

Falla ovárica prematura. Causa o consecuencia

Premature ovarian failure. Cause or consequence

Claudia V. Peyrallo

Sección Reproducción, Servicio de Ginecología, Hospital Rivadavia, Buenos Aires, Argentina

E-mail: cpeyrallo@gmail.com

Resumen

La falla ovárica prematura se define como la amenorrea (por lo menos de 4 meses) acompañada de 2 determinaciones de hormona foliculoestimulante mayores de 40 mU/l y estrógenos bajos, en mujeres menores de 40 años. La incidencia es de 1 en 10.000 mujeres menores de 20 años; 1 en 1000 mujeres menores de 30 años; y 1 en 100 en mujeres menores de 40 años.

A pesar de todas las causas posibles conocidas, en la mayoría de los casos la etiología permanece desconocida.

La falla ovárica prematura es mucho más que un conjunto de síntomas físicos. Los problemas psicosociales y reproductivos asociados a ella requieren de una atención integral multidisciplinaria de estas pacientes.

Palabras clave: insuficiencia ovárica, genética, inmunidad, infertilidad, factores psicosociales.

Abstract

Premature ovarian failure is defined as amenorrhea (at least 4 months) accompanied by 2 measurements of follicle stimulating hormone greater than 40 mU/l and low estrogen in women under 40 years. The incidence is 1 in 10,000 women under age 20, 1 in 1000 women under 30 and 1 in 100 women under 40 years.

Although all known possible causes, in most cases the etiology remains unknown.

Premature ovarian failure is much more than a set of physical symptoms. Psychosocial and reproductive problems associated with it require a multi-disciplinary comprehensive care of these patients.

Keywords: ovarian failure, genetics, immunity, infertility, psychosocial factors.

Introducción

En 1942, Fuller Albright describió por primera vez un cuadro clínico caracterizado por amenorrea, gonadotrofinas elevadas y estrógenos bajos en mujeres jóvenes (1). Diferentes denominaciones se le han dado a esta entidad: menopausia precoz, falla ovárica prematura o insuficiencia ovárica primaria. Este último término probablemente sea el más adecuado, ya que sugiere que la

actividad folicular puede recuperarse, incluso varios años posteriores al diagnóstico, y permitir el embarazo (1,2).

La insuficiencia ovárica prematura se define como la amenorrea (por lo menos de 4 meses) acompañada de 2 determinaciones de hormona foliculoestimulante mayores de 40 mU/l y estrógenos bajos, en mujeres menores de 40 años (1-3). La incidencia es de 1 en 10.000 mujeres menores de 20 años; 1 en 1000 mujeres menores de 30 años; y 1 en 100 en mujeres menores de 40 años (4,5).

Se involucraron 3 mecanismos probables en el desarrollo de la insuficiencia ovárica prematura:

- Aceleración de la apoptosis.
- Bloqueo de la maduración folicular.
- Activación folicular prematura.

Un gran número de causas se presumen como responsables de la insuficiencia ovárica prematura (3):

- Anormalidades cromosómicas o mutaciones genéticas.
- Desórdenes metabólicos.
- Desórdenes autoinmunes.
- Iatrogenia.
- Infecciones virales.
- Toxinas y otros factores del ambiente y los hábitos de vida.

A pesar de todas las causas posibles mencionadas, en la mayoría de los casos la etiología permanece desconocida (1,3,5,6).

La insuficiencia ovárica prematura provoca un cuadro clínico de deficiencia estrogénica y anovulación. Síntomas vasomotores, atrofia genitourinaria y dispareunia son algunos de ellos (3,5,6).

El 76% de los casos de insuficiencia ovárica prematura se desarrollan luego de una pubertad normal y de menstruaciones normales regulares establecidas (7). Algunas veces ocurre luego de la suspensión de los anticonceptivos orales, o como falla en la reanudación de las menstruaciones luego de un parto; en otras, tienen antecedentes de alteraciones menstruales previamente a la instalación del cuadro clínico florido. Sin embargo, el

10% se presenta como una amenorrea primaria. A pesar de que las pacientes manifiestan síntomas climatéricos, el 50% tiene una variable e impredecible función ovárica residual, y aproximadamente entre el 5 al 10% son capaces de lograr embarazo (2).

La insuficiencia ovárica prematura es mucho más que un conjunto de síntomas físicos. Los problemas psicosociales y reproductivos asociados a ella requieren una atención integral multidisciplinaria de estas pacientes. Comparadas con la población general, las mujeres con insuficiencia ovárica prematura tienen mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y óseas, como el infarto de miocardio y la osteoporosis (8).

En términos de secuelas psicológicas, se han reportado sentimientos de distrés y confusión al momento del diagnóstico e información acerca de la enfermedad. También se observan con frecuencia síntomas de ansiedad y depresión, con efectos negativos para la sexualidad de estas pacientes, lo que indica la necesidad de mejorar su atención integral (9).

No se han establecido aún criterios diagnósticos para insuficiencia ovárica prematura, sin embargo, es necesario realizar el diagnóstico diferencial con otras patologías que provocan amenorrea (10). Dosajes hormonales, la hormona antimülleriana y el conteo folicular con ecografía transvaginal son estudios que habitualmente se utilizan para evaluar la reserva folicular (11). Las causas genéticas más comunes son anomalías cromosómicas del X y premutaciones de FMR1. La detección de anticuerpos carece de especificidad y sensibilidad (12).

Fisiopatología

El tamaño del *pool* folicular determina la concentración de los marcadores endocrinos.

La disfunción folicular y la depleción folicular son los mecanismos de acción más frecuentes de la insuficiencia ovárica prematura (6). La disfunción se refiere a que los folículos permanecen en los ovarios, pero un proceso patológico impide su normal funcionamiento (p. ej., una mutación en el receptor de la hormona foliculoestimulante) (6). En cambio, la depleción folicular indica que no quedan folículos primordiales en los ovarios. Esta condición puede deberse a una inadecuada cantidad de folículos primordiales inicial determinada intraútero, a un gasto acelerado de los folículos o a una destrucción folicular debido a tóxicos o enfermedades autoinmunes (6). Sin embargo, en la mayoría de los casos de insuficiencia ovárica prematura, la fisiopatología permanece desconocida.

Causas

Debido al gran número de causas posibles de insuficiencia ovárica prematura, surgieron diferentes cla-

sificaciones. En la **TABLA 1** podemos observar posibles causas de insuficiencia ovárica prematura según su etiología y en la **TABLA 2**, según su mecanismo de acción.

Causas genéticas

Las causas genéticas de la insuficiencia ovárica prematura pueden ser cromosómicas o causadas por genes, involucrando el cromosoma X o los autosomas (13). Las anomalías del cromosoma X representan el 13% de los casos, y la premutación del gen *Fragil mental retardation 1* (FMR1), el 6% (14). Además hay muchos reportes de polimorfismos y mutaciones en genes relacionados con formas esporádicas de esta enfermedad.

Anomalías cromosómicas

Las anomalías cromosómicas han sido descritas como una enfermedad familiar, pero también en forma esporádica, de insuficiencia ovárica prematura. Casi todas las formas de defectos están involucradas, incluida la monosomía del X (síndrome de Turner), la trisomía del X, mosaicismos del cromosoma X, deleciones y translocaciones balanceadas X/autosomas (12).

