

## Primer Amenore: Olgu Serileri

Barış Mülayim<sup>1</sup>, Nilufer Y Celik<sup>1</sup>, Sema Mülayim<sup>2</sup>

1 Baskent Üniversitesi, tıp Fakültesi, kadın Hastalıkları Ve Doğum Ana Blim Dalı, ankara

2 Alanya Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Bölümü, alanya

**Yazışma Adresi :** Başkent Üniversitesi Alanya Uygulama Ve Araştırma Merkezi, kadın Hastalıkları Ve Doğum Bölümü, Alanya -Antalya – Türkiye

**Tel:** 0242 5112511 **Cep:** 05323459607 **e-mail:** brsmlym@yahoo.com

### ÖZET:

Primer amenore, üreme çağındaki kadınların %0.1 ile %2.5'nda görülmektedir. Başlıca nedenleri gonadal yetmezlik (%48.5), uterus ve vajinanın konjenital yokluğu (%16.2) ve konstitüsyonel gecikme (% 0.5)'dir. Adet göremeyen hastaların, hikayesi ve fizik muayenesi çok önemlidir ve bunun yanında TSH, prolaktin, FSH, LH ve estradiol hormon seviyeleri ve karyotip analizi de gerekebilir. Ultrason (US) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG), görüntüleme yöntemleri arasındadır. Eğer klinik ve US veya MRG arasında farklılıklar var ise tanıyı konfirme etmek için laparoskopi yapılabilir. Burada primer amenore ile polikliniğimize başvuran 3 olguyu sunmak istedik. Bu olgulara yukarıda vurguladığımız yöntemler sayesinde Turner sendromu (TS), Mayer Rokitansky Küster Hauser sendromu (MRKH) ve hipogonadotropik hipogonadizm (HH) tanıları konmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Primer amenore, Turner sendromu, Mayer Rokitansky Küster Hauser sendromu, hipogonadotropik hipogonadizm.

### SUMMARY:

Primary amenorrhea occurs in 0.1% to %2.5% of women in the reproductive age group. Gonadal deficiency (%48.5), congenital agenesis of uterus and vagina (%16.2) and constitutional delay (% 0.5) are the major reasons. Medical history and physical examination are very important in patients who are amenorrheic and besides TSH, prolactin, FSH, LH and estradiol hormone levels and karyotype analysis also may be needed. Ultrasound (US) and magnetic resonans imaging (MRI) are among the imaging procedures. If there is discrepancies between clinical signs and US or MRI findings, laparoscopy can be performed for confirmation of diagnosis. Here, we would like to report 3 cases who were admitted to our outpatient clinic with primary amenorrhea. Those cases were diagnosed as Turner syndrome (TS), Mayer Rokitansky Küster Hauser syndrome (MRKH) and hipogonadotropic hipogonadism (HH) thanks to the methods we have mentioned above.

**Key words:** Primary amenorrhea, Turner syndrome, Mayer Rokitansky Küster Hauser syndrome, hypogonadotropic hypogonadism.

