Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo Vol 44 • No. 4
Copyright © 2007 por la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo

REVISIÓN

Falla ovárica prematura.

Premature Ovarian Failure.

Scaglia, J.

Bioquímico, Magister en Ingeniería Genética y Biología Molecular. Director del Laboratorio GeneLab de La Plata.

No hay verdades absolutas; todas las verdades son verdades a medias.
El error consiste en tratarlas como verdades absolutas.

ALFRED NORTH WHITEHEAD, 1953

Dedicado a José María (Chema) Cantú
1938-2007

Resumen

La Falla Ovárica Prematura (FOP) es el cese de la menstruación antes de los 40 años. También fue denominada como Menopausia Precoz. Esta patología afecta al 1 ó 2 % de las mujeres menores de 40 años. Existen distintas causas por las cuales se puede producir una FOP, pero las más frecuentes son las inmunológicas, farmacológicas y genéticas. De las causas farmacológicas, la principal es la quimioterapia. Existen muchos genes candidatos para la FOP, razón por la cual es necesario encontrar para, cada población, que mutaciones o polimorfismos correlacionan mejor con el fenotipo. El tratamiento de la FOP debe estar apuntado a prevenir no sólo las enfermedades a largo plazo sino que, además, debe lograr una buena calidad de vida.
(Rev Argent Endocrinol Metab 44:242-247, 2007)

Abstract

Premature Ovarian Failure (POF), also called Precocious Menopause, is the cessation of the ovarian function prior to the age of 40. This pathology affects 1-2 % women below 40 years of age. There are many factors inducing POF, however most frequent are of immunological, pharmacological and genetic origin. Chemotherapy is the most common pharmacological cause. There are many candidate genes for inducing POF, which it makes necessary to find in every population mutations or polymorphisms that best correlate with the phenotype. Treatment of POF must be directed not only to prevent long term pathologies but also to achieve a good quality of life.
(Rev Argent Endocrinol Metab 44:242-247, 2007)

Dirección Postal: javierscaglia@genelab.com.ar
Palabras clave: FOP
Key words: POF
Recibido: 12-09-07 **Aprobado:** 9-10-07

Introducción

La Falla Ovárica Prematura (FOP) fue definida hace muchos años por de Moraes-Ruehsen y colaboradores como el cese patológico de la menstruación antes de los 40 años [1]. También fue denominada como Menopausia Precoz.

La elección de los 40 años de edad para separar menopausia prematura de menopausia fisiológica es arbitraria. Si se definiera como anormal aquellos valores por encima o por debajo de dos desvíos estándares de la edad media de la menopausia, la edad de 43 años sería la más apropiada como límite inferior para el cese natural de la menstruación [2].

Según la Organización Mundial de la Salud, la insuficiencia ovárica puede provenir de un desorden ovárico primario o por causas secundarias como por ejemplo: anorexia nerviosa.

Esta patología afecta al 1 ó 2 % de las mujeres menores de 40 años [3]. Es una enfermedad heterogénea caracterizada principalmente por amenorrea, elevación de las gonadotrofinas y disminución de estrógenos lo que provoca un hipogonadismo hipergonadotrófico.

Independientemente de esta condición se ha reportado que estas mujeres presentan desarrollo de folículos ováricos en un 78% y ovulan en un 46% cuando se las reemplaza con estrógenos [4].

Las pacientes con FOP tienen una historia de menstruaciones típica con una edad normal en la menarca, seguida de períodos regulares. La enfermedad luego se presenta con oligomenorrea o amenorrea abrupta.

El objetivo del presente trabajo es revisar las posibles causas, presentación clínica, criterios diagnósticos, si existe algún patrón genético heredable y los posibles tratamientos de esta patología.

Síntomas

Las mujeres con FOP pueden experimentar los síntomas menopáusicos, o podrían ser asintomáticas. Los ciclos menstruales pueden cambiar en cuanto a la cantidad, la duración o la regularidad o podrían cesar completamente. Esta afección puede ser citada de forma imprecisa como la causa de trastornos ovulatorios en mujeres que están transitando sus últimos años reproductivos.

Causas

Existen distintas causas por las cuales se puede producir una FOP, estas pueden dividirse en foliculares, genéticas, iatrogénicas y autoinmunes. La tabla 1, tomada de un trabajo de Corrine K. Welt [5], muestra las causas más frecuentes de FOP y sus porcentajes relativos.

