Amenorrea



EGO-päivät

22.-23.5.2014

Anna Kiilavuori

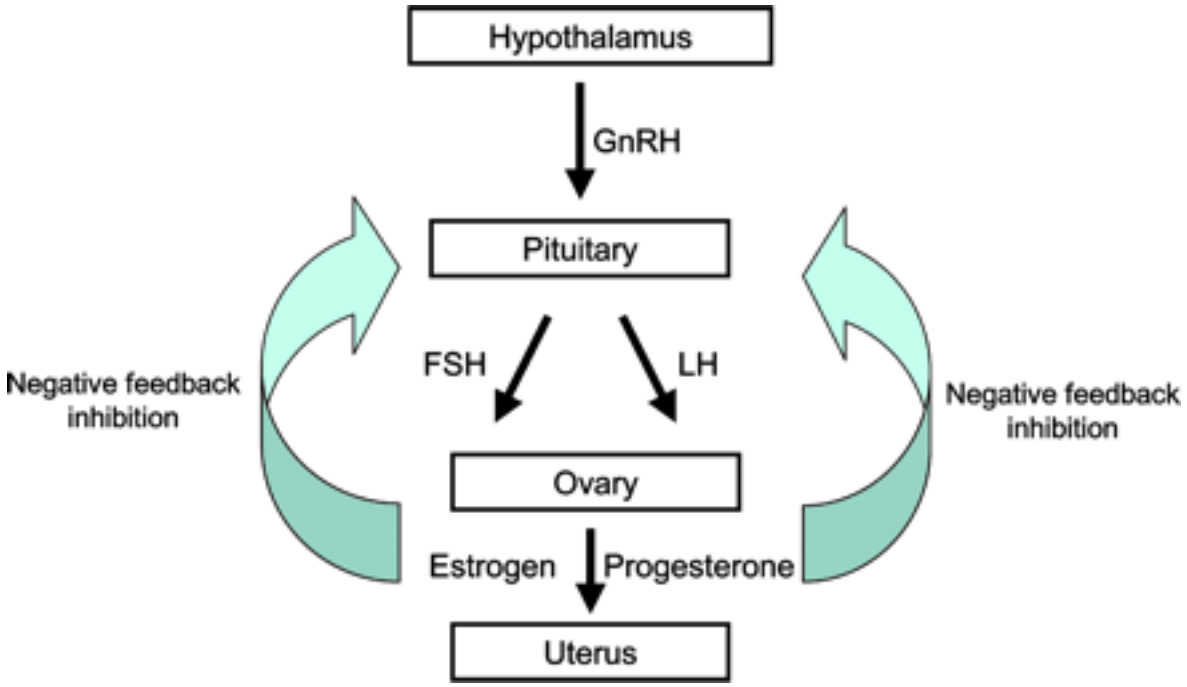
Amenorrea = kuukautisten puuttuminen

- Fysiologiset syyt
  - **Raskaus**, imetys, vaihdevuodet
- Primaari amenorrea (0,1-2,5%:lla)
  - Ei koskaan spontaaneja kuukautisia
- Sekundaari amenorrea (1-5%)
  - Kuukautiset olleet pois yli 6 kk
- Oligomenorrea
  - Kuukautiset harventuneet yli 35 vrk

Säännöllisen kuukautiskierron edellytys on

- **hypotalamus-aivolisäke-munasarja-akselin**
- **kohdun ja kohtulimakalvon**
- **ulosmenoteiden**

häiriötön toiminta



Vital sign



- Kuukautiset ovat naisen hedelmällisyyden yleisterveyden ja elämäntapojen peili
  - luonnon järjestämä markkeri
  - jos ei kuukautisia, ovulaatiot epätodennäköisiä



Primaari amenorrea

- tutkimukset aloitetaan viimeistään **16 vuotiaana**, jos ei kuukautisia, vaikka muu puberteetti ja sekundaariset sukupuoliominaisuudet ovat kehittyneet normaalisti
  - rintojen kehitys ja kasvupyrähdys alkavat n. 2 v ennen menarkea
- tutkimukset aloitetaan viimeistään **13-14 vuotiaana**, jos mitään puberteettikehityksen merkkejä ei ole
  - ohjautuvat usein pediatreille puberteettiviivästymän takia
- Primaari ja sekundaari amenorrean takana usein samoja syitä

