



Debreceni Egyetem ÁOK
Szülészeti és Nőgyógyászati Intézet

**Korai petefészek elégtelenség (POI) és
csökkent petefészek rezerv (DOR):
diagnózis, etiológia, tünetek**

Deli Tamás

62. MAKÓ, Budapest

2018.11.24.

Table 1.1 Number of papers retrieved in PUBMED in total and in the last 5 years, for the different terms used for POI.

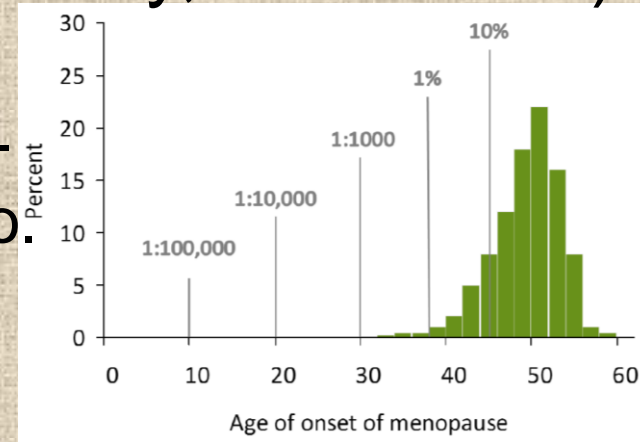
	Number of papers retrieved in PUBMED	Number of papers retrieved in PUBMED, published in the last 5 years
Primary Ovarian Insufficiency	1581	663
Premature Ovarian Failure	1601	573
Gonadal dysgenesis	3057	408
Premature menopause	1011	228
Early menopause	620	170
Hypergonadotropic hypogonadism	346	86
Premature Ovarian Insufficiency	79	70
Ovarian dysgenesis	204	26
Primary ovarian failure	145	20
Hypergonadotropic amenorrhea	52	9
Climacterium praecox	5	0
Menopause praecox	1	0

“Primer” vs. “Secunder”: amenorrhea?, ovarialis vs.centralis?

“Failure” vs. “Insufficiency”: fluktuáló funkció; negatív konnotáció

Korai petefészek kimerülés / elégtelenség (premature ovarian failure / insufficiency, *POF* / *POI*)

Definíció: 40 éves kor előtt jelentkező hypergonadotrop hypogonadismus, oligo- / amenorrhoea



Klinikai dg.:

1. Életkor < 40év
2. Oligo- / Amenorrhoea (primer, secunder), min. 4 hó
3. FSH > 40 IU/L (min. 2x, néhány hét különbséggel)
(ESHRE 2015: >25 IU/L autoimmun POI miatt, 2x, >4 hét kül.)

Prevalencia:

Kaukázusi nők: 1% (afrikai: 1,4%, japán: 0,1%)

Primer amenorrhoea: 10-28% / Secunder amenorrhoea: 4-18%

Következmények: hypoestrogenismus, infertilitás, pszichés

Clinical states in the spectrum of primary ovarian insufficiency^[1,2]

Clinical state	Serum FSH level	Fertility	Menses	AMH
Normal	Normal	Normal	Regular	Normal
Occult*	Normal	Reduced	Regular	Low
Biochemical	Elevated	Reduced	Regular	Low
Overt	Elevated	Reduced	Irregular or absent	Low

A „POI spektrum”

- Resistent ovarium syndrome (ROS)
- Savage syndrome
- Diminished ovarian reserve (DOR)
- Poor ovarian response (POR)
- „poor responder”

1. Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 2009; 360:606.
2. Welt CK, Smith PC, Taylor AE. Evidence of early ovarian aging in fragile X premutation carriers. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4569.
3. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, et al. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2006; 12:685.
4. La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Hum Reprod Update* 2014; 20:124.

UpToDate®

Petesejt

menyiség és minőség

(fiatal vs. idősebb ovarium op. vs. Turner)

Ovarium rezerv tesztekben eltérés

POI dg.-nek **nem** része:

1. UH
2. AMH (<0.01: [menop.-5év])
3. LSC ovarium biopsia

Diminished ovarian reserve (DOR) / Poor ovarian response (POR) - definíció

Miért kell?

- meddőségi kezelés várható eredményességének előrejelzése
- az ovarium stimuláció intenzitásának beállítása
- tudományos összehasonlíthatóság (ki számít poor respondernek?)

Definíció: azonos korú nőkhöz képest csökkent fecunditás vagy recFSH-ra adott válaszkészség

Változatos definíciók, IVF / ART során használt kifejezés

Klinikai dg.:

ESHRE (2011, bolognai kritériumok)

1. Életkor ≥ 40 év (vagy POR más rizikótényezője)
2. Előzetes POR stimuláció során (≤ 3 oocytta nyerése)
3. Kóros ovarian reserve test , ORT (AFC < 5 , AMH $< 1,1$)

→ 2 a 3-ból, vagy 2x(2.)

→ (1.) + (3.): „expected poor responder”

