



UNIwersytet Medyczny
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

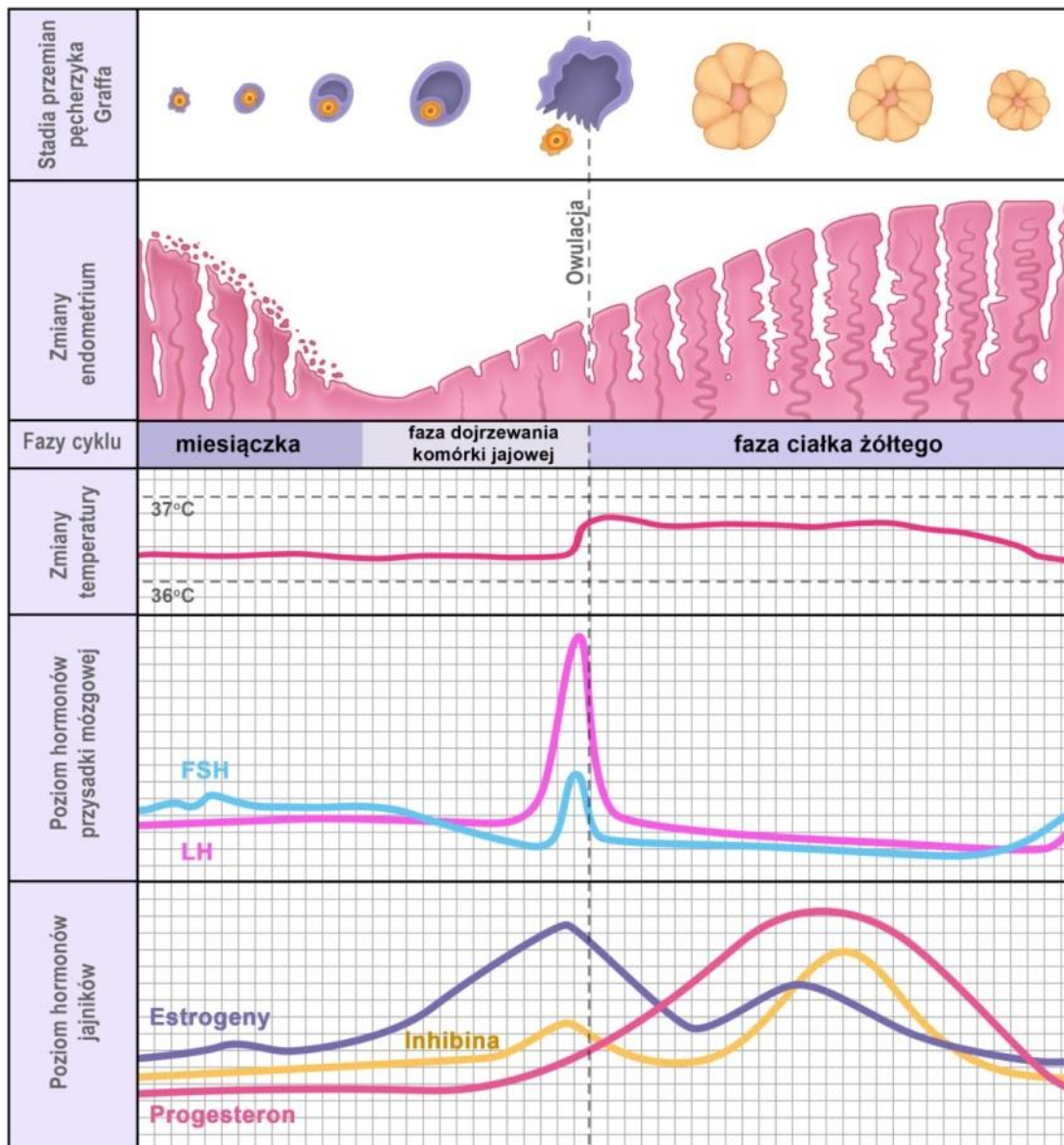
Zaburzenia miesiączkowania

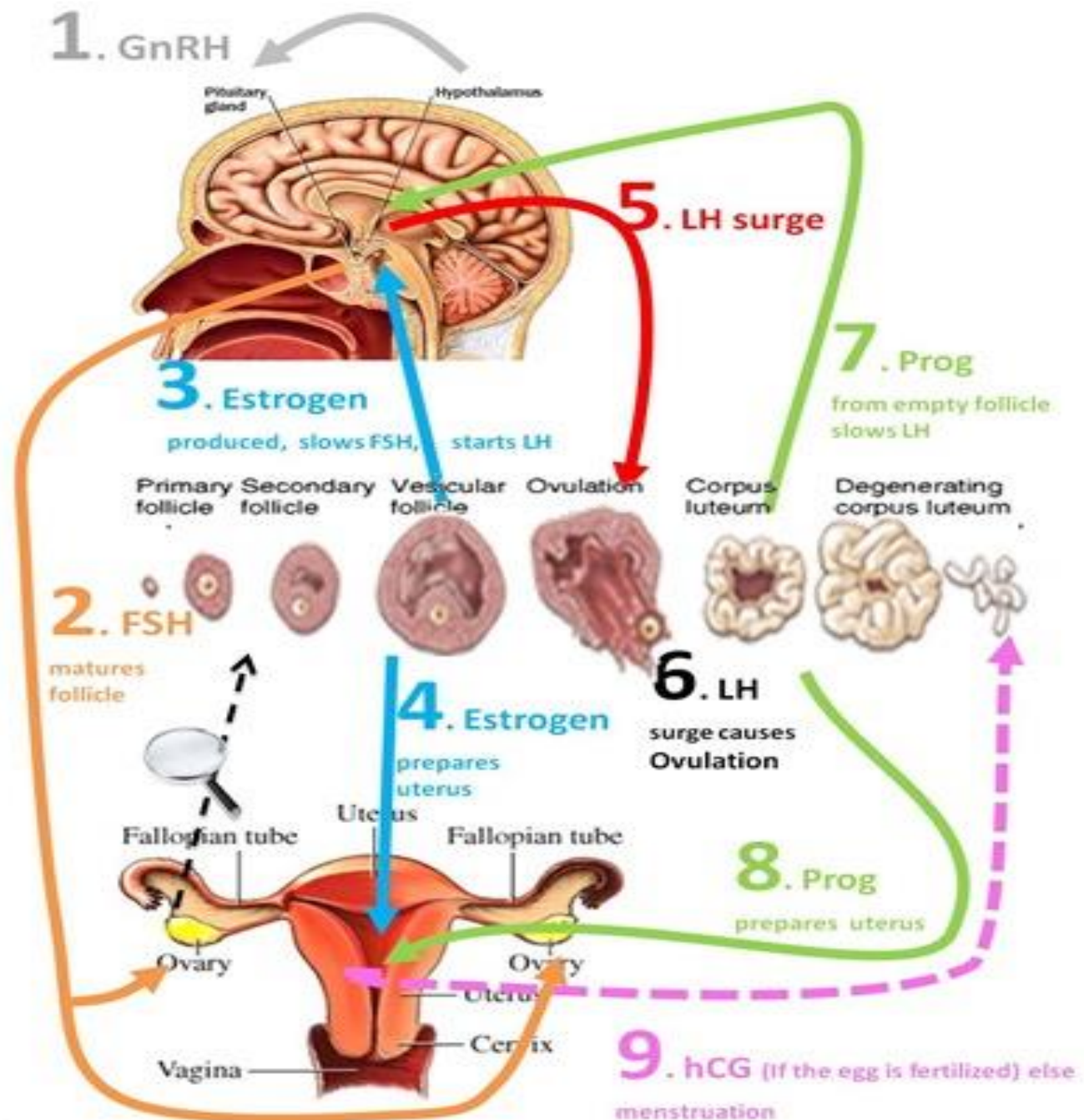
Agata Mierzwicka

Katedra i Klinika Endokrynologii,
Diabetologii i Leczenia Izotopami



Cykl miesięczkowy







Prawidłowy cykl miesięczkowy - *eumenorrhoea*

Regularnie powtarzające się krwawienia miesięczne są najbardziej widocznym klinicznym objawem prawidłowego cyklu miesięcznego, któremu towarzyszy jajczkowanie



Prawidłowy cykl miesięczkowy - *eumenorrhoea*

Inne znamiona owulacji:

