

**Ανασκόπηση****Πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια: σύμπτωμα, νόσος ή πρώιμη εμμηνόπαυση;**

Δ.Χ. Γουλής  
Δ. Τσιτλακίδης  
Δ.Γ. Γουλής  
Ι. Παπαδήμας  
Ι.Ν. Μπόντης

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Ως Πρώιμη Ωοθηκική Ανεπάρκεια (Premature Ovarian Failure – POF) ορίζεται η ανεπάρκεια των ωοθηκών σε γυναίκες νεότερες των 40 ετών. Η POF χαρακτηρίζεται από διαλείπουσα ωοθηκική λειτουργία, σε αντίθεση με την εμμηνόπαυση που αποτελεί μία μόνιμη, μη αναστρέψιμη κατάσταση. Η POF εμφανίζεται εξ ορισμού σε γυναίκες μικρότερες των 40 ετών, ενώ η φυσιολογική εμμηνόπαυση παρατηρείται περίπου στην ηλικία των 51 ετών. Η POF μπορεί να συνοδεύεται από ενδοκρινικά νοσήματα, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, ο υποθυρεοειδισμός και η νόσος του Addison. Οι γυναίκες με POF χρήζουν στενής παρακολούθησης και μακροχρόνιας χορήγησης θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης, με σκοπό την ελάττωση των βραχυπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων συνεπειών της νόσου. Παρά το γεγονός ότι έχουν παρατηρηθεί αυτόματες κηύσεις, η δωρεά ωαρίων αποτελεί σήμερα τη μοναδική τεκμηριωμένη θεραπεία για την υπογονιμότητα.

*Όροι ευρετηρίου: πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια, εμμηνόπαυση.*

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Ως Πρώιμη Ωοθηκική Ανεπάρκεια (Premature Ovarian Failure – POF) ορίζεται η ανεπάρκεια των ωοθηκών σε γυναίκες νεότερες των 40 ετών. Χαρακτηρίζεται από αμηνόρροια, υπογονιμότητα, υπεργοναδοτροπικό υπογοναδισμό και ελαττωμένη παραγωγή ωοθηκικών ορμονών<sup>1</sup>. Στην κλινική πράξη τεκμηριώνεται ως αμηνόρροια διάρκειας μεγαλύτερης των έξι μηνών και με δύο μετρήσεις FSH ορού >40IU/L, με απόσταση τουλάχιστον ενός μηνός μεταξύ τους. Σύμφωνα με αυτόν τον ορισμό, η POF συναντάται στο 1% των γυναικών ηλικίας <40 ετών καθώς και στο 0,1% των γυναικών ηλικίας <30 ετών<sup>2</sup>. Αρχικά, η POF είχε θεωρηθεί ως εμμηνόπαυση με πρώιμη έναρξη και για το λόγο αυτό είχε ονομασθεί «πρώιμη εμμηνόπαυση». Σήμερα, έχει πλέον αποδειχθεί ότι οι γυναίκες με POF έχουν διαλείπουσα ωοθηκική λειτουργία<sup>3</sup>. Σε αρκετές περιπτώσεις ανευρίσκονται ωοθυλάκια, τα οποία όμως είναι δυσλειτουργικά (resistant ovary syndrome). Στη βιβλιογραφία έχουν σημειωθεί αυτόματες κηύσεις μετά από τη διάγνωση της νόσου<sup>2</sup>, ενώ σε μία ακραία περίπτωση γυναίκα 44 ετών είχε κηύση 16 έτη μετά από τη διάγνωση της POF<sup>4</sup>.

