

P R A C E K A Z U I S T Y C Z N E
*położnictwo*Cięża u pacjentki z zespołem
niewrażliwego pęcherzykaPregnancy in a patient with resistant ovary syndrome
– a case report

Zielińska Dorota, Rzepka-Górska Izabella

Katedra i Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologii Ginekologicznej Dorosłych i Dziewcząt
Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin, Polska**Streszczenie**

Zespół niewrażliwego pęcherzyka (ZNP) i przedwczesne wygasanie czynności jajników (PWCJ) to postaci hipogonadyzmu hipergonadotropowego. Główne objawy obejmują: pierwotny lub wtórny (przed 40 rokiem życia) brak miesiączki, niskie stężenia estradiolu, wysokie powyżej 40IU/ml stężenie FSH w surowicy krwi. Stwierdzenie pęcherzyków jajnikowych jest podstawą rozpoznania ZNP i w przeciwieństwie do PWCJ stwarza szansę na ciążę. Opiszano przypadek ciąży u 31 letniej pacjentki z wstępnym rozpoznaniem PWCJ, co było podstawą ostatecznej diagnozy ZNP.

Słowa kluczowe: **brak miesiączki / niezdolność jajników / ciąża /****Abstract**

Resistant ovary syndrome (ROS) and premature ovarian failure (POF) represent two forms of hypergonadotropic hypogonadism. Principal symptoms include primary or secondary amenorrhea (before the age of 40 years), low levels of estradiol and elevated FSH (above 40IU/ml) in serum. The main difference is the presence of follicles in ROS which is tantamount to the possibility of pregnancy. We present the case of pregnancy in a 31-year-old patient who was initially diagnosed with POF, which was the basis of the final diagnosis of ROS.

Key words: **amenorrhea / ovarian failure / pregnancy /****Adres do korespondencji:**

Izabella Rzepka-Górska
Katedra i Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologii Ginekologicznej Dorosłych i Dziewcząt
Pomorski Uniwersytet Medyczny
Polska, 70-111 Szczecin, ul. Powstańców Wielkopolskich 72
tel.: +48.914661332; faks:+48914661334
e-mail: IzGorska@sci.pum.szczecin.pl

Otrzymano: **21.05.2011**
Zaakceptowano do druku: **25.09.2011**

Wstęp

Zespół niewrażliwego pęcherzyka (ZNP) i przedwczesne wygasanie czynności jajników (PWCJ) to postaci hipogonadyzmu hipergonadotropowego. W ZNP pęcherzyki jajnikowe nie odpowiadają na stymulację gonadotropinami, w przedwczesnym wygasaniu funkcji jajników wyczerpaniu ulega pula pęcherzyków jajnikowych. Mimo różnej etiologii obraz kliniczny obu jednostek jest bardzo podobny [1, 2].

Główne objawy obejmują pierwotny lub częściej wtórny brak miesiączki pojawiający się przed 40 rokiem życia, niskie poziomy estradiolu zwykle poniżej 30pg/ml, wysokie powyżej 40mIU/ml stężenie FSH w surowicy krwi [3]. Elementem różnicującym obie postacię niedomogi jajników jest obecność aparatu pęcherzykowego. Stwierdzenie komórek jajowych w tkance jajnikowej jest podstawą rozpoznania ZNP i w przeciwieństwie do PWCJ stwarza szansę na zajście w ciążę. Przebieg kliniczny ZNP jest trudny do przewidzenia ale wiadomo, że ciążę u kobiet z ZNP zdarzają się niezmiernie rzadko. Ultrasonografia i badanie histopatologiczne nie zawsze pozwalają na pewne zróżnicowanie ZNP i PWCJ. Ciąża dowodzi obecności aparatu pęcherzykowego i jest podstawą zmiany rozpoznania PWCJ na ZNP. Leczenie hipogonadyzmu hipergonadotropowego sprowadza się do odtwarzania cykli miesięcznych przy pomocy estrogenów i gestagenów. HTZ znosi objawy wazomotoryczne, zapobiega osteoporozie, korzystnie wpływa na funkcje seksualne [4].

