

# EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA Y MANEJO CLÍNICO DE LA INSUFICIENCIA OVÁRICA PRIMARIA

Mariana Tomé Fernández-Ladreda

FEA Endocrinología y Nutrición.

Hospital Punta de Europa. Algeciras.

# ÍNDICE

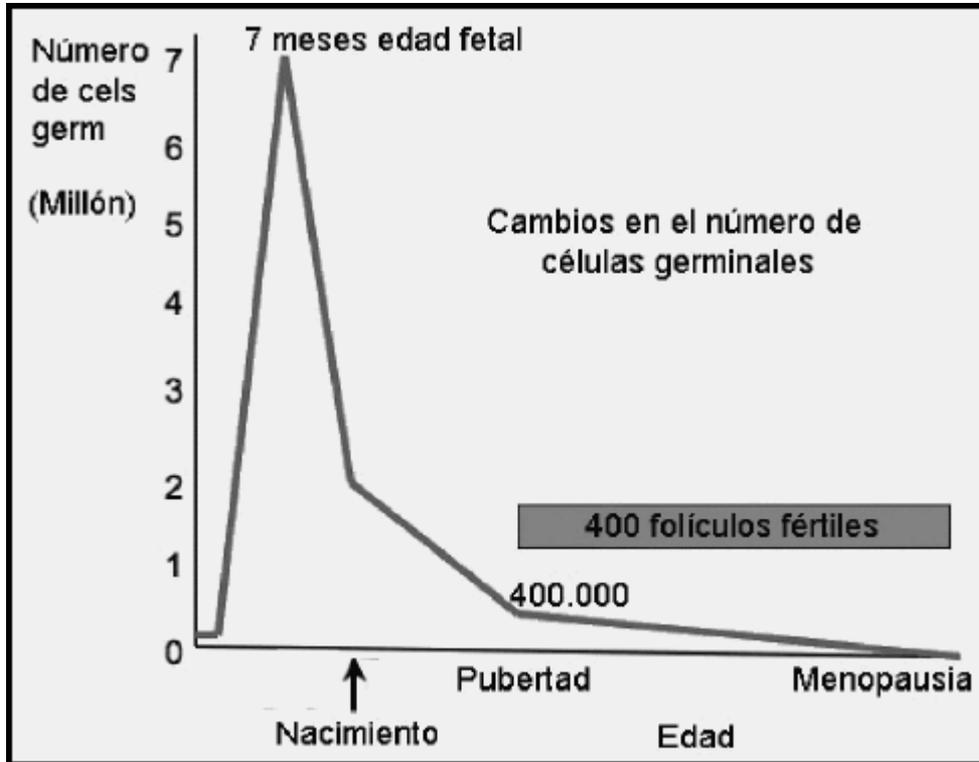
- INTRODUCCIÓN
- DEFICIÓN Y TERMINOLOGÍA
- EPIDEMIOLOGÍA
- PATOGÉNESIS Y CAUSAS
- PRESENTACIÓN CLÍNICA
- EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA
- MANEJO CLÍNICO

# INTRODUCCIÓN

- Fuller Albright describió por primera vez este trastorno en 1942.
- Utilizó el término **insuficiencia ovárica primaria** para enfatizar que se trataba de un defecto a nivel de la función ovárica, evidenciado por los niveles elevados de Hormona Foliculo-Estimulante (FSH) en lugar de un defecto de origen hipofisario (secundario).

THE  
AMERICAN JOURNAL  
OF THE MEDICAL SCIENCES  
NOVEMBER, 1942  
ORIGINAL ARTICLES  
A SYNDROME CHARACTERIZED BY PRIMARY OVARIAN  
INSUFFICIENCY AND DECREASED STATURE  
REPORT OF 11 CASES WITH A DIGRESSION ON HORMONAL  
CONTROL OF AXILLARY AND PUBIC HAIR\*†  
By FULLER ALBRIGHT, M.D.  
PATRICIA H. SMITH, M.D.  
AND  
RUSSELL FRASER, M.D.  
BOSTON, MASS.  
(From the Medical Services of the Massachusetts General Hospital and the Department of Medicine of the Harvard Medical School.)

# FISIOLOGÍA OVÁRICA



## FOLÍCULOS PRIMORDIALES

6-7 millones a las 20 semanas de gestación

1-2 millones al nacimiento

400.000 en la pubertad

400 Folículos fértiles

**MENOPAUSIA**

(Deplección folículos funcionantes)

ATRESIA FOLICULAR

# DEFINICIÓN: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

- MUJER <40 AÑOS
- ALTERACIONES MENSTRUALES AL MENOS 4 MESES (AMENORREA, OLIGOMENORREA, SANGRADO UTERINO DISFUNCIONAL, POLIMENORREA).
- 2 DETERMINACIONES DE FSH EN RANGO MENOPÁUSICO CON AL MENOS 1 MES DE SEPARACIÓN.

