

آمنوره



ارائه دهنده: زهره میرکازهی
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایرانشهر

آمنوره اولیه

□ به صورت فقدان قاعدگی در سن ۱۶ سالگی در حضور صفات ثانویه جنسی طبیعی و یا فقدان قاعدگی در سن ۱۴ سالگی در غیاب صفات ثانویه جنسی تعریف می شود

□ آمنوره ثانویه به صورت فقدان قاعدگی در سه پیروزی طبیعی متوالی و یا فقدان قاعدگی به مدت ۶ ماه (در خانمی که قبلاً قاعدگی منظم داشته است) تعریف می شود

آمنوره اولیه

هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک

تأخیر فیزیولوژیک

سندرم کالمن

تومورهای سیستم عصبی مرکزی

افتهال فونکسیون هیپوفیز/هیپوتالاموس

آمنوره اولیه

هیپوگنادیسم هیپرگوناڈوتروپیک

دیس ژنری گونادی

دیس ژنی فالس گونادی

حذف نسبی کروموزوم X

موزائیسم کروموزوم جنسی

سموم محیطی و دارویی تفمیدان

کمبود ۱۷ آلفا هیدروکسیلاز در یک فرد XX

گالاکتوزومی

علل متفرقه

آمنوره اولیه

آمنوره همراه با فقدان صفات ثانویه جنسی

معاینه فیزیکی غیرطبیعی:

کمبود ۵ الفا، دوکتاز، در یک فرد XY

کمبود ۱۷ و ۲۰ آلفا، سمولاز، در یک فرد XY

کمبود ۱۷ آلفا هیدروکسیلاز، در یک فرد XY

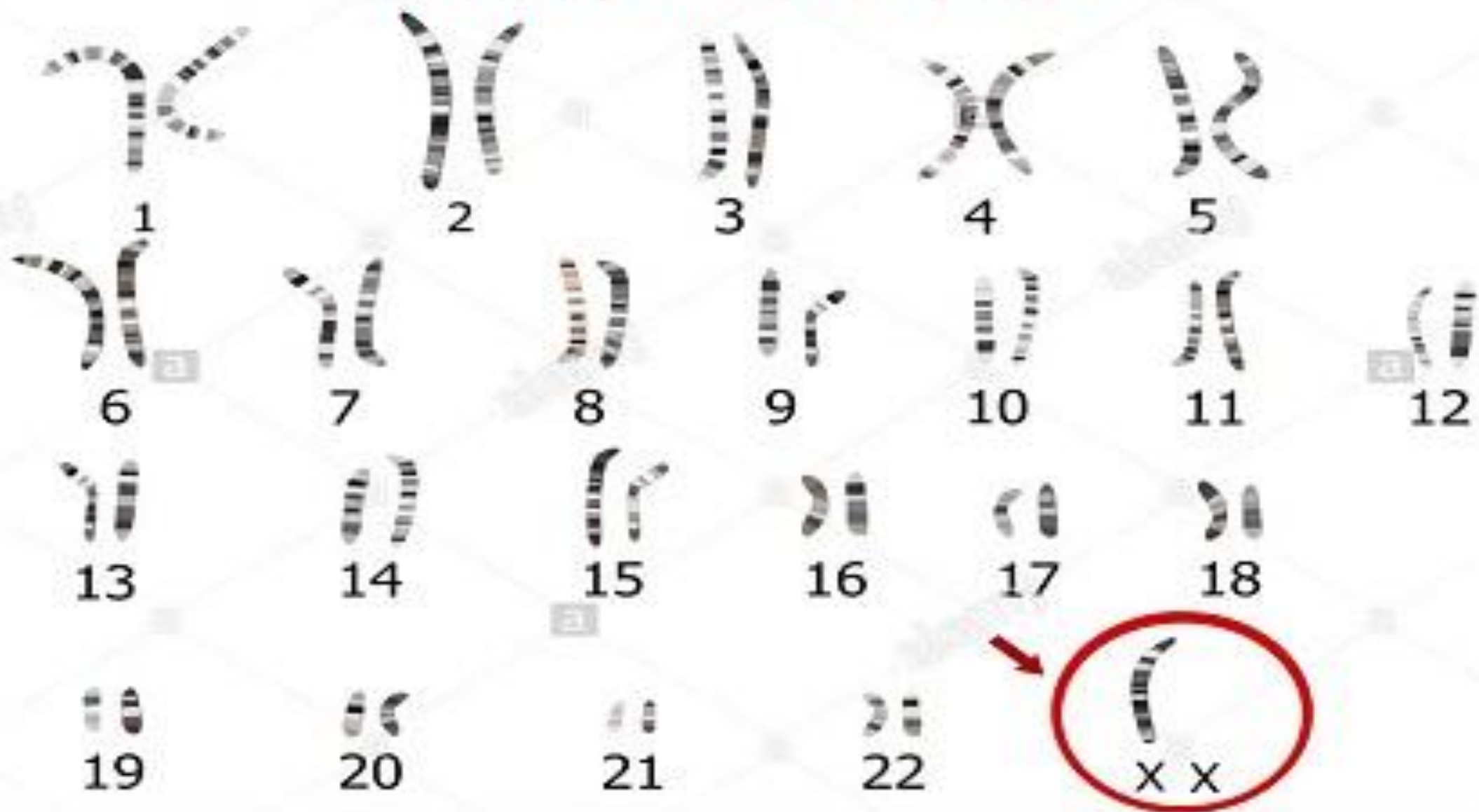
هیپوگنادیسم هیپرگوناوتروپیک

- نارسایی اولیه غدد جنسی به صورت افزایش غلظت FSH و LH
- قریب ۳۰ درصد مبتلایان به آمنوره اولیه دچار نوعی ناهنجاری ژنتیکی هستند
- سندرم دیس ژنزی گونادی با سندرم ترنر شایعترین نوع هیپوگنادیسم در زنان است
- سندرم ترنر در سال دوم و یا سوم زندگی شروع شده و کاریوتایپ 45XO شایعترین فرم کاریوتایپی آن (مابقی به صورت موزائیسیم 45X/46XY است)
- علایم سندرم شامل ادم لنفاوی در موقع تولد-گردن پره دار (Web neck)، ناهنجاری قلبی، کلیوی (کلیه نعل اسبی)، و عروق بزرگ (کوآرکتاسیون آئورت) و مشکلات نافی هستند
- شایعترین نوع اختلال کروموزومی در جنین های سقط شده در سه ماهه اول 45xo است
- شانس دیابت قندی- مشکلات تیروئیدی و افزایش فشار خون اولیه و اختلالات اتوایمیون در اینها بیشتر است

