

<sup>1</sup> Ενδοκρινολόγος, Επίκουρη Καθηγήτρια Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας Β' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο, <sup>2</sup> Ιατρός, Επιστημονική Συνεργάτις του Τμήματος Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης Β' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο

## 1. Εισαγωγή

Η Πρώιμη Ωοθηκική Ανεπάρκεια (ΠΩΑ, Premature Ovarian Failure) είναι ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από διαταραχές κύκλου, χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων σε συνδυασμό με υψηλά επίπεδα γοναδοτροφινών σε γυναίκες <40 ετών, δηλαδή σε ηλικία μικρότερη κατά δύο σταθερές αποκλίσεις από τη μέση ηλικία εμμηνόπαυσης. Ο αγγλικός όρος «failure» έχει χαρακτηριστεί από πολλούς συγγραφείς ως ατυχής, δεδομένου ότι η ωοθηκική λειτουργία είναι μεν προβληματική, δεν έχει όμως διακοπεί ολοκληρωτικά όπως συμβαίνει στην εμμηνόπαυση. Γυναίκες με ΠΩΑ είναι δυνατόν σε ένα ποσοστό έως και 50% να ανακτούν σε άλλοτε άλλο βαθμό, απρόβλεπτα και προσωρινά την ωοθηκική τους λειτουργία. Επιπλέον, 5-10% των γυναικών που έχουν διαγνωστεί με ΠΩΑ μπορούν να συλλάβουν και να γεννήσουν φυσιολογικά. Για τους λόγους αυτούς, όπως επίσης και για λόγους αποφυγής «στιγματισμού» έχει προταθεί ο όρος «Premature Ovarian Insufficiency», ο οποίος αποδίδει σωστότερα και τον ελληνικό όρο. Το σύνδρομο αυτό επηρεάζει το 0,01% των γυναικών κάτω των 20 ετών, το 0,1% των γυναικών κάτω των 30 ετών και το 1% των γυναικών κάτω των 40 ετών.

## 2. Αιτιολογία - Παθογένεση

Η πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια μπορεί να είναι πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων (90%), ωστόσο, δεν ανευρίσκεται συγκεκριμένο αίτιο και η ΠΩΑ θεωρείται ιδιοπαθής. Ιδιαίτερη βαρύτητα τελευταία δίδεται στην ΠΩΑ μετά από χημειο-/ακτινο-θεραπεία, η οποία απαντάται όλο και συχνότερα λόγω της εξέλιξης των εν λόγω μεθόδων στην αντιμετώπιση κακοηθειών σε νεαρές γυναίκες. Ταυτόχρονα, γίνονται περισσότερο κατανοητές οι μεταλλάξεις που εμπλέκονται στην εκδήλωση της ΠΩΑ.

Υπάρχουν δύο βασικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην εμφάνιση του συν-

δρόμου. Ο πρώτος αφορά τη μείωση των αρχέγονων ωοθυλακίων, τα οποία είτε απουσίαζαν εξαρχής (π.χ. FOXL2 μετάλλαξη), είτε ενώ αρχικά αναπτύχθηκαν φυσιολογικά μετά ακολούθησε η απόπτωση τους (π.χ. Σύνδρομο Turner). Ο δεύτερος μηχανισμός αφορά τη λειτουργικότητα των ωοθυλακίων, η οποία διαταράσσεται λόγω γενετικών ανωμαλιών σε ένζυμα και υποδοχείς (π.χ. μετάλλαξη στον υποδοχέα της FSH).

### 2.1. Ανωμαλίες στα φυλοσύνδετα χρωμοσώματα

Οι συχνότερες ανωμαλίες των φυλοσύνδετων χρωμοσωμάτων που συσχετίζονται με την εκδήλωση ΠΩΑ είναι το σύνδρομο Turner και το σύνδρομο του 'εύθραυστου Χ'.