Síndrome de Turner

El síndrome de Turner es la monosomía del cromosoma X (45,X). Su incidencia es de 1 en 2500 nacidas vivas. En el 60% de los casos junto con la línea celular 45,X se encuentran otras líneas celulares, que en circunstancias puede tener un cromosoma Y en su composición, conformando mosaicos (15). Clínicamente se presenta con fenotipo femenino, como una amenorrea primaria con talla baja, cuello en esfinje, cúbito valgo e infantilismo sexual (15). Las gónadas son disgenéticas y la falla ovárica se debe a una aceleración en la atresia folicular (16).

Trisomía del X

La trisomía del cromosoma X (47, XXX) es una aneuploidía que se observa en 1 de cada 1000 nacidas vivas, pero solo el 10% de los casos son diagnosticados. Si bien los mosaicos no son la forma más frecuente de presentación, pueden observarse aproximadamente en el 10%, cariotipos como 46,XX/47,XXX o 47,XXX/48,XXXX o incluso combinaciones con líneas celulares de síndrome de Turner como 45,X/47,XXX o 45,X/46,XX/47,XXX. Las características clínicas incluyen epicanto, hipertelorismo, fisuras palpebrales, defectos en los dedos, pie plano y *pectus excavatum*. La hipotonía e hiperextensibilidad suelen estar presentes (17). Existen múltiples reportes de trisomía X con insuficiencia ovárica prematura. Un estudio que realizó un *screening* genético en pacientes con insuficiencia ovárica prematura encontró que el 3% de los casos presentaba una trisomía del X (18).

Etiología	Factores de riesgo conocidos	Métodos diagnósticos
Genéticos	Anormalidades cromosómicas	Cariotipo
	Mutaciones de genes relacionados con la insuficiencia ovárica prematura ligados al X	Screening genético de FMR1, BMP-15
Metabólica	Mutaciones de genes relacionados con la insuficiencia ovárica prematura ligados a los autosomas	Screening genético de GDF-9, FOXL-2, FSHR, LHR, FSH-β, LH-β
	Galactosemia	Historia familiar, síntomas, niveles enzimáticos, screening genético de GALT
	Déficit de 17 hidroxilasa	Síntomas, niveles hormonas sexuales gonadales y adrenales, screening genético de 17α-hidroxilasa
Autoinmune	APS, s. del ojo seco, miastenia gravis, artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico	Dosaje de diferentes anticuerpos y autoanticuerpos
Iatrogenia	Quimioterapia, radioterapia, cirugías	Dependiente de la edad y la dosis
Virus	HIV, parotiditis	Síntomas, anticuerpos
Ambiente, hábitos de vida	Tóxicos, cigarrillo	

APS (síndrome autoinmune pluriglandular)

TABLA 1. Clasificación de insuficiencia ovárica prematura por la etiología (3).

<p>Disfunción folicular <i>Defecto de señalización</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Mutación del receptor de hormona foliculoestimulante (FSHR). Mutación del receptor de hormona luteinizante (LHR). Pseudohipoparatiroidismo Tipo 1a (GNAS). <p><i>Defecto enzimático</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Deficiencia aislada de 17α-hidroxilasa o 17,20 liasa (CYP 17a1). Deficiencia de aromatasa (CYP19). <p><i>Autoinmunidad</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Ooforitis linfocítica autoinmune. Síndrome poliglandular autoinmune, incluyendo enfermedad tiroidea y adrenal. Poliendocrinopatía autoinmune-candidiasis-distrofia ectodérmica (AIRE). <p>Depleción folicular <i>Insuficiencia inicial del número folicular</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Síndrome de blefarofimosis, ptosis y epicanto inverso (FOXL2). Disgenesia gonadal 46,XY (SRY y otros). Otros síndromes y genes asociados con una insuficiencia inicial del número de folículos que no han sido descritos. <p><i>Pérdida acelerada espontánea de folículos</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Síndrome de Turner (completo y mosaicos). Trisomía y polisomías del X, variantes mosaico. Macrodeleciones Xp o Xq. Translocaciones autosómicas o del X.

TABLA 2 (1)

Rearreglos del cromosoma X

Existe una *región crítica* en el brazo largo del cromosoma X (Xq13.3 a q27) relacionada con la función y el desarrollo del ovario. Se han propuesto diferentes mecanismos, entre ellos, las deleciones y las translocaciones (19). Sin embargo, también se han descrito deleciones del brazo corto del cromosoma X. Consecuentemente, ambos brazos del cromosoma X parecen contener importantes genes involucrados en la función ovárica.

Genes involucrados en la insuficiencia ovárica prematura

Muchos genes han sido involucrados en el desarrollo de la insuficiencia ovárica prematura. Los genes responsables figuran en la **TABLA 3**.

BMP15 (bone morphogenetic protein 15)

El BMP15 está localizado en el Xp11,2, es miembro de una superfamilia de factores de crecimiento involucrada en diversos procesos celulares durante el desarrollo embrionario (20). Si bien en algunos estudios se ha encontrado alguna relación entre la BMP15 y la insuficiencia ovárica prematura, su contribución a la patogénesis es aún incierta (21).

FMR1 (fragile X mental retardation 1)

Un número creciente de publicaciones ha demostrado una asociación entre la insuficiencia ovárica prematura y las premutaciones para el síndrome de X frágil (FMR1) (23). El síndrome de X frágil es la causa

más común de retraso mental hereditario. La genética del síndrome es compleja. Los sujetos afectados tienen más de 200 repeticiones del triplete CGG en la región 5' no traducida del gen FMR1. Esto da como resultado la **mutación completa** que se refiere a un alelo con más de 200 repeticiones. Alelos con menos de 40 CGG son **normales**; repeticiones entre 40 y 55 es una zona **intermedia o zona gris**; y entre 55 y 200 es una zona relativamente inestable llamada **premutaciones (FIGURA 1)**.

Las premutaciones pueden expandirse a una mutación completa cuando es transmitida por las mujeres. En los hombres, la premutación puede permanecer igual, expandirse en menos o en más. Nuevos estudios sugieren que los alelos repetidos de la "zona gris" pueden estar asociados a la insuficiencia ovárica prematura (23).

Los portadores de la premutación del gen FMR1, que tienen entre 55 a 200 repeticiones, pueden no estar afectados. Sin embargo, además de la insufi-

	Genes	Localización de los genes
Genes ligados al X	BMP15	Xp11,2
	FMR1	Xq27,3
	FMR2	Xq28
Genes autosómicos	LHR	2q33-q36
	FSHR	2p21
	INHA	2p21
	FOXL2	3q23
	FOXO3	6q21
	ER α	6q25
	SF1	11q13
	ER β	14q23,2
	CYP19A1	15q21,1

TABLA 3. Genes involucrados en el desarrollo de la insuficiencia ovárica prematura (4).

