

بررسی علل آمنوره‌ی اولیه در بیماران مراجعه‌کننده به مرکز آموزشی - درمانی آیت‌ا... طالقانی در سال‌های ۸۴-۱۳۸۳

دکتر الهام نیسانی سامانی، معصومه یزدان، دکتر کیا نیک‌منش، دکتر مارینا پورافکاری، دکتر معصومه فلاحیان
بیمارستان آیت‌ا... طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی؛ نشانی مکاتبه‌ی نویسنده
مسئول: بیمارستان آیت‌ا... طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی؛ دکتر الهام نیسانی
سامانی، e-mail: eneisani@yahoo.com

چکیده

مقدمه: آمنوره‌ی اولیه، یکی از مهم‌ترین و نگران‌کننده‌ترین شکایتهای طبی زنان در سنین باروری است. این پژوهش به منظور بررسی علل آمنوره‌ی اولیه بر اساس یافته‌های بالینی، سونوگرافی و آزمایشگاهی انجام شد. مواد و روش‌ها: این مطالعه‌ی Case Series، در مرکز آموزشی - درمانی آیت‌ا... طالقانی طی سال‌های ۸۵-۱۳۸۴ انجام شد. اطلاعات بیماران مراجعه‌کننده یا ارجاع شده به علت آمنوره‌ی اولیه به درمانگاه زنان یا غدد در ده سال اخیر جمع‌آوری شد. یافته‌ها: ۵۳ بیمار بررسی شدند. متوسط سن بیماران مورد مطالعه $26/82 \pm 7/24$ بود. شایع‌ترین علت آمنوره‌ی اولیه بر اساس یافته‌های بالینی، آزمایشگاهی و سونوگرافی اختلال تکاملی مولرین (۱۹ مورد) بود. سایر علل شامل هیپوگونادوزی و هیپوگوناדיسم (۱۲ مورد)، پرکاری مادرزادی آدرنال (۸ مورد) و دیس‌ژنزی گناد (۵ مورد) بود. نتیجه‌گیری: پیشنهاد می‌شود با توجه به محدود بودن موارد آمنوره‌ی اولیه و به منظور ساماندهی مراحل تشخیص و دخالت درمانی، امکان ثبت موارد آمنوره‌ی اولیه در مراکز تحقیقاتی فراهم شود.

واژگان کلیدی: آمنوره‌ی اولیه، اتیولوژی، اختلال تکاملی مولرین (سندرم راکی‌تانسکی)، دیس‌ژنزی گناد
دریافت مقاله: ۸۵/۵/۱۶ - دریافت اصلاحیه: ۸۶/۴/۱۷ - پذیرش مقاله: ۸۶/۴/۱۹

مقدمه

اطلاع از سلامت باروری دختران، با تجربه‌ی خونریزی قاعدگی آغاز می‌شود. زمانی که دختران تا قبل از ۱۴ سالگی علایم بلوغ جنسی ثانویه همراه با خونریزی قاعدگی را ندارند یا تا سن ۱۶ سالگی علی‌رغم وجود علایم ثانویه جنسی، خونریزی قاعدگی را تجربه نکرده‌اند، پیامد سلامت باروری مورد تهدید واقع می‌شود. آمنوره‌ی اولیه به معنی عدم قاعدگی تا ۱۶ سالگی با ظهور صفات ثانویه جنسی یا عدم قاعدگی تا ۱۴ سالگی هنگامی که صفات ثانویه جنسی بروز نکرده است، می‌باشد.^{۱،۲} آمنوره‌ی اولیه، یکی از مهم‌ترین و نگران‌کننده‌ترین شکایتهای طبی زنان در سنین باروری

