



Primarna ovarijska insuficijencija i IVF

Krunoslav Kuna, Ivan Bolanča
Klinika za ginekologiju i porodništvo
KBC Sestre milosrdnice

X hrvatski kongres o ginekološkoj endokrinologiji, humanoj reprodukciji i menopauzi.
Brijuni 10.-13.09.2015.

Fuller Albright (1900-1969)

- Primarna ovarijska insuficijencija - sindrom amenoreje, deficita estrogena i menopauzalne razine FSH kod mladih žena

Albright F, Smith PH, Fraser R. A syndrome characterized by primary ovarian insufficiency and decreased stature. *Am J Med Sci.* 1942;204:625-648.

- Pojmom primarna ovarijska insuficijencija prepoznaje lokaciju problema u jajniku
- 1945 – „birth control by hormonal therapy” - Albright’s prophecy”



Sinonimi

Prijevremeno
popuštanje
funkcije jajnika

Primarna
insuficijencija
jajnika

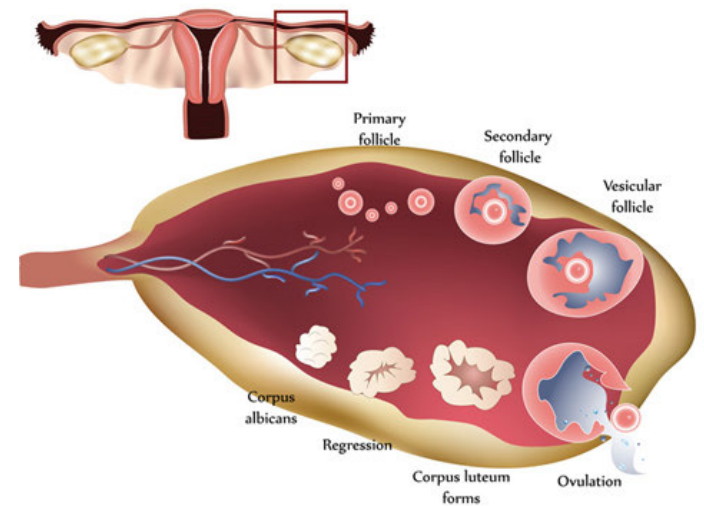
Prijevremena
menopauza

Rana menopauza

Snižena rezerva
jajnika

Hipergonadotropn
i hipogonadizam

....



Definicija - dijagnostički kriteriji

Dob <40

Iregularnost ciklusa > 4 mjeseca

- Amenoreja
- Oligomenoreja
- Polimenoreja
- Menometrorrhagia

FSH u postmenopauzalnim granicama

- 2 x u razmaku od barem mjesec dana

Uloga AMH u procjeni ovarijske rezerve kod mladih hipergonadotropnih pacijentica sa regularnim ciklusima koje ne zadovoljavaju kriterije za POI

- Knauff E et al. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94:786-92

Učestalost

0.1% ispod 30. godine

1% ispod 40. godine

0.01% ispod 20.godine

- Coulam et al. Obstet Gynecol 1986

Adolescentice s amenorejom 2-10%

- Rebar et al. Ann N Y Acad Sci 2008

Menopauza vs. POI

Normalna menopauza je ireverzibilno stanje

Cca 50% žena s POI i dalje ima intermitentno aktivne jajnike nakon što ciklusi inicijalno stanu

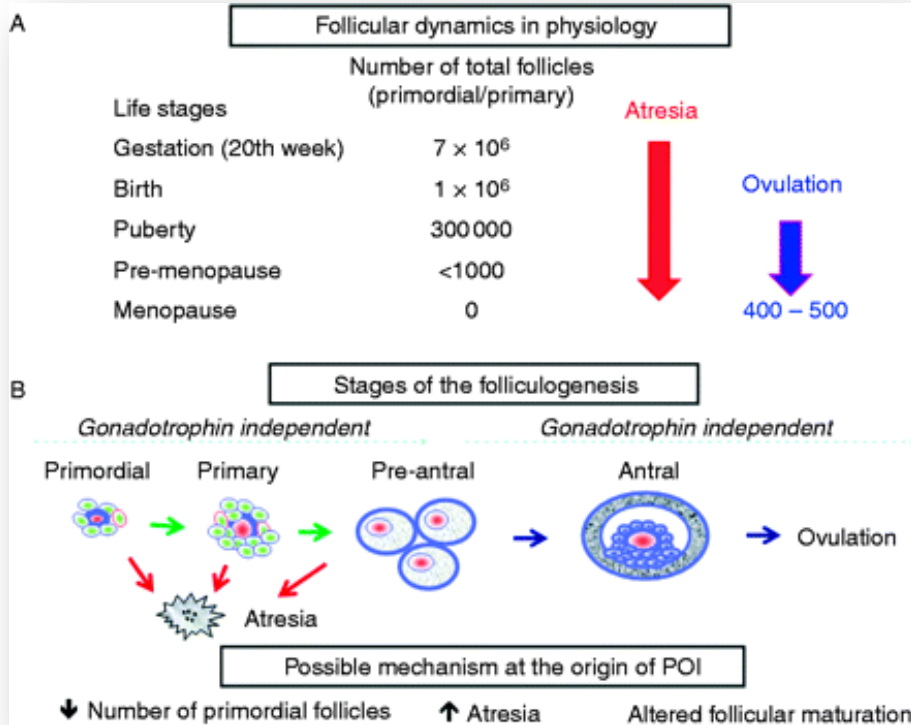
Intermitentna produkcija estrogena, moguće ovulacije

5-10% žena može zanijeti nakon postavljanja dijagnoze POI

Centralna dogma

vs.