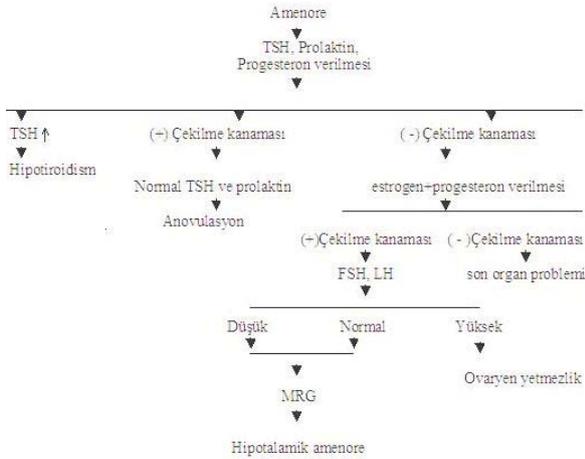
### GİRİŞ

Primer amenore, büyüme veya sekonder seks karakterlerinin gelişim veya büyümesindeki yokluk ile 14 yaşına kadar adet görememe veya sekonder seks karakterlerinin oluşması ile birlikte normal büyüme ve gelişmenin varlığına bakılmaksızın 16 yaşına kadar adet görememe durumudur ve insidansı % 0.1 ile % 2.5 arasında değişir. Primer amenorenin başlıca nedenleri gonadal yetmezlik (%48.5), uterus ve vajinanın konjenital yokluğu (%16.2) ve konstitüsyonel gecikme (%0.5)'dir (1-3). Turner sendromu (TS), Mayer Rokitansky Küster Hauser sendromu (MRKH) ve hipogonadotropik hipogonadizm (HH) olguları polikliniklerimizde sık rastlanmayan ancak primer amenore şikayeti ile başvuran hastalarımızın ayırıcı tanısında mutlak aklımızda

bulunması gereken tanılardandır. Ayrıntılı hikaye, sekonder seks karakterlerinin de değerlendirildiği fizik muayene ve laboratuvar incelemelerinin sonuçları tanıda çok önemlidir. TSH, prolaktin düzeyleri, progesteron çekilme kanamasının gözlenmesi ve FSH/ LH değerlerinin normal üstü (hipergonadizm-ovaryen yetmezlik) veya normal altı (hipogonadizm-hipofiz/ hipotalamik disfonksiyon) olması ayırıcı tanıda çok önemli olmaktadır. Hipofiz ya da hipotalamik disfonksiyonu ayırt etmek için sella turcica'nın görüntülenmesi yine gereklidir (**Şekil 1**). Bu yazımızın amacı primer amenore şikayeti ile başvuran hastalarımıza tanı yaklaşımını ve primer amenoreye neden olan Turner sendromu (TS), Mayer Rokitansky Küster Hauser

sendromu (MRKH) ve hipogonadotropik hipogonadizm (HH) olgularını nasıl tanıyacağımız konusunda özet bilgiler vermektir.

**Şekil 1:** Akış şeması



## OLGU 1

Ondokuz yaşında, virjin, adet görememe şikayetiyle polikliniğimize başvuran hasta daha önce de bu şikayeti nedeniyle doktora gittiğini ama kendisine yeterli bilginin verilmediğini, elinde herhangi bir rapor ya da kendisine söylenmiş bir tanının olmadığını söylüyor. Ayrıntılı hikayesi alınan hastanın yapılan fizik muayenesinde boyu 130 cm, kilosu 40 kg idi ve sekonder seks karakterlerinin gelişmediği tespit edildi ayrıca yele boyunu, düşük ense saç çizgisi ve kısa parmaklar dikkat çekici idi. Yapılan laboratuvar değerlendirmede TSH ve prolaktin değerleri normal sınırlarda, FSH: 48.55 IU/L, LH: 9.44 IU/L, Estradiol: 30.21 pg/ml olarak rapor edildi. Yapılan pelvik ultrason (US) incelemesinde uterus ve overler gözlenmedi. Bu nedenle ayrıntılı değerlendirme için hastaya magnetik rezonans görüntüleme (MRG) yapıldı; MRG’de uterus ve overler net izlenemiyor olarak rapor edilince, tanıyı konfirmasyon için laparoskopi yapıldı. Laparoskopide uterus hipoplazik (tubular görünüm mevcut idi) ve overler streak gonad şeklinde izlendi (Şekil 2). Hastamızın daha sonra karyotip tayini yapıldı ve sonuç 45,XO olarak rapor edildi (Daha sonra açıklayacağımız gibi karyotip tayini, hormon sonuçlarının ardından da yapılabilir). Hastamıza Turner Sendromu tanısı kondu. Aynı zamanda ek anomaliler eşlik edebileceği düşüncesiyle kardiyoloji ve üroloji konsültasyonları istendi,

ek anomali tespit edilmedi. Sekonder seks karakterlerinin maturasyonu ve uterus gelişimi için 0.5mg günlük estradiol tedavisi başlandı ve 6 ay sonra kontrole çağrıldı.

