

Insuficiența ovariană prematură

Oana M. Bodean¹,
Octavian Munteanu¹,
Luiza Rădulescu²,
Diana C. Secară¹,
Monica M. Cîrstoiu¹

1. Departamentul de Obstetrică-Ginecologie al Spitalului Universitar de Urgență București
2. Disciplina Biochimie, Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila", București

Correspondența:
Octavian Munteanu
e-mail: octav_munteanu@yahoo.com

Abstract

Background. Early ovarian failure (EOF) could be defined as the preterm alteration of oocytes and their functions, involving a decreasing frequency of menstrual periods or even the absence of menses before the age of 40 in a patient with previous normal menstruation. Once diagnosed (based on clinical criteria and laboratory tests), EOF represents a major cause of infertility for women who, mostly nowadays, prefer to postpone their first pregnancies. **Materials and methods.** We have compared our experience with EOF cases diagnosed and managed in the Emergency University Hospital in Bucharest between Jan. 2011-Jan. 2013 with available scientific data. **Results.** Twenty seven patients were diagnosed with spontaneous EOF during the 3 years of research, most of these patients asking for qualified help due to having trouble conceiving. **Conclusions.** EOF and its major consequence- infertility, have a huge emotional impact on patients. One per cent of young women under the age of 40 are diagnosed with premature ovarian failure and sometimes, these women have incomplete information about their condition, the complications it causes and the right management of each case. **Keywords:** early ovarian failure, premature menopause, infertility

Rezumat

Introducere. Insuficiența ovariană precoce (IOP) semnifică îmbătrânirea prematură a ovocitelor, cu scăderea rezervei ovariene, răirea sau chiar dispariția menstruelor la o femeie anterior normal menstruată, cu vârsta sub 40 de ani. Odată diagnosticată, pe baza unor criterii clinice și paraclinice, reprezintă o cauză importantă de infertilitate, mai ales în condițiile în care femeile amână tot mai mult vârsta obținerii unei sarcini. **Material și metodă.** În lucrarea de față am comparat experiența noastră în ceea ce privește cazurile de IOP întâlnite în Spitalul Universitar de Urgență București în perioada ianuarie 2011 - ianuarie 2013 cu datele din literatura de specialitate. **Rezultate.** În clinica noastră au fost diagnosticate 27 paciente cu insuficiența ovariană precoce spontană, care s-au prezentat în special invocând dificultatea obținerii unei sarcini. **Concluzii.** Principala consecință a IOP, cea care are un prim impact emoțional foarte mare asupra pacientei, este infertilitatea. Ca procent, 1% din femeile cu vârsta sub 40 de ani sunt diagnosticate cu IOP, uneori acestea fiind slab informate despre consecințele și atitudinea corectă în fața acestei boli și a fiecărui caz în parte. **Cuvinte-cheie:** insuficiență ovariană precoce, menopauză timpurie, infertilitate

Introducere

Insuficiența ovariană precoce (IOP) se referă la pierderea ovocitelor și creșterea nivelului FSH >40 mUI/ml la două determinări succesive în decurs de o lună, ce poate duce la intrarea precoce în menopauză a pacientei. Pe de altă parte, menopauza prematură este un termen ce semnifică oprirea menstruației la o vârstă cu două deviații standard mai mică decât vârsta medie de instalare a menopauzei corespunzătoare populației de referință⁽¹⁻³⁾. În general, se acceptă o oprire a menstruelor sub 40 de ani, după unii autori, sub 35 de ani. Definiția este aplicabilă și populației României, cunoscut fiind faptul că, statistic, în țara noastră, vârsta medie de instalare a menopauzei este 49 de ani^(4,5).

Ca simptomatologie, insuficiența ovariană prematură se caracterizează prin: amenoree, creșterea gonadotropinelor și deficit estrogenic, iar ca etiologie, poate fi spontană sau iatrogenă. Incidența bolii este considerată 1% din totalul femeilor cu vârsta sub 40 de ani, fiind o afecțiune relativ frecventă și deseori insuficient investigată și tratată.

Insuficiența ovariană precoce este o cauză importantă de infertilitate, mai ales în condițiile în care femeile amână din ce în ce mai mult vârsta obținerii unei sarcini. Odată diagnosticată, nu poate fi tratată boala în sine, ci efectele ei, iar obținerea unei sarcini devine o adevărată provocare atât pentru medic, cât și pentru pacientă.

Material și metodă

Am efectuat o meta-analiză din literatura de specialitate, căutând în bazele de date Medline și PubMed termeni-cheie precum: „menopauză prematură”, „insuficiență ovariană precoce”. Am comparat experiența noastră în ceea ce privește cazurile de insuficiență ovariană prematură întâlnite în Spitalul Universitar de Urgență București pe perioada ianuarie 2011 - ianuarie 2013 cu datele din literatura de specialitate.

