

©Borgis

\*Katarzyna Jankowska

# Przedwczesne wygasanie czynności jajników

## Premature ovarian failure

Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Wojciech Zgliczyński

### Słowa kluczowe

przedwczesne wygasanie czynności jajników, niepłodność, zaburzenia miesiączkowania

### Key words

premature ovarian failure, infertility, menstrual disorders

### Adres/address:

\*Katarzyna Jankowska  
Klinika Endokrynologii CMKP  
ul. Ceglowska 80, 01-809 Warszawa  
tel. +48 (22) 569-05-29  
katarzynakamilajankowska@gmail.com

### DEFINICJA

Za przedwczesne wygasanie czynności jajników (ang. *premature ovarian failure* – POF) uważa się ustanie funkcji jajnika przed 40. rokiem życia. Pod tym pojęciem rozumie się zakończenie funkcji germinatywnej i hormonalnej jajnika spowodowane wyczerpaniem puli pęcherzyków jajnikowych przed wiekiem typowym dla fizjologicznej menopauzy (1).

Wystąpienie POF prawdopodobnie jest koincydencją wyczerpania się puli pęcherzyków jajnikowych z autoimmunologicznym uszkodzeniem jajnika, przy współistnieniu predyspozycji genetycznych.

POF występuje u ok. 1% kobiet (2). Częstość występowania POF określa się na 1/100 kobiet przed 40. rokiem życia i 1/1000 kobiet przed 30. rokiem życia.

### PIERWSZE OPISY PRZYPADKÓW

POF zostało zdefiniowane przez de Moraes-Ruehsen i Jonesa w 1967 roku (3) jako нефизjologiczne ustanie

### Streszczenie

Menopauza jest fizjologicznym okresem w życiu kobiety, w którym dochodzi do ustąpienia miesiączkowania oraz czynności jajników. Średni wiek wystąpienia menopauzy wynosi 51 lat. U niektórych kobiet niewydolność jajników może wystąpić wcześniej, przed 40. r.ż., a nawet już w rozwoju embrionalnym. Wystąpienie menopauzy przed 40. r.ż. określa się jako przedwczesne wygasanie czynności jajników (POF). Przyczyny POF są różnorodne, poczynając od uwarunkowań genetycznych, przez enzymatyczne, infekcyjne, do jatrogennych.

Rozpoznanie POF powinno być ustalane z ostrożnością, jest to bowiem diagnoza trudna do zaakceptowania dla każdej kobiety.

Praca stanowi przegląd piśmiennictwa na temat etiologii, patogenezy, diagnostyki i leczenia POF.

### Summary

Menopause is a physiological period in a woman's life, in which there is a resolution of menstruation and ovarian function. The average age of menopause is 51 years. Some women with ovarian failure can occur well before 40 years of age, even as early as embryonic development. The occurrence of menopause before 40 years of age is defined as the premature ovarian failure (POF). The causes of POF are different, ranging from genetic, by enzymatic, infectious, to iatrogenic.

The diagnosis of POF should be determined with prudence, because it is a difficult diagnosis to accept for every woman.

The work is a review of literature on the etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of POF.

miesiączkowania przed 40. r.ż., po okresie pokwitania. W 1939 roku opisano profil hormonów u kobiet z POF jako hipoestrogenizm hipergonadotropowy (4). Obraz kliniczny POF został szczegółowo przedstawiony w 1950 roku przez Atrię (5). Autor ten opisał 20 młodych kobiet przed 35. r.ż. z wtórnym brakiem miesiączki, uderzeniami gorąca, niepłodnością i zanikowym endometrium.

### ROZPOZNIANIE

Lekarz może spotkać się z tym problemem, gdy zgłasza się do niego młoda kobieta starająca się o ciążę lub gdy chodzi o diagnostykę wtórnego braku miesiączki. Występowanie objawów wypadowych u młodej kobiety może nakierunkować rozpoznanie. Pacjentki z POF mają zwykle w wywiadzie typowy wiek menarche (6, 7) i regularne cykle miesiączkowe, po czym występuje oligomenorrhea lub nagle amenorrhea. Czasem wtórny brak miesiączki jest stwierdzany po odstawieniu tabletek antykoncepcyjnych (8-10).