**Şekil 2:** Streak gonad (Turner Sendromu olgusu)



## OLGU 2

18 yaşında, virjin, adet görememe şikayeti ile polikliniğe başvuran hasta daha önce aynı şikayetle doktora gitmiş, yapılan hormon tetkikleri ve MRG sonucunda herhangi bir tanı konulamamış ve tedavi başlanmamıştı. Hastanın değerlendirmesinde sekonder seks karakterleri normal gelişimini tamamlamış, boy: 160 cm, kilo: 52 kg idi. Hastanın önceden yapılan MRG tetkikinde bilateral polikistik overler olduğu, ancak uterusun net ayırt edilemediği (uterus agenezisi?) rapor edilmiş ancak vajen hakkında bilgi verilmemişti. Merkezimizde yapılan pelvik US incelemesinde overler izlenmesine rağmen uterus net ayırt edilemedi. Elindeki hormon sonuçları FSH: 6.56 IU/L, LH: 7.12 IU/L, Estradiol: 97.64 pg/ml, TSH ve prolaktin normal düzeyler de olarak rapor edilmişti. Hastamız daha önce siklik östrojen ve progesteron kullanıp vajinal kanaması olmadığından hastaya laparoskopi planlandı, laparoskopide uterus gözlenmedi, tubalar ve overler normal boyut ve görünümde idi. (Şekil 3).

**Şekil 3:** Uterus agenezisi (Mayer Rokitansky Küster Hauser Sendromu olgusu).

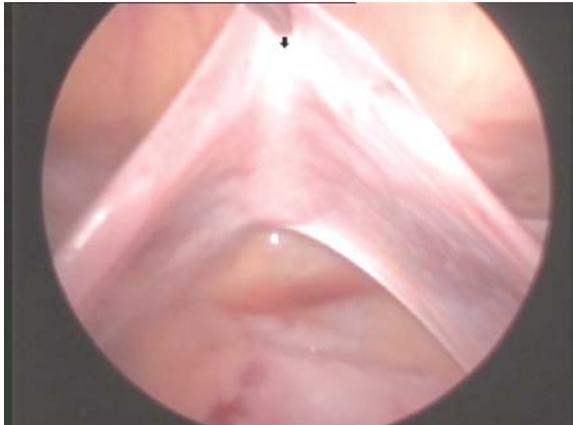


Laparoskopi sonrası hastayla ve yakınlarıyla konuşularak ve izinleri alınarak vajina kontrolü yapıldı, vajenin hipoplazik olduğu tespit edildi. Hastamıza MRKH sendromu tanısı konuldu. Bundan sonraki tedavisi için gerekli açıklamalarda ve önerilerde bulunuldu .

### OLGU 3

21 yaşında, virjin, adet görememe ve göğüs gelişimi olmaması şikayetiyle polikliniğimize başvuran hastaya daha önce bu şikayetleri nedeniyle hormon tetkikleri ve MRG yapılmıştı. Ancak hastaya tanı konulmamış, tedavi başlanmamıştı. Hastanın değerlendirilmesinde sekonder seks karakterlerinin gelişmediği görüldü, boy: 160 cm: kilo: 54 kg idi. Hormon sonuçlarından TSH ve prolaktin normal düzeylerde, FSH: 0.59 IU/L, LH: 1.08 IU/L, Estradiol: 35.24 pg/ml olarak rapor edildi. Bu sonuçlar üzerine olgunun HH olduğu düşünüldü. Sella turcica incelemesi için hipofiz MRG istendi ve parsiyel empty sella olarak rapor edildi. Pelvik US ve elindeki MRG sonucunda, uterusun net ayırt edilememesi üzerine laparoskopi yapıldı, uterus hipoplazik olarak izlendi (**Şekil 4**), overler normal boyutlardan daha küçük idi. Sekonder seks karakterlerinin maturasyonu ve uterus gelişimi için 0.5mg günlük estradiol tedavisi başlandı ve 6 ay sonra kontrole çağrıldı.