Μονάδα Ενδοκρινολογίας  
Αναπαραγωγής, Α' Μαιευτική και  
Γυναικολογική Κλινική ΑΠΘ

Αλληλογραφία:  
Δημήτριος Γ. Γουλής  
Α' Μαιευτική και Γυναικολογική  
Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ "Παπαγεωργίου"  
Περιφερειακή Οδός, Νέα Ευκαρπία  
54603 Θεσσαλονίκη  
Τηλ.: 2310 693131  
E-mail: dimitrios.goulis@otenet.gr  
Κατατέθηκε: 2/2/07  
Εγκρίθηκε: 27/5/07

**Πίνακας 1.** Αίτια πρόωμης ωοθηκικής ανεπάρκειας (POF= Premature Ovarian Failure)**A. Δυσλειτουργία ωοθυλακίων**

- Αυτοανοσία
- Ανωμαλίες σήματος
  - ανωμαλίες στο μόριο των γοναδοτροπινών
  - ανωμαλίες στον υποδοχέα των γοναδοτροπινών
- Ενζυμικές ανεπάρκειες
  - δεσμολάση χοληστερόλης
  - 17α-υδροξυλάση
  - 17-20 δεσμολάση
- Ιατρογενή αίτια
  - χημειοθεραπεία
  - ακτινοβολία
- Ιδιοπαθής

**B. Εξάντληση ωοθυλακίων**

- Ανωμαλίες του Χ χρωμοσώματος
- Γαλακτοζαιμία
- Ιογενείς παράγοντες
- Ιατρογενή αίτια
  - χημειοθεραπεία
  - ακτινοβολία
- Ιδιοπαθής

**Γ. Σπάνια σύνδρομα**

- Βλεφαροφίμωση, βλεφαρόπτωση και επίκανθος  
(οικογενής POF, κληρονομούμενη με τον υπολειπόμενο, αυτοσωματικό τύπο)
- Σύνδρομο Pargault  
(οικογενής POF, κληρονομούμενη με τον υπολειπόμενο, αυτοσωματικό τύπο και κώφωση)

**ΑΙΤΙΑ**

Η αιτιοπαθογένεια της POF περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα αιτίων και μηχανισμών που παρουσιάζονται συνοπτικά στον πίνακα 1. Το συχνότερο αίτιο POF είναι η ιδιοπαθής μορφή, με φυσιολογικό καρυότυπο 46,XX.

Η αυτοανοσία αποτελεί εξακριβωμένο αίτιο POF. Η POF συχνά συνοδεύεται από αυτοάνοσα ενδοκρινικά νοσήματα, όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, η ανεπάρκεια των επινεφριδίων και ο υποθυρεοειδισμός. Ο ακριβής μηχανισμός της αυτοανοσίας δεν έχει εξακριβωθεί, καθώς στην παθολογική φυσιολογία εμπλέκονται τόσο η κυτταρική όσο και η χυμική ανοσία. Συγκεκριμένα, στις γυναίκες με POF ανιχνεύονται αυξημένα επίπεδα T-λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα<sup>5</sup>, αντισώματα έναντι μεμβρανικών

υποδοχέων<sup>6</sup>, καθώς και αυτοαντισώματα εναντίον στεροειδοπαραγωγών κυττάρων, όπως τα κύτταρα της έσω θήκης της ωοθήκης, της τροφοβλάστης και του φλοιού των επινεφριδίων. Πρόσφατα αναγνωρίστηκε ως στόχος των αυτοαντισωμάτων η 3β-υδροξυστεροειδική δεϋδρογονάση (3β-HSD). Τα αυτοαντισώματα ανιχνεύονται στο 12% των ασθενών με POF, ενώ δεν είναι δυνατή η ανίχνευσή τους σε υγιείς μάρτυρες παρόμοιας ηλικίας<sup>7</sup>.

Οι ανωμαλίες σήματος αποτελούν εξαιρετικά σπάνιο αίτιο POF (πίνακας 1). Χαρακτηρίζονται από μειωμένη δράση των γοναδοτροπινών στην ωοθήκη, ενώ τα επίπεδά τους στο περιφερικό αίμα είναι υψηλά. Σε αυτές τις περιπτώσεις δεν παρατηρείται ωοθηκική διαταραχή και η βλάβη εντοπίζεται είτε στο μόριο των γοναδοτροπινών, είτε στον υποδοχέα τους. Η

