

Ciąża w zespole przedwczesnego wygasania czynności jajników – opis przypadku

Pregnancy in Premature Ovarian Failure – case report

© GinPolMedProject 1 (23) 2012

Opis przypadku/Case report

RADOSŁAW BLOK¹, JOANNA GAWEŁ¹, DOMINIKA KLIMKIEWICZ-BLOK²,
BARTŁOMIEJ ŚLUSARSKI¹

¹ I Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: dr hab. n. med. Marian Gryboś

² II Katedra i Klinika Ginekologii Położnictwa i Neonatologii AM we Wrocławiu
Kierownik: dr hab. n. med. Mariusz Zimmer

Adres do korespondencji/Address for correspondence:

Radosław Blok

I Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa Akademii Medycznej we Wrocławiu

ul. Chałubińskiego 3, Wrocław, Poland

tel. +48 71 784 23 47, fax: +48 71 784 01 11, email radblok@o2.pl

Statystyka/Statistic

Liczba słów/Word count 1345/1615

Tabele/Tables 0

Ryciny/Figures 0

Piśmiennictwo/References 15

Received: 27.08.2011

Accepted: 28.10.2011

Published: 15.03.2012

Streszczenie

Zespół przedwczesnego wygasania czynności jajników (*Premature Ovarian Failure – POF*) definiowany jest w literaturze, jako zespół objawów wypadowych pojawiających się przed 40 rokiem życia, które powstają w wyniku zaburzenia funkcji endokrynej jajników. Wystąpienie niewydolności jajników u kobiet nie posiadających potomstwa dodatkowo potęguje niekorzystne następstwa tej sytuacji. W pracy przedstawiono przypadek pacjentki, która pomimo rozpoznanego zespołu POF zaszła w ciążę i urodziła w terminie porodu zdrowe dziecko. Opisany przypadek jest przykładem, że zespół przedwczesnego wygasania czynności jajników nie musi się definitywnie wiązać z niepłodnością, a stosowana terapia hormonalna może okazać się skuteczną metodą postępowania.

Słowa kluczowe: jajnik; wygasanie czynności jajników, niewydolność jajników, ciąża

Summary

Premature Ovarian Failure – POF is defined in literature as a group of menopausal symptoms before 40 years of age being results of lack of ovarian hormonal function. Oftenly women with POF who haven't children yet presents in additional psychological problem such as depression. In our case study we have presented patients with POF who managed to be pregnant and gave birth healthy newborn. The study is an example that women with POF can still have children after appropriate hormonal therapy.

Key words: ovary, failure, ovarian insufficiency, pregnancy

WSTĘP

Zespół przedwczesnego wygasania czynności jajników (*Premature Ovarian Failure- POF*) definiowany jest w literaturze jako zespół objawów pojawiających się przed 40 rokiem życia, które powstają w wyniku zaburzenia funkcji endokrynnej jajników. Po raz pierwszy nazwę zespołu użył w 1942 roku Fuller Albright [1]. Przedwczesne wygasanie czynności jajników dotyczy poniżej 1% kobiet, natomiast wśród kobiet z pierwotnym brakiem miesiączki rozpoznanie to można postawić w 25% przypadków [2]. Do biochemicznych cech zespołu zalicza się podwyższony poziom gonadotropin (FSH) oraz obniżony poziom estradiolu we krwi (*hipogonadyzm hipergonadotropowy*) związane z pierwotną niedoczynnością endokrynną jajników.

Występują typowe dolegliwości prezentowane przez pacjentki związane są z niedoborem estrogenów. Są to objawy wazomotoryczne, takie jak: uderzenia gorąca, nocne poty, suchość pochwy, dysuria i utrata libido. Symptomy psychiczne to labilność emocjonalna, zmęczenie, zaburzenia pamięci i koncentracji. Objawy dotyczące układu kostno-szkieletowego, jak osteopenia i bóle kostne, szczególnie kręgosłupa w okolicy lędźwiowej i stawów, prowadzące w skrajnych przypadkach do złamań patologicznych. Ponadto występuje rzadkie miesiączkowanie lub wtórny brak miesiączki [1,2].

