



KOLEJNE OBLICZE PRZEDWCZESNEGO WYGASANIA CZYNNOŚCI JAJNIKÓW: ZESPÓŁ BLEPHAROPHIMOSIS, PTOSIS, EPICANTHUS INVERSUS (BPES)



Another face of premature ovarian insufficiency:
blepharophimosis, ptosis, epicanthus inversus
syndrome (BPES)

Natalia Agata Karpowicz¹, Monika Grymowicz², Roman Smolarczyk²

1. *Studenckie Koło Naukowe Endokrynologii Ginekologicznej przy Klinice Endokrynologii Ginekologicznej, Szpital im. Ks. A. Mazowieckiej w Warszawie, Polska*
2. *Klinika Endokrynologii Ginekologicznej, Szpital im. Ks. A. Mazowieckiej w Warszawie, Polska*

Natalia Karpowicz –  0009-0000-6636-9546

Streszczenie

Przedwczesne wygasanie czynności jajników (przed ukończeniem 35. roku życia) występuje u 1 na 250 kobiet. Oprócz ekspozycji na promieniowanie lub leki może rozwijać się na podłożu genetycznym. Poza stosunkowo często stwierdzanym zespołem Turnera czy nosicielstwem premutacji w zespole łamliwego chromosomu X, jego przyczyną mogą być także mniej znane defekty. Przykład stanowi niezwykle rzadki zespół *blepharophimosis, ptosis, epicanthus inversus*, którego typ 1, oprócz charakterystycznych cech fenotypowych, manifestuje się objawami wypadowymi i niepłodnością – związanymi z przedwczesnym wygasaniem czynności jajników. 23-letnia pacjentka zgłosiła się Klinice Endokrynologii Ginekologicznej z powodu *oligomenorrhoea* oraz problemu niepłodności pierwotnej. W badaniu ginekologicznym nie wykazano odchyień, natomiast uwagę zwracały cechy dysmorfii na twarzy pacjentki – horyzontalne zwężenie szpary powiekowej, ptoza, fałd skórny na dolnym brzegu powiek i telekantus. W wywiadzie rodzinnym podobny fenotyp występował u dziadka, ojca i trzech z czterech braci pacjentki. Badania hormonalne wykazały niskie stężenie hormonu antymullerowskiego (0,65 ng/ml), wskazujące na zmniejszoną rezerwę jajnikową. Z powodu zagrożenia przedwczesnego wygasania czynności jajników w przebiegu zespołu genetycznego zalecono pacjentce badania molekularne. Wynik wskazywał na patogenny wariant allelu genu *FOXL2*, co potwierdziło rozpoznanie dziedziczonego w sposób autosomalny dominujący zespołu *blepharophimosis, ptosis, epicanthus inversus*. Pacjentkę skierowano na konsultację w ośrodku leczenia niepłodności, gdzie została zakwalifikowana do procedury *in vitro* z komórką jajową dawczyni. Przedwczesne wygasanie czynności jajników stanowi istotny problem u pacjentek planujących macierzyństwo. Szczegółowa diagnostyka, z uwzględnieniem także rzadkich przyczyn zespołu, pozostaje ważnym zadaniem lekarzy różnych specjalizacji. Postęp w zakresie technik wspomaganego rozrodu umożliwia realizację planów reprodukcyjnych zarówno pacjentkom zmagającym się z problemem niepłodności, jak i obciążonym genetycznie.

