

Primær amenore

Pawel Wilkosz

Tom Gunnar Tanbo

Agnethe Lund

Cecilie Hagemann

Nina Kristin Kemi

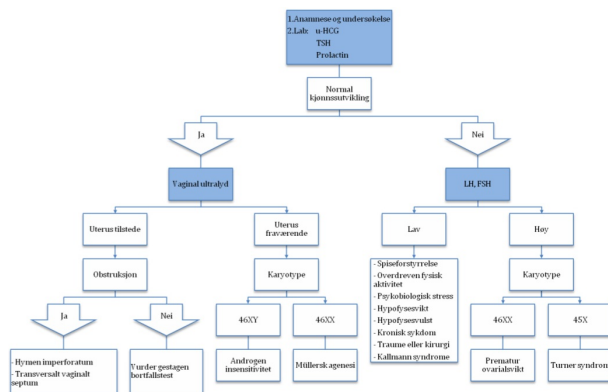
Anbefalinger

- *Vi foreslår at alle pasienter med primær amenoré henvises til gynekolog.
- *Vi foreslår bruk av algoritme for evaluering av primær amenoré.
- *Vi foreslår at pasienter med sjeldne tilstander henvises til senter med spesialkompetanse.
- *Vi anbefaler at pasienter med hyperprolaktinemi (med eller uten hypofysesvulster) behandles i samråd med endokrinolog.
- *Vi anbefaler ikke å gjøre gynekologisk undersøkelse dersom det ikke er nødvendig.

Litteratursøk

- *Pyramidesøk
- *Up to date
- *Pub-med
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)
- *Cochrane Database.

Algoritme for evaluering



Etiologi^{2,3}

Hypogonadotrop hypogonadisme (lav FSH og LH, lav østrogen)

- *Fysiologisk sen menarke (III)
- *Anoreksi og vekttap
- *Overdreven fysisk trening
- *Psykobiologisk «stress»
- *Kronisk sykdom
- *Kallmanns syndrom (kongenital manglende GnRH-sekresjon/manglende utvikling av GnRH neuroner mellom hypothalamus og hypofysen)^{4,5}, 1:50 000 kvinner
- *Hypofysesvikt (isolert LH eller FSH mangel og panhypopituitarisme)
- *Hypofysesvulster
 - *Prolaktinom^{6,7}
 - *Kraniofaryngeom^{8,9}
- *Andre benigne og maligne tumores
- *Traume eller kirurgi
- *Annen kongenital anomali (empty sella syndrom)

Hypergonadotrop hypogonadisme inkludert gonadal dysgenesi (unormal utvikling av ovariene) (høy FSH og LH, lav østrogen)

- *Mest vanlig er Turners syndrom og varianter (45,X karyotype), forekomst er 1:2000-5000, mens Swyers Syndrom (46, XY karyotype) forekommer blant 1:80 000^{1,10-13}
- *Enzymmangel som hindrer normal østrogenproduksjon, forårsaker mutasjon i CYP17 genet (17 α hydroksylase mangel, 17,20 -desmolase mangel)¹⁴
- *Gonadotropin reseptor mutasjon (LH reseptor mutasjon, FSH reseptor mutasjon)¹⁵
- *Ovarial agenesi
- *Iatrogen (bestråling eller kjemoterapi)^{16,17}
- *Autoimmun ovarialsvikt

Uterovaginale utviklingsavvik, normogonadotrop (II,III) (normal LH og FSH, normal østrogen)

- Hymen imperforatum, forekomst 1-2 % av primær amenore (II, III)¹⁸
- Medfødte misdannelser i uterus og vagina (fraværende endometrium, sjelden)¹⁸
- Müllersk agenesi (agenesi av uterus og vagina) (Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrom) forekomst 1:4000-10 000 (IV)^{18,20,21}
- Transversalt vaginalt septum (1:80 000)^{2,18}
- Androgen insensitivitet, forekomst 1:10 000, høy testosteron og karyotype 46XY (IV)^{22,23}

Andre årsaker

- Thyreoidaforstyrrelser²⁴
- Binyreforstyrrelser²⁵
- Gonadotropin resistens

Risikofaktorer

- Genetikk (familiær sen menarke)
- Spiseforstyrrelser
- Stor fysisk aktivitet
- Stress
- Kronisk sykdom

Diagnostikk²

Anamnese

- Pubertetsutvikling i familien
- Tidligere vekst
- Tidligere sykdommer
- Fysisk aktivitet
- Spisevaner
- Psykologisk og følelsesmessig stress
- Hodepine/synsfelt