سندرم ترنر



Turner syndrome karyotype



هیپوگونادیسم هیپرگونادوتروپیک

■ کوتاهی قد کاملاً واضح است

■ دستگاه ژنیتال خارجی زنانه بوده ولی نابالغ است و رویش بافت پستان وجود ندارد مگر آنکه استروژن آگزوژن داده شود

■ لوله فالوپ و رحم نابالغ بوده و گونادهای دو طرفه نواری شکل در لیگامان پهن دیده می شود

■ آنومالی جسمانی همراه اساساً سیستم اسکلتی و بافت همبند را درگیر می کند

■ در سنین بالا قد ندرتاً به بیش از 150 cm می رسد

■ در مرحله تلارک (تکامل پستان) مفتل شده ولی گاهی موهای زیر بغل و پوبیس جزئی دارند یعنی مرحله آدرناک می تواند ایجاد شود

■ کوتاهی متاتارس انگشت چهارم دیده می شود

■ برای یافتن علت آمنوره اولیه بررسی صفات ثانویه جنسی اهمیت زیادی دارد

■ اگر تکامل جنسی در حد کافی باشد سندرم پیفنه زن نما (**TFS**) ، آژنزی مولرین، آتروزی واژن، بیماری پلی کیستیک تخمدان تشفیصهای احتمالی را تشکیل خواهند داد

سندرم بیضه زن نما

■ TFS از نظر فنوتیپ مونث بوده ولی به طور مادرزادی دچار فقدان حساسیت به آندروژنها هستند

■ صفات ثانویه جنسی ظاهر شده ولی قاعدگی روی نمی دهد

■ از نظر ژنوتیپی مذکر XY هستند

■ در این بیماران تشکیل تستوسترون و پسرخت مولرین طبیعی است ولی نمو مردانه به دلیل مقاومت به عمل آندروژن در سلولهای هدف به صورت ناقص صورت میگیرد

■ غلظت توتال تستوسترون سرم در محدوده مردان طبیعی است و به دلیل طبیعی بودن عملکرد هورمون آنتی مولرین، ژنیتال داخلی مولرینی نظیر رحم، واژن و لوله های فالوپ وجود ندارند

■ به طور کلی تستوسترون سبب تمایز مجرای ولفین به اپیدیدیم، وازدفران و وزیکول سمینال می شود ولی دی هیدروتستوسترون (DHT) سبب مردانه شدن سینوس اوروژنیتال و ژنیتال خارجی می شود

■ خود تستوسترون ترشح LH را تنظیم کرده و LH معمولا یا طبیعی یا مفتمصری افزایش می یابد

سندرم بیضه زن نما

- تولید استروژن و تستوسترون طبیعی است ولی ژنیکوماستی رخ نمی دهد
- این بیماران در دوران بلوغ دچار تکامل بارز پستان می شوند اما نیپل حالت نارس داشته و آرنئول رنگ پریده است
- بیماران به طور غیرعادی بلند قد بوده و قیافه فواجه مانند دارند
- TFS کامل شایعترین فرم پسودوهرمافرودیسیم مردانه است معمولا این زنان به دلیل هرنی اینگوئینال قبل از بلوغ یا آمنوره اولیه بعد از بلوغ مراجعه می کنند
- نمو پستان بعد از بلوغ، عادات عمومی و نحوه پفش شدن چربی بدن مشخصا زنانه است
- دستگاه ژنیتال خارجی و کلیتوریس نرمال است
- بیضه نزول یافته فطر توموری شدن داشته و اسپرmatوژنز وجود ندارد
- در فرم ناقص TFS یا سندرم ری فناشتاین یا سندرم گیلبرت یا سندرم LUBS مفتضری ویریلیزاسیون دستگاه ژنیتال خارجی روی می دهد به طوری که طبیعی بودن موی پوبیس و کلیترومگالی روی می دهد

Androgen insensitivity syndrome (testicular feminization): 46XY



کمبود ۱۷ آلفا هیدروکسیلاز

■ کمبود آنزیمی همچون کمبود ۱۷ آلفا هیدروکسیلاز با آمنوره اولیه، فقدان صفات ثانویه جنسی، فنوتیپ زنانه، هیپرتانسیون و هیپوکالمی مشخص می شود

■ این کمبود آنزیمی ممکن است همراه با کاریوتیپ $46xx$ و $46xy$ باشد

■ هم در افراد با کاریوتایپ $46xy$ وجود ندارد و این امر به اختراق این افراد از بیمارانی که کاریوتیپ $46xx$ دارند کمک میکند

■ کاهش میزان ۱۷ آلفا هیدروکسیلاز سبب کاهش تولید کورتیزول و بنابراین افزایش **ACTH** می شود

■ آمنوره و نارسایی زودرس تفمدان ممکن است به دنبال رادیوتراپی و شیمی درمانی تفمدان ها (نظیر سیکلوفسفاماید)، بیماری گالاکتوزومی و اختلالات اتوایمیون دیده شود

دیس ژنزی خالص گونادی

■ دیس ژنزی خالص گونادی در افرادی دیده می شود که از نظر فنوتیپ مونث بوده و دارای اندام های جنسی بچگانه ، آمنوره اولیه و قد طبیعی هستند

