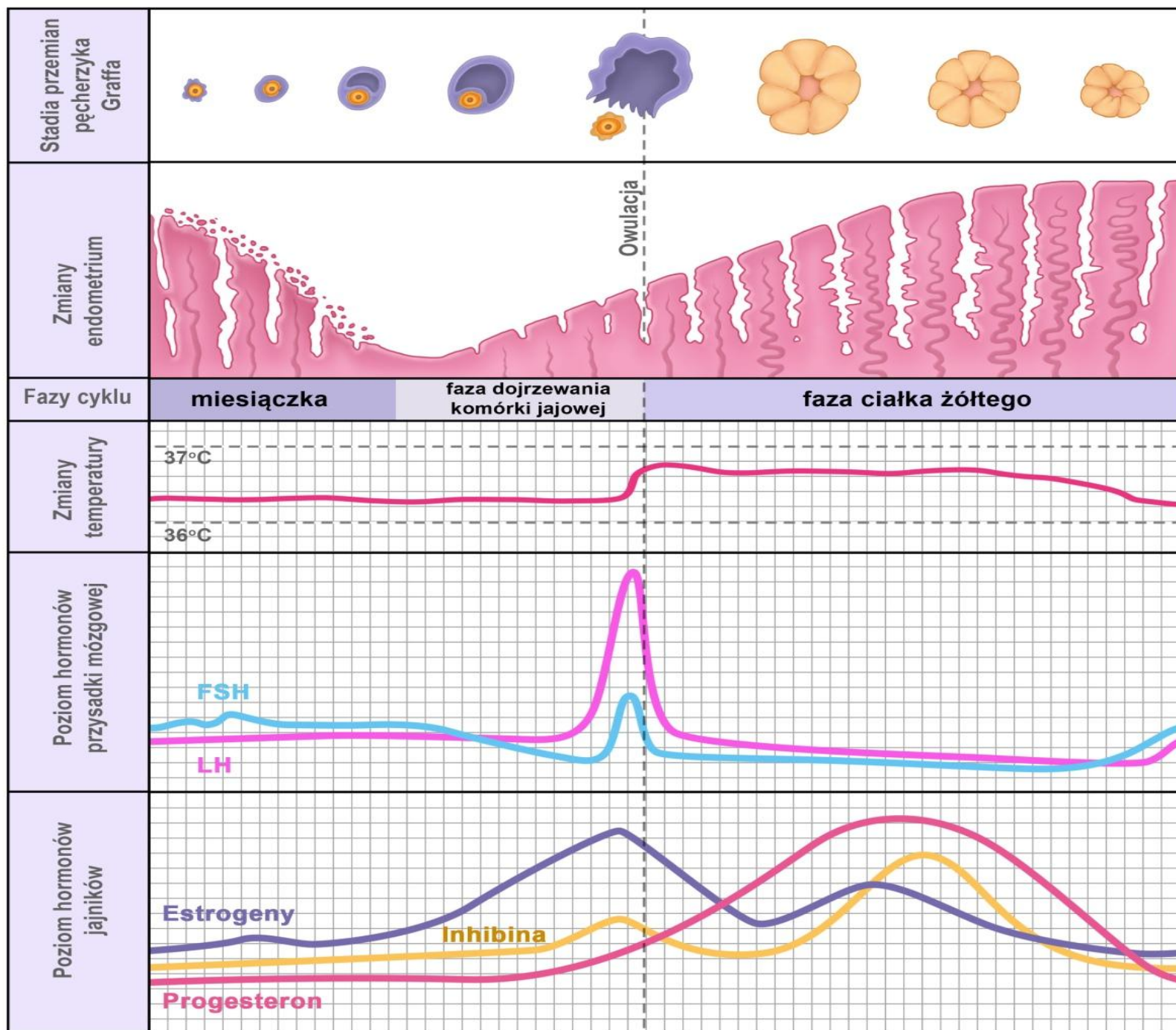


Diagnostyka zaburzeń miesiączkowania

Prof. dr hab. Bożena Bidzińska-Speichert

**Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia
Izotopami**

Uniwersytet Medyczny, Wrocław



CYKL MENSTRUACYJNY



Prawidłowe miesiączkowanie – **eumenorrhoea**

- cykl 24 – 34 dni
 - krwawienie trwa 3- 4 dni
 - objętość utraconej krwi wynosi 20 – 40 ml.
-

Definicja braku miesiączki

1. Brak menarche u 14-latki współistniejący z zaburzeniami wzrastania lub brakiem rozwoju drugorzędowych cech płciowych
 2. Brak menarche u 16-latki, niezależnie od prawidłowego wzrostu i rozwoju drugorzędowych cech płciowych
 3. U kobiet miesiączkujących – brak krwawień przez okres równy co najmniej długości **3 wcześniejszych cykli** miesięcznych albo **przez 6 miesięcy**
-

Nieprawidłowości w rytmie miesiączkowania, objętości utraconej krwi, lub też występowanie bolesności

