

Amenorrea

EGO-päivät

19.-20.5.2011

Anna Kiilavuori



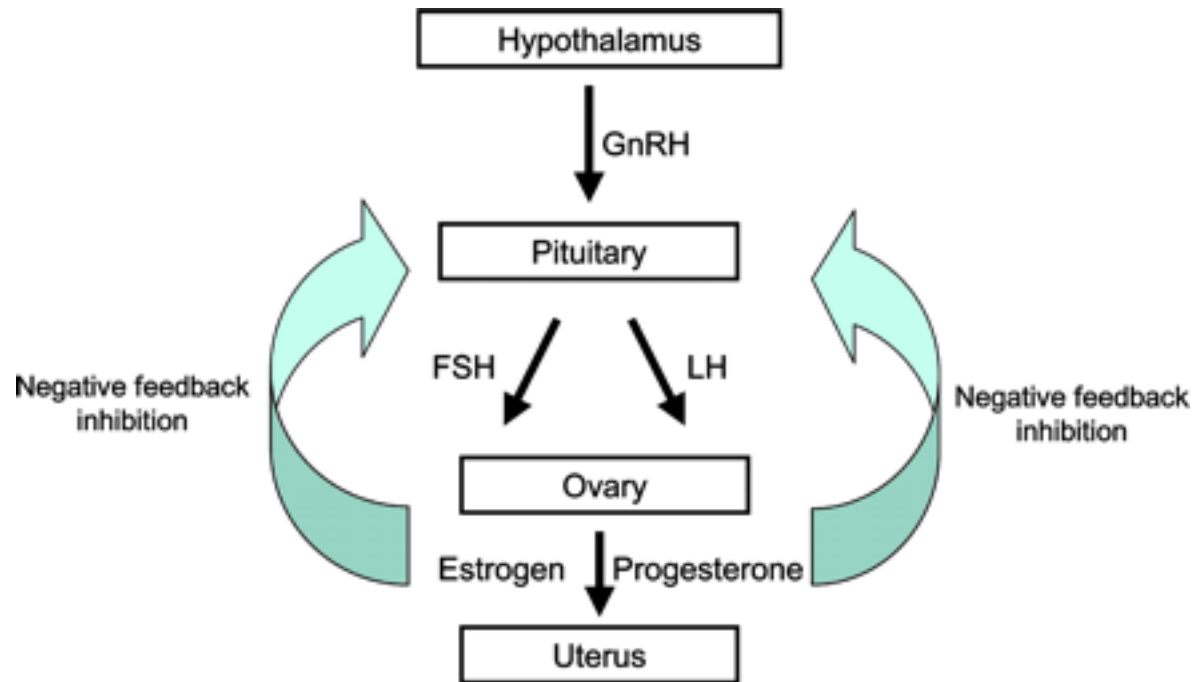
Amenorrea = kuukautisten puuttuminen

- 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

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

**Säännöllisen kuukautiskierron edellytys on
hypotalamus-aivolisäke-munasarja-akselin ja
kohdun, kohtulimakalvon ja ulosmenoteiden
häiriötön toiminta**



Vital sign



- Kuukautiset ovat naisen yleisterveyden, elämäntapojen ja hedelmällisyyden peili
 - jos ei kuukautisia, ei voi tulla raskaaksi



E-pillerit ja amenorrea

- potilas voi olla käytön aikana vuodoton
 - tyhjennysvuotoja ei tule
- post-pill amenorrea
 - käytön lopettamisen jälkeen voi kulua 3-6 kk ennen kuin omat kierrot palautuvat
- e-pillerit voivat peittää alleen pitkäaikaisen amenorrean (esim. 10 vuoden käyttö) !
 - selvittelyt tarpeen, jos yli 6 kk amenorrea pillereiden lopettamisen jälkeen
 - e-pillerit eivät aiheuta amenorreaa !

Amenorrean syyt

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

Amenorreaa aiheuttavat sairaudet

- Kilpirauhasen toimintahäiriöt
 - **hypothyreoosi** tavallisin → **s-TSH** amenorrean perustutkimus!
 - **hyperthyreoosi**
- Lisämunuaisten toimintahäiriöt
 - lisämunuaisperäinen hyperandrogenismi
 - Cushingin oireyhtymä, tuumorit, lisämunuaisskuoren entsyymipuutokset
- Aivolisäkkeen ja keskushermoston sairaudet ja toimintahäiriöt
- Yleissairaudet
 - **obesiteetti**
 - vaikea keliakia
 - vaikea maksa- ja munuaissairaus

Anatomiset syyt (este vuodolle)

Munasarja- ja hormonitoiminta normaalia!