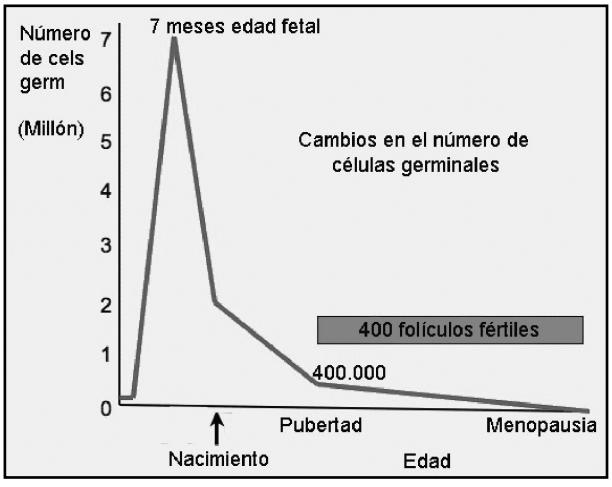
Foliculares

Fisiológicamente el número de folículos primordiales llega a un máximo de 7.000.000 a los cinco meses de la edad fetal (Fig.1). Al nacimiento el número de folículos ováricos primordiales llega a 2.000.000 y a 400.000 en la pubertad. Este descenso es ligeramente estable desde la pubertad hasta los 37 años y luego se acelera para llegar a un número de 1.000 folículos en el momento de la menopausia.

Tabla 1. Causas de Falla ovárica prematura.

	N°positivos/N°testeado	%
Cariotipo anormal	9/25	36
Anticuerpos antiovarios	15/50	30
Anticuerpos antitiroideos	12/47	26
Anticuerpos adrenales	0/38	0
Anticuerpos antinucleares	7/21	33
Cualquier anticuerpo autoinmune	25/52	48
Quimioterapia	5/56	9
Historia fliar de menop< 40 años	13 /56	23

Figura 1. Evolución del número de folículos con la edad.



Más del 99% de los folículos del *pool* inicial sufrirá atresia o apoptosis y sólo 400 podrán ser recluidos, seleccionados y ovulados en la vida de una mujer.

Se puede postular que una FOP puede estar dada por un descenso en el *pool* inicial de los folículos primordiales, por una atresia folicular acelerada o por una maduración folicular interrumpida.

Genéticas

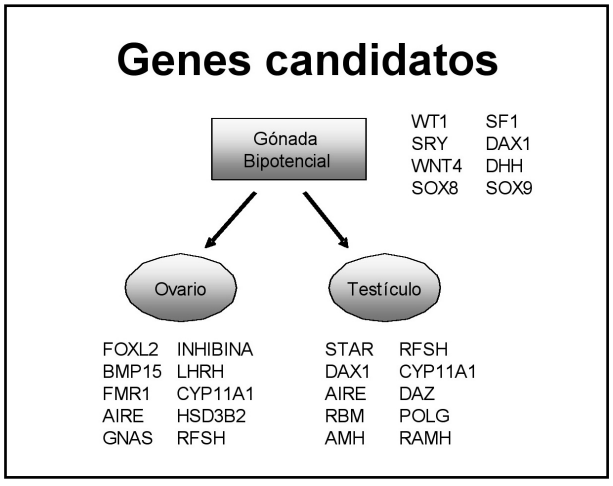
Desde hace décadas que se intenta relacionar a la FOP con un gen o mejor aún con un grupo de genes que permitan entender y predecir las probabilidades de una paciente de desarrollar FOP.

Es así que algunos genes han sido identificados por influencias en el desarrollo o función del eje Hipotálamo-Hipófisis-Gonadal, estos pueden ser factores de transcripción, proteínas de la matriz, hormonas, receptores, enzimas etc.

La FOP es ocasionalmente familiar, sugiriendo bases genéticas en algunos casos. El locus FOP ha sido identificado en Xq13.3-q21, también puede estar asociada con diferentes repeticiones de trinucleótidos en el sitio frágil (FRAXA) y mutaciones o polimorfismos en la sub unidad alfa de la Inhibina, tanto como mutaciones en el factor de trascripción FOXL2 en BPESI [6].

De lo que no hay dudas observando la figura 1, es que se trata de una patología multigénica que puede estar dada por mutaciones o polimorfismos en genes que actúan en la etapa embriológica (Gónada Bipotencial) o genes que actúan en gónadas (Ovario y Testículo) y en la hipófisis. (Fig.2)

Figura 2. Genes candidatos para Falla ovárica prematura.