E-pillerit ja amenorrea

- käytön aikana ns. pillerivuodot
  - oma hormonitoiminta jarrutettuna (pillereiden vaikutustapa)
  - potilas voi olla käytön aikana myös vuodoton=tyhjennysvuotoa ei tule (pillereiden oma vaikutus)
- post-pill amenorrea
  - käytön lopettamisen jälkeen voi kulua 3-6 kk ennen kuin säätelyjärjestelmä toipuu ja omat kierrot palautuvat
- e-pillerit voivat peittää alleen pitkäaikaisen todellisen amenorrean (esim. 10 vuoden käyttö) !
  - selvittelyt tarpeen, jos yli 6 kk amenorrea pillereiden lopettamisen jälkeen
  - e-pillerit eivät aiheuta pysyvää amenorreaa !

Amenorrean syyt

- Yleissairaudet ja endokrinologiset sairaudet
- Anatomiset syyt
- Munasarjaperäiset syyt
  - hypogonadismi
  - PCO
- Aivolisäkeperäiset syyt
- Hypotalaamiset häiriöt

Amenorreaa aiheuttavat sairaudet

- Kilpirauhasen toimintahäiriöt
  - **hypotyreoosi** tavallisin ➔ **s-TSH** amenorrean perustutkimus!
  - hypertyreoosi
- Lisämunuaisen toimintahäiröt
  - lisämunuaisperäinen hyperandrogenismi
    - Cushingin oireyhtymä, tuumorit, lisämunuaiskuoren entsyymipuutokset
    - hyperandrogenismin oireita / löydöksiä
- Aivolisäkkeen ja keskushermoston sairaudet (kasvaimet) ja toimintahäiriöt
- Yleissairaudet
  - **obesiteetti**
  - vaikea keliakia
  - vaikea maksa- ja munuaissairaus

Anatomiset syyt (este vuodolle)

Munasarja- ja hormonitoiminta normaalia!

- Synnynnäiset (aiheuttavat primaari amenorrean)
  - Müllerin tiehyeiden anomaliat
    - esiintyvyys 1:4000-5000
    - kohdun ja emättimen puutos (aplasia)
    - umpinainen immenkalvo (hymen imperforatus)
    - poikittainen vaginaseptum
    - syklinen kipuoire
  - Androgeeniresistenssi
    - ns. 46XY-tytöt (kohtua ei ole, korkea testosteroni)
- Hankinnaiset
  - Kohdunsisäiset kiinnikkeet (sdr Asherman)
    - kohtutoimenpiteet
    - infektiot (genitaali tbc!, maahanmuuttajat)



Munasarjaperäiset syyt

- Munasarjojen vajaatoiminta (hypogonadismi)
  estrogeenin puutos →
  gonadotropiinit FSH ja LH koholla

  - Synnynnäinen
    - Aih. yleensä primaari amenorrean ja puberteettiviivästymän
    - Gonadaalinen dysgenesia (streak ovary) tai agenesia
      - idiopaattinen
      - kromosomipoikkeavuudet
        - **Turnerin** oireyhtymä 45X tavallisin (esiintyvyys 1:2700)
          kromosomimosaikismit
    - FSH-reseptorigeenin mutaatio (suomalainen tautiperimä)

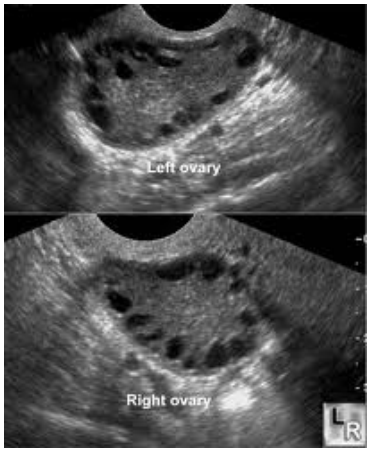
Munasarjaperäiset syyt

- Hankinnainen
  - Ennenaikainen munasarjatoiminnan hiipuminen (premature ovarian insufficiency **POI**)
    - idiopaattinen
    - autoimmuunihäiriö (ooforiitti)
    - kromosomipoikkeavuus
    - iatrogeninen (leikkaus, sytostaatti- ja sädehoidot)

