- ovarian tissue from patients with acute lymphoblastic leukemia is not safe. Blood 2010; 116:2908-14.
- 54. Donnez J, Silber S, Andersen CY, Demeestere I, Piver P, Meirow D, Pellicer A, Dolmans MM. Children born after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue. A review of 13 live births Annals of Medicine 2011; Early Online, 1-14.
- 55. Bachmann G, Banckroft J, Braunstein G y cols. Female Androgen Insufficiency Fertil Steril 2002 Apr; 77(4):660-5.
- 56. Kalantaridou SN, Braddock DT, Patronas NJ, Nelson LM. Treatment of autoimmune premature ovarian failure. Hum Reprod 1999 Jul; 14(7):1777-82.
- 57. Corenblum B, Rowe T, Taylor PJ. High-dose, short-term glucocorticoids for the treatment of infertility resulting from premature ovarian failure. Fertil Steril 1993 May; 59(5):988-91.

Laboratorio

Violeta A. Chiauzzi Marta Cortelezzi

INTRODUCCIÓN

La falla ovárica prematura (FOP) es una patología que afecta al 1% de las mujeres en edad fértil y al 0,1% en mujeres menores de 30 años¹ y que se caracteriza por presentar amenorrea primaria o secundaria antes de los 40 años, hipoestrogenismo e hipergonadotrofismo, con distintos grados de atresia folicular. Cabe aclarar que algunos autores no incluyen las pacientes con amenorrea primaria, por considerar que no se podría hablar de una falla ovárica cuando dicha función no estaba presente.

Es un síndrome muy heterogéneo de patogénesis multicausal, en el que se observan alteraciones cromosómicas, enzimáticas, de origen iatrogénico, autoinmunidad y/o causas infecciosas. Debido a la presencia de varios casos de FOP en una misma familia² (12% al 50%), se ha sugerido que este síndrome podría ser de origen genético.

El síndrome de ovario resistente a las gonadotrofinas (SOR) fue descripto por Jones y Moraes-Ruehsen³, quienes lo llamaron "síndrome de Savage". Actualmente, es propuesto como una forma folicular de FOP, caracterizado por la presencia de numerosos folículos primordiales morfológicamente normales en los ovarios. Algunos autores se refieren al SOR como un estadio temprano de la FOP en el cual aún se pueden observar folículos en desarrollo⁴.

Dado que las estructuras foliculares se encuentran conservadas en este síndrome, sería teóricamente posible la recuperación de la función ovárica, espontánea o inducida. No hay un criterio estandarizado para definir la FOP; generalmente se basa en la presencia de amenorrea de 3-6 meses de evolución, valores de hormona foliculoestimulante (FSH) >40 U/l en 2 determinaciones sucesivas, niveles bajos de estrógenos⁵ y test de progesterona negativo. En los últimos años, varios autores han discutido el nombre correcto de esta condición, y es así que algunos de ellos prefieren el término "disfunción ovárica prematura" (DOP)⁶ o "insuficiencia ovárica prematura" (IOP)^{7,8} para describir un curso clínico progresivo hacia la cesación de la función ovárica.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Las mujeres que desarrollan FOP presentan una deficiencia estrogénica, responsable de las siguientes manifestaciones clínicas: sofocos, sequedad de piel y mucosas, insomnio, cambios de carácter, irritabilidad y mayor riesgo de osteoporosis, enfermedad cardiovascular y trastornos neurovegetativos.

Estas pacientes consultan por infertilidad debida, en la mayoría de los casos, a la ausencia de folículos o folículos no respondientes. Es por ello de importancia identificar marcadores que puedan predecir la cesación prematura de los ciclos y planear una concepción temprana.

En muchos casos, la falla ovárica se desencadena después de una historia menstrual normal y fertilidad posible antes de desarrollar los síntomas de FOP (falla ovárica oculta). En otras mujeres, la amenorrea ocurre después del parto o de la suspensión de tratamientos con anticonceptivos orales. Su aparición no es un fenómeno de "todo o nada" y el diagnóstico definitivo de su comienzo es difícil de establecer.

En algunas pacientes se observa una función ovárica intermitente⁹, es por ello que la falla ovárica no siempre es un evento permanente, por lo que en ciertas ocasiones se observa remisión espontánea e incluso embarazos.

FISIOPATOLOGÍA

La falla ovárica prematura puede ocurrir como consecuencia de¹⁰:

- a) Disminución del pool folicular inicial por depleción temprana
- b) Atresia folicular acelerada
- c) Destrucción posnatal de los ovocitos
- d) Alteración en la maduración de los folículos
- e) Defectos en la señal

ETIOLOGIA

Las causas del desarrollo de FOP pueden ser¹¹:

- 1. Autoinmunes (aprox. el 15%)
- 2. Genéticas
 - a. Anomalías cromosómicas (aprox. el 5%)
 - b. Mutaciones genéticas (aprox. el 20%)
- 3. Idiopáticas (60%)

Cabe destacar que estos porcentajes son variables, dependiendo de la población evaluada, de los estudios realizados y de las técnicas utilizadas para su detección.