# TERMINOLOGÍA

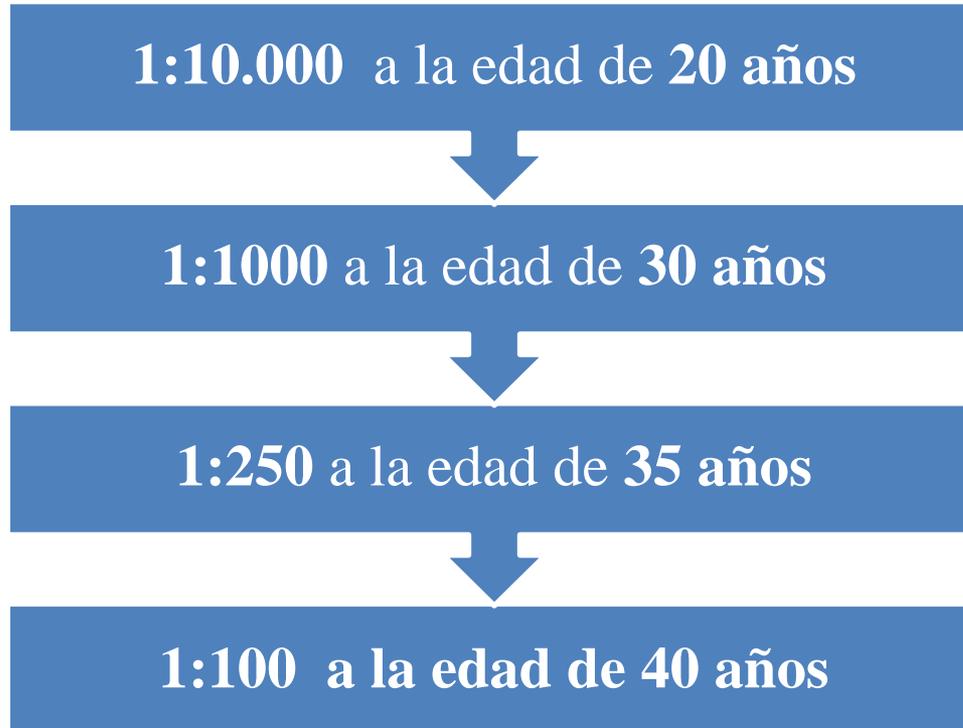
MENOPAUSIA precoz

FALLO OVARICO precoz

INSUFICIENCIA  
OVÁRICA PRIMARIA

# EPIDEMIOLOGÍA

## PREVALENCIA



□ La mayor parte de los casos de IOP son esporádicos aunque hasta en un 10-15% de los casos existen antecedentes familiares.

# PATOGÉNESIS

- La etiología de la insuficiencia ovárica primaria se explica por 2 mecanismos:

**–DEPLECCIÓN FOLICULAR.**

**–DISFUNCIÓN FOLICULAR.**

# DISFUNCIÓN FOLICULAR

**Table 2. Mechanisms and Causes of Spontaneous Primary Ovarian Insufficiency.**

Mechanism and Cause	Comments
<b>Ovarian follicle dysfunction</b>	
Signal defect	
FSH-receptor mutation	Presence of ovarian follicles confirmed by biopsy; founder effect; rare disorder outside of Finland
Luteinizing hormone-receptor mutation	Ovarian follicles present on ultrasound examination; rare disorder
G-protein mutation	Secondary amenorrhea, elevated gonadotropin levels, and hypoestrogenemia that responded to gonadotropin therapy developed in patient with pseudohypoparathyroidism <sup>21</sup> ; rare disorder
Enzyme deficiency	
Isolated 17,20-lyase deficiency	Ovarian follicles present on biopsy, "moderate ovarian enlargement" due to block in estradiol synthesis; rare disorder
Aromatase deficiency	Ovarian enlargement or hyperstimulation due to inability of the ovary to aromatize androstenedione to estradiol; rare disorder
Autoimmunity	
Autoimmune lymphocytic oophoritis	Antral follicles with lymphocytic infiltration into theca, primordial follicles spared, multifollicular ovaries; accounts for 4% of cases of 46,XX primary ovarian insufficiency; associated with evidence of adrenal autoimmunity
Insufficient follicle number	
Luteinized graafian follicles	Antral follicles imaged by ultrasonography in 40% of patients with idiopathic spontaneous 46,XX primary ovarian insufficiency; on the basis of histologic findings, at least 60% of antral follicles imaged in these patients are luteinized, a major mechanism of follicle dysfunction in these women <sup>7</sup>

# DEPLECCIÓN FOLICULAR

**Table 2. Mechanisms and Causes of Spontaneous Primary Ovarian Insufficiency.**

## Ovarian follicle depletion

### Insufficient initial follicle number

Blepharophimosis, ptosis, epicanthus  
inversus syndrome

Mutation in *FOXL2* is a mechanism of familial primary ovarian insufficiency, and disruption of the mouse gene causes a pervasive block in primordial follicle development; rare disorder

### Spontaneous accelerated follicle loss

Turner's syndrome

Although a normal complement of primordial follicles is established in the ovary during fetal development, follicle loss through apoptosis is accelerated so that the store of primordial follicles is typically depleted before puberty; in oocytes, both X chromosomes must be present and remain active to prevent accelerated follicular atresia; the individual genes responsible for this ovarian syndrome have not been identified