W badaniach hormonalnych stwierdza się hipogonadyzm hipergonadotropowy, czyli niskie stężenie estradiolu ( $E_2 < 20$  pg/ml), wysokie stężenie gonadotropin (FSH  $> 20$  IU/l), niskie stężenie AMH (hormonu antymüllerowskiego)  $< 0,5$  ng/ml ( $< 1$  ng/ml) (1, 11, 12).

Stężenie FSH  $> 40$  IU/l stwierdzone przynajmniej dwukrotnie w odstępie 4-6 tygodni upoważnia do rozpoznania przedwczesnego wygasania czynności jajników (13, 14). Nie powinno się ustalać diagnozy na podstawie jednorazowego oznaczenia FSH, rozpoznanie POF jest bowiem dla młodej kobiety dużym obciążeniem psychicznym. Należy również poinformować pacjentkę o możliwości przejściowego powrotu funkcji jajników (ang. *intermittent ovarian failure*) (15, 16) – zdarza się to rzadko, ale opisywane są przypadki zajścia w ciążę pacjentek z POF.

## ROZPOZNIANIE HISTOPATOLOGICZNE

Opisano dwa typy histopatologicznego POF. W typie 1 – afolikularnym – stwierdza się całkowitą delecję pęcherzyków jajnikowych. Ten typ spotyka się w POF na tle dysgenezy gonad, aberracji chromosomowych, w zaburzeniach rozwoju płci. Brak pęcherzyków w jajniku jest spowodowany brakiem rozwoju lub nieobecnością komórek terminalnych (17). W typie 2 – folikularnym – struktury pęcherzykowe są nadal obecne w jajniku i dlatego istnieje możliwość albo spontanicznego, albo indukowanego powrotu funkcji jajnika. Wyróżnia się tutaj trzy postacie: *oophoritis*, czyli zapalenie pęcherzyków jajnikowych; jajniki z bardzo nielicznymi pęcherzykami jajnikowymi oraz jajniki z licznymi pęcherzykami primordialnymi (tzw. zespół oporności jajnika – ang. *resistant ovary syndrom* – ROS). Postać folikularna może przejść w postać afolikularną (w galaktozemii, w modelu zwierzęcym autoimmunologicznego *oophoritis*).

Wydaje się, że występowanie ROS może mieć nieco inną patogenezę. W 1969 roku Jones i de Moraes-Ruehsen opisali jako pierwsi trzy pacjentki z ROS; nazwali ten zespół objawów „zespołem Savage” – od nazwiska pierwszej pacjentki (18). Inni badacze również opisywali podobny zespół objawów: obecność licznych pęcherzyków primordialnych w jajniku, hipoestrogenizm hipergonadotropowy, obniżona wrażliwość nawet na wysokie dawki gonadotropin stosowanych do indukcji owulacji u pacjentek zarówno z pierwotnym, jak i wtórnym brakiem miesiączki (19, 20). Pacjentki z ROS klinicznie prezentowały się jako przypadki POF. Niektóre badania przeprowadzone u pacjentek z ROS wskazują na brak receptorów dla gonadotropin lub obecność przeciwciał przeciw tym receptorom, niektóre na nieprawidłową budowę cząsteczki gonadotropin (FSH i LH nieaktywne biologicznie); opisywana była również patologia grasicy (21-26).

## PRZYCZYNY POF

### 1. Genetyczne

Przedwczesne wygasanie czynności jajników może być uwarunkowane genetycznie: zespół Turnera, ze-

spół łamliwego chromosomu X (gen *FMR1*), rzekoma niedoczynność przytarczyc typu 1a (gen *GNAS 1*) (tab. 1).

**Tabela 1.** Przedwczesne wygasanie czynności jajników uwarunkowane genetycznie.

| Typ   | OMIM   | Gen           | Locus        |
|-------|--------|---------------|--------------|
| POF1  | 311360 | <i>FMR1</i>   | Xq26-q28     |
| POF2A | 300511 | <i>DLAPH2</i> | Xq13.3-q21.1 |
| POF2B | 300604 | <i>POF1B</i>  | Xq13.3-q21.1 |
| POF3  | 608996 | <i>FOXL2</i>  | 3q23         |
| POF4  | 300510 | <i>BMP15</i>  | Xq11.2       |
| POF5  | 611548 | <i>NOBOX</i>  | 7q35         |
| POF6  | 612310 | <i>FIGLA</i>  | 2q12         |
| POF7  | 612964 | <i>NR5A1</i>  | 9q33         |

### 2. Autoimmunologiczne

Przyczyną może być również proces autoimmunologiczny, któremu towarzyszy powstawanie przeciwciał p/jajnikowych. Z POF może współistnieć inna choroba o podłożu autoimmunologicznym, np. autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy (choroba Hashimoto), autoimmunizacyjna niedoczynność kory nadnerczy (choroba Addisona), cukrzyca typu 1, celiakia, bielactwo, niedokrwistość złośliwa, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, miastenia.