Asimismo, es importante tener en cuenta factores de riesgo tales como antecedentes de endometriosis, cirugías pelvianas anteriores, exposición a tóxicos químicos, radiaciones ionizantes y electromagnéticas, quimioterapia, pesticidas, terapia radiante, tabaquismo e infecciones (tuberculosis, parotiditis).

1.Causa autoinmune

El ovario humano puede ser blanco de procesos autoinmunes en varias circunstancias. Uno de los elementos en la identificación de la etiología autoinmune de la FOP es la detección de anticuerpos circulantes dirigidos hacia antígenos del ovario, junto con la asociación a otras enfermedades autoinmunes, sistemáticas u órgano-específicas. Es por ello que se puede presentar de manera aislada (FOP aislada), asociada a enfermedades autoinmunes o formando parte de una enfermedad poliglandular. Es posible que la FOP se presente antes, después o simultáneamente al comienzo de un desorden autoinmune.

El trastorno reproductivo puede anteceder en varios años a la aparición de la patología autoinmune pluriglandular.

FOP asociada a enfermedades autoinmunes

Las enfermedades autoinmunes asociadas a la FOP son12:

- Disfunción tiroidea
- Púrpura trombocitopénica idiopática (ITP)

Enfermedad celíaca

- Insuficiencia suprarrenal
- Diabetes
- Lupus eritematoso sistémico (LES) + Gastritis atrófica crónica

- Artritis reumatoidea
- Anemia perniciosa
- Miastenia grave

En algunas pacientes hay también una documentación histológica de infiltrado linfocitario en sus ovarios¹. Cuando la FOP se asocia a autoinmunidad adrenal (2-10% de los casos) las pacientes presentan anticuerpos circulantes a células esteroideas (SCA)^{13,14} que reconocen células productoras de esteroides en la corteza adrenal, testículo, placenta y ovario, y se correlacionan con la falla gonadal. En este caso, la ooforitis autoinmune asociada a adrenalitis autoinmune es, claramente, una entidad clínica e inmunológica definida¹⁵.

FOP que forma parte de una enfermedad poliglandular:

- Síndrome pluriglandular autoinmune tipo 1
 - Insuficiencia suprarrenal
 - Candidiasis mucocutánea
 - Hipoparatiroidismo crónico
 - Insuficiencia gonadal

- Síndrome pluriglandular autoinmune tipo 2
 - Enfermedad de Addison
 - Enfermedad tiroidea autoinmune
 - Diabetes mellitus tipo 1
 - Hipogonadismo primario

La FOP se relaciona con la enfermedad autoinmune en el 15-30% de los casos¹². En un estudio realizado en 380 pacientes portadoras de FOP, 119 presentaron asociación con una patología autoinmune (30%)¹⁶. La autoinmunidad tiroidea demostró ser la más prevalente (22%) de las asociaciones de FOP con enfermedades autoinmunes.

FOP aislada

En los casos de FOP no asociada a otras enfermedades autoinmunes ni a autoinmunidad adrenal, se sugiere el estudio de autoanticuerpos circulantes dirigidos a antígenos del ovario: anticuerpos antiovario (AOA) y anticuerpos antirreceptor de FSH (AR-FSH) como marcadores de autoinmunidad ovárica, si bien su asociación es controvertida.

Autoanticuerpos

En el ovario de pacientes con FOP se han descripto blancos antigénicos potenciales tales como: enzimas esteroidogénicas, zona pelúcida, células tecales, células de la granulosa, células luteínicas y ovocito¹⁷; en los últimos años se menciona la enzima glicolítica, enolasa-α, una proteína de aproximadamente 54 KDa¹⁸, y la proteína ovárica Mater, cuya expresión es esencial en la fertilidad¹⁹, como antígenos hacia los cuales estarían dirigidos estos autoanticuerpos.

Anticuerpos antiovario (AOA)

Se han reportado AOA en pacientes con FOP e infertilidad sin causa aparente²⁰. Son anticuerpos citotóxicos dirigidos a diferentes determinantes antigénicas presentes en el ovario; actúan directamente aumentando el complemento o indirectamente por activación de las células *natural killer* (NK), con posterior destrucción del parénquima ovárico²¹. La prevalencia de AOA en mujeres con FOP es variable en la bibliografía (0-69%), dependiendo de los diferentes métodos utilizados para su detección y de las características de la población estudiada²¹⁻²³.

Para su cuantificación se utilizan diversas técnicas, tales como enzimoinmunoensayo (ELISA), inmunofluorescencia (IF) y otras. La técnica recomendada actualmente es mediante electroforesis y Western Blot utilizando como antígenos proteínas solubles purificadas de un *pool* de ovarios humanos. Se utilizan como controles proteínas extraídas de músculo y placenta para evaluar la especificidad tisular. En un estudio sobre 110 pacientes portadoras de FOP, utilizando la metodología descripta anteriormente, se detectó reacción positiva en el 19,1% de esta población. Esta proteína fue identificada como enolasa- α^{18} .

No se ha podido establecer aún si estos AOA son causa o consecuencia del proceso que conduce a la FOP^{23} y actualmente, su utilidad clínica es controvertida^{24, 25}.

