



# Functional hypothalamic amenorrhoea — diagnostic challenges, monitoring, and treatment

Czynnościowy podwzgórzowy brak miesiączki — trudności diagnostyczne, monitorowanie i leczenie

Elżbieta Sowińska-Przepiera<sup>1,2</sup>, Elżbieta Andrysiak-Mamos<sup>1</sup>, Grażyna Jarząbek-Bielecka<sup>2</sup>, Aleksandra Walkowiak<sup>1</sup>, Lilianna Osowicz-Korolonek<sup>1</sup>, Małgorzata Syrenicz<sup>3</sup>, Witold Kędzia<sup>2</sup>, Anelli Syrenicz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Endocrinology, Metabolic Diseases, and Internal Diseases, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland

<sup>2</sup>Department of Gynaecology, University of Medical Sciences, Poznan, Poland

<sup>3</sup>Independent Laboratory of Propedeutics of Children's Diseases, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland

## Abstract

Functional hypothalamic amenorrhoea (FHA) is associated with functional inhibition of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis. Causes of FHA can be classified into the three groups: 1) stress-related factors, 2) consequences of weight loss and/or underweight, and 3) consequences of physical exercise or practicing sports. Diagnosis of FHA should be based on a history of menstrual disorders. During physical examination, patients with FHA present with secondary and tertiary sex characteristics specific for the pubertal stage preceding development of the condition and with the signs of hypoestrogenism. Laboratory results determine further management of patients with amenorrhea, and thus their correct interpretation is vital for making appropriate therapeutic decisions. Treatment of chronic anovulation, menstrual disorders, and secondary amenorrhea resulting from hypothalamic disorders should be aimed at the elimination of the primary cause, i.e. a decrease in psycho-emotional strain, avoidance of chronic stressors, reduction of physical exercise level, or optimisation of BMI in patients who lose weight. If menses do not resume after a period of six months or primary causative treatment is not possible, neutralisation of hypoestrogenism consequences, especially unfavourable effects on bone metabolism, become the main issue. Previous studies have shown that oestrogen therapy is useful in both the treatment of menstrual disorders and normalisation of bone mineral density. Hormonal preparations should be introduced into therapeutic protocol on an individualised basis. (*Endokrynol Pol* 2015; 66 (3): 252–268)

**Key words:** hypothalamic amenorrhea; stress; menstrual disorders; puberty

## Streszczenie

Czynnościowy brak miesiączki pochodzenia podwzgórzowego (FHA) polega na zahamowaniu czynności osi podwzgórze–przysadka–jajniki. Przyczyny FHA można podzielić na trzy grupy: 1) czynniki związane ze stresem, 2) następstwa utraty masy ciała i/lub występowania niskiej masy ciała, oraz 3) konsekwencje wysiłku fizycznego lub uprawiania sportu. Dla rozpoznania FHA istotne są dane z wywiadu na temat występowania zaburzeń cykli miesiączkowych. W badaniu fizykalnym pacjentek z FHA stwierdza się występowanie drugo- i trzeciorzędowych cech płciowych zależnie od stadium zaawansowania pokwitania przed wystąpieniem schorzenia oraz objawy hypoestrogenizmu. Wyniki badań laboratoryjnych dostarczają informacji, na podstawie których decyduje się o sposobie leczenia, a ich właściwa interpretacja ma kluczowe znaczenie w podejmowaniu właściwych decyzji terapeutycznych. Leczenie przewlekłego braku jajczkowania, zaburzeń cyklu miesiączkowego i wtórnego braku miesiączki wynikającego z zaburzeń podwzgórzowych powinno być ukierunkowane na usunięcie pierwotnej przyczyny, czyli obniżenie napięcia psychoemocjonalnego, unikanie czynników wywołujących przewlekły stres, zmniejszenie wysiłku fizycznego i poprawę wskaźnika masy ciała u odchudzających się pacjentek. Jeśli miesiączkowanie nie występuje przez okres ponad 6 miesięcy lub gdy pierwotne leczenie przyczynowe nie jest możliwe, głównym problemem terapeutycznym staje się neutralizacja następstw hypoestrogenizmu, a zwłaszcza jego niekorzystnego wpływu na metabolizm kostny. W dotychczasowych badaniach wykazano, że terapia estrogenami ma zastosowanie w jednoczesnym leczeniu zaburzeń miesiączkowania i normalizacji gęstości mineralnej kości. Włączenie do leczenia preparatów hormonalnych wymaga jednak indywidualnego podejścia do pacjentki. (*Endokrynol Pol* 2015; 66 (3): 252–268)

**Słowa kluczowe:** podwzgórzowy brak miesiączki; stres; zaburzenia miesiączkowania; dojrzewanie

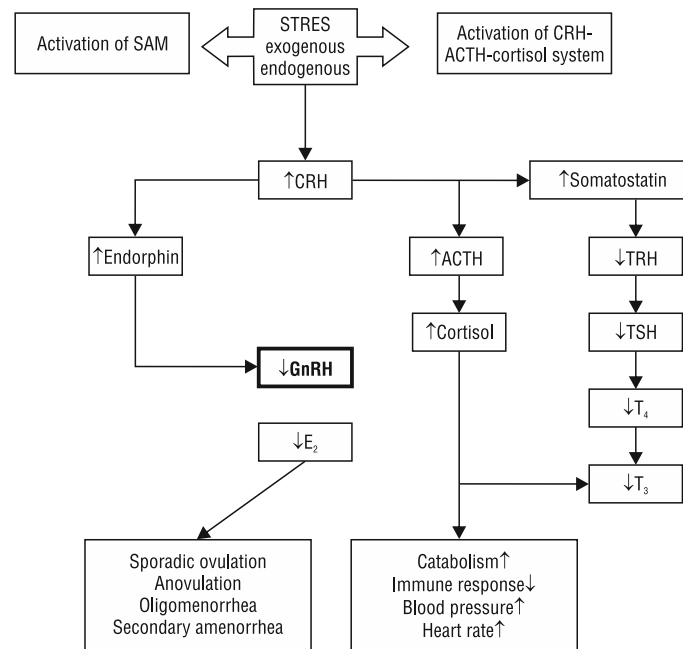
## Introduction

Functional hypothalamic amenorrhoea (FHA) is associated with functional inhibition of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis. It does not result from a structural abnormality or organic disease [1].

Girls and adult women differ in terms of their susceptibility to dysfunction of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis induced by various stressors. The question of whether this variability can result from a genetic predisposition is the subject of ongoing research [2].



Elżbieta Sowińska-Przepiera M.D., Department of Endocrinology, Metabolic Diseases, and Internal Diseases, Pomeranian Medical University, Unii Lubelskiej St. 1, 71–252 Szczecin, Poland, tel.: +48 91 425 35 40, fax: +48 91 425 35 42, e-mail: [elasowprzep@wp.pl](mailto:elasowprzep@wp.pl)



**Figure 1.** Interaction between the nervous and endocrine systems during stress response. SAM — sympathetic-adrenal-medullary axis; ACTH — adrenocorticotrophic hormone; CRH — corticotropin-releasing hormone; TRH — thyrotropin-releasing hormone; GnRH — gonadotropin-releasing hormone;  $E_2$  — estradiol;  $T_3$  — triiodothyronine;  $T_4$  — thyroxine

Causes of FHA can be classified into the three groups: 1) stress-related factors, 2) consequences of weight loss and/or underweight, and 3) consequences of physical exercise or practicing sports. Functional amenorrhoea can affect both patients with underweight and women with normal body weight. Usually, the aetiology of FHA involves factors belonging to two or three of the abovementioned groups [3–5]. Functional hypothalamic amenorrhoea was referred to as “juvenile hypothalamosis syndrome” in the past. However, at present we know that this disorder does not affect solely pubertal girls and young women, but is equally prevalent among sexually mature female patients of any age [6, 7].

Diagnosis of FHA in pubertal girls is particularly challenging as irregular menses during the first year after menarche can either reflect physiological instability of hypothalamic neurosecretion or can be an early manifestation of many pathological conditions, including puberty-specific disorders of the psychogenic type. According to literature, even during the initial years after menarche, the length of menstrual cycle in most adolescent girls does not exceed 45 days [8, 9]. Within 1–2 years after menarche, healthy girls with normal body weight should show regular ovulatory menstrual cycles (present every  $28 \pm 3$ –5 days on average). Consequently, the timing of the menstrual cycle is considered a biological marker of normal somatosexual development, psycho-emotional functioning, and ge-

neral health status, both in adolescent girls and in adult women at reproductive age [10].

### Neuroendocrine determinants of stress response

Activation of the corticoliberin (CRH)-adrenocorticotrophic (ACTH)-cortisol system is a principal response of the organism to stress. Moreover, the sympathetic-related regions of the brain, located in the vicinity of the paraventricular nucleus, hypothalamus, and brainstem nuclei, stimulate release of catecholamines from chromaffin cells of the adrenal medulla (Fig. 1). Therefore, two biological systems are involved in the stress response: 1) the sympathetic-adrenal-medullary axis (SAM), which is activated first, and 2) the hypothalamic-pituitary-adrenal system (HPA, also referred to as the CRH-ACTH-cortisol system), the activation of which occurs secondarily to the former system [11]. These two systems are coordinated by the hypothalamus, which receives signals directly from an external environment or through the cortical centres and subcortical nuclei of the brain, and activates autonomic and endocrine components of the stress response.

The sympathetic-adrenal system constitutes a component of the autonomic nervous system that innervates internal organs and is responsible for a rapid response to a stressor. As a result of exposure to

a stressor, the release of adrenaline and noradrenaline is stimulated in the adrenals, which results in an increase in heart rate, stroke volume and respiratory rate, bronchial and pupillary dilatation, outflow of blood from limbs to muscles, heart, and brain, and an inhibition of digestive processes [12, 13].

The hypothalamic-pituitary-adrenal system is activated markedly later, within minutes or even hours after exposure to the stressor; however, it remains permanently activated in the case of chronic exposure to stress. Activation of the CRH-ACTH-system is manifested by an increase in blood concentration of glucose, resulting from enhanced glycogenolysis and blockade of cellular uptake of this sugar. Moreover, cortisol stimulates lipolysis and degradation of proteins, as well as cleavage of fatty acids to ketone bodies [12–15].

Furthermore, the exposure to stressors causes activation of other structures in the central nervous system. Stress is reflected by enhanced secretion and concentration of endogenous opioid peptides (mostly endorphins, enkephalins, and dynorphin) within the hypothalamus and pituitary gland. These peptides are agonists of opioid receptors; activation of the latter leads to analgesia and euphoric states, similarly as in response to exogenous opioids [16].