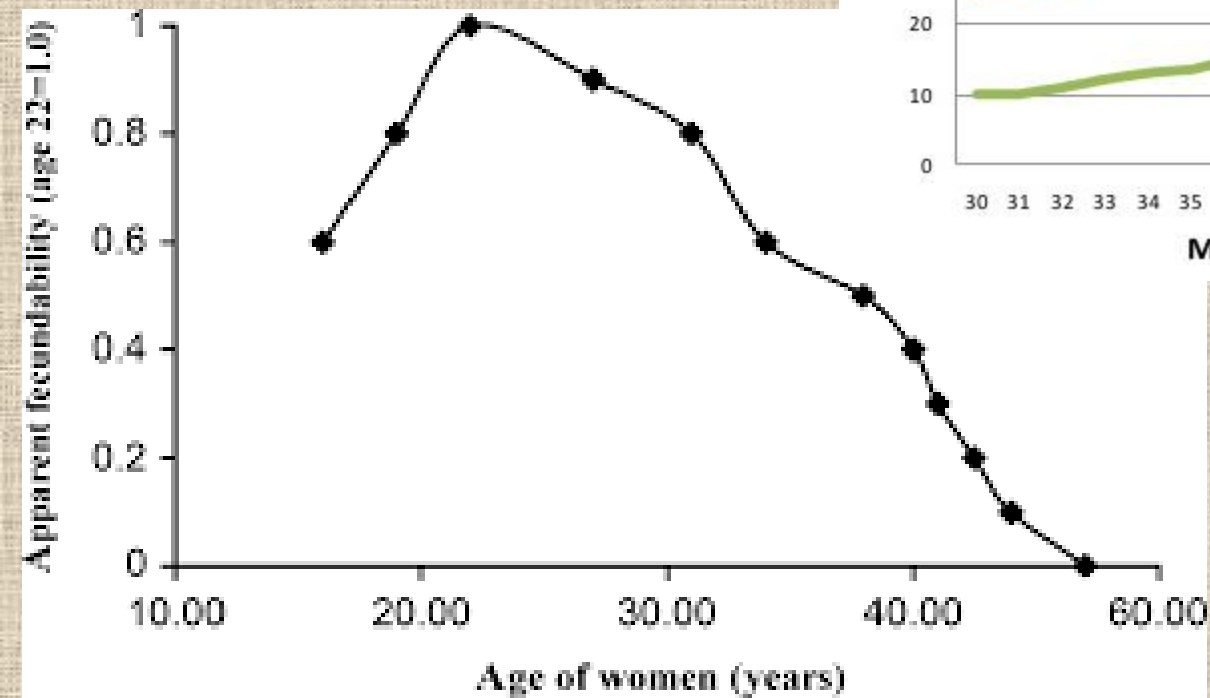
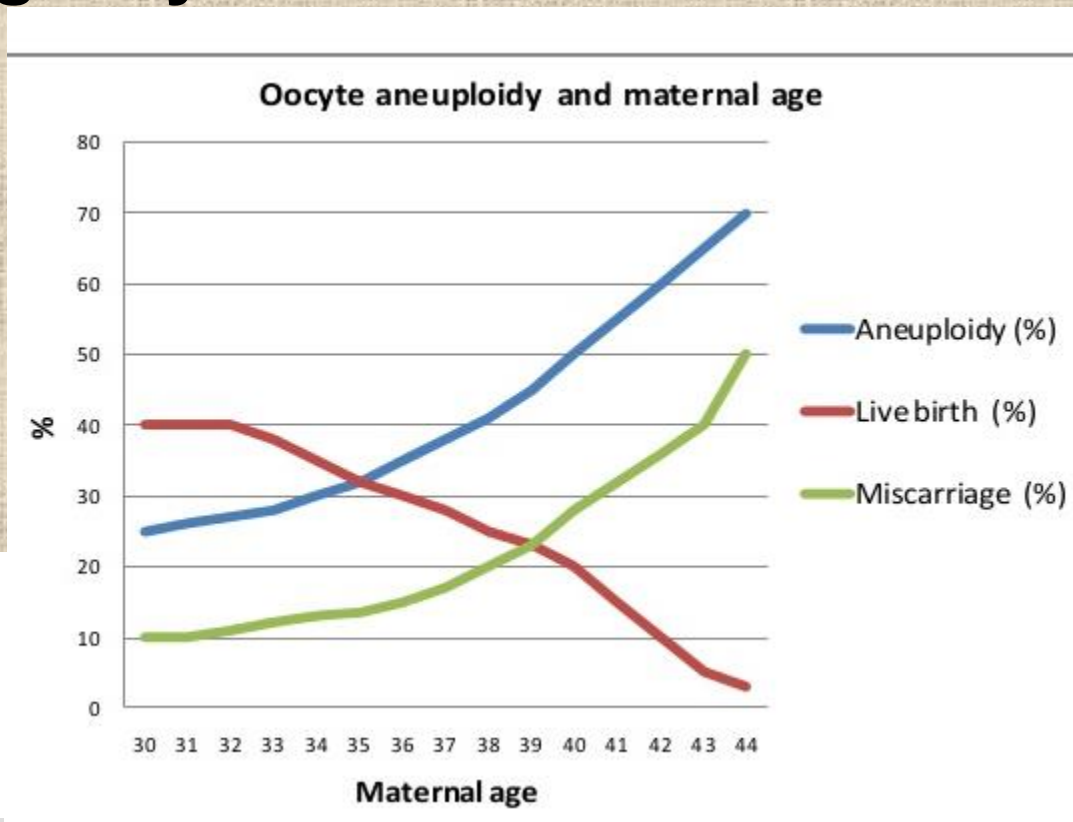
Az ovarialis rezerv felmérése

DOR / POR indikátor IVF során: FSH igény?, csúcs E2?, dom. foll. szám?, nyert oocyták száma?, terhességi arány?, élveszülési arány?

Módszerek:

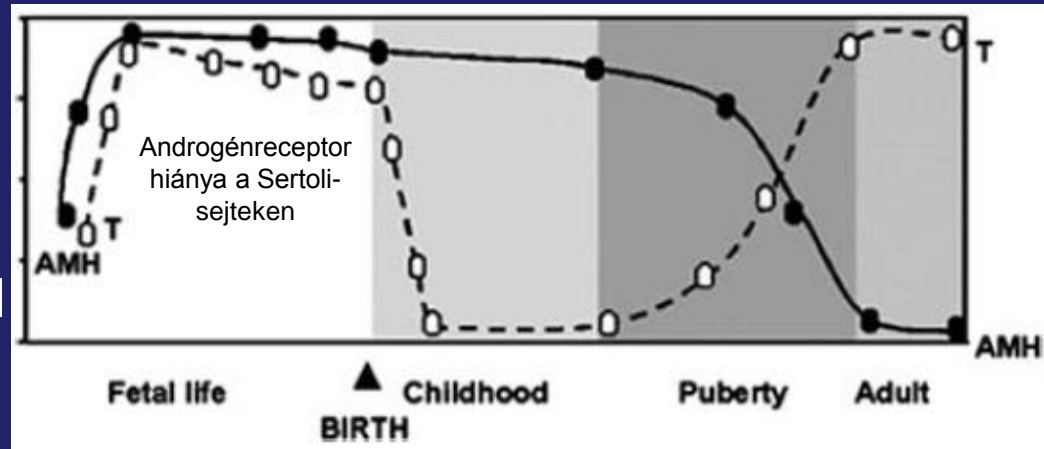
1. **Bazális (CD2-4) szérum FSH és ösztradiol (E2)** – **FSH < 10 IU/L** (10-15: borderline), **E2 < (60-)80 pg/ml**; >100: 0% terhesség (kis folliculusok E2 termelése jó-e?)
2. Clomifén-citrát stimulációs teszt (CCCT: 100 mg CD5-9; CD3 FSH+E2, CD10 FSH. Cut-off: mint (1.)-nél)
3. Szérum inhibin B (**>40 pg/ml**)
4. **Anti-müllerian hormone (AMH)** - **>1,0 ng/ml**
5. **Antral follicle count, AFC** - **≥5, 2-10 mm foll., mko.** ovariumban együtt
6. Ovarium volumen meghatározása (**>3ml**)
7. Egyéb stimulációs tesztek (*FSH* stimulálta E2, inhibin B, AMH; *GnRH* stimulálta FSH, E2, inhibin B, AMH)
8. Kombinált tesztek (pl. CONSORT formula stb.)
9. **Életkor**

