

- Virus de las paperas
- **Cromosoma X**
- 45 Síndrome de XO Turner o variantes de mosaico
- Tri/polisomía X, o variantes de mosaico
- Macrodeleciones Xp/Xq
- Disgenesia gonadal 46 XY (tipo femenino Swyer)
- Premutación X frágil, FMR1
- Las mutaciones en el gen X conocidas localizada y funcionalmente relevantes
- BMP15, DIAPH2, POF2, DACH2, POF1B, BHLHB9, FMR2
- Translocaciones autosómicas/X
- **Autosómicas**
- Mutaciones en genes autosómicos funcionalmente relevantes conocidos: LH receptor, receptor de FSH, Inhibina-A, FOXL2, DAZL1, GALT, CYP 17, FSH β , EIF2B, CYP19, POLG, Noggin, LH, AIRE, ESR1, CYP11B-4, NOBOX, DMC1, EIF5B, FIGLA, GDF9, GPR3, TGFBR3

Idiopático

- **Genéticas**

La función ovárica normal requiere de la presencia de muchos genes intactos funcionando de manera normal y coordinada.

La asociación entre la edad menopáusica de las madres y las hijas, y también entre parejas hermanas ha sido demostrada convincentemente. Estas observaciones implican que los factores genéticos deben estar involucrados en los procesos del envejecimiento reproductivo. Las estimaciones de esta heredabilidad para la edad de la menopausia varían entre 30 y 85%.³⁰

Los estudios genéticos pueden ayudar a identificar los diversos procesos subyacentes al envejecimiento ovárico y su variación y también pueden proporcionar herramientas para la predicción de la vida reproductiva.

La IOP puede ofrecer un modelo único para el estudio sobre los mecanismos genéticos del

envejecimiento ovárico porque hay muchas asociaciones entre pequeñas variaciones genéticas en que se ha demostrado IOP.³¹

Genes que ejercen efectos hormonales conocidos (FSH, FSHR, LH, LHR, CYP17, CYP19) afectan principalmente la función del folículo; otros afectan la tasa de reclutamiento inicial de la agrupación de folículos primordiales en folículos en crecimiento (BMP15, GDF9, y GPR3). Se han observado ocasionalmente en humanos mutaciones en estos genes, y pequeñas variaciones en estos genes podrían contribuir a la longevidad y variación de la vida reproductiva. Genes expresados durante la ovogénesis pueden conducir a diversos grados de formación de células germinales e incluyen proteínas de unión al ADN y factores de transcripción, como NOBOX y LHX8, y proteínas de unión a ARN, como NANOS. Las mutaciones que causan directamente IOP han sido identificadas en pocas mujeres (NOBOX, GDF9, LDX8). Un reciente análisis ha revelado una región candidata vinculada al gen ADAMTS9. Finalmente, variaciones en la estructura cuantitativa de loci genéticos (variación del número de copias [CNV]) se han sugerido como posibles contribuyentes al fenotipo IOP.³²

Las anomalías cromosómicas y genéticas mayormente implicadas en IOP son las que afectan al cromosoma X; sin embargo, también se ha descrito compromiso autosómico. De todas maneras y a pesar de identificar un gran número de genes relacionados, los mecanismos genéticos exactos de la patogénesis son inciertos.^{21,22}

Del cromosoma X

La función ovárica normal parece depender obligatoriamente de la presencia de 2 cromosomas X, y ambos brazos, largo y corto, desempeñan un papel importante. Por ejemplo, las deleciones que afectan la región proximal del brazo corto se asocian a IOP. Pero son las aneuploidias sexuales las principales causas de esta patología. La monosomía X o síndrome de Turner (45X0) afecta a una de 2.500 nacidas vivas; se presenta con talla baja, amenorrea primaria, disgenesia gonadal y pérdida de la reserva ovárica antes de la pubertad; es causal de IOP en 4 a 5%. Sin embargo, hasta un 5% de

afectadas podrían menstruar y desarrollar caracteres sexuales secundarios. Esta última característica se asocia más a cariotipos mosaico (45X0/46XX).