Los resultados discordantes que se encuentran en la bibliografía respecto a la prevalencia de estos anticuerpos se deben en parte $a^{21,26}$:

- Tipo de pacientes estudiadas
- Múltiples blancos antigénicos estudiados
- · Diferentes metodologías utilizadas
- + Diversos valores de corte en los ensayos
- Naturaleza transiente de los anticuerpos
- · Diferentes estadios de la enfermedad
- Correlación escasa entre niveles del anticuerpo y la severidad de la enfermedad

Pueden estar presentes sólo en la fase inicial de la destrucción folicular. Los anticuerpos pueden existir en circulación durante años, antes de que la enfermedad autoinmune se desarrolle. Su presencia da alerta del seguimiento a largo plazo.

Anticuerpos antirreceptor de FSH

Son anticuerpos bloqueantes que actúan interfiriendo la unión de la FSH a su receptor e inhiben la respuesta de la célula efectora. Dicha unión puede ser reversible o irreversible. Las pacientes con anticuerpos circulantes antirreceptor de FSH presentan folículos primordiales, pero ellos están detenidos en su crecimiento y desarrollo. Se sugiere que la falta de sincronización entre la esteroidogénesis en la granulosa y la teca es la responsable de la resistencia del ovario, presente en estas pacientes.

El SOR está caracterizado por la presencia de inmunoglobulinas circulantes dirigidas al receptor de la hormona foliculoestimulante (Ig-RFSH). Esta inmunoglobulina bloquea la unión de FSH a sus receptores o a un sitio muy próximo, bloqueando su acción²⁷. En un estudio retrospectivo de 247 pacientes con FOP, 23 de las cuales fueron diagnosticadas como SOR, se encontró que todas las pacientes con SOR presentaron este anticuerpo²⁸. Estos datos son consistentes con las manifestaciones histopatológicas de las pacientes con SOR y podrían explicar la resistencia de los folículos a la acción de la FSH. Hay otros 2 casos publicados de pacientes con anticuerpos al receptor de FSH: una mujer con SOR y LES²⁹, y un hombre con falla gonadal primaria³⁰. El SOR parecería ser un estadio temprano de la FOP, en el cual aún se pueden observar folículos en desarrollo⁴.

Anticuerpos anti-SCA

Son anticuerpos dirigidos a antígenos de células productoras de esteroides, especialmente enzimas intervinientes en la esteroidogénesis tales como 17-hidroxilasa, 17-20 desmolasa, colesterol desmolasa, 21-hidroxilasa o 3β -hidroxiesteroide dehidrogenasa³¹ con posterior destrucción del parénquima ovárico. Se encuentran presentes en pacientes con enfermedad de Addison y FOP (73-87%), en pacientes con FOP y con otra enfermedad autoinmune (0-8%) y en casos de FOP aislada (0-10%)⁴. Debido a la asociación de la FOP con otras patologías autoinmunes, en estas pacientes se justifica la solicitud de estudios sobre algunos autoanticuerpos órgano-específicos e inespecíficos. Los autoanticuerpos más frecuentemente encontrados son los antitiroideos (27,5%) y los antinucleares (FAN) (20%)³².

2. Genéticas

Debido a la presencia de varios casos de FOP en una misma familia, se ha sugerido que este síndrome podría ser de origen genético. Las anomalías del cromosoma X están comúnmente asociadas con casos de FOP familiar.

La expresividad variable de la patología en mujeres de una misma familia podría indicar que, en adición a algunas formas monogénicas, la FOP puede ser considerada como una enfermedad multifactorial que resulta de la contribución de varios alelos predisponentes³³. Esta enfermedad puede presentarse aislada (forma no sindrómica) o formando parte de un complejo fenotípico que involucra otros órganos y tejidos (forma sindrómica).

a. Anomalías cromosómicas

En pacientes portadoras de FOP se pueden observar anomalías numéricas y estructurales de los cromosomas, evidenciables solamente mediante la realización del cariotipo por bandeo, preferentemente de alta resolución. Portnoi y colaboradores identificaron anomalías cromosómicas en el 9% de mujeres con FOP³⁴.

La anomalía numérica más reconocida es el síndrome de Turner (45, XO)³⁵ y sus variantes debidas a mosaicismos (45,X/46,XX; 47,XXX/45,X0). En estos casos convendría contar entre 50 y 100 células a fin de detectar mosaicismos de muy bajo porcentaje. Por otra parte, es importante aclarar que aun en el caso de encontrar o no mosaicismo en linfocitos de sangre periférica, esto no siempre expresa cabalmente lo que pasa a nivel de las gónadas. El mosaicismo varía de tejido en tejido por lo que los resultados en sangre son más bien orientativos, no siempre son coincidentes con lo que ocurre a nivel de gónadas. También se pueden observar otras aberraciones numéricas, cariotipo 47,XXX y trisomías de los cromosomas autosómicos 13 y 18 y 21.

Respecto a las anomalías estructurales (deleción, inversión, translocación, duplicación) es importante tener en cuenta la región crítica ubicada en el brazo corto (Xp) y largo (Xq) del cromosoma X donde se encuentran los genes determinantes de la función ovárica, para su correcta evaluación³6. Las translocaciones 46,X,t(X;15) (q24;q26.3) están especialmente descriptas. Recientemente se ha descripto una translocación X;autosoma 46,X,t(X;11)(q23;q22), balanceada con punto de ruptura en la región crítica para la función ovárica normal 37,38 .