Aneuploidia, vetélés és fecundabilitás az életkor függvényében



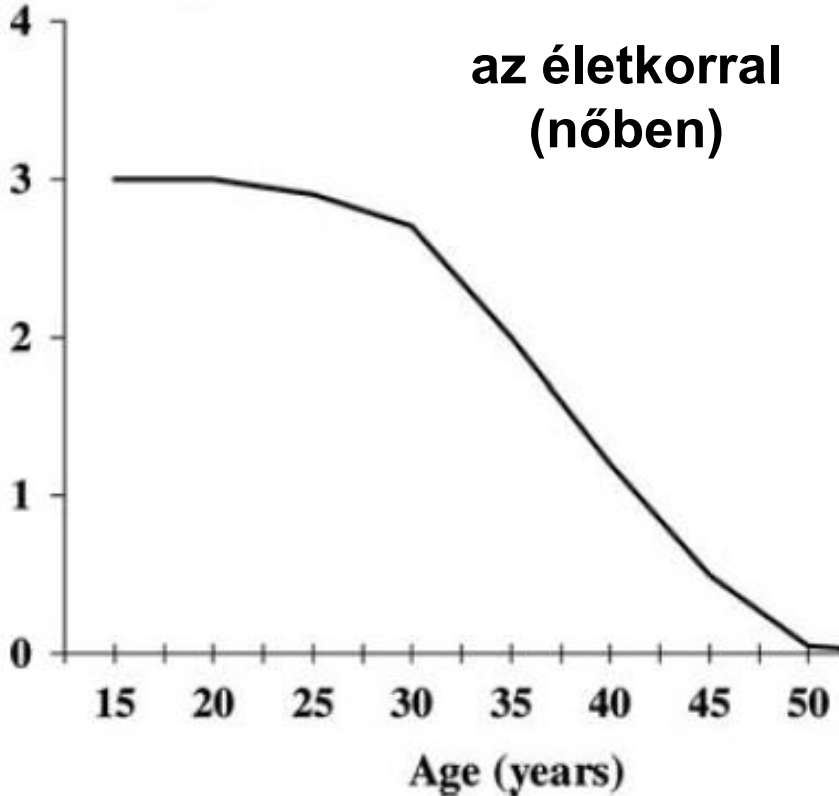
Az AMH szérumszintjének változása

az életkorral (férfiban)



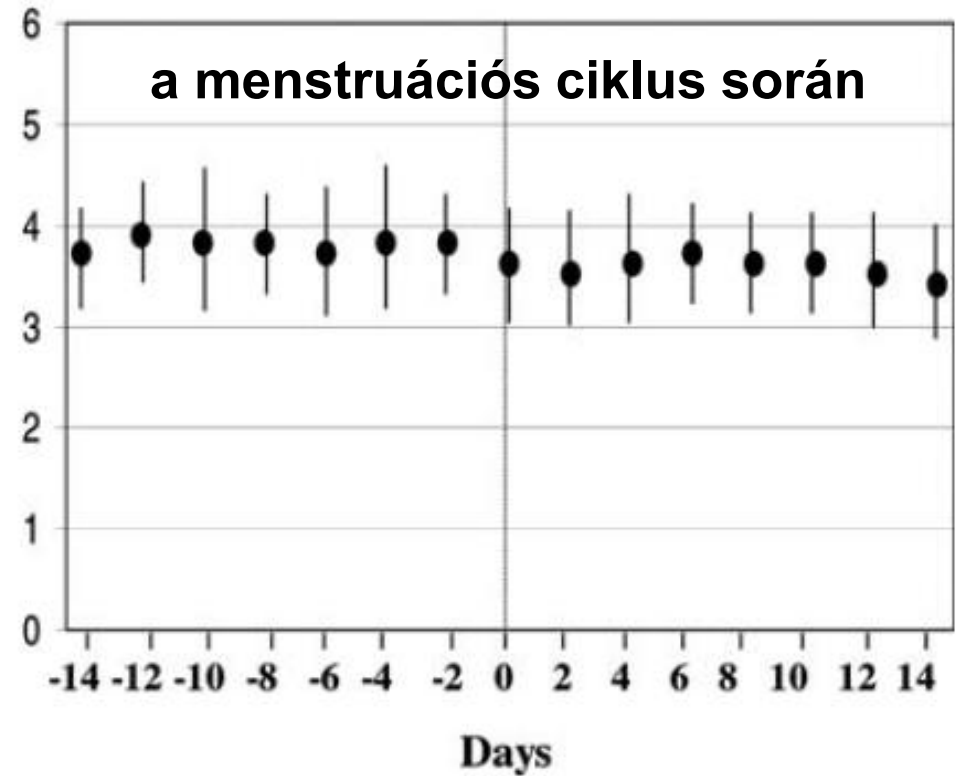
AMH (ng/ml)

az életkorral (nőben)



AMH (ng/ml)

a menstruációs ciklus során



Az AMH klinikai haszna

1. **Ciklusfüggetlen** szérumszint (7%)

2. **Egyénre szabott ovarium stimulációs protokoll**, pl. (UpToDate 2018.11.):

AMH < 0,5 ng/ml – előreláthatóan nem stimulálható (ART érdemes?, <3 oocyta)

0,5 ≤ AMH < 1,0 – előreláthatóan nehezen stimulálható

1,0 ≤ AMH < 3,5 – előreláthatóan normál stimulálhatóság

3,5 ≤ AMH – előreláthatóan könnyen stimulálható
(túlstimulálás, OHSS fokozott kockázata)

Csökkenő alkal-
mazott FSH-dózis
↓

3. **Férfi eredetű infertilitás:**

szérumból nem alkalmas, de ondóváladék AMH-szint meghatározása ígéretes
(pl. obstructiv azoospermia diagnosztikája)