Przyczyn zespołu upatruje się zarówno we wtórnym, jak i pierwotnym uszkodzeniu funkcji jajników. Do pierwotnych można zaliczyć aberracje chromosomowe, takie jak wadliwy chromosom X, obecność fragmentu chromosomu Y u kobiety, premutacje w genie FMR 1, które to w pełnej formie są odpowiedzialne za wystąpienie zespołu łamliwego chromosomu X, a także mutacje w genie kodującym receptor dla FSH [3]. Przyczyny wtórne to różne formy leczenia nowotworów, jak radioterapia miednicy mniejszej i chemioterapia. Należą do nich również zaburzenia funkcji innych narządów wydzielania wewnętrznego np. nadnerczy i tarczycy oraz choroby autoimmunologiczne, w tym cukrzyca typu I. Poszukiwane są przyczyny genetyczne, opisywano przypadki rodzinnego występowania zespołu POF. Opublikowano również przypadek zespołu przedwczesnego wygasania czynności jajników po przebytym zapaleniu jajników, jako powikłanie wirusowego zapalenia przyusznic. Jednak u większości kobiet przyczyna przedwczesnego wygaśnięcia czynności jajników i braku miesiączki pozostaje nieznana [2,3].

Do rozpoznania zespołu przedwczesnego wygasania czynności jajników konieczne jest występowanie zaburzeń miesiączkowania (mniejsza ilość menstruacji niż dziewięć na rok lub nieobecność trzech lub większej liczby kolejno mających po sobie wystąpić krwawień miesiączkowych). W badaniach laboratoryjnych podwyższony poziom FSH (zazwyczaj FSH powyżej 30mIU/mL), stężenie estradiolu poniżej 50pg/mL, prawidłowe stężenia we krwi TSH i prolaktyny, ujemna próba progesteronowa oraz dodatnia próba estrogeno-

INTRODUCTION

Premature Ovarian Failure – *POF* – defined in the literature as a syndrome of symptoms occurring prior to the 40th year of age that are due to the disorders in the endocrine function of the ovaries. The first to use the term was Fuller Albright in 1942 [1]. Premature Ovarian Failure affects under 1% of women, whereas in women with a primary amenorrhea it may be diagnosed in 25% [2]. The biochemical characteristics of the syndrome encompass an elevated concentration of gonadotropins (FSH) and an abated blood level of estradiol (*hypergonadotropic hypogonadism*) associated with the primary ovarian endocrine hypofunction.

Patients commonly present ailments that stem from estrogen insufficiency. These include vasomotor symptoms such as hot flashes, night sweats, vaginal dryness, dysuria and the loss of libido, psychological symptoms comprising emotional liability, fatigue, memory and concentration disorders. The symptoms affecting the skeletal system such as osteopenia and bone painfulness, particularly of the spine in the lumbar section as well as joints that may lead to pathological fractures. Furthermore, scarce menstrual bleeding occurs or secondary amenorrhea [1,2].

The reason behind the syndrome is taken to be both secondary and primary ovarian dysfunction. Primary reasons feature chromosome aberrations such as flawed X chromosome, the presence of Y chromosome in women, permutations on the FMR 1 gene that are accountable for the syndrome of the friable X chromosome as well as mutations on the gene encoding the receptor for FSH [3]. Secondary reasons involve various forms of anti-neoplastic therapies such as radiotherapy of the pelvis minor and chemotherapy. Among them are also disorders of the function of endocrine secretion organs such as adrenal glands and the thyroid as well as autoimmunological diseases, including diabetes type I. Under investigation is genetic etiology, there are reports of POF running in the family. There is also a publication concerning a case of Premature Ovarian Failure occurrent after ovarian inflammation as a viral complication of parotitis. However, in most women the cause of Premature Ovarian failure and amenorrheas remains unknown [2,3].