Dopamine, serotonin, and neurotensin are other neurohormonal factors involved in stress response. Dopaminergic and serotonergic transmission is a common signalling mechanism in the central nervous system, inter alia in the structures that are involved in stress response, i.e. the limbic system, hypothalamus, and brainstem [17, 18].

Also neuropeptides: substance P, neuropeptide Y (NPY), and calcitonin gene-related peptide (CGRP), are involved in response to stress. Both neuropeptide Y and CGRP are modulators of neuroendocrine stress response [19].

Exposure to a stressor and resultant activation of the HPA system result in inhibition of the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis and a decrease in the secretion of the thyroid-stimulating hormone (TSH) and thyroid hormones ( $fT_3$  and  $fT_4$ ). This protective mechanism prevents energy depletion in the body [20].

A mechanism through which psychogenic factors can lead to functional impairment of the hypothalamus in pubertal girls is still not fully understood. Nevertheless, a growing body of evidence suggests that neuropeptides, such as CRH and beta-endorphin, can be involved in the pathogenesis of FHA [21, 22]. Exposure to stress is reflected by an increase in concentration of CRH, which stimulates secretion of beta-endorphin and inhibits pulsatile release of GnRH. Beta-endorphin is an established modulator of behaviours, emotions, psychological drive, and learning processes; moreover,

it directly affects function of ovarian follicles and corpus luteum, which can be reflected by the presence of menstrual disorders [23]. Exposure to stress, both psychogenic and somatic, leads to an increase in the hypothalamic concentration of beta-endorphin. The accumulation of this neuropeptide impairs the pulsatile release of GnRH and inhibits secretion of dopamine; this results in an increase in prolactin concentration. The functional hyperprolactinaemia, which can be confirmed during dynamic tests with metoclopramide or thyrotropin-releasing hormone, is reflected by central disorders, including impairment of pulsatile release of LH, and LH-pulse amplitude. The abovementioned alterations result in impaired proliferation of the granulosa cells and decreased synthesis and secretion of oestradiol; additionally, lack of LH peaks leads to inhibition of ovarian follicle growth and anovulation [24]. Moreover, the exposure to stress results in a secondary increase in concentrations of ACTH, catecholamines, and cortisol [25, 26]. Girls with elevated levels of aggression and stress show high concentrations of dopamine and low concentrations of serotonin and prolactin; moreover, they are characterised by elevated levels of DHEA-S and testosterone, and low concentrations of oestrogens. The presence of these alterations suggests that both low and high concentrations of neurohormones can lead to functional hypothalamic amenorrhoea [27].

The severity of clinical signs of FHA is determined by the degree of hormonal disorders that underlie impaired secretion of GnRH. Corpus luteal insufficiency and low concentrations of progesterone are reflected by the presence of oligomenorrhoea with anovulatory cycles. Furthermore, both oligomenorrhoea and secondary amenorrhoea can result from functional impairment of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis and inhibition of oestrogen secretion. As a result, consecutive stages of intensive somatosexual development can be delayed or prolonged. This is manifested by the presence of pubertal signs that are non-specific for a given phase of sexual development, e.g. OHA (oligo-/hypo-/amenorrhoea) type menses or secondary amenorrhoea.

### Stress-induced menstrual disorders in adolescent girls

Puberty should not be considered as the onset of a new secretory process, but rather as the amplification of hormonal mechanisms developed earlier. Puberty is associated with activation of hypothalamic GnRH neurons; this process is mediated by neurohormone Kiss1 and its receptor, GPR54. Coordinated activity of the neuronal system producing Kiss1, proopiomelanocortin (POMC) and neuropeptide Y (NPY), and leptin

released from adipocytes results in secretion of gonadoliberein (GnRH) [28]. Leptin, a peptide hormone with cytokine properties, indirectly modulates the secretion of GnRH, regulating the metabolism of the Kiss1 neurons [29]. As the level of leptin is proportional to the mass of adipose tissue, reaching appropriate body weight, which is "critical" for normal sexual development and menstruation, becomes of vital importance during puberty [30]. Initially tonic, and later pulsatile, release of GnRH from hypothalamic neurons is crucial for the onset of puberty and stabilisation of menses. Moreover, the secretion of GnRH constitutes an outcome of the synchronised activity of other neurons, releasing neuropeptides or acting as neurotransmitters or neuromodulators that stimulate or inhibit secretion of this neurohormone. The most important of these neurotransmitters are: noradrenaline, dopamine, beta-endorphin, NPY, GABA (gamma-aminobutyric acid), and neuroactive amino acids — glutamate, aspartate, etc. Also a gonadal hormone, oestradiol, is an important component of neuroregulation, as it exerts stimulatory or inhibitory effect on synthesis and release of GnRH in a mechanism of feedback dependent on its peripheral concentration. Pulsatile release of GnRH stimulates secretion of pituitary gonadotropins; they, in turn, stimulate the ovaries to secreting oestrogens [31]. This complex regulatory mechanism of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis determines the presence of regular menstrual cycles and ovulation in adolescent girls [32]. Altered release of hypothalamic neurohormones and secondary disorders of pituitary secretion cause impairment of gonadal function. This manifests as a delayed menarche, irregular menses, and the presence of anovulatory cycles. Moreover, hypoestrogenism results in secondary impairment of neuroregulation of GnRH release.

Prolongation of intervals between consecutive pulses of GnRH, from 60–120 to more than 180 minutes, is reflected by a decrease in LH and FSH concentrations. As a result of this functional deficiency of gonadotropins, ovarian follicles are not sufficiently stimulated to growth, maturation, recruitment, and ovulation. Moreover, decreased concentration of oestradiol is reflected by a delay in endometrial proliferation and gradual loss of menses. However, contrary to changes observed during the menopausal period, this process occurs gradually. Moreover, patients with FHA do not report the so-called hot flushes, which confirms the significant role of GnRH and gonadotropins in the aetiology of this condition [33].

Excessive psycho-emotional load, reduction of body weight, or overly intensive physical exercise during puberty, especially in the initial years after menarche, can lead to hypothalamic dysfunction. This period, be-

ing referred to as "adolescence crisis" by psychologists, is characterised by the presence of puberty-specific psycho-emotional manifestation. Adolescent girls who are deprived of chances for psychosocial development and activity, as well as those who cannot satisfy their strong physiological needs, develop a deprivation syndrome; this can be reflected by the presence aggression and somatic disorders [34]. The behavioural and eating disorders or juvenile depression associated with the adolescence crisis lead to an impairment of hypothalamic neurosecretion; if sufficiently strong, the latter can result in menstrual disorders [35].

Prolonged exposure to the psychogenic factors can be a cause of functional hypothalamic amenorrhoea of the psychogenic type, manifesting with at least a sixmonth lack of menses. According to various authors, FHA constitutes from 15% to 48% of all menstrual disorders. However, the prevalence of FHA in the risk groups of this condition, *e.g.* among girls who practice sports or in patients with eating disorders, can reach up to 100% [35, 36].

#### *Hypothalamic menstrual disorders resulting from loss of weight*

Loss of weight observed in adolescent girls and young women is usually a consequence of eating disorders. The risk of hypothalamic dysfunction increases progressively across the following sequence of four nutritional behaviours: 1) dieting due to aesthetic reasons, 2) dieting resulting from neurotic concerns with regards to diet and body weight, 3) anorectic reaction, and 4) anorexia nervosa [37]. Contrary to persons presenting with one of the remaining three conditions, patients with anorexia nervosa suffer from distorted body image; moreover, depending on the severity of the condition, they lose as much as 25% of their baseline body weight and have an obsessive fear of obesity. Bulimia is a similar disorder that usually affects patients between 17 and 25 years of age and is characterised by alternate episodes of binge eating and dietary restriction, with stimulation of vomiting and/or excessive use of laxatives and diuretics. Women constitute the vast majority (90–95%) of patients with anorexia. The incidence of this condition corresponds to 1 case per 100,000 persons from the general population and is characterised by two age peaks, at 13 and 17 years old. Anorexia nervosa is characterised by high, up to 9%, mortality. The sudden deaths result from contractility disorders, which can be associated with decreased myocardial mass and resultant electrolyte imbalances. Moreover, girls with anorexia are at an increased risk of suicide attempts [38–40]. The fact that more than half of patients with anorexia lack menses and ovulation, despite normalisation of body weight, is an important finding from the clinical perspective; this

confirms the metabolic and psychogenic background of this condition. Patients with anorexia and bulimia are characterised by evidence of hyperactivation of the hypothalamic-pituitary system on LH-RH test, and increased concentration of cortisol during the day, with initially normal and then impaired circadian rhythm of its release. However, due to only mild cortisolaemia and reduced sensitivity of glucocorticoid receptors, they do not present with cushingoid features; nevertheless, an increase in CRH and beta-endorphin concentrations is observed in their central nervous systems. Anorexia is associated with reduced basal metabolic rate, resulting from a decreased conversion of peripheral thyroxine ( $T_4$ ) to its biologically active form, triiodothyronine ( $T_3$ ). Instead, thyroxine is converted to an inactive isoform, reverse  $T_3$  ( $rT_3$ ). Enhanced synthesis of  $rT_3$  is also characteristic for severe chronic conditions and long-term starvation. Moreover, anorexia can be associated with signs of diabetes insipidus, resulting from impaired release of vasopressin [41].

Treatment of anorexia nervosa and bulimia is challenging. The therapeutic options include individual psychotherapy, group therapy, and behavioural modifications. Patients with eating disorders should be consulted with a psychiatrist and psychologist. Persons who have lost up to 75% of their baseline or due body weight require immediate hospitalisation and complex treatment due to their life-threatening condition. Complications of anorexia include osteoporosis, hypoestrogenism, and systemic consequences of undernutrition [42, 43]. Hormonal therapy with oestrogen-progestagens (EPs) is usually impossible at advanced stages of the condition as the patients are reluctant to undergo treatment due to fear of weight gain. EPs can be administered during relative remission of the disease, after reaching a minimum body mass index for menstruation (BMI 18–19 kg/m<sup>2</sup>); the treatment should be started with low doses and continued until resuming menses.

#### ***Hypothalamic amenorrhoea as a consequence of physical exercise or practicing sport***

This disorder is most frequent among athletes practicing sports that require low body weight and intensive training, e.g. long-distance runners, gymnasts, ballet dancers, and swimmers. Initial signs of the condition include delayed menarche and lack of progress through puberty, followed by oligomenorrhoea, and eventually complete loss of menses. These disorders can be observed in up to 69% of female athletes practicing the abovementioned disciplines [44–46]. The long-term consequences of the condition, such as fertility disorders and osteoporosis, should be discussed with a patient or her legal guardian,

if underage. Although decreased intensity of training can be sufficient to resume menstruation, it is usually unachievable in practice due to higher priority ascribed to success in sport. In such cases, oestrogen-progestagens should be prescribed to sexually inactive patients with secondary amenorrhoea, and those who are sexually active should be treated with contraceptives.