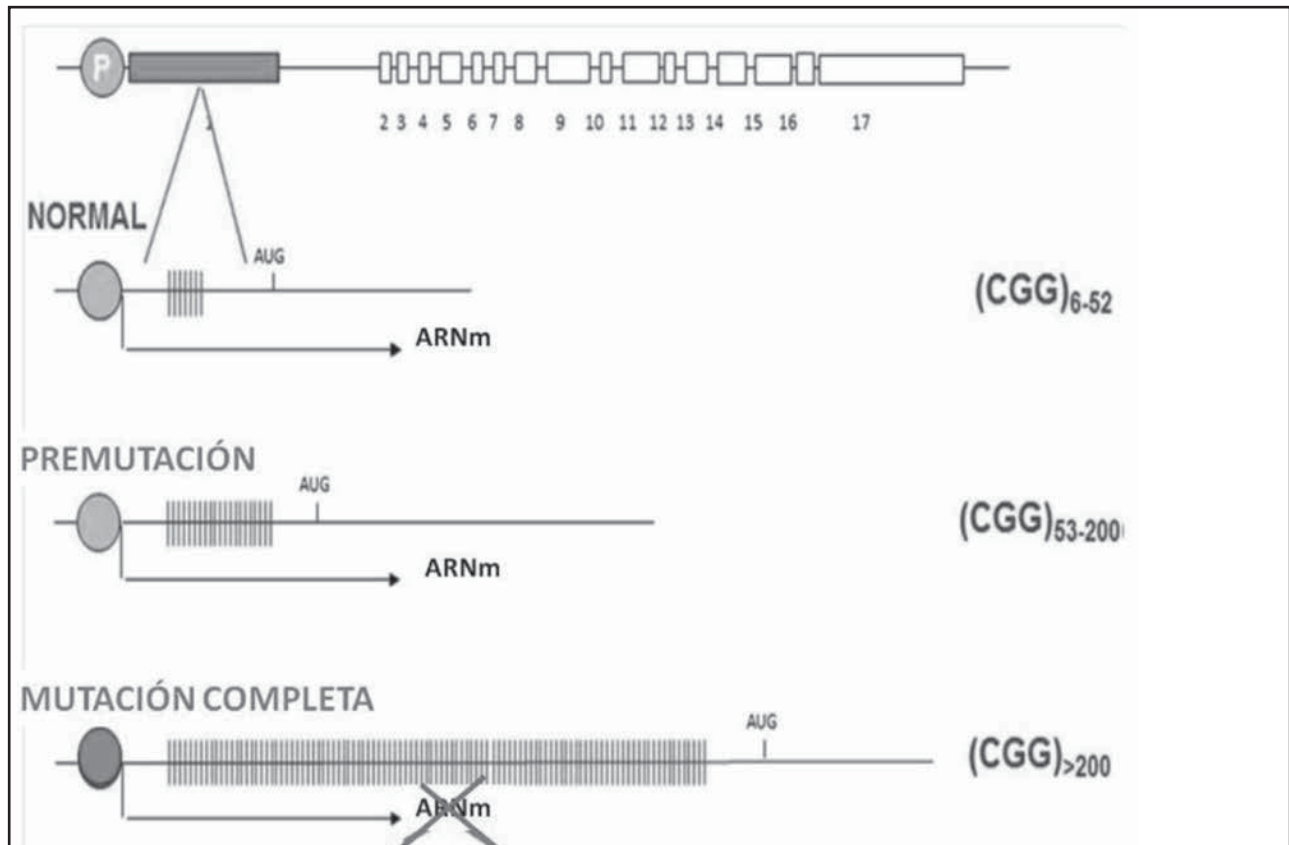


FIGURA 1. Repetición en la variación de los alelos del gen de FMR1 en pacientes normales, premutadas y con mutación completa (4).

ciencia ovárica prematura, los portadores de la premutación, particularmente los hombres, pueden presentar, junto con el síndrome del X frágil, un síndrome de ataxia-temblor (FXTAS) (24).

El 12 al 28% de las pacientes portadoras de premutaciones presenta insuficiencia ovárica prematura (22). El número de repeticiones de CGG parece influir en el momento de la menopausia.

El mecanismo por el cual la premutación causa una falla ovárica permanece desconocido. En los sujetos con premutaciones parece haber un aumento del ARNm del FMR1 y una disminución de la proteína de FMR1 (25).

A pesar de que en las mujeres con insuficiencia ovárica prematura se reduce su fertilidad, el embarazo puede ocurrir espontáneamente. Muchas de estas mujeres pueden estar intentando concebir o haciendo tratamientos de fertilidad en el momento que se les realiza el diagnóstico de insuficiencia ovárica prematura. El conocimiento del riesgo de ser portadora de una premutación y tener un hijo con retraso mental ayuda a estas pacientes a decidir la utilización de óvulos propios o donados. El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) recomienda el *screening* para la premutación FMR1 a todas las pacientes con insuficiencia ovárica prematura y con niveles elevados de hormona foliculoestimulante antes de los 40 años, previamente al inicio de un tratamiento de fertilidad (26).

FMR2 (fragil X 2 mental retardation syndrome)

El gen de FMR2 está localizado en el Xq28 y, del mismo modo que el gen de FMR1, contiene una repetición de un triplete de nucleótidos dentro del exón 1. También existen mutaciones completas y premutaciones. El mecanismo es similar al del gen FRM1 828. Se han descrito deleciones del gen FMR2 en mujeres con insuficiencia ovárica prematura (27).

Mutaciones del receptor de hormona foliculoestimulante y hormona luteinizante (FSHR y LHR)

Las mutaciones del gen del FSHR son el resultado de la producción de receptores que, o bien no se unen a la hormona foliculoestimulante o no pueden traducir la señal normalmente iniciada por la unión de la hormona al receptor para provocar hipogonadismo primario. Como se señaló anteriormente, una mutación del gen del FSHR que da como resultado la producción de receptores que se unen mal a la hormona foliculoestimulante fue identificado en algunas mujeres jóvenes con insuficiencia ovárica prematura (28).

La mutación del gen del LHR ha sido reportada en mujeres con amenorrea secundaria, hormona luteinizante aumentada y hormona foliculoestimulante normal.

INHA (inhibina, alfa)

El gen *INHAA* codifica en 2q33-q36. Algunos estudios sugieren que el gen INHA estaría involucrado en la etiología de la insuficiencia ovárica prematura (29). La falla ovárica sería el resultado de mutaciones en el gen de *INHA*, lo que disminuye los niveles de inhibina y, como consecuencia, incrementa la concentración de hormona foliculoestimulante.

FOXL2 (forkhead box L2) y SF1 (splicing factor 1)

El gen *FOXL2* se localiza en el 3q23. Las mutaciones en el gen *FOXL2* son responsables de síndromes de blefarofimosis-ptosis-epicanto inverso (BPES) tipo I e insuficiencia ovárica prematura (30).

El gen *SF1*, localizado en el 11q13, también conocido como *NR5A1*, es esencial para el desarrollo gonadal. El *SF1* es crucial para la regulación de la expresión de las enzimas involucradas en la esteroidogénesis ovárica (31).

