

Pierwotna niewydolność jajników – patogeneza, diagnostyka i leczenie

Primary ovarian insufficiency – pathogenesis, diagnosis and treatment

Gabriela Sosnowska¹, Piotr Laudański²

¹Klinika Perinatologii Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku

²Warszawski Uniwersytet Medyczny I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii
Uniwersyteckie Centrum Zdrowia Kobiety i Noworodka

Streszczenie

Pierwotna niewydolność jajników dotyka aż 1% kobiet w wieku rozrodczym i jest przyczyną wielu problemów natury zarówno zdrowotnej, jak i psychicznej pacjentek. Na rozwój tego schorzenia mają wpływ zaburzenia genetyczne, autoimmunologiczne, metaboliczne oraz narażenie na substancje toksyczne, szczególnie u pacjentek onkologicznych. Istotną jest wczesna diagnostyka oraz identyfikacja podłoża problemu, co pozwala szybko i skutecznie wdrożyć hormonalną terapię zastępczą, opracować plan rozrodu oraz otoczyć pacjentkę kompleksową opieką. Konsekwencjami nielezionej niewydolności jajników mogą być: niepłodność, osteoporoza, choroby serca, depresja oraz objawy hipostrogenizmu obniżające jakość życia. W poniższej pracy zwrócono uwagę na aspekty pierwotnej niewydolności jajników z zakresu nauk podstawowych i klinicznych opierając się o aktualną wiedzę i rekomendacje ekspertów.

Słowa kluczowe: pierwotna niewydolność jajników, osteoporoza, niepłodność żeńska, galaktozemia

Gin. Perinat. Prakt. 2019; 4, 1: 34–39

Wstęp

Pierwotna niewydolność jajników (*primary ovarian insufficiency*, POI) jest definiowana jako hipogonadyzm hipergonadotropowy przed ukończeniem 40. roku życia. Stan ten nazywany był „przedwczesnym wygasaniem czynności jajników” oraz „przedwczesną menopauzą”. Powyższe terminy są jednakże często mylące, gdyż wśród pacjentek z POI występują również przypadki produkcji estrogenów, przerywanego powrotu regularnych miesiączek, a nawet fizjologicznej ciąży. Oznacza to, że zdiagnozowanie POI nie jest równoznaczne z niemożnością zajścia w ciążę. Częstość występowania POI do 35. roku życia wynosi 1:250, zaś przed 40. rokiem życia wynosi 1:100 [1].

Przyczyny POI

Prawidłowy rozwój jajników jest uzależniony od dokładnie zaplanowanej kaskady zdarzeń. Wieloletowość tego procesu uwrażliwia go na różnorodne potencjalne etiologie zaburzeń czynności jajników. Te patofizjologicznie defekty można podzielić na dwie główne kategorie:

- przyspieszone wyczerpanie puli pęcherzyków jajnikowych,
- zmniejszone wytwarzanie steroidów przy zachowanej prawidłowej ilości oocytów.

Od 75 do 90% przypadków POI ma charakter idiopatyczny [2]. Istnieją różne grupy czynników, które mogą doprowadzić do przedwczesnego wyczerpania puli pęcherzyków jajnikowych. Wyróżniamy zasadniczo przyczyny

genetyczne (w tym uwarunkowane genetycznie choroby metaboliczne), substancje toksyczne, środowiskowe oraz autoimmunologiczne.

Przyczyny genetyczne

Zespół Turnera

Przyczyny genetyczne pierwotnej niewydolności jajników obejmują nieprawidłowości chromosomalne lub defekty pojedynczych genów. Do najczęstszych nieprawidłowości chromosomalnych korelujących z rozwojem pierwotnej niewydolności jajników zaliczamy zespół Turnera, który jest najbardziej powszechnym defektem chromosomalnym u ludzi, występującym z częstością 1:2500 żywych urodzeń. Główną dysfunkcją, dotyczącą układu rozrodczego, dotykającą kobiety z zespołem Turnera są zaburzenia jajnikowe — obecność niewielkich ilości tkanki łącznej oraz artretyczne pęcherzyki lub ich całkowity zanik. Badania wskazują ściślejszy związek POI w zespole Turnera z przedwczesną utratą oocytów, aniżeli z ich pierwotnym brakiem [3].

