

Πρώιμη Ωοθηκική Ανεπάρκεια (ΠΩΑ) : Παρουσίαση περιστατικών πέρα από το σύνδρομο Turner

Πιπεράκη Ασπασία¹, Ξεκούκη Παρασκευή², Στρατάκης Κωνσταντίνος³, Μιχαήλου Μαρία⁴, Σμυρνάκη Πηνελόπη⁴

¹Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών "Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα" ΕΚΠΑ, Αθήνα

²Ενδοκρινολογική Κλινική, ΠΑΓΝΗ, Ηράκλειο

³Μονάδα ΔΙΓΕΝΙΑ, ΕΔΙΜΟ & Εργαστήριο Γενετικής και Ιατρικής Ακριβείας, IMBB, ΙΤΕ, Ηράκλειο

⁴Ιατρείο Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας Π. Σμυρνάκη, Ηράκλειο

Πρώιμη Ωοθηκική Ανεπάρκεια (ΠΩΑ) :

- ❖ ετερογενής κλινική οντότητα
- ❖ διαταραχή της ωοθηκικής λειτουργίας πριν από την ηλικία των 40 ετών

Αίτια:

- Σύνδρομο Turner (45,X) και μωσαϊκισμοί
- Άλλα γενετικά αίτια π.χ. προμετάλλαξη FMR1 (σ. εύθραυστου X), αυτοσωμικές μεταλλάξεις
- Ιατρογενή αίτια (χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία)
- Μεταβολικά αίτια (γαλακτοζαιμία)
- Αυτοάνοσα αίτια (APS-1, μεμονωμένη ωοφορίτιδα, συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα)
- Λοιμώδη αίτια (ωοφορίτιδα από παρωτίτιδα)
- Ιδιοπαθής

Τα τελευταία

χρόνια: αύξηση της
επίπτωσης στις
εφήβους →
κυρίως στις μη-
ιατρογενείς και μη-
Turner πτώσεις

Ανησυχία για πιθανό
ρόλο
περιβαλλοντικών και
επιγενετικών
παραγόντων.

Διάγνωση:

- ✓ πρωτοπαθή/δευτεροπαθή αμηνόρροια/
διαταραχές κύκλου για τουλάχιστον 3 συνεχόμενους μήνες



✓ Εργαστηριακά:

↑FSH (>40 IU/ml) / ↑ LH

↓E2 (<50pg/ml)

Φυσιολογική προλακτίνης και
θυρεοειδική λειτουργία
(↓AMH)



Διερεύνηση:

- καρυότυπος
- έλεγχος σ. εύθραυστου X (προμετάλλαξη FMR1)
- αυτοαντισώματα (21- υδροξυλάσης)
- υπέρηχος έσω γεννητικών οργάνων
- μοριακός καρυότυπος
- γενετικός έλεγχος

Red Flags:

- Σημεία επινεφριδιακής ανεπάρκειας: υπόταση, μεσοδιάστημα τουλάχιστον 1 μήνα υπερμελαγχρωση, ηλεκτρολυτικές διαταραχές
→ άμεσο έλεγχο αντιεπινεφριδιακών αντισωμάτων
- Νοητική υστέρηση ή ΔΑΦ σε αρσενικά μέλη της οικογένειας
→ υποψία για σ. εύθραυστου X

Παρουσιάζονται αναδρομικά 5 ασθενείς με μη-ιατρογενή, μη-Turner ΠΩΑ που παρακολουθούνται σε παιδοενδοκρινολογικό ιατρείο στο Ηράκλειο τα τελευταία 15 χρόνια:

✓ Όλες προσήλθαν κατά την εφηβεία λόγω διαταραχών του εμμηνορρυσιακού κύκλου.