Es muy importante destacar el rol que pueden tener en esta patología los polimorfismos de algunos genes. Un ejemplo de ésto lo constituye el estudio de dos polimorfismos en el gen de la Inhibina realizado por Andrew N. Shelling y colaboradores. Este grupo investigó los polimorfismos ***C1032T*** en el gen de Inhibina βA y el ***G769A*** en el gen de Inhibina?.

Lo destacado de este estudio es que el cambio de C por T produce la misma proteína a pesar de tener un impacto aparentemente directo con la probabilidad de desarrollar FOP. Concretamente, encontraron que estos polimorfismos estaban presentes (especialmente el ***G769A***) en el 7% de las mujeres estudiadas con FOP mientras que sólo lo encontraron en el 0.7% de las mujeres sin FOP usadas como control [7].

Otro de los genes recientemente relacionado con la FOP es el ***BMP15*** que mapea en el brazo corto del cromosoma X y presenta un patrón hereditario recesivo. [8]

Este gen tiene un rol importante en la foliculogénesis. La proteína BMP15 se sintetiza a partir de la iniciación de la proliferación de las células foliculares. Estas células son indispensables para continuar el crecimiento ovocitario, razón por la cual la expresión de BMP15 es intraovocitaria.

Un grupo de la Universidad de Milán estudió tres mutaciones y un polimorfismo en este gen. Las tres mutaciones (Y235C, R68W, A180T) sólo se encontraron en las pacientes con FOP, mientras que el polimorfismo (262insLeu) se encontró en 2 de 166 mujeres con FOP y en 5 de 95 mujeres con menopausia después de los 55 años, usadas como control. [9] Esto demostraría un asociación entre las tres mutaciones y la FOP.

Lo que estos ejemplos demuestran, es que hay mucho por hacer en lo que respecta a las causas genéticas de la FOP. Es evidente, que algunas mutaciones que cambian la secuencia normal de aminoácidos de las proteínas responsables del crecimiento y maduración del folículo pueden ser responsables de algunas de las tantas causas genéticas de la FOP.

Iatrogénicas

Están dadas por tratamientos médicos que pueden o no ser farmacológicos y que como reacción secundaria provocan la FOP.

Un ejemplo de ésto es la quimioterapia en la cual el daño citotóxico se muestra irreversible en los ovarios, donde las células germinales son limitadas en número y no pueden ser regeneradas [10].

El primer estudio de quimioterapia adyuvante sistémica de cáncer de mama mostró el cese de menstruaciones en el 40% de las pacientes tratadas.

El riesgo de daño celular está directamente relacionado con la edad del paciente.

A mayor dosis acumulada, mayor índice de FOP causada. Las pacientes tratadas con un ciclo de ciclofosfamida experimentan FOP entre un 10 y 33% en jóvenes y adultos respectivamente, este índice aumenta a un 33% y 81% con 6 ciclos y a un 61% y 96% con 12 ciclos de ciclofosfamida.

Los datos sugieren que hay una correlación directa entre la intensidad-dosis y el índice de FOP.

Autoinmunes

Algunos casos de FOP son debidos a la falta de reconocimiento del propio sistema inmunológico, principalmente contra el ovario. Se relaciona a la FOP con la enfermedad autoinmune en el 15-30% de los casos [11].

La característica de estos casos es la presencia de anticuerpos principalmente anti ovarios que sólo están presentes en la fase inicial de la destrucción folicular.

Son causas de FOP autoinmune:

a) La presencia de autoanticuerpos contra el ovario.

b) Infiltración linfocítica en biopsias ováricas.

c) Asociación entre el desarrollo de FOP y otras enfermedades autoinmunes.

La autoinmunidad en la tiroides es la más prevalente (14%) de las anormalidades autoinmunes endocrinas asociadas reportadas en pacientes con FOP.

El lupus eritematoso sistémico (LES), anticuerpos antinucleares y factores reumatoideos han sido también reportados con una frecuencia mayor que la normal en pacientes con FOP. [12]

Presentación clínica

El principal motivo de consulta es la amenorrea antes de los 40 años. Esta amenorrea está acompañada de sofocos que son producidos por las "oleadas" de FSH, vaginitis, dispareunia, disuria y dolores articulares.

Criterios diagnósticos

Son clínicos y bioquímicos, es necesario que tengan una amenorrea de más de cuatro meses como signo clínico destacado y con menos de 40 años de edad.