- Ocena śluzu szyjkowego
- Pomiar temperatury ciała (w fazie lutealnej $\uparrow 0,4-0,8^{\circ}\text{C}$)
- Pomiar stężenia progesteronu ($> 5 \text{ ng/ml}$)
- Ocena wielkości pęcherzyka Graafa w USG (16-20 mm)
- Ocena grubości endometrium
- Ocena stężenia estradiolu (150-350 pg/ml)





Prawidłowy cykl miesięczkowy - *eumenorrhoea*

- **Prawidłowa długość cyklu: 21-35 dni**
- **Długość krwawienia: 3-5 dni (maksymalnie 7 dni)**
- **Obfitość krwawienia: 30-80 ml krwi na cykl**



Brak miesiączki - *amenorrhoea*

Pierwotny brak miesiączki (*amenorrhoea primaria*):

- brak samoistnej pierwszej miesiączki u 14-latki współistniejący z zaburzeniami wzrastania lub brakiem rozwoju drugorzędowych cech płciowych
- brak samoistnej pierwszej miesiączki u 16-latki, niezależnie od prawidłowego wzrostu i rozwoju drugorzędowych cech płciowych

Wtórny brak miesiączki (*amenorrhoea secundaria*):

- brak krwawień przez okres równy co najmniej długości 3 wcześniejszych cykli miesięcznych albo przez 6 miesięcy



Cykl miesięczkowy zaburzony

Długość cyklu:

- Częste miesiączki: cykl krótki < 21 dni lub liczba miesiączek > 14 w roku (*polymenorrhoea*)
- Rzadkie miesiączki: cykl zbyt długi > 35 dni lub liczba miesiączek < 8 w roku (*oligomenorrhoea*)

Długość i obfitość krwawienia:

- Skąpe i krótkotrwałe (*hypomenorrhoea*)
- Nadmiernie obfite i długotrwałe (*hypermenorrhoea*)
- Krwotoczne miesiączki (*menorrhagia*)
- Obfite, acykliczne (*metrorrhagia*)



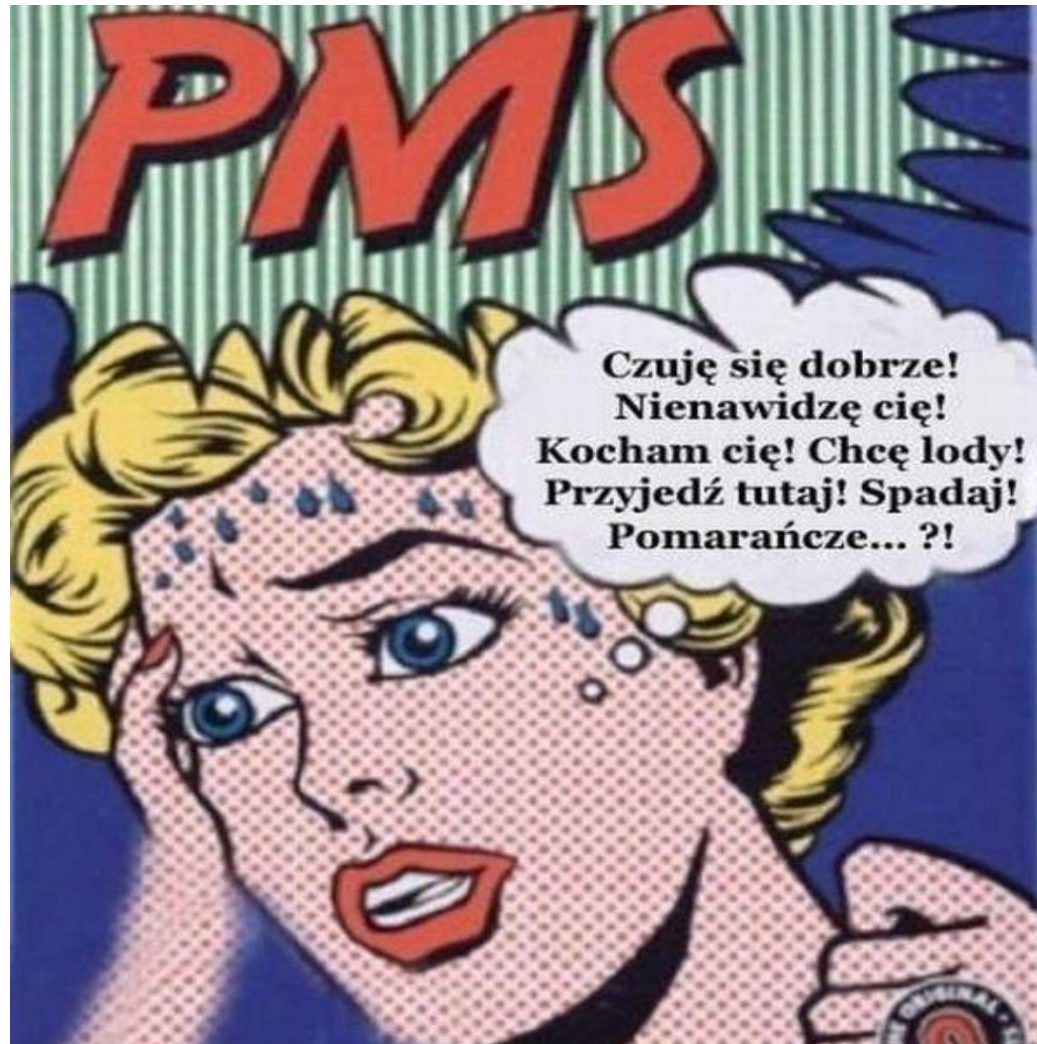
Cykl miesięczkowy zaburzony

Bolesność w cyklu:

- **Fizjologiczna:**
 - bolesność w czasie krwawienia (objaw prawidłowego cyklu)
 - ból owulacyjny
 - ból piersi w II fazie cyklu
- **Bolesność w okresie okołomiesięczkowym i w czasie krwawienia (*algomenorrhoea*)**
- **Jeżeli występują objawy wegetatywne (wymioty, bóle głowy, zasłabnięcia) – zespół bolesnego miesięczkowania (*dysmenorrhoea*)**



Cykl miesięczkowy zaburzony – PMS ?





PMS (*premenopausal syndrome*) zespół napięcia przedmiesiączkowego

- **rozpoznanie wg ICD-10**
- **grupa uciążliwych objawów natury fizycznej, behawioralnej i psychologicznej pojawiających się u pacjentek regularnie w fazie lutealnej cyklu miesięczkowego i ustępujących z chwilą pojawienia się miesiączki**
- **objawy zespołu najbardziej odczuwalne są w wieku 25-35 lat**
- **PMS – 30-40% kobiet miesiączkujących (do 95%)**



PMDD (*premenstrual dysphoric disorder*) **przedmiesiączkowe zaburzenia dysforyczne**

- **rozpoznanie wg DSM-IV**
- **ciężka postać PMS, w której nasilone są objawy, zwłaszcza ze strony psychicznej**
- **2-6% kobiet miesiączkujących**



PMS i PMDD – przyczyny i leczenie

Przyczyny nie do końca poznane:

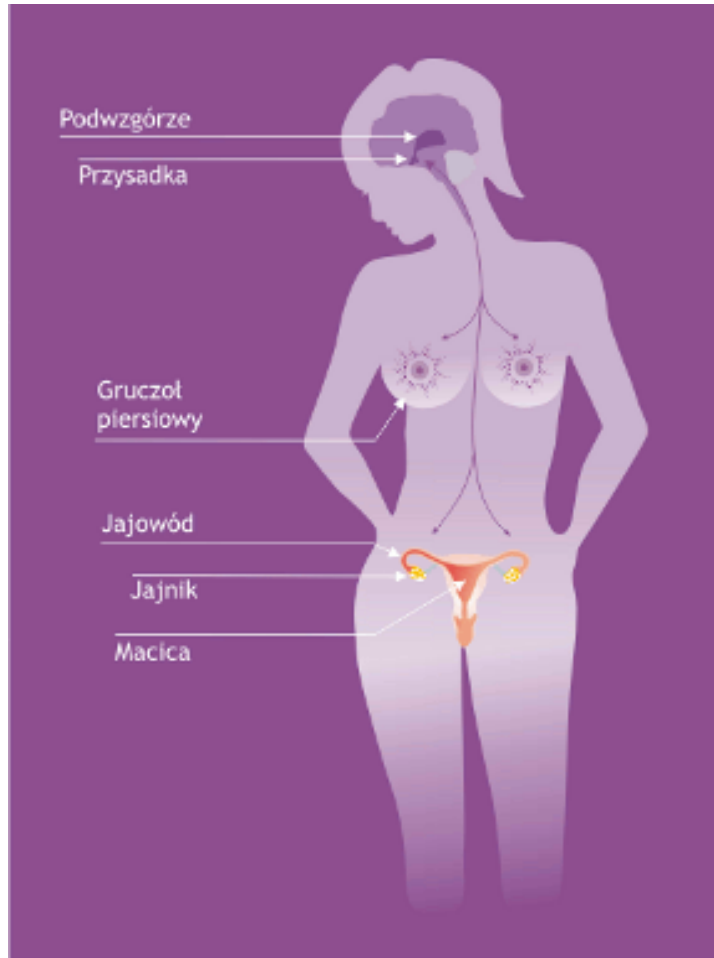
- **cykliczne zmiany czynności jajników i związane z tym wahania stężeń żeńskich hormonów płciowych**
- **predyspozycja genetyczna**
- **wpływem estradiolu i progesteronu na układy neuroprzekaźników centralnego układu nerwowego: serotoniny i kwasu gamma-aminomasłowego (GABA)**

