

AAPEC

“Falla ovárica prematura”

Prof. Dr. Manuel Nölting

Director del Dpto. de Ginecología y Obstetricia
Jefe de División Ginecología. Jefe de Endocrinología Ginecológica.
Htal. de Clínicas Gral. José de San Martín. UBA. Argentina

F O P

Definición



“Es una verdadera endocrinopatía. Existe un cese anticipado de la función ovárica - endócrina y reproductiva - , antes de los 40 años. Manifestándose por: amenorrea II, hipoestrogenismo, elevación de gonadotrofinas, infertilidad, síntomas climatéricos y con graves repercusiones en el sistema osteoarticular, cardiovascular, esfera psíquica y socio-cultural”.

F O P

Incidencia



Mujeres en USA:

- 15-19 años: 10 x 100.000 / mujeres x año.
- 30-39 años: 76 x 100.000 / mujeres x año.
- 40-44 años: 881 x 100.000 / mujeres x año.

En la población general: 0,9 / 3 %

- Amenorrea II: 4 – 18 %

*Coulam C, Adamson S, Annegers J.
Obstet Gynecol 1986; 67: 604-606.
O'Herlihy C, Peperell R, Evans J.
Br. Med J 1980; 281: 1447-1450*



F O P

Etiopatogenia

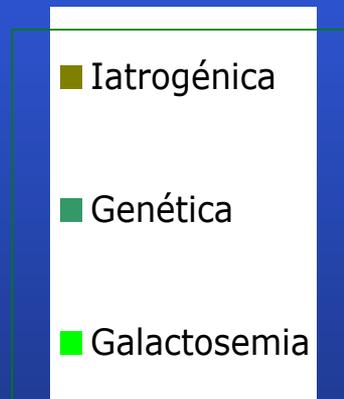
- Genéticas
- Inmunológicas
- Factores Enzimáticos
- Defectos en la estructura o acción de las gonadotrofinas
- Quimioterapia
- Radioterapia
- S. de ovario resistente
- Tóxicos ambientales
- Infecciosas
- Cirugías sobre el ovario (indicaciones correctas o incorrectas)
- Idiopáticas



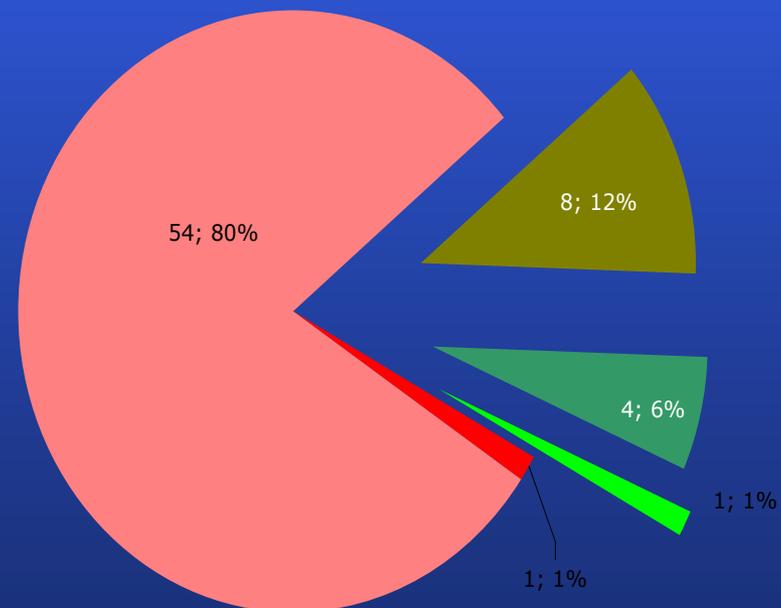
Resultados - Etiopatogenia

Las causas se dividieron en depleción folicular, (n: 13 pacientes) y disfunción folicular (n: 55 pacientes).

Depleción Folicular



Disfunción Folicular





FOP

Causas idiopáticas

- ✓ En pacientes 46 XX la etiología es habitualmente desconocida

Conway GS, Kaltsas G, Patel A y col. Characterization of idiopathic premature ovarian failure. Fertil Steril 1996; 65:337-341.

- ✓ Esta falla idiopática puede ser esporádica o familiar. La incidencia de FOP idiopática familiar oscila entre el 4 y el 31%, según diferentes publicaciones

Van Kasteren YM, Hundsheid RD, Smits AP, Crenors FP, van Zonneveld P, Braat DD. Familial idiopathic premature ovarian failure: an overrated and underestimated genetic disease? Hum Reprod 1999; 14(10):2455-9

Vegetti W, Marozzi A, Manfredini E y cols. Premature ovarian failure. Moll Cell Endocrinol 2000; 161:53-57.

- ✓ Puede estar asociada a enfermedad autoinmune: hipotiroidismo (27%), insuficiencia adrenal (2.5%), DBT (2.5%)

Belvisi L, Bombelli F, Sironi L, Doldi N. Organ-specific autoimmunity in patients with premature ovarian failure. J Endocrinol Invest 1993; 16(11):889-92

Betterle C, Rossi A, Dalla Pria S y col. Premature ovarian failure: autoimmunity and natural history. Clin Endocrinol (Oxf) 1993;39(1):35-43.

Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature Ovarian failure and ovarian autoimmunity. Endocr Rev 1997;18(1):107-34.

Fenichel P, Sossset C, Barbarino -Monnier P y col. Prevalence, specificity and significance of ovarian antibodies during spontaneous premature ovarian failure. Hum Reprod 1997; 12(12):2623-8.