### **Diagnosis of functional hypothalamic amenorrhoea**

Each disorder of the central nervous system or somatic disease altering the normal frequency of GnRH pulses may lead to menstrual disorders and lack of ovulation. Functional hypothalamic amenorrhoea is a differential diagnosis, established after exclusion of other conditions having similar manifestation (Table I).

Diagnosis of FHA should be based on a history of menstrual disorders. In the majority of FHA cases, the period of normal menses with ovulatory cycles is followed by a gradual loss of ovulation and manifestation of menstrual disorders; eventually the menses become rare and then completely disappear. However, lack of menarche can also be a principal manifestation of FHA in early pubertal girls.

Also the data on diet, level of physical activity, potential presence of emotional crisis or exposure to stressful situations, and use of any tranquilisers or hypnotics are important for establishing FHA diagnosis. As not every patient is eager to discuss such vulnerable issues, in some cases psychological consultation is required to confirm FHA.

During physical examination, patients with FHA present with secondary and tertiary sex characteristics specific for the pubertal stage preceding development of the condition. Simultaneously, the signs of hypoestrogenism: pale areola and nipples, lack of cervical mucus, thinned vaginal and vestibular epithelium, and uterine hypoplasia, can be observed. Severity of these symptoms is determined by the duration of hypoestrogenism. FHA represents type I or II, according to the causative classification of menstrual disorders proposed by the WHO (Table II).

#### ***Progesterone challenge test (P test)***

A gestagen (e.g. medroxyprogesterone acetate 10 mg/day or lutein 200 mg/day in two doses) is administered orally or vaginally for 5 to 7 days. Bleeding (referred to as withdrawal bleeding) should be observed within a week after the last gestagen dose. The presence of bleeding indicates that the level of estradiol is sufficient for endometrial thickening (40–50 pg/mL), and amenorrhoea is a consequence of anovulation and deficiency of progesterone resulting from lack of corpus luteum [47].

**Table I. Differential diagnosis of functional hypothalamic amenorrhoea (FHA) [47, 50]****Hormonal disorders of hypothalamic origin:**

- functional (reversible):
  - induced by disorders of body weight (low body weight, rapid loss of weight)
  - associated with excessive physical exercise
  - associated with chronic stress
- organic (irreversible):
  - in Kallmann syndrome, chronic isolated GnRH deficiency

**Hormonal disorders of hypothalamic origin with psychological background:**

- anorexia nervosa
- bulimia nervosa
- eating disorders not otherwise specified (EDNOS)

**Impaired release of gonadotropins (secondary):**

- extragenital endocrine disorders:
  - hypothyroidism
  - Cushing's disease or Cushing's syndrome
  - adrenocortical insufficiency
  - congenital adrenal hyperplasia

**Anatomically or genetically defined pathologies of the hypothalamic-pituitary unit:**

- pituitary tumours: prolactinoma, corticotropinoma, somatotropinoma, thyrotropinoma
- other tumours: pituitary metastases, meningiomas
- injury to the pituitary stalk
- Sheehan's syndrome
- pituitary aneurysm
- empty sella syndrome
- infiltration of the hypothalamic or pituitary region: leukaemia, sarcoidosis, histiocytosis X, tuberculosis
- metastases to the hypothalamic region: craniopharyngioma
- injuries of the head
- irradiation of the brain
- infections of the central nervous system
- isolated GnRH deficiency (Kallmann syndrome)
- AIDS

**Drugs:**

- antipsychotic agents (*e.g.* olanzapine, risperidone, amisulpride, clozapine)
- opioids

**Other secondary causes of impaired gonadotropin release:**

- chronic conditions:
  - renal failure
  - liver cirrhosis
  - ectopic secretion of hCG, choriocarcinoma

**Oestrogen-progesterone challenge test (E-P test)**

A combination of oestrogen (*e.g.* estradiol 2 mg/day, for 10, 21, or 28 days) and progesterone (*e.g.* medroxyprogesterone acetate 10 mg/day or lutein 200 mg/day in two doses, for 10 days, usually with the last 10 doses of oestrogen) is administered orally or vaginally. Also the ready-to-use EP preparation (*e.g.* estradiol 2 mg and dydrogesterone 10 mg) can be used. The presence of bleeding after 5–7 days means that the pathology is limited to the hypothalamic-pituitary system. In contrast, the lack of the bleeding points to a uterine origin of a disorder (*e.g.* mucosal abnormalities, congenital or acquired defects) [47].

**Gonadoliberin (GnRH) challenge test**

The gonadoliberin (GnRH) challenge test is conducted in order to determine the function of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis. It is mostly used in the evaluation of delayed puberty and for differential diagnosis of hypothalamic and pituitary disorders. The test is conducted in the morning, between 8.00 and 10.00 AM. Typically, concentrations of FSH and LH are determined 30 and 60 minutes (or after 25 and 45 minutes for LH and FSH, respectively) after intravenous administration of 100 µg GnRH.

The reference ranges of the GnRH challenge test are as follows [48]:

- LH<sub>25</sub> (follicular phase): < 25 mIU/mL (2- to 4-fold increase from the baseline level);
- LH<sub>25</sub> (ovulation phase): < 40 mIU/mL (4- to 10-fold increase from the baseline level);
- LH<sub>25</sub> (luteal phase): < 30 mIU/mL (3- to 8-fold increase from the baseline level);
- FSH<sub>45</sub>: 10 mIU/mL (3- to 4-fold increase from the baseline level, but no increase can be observed in some healthy patients).

The interpretation of the GnRH challenge test result is as follows:

- **Decreased stimulatory potential.** Specific for pituitary dysfunction, delayed puberty, chronic hypothalamic disorders, and after administration of oestrogens, androgens, or anabolic agents.
- **Increased stimulatory potential.** Observed in hypothalamic disorders, polycystic ovary syndrome (more pronounced increase in LH than in FSH), primary gonadal failure, and climax.
- **Distinguishing between hypothalamic and pituitary disorders.** Abnormal increase in the gonadotropin level after the administration of GnRH points to a hypothalamic disorder. Functional impairment of the hypothalamic-pituitary axis is characterised by a slight increase in FSH concentration and

**Table II.** Clinical manifestations of menstrual disorders, concentrations of gonadotropins and sex hormones, and results of diagnostic tests in FHA patients

Type of disorder according to WHO	Menstrual disorder	Biochemical diagnosis		Diagnostic tests
		Value	<sup>3</sup> Norm	
Hypothalamic-pituitary insufficiency Amenorrhoea	Anovulation	FSH < 0.1	3.5–12.5 mIU/mL	<sup>1</sup> P test — negative
		<sup>4</sup> LH < 0.1	2.4–12.6 mIU/mL	<sup>2</sup> E-P test — positive
		E2 < 5	12.5–166 pg/mL	LH-RH challenge — see: text
		T < 0.1	0.06–0.82 ng/mL	
		P < 0.1	0.2–15 ng/mL	
Functional disorders of hypothalamic-pituitary axis	Regular menses or oligomenorrhoea	FSH, LH (d/n)		<sup>1</sup> P test — positive
	Rare ovulation or anovulation	E2 — d/n		
	Corpus luteal insufficiency	P — d T — d/n		

FSH — follicle-stimulating hormone, LH — luteinizing hormone, E2 — estradiol, P — progesterone, T — testosterone, <sup>1</sup>P test — progesterone challenge test, <sup>2</sup>E-P test — oestrogen-progesterone challenge test, <sup>3</sup>reference range for women, follicular phase — Clinical Laboratory "Medis", d — decreased, n — normal, <sup>4</sup>decrease in pulse frequency and amplitude, increase in the amplitude of nocturnal pulses (prepubertal pattern of LH release)

more pronounced, albeit slow, increase in LH level (concentration of LH at 60 minutes is higher than at 30 minutes). In patients with hypothalamic hypogonadism or anorexia nervosa, the increase in LH concentration is less pronounced than physiologically; as a result, the concentration of FSH at 60 minutes is higher than the level of LH.

However, decreased pituitary response to the GnRH challenge (1- to 1.5-fold increase from the baseline level) or lack of gonadotropin release may result from both pituitary and hypothalamic impairment. Chronic lack of stimulation by GnRH leads to atrophy of the gonadotropic cells; therefore, one cannot distinguish between a hypothalamic and pituitary cause of amenorrhea if primarily low concentrations of FSH/LH and a less pronounced increase in their levels or complete lack thereof were documented during the test. In such cases, pulsatile administration of GnRH with the aid of a pulsatile pump (cyclamate) is required for differential diagnosis [48, 49].

**Pulsatile LH-RH challenge.** A gonadoliberein (5–20 µg) is administered with the aid of a pulsatile pump (cyclamate) at 90- to 120-minute intervals, and concentrations of FSH/LH are determined between 36–48 hours and 1 week later. Increased concentrations of gonadotropins reflect functional reserve of FSH/LH in the pituitary gland, thus pointing to a hypothalamic cause of amenorrhoea. In contrast, the lack of FSH/LH suggests that the menstrual disorder has a pituitary origin [49].

Laboratory results determine further management of patients with amenorrhoea, and thus their correct interpretation is vital for making appropriate therapeutic decisions. The list of laboratory tests that can be conducted in FHA patients is presented in Table III.

**Table III.** Extragonadal axis disorders in FHA patients

Parameter	Concentration in FHA
GH	Normal or elevated*
PRL	Normal, elevated or low*
TSH, fT3, fT4	Normal or low*
tT3	Elevated*
ACTH	Normal or elevated*
Cortisol	Normal or elevated, disturbed circadian rhythm*
DHEAS	Normal or decreased

\*acute or chronic stress, depression, anorexia; FSH — follicle-stimulating hormone; LH — luteinizing hormone; PRL — prolactin; TSH — thyroid-stimulating hormone; fT4 — free thyroxine; fT3 — free triiodothyronine; ACTH — adrenocorticotropic; DHEAS — dehydroepiandrosterone sulphate

## Treatment of functional hypothalamic amenorrhea

Treatment of chronic anovulation, menstrual disorders, and secondary amenorrhoea resulting from hypothalamic disorders should be aimed at the elimination of the primary cause, *i.e.* a decrease in psycho-emotional strain, avoidance of chronic stressors, reduction of physical exercise level, or optimisation of BMI in patients who lose weight. Modification of stress response by means of cognitive-behavioural therapy should be aimed at modifying attitudes, habits related to diet and physical exercise and body image, strengthening of problem-solving skills, and reduction of stress, as all these factors increase the chances of resuming normal menses and ovulation [50]. Usually menses resume spontaneously as a result of lifestyle modification or environmental changes (*e.g.* changing school). If menses do not resume spontaneously, the hypotha-

lamic-pituitary-ovarian system, thyroid function, and concentrations of ACTH, cortisol and prolactin should be monitored every 4–6 months and hormonal therapy with oestroprogestagens should be implemented.