**Şekil 4:** Hipoplazik uterus ( Hipogonadotropik Hipogonadizm olgusu).



### TARTIŞMA

X kromozomlarından birinin yokluğu veya anormalliği nedeniyle bilateral streak gonadların

varlığıyla izlenen, gonadal disgenezis, TS olarak adlandırılır. TS insidansı 2500-5000 canlı kız doğumda 1'dir. TS hastaların %60'ında total X kromozomu yokluğu mevcuttur. Geri kalanında ise X kromozomlardan birinin yapısal bozukluğu ya da mosaizm'i söz konusudur. TS'da gonadal gelişim mevcut değildir, fenotip dişidir. TS'nun karakteristik özellikleri kısa boy, sekonder seks karakterlerinin gelişmemesi ve streak gonadlardır(4) Doğumda el ve ayak sırtında şişlikler (lenfödem), geniş göğüs kafesi ve meme başlarının birbirinden ayrık olması, yele boyun (kalın ve kısa boyun), belirgin kulaklar, düşük ense saç çizgisi, küçük çene, ağız tavanı (damak)ın dar ve yüksek olması, kolların dirsekten itibaren hafif dışa doğru dönük olması (kübitus valgus), kolay kırılan ve uçları dışa doğru kıvrılmaya eğilimli tırnaklar, kısa parmaklar (özellikle dördüncü ve beşinci parmaklar), kahverengi benler (ciltte küçük, kahverengi benekler) TS yenidoğanlarında izlenebilir. Tanı sıklıkla puberteye kadar konulamaz, bu dönemde adet görememe ve gelişim problemi yüzünden doktora başvurulur. Renal ve kardiovasküler anomaliler ve otoimmün hastalıklar TS'a eşlik edebilir. Bu yüzden tanı konulduktan sonra tiroid fonksiyon testleri, intravenöz pyelogram, renal US ve ekokardiyogram istenmelidir.

MRKH veya müllerian gelişim eksikliği, primer amenore olgularında düşünülmesi gereken tanılardandır. Bu olgularda vajinal hipoplazi veya aplazisi karakteristiktir ve genellikle uterus ve tubalar da yoktur. Nadiren uterus olabilir ancak introitus ile bağlantısı yoktur. Over fonksiyonu normaldir. Gelişim de normaldir. Görülme sıklığı yaklaşık 5000 yeni kız doğumunda 1'dir(5) Uterus yokluğu normal dişi görünümde sadece iki durumda karşımıza çıkar : androjen insensitivitesi ve müllerian agenezis olgularında. Müllerian agenezis, normal pubik ve aksiller kıllanma ve 46,XX karyotip ile kolayca ayırt edilir. Müllerian agenezis nedeni tam olarak bilinmemektedir ancak antimüllerian hormon veya antimüllerian hormon reseptör genlerinde mutasyonların neden olduğu düşünülmektedir. Müllerian agenezis olgularında prematür ovaryen yetmezlik daha sık görülmektedir. MRKH sendromuna yaklaşık %13 oranında üriner sistem anomalileri ve %12 oranında