**ΣΥΝΔΡΟΜΟ TURNER:** Το σύνδρομο Turner αποτελεί τη συχνότερη χρωμοσωματική ανωμαλία στους ανθρώπους και χαρακτηρίζεται από την έλλειψη του ενός φυλετικού χρωμοσώματος Χ (45, ΧΟ). Είναι δυνατό να υπάρχουν και τα 46 χρωμοσώματα, το ένα όμως φυλετικό χρωμόσωμα Χ φέρει δομικές ανωμαλίες, όπως εξαλείψεις μακρών ή βραχέων σκελών ή δακτυλιοειδή απεικόνιση. Η συχνότητα του συνδρόμου είναι 1.5% στο σύνολο των συλλήψεων και 1/2500 στο σύνολο των γεννήσεων. Οι πάσχουσες από αυτό το σύνδρομο φέρουν κατά πλειοψηφία ωοθήκες με μικρή ποσότητα συνδετικού ιστού και καθόλου ή ελάχιστα ωοθυλάκια που έχουν υποστεί ατρησία. Στο σύνδρομο Turner κατά την εμβρυική ανάπτυξη τα αρχέγονα ωοθυλάκια αναπτύσσονται κανονικά, ακολουθεί όμως η σταδιακή απώλεια τους μέσω απόπτωσης, με αποτέλεσμα κατά την εφηβεία ουσιαστικά να έχουν εξαντληθεί. Ο φαινότυπος καθώς και η ωοθηκική λειτουργία των κοριτσιών με σύνδρομο Turner ποικίλλουν. Στην πλειοψηφία τους οι γυναίκες αυτές δεν αναπτύσσουν τα χαρακτηριστικά του φύλου κατά την εφηβεία και πάσχουν από πρωτοπαθή αμηνόρροια. Είναι δυνατόν ωστόσο, να αναπτυχθούν φυσιολογικά και κατόπιν να εμφανίσουν δευτεροπαθή αμηνόρροια. Έχουν καταγραφεί περιπτώσεις γυναικών με γονότυπο ΧΟ ή με μερικές απώλειες στο Χ χρωμόσωμα που έχουν συλλάβει και γεννήσει φυσιολογικά πριν αναπτύξουν δευτεροπαθή αμηνόρροια. Απώλεια του μακρού σκέλους του Χ χρωμοσώματος έχει συσχετιστεί περισσότερο με ωοθηκική ανεπάρκεια, ενώ απώλεια του βραχέος σκέλους του Χ χρωμοσώματος έχει συσχετιστεί με κοντό ανάστημα και σωματικές ανωμαλίες.

**ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΤΟΥ 'ΕΥΘΡΑΥΣΤΟΥ Χ':** Αποτελεί μια από τις συχνότερες αιτίες νοητικής υστέρησης παγκοσμίως. Τα άτομα που πάσχουν φέρουν πάνω από 200 επαναλήψεις της αλληλουχίας CGG στην περιοχή 5' του γονιδίου FMR1. Άτομα με λιγότερο από 40 επαναλήψεις αυτή της ακολουθίας θεωρούνται φυσιολογικά, ενώ όταν υπάρχουν 55-200 επαναλήψεις τότε θεωρείται ότι πρόκειται για προμετάλλαξη. Η προμετάλλαξη μπορεί να εξελιχθεί σε πλήρη μετάλλαξη όταν μεταβιβάζεται από

θήλεια άτομα. Οι φορείς των προμεταλλάξεων δεν αναπτύσσουν την πλήρη νευρολογική εικόνα που εμφανίζουν οι φορείς την πλήρους μετάλλαξης, πάσχουν όμως από ΠΩΑ και μπορεί να εκδηλώσουν σύνδρομο με τρόμο και αταξία (Fragile X tremor-ataxia syndrome) ή διαταραχές στη συμπεριφορά. Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών με προμετάλλαξη παρουσιάζει ΠΩΑ και θεωρείται ότι ο αριθμός των επαναλήψεων της αλληλουχίας CGG επηρεάζει την χρονική έλευση της παύσης της ωθηκικής λειτουργίας. Το υπόλοιπο ποσοστό των φορέων των προμεταλλάξεων, παρόλο που διατηρεί φυσιολογικό εμμηνορρυσιακό κύκλο, φέρει σημεία ωθηκικής γήρανσης, όπως φαίνεται από τη διάρκεια της ωοθυλακικής φάσης του κύκλου και από τα επίπεδα της οιστραδιόλης, της προγεστερόνης και των γοναδοτροπινών. Σε μία μελέτη, το ποσοστό των γυναικών με ΠΩΑ χωρίς οικογενειακό ιστορικό που έφεραν μια τέτοια προμετάλλαξη έφτανε το 3.3%, ενώ όταν στην οικογένεια υπήρχε τουλάχιστον μία γυναίκα με πρώιμη εμμηνόπαυση (<40 ετών) παρατηρήθηκε ότι η προμετάλλαξη του γονιδίου FMR1 υπήρχε σε ποσοστό 12-16%. Ο μηχανισμός με τον οποίο οι προμεταλλάξεις του γονιδίου FMR1 προκαλούν ωθηκική ανεπάρκεια παραμένει άγνωστος.