### Environmental-toxin-induced follicle loss

Industrial exposure to 2-bromopropane

Exposure to cleaning solvent associated with primary ovarian insufficiency in 16 Korean women<sup>12</sup>

# ETIOLOGÍA

Table 1 Classification of primary ovarian insufficiency by etiology<sup>3)</sup>

Etiology	Known risk factors	Diagnostic methods/features
Genetic	Chromosomal abnormalities Mutated POI-related genes on X chromosome Mutated POI-related genes on autosome	X monosomy, trisomy X, X chromosome mosaicism, deletions, or balanced X/autosomal translocations detected by karyotyping or FISH Genetic screening for <i>FMRI</i> , <i>BMP-15</i> , etc. Genetic screening for <i>GDF-9</i> , <i>FOXL2</i> , <i>FSHR</i> , <i>LHR</i> , <i>FSH-β</i> , <i>LH-β</i> , <i>INHA</i> , <i>GALT</i> , <i>AIRE</i> , etc.
Metabolic	Classic galactosaemia 17-OH deficiency	Family history, symptoms, blood/urine/amniocentesis tests for enzyme levels, genetic screening for <i>GALT</i> Symptoms, serum gonadal and adrenal sex hormones levels, Genetic screening for <i>17-hydroxylase</i>
Autoimmune	Accompanied with APS, dry-eye syndrome, myasthenia gravis, rheumatoid arthritis, or SLE, etc.	Serum ovarian antibodies, adrenal cortex antibodies, 3β-hydroxysteroid dehydrogenase (3β-HSD) autoantibodies, antibodies against FSH and LH receptors, anti-thyroid antibodies, anti-parathyroid antibodies, etc. Genetic screening for <i>AIRE</i>
Iatrogenic	Chemotherapy Radiotherapy Surgical procedures Mumps, HIV infection	High risks: alkylating agents Low risks: vinca alkaloids, anthracyclic antibiotics, and antimetabolites Age and dose dependent Age and dose dependent Esp. pelvic surgeries
Viruses	Mumps, HIV infection	Symptoms of corresponding infection, test for antibodies
Environmental/lifestyle	Toxins (e.g., VCD), cigarette smoking, nulliparity, lifelong irregular menstrual patterns	
Existing somatic diseases	e.g., epilepsy	

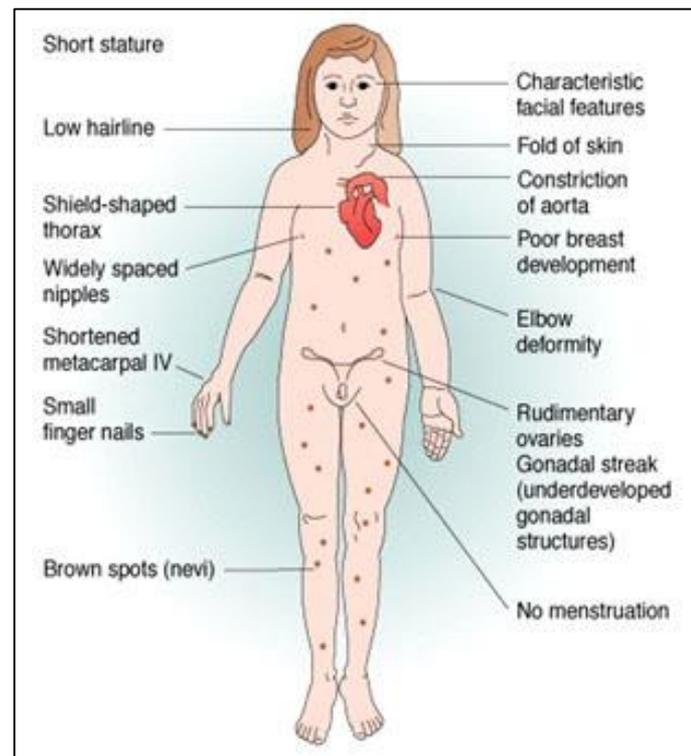
# CAUSAS GENÉTICAS

## 1. Síndrome de Turner:

- 1/2500 NV.
- Una de las causas más frecuentes de IOP.
- Monosomía 45X0, mosaicismos o deleciones (las deleciones en el brazo largo se relacionan con IOP).

Tabla III. SÍNDROME DE TURNER: regiones críticas del cromosoma X

Fenotipo	Intervalo	Gen candidato
Baja talla	Zp22.33(PAR1) Xp11.2-p22.1	SHOX (ZFX)
Fallo ovárico	Xp11.2-p22.1 Xq13-q26	(ZFX, USP9X) (DIAPH2)
Paladar ojival	Xp11.2-p22.1	
Tiroiditis autoinmune	Xp11.2-p22.1	
Anomalías esqueléticas	Xp22.3	(SHOX)
Pobre viabilidad intrauterina	Xcen-Xq13.2	(RPS4X)



