

Premutacja FMR1 jako przyczyna przedwczesnego wygasania czynności jajników u 17,5-letniej pacjentki, trudności diagnostyczne, opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Premutation of FMR1 in 17,5-year-old patient with premature ovarian insufficiency, difficulties in diagnostic, a case report and literature review

^{1,2}Zofia Klecz, ¹Agnieszka Lecka-Ambroziak, ¹Maria Szarras-Czapnik, ³Agata Skórka, ⁴Małgorzata Walewska-Wolf, ¹Elżbieta Moszczyńska, ^{1,5}Mieczysław Szalecki

¹Klinika Endokrynologii i Diabetologii, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa, ²Oddział Patologii Noworodka i Niemowlęcia Szpitala Dziecięcego im. prof. J. Bogdanowicza, Warszawa, ³Poradnia Genetyczna, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa, ⁴Poradnia Ginekologiczna, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa, ⁵Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu UJK, Kielce

Słowa kluczowe

przedwczesne wygasanie czynności jajników, wtórny brak miesiączki, hipogonadyzm hipergonadotropowy, wielogrzuczołowy zespół autoimmunologiczny

Key words

premature ovarian insufficiency, POI, secondary amenorrhea, autoimmune polyendocrine syndrome

Streszczenie

Problem przedwczesnego wygasania czynności jajników (*Premature Ovarian Insufficiency, POI*), definiowanego jako ustanie funkcji jajników przed 40 r.ż., dotyczy zaledwie ok. 0,01% młodych kobiet poniżej 20 r.ż. [1-3]. W badaniach hormonalnych stwierdza się niskie stężenia estradiolu, wzrost stężenia hormonu folikulotropowego (FSH) oraz niskie stężenie hormonu antymullerowskiego (AMH) [1-3]. Etiologia POI jest bardzo zróżnicowana, może manifestować się zarówno jako pierwotny, jak i wtórny brak miesiączki. POI warunkuje problemy psychologiczne oraz niepłodność. Diagnostyka obejmuje przyczyny genetyczne, hormonalne, autoimmunologiczne, metaboliczne oraz jatrogenne [1,2,4]. Aby zapobiec skutkom hypoestrogenizmu prowadzącego do rozwoju osteoporozy, chorób układu krążenia oraz procesu przedwczesnego starzenia, pacjentki wymagają leczenia hormonalną terapią zastępczą [1,2,5]. Przedstawiono przypadek 17,5-letniej pacjentki z chorobą

Abstract

Premature ovarian insufficiency (POI) defined as a resolution of menstruation and ovarian function before 40 years of age, affects about 0,01% young women under 20 years old [1-3]. Hormonal tests reveal elevated FSH, low estradiol and anti-Muellerian hormone level (AMH) [1-3]. The etiology of POI is highly heterogeneous, it manifests as primary or secondary amenorrhea. Diagnostic process includes several genetical disorders, endocrine or metabolic diseases, autoimmune processes or iatrogenic procedures [1,2,4]. Main health problems are low fertility or infertility, psychological problems and metabolic effects of hypoestrogenism leading to low bone mineral density and cardiovascular diseases. For these reasons hormone replacement therapy should be applied in patients diagnosed with POI [1,2,5]. We present the case of 17,5 year-old girl with autoimmune thyroiditis (hypothyroidism) and POI, presenting secondary amenorrhoea at the age of

Hashimoto i POI, diagnozowanej z powodu wtórnego braku miesiączki od wieku 15 lat, z negatywnym wywiadem rodzinnym w tym kierunku, a także przegląd piśmiennictwa.