F O P



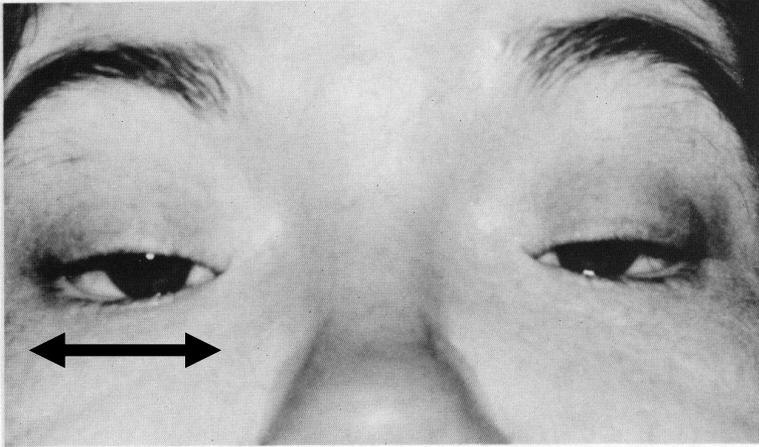
Causas Genéticas (20 – 50 %)

- Anomalías Numéricas: 45XO. Mosaicismos (45X/46XX; 46XX/47XXX).
- Anomalías Estructurales: Deleciones – translocaciones. Región Xq13-q26: “región crítica” para una función ovárica normal.
- Anomalías Génicas: Genes del cromosoma X candidatos para POF:

POFI (Xq21.3-q27)	POFII (Xq13.3-q21.1)
DFFRX (Xq11.4)	XIIST (Xq13)
Receptor AT2	DIAPHANOUS
FSHPRH1	SOX3
FRAXA (SFX)	ZFX
- Genes autosómicos: Foxl2 (BPES)

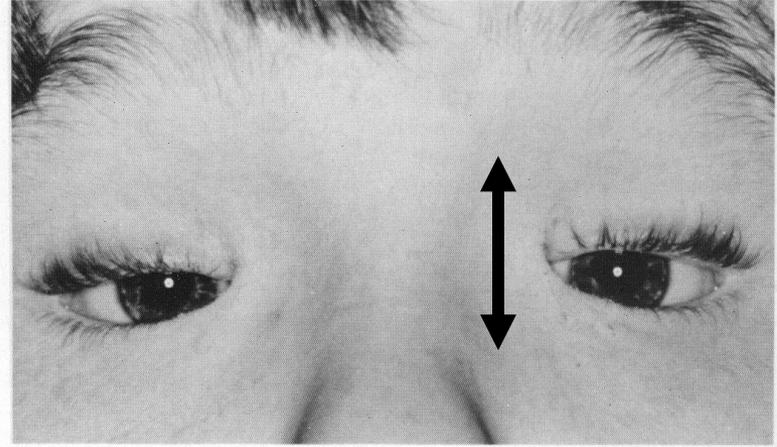
BPES

a



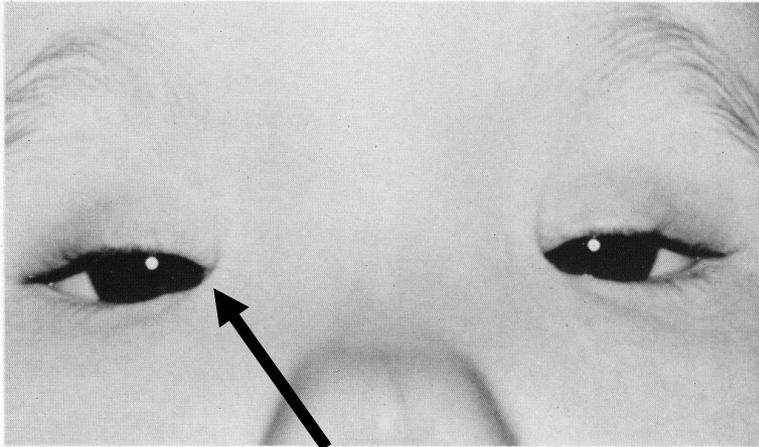
blepharophimosis

b



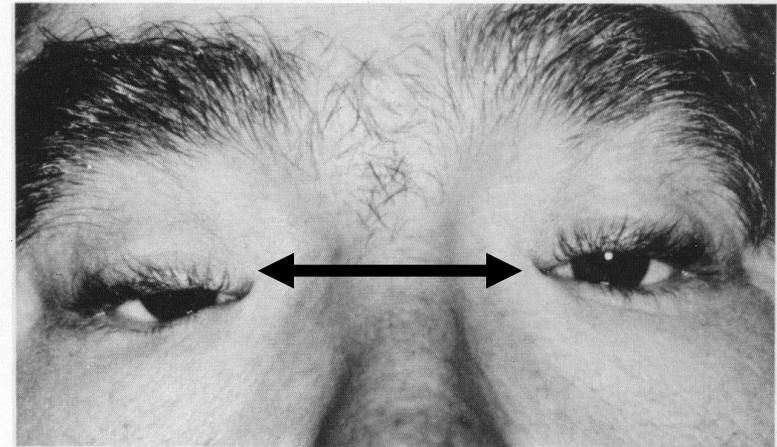
ptosis

c



epicanthus inversus

d



telecanthus

F O P



Causas Inmunológicas Asociación con enfermedades autoinmunes

- Enfermedad tiroidea autoinmune.
- Insuficiencia suprarrenal (Enf. de Addison).
- Vitiligo.
- Miastenia Gravis.
- L.E.S.
- Hipoparatiroidismo.
- Anemia Hemolítica autoinmune.
- Diabetes Mellitus.
- Queratoconjuntivitis y Síndrome de Sjögren.
- Enfermedad de Crohn.
- Síndrome de mala absorción.
- Artritis reumatoidea.



