



## Guía 9

### ESTUDIO DE LA INSUFICIENCIA OVÁRICA PRIMARIA (IOP) E INSUFICIENCIA OVÁRICA OCULTA (IOO)

**Autores: V. López Villaverde, E. Flores Aznar, A. Romeu Sarrió.**

**Centro: Hospital Universitario Virgen de Valme. Clínica EmbryoCenter. Sevilla.**

### INSUFICIENCIA OVÁRICA PRIMARIA (IOP)

El fallo ovárico prematuro (FOP) se ha definido como “aquella condición caracterizada por la presencia de amenorrea primaria, o al menos 4 meses de amenorrea secundaria, hipoestrogenismo y niveles de gonadotropinas superiores a 40 mIU/mL, confirmados en dos ocasiones con al menos 1 mes de intervalo, en mujeres por debajo de 40 años de edad” .

A partir de 2007, el término de Insuficiencia Ovárica Primaria (IOP) se propuso para sustituir al de FOP porque semánticamente parecía más apropiado (expresaba con más rigor un deterioro progresivo de la función ovárica) y contemplaba la posibilidad de un desarrollo folicular espontáneo o de una recuperación transitoria de menstruaciones. Este nuevo concepto de IOP permitía contemplar el espectro de la disfunción ovárica en su totalidad y cubrir un amplio espectro de fenotipos, desde la disgenesia ovárica a la menopausia precoz, incluyendo entre ambos a los clásicos de fallo ovárico oculto (FOO) y fallo ovárico prematuro (FOP).

En el reciente consenso español sobre menopausia precoz, el término de IOP ha sido recomendado para referirse a la pérdida de la función ovárica en mujeres por debajo de los 40 años. La razón expuesta es que este concepto reconoce al ovario como fuente del problema, cuyo declive funcional no implica necesariamente su fallo definitivo.

Otros autores han integrado también al FOP y FOO dentro de la IOP redefiniéndolos como Insuficiencia Ovárica Primaria abierta e Insuficiencia Ovárica primaria oculta, respectivamente.

En este contexto, emplearemos el término de IOP para referirnos al concepto más clásico de FOP y el de Insuficiencia ovárica oculta (IOO) para sustituir al fallo ovárico oculto (FOO).

## **1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA IOP**

### **1. A. MAGNITUD DEL PROBLEMA:**

Que el Orphanet Journal of Rare Diseases publicara una revisión de esta patología, es una prueba de su escasa prevalencia, estimada por Coulam en un 1%. Sin embargo, este porcentaje puede alcanzar hasta el 13-30% si la IOP es de origen familiar.

Para las mujeres con cariotipo normal, su frecuencia decrece con la edad con un factor de corrección de 10, por cada década, antes de los 40 años (1/1000 a los 30 años, de 1/10.000 a los 20 años y 1/100.000 entre las niñas que aún no han menstruado).

La IOP está presente en el 10-28% de las amenorreas primarias, en el 4-18% de las secundarias y es tres veces más frecuente entre gemelos, monocigóticos y dicigóticos, que en la población general (4.6% vs 1.4%). La existencia de IOP en un gemelo eleva el riesgo para el otro hasta 6.9 veces.

La etnia es también un factor a considerar en su prevalencia. La IOP ha sido observada en el 1% en la etnia caucasiana, 1.4% en la afroamericana, 1.4% en la hispana de Centroamérica, 0.5% en la china y en 0.14% en la japonesa.

### **1. B. VARIABLES ASOCIADAS A LA IOP:**

Los estudios disponibles no han podido correlacionar de manera consistente la IOP con variables socioeconómicas (hábito fumador, nivel económico o cultural deficiente, mujer sin pareja, obesidad...) o con variables biológicas (edad a la menarquia, intervalos menstruales, hiperestimulación ovárica de forma repetida, amenorrea asociada a gran multiparidad, o lactancia prolongada).

## **2. ETIOLOGÍA DE LA IOP**

El 90% de las IOP son idiopáticas. Parece lógico pensar que cualquier causa que disminuyera el número de folículos, aumentase su atresia o produjera un reclutamiento folicular acelerado durante la foliculogénesis, podría estar involucrada. Esto señalaría a una serie de genes, como GDF9, BMP15 y NGF, imprescindibles en la formación de los folículos primordiales, o a ciertas mutaciones en los genes Bcl-2 que agotarían prematuramente la reserva folicular por alterar el equilibrio entre apoptosis folicular y supervivencia. Pero también a genes esteroideogénicos, tales como StAR y CYP19, si su defecto alterase la correcta proliferación de la granulosa, necesaria para la supervivencia folicular.

El protagonismo del cromosoma X resulta evidente ya que, tanto la formación ovárica, como su posterior desarrollo, necesitan de dos cromosomas X funcionantes y de la normalidad de ciertas regiones críticas y loci en su brazo largo.

Sin embargo, es posible que la IOP ocurra en momentos posteriores al nacimiento como consecuencia de procesos autoinmunes, metabólicos, infecciosos o por yatrogenicidad.

## **2. A. CAUSAS GENÉTICAS DE LA IOP**

La observación de casos familiares de IOP confirma la existencia de un origen genético que afectaría tanto al cromosoma X como a los autosomas. Esta herencia explica la tercera parte de las IOP idiopáticas y justifica la necesidad de construir una adecuada historia familiar que permita detectar precozmente a la mujer susceptible; de esta forma podrá planificar eficazmente su vida reproductiva y sus intervalos genésicos.

El predominio del sexo femenino entre los hermanos de estas familias con IOP idiopática, ha sugerido que el defecto reside principalmente en el cromosoma X. Cuando la herencia está ligada al cromosoma X y la transmisión es paterna, el riesgo de que otras hermanas hereden IOP es del 100%, pero si la IOP es esporádica, no familiar, este riesgo baja sustancialmente y se hace similar al de población general, alrededor del 1%.

### **2. A.1. Defectos del cromosoma X**

#### **2. A. 1. 1. Anomalías cromosómicas del X**

El rango de estas anomalías abarca desde defectos numéricos (monosomías, trisomías, mosaicismos) a defectos estructurales parciales como translocaciones y deleciones.

**2.A.1.1.1. Monosomía X:** en el 80% de casos la monosomía X es de origen paterno. Esta anomalía permite la diferenciación ovárica pero no la función ovárica normal (desarrollo y maduración ovárica completa). Las mujeres con S. de Turner tienen una dotación folicular normal hasta el tercer mes de vida fetal, pero la atresia a partir de este momento reduce a un 10% las que consiguen alcanzar la menarquia. Aproximadamente 1/2500 mujeres nacen con el síndrome de Turner, un 50% son 45 X, entre 5-10% 46X,i(Xq) y el resto mosaicismos. Hasta un 12%-40% de los mosaicismos 45X/46XX y 45X/47XXX presentan menstruaciones durante varios años hasta que se produce el fallo ovárico.

**2.A1.1.2. Trisomía X:** el primer caso de IOP con trisomía XXX fue publicado por Jacobs en 1959; aunque su escasa prevalencia (1/900 mujeres) es un impedimento para conocer la frecuencia de su asociación con IOP, ésta se estima que podría ser hasta 40 veces superior.

**2.A.1.1.3. Deleciones X:** las deleciones del X se asocian más frecuentemente a la IOP que las traslocaciones. En estas mujeres la atresia del ovocito se produce como consecuencia del incorrecto apareamiento cromosómico durante la meiosis.