## **2.2 Ανωμαλίες στα αυτοσωματικά χρωμοσώματα**

Ανωμαλίες στα αυτοσωματικά χρωμοσώματα έχουν επίσης συσχετιστεί με ΠΩΑ, όπως η μετάλλαξη στο γονίδιο του υποδοχέα της FSH ή του υποδοχέα της LH και η μετάλλαξη στο FOXL2 γονίδιο που οδηγεί στην εμφάνιση δύο τύπων ενός συνδρόμου (blepharophimosis/ptosis/epicanthus inversus syndrome-BPES), ο δεύτερος εκ των οποίων συσχετίζεται με πρώιμη ωθηκική ανεπάρκεια. Επίσης, η μετάλλαξη του γονιδίου GALT, που οδηγεί στην εκδήλωση γαλακτοζαιμίας έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση ΠΩΑ.

## **3.3. Τοξικοί και λοιμώδεις παράγοντες**

Τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, καθώς και η ακτινοθεραπεία, αποτελούν κοινές αιτίες ΠΩΑ. Λοιμώδη αίτια, επίσης, έχουν συσχετιστεί με την εκδήλωση ΠΩΑ, με κύριο αίτιο την παρωτίτιδα, η οποία σε περιόδους έξαρσης μπορεί να προκαλέσει λοίμωξη στις ωθήκες σε ποσοστό 2-8% των γυναικών. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, η ωθηκική λειτουργία επανέρχεται στο φυσιολογικό μετά την ανάρρωση.

## **3.4. Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος**

Η ΠΩΑ έχει συσχετιστεί με αυτοάνοσες διαταραχές άλλων ενδοκρινών αδένων, όπως με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα σε ποσοστό 25%, με νόσο Addison σε ποσοστό 3% και με σακχαρώδη διαβήτη σε ποσοστό 2.5%. Παρατηρείται επίσης στο πλαίσιο του αυτοάνοσου πολυαδενικού συνδρόμου τύπου I και II.

### 3. Διάγνωση

Η έγκαιρη διάγνωση της ΠΩΑ είναι εξαιρετικά σημαντική για την πρόληψη επιπλοκών, όπως είναι η οστεοπόρωση και η καρδιαγγειακή νόσος. Χαρακτηριστικό είναι ότι το 25% των γυναικών με το σύνδρομο αυτό αναφέρει καθυστέρηση στη διάγνωση έως και 5 χρόνια. Μια νεαρή γυναίκα, η οποία αναφέρει αμηνόρροια 3 μηνών ή λιγότερους από 9 κύκλους ανά έτος πρέπει να διερευνηθεί, αφού βέβαια αποκλεισθεί το ενδεχόμενο κύησης.