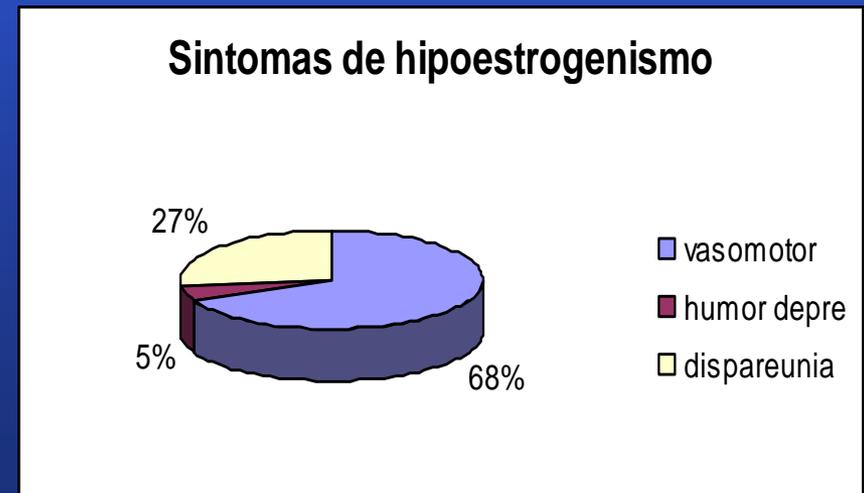
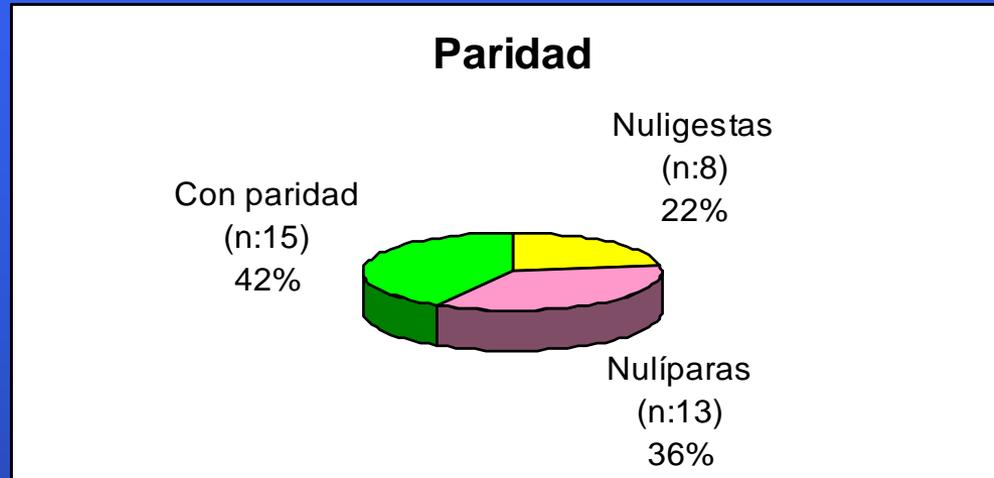
FOP

Aspectos reproductivos y no reproductivos

- ✓ En general, el porvenir reproductivo de estas pacientes se encuentra seriamente comprometido .
- ✓ Tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular por los niveles bajos de estrógenos circulantes.
- ✓ Sobre el hueso, las pacientes con FOP tienen una densidad mineral ósea que es 1.0 SD inferior que el promedio para su edad.
- ✓ Se encuentra frecuentemente asociada a otras enfermedades autoinmunes.
- ✓ Presenta repercusiones psicológicas negativas tales como: estrés, baja autoestima, insatisfacción, etc.

FOP

Síntomas carenciales



FOP y riesgo cardiovascular



Existen evidencias de que la falta de estrógenos en ♀ con FOP acelera el proceso de disfunción endotelial. El mismo se revierte luego de administrarse TH.

Turgeon JL et al. Complex actions of sex steroids in adipose tissue, the cardiovascular system, and brain: insights from basic science and clinical studies. *Endocr REV* 2006; 27: 575-605

♀ jóvenes con FOP y déficit estrogénico tienen ↑ íntima-media > que los controles de similar edad. Con dosis máximas de estradiol, a las 12 semanas, ↓ íntima-media, ↑ HDL, y ↓ glucemia.

Kalantaridou SN, Naka KK, Bechlioulis A, Makrigiannakis A, Michalis L, Chrousos GP. Premature ovarian failure, endothelial dysfunction and estrogen-progestogen replacement. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17: 101-9

Ostberg JE et al. A dose-response study of hormone replacement in young hypogonadal women: effects on intima media thickness and metabolism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 557-564

Las cifras de la TA luego de 12 meses de estrógeno terapia vía oral vs. transdérmica, fueron < en la última. La supresión de GT fue similares en ambos grupos.

Langrish JP et al. Cardiovascular Effects of Physiological and Standard Sex Steroid Replacement Regimens in Premature Ovarian Failure. *Hypertension*. 2009; 53: 805-811



FOP y Mortalidad

Is Early Natural Menopause a Biologic Marker of Health and Aging?

DA. SNOWDON. AJPH June 1989, Vol. 79, No. 6

Causa de muerte	OR ajustado por edad
Enfermedad cardiovascular	1.29
Stroke	3.07
Cáncer	1.83
Enfermedad cardiovascular *	1.59
Stroke *	1.87
Cáncer *	0.93
* Analisis multivariado ajustado por estilos de vida, factores reproductivos y TH	