Falla ovárica relacionada con el síndrome X Frágil

La falla ovárica relacionada con el síndrome X Frágil (FXPOI, abreviatura derivada de las palabras en inglés: *premature ovarian insufficiency related with fragile X syndrome*, es una de las patologías descritas en portadores de la premutación en el gen *FMR1* (*Fragile X Mental Retardation 1*). En la región no traducida del *FMR1* puede existir un número variable de la tripleta de nucleótidos CGG (citocina guanina guanina), produciendo 4 alelos: hasta 44 repeticiones: normal, entre 45 y 54: zona gris, entre 55 y 200: permutación, y mayor de 200 repeticiones: mutación completa (MC).²⁶

En hombres con la mutación completa no se produce la FMRP (*Fragile X Mental Retardation Protein*) y presentan el fenotipo clásico del síndrome X Frágil (SXF), con discapacidad intelectual (DI), autismo, orejas grandes y macroorquidismo. Mujeres con la mutación completa tienen un fenotipo variable en el que se puede presentar desde DI severa hasta coeficiente intelectual normal. El SXF es la primera causa de discapacidad intelectual heredable y la segunda de origen genético, después del síndrome de Down; no cumple con los criterios de las enfermedades con patrón de herencia mendeliano y es clasificado dentro de las enfermedades secundarias a repetición de tripletas.²¹

En los portadores de la premutación se han descrito patologías, FXTAS (abreviatura derivada de las palabras en inglés): *fragile X-associated tremor-ataxia syndrome*; y el FXPOI. En aproximadamente el 20% de las mujeres portadoras de la premutación se ha descrito falla ovárica prematura; esta frecuencia está aumentada 20 veces al compararla con la población general, en la que la Insuficiencia Ovárica Prematura es alrededor del 1%. También, se ha encontrado que la frecuencia de insuficiencia ovárica está aumentada en las portadoras en todas las edades en que se han logrado desarrollar estudios: a los 18

años, 1,4%; a los 29 años, 3%; mientras que en la población general la frecuencia es de 1 en 1000. Además, tienen menopausia a más temprana edad después de los 40 años.^{23, 24, 25}

La explicación fisiopatológica del FXPOI no se ha encontrado. La propuesta basada en los modelos de STAXF de que niveles elevados de mRNA del *FMR1* podrían alterar el eje hormonal hipotálamo-hipófisis-gónada o directamente el ovario no ha podido sustentarse con estudios experimentales; sin embargo, los estudios apuntan a que el problema sería intrínseco del ovario y que el péptido FMRpoliG tendría un papel importante.²⁶

En Ricaurte, corregimiento al norte del Valle del Cauca, Colombia, se ha descrito un conglomerado geográfico genético de SXF, con la mayor prevalencia del mundo reportada para individuos con la mutación completa y la premutación del gen *FMR1*. En Ricaurte se encontró con la MC a uno de cada 21 hombres y una de cada 49 mujeres, equivalentes a 48,2 (95% RC: 36,3-61,50) por 1.000 y 20,5 (95% RC: 13,5-28,6) por 1.000 habitantes, respectivamente; la prevalencia de MC fue 343,3 y 226,7 veces mayor que la prevalencia global aceptada para la enfermedad. La premutación fue encontrada en uno de cada 71 en hombres y en una de cada 28 en mujeres, equivalente a 13,4 (95% RC: 7,4-20,7) por 1.000 y 35,8 (95% RC: 26,5-46,20) por 1.000, respectivamente; estas prevalencias fueron 11,1 y 9,4 veces más elevadas que las globalmente aceptadas para hombres y mujeres.

En esa localidad se diagnosticaron 20 mujeres con la premutación, y de las mayores de 40 años el 35% cumplían con criterios de FXPOI. Esos datos nos muestran que el FXPOI es una patología presente en nuestro medio y que justifica que en los protocolos médicos de estudios de falla ovárica prematura se incluya PCR con doble o triple cebador para cuantificación de tripletas del *FMR1*.²⁷

Autosómicas

Algunos de los genes de autosomas cuyas mutaciones se han visto asociadas a IOP son: *FSHR*, *GNAS*, *FOXL2*, *GALT*, *AIRE*, *STAR*, *CYP17A1*, *CYP19A1*, *eIF2B*, *NOG*, *ATM*, *POLG*, *PMM1*, *BMPR1B* y *GJA4*.