Las mujeres con defectos cromosómicos, en general, presentan amenorrea primaria. Sin embargo, si está presente algún grado de mosaicismo, pueden tener algo de tejido gonadal funcional que conduciría a distintos grados de desarrollo sexual y a ciclicidad menstrual transitoria durante varios años, antes de desarrollar una FOP completa.

b. Mutaciones genéticas

Se han postulado varios genes ligados a la función ovárica ubicados en ambos brazos del cromosoma X (Figura 1) y en genes autosómicos^{39, 40} tales como:

- · Genes que regulan el eje hipotálamo-hipófisis-ovario.
- Loci específico en la región crítica Xq, FOP1 y FOP2 y genes DIA, FMR1 y FMR2.
- Algunos genes que coordinan el desarrollo de la célula germinal a un estadio primordial, como GDF9, BMP15 y NGF.
- Genes que regulan el desarrollo endocrinológico en etapas más tardías (R-FSH y R-LH)
- Gen FoxL 2 relacionado con el síndrome blefarofimosis-ptosis-epicanto inverso tipo 1.
- + Polimorfismos del receptor de estrógenos 1 (RE1).

Mutaciones de los genes de la región crítica del cromosoma X

Se considera que Xq13 es la región eje para el mantenimiento del ovario y que contiene el centro de inactivación del X humano. Los genes: DAX 1, FOXL-2 y WNT 4 son genes responsables de la determinación sexual femenina. El área de mayor importancia para la función normal se extiende desde la región Xq13 hasta la región Xq26.

Se han descripto 2 regiones en el cromosoma X ligadas al desarrollo de FOP (FOP1 y FOP2). Las deleciones en el loci FOP1 (Xq26-qter) se evidencian más tardíamente (24-39 años), mientras que las relacionadas con el loci FOP2 (Xq13.3-Xq21.1), más tempranamente (16-21 años) 41 . Se han descripto 11 puntos de ruptura en la región Xq21 42 .

Existen evidencias de mutaciones concretas en pacientes con cariotipo normal y generalmente con historia familiar positiva. Entre ellas se encuentran las relacionadas con las mutaciones de los genes de los loci específicos en la región crítica Xq FMR1, FMR2, DIAPH2 y BP15.

FMR1

El gen FMR1 se encuentra en el cromosoma X y es responsable del síndrome de fragilidad del X, una enfermedad en la cual los individuos afectados presentan signos de autismo y retardo mental. Es causada por una forma especial de mutación, expansión de tripletes CGG de la región 5'UTR (más de 200 repeticiones) y se hereda ligada al cromosoma X. Hay más hombres que mujeres afectadas, y de manera más severa. Los alelos premutados contienen entre 50-200 repeticiones y pueden expandirse a mutación completa en una generación⁴³.

Las mujeres con alelos premutados en el gen FMR1 tienen un riesgo aumentado de desarrollo de FOP, estimado en alrededor del 16%⁴⁴. Por otro lado, el 4% de las mujeres afectadas de FOP son portadoras de la premutación en el gen FMR1.

Los individuos normales poseen hasta 50 repeticiones CGG. En

un estudio sobre 100 pacientes con FOP y 156 controles de nuestra población, se evidenció la presencia de tripletes expandidos del gen FMR1 en 7 pacientes con FOP. Se aconseja solicitar el estudio de la zona repetitiva CGG del gen FMR1 a las pacientes con FOP, a los efectos de brindar asesoramiento genético para su descendencia⁴⁵.

FMR2

En pacientes con síndrome de fragilidad del X pero sin mutación en el gen FMR1, se encontró un segundo punto de fragilidad (150-600 kb) en el Xq 28 que resultó ser sensible a los folatos⁴⁶.

BMP 15

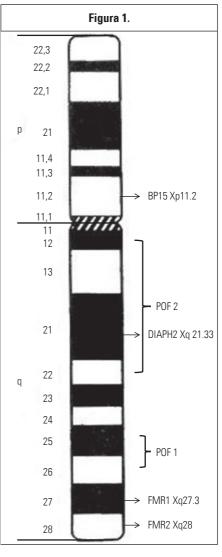
La proteína morfogenética 15 del hueso (BMP15) está ubicada en Xp11·2. Es un factor de crecimiento derivado del ovocito de importante función en la diferenciación folicular. Las mutaciones en el gen BMP15 se han asociado a FOP en humanos y presentan un patrón hereditario recesivo^{47, 48}. En este gen se han descripto tres mutaciones (Y235C, R68W, A180T) y un polimorfismo (262insLeu) en pacientes con FOP⁴⁹.

DIAPH2

Este gen, conocido como diaphanus, está ubicado en Xq21.33 y juega un rol importante en el desarrollo y funcionamiento de los ovarios

Mutaciones en genes autosómicos

Diversas mutaciones de genes situados en cromosomas autosómicos pueden causar FOP como parte de un síndrome genético o FOP no sindrómico. Para estudiar estas mutaciones es necesario realizar técnicas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), entre otras.