Nove ideje



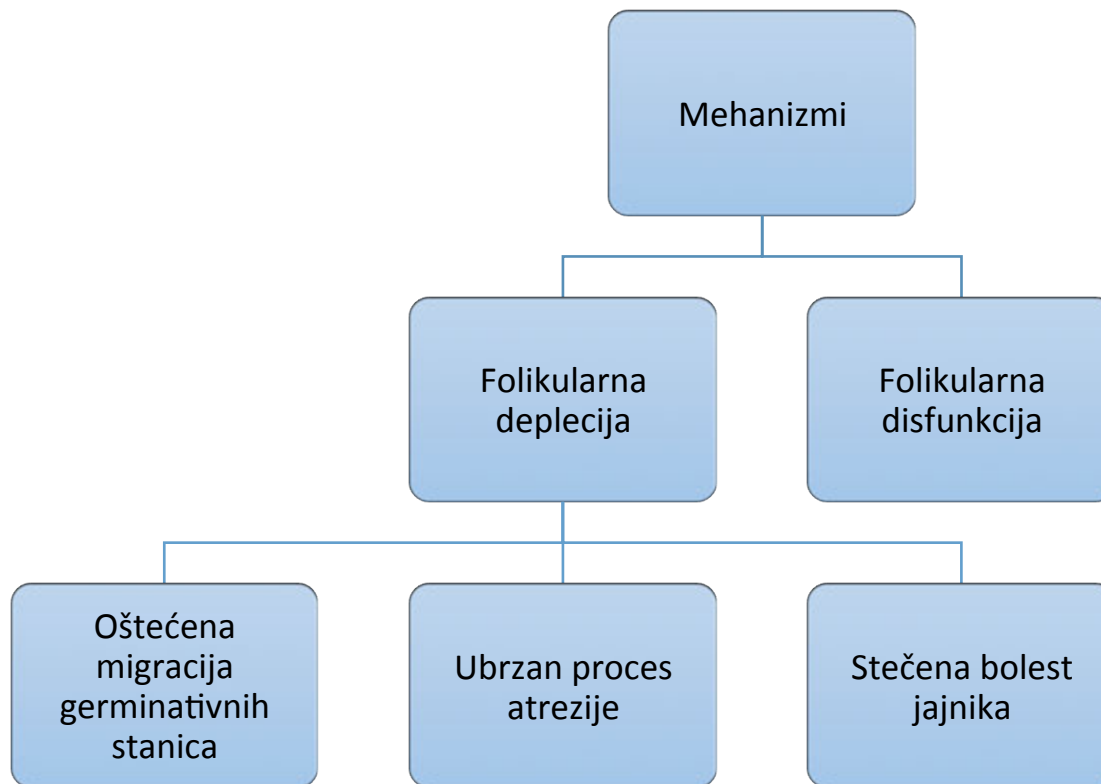
Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary

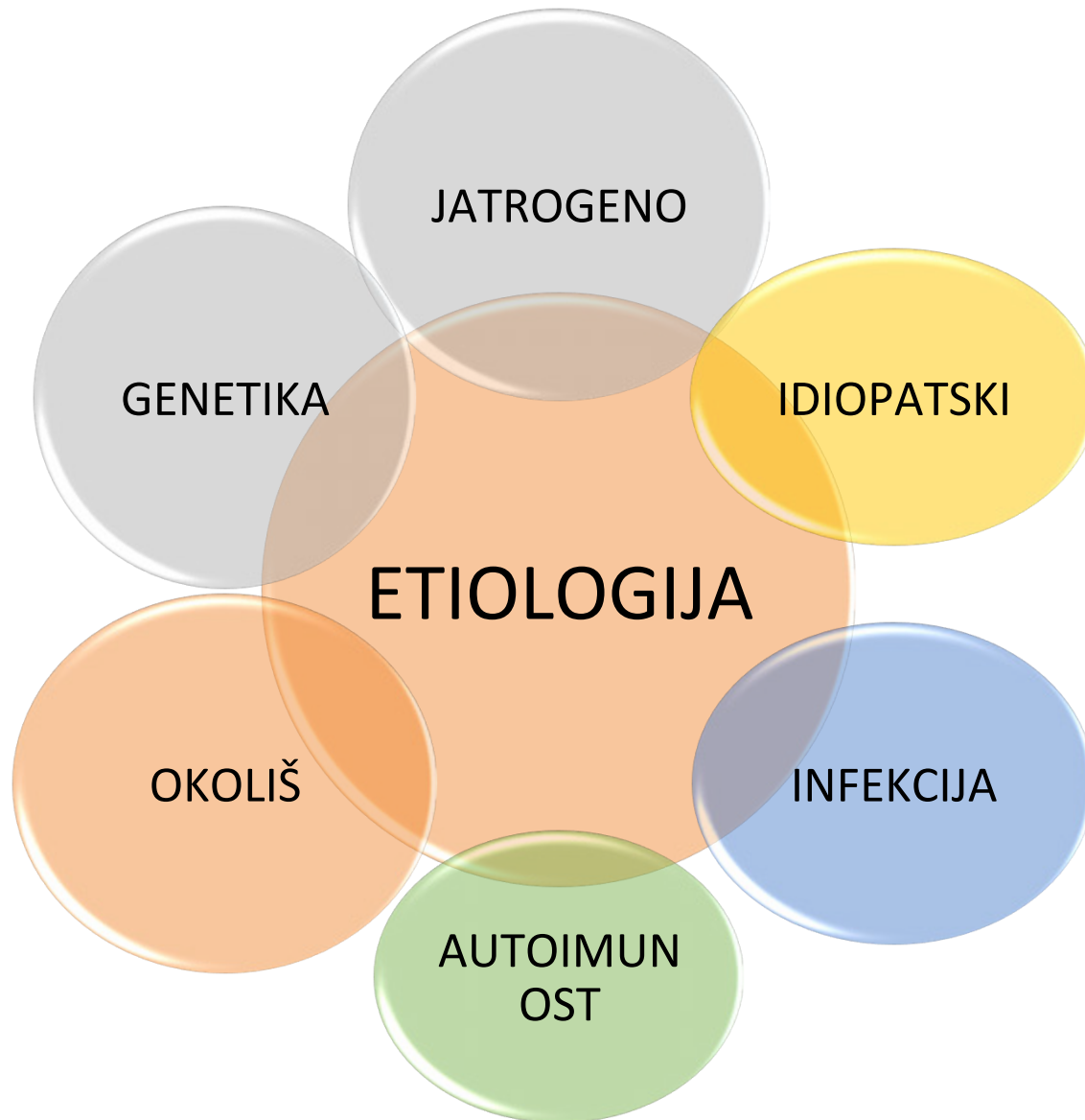
- Johnson et al , Nature 2004

Etiologija

Inducirana (jatrogena) POI

Spontana POI





Patogenetska klasifikacija

Deplecija broja folikula

- Inicijalno nizak broj folikula
 - Čista gonadalna dizgeneza
 - Aplazija/hipoplazija timusa
 - Idiopatski
- Ubrzana folikularna atrezija
 - Mutacije X kromosoma (Turner, delecije i translokacije X kromosoma)
 - Galaktozemija
 - FMR 1 mutacija (Fragile X mental retardation)
 - Virusni ooforitis
 - Autoimuni ooforitis
 - Toksini iz okoliša
 - Jatrogeno
 - Idiopatski

Patogenetska klasifikacija

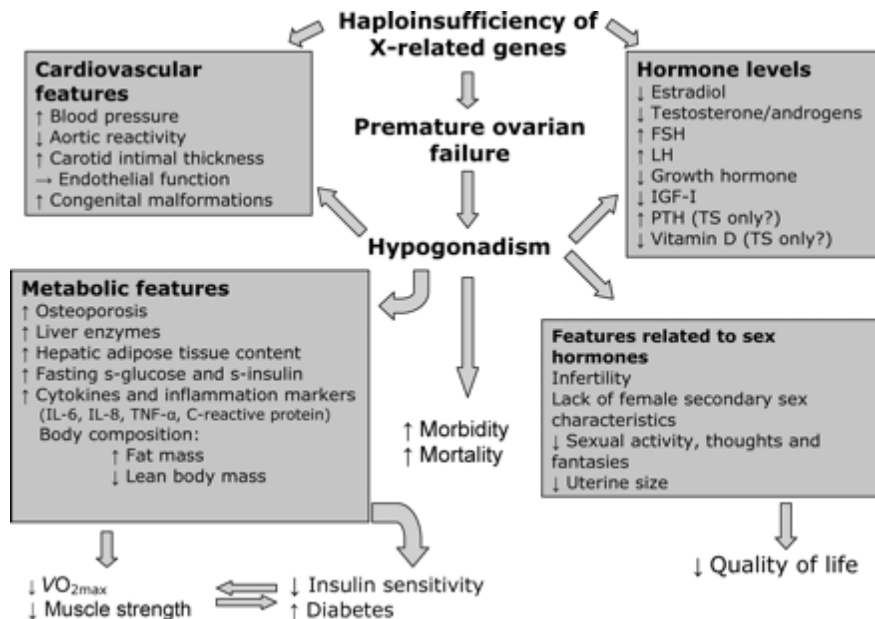
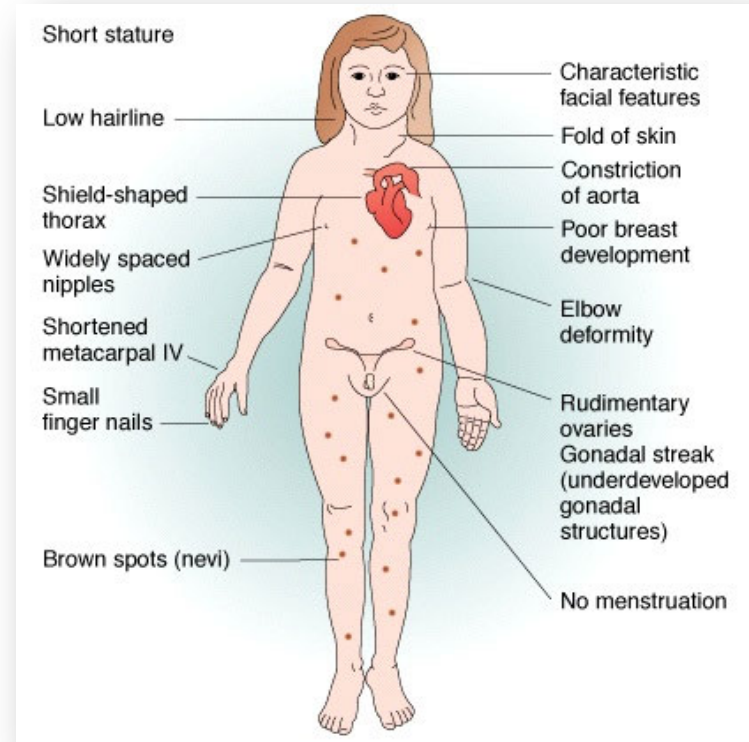
Disfunkcija folikula

- Defekt steroidogeneze
 - Deficit 17-alfa hidroksilaze
 - Deficit 17-20- dezmolaze
 - Deficit aromataze
- Autoimunost
 - Limfocitni ooforitis sa pozitivnim adrenalnim protutijelima (Mb. Addison)
 - Protutijela na gonadotropinske receptore
- Signalni defekti
 - Abnormalni gonadotropinski receptori
 - Abnormalnosti u signalnim putevima (G-protein)
- Specifični genetski defekti (blefarofimoza-epicantus-ptoza sindrom)
- Idiopatski (sindrom rezistentnih jajnika)

Poremećaji X kromosoma

• Turnerov sindrom

- 1:2500 živorodne ženske djece
- 80% maternalno nasljeđivanje
- Trudnoća
 - HNL
 - Donacija oocite (ASRM ne savjetuje)