Endokrynol. Ped. 2019.18.1.66.29-36.
© Copyright by PTEiDD 2019

Wstęp

Ustanie czynności germinatywnej i hormonalnej jajników przed 40 rokiem życia trwające co najmniej 4 miesiące określane jest mianem przedwczesnego wygasania czynności jajników (*Primary Ovarian Insufficiency*, POI, wcześniej stosowana nazwa *Premature Ovarian Failure*, POF). Problem przedwczesnej menopauzy, jak również określane jest POI, dotyczy ok. 1% kobiet, w wieku rozwojowym zdarza się niezmiernie rzadko w ok. 0,01% [1,2,5]. Jego przyczyny są bardzo różnorodne, zaczynając od uwarunkowań genetycznych (najczęściej w zespole Turnera lub w powiązaniu z genem FMR1 odpowiedzialnym za zespół łamliwego chromosomu X – *Fragile X Syndrome*, FXS, gen *FMR1* – *Fragile X Mental Retardation 1*, znacznie rzadziej w związku z mutacjami wielu innych genów), poprzez autoimmunologiczne, w tym m.in. w przebiegu autoimmunologicznych zespołów niedoczynności wielogrzuczołowej (*autoimmune polyglandular syndrome*, APS), enzymatyczne (np. w galaktozemia), infekcyjne i jatrogenne (po przebiegu chemioterapii, radioterapii, wskutek usunięcia lub uszkodzeń gonad) [2,4,5]. W związku z szeroką i trudną diagnostyką etiologia w wielu przypadkach (nawet do 90%) pozostaje nieustalona [2]. W zespole tym rozpoznaje się hipogonadyzm hipergonadotropowy [1,2]. Ponieważ stężenie hormonu folikulotropowego (FSH) może być zmienne w trakcie cyklu oraz pomiędzy cyklami miesięcznymi, dlatego ocena hormonalna powinna być uzupełniona o badanie stężenia hormonu antymuellerowskiego (*anty-Muellerian hormone*, AMH), który uchodzi za najlepszy marker służący do oceny rezerwy jajnikowej [4–6].

Opis przypadku

17,5-letnia pacjentka z niedoczynnością tarczycy w przebiegu choroby Hashimoto w stanie eutyreozy skierowana została do diagnostyki w Klinice Endokrynologii i Diabetologii IP-CZD

15 with no familiar history of menstruation disorders, and literature review.

Pediatr. Endocrinol. 2019.18.1.66.29-36.
© Copyright by PTEiDD 2019

z powodu utrzymującego się wtórnego braku miesiączki.

Wywiad okołoporodowy był niepowikłany, dziecko z CII, PII urodzone siłami natury o czasie, z masą ciała 4300 g, długości 57 cm, ocenione na 10 punktów według skali Apgar. Okres noworodkowo-niemowlęcy oraz rozwój psychoruchowy były prawidłowe. Dziewczynka do 15 r.ż. była zdrowa, znajdowała się pod opieką stomatologiczną z powodu zaburzeń mineralizacji szkliwa zębów mlecznych. Wywiad rodzinny obciążony był występowaniem choroby Gravesa-Basedowa u babci oraz siostry matki, bez zaburzeń miesiączkowania w rodzinie. Pierwsza miesiączka wystąpiła w wieku 12 lat, długość cykli wynosiła 21-28 dni, krwawienia trwały 3-4 dni, miesiączki były regularne do czasu ich ustania w wieku 15 lat. W tym czasie u dziewczynki zaobserwowano również nasilone wypadanie włosów, szorstkość skóry, nasilony trądzik na twarzy i plecach, drżenie mięśni, uczucie uderzeń gorąca i kołatania serca oraz wzrost masy ciała ok. 10 kg w ciągu kilku miesięcy. Od 15,5 r.ż. dziewczynka pozostawała pod opieką poradni endokrynologicznej w miejscu zamieszkania, obserwowano nieznacznie podwyższone stężenie hormonu tyreotropowego TSH 5,09 – 5,4mIU/l (norma N: 0,51-4,3), przy prawidłowych wartościach wolnych frakcji hormonów tarczycy: fT3 4,03pg/ml (N: 2,56-5,01) oraz fT4 1,07ng/dl (N: 0,98-1,63), podwyższone miano przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie anti-TG 220 IU/ml (N: <34) oraz przeciwciało peroksydazie tarczycowej anti-TPO 480 IU/ml (N: <12). W badaniu USG tarczycy miała prawidłową morfologię i objętość (6,3 ml). Rozpoznano subkliniczną niedoczynność tarczycy w przebiegu choroby Hashimoto, rozpoczęto leczenie preparatem L-tyroksyny. W przebiegu leczenia w początkowym okresie obserwowano fazę nadczynności tarczycy, zastosowano wówczas preparat tiamazolu przez okres 5 tygodni. Przeciwciała przeciw receptorowi TSH (TRAb) były ujemne. Po uzyskaniu i utrzymującym się stanie eutyreozy nadal obserwowano brak miesiączki. W badaniach hormonalnych wykazano wysokie stężenia FSH 187,5mIU/

ml (N: 1,7-7,7) oraz hormonu luteinizującego LH 88,3mIU/ml (N: 1-11,4), niskie stężenie estradiolu 25,1pg/ml (N: 43,8-211), stężenie prolaktyny było prawidłowe PRL 304,5 mIU/l (N: 102-496). Wyniki zawiera tabela I (tab. I). W USG narządu rodnej macica w przodozgięciu, AP 15,8 mm, endometrium 2,8 mm jednorodne, jajniki: prawy: 17,7 x 13,9mm, lewy: 15,5 x 12,9 mm, echostruktura jajników trudna do oceny.