است که ناشی از علل و عوامل متعدد است (جدول ۱). علی‌رغم شیوع کم آمنوره‌ی اولیه، افراد مبتلا برای بررسی علل و درمان آمنوره‌ی اولیه متحمل مشکلات جسمی، روحی و اقتصادی قابل توجه می‌شوند. کمک به تشخیص و در صورت امکان، درمان می‌تواند بار جسمی و روحی آن‌ها را کاهش دهد. در مواردی که آمنوره موجب عوارض جدی شود مثلاً هماتومتراوهماتوکولپوس و خطر عفونت (به علت لزوم دستکاری جراحی) و اندومتریوز بعدی و یا مشکلات ناشی از Surrogate mother برای باروری بعدی، همچنین وجود کروموزوم Y در گناد مؤنث که زمینه را برای گنادوبلاستوما فراهم می‌کند، این بررسی‌ها می‌تواند حایز اهمیت بیشتری باشد. آگاهی از علل و عوامل شایع ایجاد

مروری به منظور ارزیابی آموره براساس یافته‌های بالینی و سونوگرافی نشان داد که سونوگرافی ترانس‌واژینال می‌تواند دومین اقدام تشخیصی پس از انجام اقدام‌های آزمایشگاهی برای بررسی آموره‌ی اولیه باشد و کوچک‌ترین تغییرات فیزیولوژیک تخمدان و اندومتر را نشان می‌دهد.

مطالعه‌ی شاوکر و همکاران در سال ۱۹۸۶ با هدف بررسی ۱۵ بیمار مبتلا به آموره‌ی اولیه که همگی مبتلا به سندرم ترنر بودند، انجام شد. در افراد با کاریوتیپ 45X0 سونوگرافی تخمدان‌ها مشاهده نشد یا به صورت نواری بود. در افراد دچار موزائیسیم، طیفی از یافته‌ها از تخمدان نابالغ و نارس تا تخمدان‌های طبیعی و بالغ ممکن است دیده شود.

روزنبلات و همکاران در نیویورک در سال ۱۹۸۶، یافته‌های بالینی و سونوگرافی را در بیماران با هیپوپلازی رحم و واژن مورد بررسی قرار دادند. رحم کوچک در حضور تخمدان‌های طبیعی در سونوگرافی، وجود آنومالی رحمی و اختلال تکامل مولر را مطرح می‌کند و ممکن است به بررسی بیشتر تشخیصی نیاز نباشد.^۵

با توجه به عدم گزارش سیستماتیک از وضعیت آموره‌ی اولیه در ایران و تعیین فراوانی علل و عوامل مسبب آن بر اساس یافته‌های بالینی، آزمایشگاهی و سونوگرافی، این پژوهش روی هم‌هی مراجعه‌کنندگان به علت آموره‌ی اولیه به مرکز آموزشی پزشکی درمانی آیت‌الله طالقانی طی سال‌های ۸۴-۱۳۸۳ انجام شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه‌ی case series طی سال‌های ۸۴-۱۳۸۳ در بخش‌های زنان و رادیولوژی و غدد بیمارستان طالقانی، وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام شد. نظر به این که آموره‌ی اولیه، چندان شایع نیست به منظور جمع‌آوری اطلاعات مربوط به آموره‌ی اولیه، تعدادی از موارد از پژوهشکده رویان معرفی شدند. معیارهای خروج از مطالعه شامل حاملگی، یائسگی، آموره ثانویه، سن کمتر از ۱۴ سال و سابقه‌ی خونریزی واژینال خودبه‌خود بود. معیارهای ورود، عدم خونریزی واژینال تا ۱۴ سالگی در غیاب علایم بلوغ جنسی ثانویه و یا ۱۶ سالگی در حضور علایم بلوغ ثانویه جنسی بود.

به منظور بررسی علل آموره‌ی اولیه، برای هم‌هی مواردی که به علت آموره‌ی اولیه مراجعه نموده یا ارجاع

کننده‌ی آموره‌ی اولیه و نحوه‌ی افتراق آن‌ها، برای راهبردهای تشخیصی و درمانی مناسب بسیار حائز اهمیت است و در گزارش‌های متعددی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته است.^{۳-۷}