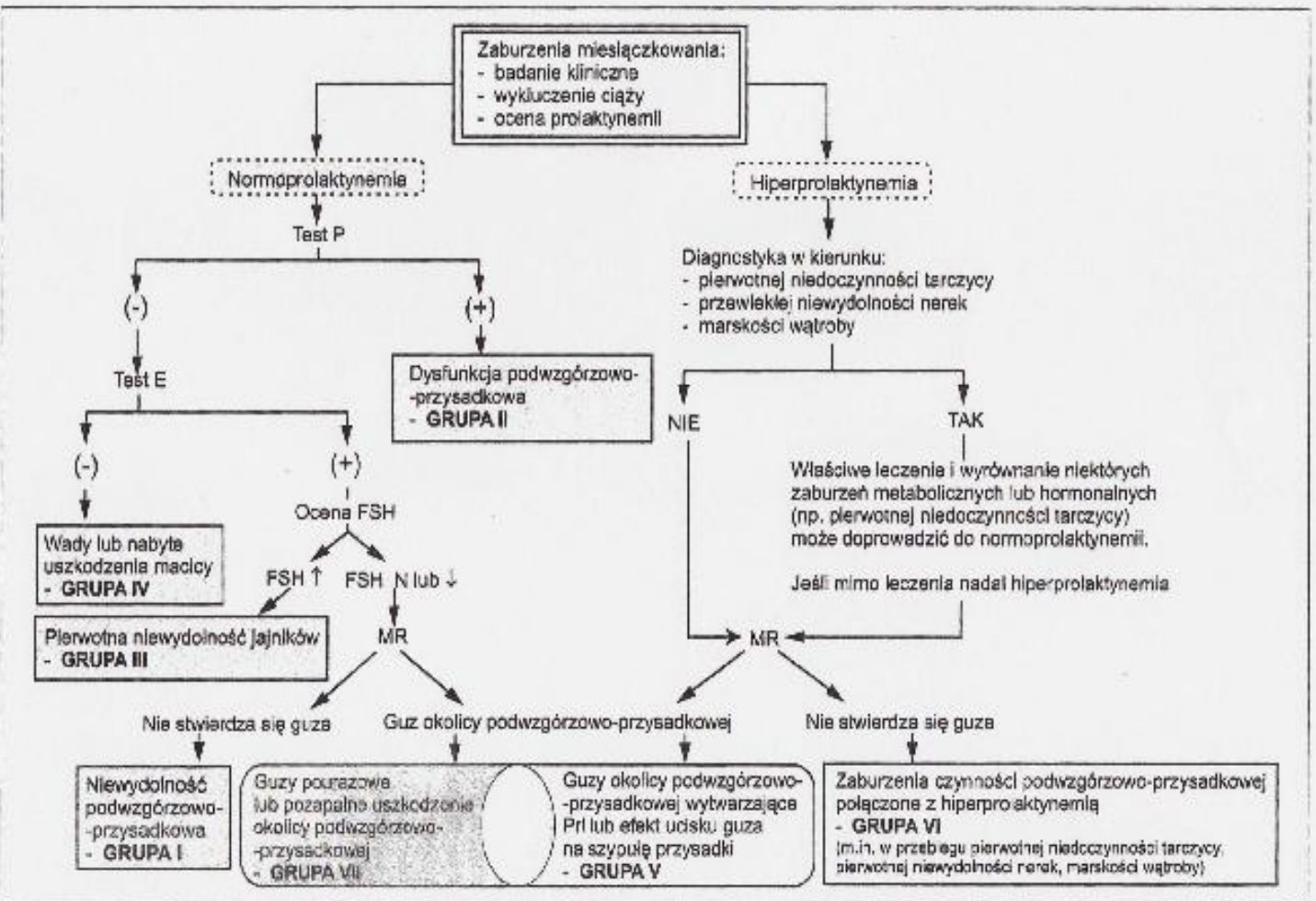
- **amenorrhea primaria** – brak menses po 16 rż
- **amenorrhoea secundaria** - przerwa w cyklu > 6 miesięcy u kobiet miesiączkujących
- **oligomenorrhea** , cykl >35 – 40 dni, liczba miesiączek <8 w roku
- **polymenorrhea** , rozpoznawane gdy cykl <21- 23 dni, liczba miesiączek /rok > 14;
- **hypermenorrhea** - ilość utraconej > normę, lub gdy krwawienie trwa >7 dni
- **algomenorrhea** – silne bóle w podbrzuszu w okresie około miesiączkowym i w trakcie krwawienia
- **dysmenorrhea** - bólom towarzyszą objawy wegetatywne (bóle głowy, nudności, wymioty, czy zasłabnięcia),
- zespół bolesnego miesiączkowania
 - pierwotny - objawy pojawiają się od początku występowania regularnych miesiączek z cyklami owulacyjnymi
 - wtórny (nabyty), gdy rozwinie się w następstwie innych zaburzeń (np. zapalenia, endometriozy).

System diagnostyczny klasyfikujący przyczyny braku miesiączki

- 1. Nieprawidłowości drogi odpływu krwi miesiączkowej lub nieprawidłowości macicy jako narządu docelowego dla hormonów jajnikowych**
 - 2. Nieprawidłowości jajników**
 - 3. Nieprawidłowości przedniego płata przysadki**
 - 4. Nieprawidłowości OUN (podwzgórza)**
-

Podział zaburzeń miesiączkowania - według WHO z 1976r

- I. Niewydolność podwzgórzowo - przysadkowa**
 - II. Zaburzenie czynności osi podwzgórzowo-przysadkowej**
 - III. Pierwotna niewydolność jajników**
 - IV. Wady lub nabyte uszkodzenia macicy**
 - V. Guzy okolicy podwzgórzowo-przysadkowej wytwarzające prolaktynę**
 - VI. Zaburzenia czynności podwzgórzowo przysadkowej połączone z hiperprolaktynemią**
 - VII. Guzy pourazowe lub pozapalne uszkodzenie regionu podwzgórzowo przysadkowego**
-



Ryc. 15.1. Schemat postępowania diagnostycznego w zaburzeniach miesiączkowania; test P – próba progesteronowa; test E – próba estrogenowo-progesteronowa; FSH – foliotropina; MR – badanie rezonansu magnetycznego; PrL – prolaktyna.