Premutacja FMR1

Inną jednostką chorobową jest zespół łamliwego chromosomu X. Istnieje silna korelacja między POI a premutacją występującą w zespole łamliwego chromosomu X, dotyczącą genu *FMR1* [4]. Mutacja w genie *FMR1* jest mutacją dynamiczną, polegającą na powieleniu segmentu genu o sekwencji trzech nukleotydów — CGG. Allele z powtórzeniami poniżej 40 kopii CGG należą do normy, 40–55 powtórzeń to tak zwana „szara strefa”, 55–200 powtórzeń zaliczamy do właśnie tak zwanej permutacji, wynik powyżej 200 kopii świadczy o mutacji. Odsetek nosicieli premutacji wśród kobiet z rodzinnym POI wynosi 14%, a samoistnym — 2% [4]. Ilość powtórzeń CGG wydaje się mieć wpływ na czas wystąpienia menopauzy. W jednym z badań wykazano korelację między średnim wiekiem wystąpienia menopauzy a ilością powtórzeń nukleotydów CGG. Wykazano, że przy występowaniu od 55 do 60 powtórzeń CGG wiek ten wynosił 50 lat, natomiast z 60 do 110 CGG wynosił 45 lat [5]. Patogeneza niewydolności jajników na tle permutacji *FMR1* nie jest szczegółowo poznana — badania wskazują toksyczny efekt wywierany przez zwiększoną ekspresję mRNA jako najbardziej prawdopodobną przyczynę. Warto nadmienić, że inaczej niż w przypadku premutacji, w pełnej mutacji genu *FMR1*, to jest u osób z upośledzeniem umysłowym, nie wykazano korelacji między defektem genetycznym a występowaniem POI. W premutacji obserwuje się obniżoną produkcję białka FMR1 w przeciwieństwie do braku jego transkrypcji przy mutacji pełnej [6]. Premutacja najczęściej występuje bez manifestacji klinicznej, jednakże ma ona tendencję do „wydłużania się” w kolejnych pokoleniach, czyli addytywnego gromadzenia kopii

CGG od rodziców-nosicieli, skutkującego pojawieniem się mutacji. Uważano dotychczas, że nosicielstwo premutacji *FMR1* nie manifestuje się klinicznie. Jednakże odsetek pacjentów (niezależnie od płci), może cierpieć na tak zwane *fragile X-associated tremor- ataxia syndrome* (FXTAS) — zespół łagodnych zmian poznawczych i deficytów behawioralnych [7]. Pełna mutacja manifestuje się widocznym obniżeniem sprawności intelektualnej i jest jedną z najczęstszych przyczyn obniżenia poziomu rozwoju intelektualnego na świecie [8]. Pacjentki z premutacją *FMR1* są w grupie ryzyka urodzenia niepełnosprawnego intelektualnie dziecka, jeśli dojdzie do poczęcia z wykorzystaniem własnych oocytów pacjentki.

POI występuje u mniej niż jednej trzeciej pacjentów z premutacją. Pozostała część nosicielek nadal ma regularne cykle menstruacyjne, mimo że zmiany hormonalne wskazują na zmniejszoną rezerwę jajnikową. Wykazano, że pomimo regularnych cykli owulacyjnych u pacjentek z premutacją FMR długość całego cyklu i fazy folikularnej była krótsza (12.9 vs. 14.5), poziomy FSH był wyższe (średnio 21 IU/l vs. 11 IU/l), a podwyższonemu FSH towarzyszyło obniżenie stężeń inhibiny B w fazie folikularnej i inhibiny A i P4 w fazie lutealnej w porównaniu z grupą kontrolną [9].

Do innych defektów genetycznych związanych z POI obejmują mutacje w genach *FOXL2*, *eIF4ENIF1*, *STAG3*, *NR5A1*, *BMP15*, dotyczących receptorów hormonu folikulotropowego czy enzymów steroidowych. Jednak większość znanych czynników genetycznych występuje bardzo rzadko i niemożliwe jest zapewnienie szerokiego zestawu badań genetycznych poza zastosowaniem naukowym [2].