The diagnosis of Premature Ovarian Failure menstrual disorders are required (less than nine menses per year or the absence of three or more consecutive menses menstrual bleedings). Upon laboratory tests, an increased level of FSH (usually FSH over 30mIU/mL), estradiol concentration below 50pg/mL, normal blood levels of TSH as well as prolactin, negative progesterone trial and positive estrogen-progesterone trial. In addition, the blood level of FSH is higher as opposed to LH [1].

wo-progesteronowa. Dodatkowo stężenie FSH jest we krwi wyższe od stężenia LH [1].

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka w wieku 25 lat zgłosiła się w grudniu 2005r. do poradni ginekologicznej z powodu wtórnego zatrzymania miesiączki. Pierwsza miesiączka wystąpiła w 14 roku życia, do 18 roku życia pacjentka miesiączkowała nieregularnie. Po tym okresie miesiączki były regularne, co 28 – 33 dni, miernie obfite. Ostatnia prawidłowa miesiączka wystąpiła w sierpniu 2005 roku. Wywiad bez obciążeń, pacjentka zdrowa, nie operowana, bez istotnej przeszłości chorobowej, waga 57kg, wzrost 170cm, prawidłowe BMI – 19,7. Kobieta od 4 miesięcy odczuwała nasilające się objawy wypadowe z dominacją uderzeń gorąca, problemów ze snem i koncentracją. Dodatkowo silnie zaznaczony niepokój i objawy depresyjne związane ze strachem o prawidłowe funkcjonowanie rodziny i ewentualny brak potomstwa. W badaniu ginekologicznym macica w przodocięciu prawidłowej wielkości, przydatki palpacyjnie badalne, prawidłowe. USG TV – trzon macicy prawidłowej wielkości i echogeniczności, wymiar AP – 32mm, echo endometrium 3mm, jajniki obustronnie prawidłowej wielkości z drobnymi pęcherzykami, (nie spełniające ultrasonograficznych kryteriów zespołu PCO – według obowiązującej klasyfikacji z konferencji w Rotterdamie z 2003r.), jajnik prawy o wymiarach 25x20 mm, jajnik lewy o wymiarach 35x25mm.

Wykonano badania hormonalne – poziom FSH i LH, estradiolu między 3-5 dniem cyklu oraz TSH, fT3, fT4 i PRL. Próba progesteronowa – ujemna, próba estrogenowo-progesteronowa – dodatnia. Pacjentka zgłosiła się ponownie w marcu 2006r. z wynikami badań hormonalnych: FSH – 30,09 mIU/mL, LH – 3,98mIU/mL, E2 <20pg/ml; PRL – 13,2; TSH – 1,93; fT – 32,95. W badaniu USG TV– AP 32 echo, 2mm, jajnik prawy o wymiarach 26x19mm, jajnik lewy o wymiarach 32x20 mm z licznymi drobnymi pęcherzykami.

Na podstawie objawów klinicznych i przeprowadzonych badań hormonalnych postawiono rozpoznanie zespołu przedwczesnego wygasania czynności jajników. W związku z powyższym włączono u pacjentki hormonalną terapię sekwencyjną (walerian estradiolu i lewonorgestrel). Tolerancja terapii przez pacjentkę była bardzo dobra. W ciągu miesiąca ustąpiły wszystkie objawy wazomotoryczne oraz nastąpiła poprawa stanu psychicznego. Cykle miesiączkowe od drugiego miesiąca stosowania hormonalnej terapii zastępczej były regularne.

