

Sekundær amenore og oligomenore

Pawel Wilkosz

Tom Gunnar Tanbo

Fride Efsted Austad

Litteratursøk

- *Pyramidesøk
- *Up to date
- *Pub-med
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)
- *Cochrane Database,
- *(Royal College of Obstetricians & Gynecologists
- *Danske og svenske retningslinjer)

ICD - 10

- *N91.1 Sekundær amenore
- *N91.4 Sekundær oligomenore

Definisjon

Sekundær amenoré – hos kvinner med tidligere regelmessig menstruasjon - ingen vaginal blødning i løpet av 3 måneder; hos kvinner med tidligere uregelmessig menstruasjon - ingen vaginal blødning i løpet av 12 måneder^{1,2} (Speroff, up to date – ingen mens ila 6 mndr eller ingen mens ila en ekvivalent av 3 siste sykluser.)

Oligomenoré – blødningsintervall > 35 dager – seks måneder/mindre en 9 sykluser ila 1 år¹

Forekomst

Amenoré oppstår in 3-4 % hos kvinner i reproduktiv alder som ikke er gravide/ammer eller er menopausale (POF)¹

Etiologi/Patogenese

De fleste årsaker av primær og sekundær amenoré er lignende¹ og hver årsak til sekundær amenoré kan også være årsaken til primær amenoré³

Hypotalamisk/hypofysær svikt

- *Vekttap og spiseforstyrrelser (anorexia nervosa og bulimia)
- *Eksessiv trening (maraton løpere, ballett dansere)
- *Stress
- *Intrakraniell kirurgi
- *Bestråling
- *Kallmanns syndrom⁴
- *Sarkoidose
- *Tuberkulose
- *Sheehan syndrom
- *Idiopatisk

Hypotalamisk/hypofysær dysfunksjon

- *Polycystisk ovariesyndrom (se eget kapittel)
- *Non-PCOS related causes of normogonadotrophic anovulation – functional hypothalamic amenorrhoea⁵
- *Vekttap og spiseforstyrrelser (anorexia nervosa og bulimi)
- *Eksessiv trening (maraton løpere, ballett dansere)
- *Leptin mangel^{6,7}
- *Kroniske sykdommer (diabetes mellitus⁸, nyre, lever, lunge sykdommer, morbus Addison)

Ovariell svikt

- *Climacterium praecox
- *(Premature ovarian failure (menopause før 40 års alder. 1-5 % av kvinner) (Speroff)
- *Autoimmun ovarialsvikt (inkludert autoimmun polyglandulær endokrinopati)
- *Gonadotropinresistente ovarier (Savage syndrom)^{9,10}
- *Galactosemia¹¹
- *Iatrogen (bestråling, kjemoterapi kirurgi)¹²
- *Gonadedysgenesi

- ^o Infeksjoner (kuma tuboovarial abscess^{13,14})
- ^o Autosomale gen mutasjoner¹⁵

Medfødte eller ervevede sykdommer i uterus og/eller vagina

- ^o Aplasi av uterus og/eller vagina^{16,17}
- ^o Vertikale fusionsdefekter¹⁷
- ^o Ashermans syndrom¹⁸
 - ^o sekundær etter uterin/cervical kirurgi; revisio- spesielt postpartum, konisering
 - ^o sekundær til infeksjoner; PID, IUD relatert, tuberkulose, schistosomiasis
- ^o Androgen insensitivitet (testikulær feminisering)^{19,20}
- ^o Endometrieablasjon

Hyperprolaktemi med hypofysetumor¹

- ^o Prolaktinom

Hyperprolaktemi uten hypofysetumor¹

- ^o Medikamenter (metoklopramid, antipsykotika)
- ^o Hypothyreose
- ^o Uremi
- ^o Sykdommer i hypothalamus
- ^o Idiopatisk

Hypotalamisk/hypofysær tumor uten hyperprolaktinemi

- ^o Kraniofaryngom, germinoma, sarcoid/tubercular granuloma, dermoid cyster, adenomer

Risikofaktorer

- ^o Avhenger av etiologi
- ^o Store postpartum blødninger – Sheehans syndrom
- ^o Revisio/multiple revisio/postpartum revisio – Asherman syndrom¹⁸

Diagnostikk

Klinisk undersøkelse med helst vaginal ultralyd

- ^o Høyde og vekt (BMI)
- ^o Fettfordeling
- ^o Akne og hirsutisme
- ^o Acanthosis nigricans, pigmentasjon av huden
- ^o Galaktore
- ^o Struma