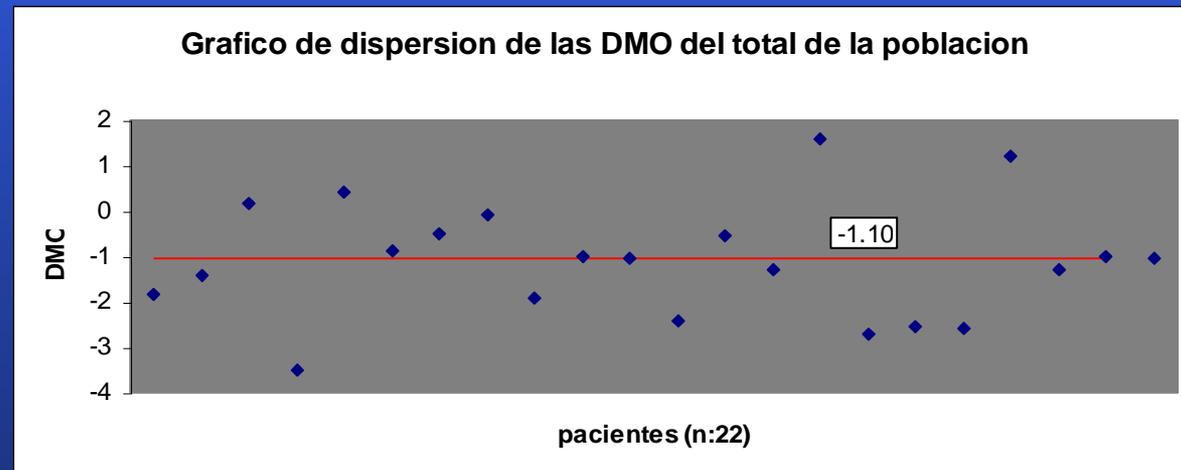
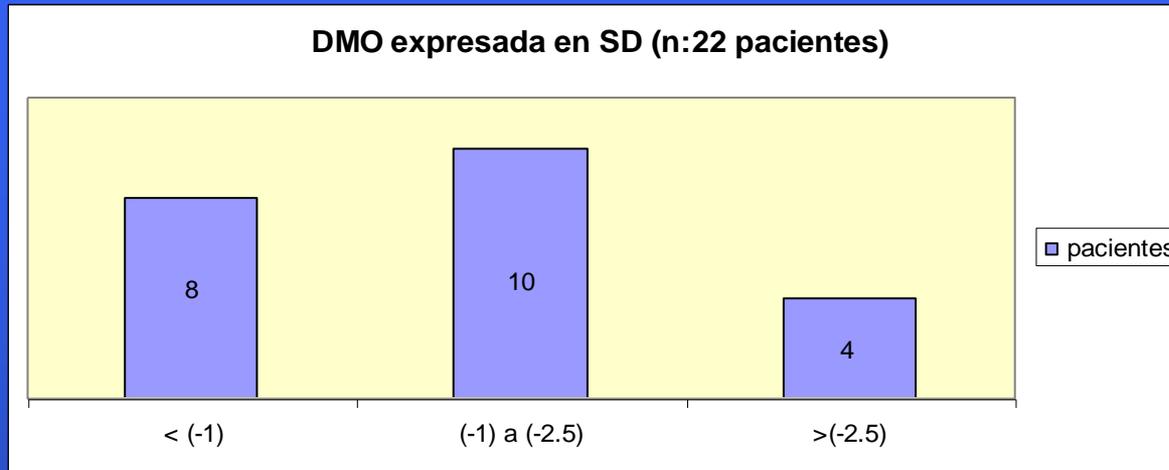


FOP

Repercusión Osea



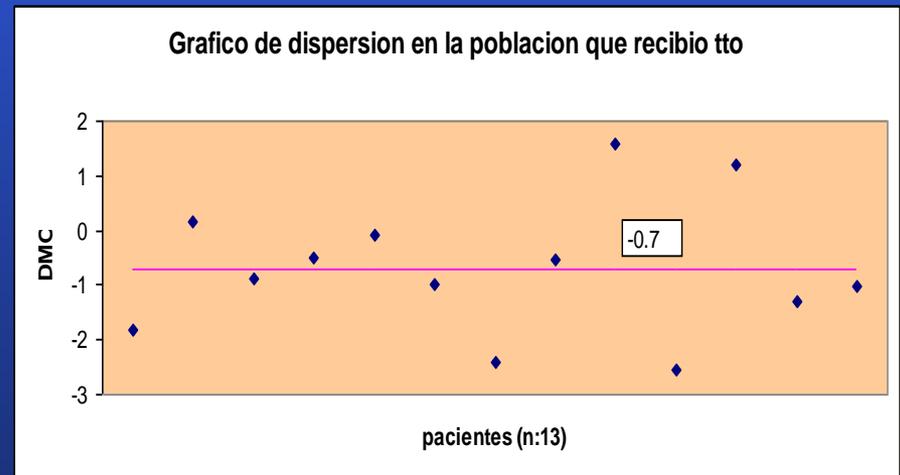
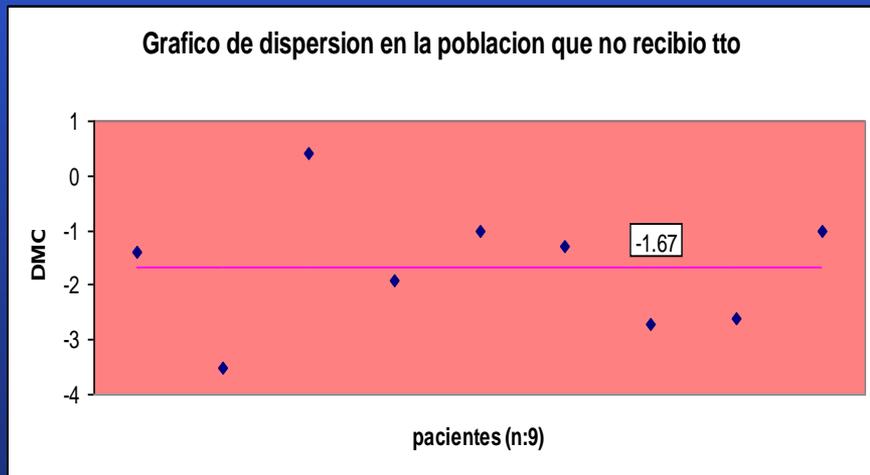
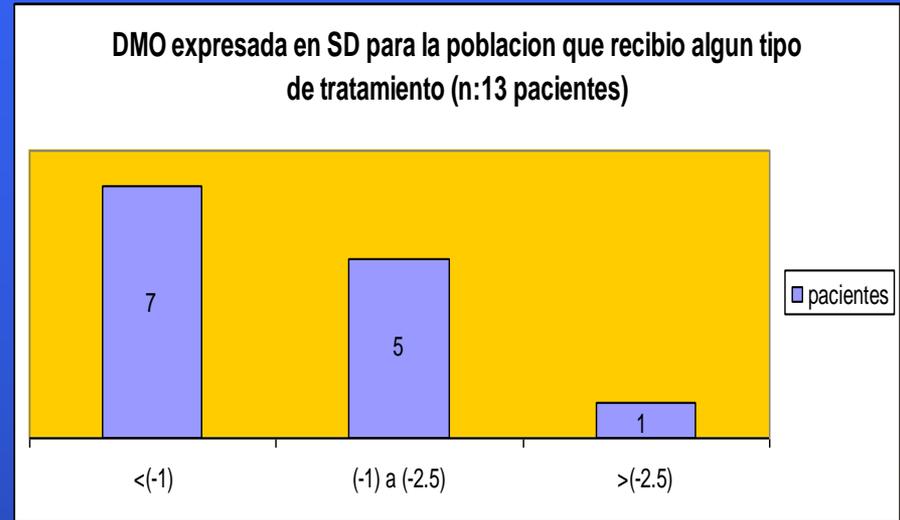
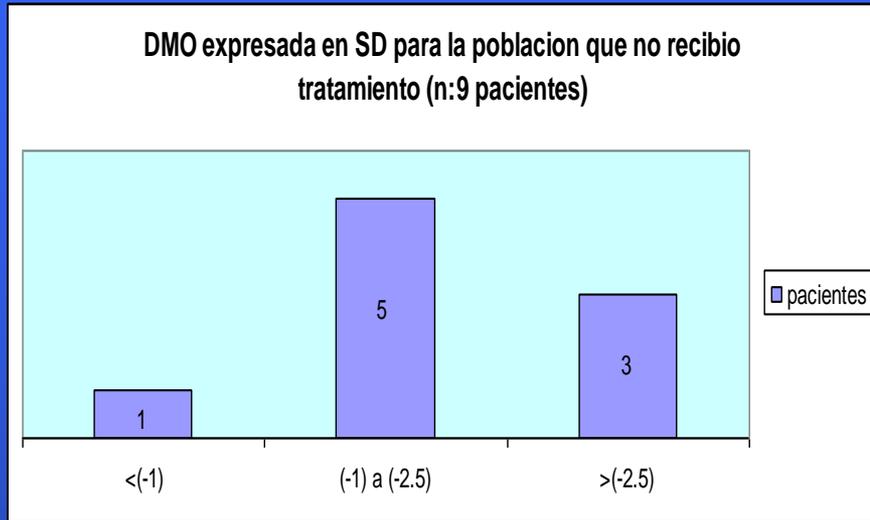
A las 22 pacientes se les efectuó densitometría ósea al momento de la consulta, cuando estaba establecido el diagnóstico de POF.