جدول ۱- طبقه بندی علل آموره‌ی اولیه

سطح ۱: اختلال‌ها هیپوتالاموس علل مادرزادی: سندرم کالمن علل اکتسابی: سندرم‌های قطع ارتباط ساقه‌ی هیپوفیز (مانند کرانیوفارنژیوما)، تغییرات وزن، ورزش بیش از حد، اختلال تغذیه
سطح ۲- اختلال‌ها هیپوفیز تومورها: پرولاکتینوما، تومورهای فاقد عملکرد عفونت: سل
سطح ۳- اختلال‌ها تخمدان آژنزی و یا دیس‌ژنزی تخمدان
سطح ۴- بیماری‌های رحم و واژن آژنزی رحم یا واژن هایمن سوراخ نشده سندرم ازدیاد حساسیت آندروژنی کمبود ۵-@ - ردوکتاز نقص در ژن فاکتور تعیین کننده‌ی بیضه Vanishing Testes Syndrome
سطح ۵- اختلال‌ها خارج از محور هیپوفیز-هیپوتالاموس- تخمدان

بیماری‌های تیروئید، آدرنال و بیماری‌های سیستمیک

کومار در سال ۱۹۹۸ در هند، ۴۸ مورد آموره‌ی اولیه را طی سه سال بررسی کرد. ۲۶ بیمار آنومالی مولرین، ۱۱ مورد هیپوگنادوتروپیک هیپوگنادیسم، ۸ مورد هیپرگنادوتروپیک هیپوگنادیسم و ۳ مورد سل ژنیتال داشتند.^۲ راتاناکایاپونت و همکاران در سال‌های ۱۹۹۵-۱۹۹۲ در تایلند مطالعه‌ای را به منظور تعیین عوامل اتیولوژیک آموره‌ی اولیه انجام دادند. مطالعه به صورت گذشته‌نگر روی ۱۱۰ مورد آموره‌ی اولیه انجام شد. شایع‌ترین علل آموره‌ی اولیه‌ی آژنزی مولر (۳۹/۶۵٪) و دیس‌ژنزی‌گناد (۳۲/۶۹٪) بود. معاینه‌ی فیزیکی در مورد ۴ بیمار و سونوگرافی و لاپاراسکوپي در مورد ۱ بیمار نتوانست تشخیص مناسب بگذارد.^۴ خالد در سال ۲۰۰۴ در مطالعه‌ای

ثانویه بود که به دلیل وجود کروموزوم Y، گنادکتومی انجام شده است. یک مورد تومور تخمدان از نوع تولید کننده‌ی آندروژن با علایم Virilization و یک توده‌ی تخمدانی Solid به دیامتر ۵ سانتیمتر بود. در یک مورد سل ژنیتال مشاهده شد که اندومتر رحم نامنظم و اکوژن بود و بالاخره در یک مورد سونوگرافی رحم و تخمدان‌ها، بررسی‌های هورمونی و کاریوتایپ، طبیعی بودند ولی علت آن تشخیص داده نشد. احتمال می‌رود گیرنده‌های هورمونی اشکال داشته باشند ولی به هر حال تا زمان اتمام این مطالعه، علت آن ناشناخته باقی ماند (جدول ۲ مشخصات افراد مورد مطالعه را نشان می‌دهد). یافته‌های سونوگرافی در این مطالعه به شرح زیر است:

جدول ۲ - مشخصات ۵۳ مورد مبتلا به آمنوره‌ی اولیه

مشخصه	یافته‌ها	تعداد
۱- سن کنونی	زیر ۲۰ سال	۱۱
	۲۰-۲۵ سال	۳۳
	بیش از ۲۵ سالگی	۹
۲- بلوغ ثانویه جنسی	دارد	۴۶
	ندارد	۶
	نامشخص	۱
۳- کاریوتایپ	XX	۲۸
	XY	۴
	XO	۲
	XO/XY موزائیسیم	۱
	XO/XX موزائیسیم	۱
	46xdelxq13	۱
	موزائیسیم نامشخص	۶
۴- هیرسوتیسم	ندارد	۴۲
	دارد	۱۱
۵- فنوتیپ	Male	۶
	Female	۴۶
	نامشخص	۱
۶- ژنیتال خارجی	زنانه	۴۹
	کلیتورومگالی	۳
	مبهم	۱
۷- رحم	دارد	۲۸
	ندارد	۱۵
۸- تخمدان‌ها	دارد	۴۵
	ندارد	۷
	نامشخص	۱