En el laboratorio se esperan dos determinaciones de FSH mayores a 40 mUI/ml y de Estradiol menores de 20 ng/ml con una diferencia de entre 30 y 45 días.

No está del todo clara la utilidad de distintos tests como el de Clomifeno y el de LHRH para medir reserva folicular.

Es sumamente importante descartar problemas endocrinos que puedan estar provocando la amenorrea como hiperprolactinemias, presencia de anticuerpos, hipotiroidismo, etc.

En mujeres con FOP antes de los 35 años se sugiere un estudio cromosómico (cariotipo) para descartar deleciones o trisomías fundamentalmente del cromosoma X.

Tratamiento

La FOP debe tratarse siempre, inexcusablemente y la terapia estará sujeta a la individualidad del caso, lo mismo que la adecuación del tratamiento. Significa esto que el objetivo primario es otorgarle a estas pacientes, que son siempre jóvenes, el mejor standard de calidad de vida, por lo que la terapia, además de farma-cológica deberá ser interdisciplinaria.

Tal y como sucede con la menopausia, el tratamiento más comúnmente utilizado para tratar la FOP es la terapia de reemplazo hormonal (TRH). Pero, a pesar de que las dosis de estrógeno y de progesterona (y en algunas ocasiones, las de testosterona) serán más altas que las utilizadas por la TRH en los casos de menopausia; estos niveles irán incrementándose gradualmente para que su organismo cuente con el tiempo necesario para ir acostumbrándose y adaptándose a dichas hormonas.

A pesar de que existen opiniones contradictorias acerca de cuál es el límite de tiempo para que la TRH sea segura e inocua para la salud de las mujeres menopáusicas, la mayoría de los expertos concuerdan en que la TRH es más segura para las muje-

res que padecen FOP. Esto se debe a que la TRH es utilizada para reemplazar los niveles hormonales que estas mujeres deberían tener naturalmente.

Por el contrario, durante la menopausia, la TRH busca prolongar la existencia de los niveles de estrógeno y de progesterona en circulación. Es necesario recordar que por naturaleza, las mujeres menopáusicas no poseerán altos niveles de estrógeno ni de progesterona.

Independientemente de las generalidades que se mencionaron, se pueden clasificar los posibles tratamientos en tres categorías:

1. FOP sin deseos de fertilidad

Terapia de reemplazo hormonal (TRH) similar al de la menopausia normal.

2. FOP con deseos de fertilidad:

Se le propone donación de ovocitos, tras la TRH de "preparación endometrial", utilizando valerianato de estradiol (E2V) vía oral a dosis creciente con progesterona natural micronizada en vía oral, vaginal o intramuscular en solución oleosa.

La transferencia de embriones puede ser uterina o tubárica que incrementa los resultados de tasas de gestaciones.

3. FOP de origen autoinmune

Si el origen de la FOP es por presencia de auto anticuerpos y existen deseos de fertilidad, lo primero que debemos hacer es TRH o eventualmente contracepción y "observación expectante" ya que muchos cuadros ceden espontáneamente con reducción de los niveles de auto-Anticuerpos [13].

Si se intenta usar terapia con corticoides, deberán aplicarse no menos de 20 mgr/día de Prednisona para conseguir una completa inhibición cortico-adrenal. Es sumamente importante la estricta vigilancia de secundarismos que son muy frecuentes y graves.

Informando a la paciente

Es importante informar a las pacientes que aún la insuficiencia ovárica primaria puede hasta revertirse en forma espontánea. En el 10% de pacientes podrían ocurrir embarazos espontáneos luego del diagnóstico.

Aconsejar y asegurar

Los temas mas destacados en FOP son fertilidad, calidad de vida, osteporosis y herencia.

Con respecto a Fertilidad, hay que recordar que no hay tratamientos que reviertan el problema de anovulación y a su vez las parejas deben ser informadas de los riesgos y beneficios de las diferentes opciones terapéuticas.

El tratamiento con gonadotrofinas trae un riesgo de exacerbar fallas ováricas no reconocidas. La terapia con corticoides para una FOP autoinmune no es un tratamiento con resultados comprobados.

La calidad de vida es un término muy general que de alguna manera define el bienestar en distintos aspectos a corto, mediano y largo plazo. En FOP la falta de estrógenos y el aumento de gonadotrofinas (fundamentalmente FSH) provocan trastornos físicos y emocionales.

Los trastornos físicos más frecuentes son síntomas vasomotores, la paciente suele acudir a la consulta por sofocos, producto de "oleadas" de FSH, vaginitis, dispareunia, disuria y dolores Articulares entre otros.

