

## Poremećaji menstruacijskog ciklusa Amenoreje i oligomenoreje

*Velimir Šimunić*

Objedinili smo poremećaje menstruacijskog ciklusa koji mogu imati različitu patofiziologiju, od organskih uzroka do regulacijske nenormalnosti menstruacije.

Kod anovulacije, oligomenoreja često prethodi amenoreji.

Definicije su:

- Oligomenoreja-rijetke menstruacije; produljeni menstrualni ciklusi s razmacima od 6 tjedana do 6 mjeseci
- Polimenoreja-česte menstruacije; razmak manji od 22 dana
- Amenoreja-izostanak menstruacije u trajanju od 3 do 6 mjeseci ili duže

### Amenoreja

Amenoreja može biti fiziološka ( prije puberteta, postmenopauza, trudnoća, dojenje ) i patološka.

Patološka amenoreja je simptom različitih stanja i ne može biti konačna dijagnoza. Etiologija je toliko raznovrsna da je diferencijalna dijagnoza složena i velik izazov za kliničara.

Podjela amenoreja ima više pristupa :

- **Primarna amenoreja-izostanak menstruacije do 16. godine**
  - sa razvijenim spolnim osobinama
  - bez razvijenih spolnih osobina
- **Sekundarna amenoreja-izostanak menstruacije u bilo koje doba nakon menarche**

Učestalost za primarne je 1‰, a za sekundarne 3-5% populacije.

Kada se uračunaju kronične anovulacije tada je učestalost oligo/amenoreja u više od 20% žena.

Prema razini poremećaja amenoreje mogu biti:

- Centralne-hipotalamus i hipofiza
- Ovarijske
- Periferne-maternica i rodnica

Centralni poremećaji mogu u početku dovesti do poli ili oligomenoreje, da bi završili amenorejom. U toj su skupini i kronične anovulacije.

Prema hormonskom statusu amenoreje su:

- Eugonadotropne–normalni gonadotropini ( FSH )
- Hipo ili hipergonadotropne-nizak ili visok FSH
- Hipoestrogene ( hipogonadizam )-niski estrogene

## 1. Centralne amenoreje - kronične anovulacije

su najčešće sekundarne oligo/amenoreje, a uzroci su im:

- a) sindrom policističnih ovarija
- b) periferne endokrinopatije
  - poremećaji štitnjače, nadbubrežne žlijezde, hormonski tumori
- c) centralni poremećaji-hipotalamusa ili hipofize
  - tumori, upale, disfunkcija
  - hiperprolaktinemija (povišen prolaktin-PRL)
  - nutritivski poremećaji
  - zakašnjeli pubertet
  - psiho-neuro-endokrinološki

Najčešće su skupine hipogonadotropnog hipogonadizma.

## 2. Ovarijske amenoreje-hipergonadotropni hipogonadizam

Zajednička im je značajka povišeni gonadotropini ( FSH, LH ) i niski estrogeni:

- a) primarne su zbog ageneze jajnika ili disgeneze kao izraz kromosomskih abnormalnosti (interseksualizma)
  - Turnerov sindrom (45X0), čista i miješana disgeneza
- b) neosjetljivosti jajnika-rezistencija na gonadotropine
- c) prijevremena menopauza ( prije 40. godine života )
  - spontana-idiopatska
  - jatrogena (radio ili kemoterapija)

## 3. Periferne amenoreje-uterus i rodnica

- a) lažne amenoreje-kriptomenoreje; nemogućnost otjecanja menstrualne krvi zbog anomalije razvoja-zatvoreni himen, poprečna pregrada rodnice
- b) ageneza (nerazvijenost) – derivata Müllerovih kanala
  - cerviksa (vrata maternice)
  - rodnice (cijele ili dijela)
  - uterusa
  - uterusa i rodnice (potpuna ili djelomična)

- Sindrom Mayer-Rokitansky-Küster (normalan kariotip)
- Sindrom Morris-testikularna feminizacija (kariotip XY)

c) stenoza cerviksa-posttraumatska

d) priraslice unutar maternice-Sindrom Asherman; priraslice nastaju nakon traume ili upale

### **Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza amenoreja**

Brojni uzroci i vrste amenoreja ukazuju na ponekad vrlo složenu dijagnostiku koja se stvara poput mozaika. Važno je znati normalan razvoj ženskih spolnih organa, stadije puberteta i kontrolu menstruacijskog ciklusa. Dijagnoza se postavlja na temelju simptoma, znakova i nalaza testova.

