Генетические основы ПНЯ

Патогенетические механизмы и генетическое происхождение ПНЯ.

Анна Игоревна Дрожжина

Гинеколог-эндокринолог, гемостазиолог, репродуктолог

Центра иммунологии и репродукции

Примерно 1% женщин в возрасте до 40 лет и 0,1% в возрасте до 30 лет испытывают «преждевременную менопаузу»

- Примерно 1% женщин в возрасте до 40 лет и 0,1% в возрасте до 30 лет испытывают «преждевременную менопаузу» [1]. «Преждевременная менопауза» или «преждевременная недостаточность яичников» (ПНЯ) обычно определяется как 4–6 месяцев аменореи у женщин в возрасте до 40 лет, связанной с концентрацией гонадотропинов в сыворотке находящейся в постменопаузальном диапазоне и гипоэстрогенизмом (гипергонадотропным гипогонадизмом).

В зависимости от возраста начала, расстройство может проявляться как неспособностью вступить в пубертатное развитие и связанная с этим первичная аменорея (ПА) или вторичная аменорея (ВА) после наступления менархе и связанного с этим пубертатного развития.



Orphanet Journal of Rare Diseases

Home About Articles Submission Guidelines Submit manuscript

Review | Open access | Published: 06 April 2006

Premature ovarian failure

Paolo Beck-Peccoz & Luca Persani

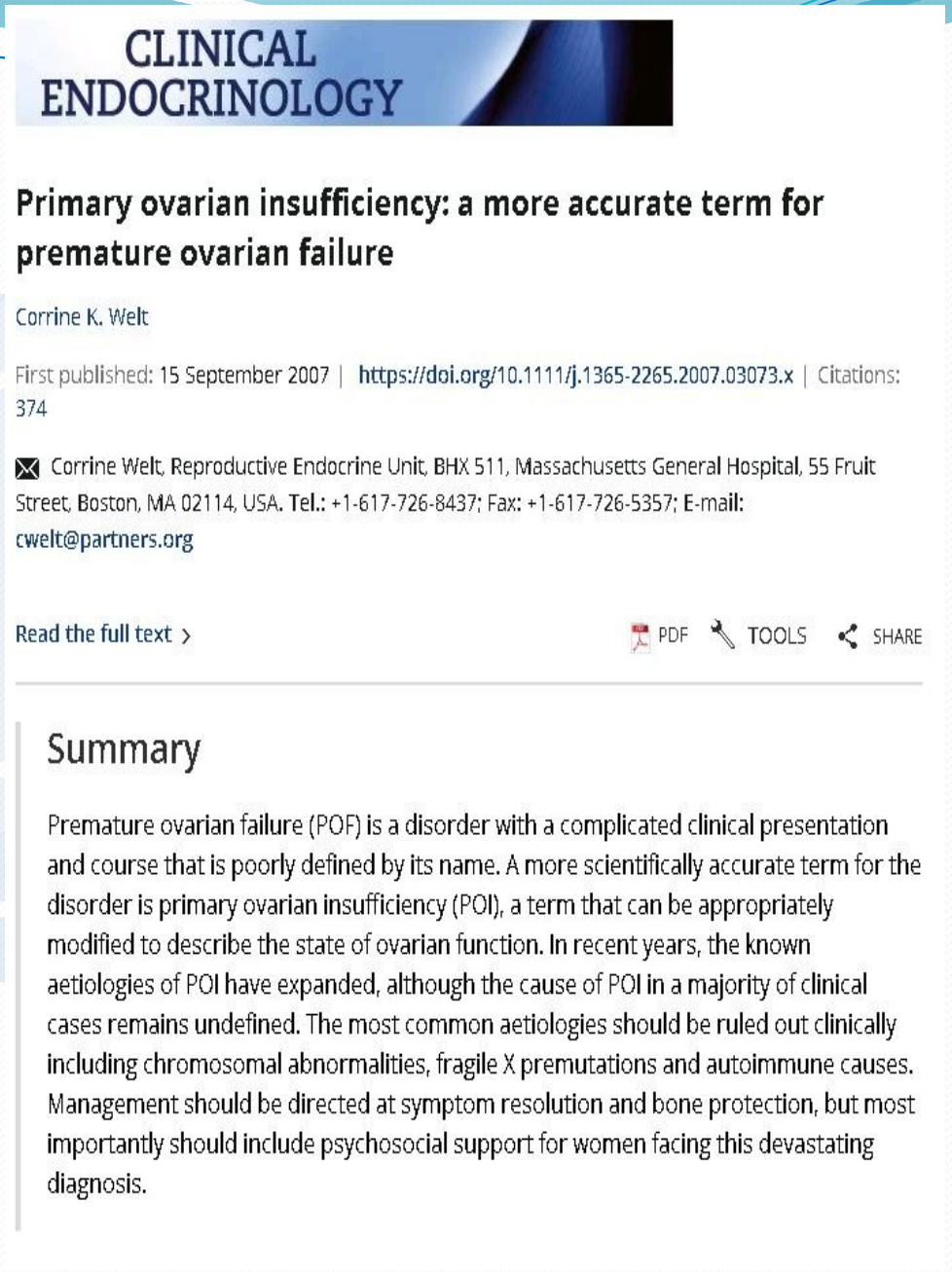
Orphanet Journal of Rare Diseases **1**, Article number: 9 (2006) | Cite this article