Wywiad i badanie fizykalne

1. Wywiad odnośnie zaburzeń psychicznych i stresu
 2. Wywiad rodzinny – zaburzenia genetyczne
 3. Zaburzenia organiczne i stan odżywienia
 4. Nieprawidłowości wzrostu i rozwoju
 5. Nieprawidłowa budowa narządów rodnych
 6. Objawy ze strony OUN
 7. Mlekoktok
 8. Hirsutyzm/objawy wirylizacji
-

Badania w diagnostyce zaburzeń miesiączkowania



- I. Przedmiotowe**
 - II. Obrazowe: USG, HSG, MRI, TK**
 - III. Badania laboratoryjne**
 - IV. Czynnościowe testy hormonalne**
 - V. Inne:**
 - badania cytogenetyczne
 - Temperatura ciała
 - Rozmazy cytohormonalne
 - Biopsja endometrium
-

Testy czynnościowe w diagnostyce zaburzeń miesiączkowania

- I. Progesteronowy – (-) ciąża, brak macicy, brak odczynu estrogenowego**
 - II. Estro-progestagenowy – (-) przyczyna maciczna**
 - III. test z GnRH (100 μ g i.v.)- wzrost 3-8x LH peak w 30', FSH w 60'**
 - Większe wydziel. FSH niż LH – anorexia, zab. odwzgórzowe (typ przedpokwitaniowy)
 - Większe wydziel. LH niż FSH – PCOS
 - I. Test z Kłomifenem (antyestrogen) – wzrost LH do 40-80 IU/l**
 - II. Test z deksametazonem – krótki i długi**
 - III. OGTT**
-

Grupa I- niewydolność podwzgórzowo-przysadkowa

1/ przyczyny wrodzone:

- agenezja, aplazja, hipoplazja okolicy podwzgórzowo-przysadkowej
- wrodzony **izolowany niedobór GnRH** (w tym z. Kallmanna)
- Karłowatość przysadkowa

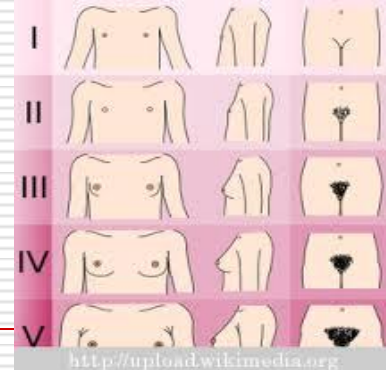
2/ przyczyny nabyte:

- **Zaburzenia czynności podwzgórza i przysadki** (poporodowe, anorexia nervosa, bulimia, psychogenne, posteroideowe)
 - **Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe** (z. **Sheehana** – poporodowa martwica przysadki, z. **Głinskiego-Simmondsa** – martwica bez związku z porodem)
 - **Stany zapalne okolicy podwzg.-przys.** (zapalenie opon mózgowych, sarkoidoza, histiocytoza, autoimmunologiczne zap. przysadki)
 - **Nowotwory zł.:** adenoma, craniopharyngioma, glioma, germinoma, teratoma
 - **Guzy łagodne:** tętniaki, torbiele
-
- **Zespół pustego siodła**
 - pourazowe

Grupa I- niewydolność podwzgórzowo-przysadkowa – wyniki badań

- 1/ LH, FSH, E2, T, PRL, GH - zazwyczaj małe stężenia lub nieoznaczalne
 - 2/ test z GnRH- brak albo zmniejszona rezerwa gonadotropin
 - 3/ test z klomifenem - ujemny
-

Grupa I zaburzeń miesiączkowania – Izolowany Hipogonadyzm Hipogonadotropowy



- 1/ zatrzymanie rozwoju cech płciowych lub hipogonadyzm - brak miesiączki, brak rozwoju wtórnych cech płciowych, niepłodność i zmniejszone libido
- 2/ Niepełny rozwoju cech płciowych, rozwój piersi w I i II stadium Tannera i rozwój włosów łonowych w II i III stadium Tannera
- 3/ Obniżone stężenie we krwi: LH, FSH i E2 oraz czasem PRL i GH
- 4/ Prawidłowy obraz przysadki i podwzgórza stwierdzonym w MRI
- 5/ Brak innych zaburzeń czynności podwzgórza i przysadki
- 6/ Brak innych przyczyn hipogonadyzmu hipogonadotropowego

Małe stężenia we krwi LH i FSH korespondują z niskim stężeniem estradiolu (< 30 pg/ml).

Geny odpowiedzialne za izolowany/idiopatyczny hipogonadyzm hipogonadotropowy

- **Podwzgórze**

Kal1, FGFR (Kal2), PROKR2, PROK2, CHD7, FGF8

Leptyna, receptor leptyny

DAX1

GPR 54 – kodowane białko -kisspeptyna?

- **Przysadka**

Receptor GnRH

β LH

Kisspeptyna (1 q32)

Gen Kiss 1 został zidentyfikowany przez naukowców z Hershey w Pensylwanii w USA w trakcie badań nad komórkami nowotworowymi, a nazwa pochodzi od „ **czekoladowego pocałunku z Hershey**”.

- Gen jest transregulowany przez czynniki transkrypcyjne kodowane przez geny zlokalizowane w chromosomie 6.
- Gen koduje 145 aminokwasowe białko, które w wyniku kompleksu posttranslacyjnych przemian, odszczepia 54 aminokwasowy peptyd znany jako **kisspeptyna 54 lub metastatyna**
- Białko zostało wyizolowane z wyciągów ludzkiego łożyska i krwi ciężarnych kobiet

Kisspeptyna

- może ona pełnić istotną rolę w regulacji centralnego dojrzewania, **działając jako neuromodulator osi odpowiedzialnej za wydzielanie gonadotropin**
 - prawdopodobnie ważną rolę jako fizjologiczny regulator komórkowej adherencji i inwazyjności.
 - Hamuje inwazyjność trofoblastu, a także reguluje przerzutowy potencjał hodowlanej linii komórek melanoma.
-