ID	Ηλικία προσέλευσης	Αιτία προσέλευσης	Κλινική εικόνα	Εργαστηριακός/Απεικονιστικός έλεγχος	Γενετικός έλεγχος	Σχόλια
P1	16 ετών	Α΄παθής αμηνόρροια	- Φυσιολογικό ανάστημα - Tanner III στο στήθος, χωρίς εξέλιξη	Υψηλές τιμές FSH και LH	Φυσιολογικός (46,XX) καρυότυπος	
P2	17 ετών (Αλβανικής καταγωγής)	Α΄παθής αμηνόρροια	- Υψηλό ανάστημα - Πλήρης απουσία δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου	Υψηλές τιμές FSH και LH	Φυσιολογικός (46,XX) καρυότυπος	- Σοβαρή οστεοπενία - Έγινε puberty induction
P3	16 ετών	Β΄παθής αμηνόρροια (εμμηναρχή: 13 ετών, ασταθής κύκλος ανά 4-5 μήνες)	- Φυσιολογικό ανάστημα - Tanner V στο στήθος	FSH=76,5mIU/mL LH=44,8mIU/mL E2=13,9pg/ml AMH<0,01ng/ml U/S: μικρές ωοθήκες	Φυσιολογικός (46,XX) καρυότυπος Αρνητικός έλεγχος για σ. εύθραυστου X (FMR1)	Φυσιολογική οστική πυκνότητα

ID	Ηλικία προσέλευσης	Αιτία προσέλευσης	Κλινική εικόνα	Εργαστηριακός/ Απεικονιστικός έλεγχος	Γενετικός έλεγχος	Σχόλια
P4	15,5 ετών	Β'παθής αμηνόρροια (αμηνόρροια από 3ετίας- εμμηναρχή 12,5 ετών)	- Φυσιολογικό ανάστημα - Tanner V στο στήθος	FSH=71,77mIU/mL LH=38,48mIU/mL E2<10pg/ml U/S: μικρές ωοθήκες με ολιγάριθμα ωοθυλάκια Αρνητικός έλεγχος αντισωμάτων έναντι 21-υδροξυλάσης	Φυσιολογικός (46,XX) καρυότυπος	Φυσιολογική οστική πυκνότητα
P5	11,5 ετών	Ασταθής κύκλος (ιστορικό πρώιμης ήβης- εμμηναρχή 9,5 ετών)	- Ύψος 15^η ΕΘ για την ηλικία και το φύλο - Tanner V στο στήθος - Προχωρημένη οστική ηλικία	FSH=128mIU/mL LH=67,4mIU/mL E2=5pg/ml AMH=0,05mg/ml U/S: μικρές ωοθήκες με ολιγάριθμα ωοθυλάκια	Μοριακός καρυότυπος: de novo ισοζυγισμένη μετάθεση του X χρωμοσώματος	Λαμβάνει αυξητική ορμόνη

✓ Όλες οι ασθενείς, με εξαίρεση την τελευταία, λαμβάνουν ορμονική υποκατάσταση.

Συμπερασματικά:

- ❖ Λόγω της αυξανόμενης επίπτωσης της ΠΩΑ στις εφήβους, απαιτούνται μελέτες για τον πιθανό ρόλο **περιβαλλοντικών παραγόντων**, ώστε να αναπτυχθούν **στρατηγικές έγκαιρης πρόληψης**.
- ❖ Ακόμη και **ισοζυγισμένες μεταθέσεις στο X χρωμόσωμα** μπορεί να διαταράξουν τη γονιδιακή έκφραση ή να προκαλέσουν **μη τυχαία αδρανοποίηση του X (skewed X-inactivation)**, επηρεάζοντας τελικά την ωοθηκική λειτουργία.
- ❖ Η **διαγνωστική και θεραπευτική** προσέγγιση πρέπει να είναι **εξατομικευμένη**, με στόχο όχι μόνο την **αντιμετώπιση** των ορμονικών διαταραχών αλλά και τη συνολική **βελτίωση της ποιότητας ζωής** των ασθενών.

Βιβλιογραφία:

1. Silvén H, Savukoski SM, Pesonen P, et al. Incidence and familial risk of premature ovarian insufficiency in the Finnish female population. *Hum Reprod*. 2022;37(5):1030-1036. doi:10.1093/humrep/deac014
2. Zhu X, Liu M, Dong R, et al. Mechanism Exploration of Environmental Pollutants on Premature Ovarian Insufficiency: a Systematic Review and Meta-analysis. *Reprod Sci*. 2024;31(1):99-106. doi:10.1007/s43032-023-01326-5
3. Committee opinion no. 605: primary ovarian insufficiency in adolescents and young women. *Obstet Gynecol*. 2014;124(1):193-197. doi:10.1097/01.AOG.0000451757.51964.98
4. Gruber N, Kugler S, de Vries L, et al. Primary Ovarian Insufficiency Nationwide Incidence Rate and Etiology Among Israeli Adolescents. *J Adolesc Health*. 2020;66(5):603-609. doi:10.1016/j.jadohealth.2019.11.315