### **Anamneza**

Anamneza je od velike pomoći za usmjeravanje daljnjih pretraga i postavljanje dijagnoze. Iskusnom kliničaru često i nisu potrebne daljnje spoznaje. Valja utvrditi radi li se o primarnoj ili sekundarnoj, tijeku i stadiju puberteta, razvijenosti sekundarnih spolnih osobina, simptome nedostatka estrogena, tijek bolesti odnosno simptoma i slično. Prije svega treba isključiti trudnoću.

### **Fizikalni pregled**

Važno je utvrditi tjelesnu visinu, težinu, BMI, razvijenost sekundarnih spolnih osobina, izgled i eventualne anomalije vanjskog spolovila, rodnice i uterusa, znakove hiperandrogenizma (akne, dlakavost), iscjedak iz dojki. Daljnje informacije može dati i palpacijski –opći i ginekološki pregled.

### **Vizualne pretrage**

Danas su od velikog značaja moderni strojevi za ultrazvučnu dijagnostiku. Njima se lako utvrđuju anomalije spolnih organa te funkcija jajnika i uterusa. Nadopuna su radiološke pretrage -Rtg i MR.

### **Hormonski testovi**

Ako navedenim pretragama nismo došli do dijagnoze i pravilnog usmjerenja, nezaobilazna su dva jednostavna hormonska testa kojima se može upotpuniti dijagnostika.

Progesteronski (gestagenski) test sastoji se od ocjene reakcije na 5-7 dnevno davanje nekog gestagena (sintetske zamjene za progesteron)-mikronizirani progesteron, didrogesteron, provera, dienogest i slično.

Ako po prekidu testa dođe do uterinog krvarenja tada je sigurno da žena ima jajnik, uterus i prohodan spolni sustav.

Dovoljna je razina estrogena, ali nedostaje progesteron.

Negativan test (izostanak krvarenja) ostavlja uzrok amenoreje nepoznatim i potrebno je daljnje istraživanje.

Progesteronski test je pozitivan kod debljine (UZV) endometrija  $\geq 6\text{mm}$ .

### Estrogeno-progesteronski test

Taj se test koristi ako je progesteronski test negativan. Koriste se gotovi kombinirani preparati –hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) ili hormonska kombinirana kontracepcija (KOK).

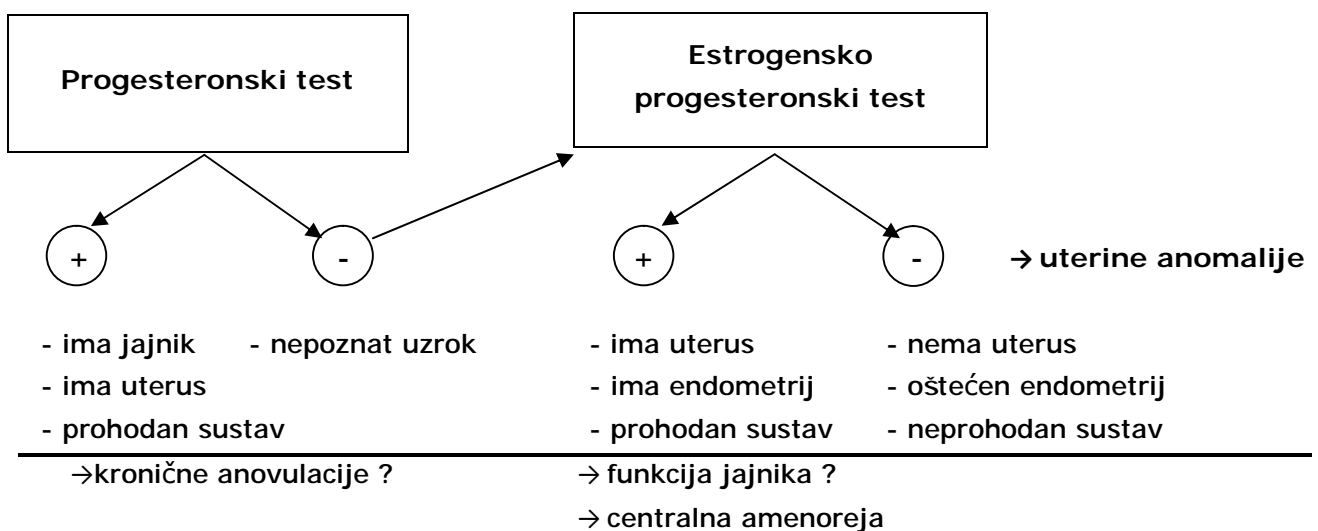
Znači daju se hormoni koji su neophodni za transformaciju endometrija (sluznice maternice).