W marcu 2007 roku podjęto próbę odstawienia terapii estrogenowo-progesteronowej i włączenia preparatu o działaniu tylko gestagennym. W fazie lutealnej przez 10 dni stosowano lynesterol w dawce 5mg 1x dziennie. Uzyskano regularne, skąpe miesiączki, jedynie w pierwszych 3 miesiącach stosowania lynesterol. W związku z powyższym włączono ponownie HT

CASE STUDY

Patient aged 25 attended a gynecological out-patient clinic in December, 2005 on account of secondary amenorrhea. First menses occurred at 14, with the menstrual cycle irregular until 18 to become regular thereafter and last 28-33 days with low intensity. The last normal menses occurred in August, 2005. The interview revealed no risk factors and the patient proved to be in a good condition, without a history of surgeries or diseases, weight 57 kg, height 170 cm, normal BMI – 19,7. The woman had experienced augmenting symptoms for 4 months with the predominance of hot flashes, sleep disorders and concentration problems. In addition, she evinced pronounced distress and depressive symptoms associated with the fear of normal family functioning and the potential lack of offspring. Upon gynecological examination – uterus in ante flexion, normal size, palpable normal uterine adnexa. USG TV – uterine body of normal size and echogenicity, AP dimension – 32mm, echo endometrium echo - 3mm, bilateral ovaries – of normal size with minor cysts (that fail to meet the ultrasound criteria for the diagnosis of the PCO syndrome – according to the binding classification as established at a congress in Rotterdam in 2003), right ovary with the dimensions 25x20 mm, left ovary with the dimensions 35x25mm.

Hormonal test were performed – levels of FSH and LH, estradiol between 3rd-5th day of cycle as well as TSH, fT3, fT4 and PRL. Progesterone trial – negative, estrogen-progesterone trial- positive. The patient returned to the clinic in March 2006 with the results of hormone tests: FSH - 30,09 mIU/mL, LH - 3,98mIU/mL, E2 <20pg/ml; PRL - 13,2; TSH - 1,93; fT - 32,95. Upon USG TV– AP 32 echo, 2mm, right ovary with the dimensions 26x19mm, left ovary with the dimensions 32x20 mm with numerous minor cysts.

Drawing on the clinical symptoms and the conducted hormone tests the diagnosis of Premature Ovarian Failure was stated. In view of the above, sequential hormone substitute therapy was introduced (estradiol valerate and levonorgestrel). The patient's tolerance to the therapy was good. Within a month all vasomotor symptoms receded and the mental condition improved. Since the second month of the application of hormone substitute therapy the menstrual cycles had been regular.

In March 2007 an attempt was made to discontinue the estrogen-progesterone therapy and introduce an agent with an exclusive gestagenic effect. At the luteal stage for 10 days lynesterol was used at the dose of 5mg 1x daily. Regular scarce menstruation was obtained over the first 3 months of lynesterol application. In view of the above, sequential hormone therapy was reintroduced and maintained until July 2009. In this time, the patient remained under permanent gynecological control.

sekwencyjną, którą stosowano do lipca 2009 r. Pacjentka w tym czasie pozostawała pod stałą kontrolą ginekologiczną. W sierpniu 2009r. pacjentka postanowiła podjąć próbę zajścia w ciążę. Analizując całokształt dotychczasowego leczenia podjęto decyzję o stymulacji jajczkowania z zastosowaniem cytrynianu clomifenu w dawce 50mg, a wobec nie uzyskania odpowiedzi w dawce 100mg od 5-9 dnia cyklu. Miesiączkę wywoływano preparatem mikronizowanego progesteronu. W kontrolnych badaniach hormonalnych po stymulacji owulacji poziom hormonów gonadotropowych wyniósł FSH 4,1, LH 2,9. W sumie przeprowadzono czterokrotnie stymulację jajczkowania dawką 100mg cytrynianu clomifenu, dwukrotnie uzyskując owulację w 22 i 24 dniu cyklu. W połowie kwietnia 2010r. pacjentka zgłosiła się z dodatnim wynikiem testu ciążowego (OM 16.03.2010). W wykonanym badaniu USG TV uwidoczono echo endometrium szerokości 15mm, w jajniku prawym ciało żółte o średnicy 40mm, jajnik lewy o wym. 30x20mm. Zlecono Luteinę 2x1tabl. i Folik1x1tabl. Kolejne badanie ultrasonograficzne z 26.04.2010r. potwierdziło ciążę wewnątrzmaciczną – GS – 8,2mm <4,6hbd – (ciąża młodsza, wg OM – CI PI 6 tygodni), w jajniku prawym obecna torbiel o średnicy 50x40mm. W wykonanym w dniu 10.05.2010r. badaniu ultrasonograficznym przezpochwowym potwierdzono obecność pęcherzyka ciążowego w jamie macicy z echem zarodka CRL 10.5mm-7,2 tygodni i widoczną akcją serca zarodka. Termin porodu ustalono wg badania USG na 25.12.2010r. Przebieg całej ciąży był fizjologiczny. W dniu 10.01.2011r. pacjentka urodziła siłami natury zdrowego noworodka płci męskiej o masie 3950g, długości 54cm. Poród siłami natury, powikłany pęknięciem krocza III stopnia. Laktacja utrzymana do czerwca 2011r. z zamiarem kontynuacji. Miesiączka nie wystąpiła. Pacjentka objęta dalszą obserwacją.