    - voi aiheuttaa vaihdevuosioireita nuorellekin

  - Munasarjojen kasvaimet ja tulehdukset
    - aiheuttavat hypogonadismia tuhoamalla munasarjakudosta
      - esim. endometrioosi, tbc
    - hormoneja tuottavat kasvaimet (testosteroni, estrogeeni) häiritsevät normaalia hormonitoimintaa

Polykystiset munasarjat (PCO)

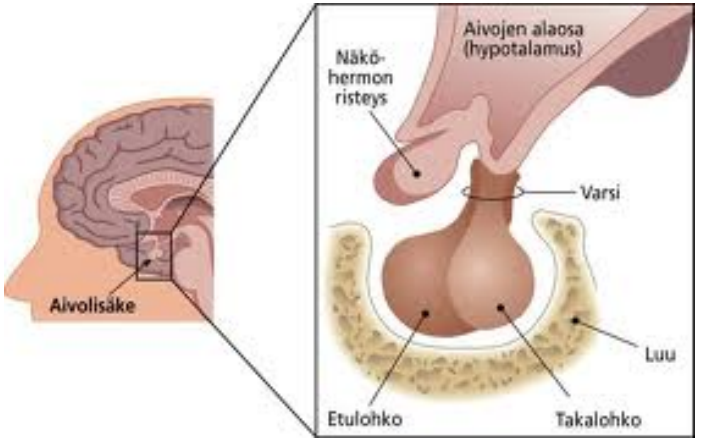


- monitekijäinen häiriö
- aiheuttaa useammin oligomenorreaa kuin amenorreaa (anovulatooriset kierrot)
  - kuitenkin **yleinen amenorrean syy**
    - kuukautishäiriöitä usein menarkesta alkaen
  - lisääntynyt androgeenien eritys munasarjoista
  - yleensä ei estrogeenivajausta (perifeeriset kudokset)
    - FSH normaali tai jopa matalahko
    - LH voi olla korkea
    - hyperplasiariski!

Aivolisäkeperäiset syyt

- Prolaktiinihormonin liikaeritys
  - **yleinen** amenorrean syy→ **s-prol** on amenorrean perustutkimus

- Muut adenoomat/kasvaimet ja niiden hoito
  - tilaa vievät prosessit (kompressio)
  - leikkaus, sädehoito
- Varsi-vauriot
  - kasvaimet
  - vammat (whiplash)
- Empty sella
- Infiltratiiviset sairaudet
  - hypofysiitti, tbc, sarkoidoosi



aiheuttavat yleensä eriasteista **hypopituitarismia**
- **hypogonadotrooppinen hypogonadismi = FSH ja LH matalat**
- myös muiden endokr. elinten säätelyhäiriöt mahdollisia

gonadotropiinien prim. puutos harvinaista

Hyperprolaktinemia

- S-prolaktiini
  - 50-500 mU/l (naiset)
  - 50-300 mU/l (miehet)
  - 500-800 mU/l –tasot tavallisia
  - aivolisäkkeen etulohkon laktotrooppiset solut erittävät
  - dopamiini on tärkein säätelijä (D2-reseptorit)
    - erittyy toonisesti hypotalamuksesta
    - inhiboi prolaktiinin eritystä
  - tehtävä: indusoi ja ylläpitää laktaatiota imetyksen aikana

Todellinen hyperprolaktinemia biologisesti aktiivinen s-prol > 500 mU/l

- Oireet
  - maitovuoto (galaktorrea)
  - epäsäännölliset kierrot – amenorrea
    - infertiliteetti
    - hypogonadismin seurauksena luun haurastuminen
  - päänsärky ja näkökenttäpuutokset
    - jos kookas hypofyysikasvain
- Makroprolaktinemia poissuljettu (25%)
  - biologisesti inaktiiveja prolaktiinimolekyylikomplekseja (big ja big-big)
  - ”oireeton hyperprolaktinemia”

Hyperprolaktinemian syyt

- Fysiologiset
  - raskaus, imetys, rintojen koskettelu, yhdyntä, uni, stressi, fyysinen rasitus
- Farmakologiset
  - **neuroleptit, antidepressantit, SSRI-lääkkeet**
  - dopamiiniantagonistit (metoklopramidi, domberidoni)
  - estrogeeni (e-pill)
  - verenpainelääkkeet (metyylidopa, reserpiini= dop.vähentäjät)
  - opiaatit, kokaiini
- Primaari hypotyreoosi (1-3%:lla)
- Vaikea munuaisinsuffisienssi (uremia), maksakirroosi