4. **Nehézség:**

Laboratóriumi módszer standardizálása

1. Cut-off érték meghatározása

2. Kétféle laboratóriumi kit – eltérő értékek, nehéz konvertálni

AMH normál értékei életkoronként

J. Helden, R. Weiskirchen / European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 213 (2017) 64–70 (n=2840)

Age (y)	n	Median [ng/mL]	Mean [ng/mL]	SD [ng/mL]	Lower limit [ng/mL]	Upper Limit [ng/mL]	10th percentile [ng/mL]	90th percent
20	35	2.60	3.59	1.21	1.22	5.97	1.29	5.89
21	36	2.63	3.71	1.23	1.30	6.12	1.37	6.05
22	39	2.66	3.82	1.26	1.35	6.28	1.43	6.20
23	40	2.69	3.93	1.29	1.41	6.45	1.48	6.37
24	45	2.70	3.99	1.34	1.36	6.62	1.44	6.54
25	56	2.73	4.05	1.40	1.32	6.79	1.40	6.71
26	72	2.83	4.07	1.43	1.26	6.88	1.34	6.79
27	92	2.93	4.02	1.44	1.20	6.83	1.29	6.75
28	115	3.02	3.94	1.43	1.15	6.74	1.23	6.65
29	144	2.94	3.82	1.38	1.11	6.52	1.19	6.44
30	176	2.86	3.70	1.34	1.07	6.32	1.15	6.24
31	181	2.67	3.47	1.28	0.96	5.97	1.04	5.89
32	170	2.51	3.25	1.22	0.87	5.63	0.94	5.56
33	184	2.63	3.02	1.14	0.79	5.26	0.85	5.19
34	200	2.20	2.78	1.06	0.69	4.87	0.76	4.80
35	228	2.06	2.58	1.00	0.63	4.54	0.69	4.48
36	215	1.72	2.37	0.93	0.55	4.19	0.60	4.13
37	242	1.67	2.16	0.86	0.47	3.85	0.52	3.79
38	242	1.46	1.95	0.80	0.39	3.52	0.43	3.47
39	229	1.27	1.73	0.73	0.31	3.15	0.35	3.11
40	213	1.11	1.53	0.66	0.24	2.83	0.28	2.79
41	175	0.99	1.37	0.60	0.20	2.54	0.23	2.51
42	130	0.87	1.21	0.55	0.14	2.29	0.18	2.25
43	96	0.76	1.07	0.50	0.09	2.05	0.12	2.02
44	63	0.66	0.94	0.44	0.07	1.80	0.10	1.78
45	45	0.57	0.80	0.38	0.05	1.55	0.07	1.53
46	37	0.48	0.74	0.36	0.04	1.44	0.06	1.41
47	33	0.39	0.68	0.33	0.03	1.32	0.05	1.30
48	28	0.31	0.61	0.30	0.02	1.21	0.04	1.19
49	24	0.22	0.56	0.28	0.01	1.11	0.03	1.09
50	22	0.15	0.51	0.26	0.00	1.01	0.02	0.99

Note: AMH = anti-Müllerian hormone; SD = standard deviation.

AMH menopausa előrejelzésére

Broer et al. Human Reproduction Update, Vol.20, No.5 pp. 688–701, 2014

20 éves kor felett (addig nőhet is, de jelentősen ingadozhat is; ok?)

COC: nem változik, vagy kicsit csökken, elhagyáskor kicsit nőhet, de korábbi COC használat nem befolyásolja

Mikor?

- POI esély nagyobb (családi halmozódás)
- Ovarium műtét, kismedencei ereket érintő műtét, myoma embolisatio
- Daganatkezelés
- SLE
- SGA-ként született nő
- IDDM
- BRCA 1/2 mutáció hordozók
- Pubertáskor magas növésű lányok nagy dózisú E2 kezelése után
- Endometriosis műtét előtt IVF során
- Myoma th. tervezése (Esmya)

POI tünetek

Irreguláris ciklusok / ovulációk

Sporadikus ovuláció: 50-75%

Ovuláció valószínűsége egy adott hónapban: 4%

Spontán fogamzás a betegek 5-10%-ánál

Rendszeres ciklusok visszaállása átmenetileg: időnként

Fentiek kiszámíthatatlanok, több év amenorrhoea után is előfordulhatnak

E2 hiány tünetei, következményei

- Urogenitalis atrophia
- Hőhullámok stb.
- Csontvesztés, osteoporosis (+ 50%-nak D-vitamin hiány és elégtelen Ca bevitel) – DEXA!
- Cardiovascularis morbiditás és mortalitás nő (ISZB, stroke)
- Demencia

Pszichés (családtervezés stb.)

Etiológiától függően társuló tünetek (pl. Turner, BPES, egyéb endokrin, iatrogén)

POI etiológiája

1. Genetikai

- A. Számbeli és strukturális kromoszóma rendellenességek
- B. FMR1 premutáció
- C. Monogénes

2. Autoimmun

- A. APS I, II, III (autoimmun poliglanduláris szindrómák)

3. Iatrogén

- A. Kemoterápia
- B. Radioterápia
- C. Műtét

4. Metabolikus

- A. Galactosaemia

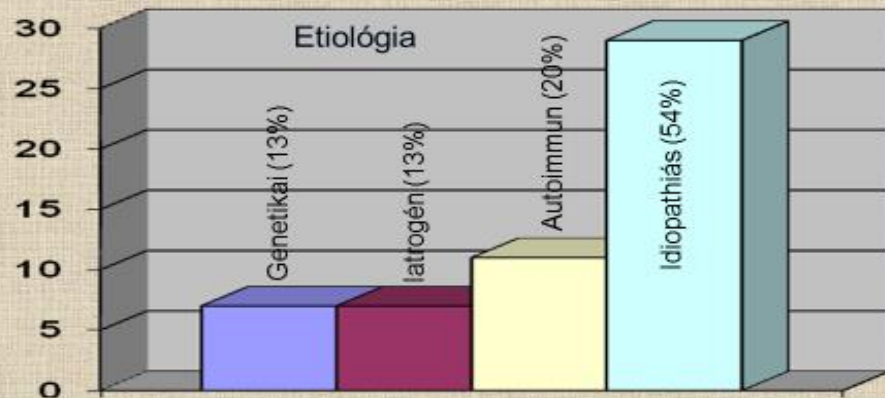
5. Környezeti

- A. Vírus
- B. Toxin

6. Idiopathiás / unexplained

POI a DE OEC Női Klinika
Nőgyógyászati Endokrinológia Szakrendelésén

2005-2010. . retrospektív esetfeldolgozás, Medsol adatbázis, 54 eset
(Szarka Judit, TDK pályamunka, 2010.)



- 11 thyreoidea autoimmunitás: 5/11 hyper-, 2/11 eu-, 4/11 hypothyreosis (1 Addison)
- 5/7 Turner-sy.

POI genetikai okai

Kromoszóma rendellenességek

Számbeli:

X és Y aneuploid mozaicizmus

(45X, 46XX, 47XXX, illetve 46XY, 47XYY, 47XXY sejtvonallakkal)

Strukturális:

transzlokációk, deléciók stb.