DYSKUSJA

Przedstawiony przypadek nie jest odosobniony w literaturze, jakkolwiek uważa się, że u kobiety z prawidłowo postawionym rozpoznaniem przedwczesnego wygasania czynności jajników ciąża o zupełnie fizjologicznym przebiegu i poród o czasie siłami natury jest zjawiskiem rzadkim. Szacuje się, że spontaniczna owulacja może wystąpić nawet u około 3-10% pacjentek z rozpoznaniem zespołu POF. Lethur i współpracownicy opisali 27 przypadków spontanicznych ciąż u 518 kobiet z zespołem POF zakwalifikowanych i oczekujących na zabieg zapłodnienia pozaustrojowego w programie donacji oocyty [4,5]. Przedstawiane są różne sposoby leczenia i próby wywołania owulacji u chorych pacjentek. W większości prezentowanych przypadków stosowano sekwencyjną hormonalną terapię zastępczą. U części kobiet po zastosowanej terapii hormonalnej wystąpiła spontaniczna owulacja i ciąża [6-8]. Prezentowana pacjentka również otrzymywała hormonalną terapię sekwencyjną, jednak w trakcie jej trwania nie

In August 2009, the patient decided to attempt conception. On the analysis of the overall treatment, it was agreed upon to stimulate ovulation by means of clomifene citrate at the dose of 50mg, and in case of unsatisfactory response, at the dose of 100mg beginning from the 5-9th day of the cycle. Menstruation was evoked by means of a preparation of micronized progesterone. Upon control hormone tests after the stimulation of ovulation, the level of gonadotropin releasing hormones reached FSH 4,1, LH 2,9. Overall, 4 instances of ovulation stimulation were conducted with a dose of 100mg of clomifene citrate, twice obtaining ovulation at the 22nd and 24th day of the cycle. In mid-April, 2010, the patient attended the clinic with a positive pregnancy test result (OM 16.03.2010). Upon the USG TV examination, endometrium echo was revealed to be of 15mm width, in the right ovary corpus luteum with the diameter of 40mm, left ovary with the dimensions 30x20mm. Lutein was recommended 2x1tablet i Folik1x1tablet. A follow-up ultrasound examination of 26.04.2010 confirmed intrauterine pregnancy - GS – 8,2mm <4,6hbd – (early gestation, according to OM – CI PI 6 weeks), in the right ovary – a sac with the diameter of 50x40mm. On transvaginal ultrasound performed on 10.05.2010 the presence of gestational sac was confirmed in the uterine cavity with the embryo echo CRL 10.5mm-7,2 weeks and a visible heart beat of the embryo. The date of the delivery was estimated at 25.12.2010 according to the ultrasound examination. The gestation proceeded physiologically. On 10.01.2011 the patient gave a spontaneous birth to a healthy male newborn with the birth mass of 3950g, length of 54cm. The delivery was spontaneous with the complication with perineal laceration of the III degree. Lactation was maintained until June 2011 with a view to continuation. Menstruation did not occur. The patient is under further observation. P