Leczenie w zależności od nasilenia objawów:

- **zmiana diety, unikanie używek, wysiłek fizyczny**
- **preparaty wielowitaminowe**
- **doustne leki antykoncepcyjne**
- **selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI) oraz selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny (SNRI)**



Przyczyny braku miesiączki



Fizjologiczne:

- przed *menarche*
- ciąża
- po laktacji
- menopauza

Nieprawidłowości w zakresie:

- OUN (podwzgórza)
- przedniego płata przysadki
- jajników
- drogi odpływu krwi miesięczkowej
- macicy jako narządu docelowego dla hormonów jajnikowych



Klasyfikacja zaburzeń miesiączkowania (wg WHO z 1976 r.)

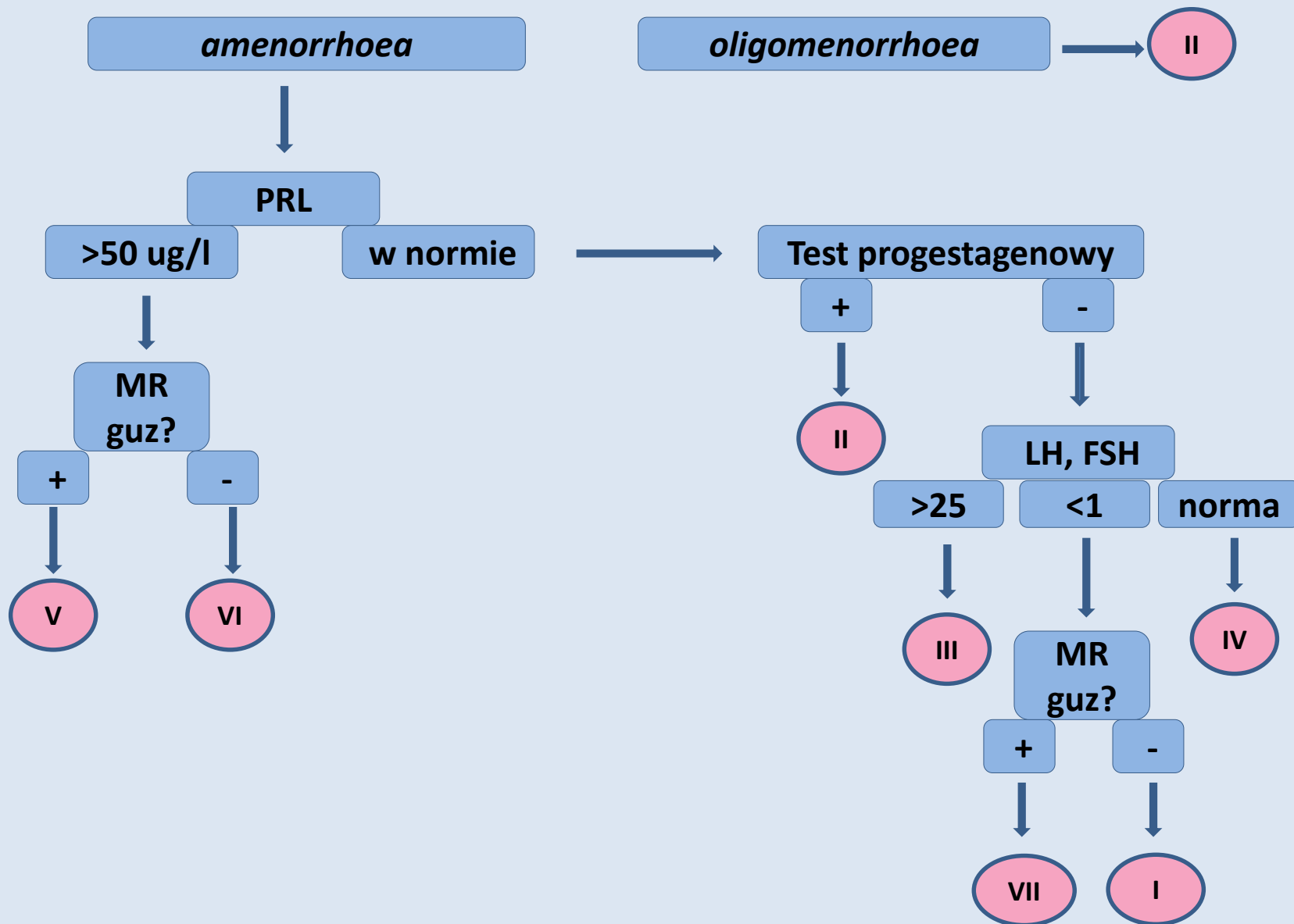
- 1. Niewydolność podwzgórzowo-przysadkowa**
- 2. Zaburzenia czynności osi podwzgórze-przysadka**
- 3. Pierwotna niewydolność jajników**
- 4. Wady lub uszkodzenia macicy**
- 5. Guzy okolicy podwzgórzowo-przysadkowej wydzielające prolaktynę**
- 6. Zaburzenia osi podwzgórzowo-przysadkowej z hiperprolaktynemią**
- 7. Guzy pozapalne lub pourazowe okolicy podwzgórzowo-przysadkowej**



Diagnostyka zaburzeń miesiączkowania

- 1. Wywiad** (rodzinny, stres, wahania masy ciała, ciąża, plany macierzyńskie, PM, OM, mlekotok, objawy ze strony OUN)
- 2. Badanie fizykane** (badania ginekologiczne, ocena wzrostu i dojrzałości płciowej, cechy hiperandrogenizacji, mlekotok, objawy ze strony OUN)
- 3. Badania laboratoryjne** (PRL, LH, FSH)
- 4. Badania obrazowe** (USG ginekologiczne, MR przysadki)
- 5. Czynnościowe testy hormonalne**
 - Progesteronowy (progesteron lub inny progestagen przez 7 dni)
 - Estro-progesteronowy
 - Test z GnRH
 - Test z klomifenem (antyestrogen)
- 6. Wykluczenie ciąży, porodu oraz chorób tarczycy, nadnerczy i innych ciężkich chorób układowych**

Zaburzenia miesiączkowania





Klasyfikacja zaburzeń miesiączkowania (wg WHO z 1976 r.)

1. Niewydolność podwzgórzowo-przysadkowa
2. Zaburzenia czynności osi podwzgórze-przysadka
3. Pierwotna niewydolność jajników
4. Wady lub uszkodzenia macicy
5. Guzy okolicy podwzgórzowo-przysadkowej wydzielające prolaktynę
6. Zaburzenia osi podwzgórzowo-przysadkowej z hiperprolaktynemią
7. Guzy pozapalne lub pourazowe okolicy podwzgórzowo-przysadkowej



Gr I Niewydolność podwzgórzowo-przysadkowa (hipogonadyzm hipogonadotropowy)

Główne cechy:

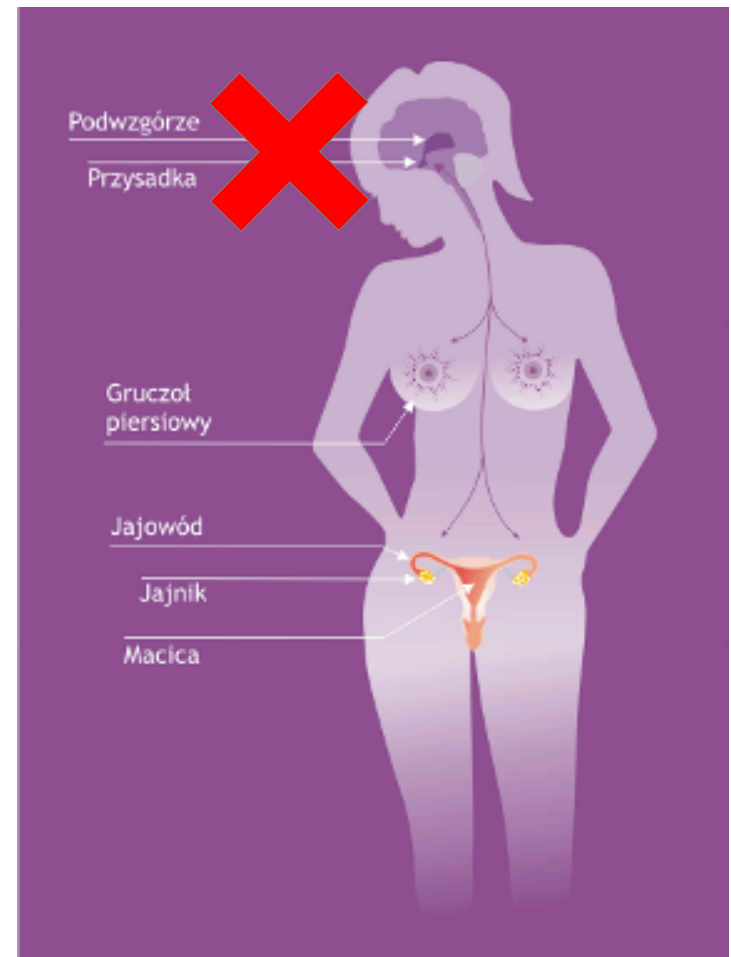
Pierwotny lub wtórny brak miesiączki

↓estradiol

↓LH, FSH

**Test z GnRH – brak odpowiedzi
albo zmniejszona rezerwa**

Test z klomifenem – ujemny





Gr I Niewydolność podwzgórzowo-przysadkowa - przyczyny

Wrodzony hipo-hipo:

- izolowany niedobór GnRH (+ zaburzenia węchu i smaku = zespół Kallmanna)

Nabyty hipo-hipo:

- zaburzenia czynności podwzgórza
- uszkodzenia podwzgórza i przysadki



Wrodzony hipogonadyzm hipogonadotropowy (wrodzony izolowany niedobór GnRH)

- hipogonadyzm spowodowany niedoborem gonadotropin (brak GnRH lub uszkodzenie receptorów dla GnRH) występujący u obu płci
- może wystąpić łącznie z upośledzeniem węchu i smaku
(zespół Kallmanna = niedorozwój opuszki węchowej i nieobecność w jądrach podwzgórza neuronów GnRH)
- mutacja genowa (m.in. genu *KAL1*)
- prawidłowy obraz podwzgórza i przysadki w badaniach obrazowych



Nabyty hipogonadyzm hipogonadotropowy

Zaburzenia czynności podwzgórza = przewlekły stres:

(nieprawidłowe lub zahamowane pulsacyjne wydzielanie GnRH)

- **Psychogeny**
- **Spowodowany niedożywieniem (*anorexia nervosa*)**
- **Spowodowany uprawianiem intensywnych ćwiczeń fizycznych**



↑ **KORTYZOL**



Nabyty hipogonadyzm hipogonadotropowy

Uszkodzenie układu podwzgórzowo-przysadkowego:

- Po przebytej operacji okolicy podwzgórzowo-przysadkowej
- Napromieniowanie okolicy podwzgórzowo-przysadkowej
- Poporodowe uszkodzenie przysadki



Zespół Sheehana

Ostra martwica przedniego płata przysadki w następstwie krwotoku poporodowego i wstrząsu pokrwotocznego

Reguła 4 „A”

1. Amenorrhoea – agalactia (niedobór gonadotropin i PRL)
2. Apatia (niedobór TSH)
3. Adynamia (niedobór ACTH, GH)
4. Alabastrowa bledość powłok ciała (niedobór MSH i ACTH)





Klasyfikacja zaburzeń miesiączkowania (wg WHO z 1976 r.)

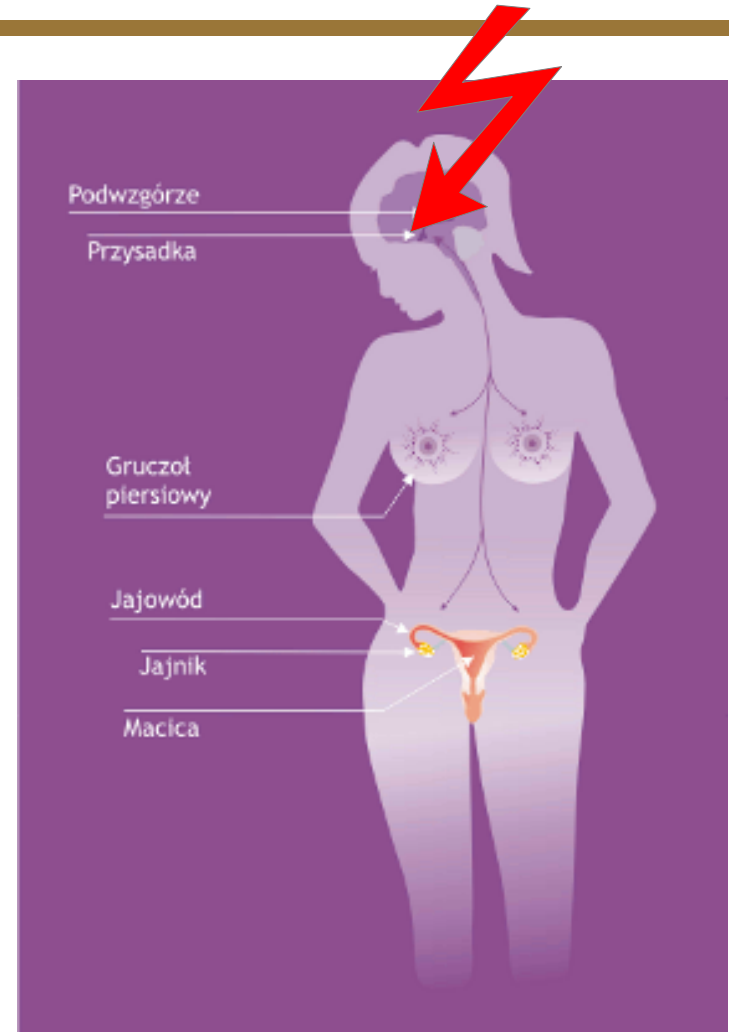
1. Niewydolność podwzgórzowo-przysadkowa
2. Zaburzenia czynności osi podwzgórze-przysadka
3. Pierwotna niewydolność jajników
4. Wady lub uszkodzenia macicy
5. Guzy okolicy podwzgórzowo-przysadkowej wydzielające prolaktynę
6. Zaburzenia osi podwzgórzowo-przysadkowej z hiperprolaktynemią
7. Guzy pozapalne lub pourazowe okolicy podwzgórzowo-przysadkowej



Gr II Zaburzenia czynności osi podwzgórze-przysadka

Główne cechy:

Zaburzenia rytmu miesiączkowania (*oligomenorrhoea*, cykle bezowulacyjne) lub brak miesiączki pozytywnie reagujący na progesteron





Gr II Zaburzenia czynności osi podwzgórze-przysadka

Najczęstsza przyczyna zaburzeń miesiączkowania

- 1. PCOS**
- 2. Zaburzenia miesiączkowania w okresie dojrzewania**
- 3. Krwawienia młodocianych**
- 4. Przewlekły podwzgórzowy brak owulacji**
- 5. Niewydolność ciała żółtego**



Zespół policystycznych jajników (PCOS)

- **najczęstsza endokrynopatia wśród kobiet w wieku reprodukcyjnym, stanowiąca około 6-25% w zależności od przyjętych kryteriów rozpoznania**
- **złożony zespół, na który składają się zaburzenia miesiączkowania, hiperandrogenizm, dysfunkcja jajnika oraz zaburzenia metaboliczne**
- **wykluczenie innych chorób przebiegających z hiperandrogenizmem (nieklasyczny przerost nadnerczy typu *late onset*, guzy jajnika i nadnerczy wydzielające androgeny), hiperprolaktynemii, dysfunkcji tarczycy**
- **etiopatogeneza nie jest do końca poznana**



Zespół policystycznych jajników (PCOS)