Génmutációk

Gonadotropin receptor és jelátviteli út (FSH, LH)

Folliculus érés autokrin és paracrin regulátorai (BMP15, inhibin)

Steroidhormonok szintézise: koleszterol mitokondriális transzport (StAR enzim), szintetizáló enzimek (aromatáz, 17 α -hidroxiláz)

Mitokondrium, peroxisoma fehérjék: CLPP, HARS2, LARS2, HSD17B4 – [Perrault-sy.](#) (primer vagy secunder POI + neurogén süketség, esetleg ataxia; <100 eset közölve)

Table I. Genes implicated in POF

Categories	Chromosome	Gene	Gene locus
Mutations identified	X chromosome genes	<i>FMR1</i>	Xq27.3
		<i>FMR2</i>	Xq28
	Autosomal genes	<i>BMP15</i>	Xp11.2
		<i>FOXL2</i>	3q22–q23
		<i>FSHR</i>	2p21–p16
		<i>LH receptor</i>	2p21
		<i>FSH beta variant</i>	11p13
		<i>LH beta</i>	19q13.32
		<i>Inhibin A</i>	2q33–q36
		<i>GALT</i>	9p13
		<i>AIRE</i>	21q22.3
		<i>EIF2B2, -4, and -5</i>	14q24.3, 2p23.3, 3q27
		<i>NOGGIN</i>	17q22
		<i>POLG</i>	15q25
		<i>DIAPH2</i>	Xq22
Candidate genes	X chromosome genes	<i>DFFRX</i>	Xp11.4
		<i>XPNPEP2</i>	Xq25
		<i>ZFX</i>	Xp22.3–p21.3
		<i>FSHPRH1</i>	Xq22
		<i>XIST</i>	Xq13.2
	Autosomal genes	<i>WT1</i>	11p13
		<i>ATM</i>	11q22.3
		<i>AT2</i>	Xq22–q23
		<i>c-kit</i>	4q12
		<i>SOX3</i>	Xq26–q27
Mutations not identified	Autosomal genes	<i>MIS</i>	19p13.3–13.2

Turner-szindróma: gondozás

Gyermekekori endokrin

- E2: 12-15 éves kortól, dózisémelés 3-6 havonta, követés:
Tanner, csontkor
- MPA vagy más gesztagén: vérzés vagy 12-24 hó kezelés után
- GH (5 percentil alatt mindenképpen)

POF-nak megfelelő gondozás (felnőtt endokrin)

Terhesség? (oocyta donáció vs. relatív kontraindikáció)

Társuló kórképek szűrése

- Szív UH: min. dg.-kor és 5 évente (neg. esetben)
- Vese UH: 1x (neg. esetben)
- TSH + fT4 (1-2 évente)
- Vérvkép, vese- és májfunkció, lipidek, ÉVC: 2 évente
- Anti-endomysialis antitest: dg.-kor
- Audiometria: dg.-kor és 10 évente (neg. esetben)



Swyer-szindróma (46XY) - genetika

Penetrancia: SRY deléció – 100%, egyéb: ismeretlen penetrancia

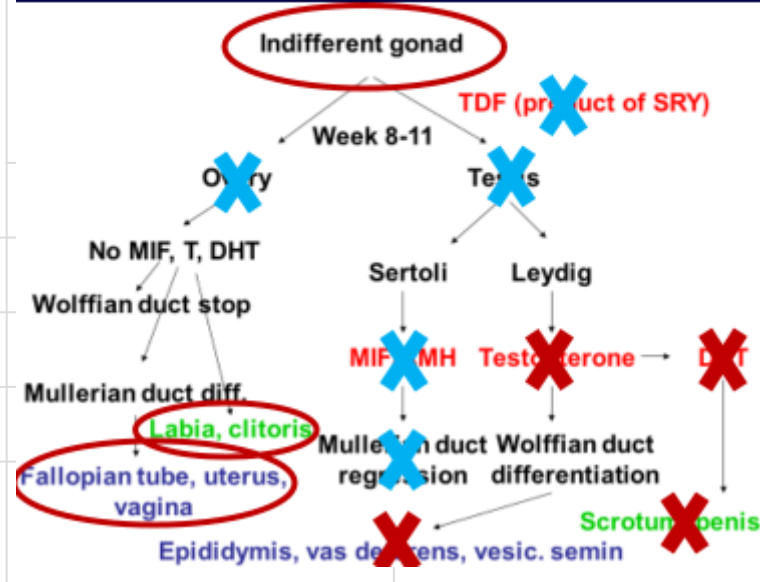
WNT4: MRKH szindrómában is lehet szerepe

NR0B1: X-linked adrenal hypoplasia congenita (AHC), hypogonadotrop hypogonadismus

NR5A1: AR AHC

Gene	Proportion of 46,XY DSD and 46,XY Complete Gonadal Dysgenesis Attributed to Mutations in This Gene (Disorder of sex development)	
	46,XY DSD	46,XY CGD
<i>SRY</i> (<u>Y</u>)	1% ¹	15% ²
<i>NR5A1</i> (<i>SF1</i>) (<u>AD</u>)	13%	0%
<i>DHH</i> (<u>AR</u>)	~20% ³	~50% ⁴
<i>NR0B1</i> (<i>DAX1</i>) (<u>X</u>)	Rare	Rare
<i>WNT4</i> (<u>AD</u>)	Rare	Rare

Swyer-szindróma
(XY komplett gonád dysgenesis, CGD)
1:80.000



Tripla X szindróma (47 XXX)

1:1000 lány

1959, Patricia A. Jacobs et. Al.: „superfemale” – hamar megbukott

Gyakran nem diagnosztizált, sokszor csak magasabb növény van

Magas növény, távol ülő szemek, szem epicanthus redő, hajlott V. ujj, megkésett beszédfejlődés, -20 IQ, idegesség, depresszió, önértékelési zavar, POI



A 9-es kromoszóma pericentrikus inverziója: 46XX, inv[9] [p11q13]

1-3% prevalencia (normál variáns?)