■ اینها اختلال کروموزومی ندارند $46xx$ یا $46xy$ - غدد جنسی این بیماران به صورت نواری بوده و البته گاهی صفات ثانویه جنسی و دوره های پراکنده ای از فونریزی رهمی دیده می شود

■ قد این افراد طبیعی بوده و یا بیشتر از حد طبیعی و حتی گاهی بالای 170 cm است

■ مقادیر استروژن از یک کمبود شدید تا مفتمری نمو پستان و بروز قاعدگی با یائسگی زودرس فرق می کند

■ گونادهای نواری شکل خصوصا در معرض بدفیمی هایی همچون دیس ژرمینوما یا گونادوبلاستوما در خرم $46xy$ هستند

■ موهای زیر بغل و پوبیس ناچیز است و دستگاه ژنیتال داخلی فقط شامل مشتقات حاصل از مولرین است

علل نارسایی تفمذانی بعد از ظهور صفات ثانویه جنسی عبارتند از: علل کروموزومال مثل موازیسم

ترنر، پره موتاسیون **FMRI**، علل یاتروژنیک مثل رادیوتراپی- کموتراپی- آسیب جراحی به عروق تفمذانی

یا خود تفمذان، عفونت ها، اخوریت اتوایمیونیتی لمفوسیتی، گالاکتوزومی، سندرم **PERRAULT** که یک

خرم اتوزومال مغلوب نارسایی زودرس تفمذانی همراه با کاهش شنوایی، و ایدیوپاتیک (۹۰-۱۰ درصد موارد)

هیپوگونادایسم هیپوگونادوتروپیک

■ هیپوتالاموس قادر به ترشح کافی از GnRH نبوده و یا به دلیل اختلالات هیپوفیزی مقادیر ناکافی از گونادوتروپین ها ترشح می شود

■ تأخیر فیزیولوژیکی یا سرشتی بلوغ شایعترین تظاهر هیپوگونادایسم هیپوگونادوتروپیک است

■ سطوح GnRH از نظر خونکسیون بر مبنای سن تقویمی مختل است ولی بر حسب رشد و نمو فیزیکی طبیعی است

■ سندرم کالمن دومین علت شایع هیپوگونادایسم هیپوگونادوتروپیک است

سندرم کالمن

- ترشح ناکافی از GnRH نهایتاً منجر به کمبود FSH و LH می‌انجامد
- اغلب این بیماران از کمبود یا فقدان بویایی هیپوسمی یا آنوسمی رنج می‌برند
- مبتلایان به کمبودهای ایزوله FSH و LH اغلب نسبت به سن خود قد طبیعی داشته در حالی که مبتلایان به تأخیر فیزیولوژیکی بلوغ اغلب قد کوتاه‌تری نسبت به سن تقویمی داشته و از نظر سن استخوانی طبیعی هستند
- کرانیوفارنژیوم شایع‌ترین تومور سیستم عصبی مرکزی است که سبب آمنوره اولیه می‌شود – این تومور در اثر باقی ماندن کیسه راتکه که اغلب کلسیفیه شده ایجاد می‌شود

کمبود ۵- آلفا ردوکتاز

■ کمبود آنزیمی همچون ۵- آلفا ردوکتاز سبب آمنوره می شود- در این اختلال ژنوتیپ XY دیده میشود-
اغلب صفات مردانه در دوران بلوغ بروز کرده و دارای بیضه به دلیل عملکرد کروموزوم Y هستند ولی به دلیل اثرات فاکتور مهار کننده مولرین فاقد سافتمان های مولرینی هستند

■ تستوسترون در اثر عمل ۵- آلفا ردوکتاز به خرم قوی تر خود یعنی دی هیدروتستوسترون تبدیل می شود

■ خرق این بیماران از مبتلایان به TFS این است که تکامل پستان در دوران بلوغ در آنها روی نمی دهد
چراکه مقادیر کافی تستوسترون برای مهار نمودن تکامل پستان وجود دارد و نیز به دلیل سالم بودن مکانیسم های خفیدیک طبیعی غلظت های پایین تری از گوناوتروپین دارند

در مبتلایان به کمبود ۵- آلفا ردوکتاز تمایز طبیعی سینوس ادراری - تناسلی (اوروژنیتال) و دستگاه تناسلی خارجی مردانه روی نمی دهد زیرا وجود دی هیدروتستوسترون برای این تکامل الزامی است

به هر حال دستگاه ژنیتال داخلی طبیعی مردانه از منشا ماباری ولف وجود دارد چراکه این تکامل فقط به حضور

تستوسترون نیاز دارد

سایر علل هیپوگوناדיسم هیپوگونادوتروپیک

■ سو جذب - سو تغذیه - کاهش وزن - بی اشتهاپی عصبی - استرس - ورزش شدید - بیماری های مزمن -
مصرف ماری جوانا - بردفیمی ها - هیپوتیروئیدی - سندرم کوشینگ - هیپرپرولاکتینمی - اختلالات انفیلتراتیو
سیستم عصبی مرکزی

■ مبتلایان به آمنوره ناشی از ورزش دچار در فرکانس تولید GnRH هستند که با اندازه گیری کاهش دفعات
ضربان LH قابل بررسی است

■ اکثر بیماران پاق دارای چرخه های طبیعی قاعدگی هستند

■ زنان پاق دارای تعداد بیشتری از سلول های چربی هستند که چربی محلی است آروماتیزاسیون آندروژن ها
یعنی تبدیل آنها به استروژن صورت می گیرد

■ سندرم شیهان در واقع نکره غده هیپوفیزی در دوران بعد از زایمان به دلیل شوک ناشی از کاهش فشار
خون است که بیماران دچار درد شدید موضعی پشت کمره پشتم - اختلالات میدان بینایی - قطع شیردهی -
ریزش موهای پوبیس و زیر بغلی و آمنوره هستند