Metabólicas

La galactosemia clásica es desencadenada por una mutación en el gen galactosa-1-fosfato uridil-transferasa (GALT) localizado en el cromosoma 9p13. Estas pacientes se presentan con hipogonadismo hipergonadotrófico, amenorrea primaria y retraso puberal o amenorrea secundaria que progresa a IOP. La disfunción ovárica puede ser transitoria, presentándose como resistencia a las gonadotropinas y alternando con ciclos ovulatorios. Se cree que la causa de la IOP asociada a esta patología es la acumulación de galactosa y de sus subproductos tóxicos que generan daño directo al ovario.

Otra condición asociada es el defecto de Inhibina. Esta hormona actúa como un modulador de la síntesis de FSH en la hipófisis y tiene acción paracrina en el ovario, lo cual indica que juega un papel de importancia en la regulación de la función ovárica y de la foliculogénesis, y por tal motivo se entiende que su deficiencia podría relacionarse con el desarrollo de IOP.

Autoinmunes

Hay una fuerte asociación entre IOP y disfunción autoinmune y esto puede estar relacionado con el papel del cromosoma X en la autoinmunidad. La patología autoinmune se caracteriza por células T autorreactivas y la presencia de auto-anticuerpos específicos/ inespecíficos.¹⁸

La asociación más importante es la de IOP con la enfermedad de Addison autoinmune dentro de los síndromes autoinmunes poliendocrinos. La incidencia de IOP en este grupo es variable, pero puede ser hasta del 60%. Estos síndromes se asocian también a diabetes tipo 1 hasta en un 2,5% y a hipotiroidismo en un 25%.

Otra entidad reconocida es la ooforitis autoinmune. Esta enfermedad autoinmune consiste en la presencia de autoanticuerpos ováricos séricos estimulados por los siguientes antígenos: zona pelúcida, células de la granulosa, células de la teca, cuerpo lúteo y enzimas esteroideogénicas.¹⁵

Infeciosas

La ooforitis secundaria al virus de la parotiditis puede presentarse en 5% de casos y

se asocia a desarrollo de IOP, pero la incidencia de esta última es incierta. En la mayoría de mujeres, sin embargo, la función ovárica retorna a la normalidad una vez hay recuperación de la infección.

La infección por el VIH y los fármacos antirretrovirales pueden afectar la función ovárica y desencadenar IOP.

Se han documentado también otras infecciones virales en asociación a IOP como la varicela y el CMV, pero la frecuencia real de la IOP debida a infecciones virales es incierta.

Iatrogénicas

Estas causas son cada vez más comunes, ya que cada vez más aumentan las posibilidades de acceder a manejos quirúrgicos, así como a quimioterapia y radioterapia.¹⁹

Casi cualquier cirugía pélvica podría potencialmente dañar el tejido ovárico al afectar su irrigación, generando respuesta inflamatoria en tejido circundante o disminuyendo la cantidad de tejido ovárico secundario a procedimientos escisionales. El riesgo exacto de generar IOP en cirugía es desconocido, pero se cree que es muy bajo.

También, hay que tener en cuenta que una de cada 49 mujeres será diagnosticada con algún tipo de cáncer antes de los 40 años y que estas mujeres diagnosticadas muy probablemente requerirán de manejo con quimio y/o radioterapia. Estas terapias podrían generar gonadotoxicidad, dependiendo de la dosis administrada y de la edad a la que se reciben. La quimioterapia induce apoptosis de los folículos maduros (reducción del número de folículos), fibrosis del tejido y daño vascular; y la exposición a radiación por encima de los 700 R produce daño ovárico irreversible, independiente de la edad.

Otras causas

Otras sustancias como metales pesados, disolventes, pesticidas, productos químicos industriales y el tabaco podrían tener asociación con IOP.

Diagnóstico

Se debe sospechar IOP en una mujer menor de 40 años de edad que cursa con amenorrea

primaria o secundaria, y esta última si cursa con síntomas propios de la menopausia.

Se debe realizar una historia clínica completa indagando sobre historia familiar, antecedentes quirúrgicos, patologías previas, patologías autoinmunes y exposición a agentes quimioterapéuticos y/o a radioterapia.

El examen físico debe enfocarse en la presencia o no de caracteres sexuales secundarios y la presencia o no de atrofia genital –falla o insuficiencia–.