شده بودند، پس از کسب آگاهی رضایتمندی، پرسشنامه‌ی تکمیل شد. در ۵۳ بیمار مبتلا به آمنوره‌ی اولیه متغیرهای سن، سن بلوغ ثانویه، فنوتیپ، کاریوتیپ، سطح هورمون‌های LH و FSH و یافته‌های سونوگرافی رحم و تخمدان‌ها ثبت شد. سن بلوغ ثانویه بر اساس سن تقویمی بروز صفات ثانویه‌ی جنسی مانند رویش موهای جنسی و تارک مطابق با معیارهای تانر تعیین شد. فنوتیپ بیماران بر اساس خصوصیات ظاهری و دستگاه ژنیتال خارجی به صورت مذکر و مؤنث و کاریوتیپ با استفاده از روش Gimsa Banding مشخص شد. بررسی سطح هورمون‌های FSH و LH با استفاده از روش رادیوایمونواسی با کیت تجاری (RIA, Pouyesh Tashkhis, Tehran, Iran) انجام شد. همه‌ی بیماران توسط متخصص رادیولوژی مرکز، به مدت ۳-۵ دقیقه با استفاده از دستگاه سونوگرافی Fucda DENSHI با پروب ابدومینال ۳/۵ مگاهرتز، با مثنای پر از نظر وضعیت رحم و تخمدان‌ها بررسی شدند و یافته‌های به دست آمده از آن شامل وجود یا عدم وجود رحم و تخمدان و مشخصات رحم و تخمدان‌ها در صورت وجود (اندازه‌ی رحم، تخمدان‌ها و تعداد فولیکول‌های تخمدانی) ثبت شد. داده‌های جمع‌آوری شده، با استفاده از آمار توصیفی و نرم‌افزار SPSS 11.0 تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها

۵۳ مورد مبتلا به آمنوره‌ی اولیه بررسی شدند. متوسط سن بیماران مورد مطالعه $24 \pm 26/82$ سال بود. شایع‌ترین علت آمنوره‌ی اولیه، اختلال تکاملی (۱۹ مورد) مولرین بود که در ۱۴ مورد به صورت سندرم راکی تانسکی و در ۵ مورد به صورت هماتومترا (۳ مورد) و هماتوکلپوس (۲ مورد) وجود داشت. هیپوگنادوتروپیک هیپوگنادیسم در ۱۲ مورد دیده شد. در ۸ مورد، پرکاری مادرزادی آدرنال وجود داشت. در ۲ مورد از هیپرپلازی آدرنال، ژنیتال خارجی مبهم (Ambiguous) دیده شد. ۵ مورد سندرم ترنر، ۲ مورد کاریوتایپ XO، یک مورد موزائیسیم XY و دیگری موزائیسیم XX و یک مورد نیز 46xdelxq13 بود. دو مورد Ovotestes که از نظر فنوتیپ زنانه بودند و در یک مورد رحم وجود داشت که کاریوتیپ هر دو مورد XX بود (هرمافرودیت واقعی). یک مورد Testicular feminization و ۱ مورد دیسژنزی گوناد از نوع Swyer بدون علایم بلوغ

بحث

این مطالعه نشان داد شایع‌ترین عامل آمنوره‌ی اولیه اختلال‌های تکاملی مجرای مولر است باشد. هیپوگنادوتروپیک هیپوگنادیسم، پرکاری آدرنال و دیس‌ژنزی گناد به ترتیب سایر علل را تشکیل می‌دهند. بررسی آمنوره‌ی اولیه می‌تواند بر اساس سطح هورمون‌ها باشد که سنترال و یا گنادال بودن علت آمنوره را تعیین می‌کند. در آمنوره‌ی سنترال نیز معمولاً کاربوتیپ XX است. دیدن تخمدان‌ها در محل طبیعی و حاوی فولیکول با اکوی طبیعی در سونوگرافی لگن، در غالب موارد نشان می‌دهد که آنومالی گناد و احتمالاً کاربوتیپ وجود ندارد.