POF może być składową APS (ang. *autoimmune polyglandular syndrome* – autoimmunologiczny zespół wielogruzołowy), tak więc rozpoznanie POF niesie ze sobą konieczność obserwacji pacjentki w kierunku innych autoimmunizacyjnych endokrynopatii (19, 20, 27). Dla przykładu, stwierdzono, że POF może wyprzedzać chorobę Addisona o 8-14 lat (28-33).


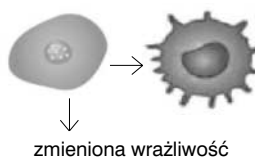
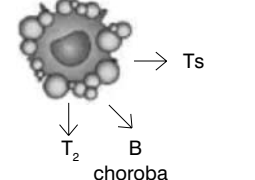
Patogeneza defektu autoimmunologicznego jest procesem wieloetapowym wymagającym zaistnienia czynników genetycznych i środowiskowych. Dokładnie prześledzono te zjawiska na modelu zwierzęcym *insulitis* i *thyroiditis* (34). Najpierw następuje nieprawidłowe gromadzenie komórek dendrytycznych w tkance endokrynnej, potem niekontrolowana produkcja autoreaktywnych limfocytów CD4+ i CD8+, które są źródłem autoprzeciwciał w klasie IgG. Tkanka gruczołowa ulega destrukcji na skutek działania autoreaktywnych limfocytów T (tab. 2). W komórkach tarczycy u pacjentów z autoimmunizacyjną chorobą tarczycy (zarówno z chorobą Gravesa-Basedowa, jak i w chorobie Hashimoto) stwierdzono zwiększoną liczbę komórek makrofaków, komórek NK w układzie MHC II (układ zgodności tkankowej klasy II) (19, 20), a we krwi tych pacjentów notowano podwyższone stężenia IgG (35, 36).

### 3. Enzymatyczne

Przyczyną POF mogą być również wrodzone niedobory enzymatyczne, jak np. galaktozemia.

4. POF może być również wynikiem leczenia onkologicznego (chemio- czy radioterapii) lub przebytych operacji jajników (tab. 3). W przypadku radioterapii

**Tabela 2.** Trzy fazy rozwoju autoimmunologicznych endokrynopatii.

|   |   |
|---|---|
| <br>komórki dendrytyczne               | Nieprawidłowa zwiększona akumulacja komórek dendrytycznych  |
|   | 1. neoantygeny (wirusy, leki itd.)  |
|   | 2. nasilony metabolizm i wzrost komórek endokrynych<br>3. nieprawidłowy homing komórek dendrytycznych |
| <br>limfocyt T<br>zmieniona wrażliwość | Nieprawidłowa regulacja odpowiedzi immunologicznej  |
|   | 1. defekt delekcji komórek T  |
|   | 2. defekty w krążeniu T-supresorów<br>3. defekty w anergii komórek T                                  |
| <br>Ts<br>T <sub>2</sub><br>B choroba  | Nieprawidłowa wrażliwość komórek endokrynych cytokiny i/lub przeciwciała                              |

uszkodzenie jajników występuje po zastosowaniu dawki > 0,06 Gy; trwałe i nieodwracalne uszkodzenie jajników występuje przy dawce > 8 G.

**Tabela 3.** Leki stosowane w chemioterapii a ryzyko zaburzeń płodności.

| Ryzyko zaburzeń płodności | Leki   |
|---------------------------|--|
| Duże                      | Cyklofosfamid, melfalan, dakarbazyna, busulfan, chlormetyna (np. program MOPP) |
| Średnie                   | Cisplatyna, karboplatyna, doksorubicyna, BEP, ABVD                             |
| Małe                      | Winkrystyna, metotreksat, bleomycyna, merkaptopuryna, winblastyna              |

### 5. Środowiskowe.

Prawdopodobnie przyczyną POF mogą być niektóre infekcje wirusowe. Z czynników powodujących wcześniejszą menopauzę, na które sama kobieta ma wpływ, należy wymienić przede wszystkim palenie papierosów (37).