Nakon prekida hormona trebalo bi uslijediti krvarenje, kako bi test bio pozitivan.

Pozitivan test znači da žena s amenorejom ima maternicu, uredan endometrij i prohodan spolni sustav.

Negativan test upućuje na uterinu amenoreju.

### Hormonsko testiranje amenoreje



### Analiza razine hormona

Kada smo isključili anatomske uzroke amenoreje određujemo razine hormona u krvi.

Ako žena ima oligomenoreje, razina hormona se određuje 2. ili 3. dan ciklusa (menstruacije).

Određivanje brojnih hormona je nepotrebno i skupo, opseg analiza određuju prethodni nalazi, znanje i iskustvo kliničara. Analize su postupne i nadograđuju se.

Većinom je dovoljno određivanje samo gonadotropina-FSH.

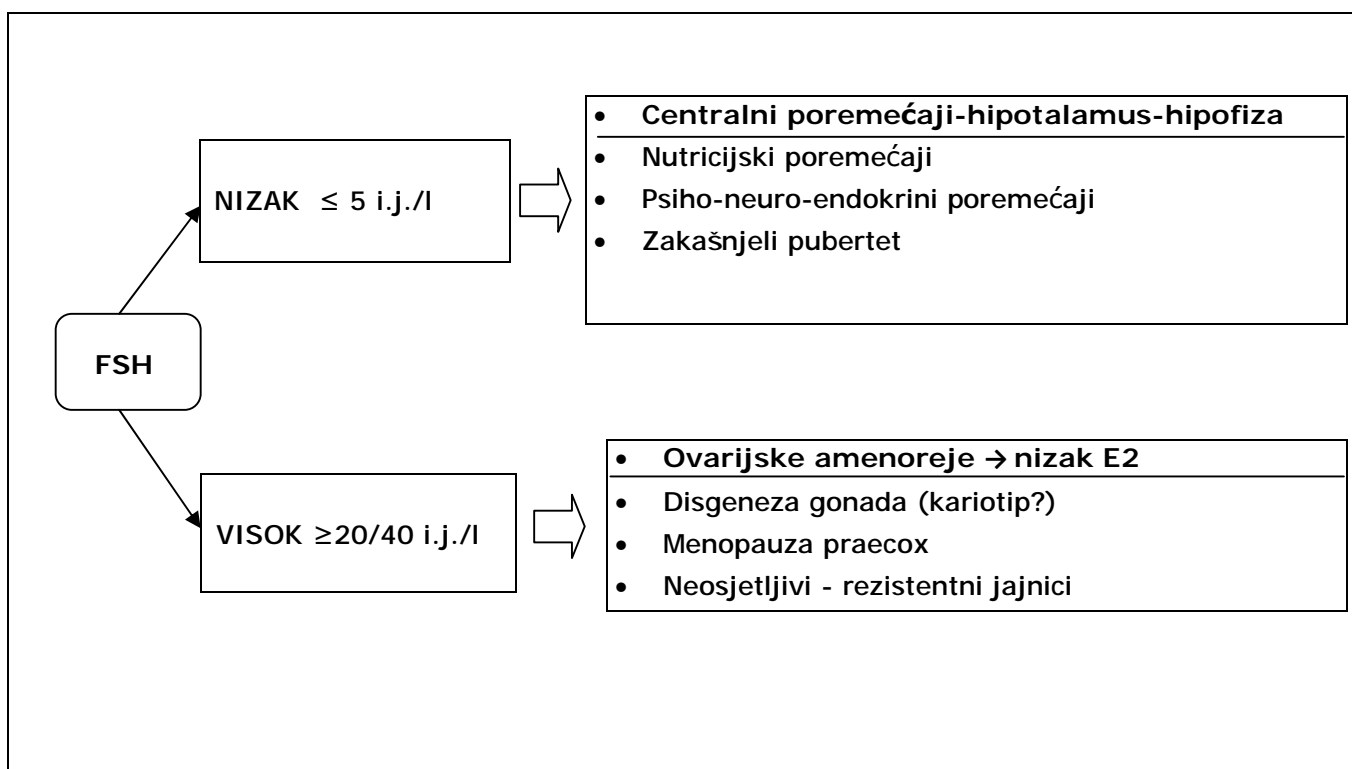
Luteinizirajući hormon (LH) je blaži pratilac FSH, obično je niže razine.