Hyperprolaktinemian syyt

- Aivolisäkeperäinen
  - Idiopaattinen hyperprolaktinemia
    - yksittäisten laktotrooppisten solujen liikatoiminta
  - Prolaktinoomat
    - **mikroadenooma**
      - kasvain < 10 mm
      - **tavallisin hyperprolaktinemian syy**
    - makroadenooma
      - kasvain > 10 mm
  - Muut kasvaimet, tilaa vievät ja infiltratiiviset prosessit
    - myös hypotalamuksesta lähtöisin olevat



Diagnostiikka

- Anamneesi
  - oireet
  - perussairaudet
    - s-TSH (hypotyreoosin poissulku)
  - lääkitykset
    - psyykenlääkityksen tauotus, jos mahdollista
- S-prolaktiini yli 1000 mU/l
  - sellan MRI-tutkimus
    - mikro/makroadenooma
    - psyykenlääkkeiden käyttäjillä, jos s-prol yli 2000mU/l
- Lisäksi
  - luustontiheysmittaus, jos pitkä amenorrea

Hyperprolaktinemian hoito

- hoidetaan potilasta ja oireita, ei prolaktiiniarvoa
  - maidonerityksen vähentäminen ja munasarjatoiminnan palauttaminen
- lääkityksen aiheuttama hyperprolaktinemia
  - lääkkeen lopetus tai vaihto
  - e-pillerit tai hrt, jos vuotohäiriöitä ja/tai osteoporoosivaara
- lääkehoito dopamiiniagonistilla (kaberkoliini, bromokriptiini, kinagolidi)
  - idiopaattinen hyperprolaktinemia
  - mikroadenooma
  - joskus makroadenooma (usein leikkaushoitoon yhdistettynä)
- leikkaushoito
  - makroadenooma

Dopamiiniagonistit

- normalisoivat prolaktiinin yleensä nopeasti
  - kierrot ja **ovulaatiot** käynnistyvät
  - muista e-pillerit, jos ei raskaustoivetta!

Hypotalaamiset amenorrean syyt

- Toiminnallinen häiriö
  - yleisin hypotalaamisen amenorrean syy
  - yleinen amenorrean syy

- Elimellinen häiriö
  - Kallmanin oireyhtymä
    - harvinainen GnRH:n puutos, heikentynyt hajuaisti
    - aih. hypogonadotrooppisen hypogonadismin ja yleensä primaari amenorrean
  - kasvaimet ja niiden hoito
  - tulehdukset, infiltraatiot

Toiminnallinen hypotalaaminen amenorrea



- laihtuminen
  - nopea painonpudotus
  - syömishäiriöt (anoreksia nervosa)
- runsas liikunta / kilpaurheilu
  - riskilajeja baletti, rytminen ja telinevoimistelu, taitoluistelu, kestävyyslajit
- runsas psyykkinen stressi
  - hyvä koulumenestys (ns. eliittilukiot)
  - perfektionismi
- ympäristön ja elintapojen rajut muutokset
  - vaihto-oppilasvuodet

- voi aiheuttaa myös primaari amenorrean
  - kasvu pysähtyy ja puberteettikehitys viivästyy/keskeytyy

Toiminnallinen hypotalaaminen amenorrea

- kuukautiskierron säätelyjärjestelmän voimakas jarruttuminen
  - pulssitainen GnRH-eritys häiriintyy →
  - gonadotropiinien eritys loppuu →
  - munasarjojen toiminta lamaantuu → hypoestrogenismi
    - kuukautiset jäävät pois, kohtu pienenee, limakalvot ohentuvat
    - luu ei kehity tai alkaa haurastua
    - pitkäaikaisvaikutukset terveyteen (estrogeenireseptoreja koko kehossa)
  - hypogonadotrooppinen hypogonadismi
    - **FSH, LH ja estradioli matalat tai mittaamattomat**
    - stressihormonit kohoavat
  - energian puutos = ravinnon saanti kulutukseen nähden liian vähäinen

Toiminnallisen amenorrean hoito

- Pureudutaan perussyyhyn = elämäntapojen muutos
  - liikunnan ja stressin vähentäminen
  - monipuolinen ruokavalio ja painon kohotus
  - laihuushäiriö on psykiatrinen sairaus



- Moniammatillinen yhteistyö
  - gynekologi (somaattinen puoli)
  - psykiatrinen hoito, jos todellinen syömishäiriö
  - ravitsemusterapeutti, seksuaaliterapeutti
  - lähipiiri

- Luun kunnosta huolehtiminen
  - hyvä ja riittävä ravitsemus
  - kalkki ja D-vitamiinilisä
  - hormonihoito (estrogeeni) ei korjaa luuta

Hyvää lääkehoitoa ei ole!