در این مطالعه اکثر موارد کاربوتیپ غیرطبیعی مربوط به نبودن یا غیرعادی بودن گناد بود. در مورد نقش سونوگرافی در تعیین علت آمنوره‌ی اولیه مطالعه‌های محدودی انجام شده است. در یک مورد^۲، نقش سونوگرافی از راه شکم را به منظور تسهیل اقدامات بعدی لازم دانسته‌اند و در مطالعه‌های دیگر در مورد سندرم ترنر معتقد بودند که بیماران الزاماً تخمدان‌های نواری و غیرفعال ندارند بلکه در فرم‌های موزائیک ممکن است تخمدان‌های طبیعی دیده شوند.^{۵-۸}

در مطالعه‌ی حاضر نیز از ۵ مورد مبتلا به سندرم ترنر، در دو مورد در سونوگرافی، تخمدان‌ها دیده شدند. از سوی دیگر، در کسانی که هنوز رحم تحت تأثیر هورمون‌های جنسی افزایش سایز پیدا نکرده است ممکن است در این سونوگرافی، رحم و تخمدان نابالغ دیده شوند که در این شرایط، رحم و سرویکس سایز برابر دارند و طول رحم بیشتر از ۴ سانتیمتر نیست و بعداً تحت تأثیر هورمون‌های خارجی رحم به صورت بزرگ‌تر از سرویکس ظاهر می‌شود. تخمدان‌ها نیز بعد از ۶ سالگی افزایش سایز پیدا می‌کنند و به تدریج فولیکول‌های پرانترال از ۹-۸ سالگی شروع به ظاهر شدن می‌نمایند. در آمنوره‌ی سنترال که تحریک هورمونی آغاز نشده است، ممکن است سونوگرافی در آمنوره‌ی اولیه به صورت سونوگرافی کودکان باشد.^۷

در مواردی که آمنوره‌ی اولیه به دلیل آنومالی مجاری مولرین همراه با هماتومترا است، مداخله‌ی درمانی برای پیشگیری از عوارض طولانی مدت ناشی از هماتومترا و عفونت، اندومتریوز و چسبندگی‌های بعدی را الزامی می‌سازد. در موارد دیس‌ژنزی گناد، در صورت داشتن کروموزوم Y، گنادکتومی لازم است و هورمون درمانی

در ۲۶ مورد (۴۹٪) تخمدان‌ها با اکو و اندازه‌ی طبیعی دیده شدند یا حاوی کیست‌های فولیکولر ریز با سایز ۵-۷ میلی‌متر در اطراف تخمدان‌ها بودند (۵ مورد).^۰

در ۱۵ مورد (۲۸/۳٪) تخمدان‌ها دیده شدند اما سایز آنها کوچک‌تر از طبیعی و بدون فولیکول‌های انترال و غالب بودند. در ۷ مورد (۱۳٪) تخمدان‌ها دیده نشدند. در دو مورد تخمدان کوچک و دو قسمتی و نامتجانس، یک مورد کیست فونکسیونل، یک مورد تومور تخمدان (Solid) و در یک مورد نامشخص بود. سونوگرافی رحم نیز در بیماران مورد مطالعه به شرح زیر است: در ۱۷ مورد (۳۲٪) رحم دیده نشد یا به صورت نواری مشاهده شد. در ۱۶ مورد رحم هیپوپلاستیک مشاهده شد. در ۱۵ مورد تجمع خون در رحم دیده شد که دو مورد آن همراه با تجمع خون در واژن بود (وجود توده‌ی Mixed echo به دیامتر ۸۴ میلی‌متر حاوی مناطق اکوژن). در یک مورد اندومتر اکوژن و نامنظم بود و در ۱۴ مورد رحم سایز و طرح طبیعی داشت. علل آمنوره اولیه بر حسب محل آناتومیک، در ۵۳ فرد مورد مطالعه، در جدول ۳ آمده است.