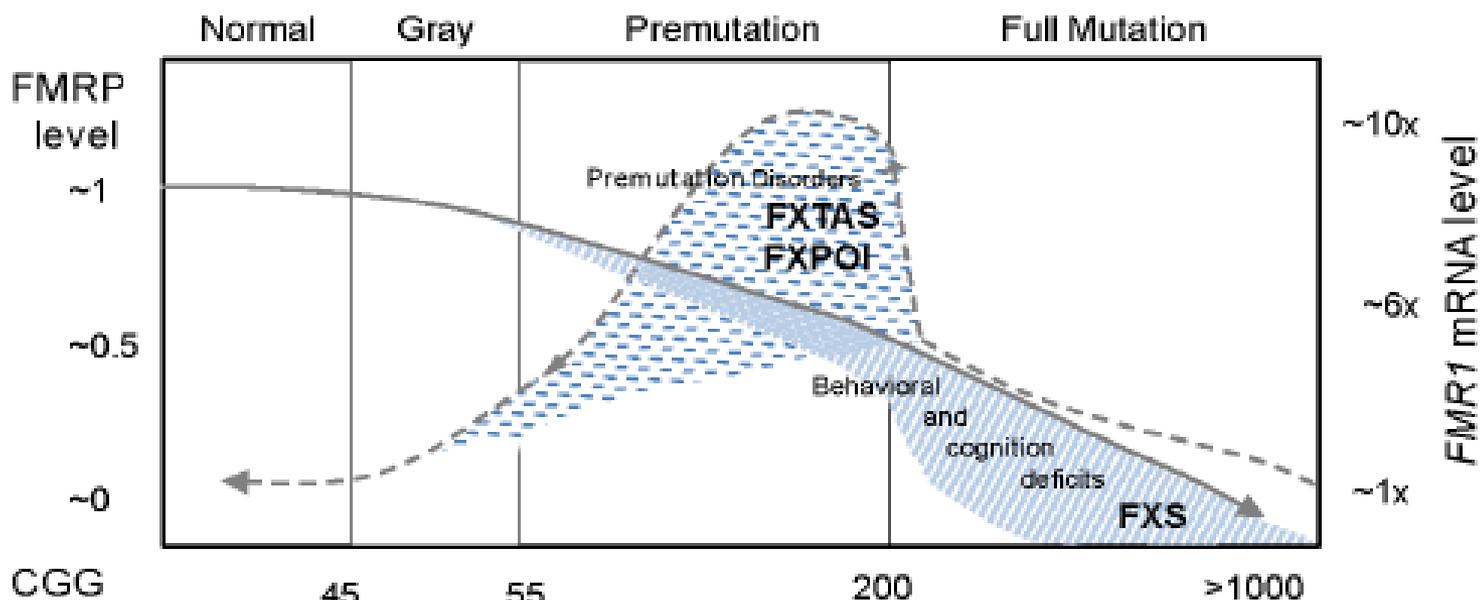
# CAUSAS GENÉTICAS

## 1. Síndrome de Turner:

- ❑ Un estudio histológico de los ovarios de 8 fetos con cariotipo normal a las 12-14 semanas avanzadas veía reducir el número de folículos primordiales comparado con los controles. Este hallazgo sugiere una pérdida acelerada de folículos primordiales.
- ❑ Estos resultados indican que la disgenesia gonadal puede ser causada por una aceleración en la apoptosis o atresia folicular más que en una formación anormal de gametos.

# CAUSAS GENÉTICAS

2.



-  Premutation disorders, including FXTAS and FXPOI
-  Fragile X Syndrome including behavioral and cognition deficits
-  Overlapping Phenotypes

**Figure 2. Overlapping phenotypes between FXS and premutation disorders.** Dotted-line indicates FMR1 mRNA levels and solid-line indicates FMRP expression levels.

es.



# CAUSAS GENÉTICAS

## 2. Síndrome X-Frágil:

### – Premutaciones X-Fragil:

- Asocian 2 síndromes: **XF IOP** y **XF TAS** (tremor-ataxia syndrome) (varones)
- Mujeres portadoras de premutación X-Frágil desarrollarán IOP en un **21%** de los casos.
- **2%** IOP esporádico/**14%** IOP familiar.
- El riesgo de desarrollar IOP se asocia con el número de repeticiones (curiosamente rango medio de repeticiones, aproximadamente 80)

# CAUSAS GENÉTICAS

## 2. Síndrome X-Frágil:

### – Premutaciones X-Fragil:

- En el caso de XF TAS un número mayor de repeticiones se asocia con mayor afectación neurológica (toxicidad RNA)
- Importante el diagnóstico con vistas a consejo genético:
  - Patrón de herencia distinto según origen paterno o materno:
    - » Premutaciones paternas → relativamente estables.
    - » Premutaciones maternas → pueden transmitir la mutación completa a la siguiente generación.