Tabela I. Wyjściowe wyniki badań pacjentki wykonane ambulatoryjnie w 2016 roku

Table I. First test results in outpatient clinic in 2016 year

TSH	5,09 – 5,4 mIU/l	norma (N): 0,51-4,3
ft3	4,03 pg/ml	N: 2,56-5,01
ft4	1,07 ng/dl	N: 0,98-1,63
anty-TG	220 IU/ml	N: <34
anty-TPO	480 IU/ml	N: <12
FSH	187,5 mIU/ml	N: 1,7-7,7
LH	88,3 mIU/ml	N: 1-11,4
E2	25,1 pg/ml	N: 43,8-211
PRL	304,5 mIU/l	(N: 102-496).

Następnie pacjentkę skierowano celem poszerzenia diagnostyki do Kliniki Endokrynologii i Diabetologii IP-CZD. W badaniu przedmiotowym w chwili przyjęcia do kliniki stwierdzono wzrost 172,2 cm (90 c), masę ciała 62 kg (75-90 c), proporcjonalną budowę ciała, bez cech dysmorfii, pełen rozwój cech płciowych. Z odchyłeń stwierdzono miernie nasilony trądzik na skórze twarzy i pleców, plamę typu cafe au lait na lewym udzie wielkości ok. 2cm, zwracały również uwagę płytko osadzone gałki oczne, bez innych objawów ocznych.

W podstawowych badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono istotnych odchyłeń od normy. W teście doustnego obciążenia glukozą wartości glikemii i insulinemii były prawidłowe, podobnie jak gospodarka wapniowo-fosforanowa (Ca całkowity 2,47mmol/l, N: 2,09-2,54; P 1,4mmol/l, N: 0,95-1,6) wraz ze stężeniem parathormonu (PTH 19,9pg/ml, N: 11-62) oraz badaniem densytometrycznym układu kostnego, którego wynik mieścił się w dolnej granicy szerokiej normy dla wieku (Z-score Total -1,4).

Potwierdzono hipogonadyzm hipergonadotropowy: stężenie estradiolu było niskie (E2: <8,0pg/ml), a gonadotropiny wysokie (FSH 133,00 IU/l, N:

1,8-9,4, LH 44,30 IU/l, N: 0,8-10,4). Stężenie AMH 0,63pmol/L interpretowano za piśmiennictwem [7-9] jako bardzo niskie (przyjęto szeroką normę 2,2-48). Poziom prolaktyny był prawidłowy. Wyniki badań przeciwciał przeciwtankowych (ASMA, LKM, APCA, AMA), przeciwcukrzycowych (ICA, anty-GAD, anty-IA2) oraz w kierunku celiakii były ujemne. Nie wykazano obecności przeciwciał przeciwjajnikowych, stwierdzono natomiast nieznacznie podwyższone przeciwciała przeciwko 21-hydroksylazie (anty 21-OH) w mianie 2,77U/ml (N <1), przy prawidłowych wynikach badań czynności kory nadnerczy (ACTH, poranny kortyzol, rezerwa nadnerczowa w teście z Synacthenem, aktywność reninowa osocza, aldosteron oraz profil steroidowy). Wyniki zamieszczono w tabeli II (tab. II). Na podstawie całości obrazu klinicznego i wykonanych badań diagnostycznych wysunięto podejrzenie POI.

W poszukiwaniu przyczyny genetycznej wykonano badanie kariotypu: 46 XX, prawidłowy, żeński, oraz w kierunku obecności permutacji w genie FMR1.

W USG miednicy mniejszej uwidoczniła macicę w przodozgięciu (wymiar AP 11mm, długość 16mm), o endometrium liniowym oraz jajniki o wymiarach prawy 19x8x11mm (V=0,8ml), lewy 15x9x8mm (V=0,6ml), bez widocznych pęcherzyków. Rozpoczęto substytucję hormonalną estrogenowo-progestagenową, uzyskując powrót regularnych krwawień miesięcznych.