Los estudios para evaluar esta patología son los siguientes:

- Hormonales:
Niveles de FSH ($> 40\text{mUI/ml}$ en 2 ocasiones)
- Genéticos:
Cariotipo
Prueba de mutación del gen FMR1
- Estudios de reserva ovárica:
Conteo de folículos antrales (< 10)
HAM ($< 1,0\text{ ng/ml}$)
Inhibina (Corte: $40\text{--}45\text{pg/ml}$)
- Estudios inmunológicos
Anticuerpos antiováricos, adrenocorticales y/o esteroideogénicos
- Imagenología
Ecografía pélvica TV
Densitometría ósea (evalúa complicación ósea de IOP)

Dentro de los estudios complementarios, con el fin de descartarse diagnósticos diferenciales de disfunción ovárica, se debe evaluar la función tiroidea con solicitud de TSH y T4 libre, anticuerpos antitiroideos (microsomales y antitiroglobulina) niveles de FSH y LH con el fin de evaluar la posibilidad de disfunción hipotalámica y niveles de prolactina.

Complicaciones

Las consecuencias de la IOP pueden dividirse en consecuencias a corto y largo plazo.

Las consecuencias a corto plazo son secundarias a la depleción rápida de estrógenos como por ejemplo, síntomas vasomotores, palpitaciones o dolores de cabeza.¹

Los riesgos a largo plazo asociados a IOP son infertilidad, la osteoporosis, las enfermedades cardiovasculares y un mayor riesgo de muerte prematura. También puede asociarse a síntomas psicológicos como irritabilidad, olvido, insomnio y mala concentración y relacionados con la sexualidad.²

Manejo

El manejo de las mujeres en quienes se confirma el diagnóstico de IOP debe estar dirigido al control de los síntomas y a la protección ósea, pero sobre todo esto: se debe brindar apoyo psicosocial dado lo devastador que es este diagnóstico para las mujeres jóvenes, sobre todo si aún no tienen su paridad satisfecha.^{16,25}

Toda mujer con IOP debe recibir terapia de reemplazo hormonal con estrógenos y progestinas, si esta no está contraindicada, hasta la edad normal esperada de la menopausia en mujeres con amenorrea secundaria a IOP, con el ánimo de reducir el riesgo cardiovascular y de osteoporosis y para aliviar los síntomas asociados (inestabilidad vasomotora, disfunción sexual, estado de ánimo, entre otros).²³

Estrógenos

Se encuentran diversas presentaciones como orales, vaginales y transdérmicos. Estos dos últimos se prefieren, ya que evitan el metabolismo hepático de primer paso y se asocian en menor frecuencia a eventos tromboembólicos.²²

La idea es imitar las concentraciones sanguíneas fisiológicas de estrógenos en la mitad del ciclo menstrual (aproximadamente 100 pg/ml).

El manejo de la dosis de estrógenos (y progesterona) deben ser de reemplazo hormonal entre otras cosas para que si la paciente recobra su actividad ovárica (entre otras causas por sensibilización de los receptores de FSH) y la posible ovulación espontánea, no sean bloqueadas por altas dosis de esteroides, sobre todo en pacientes con deseos de fertilidad.

Progesterona

Una vez se decide el esquema de estrógenos, se debe iniciar progesterona de manera cíclica para evitar el riesgo de cáncer endometrial asociado al estímulo estrogénico constante.

Se puede emplear acetato de medroxiprogesterona en dosis de 10 mg/día o progesterona natural 100-200 mg/día por 10 a 14 días de cada mes de manera secuencial para lograr sangrado menstrual o bien podría darse de manera continua en caso de que la mujer prefiera no presentar sangrado.

Los andrógenos pueden ser considerados en caso de que los síntomas de fatiga y falta de libido persistan a pesar del reemplazo adecuado de estrógenos, siempre y cuando se haya descartado un episodio depresivo causal. Esta terapia se debe utilizar con gran precaución y por períodos cortos de tiempo.

El uso de prednisona o dexametasona para suprimir anticuerpos antiováricos no está indicado porque representa un riesgo de osteoporosis y puede dar cabida a un síndrome de Cushing iatrogénico.

Por último, se recomiendan los cambios en el estilo de vida, como realización de actividad física con el ánimo de evitar la pérdida mineral ósea y la sarcopenia, y se pueden administrar 1200 mg de calcio elemental al día con o sin adición de vitamina D como parte de la terapia preservadora de la densidad ósea. Si se desea adicionar vitamina D, la dosis recomendada es de 800 a 1000 UI/día.