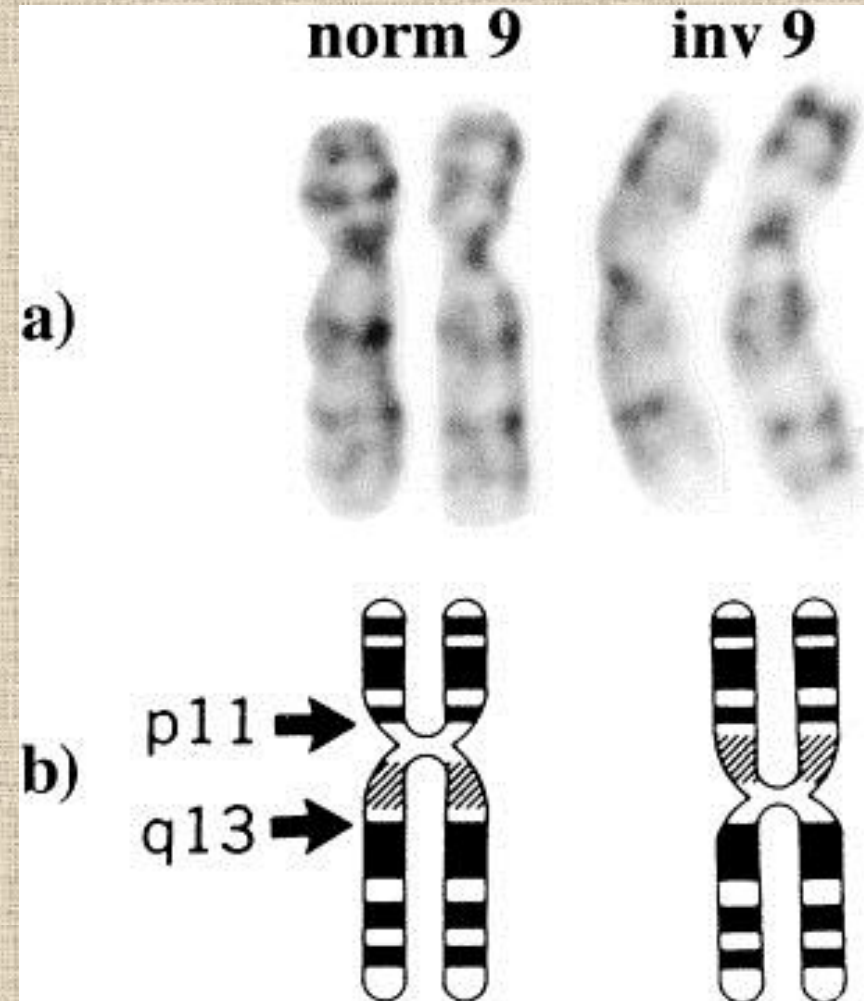
Infertilis ffi: 4,69%

Infertilis nő: 0,33%

(Mozdrani et al., 2007, Ind.J.Hum.Genet.)

9,33%: dysmorphia, congenit. malform.

(Babu et al, 2006, Ind. J. Hum. Genet.)



POI genetikai okai – FMR1 gén premutáció

FMR1 gén (Xq27.3) – FMRP (fragile X mental retardation protein) – transzlációt szupprimáló RNS kötő fehérje

(CGG)_n trinucleotid repeat szekvencia

n ≈ 30 – normál

n = 45-54 – „szürke zóna”: premutáció lehetősége az utódokban

n = 55-200 – premutáció

n > 200 – teljes („full”) mutáció

Öröklődés: X-hez kötött, de!: „*Sherman-féle paradox öröklődés*” / anticipáció

1. Kóros metilációs imprinting, promoterre terjedő hypermethyláció

2. Meioticus inekvális crossing-over: **CGG expansio** / rövidülés

3. Lyonisatio

4. Spermiumban full mutáció instabil → FXS ffi spermiumában premutáció

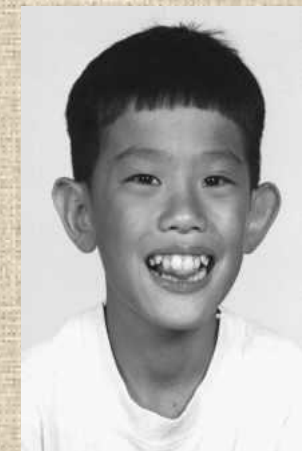
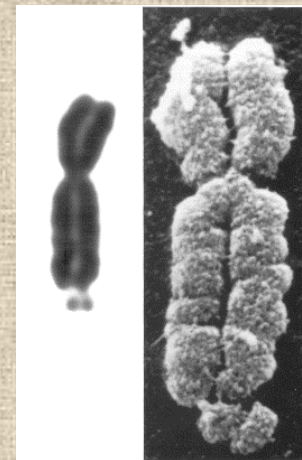
Betegségek:

Teljes mutáció: FXS (mentális retardáció 2. leggyakoribb oka, autizmus)

Premutáció: 1. FXTAS (fragilis X asszociált tremor/ataxia szindróma)

2. **POI** – premutáció esetén 15% kockázat, ill. POI (6-)15%-ában premutáció

FMR1 premutáció PCR szűrése: POI, ill. családi anamnesisben POI, FXTAS, FXS, ismeretlen eredetű mentális retardatio vagy autizmus (ACOG és Am. Coll. of Med. Genetics ajánlása)



POI genetikai okai – **BPES**

Blepharophimosis, ptosis, epicanthus inversus syndrome - ritka

FOXL2, 3q23 kromoszóma, AD öröklésmenet

BPES type I: BPES +POI

BPES type II: BPES

BPES fenotípus esetén POI mellett FOXL2 gén vizsgálata javasolt (ESHRE 2015), pozitív esetben genetikai tanácsadás

Prenatális diagnosztika lehetséges – indokolt?

©2010. The University of Iowa



POI autoimmun okai

POI 4-30 %-ában (thyreoidea: 25%, Addison: 3%, DM: 2,5 %)

AUTOIMMUN POLYGLANDULARIS SZINDRÓMA 1-ES TÍPUS RÉSZJELENSÉGEINEK GYAKORISÁGA

	Gyakoriság (%)
Major klinikai részjelenségek	
Krónikus mukokután candidiasis	75–100
Hypoparathyreosis	76–93
Addison-kór	60–75
Minor klinikai részjelenségek	
Endokrin részjelenségek	
Hypergonadotrop hypogonadismus	40–50
Hypothyreosis	12
Diabetes mellitus (1-es típus)	1–10
Hipofíziselégtelenség	1–7
Nem endokrin részjelenségek	
Krónikus aktív hepatitis	10–20
Krónikus atrófiás gastritis	10–15
Malabszorpciós szindróma	15–25
Anaemia perniciosa	10–15
Alopecia	20–35
Vitiligo	5–15
Sjögren-szindróma	12
Keratoconjunctivitis	12–35

AUTOIMMUN POLYGLANDULARIS SZINDRÓMA 2-ES TÍPUS RÉSZJELENSÉGEINEK GYAKORISÁGA

Endokrin részjelenségek	Gyakoriság (%)
Addison-kór	100
Autoimmun pajzsmirigybetegség	70
Diabetes mellitus (1-es típus)	50
Hypergonadotrop hypogonadismus	5–50
Diabetes insipidus	<1
Autoimmun hypophysitis	?
Hypoparathyreosis	igen ritka
Nem endokrin részjelenségek:	
krónikus aktív hepatitis, myasthenia gravis, anaemia perniciosa, immunthrombocytopenia, Sjögren-szindróma, rheumatoid arthritis, alopecia, vitiligo, coeliakia.	