38k Accesses | **108** Altmetric | Metrics

Abstract

Premature ovarian failure (POF) is a primary ovarian defect characterized by absent menarche (primary amenorrhea) or premature depletion of ovarian follicles before the age of 40 years (secondary amenorrhea). It is a heterogeneous disorder affecting approximately 1% of women <40 years, 1:10,000 women by age 20 and 1:1,000 women by age 30. The most severe forms present with absent pubertal development and primary amenorrhea (50% of these cases due to ovarian dysgenesis), whereas forms with post-pubertal onset are characterized by disappearance of menstrual cycles (secondary amenorrhea) associated with premature follicular depletion. As in the case of physiological menopause, POF presents by typical manifestations of climacterium: infertility associated with palpitations, heat intolerance, flushes, anxiety, depression, fatigue. POF is biochemically characterized by low levels of gonadal hormones (estrogens and inhibins) and high levels of gonadotropins (LH and FSH) (hypergonadotropic amenorrhea). Beyond infertility, hormone defects may cause severe neurological, metabolic or cardiovascular consequences and lead to the early onset of osteoporosis. Heterogeneity of POF is also reflected by the variety of possible causes, including autoimmunity, toxics, drugs, as well as genetic defects. POF has a strong genetic component. X chromosome abnormalities (*e.g.* Turner syndrome) represent the major cause of primary

Существенное число опубликованных данных продемонстрировали, что ПНЯ может иметь длительное и изменчивое клиническое течение с возможностью спонтанной ремиссии и даже беременности через много лет после постановки диагноза. Поэтому термин первичная недостаточность яичников (ПЯН) в настоящее время общепринят как менее стигматизирующий термин для молодых женщин. Это также более научно точное определение, чтобы более четко описать континуум прерывистой и непредсказуемой функции яичников.



CLINICAL ENDOCRINOLOGY

Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure

Corrine K. Welt

First published: 15 September 2007 | https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03073.x | Citations: 374

Corrine Welt, Reproductive Endocrine Unit, BHX 511, Massachusetts General Hospital, 55 Fruit Street, Boston, MA 02114, USA. Tel.: +1-617-726-8437; Fax: +1-617-726-5357; E-mail: cwelt@partners.org

Read the full text › PDF TOOLS SHARE

Summary

Premature ovarian failure (POF) is a disorder with a complicated clinical presentation and course that is poorly defined by its name. A more scientifically accurate term for the disorder is primary ovarian insufficiency (POI), a term that can be appropriately modified to describe the state of ovarian function. In recent years, the known aetiologies of POI have expanded, although the cause of POI in a majority of clinical cases remains undefined. The most common aetiologies should be ruled out clinically including chromosomal abnormalities, fragile X premutations and autoimmune causes. Management should be directed at symptom resolution and bone protection, but most importantly should include psychosocial support for women facing this devastating diagnosis.

Континуум (длительность) делится на две категории клинических состояний: (1) ПНЯ, которая является явной, означает, что менструальные циклы стали нерегулярными, и (2) ПНЯ, которая является скрытой/окультной (оПЯН), означает, что менструальные циклы все еще регулярны, но имеются другие доказательства подтверждающие вывод о том, что функция яичников нарушена.