بی اشتها بی عصبی

■ یک اختلال تغذیه ای که به صورت ناتوانی در حفظ وزن بدن در حد بالاتر از ۱۵٪ زیر وزن طبیعی، ترس شدید از چاق شدن، اشکال درکی از تصور بدنی خویش و آمنوره

■ مقادیر fsh و LH کاهش یافته و علی رغم طبیعی بودن میزان ACTH هیپرکورتیزولیسم دیده می شود و پاسخ دهی ACTH به هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین CRH کمتر از حد طبیعی است

■ مقادیر T3 گردشی کاهش یافته ولی مقدار T3 معکوس افزایش می یابد

■ ممکن است عدم تحمل به سرما و گرما-رویش موهای لانگو- هیپوتانسیون- برادیکاردی- دیابت بی مزه - افزایش غلظت کاروتن سرم به دلیل تغییر متابولیسم ویتامین A

لپتین

- هورمونی است که توسط آدیپوسیت ها ترشح شده و در هموستاز انرژی دخالت دارد
- گیرنده های آن در هیپوتالاموس و استخوان قرار دارند
- کاهش سطح لپتین سبب آمنوره هیپوتالامیکی می شود
- سطوح لپتین با تغییرات تغذیه ای و اندکس توده بدنی **BMI** ارتباط دارد
- تجویز نمودن لپتین به زنان با آمنوره هیپوتالاموسی سبب ازدیاد مقادیر **LH** - استرادیول - فاکتور رشد شبه انسولینی 1 و هورمون تیروئید شده است همچنین اوولاسیون و اغزایش توده استخوانی نیز دیده شده است

■ **فركانس هاى نوسان هاى GNRH** در مبتلايان به آمنوره ناشى از ورزش كاهش مى يابد كه خود را به صورت نوسانات **LH** نشان مى دهد

■ **تمرينات ورزشى بسيار شديد - تغذيه ناكافى - استرس ثانوى به رقابت و اختلالات غذا خوردن** احتمال بروز اختلالات فونكسيونلى قاعدگى را در ورزشكاران مى افزايد

علل آناتومیکی آمنوره

- از ناهنجاری های آناتومیکی مسبب آمنوره می توان به انسداد سیستم خروچی از جمله پرده بکارت سوراخ نشده، دیواره عرضی واژن و هیپوپلازی یا فخدان رحم، سرویکس و یا تفسدان اشاره کرد
- نارسایی تکاملی ماباری مولرین در هر زمانی مابین منشاگیری آنها و اتصال آنها به سینوس اوروژنیتال منجر به نارسایی تکاملی رحم و واژن می شود
- سندرم راکیتانسکی هاووزر شایعترین نمونه بالینی این ناهنجاری هاست به طوری که در ۹۰٪ این بیماران رحم به شکل ابتدایی بوده و واژن به طور مادرزادی وجود ندارد
- تفسگنداری به طور طبیعی روی می دهد ولی به دلیل فخدان واژن قاعدگی رخ نمی دهد
- احتمالا ناهنجاری های سیستم اسکلتی در ۱۰ درصد بیماران دیده می شود
- ناهنجاری های کلیوی در یک سوم بیماران شایعترین و بارزترین اختلالات همراه با سندرم راکیتانسکی هستند

سندرم آشرمن

■ سندرم آشرمن در ۳۹ درصد بیماران که تحت هیستروسالپنگوگرافی قرار گرفته و سابقه قبلی کورتاژ بعد از زایمان را دارند دیده می شود

■ عفونتهای نظیر سل و شistosوزمیا (بیماری های عفونی که سبب علایم روده ای و یا ادراری می شود) سبب آشرمن می شود

■ این سندرم با معاینه فیزیکی قابل تشخیص نبوده و اغلب با هیستروسالپنگوگرافی یا هیستروسکوپی مشخص می شود

■ برای پیشگیری از تشکیل مجدد چسبندگی یک دوره درمان دو ماهه استروژن با دوز بالا همراه با قطع پروژسترون ماهانه توصیه می شود

■ ۱۰ درصد این بیماران بارداری می شود ولی عوارضی همچون سقط جنین- زایمان زودرس- جفت سرراهی- پلاستا اکرتا شایع است

علل مکانیکی آمنوره

- در صورت وجود دیواره عرضی واژینال برداشتن آن از طریق جراحی
- اکثریت دیواره های عرضی در یک سوم فوقانی واژن و مابقی در یک سوم میانی هستند
- درمان هیپوپلازی با فخذان سرویکس در حضور عملکرد طبیعی رحم مشکلتر از سایر موارد انسداد سیستم خروجی است
- تشفیص پرده بکارت بدون سوراخ اغلب تا زمان تشکیل هماتوکولپوس از نظر دور می ماند
- با انجام برش صلیبی در مدخل واژن می توان این اشکال را رفع نمود
- تخلیه هماتوکولپوس با قراردادن سوزن به داخل آن کار عاقلانه ای نیست چرا که هماتوکولپوس را به پیوکولپوس تبدیل می کند

علل متفرقه

- به نظر می رسد که متابولیت های گالاکتوزه در بیماری گالاکتوزومی اثر مهمی بر روی فولیکولهای تخمدان داشته باشد به طوری که سبب تفریب زودرس آنها می شود
- در سندرم savage فولیکول ها به دلیل اشکال یا فقدان گیرنده fsh، رشد نمی کنند
- این بیماران بر خلاف مبتلایان به نارسایی تخمدان که دارای فولیکول نیستند دچار مقاومت تخمدان می شوند

از سایر علل نارسایی تفمّدان بعد از تکامل صفات ثانویه می توان به اتیولوژی کروموزومی- رادیوتراپی- شیمی درمانی- عفونت ها- اختلالات اتوایمیون (میاستنی گراو- پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایدئوپاتیک- آرتریت روماتوئید- ویتیلیگو- کم فونی همولیتیک اتوایمیون و دیابت قندی) و مصرف سیگار اشاره کرد