- Galactosemia: es una enfermedad genética como consecuencia de mutaciones en el gen que codifica la galactosa 1-fosfato uridil transferasa (GALT), enzima que convierte la galactosa en glucosa. Las pacientes con galactosemia desarrollan FOP por efectos tóxicos de la galactosa o sus metabolitos; esto ocurre en forma temprana en la etapa posnatal y por ello se asocia a amenorrea primaria⁵⁰.
- Síndrome de blefarofimosis, ptosis y epicanto inverso (BPES): enfermedad autosómica dominante causada por una mutación en el gen FOXL2, que codifica para un factor de transcripción. Los blancos transcripcionales de FOXL2 son el receptor de GnRH y las enzimas de la esteroidogénesis^{51,52}.
- Gen de la subunidad α de la inhibina: la inhibina es un miembro de la superfamilia de factores de crecimiento TGF-β. El gen de la inhibina α ha sido propuesto como un gen candidato para el desarrollo de FOP debido al rol de las inhibinas en la regulación de la FSH. En este gen se ha descripto un polimorfismo y una sustitución asociados al desarrollo de la enfermedad, si bien un estudio en la población argentina mostró resultados contradictorios⁵³. En un metaanálisis publicado recientemente, se analizaron 5 estudios realizados en diferentes poblaciones y se comparó la diferencia en el riesgo entre pacientes con FOP y controles. Se concluyó que la mutación del gen de la inhibina (INHG769A) en pacientes con FOP estaría asociada al riesgo del desarrollo de la enfermedad⁵⁴.
- Ataxia telangiectasia: enfermedad degenerativa motora progresiva producida por mutaciones en el gen ATM, que codifica para una proteína quinasa, la cual tiene un papel importante en la respuesta celular al daño genómico. Está asociada a FOP⁵⁵.
- Síndrome de Bloom (BLM): enfermedad genética asociada a FOP que resulta de mutaciones en el gen de la proteína 3 semejante a RecQ, una ADN helicasa que participa en la respuesta al daño genómico.
- Gen AIRE: es el gen regulador autoinmune. La interrupción de la proteína AIRE provoca una pérdida de tolerancia central, un proceso por el cual las células T en desarrollo con reactividad potencial para autoantígenos son eliminadas durante la diferenciación temprana en el timo⁵⁶. Se asocia al síndrome poliglandular autoinmune tipo 1 (SPA-1), enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la aparición de candidiasis mucocutánea crónica, hipoparatiroidismo autoinmune e insuficiencia adrenal primaria.
- Gen del receptor de FSH (R-FSH): el gen del R-FSH ha sido uno de los genes candidatos más estudiados. La primera mutación de este gen fue descripta en el exón 7, en mujeres con disgenesia ovárica hipergonadotrófica pertenecientes a 6 familias de Finlandia⁵⁷. Sin embargo, esta mutación no ha sido hallada en pacientes con FOP de Inglaterra, América del Norte, Brasil, Japón, Dinamarca ni en la población china de Singapur⁵⁸⁻⁶². También se estudió en pacientes con FOP de la población argentina con resultados negativos⁶³. Hasta el presente se han descripto otras 8 mutaciones inactivantes del gen del R-FSH, todas ellas en casos aislados. Las mutaciones en el gen del R-FSH no explicarían la etiología de la mayor parte de los casos de FOP. Asimismo, se conocen dos sitios polimórficos en el exón 10 del gen del R-FSH que dan lugar a 2 isoformas del receptor. La presencia de una isoforma particular del receptor estaría asociada a una forma más severa de FOP⁶⁴.
- Gen del receptor de LH (R-LH): las mutaciones en este gen causan falla en la producción de estradiol, si bien hay proliferación del folículo y de las células de la granulosa, estimuladas por FSH. Son casos raros en mujeres⁶⁵.
- Gen STAR: las mutaciones en el gen de esta proteína regulatoria de la esteroidogénesis causa su supresión, la cual conduce a una insuficiencia adrenal severa, como parte de la hiperplasia adrenal congénita.
- Gen CYP 11A1: codifica para la enzima de clivaje de la cadena lateral del citocromo P-450.
- Gen CYP 17A1: gen que codifica para la 17α-hidroxilasa/17-20 desmolasa. Las mujeres con deficiencia en este gen presentan FOP. Cuando hay algunos folículos presentes, éstos alcanzan un tamaño menor que el normal, sin embargo, la estimulación ovárica puede producir ovocitos capaces de ser fertilizados in vitro.
- **Gen CYP 19A1:** gen que codifica para la enzima aromatasa y las mutaciones causan ausencia de secreción de estradiol y amenorrea primaria⁶⁶.
- Gen del factor 1 esteroidogénico (NR5A1): es un regulador transcripcional de genes involucrados en el eje esteroidogénico hipotálamo-hipófisis. Las mutaciones en este gen están asociadas con insuficiencia ovárica primaria⁶⁷.

• **Gen GDF9 y NGF:** genes que coordinan el desarrollo de la célula germinal a un estadio primordial. Se expresan en ovocitos. Se pueden considerar genes candidatos para el desarrollo de FOP.