Οι γυναίκες με ΠΩΑ αναφέρουν ευρέος φάσματος διαταραχές του κύκλου όπως αμηνόρροια, αραιομηνόρροια, πολυμηνόρροια ή ακόμη και μητρορραγίες. Η αμηνόρροια μπορεί να εκδηλωθεί ξαφνικά ή να προηγηθεί ένα χρονικό διάστημα αραιομηνόρροιας που εξελίσσεται σταδιακά σε αμηνόρροια. Επιπλέον, η ΠΩΑ μπορεί να εκδηλωθεί μετά από διακοπή των από τους στόματος αντισυλληπτικών ή μετά από τοκετό. Τα συμπτώματα που βιώνουν οι πάσχουσες από ΠΩΑ είναι αποτέλεσμα της οιστρογονικής ανεπάρκειας και περιλαμβάνουν αγγειοκινητικά συμπτώματα, όπως εξάψεις και νυκτερινούς ιδρώτες, διαταραχές ύπνου, εναλλαγές του συναισθήματος και δυσπαρεΰνια λόγω της κοιλιακής ξηρότητας. Εντούτοις, τα συμπτώματα αυτά ενδέχεται να απουσιάζουν, ή να είναι διαλείποντα, καθώς εξαρτώνται από τα επίπεδα των οιστρογόνων, τα οποία ποικίλουν. Επίσης, θα πρέπει να ερωτηθεί η γυναίκα για προηγηθείσες γυναικολογικές χειρουργικές επεμβάσεις, χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία, καθώς και για ύπαρξη αυτοάνοσων νοσημάτων που συσχετίζονται με την ΠΩΑ, όπως υποθυρεοειδισμός, υποπαραθυρεοειδισμός, νόσος Addison, νόσος Graves, λεύκη, ΣΕΛ, ΣΔ τύπου Ι, μυασθένια gravis, ρευματοειδής αρθρίτιδα, τόσο στο ατομικό όσο και στο οικογενειακό αναμνηστικό.

Εξαιρετικής σημασίας είναι η λήψη οικογενειακού ιστορικού, καθώς στο 10%-15% των περιπτώσεων ΠΩΑ υπάρχει συγγενής πρώτου βαθμού με ΠΩΑ. Εκτός από τα αυτοάνοσα νοσήματα που προαναφέρθηκαν, πρέπει να διερευνάται η ύπαρξη στην οικογένεια συνδρόμου εύθραυστου Χ, που μπορεί να εκδηλωθεί με καθυστέρηση ανάπτυξης, διανοητική υστέρηση, τρόμο ή αταξία. Είναι χαρακτηριστικό ότι 6% των περιπτώσεων με ΠΩΑ συσχετίζονται με προμεταλλάξεις του FMR1 γονιδίου, που είναι υπεύθυνο για το σύνδρομο του εύθραυστου Χ. Επιπλέον, η απώλεια ακοής σε μέλη της οικογένειας πρέπει να εγείρει υποψίες για το σύνδρομο Perrault, το οποίο προκαλεί ΠΩΑ κληρονομούμενη κατά τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα.

Κατά την αντικειμενική εξέταση μπορεί να μην υπάρχουν ευρήματα, καθώς οι περισσότερες γυναίκες με ΠΩΑ έχουν φυσιολογική εμμηναρχή και σωματική ανάπτυξη κατά την εφηβεία. Είναι δυνατόν, ωστόσο, να ανευρεθούν αντικειμενικά σημεία που υποδηλώνουν σύνδρομο Turner, όπως κοντό ανάστημα, χαμηλή πρόσφυση κώμης, δερματικές πτυχές αυχένος, θολωτή υπερώα, μεγάλη απόσταση των θηλών των μαστών, υποπλαστικό 4ο μετακάρπιο. Ακόμη, μπορεί να υπάρχει λεύκη ή υπέρχρωση του δέρματος και ορθοστατική υπόταση, που συνάδουν με νόσο

Addison ή βρογχοκήλη, που υποδηλώνουν νόσο Hashimoto ή graves.