**Πίνακας 2.** Διαγνωστική προσέγγιση πρόιμης ωοθηκικής ανεπάρκειας (POF= Premature Ovarian Failure)**Βασικός έλεγχος**

Ιστορικό με επικέντρωση στα αίτια POF  
 Δοκιμασία κύησης  
 Γενική κλινική εξέταση  
 Γυναικολογική εξέταση  
 Ορμονικός έλεγχος: FSH, LH, οιστραδιόλη, ολική τεστοστερόνη, προλακτίνη  
 Υπερηχογράφημα έσω γεννητικών οργάνων

**Επιπρόσθετος έλεγχος**

Καρυότυπος (σε περιπτώσεις πρωτοπαθούς αμηνόρροιας)  
 Αντισώματα έναντι ωοθηκικών αντιγόνων  
 Ειδικός έλεγχος, ανάλογα με το αίτιο

μετάλλαξη του υποδοχέα της FSH χαρακτηρίζεται από ατελή ανάπτυξη των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου<sup>8</sup>, σε αντίθεση με τη μετάλλαξη του υποδοχέα της LH<sup>9</sup>, όπου η ανάπτυξη τους είναι φυσιολογική.

Συγκεκριμένες ενζυμικές ανεπάρκειες προκαλούν επίσης POF. Η έλλειψη της 17α-υδροξυλάσης επηρεάζει την παραγωγή στεροειδών ορμονών, τόσο στην ωοθήκη όσο και στα επινεφρίδια<sup>10</sup>. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι η διαταραχή αυτή στην παραγωγή των στεροειδών ορμονών δεν βλάπτει τα αποθέματα ωαρίων στις ωοθήκες.

Η ακτινοθεραπεία και η χημειοθεραπεία αποτελούν ιατρογενή αίτια της POF (πίνακας 1). Η διατήρηση της ωοθηκικής λειτουργίας και στις δύο περιπτώσεις είναι αντιστροφώς ανάλογη της ηλικίας της γυναίκας και της δόσης της ακτινοβολίας ή του φαρμάκου<sup>11</sup>.

Οι ανωμαλίες του X χρωμοσώματος αποτελούν τη συνηθέστερη χρωμοσωμική ανωμαλία σε γυναίκες με POF. Συνήθως ανευρίσκονται μωσαϊκισμοί, όπως 45,X/46,XX και 46,XX/47,XXX<sup>12</sup>. Σε επίπεδο γονιδίων, ορισμένες ερευνητικές ομάδες έχουν καταδείξει περιοχές ή μεμονωμένα γονίδια (POF1, POF2), οι μεταλλάξεις των οποίων, αν και δεν παρατηρούνται στο σύνολο των περιπτώσεων, φαίνεται πως παίζουν καθοριστικό ρόλο στην παθογένεση της POF<sup>13,14</sup>.

Τέλος, η γαλακτοζαιμία είναι μια σπάνια διαταραχή, που μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο τύπο και οφείλεται σε έλλειψη του ενζύμου γαλακτόζη-1-φωσφορική-ουριδύλ-τρανσφεράση (galactose-1-phosphate uridyl-transferase - GALT). Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει νοητική υστέρηση, καταρράκτη, ηπατική βλάβη, νεφρική βλάβη και POF<sup>15</sup>.

**ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ**

Φαινομενικά, η εμμηνόπαυση και η POF έχουν πολλά κοινά κλινικά συμπτώματα και σημεία. Στην πράξη, όμως, οι διαφορές ανάμεσα στις δύο οντότητες είναι πολλές και ουσιαστικές. Η εμμηνόπαυση αποτελεί μία μόνιμη μη αναστρέψιμη κατάσταση, η οποία στο Δυτικό κόσμο εμφανίζεται φυσιολογικά περίπου στην ηλικία των 50 ετών. Αντίθετα, η POF χαρακτηρίζεται από διαλείπουσα ωοθηκική λειτουργία σε ποσοστό τουλάχιστον 50% των περιπτώσεων και παρατηρείται σε πολύ μικρότερη ηλικία<sup>3</sup>. Η παραγωγή οιστρογόνων συνεχίζεται κατά διαστήματα και μερικές φορές παρατηρείται ωοθυλακιορρηξία παρά τα υψηλά επίπεδα των γοναδοτροπινών. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι γυναίκες με POF έχουν φυσιολογική γονιμότητα πριν την εμφάνιση της νόσου<sup>16</sup>.