FOXO3a (forkhead box O3)

El gen *FOXO3a*, ubicado en 6q21, pertenece a una familia *forkhead* de genes, a la que también pertenecen los genes *FOXL2* y *FOXO1A*. La expresión del *FOXO3a* ocurre en el ovario, donde juega un rol en su desarrollo y función (32). Se necesitan más estudios para confirmar su relevancia en la determinación de insuficiencia ovárica prematura.

ER (receptor de estrógeno)

Los estrógenos actúan a través de receptores estrogénicos que tienen 2 subtipos: $ER\alpha$ y $ER\beta$, codificados respectivamente por los genes *ESR1* en 6q21.1 y *ERS2* en 14q23.2 (33). Se ha encontrado una significativa asociación entre el *ESR1* y el *CYP19* (citocromo P450) en el desarrollo de la insuficiencia ovárica prematura (34).

Desórdenes metabólicos

La *galactosemia* es una enfermedad hereditaria causada por el déficit de la galactosa 1-fosfato uridil transferasa (GALT). La galactosemia clásica conduce a diversos niveles de disfunción ovárica (35). Si bien la morfología de los ovarios al momento del nacimiento era normal, al examinar los ovarios en mujeres jóvenes con galactosemia, se ha observado una disminución del número de folículos primordiales. Se ha hipotetizado como mecanismo de acción que la acumulación de galactosa sería tóxica y provocaría un daño directo sobre los ovarios (35).

La deficiencia de 17α -hidroxilasa también se ha postulado como causa de insuficiencia ovárica prematura (36).

Causas autoinmunes

La etiología autoinmune constituye aproximadamente el 5% de los casos de insuficiencia ovárica prematura (37). Varios estudios sugieren que muchos de los casos se deben al resultado de la acción directa de la autoinmunidad sobre los ovarios.

La presencia de anticuerpos circulantes contra las células productoras de esteroides y la infiltración linfocitaria del tejido ovárico es la característica de la insuficiencia ovárica autoinmune (37). Además de los autoanticuerpos, la alteración de las células T y la disminución del número y la actividad de las *células natural killer* pueden ser responsables del daño autoinmune a los ovarios (36).

Una de las razones por las que se comenzó a sospechar de la autoinmunidad como causa de insuficiencia ovárica prematura fue su asociación con enfermedades endocrinas autoinmunes. Estos autoanticuerpos muestran cierta especificidad por las enzimas involucradas en la producción de las hormonas esteroideas, como la p450 17 α -hidroxilasa (38).

La insuficiencia ovárica prematura puede presentarse en forma aislada o como parte de una enfermedad autoinmune poliglandular. Se han descrito algunos anticuerpos en formas aisladas de insuficiencia ovárica prematura; se han identificado anticuerpos contra la zona pelúcida en el 5,6%, que inhiben el desarrollo folicular. También anticuerpos contra los FSHR y LHR. Se han encontrado anticuerpos antitiroideos, anticélulas de la pared gástrica, células de Langerhans y receptor para acetilcolina y anticuerpos anti-ADN en pacientes con insuficiencia ovárica prematura (38). Sin embargo, debido a la baja especificidad de los anticuerpos anticélulas productoras de esteroides, no se recomienda su dosaje de rutina para realizar el diagnóstico (1).

El 10% de las mujeres con enfermedad de Addison presenta insuficiencia ovárica prematura; en aquellas con síndrome autoinmune poliglandular tipo 1 (APS1), la frecuencia es mucho mayor, del 50 al 60% (37).

Hay abundante evidencia que indica que la autoinmunidad es responsable de la insuficiencia ovárica prematura en los casos asociados a enfermedades tiroideas autoinmunes, enfermedad de Addison y otras poliendocrinopatías autoinmunes. En los casos aislados de insuficiencia ovárica prematura, la evidencia del origen autoinmune no es tan fuerte (38).

Iatrogenia

La quimioterapia y la radioterapia, terapias de diferentes enfermedades neoplásicas, son la causa de buena parte de las insuficiencias ováricas prematuras (39). Los efectos de la quimioterapia y la radioterapia dependen del tipo de droga, la dosis y el lugar de irradiación (40).

La ciclofosfamida es un agente alquilante no célula-específico que provoca un riesgo del 40% de sufrir una insuficiencia ovárica prematura (40). Se ha reportado que los agentes alquilantes son tóxicos de alto riesgo para las gónadas, mientras los vinca alcaloides, antraciclina y antimetabolitos son de bajo riesgo (41). El estudio histológico de los ovarios después del tratamiento con agentes alquilantes, antimetabolitos, antraciclina, vinca alcaloides o prednisona muestra fibrosis cortical, daño de los vasos sanguíneos y una reducción del número de folículos (42). Las drogas antineoplásicas interrumpen los procesos celulares, frenan la proliferación celular y, por lo tanto, causan daño folicular y del estroma ovárico (41). Durante la quimioterapia, el uso de análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas parece prevenir el daño ovárico, ayuda a mejorar la función ovárica y a aumentar las chances de embarazo luego del tratamiento.

El 26% de las pacientes que reciben radioterapia en el abdomen sufre insuficiencia ovárica prematura (40). A pesar de los esfuerzos que se realizan para proteger los ovarios durante el tratamiento radiante, es muy difícil conservar su funcionamiento. Incluso la irradiación craneal puede afectar la ovulación y la fertilidad por la alteración del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (41).

Cirugías como la histerectomía pueden también causar insuficiencia ovárica prematura por afectación de la circulación ovárica o por inflamación (43).

Virus

Varios casos de de ooforitis, posteriores a una infección por el virus de las paperas, se han reportado como causantes de insuficiencia ovárica prematura (3).

También se han reportado casos de insuficiencia ovárica prematura en pacientes HIV positivas. Los estudios indican que la infección o el tratamiento con los retrovirales causan empeoramiento de la función ovárica, de la fertilidad y, finalmente, insuficiencia ovárica prematura (44).

Tóxicos, medio ambiente y hábitos de vida

En las últimas 5 décadas se ha comprobado que el humo del *cigarrillo* es un tóxico reproductivo, ya se ha demostrado una fuerte relación entre el tabaquismo y la disminución de la fertilidad. Se ha reportado que en las mujeres fumadoras, se adelanta la edad de la menopausia entre 1 a 4 años (45). Hay varios posibles mecanismos por los cuales el humo del cigarrillo puede estar involucrado en el adelanto de la edad de la menopausia (46). Los estudios sugieren que las fumadoras tienen niveles más elevados de hormona foliculoestimulante y hay cambios en los niveles de la hormona antimülleriana (47). Las toxinas del tabaco pueden afectar la reserva

ovárica, acelerando la atrofia folicular y la atresia a través de la apoptosis de los folículos primordiales (48).

Entre los disruptores endocrinos que producen insuficiencia ovárica prematura se encuentran el éter metílico de etinilenglicol, 2 bis bromometil, 1-3 propanodiol, benzopireno, dimetil-benzantraceno.

Sustancias químicas naturales como fitoestrógenos, genisteína y coumestranos, que se encuentran en los alimentos, también actúan como disruptores endocrinos. Tienen baja afinidad por los receptores estrogénicos. Algunos de ellos son componentes de las leches de fórmula que se utilizan para la alimentación de los lactantes. También se encontraron en la materia fecal de los infantes que consumían leche de soja (49).