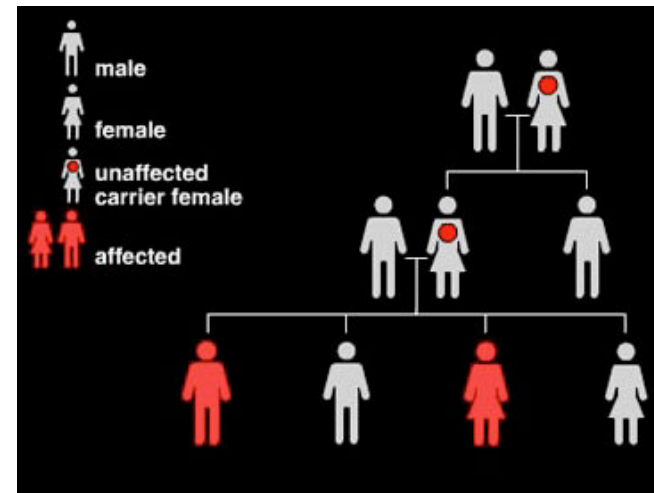
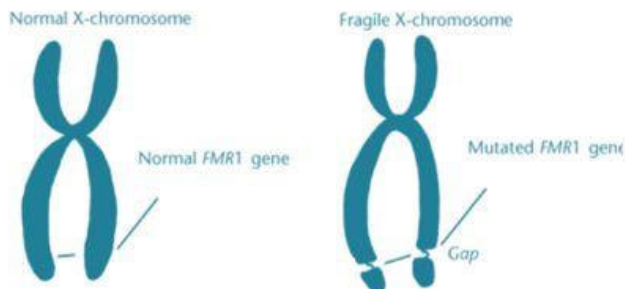


- X izokromosomi
- Mikrodelecije X kromosoma

FMR1 gen (The Fragile X mental retardation)

- Fragilni X sindrom

- Nasljedni dominantni X vezani poremećaj
- Vodeći uzrok nasljednog oblika mentalne retardacije
- Stupanj kognitivnog oštećenja je veći kod muškaraca
- Trinukleotid CGG u 5' regiji na poziciji q27.3
 - Ponavljanje 6-55 puta – normalna varijanta
 - Ponavljanje 55-200 puta – nositelji premutacije
 - Ponavljanje više od 200 puta – klinička slika
- Točan mehanizam djelovanja na jajnik je nejasan
- Nositelji premutacija – 23% ima POI



Autoimuni ooforitis

- Invazija leukocita na teka stanice preantralnih i antralnih folikula
 - Folikularna disfunkcija
- Povezanost sa
 - Hipotireoidizmom
 - Adrenalnom insuficijencijom
 - Hipoparatiroidizam
 - Diabetes mellitus
 - Autoimuni poliglandularni sindrom
 - Sicca sindrom
 - Miastenia gravis
 - SLE
 - Reumatoidni artritis

Kemoterapija

- Ovisna o vrsti lijekova, dozi i dobi
 - Kemoterapija prije 20. godine života – 4x veći rizik za POI
 - Alkilirajući lijekovi – 9x veći rizik za POI
- Hascalic et al 2004

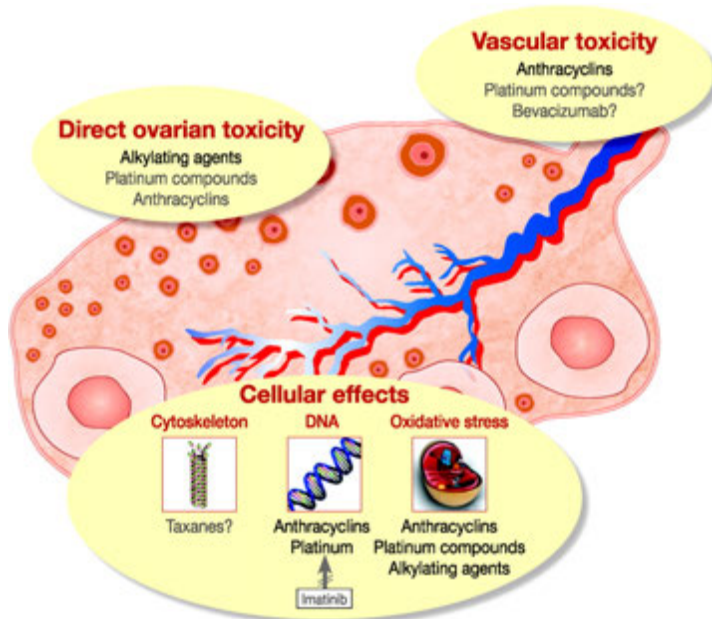


Table 1: Common Chemotherapeutic Medications and Their Impact on Ovarian Function

Medication	Risk of Ovarian Failure
Busulfan, Chlorambucil, Cyclophosphamide, Melphalan, Nitrogen mustard, Procarbazine	High
Cisplatin, Adriamycin	Intermediate
Methotrexate, 5-fluorouracil, Vincristine, Bleomycin, Actinomycin D	Low or no risk

Malignomi reproduktivne dobi koji se liječe kemoterapijom

- Akutna limfoblastična leukemija
- Mb Hodgkin
- Neuroblastom
- Non-Hodgkin limfom
- Wilmsov tumor
- Ewingov sarkom
- Genitalni rhabdomiosarkom

Karcinom dojke

- Najčešći malignom žena reproduktivne dobi
- 1 od 228 žena reproduktivne dobi oboljet će od karcinoma dojke prije 40 godine života
- 15% svih karcinoma dojke nastaje prije 40.godine života