W badaniach kontrolnych zaobserwowano narastanie miana przeciwciał anty 21-OH: do 9,6U/ml (N <0,4), co sugeruje możliwość rozwoju niedoczynności kory nadnerczy, a przy współistnieniu AZT i POI może sugerować niepełny APS typu 2. Ponadto stwierdzono konwersję przeciwciał przeciwjądrowych ANA w klasie IgG 1:80(+), 1:160(śl), typ świecenia ziarnisty, które podczas pierwszej hospitalizacji były ujemne. Diagnozowana gastrologicznie z uwagi na utrzymujący się nieznacznie podwyższone stężenia bilirubiny całkowitej 1,18–1,4mg/dl (N <1) oraz bezpośredniej 0,29–0,45mg/dl (N <0,2), prawidłowe w trakcie pierwszej hospitalizacji w klinice. Wykluczono przyczyny wirusologiczne (m.in. WZW typu B i C) i rozpoznano zespół Gilberta potwierdzony w badaniach molekularnych.

W wyniku badania genu FMR1 u pacjentki stwierdzono na jednym z alleli obecność premutacji, czyli nieprawidłowej ilości powtórzeń motywu CGG wynoszącej 57 powtórzeń (zakres prawidłowy: 6-50, premutacja: 55-200, pełna mutacja >200

Tabela II. Wyniki badań w trakcie diagnostyki w Klinice Endokrynologii IP-CZD w latach 2017–2018
Table II. Test results in The Clinic of Endocrinology and Diabetology in 2017–2018 year

FSH	133 IU/l	N: 1,8-9,4
LH	44,3 IU/l	N: 0,8-10,4
estradiol	<8 pg/ml	N: 43,8-211
AMH	0,63 pmol/L	N: 2,2-48
PRL	5,46 ng/ml	N : 2,7-19,7
p/ciała przeciwejajnikowe	ujemne	N: (-)
Anty-21-OH	2,77 – 9,06 U/ml	N < 1,0
ANA IgG	początkowo ujemne, następnie: 1:80(+), 1:160(śl), typ świecenia ziarnisty,	N: (-)
cANCA, pANCA	1:10 (-), 1:10 (-): ujemne	N: (-)
ASMA, AMA, LKM, APCA	ujemne	N: (-)
tTg-IgA	<1 U/ml – negatywny	N: <1,0
ICA	wynik ujemny	N: (-)
anty-IA-2	<0,7 U/ml	N: <0,75
anty-GAD	<0,6 U/ml	N: <0,9
CMV IgG	218,0 AU/ml	N: <6,0
IgM	0,71 AU/ml	N: <0,85
Kariotyp	46 XX	
FMR1	Premutacja: 57 powtórzeń CGG	N: 6 – 50 powtórzeń, premutacja: 55-200, mutacja >200
Kortyzol	godz. 7:30- 8:00: 15,8 -13,3 µg/dl	N: 5- 20
ACTH	61.1 – 35.6 pg/ml	N: 10- 60
Test z Synacthenem: Kortyzol: 0' – 30' – 60'	0' – 30' – 60' 16,7 – 20,3 – 22,3 µg/dl	prawidłowy, gdy po 30' testu kortyzol >20
DHEA's	1617,00 ng/ml	1173-5310
PTH	19.90 pg/ml	N: 11.0-62.0
25 – hydroksywitamina D	27.3 – 40,2 ng/ml	Stęż. suboptymalne 20-30 Stęż. optymalne: 30 – 50

powtórzeń), a w drugiej kopii genu 30. Stwierdzenie u pacjentki premutacji w genie FMR1 koreluje z podwyższonym ryzykiem wystąpienia przedwczesnego wygasania czynności jajników.

Dyskusja

POI rozpoznaje się w przypadku ustania czynności jajników przed 40 rokiem życia. Jego synonimem jest przedwczesna menopauza, jedna z głównych przyczyn zaburzeń płodności u kobiet po 30

roku życia. W wieku rozwojowym częstość tego zaburzenia według skąpego piśmiennictwa dotyczy ok. 0,01% dziewcząt poniżej 20 roku życia [1-3].

Przebieg kliniczny POI może być zróżnicowany. POI może objawiać się jako pierwotna dysgenезja jajników z pierwotnym brakiem miesiączki (*primary amenorrhea*) w około 10% przypadków, w przeważającej części dotyczy jednak przypadków wtórnego braku miesiączki (*secondary amenorrhea*) [2], występującego nagle po okresie regularnego miesiączkowania bądź stopniowo wygasających miesiączek (*oligomenorrhea*) [1-3,10]. Dodatni wywiad rodzinny stwierdzany jest u około 15% kobiet z POI [3]. Autorzy niektórych opracowań zwracają jednak uwagę, iż u niewielkiego odsetka kobiet z POI możliwe są wahania hormonów jajnikowych oraz sporadycznie spontaniczne owulacje [5,2].