Se han identificado tres regiones críticas para la función ovárica normal denominadas: POF-1: (Xq26-28), POF-2: (Xq13-22) y POF-3 (Xp-11.2-p22.1).

Las deleciones en POF1 se asocian con IOP entre los 24-39 años de edad y las de POF2 a IOP más precoz, entre 16-21 años.

Las deleciones más frecuentes se encuentran en el brazo corto (Xp), aunque son las del brazo largo (Xq13-q25) las que se asocian con más frecuencia a la IOP. Las deleciones del brazo corto en Xp11 ocasionan, por igual, amenorrea primaria y secundaria, pero la deleción proximal del brazo largo en Xq13 casi siempre se asocia a amenorrea primaria, y a medida que la deleción se hace más distal, la función ovárica resulta menos afectada.

Microdeleciones indetectables por el cariotipo convencional también han sido relacionadas con IOP.

**2.A.1.1.4. Traslocaciones X:** aunque son menos frecuentes que las deleciones, las traslocaciones equilibradas entre autosomas y el cromosoma X conducen muy frecuentemente a IOP. El punto de rotura más crítico ocurre en la región Xq13-q26.

## **2. A.1.2 Alteraciones génicas del cromosoma X (Genes candidatos a IOP)**

Las mutaciones génicas han sido identificadas en el 10% de los casos de IOP pero no todas son aceptadas como marcadores para la IOP.

**2.A.1.2.1. Gen FMR1 (Fragile X Mental Retardation type 1):** en la región POF-1, el gen candidato para la IOP es el FMRI situado en la región Xq27.3 (FRAXA). Su disfunción causa el Síndrome X frágil (FXS), un desorden neurológico monogénico, caracterizado por retardo mental y autismo, que afecta con más frecuencia y severidad a los hombres que a las mujeres. Está causado por la expansión superior a 200 veces del triplete CGG, localizado en la región 5'UTR, que silencia su codificación para la proteína FMRP necesaria para el desarrollo cognitivo y también para el desarrollo ovárico. La FMRP se expresa predominantemente en las células de la granulosa durante la foliculogénesis normal y su función parece depender de un nivel de transcripción óptimo. En función del número de repeticiones se han identificado 4 alelos: normal (6-40), zona gris (41-60), premutación (61-200) y mutación completa (>200), asociada ésta última al síndrome X frágil de retardo mental. Cuando la premutación se recibe vía paterna el riesgo de IOP es muy superior al derivado de la vía materna, 28% vs. 1-7.5%. La amplificación del nº de tripletes hacia el estado de premutación se ha identificado como un factor de riesgo (1/20) de IOP. El 13-14% de las mujeres con pedigrí de IOP familiar son portadoras de premutaciones FRAXA frente al 2-3% cuando el FOP es de aparición esporádica; porcentajes que son muy superiores al esperado para la

población general (1/590). Las mujeres portadoras de premutación están en riesgo de tener un hijo con retraso mental, del 5% -10%.

El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) aconseja la determinación sistemática de FMR1 para despistaje de X frágil en todos los casos de antecedentes familiares de IOP, y la recomienda en mujeres con FSH elevada sin causa conocida antes de los 40 años (IOO) con objeto de realizar consejo genético y limitar la transmisión del Síndrome X frágil a las futuras generaciones. A pesar de que algunas instituciones internacionales, como ACOG y ACMG (The American College of Medical Genetics), afirman que por debajo de 45 repeticiones CGG no se produce el fenotipo de IOP, existen publicaciones que consideran a las premutaciones intermedias (30-40 repeticiones de CGG) con suficiente entidad para predecir la IOP en mujeres infértiles y que una baja repetición de CGG ( $n < 26$ ) puede asociarse a un reclutamiento excesivo de folículos, y por lo tanto a una IOP.

Donantes de ovocitos con bajas repeticiones FMR1 bialélicas, presentan desde muy jóvenes valores de RFA o AMH inferiores a los esperados para su edad; de igual manera, el seguimiento de las donantes monoalélicas con bajas repeticiones FMR1 ha constatado que a los 4 años de observación se produce una disminución en los niveles esperados de AMH.

Desconocemos la causa por la que el estado de premutación se asocia significativamente a la IOP, y por qué ésta no ocurre para las mutaciones completas. La falta de relación con el número de repeticiones CGG, sugiere que otros mecanismos, tales como variaciones en los patrones de metilación de la isla CpG, pudieran estar involucrados controlando el nivel de metilación del promotor y por lo tanto el nivel de transcripción de FMR1 y la cantidad de FMRP. La determinación de estos niveles de transcripción en leucocitos podría servir como diagnóstico para los niveles de FMRP alterados en las células de la granulosa.

**2.A.1.2.2. Gen FMR2 (*Fragile site mental retardation 2 gene*):** en 1992, se identificó FRAXE, un segundo lugar de fragilidad en el Xq28 distal al FRAXA, en pacientes con cambios citogenéticos de síndrome de X frágil pero sin mutación FMR1. Las microdeleciones de su gen, FMR2, pueden ocasionar IOP con una frecuencia muy superior a la de la población general (1.5% vs. 0.04%).

**2.A.1.2.3. Gen BMP15 (*Bone morphogenic protein 15 gene*):** Di Pasquale publicó la primera mutación del BMP15 en dos hermanas afectas de amenorrea primaria. Este gen se localiza en el Xp11,2 situado en la región crítica del FOP, se expresa en el ovocito durante la foliculogénesis y codifica proteínas específicas tanto para este proceso, como para el crecimiento de la granulosa hasta el estadio de dependencia de la FSH. Comparte un patrón de expresión con el gen GDF-9 localizado en el cromosoma 5 que es esencial para la foliculogénesis normal. Las mutaciones en BMP15 (GDF-9B) se han asociado al FOP no sindrómico por un reclutamiento acelerado de folículos primordiales y una depleción precoz folicular en los primeros años de la vida.

## 2.A.2. Defectos en autosomas

**2.A.2.1. Anomalías autosómicas:** hasta el momento, solo han sido descritas tres traslocaciones entre autosomas; 2 entre los cromosomas 2 y 15 (46,XX,t(2:15)(q32.3;q13.3) y una entre 13 y 14 (45,XX,t(13;14)). La mayoría de las translocaciones documentadas en la IOP son balanceadas entre un autosoma y el cromosoma X sin punto de rotura en aquél.

### **2.A.2.2. Alteraciones génicas autosómicas.** Genes candidatos

Si bien, cualquier gen que codifique para una función reproductora puede ser considerado candidato a la IOP, resulta muy complicado demostrar esta implicación ya que éstos suelen estar involucrados en acciones biológicas muy complejas. Entre los genes que ocupan un puesto más relevante, destacan:

**2.A.2.2.1. Gen GALT (Galactosemia):** el gen GALT mapea en 9p13. Su mutación (se han descrito más de 150) provoca galactosemia, una enfermedad autosómica recesiva en la que la galactosa no puede ser metabolizada a glucosa. Se caracteriza, entre otros, por retraso del crecimiento y mental, anemia hemolítica, hepatomegalia y cataratas. La IOP ha sido comprobada en el 60-70% de estas mujeres.