### SKUTKI POF

Konsekwencją zbyt wcześnie pojawiającego się niedoboru estrogenów jest przede wszystkim obniżenie gęstości mineralnej kości (osteopenia, osteoporoza). Nawet u młodych kobiet z POF może występować osteoporoza, stąd konieczność zalecania densytometrii u takich pacjentek. Dowiedziono, że u kobiet z POF istnieje wyższe ryzyko złamań niż u kobiet z osteoporozą o innej przyczynie (nadczynność tarczycy, sterydoterapia, nadczynność przytarczyc).

Niedobór estrogenów prowadzi również do zaburzeń metabolicznych, których następstwem są choroby układu krążenia: miażdżyca, hipercholesterolemia, a także do zmian zanikowych w układzie moczopłciowym: suchość pochwy, infekcje.

Jednak najważniejszym aspektem wystąpienia POF dla każdej młodej kobiety jest obniżenie płodności.

### REZERWA JAJNIKOWA

Do oceny rezerwy jajnikowej służą: AMH, FSH, AFC, inhibina B i estradiol w 3. dniu cyklu.

AMH jest produkowany przez komórki ziarniste pęcherzyków preantralnych. Obecnie uważa się, że AMH jest najlepszym markerem służącym do oceny rezerwy jajnikowej.

Stężenie FSH może być zmienne między cyklami. Powszechnie uważa się, że stężenie FSH > 15 IU/l jest nieprawidłowe, natomiast gdy FSH > 20 IU/l – szanse na ciążę są mało realne. Według niektórych danych już FSH > 10 IU/l świadczy o obniżonej rezerwie jajnikowej. Dość często notuje się prawidłowe wyniki FSH u kobiet, które mają niską rezerwę jajnikową. Dlatego hormon ten (oceniany w kontekście rezerwy jajnikowej) powinien być uzupełniony o AMH (38, 39).

### LECZENIE

Jeśli to możliwe, wskazane jest leczenie przyczynowe – znane są opisy przypadków powrotu czynności jajników po zastosowaniu diety bezglutenowej w przypadku rozpoznania celiakii. W leczeniu substytucyjnym stosuje się hormonalną terapię zastępczą.

Istnieją również doniesienia o skutecznym (indukującym owulację) leczeniu POF za pomocą terapii immunomodulującej, jak np. wysokie dawki kortykosteroidów czy dożylne podawanie immunoglobulin (40-44).

W ostatnim czasie pojawiają się doniesienia na temat suplementacji melatoniny w okresie perimenopauzy (45-47). Opisuje się jej korzystny wpływ na funkcjonowanie tarczycy oraz podwyższanie poziomu gonadotropin. Są również dane mówiące o tym, iż melatonina pomaga w przywracaniu płodności, menstruacji oraz zapobiega depresji związanej z menopauzą. Melatonina jest wydzielana głównie przez szyszynkę, ale także w wielu tkankach ustroju, takich jak siatkówka, układ pokarmowy, skóra, szpik kostny i limfocyty. Uważa się, że działa ona na drodze parakrynej, pełniąc nierozpoznane jeszcze dokładnie funkcje. Melatonina jest produkowana w ciemności, a jej synteza jest hamowana przez światło. Wykazano, że w szyszynce znajdują się receptory dla LH, FSH, androgenów i estrogenów. Wykazano również, że melatonina jest obecna w płynie pęcherzykowym w okresie owulacji. Stężenie melatoniny jest tam trzykrotnie wyższe niż w surowicy krwi, ponadto jest wyższe w godzinach rannych, a także w porach roku o niskim natężeniu światła. Jajniki nie mają zdolności produkcji tego hormonu, zatem melatonina w płynie pęcherzykowym pochodzi z krwi, natomiast dojrzałe pęcherzyki najprawdopodobniej mają zdolność jego akumulacji. Wydaje się, że melatonina może promować jajczkowanie.