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

SPECIALTIES TOPICS MULTIMEDIA CURRENT ISSUE LEARNING/CME AUTHOR CENTER PUBLICATIONS

This content is available to subscribers. Subscribe now. Already have an account?

CLINICAL PRACTICE

Primary Ovarian Insufficiency

Author: Lawrence M. Nelson, M.D. Author Info & Affiliations

Published February 5, 2009 | N Engl J Med 2009;360:606-614 | DOI: 10.1056/NEJMcp0808697 | VOL. 360 NO. 6

Copyright © 2009

Abstract

A 30-year-old woman presents with a history of no menses since she stopped taking oral contraceptives 6 months ago in order to conceive. She had undergone normal puberty, with menarche at the age of 12. She reports stress at work. Her weight is 59 kg, and her height 1.66 m; her body-mass index (the weight in kilograms divided by the square of the height in meters) is 21.3. The pelvic examination is normal, a pregnancy test is negative, the prolactin level is normal, and the follicle-stimulating hormone level is in the menopausal range. How should she be evaluated and treated?

Возможными механизмами в происхождении ПНЯ могут быть:

- (a) изначально недостаточный пул примордиальных фолликулов;
- (b) ускоренная фолликулярная атрезия; или
- (c) нарушение созревания/отбора примордиальных фолликулов.

Одним из важных ключей является роль семейных тенденций в определении возраста менопаузы. Эпидемиологические данные подтверждают наследование возраста менопаузы между матерями и дочерьми, а недавние исследования по всему геному обнаружили локусы, которые были значительно связаны с возрастом естественной менопаузы

ejog European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology

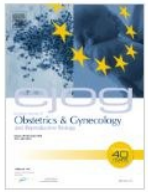
Articles Publish Topics About Contact Search

FULL LENGTH ARTICLE · Volume 74, Issue 1, P63-66, July 1997 Download Full Issue

Mothers and daughters menopausal ages: is there a link?

David J. Torgerson [a,1] · Ruth E. Thomas [b,2] · David M. Reid [c,3]

Affiliations & Notes Article Info





Volume 90, Issue 6

1 June 2005

JOURNAL ARTICLE

Heritability of Age at Natural Menopause in the Framingham Heart Study

Get access

Joanne M. Murabito, Qiong Yang, Caroline Fox, Peter W. F. Wilson, L. Adrienne Cupples

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 90, Issue 6, 1 June 2005, Pages 3427–3430, https://doi.org/10.1210/jc.2005-0181

Published: 01 June 2005 **Article history**

ELSEVIER

Current Opinion in Genetics & Development

Volume 16, Issue 3, June 2006, Pages 293-300



X-linked premature ovarian failure: a complex disease

Daniela Toniolo ✉

Department of Molecular Biology and Functional Genomics, Via Olgettina 58, 20132 Milano, Italy

Список генетических дефектов, связанных с ПНЯ и их предполагаемая частота

X chromosome defects	Estimated frequency in POI	References
Turner syndrome and related defects	4–5%	[7, 14, 22]
Fragile X syndrome (*FMR1* premutation)	3–15%	[63]
DIAPH2 disruption (translocation)	Unknown	[7, 14]
BMP15 variants	1.5–12%	[8, 62]
PGRMC1 variants	1.5%	[81]
Autosomal defects Complex diseases		
Galactosemia (*GALT*), BPES (*FOXL2*), APECED (*AIRE*), mitochondrial (*POLG*), Demirhan syndrome (*BMPR1B*), PHP1a (*GNAS*), ovarioleukodystrophy (*EIF2B*), ataxia telangiectasia (*ATM*)	Rare	[7, 8]
Isolated disease		
FSH/LH resistance (*FSHR and LHR*)	0–1%	[72]
INHA variants	0–11%	[79, 80]
GDF9 variants	1.4%	[8, 62]
FOXO3 variants	2.2%	[87]
NOBOX variants	0–6%	[89, 90]
NR5A1 variants	8% in 25 Europeans	[84]
Meiotic gene variants	Rare	[82]
FIGLA variants	2% (in 100 Chinese)	[91]

Синдром Шерешевского-Тёрнера



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

This content is available to subscribers. Subscribe now. Already have an account?