APS III (APSIIf) = [APS II – Addison]

POF autoimmun okai

Autoantitestek:

Nem ovarium specifikus: 40%

- leggyakoribb (14-27%): anti-thyroid antitestek
- legfontosabb: anti-adrenal antitestek - poz. esetben autoimmun POI dg. felállítható, egyéb autoantitestnél nem (sp. POI 3%-ában adrenalis insuff., populáció 300x-osa!)

Ovarium specifikus: 4-69% (!) - Steroidtermelés enzimeit, Gonadotropinok és receptoraik, Zona pellucida, corpus luteum, oocyta

Anti-ovarian Ab poz.: POI-50%, kontroll-31% (rossz prediktor)

Celluláris immunrendszer eltérései:

- B-sejt szám \uparrow , T_{suppr} -sejt szám \downarrow , Perifériás aktivált T-sejt szám \uparrow (postmenopausában is, ösztrogén pótlása rendezi – POF-ban ok vagy okozat?), NK-sejt szám és aktivitás \downarrow
- Citokinek: follicularis atresia

Immungenetika

APS I.

- AIRE1 (autoimmune regulator, 21q22) gén AR mutációja – gyermekkori manifesztáció

APS II.

- Poligén öröklődés (HLA-DR3, HLA-DR4) asszociáció – felnőttkori manifesztáció

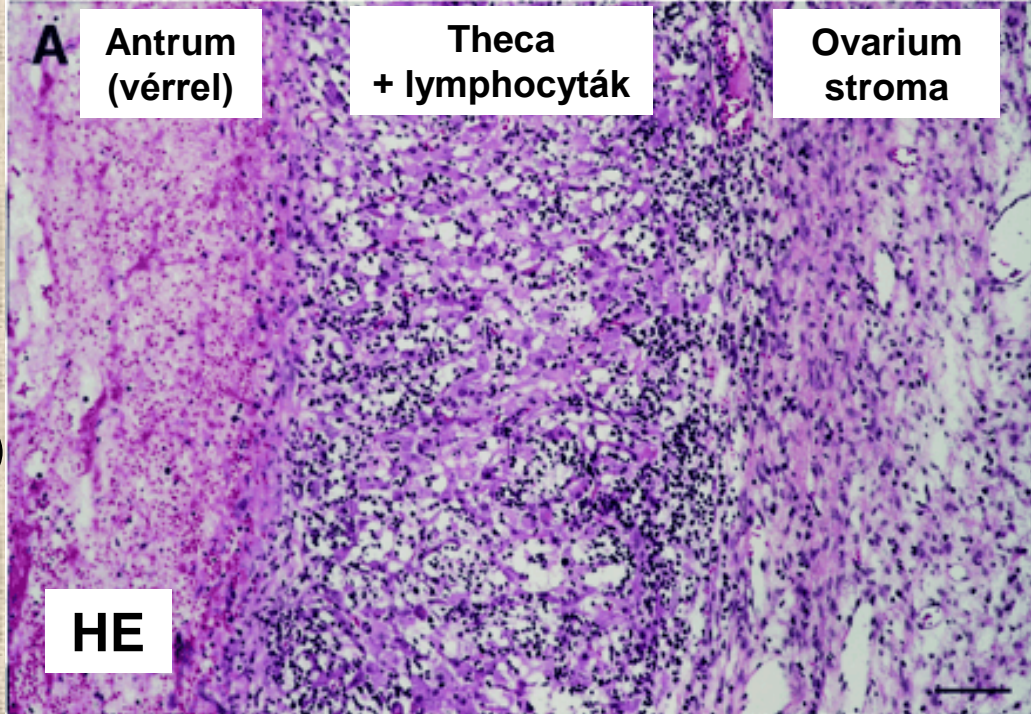
Autoimmun oophoritis

Lymphocytás infiltratio: secunder és érettebb folliculus **theca** →
Inhibin B norm. (granulosa s. termeli)
E2 alacsony

Inhibin miatt FSH emelkedés kisebb mértékű! (ld. Dg. kritériumokat)

Autoimmun POI: inhibin B 109 pg/ml
Idiopathiás POI: 18

Inhibin B 60 pg/ml cut-off esetén
autoimmun vs. Idiopathiás POI
elkülönítése: 86% sens., 85% spec.



Iatrogén POF – onkoterápia (kemo-, radio-, műtéti terápia)

Kismencedei műtét

- Oophorectomia, ovarium resectio, ovarium drilling
- Egyéb kismencedei operáció: ovarium vérellátásának rontása, gyulladás

Radioterápia

Sterilizing Dose (Gy)

Age at Treatment (yr)	Sterilizing Dose (Gy)	
	Mean (50%)	Effective (97.5%)
0	18.8	20.3
10	17.0	18.4
20	15.0	16.5
30	12.0	14.3
40	8.0	11.3

Mean Predicted Age of Ovarian Failure (yr)

Age at Treatment (yr)	Mean Predicted Age of Ovarian Failure (yr)			
	3 Gy	6 Gy	9 Gy	12 Gy
0	35.1	22.6	13.7	7.9
10	36.7	26.5	19.7	15.3
20	39.0	31.4	26.4	22.8
30	42.2	37.0	33.2	30.1

Kemoterápia

High Gonadal Toxicity	Moderate Gonadal Toxicity	Low Gonadal Toxicity
Cyclophosphamide	Cisplatin	Bleomycin
Chlorambucil	Adriamycin	Actinomycin D
Melphalan		Vincristine
Busulphan		Methotrexate
Nitrogen mustard		5-fluorouracil
Procarbazine		Taxanes

POI megelőzése – fertilitás megőrző módszerek hatékonysága és biztonságossága daganatos betegeknél

Table 2 Safety of removal and transplantation of ovarian tissue for different tumor entities [37].