Η POF μπορεί να εμφανιστεί ως πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής αμηνόρροια. Τα σοβαρότερα αίτια POF, όπως οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες, οδηγούν συχνότερα σε πρωτοπαθή αμηνόρροια, στην πλειοψηφία όμως των περιπτώσεων η πρόιμη ωοθηκική ανεπάρκεια εμφανίζεται ως δευτεροπαθής αμηνόρροια<sup>2</sup>.

Η ανάπτυξη των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου είναι φυσιολογική στις περισσότερες γυναίκες με POF. Σπάνια, παρατηρούμε μερική ανάπτυξη αυτών σε ασθενείς με πρωτοπαθή αμηνόρροια. Στην περίπτωση αυτή αναζητούμε πιθανά σημεία του συνδρόμου Turner (45,X). Πρέπει να αναφερθεί ότι, στα έμβρυα με σύνδρομο Turner, οι ωοθήκες αναπτύσσονται φυσιολογικά κατά την ενδομήτρια ζωή, αλλά υπόκεινται σε διαδικασία επιταχυνόμενης ατροφίας των ωοθυλακίων, γεγονός το οποίο οδηγεί σε

POF<sup>17</sup>.

Παρά την ύπαρξη υπολειπόμενης ωοθηκικής λειτουργίας, η POF συνοδεύεται από αυξημένα ποσοστά νοσηρότητας. Σημαντικά αίτια νοσηρότητας αποτελούν τα καρδιαγγειακά νοσήματα, η οστεοπόρωση και, φυσικά, οι ψυχοκοινωνικές συνέπειες της POF. Σε μία μεγάλη επιδημιολογική μελέτη ο σχετικός κίνδυνος για στεφανιαία νόσο προσδιορίστηκε στο 1,29, ενώ για το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο στο 3,07. Συνολικά, οι επιπτώσεις της POF οδηγούν σε διπλασιασμό της θνητότητας, σε σύγκριση πάντα με γυναίκες της ίδιας ηλικίας<sup>18,19</sup>. Από τη μακροχρόνια έλλειψη των ωοθηκικών στεροειδών, οι γυναίκες με POF παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για οστεοπόρωση σε σύγκριση με τις γυναίκες που είναι σε φυσιολογική εμμηνόπαυση. Η διάγνωση της POF προκαλεί σημαντικές ψυχολογικές επιπτώσεις στις νέες γυναίκες. Συγκεκριμένα, η ανακοίνωση της διάγνωσης επιφέρει αισθήματα ανάλογα με την «αίσθηση απώλειας αγαπημένου προσώπου», με αποτέλεσμα, συχνά, την εμφάνιση κατάθλιψης<sup>20</sup>.

#### ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Η διαγνωστική προσέγγιση της POF παρουσιάζεται στον πίνακα 2. Σε κάθε περίπτωση POF πρέπει να λαμβάνεται αναλυτικό ιστορικό για τυχόν προηγούμενη επέμβαση στις ωοθήκες, χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία. Δοκιμασία κύησης γίνεται σε κάθε περίπτωση αμηνόρροιας για να αποκλειστεί το ενδεχόμενο εγκυμοσύνης. Ιδιαίτερο βάρος δίνεται σε συμπτώματα και κλινικά σημεία συνοδών νοσημάτων με άτυπη κλινική εικόνα, όπως η ανεπάρκεια των επινεφριδίων. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η κλινική εξέταση είναι αρνητική για παθολογικά ευρήματα. Ο έλεγχος ολοκληρώνεται με υπερηχογράφημα των έσω γεννητικών οργάνων για τη διαπίστωση ύπαρξης φυσιολογικών ανατομικών δομών.

Καρουτυπικός έλεγχος θα πρέπει να γίνεται σε όλες τις γυναίκες με πρωτοπαθή αμηνόρροια. Οι ασθενείς με καρουτυπο που περιλαμβάνει Υ χρωμόσωμα θα πρέπει να υποβάλλονται σε αμφοτερόπλευρη γοναδεκτομή, διότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εξαλλαγής των γονάδων αυτών σε γοναδοβλαστώματα<sup>2</sup>. Βιοψία των ωοθηκών δεν συνιστάται σε καμία περίπτωση POF.

#### ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία των γυναικών με POF καθορίζεται από τα προβλήματα που αντιμετωπίζει η γυναίκα, όπως τα εμμηνόπαυσιακά συμπτώματα και η υπογονιμότητα<sup>2,21</sup>.

Ιδιαίτερη σημασία δίδεται στην έγκαιρη έναρξη της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (Hormonal Replacement Therapy – HRT). Οι γυναίκες με πρωτοπαθή αμηνόρροια θα πρέπει να ξεκινούν με

μικρές δόσεις, π.χ. 0.3mg συζευγμένων οιστρογόνων για 6 μήνες και σταδιακή αύξηση της δόσης. Κατ' ανάλογο τρόπο, οι γυναίκες με δευτεροπαθή αμηνόρροια διάρκειας μεγαλύτερης των 12 μηνών θα πρέπει να ξεκινούν με μικρές δόσεις για την αποφυγή ανεπιθύμητων ενεργειών, π.χ. αρχική χορήγηση 0.625mg συζευγμένων οιστρογόνων για 6 μήνες και σταδιακή αύξηση της δόσης. Πάντως, για την πρόληψη των εμμηνόπαυσιακών συμπτωμάτων και της οστεοπόρωσης, η δοσολογία της HRT στην POF πρέπει να είναι μεγαλύτερη από αυτή που συνήθως χορηγείται στις εμμηνόπαυσιακές γυναίκες. Η προτεινόμενη δοσολογία είναι 1.25mg συζευγμένων οιστρογόνων, 2mg 17β-οιστραδιόλης ή 100mg οιστραδιόλης, με μορφή διαδερμικού αυτοκόλλητου (patch), σε συνεχή χορήγηση<sup>21</sup>. Η HRT θα πρέπει να χορηγείται μέχρι την ηλικία των 50 ετών περίπου, οπότε θα εμφανιζόταν φυσιολογικά η εμμηνόπαυση.

Προγεσταγόνο χορηγείται σε όλες τις γυναίκες με κυκλικό τρόπο, από δώδεκα έως δεκατέσσερις ημέρες κάθε μήνα. Εξαιρέση αποτελούν οι γυναίκες με πρωτοπαθή αμηνόρροια και ατελή ανάπτυξη των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου. Σε αυτές τις περιπτώσεις το προγεσταγόνο προστίθεται μετά από το δεύτερο χρόνο της θεραπείας. Η προτεινόμενη δοσολογία είναι 10mg οξείκης μεδροξυπρογεστερόνης<sup>22</sup>. Η κυκλική χορήγηση προγεσταγόνου κάθε μήνα, σε αντίθεση με τη συνεχή, αναπλάθει το ενδομήτριο και οδηγεί σε έμμηνο ρύση χωρίς να ασκεί αντισυλληπτική δράση<sup>23</sup>.

Η πρόσφατη μελέτη WHI (Women's Health Initiative) επέδειξε αυξημένα ποσοστά καρκίνου του μαστού καθώς και καρδιαγγειακών επιπλοκών σε γυναίκες με μακροχρόνια χορήγηση HRT<sup>24</sup>. Η ευρύτατη δημοσιότητα που έλαβαν τα αποτελέσματα της WHI οδήγησε πολλές γυναίκες με POF να διακόψουν τη θεραπεία τους. Οι φόβοι αυτοί δεν δικαιολογούνται, καθώς η μελέτη αφορούσε μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες μέσης ηλικίας 64 ετών, ενώ οι γυναίκες με POF είναι στη μεγάλη πλειοψηφία τους πολύ μικρότερης ηλικίας.