If menses do not resume after a period of six months or primary causative treatment is not possible (*e.g.* in competitive athletes or ballet dancers), neutralisation of hypoestrogenism consequences, especially unfavourable effects on bone metabolism, becomes the main issue. Apart from oestrogen deficiency, the loss of bone mass in FHA patients can result from IGF1 deficiency, hypercortisolaemia and/or nutritional deficits. Epidemiological data on the risk of bone fractures and benefits associated with implementation of hormonal therapy in FHA patients are sparse. Nevertheless, these studies showed that oestroprogestagen therapy is useful in both the treatment of menstrual disorders and the normalisation of bone mineral density [48, 49, 51].

Hormonal preparations should be introduced into therapeutic protocol on an individualised basis, and also the patient's expectations with regards to the treatment outcome should be considered. Oestrogens can be administered orally or transdermally. Oral administration results in higher concentrations of oestrone due to the first-pass metabolism in liver; this impairs the balance between antithrombotic mechanisms and activity of clotting factors, *i.e.* it enhances the synthesis of factors II, VII, and X and fibrinogen [52].

As hormone replacement therapy of FHA can be continued for a few years, the risk of thromboembolic disease should be excluded prior to the treatment implementation.

Moreover, a detailed history of exposure to risk factors of thromboembolism, such as presence of congenital and acquired thrombophilia (antiphospholipid antibodies, planned surgeries that require immobilisation, tobacco smoking, obesity, malignancies), and mutations of factor V (Leiden) and factor II (prothrombin G20210A) should be obtained from a patient and her caregivers [53]. Although, thrombosis can develop at any time, its risk is the highest during the first year of oral administration of oestroprogestagens and contraceptives.

Hormone replacement therapy is recommended in non-smoking women at low risk of thromboembolic complications. In turn, low-dose contraceptives should be used in sexually active patients. Oral oestrogens and such progestagens as desogestrel, gestodene, and cyproterone acetate should be avoided in cases of increased risk of thrombosis (*e.g.* in tobacco smokers and obese patients). Transdermal estradiol and micronised progesterone constitute the safest option in FHA patients who require long-term treatment [54]. Furthermore, the patches can be cut into halves and

quarters, and so the dose of oestrogens can be gradually decreased during a few years of treatment. Apart from juvenile metrorrhagia and androgenisation, menstrual disorders of sexually inactive adolescents should not be treated with contraceptives.

## Conclusions

It should be emphasised that FHA can affect sexually mature women of any age, and the consequences of this disorder expand well beyond the spectrum of fertility-related issues. Therefore, early diagnosis of functional amenorrhoea, determination of its aetiology, and implementation of multimodal individualised causative treatment become of vital importance.

## References

1. Reindollar RH, Novak M, Tho SP et al. Adult-onset amenorrhea: a study of 262 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 531–543.
2. Caronia LM, Martin C, Welt CK et al. A genetic basis for functional hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med* 2011; 364: 215–225.
3. Laughlin GA, Dominguez CE, Yen SS. Nutritional and endocrine-metabolic aberrations in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 25–32.
4. Marcus MD, Loucks TL, Berga SL. Psychological correlates of functional hypothalamic amenorrhea. *Fertil Steril* 2001; 76: 310–316.
5. Wodarska M, Witkos J, Drosdzol-Cop A et al. Menstrual cycle disorders in female volleyball players. *J Obstet Gynaecol* 2013; 33: 484–488.
6. Batrinos ML, Panitsa-Fafila C, Courcoutsakis N et al. Incidence, type, and etiology of menstrual disorders in the age group 12–19 years. *Adolescent and Pediatric Gynecology* 1990; 3: 149–153.
7. Genazzani AD. Neuroendocrine aspects of amenorrhea related to stress. *Pediatr Endocrinol Rev* 2005; 2: 661–668.
8. Rigon F, De Sanctis V, Bernasconi S et al. Menstrual pattern and menstrual disorders among adolescents: an update of the Italian data. *Ital J Pediatr* 2012; 38: 1824–7288.
9. Williams CE, Creighton SM. Menstrual disorders in adolescents: review of current practice. *Horm Res Paediatr* 2012; 78: 135–143.
10. Popat VB, Prodanov T, Calis KA et al. The menstrual cycle: a biological marker of general health in adolescents. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 040.
11. Gunnar M, Quevedo K. The neurobiology of stress and development. *Annu Rev Psychol* 2007; 58: 145–173.
12. Essex MJ, Shirtcliff EA, Burk LR et al. Influence of early life stress on later hypothalamic-pituitary-adrenal axis functioning and its covariation with mental health symptoms: a study of the allostatic process from childhood into adolescence. *Dev Psychopathol* 2011; 23: 1039–1058.
13. Haddy R, Clover R. The biological processes in psychological stress. *Fam Syst Health* 2001; 19: 291–302.
14. Angelier F, Wingfield JC. Importance of the glucocorticoid stress response in a changing world: theory, hypotheses and perspectives. *Gen Comp Endocrinol* 2013; 190: 118–128.
15. Peckett AJ, Wright DC, Riddell MC. The effects of glucocorticoids on adipose tissue lipid metabolism. *Metabolism* 2011; 60: 1500–1510.
16. Kavushansky A, Kritman M, Maroun M et al. beta-endorphin degradation and the individual reactivity to traumatic stress. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23: 1779–1788.
17. Berube P, Laforest S, Bhatnagar S et al. Enkephalin and dynorphin mRNA expression are associated with resilience or vulnerability to chronic social defeat stress. *Physiol Behav* 2013; 122: 237–245.
18. Doom JR, Gunnar MR. Stress physiology and developmental psychopathology: past, present, and future. *Dev Psychopathol* 2013; 25: 1359–1373.
19. Męczekalski B, Podfigurna-Stopa A, Warenik-Szymankiewicz A et al. Functional hypothalamic amenorrhea: current view on neuroendocrine aberrations. *Gynecol Endocrinol* 2008; 24: 4–11.
20. Helmreich DL, Parfitt DB, Lu XY et al. Relation between the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis and the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis during repeated stress. *Neuroendocrinology* 2005; 81: 183–192.
21. Drolet G, Dumont EC, Gosselin I et al. Role of endogenous opioid system in the regulation of the stress response. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2001; 25: 729–741.
22. Vitoratos N, Papatheodorou DC, Kalantaridou SN et al. "Reproductive" corticotropin-releasing hormone. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1092: 310–318.



23. Katz N, Mazer NA. The impact of opioids on the endocrine system. *Clin J Pain* 2009; 25: 170–175.
24. Deligeorgiou E, Athanasopoulos N, Tsimaris P et al. Evaluation and management of adolescent amenorrhea. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1205: 23–32.
25. Kalantaridou SN, Zoumakis E, Makriganakis A et al. Corticotropin-releasing hormone, stress and human reproduction: an update. *J Reprod Immunol* 2010; 85: 33–39.
26. Kiapekou E, Zapanti E, Mastorakos G et al. Update on the role of ovarian corticotropin-releasing hormone. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1205: 225–229.
27. Barzman DH, Patel A, Sonnier L et al. Neuroendocrine aspects of pediatric aggression: Can hormone measures be clinically useful? *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010; 6: 691–697.
28. Donato J, Jr, Cravo RM, Frazao R et al. Hypothalamic sites of leptin action linking metabolism and reproduction. *Neuroendocrinology* 2011; 93: 9–18.
29. Backholer K, Smith JT, Rao A et al. Kisspeptin cells in the ewe brain respond to leptin and communicate with neuropeptide Y and proopiomelanocortin cells. *Endocrinology* 2010; 151: 2233–2243.
30. Frisch RE, Revelle R. Height and weight at menarche and a hypothesis of menarche. *Arch Dis Child* 1971; 46: 695–701.
31. Sizonenko PC. Endocrinology in preadolescents and adolescents. I. Hormonal changes during normal puberty. *Am J Dis Child* 1978; 132: 704–712.
32. Zhang K, Pollack S, Ghods A et al. Onset of ovulation after menarche in girls: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1186–1194.
33. Shen ZQ, Xu JJ, Lin JF. Resumption of menstruation and pituitary response to gonadotropin-releasing hormone in functional hypothalamic amenorrhea subjects undertaking estrogen replacement therapy. *J Endocrinol Invest* 2013; 36: 812–815.
34. Romanowska-Lakomy H. On genesis of a young person's personal crisis. In: Grochmal-Bach B, Knobloch-Gala A, eds. *Crises developmental age children and youth: a comprehensive textbook*. Impuls, Kraków 2005; 15–29.
35. Liu JH, Bill AH. Stress-associated or functional hypothalamic amenorrhea in the adolescent. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1135: 179–184.
36. Bomba M, Gambera A, Bonini L et al. Endocrine profiles and neuropsychologic correlates of functional hypothalamic amenorrhea in adolescents. *Fertil Steril* 2007; 87: 876–885.
37. Diamanti A, Ubertini GM, Basso MS et al. Amenorrhea and weight loss: not only anorexia nervosa. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 161: 111–112.
38. Franko DL, Keshaviah A, Eddy KT et al. A longitudinal investigation of mortality in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 917–925.
39. Roux H, Blanchet C, Stheneur C et al. Somatic outcome among patients hospitalised for anorexia nervosa in adolescence: disorders reported and links with global outcome. *Eat Weight Disord* 2013; 18: 175–182.
40. Roux H, Chapelon E, Godart N. Epidemiology of anorexia nervosa: a review. *Encephale* 2013; 39: 85–93.
41. Nogal P, Lewiński A. Anorexia nervosa. *Endokrynol Pol* 2008; 59: 148–155.
42. Field AE, Sonneville KR, Micali N et al. Prospective association of common eating disorders and adverse outcomes. *Pediatrics* 2012; 130: e289–e295.
43. Nogal P, Pniewska-Siark B, Lewiński A. Analysis of treatment efficacy in girls with anorexia nervosa (III). *Neuro Endocrinol Lett* 2009; 30: 32–38.
44. Abraham SE, Beumont PJ, Fraser IS et al. Body weight, exercise and menstrual status among ballet dancers in training. *Br J Obstet Gynaecol* 1982; 89: 507–510.
45. Bachmann GA, Kemmann E. Prevalence of oligomenorrhea and amenorrhea in a college population. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 98–102.
46. Dusek T. Influence of high intensity training on menstrual cycle disorders in athletes. *Croat Med J* 2001; 42: 79–82.
47. Speroff L, Fritz MA. Amenorrhea. In: *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA 2005.
48. Neumeister B, Besenthal I, Otto BO. Diagnostyka laboratoryjna. Wyd. 4. Urban & Partner Wrocław 2013: 377–379.
49. Lewandowski K, Klencki M, Zygmunt A, Lewiński A. Zaburzenia czynności układu podwzgórzowo-przysadkowego. In: Lewiński A, Zygmunt A (eds.). *Diagnostyka czynnościowa zaburzeń hormonalnych z elementami diagnostyki różnicowej*. Wyd. Czelej, Lublin 2011: 11–34.
50. Klein DA, Poth MA. Amenorrhea: an approach to diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2013; 87: 781–788.
51. Michopoulos V, Mancini F, Loucks TL et al. Neuroendocrine recovery initiated by cognitive behavioral therapy in women with functional hypothalamic amenorrhea: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril* 2013; 99: 2084–2091.
52. Sowińska-Przepiera E, Chelstowski K, Friebe Z et al. Genetic predispositions and the short- and long-term effects of hormonal therapy on bone mineral density in girls with functional hypothalamic amenorrhoea. *Endokrynol Pol* 2012; 63: 420–426.
53. Sowińska-Przepiera E, Andrysiak-Mamos E, Syrenicz J et al. Polymorphism of the vitamin D3 receptor gene and bone mineral density in girls with functional hypothalamic amenorrhea subjected to oestrogen treatment. *Endokrynol Pol* 2011; 62: 492–498.
54. Podfigurna-Stopa A, Pludowski P, Jaworski M et al. Skeletal status and body composition in young women with functional hypothalamic amenorrhea. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28: 299–304.