DISCUSSION

The case depicted is not a singular instance in the literature available. However, a gestation with a physiological course and a timely spontaneous delivery is considered to be rare in women with a sound diagnosis of premature ovarian failure. It is estimated that spontaneous ovulation may occur in up to approximately 3-10% of patients with a diagnosis of POF. Lethur and co-workers have reported 27 cases of spontaneous pregnancies in 518 women with POF found eligible for and awaiting the procedure of external insemination as part of the programme of oocyte donation [4,5]. Presented are various forms of treatment and attempts at ovulation stimulation in the patient population. In most of the cases described, sequential hormone substitute therapy was applied. In some of the women upon hormone therapy spontaneous ovulation occurred and pregnancy followed [6-8]. The patient depicted had also received sequential hormone substitute therapy that failed to trigger spontaneous ovulation, however (mo-

doszło do spontanicznej owulacji (monitorowana ultrasonograficznie). Zapłodnienie uzyskano po zastosowaniu cytrynianu clomifenu. W piśmiennictwie znajdują się nieliczne opisy przypadków pacjentek z zespołem POF, u których ciąża przebiegała fizjologicznie i zakończyła się porodem w terminie zdrowych dzieci [9-11]. W jednym z przedstawionych przypadków przebieg ciąży był powikłany stanem przedzucawkowym i zahamowaniem wewnątrzmacicznego wzrostu płodu [10]. Opisano przypadek ciąży bliźniaczej u pacjentki z rozpoznaniem zespołu przedwczesnego wygasania czynności jajników, u której zastosowano hormonoterapię zastępczą i nie indukowano owulacji [12]. Natomiast kobiety z przedwczesnym wygasaniem czynności jajników, u których nie dochodzi do owulacji i ciąży po zastosowanym leczeniu hormonalnym powinno się kwalifikować do programu IVF z donacją komórki jajowej [13]. Sills i wsp. opublikowali przypadek zdrowej ciąży bliźniaczej heterozygotycznej uzyskanej dzięki zastosowanej procedurze IVF z donacją oocytów od siostry bliźniaczki pacjentki z POF. Przebieg ciąży fizjologiczny, zakończony cięciem cesarskim w 39. tygodniu [14]. Ze względu na brak randomizowanych badań, po analizie poszczególnych publikacji można przypuszczać, że wystąpienie tego zespołu nie wiąże się z większą częstością występowania wad wrodzonych u płodów, a przebieg ciąży przy braku innych obciążeń może przebiegać prawidłowo.

Zespół przedwczesnego wygasania czynności jajników jest chorobą występującą rzadko (<1%), jeszcze rzadsze są przypadki ciąży i porodów w POF. Kobiety z rozpoznaniem tego zespołu wymagają pomocy nie tylko lekarza ginekologa lub endokrynologa, ale również psychologa ze względu na trudne do zaakceptowania następstwa długotrwałej niedomogi hormonalnej [15]. Na podstawie dostępnego piśmiennictwa oraz po przeanalizowaniu przypadku klinicznego pacjentki sformułowano wnioski.

WNIOSKI

1. Zespół przedwczesnego wygasania czynności jajników nie wyklucza posiadania potomstwa.
2. Laktacja w zespole przedwczesnego wygasania czynności jajników przebiega prawidłowo.
3. Aspekt psychologiczny odgrywa istotną rolę u kobiet z POF, szczególnie w sytuacji braku potomstwa.

nitored by means of ultrasound). Insemination was achieved via the administration of clomifene citrate. In the literature available there are few reports of successful physiological gestation terminated with a healthy child delivery in due time in women with POF syndrome [9-11]. In one of the cases depicted, the course of gestation became complicated with preeclamptic state and intrauterine growth retardation of the fetus [10]. A twin pregnancy in a patient with the diagnosis of Premature Ovarian Failure was reported in whom hormone substitute therapy was introduced but failed to induce ovulation [12]. Women with Premature Ovarian Failure who do not respond to hormone substitute therapy with ovulation and gestation, should be qualified for the IVF programme involving oocyte donation [13]. Sills et al. have published a case study of a healthy twin heterozygotic pregnancy obtained in virtue of the IVF procedure involving oocyte donation from the twin sister of the patient with POF. The course of pregnancy was physiological, terminated by a c-section in the 39. week [14]. In view of the absence of randomized studies, and upon the analysis of particular publications, it may be suspected that the syndrome is not associated with a higher incidence of fetal malformations and the gestation itself may proceed within norm, provided that no other risk factors occur.