Udowodniono, że u kobiet w okresie perimenopauzy i po menopauzie stężenie melatoniny jest obniżone. Podawanie 3 mg dziennie melatoniny przez 6 miesięcy powodowało obniżenie stężenia LH u kobiet w wieku

43-49 lat (perimenopauza), czego nie obserwowano u kobiet po menopauzie w wieku 50-62 lat. Niższe stężenia FSH obserwowano u kobiet z wyjściowo niskimi stężeniami melatoniny. U wszystkich kobiet podawanie melatoniny podwyższało stężenie hormonów tarczycy. Melatonina bywa nazywana hormonem młodości ze względu na regulacyjny wpływ na wydzielanie gonadotropin przysadkowych.

Melatonina reguluje również układ immunologiczny. Zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* pobudza niespecyficzne reakcje humoralne i komórkowe, a także produkcję mediatorów odpowiedzi immunologicznej. Z tego powodu podejmuje się próby leczenia melatoniną w chorobach nowotworowych. Badania epidemiologiczne wskazują, że praca zmianowa u kobiet może być czynnikiem ryzyka rozwoju choroby nowotworowej sutka i jelita grubego.

Powstaje pytanie, czy suplementacja melatoniny spowoduje zahamowanie niekorzystnych procesów w organizmie, kancerogenezę, poprawi rytm dobowe i płodność. Rola melatoniny w regulacji czynności jajników pozostaje nadal niewyjaśniona.

Występują również doniesienia o pozytywnych efektach suplementacji DHEA u kobiet z przedwczesną menopauzą (48, 49). Opisano spontaniczne zajęcia w ciąży u niepłodnych pacjentek z POF zakwalifikowanych do procedury IVF z wykorzystaniem komórek jajowych dawczyni. U pacjentek tych stwierdzano niskie stężenia dehydroepiandrosteronu, w trakcie suplementacji DHEA pacjentki zachodziły w upragnioną ciążę zanim doszło do zapłodnienia pozaustrojowego.

Zauważono, że podawanie DHEA u pacjentek z przedwczesnym wygasaniem czynności jajników zwiększa szanse zajścia w ciążę, zmniejsza ryzyko poronienia i zwiększa sukces IVF. Jednak w ostatnich rekomendacjach z października 2014 roku nie zaleca się stosowania preparatów dehydroepiandrosteronu u pacjentek z POF i prawidłową czynnością nadnerczy.

U kobiet z POF indukowanym chemioterapią podejmowane są próby przywrócenia czynności germinalnej jajnika przy pomocy transplantacji komórek macierzystych, w kilku badaniach udało się przywrócić oogenezę w jajnikach, ale pęcherzyki nie dojrzewały i nie generowały komórek jajowych. Metoda ta wymaga dalszych badań (23, 24).

## PODSUMOWANIE

Przedwczesne wygasanie czynności jajników oznacza menopauzę przed 40. rokiem życia i dotyczy ok. 1% kobiet. Głównym problemem jest brak owulacji (niepłodność) i hipoestrogenizm. Przyczyny POF są różnorodne, poczynając od uwarunkowań genetycznych, przez enzymatyczne, infekcyjne, do jatrogennych.

Rozpoznanie POF powinno być ustalane z ostrożnością, jest to bowiem diagnoza trudna do zaakceptowania dla młodej kobiety.

W leczeniu POF stosuje się terapię substytucyjną (estrogeny); u kobiet starających się o ciążę leczenie stymulujące/przywracające owulację daje zmienne efekty.