## Polish version

### Wprowadzenie

Czynnościowy brak miesiączki pochodzenia podwzgórzowego (FHA, *functional hypothalamic amenorrhea*) polega na zahamowaniu czynności osi podwzgórze–przysadka–jajniki. Nie wynika ono z nieprawidłowości budowy anatomicznej bądź występowania choroby organicznej [1]. U dziewcząt i kobiet występują różnice wrażliwości na dysfunkcję tej osi pod wpływem różnych stresorów. Trwają badania czy przyczyną tych zaburzeń są predyspozycje genetyczne [2].

Przyczyny FHA można podzielić na trzy grupy: 1) czynniki związane ze stresem, 2) następstwa utraty masy ciała i/lub występowania niskiej masy ciała, 3) konsekwencje wysiłku fizycznego lub uprawiania sportu. Czynnościowy brak miesiączki może dotyczyć zarówno pacjentek z niedowagą, jak i kobiet o prawidłowej masie ciała. Zwykle w etiologię FHA są zaangażowane czynniki należące do dwóch lub trzech spośród wymienionych powyżej grup [3–5]. W przeszłości czynnościowy brak miesiączki pochodzenia podwzgórzowego określano mianem „podwzgórzycy młodzieńczej”. Jednak obecnie wiadomo, że zaburzenie to nie dotyczy wyłącznie dziewcząt w okresie dojrzewania i młodych kobiet, lecz może występować z podobną częstotliwością u dojrzałych płciowo pacjentek w każdym wieku [6, 7].

Rozpoznanie FHA jest szczególnie trudne u dojrzewających dziewcząt, gdyż występowanie nieregularnych miesiączek w ciągu pierwszego roku po menarche może być następstwem fizjologicznego braku stabilizacji neurosekrecji podwzgórze, jak również pierwszą manifestacją wielu schorzeń, w tym charakterystycznych dla okresu dojrzewania zaburzeń typu psychogenego. Dane literaturowe wskazują, że nawet w pierwszych latach po menarche długość cyklu miesiączkowego u większości nastolatek nie przekracza 45 dni [8, 9]. U zdrowych dziewcząt z prawidłową masą ciała, regularne, owulacyjne cykle miesiączkowe (występujące średnio co  $28 \pm 3-5$  dni) powinny wystąpić w ciągu 1–2 lat po menarche. W związku z tym przebieg cyklu miesiączkowego jest uznawany za marker biologiczny prawidłowego rozwoju somatyczno-płciowego, funkcjonowania psycho-emocjonalnego i ogólnego stanu zdrowia zarówno u nastolatek, jak i dojrzałych kobiet w wieku rozrodczym [10].

### Neuroendokrynne uwarunkowania reakcji na stres

Główną reakcją organizmu na stres jest aktywacja układu kortykoliberyna (CRH, *orticotropin-releasing*

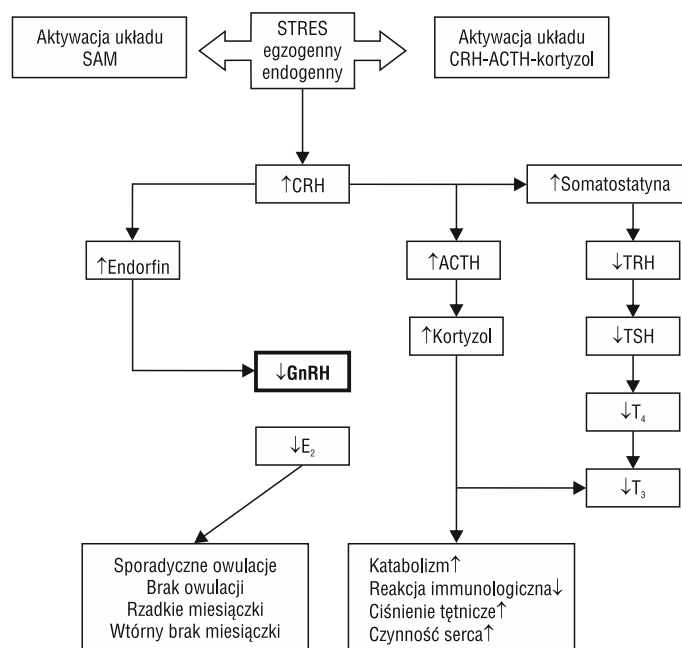
*hormone*)–adrenokortykotropina (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*)–kortyzol. Ponadto, obszary układu współczulnego mózgu umiejscowione w okolicy jądra przykomorowego podwzgórze i jąder pnia mózgu stymulują uwalnianie katecholamin z komórek chromochłonnych rdzenia nadnerczy (ryc. 1). Zatem w reakcji na stres udział biorą dwa systemy biologiczne: 1) układ współczulno-nadnerczowy (SAM, *sympathetic-adrenal-medullary axis*), który jest aktywowany jako pierwszy, oraz 2) układ podwzgórze–przysadka–nadnercza (HPA, *hypothalamic pituitary adrenal system*), inaczej: układ CRH–ACTH–kortyzol, którego aktywacja ma charakter wtórny [11]. Ośrodkiem integrującym te dwa układy jest podwzgórze, które otrzymuje sygnały ze środowiska wewnętrznego lub poprzez ośrodki kory mózgowej i jąder podkorowych mózgu aktywuje autonomiczne i endokrynne elementy reakcji stresowej.

Układ współczulno-nadnerczowy stanowi część autonomicznego układu nerwowego, który zaopatruje narządy wewnętrzne i odpowiada za szybką reakcję na bodziec stresowy. Pod wpływem stresora, nadnercza zostają pobudzone do wydzielania adrenaliny i noradrenaliny, które obejmują zwiększenie częstości akcji serca, wzrost objętości skurczowej, rozszerzenie oskrzeli, przyspieszenie oddechu i rozszerzenie źrenic, odpływ krwi z kończyn w kierunku mięśni, serca i mózgu oraz zahamowanie procesów trawiennych [12, 13].

Układ podwzgórze–przysadka–nadnercza uaktywnia się znacznie później — w ciągu minut, a nawet godzin od zadziałania stresora; jednak w przypadku narażenia na przewlekły stres układ ten pozostaje permanentnie pobudzony. Stymulacja układu CRH–ACTH–kortyzol manifestuje się wzrostem stężenia glukozy we krwi, spowodowanym nasileniem glikoneogenezy i blokadą wychwytu glukozy przez komórki. Ponadto kortyzol powoduje przyspieszenie lipolizy i degradacji białek oraz rozkład kwasów tłuszczowych do ciał ketonowych [12–15].

W następstwie oddziaływania czynników stresogennych dochodzi również do aktywacji innych struktur ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Pod wpływem stresu wzrasta sekrecja i koncentracja endogennych peptydów opiatowych (głównie endorfin, enkefalin i dynorfiny) w obrębie podwzgórze i przysadki. Wymienione peptydy są agonistami receptorów opiatowych, których pobudzenie powoduje zniesienie bólu i stany euforyczne — podobnie jak w następstwie oddziaływania egzogennych opioidów [16].

Do innych czynników neurohormonalnych zaangażowanych w odpowiedź na stres należą ponadto dopamina, serotonina i neurotensyna. Przekaznictwo



**Rycina 1.** Interakcje układu nerwowego i hormonalnego w reakcji na stres; SAM — układ współczulno-nadnerczowy, ACTH — adrenokortykotropina, CRH — kortykoliberyna, TRH — tyreoliberyna, GnRH — gonadoliberyna, E<sub>2</sub> — estradiol, T<sub>3</sub> — trijodotyronina, T<sub>4</sub> — tyroksyna

dopaminergiczne i serotonergiczne jest powszechnym mechanizmem sygnałowym w OUN, w tym w obrębie struktur zaangażowanych w reakcje stresowe — układu limbicznego, podwzgórza i pnia mózgu [17, 18].

W reakcje stresowe zaangażowane są również neuropeptydy: substancja P, neuropeptyd Y (NPY) oraz peptyd związany z genem kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*). Neuropeptyd Y i CGRP wpływają na przebieg neuroendokrynnych reakcji stresowych [19].

Pod wpływem bodźca stresogennego i następnej aktywacji układu HPA dochodzi do zahamowania układu podwzgórze–przysadka–tarczyca (HPT, *hypothalamic–pituitary–thyroid*) i zmniejszenia sekrecji hormonu tyreotropowego (TSH) i hormonów tarczycy (fT<sub>3</sub> i fT<sub>4</sub>). Jest to mechanizm obronny, zapobiegający wyczerpaniu energetycznemu organizmu [20].