La galactosemia induce una reducción en el número inicial de ovogonias y daño ovárico en el periodo fetal, sobre todo postnatal, pero no produce fallo gonadal en los varones. El defecto en la foliologénesis es evidente al observarse sólo folículos inmaduros. Aunque las mujeres tienen un desarrollo puberal normal, la mitad presentará amenorrea primaria y la otra mitad, secundaria. Las mutaciones heterocigotas no suelen presentar fallo gonadal.

**2.A.2.2.2. Gen AIRE (SPA-1):** el gen AIRE es un factor de transcripción humano expresado en la médula del timo, que es importante en la prevención de enfermedades autoinmunes.

Se han descrito más de 40 mutaciones de este gen localizado en 21q22.3 que son responsables de una rara enfermedad autoinmune denominada "Síndrome de Poliendocrinopatía Autoinmune tipo 1" (SPA-1), también conocida como APECED (autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy). El hipogonadismo está presente en el 60% de las mujeres de más de 12 años.

**2.A.2.2.3. Gen FOXL2 (BPES):** el BPES es un síndrome con patrón de herencia autosómica dominante limitado al sexo que se caracteriza por blefarofimosis, ptosis y epicantos inversos. Se clasifica en dos tipos, BPES I (asociado con IOP) y BPES II (con función ovárica normal). El gen FOXL2, localizado en el cromosoma 3, se encuentra mutado en ambos tipos. Solo las mutaciones que fragmentan proteínas son responsables de BPES I, mientras que las que las alargan, conducen al BPES II. Las excepciones a esta norma hacen que el asesoramiento genético sea muy delicado. Este gen predomina en ovarios adultos y parece ser necesario para su diferenciación y mantenimiento.

**2.A.2.2.4. Gen GDF9:** este gen es miembro de la superfamilia TGF $\beta$ , localizado en el loci Xp11.2, que actúa como factor paracrino estimulando la proliferación de células de la granulosa y la esteroidogénesis. La mutación en el gen GDF9 conduce a IOF ya que en ausencia de estimulación GDF9, los folículos primordiales no puede progresar a la siguiente etapa.

**2.A.2.2.5. Gen NOG (Mutación Noggin):** el NOG se expresa en el ovario y actúa como antagonista para las BMP. Su mutación origina un desorden que se caracteriza por anquilosis de la unión proximal de la unión interfalángica, fusión de carpos y tarsos, braquidactilia y sordera de conducción (SYM1).

**2.A.2.2.6. Gen POLG:** este gen mapea en 15q25 y produce una enzima implicada en la patogenia de la enfermedad mitocondrial por alteración en la polimerasa  $\gamma$  y en el DNA mitocondrial. Se ha observado en pacientes con Parkinson y en mujeres con oftalmoplejia externa progresiva, asociada una IOP.

**2.A.2.2.7. Gen FSHR:** en 1995, Aittomaki reportó por primera vez esta mutación en la población finlandesa; las pacientes presentaban un hipogonadismo hipergonadotropo por déficit de estrógenos. El gen receptor de la FSH se localiza en 2p21-p16 y está presente en las células de la granulosa; el síndrome relacionado es conocido como síndrome de los ovarios resistentes a las gonadotropinas, en donde el desarrollo folicular es normal hasta la fase antral pero es incapaz de progresar más allá de los 3 mm.

**2.A.2.2.8. Gen LHR:** también conocido como LHCGR, está compuesto por 11 exones y se localiza en 2p21. La histología de los ovarios en estas pacientes muestra un desarrollo folicular normal pero ausencia de cuerpo lúteo. Las mujeres desarrollan normalmente los caracteres sexuales secundarios pero se vuelven anovulatorias. Cuando ocurre en varones, el fenotipo es de ambigüedad sexual o pseudohermafrodita masculino con hipoplasia de las células de Leydig.

**2.A.2.2.9. Gen CYP 19A1:** este gen está localizado en 15q21.1. Se conocen dos mutaciones que originan deficiencia de aromatasa y parada en la maduración folicular. Estas mujeres son incapaces de convertir testosterona en androstendiona y el estradiol en estrona. Su desarrollo mamario es pobre por el hipoestronismo y sus ovarios son de aspecto multiquístico con niveles evados de FSH.

**2.A.2.2.10. Gen SF1:** está localizado en 11q13 e interviene en el desarrollo del sistema reproductor y en la esteroidogénesis ovárica. Los polimorfismos Gly146Ala que resultan del cambio de secuencia GGG a GCG se asocian tanto a IOP familiar como esporádica.

**El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) aconseja la determinación sistemática de FMR1 para despistaje de X frágil en todos los casos de antecedentes familiares de IOP, y la recomienda en mujeres con FSH elevada sin causa conocida antes de los 40 años (IOO) con**

**objeto de realizar consejo genético y limitar la transmisión del Síndrome X frágil a las futuras generaciones.**

## **2. B. CAUSAS AUTOINMUNES DE LA IOP**

Se estima que las enfermedades autoinmunes están presentes en el 15-30% de los casos de IOP, ya sean de origen endocrino o no. Entre las primeras encontramos: diabetes mellitus, hipotiroidismo, hipoparatiroidismo e hipofisitis. Entre las no endocrinas: candidiasis crónica, púrpura trombocitopénica idiopática, vitíligo, alopecia, anemia hemolítica, anemia perniciosa, LES, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, síndrome de Sjögren o hepatitis crónica activa.

Clínicamente, la IOP se desarrolla en dos escenarios bien definidos: con o sin enfermedad de Addison asociada.

**2.B.1. IOP y Enfermedad de Addison:** alrededor del 2-10% de los casos de IOP se asocian con autoinmunidad adrenal clínica o subclínica. La insuficiencia ovárica suele preceder a la suprarrenal en 9 de 10 casos y en un 2%, la insuficiencia adrenal coexistirá asintóticamente al hacer el diagnóstico de IOP. De aquí que se recomiende su despistaje en las jóvenes con IOP espontáneo ante el riesgo de estas formas asintomáticas de desarrollar una crisis adrenal. Cuando se detectan anticuerpos adrenales, la paciente debería ser remitida al endocrino para evaluación y seguimiento de la función adrenal.

En pacientes con IOP asociada a enfermedad de Addison, la prevalencia de anticuerpos compartidos entre ovario y corteza suprarrenal (anticuerpos anticélulas esteroideas (St-C-Abs)) puede llegar al 100% de los casos con amenorrea primaria y hasta el 60% si la amenorrea es secundaria. Como en ausencia de enfermedad de Addison la ooforitis es rara (<3%) y las St-C-Abs se asocian a ooforitis autoinmunitaria, algunos autores concluyen que sería importante la determinación de estos anticuerpos para identificar a pacientes con riesgo de enfermedad de Addison. La enfermedad de Addison es poco frecuente (10-20 casos/millón de habitantes), afecta sobre todo a las mujeres y suele manifestarse en la década de los cuarenta. En la mayoría de los casos la etiología es inmunitaria y a veces se asocia con otras patologías endocrinas formando parte del síndrome poliglandular autoinmunitario (SPA).

El tipo SPA-1, es también conocido como APECED (autoimmune polyendocrinopathy- candidiasis-ectodermal dystrophy), ocurre precozmente, generalmente entre los 3-5 años de edad, se hereda con carácter autosómico recesivo y se asocia a candidiasis crónica mucocutánea, enfermedad de Addison y fallo paratiroideo.