Cervikalni karcinom

- 50% novootkrivenih prije 35. godine

Nemaligne bolesti koje se liječe kemoterapijom

SLE

Mb. Behcet

Autoimuni glomerulonefritis

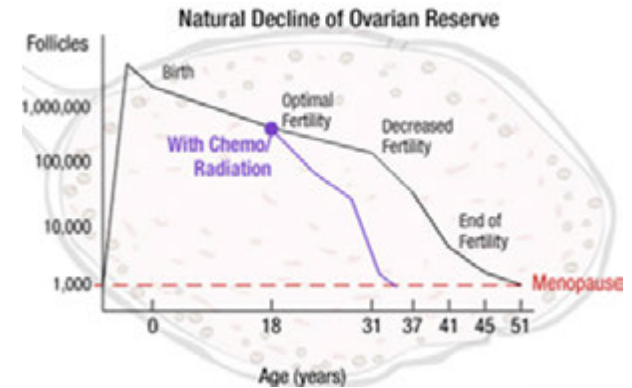
Mb. Crohn

Ulcerozni kolitis

Pemfigus vulgaris

- Elizur et al. Rheumatology 2008;47:1506–1509

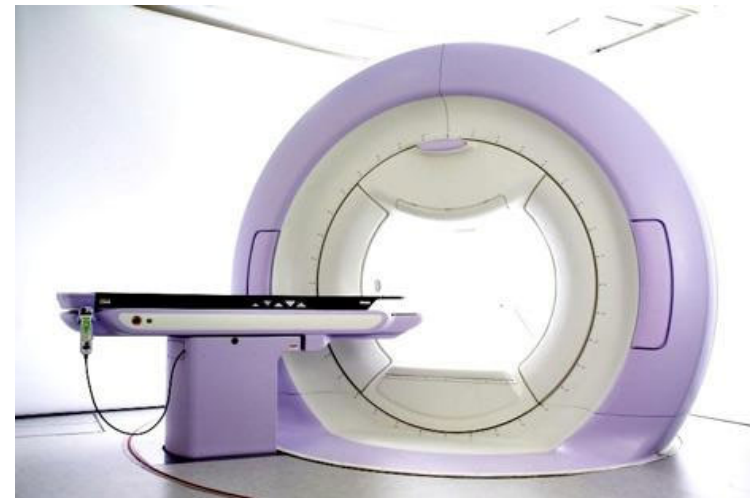
Radioterapija



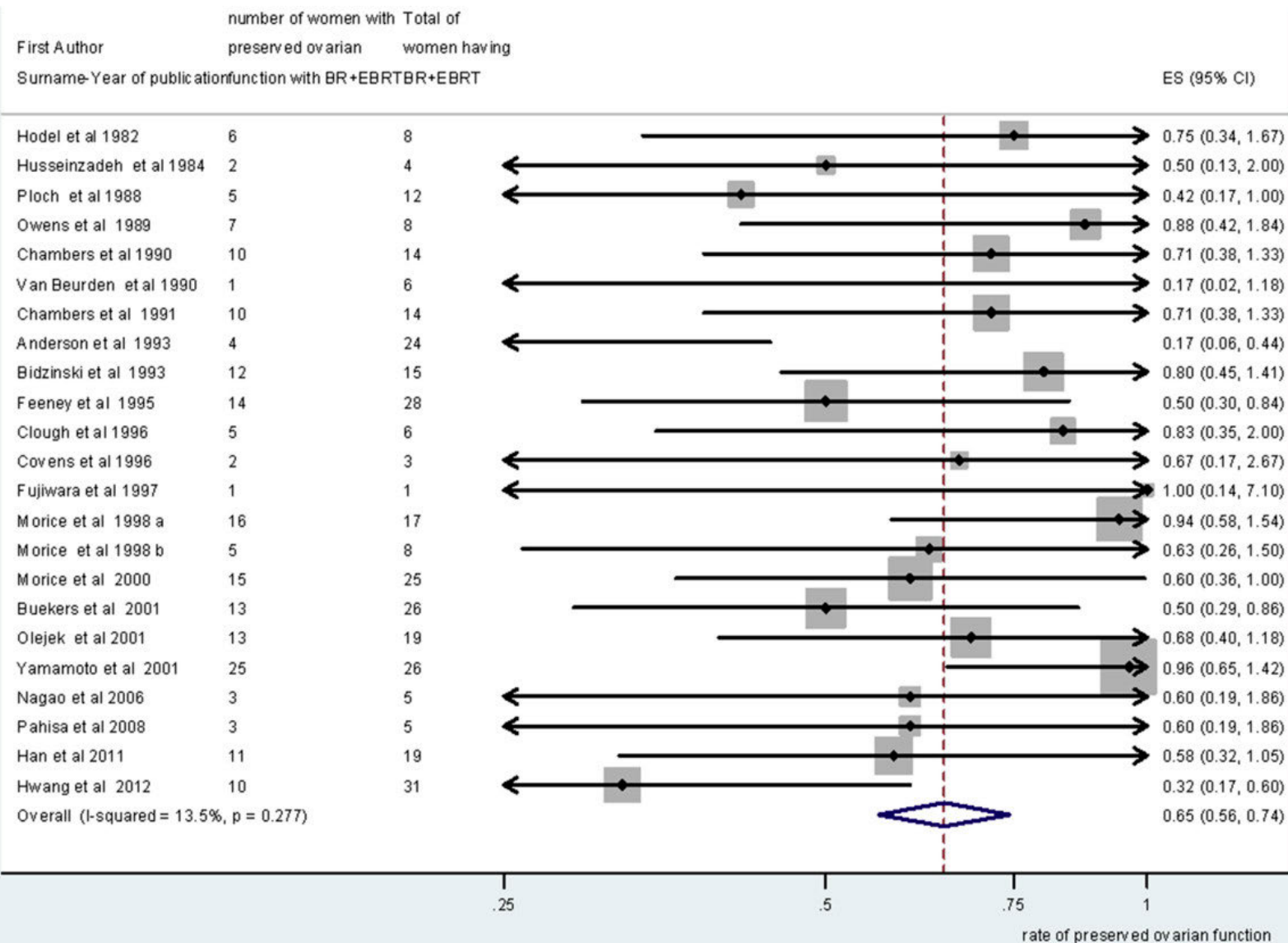
- Ovisna o polju, dozi i dobi
- Potpuni gubitak funkcije jajnika uz dozu od 20Gy kod žena ispod 40 godina i 6Gy iznad 40
- Prepubertalni jajnici relativno rezistentni na radio i kemoterapiju
- Ovariopeksija čuva funkciju jajnika u 60-100% slučajeva