Razina estrogena, estradiola (E2) uvijek je vrlo niska kod visokog FSH, a niska do normalna uz niske gonadotropine.

Kod povišenog prolaktina (PRL) niži je E2.

Povišen LH, i viši od FSH, je samo u: preovulaciji, sindromu PCO i Morrisovom sindromu.

Pokušat ćemo sažeti nalaze hormona koji su pokazatelj poremećaja menstrualnog ciklusa.



HORMON	VISOKA RAZINA	NISKA RAZINA
FSH	ovarijska amenoreja menopauza	centralni poremećaji lijekovi: • danazol, MPA • analozi GnRH
LH	PCOS preovulacija Sy Morris	centralni poremećaji lijekovi: • danazol, MPA • analozi GnRH
Estradiol (E2)	PCOS fertilitetni lijekovi	• centralni poremećaji • disgeneza jajnika • menopauza • kastracija
PRL	hiperprolaktinemija prolaktinomi	Previsoka doza lijekova ag. DA
TSH-tiroid stimulirajući hormon	hipotireoza	hipertireoza
AntiMüllerov hormon	PCOS	• disfunkcija jajnika • menopauza • kastracija
Androgeni Androstendion, testosteron, free T	PCOS tumori Morrisov sindrom	antiandrogeni lijekovi
Progesteron (P4)	faza žutog tijela trudnoća	anovulacije

Poremećaji ovulacije i amenoreja nastaju u svim stanjima promijenjenog ritma (skokovitosti) izlučivanja GnRH i LH.

U drugoj razini određivanja hormona su hormoni nadbubrežne žlijezde 17-OH progesteron. U nekim centralnim amenoreja potrebno je i dinamičko istraživanje hormona, tj. usporedba složenih testova koji ocjenjuju funkciju hipofize ili perifernih žlijezda.

## Analiza hormona

Kromosome u pacijentica s amenorejom određujemo kada jednostavniji nalazi upućuju na te pretrage. To su uglavnom primarne amenoreje u kojih je:

- Nizak rast
- Bez sekundarnih spolnih osobina
- Bez spolne dlakavosti
- Povišen FSH ( $\geq 40$  i.j./l )
- Nerazvijena rodnica i uterus
- Nedefiniran izgled vanjskog spolovila

Svi oblici interseksualizma s Y kromosomom nose rizik razvoja gonadoblastoma.

## Ostale pretrage

U mnogim nerazjašnjenim uzrocima amenoreje dijagnostika je brža i potpunija uz korištenje :  
UZV dijagnostike

- normalni ili nenormalni spolni organi, anomalije, tumori
- funkcija i rezerva jajnika-folikulogeneza i broj antralnih folikula (AFC)
- debljina endometrija
- nadbubrežna žlijezda
- sonohisterografija, sonobiopsija

Kompjuterizirane tomografije - (CT) i Magnetske rezonancije (MR)

- hipofiza, jajnik, nadbubreg
- anomalije spolnog sustava, ginatrezije

Histerosalpingografija, kolpografija

- abnormalnosti endometrija i uterusa, vagine

Vaginoskopija

Histeroskopija i laparoskopija

Rtg skeleta, šake

Pretrage sustava za mokrenje

## Periferne amenoreje-anatomske defekti

To su amenoreje s urednim sekundarnim spolnim osobinama i uglavnom normalnim nalazima hormona (osim Morrisovog sindroma). Mogu biti :

### Primarne

- Himen imperforatus (zatvoreni himen)
- Dijafragma rodnice –poprečna pregrada
- Ageneza vrata maternice
- Ageneza rodnice i maternice – Sy. Küster-Rokitansky, Sy. Morris

Ovi sindromi imaju anomalije u razvoju Müllerovih kanala.