Su rango medio se ubicó en osteopenia.



De acuerdo a la presencia o no de tratamiento, se analizó el comportamiento de las DMO



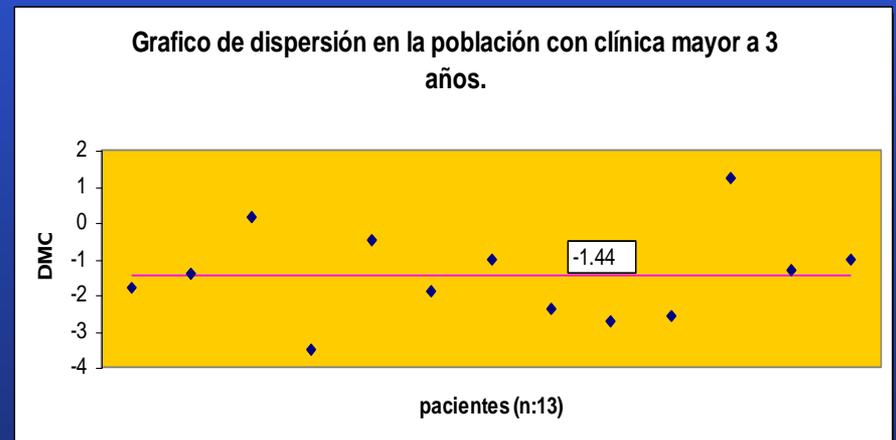
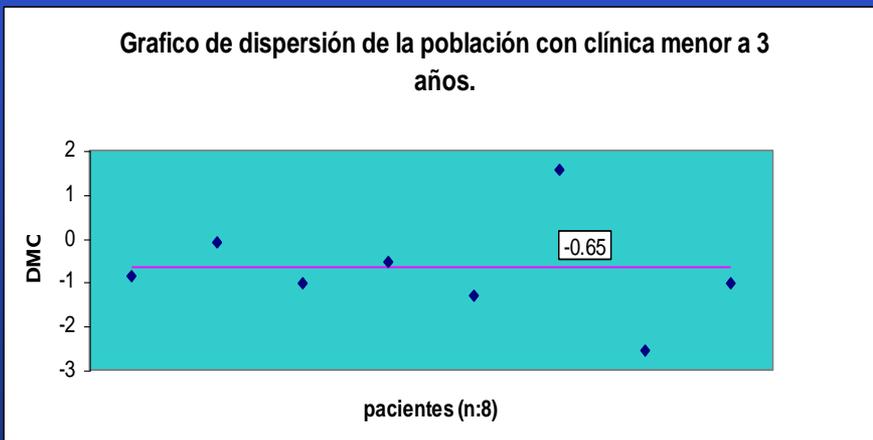
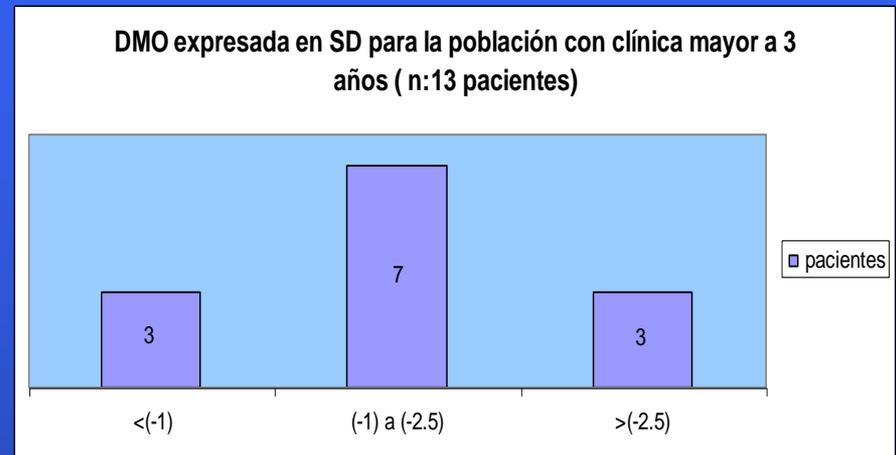
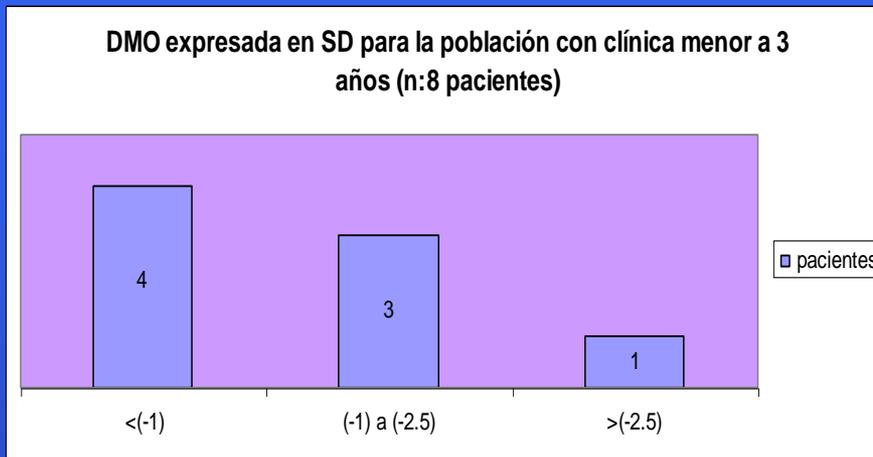
IC 95% (-2.56 a -0.78)