جدول ۳- علل آمنوره‌ی اولیه در ۵۳ فرد مورد مطالعه بر حسب محل آناتومیک

محل	علت	تعداد
رحمی (۲۰ مورد)	- آنومالی تکاملی	۱۹
	مولرین	۱
	- سل رحم	
مرکزی (۱۲ مورد)	- هیپوفیزی - هیپوتالاموسی (هیپوگنادوتروپیک)	۱۲
آدرنال (۸ مورد)	هیپرپلازی مادرزادی آدرنال	۸
تخمدانی (۱۲ مورد)	ترنر	۵
	Ovotestis	۲
	هرمافروdit	۱
	تومور تخمدانی	۱
	Swyer	۱
	TF	۲
نامشخص	نامشخص	۱
کل	جمع	۵۳

تشخیص به موقع و استفاده از روش‌های تشخیصی متعدد و پرهزینه، باعث پرداخت هزینه‌های هنگفت درمانی و عوارض غیرقابل جبران ناشی از پیشرفت بیماری می‌شود. نظر به محدود بودن تعداد موارد آمنورهی اولیه، ثبت موارد بیماری بیماران در مراکز تحقیقاتی، موجب ساماندهی روش‌های تشخیصی و درمانی می‌شود و زمینه را برای انجام مطالعه‌های وسیع‌تر موارد مبتلا فراهم می‌کند.

سپاسگزاری: داده‌های این مطالعه به موازات طرحی با عنوان نقش سونوگرافی در تشخیص آمنورهی اولیه با حمایت پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهیدبهشتی جمع‌آوری شد که از این پژوهشکده تشکر می‌شود.

References

- Schillings WJ, McClamrock H. Amenorrhea. In: Berek JS, editor. *Novak's Gynecology*. 13th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2002. p. 843.
- Speroff L, Fritz MA. Amenorrhea. In: Speroff L, Fritz MA, editors. *Clinical Gynecologic endocrinology and infertility*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2005. p. 421.
- Kumar A, Mittal S. Primary amenorrhoea: analysis of 48 cases. *J Indian Med Assoc* 1998; 96: 119-20.
- Rattanachaiyanont M, Kunathikom S, Angsuwattana S, Techatrasak K, Mekmahan O, Karavagul C, et al. Primary amenorrhoea: a retrospective study at Siriraj Hospital. *J Med Assoc Thai* 1997; 80: 619-25.
- Shawker TH, Garra BS, Loriaux DL, Cutler GB Jr, Ross JL. Ultrasonography of Turner's syndrome. *J Ultrasound Med* 1986; 5: 125-9.
- Garel L, Dubois J, Grignon A, Filiatrault D, Van Vliet G. US of the pediatric female pelvis: a clinical perspective. *Radiographics* 2001; 21: 1393-407.
- Rosenblatt M, Rosenblatt R, Kutcher R, Coupey SM, Kleinhaus S. Utero-vaginal hypoplasia. Sonographic, embryologic and clinical considerations. *Pediatr Radiol* 1991; 21: 536-7.

Case Report

Primary Amenorrhea: An existing data at Ayat-allah Taleghani Hospital (2003-5)

Neisani Samani E, Yazdan M, Nikmanesh K, Pourafkari M, Fallahian M.
Taleghani Hospital, Shahid Beheshti University (MC) Tehran, Iran
e-mail: eneisani@yahoo.com

Introduction: Primary amenorrhea is one of the most important complaint of women in reproductive age. To determine the causes responsible for primary amenorrhea this study was performed on the basis of clinical, sonography and laboratories investigations. **Material and Method:** This case series study was performed at Ayat –allah Taleghani teaching hospital during the years of 2003-5 . Data were collected from the patients who attended or referred to the clinics of gynecology or endocrinology wards since 10 years ago. **Result:** 53 cases were evaluated. Mean age of the patients was 26.82 ± 7.24 years when they were visited at the clinics. The most common cause of primary infertility was mullerian dysgenesis (n=19) according to clinical, sonography and laboratories investigations. Hypogonadotropic hypogonadism and congenital adrenal hyperplasia were seen in 12 and 8 patients, respectively. 5 patients had gonadal dysgenesis. **Conclusion:** This study suggest that registration of patients with primary amenorrhea in research center, can be beneficial for diagnosis and intervention.

Key Words: Primary amenorrhea, Etiology, Mullerian dysgenesis (Rokitansky-Syndrome), Gonadal dysgenesis