iskelet sistemi anomalileri eşlik edebilmektedir. Serum FSH <5 IU/L ve LH <5 IU/L tespit edilmiş ise tanı HH'dir. Bu durum 3 şekilde karşımıza çıkabilir: prepubertal dönemde, hipotalamik veya hipofiz disfonksiyonunda(5) Pubertal dönemde, hipofiz veya hipotalamik disfonksiyon izlenir ise sekonder seks karakterler gelişimi ve uterusun boyutlarındaki büyümenin yanısıra uterusun tübüler görünümünden armut şekli (yetişkin şeklini, pear-shaped) görünümünü alması da olumsuz yönde etkilenir. Ve sonuç olarak adet görememe şikayeti olur. Prepubertal dönemden sonra gonadotropin düzeyleri düşük bulunur ise hipofiz ya da hipotalamik disfonksiyonu ayırt etmek için sella turcica'nın görüntülenmesi önemlidir. MRG, bilgisayarlı tomografi'den daha sensitif ama daha pahalı bir yöntemdir. Pubertede uterus gelişimi büyük ölçüde dolaşımdaki östrojen düzeyine bağlıdır ve östrojen eksikliği, uterusun boyutlarındaki büyümenin yanısıra uterusun tübüler görünümünden armut şekli (yetişkin şeklini, pear-shaped) görünümünü almasını da olumsuz etkiler(6,7) Ekzojen östrojen tedavisinin en önemli amaçlarından bir tanesi östrojen eksikliği olan bayanlarda, HH veya ovaryan yetmezlik olgularında olduğu gibi; uterusun gelişimini sağlamaktır(8) 1 ve 3. olgulardaki, uterusun hipoplazik olmasının nedenlerinden birisi olarak östrojen miktarının, pubertal dönemdeki eksikliği sayılabilir.

Bizim bu 3 olgu doğrultusunda vermek istediğimiz mesajlar şunlardır: primer amenore şikayeti ile başvuran olgularda, sekonder seks karakterlerinin gelişmiş olup olmadığının tespiti fevkalade önemlidir ve bunun fizik muayene ile anlaşılacağı gerçeğide fizik muayenenin önemini göstermektedir. Yine gonadotropin düzeyleri çok önemlidir, 30 yaşın altında ovaryan yetmezlik bulgusu olan herkese, mutlaka karyotip incelemesi yapılmalıdır(9) Prepubertal dönemden sonra gonadotropin düzeyleri düşük bulunur ise hipofiz ya da hipotalamik disfonksiyonu ayırt etmek için sella turcicanın görüntülenmesi önemlidir. Östrojen, progesteron siklik tedavisine yanıt vermeyen özellikle virjin olgularda, US'dan tam faydalanılamıyor ise MRG iyi bir seçenektir ve müllerian anomalilerde sensitivitesi yüksektir ancak uterusun ve vajenin hipoplazik olduğu

olgularda bazen tanı da zorluklar yaşanabilir(10) aynı zamanda radyolog ile de iyi bir kooperasyonun kurulmadığı durumlarda, jinekolog olgunun kliniğini de hakim olması nedeniyle tanıyı konfirme etmek için laparoskopiyeye başvurulabilir.

## KAYNAKLAR

1. Timmreck LS, Reindollar RH. *Contemporary issues in primary amenorrhea. Obstet Gynecol Clin North Am* 2003; 30:287-302.
2. Pletcher JR, Slap GB. *Menstrual disorders. Amenorrhea. Pediatr Clin North Am* 1999; 46:505-518.
3. Balcı MK. *Amenore. Türkiye Klinikleri Endokrinoloji Dergisi.* 2003;1:107-113.
4. Leon Speroff and Marc A. Fritz. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Normal and Abnormal Sexual Development. 7. Baskı, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005:319-361.*
5. Leon Speroff and Marc A. Fritz. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Amenorrhea. 7. Baskı, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005:401-465.*
6. Bridges NA, Cooke A, Healy MJ, Hindmarsh PC, Brook CG. *Growth of the uterus. Arch Dis Child* 1996; 75:330-331.
7. Orbak Z, Sagsoz N, Alp H, Tan H, Yildirim H, Kaya D. *Pelvic ultrasound measurements in normal girls: relation to puberty and sex hormone concentration. J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11:525-530.
8. Tsilchorozidou T, Conway GS. *Uterus size and ovarian morphology in women with isolated growth hormone deficiency, hypogonadotrophic hypogonadism and hypopituitarism. Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61:567-572.
9. Saatçi Ç, Özkul Y, Müderris İİ, ve ark. *Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik Dergisi* 2008; 18:83-88
10. Mueller GC, Hussain HK, Smith YR. *et al. Müllerian duct anomalies: comparison of MRI diagnosis and clinical diagnosis.* 2007;189:1294-1302.