Biokjemiske/laboratoriske undersøkelser

- ^o Basale laboratorieprøver
 - ^o Urin hCG, s-hCG
 - ^o s-TSH
 - ^o s-Prolactin
 - ^o FSH
 - ^o Estrogen status (gestagen test, vurdering av endometrium ved ultralyd,
 - ^o s-østradiol)
- ^o Ved androgenisering
 - ^o Testosteron
 - ^o Androstendion
 - ^o SHBG
 - ^o DHEA-S
 - ^o 17-OH-progesteron
 - ^o ACTH-test
 - ^o Test på insulinresistens
- ^o Ved ovarieell svikt
 - ^o Karyotype
 - ^o ANA
 - ^o Antistoffer mot binyre, thyreoglobulin, mikrosomalt thyreoidaantigen, parietalceller, pankreasøyceller

Andre undersøkelser

- *Gestagentest (medroxyprogesteronacetat 10 mg i 10 dager)
- *Estrogen/gestagen test (estradiol 1 mg/d i 35 dager, gestagen 10 mg /d fra 26-35 dag)
- *hysteroskopi
- *MR/CT hypofyse
- *laparoskopi med biopsi (sjelden indisert) – ikke anbefalt (Berek)
- *Synsfeltundersøkelse

Oversikt over diagnostiske tester med funn

WHO gruppe	Ø2	FSH	LH	PRL	TSH	Gestagen test*	Bildedagnostikk
I		-	-	-	-	Neg	CT, MR **
II	-	-	-	-()	-	Pos	UL ***
III				-	-	Neg	-
IV	-	-	-	-	-	Neg	UL, MR***
V					-	Neg	CT, MR**
VI				()	(evt.)	Neg	-
VII				-	-	Neg	CT, MR**

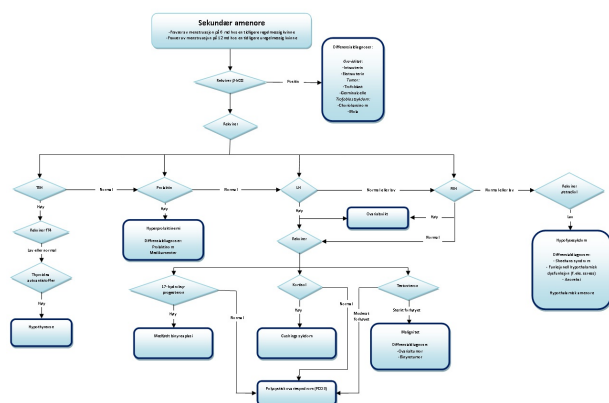
* positiv gestagentest betyr blødning

** hypofyse

*** lille bekken

Algoritme for evaluering (Flytskjema)

BILDET HAR FOR DÅRLIG KVALITET - MÅ FÅ ORIGINALBILDET TILSENDT



Differensialdiagnoser

- *Graviditet
- *Amning
- *Menopause
- *Hypothyreose

Behandling

- ***Barneønske**
 - *WHO I: daglige injeksjoner av FSH/HMG eller pulsatil GnRH-infusjon
 - *WHO II: Klomifencitrat, FSH, ovarieell elektrokoagulering
 - *WHO III: HRT, kortikosteroider, oocyttodonasjon
 - *WHO IV: som oftest ikke mulig, kirurgi i noen tilfelle (Asherman)
 - *WHO V og VI: Cabergolin eller bromokriptin
 - *WHO VII: FSH- eller HMG-injeksjoner
- ***Ikke barneønske**
 - *HRT ved alle hypøstrogene tilstander (p-pille ved prevensjonsbehov)
 - *Behovet for induksjon av regelmessige avbrudsblødninger ved amenoré/oligomenoré og endogen østrogenproduksjon er uavklart
 - *Cabergolin eller bromokriptin ved hyperprolaktinemi med eller uten tumor^{21,22}
 - *Kognitiv behavioral terapi²³
 - *Leptin administrasjon (eksperimental)²⁴

Oppfølging

Individuell i forhold til behandlingsregime

Komplikasjoner

- *Til amenore: osteoporose ved hypoøstrogene tilstander
- *Til ovulasjonsinduksjon: ovarielt hyperstimuleringsyndrom

Prognose

- *Generelt god
- *Fertilitet avhengig av WHO-klassifisering
- *Økt sykkelighet ved hypoøstrogene tilstander og ved insulinresistent PCOS

Råd og pasientinformasjon

- *Regulering av under- og overvekt
- *Råd om trening
- *Websider
 - *Anoreksia og Bulimia foreningen
 - [National Eating Disorders Association](#)
 - *Amerikansk pasientforening for prematur ovarialsvikt
 - *Internasjonal pasientorganisasjon for hypogonadal hypogonadisme [Helping You to be POsitive about Hypogonadotrophic Hypogonadism \(HYPOHH\)](#)
 - *[Patient information: Absent or irregular periods \(The Basics\)](#)