Beerendonk and Breat, 2005

Guballa 2014



Ovariopeksija



Komplikacije ovariopeksije

Infarkt tube

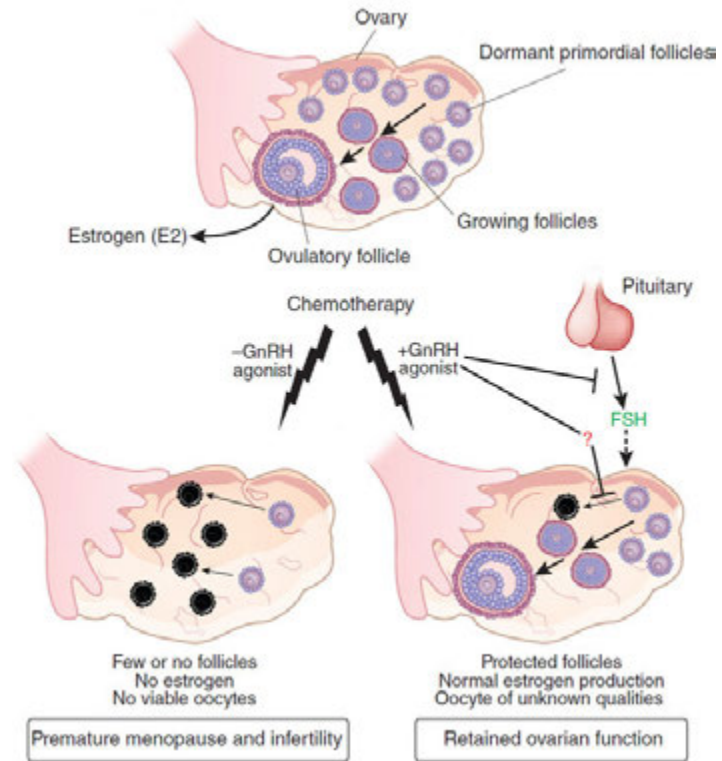
Kronična bol u zdjelici

Stvaranje cista jajnika

Migracija jajnika na početni položaj

- Lawrenz B et al. Arch Gynecol Obstet 2011; 283:651.
- Gubbala et al. Journal of Ovarian Research 2014 7:69.

GnRH agonisti ?



Study or Subgroup	GnRH		Control		Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total			
Waxman 1987	4	8	6	10	19.1%	0.67 [0.10, 4.35]	
Gilani 2007	15	15	10	15	11.4%	16.24 [0.81, 325.88]	
Guiseppa 2007	14	14	8	15	11.4%	25.59 [1.29, 506.45]	
Sverrisdottir 2009 a	8	29	2	28	21.2%	4.95 [0.95, 25.86]	
Sverrisdottir 2009 b	2	37	3	29	19.2%	0.50 [0.08, 3.18]	
Gerber 2011	28	30	28	30	17.8%	1.00 [0.13, 7.60]	
Total (95% CI)		133		127	100.0%	2.25 [0.65, 7.78]	
Total events	71		57				
Heterogeneity: $\tau^2 = 1.18$; $\chi^2 = 10.13$, $df = 5$ ($P = 0.07$); $I^2 = 51\%$ Test for overall effect: $Z = 1.29$ ($P = 0.20$)							

Kirurški uzroci

Histerektomija

Embolizacija a. uterine

Resekcije jajnika

Testovi

Kariotip

FMR 1 mutacija

ACTH

Tireoglobulinska protutijela

Tireostimulirajući hormon

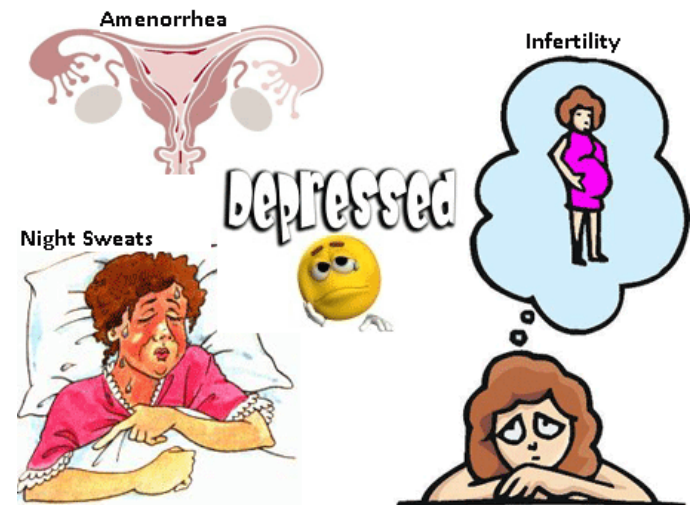
Procjena gustoće kosti

UZV male zdjelice

Simptomi

Vazomotorni	76%
Gubitak libida (razina testosterona)	31%
Gubitak seksualnog zadovoljstva	37%
Najznačajniji	
Gubitak plodnosti	54%
Osjećaj starenja	27%

Baber, Abdalla et Studd 1991
Lash, Nelson 2009



Posljedice

Skraćeno očekivano trajanje života

- Studija na 2390 žena sa unilateralnom ili bilateralnom ooforektomijom zbog benignog razloga (1950-1987)
- Profilaktična bilateralna ooforektomija prije 45 godine – povišen mortalitet
 - Rocca WA, Lancet Oncol 2006

Kohorta > 12000 žena

- 2 godine kraći životni vijek → menopauza prije 40 godine
- Povišen mortalitet zbog ishemijske bolesti srca
- Smanjena incidencija karcinoma endometrija i jajnika
 - Osseward et al. Epidemiology 2005

Povišen rizik ishemičnog infarkta uz bilateralnu ooforektomiju prije 50. godine

- Bitna je dob menopauze
- Nema razlike između spontane i inducirane
- Egzogeni estrogeni smanjuju rizik
 - Rocca WA, Menopause 2012

Posljedice

Bilateralna ooforektomija prije 43. godine povećava rizik glaukoma

- Liječenje estrogenima ima upitan učinak
 - Vajaranant Menopause 2014.