Klinisk undersøkelse

- De fleste medfødte anomalier kan diagnostiseres ved klinisk undersøkelse
- Vurdering av sekundær kjønnskaraktistika: kjønnsbehåring (aksiller og pubes), brystutvikling (Tanners inndeling) (IV)
- Høyde og vekt
- Dysmorfe trekk, Turner stigmata, virilisering (IIA)
- Gynekologisk undersøkelse gjøres kun når sekundære kjønnskaraktistika er tilstede
 - Ikke nødvendig ved forsinket pubertet
 - Søndering av vagina med vattpinne
 - Evt. avtales til neste konsultasjon slik at pasienten er forberedt
 - Evt. rektal eksplorasjon
- Luktesans (Kallmanns syndrom)

Biokjemiske/laboratoriske undersøkelser

- Rutineundersøkelser: Østradiol, FSH, LH, PRL, TSH og urin-HCG
- Behovsprøvende undersøkelser: fritt testosteron, SHBG, androstendion, 17-OH-progesteron, karyotype, ANA antistoffer mot binyrebark, thyreoglobulin, mikrosomt thyreoidaantigen

Bildedagnostikk

- Ultralyd (vaginal, perineal, rektal eller abdominal) eller MR abdomen/bekken
- MR hypofyse
- Skjelettalder bestemt ved røntgenundersøkelse av hånd
- Menarke forventes normalt ved skjelettalder på 13-14 år
- Rtg. columna (skjelett malformasjoner)
- Rtg. urografi (nyre-abnormaliteter)
- DEXA scan (Dual energy X-ray absorptiometry scan) for vurdering av bentetthet

Andre undersøkelser

- Synsfeltundersøkelse
- Diagnostisk laparoskopi, evt. med gonadebiopsi (sjelden indisert)

Behandling¹

- *Jenter med begynnende pubertetsutvikling (forsinket pubertet)
 - *Berolige
 - *Avente
 - *Evt. gestagen bortfallstest
- *Hypoøstrogene tilstander
 - *Østrogen/gestagen substitusjonsbehandling (HRT), tablett eller plaster
 - *P-pille ved samtidig prevensjonsbehov (hypogonadotrop hypogonadisme)
 - *Ren østrogen tilstrekkelig ved fravær av uterus
- *Hyperprolaktinemi med eller uten tumor behandles av endokrinolog^{6,7,26}
 - *Dopamin agonister (cabergolin eller bromokriptin)
- *Ved 17 α hydroksylase mangel gis kortikosteroider sammen med østrogen (gestagen hvis pasienten har uterus)

Turner syndrome (IIa) 11

- *Obs! Starte så tidlig som mulig med veksthormon (i førskolealder), østrogen gis fra 12 – 15 års alder,
- *Øke gradvis og forsiktig for ikke å hemme veksten (følge skjelettalder), i samråd med barneendokrinolog
- *Ved skjelettalder 14 år kan full østrogendose (2 mg *østradiol*) gis, med tilskudd av gestagen (HRT) for å indusere blødning
- *Avklare evt. andre assosierte utviklingsavvik
 - *Ultralyd av aorta/hjertet (hjertefeil, coarctatio aortae)
 - *Rtg/CT urinveier (nyre/urinveismisdannelser)
 - *Nedsatt hørsel
- *Fjerning av XY gonader (testikler) pga risiko for malign utvikling (utføres vanligvis etter full pubertetsutvikling) (IV)^{2,27}
- *Drenasjeoperasjoner ved misdannelser med hematometra eller hematokolpos (som ved hymen imperforatum)¹⁸
- *Ved Mayer-Rokitansky-Küster-Mayer-Hauser syndrom utelukke andre utviklingsavvik²¹
 - *Skjelettmisdannelser
 - *Urinveispatologi
- *Korreksjon av manglende utvikling av vagina (Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrom eller androgen insensitivitet)¹⁸, se eget kapittel om genitale misdannelser
 - *Ikke-kirurgiske prosedyrer er å foretrekke
 - *Progressiv dilatasjon med vaginale dilatorer eller ved repeterte samleier
 - *Vecchietti operasjon (traksjonsprosedyre)
 - *Neovagina operasjon
- *Uterustransplantasjon
- *Eggdonasjon ikke tillatt i Norge

Oppfølging

Individuell i forhold til behandlingsregime

Komplikasjoner

- *Sen pubertetsutvikling kan hemme en normal psykoseksuell utvikling
- *Hypoøstrogene tilstander kan medføre redusert velvære og psykisk helse, lav benmasse/osteoporose, på lang sikt økt risiko for hjerte-kar sykdom og høyere dødelighet
- *Dysgerminom utvikling i 46,XY-gonader (sjelden før 20 års alder)^{2,27}
- *Turner syndrom har økt forekomst av (IIa)
 - *Forhøyede leverenzym (uklar årsak og betydning), østrogen behandling gir heller bedring enn forverring
 - *Øreproblemer (otitt) og hørseltap
 - *Autoimmune sykdommer (f.eks hypothyreose)
 - *Diabetes og metabolsk syndrom
 - *Hjertefeil og aortaneurisme
 - *Cøliaki og inflammatorisk tarmsykdom