El tipo SPA-2, es más común. Su herencia es poligénica asociada con HLA-DR3 y HLA-DR4, se da entre adultos entre la 3ª y 4ª década y el fallo adrenal se asocia hipotiroidismo autoinmunitario (Síndrome de Schmidt) y/o DM tipo1 (Síndrome de Carpenter).



La incidencia de IOP es superior en el tipo I (17-50%) que en el II (3.6-10%).

**2.B.2. IOP sin Enfermedad de Addison:** la autoinmunidad tiroidea es la asociación más frecuente (14-27%), seguida de anticuerpos anticélulas parietales (4%), diabetes mellitus (2%) y miastenia gravis (2%). La presencia de anticuerpos antitiroideos, no obstante, es la misma que en la población general.

**2.B.3. Otros anticuerpos en la IOP:** la presencia de autoanticuerpos antiovario es común en la IOP, pero se desconoce si son causa o consecuencia de la enfermedad. En la actualidad su determinación no está justificada.

Los anticuerpos contra receptores de FSH y LH han sido descritos por varios autores pero se desconoce su prevalencia y la función exacta en la patogenia de la IOP. Los anticuerpos antizona pelúcida han sido detectados en los folículos atrésicos.

**Se recomienda descartar enfermedad de Addison en las mujeres jóvenes con IOP espontáneo ante el riesgo de estas formas asintomáticas de desarrollar una crisis adrenal.**

## **2.C. CAUSAS MISCELÁNEAS**

También han sido relacionadas con la IOP ciertas etiologías metabólicas, infecciosas, tóxicas e iatrógenas.

### **2.C.1 Anomalías metabólicas asociadas a IOP**

Un número de trastornos heredados vía enzimática han sido asociados con la disfunción folicular ovárica que conduce a IOP. Entre ellos destacan la galactosemia, el déficit de 17  $\alpha$ -hidroxilasa /17,20 desmolasa por la mutación del gen CYP17, y las mutaciones del gen de la aromatasa.

### **2.C.2. Infecciones sistémicas**

El 3-5% de las pacientes con IOP han tenido antecedentes de parotiditis, infección por varicela, sigelosis o malaria. Recientemente, se ha sugerido que la infección por VIH puede conducir a la IOP. Un estudio prospectivo en el 2010 que evaluó a 78 mujeres VIH-positivas, encontró que estas mujeres tendían a tener niveles anormales de recuento folicular (63%), FSH (36%), inhibina B (57%) y hormona anti-Mülleriana (23%), en relación a la población normal.

### **2.C.3. Tóxicas**

Aunque entre las fumadoras se ha observado un adelanto de 1-3 años en la edad de la menopausia natural, este dato carece de peso para justificar una IOP. Tampoco son consistentes en este sentido las conclusiones sobre la influencia de los metales pesados, disolventes, pesticidas, plásticos y químicos

industriales, aunque hayan sido imputados en desórdenes endocrinos o inmunológicos, alteraciones del DNA, proliferación celular anómala o muerte celular inapropiada.

**2.C.4 Yatrogenicidad.** En este apartado incluimos:

**2.C.4.1. Radioterapia pélvica:** el efecto sobre la función ovárica es dosis y edad dependiente y constituye un riesgo de IOP de 6.3- 12% antes de los 5 años de haber concluido el tratamiento (OR de 3.7 para dosis entre 1-99 cGy, 9 entre 100-999, 55 entre 1000-1999 y 950 para  $\geq 2000$ ). El ovario prepuberal es relativamente más resistente, pero una dosis de  $>600$  cGrays produce fallo ovárico en prácticamente el total de mujeres  $< 40$  años

**2.C.4.2. Quimioterapia:** su efecto gonadotóxico depende del fármaco utilizado, de la dosis y de la edad de la paciente. El antecedente de quimioterapia con agentes alquilantes produce OR de hasta 4.9 de IOP.

**2.C.4.3. Cirugía pélvica:** la IOP puede surgir como consecuencia de la reducción del parénquima ovárico funcionante, o de la isquemia quirúrgica producida en los órganos pélvicos. A la histerectomía simple se le ha asociado un R.R. 3.3 de IOP.

**2.C.4.4. Embolización de la arteria uterina:** usada para el tratamiento de diferentes problemas ginecológicos (ej. miomas), podría alterar la función ovárica por compromiso de la vascularización del ovario.

**2.C.5. Otras: Epilepsia:** las mujeres con epilepsia presentan mayor riesgo de IOP (hasta el 14%) por lo que es recomendable un consejo reproductivo que permita planificar su deseo genésico.

### **3. MARCADORES EN LA IOP**

No resulta sencillo obtener información útil para el manejo de la IOP.

La ecografía trasvaginal permite evaluar el recuento de folículos antrales pero carece de utilidad para estimar los folículos residuales de  $<2$  mm ya que ante su ausencia, es posible la presencia histológica en un 34.4%.

El estudio de FSH tampoco es concluyente, pues aunque se haya observado niveles elevados de FSH en mujeres portadoras de premutaciones, esta hormona no nos proporciona información sobre el pool folicular restante.

Por otra parte, conocer la dinámica real de la actividad folicular supone un reto muy complejo. Los niveles de E2 y de Inhibina B, que son significativamente superiores cuando existen folículos, poseen un escaso valor predictivo para la presencia o ausencia de actividad folicular.

Así pues, frente a este panorama, la AMH es la única determinación que parece apostar cierta utilidad al estudio y dinámica de reserva ovárica. La AMH no solo refleja el pool de folículos en crecimiento, sino que permite diferenciar

entre las dos posibilidades de IOP (con o sin folículos), algo que no consiguen la ecografía ni la FSH o inhibina B. Se ha demostrado su correlación con el número de estructuras foliculares en biopsias ováricas, comprobándose niveles de AMH significativamente más elevados cuando se encuentran >5 folículos en la histología. Además, un estudio longitudinal que estudia su evolución con la edad demuestra que su valor aumenta desde el nacimiento hasta los 24-25 años, momento en el que comienza su declive. La existencia de estos datos permite disponer de una herramienta útil para testar la evolución de un valor a lo largo del tiempo y comprobar su curso normal.

Sin embargo, aún no existen datos consistentes que permitan relacionar el número de repeticiones FMR1 con la esterilidad por baja reserva ovárica, ni con los valores de AMH.

Por ello, y ante la complejidad de este problema, The American College of Medical Genetics (ACMG) y The National Society of Genetic Counselors and the Genetics Committee of the American College of Obstetrics and Gynecology recomiendan testar el FMR1 en las mujeres con problemas reproductivos relacionados con niveles aumentados de FSH, especialmente si existe historia familiar de FOP, SXF o retardo mental no diagnosticado.

**La AMH no solo refleja el pool de folículos en crecimiento, sino que permite diferenciar entre las dos posibilidades de IOP (con o sin folículos), algo que no consiguen la ecografía ni la FSH o inhibina B.**

#### **4. MANEJO DE LA IOP**

En ausencia de amenorrea primaria, no existen signos específicos que precedan o nos hagan sospechar una IOP, ni análisis que sean coste-eficaz para determinar la causa de la IOP esporádica.