Abstract

Premature ovarian insufficiency occurs in 1 in 250 women by the age of 35 years. Exposition to radiation, certain medications, and genetic predispositions are the most common causes. In addition to the relatively common Turner syndrome or Fragile X premutation carriage, it can also be caused by less well-known defects, such as the very rare *blepharophimosis, ptosis, epicanthus inversus* syndrome. Type 1 of this syndrome is characterized by specific phenotypic traits, perimenopausal symptoms and infertility due to premature ovarian insufficiency. A 23 year-old patient presented to the Department with *oligomenorrhoea* and primary infertility. Gynaecological examination did not reveal any abnormalities, but dysmorphic features, such as narrowing of horizontal aperture of the eyelids, ptosis, a skin fold arising from the lower eyelid and telecanthus, were noted. In family history, a similar phenotype was present in patients' grandfather, father and three of four brothers. Hormonal blood tests revealed very low levels of anti-mullerian hormone (0.65 ng/mL), indicating diminished ovarian reserve. Due to the risk of premature ovarian insufficiency, the patient underwent molecular testing, which revealed a pathogenic *FOXL2* allele, which confirmed the diagnosis of *blepharophimosis, ptosis, epicanthus inversus* syndrome. The woman was referred for a consultation at an infertility treatment centre, where she was qualified for an *in vitro* fertilization with a donor egg. Premature ovarian insufficiency becomes a serious problem, especially for women planning pregnancy. Detailed diagnosis and taking into account also less common causes of premature ovarian insufficiency remain important domains for practitioners of all specialties. Advances in assisted reproductive technology techniques enable maternity not only for women facing infertility, but also for those with a genetic burden.

Słowa kluczowe: POI; przedwczesne wygasanie czynności jajników; BPES; zespół *blepharophimosis, ptosis, epicanthus inversus*

Keywords: POI; premature ovarian insufficiency; BPES; *blepharophimosis, ptosis, epicanthus inversus* syndrome

DOI 10.53301/lw/175207

Praca wpłynęła do Redakcji: 29.10.2023

Zaakceptowano do druku: 14.11.2023

Autor do korespondencji:

Natalia Agata Karpowicz
Szpital im. Ks. A. Mazowieckiej w Warszawie, Studenckie
Koło Naukowe Endokrynologii Ginekologicznej przy
Klinice Endokrynologii Ginekologicznej, Warszawa
e-mail: nataliaakarpowicz@gmail.com

Wstęp

Przedwczesne wygasanie czynności jajników (ang. *premature ovarian insufficiency*, POI; dawniej *premature ovarian failure*, POF), to jednostka kliniczna dotycząca młodych kobiet, w której zarówno objawy, jak i wyniki badań laboratoryjnych przypominają te obserwowane podczas fizjologicznej menopauzy. Występuje z częstością 1 na 250 kobiet w wieku poniżej 35. roku życia i 1 na 100 u kobiet w wieku poniżej 40. roku życia [1]. Na jej obraz składa się obecność hipogonadyzmu hipergonadotropowego, związanego z wysokimi stężeniami produkowanych przez przysadkę hormonów tropowych – hormonu folikulotropowego (FSH) i hormonu luteinotropowego (LH), przy niskich stężeniach produkowanych przez jajniki hormonów płciowych, głównie estrogenów. Konsekwencją tego stanu jest wystąpienie zaburzeń miesiączkowania, pojawienie się objawów wypadowych, takich jak uderzenia gorąca, suchość pochwy, kołatanie serca, zlewne poty czy wahania nastrojów, a także niepłodność. Im dłuższy czas trwania niewydolności jajników pod względem produkcji hormonów, tym wyższe ryzyko obniżenia gęstości mineralnej kości i wystąpienia osteoporozy, a także wyższe ryzyko sercowo-naczyniowe wynikające z niedoboru estrogenów. Podstawą rozpoznania POI według European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) jest dwukrotne stwierdzenie w odstępie co najmniej 4 tygodni stężenia FSH powyżej 25 mIU/l u pacjentki z rzadkimi cyklami miesiączkowymi lub brakiem miesiączki od co najmniej 4 miesięcy [2].