IHH jest wynikiem nieprawidłowego rozwoju neuronów GnRH

-  :  - Proporcja mężczyzn do kobiet wynosi 4: 1,
 - **w tym około 2/3 osób wykazuje brak lub upośledzenie węchu (KS) a 1/3 posiada prawidłowy węch (n IHH)**
 - częstość występowania KS wynosi: około 1/10000 do 1/86000
 - Rodzinne występowanie zespołu jest rzadsze, niż sporadyczne i ocenia się, że dotyczy około 30% przypadków.
-

6 typów zespołu Kallmana i 6 genów:

1/ KS 1 - **KAL 1** (gen anosminy 1 na chromosomie X):

Zaburzenie funkcji anosminy 1 powoduje uszkodzenie neuronów węchowych i GnRH w czasie ich wędrówki w okresie życia płodowego i skutkuje wystąpieniem KS oraz zniekształceniem opuszki węchowej,

2/ KS 2- FGFR 1 (gen podstawowego receptora czynnika wzrostu fibroblastów 1)

3/ KS 3 - PROKR 2 (gen receptora prokinetyny 1)

4/ KS 4 - PROK 2 (gen prokinetyny 1)

5/ KS 5 - CHD7 (gen proteiny 7 wiążącej chromową domenę helikazy DNA)

6/ KS 6 - FGF8 (gen czynnika wzrostu fibroblastów 8)

Gen receptora GPR 54, chromosom 19 (19p13), ligand - kisspeptyna, może również odpowiadać za wystąpienie nIHH. Opisano rodziny z defektami genetycznymi skutkującymi inaktywacją GPR 54.

Wrodzony niedobór gonadotropin i brak pokwitania – mutacja genu TAC3 kodującego neurokininę B oraz genu TACR3 kodującego receptor neurokininy B.

Neurokinina B jest członkiem rodziny tachikinin i jest obecna w neuronach podwzgórza i podobnie jak kisspeptyna została rozpoznana jako regulator wydzielania GnRH.

Zaburzenia w zakresie wydzielania i działania gonadotropin (Gn)

- Hipogonadyzm hipogonadotropowy, rzadko niedobór jednej gonadotropiny
 - Hipogonadyzm hipergonadotropowy
 - Gonadotropinoma
 - Oporność jajników (resistant/insensitive ovary syndrome) brak receptorów dla gonadotropin w pęcherzykach jajnikowych lub defekt post receptorowy
 - POF
 - Galaktozemia
-

>30 rż i **hipogonadyzm hipergonadotropowy** , POF – badania genetyczne

- **Y** – (możliwa obecność tkanki jądra w jajniku) – możliwy rozwój npl:
 - gonadoblastoma,
 - dysgerminoma,
 - yolk sac tumor,
 - chorioncarcinoma
 - **Delecja X** – mozaika XX/X0 - może prawidłowo menstruować a nawet zachodzić w ciążę
-

Zaburzenia genetyczne będące przyczyną KS mogą powodować występowanie wad niezwiązanych z układem rozrodczym

- **Kal 2** - zespół Pfeiffer typu 1 (klasyczny- rzadki, dziedziczony autosomalnie zespół wad wrodzonych tj : kraniosynostoza z hypoplazją środkowej części twarzy , szerokie i nieprawidłowo ustawione kciuki i paluchy, częściowa syndaktylia dłoni i stóp, rzadko utrata słuchu i wodogłowie) i karłowatości osteoglofonicznej (przedwczesny zrost kości czaszki, krótkie kończyny i palce, nieprawidłowy rozwój twarzy i kości).
- Mutacje genów **PROK2 i PROKR 2** mogą wiązać się z otyłością, lejkowatą klatką piersiową, napadami drgawek, niezamierzonymi dodatkowymi ruchami przy ruchach automatycznych, gotyckim podniebieniem, płaskostopiem, nadmierną ruchomością palców i utratą słuchu.
- Mutacja genu **CHD 7** może wiązać się z zespołem CHARGE.

C- coloboma (wada wrodzona polegająca na rozszczepie różnych struktur oka),

H – heart abnormalities (wady serca),

A - choanal atresia (zaniku błony śluzowej nozdrzy tylnych),

R- retardation of growth and development (zahamowanie wzrostu i rozwoju),

G – genital hypoplasia (niedorozwój narządów płciowych),

E – ear abnormalities (wady ucha).

Zaburzenia współwystępują z objawami hipogonadyzmu hipogonadotropowego i często z uszkodzeniem węchu oraz rozszczepem wargi i/lub podniebienia

- Mutacja genu **FGR 8** może wiązać się z : rozszczepem wargi i/lub podniebienia, nadmierną ruchomością palców, permanentnym zgięciem stawów palców dłoni, utratą słuchu, szerokim rozstawieniem oczodołów.

Zaburzenia miesiączkowania związane z odżywianiem

- **Utrata masy ciała, będąca wynikiem restrykcji dietetycznych, wynosząca $> 10\%$,** niezależnie od początkowej wartości masy ciała powoduje wtórny brak miesiączki
 - Sylwetka ciała jest szczupła, a rozwój drugorzędowych cech płciowych jest prawidłowy
 - Badanie ultrasonograficzne wykazuje zatrzymanie dojrzewania pęcherzyków jajnikowych.
-

Zaburzenia miesiączkowania związane z odżywianiem

-
-  E2, LH i FSH, fT3, fT4, kortyzol  , GH 
 - W ciężkich postaciach chore nie reagują na testowe podanie klomifenu i/lub progesteronu
 - Test z 100 µg GnRH i.v.  wydzielanie obu gonadotropin lub przewagę wzrostu wydzielania FSH nad LH (odpowieź przedpokwitaniowa)
 - testy z progesteronem, clomifenem i GnRH (Leyendecker, Wild i Hansman) klasyfikują niewydolność podwzgórzowo-przysadkową na trzy stopnie ciężkości
 -  testosteron i androstendion ,  SHBG , a - DHEAS nie ulega zmianie.
-

„Triada” objawów kobiet uprawiających sport wyczynowy

1. zaburzenia miesiączkowania

2. Zaburzenia odżywiania

3. Osteoporoza ?

- hipoestrogenizm u kobiet uprawiających intensywne ćwiczenia fizyczne powoduje niepłodność, zaburzenia gospodarki tłuszczowej i przedwczesną utratę masy kostnej.
 - Podwyższone stężenie nisko cząsteczkowych lipoprotein
 - osteopenia u 22% do 50% z nich.
-

Grupa I - hipopituitaryzm - Niewydolność przysadki

W 1913 r. **Gliński**, publikacja w języku polskim nie została zauważona. Opis **Simmonds** 'a w 1914 r.