Galaktozemia

POI jest powszechne u kobiet z galaktozemią. Klasyczna postać galaktozemii jest spowodowana przez brak aktywności urydylotransferazy galaktozo-1-fosforanu (GALT) i jest rezultatem mutacji genu *GALT* zlokalizowanego na chromosomie 9p13. Częstość występowania klasycznej galaktozemii waha się między 1:16 000 a 1:60 000. Galaktoza jest potrzebna do metabolizmu energetycznego i glikozylacji złożonych cząsteczek. Może pochodzić ze źródeł egzogennych (dietetycznych), przede wszystkim laktozy z produktów mlecznych lub produkcji endogennej.

Niedobór enzymu GALT prowadzi do akumulacji galaktozy i jej metabolitów i powoduje wtórne nieprawidłowości glikozylacji [10]. Objawy zwykle występują w pierwszych tygodniach życia i należą do nich choroby wątroby, nerek oraz zaćma. Dieta o ograniczonej zawartości galaktozy szybko eliminuje wczesne objawy. Jednak nawet przestrzeganie restrykcji żywieniowych nie może zapobiec rozwojowi późniejszych powikłań, takich jak: upośledzenie funkcji poznawczych, ubytki neurologiczne (drżenie, ataksja, apraksja mowy), niepra-

widłowości w funkcjonowaniu kości, depresja, zaburzenia lękowe oraz POI [11]. Uważa się, że hipogonadyzm jest spowodowany toksycznym działaniem metabolitów galaktozy (galaktozo-1-fosforanu), ponieważ nie można go wyeliminować poprzez wczesną kontrolę metaboliczną [12]. Literatura wskazuje również na nieprawidłowości w składzie węglowodanów gonadotropin zmniejszające ich bioaktywność [10].

Przyczyny związane z działaniem substancji toksycznych

Najbardziej powszechnymi przyczynami indukowanej toksynami POI są chemioterapeutyki oraz radioterapia. Chemioterapeutyki uszkadzające jajniki możemy podzielić na trzy grupy, w zależności od prawdopodobieństwa uszkodzenia gonad. Chlorambucyl, cyklofosfamid, melfalan, busulfan, prokarbazyna, dakarbazyna należą do leków działających na jajniki toksycznie. Do substancji najprawdopodobniej powodujących uszkodzenia należą winblastyna, cisplatyna i imatynib. Niskie prawdopodobieństwo spowodowania POI dotyczy metotreksatu, fluorouracylu, winkrystyny oraz mitomycyny [13]. Należy w tym punkcie zwrócić uwagę, że niektóre z wymienionych powyżej leków szczególnie zaliczanych do grupy I, takie jak cyklofosfamid, są stosowane nie tylko w przebiegu chorób nowotworowych, ale także w chorobach układowych na przykład kolagenozach. Pacjentki te są narażone na wystąpienie nieodwracalnego zespołu POI już na wczesnym etapie leczenia.

Przyczyny autoimmunologiczne

Procesy autoimmunologiczne wzięto pod uwagę jako przyczynę POI po raz pierwszy wówczas, gdy odnotowano koincydencję w występowaniu niewydolności kory nadnerczy i jajników. Występuje wiele interakcji pomiędzy autoimmunologicznymi zaburzeniami kory nadnerczy oraz czynnością jajników. Około 4% kobiet z prawidłowym genotypem oraz POI tak zwanym 46XX POI, ma limfocytarne autoimmunologiczne zapalenie jajników i pozytywny wynik w kierunku przeciwciał przeciw korze nadnerczy, a u 3% kobiet ze spontaniczną postacią POI rozwija się niewydolność kory nadnerczy (stanowi to 300-krotnie większe ryzyko w porównaniu z ogólną populacją) [14]. Jeśli POI występuje w związku z chorobą autoimmunologiczną nadnerczy, jest specyficzną jednostką chorobową, której towarzyszy intensywny naciek limfocyтарny komórek osłonki pęcherzyka. Zaburzenia miesiączkowania spowodowane pierwotną niewydolnością jajników często poprzedzają rozwój objawowej niewydolności kory nadnerczy o kilka lat, co stanowi użyteczny prognostyk diagnostyczny [15].