علل متفرقه

■ در زنان چاق تعداد سلولهای چربی بیشتر بوده و بنابراین آروماتیزاسیون آندروژن ها به استروژن در آن ها بیشتر روی می دهد

■ سیکل قاعدگی در اکثر زنان چاق طبیعی است و اختلال قاعدگی به صورت فونریزی رحمی نامنظم است تا آمنوره

■ میزان گلوبولین باند شونده به هورمون جنسی گردش در زنان چاق کمتر از سایرین است و لذا به نسبت بیشتری از آندروژن های آزاد به استروژن تبدیل می شود که این استروژن اضافی با ازدیاد خطر کانسر آندومتر خواهد بود

تشخیص و درمان آمنوره

■ بررسی میزان fsh سرم اولین تست تا اشکال هیپوگوناדיسم هیپوگوناوتروپیک را از هیپوگوناדיسم هیپرگوناوتروپیک افتراق دهد

■ اگر غلظت سرمی fsh در دو نوبت اندازه گیری بیش از 40MIU باشد نشانه دهنده آمنوره هیپرگوناوتروپیک است

■ در صورت بالا بودن FSH باید کاریوتایپ انجام شود

■ اگر کاریوتایپ طبیعی و FSH بالا باشد تشخیص کمبود ۱۷-آلفا هیدروکسیلاز مدنظر باشد خصوصا اگر پروژسترون سرم بالا بیشتر از 3ng/ml و ۱۷-آلفا هیدروکسی پروژسترون پایین باشد و دزوکسی کورتیکوسترون DOC بالا باشد

■ اگر شرح حال بیمار به نفع ضایعات سیستم عصبی مرکزی یا گلاکتوره باشد باید سی تی اسکن یا MRI مجامه انجام شود

تشخیص و درمان آمنوره

- کلسیفیکاسیون در بالا یا داخل زین ترکی قویا به نفع کرایوفارنژیوم است
- اگر ناهنجاری های مادرزادی را می توان با معاینه فیزیکی و شرح حال تشخیص داد
- برای تشخیص علت آمنوره اولیه همراه با هیپوگوناדיسم ابتدا باید یک شرح حال و معاینه فیزیکی کامل انجام شود خصوصا در سن درم ترنر
- سابقه خانوادگی از تأخیر بلوغ و طبیعی بودن یافته های فیزیکی ممکن است نشانه تأخیر فیزیولوژیکی باشد
- سردرد - افتلالات بینایی - کوتاهی قد علایم دیابت بی مزه و ضعف در اندام ها نشانه ضایعات سیستم عصبی مرکزی است
- گالاکتوره نشانه پرولاکتینوما
- بهترین زمان سنجش پرولاکتین موقع ناشتا است و فرد نباید تحریک پستانی داشته باشد

اقدامات تشخیصی آمنوره

۱- شنش سطوح FSH سرمی جز اولین تست ها- مگر اینکه در در شرح حال و معاینه فیزیکی به نفع بیماری دیگری باشد

■ سطوح FSH در واقع نوع هیپوگنادوتروپیک هیپوگنادوتروپیک مشخص می سازد
■ در صورت افزایش FSH باید کاریوتایپ انجام شود

■ FSH بالا به همراه کاریوتایپ 45XO نشانه سندرم ترنر است همچنین با کاریوتایپ می توان دلسیون نسبی کروموزوم X - موزایسم ، دیس ژنزی فالس گونادی و دیس ژنزی مفلوط گونادی را تشخیص داد

■ اختلال فونکسیون تیروئید و خطر کوآرکتاسیون آئورت در سندرم ترنر وجود دارد لذا انجام کاردیوگرافی قلب هر ۳-۵ سال و تست های تیروئیدی لازم است

■ اگر کاریوتایپ غیرطبیعی و حاوی کروموزوم Y باشد باید گونادها را جهت جلوگیری از ایجاد تومور برداشت

اقدامات تشخیصی آمنوره

■ اگر کاریوتایپ طبیعی و FSH بالا باشد باید به فکر بیماری کمبود ۱۷ آلفا هیدروکسیلاز بود چرا که اگر درمان نشود کشنده است

■ با تست تحریکی ACTH می توان این بیماری را نشان داد به طوری که به دنبال تجویز آن افزایش بارز سطوح پروژسترون سرمی و عدم تغییر ۱۷-آلفا هیدروکسی پروژسترون سرم دیده می شود

■ پایین بودن سطوح FSH نشانه هیپوگوناדיسم هیپوگونادوتروپیک

■ در حضور علایم گالاکتوره - سردرد یا نقایص میدان بینایی باید MRI و سی تی اسکن به منظور رد نمودن ضایعات سیستم عصبی مرکزی انجام داد

■ گاهی اختراق تأخیر فیزیولوژیکی از ترشح ناکافی GnRH مشکل است که البته تأخیر در سن استخوانی و فقدان ضایعات سیستم عصبی مرکزی در MRI به نفع تأخیر فیزیولوژیکی است

■ بیماران با کمبود گونادوتروپین ها را می توان از نحوه پاسخدهی آنها به تحریکات **GNRH** ای را از بیماران با تأخیر فیزیولوژیکی اختراق داد

■ بر خلاف بیماران با کمبود گونادوتروپین که در آنها پاسخدهی **LH** و **FSH** به تحریکات **GNRH** پایین است ، بیماران با تأخیر فیزیولوژیکی دارای پاسخدهی طبیعی **LH** به تحریکات **GNRH** نسبت به سن استخوانی خود می باشند

آمنوره ثانویه

■ حاملگی شایعترین علت آمنوره ثانویه است البته علل هیپوتالاموسی صرفنظر از حاملگی در درجه بعد شایعترین علت آمنوره ثانویه است