Mechanizmu, za pośrednictwem którego czynniki psychogenne mogą doprowadzać do upośledzenia funkcji podwzgórza u dziewcząt w okresie pokwitania, do końca nie wyjaśniono. Jednak wyniki coraz liczniejszych badań sugerują, że w patogenezę FHA mogą być zaangażowane neuropeptydy, w tym CRH i beta-endorfina [21, 22]. Pod wpływem stresu dochodzi do wzrostu stężenia CRH, który stymuluje wydzielanie beta-endorfiny i hamuje pulsacyjne uwalnianie GnRH. Wiadomo, że beta-endorfina kształtuje zachowania, emocje, napęd i procesy uczenia się; ponadto, wpływa bezpośrednio na funkcję pęcherzyka jajnikowego i ciała żółtego, co może znaleźć

odzwierciedlenie w występowaniu zaburzeń cyklu miesięczkowego [23]. Narażenie na stres, czy to psychogenne czy somatyczny, prowadzi do wzrostu koncentracji beta-endorfiny w obrębie podwzgórza. W następstwie kumulacji tego neuropeptydu zaburzone zostaje pulsacyjne uwalnianie GnRH i dochodzi do zahamowania sekrecji dopaminy; w rezultacie, obserwuje się wzrost stężenia prolaktyny. Czynnościowa hiperprolaktynemia, możliwa do potwierdzenia w testach dynamicznych z MCP lub TRH, skutkuje zaburzeniami ośrodkowymi, w tym zakłóceniem pulsacyjnego wydzielania LH i amplitudy pulsów tego hormonu. W następstwie wymienionych powyżej zmian dochodzi do upośledzenia proliferacji komórek ziarnistych oraz spadku syntezy i wydzielania estradiolu; dodatkowo, brak wzrostu stężenia LH prowadzi do zahamowania wzrostu pęcherzyków jajnikowych oraz braku owulacji [24]. Ponadto w wyniku działania stresu dochodzi do wtórnego wzrostu stężenia ACTH, katecholamin i kortyzolu [25, 26]. Badano dziewczynki z podwyższonym poziomem agresji i stresu, u których stwierdzono wysokie stężenia dopaminy, niskie stężenie serotoniny i prolaktyny oraz podwyższone koncentracje DHEA-S i testosteronu, a niskie stężenia estrogenów. Obecność tych zaburzeń świadczy o tym, że zarówno niskie, jak i wysokie stężenia neurohormonów mogą prowadzić do rozwinięcia podwzgórzowego czynnościowego braku miesiączki [27].

Natężenie objawów klinicznych FHA jest determinowane głębokością zaburzeń hormonalnych leżących

u podstaw upośledzenia sekrecji GnRH. Niewydolność ciała żółtego oraz niskie stężenia progesteronu prowadzą do występowania rzadkich miesiączek w cyklach bezowulacyjnych. Rzadkie i skąpe miesiączki oraz wtórny brak miesiączkowania mogą też wynikać z upośledzenia funkcji osi podwzgórze–przysadka–jajniki i z zahamowania wydzielania estrogenów. W konsekwencji, kolejne etapy pokwitania dziewcząt znajdujących się w okresie intensywnego rozwoju somatyczno-płciowego mogą się opóźnić lub przedłużyć. Manifestuje się to występowaniem objawów dojrzewania niespecyficznych dla danej fazy rozwoju płciowego, na przykład miesiączek typu OHA (*oligo-/hypo-/amenorrhea*) lub wtórnego braku miesiączki.

### Zaburzenia miesiączkowania indukowane stresem u nastolatek

Pokwitania nie należy rozpatrywać jako początku nowego procesu wydzielniczego, lecz jako amplifikację wcześniej rozwiniętych mechanizmów hormonalnych. W okresie dojrzewania, za pośrednictwem neurohormonu Kiss1 i jego receptora GPR54 dochodzi do aktywacji neuronów GnRH w obrębie podwzgórza. Skoordynowane oddziaływanie układów neuronalnych neuronów Kiss1, proopiomelanokortyny (POMC) i neuropeptydu Y (NPY) oraz wydzielanej przez adipocyty leptyny skutkuje wydzielaniem gonadoliberyny (GnRH) [28]. Leptyna — hormon peptydowy o charakterze cytokiny — moduluje wydzielanie GnRH w sposób pośredni, poprzez regulację metabolizmu neuronów Kiss1 [29]. Ponieważ stężenie leptyny jest proporcjonalne do masy tkanki tłuszczowej, to w okresie pokwitania kluczowego znaczenia nabiera osiągnięcie odpowiedniej, „krytycznej” masy ciała dla przebiegu pokwitania i prawidłowego miesiączkowania [30]. Początkowo toniczne, a następnie pulsacyjne uwalnianie GnRH przez neurony podwzgórza ma kluczowe znaczenie dla rozpoczęcia procesu dojrzewania i stabilizacji miesiączkowania. Sekrecja GnRH jest również wypadkową zsynchronizowanej aktywności innych neuronów, które wydzielają neuropeptydy lub pełnią funkcję neurotransmiterów lub neuromodulatorów pobudzających lub hamujących sekrecję tego neurohormonu. Najistotniejsze spośród tych neuroprzekazników to: noradrenalina, dopamina, beta-endorfina, NPY, kwas gamma-aminomasłowy (GABA, *gamma-aminobutyric acid*), oraz neuroaktywne aminokwasy — glutaminian, asparaginian i inne. Ponadto istotnym hormonem wpływającym na neuroregulację jest hormon gonadalny — estradiol, który wywiera stymulujące lub hamujące działanie regulacyjne na syntezę i wydzielanie GnRH w układach sprzężeń zwrotnych w zależności od stężenia obwodowego hormonu. Pul-

sacyjne uwalnianie GnRH stymuluje sekrecję przysadkowych gonadotropin, te z kolei pobudzają jajniki do wydzielania estrogenów [31]. Ten złożony mechanizm regulacji osi podwzgórze–przysadka–jajniki warunkuje występowanie regularnych cykli miesiączkowych u nastolatek oraz obecność owulacji [32]. Zaburzenia wydzielania neurohormonów podwzgórza i wtórne zaburzenia sekrecji w obrębie przysadki powodują upośledzenie funkcji gonad. Przejawia się ono późną menarche, nieregularnym miesiączkowaniem i występowaniem cykli bezowulacyjnych. Ponadto hipoestrogenizm wtórnie zaburza neuroregulację wydzielania GnRH.

Wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi pulsami GnRH z 60–120 do ponad 180 minut skutkuje obniżeniem stężeń LH i FSH. W następstwie tego funkcjonalnego niedoboru gonadotropin pęcherzyki jajnikowe nie są wystarczająco silnie stymulowane do wzrostu, dojrzewania, rekrutacji i owulacji. Co więcej, obniżone stężenie estradiolu spowalnia proliferację endometrium i powoduje stopniowy zanik miesiączkowania. Proces ten zachodzi stopniowo w przeciwieństwie do zmian obserwowanych w okresie około menopauzalnym. Pacjentki z FHA, u których doszło do zaniku miesiączkowania, nie skarżą się na występowanie tak zwanych uderzeń gorąca, co potwierdza istotną rolę GnRH i gonadotropin w etiologii tego zaburzenia [33].

W okresie dojrzewania, szczególnie w pierwszych latach po menarche, w wyniku nadmiernego obciążenia psycho-emocjonalnego, redukcji masy ciała lub wysiłku fizycznego może dochodzić do dysfunkcji podwzgórza. Okres ten, nazywany przez psychologów „kryzysem adolescencji”, charakteryzuje się występowaniem specyficznego dla okresu dojrzewania zespołu objawów psycho-emocjonalnych. U nastolatek, które zostały pozbawione możliwości rozwoju psychospołecznego i działania, a także w wyniku niemożności zaspokajania silnie odczuwanych potrzeb fizjologicznych rozwija się zespół depriwacji; może to skutkować występowaniem postaw agresywnych i zaburzeniami somatycznymi [34]. Związane z kryzysem adolescencji zaburzenia behawioralne, zaburzenia odżywiania czy depresja młodzieńcza skutkują upośledzeniem neurosekrecji podwzgórza; może być ono na tyle silne, że doprowadza do zaburzeń miesiączkowania [35].

Długotrwałe narażenie na działanie czynników psychogennych może stać się przyczyną podwzgórzowego, czynnościowego braku miesiączki typu psychogenego, manifestującego się utrzymującym się przez co najmniej 6 miesięcy brakiem miesiączki. Według różnych źródeł, FHA stanowi 15–48% wszystkich zaburzeń miesiączkowania. Jednak w grupach ryzyka, w tym wśród dziewcząt uprawiających niektóre dyscypliny sportowe lub u pacjentek z zaburzeniami odżywiania, zapadalność na FHA sięga nawet 100% [35, 36].

## Podwzgórzowe zaburzenia miesiączkowania w następstwie utraty masy ciała

U nastolatek i młodych kobiet utrata masy ciała występuje w następstwie zaburzeń odżywiania. Dysfunkcja podwzgórza występuje progresywnie w 4 sekwencjach następujących po sobie zachowań żywieniowych: 1) dieta z przyczyn estetycznych, 2) dieta na tle neurotycznego przewrażliwienia na punkcie przyjmowania pokarmów i masy ciała, 3) reakcja anorektyczna, 4) anoreksja nerwowa [37]. U pacjentów z anoreksją nerwową występuje zniekształcony obraz własnego ciała w odróżnieniu od pozostałych trzech, a ponadto w zależności od stopnia nasilenia występuje utrata masy ciała ponad 25% od masy wyjściowej oraz lęk przed otyłością. Bulimia jest zaburzeniem pokrewnym występującym najczęściej pomiędzy 17–25 rokiem życia charakteryzującym się naprzemiennymi epizodami objadania i okresami ograniczenia jedzenia, wywoływaniem wymiotów i/lub nadmiernym stosowaniem środków przeczyszczających i moczopędnych. Anoreksja występuje najczęściej u kobiet (90–95% przypadków) z częstością około 1 przypadek na 100 000 osób w populacji ogólnej oraz z dwoma szczytami u nastolatków w wieku 13 i 17. Anoreksję nerwową charakteryzuje wysoka śmiertelność nawet do 9%. Przyczyną nagłych zgonów są zaburzenia czynności skurczowej, które mogą powstać na skutek zmniejszonej masy mięśniowej serca i związanych z nią zaburzeń elektrolitowych. Ponadto u tych pacjentek występuje zwiększone ryzyko popełniania samobójstw [38–40]. Istotnym faktem klinicznym jest brak miesiączki i owulacji u ponad połowy pacjentek pomimo normalizacji masy ciała, co jest dowodem na tło tego zaburzenia — metaboliczne i psychogenne. Pacjentki z anoreksją i bulimią charakteryzują się hiperaktywnością układu podwzgórze-przysadka w teście LH-RH, podwyższonym stężeniem kortyzolu w ciągu dnia z początkowo prawidłowym, a następnie zaburzonym rytmem dobowym, jednak nie występują cechy cushingoidalne z powodu łagodnej hiperkortyzolemii i zmniejszenia wrażliwości receptorów glikokortykoidowych, natomiast wzrasta stężenie CRH i beta-endorfiny w obrębie OUN. W anoreksji występuje obniżenie podstawowej przemiany materii na skutek spadku konwersji obwodowej tyroksyny ( $T_4$ ) do biologicznie aktywnej trijodotyroniny ( $T_3$ ). Tyroksyna przekształca się do nieaktywnej izoforny — odwrotnej  $T_3$  ( $rT_3$ ). Zwiększona synteza  $rT_3$  występuje także u pacjentów z ciężką, przewlekłą chorobą oraz podczas długotrwałego głodzenia. W anoreksji z powodu zaburzeń wydzielania wazopresyny mogą wystąpić objawy moczołki prostej [41].