REVIEW ARTICLE | MEDICAL PROGRESS

Turner's Syndrome

Authors: Virginia P. Sybert, M.D., and Elizabeth McCauley, Ph.D. Author Info & Affiliations

Published September 16, 2004 | N Engl J Med 2004;351:1227-1238 | DOI: 10.1056/NEJMra030360

VOL. 351 NO. 12 | Copyright © 2004

Аутоиммунный полиэндокринный синдром I типа (АПС1)



Science

Current Issue First release papers Archive About Submit m

HOME > SCIENCE > VOL. 298, NO. 5597 > PROJECTION OF AN IMMUNOLOGICAL SELF SHADOW WITHIN THE THYMUS BY THE AIRE PROTEIN

RESEARCH ARTICLES

Projection of an Immunological Self Shadow Within the Thymus by the Aire Protein

MARK S. ANDERSON, EMILY S. VENANZI, LUDGER KLEIN, ZHIBIN CHEN, STUART P. BERZINS, SHANNON J. TURLEY, HARALD VON BOEHMER, RODERICK BRONSON, ANDRÉE DIERICH, [...], AND DIANE MATHIS +1 authors Authors Info & Affiliations

SCIENCE • 10 Oct 2002 • Vol 298, Issue 5597 • pp. 1395-1401 • DOI: 10.1126/science.1075958



Volume 17, Issue 4
April 2002

JOURNAL ARTICLE

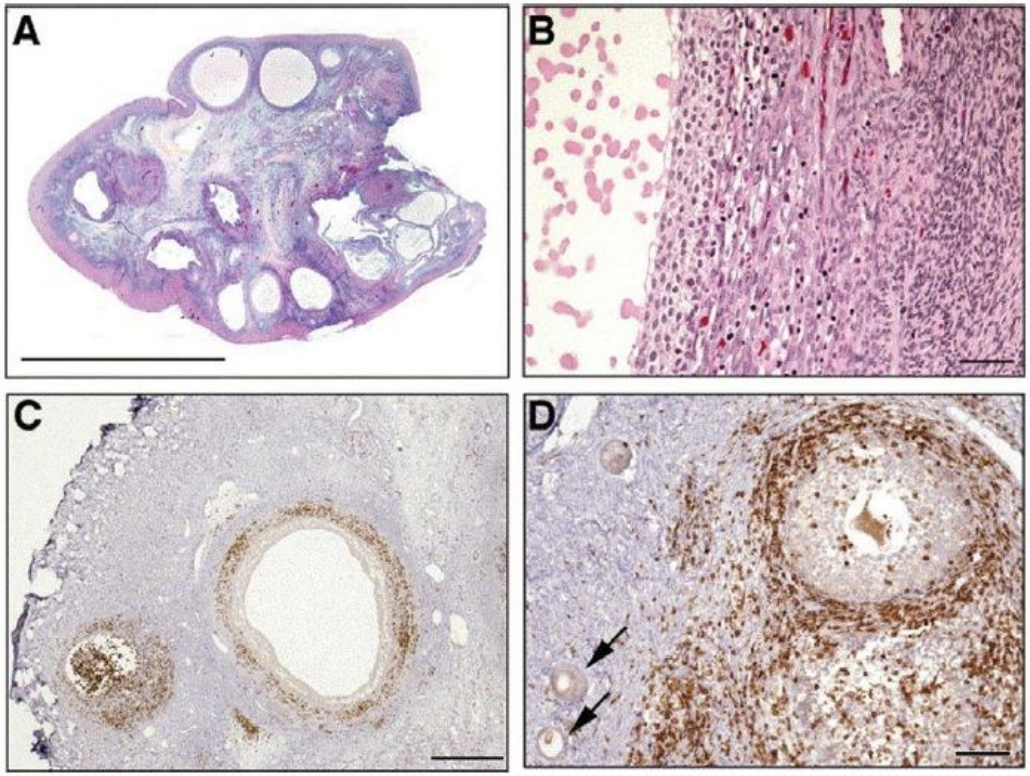
A human homologue of mouse *Mater*, a maternal effect gene essential for early embryonic development