Seguimiento

Las pacientes con insuficiencia ovárica prematura deben tener visitas al menos de manera anual para monitorear su terapia hormonal.

Se deben buscar síntomas y signos de enfermedad tiroidea e insuficiencia suprarrenal, se deben vigilar los niveles de TSH al menos cada 3 a 5 años o cada año si la paciente tiene títulos antiperoxidasa positivos.

Si durante la evaluación inicial se evidenció presencia de anticuerpos suprarrenales, la paciente tiene alto riesgo de desarrollar insuficiencia

adrenal y debe ofrecerse la prueba de estimulación de ACTH de manera anual.

Conclusión

La insuficiencia ovárica prematura es una poco común pero devastadora causa de hipoestrogenismo e infertilidad femenina. Sus etiologías son múltiples, pero principalmente se le atribuye a desórdenes genéticos y en un 90% a causas idiopáticas. Es una patología que no solo afecta de manera negativa el futuro reproductivo de la mujer que la padece, sino que además trae consecuencias biológicas negativas a largo plazo, unas similares a las que sufren las pacientes que entran en menopausia de manera fisiológica, pero otras relacionadas directamente con las causas de base que generan la condición. Esta debe sospecharse en mujeres menores de 40 años con amenorrea por más de 4 meses, y se deben llevar a cabo los estudios pertinentes para poder ser diagnosticada y de esta manera ofrecer tratamiento oportuno con terapia de reemplazo hormonal, la cual es el pilar del tratamiento de esta enfermedad. Esto sin dejar de lado el seguimiento de las demás patologías que pueden presentarse de forma paralela a esta condición y que requieren de igual atención, ya que podrían ser potencialmente mórbidas y mortales.

Referencias

1. Block E. A quantitative morphological investigation of the follicular system in newborn female infants. *Acta Anat (Basel)*. 1953;17:201-6.
2. Markström E, Svensson ECh, Shao R, Svanberg B, Billig H. Survival factors regulating ovarian apoptosis—dependence on follicle differentiation. *Reproduction*. 2002;123:23-30.
3. Faddy MJ. Follicle dynamics during ovarian ageing. *Mol Cell Endocrinol*. 2000;163:43-8.
4. Bancsi LF, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD, te Velde ER. Impact of repeated antral follicle counts on the prediction of poor ovarian response in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2004;81:35-41.
5. Hall JE, Welt CK, Cramer DW. Inhibin A and inhibin B reflect ovarian function in assisted reproduction but are less useful at predicting outcome. *Hum Reprod*. 1999;14:409-15.