Los tóxicos ambientales, incluidos los disruptores endocrinos, metales pesados, solventes, pesticidas, plásticos, químicos industriales y humo de cigarrillo, se asociaron con efectos adversos en la reproducción y falla ovárica. Sin embargo, los mecanismos de acción de estos tóxicos no están completamente dilucidados.

Presentación clínica

En ausencia de otros síntomas, los trastornos menstruales o los cambios en el ritmo menstrual pueden ser la primera señal de insuficiencia ovárica prematura. La ausencia de menstruación en jóvenes de 15 años (amenorrea primaria) o el cese de menstruaciones por más de 4 meses (amenorrea secundaria) justifican el inicio del estudio para llegar al diagnóstico. Los estudios también deberían realizarse en jóvenes con oligomenorreas o en aquellas que tengan menos de 9 ciclos por año (1).

Los niveles séricos de gonadotropinas están elevados y los estrógenos, bajos. La deficiencia estrogénica provoca sofocos, sudores nocturnos y sequedad vaginal. Sin embargo, debido a la función intermitente del ovario presente en el 50 al 70% de las mujeres con insuficiencia ovárica prematura, se puede observar ausencia de síntomas vasomotores o sequedad vaginal. Este hecho no debe disuadirnos de hacer el diagnóstico en mujeres jóvenes con trastornos menstruales (50).

El modo de presentación puede ser variable: trastornos del ciclo, infertilidad o síntomas vasomotores. Algunas pacientes debutan con síntomas de déficit estrogénico en las pastillas de placebo, aquellas que están tomando anticonceptivos orales (51).

Otras de las características para tener en cuenta son la presencia de síntomas como la anorexia, la disminución de peso, dolor abdominal, debilidad, fatiga o aumento de la pigmentación de la piel, sugerentes de insuficiencia adrenal (52).

Tener en cuenta la historia personal o familiar de enfermedades autoinmunes, como falla poliglandular autoinmune, hipotiroidismo, enfermedad de Graves, in-

suficiencia adrenal primaria, vitíligo, miastenia gravis, hipoparatiroidismo, candidiasis mucocutánea recurrente y diabetes tipo I (52).

El antecedente familiar de insuficiencia ovárica es relevante ya que el 10% de los casos son familiares. Se debe investigar historia familiar de síndrome de X frágil, retardo mental, retraso madurativo, parkinsonismo, temblor, ataxia o demencia porque aproximadamente el 6% de las insuficiencias ováricas primarias se asocian con premutaciones del gen FMR1 (25).

Durante el examen físico deben buscarse estigmas de síndrome de Turner, como talla baja, cuello en esfinge, cúbito valgo. La mayoría de las mujeres con insuficiencia ovárica prematura tienen un desarrollo normal y no presentan defectos físicos. Pero ocasionalmente puede encontrarse ptosis (síndrome blefarofimosis-ptosis-epicanto inverso), bocio (enfermedad de Graves o tiroiditis de Hashimoto).

Aspectos psicosociales de la insuficiencia ovárica prematura

Las secuelas psicológicas reportadas por las pacientes con insuficiencia ovárica prematura fueron angustia y confusión al momento de realizar el diagnóstico. Aumento de la ansiedad y depresión, timidez, baja autoestima y efectos negativos sobre la sexualidad fueron algunos de los síntomas manifestados por estas mujeres (9).

Un pobre funcionamiento psicosocial se ha asociado a la insuficiencia ovárica prematura (53). La mayor problemática se manifiesta a través de los problemas de fertilidad y síntomas menopáusicos, especialmente sofocos y sudores nocturnos.

La infertilidad suele ser devastadora para aquellas mujeres que esperaban tener hijos en el futuro. Sin embargo, el impacto psicológico no siempre depende de la planificación de hijos o del número de hijos que tenían previamente. Para algunas mujeres lo más importante es la pérdida de la capacidad potencial de procrear (9).

Los síntomas vasomotores, como los sofocos y el sudor nocturno, pueden tener diferente connotación dependiendo de la causa de la insuficiencia ovárica prematura. Si es una mujer sobreviviente de un cáncer, los síntomas vasomotores le pueden parecer un efecto adverso aceptable al hecho de sobrevivir a un cáncer. En cambio, si la causa de la insuficiencia ovárica prematura es idiopática, los síntomas provocarán angustia y ansiedad (54).

Las mujeres con insuficiencia ovárica prematura son un grupo heterogéneo, y es probable que el impacto que provoca en el funcionamiento psicosocial esté influenciado por una serie de factores, incluyendo la causa, la edad y etapa de la vida en que se realizó el diagnóstico (55).

Las mujeres más jóvenes pueden tener mayor dificultad para enfrentar los síntomas menopáusicos, si no cuentan con una adecuada red de contención. El estigma de la menopausia suele ser más importante a edades tempranas (56). Las pacientes que se adaptan a la insuficiencia ovárica prematura mejoran el funcionamiento psicosocial.

En diferentes estudios se ha reportado insatisfacción de las pacientes al momento del diagnóstico. Las mujeres perciben la necesidad de que los médicos destinen más tiempo a informarlas sobre la patología, consecuencias, pronóstico y posibles tratamientos. La información inadecuada puede ser motivo de angustia, sumada a la que provoca la enfermedad (57).

Varios estudios sugieren que diferentes tipos de estrés activan el sistema endocrino, lo que puede provocar cambios inmunológicos (58). Por otra parte, recientes publicaciones indican que el estrés crónico podría incrementar la vulnerabilidad para padecer diferentes enfermedades (59).

Si bien en el campo de la psicoimmunoneuroendocrinología, el papel del estrés es importante ante la aparición de una enfermedad física, en la práctica es difícil identificar si un determinado evento es el causante del cese de las menstruaciones (59).

En un estudio argentino, no encontraron síntomas de depresión en las pacientes con insuficiencia ovárica prematura, pero sí cuadros de ansiedad (60). Ellos encontraron eventos de estrés psicosocial sucedidos durante un año antes del cese de las menstruaciones. Podríamos plantear entonces la posibilidad de que un evento que someta a las mujeres a un estrés marcado pueda funcionar como puntapié inicial para el desencadenamiento de eventos neurobiológicos, inmunológicos y hormonales, que finalmente concluyan en una insuficiencia ovárica.

Diagnóstico

El diagnóstico de insuficiencia ovárica prematura se puede realizar en mujeres menores de 40 años con irregularidades menstruales y niveles de hormona foliculoestimulante mayores de 40 mU/l. No se requiere la presencia de amenorrea para el diagnóstico, debido a que muchas mujeres tienen ciclos espontáneos por la función ovárica intermitente, que se mantiene en ocasiones hasta varios años después de iniciado el proceso. En las pacientes con función ovárica intermitente, la medición de la hormona foliculoestimulante puede ser engañosa y encontrarse en valores no tan altos, por ejemplo, 15 mU/l; pero si esto se acompaña con estradiol alto, 80 pg/ml, ya está indicando una disminución de la fertilidad y ocultando una posible insuficiencia ovárica prematura.