Algorytm diagnostyczny obejmujący potencjalne przyczyny i najczęściej współwystępujące schorzenia przedstawiony jest w tabeli III (tab. III).

W badaniach laboratoryjnych w większości przypadków POI stwierdza się hipogonadyzm hipergonadotropowy: wysokie FSH >25 IU/l [1,2] (przy poziomie FSH powyżej 40 IU/l uważa się, że dysfunkcja jajników jest całkowita [3,10]) oraz obniżone stężenie estradiolu <50 pmol/L [2,3], (<20pg/ml [5]). Należy podkreślić, że nie powinno się rozpoznawać POI po jednorazowym oznaczeniu stężenia hormonów. Badania należy wykonać dwukrotnie w kilkutygodniowym odstępie, m.in. ze względu na idące za rozpoznaniem POI istotne implikacje psychologiczne [1,2].

Za wskaźnik najlepiej korelujący z liczbą pęcherzyków jajnikowych uważany jest AMH, którego stężenie jest znacznie obniżone <0,5-1ng/ml

Tabela III. Przedwczesne wygasanie czynności jajników – podsumowanie procesu diagnostycznego, opracowanie na podstawie pozycji piśmiennictwa [1,2,10]

Table III. Premature Ovarian Insufficiency, POI – summary of diagnostic process due to [1,2,10] references

Cel	Test diagnostyczny	Dalsze postępowanie
Wykluczenie ciąży	hCG	
Ocena osi podwzgórze-przysadka-jajniki	FSH, E2 – 2x w odstępie min. 4 tyg.	↑ FSH ↓ E2 – POI? ↓ FSH, ↓ E2 – dysfunkcja podwzgórza/przysadki
Ocena rezerwy jajnikowej	AMH	↑ – PCOS? ↓ – POI?
Przyczyny genetyczne	– Kariotyp (w kierunku z. Turnera), – FMR1 – Inne: rzadsze przyczyny autosomalne (opis w tekście) – przy dodatkowych wskazaniach i objawach klinicznych	– kardiolog, genetyk – genetyk – opieka wielospecjalistyczna
Ocena funkcji tarczycy	TSH, ft4 Anty-TPO, Anty-TG	Dodatnie – ocena TSH 1x/rok
Ocena ryzyka niedoczynności nadnerczy	Anty-21-OH	Dodatnie → dalsza diagnostyka Ujemne → Re-testing przy objawach
Ocena budowy jajników / potencjału rozrodczego	USG miednicy małej / narządów rozrodczych	
Ocena mineralizacji kości	Densytometria	suplementacja wit. D3, wapń
Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego	kontrola masy ciała, pomiar RR, lipidogram, glikemia, HbA1c, test OGTT; palenie papierosów	dieta, dalsze postępowanie zależne od stwierdzonych nieprawidłowości, zaprzestanie palenia

Skróty: hCG – gonadotropina kosmówkowa, FSH – hormon folikulotropowy, E2 – estradiol, AMH – hormon antymuellerowski, POI – Premature Ovarian Insufficiency, przedwczesne wygasanie czynności jajników, PCOS – PolyCystic Ovary Syndrome, zespół policystycznych jajników, FMR1 – Fragile X Mental Retardation 1, anty-TPO – przeciwciała przeciwko peroksydazie tarczycowej, anty-TG – przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie, anty-21-OH – przeciwciała przeciwko 21 hydroksylazie

[5,7-10] lub nieoznaczalne. Podobne wyniki obserwowano w omawianym przypadku. W POI obserwuje się ponadto niskie stężenie inhibiny-B [5,6].

Przyczyny POI mogą być różnorodne, etiopatogeneza najprawdopodobniej jest wieloczynnikowa, w związku z tym diagnostyka w danym przypadku jest trudna i najczęściej (nawet w 74-90%) przyczyna pozostaje nierozpoznana [2,4].

Uszkodzenie jajników i upośledzenie ich funkcji wydzielniczej może być wywołane jatrogennie, wskutek gonadotoksycznego działania zastosowanej w leczeniu onkologicznym chemioterapii czy radioterapii lub jako skutek działań chirurgicznych i urazów mechanicznych, prowadzących do całkowitego usunięcia lub uszkodzenia gonad [2,5,10]. W omawianym przypadku wywiad w tym kierunku był negatywny.