Po postawieniu rozpoznania POI należy przeprowadzić dokładny wywiad w kierunku występowania schorzeń endokrynologicznych. Objawy takie jak anoreksja,

utrata masy ciała, niejasne bóle brzucha, osłabienie, zmęczenie, wzmożone pragnienie lub hiperpigmentacja skóry sugerują występowanie pierwotnej niewydolności nadnerczy. Pacjentki z POI o niejednoznacznej etiologii, z podejrzeniem choroby autoimmunologicznej i bez objawów endokrynologicznych, należy zbadać pod kątem obecności w surowicy przeciwciał przeciw korze nadnerczy i 21-hydroksylazie [16]. Jeśli obecność przeciwciał zostanie potwierdzona, ryzyko wystąpienia niewydolności kory nadnerczy wynosi 50%. Pacjentkę należy wtedy skonsultować endokrynologicznie [15].

Kobiety, u których niewydolność jajników spowodowana jest zaburzeniami autoimmunologicznymi, powinny również zostać poddane ocenie funkcji tarczycy. W tym celu każdej pacjentce z POI należy zlecić wykonanie TSH, fT4 oraz anty-TPO. Jeśli przeciwciała będą dodatnie poziom TSH powinien być sprawdzany co roku [16].

Do grupy kobiet z POI należy wiele pacjentek z autoimmunologicznym zespołem niedoczynności wielogruzołowej (APS) typu I lub II, który jest związany z obecnością autoprzeciwciał przeciwko różnym gruczołom dokrewnym i narządom. Odnotowano również korelację między występowaniem miastenu a pierwotną niewydolnością jajników [17].

Objawy POI

Manifestacją kliniczną pierwotnej niewydolności jajników są nieprawidłowe cykle miesięczne (oligomenorrhea i/lub brak miesiączek), podwyższone stężenie FSH i LH oraz objawy ze spektrum niedoboru estrogenów (uderzenia gorąca, suchość pochwy oraz zmniejszenie gęstości mineralnej kości). Brak objawów hipoestrogenizmu nie wyklucza jednoznacznie POI w diagnostyce różnicowej nieregularnych miesiączek, gdyż u 50–75% pacjentek z POI niewydolność jajników występuje okresowo [18–20]. U młodych kobiet doświadczających nieregularnych miesiączek przez co najmniej trzy kolejne miesiące ocena pod kątem POI powinna być przeprowadzona podczas pierwszej wizyty. Utrata regularności cykli menstruacyjnych może być pierwszą oznaką niewydolności jajników i związanego z nią niedoboru estrogenów. Większość kobiet z POI prawidłowo przechodzi okres dojrzewania i ma regularne miesiączki przed rozwinięciem niewydolności jajników [21]. Uderzenia gorąca (objawy naczynioruchowe) mogą pojawić się jeszcze przed wystąpieniem nieprawidłowych cykli menstruacyjnych i mają one tendencję do występowania tuż przed miesiączkami, gdy stężenie estrogenów jest najniższe. Zaś kobiety przyjmujące tabletki antykoncepcyjne doświadczają objawów naczynioruchowych w tej części cyklu, kiedy nie przyjmują żadnej tabletki lub przyjmują placebo [22].

Niektóre badania pokazują, że pierwotna niewydolność jajników może wiązać się niewielkim wzrostem cał-

kowej śmiertelności i śmiertelności z powodu choroby niedokrwiennej serca, a także potencjalnie z udarem niedokrwinnym [23–25]. Jednakże obecne dane są niewystarczające, aby jednoznacznie zalecić hormonalną terapię zastępczą tylko z tego powodu.

Istnieją doniesienia, iż u kobiet po obustronnej owariektomii poniżej 43 roku życia, które nie otrzymały HTZ istnieje większe ryzyko demencji i zaburzeń poznawczych [26].

Należy zwrócić uwagę na zdrowie psychiczne pacjentek z diagnozą POI. Udowodniono większą zapadalność pacjentek z pierwotną niewydolnością jajników na depresję i zaburzenia lękowe w porównaniu do populacji ogólnej [27, 28].

Diagnostyka

Niezbędne jest uwrażliwienie klinicystów na problem zbyt późnego rozpoznawania choroby, ponieważ ponad 50% kobiet z POI przed usłyszeniem diagnozy odbyła konsultacje u średnio 3 lekarzy, a pięcioletnie opóźnienie w diagnostyce dotyczyło 25% pacjentek [29].