## PIŚMIENNICTWO

- Hoek A, Schoemaker J, Drexhage JA: Premature Ovarian Failure and Ovarian Autoimmunity. *End Rev* 1997; 18(1): 163-169.
- Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF: Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 604-606.
- de Moraes-Ruehsen M, Jones GS: Premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1967; 18: 440-461.
- Heller CG, Heller EJ: Gonadotropic hormone: assays of normal cycling, menopausal, castrated and estrin treated females. *J Clin Invest* 1939; 18: 171-178.
- Atria A: La menopausia precoz y su tratamiento hormonal. *Rev Med Chile* 1950; 78: 373-377.
- Starup J, Sele V: Premature ovarian failure. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1973; 52: 259-268.
- Alper MM, Garner PR: Premature ovarian failure: its relationship to autoimmune disease. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 27-30.
- Philip J, Sele V, Trolle D: Secondary hypergonadotrophic amenorrhoea. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1966; 45: 142-147.
- Sele V, Starup J: Premature ovarian failure. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1971; 50: 24.
- Zarate A, Karchmer S, Gomez E, Castelazo-Ayala L: Premature menopause. A clinical, histologic, and cytogenetic study. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 106: 110-114.
- Knauff EA, Eijkemans MJ, Lambalk CB et al.: Anti-Müllerian hormone, inhibin B, and antral follicle count in young women with ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 Mar; 94(3): 786-792.
- Méduri G, Massin N, Guibourdenche J et al.: Serum anti-Müllerian hormone expression in women with premature ovarian failure. *Hum Reprod* 2007 Jan; 22(1): 117-123. Epub 2006 Sep 5.
- Yen SS, Tsai CC, Vandenberg G, Rebar R: Gonadotropin dynamics in patients with gonadal dysgenesis: a model for the study of gonadotropin regulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 35: 897-904.
- Rebar RW, Erickson GF, Yen SS: Idiopathic premature ovarian failure: clinical and endocrine characteristics. *Fertil Steril* 1982; 37: 35-41.
- Alper MM, Jolly EE, Garner PR: Pregnancies after premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986; 67 (suppl. 3): 59s-62s.
- Schreiber JR, Davajan V, Kletsky OA: A case of intermittent ovarian failure. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132: 698-699.
- Kinch RAH, Plunkett ER, Smout MS, Carr DH: Primary ovarian failure: a clinicopathological and cytogenetic study. *Am J Obstet Gynecol* 1965; 91: 630-641.
- Hanafusa T, Pujol-Borell R, Chiovato L et al.: Aberrant expression of HLA-DR antigen on thryocytes in Graves' disease: relevance for autoimmunity. *Lancet* 1983; 2: 1111-1115.
- Kabel PJ, Voorbij HA, de Haan M et al.: Intrathyroidal dendritic cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 65: 199-207.
- Wick G, Hu Y, Schwarz S, Kroemer G: Immunoendocrine communication via the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in autoimmune diseases. *Endocr Rev* 1993; 14: 539-563.
- Koninckx PR, Brosens IA: The "gonadotropin-resistant ovary" syndrome as a cause of secondary amenorrhoea and infertility. *Fertil Steril* 1977; 28: 926-931.
- Kim MH: "Gonadotropin-resistant ovaries" syndrome in association with secondary amenorrhoea. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 120: 257-263.
- Hershtlag A, Schuster MW: Return of fertility after autologous stem cell transplantation. *Fertil Steril* 2002 Feb; 77(2): 419-421.
- Bukovsky A: Can ovarian infertility be treated with bone marrow- or ovary-derived germ cells? *Reprod Biol Endocrinol* 2005 Aug; 336.
- Maxson WS, Wentz AC: The gonadotropin resistant ovary syndrome. *Semin Reprod Endocrinol* 1983; 1: 147-160.
- Tsirigotis M, Craft IL: Benign thymoma and resistant ovary syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 350-352.
- Betterle C, Rossi A, Dalla Pria S et al.: Premature ovarian failure: autoimmune and natural history. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39: 35-43.
- Turkington RW, Lebovitz HE: Extra-adrenal endocrine deficiencies in Addison's disease. *Am J Med* 1967; 43: 499-507.
- Muir A, Schatz DA, MacLaren NK: Autoimmune polyglandular syndrome. [In:] de Groot LS (ed.): *Endocrinology*. 3 ed., WB Saunders, Philadelphia 1995: 3013-3024.
- Golonka JE, Goodman AD: Coexistence of primary ovarian insufficiency, primary adrenocortical insufficiency and idiopathic hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1968; 28: 79-82.