Πολλές φορές, ακόμα και μετά από την επαρκή υποκατάσταση με οιστρογόνα, οι γυναίκες με POF αναφέρουν κόπωση και ελαττωμένη σεξουαλικότητα. Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να οφείλονται στα χαμηλά επίπεδα ανδρογόνων. Η χορήγηση τιβολόνης, ενεργοί μεταβολίτες της οποίας ασκούν δράση στον ανδρογονικό υποδοχέα, έχει δείχθει ότι βελτιώνει το αίσθημα κόπωσης, αποκαθιστά τη σεξουαλική επιθυμία και αυξάνει την οστική και μυϊκή μάζα.

Όσον αφορά στη γονιμότητα, οι γυναίκες με POF εμφανίζουν πιθανότητα 5-10% για αυτόματη κύηση μετά από τη διάγνωση της νόσου<sup>25</sup>. Η HRT δεν αποτρέπει την κύηση. Σε περίπτωση εγκυμοσύνης, τα ποσοστά των αποβολών και των συγγενών ανωμαλιών είναι παρόμοια με αυτά του γενικού πληθυσμού<sup>25</sup>.

Σε περίπτωση ανωοθυλακιορρηξίας, τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι συνήθως η κιτρική κλομιφένη<sup>26</sup>, οι γοναδοτροπίνες<sup>27</sup> και ο συνδυασμός GnRH-αναλόγων και FSH. Αντίθετα, η χρησιμοποίηση γλυκοκορτικοειδών δε φαίνεται να έχει ιδιαίτερα αποτελέσματα<sup>28</sup>.

Σε περίπτωση αποτυχίας πρόκλησης ωοθυλακιορρηξίας, σε γυναίκες με POF, τη μοναδική αποτελεσματική αντιμετώπιση της υπογονιμότητας αποτελεί η δωρεά ωαρίων<sup>2</sup>. Τα ποσοστά επιτυχίας εξαρτώνται από την ηλικία της δότριας και κυμαίνονται από 25% έως 35% ανά κύκλο<sup>29</sup>.

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η POF χαρακτηρίζεται από διαλείπουσα ωοθηκική λειτουργία, σε αντίθεση με την εμμηνόπαυση που αποτελεί μία μόνιμη, μη αναστρέψιμη κατάσταση. Η POF εμφανίζεται εξ ορισμού σε γυναίκες μικρότερες των 40 ετών, ενώ η φυσιολογική εμμηνόπαυση παρατηρείται περίπου στην ηλικία των 51 ετών. Η POF μπορεί να συνοδεύεται από ενδοκρινικά νοσήματα, όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, ο υποθυρεοειδισμός και η νόσος του Addison. Οι γυναίκες με POF χρήζουν στενής παρακολούθησης και μακροχρόνιας χορήγησης HRT με σκοπό την ελάττωση των βραχυπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων συνεπειών της νόσου. Παρά το γεγονός ότι έχουν παρατηρηθεί αυτόματες κνήσεις, η δωρεά ωαρίων αποτελεί σήμερα τη μοναδική τεκμηριωμένη θεραπεία για την υπογονιμότητα.

### Summary

**Goulis DC, Tsitlakidis D, Goulis DG, Papadimas J, Bontis JN**

**Premature Ovarian Failure: Symptom, disease or premature menopause?**

**Helen Obstet Gynecol 19(2):117-122, 2007**

Premature Ovarian Failure (POF) is defined as ovarian failure in women younger than 40 years old. POF is characterized by intermittent ovarian function. On the contrary, menopause is a continuous and irreversible condition. POF by definition involves women younger than 40 years old, while menopause is normally observed at the age of 50 years, approximately. POF can co-exist with other endocrine disorders, such as diabetes, hypothyroidism and Addison's disease. Women with POF require intense follow-up and administration of Hormone Replacement Therapy (HRT) in order to minimize the long-term consequences. Despite a few cases of pregnancies mentioned in the literature, egg donation constitutes the main therapeutic approach of POF, as

far as fertility is concerned.