Ο εργαστηριακός έλεγχος για τη διερεύνηση ΠΩΑ περιλαμβάνει αρχικά έλεγχο κύησης και εφόσον αποκλειστεί αυτό το ενδεχόμενο, πρέπει να μετρηθούν στον ορό οι ορμόνες: FSH, LH, TSH, οιστραδιόλη και προλακτίνη. Σε περιπτώσεις αμηνόρροιας από stress, τα επίπεδα της FSH είναι είτε χαμηλά είτε εντός των φυσιολογικών ορίων. Εφόσον η FSH βρεθεί αυξημένη και κυμαίνεται στα εμμηνοπαυσιακά επίπεδα, τότε η FSH και η οιστραδιόλη πρέπει να επανεκτιμηθούν σε 4-6 εβδομάδες. Η FSH θεωρείται πιο αξιόπιστη συγκριτικά με την οιστραδιόλη για τη διάγνωση της ΠΩΑ. Τιμές FSH πάνω από 30mIU/ml υποδεικνύουν ωθηκική ανεπάρκεια, ενώ επίπεδα οιστραδιόλης κάτω από 50 pg/ml υποδηλώνουν απουσία ωθυλακίων ή μη λειτουργικά ωθυλάκια. Συμπερασματικά, μία γυναίκα μικρότερη από 40 ετών που αναφέρει αμηνόρροια διάρκειας 3 ή περισσότερων μηνών, αραιομηνόρροια ή μητρορραγίες και έχει υψηλά επίπεδα FSH (>30mIU/ml) ως επί εμμηνόπαυσης πληρεί τα διαγνωστικά κριτήρια της ΠΩΑ. Η δοκιμασία προγεστερόνης δεν χρησιμοποιείται πλέον, καθώς πολλές γυναίκες με ΠΩΑ έχουν υπολειπόμενη ωθηκική λειτουργία, και ως εκ τούτου παρουσιάζουν αιμόρροια από απόσυρση (θετική δοκιμασία), καθυστερώντας έτσι την διάγνωση.

Τελευταία, ενδιαφέρον συγκεντρώνει η μέτρηση πεπτιδίων ωθηκικής προέλευσης, όπως η ινχιπίνη Β και η αντιμυλλέριος ορμόνη (Anti-Mullerian hormone) ως δείκτες της υπολειπόμενης ωθηκικής λειτουργίας, ειδικά όταν επιδιώκεται εγκυμοσύνη. Ειδικά η AMH θεωρείται ο πιο αξιόπιστος δείκτης για τον σκοπό αυτό αφού δεν επηρεάζεται από τη φάση του εμμηνορρυσιακού κύκλου.

Στο πλαίσιο του ελέγχου θα πρέπει επίσης να διερευνάται η συνύπαρξη άλλων αυτοάνοσων ενδοκρινοπαθειών. Ειδικά η επινεφριδική ανεπάρκεια μπορεί να αποβεί μοιραία κατά τη διάρκεια μιας κύησης, τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο. Επομένως, σε γυναίκες με ΠΩΑ που θα προβούν σε προσπάθεια σύλληψης πρέπει να διερευνάται η παρουσία αντι-επινεφριδικών αντισωμάτων στον ορό. Επί θετικών αντισωμάτων πρέπει να εκτελείται έλεγχος επινεφριδικής λειτουργίας.

Η μέτρηση αυτό-αντισωμάτων εναντίον των ωθηκών έχει πτωχή διαγνωστική αξία και δεν χρησιμοποιείται στην πράξη. Επιπλέον, λόγω της συσχέτισης της ΠΩΑ με την αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα πρέπει να μετρώνται εκτός της TSH, η FT4 και τα αντιθυρεοειδικά αντισώματα.

Ο έλεγχος του καρυτύπου θα πρέπει να πραγματοποιείται σε κάθε γυναίκα με ΠΩΑ, καθώς το 50% των περιπτώσεων με πρωτοπαθή αμηνόρροια και το 13% των περιπτώσεων με δευτεροπαθή αμηνόρροια φέρουν κάποια καρυτυπική ανωμαλία. Επιπλέον, οι γυναίκες με ΠΩΑ που επιθυμούν κύηση θα πρέπει να διερευνώνται για την ύπαρξη της προμετάλλαξης FMR1. Τέλος, το διακολλητικό υπερηχογράφημα παρέχει πληροφορίες για την σύσταση και την μορφολογία των ωθηκών, καθώς και για το πάχος του ενδομητρίου και βοηθάει στη διάγνωση. Αντίθετα, η βιοψία των ωθηκών δεν χρησιμοποιείται για τη διάγνωση και την παρακολούθηση της

ΠΩΑ, με εξαίρεση ίσως τις περιπτώσεις που απαιτείται ωθηκεκτομή λόγω υψηλού κινδύνου κακοήθειας, όπως επί παρουσίας Υ χρωμοσώματος. Η παρακολούθηση των γυναικών με ΠΩΑ πρέπει να γίνεται ανά έτος με τον απαραίτητο ενδοκρινολογικό έλεγχο και με μέτρηση οστικής πυκνότητας με μέθοδο DXA.