Do procesów leżących u podłoża rozwoju POI należy przyspieszona utrata pęcherzyków jajnikowych lub obniżona produkcja steroidów płciowych. Od fizjologicznie występującej u kobiet powyżej 40. roku życia menopauzy przedwczesne wygasanie czynności jajników odróżnia natomiast obecność innego niż sam wiek czynnika wywołującego. Etiologia POI jest bardzo zróżnicowana, jednakże nawet 70% przypadków pozostaje bez ustalenia jednoznacznej przyczyny [3]. Do najczęstszych przyczyn POI zaliczamy czynniki genetyczne, związane zarówno z aberracjami chromosomalnymi, jak i z nieprawidłowościami w ekspresji poszczególnych genów. W przypadku pierwszej z tych grup dominuje rozpoznanie zespołu Turnera (monosomia chromosomu X). W drugiej znajdują się pacjentki będące nosicielkami mutacji genu *FMR1* (zespół flamliwego chromosomu), a także mutacji wielu innych genów zaangażowanych w folikulogenezę,

produkcję hormonów steroidowych, a także proces przekazywania sygnału receptorowego (m.in. *BMP-15, XIST, FSHR*) [4]. Podłoże genetyczne jest istotne na tyle, że szacunkowo sekwencjonowanie całego genomu kodującego mogłoby zidentyfikować przyczynę POI u 30–35% pacjentek [3]. Wśród pozostałych przyczyn POI znajduje się podłoże autoimmunologiczne (niedoczynność nadnerczy, zespół niedoczynności wielogruzołowej, choroba Hashimoto) oraz skutki toksycznego wpływu leczenia, a w szczególności chemio- i radioterapii. POI może być także konsekwencją infekcji wirusowych i nieprawidłowości metabolicznych [5].

Niezwykle rzadką przyczyną POI może być także występujący z częstością 1 na 50 tysięcy urodzeń zespół *blepharophimosis, ptosis, epicanthus inversus* (BPES) [6]. Ten dziedziczony w sposób autosomalny dominujący zespół genetyczny obejmuje charakterystyczny zestaw cech fenotypowych: horyzontalne zwężenie szpar powiekowych, opadanie powiek i fałd skórny na dolnych ich brzegach, a także zwiększoną odległość między wewnętrznymi kątami oczu. W klasyfikacji wyróżnia się dwa typy BPES. W typie pierwszym, wyżej opisanym cechem fenotypowym towarzyszy wystąpienie objawów przedwczesnego wygasania czynności jajników, natomiast typ drugi można rozpoznać przy izolowanym występowaniu nieprawidłowości w budowie i ustawieniu powiek. 64% przypadków rozpoznania zespołu BPES dotyczy kobiet [7]. W związku z manifestacją okulistyczną zespołu pacjentom proponuje się chirurgiczne zabiegi korekcyjne mające na celu uzyskanie efektu kosmetycznego, ale też zapobiegające rozwojowi niedowidzenia i zezu [7].

Za występowanie BPES odpowiedzialna jest mutacja genu *FOXL2*, zlokalizowanego na ramieniu długim chromosomu 3 (3q23). Prawidłowa ekspresja produktu genu *FOXL2* odpowiada za rozwój mięśni gałki ocznej i powiek [8]. Ponadto bierze on udział w determinacji płci, reguluje funkcję komórek ziarnistych jajnika i wpływa na rozwój pęcherzyków jajnikowych [9]. W literaturze istnieją doniesienia na temat potencjalnego udziału nadekspresji genu *FOXL2* w patogenezie endometriozy a jego mutacji w rozwoju raka jajnika wywodzącego się z komórek ziarnistych [10, 11]. W opisanym poniżej przypadku najistotniejszy wydaje się być wpływ czynnika transkrypcyjnego SF-1, będącego produktem ekspresji *FOXL2*, na produkcję hormonu antymullerowskiego (AMH) przez komórki ziarniste jajnika [12].