Tumor entity	Level of evidence	Strength of recommendation	Risk of tumor cell dissemination
Leukemia	moderate	strong	high
Hodgkin's lymphoma	moderate	strong	low
Non-Hodgkin's lymphoma	low	weak	low
Breast cancer	moderate	strong	low
Sarcoma	low	weak	low
Gastrointestinal	low	weak	moderate
Gynecological	low	weak	low

Method	Pregnancy rate
Medical suppression	4–7%
Transposition of the ovaries	47.5%
Cryopreservation of oocytes	5% prospect of implantation per oocyte
Cryopreservation of ovarian tissue	25% per transplantation

POF okai – metabolikus, környezeti

Metabolikus ok

Galactosaemia

Galaktóz-1-foszfát-uridil-transzferáz deficiencia → galaktóz metabolitok felszaporodása → csírasejt vándorlás és túlélés ↓

Carbohydrate-deficient glycoprotein syndromák

Phosphomannomutase (PMM) gén mutációja, ritka, legtöbbször gyerekként halálos, minden szervet érint, hypothyreosisal járó POI felnőttben

Környezeti okok – bizonytalan etiológiai tényezők

- Vírus: **mumps** oophoritis (tbc, malária, HSV, CMV, VZV ? – tranziens?)
- Toxin: **cigaretta**zás (-2 év), nehézfémek, vegyszerek, peszticidek
- Epilepsia

POI-s beteg gondozása: genetikai és autoimmun szűrés

Test	Implications	
	Positive test	Negative test
Genetic/Chromosomal		
Karyotyping (for diagnosis of Turner syndrome)	Refer to endocrinologist, cardiologist and geneticist	A second analysis of the karyotype in epithelial cells (in case of high clinical suspicion)
Test for Y-chromosomal material	Discuss gonadectomy with the patient	
Fra-X	Refer to geneticist	
Autosomal genetic testing ¹		
Antibodies ²		
ACA/21OH antibodies	Refer to endocrinologist	Re-test in case of clinical signs or symptoms
TPO-Ab	Test TSH every year	

¹ not at present indicated in women with POI, unless there is evidence suggesting a specific mutation (e.g. BPES).

² POI of unknown cause or if an immune disorder is suspected.

POI-s beteg gondozása

Szűrések, a felismert társuló betegségek kezelése:

- Genetikai (családi anamnesis! - karyotipizálás, FMR1-PCR; Y: gonadectomia; Turner)
- Immunológiai (anti-adrenal, anti-thyroid, endokrin szervek funkciója)

Ösztrogénhiány kezelése:

- **HRT** – szisztémás ± lokális, egyéni, min. menop. szokásos koráig, emlő cc. rizikó nem nő, rutin követő vizsgálat nem kell csak tünet esetén; tilos: csak emlő cc., MVT?
- **COC** (ha a terhességet ki akarjuk zárni) – magasabb EE magas FSH miatt?
- **Pubertás indukció:** 12 éves kortól E2, kis dózis, ↑ 2-3 év alatt, gesztagén 2 év után vagy áttöréses vérzéskor; nem OAC!
- **Életmód** (cardiovascularis és osteoporoticus kockázat miatt) – egészséges étrend, sport, Ca, D-vitamin, dohányzás kerülése; jó HRT mellett DEXA ismétlés nem kell

Fertilitás:

- A dg. felállítása után a spontán terhesség esélye 5-10% (sporadikus ovuláció)
- Oocytá donáció + IVF-ET / Adoptáció

Pszichoterápia (IPOFA, International POF Assoc., www.pofsupport.org)

Androgénpótlás

- POI-ban testosteron, androstendion ↓: jelenleg nem javasolt a substitutio (max.24 hó)

Mikrobiológiai teszt: nem indokolt

Immunszuppresszió: nem hatékony (?) – 20-40mg/nap Prednisone 1-6 hó, ciklus, terhesség néhány esetben, DE: Cushing, osteonecrosis

POI és terhesség

Prekoncepcionálisan:

- **Genetikai és endokrin kivizsgálás**, ha még nem volt
- Genetikai eredet esetén **genetikai tanácsadás**
- **Előzményi kemoth.:** típustól függően echocardiographia
- **Turner-szindróma:** endokrin kivizsgálás (hypothyreosis), kardiológia + echo!

Terhesség alatt:

- **Spontán terhesség:** nem magasabb a szülészeti és neonatológiai kockázat
- **Petesejt donáció:** high-risk terhesség, aneuploidia szűrés a donor életkora alapján
- **Turneres beteg:** very high-risk, kardiológus, sz.e. genetikus bevonása

Fertilitás megőrzés: ki a célcsoport?

Orvosi indok:

- Családban genetikai POI (FMR1 premutáció, BPES; halmozott idiopathiás)
- Onkoterápia előtt
- (Korai) perimenopausa (DOR, poor responder) / magasabb életkor és partner hiánya

Kérésre („social freezing”):

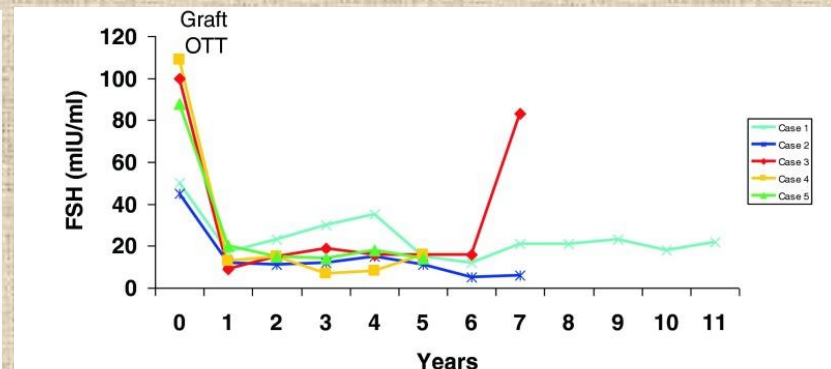
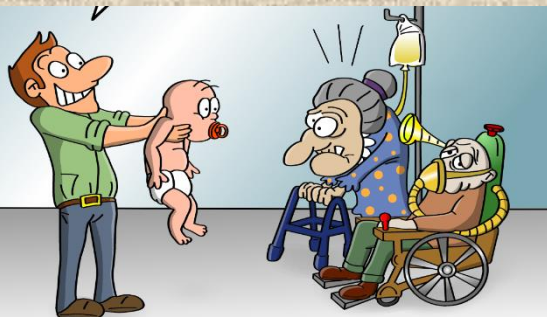
- Későbbi gyermekvállalási szándék betegség nélkül
- Egészségesebb fiatal ivarsejtre hivatkozás
- Későbbi HRT céljából (ovarium)

Kérdések:

Meddig fagyasztható?

Meddig életképes utána?

Milyen minőségű utána?



Case 1: second orthotopic transplantation at 5 years (still functioning after 11y)

Case 2: 3 pregnancies and deliveries (still functioning after 7y)

Case 3: second orthotopic transplantation at 2 years; 1 pregnancy (egg donation) and delivery

Case 4: 2 pregnancies and deliveries (still functioning after 5 years)

Case 5: graft still functioning after 5 years

***Köszönöm
a figyelmet!***