La IOP es idiopática hasta en el 90% de los casos. La mayoría de las mujeres habrán tenido menarquia, reglas regulares y posiblemente fertilidad normal antes de la presentación de la IOP. Una forma común de presentación es una amenorrea tras el cese de anticonceptivos o que persiste tras un parto

##### **4.A. PROTOCOLO DIAGNÓSTICO:** ( Figura 1)

###### **4.A.1 Anamnesis.** Debe recoger información sobre:

Antecedentes familiares: historia familiar de consanguinidad, edad menstrual de la madre y hermanas, problemas de fertilidad, menopausia precoz, trastornos de diferenciación sexual, retraso mental en varones, trastornos autoinmunes. Datos pre y perinatales tales como edad gestacional al parto, existencia de CIR, bajo peso o patología gestacional asociada.

Antecedentes personales: hábitos de estilo de vida (ejercicio extremo, pobre ingesta de calorías, tóxicos). Patologías asociadas, como trastornos autoinmunes (hipotiroidismo, diabetes, enfermedad de Addison, vitíligo, lupus sistémico, anemia perniciosa, artritis reumatoide, miastenia gravis, enfermedad celíaca), discapacidad intelectual o motora, parotiditis, alteraciones oculares, quimio/radioterapia.

Antecedentes ginecológicos/obstétricos: edad a la menarquia, ritmo menstrual, estudios y/o diagnósticos previos de anovulación, uso de anticonceptivos, antecedentes obstétricos, iatrogenia (quimioterapia, radioterapia, cirugía sobre anejos) y signos de hipoestronismo (síntomas vasomotores, sequedad vaginal, dispareunia, incontinencia urinaria).

#### **4.A.2 Examen físico**

Debe centrarse en el hábito corporal, estado de los caracteres sexuales secundarios, descartar dismorfias y síndromes malformativos (BPES, ataxia cerebelosa, sordera en el síndrome de Perrault), evaluación de T.A para descartar patología suprarrenal, y examen general para descartar signos de patología autoinmune (vitíligo, exoftalmos, bocio, signos de hipotiroidismo, etc.)

#### **4.A.3. Evaluación ginecológica:**

Las pruebas complementarias para el diagnóstico se basan fundamentalmente en la ecografía vaginal y en determinaciones de laboratorio.

**4.A.3.1. Ecografía trasvaginal:** permite identificar los ovarios, precisar su tamaño y determinar el recuento de folículos antrales.

#### **4.A.3.2. Pruebas de laboratorio:**

a) En mujeres de <40 años con  $\geq 3$  meses consecutivos de amenorrea, excluidos el embarazo y antecedentes familiares de IOP:

- Hacer determinaciones de: AMH, FSH, LH, E2, PRL, TSH, anticuerpos antiperoxidasa.
- Si el valor AMH está en rango esperado para su edad, esta prueba se repetirá al año y si fuera normal, cada dos años durante 10 años.
- Si la AMH estuviese por debajo del rango, el estradiol sérico fuera <50 ng/mL y la FSH >40 mUI/mL, dichas determinaciones deben repetirse al cabo de 1-3 meses.
- Si tras ese tiempo persistiesen anormales, podemos afirmar el diagnóstico de IOP y en este caso solicitar otros tests adicionales que incluyan: cariotipo periférico, FMR1 para despistaje de X frágil, calcio sérico, anticuerpos antiadrenales, anticuerpos anticélulas esteroideas (St-C-Abs) y Cortisol a las 8:00 am.
- El resto del cribado genético dependerá de la patología asociada pudiéndose incluir mutaciones que impliquen al BMP-15, GDF-9; GALT, AIRE, FOXL-2.

- Si se identifica un cromosoma Y, la paciente debe ser aconsejada hacia la gonadectomía por su mayor potencial de malignidad.
- El estudio de los anticuerpos antiovarios no está recomendado.

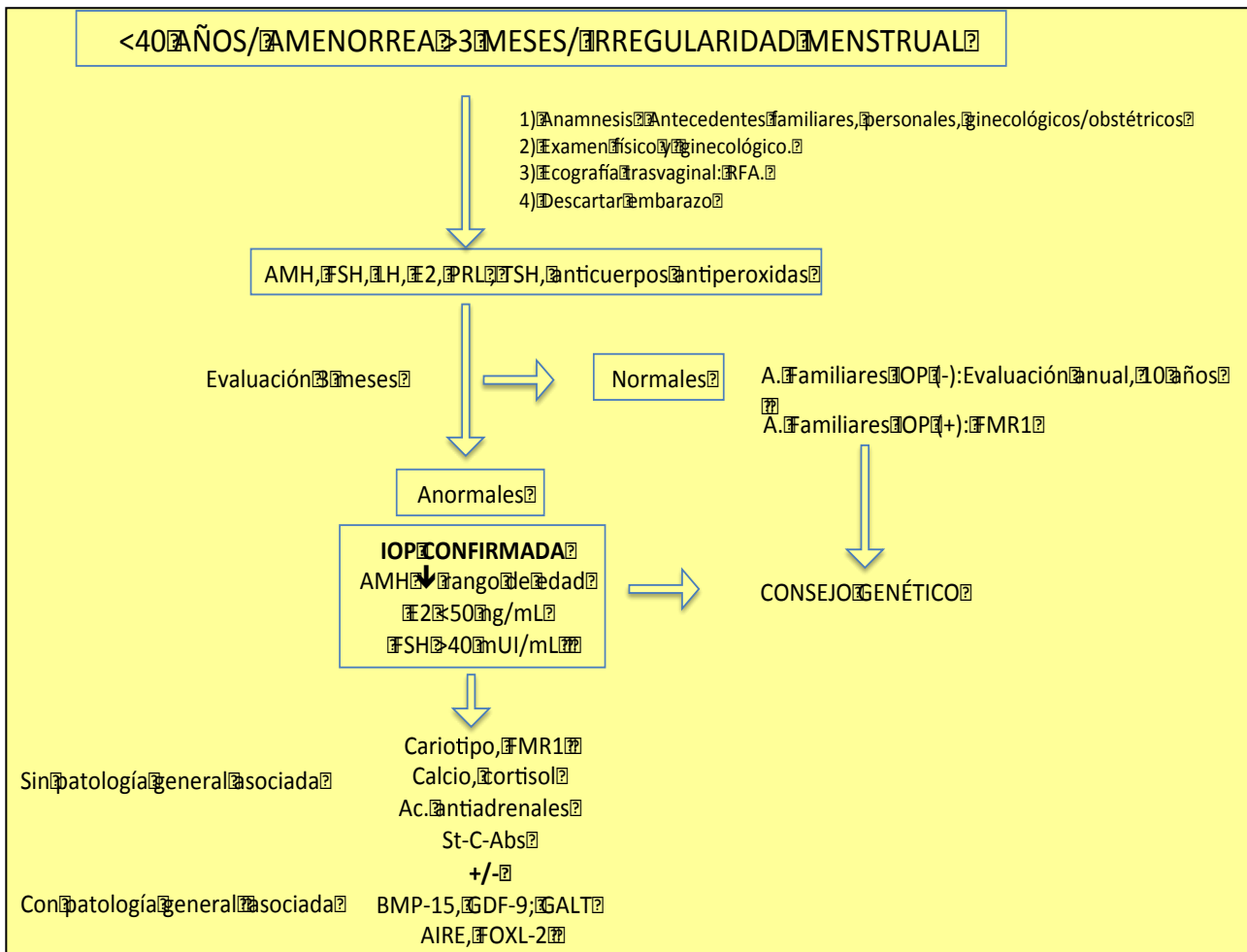
**b) En mujeres sin amenorrea con antecedentes familiares de IOP:**

- La determinación de FMR1 para despistaje de X frágil debe ser sistemática. Si en este contexto de riesgo familiar, la mujer tiene PCO ecográfico y un valor elevado de AMH, el hallazgo de FMR1 con baja repetición de alelos (<26 CGG) supone un elevado riesgo de autoinmunidad y una depleción folicular acelerada.