IC 95% (-1.44 a 0.038)

p: 0.01



Se analizó también el comportamiento que tuvieron las DMO según el tiempo de evolución de la clínica. Se dividió este tiempo en un periodo menor y mayor a 3 años.



IC 95% (-1.70 a 0.246)

p: 0.03

IC 95% (-2.21 a -0.67)



Gynecological Endocrinology. 2010 Oct; 26(10): 755-9.

What is really responsible for bone loss in spontaneous premature ovarian failure? A new enigma.”

Perez Lana MB, Straminsky V, Onetto C, Amuchastegui JM, Blanco G, Galluzzo L, Provenzano S, Nölting M

DMO	DMO promedio (SD)	IC 95%
Clínica < 2.5 a. (n:11)	-0.8	(-1.4 a -0.18)
Clínica > 2.5 a.(n:30)	-1.3	(-1.81 a -0.77)
Sin Tto (n:18)	-2.39	(-2.39 a -1.34)
Con Tto (n: 23)	-0.64	(-1.2 a -0.09)

Se evaluó el tiempo de oligomenorrea y los hallazgos de DMO en aquellas pacientes que no habían recibido tratamiento, obteniéndose un $R^2:0.5919$. Se realizó el mismo estudio para el tiempo de amenorrea secundaria, obteniéndose un $R^2:0.8236$

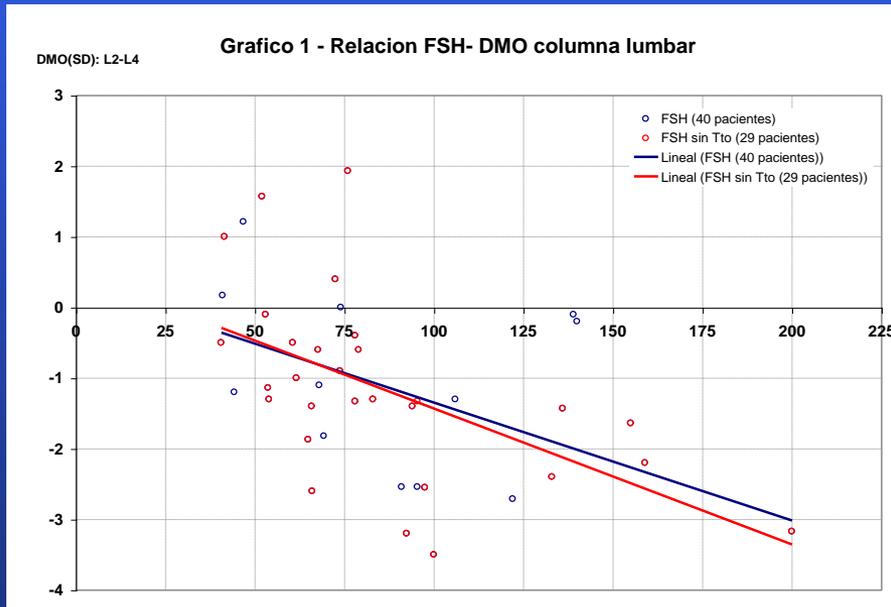


Gynecological Endocrinology. 2010 Oct; 26(10): 755-9.