- Synnynnäiset (aiheuttavat primaari amenorrean)
 - Müllerin tiehyeiden anomaliaat
 - esiintyvyys 1:4000-5000
 - kohdun ja emättimen puutos (aplasia)
 - umpinainen immenkalvo (hymen imperforatus)
 - poikittainen vaginaseptum
 - Androgeeniresistenssi
 - ns. 46XY-tytöt (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

- Ennenaikainen munasarjatoiminnan hiipuminen (premature ovarian failure **POF**)
 - autoimmuunihäiriö (ooforiitti) tai idiopaattinen
 - kromosomipoikkeavuus
 - iatrogeninen (leikkaus, sytöstaatti- ja sädehoidot)
 - voi aiheuttaa vaihdevuosisioireita nuorellekin
- Munasarjojen kasvaimet ja tulehdukset
 - voivat aiheuttaa hypogonadismia tuhoamalla munasarjakudosta (esim. endometrioosi, tbc)
 - hormoneja tuottavat kasvaimet (testosteron, estrogeeni)

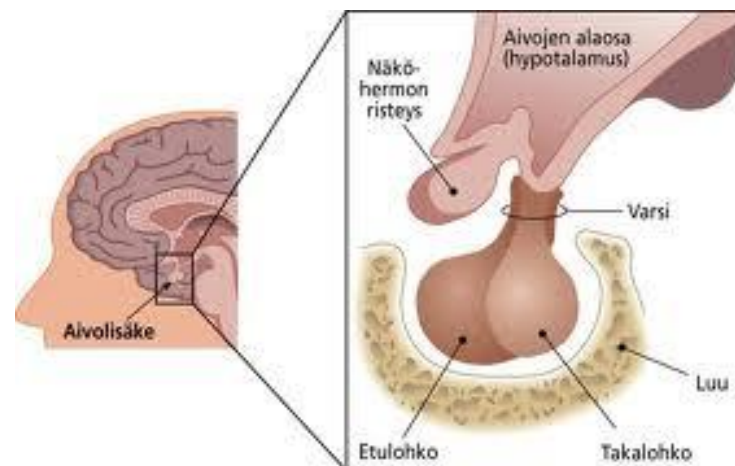
Polykystiset munasarjat (PCO)



- monitekijäinen häiriö
- aiheuttaa useammin oligomenorreaa kuin amenorreaa (anovulatoriset kierrot)
 - kuitenkin **yleinen amenorrean syy**
 - kuukautishäiriöitä usein menarkesta alkaen
 - lisääntynyt androgeenien erityis 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
 - → **FSH ja LH matalat**
- gonadotropiinin prim. puutos harvinaista



Hyperprolaktinemia

- Prolaktiini

- normaali s-prol
 - 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 sysäyksittäin hypotalamuksesta
 - inhiboi prolaktiinin eritystä
- indusoi ja ylläpitää laktaatiota imetyksen aikana

Todellinen hyperprolaktinemia

s-prol > 500 mU/l

- Oireet

- maitovuoto (galaktorrea)
- epäsäännölliset kierrot – amenorrea
 - infertiliteetti
 - hypogonadismin seurauksena luun haurastuminen
- päänsärky ja näkökenttäpuutokset
 - jos kookas hypofyysikasvain

- makroprolaktinemia poissuljettu

Hyperprolaktinemian syyt

- Fysiologiset
 - raskaus, imetys, rintojen koskettelu, yhdyntä, uni, stressi, fyysinen rasitus
- Makroprolaktinemia (25%)
 - aiheuttajana di- ja polymeeriset prolaktiinimolekyylikompleksit (big ja big-big)
 - biologisesti inaktiiveja
 - ”oireeton hyperprolaktinemia”
- Primaari hypotyreoosi
- Vaikea munuaisinsuffisienssi (uremia), maksakirroosi

Hyperprolaktinemian syyt

- Farmakologiset

- neuroleptit, antidepressantit, SSRI-lääkkeet
- dopamiiniantagonistit (metoklopramidi, domperidoni)
- estrogeeni (e-pill)
- verenpainelääkkeet (metyyldopa, reserpiini= dop.vähentäjät)
- opiaatit, kokaiini