- leczenie nie przynosi najczęściej powrotu czynności przysadki. Śmiertelność pacjentów z tym zaburzeniem jest podwyższona. Występuje z częstością: 4,2 przypadki na 100000 osób w ciągu roku
 - 61% - guzy przysadki
 - 9% guzy wywodzące się z innych narządów
 - 30% stanowią przyczyny nienowotworowe
 - 11% idiopatyczne
 - Gruczolaki przysadki uciskają na naczynia wrotne i szypułę przysadki powodując martwicę jej przedniego płata (mechanizm najczęstszy)
 - wzrost ciśnienia wewnątrz siodła spowodowany przez makrogruczolaka, który redukuje przepływ krwi w naczyniach wrotnych i tym samym zaburza dopływ hormonów podwzgórzowych do przysadki
-

Zespół Sheehana jest formą udaru przysadki, w wyniku nadciśnienia wtórnego do ciężkiego krwotoku poporodowego. Poporodowa martwica przysadki, rzadkie powikłanie krwotoków położniczych została opisana przez Sheehana w 1937 roku.

- **Przysadka w ciąży jest fizjologicznie powiększona, staje się wrażliwa na masywny krwotok i wstrząs hipowolemiczny**
 - **Różny stopień hipopituitaryzmu, począwszy od całkowitej niewydolności przysadki do izolowanych niedoborów hormonów**
 - **Przedni płat przysadki jest bardziej wrażliwy na bodźce uszkodzające, niż płat tylny – zwykle zmiany nie są jednak rozległe a uszkodzenie przysadki dotyczy tylko jej części.**
 - Niedobór GH u 88%,
 - hipogonadyzm u 85%,
 - niedobór ACTH u 66%,
 - Wtórna niedoczynność tarczycy u 42%
-

Z. Sheehan tzw. reguła „4A”

- 1 A. -. Amenorrhoea-agalactia (niedobór gonadotropin i prolaktyny)
2. A - Apatia (niedobór TSH)
3. A. - Adynamia (niedobór ACTH, GH)
4. A - Alabastrowa bladość powłok ciała (niedobór MSH, ACTH).

- **Brak laktacji poporodowej, inwolucja sutków**
 - Zanik owłosienia łonowego i pachowego, wtórny brakiem miesiączki,
 - niewydolnością tarczycy i nadnerczy.
 - zaburzenia odpowiedzi wazopresyny na bodziec osmotyczny i wystąpienia moczówki prostej
 - Zaburzenia podwzgórzowe - zaburzenia reakcji na bodźce termiczne, niestabilność emocjonalną, utratę libido, obniżenie nastroju
-
- W ostrej postaci ZS wyjątkowo rzadko może wystąpić hyponatremia.

Grupa I Niewydolność przysadki – hipopituitaryzm (2)

- **Puste siodło** spowodowane przepukliną przestrzeni podpajęczynówkowej, powoduje spłaszczenie przysadki
 - **Naświetlania** – mechanizm nie jest jasny nie jest do końca zrozumiały. Prawdopodobnie przyczyna polega na uszkodzeniu nerwów (nie naczyń !!!), w podwzgórzu lub przysadce
 - **wylewy podpajęczynówkowe** - dochodzi do uszkodzenia okolicy podwzgórzowo - przysadkowej: krwinków, zwłóknień i ognisk martwiczych. Uszkodzenia podwzgórza występuje u 2/3 pacjentów, którzy zmarli z tej przyczyny
 - **Mutacja czynników transkrypcyjnych dla rozwoju przysadki** : HESX 1, LHX 1, PROP 1, POU 1F 1
-

Grupa II zaburzeń miesiączkowania – zaburzenia czynności osi podwzgórze-przysadka

1/PCOS

2/zaburzenia miesiączkowania w okresie dojrzewania

3/krwawienia młodocianych

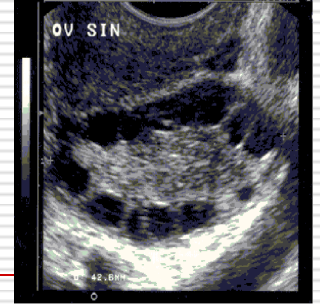
4/przewlekły podwzgórzowy brak owulacji

5/niewydolność ciała żółtego

Dane statystyczne PCOS

- ❁ **75% pacjentek z cyklami bezowulacyjnymi**
- ❁ **30-40% pacjentek z wtórnym brakiem miesiączki**
- ❁ **80-90% pacjentek z zaburzeniami cyklu miesięcznego**

PCOS



- ↑ LH u ok. 30-50% pacjentek
- 30-50% PCOS ma widoczne objawy hiperandrogenizmu
- hirsutyzm 17-83%
- insulinooporność - 60-70%
- otyłość- 30-50%
- PCO - 10-33% zdrowej populacji

Przewlekły podwzgórzowy brak jajczkowania (PPBJ) - częste i teoretycznie odwracalne zaburzenie jajczkowania,

- **przyczyna: zaburzenie pulsacyjnego wydzielania GnRH, będące reakcją na działanie czynników psychicznych i behawioralnych**
 - stężenia gonadotropin, estradiolu i progesteronu są zmniejszone
 - zmniejszenie częstości pulsów LH, które są o połowę rzadsze, niż u zdrowych kobiet
 - PRL - w godzinach popołudniowych jest zmniejszone, a w godzinach nocnych większe, niż u zdrowych kobiet.
 - Wzrasta również nocne wydzielanie melatoniny.
 - Stężenia androgenów we krwi są prawidłowe.
-

Brak jajeczkowania jest istotną przyczyną niepłodności. Szacuje się, że dotyczy 25% zgłaszających się do lekarza z tego powodu.