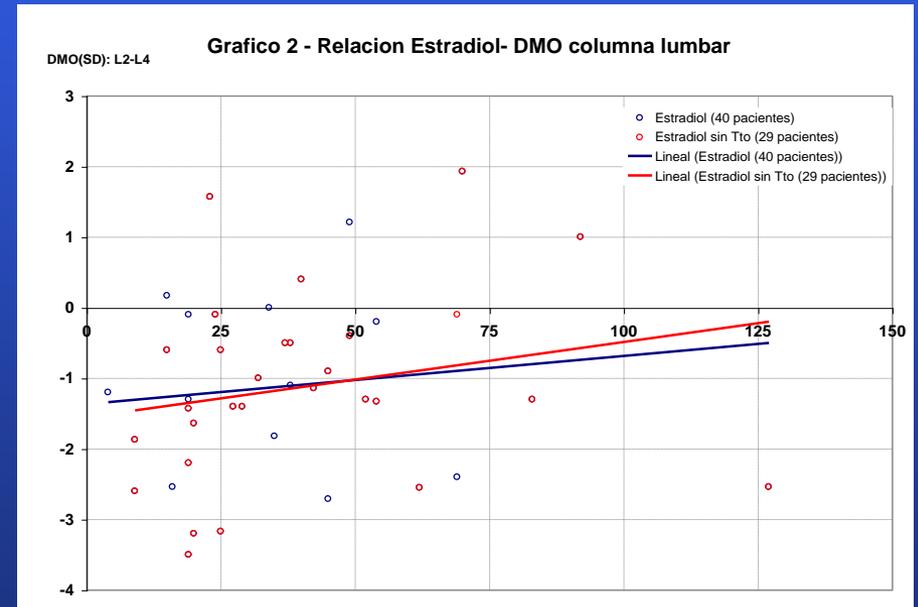
What is really responsible for bone loss in spontaneous premature ovarian failure? A new enigma.”

Perez Lana MB, Straminsky V, Onetto C, Amuchastegui JM, Blanco G, Galluzzo L, Provenzano S, Nölting M

Relación: hormonas-DMO columna lumbar



Para el total de pacientes (línea azul): $r^2: 0.226$; $p < 0.002$.
 Para las pacientes que no recibieron tratamiento hormonal previo (línea roja)
 $r^2: 0.278$; $p < 0.002$.



Para el total de pacientes (línea azul): $r^2: 0.17$; $p = 0.420$.
 Para las pacientes que no recibieron tratamiento hormonal previo (línea roja)
 $r^2: 0.047$; $p = 0.258$.



FOP

Repercusión Psicológica

FOP



Entrevistas telefónicas en USA a 100 pacientes con diagnóstico de POF acerca del impacto psicológico

- ✓ Insatisfacción con la forma con que se le informó: 71 %
- ✓ Distrés emocional moderado a severo: 89 %
- ✓ Manifestaron necesidad de mayor información: 86 %
- ✓ Lugar donde se le comunicó el diagnóstico:
 - Consultorio: 53 % (el 75 % de las entrevistas < a 15´)
 - En su casa por teléfono: 19 %
 - En su trabajo por teléfono: 21 %



PREMATURE OVARIAN FAILURE

Psychological assessment of patients with premature ovarian failure

MARCELA BRONER DE TARACIU¹, MANUEL NOLTING²,
GEORGIANNA FERNANDEZ¹, DANIELA COLELA¹, CLAUDIA ONETTO², &
VANESA STRAMINSKY²

¹Mental Health Department, Hospital de Clínicas José de San Martín, Medical School, University of Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina, and ²Gynecological Endocrinology Section, Gynecology Division, Hospital de Clínicas José de San Martín, Medical School, University of Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

(Received 6 July 2007; revised 27 August 2007; accepted 28 August 2007)

Abstract

Objective. The objective of the present work was to perform an overall psychological assessment of patients diagnosed with premature ovarian failure, with the aim of studying personality traits and assessing anxiety, depression and psychosocial stress among women suffering from this physical condition.

Methods. We surveyed 21 patients between 18 and 39 years old. We psychologically assessed the patients with the following techniques: semi-structured interview, Beck Depression Inventory, State-Trait Anxiety Inventory for Adults, Millon Index of Personality Styles, Psychosocial Stress Severity Scale, Human Figure Drawing Test, Two Person Drawing Test, and Rorschach Inkblot Test. The Pearson moment correlation statistic was utilized to appreciate correlation between the variables. To compare the results obtained we used the χ^2 test, the Kolmogorov–Smirnov test and Student's *t* test. Significance level was set at $\alpha = 0.05$.

Results. We found that these patients did not show high levels of depression, but they did show high values of anxiety. Psychosocial stress was higher throughout the year before they lost their menstrual cycles, than during the year before the psychological evaluation. Regarding personality profiles, the following scales stood out from the rest: Actively Modifying, Self-Indulging, Internally Focused, Realistic/Sensing, Feeling-Guided, Dominant/Controlling and Dissatisfied/Complaining.

Keywords: Premature ovarian failure, personality, stress, anxiety, depression



Resultados - Psicología

- ✓ **FOP y Depresión:** De acuerdo a lo estudiado las pacientes obtuvieron, en la Escala de Beck, un puntaje medio (X: 12.10) que no se corresponde con la presencia de un cuadro depresivo (se considera Depresión Moderada a la puntuación mayor de 22 en esta Escala). Sólo 2 de las 21 pacientes evaluadas, arrojaron un puntaje en la categoría de Depresión Moderada. No hubo correlación entre la presencia de síntomas depresivos y el conocimiento de la causa de su FOP
- ✓ **FOP y Ansiedad:** Los valores promedios de ambas escalas de ansiedad se encuentran por encima del P50, correspondiente al punto de corte, que indica la presencia de la variable en estudio (AR y AE)

- ✓ **FOP y Stress:**

Grado	Stress I	Stress II
Ausente	7	4
Leve	7	5
Moderado	4	6
Grave	1	1
Catastrófico	2	2

- ✓ En las respuestas al **Test de Rorschach** se evidencia la preocupación por la maternidad y por la sexualidad
- ✓ Se halló un alto índice de abuso sexual en la población estudiada, estando presente en 7 pacientes (33.3%)



FOP

Resultados - Psicología

- ✓ En las pacientes estudiadas no se encontraron valores elevados de depresión, pero sí de ansiedad.
- ✓ Con respecto a los factores de estrés psicosocial, estos son más elevados en el año previo a dejar de menstruar que en el momento de la evaluación.
- ✓ En el perfil de personalidad se destacan las siguientes escalas: Modificación, Individualismo, Introversión, Sensación, Afectividad, Control e Insatisfacción.
- ✓ En los tests se observa dificultad en la identificación femenina y un vínculo conflictivo con la figura materna.