■ در سنین باروری در صورت طبیعی بودن صفات ثانویه جنسی و یافته های حاصل از معاینه لگن اگر بیمار دچار آمنوره شود ابتدا باید تست بارداری انجام شود

■ در این سنین در صورت منفی بودن تست حاملگی علاوه بر ارزیابی **FSH** باید سنجش **TSH** سرم، پرولاکتین سرم، وضعیت استروژن، حتی ارزیابی هیپوفیز و هیپوتالاموس انجام شود

■ هیپرپرولاکتینمی از علل شایع عدم تفملگذاری در زنان است

■ در صورت افزایش همزمان **TSH** و پرولاکتین باید ابتدا هیپوتیروئیدی را قبل از بررسی و درمان هیپرپرولاکتینمی درمان نمود چراکه هورمون آزادکننده تیروئید که در هیپوتیروئیدی زیاد شده، ترشح **PRL** را افزایش میدهد

آمنوره ثانویه

■ در صورت منفی شدن تست بارداری:

۱- بررسی بالینی وضعیت استروژنی

۲- **TSH** سرمی

۳- پرولاکتین سرمی

۴- سطوح **FSH** سرمی

۵- سونوگرافی واژینال برای ارزیابی تعداد فولیکولهای تفرماتی

۶- رادیوگرافی از هیپوفیز و هیپوتالاموس خصوصا در موارد پرولاکتین بالا یا شک به آمنوره هیپوتالاموسی

آمنوره ثانویه

- بروز خشکی واژن و گر گرفتگی نشانه هیپواستروژنمی است
- معمولا استرادیول سرمی بیش از ۴۰ پیکوگرم در میلی لیتر کافی به نظر می رسد
- اسکن **DEXA** تست جذبی اشعه ایکس تراکم استخوانی را نشان داده و باید در افراد مشکوک به هیپواستروژنیسم طولانی مدت انجام گیرد
- به طور کلی وضعیت استروژن را با تهوینز مدروکسی پروژسترون استات ۱۰-۵ میلی گرم به مدت ۱۰ روز برای بررسی بروز یا عدم بروز خونریزی متعاقب قطع دارو ارزیابی می کنند
- اگر خونریزی واژینال بعد از تهوینز فوراکمی پروژسترون روی ندهد اغلب پروژسترون تزریقی ۲۰۰-۱۰۰ میلی گرم عضلانی تهوینز می شود
- در مبتلایان به آمنوره اولیه که وضعیت استروژنی ظاهرا طبیعی دارند می توان با تست پروژسترونی فقدان مادرزادی رحم را تشخیص داد

آمنوره ثانویه

■ اگر وضعیت استروژنی مبهم است ۲/۵ میلی گرم استروژن کونژوگه با ۲ میلی گرم استرادیول میکرونیزه در ۱۰ روز آخر تبوین می شود

■ البته اخیراً با توجه به شایع بودن نتایج مثبت و منفی کاذب تست پالشی پروژسترونی تست اخیر به طور روتین برای وضعیت استروژن بیمار به کار می رود

■ در مبتلایان به آمنوره اولیه که در معاینات فیزیکی نکته غیر طبیعی ندارند در صورت عدم بروز خونریزی فحдан مادر زادی آندومتر تایید می شود

■ اگر یافته های مشابهی در مبتلایان به آمنوره ثانویه روی دهد سندرم آشرمن تشفیص داده می شود

■ اگر بیمار دارای وضعیت هیپواستروژنیک باشد و غلظت **FSH** در وی بالا نباشد باید احتمال ضایعات هیپوفیز و هیپوتالاموسی را رد کرد

■ عمل جراحی - رادیوتراپی یا ترکیبی از این دو روش برای درمان تومورهای سیستم عصبی مرکزی به غیر از پرولاکتینوم توصیه می شود

آمنوره ثانویه

■ در صورت تایید کمبود ۱۷ آلفا هیدروکسیلاز در مان با کورتیکواستروئیدها و نیز استروژن و پروژسترون شروع می شود

■ در افراد مبتلا به آمنوره اولیه ناشی از تمامی اشکال نارسایی غدد جنسی و هیپوگوناדיسم هیپرگونادوتروپیک برای شروع تکامل و حفظ صفات ثانویه جنسی نیاز به تجویز دوره ای استروژن و پروژسترون است

HRT در نارسایی زودرس تخمدانی

■ **HRT** در سنین کمتر از ۱۲ سال نباید شروع شود

■ بهترین زمان ۱۲ تا ۱۵ سالگی

■ استروژن درمانی باید با دوز پایین شروع شود و به طور تدریجی دوز آن طی ۲ تا ۳ سال هر ۳ تا ۶ ماه افزایش یابد

■ به محض شروع فونریزی واژینال و یا یک تا دو سال پس از شروع استروژن درمانی یک پروژستین باید به رژیم درمانی اضافه شود

اقدامات لازم در بیماران با **کاریوتایپ XO**

■ **EKG** در زمان تشفیص و هر ۵ سال یکبار

■ سونوگرافی از کلیه ها و مجاری ادراری و در صورت غیر نرمال بودن بررسی ها باید به فواصل هر ۳ تا ۵ سال تکرار شود

■ **TSH و FT4** هر ۱ تا ۲ سال

■ هر ۲ سال یکبار **CBC- diff-fbs-LDL-HDL-T chol-TG-BUN-Cr-u/a-ALT-AST-Bili (T,D), PT, INR, Anti endomisial Ab (IgM, IgG)**

■ شنوایی سنجی: در زمان تشفیص و تکرار هر ۱۰ سال یکبار

■ درمان با **GH** برای بیماران با قد کمتر از صدک ۵ پیشنهاد می شود

اقدامات در آمنوره ثانویه

■ یک B-HCG

- تبویز 200mg پروژسترون عضلانی؛ بیمارانی که علی رغم دریافت پروژسترون دچار خونریزی نمی شوند به مدت ۲۱ روز باید تحت درمان با استروژن کونژوگه با دوز ۱/۲۵ mg قرار بگیرند
- در ۵ تا ۷ روز آخر رژیم استروژن، پروژسترون را با دوز ۱۰ میلیگرم روزانه اضافه نمایید
- عدم خونریزی پس از قطع درمان استروژن به همراه پروژسترون نشانه اختلال اندومتر است