Referanser

1. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril* 2008 Nov;90(5 Suppl):S219-S225.
2. Roberts-Wilson TK, Spencer JB, Fantz CR. Using an algorithmic approach to secondary amenorrhea: Avoiding diagnostic error. *Clin Chim Acta* 2013 Aug 23;423:56-61.
3. Golden NH, Carlson JL. The pathophysiology of amenorrhea in the adolescent. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1135:163-78.
4. Forni PE, Wray S. GnRH, anosmia and hypogonadotropic hypogonadism - Where are we? *Front Neuroendocrinol* 2014 Oct 13.
5. Lauritsen MP, Pinborg A, Loft A, Petersen JH, Mikkelsen AL, Bjerre MR, et al. Revised criteria for PCOS in WHO Group II anovulatory infertility - a revival of hypothalamic amenorrhoea? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014 Sep 26.
6. Warren MP, Voussoughian F, Geer EB, Hyle EP, Adberg CL, Ramos RH. Functional hypothalamic amenorrhea: hypoleptinemia and disordered eating. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 Mar;84(3):873-7.
7. Miller KK, Grinspoon S, Gleysteen S, Grieco KA, Ciampa J, Breu J, et al. Preservation of neuroendocrine control of reproductive function despite severe undernutrition. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Sep;89(9):4434-8.
8. Gaete X, Vivanco M, Eyzaguirre FC, Lopez P, Rhumie HK, Unanue N, et al. Menstrual cycle irregularities and their relationship with HbA1c and insulin dose in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Fertil Steril* 2010 Oct;94(5):1822-6.
9. Kim MH. "Gonadotropin-resistant ovaries" syndrome in association with secondary amenorrhea. *Am J Obstet Gynecol* 1974 Sep 15;120(2):257-63.
10. Tapanainen JS, Vaskivuo T, Aittomaki K, Huhtaniemi IT. Inactivating FSH receptor mutations and gonadal dysfunction. *Mol Cell Endocrinol* 1998 Oct 25;145(1-2):129-35.
11. Kaufman FR, Kogut MD, Donnell GN, Goebelsmann U, March C, Koch R. Hypergonadotropic hypogonadism in female patients with galactosemia. *N Engl J Med* 1981 Apr 23;304(17):994-8.
12. Stillman RJ, Schinfeld JS, Schiff I, Gelber RD, Greenberger J, Larson M, et al. Ovarian failure in long-term survivors of childhood malignancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981 Jan;139(1):62-6.
13. Morrison JC, Givens JR, Wiser WL, Fish SA. Mumps oophoritis: a cause of premature menopause. *Fertil Steril* 1975 Jul;26(7):655-9.
14. Alper MM, Garner PR, Seibel MM. Premature ovarian failure. Current concepts. *J Reprod Med* 1986 Aug;31(8):699-708.
15. Nishi Y, Hamamoto K, Kajiyama M, Kawamura I. The Perrault syndrome: clinical report and review. *Am J Med Genet* 1988 Nov;31(3):623-9.
16. Buttram VC, Jr., Gibbons WE. Mullerian anomalies: a proposed classification. (An analysis of 144 cases). *Fertil Steril* 1979 Jul;32(1):40-6.
17. Breech LL, Laufer MR. Mullerian anomalies. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009 Mar;36(1):47-68.
18. Klein SM, Garcia CR. Asherman's syndrome: a critique and current review. *Fertil Steril* 1973 Sep;24(9):722-35.
19. 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.
20. McPhaul MJ. Androgen receptor mutations and androgen insensitivity. *Mol Cell Endocrinol* 2002 Dec 30;198(1-2):61-7.
21. Patel SS, Bamigboye V. Hyperprolactinaemia. *J Obstet Gynaecol* 2007 Jul;27(5):455-9.
22. Pickett CA. Diagnosis and management of pituitary tumors: recent advances. *Prim Care* 2003 Dec;30(4):765-89.
23. Berga SL, Marcus MD, Loucks TL, Hlastala S, Ringham R, Krohn MA. Recovery of ovarian activity in women with functional hypothalamic amenorrhea who were treated with cognitive behavior therapy. *Fertil Steril* 2003 Oct;80(4):976-81.
24. Welt CK, Chan JL, Bullen J, Murphy R, Smith P, DePaoli AM, et al. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med* 2004 Sep 2;351(10):987-97.
25. Speroff L, Fritz A. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 8th edition