- Idiopaattinen hyperprolaktinemia

- yksittäisten laktotrooppisten solujen liikatoiminta

Hyperprolaktinemian syyt

- Aivolisäkesairaudet

- Prolaktinoomat

- **mikroadenooma**

- kasvain < 10 mm

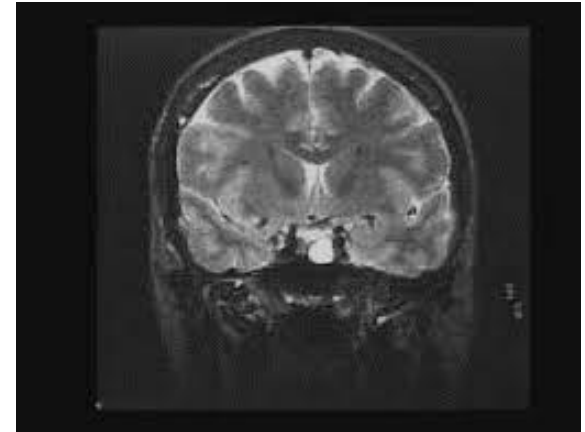
- **tavallisin hyperprolaktinemian syy**

- 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
 - idiopaattinen hyperprolaktinemia
 - mikroadenooma
 - joskus makroadenooma (usein leikkaushoitoon yhdistettynä)
- leikkaushoito
 - makroadenooma

Dopamiiniagonistit

- **kaberkoliini** (Dostinex, Cabaser)
 - tehokkain ja paremmin siedetty
 - pitkävaikuttainen, annostelu 1-2 x /vi
- **bromokriptiini** (Parlodel)
 - päivittäinen annostelu
 - usein sivuvaikutuksia
- **kinagolidi** (Norprolac)
 - päivittäinen annostelu
 - vähiten käytetty

Dopamiiniagonistit

- normalisoivat prolaktiinin yleensä nopeasti
 - kierrot ja **ovulaatiot** käynnistyvät
 - muista e-pillerit, jos ei raskaustoivetta!
- idiopaattinen hyperprolaktinemia voi parantua kokonaan
 - lääkityksen voi purkaa asteittain 1-2 v hoidon jälkeen
 - tarvittaessa aloitetaan hoito uudelleen
- pienentävät usein tehokkaasti mikroadenoomaa
 - sellan MRI-kontrolloidaan 1 v lääkityksen jälkeen
 - lääkitystä voi yrittää purkaa 2-3 v hoidon jälkeen
 - remissio 70%, uusiutuminen 30 % (hoito al. uudelleen)

Makroadenooman hoito

- lääkehoito usein ensisijainen
 - prolaktiini normalistuu ja tuumori pienentyy hitaammin
 - tarvitaan isommat annokset
 - myös oireet lievittyvät hitaammin
- leikkaushoito
 - jos adenooma ei reagoi lääkitykseen
 - jos potilas ei siedä isoja lääkeannoksia
 - suurissa adenoomissa kasvainmassan pienentäminen
 - jälkihoito lääkityksellä yleensä välttämätön
 - joskus sädehoidolla
 - voi aiheuttaa pysyvää hypopituitarismia

Hypotalaamiset amenorrean syyt

- Toiminnallinen häiriö
 - yleisin hypotalaamisen 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)
 - ravinnon saanti kulutukseen nähden liian vähäinen
- 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



Toiminnallinen hypotalaaminen amenorrea

- kuukautiskierron säätelyjärjestelmän voimakas jarruttuminen
 - pulssitainen GnRH-eritys häiriintyy →
 - gonadotropiinien erityys loppuu →
 - munasarjojen toiminta lamaantuu → hypoestrogenismi
 - kuukautiset jäävät pois, kohtu pienenee, limakalvot ohentuvat
 - luu alkaa haurastua
 - hypogonadotrooppinen hypogonadismi (**FSH, LH ja estradioli matalat tai mittaamattomat**)
 - stressihormonit kohoavat
- energian puutos on keskeinen tekijä
 - rasvaprocentti, leptiini