Mayo Clinic Cohort Study of Oophorectomy and Aging

- Skraćeno očekivano trajanje života
- Kardiovaskularne bolesti
- Kognitivno oštećenje
- Demencija
- Parkinsonizam
- Seksualna funkcija
- Psihičko stanje
 - Shuster LT et al, Menopause Int 2008

Kognitivno oštećenje i demencija

- Rocca WA Mol Cell Endocrinol, 2014

Gubitak koštane mase

Liječenje

HNL

- Trajanje – do očekivane menopauze (55?)

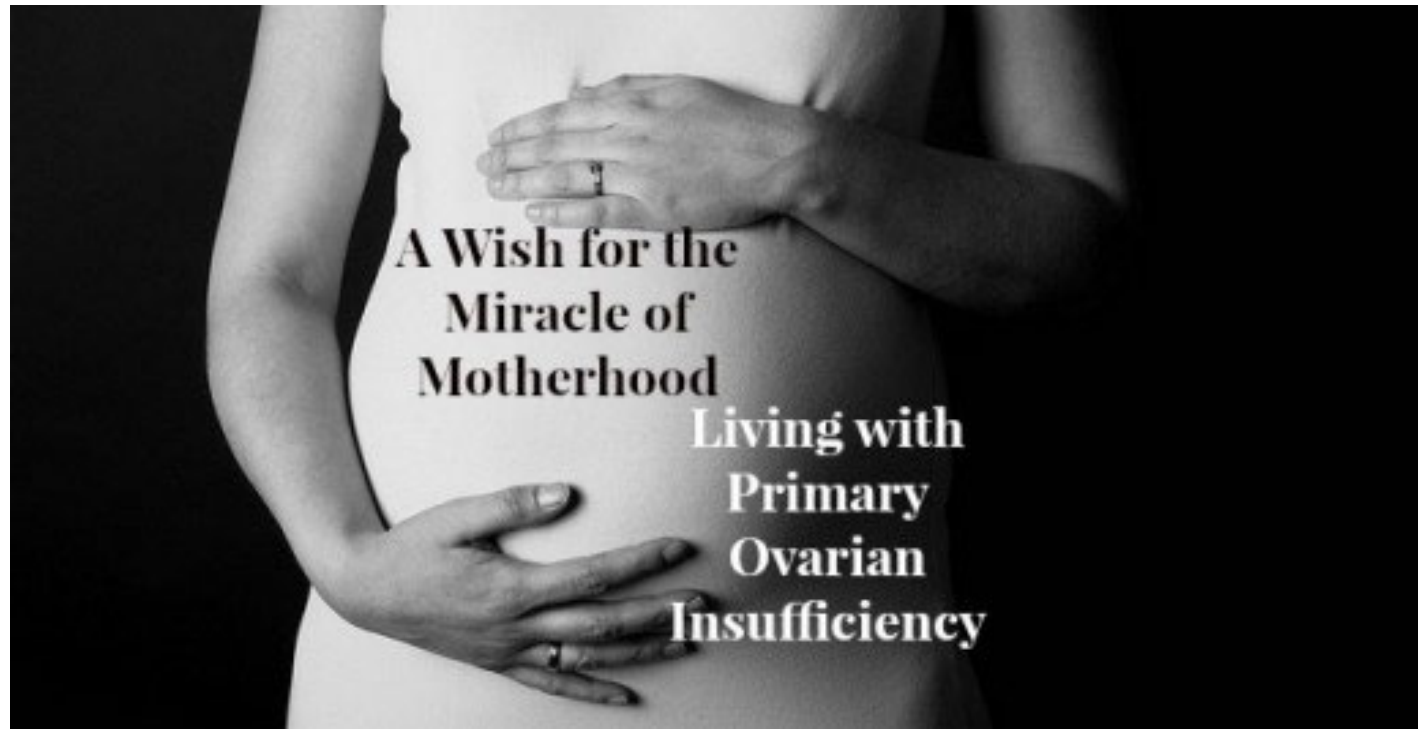
Infertilitet

Psihosocijalna podrška

Tjelovježba

- Lash M, Nelson LM, 2009

Posljedice



Spontano zanošenje

Stopa trudnoće 5-10%

Može se dogoditi i uz HNL

Stopa pobačaja i do 20%

- Van Kasteren 1999

Prognostički faktori

- Kratko razdoblje amenoreje
- Fluktuirajuće razine FSH
- UZV znakovi aktivnosti jajnika
- POI zbog autoimunosti ili kemoterapije

Liječenje

Strategije

- Stimulacija nakon FSH supresije
- Kortikosteroidi

Liječenje

Donacija oocite

- Uspjeh do 50%
- Raznolika dostupnost
- Priprema endometrija NHL-om
- Donor – stimulacija ovulacije

Rizici kod donora

- Rizici stimulacije
 - OHSS
 - Stanja ovisna o hormonskoj stimulaciji
- Trudnoća
- Rizici aspiracije oocita
 - Krvarenje
 - Infekcija