#### **4. Θεραπευτική προσέγγιση**

Η διάγνωση της ΠΩΑ προκαλεί έντονη συναισθηματική φόρτιση στην πάσχουσα γυναίκα, κυρίως λόγω της υπογονιμότητας που συνοδεύει το σύνδρομο αυτό. Ο θεράπων ιατρός οφείλει να αφιερώσει τον απαραίτητο χρόνο για να εξηγήσει την κατάσταση και να προσφέρει την απαραίτητη συναισθηματική στήριξη. Αξίζει να τονιστεί ότι η ΠΩΑ είναι μια κατάσταση διαφορετική από την εμμηνόπαυση και ότι αν και μειωμένες, οι πιθανότητες για μια φυσιολογική σύλληψη και εγκυμοσύνη εξακολουθούν να υπάρχουν (5-10%). Ακόμη και εάν ο θεράπων ιατρός είναι απόλυτα βέβαιος για τη διάγνωση, σκόπιμο θα ήταν η ενημέρωση της ασθενούς να γίνεται σταδιακά, σε 2 ή περισσότερες επισκέψεις, έτσι, ώστε η ασθενής να έχει τον απαραίτητο χρόνο να προσαρμοστεί ψυχολογικά και να αφομοιώσει σωστά τις πληροφορίες που θα πάρει από τον γιατρό. Η θεραπευτική προσέγγιση αφορά δύο σκέλη: την θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και την αντιμετώπιση της υπογονιμότητας.

##### **4.1 Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ)**

Οι γυναίκες με ΠΩΑ, λόγω της οιστρογονικής ανεπάρκειας, έχουν αυξημένες πιθανότητες να εκδηλώσουν οστεοπόρωση, ισχαιμική καρδιακή νόσο και κλιμακτηριακή συμπτωματολογία, όπως εξάψεις, νυκτερινούς ιδρώτες και κολπική ξηρότητα. Για να προληφθούν οι επιπλοκές αυτές, οι γυναίκες με ΠΩΑ πρέπει να λαμβάνουν συνδυασμένη ΘΟΥ με οιστρογόνο και προγεσταγόνο (το δεύτερο για την πρόληψη της υπερπλασίας του ενδομητρίου) μέχρι την ηλικία που θα αναμενόταν φυσιολογικά η εμμηνόπαυση. Τα οφέλη από τη μακρόχρονη λήψη ΘΟΥ σε γυναίκες με ΠΩΑ υπερσκελίζουν σαφώς τους πιθανούς κινδύνους, δεδομένου ότι η συχνότητα καρκίνου του μαστού και θρομβοεμβολικών επεισοδίων είναι μικρή στην ηλικιακή αυτή ομάδα. Αυτό που πρέπει να γίνει κατανοητό, τόσο από το γιατρό, όσο και από την ίδια την ασθενή είναι ότι τα αποτελέσματα της μελέτης WHI, όσον αφορά τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού και καρδιαγγειακών επεισοδίων δεν έχουν καμία κλινική χρησιμότητα στην συμβουλευτική των γυναικών με ΠΩΑ.

Η συνδυασμένη ΘΟΥ μπορεί να είναι κυκλική, οπότε προκαλείται μηνιαία έμμηνος ρύση από απόσυρση (withdrawal bleeding) ή συνεχής, χωρίς την πρόκληση εμμηνορρυσίας. Στην πρώτη περίπτωση το οιστρογόνο χορηγείται συνεχώς, ενώ το προγεσταγόνο κυκλικά (15 ημέρες on / off). Στην δεύτερη περίπτωση, τόσο το οιστρογόνο, όσο και το προγεσταγόνο χορηγούνται συνεχώς.