- Hormonikorvaushoito on lumetta
  - tuo lääkekuukautiset, mutta ei käynnistä munasarjatoimintaa eikä korjaa luuta
  - naamioi todellisen tilanteen ja lääkekuukautiset antavat väärän positiivisen signaalin potilaalle
  - estrogeenilisä voi pahentaa aivolisäkkeen supressiota
  - ei vaikutusta luuhun !
  - e-pillereitä saa käyttää vain (toipumisvaiheen) ehkäisyssä

- – Luulääkkeillä ei indikaatioita fertiili-iässä

Toiminnallisen amenorrean hoito

- Amenorrea on aliravitsemuksen ja säätelyhäiriön asteen markkeri
- Riittävä ja monipuolinen ravinto edellytys endokriiniselle toipumiselle
  - voi vaatia vuosien työn
- Kuukautiskierron ja lisääntymistoimintojen palautuminen vahvin parantumista ennustava tekijä
  - myös paras mittari luun toipumiselle

Amenorrea -potilaan tutkiminen

- Huolellinen yleisarvio
  - perussairaudet ja lääkkeet
  - muutokset painossa
  - ruokavalio
  - liikuntaharrastukset
  - elämäntilanne ja –tavat (muutokset, stressi, perfektionismi)
  - muut oireet (hikoilu, kivut, limakalvojen kuivuus)

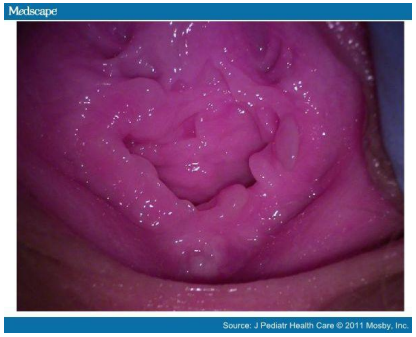
- Yleisstatus
  - pituus/paino/BMI
  - verenpaine
  - rinnat (kehitysaste, maitovuoto)
  - iho (akne, striiat)
  - karvoitusalueet (kehitysaste, lanugo, hirsutismi)

Gynekologinen tutkimus



- Voi olla ”eka kerta”
  - muista hienovaraisuus ja oikea tekniikka!
  - ulkoinen tarkastus usein riittää

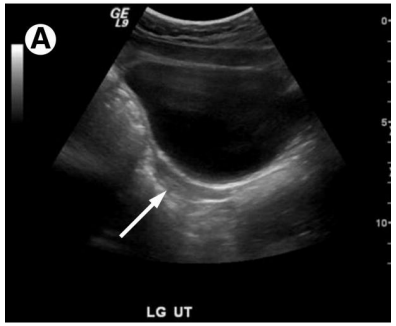
- Ulkosynnyttimet ja introitusalue
  - estrogeenivaikutuksen merkit
    - häpyhuulien kehitysaste, lima-/valkovuoto
  - klitoris (virilisaatio)
  - immenkalvo (hymen imperforatus), löytyykö vagina?
    - kostea pumpulitikku, nuppisondi

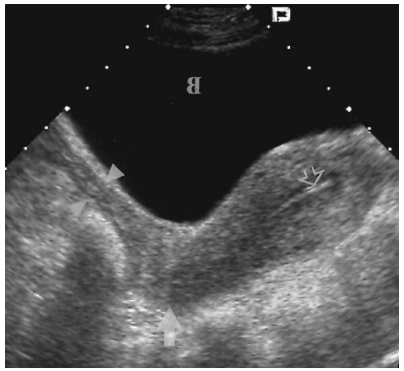


- Sisätutkimus (ei virgoille, kysy!)
  - emättimen limakalvot, kohdunsuun rakenne, kohdunkaulan erite
  - kohdun ja munasarjojen koko