Kryteria bezpośrednie rozpoznania wystąpienia jajeczkowania:

- Stwierdzenie jajeczkowania w trakcie laparoskopii
 - Ciąża
 - Stwierdzenie nie zapłodnionej komórki jajowej w drogach rodnych lub płynie otrzewnowym, potwierdzone badaniem mikroskopowym
 - Stwierdzenie pęknięcia pęcherzyka Graffa w badaniu ultrasonograficznym
-

Kryteria pośrednie wystąpienia jajczkowania

- **peak LH w seryjnych oznaczeniach stężenia LH we krwi**
- **przedowulacyjny wzrost stężenia estradiolu we krwi ($>250 - 300 \mu\text{g/l}$)**
- **Typowe zmiany w śluzie szyjkowym (10 -12 pkt w teście Inslera)**
- **dwufazowa krzywa porannej temperatury ciała (podwyższenie powyżej 37 stopni, przy pomiarze w pochwie, w fazie przedmiesiączkowej przez co najmniej 10 dni)**
- **suma trzech oznaczeń stężenia progesteronu we krwi w połowie fazy przedmiesiączkowej $>25 \mu\text{g/l}$**
- **zmiany wydzielnicze w endometrium w fazie przedmiesiączkowej.**

Przyczyną braku jajczkowania może być tzw zespół niepękniętego pęcherzyka jajnikowego opisany po raz pierwszy przez Jewelewicza w 1975 r. jako „LUF-syndrome- Luteinized Unruptured Follicle „

Niewydolność ciała żółtego (NCŻ) - rozpoznanie

- krótka faza przedmiesiączkowa (ocena wykresów temperatury ciała)
 - u kobiet z poronieniami nawykowymi
 - Pacjentki ze stężeniami progesteronu we krwi **< 8 µg/l** znacznie rzadziej zachodzą w ciążę, niż te, u których stężenia progesteronu **>12 µg/l**, chociaż w jednym z oznaczeń.
 - utrzymujące się stale stężenie progesteronu **<8 µg/l** świadczy o NCŻ, choć należy podkreślić, iż u połowy pacjentek NCŻ stwierdzona w jednym cyklu miesiączkowym nie powtarza się w kolejnych.
 - badanie stężenia progesteronu ma największą wartość diagnostyczną, gdy wykonywane są co najmniej 3 oznaczenia pomiędzy 6 a 9 dniem fazy przedmiesiączkowej
 - NCŻ występuje u około 5% niepłodnych kobiet.
-

Grupa III - Pierwotna niewydolność jajników

- 1. Zaburzenie z przedwczesnym zanikiem pęcherzyków jajnikowych:**
 - Dysgenezje gonad: czysta, z aberracją chromosomów
 - POF
 - 2. Zespół niewrażliwości na androgeny**
 - 3. NC deficyt 21-hydroksylazy (late onset)**
-

Grupa III - Pierwotna niewydolność jajników

Przedwczesne wygasanie czynności jajników
(Premature Ovarian Failure – **POF**)

-
- Klasyczna definicja POF określa zaburzenie jako hipergonadotropowy hipogonadyzm, objawiający się wtórnym brakiem miesiączki występujący **pomiędzy pokwitaniem a 40 rokiem życia** (w wieku do 43 lat, mieści się poniżej dwóch odchyłeń standardowych i spełnia kryteria)
 - Współczesna definicja POF włącza do zaburzenia również przypadki poprzedzające, lub współistniejące z pokwitaniem, których objawem jest pierwotny brak miesiączki
 - U kobiet z **pierwotnym** brakiem miesiączki występowanie wynosi 10-28%
 - u kobiet z **wtórnym** brakiem miesiączki 4-18%
-

Nieprawidłowości jajników

- **S. Turner** - X0
 - **Mozaicyzm XX/X0**, u 5% Y, w przypadku objawów hiperandrogenizmu wskazane jest poszukiwanie sonda do wykrywania Y
 - **Dysgenezja gonad XY**, S. Swyera, zagrożenie npl. ze strony sznurów płciowych
 - **Agenezja gonad**
 - **Zespół niewrażliwego jajnika**
 - **POF** - przedwczesne wygaśnięcie funkcji jajnika – mutacja punktowa genu rec. FSH – 29% kobiet z POF w Finlandii / ogólnie ok.1% we wszystkich krajach
-
- **Napromienienie i chemioterapia**

Przedwczesne wygaśnięcie funkcji jajnika

POF (1)

- **Niedobór początkowej liczby pęcherzyków jest spowodowany zaburzeniami mechanizmów regulujących:**
 - migrację komórek rozrodczych,
 - proliferację oogonii
 - inicjację mejozy pęcherzyków pierwotnych
 - **Przyspieszona atrezja pęcherzyków** występuje w przypadkach nieprawidłowości zawiązanych w chromosomach X. Na chromosomie X zlokalizowano "krytyczny region" istotny dla prawidłowego rozwoju jajników (Xq26.1-q26). Opisano dwa regiony odpowiedzialne za powyższe funkcje: POF 1 (Xq21.3-q27) i POF 2 (Xq 13.3-q21.1)
 - występuje polimorfizm alella dla receptora estrogenowego α .
-

Przedwczesne wygaśnięcie funkcji jajnika

POF (2)