اقدامات در سندرم آشرمن

- تست PPD در صورت مثبت بودن ppd بیمار باید از نظر سل آندومتری بررسی شود
- بیوپسی اندومتر برای کشت و هیستولوژی
- بررسی ترشحات آندومتر و نمونه ادرار و مدفوع از نظر تفخم انگل شistosomiasis
- هیستروسکوپی و لیز چسبندگی های داخل رحمی: اکثر متفحصین یک کاتتر بالونی را به مدت ۷ تا ۱۰ روز در محل باقی می گذارند
- کپسول داکسی سیکلین 100 mg هر ۱۲ ساعت به مدت ۱۰ روز
- درمان با استروژن کونژوگه با دوز ۲/۵ میلی گرم هر ۸ ساعت به مدت یک ماه در ۷ روز آخر مصرف استروژن ، پروژسترون با دوز 100mg روزانه اضافه می شود
- فونریزی واژینال نشانه پاسخ درمانی مناسب و بازگشت عملکرد آندومتر است
- عدم پاسخ به درمان نیازمند انجام هیستروسکوپی مجدد می باشد

نکات مهم

❖ آمنوره به صورت فقدان قاعدگی در سن ۱۶ سالگی در حضور صفات ثانویه جنسی طبیعی و یا فقدان قاعدگی در سن ۱۴ سالگی در غیاب صفات جنسی

❖ علل هیپوگنادیسم هیپرگوناوتروپیک: دیس ژنزی گونادی، دیس ژنزی فالس گونادی، حذف نسبی کروموزوم X

❖ علل هیپوگنادیسم هیپوگوناوتروپیک: سندرم کالمن، تومورهای سیستم عصبی مرکزی، تأخیر فیزیولوژیک
❖ شایع ترین نوع دیس ژنزی گوناوها در زنان سندرم ترنر است

❖ علایم سندرم ترنر: ادم لنفاوی در موقع تولد-گردن پره دار- ناهنجاری قلبی-کلیه نعل اسبی

❖ شایع ترین نوع اختلال کروموزومی در جنین های سقط شده در سه ماهه اول 45xo

نکات مهم

❖ از خصوصیات **TFS**: ژنوتیپ مذکر- فقدان حساسیت نسبت به آندروژن ها- عدم قاعدگی

❖ در سندرم بیضه زن نما علایم: بم شدن صدا- فنوتیپ زنانه- کاریوتایپ **46XY**

❖ شایعترین فرم پسودوهرمافرودیسیم: **TFS** کامل

❖ در فرم ناقص **TFS** مفتضری ویریلیزاسیون دستگاه ژنیتال خارجی روی می دهد

❖ کمبودهای آنزیمی همچون کمبوز ۱۷ آلفا هیدروکسیلاز با آمنوره اولیه، فقدان صفات ثانویه جنسی، فنوتیپ زنانه- هیپرتانسیون و هیپوکالمی مشخص می شود

❖ سندرم کالمن اخرا دی با فنوتیپ مونث، دارای اندامهای جنسی بچگانه، آمنوره، عدم بویایی

❖ علل نارسایی تخمدان: علل کروموزال- کموتراپی- رادیوتراپی

نکات مهم

- ❖ در بیماران که رحم و ضمایم وجود ندارد باید کاریوتایپ درخواست شود
- ❖ در آمنوره اولیه معاینه هایمن سوراخ نشده و با سیتوم عرضی واژن انجام شود
- ❖ درمان اولیه عدم تفمگندای مزمن: پروژستین درمانی
- ❖ بهترین سن هورمون تراپی ۱۵-۱۲ سالگی است
- ❖ استروژن باید با دوز پایین شروع شود و به تدریج دوز آن طی ۲ الی ۳ سال هر ۳ تا ۶ ماه افزایش یابد
- ❖ همه بیماران با نارسایی تخمدان زودرس باید تحت هورمون تراپی قرار گیرند
- ❖ اقدامات درمانی در بیماران با سندرم ترنر: **EKG** در زمان تشخیص و هر ۵ سال یکبار - سونوگرافی از کلیه ها و مبرای ادرار - اندازه گیری سطح **TSH** و **FT4**

نکات مهم

❖ در بیمارانی که با تبوی ۲۰۰ میلی گرم پروژسترون عضلانی دچار خونریزی نمی شوند باید به مدت ۲۱ روز تحت استروژن قرار گیرند و در روز ۱۴، رو آخر مصرف استروژن باید پروژسترون با دوز ۱۰-۵ میلی گرم اضافه شود

❖ اقدامات در سندرم آشرمن: تست **PPD**، بیوپسی اندومتر، بررسی ترشحات آندومتر، نمونه ادرار، مدفوع برای تفم انگل

❖ **FSH** بالا و استرادیول پایین نشانه نارسایی تخمدان

❖ در **FSH** و استرادیول بالا بررسی علل مرکزی- درخواست **MRI**

❖ در آمنوره ثانویه: پیک **BhCG** - تبوینز ۲۰۰ میلی گرم پروژسترون عضلانی - تبوینز استروژن

❖ در صورت پسبندگی داخل رحمی: کاتتر بالونی - هیستروسکوپی - لیز پسبندگی ها

سوال

❖ دختر ۵ ساله ای با رشد ناگهانی پستان و موهای زیر بغل به شما ارجاع داده می شود. اولین اقدام تشخیصی شما چیست؟

