωρητικά, η ορμονική

θεραπεία υποκατάστασης στις γυναίκες με ΠΩΑ πρέπει να προσεγγίζει όσο γίνεται περισσότερο τη φυσιολογική ωθητική λειτουργία. Τυπικά, συνιστάται η χρήση διαδερμικώς χορηγούμενων οιστρογόνων με κυκλική χορήγηση προγεσταγόνου, όταν υπάρχει μήτρα, για την αποφυγή υπερπλασίας του ενδομητρίου και καρκινώματος του. Τα 2mg από του στόματος χορηγούμενης οιστραδιόλης ισοδυναμούν με 100μg διαδερμικώς χορηγούμενων οιστρογόνων. Τα πλεονεκτήματα των διαδερμικώς χορηγούμενων οιστρογόνων είναι:

- α. παρέχουν φυσική 17β-οιστραδιόλη
- β. παρακάμπτεται ο μεταβολισμός της 1ης ηπατικής οδού
- γ. γίνεται σταδιακή απορρόφηση των οιστρογόνων (σταθερά επίπεδα)
- δ. καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών
- ε. παρέχεται η δυνατότητα εργαστηριακής εκτίμησης των επιπέδων της οιστραδιόλης στον ορό για αναπροσαρμογή δόσης όπου χρειάζεται

Οι περισσότεροι ειδικοί συμφωνούν ότι η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης σε γυναίκες με ΠΩΑ πρέπει να χορηγείται μέχρι περίπου την ηλικία των 50 χρόνων, δηλαδή περίπου την ηλικία της φυσικής εμμηνόπαυσης. Είναι σημαντικό επίσης να τονιστεί στις γυναίκες αυτές ότι η θεραπεία αυτή δεν παρέχει αντισυλληπτική προστασία, πιθανά λόγω των υψηλών επιπέδων της FSH.

Πενιχρά αποτελέσματα προέκυψαν όταν εφαρμόστηκαν μέθοδοι πρόκλησης ωορρηξίας με κιτρική κλομιφαίνη ή με γοναδοτροπίνες ύστερα από καταστολή των ενδογενών γοναδοτροπινών με GnRH ανάλογα. Σε ασθενείς που επιθυμούν τεκνοποίηση συνιστάται η *in vitro* γονιμοποίηση με ωάριο δότριας, που έχει και τα υψηλότερα ποσοστά επιτυχίας στις γυναίκες αυτές.

6. Βιβλιογραφία

- Contemporary Endocrinology: Hormone Resistance syndromes. Edited by: J.L. Jameson. Humana Press, Inc., Totowa, NJ, 1999. Pages: 185-208.
- G. S. Conway. Premature Ovarian Failure (2000). British Medical Bulletin; 56 (No 3): 643-649.
- Clinical manifestations and diagnosis of Turner syndrome. P Saenger, Section Editors, P J Snyder, J L Kirkland, H V Firth, Deputy Editors, K A Martin, A G Hoppin. UptoDate: Last literature review version 17.3: September 2009.
- Etiology, diagnosis, and treatment of primary amenorrhoea. C K Welt, R L Barbieri, Section Editors, P J Snyder, W F Crowley, Jr, J L Kirkland Deputy Editor, K A Martin. UptoDate: Last literature review version 17.3: September 2009.
- Pathogenesis, diagnosis, and treatment of autoimmune ovarian failure L M Nelson, Section Editors, R L Barbieri, W F Crowley, Jr, Deputy Editor, K A Martin. UptoDate: Last literature review version 17.3: September 2009.