Według najnowszych rekomendacji *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) potwierdzeniem rozpoznania POI są: amenorrhea/oligomenorrhea przez przynajmniej 4 miesiące oraz podwyższone poziomy hormonu folikulotropowego (*follicle-stimulating hormone*, FSH) > 25 mIU/l (ocenionego między 2. i 4. dniem cyklu miesiączkowego) stwierdzone dwukrotnie w odstępie 4 tygodni [16].

Przezpochwowa ultrasonografia jest badaniem umożliwiającym dokładniejszą diagnostykę POI. Należy jednak pamiętać, że pęcherzyki antralne endokrynologicznie aktywne można uwidocznic przezpochwowym badaniem ultrasonograficznym u prawie 75% kobiet z 46, XX POI. Charakterystycznym obrazem ultrasonograficznym dla autoimmunologicznego zapalenia są powiększone jajniki torbielowate oraz rozwój dużych luteinizowanych torbieli pęcherzykowych [30].

Diagnostyka w kierunku potencjalnych zaburzeń endokrynologicznych została pokrótce omówiona powyżej, natomiast istotna w zapobieganiu rozwojowi osteoporozy jest wczesna diagnostyka u kobiet z klinicznymi objawami. POI jest istotnym czynnikiem ryzyka utraty masy kostnej i wystąpienia osteoporozy [31–33], wymaga więc poszerzenia diagnostyki chorych pacjentek o badanie gęstości kości (metodą absorpcjometrii promieniowania rentgenowskiego o podwójnej energii [dual-energy x-ray absorptiometry, DXA]). Potwierdzenie osteoporozy oraz włączone leczenie HTZ wymaga wykonania kontrolnego pomiaru gęstości kości w ciągu 5 lat [16].

Badanie kariotypu jest istotną składową diagnostyki pierwotnej niewydolności jajników i powinno być przeprowadzone w ramach podstawowej oceny u wszystkich

pacjentek z POI, niezależnie od obecności fenotypu zespołu Turnera. Wiek występowania oraz wcześniejsze prody w wywiadzie nie wykluczają nieprawidłowości chromosomalnych, ponieważ istnieją przypadki kobiet z nieprawidłowościami chromosomalnymi dotyczącymi chromosomu X rozwijających POI po uprzednich porodach. Pacjentki z obecnym materiałem genetycznym chromosomu Y wymagają owariektomii z powodu zwiększonego ryzyka występowania nowotworów gonadalnych, jednak współwystępowanie takich stanów w POI jest rzadkie [34].

Postępowanie

Leczenie POI składa się z dwóch głównych ścieżek — hormonalnej terapii zastępczej oraz leczenia niepłodności. Po postawieniu diagnozy POI pacjentki początkowo czują pilną potrzebę natychmiastowego działania w celu poczęcia, mimo tego nie wolno zbagatelizować innych aspektów POI, które mogą mieć niekorzystny długoterminowy wpływ na zdrowie kobiety — takich jak zdrowie emocjonalne, endokrynopatie autoimmunologiczne czy osteoporoza.

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ)

Podstawą leczenia POI jest suplementacja estrogenów, których kluczowe działanie obejmuje zapobiegania osteoporozie. HTZ w mniejszym stopniu przeciwdziała także chorobom sercowo-naczyniowym, atrofii układu moczowo-płciowego oraz łagodzi objawy utrudniające osiągnięcie dobrej jakości życia (takich jak uderzenia gorąca, nocne poty, zaburzenia snu czy suchość pochwy) [35]. Większość kobiet z POI ma nienaruszoną macicę, w związku z tym estrogen należy łączyć z progestagenem w celu zapobiegania przerostowi endometrium oraz rozwojowi raka endometrium.

W przypadku pacjentek z czynnikami ryzyka wystąpienia żylnej choroby zatorowo-zakrzepowej lub po incydencie zakrzepowo-zatorowym, z nadciśnieniem tętniczym, otyłością lub nawracającymi migrenami zaleca się transdermalny system podawania estrogenów, cechujący się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa [16, 36]. U kobiet, które nie tolerują przezskórnego lub dopochwowego estradiolu należy przejść na estradiol podawany doustnie. Jeśli nie ma dodatkowych przeciwwskazań do HTZ to zaleca się jej kontynuację do 50–51 roku życia [16].