**4.A.3.3. Biopsia ovárica:** no se considera indicada ya que no aporta información adicional útil. La existencia de ooforitis en la IOP aislado es inferior al 3%.

**4.A.3.4. Consejo genético:** una historia familiar de síndrome de X frágil, retardo mental, demencia, retraso del desarrollo o ataxia, son razones para solicitar consejo genético. Aproximadamente el 14% de las mujeres con fallo ovárico prematuro familiar tendrá una premutación en el gen FMR1 en comparación con el 2% de las mujeres con IOP aislada. Las que queden embarazadas con premutación en el gen FMR1 están en riesgo de tener un hijo con retraso mental, del 5% -10%.

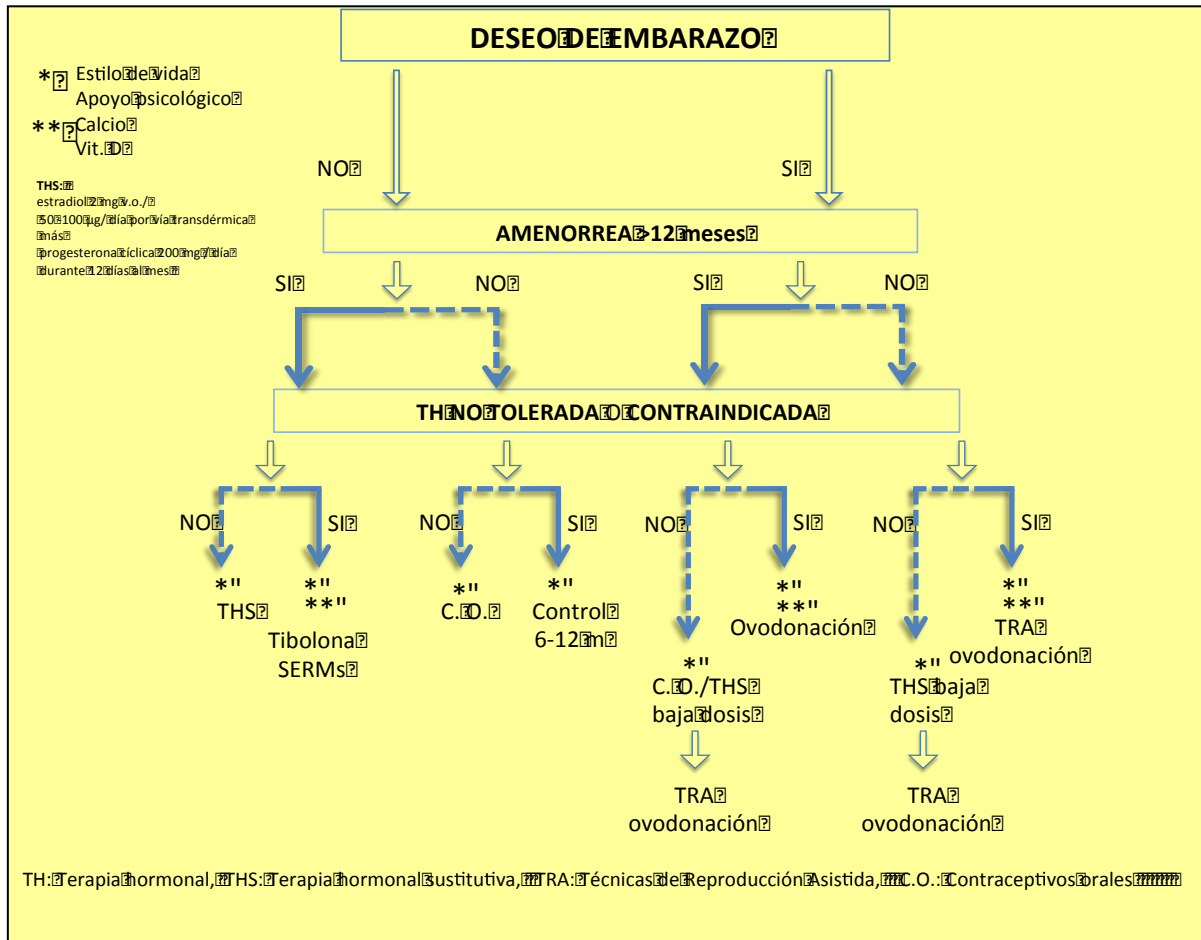
**Figura 1. PROTOCOLO DIAGNÓSTICO DE LA IOP**



## 4.B. PROTOCOLO TERAPÉUTICO ( Figura 2)

El manejo terapéutico de la IOP requiere un enfoque multidisciplinar que permita abordar tanto los problemas representados por el déficit hormonal y la esterilidad, como las consecuencias psíquicas y emocionales, asesorando sobre las medidas oportunas para mejorar su calidad de vida.

Figura 2. PROTOCOLO TERAPEUTICO DE LA IOP.



### 4.B.1. Manejo del hipoestronismo sin deseo genésico

La prevención de las consecuencias del hipoestronismo debe ser el primer propósito del tratamiento

La terapia hormonal sustitutiva (THS) proporciona alivio a la sintomatología menopáusica (vasomotora, atrofia vaginal, disfunción sexual, etc.), mantiene la densidad ósea y reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular. La dosis de estrógeno administrado debería proporcionar unos niveles plasmáticos equivalentes a los de la fase media folicular del ciclo menstrual, esto se consigue con 0,1 mg diarios de 17 β-estradiol transdérmico y 100 mg de progesterona micronizada durante 14 días.

La THS es preferible al uso de píldora combinada de estrógenos y progestágenos, y dentro de las TSH, la vía transdérmica es preferible a la oral porque su efecto sobre los factores hemostáticos es menor y reduce el riesgo de tromboembolismo venoso respecto a los preparados estrogénicos orales.

El estudio WHI no considera relevantes los riesgos de cáncer de mama o infartos de miocardio en estas mujeres sometidas a tratamiento hormonal cuando se hace hasta los 50 años. Si la THS estuviese contraindicada o no fuera aceptada sería conveniente animar a la paciente a realizar ejercicios de fuerza, aumentar de la ingesta de calcio y vitamina D, y a evitar el tabaco y el alcohol. La dosis de Ca recomendada es de 1.200 mg de calcio elemento diarios y la de Vit D3 de 800-1000 UI/día para mantener la Vit D en rango de >30 ng/mL. En estos casos está indicado realizar controles de densitometría y plantear el uso de bifosfonatos, aunque éstos no están recomendados si se contempla como posible, un embarazo ya que sus efectos sobre el feto son inciertos.

La monoterapia con tibolona mejora todos los síntomas del climaterio, y también la disfunción sexual. Múltiples trabajos científicos apoyan su uso, con mejoras estadísticamente significativas. En muchos casos constituyen una alternativa válida de toda la THS, y sobre todo en la paciente con intolerancia a los estrógenos.

Otra alternativa si la THS está contraindicada la constituyen los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos, SERMs. Su uso a largo plazo parece proteger contra el cáncer de mama mientras que el riesgo trombótico entre pacientes jóvenes es muy bajo.