31. Labarbera AR, Miller MM, Ober C, Rebar RW: Autoimmune etiology in premature ovarian failure. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1988; 16: 115-122.
32. Blizzard RM, Chee D, Davies W: The incidence of adrenal and other antibodies in sera of patients with idiopathic adrenal insufficiency (Addison's disease). *Clin Exp Immunol* 1967; 2: 19-30.
33. Irvine WJ, Chan MMW, Scarth L et al.: Immunological aspects of premature ovarian failure associated with idiopathic Addison's disease. *Lancet* 1968; 2: 883-887.
34. Golonka JE, Goodman AD: Coexistence of primary ovarian insufficiency, primary adrenocortical insufficiency and idiopathic hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1968; 28: 79-82.
35. Sedmak DD, Hart WR, Tubbs RR: Autoimmune oophoritis: a histopathologic study involved ovaries with immunologic characterization of the mononuclear cell infiltrate. *Int J Gynecol Pathol* 1987; 6: 73-81.
36. Gloor E, Hurlimann J: Autoimmune oophoritis. *Am J Clin Pathol* 1984; 81: 105-109.
37. Kaufman DW, Slone D, Rosenberg L et al.: Cigarette smoking and age at natural menopause. *Am J Public Health* 1980 Apr; 70(4): 420-422.
38. Ramalho de Carvalho B, Barreira Gomes Sobrinho D, Duarte Damasceno Vieira A et al.: Ovarian Reserve Assessment for Infertility. *Investigation Obstet Gynecol* 2012; 2012:
39. Gleicher N, Kim A, Weghofer A, Barad DH: Toward a better understanding of functional ovarian reserve: AMH (AMHo) and FSH (FSHo) hormone ratios per retrieved oocyte. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 Mar; 97(3): 995-1004.
40. Cowchock FS, McCabe JL, Montgomery BB: Pregnancy after corticosteroid administration in premature ovarian failure (polyglandular endocrinopathy syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 118-119.
41. Blumenfeld Z, Halachmi S, Peretz BA et al.: Premature ovarian failure. The prognostic application of autoimmunity on conception after ovulation induction. *Fertil Steril* 1993; 59: 750-755.
42. Corenblum B, Rowe T, Taylor PJ: High-dose, short-term glucocorticoids for the treatment of infertility resulting from premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1993; 59: 988-991.
43. Lundberg PO, Persson BH: Disappearance of amenorrhea after thymectomy. Case report. *Acta Soc Med Ups* 1969; 74: 206-208.
44. Bateman BG, Nunley Jr WC, Kitchin III JD: Reversal of apparent premature ovarian failure in a patient with myasthenia gravis. *Fertil Steril* 1983; 39: 108-110.
45. Iguchi H, Kato K, Ibayashi H: Are dependent reduction in serum-melatonin concentration in healthy human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: 27.
46. Bellipani G, Bianchi P, Pierpaoli W et al.: Effects of melatonin in perimenopausal and menopausal women: a randomized and placebo controlled study. *Exp Gerontol* 2001; 36(2): 297-310.
47. Cagnaci A, Paoletti AM, Soldani R et al.: Melatonin enhances the luteinizing hormone and follicle-stimulation hormone response to gonadotropin-releasing hormone in the follicular, but not in the luteal menstrual phase. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(4): 1095-1099.
48. Mamas L, Mamas E: Premature ovarian failure and dehydroepiandrosterone. *Fertil Steril* 2009 Feb; 91(2): 644-646.
49. Gleicher N, Weghofer A, Barad DH: Dehydroepiandrosterone (DHEA) reduces embryo aneuploidy: direct evidence from preimplantation genetic screening (PGS). *Reprod Biol Endocrinol* 2010; 8: 140.
50. Labarbera AR, Miller MM, Ober C, Rebar RW: Autoimmune etiology in premature ovarian failure. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1988; 16: 115-122.
51. Lee HJ, Selesniemi K, Niikura Y et al.: Bone marrow transplantation generates immature oocytes and rescues long-term fertility in a preclinical mouse model of chemotherapy-induced premature ovarian failure. *J Clin Oncol* 2007 Aug; 25(22): 3198-3204.
52. Jones GS, de Moraes-Ruehsen M: A new syndrome of amenorrhea in association with hypergonadotropism and apparently normal ovarian follicular apparatus. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 104: 597-600.
53. Dahl KD, Biesak TA, Hsueh AJ: Naturally occurring antihormones: secretion of FSH antagonists by women treated with GnRH analog. *Science* 1988; 239: 72-74.
54. Sluss PM, Schneyer AL: Low molecular weight follicle-stimulating hormone receptor binding inhibitor in sera from premature ovarian failure patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 1242-1246.
55. Wierman ME, Arlt W, Basson R et al.: Androgen therapy in women: a reappraisal: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014 Oct; 99(10): 3489-3510.

otrzymano/received: 15.10.2014  
zaakceptowano/accepted: 07.11.2014