الف- بررسی عملکرد تیروئید

ب- سی تی مغز

ج- سی تی آدرنال

د- سنجش گونا دتروپین ها

جواب

گزینه د

❖ اولین اقدام در بلوغ زودرس سنجش گونا دوتروپین ها و سپس در درجه بعدی ارزیابی خرد از نظر هیپوتیروئیدی و مشکلات غده تیروئید است

سوال

❖ خانمی ۳۱ ساله با آمنوره مراجعه کرده است. در بررسی های به عمل آمده بتا **HCG** منفی و سطح گونادوتروپین ها بالا است. اقدام بعدی کدام است؟

الف- تست کامل تیروئید و سنجش سطح آنتی بادی ها

ب- سنجش آنتی بادی های **FSH** و **LH** و آنتی بادی های ضد تفمدرانی

ج- سنجش سطح آنزیم ۱۷ هیدروکسیلاز

د- تعیین کاریوتایپ

جواب

گزینه الف

- ❖ در زنان مبتلا به منوره و منفی بودن بتا **HCG** باید به فکر مشکلات تیروئیدی بود
- ❖ هیپوتیروئیدی با بالا بودن پرولاکتین و تداخل با **FSH** و **LH** سبب اولیگواوولاسیون می شود
- ❖ تشخیص کمبود ۱۷ الفا هیدروکسیلاز باید زمانی مدنظر قرار گیرد که پروژسترون سرم بالا و ۱۷ آلفا هیدروکسی پروژسترون پایین و دزوکسی کورتیکوسترون **DOC** بالا باشد
- ❖ به طور کلی در زنان سنین باروری در صورت منفی بودن تست حاملگی علاوه بر ارزیابی **FSH** باید سنجش **TSH** سرم - پرولاکتین سرم و وضعیت استروژن انجام شود

سوال

❖ در معاینه دختر بچه ای با هرماخرو دیسم، هیپوسپادیاس در ناحیه پرینه و واژن کوتاه مشاهده می شود. رحم نداشتن و رشد مجاری ولفین طبیعی است. نسبت تستوسترون به دی هیدروتستوسترون **DHT** افزایش نشان می دهد. تشخیص محتمل کدام است؟

❖ الف- کمبود آلفا، ردوکتاز

❖ ب- سندرم بیضه زن نما **TFS**

❖ ج- سندرم ری فنجستاین

❖ د- سندرم نونان

جواب

❖ گزینه الف

❖ آنزیم ۵ - آلفا ردوکتاز سبب تبدیل تستوسترون به **DHT** می شود لذا در کمبود آن مقدار **DHT** کاهش و مقدار تستوسترون افزایش می یابد

❖ سندرم ری فنشتاین همان خرم ناقص **TSF** است

❖ سندرم نونان مشخصات شبیه سندرم ترنر دارد ولی اینها واضحا اختلالات ژنتیکی ندارند

سوال

❖ دختر فانی به دلیل آمنوره اولیه مراجعه نموده است. در بررسی انجام شده فنوتیپ زنانه داشته است و رشد پستان طبیعی است. موهای زیر بغل رشد بسیار جزئی دارد. در معاینه دستگاه ژنیتال خارجی یعنی واژن بسیار کوتاه است. تشخیص اولیه شما چیست؟

الف- عدم حساسیت به اندروژن

ب- انسداد دستگاه تناسلی تحتانی

ج- دیس ژنزی گونادال

د- سندرم کالمن

جواب

❖ گزینه الف

❖ عدم حساسیت به آندروژن ها یا سندرم بیضه زن نما از نظر فنوتیپی مونث بوده ولی دارای صفات ثانویه جنسی هستند

❖ اینها در دوران بلوغ دچار تکامل بارز پستان هستند اما نیپل حالت نارسا داشته و آرنئول رنگ پریده است

سوال

❖ در بررسی آمnore کدام اقدامات اولویت دارند؟

❖ الف- بررسی پرولاکتین

❖ ب- بررسی FSH

❖ ج- بررسی تیروئید

❖ د- بررسی حاملگی

جواب

گزینه د



سوال

❖ در زن ۲۰ ساله ای که به دلیل آمنوره تحت بررسی است. صفات ثانویه جنسی طبیعی و نیز حاملگی رد شده است. میزان **TSH** و پرولاکتین به حد طبیعی رسیده است. میزان **FSH** در دو نوبت بالای ۵۰ گزارش شده است. اقدام بعدی کدام است؟

❖ الف- اندازه گیری **TRH**

❖ ب- سنجش استروژن

❖ ج- بیوپسی تفسدان

❖ د- کاریوتایپ

جواب

گزینه د

- ❖ افزایش **FSH** به بیش از ۴۰ نشانۀ درگیری ارگان های انتهایی یعنی تشفیم منوپاز- فقدان تخمدان ها و یا نارسایی غدد جنسی است لذا با انجام کاریوتایپ مثلاً **46XY** می توان به تشفیم رسید
- ❖ در سنین زیر ۳۰ سالگی و در مورد کاریوتایپ **46XY** شاید نیاز به برداشتن گونادها باشد

سوال

❖ شایعترین علت آمنوره کدام است؟

❖ الف- اختلال در هیپوتالاموس

❖ ب- اختلال در هیپوفیز

❖ ج- اختلال در رحم

❖ د- اختلال در تخمدان

جواب

گزینه الف



سوال

❖ خانم ۲۵ ساله ای به دلیل آمنوره ثانویه در سه ماه آخر مراجعه نموده است. در معاینه لگنی، رحم اندازه طبیعی دارد. تست حاملگی منفی است. اولین اقدام شما چیست؟

❖ الف- بیوپسی آندومتر

❖ ب- اندازه گیری پروژسترون

❖ ج- تبویز ۱۰۰ میلی گرم پروژسترون

❖ د- معاینه مجدد دو هفته بعد

جواب

گزینه ج



همیشه به خاطر بسپاریم که همراهی خدا مثل نفس کشیدن است آرام و بی
صدا و همیشگی