## Sekundarne

- Endouterine priraslice/sinehije -nakon traume, -nakon upale
- Stenoza cerviksa -postkirurški
- Ablacija endometrija –kirurška
- Lijekovi –atrofija endometrija
  - Gestageni MPA, Danazol
  - Mirena –uterini uložak
  - Hormonska kontracepcija (produženo)
  - Analози GnRH

Ponekad se mogu zamijeniti dva poremećaja u razvoju rodnice i uterusa (ageneza). U oba sindroma normalno su razvijene dojke, ali testikularna feminizacija (Sy Morris) ima muški kariotip XY, visoku razinu testosterona i muške gonade (testis), nema dlakavosti (ili je vrlo oskudna).

## **Centralne amenoreje –poremećaji hipotalamus-hipofiza**

Poremećaji kontrole menstrualnog ciklusa mogu dovesti do kroničnih anovulacija. One se manifestiraju oligo ili amenorejom.

Najčešći je takav poremećaj sindrom PCO koji je drugdje opisan. I druge patofiziološke promjene štitnjače, nadbubrežne žlijezde i masnog tkiva mogu izazvati anovulacije.

Od pravih centralnih amenoreja nabrojiti ćemo najvažnije:

- Funkcionalne hipotalamičke anovulacije/amenoreje
  - Psiho-neuro-endokrinološke
  - Nutricijske –poremećaji hranjenja
  - Prekomjerna tjelesna aktivnost
- Poremećaji hipofize
  - Sheehanov sindrom (postporođajno oštećenje)
  - Sindrom praznog turskog sedla
  - Tumori –adenomi
  - Hiperprolaktinemija –zbog disfunkcije ili tumora

Tumori hipofize mogu biti mikro i makroadenomi i izazvati endokrinopatije –akromegaliju, Cushingovu bolest i hiperprolaktinemiju (amenoreja-galaktoreja).

Povišenje prolaktina (PRL) potiču estrogeni, anestetici, stres, psihofarmaci, hipotireoidizam, tumori.

## **Liječenje amenoreja – anovulacija**

Valja istaknuti da je liječenje amenoreja raznovrsno kao što su i njihovi uzroci. Ponekad liječimo samo simptome, deficit hormona, a katkad i nema potrebe za liječenjem. Spomenuti ćemo najvažnije mogućnosti :



- **Kirurško liječenje**
  - ginatrezije
  - anomalije razvoja
  - gonadektomija (kod XY interseksualizma)
  - uterine amenoreje –sinehije
  - PCOS –drilling jajnika
  - hormonski aktivni tumori –jajnik, nadbubreg, hipofiza
  - korekcijski zahvati
  
- **Mršavljenje**
  - PCOS, debljina
  
- **Hormonsko liječenje**
  - nadomjesno liječenje deficita hormona
  - supresija hormona
  - stimulacija ovulacije
  
- **Psiho-endokrino-metaboličko liječenje**
  - nutricijski poremećaji
  - anoreksija nervoza
  - prekomjerna tjelovježba
  
- **Zaštitno očuvanje plodnosti i funkcije jajnika**
  - onkološke bolesnice

Valja podsjetiti da svaka dugotrajna hipoestrogena amenoreja stvara rizik osteoporoze bez obzira na dob pacijentice. Liječenje traje dok traje i poremećaj.

#### Literatura

Šimunić i sur.: Ginekologija, Ljevak, 2001.

Šimunić i sur.: PCOS, Foto soft, 2006.

Šimunić : Predavanja 2005-2010.

Speroff : Gynaecologic endocrinology and Infertility, 2005.

Yen : Reproductive endocrinology, 2006.