Jadłowstręt psychiczny i bulimia są bardzo trudne do leczenia. Obejmuje ono psychoterapię indywidualną, terapię grupową i modyfikację zachowania. Pacjentki z zaburzeniami odżywiania powinny być konsultowane przez psychiatrę i psychologa. Jeżeli obniżyły one masę ciała do 75% wartości wyjściowej i poniżej masy należnej, to wymagają natychmiastowej hospitalizacji i kompleksowego leczenia z uwagi na zagrożenie życia. Powikłaniami anoreksji są osteoporoza, hipoestrogenizm i uogólnione skutki niedożywienia [42, 43]. Terapia hormonalna preparatami estroprogestagenów jest zazwyczaj niemożliwa w zaawansowanych postaciach choroby, ponieważ pacjentki nie chcą stosować tych preparatów ze względu na obawę przyrostu masy ciała. W stadium względnej remisji choroby i osiągnięciu minimalnego dla wystąpienia miesiączkowania wskaźnika masy ciała (BMI 18.–19. kg/m<sup>2</sup>) można zastosować preparaty EP począwszy od niskich dawek aż do uzyskania miesiączek.

### *Podwzgórzowy brak miesiączki jako konsekwencja wysiłku fizycznego lub uprawiania sportu.*

Zaburzenie to najczęściej występuje u sportowców dyscyplin wymagających niskiej masy ciała i intensywnych treningów na przykład u biegaczek na długich dystansach, gimnastyczek, baletnic i pływaczek. Pierwsze objawy to opóźniony wiek menarche i brak postępu dojrzewania, następnie skąpe i rzadkie miesiączki, po czym dochodzi do zaniku miesiączkowania. Zaburzenia te mogą występować u 69% sportowców tych dyscyplin [44–46]. Skutki odległe, takie jak zaburzenia płodności i osteoporoza, powinny być omówione z pacjentką, a u młodocianych z jej opiekunem prawnym. Zmniejszenie poziomu ćwiczeń może być wystarczające do powrotu miesiączkowania, jednakże zazwyczaj jest to nieosiągalne z uwagi na priorytet sukcesów sportowych. W takiej sytuacji u pacjentek nie współżyjących płciowo z wtórnym brakiem miesiączki należy włączyć leczenie estroprogestagenami, a u aktywnych seksualnie preparat antykoncepcyjny.

### **Diagnostyka podwzgórzowego braku miesiączki typu funkcjonalnego**

Każde schorzenie OUN lub zaburzenie somatyczne prowadzące do zmiany częstotliwości pulsów GnRH może powodować zaburzenia miesiączkowania i brak owulacji. Podwzgórzowy, czynnościowy brak miesiączki jest rozpoznaniem różnicowym, stawianym po wykluczeniu innych schorzeń o podobnej manifestacji (tab. I).

Dla rozpoznania FHA istotne są dane z wywiadu na temat występowania zaburzeń cykli miesiączko-

**Tabela I. Różnicowanie podwzgórzowego czynnościowego braku miesiączki (FHA) [47, 50]****Zaburzenia hormonalne pochodzenia podwzgórzowego:**

- czynnościowe (odwracalne):
  - indukowane zaburzeniami masy ciała (niska masa ciała, gwałtowny spadek masy ciała)
  - związane z nadmiernym wysiłkiem fizycznym
  - związane ze stresem długofalowym
- organiczne (nieodwracalne):
  - w zespole Kallmanna, wrodzony izolowany niedobór GnRH

**Zaburzenia hormonalne pochodzenia podwzgórzowego o podłożu psychicznym:**

- jadłowstręt psychiczny (*anorexia nervosa*)
- żarłoczość psychiczna (*bulimia nervosa*)
- EDNOS (*eating disorder not otherwise specified*)

**Upośledzone wydzielanie gonadotropin (wtórne):**

- choroby endokrynologiczne występujące poza obrębem narządów płciowych:
  - niedoczynność tarczycy
  - choroba i zespół Cushinga
  - niedoczynność kory nadnerczy
  - wrodzony przerost nadnerczy

**Anatomicznie lub genetycznie zdefiniowane patologie jednostki podwzgórze–przysadki:**

- guzy przysadki: prolaktynoma, kortykotropinoma, somatotropinoma, tyreotropinoma
- inne guzy: przerzuty do przysadki, oponiaki
- uszkodzenie szypuły przysadki
- zespół Sheehana
- tętniak przysadki
- zespół pustego siodła
- nacieki w okolicy podwzgórze lub przysadki: białaczka, sarkoidoza, histiocytoza X, gruźlica
- przerzuty w okolicę podwzgórze: czaszokgardlak
- urazy głowy
- naświetlania mózgu
- infekcje CNS
- izolowany niedobór GnRH (zespół Kallmanna)
- AIDS

**Leki:**

- leki przeciwpsychotyczne (np. olanzapina, risperidon, amisulpryd, klozapina)
- opiaty

**Inne wtórne przyczyny zaburzające wydzielanie gonadotropin:**

- choroby przewlekłe:
  - niewydolność nerek
  - marskość wątroby
  - ektopowe wydzielanie hCG (*chorioncarcinoma*)

wych. W większości przypadków FHA, po okresie prawidłowego miesiączkowania i występowania cykli owulacyjnych chodzi do stopniowego zaniku owulacji i zaburzeń rytmu miesiączkowania; z czasem miesiączki stają się coraz bardziej skąpe, po czym zupełnie zanikają. Natomiast w przypadku pacjentek w okresie wczesnego dojrzewania, zasadniczą manifestacją FHA jest brak menarche.

Dla rozpoznania FHA istotny jest też wywiad na temat diety, poziomu aktywności fizycznej, ewentualnego występowania kryzysów emocjonalnych czy sytuacji stresowych, a także stosowania jakichkolwiek środków uspokajających lub nasennych. Nie każda pacjentka chce o tym rozmawiać, dlatego w niektórych przypadkach do postawienia rozpoznania FHA konieczna jest konsultacja psychologiczna.

W badaniu fizykalnym pacjentek z FHA stwierdza się występowanie drugo- i trzeciorzędowych cech płciowych zależnie od stadium zaawansowania pokwitania przed wystąpieniem schorzenia. Jednocześnie obserwuje się również objawy hipostrogenizmu: blade otoczki i brodawki sutkowe, brak śluzu szyjkowego, cienki nabłonek pochwy i jej przedsionka oraz hipoplazję macicy. Stopień nasienia objawów zależy od czasu trwania hipostrogenizmu. Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) przyczyn zaburzeń miesiączkowania w przypadku FHA występuje typ I lub II tych zaburzeń (tab. II).

**Test progesteronowy (test P)**

Zalecamy gestagen doustnie (np. medroksyprogesteron 10 mg/dobę, lub Luteinę 200 mg/dobę w dwóch dawkach, doustnie lub dopochwowo) przez 5–7 dni. Krwawienie (zwane krwawieniem z odstawienia) powinno wystąpić w ciągu tygodnia od ostatniej dawki. Oznacza ono wystarczające stężenie estradiolu (40–50 pg/ml) do rozrostu śluzówki macicy. Brak miesiączki spowodowany jest brakiem owulacji i niewytworzeniem ciała żółtego, które wydziela progesteron [47].

**Test estrogenowo-progesteronowy (test E-P)**

Zalecamy kombinację estrogen–progesteron: np. estradiol 2 mg/dobę przez 10 lub 21 lub 28 dni wraz z gestagenem na przykład medroksyprogesteron 10 mg/dobę, lub Luteinę 200 mg/dobę w dwóch dawkach doustnie lub dopochwowo przez 10 dni (zazwyczaj z ostatnimi 10 tabletkami estrogenów). Można zastosować gotowe preparaty EP (np. estradiol 2 mg i dydrogesteron 10 mg). Krwawienie występujące po 5–7 dniach oznacza, że patologia dotyczy układu podwzgórze–przysadka.

**Tabela II. Manifestacja kliniczna zaburzeń cyklu miesięczkowego, stężenia gonadotropin i hormonów płciowych oraz wynik testów diagnostycznych u pacjentek z FHA**

Typ zaburzenia według WHO	Zaburzenia cyklu miesięczkowego	Diagnostyka biochemiczna		Testy diagnostyczne
		Wynik	<sup>3)</sup> Normy	
Niewydolność podwzgórzowo-przysadkowa Brak miesiączki	Brak owulacji	FSH < 0,1	3,5–12,5 mIU/ml	<sup>1)</sup> Test P — ujemny
		<sup>4)</sup> LH < 0,1	2,4–12,6 mIU/ml	<sup>2)</sup> Test E-P — dodatni
		E <sub>2</sub> < 5	12,5–166 pg/ml	Test z LH-RH (interpretacja w tekście)
		T < 0,1	0,06–0,82 ng/ml	
Zaburzenia czynnościowe układu podwzgórze–przysadka	Regularne lub rzadkie miesiączki	p < 0,1	0,2–1,5 ng/ml	
		FSH, LH (o/n)		<sup>1)</sup> Test P — dodatni
	Rzadkie owulacje lub brak	E <sub>2</sub> — o/n		
	Niewydolność ciała żółtego	P — o		
		T — o/n		

FSH — folitropina, LH — lutropina, E<sub>2</sub> — estradiol, P — progesteron, T — testosteron, <sup>1)</sup>test P — test progesteronowy, <sup>2)</sup>test EP — test estroprogestagenowy, <sup>3)</sup>zakres normy u kobiet, faza folikularna — Laboratorium Kliniczne „Medis”, o — obniżone, n — w normie, <sup>4)</sup>spadek częstotliwości i amplitudy pulsów, wzrost amplitudy pulsów nocnych (przedpokwitaniowy wzór wydzielania LH)

Brak krwawienia wskazuje na maciczną przyczynę zaburzenia (nieprawidłowości błony śluzowej, wady wrodzone lub nabyte) [47].