# OTRAS CAUSAS GENÉTICAS

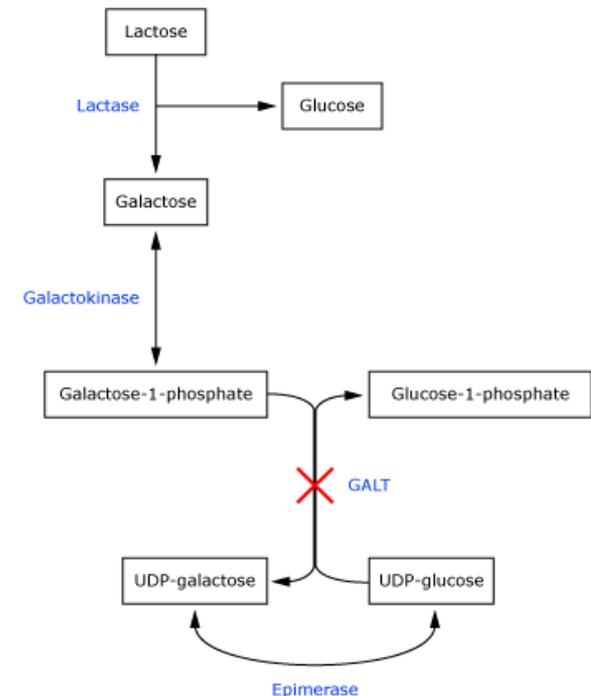
- BMP15 → Regulador de la ovulación y folículo-génesis.
- FOXL2 → Blepharophimosis, ptosis, epicanthus, inversus syndrome.
- Síndrome de Bloom → Envejecimiento prematuro, inestabilidad genómica.
- Síndrome de Werner → Envejecimiento prematuro, inestabilidad genómica.
- Mutación en el receptor de FSH.

# CAUSAS METABÓLICAS

## 1. Galactosemia:

- Enfermedad autosómica recesiva.
- 1 de cada 60000 NV.
- Déficit enzimático del metabolismo de la galactosa (GALT el más frecuente).
- IOP posiblemente en relación con efecto tóxico de la galactosa.

Metabolic pathway of galactose



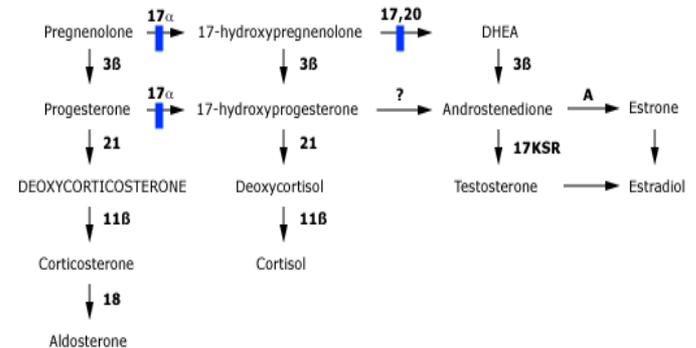
Deficiency of any of the enzymes (in blue) may result in galactosemia. Galactose-1-phosphate is elevated if GALT or epimerase activity is absent or impaired. GALT: galactose-1-phosphate uridyl transferase; UDP: uridine diphosphate.

# CAUSAS METABÓLICAS

## 2. Déficit de 17-alfa-hidroxilasa:

- Forma rara de hiperplasia suprarrenal congénita.
- Herencia autosómica recesiva.
- Déficit de andrógenos y cortisol;  
Exceso de mineralocorticoides.
- Forma de presentación en mujeres: HTA, hipopotasemia, amenorrea primaria y ausencia de caracteres sexuales secundarios.

### Synthetic defect in CYP17 (17-alpha-hydroxylase) deficiency

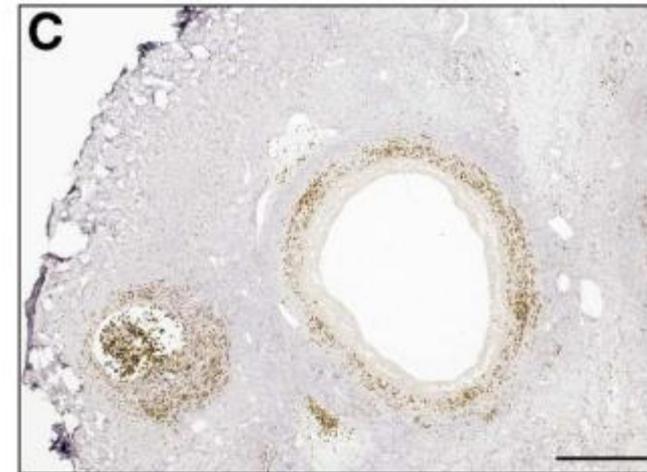


Pathways of adrenal steroid synthesis. A synthetic defect in 17-alpha-hydroxylase leads to diminished cortisol synthesis, increased release of ACTH, accumulation of the mineralocorticoid deoxycorticosterone (leading to hypertension and hypokalemia) and diminished adrenal androgen and estrogen production (leading to hypogonadism in females and pseudohermaphroditism in males).

The numbers at the arrows refer to specific enzymes: 17α: 17α-hydroxylase (P450c17); 17,20: 17,20 lyase which is part of the P450c17 enzyme; 3β: 3β-hydroxysteroid dehydrogenase; 21: 21-hydroxylase (P450c21); 11β: 11β-hydroxylase; (P450c11); 18 refers to the two-step process of aldosterone synthase (P450c11as), resulting in the addition of an hydroxyl group that is then oxidized to an aldehyde group at the 18-carbon position; ?: unclear if pathway functions in vivo; DHEA: dehydroepiandrosterone; 17KSR: 17-ketosteroid reductase; and A: aromatase.