Leczenie niepłodności

Około 75% kobiet z POI ma potencjalnie funkcjonalne pęcherzyki antralne pozostające w jajniku, a szansa na spontaniczną owulację u kobiet z POI wynosi około 4–5% [37]. Histologiczne i endokrynologiczne dowody wskazują niewłaściwą luteinizację pęcherzyka jako najczęstszy

mechanizmem patofizjologiczny zapobiegający owulacji i poczęciu u pacjentek. Powodem niepłodności wydaje się wysokie stężenie FSH stymulujące rekrutację pęcherzyków w poprzednim cyklu [18].

Należy poinformować pacjentkę, że nie istnieją skuteczne metody poprawiające czynności jajników i wspomagające naturalne poczęcie. Zalecanym sposobem leczenia niepłodności jest zapłodnienie pozaustrojowe (*in vitro fertilisation*, IVF) za pomocą komórki jajowej pochodzącej

od dawczyni. Jest to metoda do rozważenia u kobiet z POI niezależnie od etiologii. Skuteczność metody potwierdza badanie, w którym grupę 61 kobiet poddano łącznie 90 cyklom leczenia, po których skumulowana szansa na poczęcie w trzech cyklach wyniosła 90% [38]. Alternatywną terapią jest tak zwana donacja (adopcja) zarodków.

Metody takie jak: terapia gonadotropinami, analogami GnRH, glikokortykosteroidami nie mają potwierdzonej skuteczności wśród pacjentek z POI.

Abstract

Primary ovarian insufficiency affects 1% of women at childbearing age and causes significant number of problems with physical and psychological health. Development of primary ovarian insufficiency is triggered by genetic, autoimmune, metabolic disability and exposition to toxins, especially in cancer survivors. Early diagnosis and determining etiology is essential, as it allows initiating hormone replacement therapy, devise maternity plan and provide holistic care of the patients. Primary ovarian insufficiency can result in: infertility, osteoporosis, and other clinical manifestations of reduced estrogen levels. In the following review, which is based on current knowledge and recommendations, basic and clinical aspects of primary ovarian insufficiency are presented.

Key words: primary ovarian insufficiency, osteoporosis, female infertility, galactosemia