6. van Rooij IA, Broekmans FJ, Scheffer GJ, Looman CW, Habbema JD, de Jong FH, Fauser BJ, Themmen AP, te Velde ER. Serum antimüllerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study. *Fertil Steril*. 2005;83:979-87.
7. Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, Karels B, Kumar TR, Matzuk MM, Rose UM, de Jong FH, Uilenbroek JT, Grootegeed JA, Themmen AP. Anti-müllerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary. *Endocrinology*. 2001;142:4891-9.
8. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, Ahlskog JE, Grossardt BR, de Andrade M, Melton LJ 3rd. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology*. 2007 September 11; 69(11):1074-83.
9. Wang H, Chen H, Qin Y, Shi Z, Zhao X, Xu J, Ma B, Chen ZJ. Risks associated with premature ovarian failure in Han Chinese women. *Reproduction Biomedics Online*. 2015 April; 30(4):401-7.
10. Welt CK. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:499-509.
11. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*. 1986;67(4):604-6.
12. Johnson AL. Intracellular mechanisms regulating cell survival in ovarian follicles. *Anim Reprod Sci*. 2003 Oct 15; 78(3-4):185-201. Review.
13. A pilot study of premature ovarian senescence: I. Correlation of triple CGG repeats on the FMR1 gene to ovarian reserve parameters FSH and anti-Müllerian hormone. *Fertil Steril*. 2009 May; 91(5):1700-6.
14. Alipour F, Rasekhjahromi A, Maalagh M, Sobhanian S, Hosseinpour M. Comparison of Specificity and Sensitivity of AMH and FSH in Diagnosis of Premature Ovarian Failure. *Dis Markers*. 2015.
15. Cervera R, Balasch J. Bidirectional effects on autoimmunity and reproduction. *Human Reproduction Update*. 2008 Jul-Aug; 14(4):359-66. doi: 10.1093/humupd/dmn013. Epub 2008 May 22. Review.
16. Van Kasteren YM, Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Human Reproduction Update*. 1999 Sep-Oct; 5(5):483-92. Review.
17. Folsom LJ, Fuqua JS. reproductive issues in women with turner syndrome. *Endocrinologic and Metabolic Clinics of North America*. 2015 Dec; 44(4):723-37. doi: Epub 2015 Sep
18. Komorowska, B. Autoimmune premature ovarian failure, *Menopause Rev* 2016;15(1): 210-4.
19. Overbeek A, Berg MH Van Den, Leeuwen FE Van, Kaspers GJL, Lambalk CB, & Broeder EVD. Chemotherapy-related late adverse effects on ovarian function in female survivors of childhood and young adult cancer: A systematic review. *Cancer Treatment Reviews*. 2016.
20. Stopa AP, Grymowicz ACM, & Katulski RSK. Premature ovarian insufficiency: the context of long term effects. 2016. *Journal of Endocrinological Investigation*.
21. Rossetti R, Ferrari I, Bonomi M, Persani L, & Persani L. Genetics of Primary ovarian insufficiency. 2011. doi: 10.1111/cge.12921
22. Christ JP, Gunning MN, Palla G, et al. Estrogen deprivation and cardiovascular disease risk in primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril*. 2018;109(4):594.e1-600.e1.
23. Palacios S, Henderson VW, Siseles N, Tan D, Villaseca P. Age of menopause and impact of climacteric symptoms by geographical region. *Climacteric*. 2010 Oct;13(5):419-28.
23. Fenton AJ. Premature ovarian insufficiency: Pathogenesis and management. *J Midlife Health*. 2015;6(4): 147-53.
24. Sherman S, Allen EG, Jesica S. Clinical manifestation and management of FXPOI. In: Tassone F, Hall DA, editors. *FXTAS, FXPOI, and Other Premutation Disorders*. Second. Switzerland: Springer; 2016. p. 199-224.
25. Wheeler AC, Raspa M, Green A, Bishop E, Bann C, Edwards A, et al. Health and reproductive experiences of women with an FMR1 premutation with and without fragile X premature ovarian insufficiency. *Front Genet*. 2014 Sep;5:300.
26. Saldarriaga W, Tassone F, González-Teshima LY, Forero-Forero JV, Ayala-Zapata S, Hagerman R. Colomb Med (Cali). 2014 Dec 30;45(4):190-8. Síndrome de X Frágil. Collection 2014 Oct-Dec. Review. PMID: 25767309
27. Saldarriaga W, Forero-Forero JV, González-Teshima LY, Fandiño-Losada A, Isaza C, Tovar-

- Cuevas JR, Silva M, Choudhary NS, Tang HT, Aguilar-Gaxiola S, Hagerman RJ, Tassone F. Genetic cluster of fragile X syndrome in a Colombian district. *J Hum Genet.* 2018 Apr;63(4):509-16. doi: 10.1038/s10038-017-0407-6. April 2018.
28. Lawson R, El-Toukhy T, Kassab A, Taylor A, Braude P, Parsons J, Seed P. Poor response to ovulation induction is a stronger predictor of early menopause than elevated basal FSH: a life table analysis. *Hum Reprod.* 2003;18:527-33.
29. Broekmans FJ, Visser JA, Laven JS, Broer SL, Themmen AP, Fauser BC. Anti-Mullerian hormone and ovarian dysfunction. *Trends Endocrinol Metab.* 2008;19:340-7.
30. Murabito JM, Yang Q, Fox C, Wilson PW, Cupples LA. Heritability of age at natural menopause in the Framingham Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3427-30.
31. Skillern A, Rajkovic A. Recent developments in identifying genetic determinants of premature ovarian failure. *Sex Dev.* 2008;2:228-43.
32. Knauff EA, Franke L, van EsMA, van den Berg LH, van der Schouw YT, Laven JSE, Lambalk CB, Hoek A, Goverde AJ, Christin-Maitre S, Hsueh A, Wijmenga C, Fauser BC. Genome-wide association study in premature ovarian failure patients suggests ADAMTS19 as a possible candidate gene. *Hum Reprod.* 2009;10.1093/humrep/dep197