Rizici trudnoće nakon donacije oocite

Multiple trudnoće

Pre-eclampsia

Turnerov sindrom – srčano popuštanje, GDM, hipertenzija

Pacijentice nakon liječenja tumora

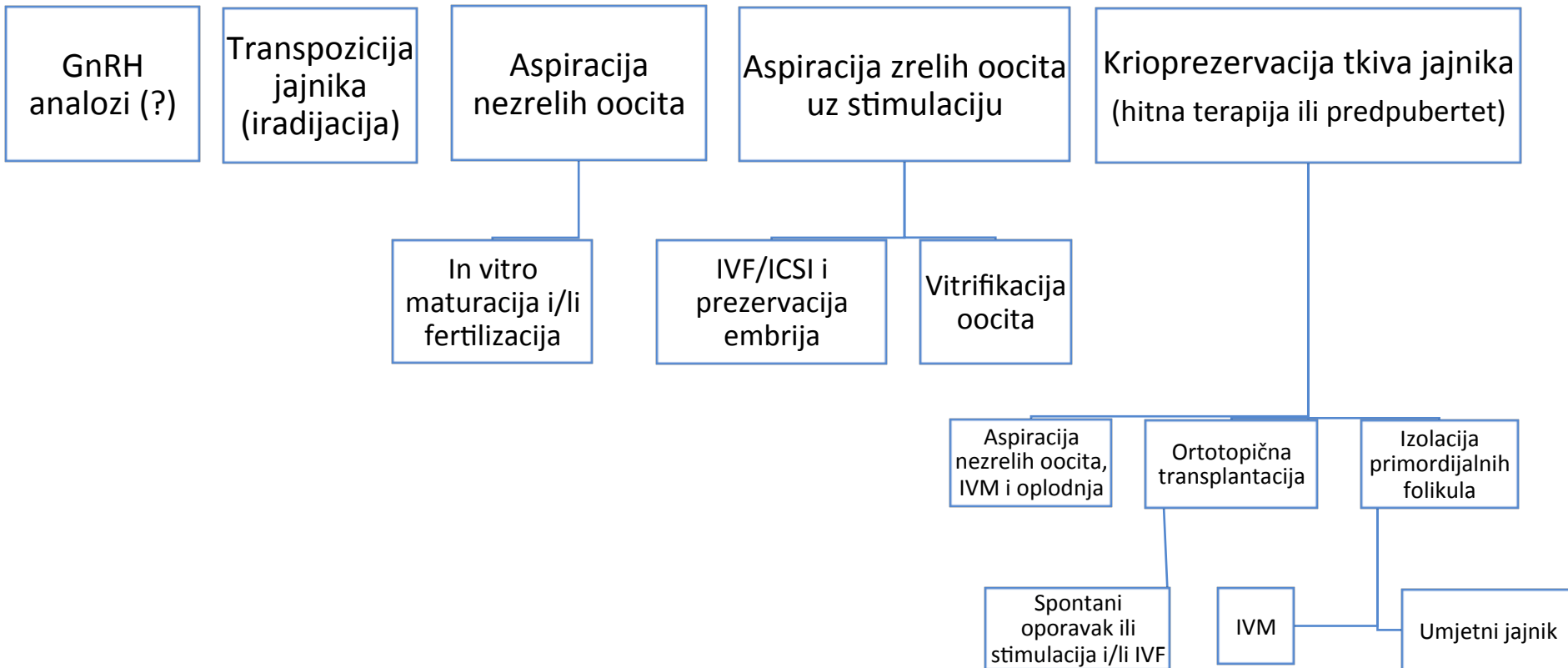
- Kardijalna ili renalna toksičnost kemoterapije
- Iradijacija uterusa: IUGR, prijevremeni porod....

Opcije za očuvanje plodnosti

Treba prilagoditi prema:

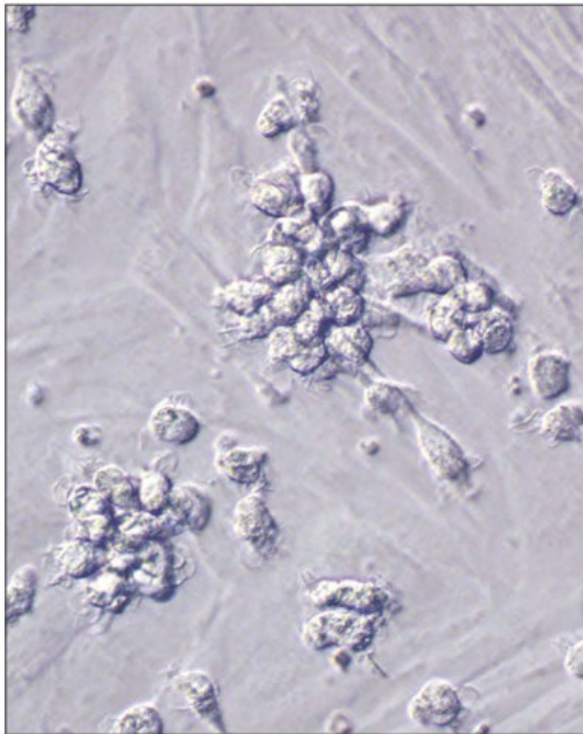
- Dobi pacijenta
- Vrsti bolesti
- Uznapređivalosti bolesti
- Planiranom tretmanu
- Raspoloživom vremenu
- Da li ima partnera
- *Gidoni Y et al. Reprod Biomed Online. 2008 Jun;16(6):792-800*

Postupnik za očuvanje plodnosti u žena s rizikom za prijevremenu menopauzu



focus on

REPRODUCTION



// SEPTEMBER
2015

From assisted reproduction
to artificial reproduction

Umjetne gamete

Stvaranje spermija i oocita manipulacijom matičnih stanica

Klinička primjena

- „Genetsko roditeljstvo” svima
 - Istospolni partneri
 - Pacijenti bez funkcionalnih gameta (POI, menopauza, neopstruktivna azospermija)

Prednosti

- Izbjegavanje donacija gameta

Etičke implikacije

- Dugoročno zdravlje djece
- Nejednaka dostupnost tehnologije
- Moguć otklon u kontroverznije postupke

HVALA NA PAŽNJI