Gin. Perinat. Prakt. 2019; 4, 1: 34–39

Piśmiennictwo

- Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* 1986; 67(4): 604–606, indexed in Pubmed: [3960433](#).
- Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med.* 2009; 360(6): 606–614, doi: [10.1056/NEJMcp0808697](#), indexed in Pubmed: [19196677](#).
- Singh RP, Carr DH. The anatomy and histology of XO human embryos and fetuses. *Anat Rec.* 1966; 155(3): 369–383, doi: [10.1002/ar.1091550309](#), indexed in Pubmed: [5956901](#).
- Allingham-Hawkins DJ, Babul-Hirji R, Chitayat D, et al. Fragile X premutation is a significant risk factor for premature ovarian failure: the International Collaborative POF in Fragile X study—preliminary data. *Am J Med Genet.* 1999; 83(4): 322–325, indexed in Pubmed: [10208170](#).
- Seltzer MM, Baker MW, Hong J, et al. Prevalence of CGG expansions of the FMR1 gene in a US population-based sample. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2012; 159B(5): 589–597, doi: [10.1002/ajmg.b.32065](#), indexed in Pubmed: [22619118](#).
- Tassone F, Hagerman RJ, Taylor AK, et al. Elevated levels of FMR1 mRNA in carrier males: a new mechanism of involvement in the fragile-X syndrome. *Am J Hum Genet.* 2000; 66(1): 6–15, doi: [10.1086/302720](#), indexed in Pubmed: [10631132](#).
- Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey M, et al. Fragile X premutation tremor/ataxia syndrome: molecular, clinical, and neuroimaging correlates. *Am J Hum Genet.* 2003; 72(4): 869–878, doi: [10.1086/374321](#), indexed in Pubmed: [12638084](#).
- Vries BBde, Halley DJ, Oostra BA, et al. The fragile X syndrome. *Journal of Medical Genetics.* 1998; 35(7): 579–589, doi: [10.1136/jmg.35.7.579](#).
- Welt CK, Smith PC, Taylor AE. Evidence of early ovarian aging in fragile X premutation carriers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(9): 4569–4574, doi: [10.1210/jc.2004-0347](#), indexed in Pubmed: [15356064](#).
- Kaufman FR, Kogut MD, Donnell GN, et al. Hypergonadotropic hypogonadism in female patients with galactosemia. *N Engl J Med.* 1981; 304(17): 994–998, doi: [10.1056/NEJM198104233041702](#), indexed in Pubmed: [6782485](#).
- Waisbren SE, Potter NL, Gordon CM, et al. The adult galactosemic phenotype. *J Inherit Metab Dis.* 2012; 35(2): 279–286, doi: [10.1007/s10545-011-9372-y](#), indexed in Pubmed: [21779791](#).
- Chen YT, Mattison DR, Feigenbaum L, et al. Reduction in oocyte number following prenatal exposure to a diet high in galactose. *Science.* 1981; 214(4525): 1145–1147, indexed in Pubmed: [7302587](#).
- UpToDate®. *Emergency Medicine News.* 2017; 39(10): 34, doi: [10.1097/01.eem.0000526111.87061.c1](#).
- Bakalov VK, Vanderhoof VH, Bondy CA, et al. Adrenal antibodies detect asymptomatic auto-immune adrenal insufficiency in young women with spontaneous premature ovarian failure. *Hum Reprod.* 2002; 17(8): 2096–2100, indexed in Pubmed: [12151443](#).
- Betterle C, Volpato M, Rees Smith B, et al. I. Adrenal cortex and steroid 21-hydroxylase autoantibodies in adult patients with organ-specific autoimmune diseases: markers of low progression to clinical

- Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82(3): 932–938, doi: [10.1210/jcem.82.3.3819](https://doi.org/10.1210/jcem.82.3.3819), indexed in Pubmed: [9062509](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9062509/).
16. Webber L, Davies M, Anderson R, et al. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2016; 31(5): 926–937, doi: [10.1093/humrep/dew027](https://doi.org/10.1093/humrep/dew027), indexed in Pubmed: [27008889](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27008889/).
 17. Li Yi, Xiao Bo, Xiao L, et al. Myasthenia gravis accompanied by premature ovarian failure and aggravation by estrogen. *Intern Med.* 2010; 49(6): 611–613, indexed in Pubmed: [20228602](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20228602/).
 18. 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(5): 1470–1475, doi: [10.1210/jcem.79.5.7962345](https://doi.org/10.1210/jcem.79.5.7962345), indexed in Pubmed: [7962345](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7962345/).
 19. Taylor AE, Adams JM, Mulder JE, et al. A randomized, controlled trial of estradiol replacement therapy in women with hypergonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(10): 3615–3621, doi: [10.1210/jcem.81.10.8855811](https://doi.org/10.1210/jcem.81.10.8855811), indexed in Pubmed: [8855811](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8855811/).
 20. Hubayter ZR, Popat V, Vanderhoof VH, et al. A prospective evaluation of antral follicle function in women with 46,XX spontaneous primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril.* 2010; 94(5): 1769–1774, doi: [10.1016/j.fertnstert.2009.10.023](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.10.023), indexed in Pubmed: [19939372](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19939372/).
 21. Rebar RW, Connolly HV. Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril.* 1990; 53(5): 804–810, indexed in Pubmed: [2110072](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2110072/).
 22. Alzubaidi NH, Chapin HL, Vanderhoof VH, et al. Meeting the needs of young women with secondary amenorrhea and spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* 2002; 99(5 Pt 1): 720–725, indexed in Pubmed: [11978278](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11978278/).
 23. Mondul AM, Rodriguez C, Jacobs EJ, et al. Age at natural menopause and cause-specific mortality. *Am J Epidemiol.* 2005; 162(11): 1089–1097, doi: [10.1093/aje/kwi324](https://doi.org/10.1093/aje/kwi324), indexed in Pubmed: [16221806](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16221806/).
 24. Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE. Age at natural menopause and total mortality and mortality from ischemic heart disease: the Adventist Health Study. *J Clin Epidemiol.* 1999; 52(4): 303–307, indexed in Pubmed: [10235170](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10235170/).
 25. de Kleijn MJJ, van der Schouw YT, Verbeek ALM, et al. Endogenous estrogen exposure and cardiovascular mortality risk in postmenopausal women. *Am J Epidemiol.* 2002; 155(4): 339–345, indexed in Pubmed: [11836198](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11836198/).
 26. Rocca WA, Bower JH, Ahlskog JE, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology.* 2007; 69(11): 1074–1083, doi: [10.1212/01.wnl.0000276984.19542.e6](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000276984.19542.e6), indexed in Pubmed: [17761551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17761551/).
 27. Groff AA, Covington SN, Halverson LR, et al. Assessing the emotional needs of women with spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril.* 2005; 83(6): 1734–1741, doi: [10.1016/j.fertnstert.2004.11.067](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.11.067), indexed in Pubmed: [15950644](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15950644/).
 28. Orshan SA, Furniss KK, Forst C, et al. The lived experience of premature ovarian failure. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2001; 30(2): 202–208, indexed in Pubmed: [11308110](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11308110/).
 29. Alzubaidi N, Chapin H, Vanderhoof V, et al. Meeting the Needs of Young Women With Secondary Amenorrhea and Spontaneous Premature Ovarian Failure. *Obstetrics & Gynecology.* 2002; 99(5, Part 1): 720–725, doi: [10.1097/00006250-200205000-00009](https://doi.org/10.1097/00006250-200205000-00009).
 30. Hubayter ZR, Popat V, Vanderhoof VH, et al. A prospective evaluation of antral follicle function in women with 46,XX spontaneous primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril.* 2010; 94(5): 1769–1774, doi: [10.1016/j.fertnstert.2009.10.023](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.10.023), indexed in Pubmed: [19939372](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19939372/).
 31. Pouillès JM, Trémollières F, Bonneu M, et al. Influence of early age at menopause on vertebral bone mass. *J Bone Miner Res.* 1994; 9(3): 311–315, doi: [10.1002/jbmr.5650090304](https://doi.org/10.1002/jbmr.5650090304), indexed in Pubmed: [8191923](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8191923/).
 32. Leite-Silva P, Bedone A, Pinto-Neto AM, et al. Factors associated with bone density in young women with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Arch Gynecol Obstet.* 2009; 280(2): 177–181, doi: [10.1007/s00404-008-0881-3](https://doi.org/10.1007/s00404-008-0881-3), indexed in Pubmed: [19104824](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19104824/).
 33. De Vos M, Devroey P, Fauser BC. Primary ovarian insufficiency. *Lancet.* 2010; 376(9744): 911–921, doi: [10.1016/S0140-6736\(10\)60355-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60355-8), indexed in Pubmed: [20708256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20708256/).
 34. Krauss CM, Turksoy RN, Atkins L, et al. Familial premature ovarian failure due to an interstitial deletion of the long arm of the X chromosome. *N Engl J Med.* 1987; 317(3): 125–131, doi: [10.1056/NEJM198707163170301](https://doi.org/10.1056/NEJM198707163170301), indexed in Pubmed: [3600701](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3600701/).
 35. Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion No. 698: Hormone Therapy in Primary Ovarian Insufficiency. *Obstet Gynecol.* 2017; 129(5): e134–e141, doi: [10.1097/AOG.0000000000002044](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002044), indexed in Pubmed: [28426619](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28426619/).
 36. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group, Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. The ESTHER Study. *J Thromb Haemost.* 2006; 4(6): 1259–1265, doi: [10.1111/j.1538-7836.2006.01933.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01933.x), indexed in Pubmed: [16706969](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16706969/).
 37. 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(5): 483–492, indexed in Pubmed: [10582785](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10582785/).
 38. Paulson RJ, Hatch IE, Lobo RA, et al. Cumulative conception and live birth rates after oocyte donation: implications regarding endometrial receptivity. *Hum Reprod.* 1997; 12(4): 835–839, indexed in Pubmed: [9159452](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9159452/).