Las visitas de seguimiento deberían programarse en intervalos de 6-12 meses con pruebas periódicas de TSH, calcio y niveles de cortisol. Si los anticuerpos antiadrenales estuvieran presentes, debería derivarse al endocrinólogo

La asociación de andrógenos a la THS para compensar la pérdida de andrógenos, que teóricamente podría ser un factor de riesgo para osteoporosis, déficit cognitivo, patología cardíaca, pérdida de memoria, parkinson, no ha demostrado eficacia.

#### **4.B.2 Manejo de la fertilidad**

Es importante establecer planes para la concepción tan pronto como se haga el diagnóstico de la IOP.

Como la posibilidad de recuperar la función ovárica y de que ocurra un embarazo son escasas (20% y 5-10%, respectivamente) e impredecibles, es conveniente aconsejarle anticoncepción oral a las pacientes que aún tuvieran menstruaciones y no estuvieran interesadas en un embarazo.

Para aquellas que desearan fertilidad, el reemplazo hormonal a dosis bajas, (estradiol 2 mg por vía oral o 50 -100 µg/ día por vía transdérmica con progesterona cíclica 200 mg / día durante 12 días al mes) resulta útil porque no frena el eje H-H. Esto permite que la ovulación ocasional pueda producirse, y

que los niveles elevados de LH, que podrían luteinizar precozmente al folículo en crecimiento, se reduzcan. Los casos de embarazo han sido documentados en los ciclos siguientes a la finalización de estroprogestativos .

En la actualidad, solo la donación de ovocitos es la alternativa eficaz para conseguir una tasa de embarazos de 25-40% por ciclo de tratamiento. Ningún otro protocolo estimulador de la ovulación (clomifeno, gonadotropinas) ha demostrado ser más útil que el tratamiento hormonal sustitutivo, como tampoco lo ha hecho el tratamiento con corticoides para la enfermedad autoinmune.

Existen, no obstante, trabajos que encuentran beneficio en la administración de estradiol a dosis de 0.05 mg/8h dos semanas antes de comenzar la estimulación ovárica para que la FSH esté por debajo de 15 mUI/ml cuando se ésta comience. Este teórico beneficio no se ha demostrado con el uso de agonistas previos.

**En la actualidad, solo la donación de ovocitos es la alternativa eficaz para conseguir una tasa de embarazos de 25-40% por ciclo de tratamiento.**

#### **4.B.3. Apoyo psicológico**

Las mujeres con IOP pueden experimentar alteraciones psicológicas significativas. Los proveedores de salud deben ofrecer apoyo tanto a la infertilidad, como a la autoimagen y sexualidad. Las mujeres pueden beneficiarse de la remisión a un psicólogo y de grupos de apoyo, tales como la Asociación Internacional de Fallo ovárico Prematuro (International Premature Ovarian Failure Association. Alexandria, VA, USA. )

#### **INSUFICIENCIA PRIMARIA OVÁRICA OCULTA (IOO):**

El fallo ovárico oculto (FOO) fue descrito por Cameron como la asociación de infertilidad, ciclo menstrual regular y niveles plasmáticos elevados de FSH. Representa la consecuencia de una disfunción ovárica ocasionada por el envejecimiento acelerado del ovario que produce una depleción folicular compensada y condiciona una disminución en la fecundidad, a pesar de que la secreción hormonal ovárica se mantiene hasta los 3-4 años previos a la menopausia (transición menopáusica).

Esta definición es equivalente a la empleada por la American Society for Reproductive Medicine para describir la Insuficiencia ovárica oculta bioquímica, considerada como uno de los estadios intermedios entre la normalidad y la insuficiencia ovárica completa.

<b>SITUACIÓN CLÍNICA</b>	<b>Nivel FSH</b>	<b>Fecundidad</b>	<b>Menstruación</b>
<b>NORMALIDAD</b>	normal	normal	regular
<b>I.O. OCULTA</b>	normal	reducida	regular
<b>I.O. BIOQUÍMICA</b>	elevados	reducida	regular



<b>I.O. COMPLETA</b>	elevados	reducida	irregular/ausente
----------------------	----------	----------	-------------------

Ya comentamos al principio del trabajo que el concepto de IOP comprendía al fallo ovárico oculto (FOO) y al fallo ovárico prematuro (FOP), y que, al igual que íbamos a sustituir el término FOP por IOP, emplearíamos el concepto de insuficiencia ovárica oculta (IOO) para referirnos al más clásico FOO.

Alrededor del 10% de las mujeres desarrollan senescencia ovárica prematura, una mayoría (9%) en forma de IOO y el resto (1%) por IOP.

La IOO ha sido relacionada con mutaciones en el Gen BRCA1, al haberse observado una mayor frecuencia de bajas respuestas a la estimulación ovárica en FIV en mujeres con cáncer de mama. La deficiente reparación del ADN en pacientes con mutaciones BRCA1, podría ser la causa por la que los oocitos residentes durante décadas serían más propensos al deterioro y a la apoptosis, con el resultado de una depleción de su reserva.

Cuando se usó una definición de IOO basada en uno de los siguientes criterios, FSH elevada (>10 UI/L) en 2<sup>o</sup>-4<sup>o</sup>día del ciclo, FSH <10 UI/L y E2 > 80 pg / ml, o pobre respuesta a la estimulación con gonadotrofinas (<5 folículos de ≥12 mm), se observó que estas mujeres tenían una mayor frecuencia de premutaciones FMR1 en rango intermedio por lo que se ha sugerido la necesidad de cribado para esta premutación.

A esta misma conclusión se ha llegado cuando entre los criterios diagnósticos se incluyó el valor de AMH <7 pml/L.

Las mujeres diagnosticadas de IOO en edades relativamente jóvenes tienen la oportunidad de reconsiderar su planificación reproductiva y / o elegir preservación de la fertilidad cuando aún los procedimientos a usar son clínicamente eficaces. La determinación anual seriada de AMH podría servir como herramienta de asesoramiento razonablemente útil si dispusiéramos de curvas de predicción por edades. Estudios de validación adecuados tendrán que preceder a la utilización generalizada de este paradigma.

Si en estas condiciones moderadamente favorables, existen situaciones que pueden causar o acelerar la insuficiencia (cirugía, quimioterapia, radioterapia, etc), el asesoramiento en relación con las futuras opciones de maternidad deberían hacerse con un especialista en fertilidad. Las opciones para la preservación de la fertilidad, incluyendo hiperestimulación ovárica para criopreservación de ovocitos o de embriones, criopreservación de tejido ovárico y supresión ovárica con un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina, deben valorarse individualmente en cada caso y determinar su idoneidad.

**La IOO ha sido relacionada con mutaciones en el Gen BRCA1, al haberse observado una mayor frecuencia de bajas respuestas a la estimulación ovárica en FIV en mujeres con cáncer de mama.**

Las mujeres diagnosticadas de IOO en edades relativamente jóvenes tienen la oportunidad de reconsiderar su planificación reproductiva y / o elegir preservación de la fertilidad cuando aún los procedimientos a usar son clínicamente eficaces.

### **RECOMENDACIONES:**

1. El término de Insuficiencia Ovárica Primaria (IOP) es más apropiado que el de Fallo ovárico prematuro porque expresaba con más rigor un deterioro progresivo de la función ovárica y contemplaba la posibilidad de un desarrollo folicular espontáneo o de una recuperación transitoria de menstruaciones.