Get access >

Zhi-Bin Tong, Carolyn A. Bondy, Jian Zhou, Lawrence M. Nelson

Human Reproduction, Volume 17, Issue 4, April 2002, Pages 903–911,
https://doi.org/10.1093/humrep/17.4.903
Published: 01 April 2002 **Article history** ▾

Аутоиммунный лимфоцитарный оофорит. Окраска гематоксилином и эозином показывает наличие множественных антральных фолликулов (A), полоса = 1 см. Более сильное увеличение показывает лимфоцитарную инфильтрацию теки антрального фолликула и лютеинизированные гранулезные клетки (B), полоса = 50 мкм. Иммунопероксидазное окрашивание на CD3 подчеркивает инфильтрацию лимфоцитов в теке (C), полоса = 500 мкм. Иммунопероксидазное окрашивание на CD3 демонстрирует инфильтрацию лимфоцитов в теке преантрального фолликула и наличие фолликулов ранней стадии, свободных от лимфоцитарной инфильтрации (стрелки) (D), полоса = 100 мкм



Трансвагинальное ультразвуковое сканирование пациентки со спонтанной 46,XX первичной недостаточностью яичников, у которой была дисфункция фолликулов из-за аутоиммунного оофорита. Яичник выглядит нормальным, с наличием множественных фолликулов, несмотря на аменорею, дефицит эстрогена и гонадотропины менопаузального уровня. Аутоиммунный оофорит с инфильтрацией теки лимфоцитами был подтвержден гистологически с помощью биопсии яичника, выполненной, когда пациентке было 26 лет.



Блефарофимоз, птоз и синдром обратного эпикантуса (BPES)

Volume 131, Issue 4

February 2004



‹ Previous Article Next Article ›

RESEARCH ARTICLE | 15 FEBRUARY 2004

The murine winged-helix transcription factor Foxl2 is required for granulosa cell differentiation and ovary maintenance

Dirk Schmidt, Catherine E. Ovitt, Katrin Anlag, Sandra Fehsenfeld, Lars Gredsted, Anna-Corina Treier, Mathias Treier

+ Author and article information

Development (2004) 131 (4): 933–942.

https://doi.org/10.1242/dev.00969 Article history

Галактоземия и углевод-дефицитные гликопротеиновые синдромы (CDGs)

Fertility and impact of pregnancies on the mother and child in classic galactosemia

Cynthia S Gubbels [1], Jolande A Land, M Estela Rubio-Gozalbo

Affiliations + expand

PMID: 18419833 DOI: 10.1097/OGX.0b013e31816ff6c5

Псевдогипопаратиреоз типа 1a (PHP1A)

ELSEVIER

Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism

Volume 20, Issue 4, December 2006, Pages 501-513



1

Mutations in the Gs alpha gene causing hormone resistance

Giovanna Mantovani MD (Postdoctoral fellow), Anna Spada MD (Professor of Endocrinology)

Прогрессирующая внешняя/наружная офтальмоплегия (ПЭО)



Volume 21, Issue 10
1 October 2006

< Previous Next >

JOURNAL ARTICLE

Dominant inheritance of premature ovarian failure associated with mutant mitochondrial DNA polymerase gamma Get access >

Alistair T. Pagnamenta, Jan-Willem Taanman, Callum J. Wilson, Neil E. Anderson, Rosetta Marotta, Andrew J. Duncan, Maria Bitner- Glindzicz, Robert W. Taylor, Adrienne Laskowski, David R. Thorburn ... Show more

Human Reproduction, Volume 21, Issue 10, 1 October 2006, Pages 2467–2473, https://doi.org/10.1093/humrep/del076

Published: 04 April 2006 **Article history**

MECHANISMS OF DISEASE · Volume 364, Issue 9437, P875-882, September 04, 2004 Download Full Issue



Parkinsonism, premature menopause, and mitochondrial DNA polymerase γ mutations: clinical and molecular genetic study

Petri Luoma, MSc [a] · Atle Melberg, MD [d] · Juha O Rinne, MD [e] · Jyrki A Kaukonen, MD [c] · Nina N Nupponen, PhD [b] · Richard M Chalmers, MD [f] · et al. Show more