Rezultate și discuții

În Spitalul Universitar de Urgență București, în perioada ianuarie 2011 - ianuarie 2013, au fost diagnosticate 210 paciente cu tulburări de preclimax și menopauză precoce. Dintre acestea, 27 paciente au fost diagnosticate cu insuficiență ovariană precoce spontană. Principala caracteristică comună a acestor paciente a fost existența unor boli endocrine și autoimune, cel mai frecvent cu afectare tiroidiană. Diagnosticul clinic s-a bazat pe prezența amenoreei, iar cel paraclinic, pe prezența a două valori succesive ale FSH >40 mUI/ml în decurs de o lună, estradiol <20 pg/ml, dozarea LH, AMH, inhibina B, evaluarea funcției tiroidiene, cariotipare, ecografie transvaginală. Alte teste importante au fost DEXA, dozarea calcemiei și a nivelurilor vitaminei D, cunoscut fiind faptul că aceste paciente, odată diagnosticate, au un risc foarte crescut de a dezvolta osteoporoză (riscul este dublu față de femeile cu menopauză instalată la vârsta normală). Toate pacientele au fost informate despre necesitatea urmării unui tratament de substituție hormonală, în funcție de particularitățile fiecărui caz, rezultatele terapiei de substituție fiind până în prezent bune.

În ceea ce privește fertilitatea, fertilizarea *in vitro* a fost metoda cea mai de succes aleasă. Metoda este, totuși, costisitoare, nefiind la îndemâna tuturor pacientelor, din păcate, majoritatea resemnându-se sau alegând adopția.

Este important de știut, chiar și de către pacientă, că insuficiența ovariană prematură nu presupune neapărat o oprire totală a funcției ovarelor, ci uneori o funcționare intermitentă a acestora, având șanse mult reduse de a concepe spontan. Conform studiilor, 5-10% din pacientele diagnosticate cu insuficiență ovariană prematură pot rămâne însărcinate fără nici un tratament. Procentul este totuși mic și scade odată cu tările asociate fiecărei paciente în parte, șocul emoțional al unui asemenea diagnostic este mare, iar etiologia bolii este neclară⁽⁶⁻⁸⁾.

Există mai multe cauze ce pot duce la oprirea precoce a menstruațiilor la o femeie care a avut menstruații până la 35-40 de ani⁽⁹⁾, conform tabelului 1.

Diagnosticul se bazează, în mare, pe triada: amenoree, niveluri crescute ale gonadotropinelor și hipoestrogenism. Investigațiile necesare unui diagnostic complet sunt:

- Dozarea FSH la interval de o lună și a estradiolului (E2).
- Investigarea funcției tiroidiene și suprarenale (prezența anticorpilor anti-tiroidieni și antiadrenalieni poate prevedea înstătuirea într-un interval de 1-2 ani a insuficienței ovariene).
- Dozarea glicemiei, calcemiei, măsurarea densității osoase, dozarea AMH (hormon anti-mullerian), ecografie transvaginală, radiografie de șa turcească pentru excluderea unei tumori etc.⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

Astfel, diagnosticul complet se stabilește în prezența:

■ Amenoreei secundare, dezvoltare normală a caracterelor sexuale secundare, uter și vagin normale.

■ Gonadotropinelor crescute (în special FSH >40 mUI/ml), E2 <20 pg/ml și efect negativ la stimulare cu gonadotropine exogene.

■ Cariotipului 46XX.

■ Asocierii cu boli autoimune⁽¹²⁾.

Examenul histopatologic după biopsia ovariană țintită confirmă sau infirmă diagnosticul, prin evidențierea sau nu a existenței foliculilor. Foliculii ovarieni pot exista, dar ovarele pot fi rezistente la gonadotropine. În general, femeile sub 40 de ani care au valoarea FSH >40 mUI/ml nu mai au foliculii ovarieni și au intrat, deci, în menopauză permanentă.

Din punct de vedere clinic, insuficiența ovariană precoce se manifestă cu: tulburări vasomotorii adesea mai supărătoare decât într-o menopauză normală (bufeuri în 75% din cazuri), dispareunie, incontinență urinară, scăderea libidoului, tulburări ale somnului, migrene, depresie, anxietate, iritabilitate, dureri articulare, lipsă de concentrare, pseudocycosis (sarcină închipuită).

Consecințele pe termen lung ale insuficienței ovariene premature sunt: infertilitatea, osteoporoza, riscul cardiovascular crescut.