- uszkodzenie jajników u pacjentek z **galaktozemią** – galaktoza zmniejsza początkową liczbę oogonii. Przyspieszona atrezja pęcherzyków niszczy oocyty po urodzeniu, przed pokwitaniem
- **Chemioterapia** niszczy szybko dzielące się komórki. Potwierdzeniem tego jest wstępna faza destrukcji jajnika, która obejmuje uszkodzenie komórek ziarnistych i otoczki, najważniejszych komponent rozwijającego się pęcherzyka.
- **leki alkilujące** niszczą komórkę poprzez zmiany komórkowego DNA. Zmiany materiału genetycznego wywołane chemioterapią można zaliczyć do wtórnej fazy uszkodzania komórek jajowych
- **palenie tytoniu** - powoduje destrukcję oocytów jest
- **choroby autoimmunologiczne:** dwie grupy pacjentek: idiopatyczny POF z występowaniem choroby autoimmunologicznej nadnerczy i idiopatyczny POF bez występowania tych zaburzeń.

Objawy kliniczne NC-CAH deficyt 21hydroksylazy
~~najczęstsza autosomalna choroba u ludzi~~ —

(Żydzi Ashkenaze 1:27, Hiszpania 1:53, Jugosławia 1:63,
Italia 1:333, ogólnie rasa kaukaska 1:1000)

Oligomenorrhea 70%

hirsutyzm 77%

USG PCO 36%

nieprawidłowości nadnerczy 40%

guzy nadnerczy u homozygot 70%

guzy nadnerczy u heterozygot 40%

Postacie kliniczne deficytu 21hydroksylazy **najczęstsza autosomalna choroba u ludzi –**

**(Żydzi Ashkenaze 1:27, Hiszpania 1:53, Jugosławia 1:63,
Italia 1:333, ogólnie rasa kaukaska 1:1000)**

- ✚ Klasyczna – ciężka postać z utratą soli „classic - salt wasting”
 - ✚ Prosta wirylizacja – klasyczna „classic - simple virilizing”
 - ✚ Nieklasyczna „non classic”
 - ✚ „Criptic”
-

Grupa IV. Wady lub nabyte uszkodzenia macicy - Brak miesiączki pochodzenia macicznego

- W ok. 10- 15% pierwotny brak miesiączki spowodowany jest wrodzonymi wadami wewnętrznych narządów płciowych. Mogą im towarzyszyć zaburzenia różnicowania płci z cechami obojnactwa. W większości jednak przypadków budowa ciała i rozwój wtórnych cech płciowych są prawidłowe.

Wady rozwojowe macicy i pochwy możemy podzielić na dwie grupy:

- 1. zespół Mayera – Rokitansky’go- Kustnera - Hausera**
- 2. zarośnięcia kanału rodniego – (gynatresio)**

- Z M-R-K-H - aplazja przewodów Müllera, czego pochodną są wady rozwojowe wewnętrznych narządów płciowych: jajowodów, macicy i pochwy, pierwotny brak miesiączki i bezpłodność.
 - Z M-R-K-H można podzielić na dwa typy. **Typ I izolowany** i rzadko występujący **typ II związany z dysplazją nerki i wadami somitu szyjnego**.
 - Typ I z M-R-K-H charakteryzuje się wrodzoną aplazją macicy i 2/3 górnej części pochwy. Częstość występowania Z M-R-K-H wynosi 1/4000- 1/5000 urodzonych dziewczynek i jest drugą co do częstości, po dysgenezji gonad przyczyną pierwotnego braku miesiączki. Większość przypadków ma charakter sporadyczny, chociaż opisano również występowanie rodzinne. Dziedziczenie wydaje się być autosomalne dominujące z niepełną penetracją.
-

Grupa IV. Wady lub nabyte uszkodzenia macicy - Brak miesiączki pochodzenia macicznego

- **Z. Ashermana**
 - **Agenezja przewodów Müllera** (Mayer-Rokitansky-Kustner-Hauser) Finlandia 1/5000, – XX, mutacja genu AMH lub dla receptora AMH
 - hipoplazja lub brak górnej części pochwy
 - brak macicy oraz jajowodów,
 - **Zespół niewrażliwości na androgeny** – XY, T 
-

Wrodzone zarośnięcia kanału rodniego - ginatrezje

- **przetrwanie litej postaci odcinków przewodów Müllera**, co w pierwszej kolejności uniemożliwia odpływ krwi miesięczkowej i powstanie krwistka.
- **zarośnięcie błony dziewiczej,**
- **poprzeczny zrost pochwy**
- **brak szyjki macicy** (całkowitego braku szyjki macicy, rozfragmentowanej szyjki i zachowanego włóknistego rdzenia szyjkowego), wada jest najczęściej połączona z całkowitym /częściowym **brakiem pochwy**.

Zespół Ashermana

- wtórny brak miesięczki pochodzenia macicznego spowodowany zrostami, lub całkowitym zarośnięciem jamy macicy - **pourazowego braku miesięczki** (amenorrhoea traumatica, uterogenes)
 - uraz związany z rozszerzaniem kanału szyjki macicy i łyżeczkowaniem jej jamy po poronieniu, ciąży zaśniadowej lub porodzie - 90% przypadków
 - Powstanie zrostów wewnątrzmacicznych może także być związane z cięciem cesarskim, operacjami usunięcia mięśniaków i polipów oraz jako wynik zapaleń błony śluzowej macicy (gruźlica, schistosomatoza).
-

Grupa V. Guzy okolicy podwzgórzowo-przysadkowej wytwarzające Prolaktynę

- 1. Guzy przysadki wydzielające PRL oraz guzy mieszane wydzielające PRL i inne hormony przysadkowe**
 - 2. Guzy podwzgórza**
-