Figure 1: Hormonal interactions in the early follicular phase

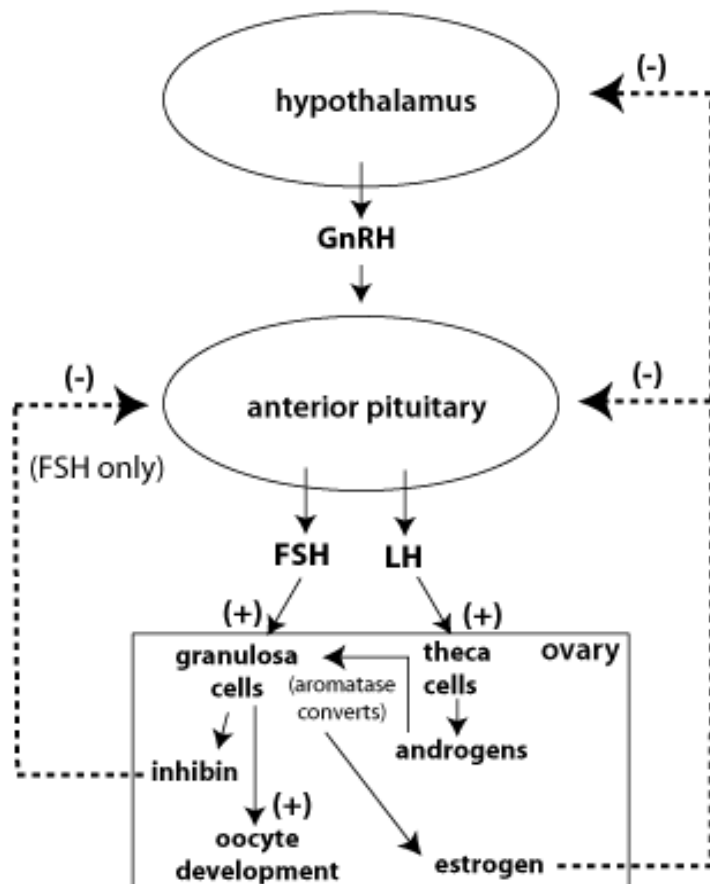
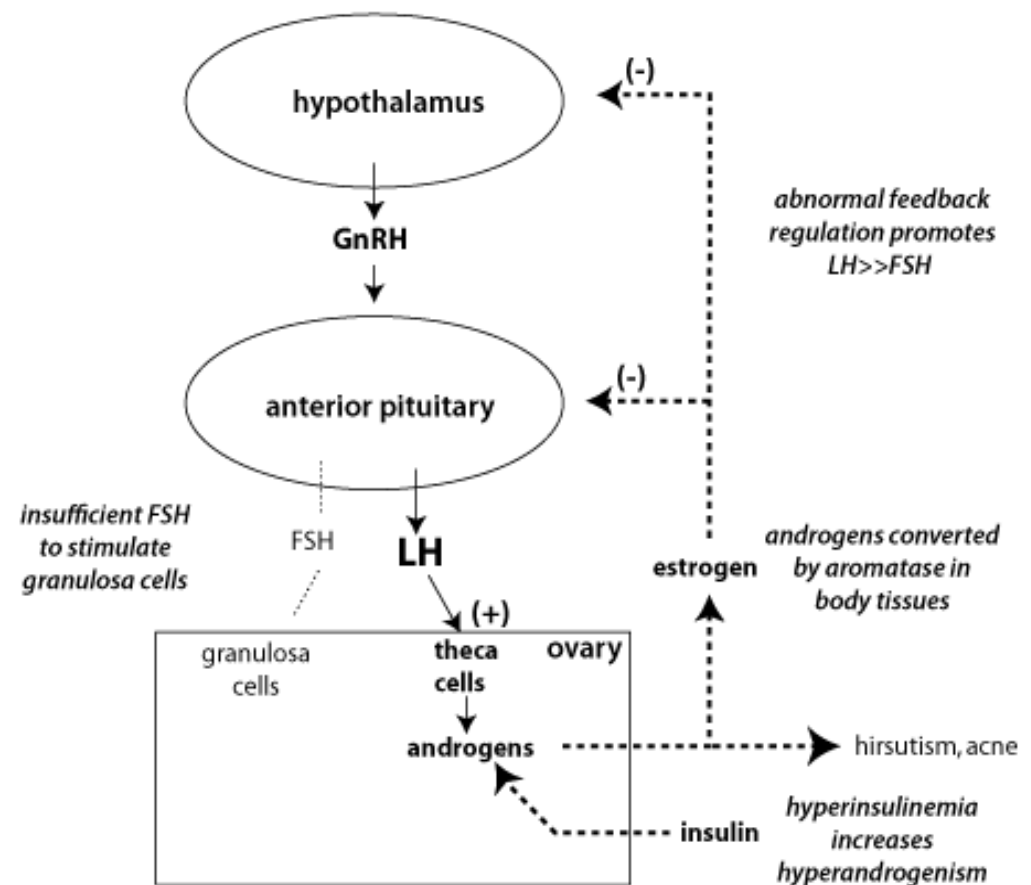
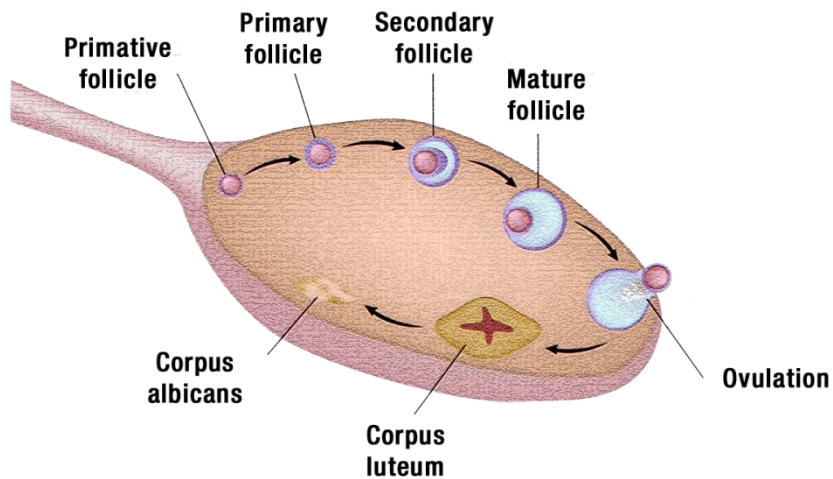


Figure 2: Hormonal interactions in PCOS

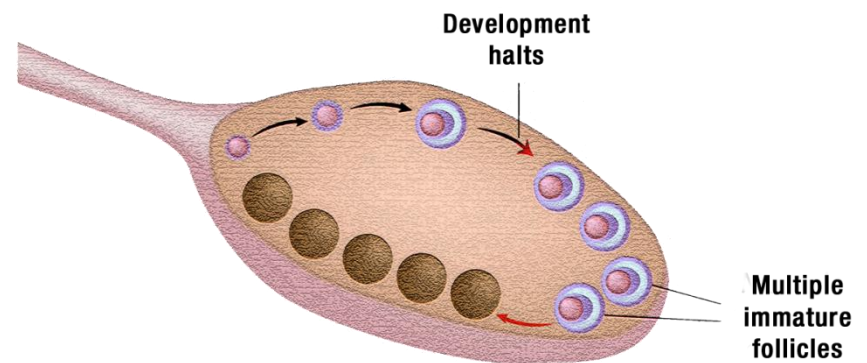




Zespół policystycznych jajników (PCOS)



Normal Ovary



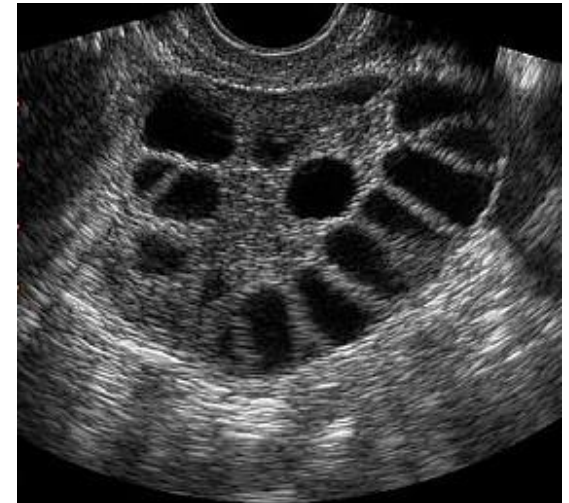
Polycystic Ovary



PCOS – kryteria rozpoznawania

Na podstawie kryteriów rotterdamskich PCOS można rozpoznać jeżeli spełnione są co najmniej 2 kryteria z 3:

- zaburzenia miesiączkowania o typie *oligomenorrhoea*/wtórny brak miesiączki z przewlekłym brakiem owulacji
- hiperandrogenizm kliniczny/biochemiczny
- obraz jajników policystycznych
(> 12 pęcherzyków o średnicy 2-9 mm
oraz/lub objętość jajnika > 10 ml)





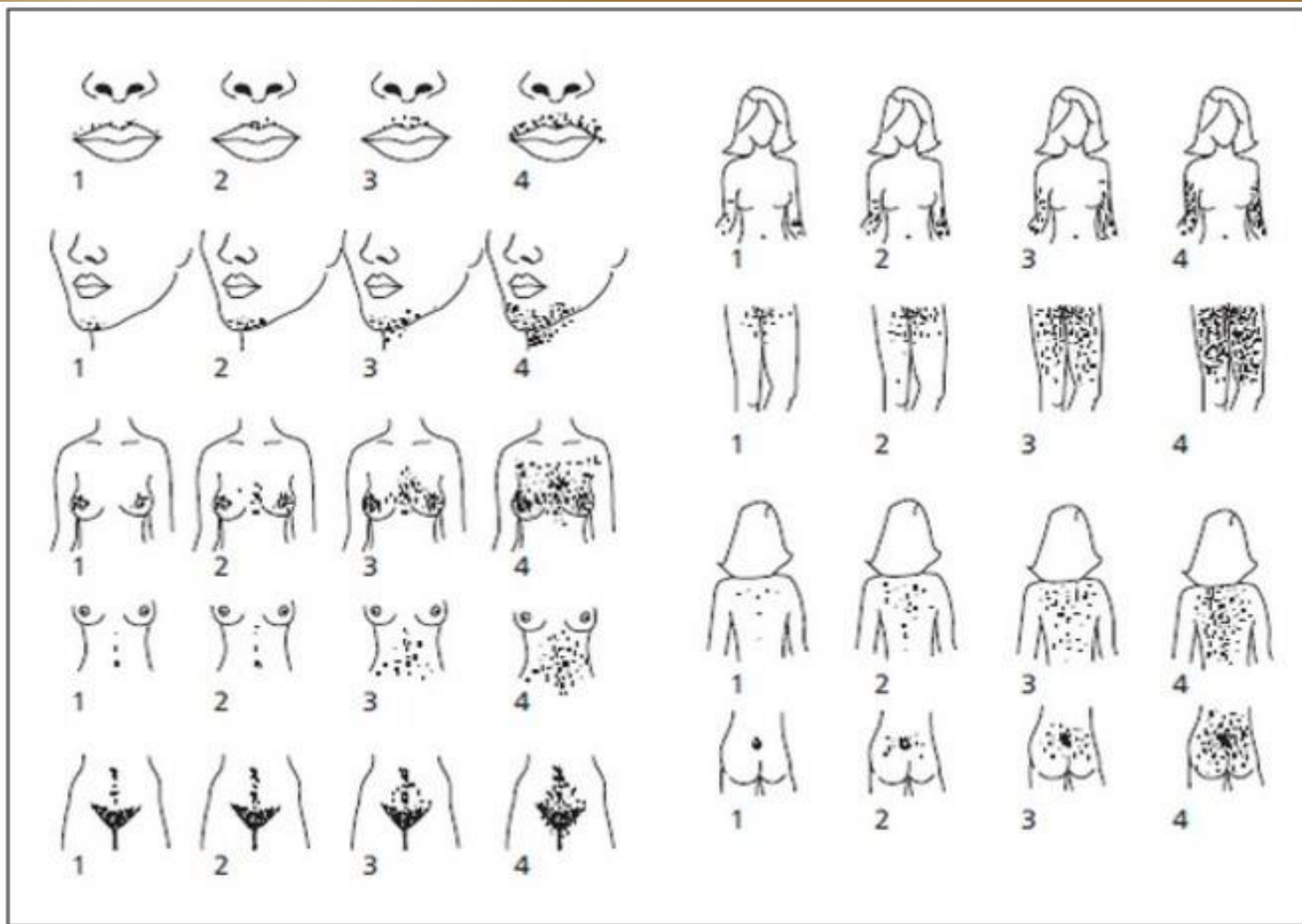
PCOS – wyniki badań

- $\uparrow$ LH, LH/FSH >2
- Niski progesteron i E2 przeważnie w normie
- Hiperandrogenemia ($\uparrow$ testosteron, androstendion, DHEA-S)
- $\downarrow$ SHBG ($\uparrow$ FAI)
- Hiperinsulinemia i insulinooporność
- Dyslipidemia



PCOS – hirsutyzm

Skala Ferrimana-Gallweya





PCOS – hirsutyzm

Skala Ferrimana-Gallweya





PCOS – konsekwencje kliniczne

- **Zespół metaboliczny (40%)**
 - **Otyłość zwłaszcza centralna (50%)**
 - **Nadciśnienie tętnicze (40%)**
 - **Zaburzenia gospodarki węglowodanowej i lipidowej**
- **Zwiększone ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych**
- **Niepłodność (37-75%)**
- **Zwiększone ryzyko poronień w I trymestrze ciąży (30-50%)**
- **Zwiększone ryzyko GDM, nadciśnienia tętniczego ciążowego, przedwczesnego porodu**
- **Zwiększone ryzyko hiperplazji i rozwoju raka endometrium**



PCOS – leczenie

- **Postępowanie nefarmakologiczne !**
(modyfikacja stylu życia, wysiłek fizyczny, redukcja masy ciała)
- **Metformina**
- **Plany macierzyńskie ?**
NIE – antykoncepcja hormonalna
TAK – stymulacja owulacji (cytrynian klomifenu)



Klasyfikacja zaburzeń miesiączkowania (wg WHO z 1976 r.)

1. Niewydolność podwzgórzowo-przysadkowa
2. Zaburzenia czynności osi podwzgórze-przysadka
3. Pierwotna niewydolność jajników
4. Wady lub uszkodzenia macicy
5. Guzy okolicy podwzgórzowo-przysadkowej wydzielające prolaktynę
6. Zaburzenia osi podwzgórzowo-przysadkowej z hiperprolaktynemią
7. Guzy pozapalne lub pourazowe okolicy podwzgórzowo-przysadkowej



Gr III Pierwotna niewydolność jajników

Główne cechy:

Brak miesiączki:

**Pierwotny + zaburzenia rozwoju
płciowego, dysgenezje**

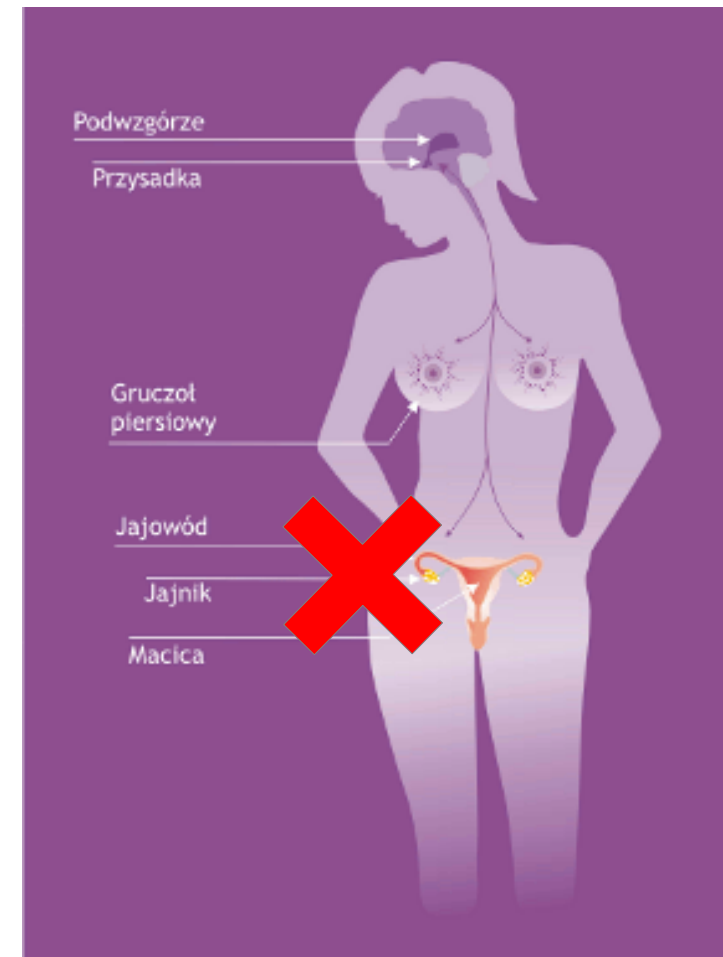
Wtórny (POF)

↓ estradiol

↑ FSH (> 40 IU/l), LH

Test z progesteronem – ujemny

Test z esto-progesteronowy – dodatni





Gr III Pierwotna niewydolność jajników

- **Dysgenezja gonad**
- **Przedwczesne wygasanie funkcji jajników (POF)**
- **Jatrogena:** po operacyjnym usunięciu jajników, po leczeniu przeciwnowotworowym chemoterapeutykami gonadotoksycznymi (np. cyklofosfamid, dakarbazyna, chlorambucyl)



Dysgenezja gonad

Gonada dysgenetyczna – narząd pozbawiony komórek rozrodczych charakterystycznych dla jajników/jąder, zbudowany głównie z tkanki włóknistej



Zespół Turnera

-45 XO

-45 XO/46 XX

-45 XO/46 XY



Zespół Swyera

- 46 XY



Przedwczesne wygasanie funkcji jajników (POF)

Zanik funkcji hormonalnej i rozrodczej u kobiet < 40 r.ż.