Diagnosticul de insuficiență ovariană prematură este unul extrem de greu de suportat din punct de vedere psihologic de către pacientă, care, așa cum se întâmplă frecvent astăzi, și-a amânat o sarcină dorită până după vârsta de 35 de ani. Obținerea spontană a unei sarcini, prin recuperarea pentru o perioadă limitată a funcției ovariene sau prin folosirea unei rezerve foliculare ovariene infime restante, este foarte rară, dar nu imposibilă. Conform studiilor de specialitate, 5-10% dintre femeile cu insuficiență ovariană prematură pot rămâne gravide spontan. Tratamentele de substituție hormonală influențează foarte puțin sau deloc fertilitatea acestor paciente. Donarea de ovocite și fertilizarea *in vitro* pot duce la obținerea

Tabelul 1 Cauze de menopauză precoce

| |
|---|
| 1. Cauze genetice și citogenetice |
| a. Menopauza precoce familială |
| b. Microdeleții ale cromozomului X |
| c. Anomalii numerice ale cromozomilor X (ex. Sindrom Turner) |
| d. Mozaicism 45X0/46XX |
| e. Asocieri cu distrofie musculară |
| 2. Defecte enzimatice |
| a. Deficit de 17 alfa-hidroxilază |
| b. Galactozemie |
| c. Mucopolizaharidoze |
| 3. Cauze imunologice (în general, asociază poliendocrinopatii) |
| a. Asocieri cu boli autoimune (tiroidită Hashimoto, vitiligo, lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă) (20-30% din pacientele cu IOP au boli autoimune) |
| 4. Defecte ale structurii sau ale efectelor gonadotropinelor |
| a. Secreție de gonadotropine inactice |
| b. Defecte ale lanțurilor alfa sau beta |
| c. Defecte ale receptorilor hormonal |
| d. Inhibitori circulanți ai FSH |
| 5. Cauze iatrogene (menopauza prematură artificială) |
| a. Intervenții chirurgicale |
| b. Chimio și radioterapie |
| 6. Alte cauze (infecții virale, fumat, dietă vegetariană) |

unei sarcini, dar drumul nu este deloc unul simplu. Uneori, adopția le rămâne singura soluție de a avea un copil.

Managementul insuficienței ovariene premature presupune substituție hormonală, prevenirea și tratamentul osteoporozei, al endocrinopatiilor și al bolilor autoimune și cardiovasculare asociate. Terapia hormonală cu estrogeni, progesteron și în unele cazuri și testosteron poate fi de lungă durată și are riscurile aferente⁽¹³⁾.

Concluzii

Femeile diagnosticate cu insuficiență ovariană precoce sunt expuse unui risc crescut de afecțiuni cardiovasculare ce pot duce la moarte prematură și au risc dublu de osteoporoză față de cele cu menopauză normală. Principala consecință a acestei afecțiuni, cea care are un prim impact emoțional foarte mare asupra pacientei, este infertilitatea. Ca procent, 1% din femeile cu vârsta sub 40 de ani sunt diagnosticate cu menopauză precoce. Nu este deloc puțin, având în vedere faptul că femeile nu se mai grăbesc să devină mame și timpul trece în defavoarea fertilității lor. O mai bună informare asupra a ceea ce este insuficiența ovariană prematură și a ceea ce se poate face în privința acestui diagnostic este necesară pentru un cât mai bun management al consecințelor acestei boli. ■

Bibliografie

1. Laughlin D., Thorney Croft I.H. Amenorrhoea. In: DeCherney A.H., Nathan L., editors. Current obstetric and gynecologic diagnosis and treatment. 9th edition. New York: McGraw Hill Companies; 2003. pp. 991-1000.
2. Jewelwicz R., Schwartz M. Premature ovarian failure. Bull NY Acad Med. 1986;62:219-36.
3. Padubidri V.G., Daftary S.N. Shaw's Textbook of Gynecology. 13th edition. New Delhi: Elsevier; 2004. Menopause, premature menopause and post menopausal bleeding; pp. 56-67.
4. Pitkin J., Rees M.C., Gray S., Lumsden M.A., Marsden J., Stevenson J.C., et al. Management of premature menopause. Menopause Int 2007;13:44-5.
5. Nelson L.M. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. N Engl J Med. 2009;360:606-14.
6. Baber R., Abdalla H., Studd F. The premature menopause. In: Studd J, editor. Progress in Obstetrics and Gynecology. Vol. 9. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1991. pp. 209-26.
7. Ikeme A.C.C., Okeke T.C., Akogu S.P.O., Chirwuba N. Knowledge and perception of menopause and climacteric symptoms among a population of women in Enugu, South

East, Nigeria. Ann Med Health Sci Res. 2011;1:31-6.

8. Menopause Practice: A Clinician's Guide. 3rd ed. Cleveland, OH: North American Menopause Society; 2007. North American Menopause Society.

9. Moga M. Ginecologie. Ed. Univ. Transilvania; 2004. Menopauza; pp.47-62

10. Panay N., Kalu E. Management of premature ovarian failure. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2009;23:129-40.

11. van der Stege J.G., Groen H., van Zadelhoff S.J., Lambalk C.B., Braat D.D., van Kasteren Y.M., et al. Decreased androgen concentrations and diminished general and sexual well-being in women with premature ovarian failure. Menopause 2008;15:23-31.

12. Board of the international menopause S. Pines A., Sturdee W.D., Birkhauser M.H., Schneider H.P., Gambacciani M., et al. IMS updated recommendations on post-menopausal hormone therapy. Climacteric 2007;10:181-94.

13. Okeke T.C., et al. Premature Menopause. Annals of Medical and Health Sciences Research, 2013,Vol. 3, Issue 1, pp. 90-95.