W piśmiennictwie wymieniany jest związek z zaburzeniami metabolicznymi np. w przebiegu galaktozemii, a także możliwy wpływ czynników środowiskowych, takich jakich przyczyny infekcyjne (zakażenie wirusem cytomegalii, ospy wietrznej, świnki; w przebiegu gruźlicy, malarii, shigellozy), potencjalny związek ze szczepieniami przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (*Human Papilloma Virus*, HPV), jak również możliwych do modyfikacji czynników pod postacią palenia papierosów, otyłości czy stresu [2,10,11]. Faktyczna częstość występowania POI poinfekcyjnie jest nieznaną i niepewną [1,2], w zdecydowanej większości przypadków przebiegu chorób choroba jajników pozostaje prawidłowa.

W ciągu ostatnich lat zidentyfikowano szereg genów, których mutacje biorą udział w patogenezie POI [2,4,5,10]. Podłoże genetyczne potwierdza obserwacja, że w 10-30% przypadków izolowanego POI objawy stwierdza się również u innych krewnych pierwszego stopnia [12].

Najczęstszą genetyczną przyczyną POI stanowią około 12% przypadków stanowią zaburzenia związane z chromosomem X [12], w tym przede wszystkim charakterystyczny fenotypowo zespół Turnera z delecją całego lub części chromosomu X. Możliwe są również duplikacje, translokacje, trisomie chromosomu lub zaburzenia występujące w postaci mozaikowej m.in.: 45X/47XXX, 46XX/47XXX, 47XXX/48XXXX [10,13].

W regionie długiego ramienia chromosomu X (Xq27.3) zlokalizowany jest gen FMR1 (*fragile-X mental retardation gene*), a premutacje w obrębie tego genu uznawane są za najczęstszą, znaną, wrodzoną przyczynę POI [12]. Region 5'UTR genu zawiera ulegający ekspansji region powtórzeń trójnu-

kleotydów CGG. Liczba powtórzeń <45 uznawana jest za prawidłową, a >200 określana jest mutacją, która odpowiada za wystąpienie objawów zespołu łamliwego chromosomu X (wtedy jednak nie obserwuje się objawów POI). Za premutację uważa się liczbę powtórzeń pomiędzy 55 a 200, co wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia POI, przy w większości zachowanej sprawności intelektualnej. Obecność premutacji stwierdza się u około 6% kobiet ze sporadycznym POI i nawet u 13% przypadków rodzinnych, nie stwierdza się wówczas regresu intelektualnego [14]. Obecność białka prawidłowego produktu genu FMR1 stwierdza się fizjologicznie w komórkach germinalnych płodowych jajników, jak również w warstwie ziarnistej dojrzewających pęcherzyków. Postuluje się, że w przypadku obecności premutacji w genie, powstające nieprawidłowe mRNA wywiera toksyczny efekt na pęcherzyki, prowadząc do ich atrezji [15]. Inna z teorii zakłada negatywny wpływ mRNA na ekspresję genów związanych z procesem powstawania pęcherzyków w okresie prenatalnym, czego efektem jest znaczne zmniejszenie puli pęcherzyków pierwotnych [16,17].

Inne geny wiążące się z wystąpieniem POI to m.in. [4,5,10,15-17]:

- geny – czynniki transkrypcyjne związane z oocytami: *NR5A1*, *NOBOX*, *FIGLA* oraz *FOXL2*, którego mutacja odpowiedzialna jest za bardzo charakterystyczny fenotyp w zespole BPES (*blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome*), charakteryzujący się zwężeniem szpary powiekowej (*blepharophimosis*), opadaniem powieki (*ptosis*) oraz obecnością tzw. odwróconej zmarszczki nakątnej (*epicanthus inversus*), z rozwinięciem POI,
- geny – czynniki wzrostowe pęcherzyków: *BMP-15*, *GDF-9*, *INHA* (gen kodujący podjednostkę inhibiny A i B),
- geny kodujące receptory dla FSH i LH (*FSHR* i *LHR*) oraz receptor dla estrogenów (*ESR1*).

Istotną rolę w wystąpieniu POI może odgrywać tło autoimmunizacyjne. Przeciwciała przeciwjajnikowe wykrywane są w 7-67% przypadków POI [10], jednakże nie wszyscy autorzy rekomendują ich oznaczanie ze względu na ich słabą wartość prognostyczną [1,2,10]. Ponad 20% kobiet z POI [2] prezentuje objawy innej choroby autoimmunizacyjnej, najczęściej pod postacią AZT lub celiakii [18], potencjalnie składowych jednego z autoimmunizacyjnych zespołów wielogruczołowych (APS) [5,10]. Z tego względu zaleca się oznaczenie przeciwciał przeciwtarczycowych, a w przypadku wyników dodatnich konieczne jest oznaczenie