También preocupan a estas mujeres la influencia en la salud provocada por la falta de estrógenos como riesgo de osteoporosis y aumento de enfermedad cardiovascular. Es aconsejable el seguimiento y la ínter consulta con especialistas en estas áreas.

Siempre existe la posibilidad de que la FOP pueda ser transmitida a las hijas, fundamentalmente en los casos en los que estén ligadas a alguna mutación o polimorfismo en genes candidatos para FOP como hemos mencionado anteriormente. En estos casos sólo es aconsejable analizar la misma mutación que presente la madre.

Conclusiones

La falla ovárica prematura es una patología que puede ser causada por muchos factores, entre los mas destacados se encuentran los inmunológicos, genéticos y iatrogénicos.

La autoinmunidad fundamentalmente expresada con auto anticuerpos contra el ovario, explican casi el 30 % de las fallas ováricas prematuras, sin embargo es difícil detectar estos anticuerpos porque apa-

recen en la etapa temprana de la destrucción del ovario.

Como mencionamos anteriormente son muchos los genes que mutados pueden causar FOP, por lo tanto la explicación de la genética o de las causas genéticas de la FOP solo puede darse por la relación de una de estas mutaciones en pacientes que tengan esta enfermedad. Es decir que resulta muy difícil el estudio de todos los genes que potencialmente estén involucrados en la falla ovárica.

Es importante tener en cuenta causas secundarias que provoquen FOP como por ejemplo tratamientos farmacológicos, oncológicos, stress, desordenes hormonales, etc. Para poder de esta manera intentar remediarla FOP resolviendo las causa externas que la está provocando.

Podría agregarse que los factores de riesgo de estas pacientes son: cardiovasculares, óseos, urogenitales y reproductivos, significando que deben ser evaluadas periódicamente. Se discute y no hay evidencia probada acerca de la utilidad de la biopsia ovárica translaparoscópica, dado que agregaría un factor de riesgo al quitar superficie al ovario, que es muy pequeño y puede no ser representativa.

Resulta imprescindible el adecuado consejo médico para aclarar dudas acerca de la fertilidad, enfermedades a largo plazo fundamentalmente cardiovasculares y osteoporosis, herencia y factores psicológicos.

Agradecimientos

A los doctores Orlando y Lucrecia Forestieri, por los conocimientos y su amistad.

Bibliografía

1. **de Moraes-Ruehsen, M.; Jones, G.S.** 1967 Premature ovarian failure. Fertil Steril 18:440–461
2. **Hoek, A.; Schoemaker, J.; Drexhage A.** Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. Endocrine Reviews 1997; 18: 107-134.
3. **Goswamy, D.; Conway, G.S.** 2005 Premature Ovarian Failure. Hum Reprod Update 11:391–410
4. **Taylor, A.E.; Adams, J.M.; Mulder, J.E. y col.** 1996 A randomized, controlled trial of estradiol replacement therapy in women with hypergonadotropic amenorrhea. J Clin Endocrinol Metab 81:3615–3621.
5. **Corrine, K.** Welt, J Clin Endocrinol Metab, February 2005, 90(2):826–830

Foliculares

6. **Kauffman, R.P.; Castracane, V.D.** Premature Ovarian Failure Associated with Autoimmune Polyglandular Syndrome: Pathophysiological Mechanisms and Future Fertility. Journal of Women's Health 2003 12,(5): 513-520.
7. **Andrew N. Shelling y col.** Human Reproduction Vol.15, No.12 pp. 2644–2649, 2000)
8. **Layman J. y col.** Clin Endocrinol Metab, May 2006, 91(5):1673–1676.
9. **Elisa Di Pasquale y col.** J Clin Endocrinol Metab 91: 1976–1979, 2006.
10. **Poirot, C.; Vacher-Lavenu, M.C.; Helardot, P. y col.** Human ovarian tissue cryopreservation: indications and feasibility. Hum Reprod 2002; 17:1447–1452.
11. **Kutteh, W.H.** Immunology of multiple endocrinopathies associated with premature ovarian failure. The Endocrinologist 1996;6:462-466.
12. **Somers, E.C.; Marder, W.; Christman, G.M. y col.** Arthritis Rheum. 2005 Sep; 52(9):2761-7.
13. **Selva, A.; Ordi, J.** "Ooforitis autoinmune y anticuerpos anti-ovario". Med. Clin., 1989; 92:501.