Ο στόχος της ΘΟΥ είναι να αποκαταστήσει τα επίπεδα οιστρογόνων εντός του φυσιολογικού εύρους. Ο μέσος όρος της οιστραδιόλης του ορού κατά τη διάρκεια ενός κύκλου είναι περίπου 100 pg/ml. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί χορηγώντας 100 µg 17-β οιστραδιόλης ανά ημέρα μέσω διαδερμικού επιθέματος. Τα πλεονεκτήματα αυτής της οδού χορήγησης είναι η περαιτέρω μείωση του ήδη χαμηλού κινδύνου θρομβοεμβολικών επεισοδίων, δεδομένου ότι δεν επηρεάζονται οι παράγοντες πήξης, αφού το φάρμακο περνάει κατευθείαν στην κυκλοφορία, χωρίς να διέρχεται από το ήπαρ. Εναλλακτικά μπορεί να χορηγηθεί 17β-οιστροδιόλη από του στόματος σε ημερήσια δόση 2mg.

Όσον αφορά το προγεσταγόνο, μπορεί να χορηγηθεί ταυτόχρονα, στο ίδιο επίθεμα (250γ οξεική νοερθιστερόνη) ή ξεχωριστά, από του στόματος. Διαθέσιμα από του στόματος προγεσταγόνα είναι η φυσική προγεστερόνη 200mg, η δυδρογεστερόνη 10mg και η οξεική νορεθιστερόνη 1mg. Η ΘΟΥ στην ΠΩΑ δεν παρέχει αντισυλληπτική προστασία. Οι γυναίκες που δεν επιθυμούν εγκυμοσύνη πρέπει να λαμβάνουν επιπλέον μέτρα, όπως τοποθέτηση ενδομήτριας συσκευής αντισύλληψης, δεδομένου ότι υπάρχει έστω και μικρή πιθανότητα κύησης. Αξίζει να σημειωθεί ότι έχουν αναφερθεί σποραδικές περιπτώσεις κύησης σε γυναίκες με ΠΩΑ υπό αγωγή με από του στόματος αντισυλληπτικά. Μια πιθανή εξήγηση είναι η αδυναμία καταστολής των πολύ υψηλών επιπέδων γοναδοτροφινών που συνήθως απαντώνται σε γυναίκες με ΠΩΑ.

Παράλληλα με την ΘΟΥ, θα πρέπει να συστήνεται υγιεινός τρόπος ζωής που να περιλαμβάνει άσκηση, υγιεινή διατροφή και αποφυγή του καπνίσματος. Επίσης, συνιστάται η πρόσληψη 1200-1500mg ασβεστίου και 800-1000 IU βιταμίνης D3 την ημέρα για την πρόληψη της οστικής απώλειας.

#### **4.2. Αντιμετώπιση υπογονιμότητας**

Η υπογονιμότητα είναι η μόνη διαταραχή που δεν μπορεί να αποκατασταθεί με φαρμακευτικά μέσα στην ΠΩΑ. Όπως αναφέρθηκε, οι πιθανότητες αυτόματης σύλληψης στις γυναίκες αυτές είναι 5-10%. Η ΘΟΥ που χορηγείται σε γυναίκες με ΠΩΑ δεν επαναφέρει την ωθηκική λειτουργία και δεν αυξάνει την συχνότητα ωθυλακιορρηξίας. Τα ποσοστά ωθυλακιορρηξίας και κύησης μετά από εξωγενή χορήγηση γοναδοτροπινών είναι μικρά. Σε περίπτωση που μια γυναίκα με ΠΩΑ επιθυμεί να τεκνοποιήσει μπορεί να καταφύγει σε εξωσωματική γονιμοποίηση με ωάρια ή έμβρυα δότριας, μέθοδος που συγκεντρώνει ικανοποιητικά ποσοστά επιτυχίας. Η υιοθεσία, επίσης, αποτελεί μια εναλλακτική επιλογή. Σημαντικό ρόλο στην απόφαση διαδραματίζει και το υπόβαθρο της ΠΩΑ. Σε μια γυναίκα με σύνδρομο Turner πρέπει να αποφεύγεται η εγκυμοσύνη λόγω υψηλού κινδύνου ρήξης της αορτής και σε αυτές τις περιπτώσεις καλό είναι η υποψήφια μητέρα να επιλέξει τη λύση της υιοθεσίας. Επίσης, σε γυναίκες με προμετάλλαξη FMR1 πρέπει να εξετάζεται πολύ προσεκτικά το ενδεχόμενο εγκυμοσύνης, καθώς υπάρχει κίνδυνος να μεταβιβα-