Prolactinoma micro- i macro-

- PRL > 100 ng/ml – zawsze MRI
 - PRL < 100 ng/ml i regularne miesiączki – MRI ???? /nie
 - Duży guz przysadki i PRL < 100 ng/ml – najprawdop z ucisku
-
- **Mikrogruczolaki przysadki - mikroprolaktynoma:**
 - B. częste
 - Bardzo rzadko rosną w ciąży
 - Rzadko przekształcają się w makrogruczolaki
 - Mikrogruczolak nie jest przeciwwskazaniem do antykoncepcji lub HTZ
 - **Rozpoznanie incidentaloma niewiele wnosi**
-

Grupa VI. Zaburzenia czynności podwzgórzowo-przysadkowej połączone z Hiperprolaktynemią

1. Brak regresji laktotropów po zakończeniu laktacji – zespół Chiariego i Frommela
2. Hipotyreoza
3. Leki: antykoncepcja, antydepresanty, leki przeciwnadciśnieniowe
4. Tło psychogenne
5. Wzmożona aktywność serotoniny i endorfin

E2, LH, FSH



Zaburzenia miesiączkowania związane z hiperprolaktynemią – Grupa V i VI

- Krew do pojedynczego oznaczenia PRL, jako test przesiewowy powinna być pobrana **najwcześniej o godzinie 11- tej przedpołudniem**, raczej na czczo
 - (wcześnie rano stężenie hormonu jest duże, co jest związane z jego dobowym rytmem wydzielania)
 - **Test prowokacyjny z metoklopramidem**, dyskusyjne narzędzie, ma zastosowanie w niektórych przypadkach takich jak: makroprolaktinoma, wówczas duże stężenie hormonu we krwi nie zmienia się , a w zespole Sheehana – wówczas małe stężenie hormonu nie zmienia się po podaniu leku
 - **Profil dobowy PRL**
 - Oznaczenie stężenia **makroprolaktyny** powinno wykonać się we wszystkich przypadkach gdy w pojedynczym oznaczeniu stężenie hormonu we krwi przekracza 50 ng/ml.
Makroprolaktynemia jest jedną z przyczyn hiperprolaktynemii. wraz z monomerem prolaktyny o masie cząsteczkowej 23 kDa, występuje hormon o masie cząsteczkowej 150 kDa, Częstość występowania przypadków przewagi makroprolaktyny nad monomeryczną formą hormonu ocenia się na 3-68% Biologiczna aktywność makroprolaktyny jest niska, nieregularne miesiączkowanie i/lub mlekotok towarzyszące makroprolaktynemii zazwyczaj są spowodowane inną przyczyną
 - **Przeciwciała p.prolaktynowe**
-

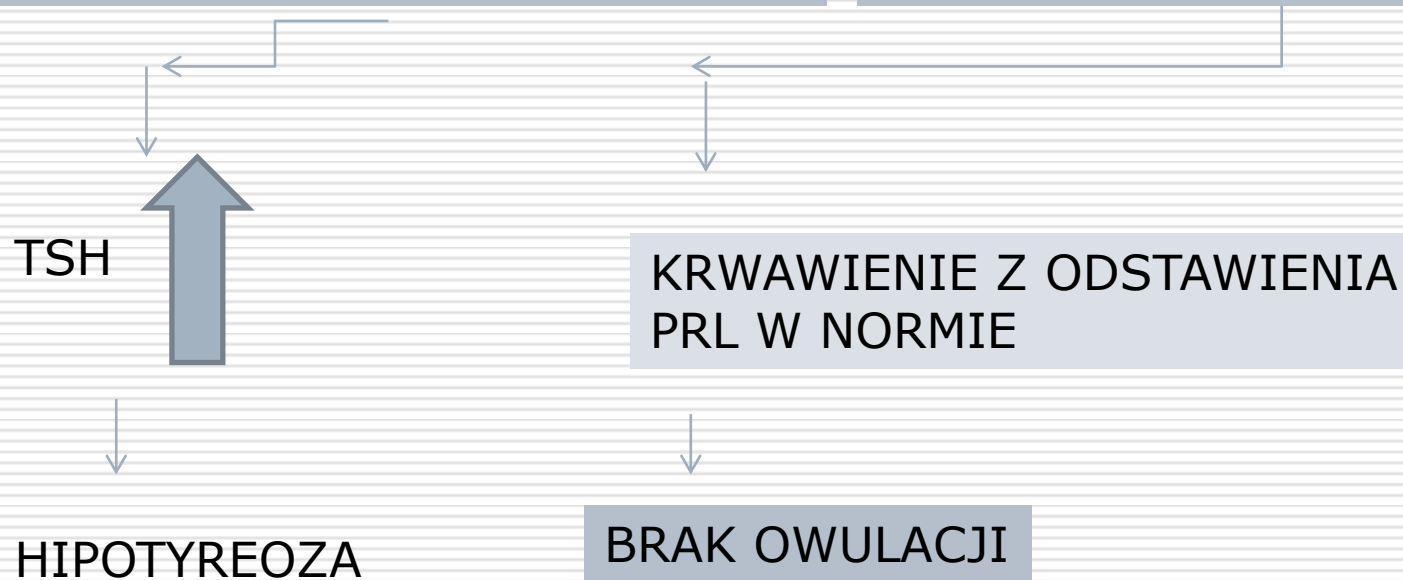
Diagnostyka podstawowa

Brak Miesiączki

- TSH
- PRL
- Test z progestagenem

Mlekoktok

- TSH
- PRL
- MRI ?



Grupa VII. Guzy pourazowe lub pozapalne, uszkodzenie okolicy podwzgórzowo-przysadkowej

Niesklasyfikowane zaburzenia miesiączkowania

- pierwotne bolesne miesiączkowanie lub zespół bolesnego miesiączkowania
 - PMS- zespół napięcia przedmiesiączkowego
 - Przedmiesiączkowy zespół dysforyczny (premenstrual dysphoric disorder – PMDD)
-



DZIĘKUJĘ ZA UWAGĘ