Estudios solicitados en pacientes con FOP

En el siguiente cuadro resumimos los estudios que pueden ser solicitados de acuerdo con el cuadro particular de la paciente.

- Hemograma
- Eritrosedimentación
- Proteinograma
- Dosaje de FSH-E₂ en 2 extracciones de sangre
- · Prolactina
- Cariotipo con bandeo de alta resolución
- Estudio molecular del gen FMR-1 mediante Southern blot
- Tiroxina (T4) libre y tirotrofina (TSH)
- Test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG)
- Cortisol y test de adrenocorticotrofina (ACTH)
- Hemo
- · Screening de autoanticuerpos:
 - · Anticuerpo antinúcleo (FAN)
 - Anticuerpo antitiroperoxidasa (ATPO)
 - · Anticuerpo antitiroglobulina (ATG)
 - Anticuerpo anticardiolipinas (ACA)
 - Anticuerpo antiovario (AOA)
 - · Anticuerpo antirreceptor de FSH (ARFSH)
- + Factor reumatoideo
- · Pruebas de reserva ovárica (en caso de pacientes con deseo de fertilidad)

CONCLUSIÓN

La FOP es un síndrome multicausal que ocurre en mujeres antes de los 40 años y representa una de las principales causas de infertilidad. Debido a que esta patología ocurre en mujeres jóvenes, es fundamental el diagnóstico correcto y temprano para el futuro de la paciente, no solamente en su aspecto reproductivo, sino también por su calidad de vida. Es importante destacar el gran impacto emocional que provoca esta enfermedad. El entendimiento de los posibles mecanismos que conducen a la FOP contribuiría al diagnóstico temprano de esta condición, y así lograr la protección de los folículos antes del desarrollo del síndrome. En el futuro debiéramos identificar marcadores que puedan predecir la cesación prematura de los ciclos y planear una concepción temprana.

REFERENCIAS

- 1. Coulam CB. The prevalence of autoimmune disorders among patients with primary ovarian failure. Am J Reprod Immunol 1983; 4:63-6.
- 2. Coulam CB, Stringfellow S, Hoefnagel D. Evidence for a genetic factor in etiology of premature ovarian failure. Fertil Steril 1983; 40:693-5.
- 3. Moraes-Ruehsen M, Jones GS. Premature ovarian failure. Fertil Steril 1967; 18:440-61.
- 4. Hoek A, Schoemaker J, Drexhage A. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. Endocr Rev 1997; 18:107-34.
- 5. Woad KJ, Walkins WJ, Prendergast D, Shelling AN. The genetic basis of premature ovarian failure. Austral NZ J Obstet Gynaecol 2006; 46(3):242-4.
- 6. Panay N, Kalu E. Management of premature ovarian failure. Best Practice and Research. Clin Obstet Gynaecol 2009; 23:129-40.
- 7. Rebar RW. Premature ovarian failure. Obstet Gynaecol 2009; 113:1355-63.