Opis przypadku

23-letnia pacjentka zgłosiła się do Kliniki Endokrynologii Ginekologicznej z powodu rzadkich cykli miesięczkowych i niepłodności pierwotnej. Ponadto kobieta zgłaszała uciążliwą suchość pochwy. W badaniu ginekologicznym nie wykazano odchyień, natomiast uwagę zwracały cechy dysmorfii na twarzy pacjentki – horyzontalne zwężenie szpary powiekowej, ptoza, fałd skórny na dolnym brzegu powiek i telekantus. W wywiadzie rodzinnym podobny fenotyp występował u dziadka, ojca i trzech z czterech braci pacjentki. Wyniki badań hormonalnych wykonanych podczas pierwszej fazy cyklu przedstawiały się następująco: stężenie estradiolu 42 pg/ml, FSH 4 mIU/ml i LH 6,54 mIU/ml. Badania hormonalne wykonane podczas II fazy cyklu wykazały stężenie progesteronu poniżej 0,1 ng/ml. Szczególną uwagę zwracało niskie stężenie AMH (0,65 ng/ml), wskazujące na zmniejszoną rezerwę jajnikową. Pozostałe wyniki badań, poza nieznacznie podwyższonym stężeniem androstendionu (3,27 ng/ml) i nieprawidłowym stężeniem glukozy na czczo (5,7 mmol/l), pozostawały w granicach normy. W USG przezpochwowym uwidoczniło prawidłowej budowy przodozgiętą macicę o wymiarach trzonu 42 × 27 mm, z endometrium grubości 6,6 mm, oraz obydwa jajniki o prawidłowej echostrukturze, położone typowo, o wymiarach: prawy 31 × 21 mm i lewy 25 × 15 mm. Z powodu zagrożenia POI w przebiegu zespołu genetycznego pacjentkę skierowano na badania molekularne. Wynik badania genetycznego z użyciem sekwencjonowania metodą Sangera wskazywał na patogenny wariant allelu genu *FOXL2*, co potwierdziło rozpoznanie dziedzicznego w sposób autosomalny dominujący zespołu BPES. Po konsultacji w ośrodku leczenia niepłodności pacjentka została zakwalifikowana do procedury zapłodnienia *in vitro* (ang. *in vitro fertilization*, IVF) z komórką jajową dawczyni. Pół roku od rozpoczęcia diagnostyki pacjentka zgłosiła się na wizytę, podczas której w badaniu USG w jamie macicy uwidocznił pód odpowiadający wiekowi ciążyowemu 8 tygodni. Z wyjątkiem wystąpienia u pacjentki cukrzycy ciążyowej typu 1, ciąża przebiegała prawidłowo. Pacjentka siłami natury urodziła w terminie zdrowego noworodka o masie ciała 2980 g.

Omówienie

Przedwczesne wygasanie czynności jajników należy postrzegać jako spektrum obejmujące swoim zakresem różne stany kliniczne. Wyróżnia się POI biochemiczne, z podwyższonym stężeniem FSH, obniżoną płodnością i obniżoną rezerwą jajnikową, ale z obecnymi regularnymi miesiączkami, oraz POI jawne, w którym krwawienia miesiączkowe są już nieregularne lub nieobecne [13]. Opisywana pacjentka zdecydowanie nie prezentowała typowego obrazu POI, a w momencie przyjęcia do Kliniki nie spełniała kryteriów jego rozpoznania. Jednak ze względu na występowanie u niej zespołu genetycznego, w którego przebiegu może się ono rozwinąć, a dodatkowo współistnienie obniżonej rezerwy jajnikowej i braku cykli owulacyjnych, stwierdzono istotne zagrożenie wystąpienia POI w najbliższym czasie i wdrożono postępowanie umożliwiający kobiecie zajście w upragnioną ciążę. Zarówno z powodu niepłodności, jak i 50% ryzyka przekazania patogennego wariantu genu potomstwu, kobie-

cie zaproponowano procedurę *in vitro* z komórką jajową dawczyni.