Affiliations & Notes Article Info

Овариолейкодистрофия

Annals of NEUROLOGY
An Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society
ANA AMERICAN NEUROLOGICAL ASSOCIATION

Original Article

Leukodystrophy in patients with ovarian dysgenesis

Dr Raphael Schiffmann MD, Gioacchino Tedeschi MD, R. Philip Kinkel MD, Bruce D. Trapp PhD, Joseph A. Frank PhD, Christine R. Kaneski MS, Roscoe O. Brady MD, Norman W. Barton MD, PhD, Lawrence Nelson MD, Jack A. Yanovski MD, PhD

First published: 08 October 2004 | https://doi.org/10.1002/ana.410410515 | Citations: 64

Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York

"Vanishing White Matter" and Ovarian Dysgenesis in an Infant with Cerebro-Oculo-Facio-Skeletal Phenotype

E. Boltshauser[1] , P. G. Barth[2] , D. Troost[2] , E. Martin[1] , T. Stallmach[3]

[1] University Children's Hospital Zurich, Switzerland
[2] Emma Children's Hospital/AMC Amsterdam, The Netherlands
[3] Department of Pathology, University Hospital Zurich, Switzerland

Атаксия-телеангиэктазия



nature

Explore content ⌄ About the journal ⌄ Publish with us ⌄ Subscribe

nature › review articles › article

Review Article | Published: 17 November 2004

Cell-cycle checkpoints and cancer

Michael B. Kastan & Jiri Bartek

Nature **432**, 316–323 (2004) | Cite this article

Синдром Демирхана



Синдром ломкой Х-хромосомы (синдром Мартина-Белл) и умственная отсталость (FMR1)

- Премутация FMR1 является ведущей известной наследственной причиной как спорадической, так и семейной ПНЯ.
- Механизм, приводящий к FX-ПНЯ, изучен недостаточно.

Исследования экспрессии FMRP в яичниках плода показывают, что FMRP высоко экспрессируется в зародышевых клетках плодного яичника. Таким образом, FMRP может играть роль в пролиферации оогониев и развитии начального овариального резерва женщины.

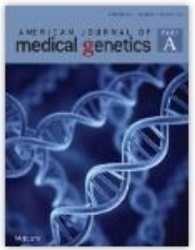
AJMG AMERICAN JOURNAL OF medical genetics PART A

Research Article

Immunohistochemical FMRP studies in a full mutated female fetus

M. Rifé, A. Nadal, M. Milà, R. Willemsen

First published: 12 June 2003 | https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20342 | Citations: 31



Volume 124A, Issue 2
15 January 2004
Pages 129-132

References Related Information

Интересно, что несколько исследований показали, что FMRP экспрессируется в клетках гранулезы только в созревающих фолликулах, а не в ранней стадии. Шуттлер и др. предположили, что этот клеточный сдвиг экспрессии FMRP в сторону гранулезных клеток во время созревания фолликула после рождения указывает на роль FMRP в созревании ооцита.



Volume 26, Issue 5
May 2011

< Previous Next >

JOURNAL ARTICLE

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)$_n$ triplets in exon 1 Get access >

J. Schuettler, Z. Peng, J. Zimmer, P. Sinn, C. von Hagens, T. Strowitzki, P.H. Vogt ✉

Human Reproduction, Volume 26, Issue 5, May 2011, Pages 1241–1251,
https://doi.org/10.1093/humrep/der018

Published: 18 February 2011 **Article history** ▾

Несиндромная ПНЯ

- Лиганды трансформирующего фактора роста бета (TGF)
- Костный морфогенетический белок 15 (BMP15)
- Фактор дифференцировки роста 9 (GDF9)
- Ингибин (INHA)
- Компонент мембраны рецептора прогестерона 1 (PGRMC1)
- Мейотические гены
- Факторы транскрипции: Стероидогенный фактор 1 (SF1) или NR5A1, Семейство факторов транскрипции Forkhead
- Факторы транскрипции, специфичные для ооцитов
- Рецепторы гонадотропинов GPCR

Выводы

- Распространенность известных генетических изменений у женщин с ПНЯ в настоящее время можно оценить как от 20% до 25% случаев, первоначально классифицированных как идиопатические.
- Патогенетический механизм остается неизвестным в большинстве случаев.
- Актуальность скрининга

Спасибо за внимание