Female Athlete Triad

energian puutos + amenorrea + osteoporoosi

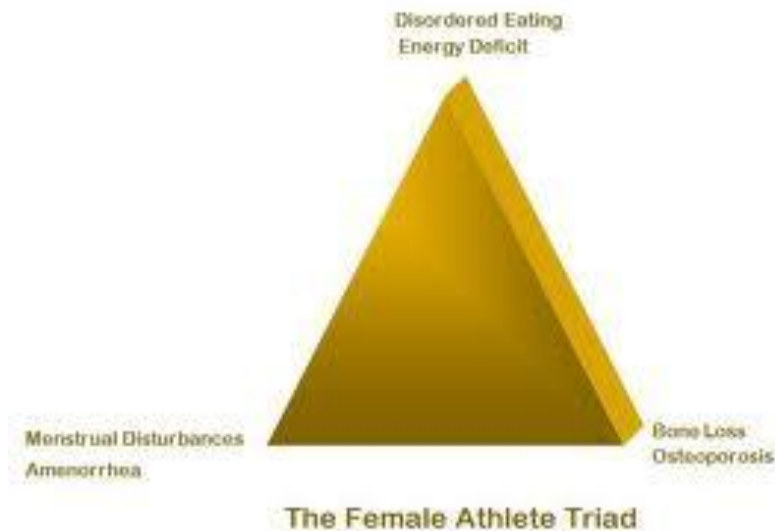


FIGURE 1. Low bone mineral density in a female athlete.

Toiminnallisen amenorrean hoito

- Pureudutaan perussyhyyn = elämäntapojen muutos
 - liikunnan ja stressin vähentäminen
 - monipuolinen ruokavalio ja painon kohotus
 - kehon toipuminen voi vaatia vuosien työn!
- Luun kunnosta huolehtiminen
 - hyvä ravitsemus
 - kalkki ja D-vitamiinilisä
 - hormonihoito (estrogeeni) ei korjaa luuta
- Moniammatillinen yhteistyö
 - psykiatrinen hoito, jos todellinen syömishäiriö
 - ravitsemusterapeutti
- Hormonaalinen hoito
 - vain, jos vaikea krooninen tilanne (esim. puberteetin jouduttaminen)
 - ns. lääkekuukautiset naamioivat todellisen tilanteen



Amenorreapotilaan 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 status

- Voi olla "eka kerta" (muista hienovaraisuus ja oikea tekniikka!)
- Ulkosynnyttimet ja introitusalue
 - estrogeenivaikutuksen merkit (häpyhuulien kehitysaste, lima-/valkovuoto)
 - klitoris (virilisaatio)
 - immenkalvo (hymen imperforatus), löytyykö vagina? (kosteaa pumpulitikku, nuppisondi)
- Sisätutkimus (ei virgoille, kysy!)
 - emättimen limakalvot, kohdunsuun rakenne, kohdunkaulan erite
 - kohdun ja munasarjojen koko

- Ultraäänitutkimus

- Vaginaalisesti, jos mahdollista
 - Transrektaalisesti (virgot, rakennepoikkeavuudet)
 - Transabdominaalisesti (rakko täynnä)
- Kohdun rakenne ja koko (hypoplasia, ap-mitta)
- Endometriumien 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
 - tuumorit

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

- progestiini-koe (jo avohoidossakin)
- selvitetään potilaan omaa estrogeenituotantoa
 - jos vuoto tulee, endometrium on proliferoitunut =
potilas ei ole hypoestrogeeninen (mutta anovulatorinen)
vuotoa ei aina PCO:ssa (desidualisaatioreaktio
endometriumilla)
 - jos vuoto ei tule
 - estrogeenitaso on matala (endometrium viivamainen)
 - kohdun limakalvo ei toimi (Asherman)
 - estrogeeni-progestiini -koe
- esim. dydrogesteroni 10 mg/vrk 10 pvän ajan

- sellan (ja hypotalamuksen) MRI
 - hyperprolaktinemia yli 1000 mU/l
 - muu kasvainepäily
 - hypogonadotrooppinen hypogonadismi, joka ei selity funktionaalisella häiriöllä
- 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 (raskaustoive/ehkäisyntarve) ja elämäntilanne huomioidaan
 - syyn korjautuessa raskaus voi alkaa
 - muista ehkäisyntarve aloittaminen, jos raskaus ei-toivottu

Amenorrean hoito

- jos ei hypoestrogenismia (progestiinikoe+)
 - jaksottainen keltarauhashormoni (4 x vuodessa riittää)
 - E-pillerit (pco)
- jos hypoestrogenismi (esim. POF)
 - hormonikorvaushoito
 - kalkki + D-vitamiini
- jos luukatoa tai riski sen kehittymiseen
 - kalkki + D-vitamiini
 - osteoporoosilääkkeet vain erityisharkinnalla (endokrin. kons.)

Amenorrean hoito

- jos infertiliteetti
 - anovulaatio
 - ovulaation induktiohoidot
 - munasarjojen vajaatoiminta (POF, Turner)
 - lahjamunasoluhoido

lopuksi

- Yleisimmät amenorrean syyt ovat
 - PCO
 - hypotalaaminen toiminnallinen amenorrea
 - hyperprolaktinemia
 - POF

Kiitos ja
hyvää viikonloppua !