2. La determinación sistemática de FMR1 para despistaje de X frágil es remendada en:

- a) Todos los casos de antecedentes familiares de IOP
- b) Mujeres con problemas reproductivos relacionados con niveles elevados de FSH, especialmente si existe historia familiar de FOP, Síndrome de X Frágil o retardo mental no diagnosticado.

3. Se aconseja hacer despistaje de Insuficiencia adrenal en mujeres con IOP espontánea porque en 9 de cada 10 casos, la IOP la precede y en un 2% coexiste asintóticamente, con riesgo de desarrollar una crisis adrenal.

4. La determinación de anticuerpos anticélulas esteroideas permite identificar a pacientes con IOP que están en riesgo de padecer enfermedad de Addison.

5. La determinación de autoanticuerpos antiovario no está justificada

6. La biopsia ovárica no está recomendada por no aporta información adicional útil.

7. El manejo terapéutico de la IOP requiere un enfoque multidisciplinar que permita abordar tanto los problemas representados por el déficit hormonal y la esterilidad, como las consecuencias psíquicas y emocionales, asesorando sobre las medidas oportunas para mejorar su calidad de vida.

8. La prevención de las consecuencias del hipoestronismo debe ser el primer propósito del tratamiento

9. La THS es preferible al uso de píldora combinada de estrógenos y progestágenos, y dentro de las TSH, la vía transdérmica es preferible a la oral.

10. Para aquellas mujeres con IOP con deseos de fertilidad, el reemplazo hormonal a dosis bajas, (estradiol 2 mg por vía oral o 50 -100 µg/ día por vía transdérmica con progesterona cíclica 200 mg / día durante 12 días al mes) resulta útil porque no frena el eje H-H.

11. En la actualidad, solo la donación de ovocitos es eficaz para conseguir una tasa de embarazos de 25-40% por ciclo de tratamiento. Ningún otro protocolo estimulador de la ovulación ha demostrado ser más útil que el tratamiento hormonal sustitutivo, como tampoco lo ha hecho el tratamiento con corticoides en el contexto de enfermedad autoinmune.

12. En la IOP, los proveedores de salud deben ofrecer apoyo tanto a la infertilidad, como a la autoimagen y a la sexualidad. Las mujeres pueden beneficiarse de la remisión a un psicólogo y de grupos de apoyo.

13. En la Insuficiencia ovárica oculta, la determinación anual seriada de AMH podría servir como herramienta de asesoramiento razonablemente útil. Se recomiendan estudios de validación adecuados para disponer de curvas de predicción de AMH por edades.

Las Guías de Práctica Clínica de la SEF y de la SEGO pretenden contribuir al buen quehacer profesional de todos los ginecólogos, especialmente de los más alejados de los grandes hospitales y clínicas universitarias. Presentan métodos y técnicas de atención clínica aceptadas, contrastadas y utilizadas por especialistas en cada tema. Estas guías no deben interpretarse de forma rígida ni excluyente, sino que deben servir para la atención individualizada a las pacientes. No agotan todas las posibilidades, ni pretenden sustituir a los protocolos ya existentes en los Departamentos y Servicios Hospitalarios.

## BIBLIOGRAFÍA

Coulam CB, Adamson SC, Aunegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 604-606.

van Kasteren YM, Hundscheid RD, Smits AP, Cremers FP, van Zonneveld P, Braat DD. Familial idiopathic premature ovarian failure: an overrated and underestimated genetic disease? *Hum Reprod.* 1999;14(10):2455-9.

Bakalov VK, Vanderhoof VH, Bondy CA and Nelson LM . Adrenal antibodies detect asymptomatic auto-immune adrenal insufficiency in young women with spontaneous premature ovarian failure. *Hum Reprod.* 2002;17:2096–2100.

Dal Para C, Chen S, Furmaniak J, Ress Smith B, et al. Autoantibodies to steroidogenic enzymes in patients with premature ovarian failure with and without Addison's disease. *EUr J Endocrinol.* 2003; 148:565-70.

Luborsky, J.L., Meyer, P., Sowers, M.F., Gold, E.B., Santoro, N., Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition. *Hum. Reprod.* 2003;18:199–206.

Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Hum Reprod Up* 2005; 11:391-410.

Nelson LM, Covington SN, Rebar RW. An update: spontaneous premature ovarian failure is not an early menopause. *Fertil Steril.* 2005;83:1327-32.

Beck-Peccoz P, Persani L: Premature ovarian failure. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:9-13.

Ohl J, Partisani M, Demangeat C, Binder-Foucard F, Nisand I, Lang JM. Alterations of ovarian reserve tests in human immunodeficiency virus (HIV)-infected women.] *Gynecol Obstet Fertil.* 2010;38:313–317. French.

Dixit H, Rao L, Padmalatha V, Raseswari T, Kapu AK, Panda B, Murthy K, Tosh D, Nallari P, Deenadayal M, Gupta N, Chakraborty B, Singh L. Genes governing premature ovarian failure. *Reprod Biomed Online.* 2010;20:724-40.

Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. Ovarian reserve determinations suggest new function of FMR1 (fragile X gene) in regulating ovarian ageing. *Reprod Biomed Online.* 2010;20:768-75.

Oktay K, Kim JY, Barad D, Babayev SN. Association of BRCA1 mutations with occult primary ovarian insufficiency: a possible explanation for the link between infertility and breast/ovarian cancer risks. *J Clin Oncol.* 2010;28:240-4.

Karimov CB, Moragianni VA, Cronister A, Srouji S, Petrozza J, Racowsky C, Ginsburg E, Thornton KL, Welt CK. Increased frequency of occult fragile X-associated primary ovarian insufficiency in infertile women with evidence of impaired ovarian function. *Hum Reprod.* 2011;26:2077-83.

Schuetzler J, Peng Z, Zimmer J, Sinn P, von Hagens C, Strowitzki T, Vogt PH. Variable expression of the Fragile X Mental Retardation 1 (FMR1) gene in patients with premature ovarian failure syndrome is not dependent on number of (CGG)<sub>n</sub> triplets in exon 1. *Hum Reprod.* 2011;26:1241-51.

Cox L, Liu JH. Primary ovarian insufficiency: an update. *Int J Womens Health.* 2014;6:235-43.

Pastore LM, Johnson J. The FMR1 gene, infertility, and reproductive decision-making: a review. *Front Genet.* 2014;7:5:195

Pouresmaeili F, Fazeli Z. Premature ovarian failure: a critical condition in the reproductive potential with various genetic causes. *Int J Fertil Steril.* 2014;8:1-12.

Kovanci E, Schutt AK. Premature ovarian failure: clinical presentation and treatment. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2015;42:153-61.

Haller-Kikkatalo K, Uibo R, Kurg A, Salumets A. The prevalence and phenotypic characteristics of spontaneous premature ovarian failure: a general population registry-based study. *Hum Reprod.* 2015;30:1229-38.

Gleicher N, Kushnir VA, Barad DH. Prospectively assessing risk for premature ovarian senescence in young females: a new paradigm. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015;18:34-41.

Mendoza N, Juliá MD, Galliano D, Coronado P, Díaz B, Fontes J, Gallo JL, García A, Guinot M, Munnamy M, Roca B, Sosa M, Tomás J, Llana P13, Sánchez-Borrego R. Spanish consensus on premature menopause. *Maturitas.* 2015;80:220-5.