- 8. Welt CK. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure. Clinic Endocrinol 2009; 68:449-509.
- Rebar WR, Connolly VH. Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. Fertil Steril 1990; 53:804-10.
- 10. Anasti NA. Premature ovarian failure: an update. Fertil Steril 1998; 70:1-15.
- 11. Shelling AN. Premature ovarian failure. Reproduction 2010; 140:633-41.
- 12. Kutteh WH. Immunology of multiple endocrinopathies associated with premature ovarian failure. The Endocrinologist 1996; 6:462-6.
- 13. Irvine WJ, Chan MM, Scarth L. The further characterization of autoantibodies reactive with extra-adrenal steroid-producing cells in patients with adrenal disorders. Clin Exp Immunol 1969; 4:489-503.
- 14. Betterle C, Volpato M. Adrenal and ovarian autoimmunity. Eur J Endocrinol 1998; 138:16-25.
- 15. Sundblad V, Chiauzzi VA, Charreau EH. Autoimmune Diseases in Endocrinology. En: Weetman AP (ed.). Premature Ovarian Failure, Cap. 13. Totowa, NJ: Human Press Inc. 2007:297-332.
- 16. LaBarbera A, Miller MM, Ober C, Rebar RW. Autoimmune etiology in premature ovarian failure. Am J Reprod Immunol 1988; 16:115-22.
- 17. Forges T, Monnier- Barbarino P, Faure G. What are the antigenic targets in the ovary? Gynecol Obstet Fertil 2003; 31:759-65.
- 18. Sundblad V, Bussmann L, Chiauzzi V, Pancholi V, Charreau EH. α-enolase: A novel autoantigen in patients with premature ovarian failure (POF). Clin Endocrinol 2006; 65:745-51.
- 19. Tuohy VK, Altuntas CZ. Autoimmunity and premature ovarian failure. Curr Opin Obstet Gynecol 2007; 19:366-9.
- 20. Luborsky JL, Visintin I, Boyers S, Asari T, Dalswell B, De Cherney A. Ovarian antibodies detected by immobilized antigen immunoassay in patients with premature ovarian failure. J Clin Endocrinol Metab 1990; 70:69-75.
- 21. Luborsky J. Ovarian autoimmune disease and ovarian autoantibodies. J Womens Health Gend Based Med 2002; 11:585-99.
- 22. Damewood MD, Zacur HA, Hoffman GJ, Rock JA. Circulating antiovarian antibodies in premature ovarian failure. Obstet Gynecol 1986; 68:850-4.
- 23. Fénichel P, Sosset C, Barbarino-Monnier P, Gobert B, Hiéronimus S, Béné MC, Harter M. Prevalence, specificity and significance of ovarian antibodies during spontaneous premature ovarian failure. Hum Reprod 1997; 12:2623-8.
- 24. Wheatcroft NJ, Toogood AA, Li TC, Cooke ID, Weetman AP. Detection of antibodies to ovarian antigens in women with premature ovarian failure. Clin Exp Immunol 1994; 96:122-8.
- 25. Lambert A, Weetman AP, McLoughlin J, Wardle C, Sunderland J, Wheatcroft N, Anobile C, Robertson WR. A search for immunoglobulins inhibiting gonadal cell steroidogenesis in premature ovarian failure. Human Reproduction 1996; 11:1871-6.
- 26. 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(1):2.
- 27. Chiauzzi V, Cigorraga S, Escobar ME, Rivarola MA, Charreau EH. Inhibition of follicle-stimulating hormone receptor binding by circulating immunoglobulins. J Clin Endocrinol Metab 1982; 54(6):1221-8.
- Chiauzzi VA, Bussmann L, Calvo JC, Sundblad V, Charreau EH. Circulating immunoglobulins that inhibit the binding
 of follicle-stimulating hormone to its receptor: a putative diagnostic role in resistant ovary syndrome? Clin Endocrinol
 (Oxf) 2004; 61:46-54.
- 29. Case records of the Massachusetts general Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 46-1986. A 26 year-old woman with secondary amenorrhea. N Engl J Med 1986; 315:1336-1343.
- 30. Dias JA, Gates SA, Reichert LE Jr. Evidence for the presence of follicle-stimulating hormone receptor antibody in human serum. Fertil Steril 1982; 38:330-8.
- 31. Dal Pra C, Chen S, Furmaniak J, Smith BR, Pedini B, Moscon A, Zanchetta R, Betterle C. Autoantibodies to steroidogenic enzymes in patients with premature ovarian failure with and without Addison's disease. Eur J Endocrinol 2003; 148:565-70.
- 32. Falsetti L, Scalchi S, Villani MT, Bugari G. Premature ovarian failure. Gynecol Endocrinol 1999; 13:189-95.
- 33. Toniolo D. X-linked premature ovarian failure: a complex disease. Curr Opin Genet Dev 2006; 16:293-300.
- 34. Portnoi MF, Aboura A, Tachdjian G, Bouchard P, Dewailly D, Bourcigaux N, Frydman R, Reyss AC, Brisset S, Christin-Maitre S. Molecular cytogenetic studies of Xq critical regions in premature ovarian failure patients. Hum Reprod 2006; 21:2329-34.
- 35. Persani L, Rossetti R, Cacciatore Ch. Genes involved in human premature ovarian failure. J Mol Endocrinol 2010; 45:257-79.
- 36. Davis CJ, Davison RM, Payne NN, Rodeck CH, Conway GS. Female sex ponderance for idiopathic familial premature ovarian failure suggests an X chromosome defect. Hum Reprod 2000; 15:2418-22.
- 37. Ceylaner G, Altinkaya SO, Mollamahmutoglu L, Ceylaner S. Genetic abnormalities in Turkish women with premature ovarian failure. Int J Gynaecol Obstet 2010; 110(2):122-4.
- 38. Giacomozzi C, Gullotta F, Federico G, Colapietro I, Nardone AM, Cianfarani S. Premature ovarian failure, absence of pubic and axillary hair with de novo 46,X,t(X;15)(q24;q26.3). Am J Med Genet 2010; 152A(5):1305-9.
- 39. Gilligan M, Boquete H, Llano M, Suárez M, Azaretzky M, Arroyo MV, Rozental S, Fideleff H. Familial primary ovarian insufficiency associated with X; autosomal translocation. Rev Argent Endocrinol Metab 2011; 48:164-8.
- 40. Dixit H, Rao L, Padmalatha V, Raseswari T, Kapu KA, Panda B, Murthy K y cols. Genes governing premature ovarian failure. Reprod Biomed Online 2010; 20(6):724-40.