La evaluación de una insuficiencia ovárica prematura oculta puede realizarse con los elementos clásicos

para valorar la reserva ovárica, que son: niveles de hormona foliculoestimulante en 3° día del ciclo, hormona antimülleriana y conteo ecográfico de folículos antrales.

La presencia de síntomas vasomotores, como los sofocos, sudores nocturnos y sequedad vaginal, es sugestiva de insuficiencia ovárica prematura, ya que no suelen estar presentes en otras causas de alteraciones menstruales. Sin embargo, como ya mencionamos, la ausencia de estos síntomas no descarta el diagnóstico de insuficiencia ovárica prematura, porque muchas mujeres, a causa de la función intermitente de los ovarios, tienen niveles de estradiol que las mantienen asintomáticas.

Es importante realizar un diagnóstico temprano de la insuficiencia ovárica prematura para prevenir las posibles complicaciones a largo plazo, como la osteoporosis y enfermedad cardiovascular (51). Una vez que se efectúa el diagnóstico, otras evaluaciones deberán realizarse para determinar la causa y la presencia de enfermedades coexistentes.

Aproximadamente el 3% de las mujeres con insuficiencia ovárica primaria o prematura pueden tener una insuficiencia adrenal autoinmune asintomática (52). Como *screening* se debería solicitar anticuerpos antiadrenal y anticuerpos anti-21 hidroxilasa. Generalmente, el desarrollo de los trastornos menstruales asociados a la insuficiencia ovárica prematura precede en varios años la aparición de la insuficiencia adrenal sintomática. Las mujeres en quienes se detecta autoinmunidad adrenal tienen un riesgo del 50% de sufrir insuficiencia adrenal.

No hay marcadores séricos válidos que puedan predecir potenciales pacientes de insuficiencia ovárica prematura. Los anticuerpos antiovarios que pueden medirse en suero no son constantes, por lo tanto, no se recomienda su utilización (61).

Las mujeres jóvenes con insuficiencia ovárica prematura tienen un mayor riesgo de padecer hipotiroidismo autoinmune. Por ello se recomienda la evaluación tiroidea con tirotrófina y anticuerpos antiperoxidasa.

El cariotipo es otro de los estudios básicos que deben realizarse en mujeres con insuficiencia ovárica prematura.

Hay una relación establecida entre la insuficiencia ovárica prematura y la premutación del gen FMR1, responsable del síndrome de X frágil (62). En casos familiares de insuficiencia ovárica prematura se ha encontrado el 14% de asociación con premutación del gen FMR1 y en casos esporádicos, la prevalencia es del 2%. Diferentes organizaciones profesionales recomiendan el *screening* de la premutación del gen FMR1 a las mujeres con insuficiencia ovárica prematura (27).

La insuficiencia ovárica primaria implica un riesgo de osteoporosis, por lo tanto, la densitometría ósea puede utilizarse como método de evaluación (1).

Tratamiento

Se deberá proveer a las mujeres de una adecuada información y consejería para aceptar este difícil diagnóstico. Idealmente las pacientes deberían ser atendidas en centros especializados en menopausia, donde puedan satisfacer todas las necesidades que se presenten.

La terapia hormonal es el pilar del tratamiento de la insuficiencia ovárica prematura. La recomendación es continuar hasta la edad de la menopausia natural. Puede utilizarse hormonoterapia o anticoncepción combinada con estrógeno-gestágeno. Estos últimos son más aceptados en mujeres más jóvenes. Las mujeres con insuficiencia ovárica prematura necesitan dosis más altas de estrógenos que las que se utilizan en la terapia de reemplazo hormonal en pacientes con síndrome climatérico a una edad adecuada.

No hay evidencia de que la hormonoterapia en estas mujeres aumente el riesgo de cáncer de mama (63).

Algunas pacientes reportan disminución de la libido o disfunción sexual a pesar de estar recibiendo una adecuada dosis de estrogenoterapia. En estos casos se podría considerar la administración de andrógenos (64).

El uso de antirresortivos, como los bifosfonatos, calcio y vitamina D, se recomienda en aquellas pacientes con osteoporosis.

Las pacientes con diagnóstico de insuficiencia ovárica prematura tienen un riesgo de embarazo espontáneo del 5 al 15%. Durante el período de intermitencia de la función ovárica se pueden utilizar inductores de la ovulación y realizar tratamiento de fertilidad. En los casos en que no es posible utilizar los óvulos de la paciente, porque los ovarios no responden a la estimulación, o bien porque es una portadora de una premutación del gen FMR1 (X frágil), se recomienda un tratamiento de alta complejidad como una fertilización in vitro, con óvulos donados. Pueden utilizarse técnicas como preservación de ovocitos o de embriones cuando, por algún motivo, se debe postergar el embarazo. La preservación de tejido ovárico aún se considera experimental, a pesar de que hay varias publicaciones al respecto (65).

En las mujeres que no desean embarazo debe considerarse el uso de la anticoncepción hormonal.

Como ya se ha mencionado, el diagnóstico de insuficiencia ovárica prematura es traumático para la mayoría de las pacientes. Se han reportado altos niveles de ansiedad y depresión en las escalas comparadas con un grupo control (66).

Al igual que con todos los diagnósticos que alteran los planes de vida, el acompañamiento, el aliento y la contención ayudan a retomar el control y la confianza en sus vidas. El sentimiento de dolor y pérdida de la posibilidad de tener hijos es esperable en estas mujeres. La discusión sobre el proceso de duelo luego del diag-

nóstico y una comunicación abierta en la pareja puede ser de gran ayuda. De acuerdo con el nivel de ansiedad y depresión, es necesaria la consulta con un especialista en forma de terapia individual o grupal (67).

Conclusiones

La insuficiencia ovárica prematura se define como la amenorrea (por lo menos de 4 meses) acompañada de 2 determinaciones de hormona foliculoestimulante mayores de 40 mU/l y estrógenos bajos, en mujeres menores de 40 años.

A pesar de que se conocen cada vez más causas de insuficiencia ovárica prematura, la mayoría, entre el 75 al 90% de los casos, permanecen desconocidas.

El síndrome de Turner (45 X) es la causa más frecuente de insuficiencia ovárica prematura.

La prevalencia de las premutaciones de FMR1 se estima en el 2% en casos esporádicos y entre el 12 al 14% en los casos familiares.

Los defectos de los genes somáticos y del X incluyen mutaciones en FOXL2, 4ENIF1, STAG3, NR5A1, BMP15, FSHR, galactosemia y enzimas que intervienen en la esteroidogénesis.

Aproximadamente el 4% de las pacientes con insuficiencia ovárica prematura presenta ooforitis linfocítica autoinmune y anticuerpos antiadrenal.

La quimioterapia y la radioterapia son la causa tóxica más común de insuficiencia ovárica prematura. Sin embargo, debe tenerse en cuenta el creciente avance de los tóxicos ambientales, como el cigarrillo y otros, que actúan como disruptores hormonales.

Se recomienda el *screening* de anticuerpos antiadrenal (anticuerpos anti-21 hidroxilasa) en las pacientes con ooforitis autoinmunes. También debe evaluarse la enfermedad tiroidea autoinmune con tirotrófina y anticuerpos antitiroideos.