W świetle aktualnie obowiązujących wytycznych podkreśla się konieczność odpowiedniego uwzględnienia potrzeb pacjentki związanych z zachowaniem płodności. Chociaż szacuje się, że około 5–10% kobiet z POI ma szansę na spontaniczne zajście w ciążę [14], najbardziej odpowiednim postępowaniem jest zastosowanie metod wspomaganego rozrodu, a w szczególności IVF z komórką jajową dawczyni. Drugą możliwością, o której należy poinformować pacjentkę, jest adopcja dziecka. W literaturze coraz częściej pojawiają się informacje o wskazaniach do krioprezerwacji oocytów lub tkanki jajnikowej u kobiet zagrożonych rozwojem POI [15]. Jest to szczególnie ważne ze względu na niepokojący wzrost częstości rozpoznawania nowotworów złośliwych u coraz młodszych kobiet, który skutkuje coraz częstszym występowaniem POI w wyniku niszczącej tkankę jajnika chemio- lub radioterapii. Podkreśla się niezwykle istotną rolę poradnictwa z zakresu onkopłodności w tej grupie pacjentek [16].

W opisywanym przypadku pacjentce zaoferowano także hormonalną terapię zastępczą, aby uniknąć niekorzystnych efektów braku równowagi hormonalnej. Niedostateczna produkcja estrogenów nasila bowiem aktywność resorpcyjną osteoklastów i utratę gęstości mineralnej kości. Skutkuje to rozwojem osteopenii i osteoporozy, mogących być przyczyną poważnych złamań [17]. Udowodniony w licznych badaniach efekt protekcyjny żeńskich hormonów płciowych na układ sercowo-naczyniowy także może zostać utracony w przebiegu POI. Pacjentki będą wówczas bardziej narażone na wystąpienie związanej z dysfunkcją śródbłonna choroby niedokrwiennej serca, a także niewydolności serca czy zawału [18, 19]. Zgodnie z aktualną wiedzą prawidłowym postępowaniem w celu prewencji zarówno osteoporozy, jak i incydentów sercowo-naczyniowych jest włączenie właśnie hormonalnej terapii zastępczej [20]. Suplementacja ta ma także korzystny wpływ na łagodzenie objawów wypadowych, natomiast w przypadku nasilonej atrofii urogenitalnej zaleca się dołączenie estrogenu w postaci dopochwowej.

Niezwykle istotne jest również rozpatrywanie POI pod kątem dobrostanu psychicznego, w tym psychoseksualnego, pacjentek. Sama nierównowaga hormonalna ma niekorzystny wpływ na samopoczucie kobiety (wahania nastrojów, nastrój depresyjny, obniżone libido), a rozpoznanie POI u bardzo młodej pacjentki, mającej plany reprodukcyjne, może spotęgować ten efekt. W wielu przypadkach uzasadnione będzie skierowanie pacjentki na interwencję psychoterapeutyczną [14].

Podsumowanie

POI dotyczy około 1% kobiet przed 40. rokiem życia, przez co stanowi istotny problem w praktyce klinicznej, nie tylko ze względu na aspekt związany z uciążliwymi objawami oraz ograniczoną możliwością realizacji planów reprodukcyjnych, ale też ze względu na długofalowe konsekwencje hipoestrogenizmu oraz aspekt psychologiczno-społeczny. Wymienione obszary implikują konieczność wyczulenia nie tylko endokrynologów i ginekologów, ale też lekarzy pierwszego kontaktu, okulistów

i pozostałych specjalistów na zgłaszane przez pacjentki objawy, w celu szybkiej reakcji i podjęcia odpowiedniej diagnostyki oraz działań terapeutycznych mających na celu ochronę płodności i zdrowia ogólnego pacjentki. Dzięki dynamicznemu rozwojowi badań molekularnych lekarze dysponują coraz większym zasobem narzędzi diagnostycznych umożliwiających postawienie odpowiedniego rozpoznania i szybkie wdrożenie terapii. Szczegółowa diagnostyka, z uwzględnieniem także rzadkich przyczyn POI, do których należy opisany zespół *blepharophimosis, ptosis, epicanthus inversus*, pozostaje zatem ważnym zadaniem nie tylko dla ginekologów. Obserwowany aktualnie postęp w zakresie technik wspomaganego rozrodu umożliwia realizację planów reprodukcyjnych zarówno kobietom zmagającym się z problemem niepłodności, jak i pacjentkom obciążonym genetycznie.