στεί η προμετάλλαξη ή να εξελιχθεί σε πλήρη μετάλλαξη.

Ενδιαφέρον συγκεντρώνει τελευταία η χορήγηση δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEA) σε γυναίκες με ΠΩΑ που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν. Μέχρι σήμερα πάντως δεν έχουν πραγματοποιηθεί τυχαίοποιημένες μελέτες και ως εκ τούτου η χορήγησή της είναι καθαρά εμπειρική. Συμπερασματικά, η μέθοδος εκλογής για μια γυναίκα με ΠΩΑ που επιθυμεί να τεκνοποιήσει είναι η εξωσωματική γονιμοποίηση με ωάρια δότριας. Στην περίπτωση αυτή η γυναίκα δεν χρειάζεται να βιαστεί, εφόσον βέβαια βρίσκεται σε ΘΟΥ, δεδομένου ότι η πιθανότητα επιτυχίας της μεθόδου δεν επηρεάζεται από την ηλικία της γυναίκας.

### **Βιβλιογραφία**

1. Nelson LM. Primary Ovarian Insufficiency. N Engl J Med. 2009;360(6):606–614.
2. Rebar RW. Premature Ovarian Failure. Obstet Gynecol 2009;113(6):1355–62.
3. Panay N, Kalu E. Management of premature ovarian failure. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2009;23(1):129–140.
4. Mamas L, Mamas E. Dehydroepiandrosterone supplementation in assisted reproduction: rationale and results. Curr Opin in Obstet Gynecol 2009;21(4):306–308.
5. Rebar RW. Premature ovarian failure. Obstet Gynecol. 2009 Jun;113(6):1355–63.



## Ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής

1. Η πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται από:  
Α. Χαμηλή FSH και χαμηλή 17β-E2 ορού  
Β. Χαμηλή FSH και υψηλή 17β-E2 ορού  
Γ. Υψηλή FSH και χαμηλή 17β-E2 ορού  
Δ. Υψηλή FSH και υψηλή 17β-E2 ορού
2. Η πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται από  
Α. Δευτεροπαθή αμηνόρροια  
Β. Αραιομηνόρροια  
Γ. Λειτουργικές αιμορραγίες μήτρας  
Δ. Όλα τα παραπάνω
3. Η πιθανότητα αυτόματης σύλληψης στην πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια είναι  
Α. 1-2%  
Β. 5-10%  
Γ. 10-15%  
Δ. 15-20%
4. Η πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια μπορεί να συνυπάρχει με  
Α. αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα  
Β. επινεφριδική ανεπάρκεια  
Γ. σακχαρώδη διαβήτη-1  
Δ. Όλα τα παραπάνω
5. Τι από τα παρακάτω δεν είναι σωστό, σχετικά με την μακροχρόνια θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης στην πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια  
Α. αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού  
Β μειώνει τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου  
Γ. μειώνει τον κίνδυνο οστεοπόρωσης  
Δ. παρέχει ποιότητα ζωής
6. Η πιο αποτελεσματική μέθοδος υποβοηθούμενης αναπαραγωγής στην πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια είναι:  
Α. Η ωοθηκική διέγερση με γοναδοτροφίνες  
Β. Η χορήγηση κιτρικής κλομιφαίνης  
Γ. Η δωρεά ωαρίου  
Δ. Η χορήγηση DHEA

Σωστές απαντήσεις κατά σειρά

γ,δ,β,δ,α,γ