# OOFORITIS AUTOINMUNE

- Existen varias formas de autoinmunidad ovárica que pueden dar lugar a IOP (MG, Sjögren)
- Si asociación entre IOP y autoinmunidad contra células esteroideogénicas → **OOFORITIS AUTOINMUNE.**
- Se caracteriza por intensa infiltración linfocítica de las células de la teca → disfunción folicular con conservación de folículos primordiales.



# OOFORITIS AUTOINMUNE

- Hasta un **4%** de pacientes 46XX con IOP asocian insuficiencia adrenal o autoinmunidad adrenal positiva.
- Aproximadamente **60%** de las pacientes con **SPA tipo I** y **10%** de las pacientes con **SPA tipo II** desarrollan IOP.

# CAUSAS YATRÓGENAS

## Chemotherapy-associated ovarian toxicity

Drug	Class (action)
<b>Definitely associated with ovarian damage</b>	
Nitrogen mustard	Mechlorethamine (alkylating agent)
L-phenylalanine mustard	Mechlorethamine (alkylating agent)
Chlorambucil	Chloroethylamine (alkylating agent)
Cyclophosphamide	Chloroethylamine (alkylating agent)
Melphalan	Mechlorethamine (alkylating agent)
Busulfan	Alkylalkane sulfonate (alkylating agent)
Procarbazine	Substituted hydrazine
Dacarbazine	Alkylating agent
<b>Probably associated with ovarian damage</b>	
Vinblastine	Vinca alkaloid
Cytosine arabinoside (Ara-C)	Antimetabolite
Cis-platinum	Heavy metal
Carmustine	Nitrosourea (alkylating agent)
Lomustine	Nitrosourea (alkylating agent)
VP-16 (etoposide)	Podophyllotoxin
Imatinib	Tyrosine kinase inhibitor
<b>Low probability of ovarian damage</b>	
Methotrexate	Antimetabolite
Fluorouracil (5-FU)	Antimetabolite
6-mercaptopurine	Antimetabolite
Vincristine	Vinca alkaloid
Mitomycin	Antibiotic (alkylating agent)
<b>Unknown</b>	
VM-26	Podophyllotoxin
Daunorubicin	Anthracycline
Bleomycin	Peptide
Vindesine	Vinca alkaloid
Doxorubicin	Anthracyclin

sión

# OTRAS CAUSAS

## 1. CAUSAS INFECCIOSAS:

Paperas, VIH

## 2. TÓXICOS AMBIENTALES/ESTILO DE VIDA:

Tabaco, 2-Bromopropano, Bisfenol A

# PRESENTACIÓN CLÍNICA

- Amenorrea primaria.
- Irregularidad menstrual.
- Clínica vasomotora.
- Infertilidad.
- Amenorrea tras retirada de ACO o gestación.

# EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

## ANTECEDENTES FAMILIARES:

- Insuficiencia ovárica primaria (Edad menopausia en familiares de primer grado).
- Retraso intelectual (X-fragil).
- Enfermedades autoinmunes.

## ANTECEDENTES PERSONALES:

- Cirugía, RT o QT pélvicas.
- Enfermedades autoinmunes.
- Historia gestacional.
- Toma de anticonceptivos.

# EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

## ANAMNESIS:

- Clínica de déficit estrogénico.
- Otras enfermedades concomitantes.
- Clínica de insuficiencia suprarrenal.

## EXPLORACIÓN FÍSICA:

- Bocio.
- Hipotensión ortostática.
- Pigmentación cutánea.
- Estigmas de Turner (Implantación baja del cabello, talla baja, tórax en escudo, distancia intermamilar).

# CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA

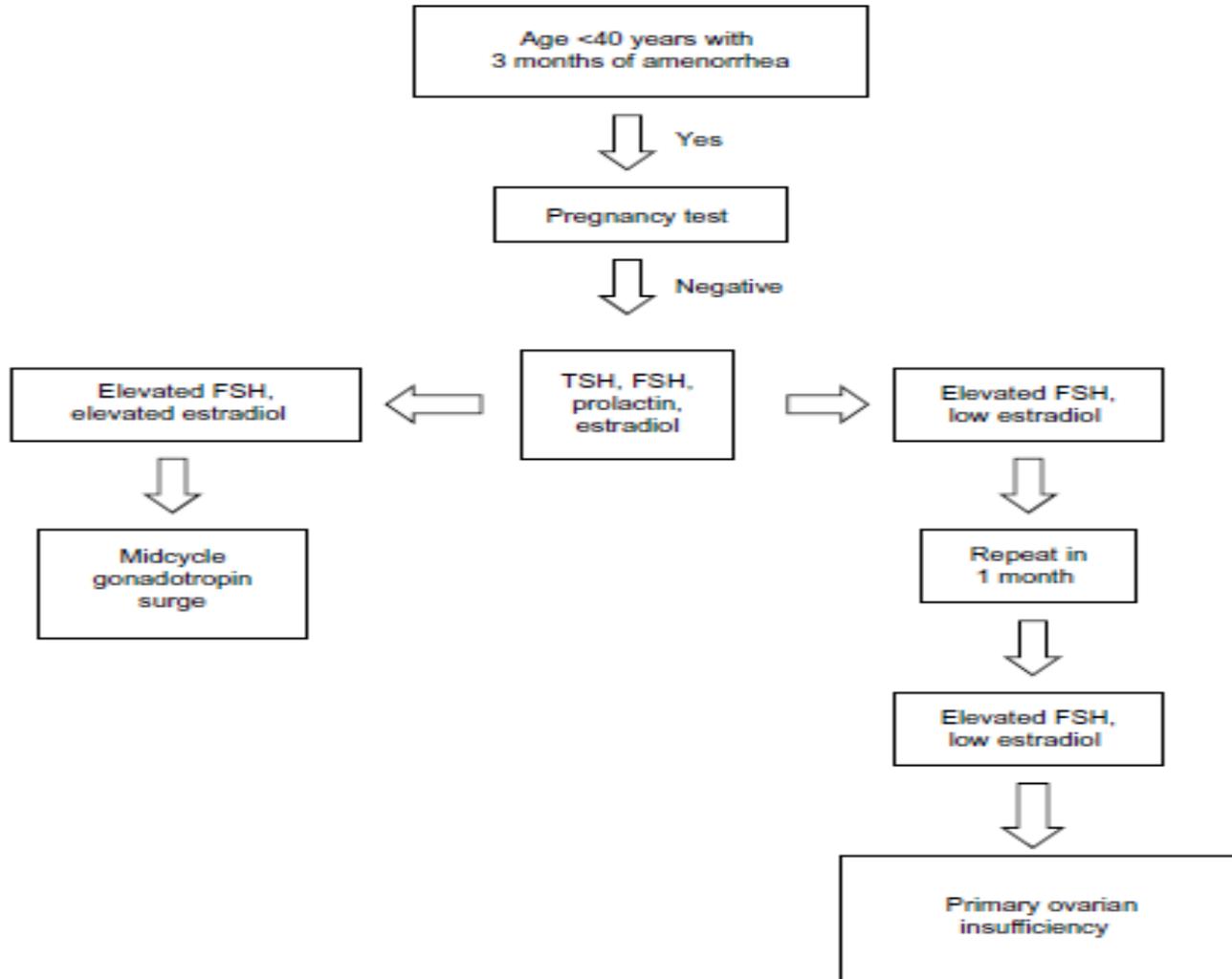


Figure 1 Laboratory testing to confirm diagnosis of primary ovarian insufficiency.  
Abbreviations: FSH, follicle-stimulating hormone; TSH, thyroid-stimulating hormone.

# PRUEBAS ADICIONALES UNA VEZ CONFIRMADO EL DIAGNÓSTICO

CARIOTIPO

PREMUTACIÓN X-FRÁGIL

ANTICUERPOS ANTIADRENALES

TSH Y AUTOINMUNIDAD TIROIDEA

DENSIDAD MINERAL ÓSEA

ECOGRAFÍA PÉLVICA

# PRUEBAS ADICIONALES: AUTOINMUNIDAD

- Ac anti ovario:
  - Muy baja Especificidad. No solicitar.
- Ac anti células esteroidogénicas:
  - ✓ Ac anti corteza adrenal
  - ✓ Ac anti 21-Hidroxilasa

La clínica de IOP suele estar presente de **varios años antes del desarrollo de Enfermedad de Addison**

# PRUEBAS ADICIONALES: AUTOINMUNIDAD

**Clinical and pathological characteristics of reported cases with a histological diagnosis of autoimmune oophoritis.**

Reference	Number of cases	Age (y)	Adrenal antibody positivity <sup>a</sup>	Ovarian antibody positivity <sup>a</sup>	Addison disease at presentation	Ovarian size at surgery
6	1	26	1/1	1/1	1	Normal
9	6	17-31	6/6	6/6	6	NA
10	1	22	1/1	1/1		Small
11	3	29,32,33	NA	NA		Normal 3
7	1	43	1/1	1/1		Normal
12	1	32	1/1	1/1		Enlarged and multicystic
13	1	29	1/1	1/1		Normal with cysts
14	1	31	1/1	0/1		Normal
15	1	27	NA	NA		Enlarged and cystic
16	1	30	1/1	1/1		Small
17	3	35,23,27	1/1	1/1		Large and cystic 3
8	10	18-48	6/6	2/6	1	Enlarged 7; Normal 3
18	1	30	1/1	1/1		Enlarged
19	2	35,34	2/2	2/2		Enlarged and cystic 2
20	1	43	NA	NA		Large, multicystic
21	1	40	1/1	NA		Enlarged 1
Total	35	17-48	24/24 (100%)	18/23 (78%)	8/35 (23%)	Enlarged 17/29 (59%) Normal size 10/29 (34%) Small 2/29 (7%)

<sup>a</sup> *Bakalov. Autoimmune oophoritis. Fertil Steril 2005*

Ba

# PRUEBAS ADICIONALES: ECOGRAFÍA TRANSVAGINAL

- **OOFORITIS  
AUTOINMUNE:**
  - Aumento del volumen ovárico
  - Aumento del número de folículos



**Figure 1.** Transvaginal Ultrasound Scan from a Patient with Spontaneous 46,XX Primary Ovarian Insufficiency Who Had Follicle Dysfunction Due to Autoimmune Oophoritis.