Piśmiennictwo

- Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*, 1986; 67: 604–606
- European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI; Webber L, Davies M, Anderson R, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*, 2016; 31: 926–937. doi: 10.1093/humrep/dew027
- Tucker EJ, Grover SR, Bachelot A, et al. Premature Ovarian Insufficiency: New Perspectives on Genetic Cause and Phenotypic Spectrum. *Endocr Rev*, 2016; 37: 609–635. doi: 10.1210/er.2016-1047
- Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Hum Reprod Update*, 2005; 11: 391–410. doi: 10.1093/humupd/dmi012
- Rudnicka E, Kruszewska J, Klicka K, et al. Premature ovarian insufficiency – aetiopathology, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Menopausal Review*, 2018; 17: 105–108. doi: 10.5114/pm.2018.78550
- Chawla B, Bhadange Y, Dada R, et al. clinical, radiologic, and genetic features in blepharophimosis, ptosis, and epicanthus inversus syndrome in the Indian population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013; 54: 2985–2999. doi: 10.1167/iovs.13-11794
- Neuhouser AJ, Harrison AR. *Blepharophimosis Syndrome*. StatPearls Publishing; 2023
- Dipietromaria A, Benayoun B, Todeschini AL, et al. Towards a functional classification of pathogenic FOXL2 mutations using transactivation reporter systems. *Human Molecular Genetics*, 2009; 18: 3324–3333. doi: 10.1093/hmg/ddp273
- Schmidt D, Ovitt CE, Anlag K, et al. The murine winged-helix transcription factor FOXL2 is required for granulosa cell differentiation and ovary maintenance. *Development*, 2004; 131: 933–942. doi: 10.1242/dev.00969
- Governini L, Carrarelli P, Rocha ALL, et al. FOXL2 in human endometrium: hyperexpressed in endometriosis. *Reprod Sci*, 2014; 21: 1249–1255. doi: 10.1177/1933719114522549
- Leung D, Fuller P, Chu S. Impact of FOXL2 mutations on signaling in ovarian granulosa cell tumors. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016; 72: 51–54. doi: 10.1016/j.biocel.2016.01.003
- Jin H, Won M, Park SE, et al. FOXL2 Is an Essential Activator of SF-1-Induced Transcriptional Regulation of Anti-Müllerian Hormone in Human Granulosa Cells. *PLoS One*, 2016; 11: e0159112. doi: 10.1371/journal.pone.0159112
- Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med*, 2009; 360: 606–614. doi: 10.1056/NEJMcp0808697
- Nelson LM, Covington SN, Rebar RW. An update: spontaneous premature ovarian failure is not an early menopause. *Fertil Steril*, 2005; 83: 1327–1332. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.11.059
- Martinez F; International Society for Fertility Preservation-ESHRE-ASRM Expert Working Group. Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation-ESHRE-ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. *Fertil Steril*, 2017; 108: 407–415.e11. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.024
- Massarotti C, Scaruffi P, Lambertini M, et al. Beyond fertility preservation: role of the oncofertility unit in the reproductive and gynecological follow-up of young cancer patients. *Hum Reprod*, 2019; 34: 1462–1469. doi: 10.1093/humrep/dez108
- Meczekalski B, Podfigurna-Stopa A, Genazzani AR. Hypoestrogenism in young women and its influence on bone mass density. *Gynecol Endocrinol*, 2010; 26: 652–657. doi: 10.3109/09513590.2010.486452
- Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, et al. Association of Premature Natural and Surgical Menopause With Incident Cardiovascular Disease. *JAMA*, 2019; 322: 2411–2421. doi: 10.1001/jama.2019.19191
- Kalantaridou SN, Naka KK, Papanikolaou E, et al. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004; 89: 3907–3913. doi: 10.1210/jc.2004-0015
- Nash Z, Al-Wattar BH, Davies M. Bone and heart health in menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2022; 81: 61–68. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2022.03.002