### Test z gonadoliberyną (GnRH)

Test z gonadoliberyną ma zastosowanie do oceny wydolności osi podwzgórze–przysadka–jajniki. Głównie stosowany jest do diagnostyki opóźnionego pokwitania oraz w różnicowaniu przyczyn zaburzeń podwzgórzowych i przysadkowych. Test przeprowadza się rano między godziną 8.00–10.00. Należy wykonać oznaczenia stężeń FSH i LH na ogół po 30. i 60. minutach (lub LH po 25 a FSH po 45 min) od dożylnego podania 100 µg GnRH.

Poniżej przedstawiono zakres wartości referencyjnych testu z GnRH [48]:

- LH<sub>25</sub> (faza folikularna): < 25 mIU/ml (2–4-krotna wartość wyjściowa);
- LH<sub>25</sub> (faza owulacji): < 40 mIU/ml (4–10-krotna wartość wyjściowa);
- LH<sub>25</sub> (faza lutealna): < 30 mIU/ml (3–8-krotna wartość wyjściowa);
- FSH<sub>45</sub>: 10 mIU/ml (3–4-krotna wartość wyjściowa, nawet u zdrowych może nie wzrosnąć).

Wyniki testu z GnRH interpretuje się następująco:

- **Obniżona zdolność do pobudzenia.** Występuje w niedoczynności przysadki, opóźnionym dojrzewaniu, długotrwałych zaburzeniach podwzgórzowych, po przyjmowaniu estrogenów, androgenów lub leków anabolicznych.

- **Podwyższona zdolność do pobudzenia.** Stwierdzana jest w zaburzeniach podwzgórzowych, zespole policystycznych jajników (bardziej wzrasta LH niż FSH), pierwotnej niewydolności gonad i klimakterium.

- **Różnicowanie zaburzeń podwzgórzowych i przysadkowych.** Wzrost stężenia gonadotropin po podaniu GnRH wyższy od prawidłowego przemawia za uszkodzeniem podwzgórza. W czynnościowej niewydolności podwzgórzowo-przysadkowej występuje nieznaczny wzrost stężenia FSH, a bardziej zaznaczony, ale powolny wzrost stężenia LH (w 60 minucie testu stężenie LH jest wyższe niż w 30 minucie). U pacjentek z hipogonadyzmem podwzgórzowym lub jadłowstrętem psychicznym wzrost stężenia LH jest niższy niż w warunkach prawidłowych, a w 60 minucie testu stężenie FSH jest wyższe od LH.

Jednak obniżona reakcja przysadki (1–1,5-krotny wzrost wartości wyjściowej) lub brak wyrzutu gonadotropin może świadczyć o przyczynie przysadkowej, ale również podwzgórzowej. Brak pobudzenia gonadotropin przez GnRH przez długi czas powoduje ich zanik, dlatego jeśli podczas testu występują pierwotnie niskie stężenia FSH/LH i niski przyrost lub jego brak, to nie jest możliwe odróżnienie przyczyny podwzgórzowej od przysadkowej. Zróżnicowanie przyczyny wymaga pulsacyjnego podania GnRH za pomocą pompy pulsacyjnej — cyklomatu [48, 49].

**Test pulsacyjnej stymulacji LH-RH.** Przez pompę infuzyjną (Cyklomat) podaje się gonadoliberynę

**Tabela III. Zaburzenia hormonalne poza ośią gonadalną u pacjentek z FHA**

Badania	Stężenie w FHA
GH	Prawidłowe lub podwyższone*
PRL	W granicach normy, podwyższone lub niskie*
TSH, $ft_3$ , $ft_4$	Prawidłowe lub niskie*
$rT_3$	Podwyższone*
ACTH	Prawidłowe lub podwyższone*
Kortyzol	Prawidłowe lub podwyższone, zaburzony rytm dobowy*
DHEAS	Prawidłowe lub obniżone*

\*stres ostry lub przewlekły, depresja, anoreksja, FSH — folitropina, LH — lutropina, PRL — prolaktyna, TSH — tyreotropina,  $ft_4$  — wolna tyroksyna,  $ft_3$  — wolna trijodotyronina, ACTH — adrenokortykotropina, DHEAS — siarczan dehydroepiandrosteronu

5–20  $\mu$ g co 90–120 minut i oznacza FSH/LH po 36–48 godzinach do 1. tygodnia. Wzrost stężenia gonadotropin w porównaniu z wartościami wyjściowymi świadczy o rezerwie czynnościowej przysadki w zakresie FSH/LH, czyli o przyczynie podwzgórzowej, a brak wzrostu świadczy o przyczynie przysadkowej zaburzenia [49].

Wyniki badań laboratoryjnych stanowią część informacji, na podstawie których decyduje się o sposobie leczenia, a ich właściwa interpretacja ma kluczowe znaczenie w podejmowaniu właściwych decyzji terapeutycznych. Zakres wykonywanych w tym celu badań laboratoryjnych zestawiono w tabeli III.

### Leczenie czynnościowego podwzgórzowego braku miesiączki

Leczenie przewlekłego braku jajczkowania, zaburzeń cyklu miesiączkowego i wtórnego braku miesiączki wynikające z zaburzeń podwzgórzowych powinno być ukierunkowane na usunięcie pierwotnej przyczyny, czyli obniżenie napięcia psychoemocjonalnego, unikanie czynników wywołujących przewlekły stres, zmniejszenie wysiłku fizycznego i poprawa wskaźnika masy ciała u odchudzających się pacjentek. Modyfikacja reakcji na stres poprzez terapię poznawczo-behawioralną koncentruje się na projektowaniu postawy i nawyków dotyczących odżywiania, ćwiczeń, projektowania obrazu ciała, umiejętności rozwiązywania problemów i redukcji stresu, co zwiększa szansę na powrót miesiączkowania i owulacji [50]. Zwykle następuje samoistny powrót miesiączkowania po zmianie stylu życia lub otoczenia pacjentki (np. zmiana szkoły). Jeśli nie wystąpiło samoistne miesiączkowanie, to u pacjentki powinna być dokonana okresowa ocena układu: podwzgórze–przysadka–jajniki, funkcji tarczycy, stężenia ACTH, kortyzolu i prolaktyny w sekwencji

co 4–6 miesięcy i podjęta terapia hormonalna estroprogestagenami.

Jeśli miesiączkowanie nie występuje przez okres ponad 6 miesięcy lub gdy pierwotne leczenie przyczynowe nie jest możliwe (np. u zawodowych sportswomenek czy baletnic), głównym problemem terapeutycznym staje się neutralizacja następstw hipoestrogenizmu, a zwłaszcza jego niekorzystnego wpływu na metabolizm kostny. Oprócz niedoboru estrogenów, przyczyną utraty masy kostnej u pacjentek z FHA jest niedobór IGF1, hiperkortyzolemia i/lub niedobór składników odżywczych. Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka złamań kości i korzyści związanych z zastosowaniem terapii hormonalnej u pacjentek z FHA są nieliczne. W badaniach tych wykazano, że terapia estroprogestagenami ma zastosowanie w jednoczesnym leczeniu zaburzeń miesiączkowania i normalizacji gęstości mineralnej kości [48, 49, 51].

Włączenie do leczenia preparatów hormonalnych wymaga indywidualnego podejścia do pacjentki z uwzględnieniem jej oczekiwań co do powrotu miesiączkowania. Estrogeny mogą być podawane doustnie lub przezskórnie. Stosowanie doustne skutkuje wyższym stężeniem estronu ze względu na metabolizm wątrobowy pierwszego przejścia, powoduje zaburzenie równowagi pomiędzy mechanizmami antyzakrzepowymi a aktywnością czynników krzepnięcia, powodując zwiększoną syntezę czynnika II, VII, X i fibrynogenu [52].

Hormonalna terapia zastępcza u dziewcząt i kobiet z FHA może trwać kilka lat dlatego przed leczeniem trzeba wykluczyć ryzyko rozwoju żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Należy dokładnie zebrać wywiad z pacjentką i jej rodziną w kierunku czynników ryzyka zakrzepicy obejmujących występowanie wrodzonych i nabytych trombofilii (przeciwciał antyfosfolipidowych, planowanych operacji związanych z unieruchomieniem, palenia tytoniu, otyłości, nowotworów), mutacji czynnika V Leidena i czynnika II (protrombiny G20210A) [53]. Ryzyko rozwoju zakrzepicy, choć może występować w dowolnym czasie jest najwyższe w pierwszym roku doustnego stawiania estroprogestagenów i preparatów antykoncepcyjnych.

U kobiet niepalących o niskim ryzyku powikłań zakrzepowych wskazane jest zastosowanie hormonalnej terapii zastępczej. U kobiet aktywnych seksualnie zalecane jest stosowanie małych dawek preparatów antykoncepcyjnych. Jeżeli występuje zwiększone ryzyko zakrzepicy (palenie tytoniu, otyłość) należy unikać estrogenów stosowanych doustnie oraz progestagenów zawierających desogestrel, gestoden i octan cyproteronu. W przypadku długoletniego leczenia pacjentek



z FHA najbezpieczniejszymi preparatami są przezskórny estradiol i mikronizowany progesteron [54]. Ponadto plastry mogą być pocięte na połówki i ćwiartki, a dawka estrogenów może być stopniowo zmniejszana w ciągu kilku lat leczenia. U nastolatek nieaktywnych seksualnie do leczenia zaburzeń miesiączkowania nie powinno się stosować preparatów antykoncepcyjnych poza szczególnymi przypadkami krwawień młodocianych (*metrorrhagia iuvenilis*) oraz do leczenia zespołów androgenizacji.

## Podsumowanie

Należy podkreślić, że FHA może występować u dojrzałych płciowo kobiet w każdym wieku, a następstwa tego zaburzenia wykraczają znacznie poza spektrum problemów związanych z rozrodnością. W związku z powyższym kluczowe znaczenie ma wczesne rozpoznawanie funkcjonalnego braku miesiączki, określenie jego etiologii i wdrożenie wielokierunkowego zindywidualizowanego leczenia przyczynowego.