TSH raz do roku [1]. Niedoczynność kory nadnerczy (choroba Addisona) jest drugim co do częstości schorzeniem endokrynologicznym na tle autoimmunizacyjnym związanym z POI [2,19], dotyczy ok. 2-10% kobiet z POI [10]. Rozpoznanie to niesie za sobą najbardziej istotne implikacje zdrowotne, w związku z tym rekomenduje się prowadzenie badań przesiewowych w tym kierunku poprzez oznaczenie przeciwciał przeciwko 21-hydroksylazie [1,10]. W razie stwierdzenia ich obecności, jak obserwowano w prezentowanym przypadku, konieczna jest ocena wydolności nadnerczy poprzez wykonanie testu stymulacyjnego z małą dawką Synacthenu (1ug), ponieważ ponad 50% pacjentów z dodatnimi przeciwciałami przeciwko 21-hydroksylazie w ciągu 10 lat rozwinię chorobę Addisona [1,18-20]. Współwystępowanie obu schorzeń (AZT i choroby Addisona) pozwala postawić rozpoznanie niepełnego APS 2 [21]. U 2,5% kobiet z POI występuje cukrzyca typu 1 [2], również składowa APS. Należy pamiętać, że choroby o podłożu autoimmunizacyjnym mogą się stopniowo ujawniać w różnym czasie i różnej kolejności, co obserwowaliśmy u naszej pacjentki.

Spektrum objawów obniżonego stężenia estrogenów jest zróżnicowane. Mogą wystąpić charakterystyczne objawy menopauzy, takie jak uderzenia gorąca, obfite pocenie, nerwowość, suchość błon śluzowych, wypadanie włosów, zaburzenia snu i nastroju, uczucie przewlekłego osłabienia [2]. Skutki odległe hipostrogenizmu prowadzą do zaburzeń metabolicznych, obniżenia gęstości mineralnej kości, chorób układu krążenia, wywołują proces przedwczesnego starzenia, co znacząco upośledza jakość życia, wpływając negatywnie na samopoczucie, obniżając funkcje poznawcze, libido, zaburzając relacje intymne, może prowadzić do ciężkiej depresji [1,2,5]. Aby zapobiegać odległym konsekwencjom hipostrogenizmu wskazane jest prowadzenie u pacjentek hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) preparatami estrogenowo-progestagenowymi lub jedynie estrogenami u kobiet po histerektomii [1,2,5,22]. W aspekcie niepłodności w niektórych przypadkach można zastoso-

wać leczenie stymulujące owulację, jednak jego skuteczność jest niska. W związku z tym istotne jest określenie ryzyka wystąpienia POI przy dodatnim wywiadzie rodzinnym i ewentualne zabezpieczenie oocytów przed wyczerpaniem ich rezerwy u pacjentek z grup ryzyka [5,10,12]. W przypadku całkowitego wyczerpania puli pęcherzyków jajnikowych jedyną szansą na posiadanie potomstwa jest donacja oocytów i zapłodnienie metodą in vitro [4,5].

Wnioski

Wtórny brak miesiączki u kobiet poniżej 40 roku życia trwający przynajmniej 4 miesiące oraz stwierdzone dwukrotnie w odstępie co najmniej 4 tygodni podwyższone stężenie FSH, wraz ze współistniejącym obniżonym poziomem estradiolu, pozwalają podejrzewać przedwczesne wygasanie funkcji jajników. Dodatkowo, obniżone lub nieoznaczalne stężenie hormonu antymuellerowskiego potwierdza rozpoznanie. W diagnostyce w większości przypadków nie udaje się ustalić przyczyny. W leczeniu stosuje się hormonalną terapię zastępczą w celu poprawy samopoczucia oraz aby zapobiec odległym skutkom hipostrogenizmu, takim jak m.in. osteoporoza, choroby układu krążenia czy przedwczesne starzenie.

W prezentowanym przypadku 17,5-letniej pacjentki wykryto premutację w obrębie genu FMR1, wiążącej się z wystąpieniem przedwczesnego wygasania czynności jajników. Ważną rolę wydaje się również odgrywać tło autoimmunologiczne, z uwagi na rozpoznane wcześniej autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy oraz narastające miano przeciwciał przeciwko 21-hydroksylazie w trakcie ponad 1,5-roczonej obserwacji, pomimo braku stwierdzenia obecności przeciwciał przeciwjajnikowych. Pacjentka wymaga dalszej wnikliwej obserwacji i diagnostyki w kierunku rozwoju niedoczynności kory nadnerczy oraz autoimmunologicznego zespołu wielogruzołowego typu 2.