Prognose

- *Generelt god, økt sykkelighet og dødelighet ved hypoøstrogene tilstander
- *Fertilitet
 - *Som regel kun mulig ved hypothalamisk/hypofysær svikt og ved mindre vaginale fusjonsdefekter
 - *Eggdonasjon mulig hvis kvinnen har normal uterus (ikke tillatt i Norge)
 - *Profylaktisk nedfrysning av ovarialvev før stråling og cytostatika, se eget kapittel

Referanser

1. Speroff L, Fritz A. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 8th edition.
2. Current evaluation of amenorrhea. Fertil Steril 2008 Nov;90(5 Suppl):S219-S225.
3. Hoffman B, Bradshaw KD. Delayed puberty and amenorrhea. Semin Reprod Med 2003 Nov;21(4):353-62.
4. Forni PE, Wray S. GnRH, anosmia and hypogonadotropic hypogonadism - Where are we? Front Neuroendocrinol 2014 Oct 13.

5. Seminara SB, Hayes FJ, Crowley WF, Jr. Gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann's syndrome): pathophysiological and genetic considerations. *Endocr Rev* 1998 Oct;19(5):521-39.
6. Patel SS, Bamigboye V. Hyperprolactinaemia. *J Obstet Gynaecol* 2007 Jul;27(5):455-9.
7. Pickett CA. Diagnosis and management of pituitary tumors: recent advances. *Prim Care* 2003 Dec;30(4):765-89.
8. Till K. Craniopharyngioma. *Childs Brain* 1982;9(3-4):179-87.
9. Lichter AS, Wara WM, Sheline GE, Townsend JJ, Wilson CB. The treatment of craniopharyngiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1977 Jul;2(7-8):675-83.
10. Rosen GF, Kaplan B, Lobo RA. Menstrual function and hirsutism in patients with gonadal dysgenesis. *Obstet Gynecol* 1988 May;71(5):677-80.
11. Classic pages in obstetrics and gynecology by Henry H. Turner. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology*, vol. 23, pp. 566-574, 1938. *Am J Obstet Gynecol* 1972 May 15;113(2):279.
12. Hawkins JR. Mutational analysis of SRY in XY females. *Hum Mutat* 1993;2(5):347-50.
13. Timmreck LS, Reindollar RH. Contemporary issues in primary amenorrhea. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003 Jun;30(2):287-302.
14. Goldsmith O, Solomon DH, Horton R. Hypogonadism and mineralocorticoid excess. The 17-hydroxylase deficiency syndrome. *N Engl J Med* 1967 Sep 28;277(13):673-7.
15. Beranova M, Oliveira LM, Bedecarrats GY, Schipani E, Vallejo M, Ammini AC, et al. Prevalence, phenotypic spectrum, and modes of inheritance of gonadotropin-releasing hormone receptor mutations in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Apr;86(4):1580-8.
16. Barrett A, Nicholls J, Gibson B. Late effects of total body irradiation. *Radiother Oncol* 1987 Jun;9(2):131-5.
17. Ahmed SR, Shalet SM, Campbell RH, Deakin DP. Primary gonadal damage following treatment of brain tumors in childhood. *J Pediatr* 1983 Oct;103(4):562-5.
18. Breech LL, Laufer MR. Mullerian anomalies. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009 Mar;36(1):47-68.
19. Buttram VC, Jr., Gibbons WE. Mullerian anomalies: a proposed classification. (An analysis of 144 cases). *Fertil Steril* 1979 Jul;32(1):40-6.
20. Cramer DW, Goldstein DP, Fraer C, Reichardt JK. Vaginal agenesis (Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome) associated with the N314D mutation of galactose-1-phosphate uridyl transferase (GALT). *Mol Hum Reprod* 1996 Mar;2(3):145-8.
21. Morcel K, Camborieux L, Guerrier D. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:13.
22. Amrhein JA, Meyer WJ, III, Jones HW, Jr., Migeon CJ. Androgen insensitivity in man: evidence for genetic heterogeneity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1976 Mar;73(3):891-4.
23. McPhaul MJ. Androgen receptor mutations and androgen insensitivity. *Mol Cell Endocrinol* 2002 Dec 30;198(1-2):61-7.
24. Krassas GE. Thyroid disease and female reproduction. *Fertil Steril* 2000 Dec;74(6):1063-70.
25. Moran C, Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Fruzzetti F, Ibanez L, et al. 21-Hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2000 Dec;183(6):1468-74.
26. Touraine P, Plu-Bureau, Beji C, Mauvais-Jarvis P, Kuttann F. Long-term follow-up of 246 hyperprolactinemic patients. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001 Feb;80(2):162-8.
27. Manuel M, Katayama PK, Jones HW, Jr. The age of occurrence of gonadal tumors in intersex patients with a Y chromosome. *Am J Obstet Gynecol* 1976 Feb 1;124(3):293-300.