Premature Ovarian Failure is a rare disease (<1%), with pregnancies and deliveries in POF being even rarer. The women with diagnosed syndrome require the assistance of a gynecologist or endocrinologist but also a psychologist in view of the long-term results of hormone insufficiency that are hard to accept [15]. Basing upon the literature available as well as upon the analysis of the clinical case of a patient the following conclusions have been draw

CONCLUSIONS

1. Premature Ovarian Failure does not preclude having offspring.
2. Lactation in Premature Ovarian Failure occurs within norm.
3. Of issue in women with POF are psychological aspects, in particular if the woman has no children.

Piśmiennictwo / References:

1. **Rebar, Robert W.** Premature Ovarian Failure. *Obstet Gynecol* 2009;113(6):1355-1363.
2. **Speroff L, Fritz MA.** Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Seventh Edition; Philadelphia 2005:472-490.
3. **Aitomaki K, Dieguez Lucena JL, Pakarinen P, Sistonen P et al.** Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. *Cell* 1995;82:959-968.
4. **Belaisch-Allart J, Mayenga JM, Grefenstete I et al.** Premature ovarian failure: which approaches? *Gynecol Obstet Fertil* 2008;36(9):882-885.
5. **Letur H, Martin-Pont B, Fenichel P.** Spontaneous pregnancies and premature Menopause. *Gynecol Obstet Fertil* 2004;32(9):748-755.
6. **Nawroth F, Sudik R.** Pregnancy and hormone replacement therapy in patient with resistant ovary syndrome. *Zentralbl Gynakol* 1999;121(5):255-257.
7. **Zargar A H, Salahuddin M, Wani A I et al.** Pregnancy in premature ovarian failure: a possible role of estrogen plus progesterone treatment. *Journal of the Association of Physicians of India.* 2000;48(2):213-215.
8. **Dragojević-Dikić S, Rakić S, Nikolić B, Popovac S.** Hormone replacement therapy and successful pregnancy in a patient with premature ovarian failure. *Gynecol Endocrinol* 2009;25(12):769-772.
9. **Gossain VV, Carella MJ, Rovner DR.** Pregnancy in a patient with premature ovarian failure. *Journal of Medicine.* 1993;24(6):393-402.
10. **Vandborg M, Lauszus FF.** Premature ovarian failure and pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2006;273(6):387-388.
11. **Check ML, Check JH, Kaplan H.** Pregnancy despite imminent ovarian failure and extremely high endogenous gonadotropins and therapeutic strategies: case report and review. *Clin Exp obstet Gynecol* 2004;31(4):299-301.
12. **Anna Liza R, Alik RZ, Ahmad Murad Z, Ghazali I.** Spontaneous twin pregnancy in premature ovarian failure. *Medical Journal of Malaysia* 2008;63(3):263-264.
13. **Ameratunga D et al.** In vitro fertilisation (IVF) with donor eggs in post-menopausal women: are there differences in pregnancy outcomes in women with premature ovarian failure (POF) compared with women with physiological age-related menopause? *J Assisted Reprod Genetics* 2009;26(9-10):511-514.
14. **Sills ES, Brady AC, Omar AB et al.** IVF for premature ovarioan failure: first reported births using oocytes donated from a twin sister. *Reprod Biol Endocrinol.* 2010;25(8):31-35.
15. **Van Kasteren Y M, Schoemaker J.** Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Human Reproduction Update* 1999;5(5):483-492.