Ultraäänitutkimus

- Vaginaalinen, jos mahdollista
  - rektaalinen (virgot, rakennepoikkeavuudet)
  - transabdominaalinen (rakko täynnä)
- Kohdun rakenne ja koko
  - hypoplasia, ap-mitta
- Endometriumin rakenne ja paksuus
  - onko estrogeenivaikutusta (väh. 4-5mm)?
  - atrofia (viivamaisuus) ?
  - hyperplasia (pco, anovulaatio) ?
- Munasarjojen rakenne ja koko
  - antraalifollikkelien määrä ja järjestäytyminen
    - näyttävätkö fertiileiltä, PCO, MFO?
  - tiiviys (POI)
  - tuumorit







- laboratoriotutkimukset avoterveydenhuollossa
  - raskauskoe
  - pvk, TSH, prol ja FSH
- laboratoriotutkimukset erityissairaanhoidossa
  - FSH ja LH, estradioli
  - androgeenit ja dexametasonikoe, jos hyperandrogenismin oireita
  - AMH ja autoimmuunitutkimukset (munasarjavasta-aineet), jos POI-epäily
  - sokeritasapaino (PCO, obesiteetti)
  - kromosomit
    - primaari amenorreassa (jos ei toiminnallinen häiriö)
    - FSH koholla (POI-epäily) alle 30-35 vuotiaalla
  - harvinaiset erityistutkimukset

- progestiini-koe (jo avohoidossakin)
  - esim. dydrogesteroni 10 mg/vrk 10 pvän aja

  - selvitetään potilaan omaa estrogeenituotantoa
    - vuoto tulee, jos endometrium on proliferoitunut (UÄ)
      - potilas ei ole hypoestrogeeninen
        - vuotoa ei aina PCO:ssa (desidualisaatioreaktio endometriumilla)

    - vuoto ei tule
      - estrogeenitaso on matala (UÄ viivamainen em) tai PCO
      - kohdun limakalvo ei toimi (Asherman)
      - kohtua ei ole

- sellan (ja hypotalamuksen) MRI
  - hyperprolaktinemia yli 1000 mU/l
  - hypofyysin muun häiriötilan epäily
    - hypogonadotrooppinen hypogonadismi, joka ei selity funktionaalisella häiriöllä (adenoomat, muut kasvaimet)
- luuston tiheysmittaus
  - jos pitkäkestoinen (> 1v) hypoestrogeeninen amenorrea

Amenorrean hoito

- Hyvä potilasinformaatio
  - amenorrean mekanismi
  - terveysriskit (osteoporoosi, sydän- ja verisuonisairaudet)
  - hedelmällisyysneuvonta !
- Pyritään kohdistamaan häiriön syyhyn
  - yleissairaudet (hypotyreoosi, laihdutus !)
  - hyperprolaktinemia (vrt edellä)
  - toiminnallinen häiriö (vrt edellä)
  - spesifinen endokriininen tauti
- Potilaan toiveet ja elämäntilanne huomioidaan
  - syyn korjautuessa raskaus voi alkaa
  - muista ehkäisyn aloittaminen, jos raskaus ei-toivottu

Amenorrean hoito

- jos ei hypoestrogenismia (progestiinikoe+)
  - jaksottainen keltarauhashormoni (4 x vuodessa riittää)
  - E-pillerit (pco, tarve ehkäisylle)
- jos hypogonadismi (esim. POI)
  - hormonikorvaushoito
  - kalkki + D-vitamiini
- jos luukatoa tai riski sen kehittymiseen
  - kalkki + D-vitamiini
  - osteoporoosilääkkeitä ei fertiili-ikäisille
  - hypergonadotrooppisessa hypogonadismissa (POI) hormonihoito suotuisa luuston kunnolle

Amenorrean hoito

- jos infertiliteetti
  - anovulaatio
    - ovulaation induktiohoidot
    - toiminnallisessa hypotalamisessa amenorreassa perussyyn hoito ensin
  - munasarjojen vajaatoiminta (POI, Turner)
    - lahjamunasoluhoito

lopuksi

- Yleisimmät amenorrean syyt ovat
  - PCO
  - hypotalaaminen toiminnallinen amenorrea
  - hyperprolaktinemia
  - POI
  - raskaus

Kiitos ja
hyvää kesää !