La insuficiencia ovárica prematura se caracteriza por oligomenorrea o amenorrea, con gonadotrofinas elevadas y estradiol bajo. Clínicamente presentan síntomas de déficit estrogénico como sofocos, sudoración nocturna, sequedad vaginal. Sin embargo, en muchas pacientes, la intermitencia de la función ovárica hace que estos síntomas no se manifiesten.

Es importante la prevención de la osteoporosis y de la enfermedad coronaria a largo plazo.

Luego del diagnóstico es necesario evaluar la posibilidad de otras enfermedades coexistentes.

El manejo de la paciente con insuficiencia ovárica prematura debe comenzar con una adecuada información, y contención y apoyo al momento del diagnóstico.

Se recomienda la terapia de reemplazo hormonal con estrógenos y gestágenos para el alivio de los síntomas vasomotores y la prevención de la osteoporosis (Grado

1B). La terapia hormonal debe mantenerse hasta los 50 años, que es la edad natural de la menopausia (Grado 2B). Se puede utilizar androgenoterapia (Grado 2B).

Para el tratamiento de la infertilidad, la recomendación son las técnicas de reproducción asistida (fecundación in vitro) con óvulos donados, ya que son los que logran mejor resultados.

Queda abierta la puerta para una exploración sobre la relación entre los cambios inmunológicos y hormonales de esta patología, relacionados con el estrés. Pensando en los aspectos psicológicos no solo como la lógica consecuencia de una enfermedad que cambia los planes de vida de una persona, sino también como un probable origen de ella. En algunas mujeres, las situaciones traumáticas o de estrés crónico podrían predisponer o colocar en una situación de mayor vulnerabilidad para la aparición de la insuficiencia ovárica prematura. Son necesarias investigaciones al respecto, dirigidas a la búsqueda de otra posible causa de insuficiencia ovárica prematura y, de este modo, desarrollar estrategias adecuadas para su prevención.

Referencias

- De Vos M, Devroey P, Fauser BCJ. Primary ovarian insufficiency. *Lancet*. 2010 September 11;376(9744):911-921.
- Bakalov VK, Anasti JN, Calis KA, et al. Autoimmune oophoritis as a mechanism of follicular dysfunction in women with 46, XX spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril*. 2005;84:958.
- Jin M, Yu YQ, Huang HF. An update on primary ovarian insufficiency. *Sci China Life Sci*. 2012;55:677-686.
- Cordts EB, Christofolini DM, Dos Santos AA, Bianco B, Barbosa CP. Genetic aspects of premature ovarian failure: a literature review. *Arch Gynecol Obstet*. 2011 Mar;283(3):635-643.
- Vujovic S, Brincat M, Erel T, Gambacciani M, et al; European Menopause and Andropause Society (EMAS). EMAS position statement: Managing women with premature ovarian failure. *Maturitas*. 2010 Sep;67(1):91-3.
- Nelson LM. Primary Ovarian Insufficiency. *N Engl J Med*. 2009;360:606-14.
- Bachelot A, Rouxel A, Massin N, et al. Phenotyping and genetic studies of 357 consecutive patients presenting with premature ovarian failure. *Eur J Endocrinol*. 2009;161:179-187.
- Wellons M. Cardiovascular disease and primary ovarian insufficiency. *Semin Reprod Med*. 2011;29:328-341.
- Singer D, Mann E, Hunter MS, Pitkin J, Panay N. The silent grief: psychosocial aspects of premature ovarian failure. *Climacteric*. 2011; 14:428-437.
- Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril*. 2008;90:S219-225.
- Younis JS. Ovarian aging and implications for fertility female health. *Minerva Endocrinol*. 2012;37:41-57.
- Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Hum Reprod Update*. 2005;11:391-410.
- Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Horm Res*. 2007;68(4):196-202.
- Sherman SL. Premature ovarian failure in the fragile X syndrome. *Am J Med Genet*. 2000;97:189-194.
- Bianco B, Nunes Lipay MV, Guedes AD, Verreschi IT. Clinical implications of the detection of Y-chromosome mosaicism in Turner's syndrome: report of 3 cases. *Fertil Steril*. 2008;90(4):1197.e17-1197.e20.
- Simpson JL, Rajkovic A. Ovarian differentiation and gonadal failure. *Am J Med Genet*. 1999;89:186.
- Tartaglia NR, Howell S, Sutherland A, Wilson R, Wilson L. A review of trisomy X (47, XXX). *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:8.
- Goswami R, Goswami D, Kabra M, Gupta N, Dubey S, Dadhwal V. Prevalence of the triple X syndrome in phenotypically normal women with premature ovarian failure and its association with autoimmune thyroid disorders. *Fertil Steril*. 2003;80(4):1052-1054.
- Persani L, Rossetti R, Cacciatori C, Bonomi M. Primary ovarian insufficiency: X chromosome defects and autoimmunity. *J Autoimmun*. 2009;33(1):35-41.
- Hogan BL. Bmps: multifunctional regulators of mammalian embryonic development. *Harvey Lect*. 1996;92:83-98.
- Tiotiu D, Alvaro Mercadal B, Imbert R, Verbist J, De-meestere I, De Leener A, et al. Variants of the BMP15 gene in a cohort of patients with premature ovarian failure. *Hum Reprod*. 2010;25(6):1581-1587.
- Allingham-Hawkins DJ, Babul-Hirji R, Chitayat D, et al. Fragile X premutation is a significant risk factor for premature ovarian failure: the International Collaborative POF in Fragile X study--preliminary data. *Am J Med Genet*. 1999;83:322.
- Bodega B, Bione S, Dalprà L, et al. Influence of intermediate and uninterrupted FMR1 CGG expansions in premature ovarian failure manifestation. *Hum Reprod*. 2006;21:952.
- Hagerman RJ, Leavitt BR, Farzin F, et al. Fragile-X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) in females with the FMR1 premutation. *Am J Hum Genet*. 2004;74:1051.
- Sullivan AK, Marcus M, Epstein MP, et al. Association of FMR1 repeat size with ovarian dysfunction. *Hum Reprod*. 2005;20:402.

26. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. ACOG committee opinion. No. 338: Screening for fragile X syndrome. *Obstet Gynecol.* 2006;107:1483.
27. Murray A, Webb J, Dennis N, Conway G, Morton N. Microdeletions in FMR2 may be a significant cause of premature ovarian failure. *J Med Genet.* 1999;36(10):767-770.
28. Voican A, Bachelot A, Bouligand J, et al. NR5A1 (SF-1) mutations are not a major cause of primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:E1017.
29. Shelling AN, Burton KA, Chand AL, van Ee CC, France JT, Farquhar CM, et al. Inhibin: a candidate gene for premature ovarian failure. *Hum Reprod.* 2000;15(12):2644-2649.
30. Pisarska MD, Bae J, Klein C, Hsueh AJ. Forkhead l2 is expressed in the ovary and represses the promoter activity of the steroidogenic acute regulatory gene. *Endocrinology.* 2004;145:3424-3433.
31. Park M, Shin E, Won M, Kim JH, Go H, Kim HL, et al. FOXL2 interacts with steroidogenic factor-1 (SF-1) and represses SF-1-induced CYP17 transcription in granulosa cells. *Mol Endocrinol.* 2010;24(5):1024-1036.
32. Watkins WJ, Umbers AJ, Woad KJ, Harris SE, Winship IM, Gersak K, et al. Mutational screening of FOXO3A and FOXO1A in women with premature ovarian failure. *Fertil Steril.* 2006;86(5):1518-1521.
33. Yoon SH, Choi YM, Hong MA, Lee GH, Kim JJ, Im HJ, et al. Estrogen receptor alpha gene polymorphisms in patients with idiopathic premature ovarian failure. *Hum Reprod.* 2010;25(1):283-287.
34. Kim S, Pyun JA, Kang H, Kim J, Cha DH, Kwack K. Epistasis between CYP19A1 and ESR1 polymorphisms is associated with premature ovarian failure. *Fertil Steril.* 2010 [Epub ahead of print].
35. Rubio-Gozalbo ME, Gubbels CS, Bakker JA, et al. Gonadal function in male and female patients with classic galactosemia. *Hum Reprod Update.* 2010;16:177-188.
36. Vujovic S. Aetiology of premature ovarian failure. *Menopause Int.* 2009;15:72-75.
37. Husebye ES, Lovas K. Immunology of Addison's Disease and Premature Ovarian failure. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2009;38:389-405.
38. Cervera R, Balasch J. Bidirectional effects on autoimmunity and reproduction. *Human Reproduction Update.* 2008;14(4):359-366.
39. Howard-Anderson J, Ganz PA, Bower JE, et al. Quality of life, fertility concerns, and behavioral health outcomes in younger breast cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104:386-405.
40. Fleischer RT, Vollenhoven BJ, Weston GC. The effects of chemotherapy and radiotherapy on fertility in premenopausal women. *Obstet Gynecol Surv.* 2011;66:248-254.
41. Meirou D, Biederman H, Anderson RA, et al. Toxicity of chemotherapy and radiation on female reproduction. *Clin Obstet Gynecol.* 2010; 53:727-739.
42. Meirou D, Dor J, Kaufman B, et al. Cortical fibrosis and blood-vessels damage in human ovaries exposed to chemotherapy. Potential mechanisms of ovarian injury. *Hum Reprod.* 2007;22:1626-1633.
43. Read MD, Edey KA, Hapeshi J, et al. The age of ovarian failure following premenopausal hysterectomy with ovarian conservation. *Menopause Int.* 2010;16:56-59.
44. Ohl J, Partisani M, Demangeat C, et al. Alterations of ovarian reserve tests in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-infected women. *Gynecol Obstet Fertil.* 2010;38:313-317.
45. Mark-Kappeler C, et al. Xenobiotic Effects on Ovarian Preantral Follicles. *Biology of Reproduction.* 2011;85:871-883.
46. Neal MS, Zhu J, Foster WG. Quantification of benzo[a]pyrene and other PAHs in the serum and follicular fluid of smokers versus non-smokers. *Reprod Toxicol.* 2008;25:100-106.
47. Kinney A, Kline J, Kelly A, et al. Smoking, alcohol and caffeine in relation to ovarian age during the reproductive years. *Hum Reprod.* 2007;22:1175-1185.
48. Di Prospero F, Luzi S, Iacopini Z. Cigarette smoking damages women's reproductive life. *Reprod Biomed Online.* 2004;8:246-247.
49. Cao Y, Calafat AM, et al. Isoflavonas in urine saline and blood of infants date from a pilot study on the estrogenic activity of formulate J *Expo Sci Environ Epidemiol.* 2009;19:223-34.
50. Hubayter ZR, Popat V, Vanderhoof VH, et al. A prospective evaluation of antral follicle function in women with 46,XX spontaneous primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril.* 2010;94:1769.
51. Alzubaidi NH, Chapin HL, Vanderhoof VH, et al. Meeting the needs of young women with secondary amenorrhea and spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* 2002;99:720.
52. Bakalov VK, Vanderhoof VH, Bondy CA, Nelson LM. Adrenal antibodies detect asymptomatic autoimmune adrenal insufficiency in young women with spontaneous premature ovarian failure. *Hum Reprod.* 2002;17:2096.
53. Deeks AA, Gibson-Helm M, Teede H, Vincent A. Premature menopause: a comprehensive understanding of psychosocial aspects. *Climacteric.* 2011;14:565-72.
54. Boughton M, Halliday L. A challenge to the me-

- nopause stereotype: young Australian women's reflections of 'being diagnosed' as menopausal. *Health Soc Care Commun.* 2008;16:565-72.
55. Rebar RW. Premature ovarian 'failure' in the adolescent. *Ann NY Acad Sci.* 2008;1135:138-45.
 56. Smith MJ, Mann E, Mirza A, Hunter MS. Men and women's perceptions of hot flushes within social situations: are menopausal women's negative beliefs valid? *Maturitas.* 2011;69:57-62.
 57. Groff AA, Covington SN, Halverson LR, Fitzgerald OR, Vanderhoof V, Calis K, Nelson LM. Assessing the emotional needs of women with spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril.* 2005;83:1734-1741.
 58. Garssen B, Goodkin K. On the role of immunological factors as mediators between psychosocial factors and cancer progression. *Psychiatry Res.* 1999;85:51-61.
 59. Kemeny M. Psychoneuroimmunology update. *Semin Gastrointest Dis.* 1999;10:20-29.
 60. Broner de Taraciuk M, Nolting M, Fernandez G, Colela D, Onetto C, Straminsky V. Psychological assessment of patients with premature ovarian failure. *Gynecological Endocrinology.* 2008 Jan;24(1):44-53.
 61. Novosad JA, Kalantaridou SN, Tong ZB, Nelson LM. Ovarian antibodies as detected by indirect immunofluorescence are unreliable in the diagnosis of autoimmune premature ovarian failure: a controlled evaluation. *BMC Womens Health.* 2003;3:2.
 62. Wittenberger MD, Hagerman RJ, Sherman SL, et al. The FMR1 premutation and reproduction. *Fertil Steril.* 2007;87:456.
 63. Ewertz M, Mellekjær L, Poulsen AH, et al. Hormone use for menopausal symptoms and risk of breast cancer. A Danish cohort study. *Br J Cancer.* 2005;92:1293-7.
 64. Kingsberg S. Testosterone treatment for hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. *J Sex Med.* 2007;4(Suppl 3):227-34.
 65. Silber S, Kagawa N, Kuwayama M, Gosden R. Duration of fertility after fresh and frozen ovary transplantation. *Fertil Steril.* 2010 [February 18; Epub ahead of print].
 66. Davis M, Ventura JL, Wieners M, et al. The psychosocial transition associated with spontaneous 46,XX primary ovarian insufficiency: illness uncertainty, stigma, goal flexibility, and purpose in life as factors in emotional health. *Fertil Steril.* 2010;93:2321.
 67. Nelson LM. Spontaneous premature ovarian failure: young women, special needs. *Menopause Management.* 2001;10:1.