# MANEJO CLÍNICO

## 1. SALUD EMOCIONAL:

- Estrés psicológico y ansiedad en relación con el diagnóstico.
- Ruptura de los planes vitales.
- Riesgo incrementado de síndrome depresivo.
- Adecuada información por parte de los facultativos (hasta el 70% de las pacientes se muestran insatisfechas con la información recibida).

# MANEJO CLÍNICO

## 2. TRATAMIENTO HORMONAL SUSTITUTIVO:

### ☐ CONSECUENCIAS DEL DÉFICIT ESTROGÉNICO:

- Síntomas vasomotores.
- Osteopenia y osteoporosis → Aumento riesgo de fracturas.
- Aumento de riesgo cardiovascular.
- Disminución del bienestar sexual.

# MANEJO CLÍNICO

## TERA

SE R  
S  
PROGES  
HASTA

ANTICONCEPTIVOS ORALES NO RECOMENDADOS POR PRESENTAR DOSIS SUPRAFISIOLÓGICAS DE ESTRÓGENOS.

O  
N IOP  
SIA.

## RÉGIM

- 100 M
- ACET

INFORMAR A LA PACIENTE DE LA POSIBILIDAD DE EMBARAZOS ESPONTÁNEOS HASTA EN UN 5-10% DE LOS CASOS

ICOS).  
DURANTE 12 DÍAS.

# MANEJO CLÍNICO

## ☐ TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA:

- VENTAJAS ESTRADIOL TRANSDÉRMICO FRENTE A PREPARADOS ORALES:

- Proporciona 17-Beta- estradiol idéntico al 17-B-Estradiol ovárico → Posibilidad de **medición** en laboratorio.
- No presenta **primer paso hepático**.
- Reducción del riesgo de **tromboembolismo venoso**.
- **Liberación continuada** en lugar de en bolos.

# MANEJO CLÍNICO

## 3. SALUD ÓSEA:

PRECAUCIÓN CON LOS BIFOSFONATOS  
SI POSIBILIDAD DE GESTACIÓN

# MANEJO CLÍNICO

## 4. CONDICIONES ASOCIADAS:

### INSUFICIENCIA ADRENAL:

- Solicitar autoinmunidad adrenal → Si positiva Test de ACTH anual y explicar al paciente la clínica compatible con IA → Posibilidad de IA hasta en un 50%

### TIROIDITIS AUTOINMUNE:

- Prevalencia 14-27%
- Iniciar tratamiento sustitutivo si precisa.

### SÍNDROMES GENÉTICOS (TURNER, X-FRÁGIL)

- Cribado de anomalías asociadas.

# MANEJO CLÍNICO

## 5. PLANIFICACIÓN FAMILIAR:

- **No** existen terapias efectivas en **restaurar la función ovárica y la fertilidad.**
- Posibilidad de **remisión espontánea** ( no marcadores predictivos)
- Gestación inesperada en 5-10%.
- Aquellas pacientes que no tengan deseo gestacional no deben confiar en los anticonceptivos orales.

# MANEJO CLÍNICO

## 5. PLANIFICACIÓN FAMILIAR:

Esperar **concepción espontánea**

Adopción/acogida

Reproducción asistida

- Donación de **ovocitos**

- Donación de **embrión**

ORIGINAL

## Achievement of pregnancies in women with primary ovarian insufficiency using close monitoring of follicle development: case reports

Tetsuo Maruyama, Kaoru Miyazaki, Hiroshi Uchida, Sayaka Uchida, Hirotaka Masuda and Yasunori Yoshimura

*Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Keio University, Tokyo 160-8582, Japan*

- 4 pacientes tratadas con THS habitual a las que se monitoriza bisemanalmente para detectar una ovulación espontánea (FSH, E2 y ECO transvaginal).
- Se consiguió una gestación espontánea y 3 tras inseminación artificial.

ORIGINAL

# Serum estradiol level during withdrawal bleeding as a predictive factor for intermittent ovarian function in women with primary ovarian insufficiency

Kaoru Miyazaki, Fumie Miki, Sayaka Uchida, Hirotaka Masuda, Hiroshi Uchida and Tetsuo Maruyama

*Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Keio University, Tokyo 160-8582, Japan*

**Table 4** Relationship between Day 1-5 E<sub>2</sub> and intermittent ovarian activity

Cycles with	Follicle growth		P-value	Ovulation		P-value
	Yes (n = 29)	No (n = 144)		Yes (n = 20)	No (n = 153)	
Day 1-5 E <sub>2</sub> < 15.5 pg/mL	13/29	120/144	< 0.001*	6/20	127/153	< 0.001**
Day 1-5 E <sub>2</sub> ≥ 15.5 pg/mL	16/29	24/144		14/20	26/153	

Statistical procedure: \*chi-square test, \*\*Fisher exact test.