- 41. Monnier-Barbarino P, Forges T. The genetic basis of premature ovarian failure. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2002; 31(4):333-42.
- 42. Davison RM, Fox M, Conway GS. Mapping of the POF1 locus and identification of putative genes for premature ovarian failure. Mol Hum Reprod 2000; 6(4):314-8.
- 43. Allen EG, Sullivan AK, Marcus M, Small C, Dominguez C, Epstein MP, Charen K y cols. Examination of reproductive aging milestones among women who carry the FMR1 premutation. Hum Reprod 2007; 22:2142-52.
- 44. Wittenberger MD, Hagerman RJ, Sherman SL, McConkie-Rosell A, Welt CK, Rebar RW, Corrigan EC, Simpson JL, Nelson LM. The FMR1 premutation and reproduction. Fertil Steril 2007; 87(3):456-65.
- 45. Chiauzzi VA, Ferder I, Alba L, Belli S, Escobar ME, Charreau EH, Dain L. Estudios de la región 5'UTR del gen FMR1 en pacientes con falla ovárica prematura. Rev Arg Endocrinol Metab 2010; 47:3-10.
- 46. Murray S, 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):767-70.
- 47. Chand AL, Ponnampalam AP, Harris SE, Winship IM, Shelling AN. Mutational analysis of BMP15 and GDF9 as candidate genes for premature ovarian failure. Fertil Steril 2006; 86(4):1009-12.
- 48. Layman LC. Editorial: BMP15--the first true ovarian determinant gene on the X-chromosome? J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(5):1673-6.
- 49. Di Pasquale E, Rossetti R, Marozzi A, Bodega B, Borgato S, Cavallo L, Einaudi S y cols. Identification of new variants of human BMP15 gene in a large cohort of women with premature ovarian failure. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(5):1976-9.
- 50. Levy HL, Driscroll SG, Porensky RS, Wender DF. Ovarian failure in galactosemia. N Engl J Med 1984; 310(1):50.
- 51. Qin Y, Choi Y, Zhao H, Simpson J, Chen Z, Rajkovic A. NOBOX homeobox mutation causes premature ovarian failure. Am J Hum Genet 2007; 81A:576-81.
- 52. Ni F, Wen Q, Wang B, Zhou S, Wang J, Mu Y, Ma X, Cao Y. Mutation analysis of FOXL2 gene in Chinese patients with premature ovarian failure. Gynecol Endocrinol 2010; 26(4):246-9.
- 53. Sundblad V, Chiauzzi V, Landreone L, Campos S, Charreau E, Dain L. Controversial role of inhibin alpha-subunit gene in the aetiology of premature ovarian failure (POF). Hum Reprod 2006; 21:1154-60.
- 54. Chand AL, Harrison CA, Shelling AN. Inhibin and premature ovarian failure. Hum Reprod Update 2010; 16(1):39-50.
- 55. Shiloh Y. ATN and related protein kinases: safeguarding genome integrity. Nature Reviews Cancer 2003; 3(3):155-68.
- 56. Michels AW, Gottlieb PA. Autoimmune polyglandular syndromes. Nat Rev Endocrinol 2010; 6(5):270-7.
- 57. Aittomäki K, Lucena JL, Pakarinen P, Sistonen P, Tapanainen J, Gromoll J, Kaskikari R y col. Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. Cell 1995; 82(6):959-68.
- 58. da Fonte Kohek MB, Batista MC, Russell AJ, Vass K, Giacaglia LR, Mendonca BB, Latronico AC. No evidence of the inactivating mutation (C566T) in the follicle-stimulating hormone receptor gene in Brazilian women with premature ovarian failure. Fertil Steril 1998; 70:565-7.
- 59. Layman LC, Made S, Cohen DP, Jin M, Xie J. The Finnish follicle-stimulating hormone receptor gene mutation is rare in North American women with 46,XX ovarian failure. Fertil Steril 1998; 69:300-2.
- 60. Conway GS, Conway E, Walker C, Höppner W, Gromoll J, Simoni M. Mutation screening and isoform prevalence of the follicle stimulating hormone receptor gene in women with premature ovarian failure, resistant ovary syndrome and polycystic ovary syndrome. Clin Endorinol 1999; 51:97-9.
- 61. Takakura K, Takebayashi K, Wang HQ, Kimura F, Kasahara K, Noda Y. Follicle-stimulating hormone receptor gene mutations are rare in Japanese women with premature ovarian failure and polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2001; 75:207-9.
- 62. Jiang M, Aittomäki K, Nilsson C, Pakarinen P, Iitiä A, Torresani T, Simonsen H, Goh V, Pettersson K, de la Chapelle A, Huhtaniemi I. The frequency of an inactivating point mutation (566C \rightarrow T) of the human follicle-stimulating hormone receptor gene in four populations using allele-specific hybridization and time-resolved fluorometry. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83:4338-43.
- 63. Sundblad V, Chiauzzi V, Escobar ME, Dain L, Charreau E. Screening of FSH receptor gene in Argentine women with premature ovarian failure (POF). Mol Cell Endocrinol 2004; 222:53-9.
- 64. Sundblad V, Chiauzzi VA, Andreone L, Campo S, Charreau EH, Dain L. Role of polymorphisms 919A>G and 2039A>G of FSH receptor (FSHR) gene in premature ovarian failure (POF) development. Current Trends in Endocrinology 2010; 4:21-7.
- 65. Liao WX, Roy AC, Chan C, Arulkumaran S, Ratnam SS. A new molecular variant of luteinizing hormone associated with female infertility. Fertil Steril 1998; 69(1): 102-6.
- 66. Cordts EB, Christofolini DM, dos Santos AA, Bianco B, Barbosa CP. Genetic aspects of premature ovarian failure: a literature review. Arch Gynecol Obstet 2011; 283: 635-43.
- 67. Lourenço D, Brauner R, Lin L, De Perdigo A, Weryha G, Muresan M, Boudjenah R y col. Mutations in NR5A1 associated with ovarian insufficiency. N Engl J Med 2009; 360(12):1200-10.