**Key words:** premature ovarian failure, menopause.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986; 67:604-606.
2. Kalantaridou SN, Davis SR, Nelson LM. Premature ovarian failure 1. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27:989-1006.
3. Nelson LM, Anasti JN, Kimzey LM et al. Development of luteinized graafian follicles in patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1470-1475.
4. Cowchock FS, McCabe JL, Montgomery BB. Pregnancy after corticosteroid administration in premature ovarian failure (polyglandular endocrinopathy syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:118-119.
5. Jackson RA, Haynes BF, Burch WM, Shimizu K, Bowring MA, Eisenbarth GS. Ia+ T cells in new onset Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59:187-190.
6. Coulam CB, Kempers RD, Randall RV. Premature ovarian failure: evidence for the autoimmune mechanism. *Fertil Steril* 1981; 36:238-240.
7. Arif S, Varela-Calvino R, Conway GS, Peakman M. 3 beta hydroxysteroid dehydrogenase autoantibodies in patients with idiopathic premature ovarian failure target N- and C-terminal epitopes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5892-5897.
8. Aittomaki K, Lucena JL, Pakarinen P et al. Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. *Cell* 1995; 82:959-968.
9. Latronico AC, Anasti J, Arnhold IJ et al. Brief report: testicular and ovarian resistance to luteinizing hormone caused by inactivating mutations of the luteinizing hormone-receptor gene. *N Engl J Med* 1996; 334: 507-512.
10. Kater CE, Biglieri EG. Disorders of steroid 17 alpha-hydroxylase deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23:341-357.
11. Koyama H, Wada T, Nishizawa Y, Iwanaga T, Aoki Y. Cyclophosphamide-induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer. *Cancer* 1977; 39:1403-1409.
12. Sarto GE. Cytogenetics of fifty patients with primary amenorrhea. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 119:14-23.
13. Krauss CM, Turksoy RN, Atkins L, McLaughlin C, Brown LG, Page DC. Familial premature ovarian failure due to an interstitial deletion of

- the long arm of the X chromosome. *N Engl J Med* 1987; 317:125-131.
14. Powell CM, Taggart RT, Drumheller TC et al. Molecular and cytogenetic studies of an X;autosome translocation in a patient with premature ovarian failure and review of the literature. *Am J Med Genet* 1994; 52:19-26.
  15. Bosch A, Baker H, van Gennip A. Clinical features of galaktokinase deficiency: a review of the literature. *J Inherit Metab Dis* 2002; 25:629-634.
  16. Rebar RW, Cedars MI. Hypergonadotropic forms of amenorrhea in young women. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21:173-191.
  17. Singh RP, Carr DH. The anatomy and histology of XO human embryos and fetuses. *Anat Rec* 1966; 155:369-383.
  18. Cooper GS, Sandler DP. Age at natural menopause and mortality. *Ann Epidemiol* 1998; 8:229-235.
  19. Snowdon DA, Kane RL, Beeson WL et al. Is early natural menopause a biologic marker of health and aging? *Am J Public Health* 1989; 79:709-714.
  20. Harlow BL, Cramer DW, Annis KM. Association of medically treated depression and age at natural menopause. *Am J Epidemiol* 1995; 141:1170-1176.
  21. Kalantaridou SN, Braddock DT, Patronas NJ, Nelson LM. Treatment of autoimmune premature ovarian failure. *Hum Reprod* 1999; 14:1777-1782.
  22. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1996; 275:370-375.
  23. Gambrell RD, Jr. Strategies to reduce the incidence of endometrial cancer in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:1196-1204.
  24. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-333.
  25. Van Kasteren YM, Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update* 1999; 5:483-492.
  26. Shapiro AG, Rubin A. Spontaneous pregnancy in association with hypergonadotropic ovarian failure. *Fertil Steril* 1977; 28:500-501.
  27. Johnson TR, Jr., Peterson EP. Gonadotropin-induced pregnancy following "premature ovarian failure". *Fertil Steril* 1979; 31:351-352.
  28. Van Kasteren YM, Hoek A, Schoemaker J. Ovulation induction in premature ovarian failure: a placebo-controlled randomized trial combining pituitary suppression with gonadotropin stimulation. *Fertil Steril* 1995; 64:273-278.
  29. Sauer MV, Paulson RJ, Ary BA, Lobo RA. Three hundred cycles of oocyte donation at the University of Southern California: assessing the effect of age and infertility diagnosis on pregnancy and implantation rates. *J Assist Reprod Genet* 1994; 11:92-96.