Przyczyny:

- **Przedwczesne wyczerpanie puli pęcherzyków** (mała pula wyjściowa lub zwiększone tempo atrezji)
- **Dysfunkcja pęcherzyków na skutek:**
 - defektów enzymatycznych w steroidogenezie
 - zaburzeń działania gonadotropin
 - procesów autoimmunologicznych



Klasyfikacja zaburzeń miesiączkowania (wg WHO z 1976 r.)

1. Niewydolność podwzgórzowo-przysadkowa
2. Zaburzenia czynności osi podwzgórze-przysadka
3. Pierwotna niewydolność jajników
4. Wady lub uszkodzenia macicy
5. Guzy okolicy podwzgórzowo-przysadkowej wydzielające prolaktynę
6. Zaburzenia osi podwzgórzowo-przysadkowej z hiperprolaktynemią
7. Guzy pozapalne lub pourazowe okolicy podwzgórzowo-przysadkowej



Gr IV Wady lub uszkodzenia macicy

Główne cechy:

Brak miesiączki:

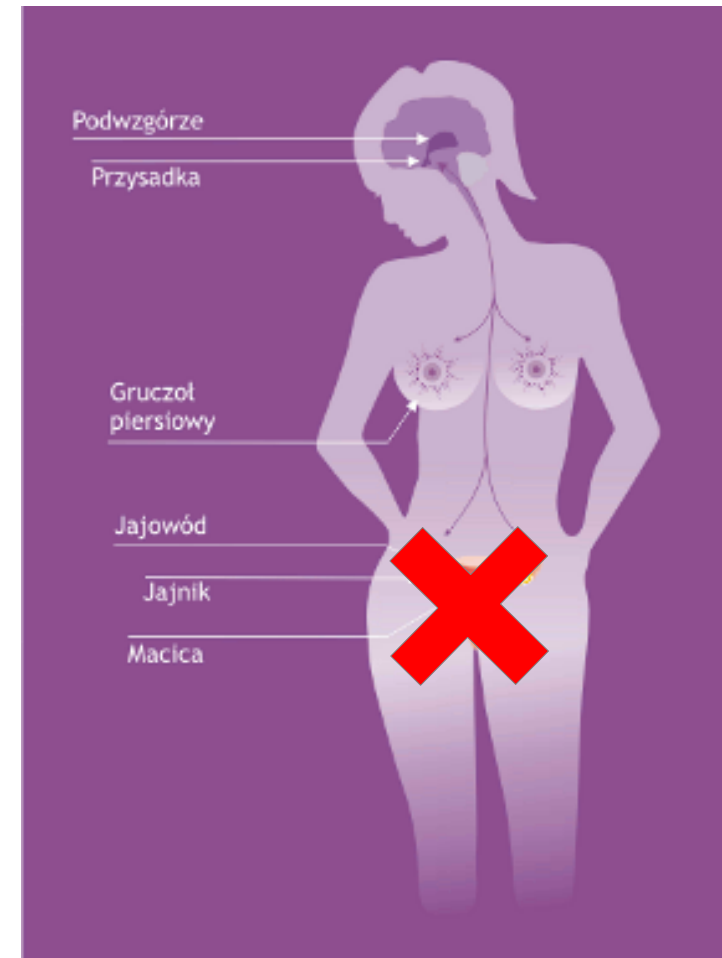
Pierwotny – wady macicy

Wtórny – zespół Ashermana

Prawidłowe estrogeny i gonadotropiny

**Prawidłowo rozwinięte II- i III-rzędowe
cechy płciowe**

Test esto-progesteronowy – ujemny





Gr IV Wady lub uszkodzenia macicy

Wrodzone:

- **Zespół Kustnera-Rokitansky'ego-Mayera:**
 - defekt w rozwoju przewodów Müllera → niewykształcenie w okresie embrionalnym macicy i pochwy
 - w badaniu: brak macicy i uchyłek pochwy
- **Odcinkowe zarośnięcie szyjki macicy lub pochwy:**
 - pojawienie się ostrych bólów brzucha w okresie dojrzewania
 - w badaniu: duża, wypełniona krwią macica

Nabyte:

- **Zespół Ashermana:**
 - zrośnięci macicy pourazowe (po wyłyżeczkowaniu powikłanym stanem zapalnym)



Klasyfikacja zaburzeń miesiączkowania (wg WHO z 1976 r.)

1. Niewydolność podwzgórzowo-przysadkowa
2. Zaburzenia czynności osi podwzgórze-przysadka
3. Pierwotna niewydolność jajników
4. Wady lub uszkodzenia macicy
5. Guzy okolicy podwzgórzowo-przysadkowej wydzielające prolaktynę
6. Zaburzenia osi podwzgórzowo-przysadkowej z hiperprolaktynemią
7. Guzy pozapalne lub pourazowe okolicy podwzgórzowo-przysadkowej



Hiperprolaktynemia - przyczyny

Fizjologiczny $\uparrow$ PRL (5 x „S”):

- **Stres**
- **Sen**
- **Seks**
- **Stymulacja sutków**
- **Sport**

CIAŻA I LAKTACJA



Hiperprolaktynemia - przyczyny

- **guzy o charakterze *prolactinoma* i guzy mieszane** (GH i PRL, ACTH i PRL)
- **braku hamującego oddziaływania podwzgórzowej dopaminy:** guzy, choroby naciekowo-zapalne lub urazy podwzgórza lub szypuły przysadki – rzekomy guz prolaktynowy (*pseudoprolactinoma*)
- **leki:** neuroleptyki, leki przeciwdepresyjne, blokery receptora dopaminowego (metoklopramid), leki przeciwnadciśnieniowe (werapamil, spironolakton, metylodopa), blokery receptora histaminowego H_2 , estrogeny, opioidy
- **hiperprolaktynemia czynnościowa**
- **przy niewyrównanej niedoczynności tarczycy** (zwiększone wydzielanie TRH pobudza wydzielanie PRL)
- **przy niewydolności wątroby lub nerek**
- **makroprolaktynemia**



Hiperprolaktynemia

**Stała hiperprolaktynemia hamuje pulsacyjne działanie GnRH,
co hamuje wydzielanie LH i FSH i powoduje zahamowanie
czynności gonad**

Objawy:

- **Zaburzenia miesiączkowania**
- **Mlekotok**

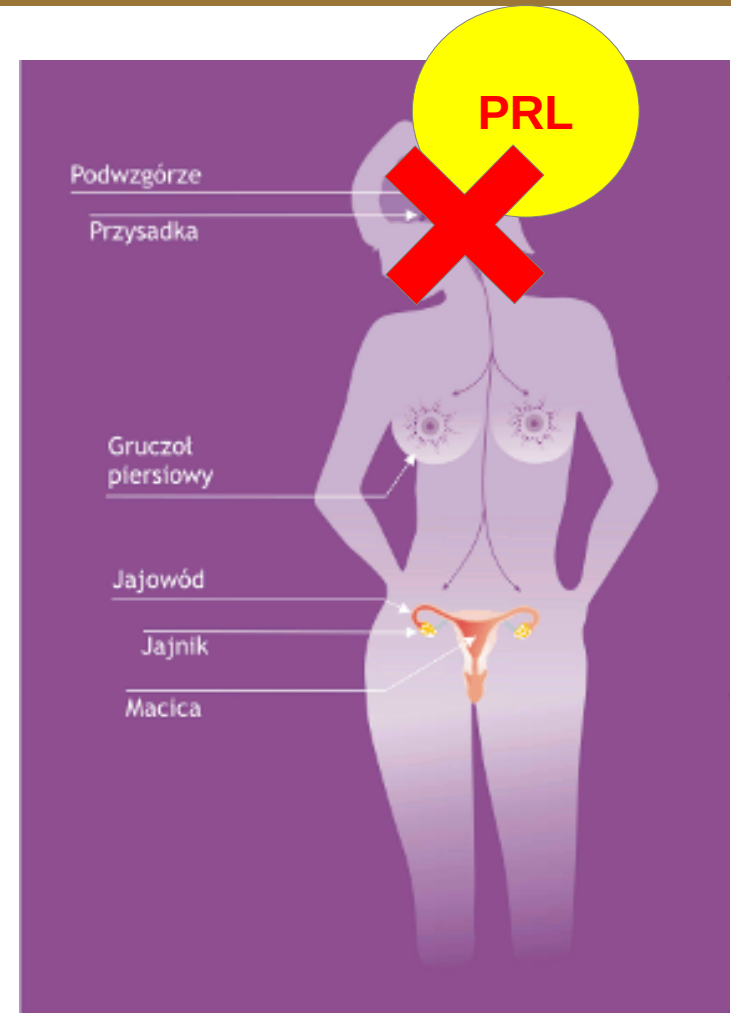


Gr V Guzy okolicy podwzgórzowo-przysadkowej wydzielające prolaktynę

Główne cechy:

Hipogonadyzm hipogonadotropowy
+ ↑PRL

Objawy guza przysadki



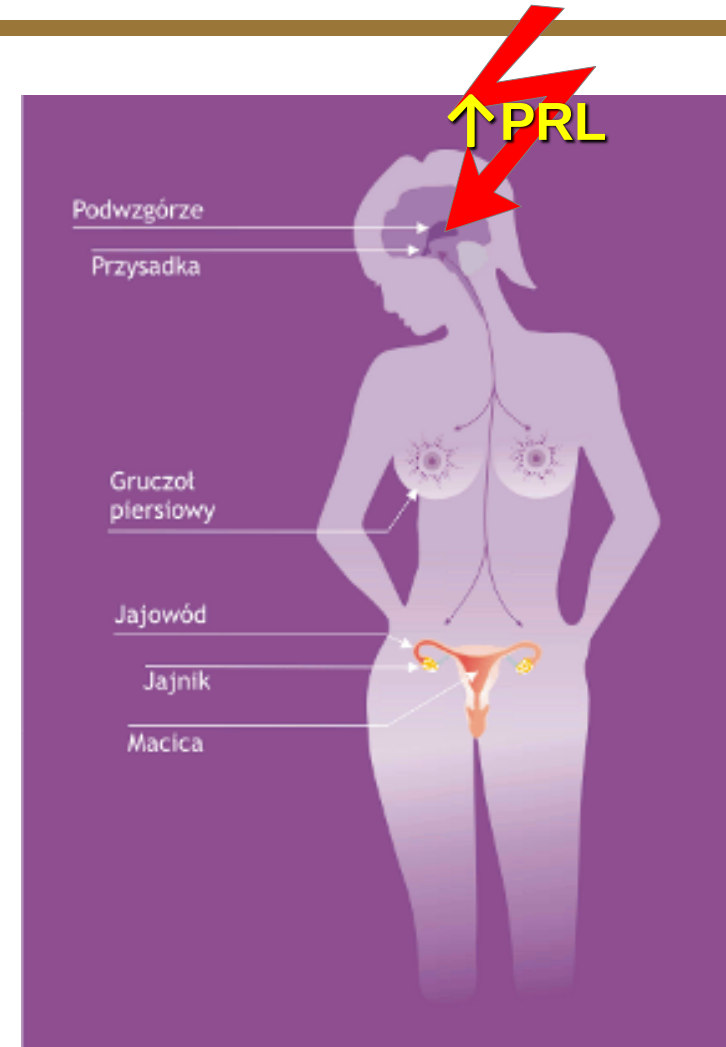


Gr VI Zaburzenia osi podwzgórzowo-przysadkowej z hiperprolaktynemią

Główne cechy:

Wtórny brak miesiączki /
rzadkie miesiączki

Prawidłowe/ $\downarrow$ estrogeny,
 $\downarrow$ gonadotropiny + $\uparrow$ PRL





Hiperprolaktynemia

PRL prawidłowa < 25 ng/ml

PRL > 100 ng/ml + objawy – zawsze MRI
(mikro/makroprolaktynoma?)

PRL > 50 ng/ml + miesiączkowanie regularne – MRI ?
(makroprolaktynemia?, inne przyczyny?)

PRL < 100 ng/ml + guz przysadki
(hiperprolaktynemia z ucisku?)



Diagnostyka hiperprolaktynemii

- Krew do pojedynczego oznaczenie 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)
- Profil dobowy PRL
- Oznaczenie stężenia makroprolaktyny, gdy w pojedynczym oznaczenie stężenie hormonu we krwi $> 50 \text{ ng/ml}$
- Przeciwciała p/prolaktynowe



Klasyfikacja zaburzeń miesiączkowania (wg WHO z 1976 r.)

1. Niewydolność podwzgórzowo-przysadkowa
2. Zaburzenia czynności osi podwzgórze-przysadka
3. Pierwotna niewydolność jajników
4. Wady lub uszkodzenia macicy
5. Guzy okolicy podwzgórzowo-przysadkowej wydzielające prolaktynę
6. Zaburzenia osi podwzgórzowo-przysadkowej z hiperprolaktynemią
7. Guzy pozapalne lub pourazowe okolicy podwzgórzowo-przysadkowej

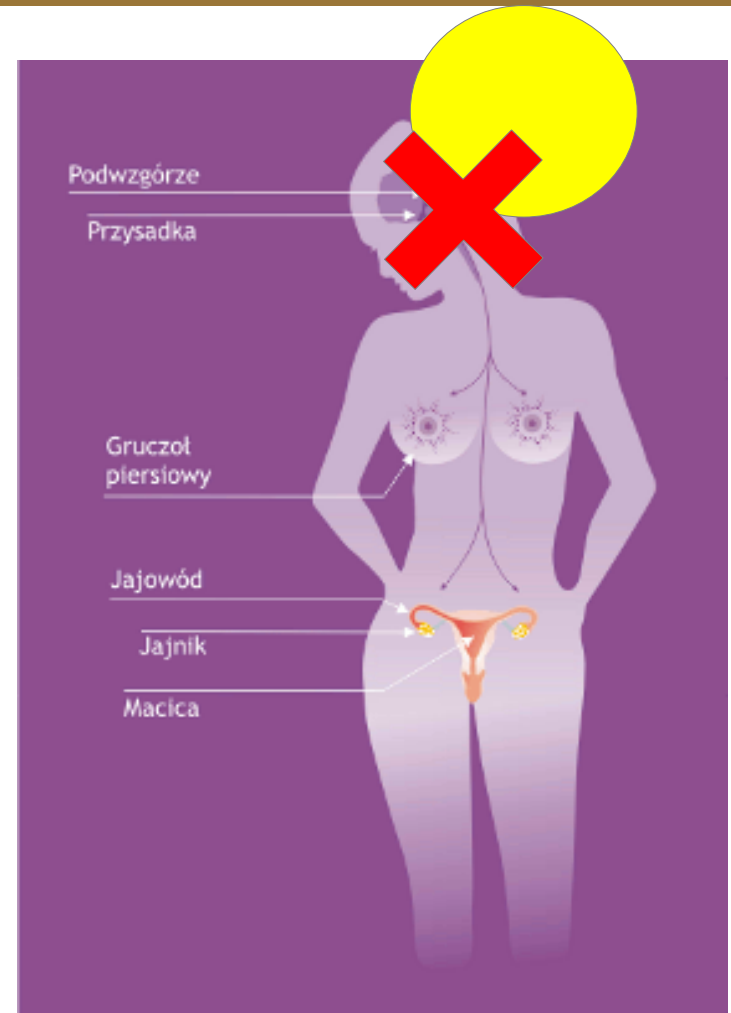


Gr VII Guzy pozapalne lub pourazowe okolicy podwzgórzowo-przysadkowej

Główne cechy:

Hipogonadyzm hipogonadotropowy

Objawy guza



Zaburzenia miesiączkowania