1. Webber L., Davies M., Anderson R. et al.: ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Human Reproduction*, Volume 31, Issue 5, 1 May 2016, 926-937.
2. Saioa T., Pinar K., Lubna P.: Premature Ovarian Insufficiency – an update on recent advances in understanding and management. Published online 2017 Nov 29. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5710309/>
3. Franić-Ivanišević M., Franić D., Ivović M. et al.: Genetic Etiology of Primary Premature Ovarian Insufficiency. *Acta Clin Croat.*, 2016;55(4), 629-635.
4. Rossetti R., Ferrari I., Bonomi M. et al.: Genetics of primary ovarian insufficiency. *Clin Genet*, 2017;91, 183-198.
5. Jankowska K.: Premature ovarian failure. *Menopause Rev*, 2017;16(2), 52-56.
6. Visser J.A., Schipper I., Laven J.S. et al.: Anti-Müllerian hormone: an ovarian reserve marker in primary ovarian insufficiency. *Nat Rev Endocrinol.*, 2012;8(6),331-41. 10.1038/nrendo.2011.224.
7. Dayal M., Sagar S., Chaurasia A. et al.: Anti-Müllerian Hormone: A New Marker of Ovarian Function. 2014;64(2). http://jogi.co.in/mar_apr_14/07_OA_Anti-Mullerian%20Hormone.html
8. Joong Yeup L., Soyeon A., Jung Ryeol L. et al.: Reference Values for the Revised Anti-Müllerian Hormone Generation II Assay: Infertile Population-based Study. *J Korean Med Sci.*, 2017;32(5), 825-829.
9. Raymond Li H.W., Yu Nq E.H., Chau Wong B.P. et al.: Correlation between three assay systems for anti-Müllerian hormone (AMH) determination. *J Assist Reprod Genet.*, 2012;29(12), 1443-1446.
10. Ebrahimi M., Akbari Asbagh F.: Pathogenesis and causes of premature ovarian failure: an update. *Int J Fertil Steril.*, 2011;5(2), 54-65.
11. Bae J., Park S., Kwon J.W.: Factors associated with menstrual cycle irregularity and menopause. *BMC Womens Health*, 2018;6;18(1), 36.
12. Goswami D., Conway G.S.: Premature ovarian failure. *Hum Reprod*, 2005;11, 3911-410.
13. Villanueva A.L., Rebar R.W.: Triple-X syndrome and premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*, 1983;62 (3 Suppl), 70s-73s.
14. Allen E.G., Sullivan A.K., Marcus M. et al.: Examination of reproductive aging milestones among women who carry the FMR1 premutation. *Hum Reprod.*, 2007;22, 2142-2152.
15. Wood M.A., Rajkovic A.: Genomic markers ovarian reserve. *Semin Reprod Med.*, 2013;31, 359-366.
16. Cordts E., Christofolini D., Dos Santos A.A. et al.: Genetic aspects of premature ovarian failure: a literature review. *Arch Gynecol Obstet.*, 2011;283, 635-643.
17. Dixit H., Rao L., Padmalatha V. et al.: Genes governing premature ovarian failure. *Reprod Biomed Online*, 2010;20, 724-740.
18. Goswami R., Marwaha R.K., Goswami D. et al.: Prevalence of thyroid autoimmunity in sporadic idiopathic hypoparathyroidism in comparison to type 1 diabetes and premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2006;91(11), 4256-9. 10.1210/jc.2006-1005.
19. Bakalov V.K., Vanderhoof V.H., Bondy C.A. et al.: Adrenal antibodies detect asymptomatic auto-immune adrenal insufficiency in young women with spontaneous premature ovarian failure. *Hum Reprod*. 2002;17(8), 2096-100. 10.1093/humrep/17.8.2096.
20. Ayesha, Jha V., Goswami D.: Premature Ovarian Failure: An Association with Autoimmune Diseases. *J Clin Diagn Res.*, 2016;10(10), QC10-QC12. 10.7860/JCDR/2016/22027.8671.
21. Niedziela M.: Autoimmunologiczne zespoły wieloguczołowe – od badań naukowych do zastosowań klinicznych. *Endokrynol. Ped.*, Vol. 4/2005;2(11), 55-63.
22. Sullivan S.D., Sarrel P.M., Nelson L.M.: Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. *Fertil Steril.*, 2016;106(7), 1588-99. 10.1016/j.fertnstert.2016.09.046.