FOP

Tratamiento

El tratamiento médico de las pacientes deben incluir los siguientes aspectos:

- ✓ Sustitución hormonal
- ✓ Restauración de la fertilidad
- ✓ Contención psicológica adecuada



Tratamiento

Terapia de sustitución hormonal (THS)

- En pacientes < de 35 años > dosis, para aliviar síntomas climatéricos y prevención de las consecuencias del hipoestrogenismo: osteoporosis y ECV.
- Evaluar terapia androgénica en pacientes con: fatiga, cambios de conducta (depresión, desinterés por las tareas habituales, disminución de la libido).
- ACO en pacientes sin deseos de fertilidad y para la prevención de síntomas y consecuencias del hipoestrogenismo.
- En pacientes > de 35 años: utilizar tratamientos convencionales para la THR en la menopausia fisiológica.

“Effect of premature ovarian failure (FOP) on bone mass and bone remodeling. Hormonal treatment response”

S. Mastaglia, A. Bagur, M. Royer, M. Soto, B. Oliveri, C. Onetto, M. Cortelezzi, M. Nölting

Programa de Investigación de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva (SAEGRE)

Objetivo: Evaluar el efecto *per se* de la FOP sobre la DMO y el remodelamiento óseo y comparar a lo largo de 12 meses el efecto del tratamiento con ACO vs. terapia de reemplazo hormonal oral

Estudio Basal: La tabla muestra los marcadores de remodelamiento óseo (X±DS).

	n	Edad (a)	CTX (182-411ng/ml)	FAO (31-95UI/l)
FOP	21	35±4	391±174	41±11
Control ¹	10	35±2	296±110	65±16
P		ns	ns	0.001

ns: no significativo

Conclusiones: las pacientes con FOP presentaban basalmente una reducción en la tasa de formación ósea y en la DMO de CL. Las terapias hormonales (THR y ACO) incrementaron la DMO a predominio trabecular y disminuyeron la resorción ósea. Ambos tratamientos fueron efectivos y seguros para mejorar la salud ósea en pacientes con diagnóstico de FOP.

FOP



Tratamiento - Fertilidad

- ✓ El retorno espontáneo de la función ovárica puede ocurrir en ♀ con FOP. 5-10 % de chances para concebir.
- ✓ No hay intervenciones que proporcionen un incremento de la tasa de ovulación y restauren la fertilidad en pacientes con FOP .
- ✓ Sólo la ovodonación ha demostrado altas tasas de éxito.
- ✓ Hay ♀ con chances de embarazos espontáneos que reciben estrógenos-progestágenos y aún con ACO.
- ✓ Las terapias con GT no brindan mejores chances y, por el contrario, podrían exacerbar el riesgo de autoinmunidad.



Tratamiento y preservación de la Fertilidad

- ✓ Inductores de ovulación:
 - Clomifeno
 - Clomifeno + gonadotrofinas
 - Gonadotrofinas
 - Análogos GnRh + gonadotrofinas
- ✓ THS: estrógenos/progesterona . Dosis máximas.
- ✓ Corticoides
- ✓ Adopción
- ✓ Ovodonación
- ✓ Críopreservación de embriones
- ✓ Críopreservación de tejido ovárico
- ✓ Vitrificación de ovocitos
- ✓ Protección GnRH en pacientes que recibirán quimioterapia
- ✓ Protección con ACO
- ✓ Trasplante de ovario
- ✓ Transposición y/o protección de los ovarios en radioterapia
- ✓ Psicoterapia



Fertilidad en pacientes con falla ovárica prematura en tratamiento con terapia hormonal sustitutiva



División Ginecología - Sección Endocrinología Ginecológica
Hospital de Clínicas "José de San Martín" - U.B.A.

Nölting M. y col.
SOGIBA 2010

45X / 46XX / 47XXX



P.H.

46XX

45X / 46XX



L.S.

Para el estudio se incluyeron 58 pacientes con diagnóstico de FOP que recibieron THS, seleccionadas de un grupo de 106 pacientes con FOP que consultaron espontáneamente al Servicio o que fueron derivadas de otros centros.



X.L.

- ✓ De las 58 pacientes, 49 presentaban deseos de fertilidad (84.5%).
- ✓ De las 49 pacientes, 6 lograron embarazo espontáneo (12.2%).
- ✓ Causas de FOP: 2 Genéticas y 3 Idiopáticas.
- ✓ Edad promedio al diagnóstico de FOP: 27.6 años.
- ✓ Edad promedio al embarazo: 31 años.
- ✓ Promedio de tiempo en lograr embarazo espontáneo bajo THS: 10.8 meses.

M.N.

FOP



Conclusiones I

- ✓ Fuerte compromiso del médico para establecer una correcta relación médico-paciente.
- ✓ Agotar todas las posibilidades diagnósticas a nuestro alcance.
- ✓ Prudencia en la información acerca del pronóstico (remisiones espontáneas).
- ✓ Alerta de la aparición de signos y/o síntomas que hagan sospechar el comienzo de la enfermedad. “Transición”.
- ✓ Vigilancia para identificar pacientes que puedan desarrollar síndrome poliglandular autoinmune o autoinmunidad no órgano específico.



Conclusiones II

- ✓ Indicar SIEMPRE tratamiento de sustitución hormonal.
- ✓ Informar acerca de las posibilidades de adopción y ovodonación (respetando el principio de autonomía). Preservación previo al tratamiento con QT: análogos GnRH, críopreservación de embriones, de tejido ovárico y ovocitos.
- ✓ Incorporar al equipo de salud mental para el manejo de estas pacientes.
- ✓ La FOP es una entidad con graves repercusiones en las esferas física, psicosexual y social de la mujer.
- ✓ Los datos analizados pueden servir al ginecólogo como herramienta que le permita brindar a estas pacientes mejores chances, aunque escasas, de su futuro reproductivo y disminuir su repercusión en las demás esferas para mejorar en última instancia su **calidad de vida**.