Opis przypadku

Opisano przypadek ciąży u 31 letniej pacjentki z zespołem niewrażliwego pęcherzyka, która przez kilka lat stosowała hormonalną terapię zastępczą z powodu rozpoznanego w 19 roku życia przedwczesnego wygasania czynności jajników.

Pacjentka pozostawała pod kontrolą Poradni Ginekologii Dziewczęcej z powodu zaburzeń cyklu płciowego, które ujawniły się po 5 latach regularnego miesiączkowania. *Menarche* wystąpiło o czasie to jest w wieku 13 lat. Początkowo cykle płciowe były regularne, krwawienia miesięczne prawidłowe. W 18 roku życia wystąpił wtórny brak miesiączki. Wykonano próbę progesteronową uzyskując krwawienie po gestagenach. Po kilku miesiącach ponownie doszło do zatrzymania miesiączkowania. Ujemna próba progesteronowa była powodem rozszerzenia diagnostyki. Oznaczono stężenie gonadotropin i estradiolu w surowicy krwi. Wyniki badań – niskie stężenie estradiolu 18,1pg/ml, wysokie gonadotropin FSH-58,2 IU/ml, LH- 65,5 IU/ml przy prawidłowych poziomach PRL-9,1ng/ml, T-0,34ng/ml wskazały na pierwotną niedomogę jajników. Oznaczono poziomy β -endorfiny. (Tabela I).

Badanie genetyczne nie potwierdziło anomalii chromosomowych, wykazało prawidłowy kariotyp żeński 46,XX. Tomografia komputerowa głowy wykluczyła patologię OUN. W badaniu usg uwidoczono prawidłową macicę, wątpliwości budziła struktura jajników – brak aparatu pęcherzykowego, obecność pojedynczych, bardzo małych pęcherzyków jajnikowych. Pacjentka skierowana została na laparoskopię diagnostyczną. Histopatologiczna ocena wycinków gonad potwierdziła obecność jedynie tkanki łącznej włóknistej oraz pojedynczych komórek jajowych w jednej gonadzie. Rozpoznano przedwczesne wygasanie czynności jajników. Włączono hormonalną terapię zastępczą. Z uwagi na przebieg schorzenia tj. występowanie nieprawidłowych krwawień oraz wysokie stężenia estradiolu w surowicy krwi – 252pg/ml w czasie substytucji hormonalnej co budziło podejrzenie hormonalnie czynnego guza, pacjentkę ponownie skierowano na laparoskopię. Wynik badania histopatologicznego – utkanie jajnika z dość licznymi pęcherzykami pierwotnymi był podstawą weryfikacji rozpoznania oraz ustalenia ostatecznej diagnozy zespołu niewrażliwego pęcherzyka. Podjęto decyzję o stosowaniu hormonalnej terapii zastępczej jedynie w okresach wtórnego braku miesiączki i wycofywaniu się z leczenia w czasie powracania czynności jajników. Badania hormonalne – wykazywały znaczne wahania poziomów gonadotropin i estradiolu. (Tabela I).

W 1998 roku podczas przerwy w terapii hormonalnej, w związku ze spontanicznym powrotem funkcji jajników, w wieku 31 lat pacjentka zaszła w ciążę. Przebieg ciąży był niepowikłany. W 39 tygodniu ciąży drogą cięcia cesarskiego urodziła zdrowego syna o masie ciała 4395g. Po ciąży i zakończonym porożu nie obserwowano nawrotu samoistnych krwawień miesięczkowych, utrzymywały się niskie stężenia estradiolu – 16,5pg/ml i wysokie follikulotropiny – 75,2 IU/ml.

Dyskusja

Zespół niewrażliwego pęcherzyka (ZNP) to postać hipogonadyzmu hipergonadotropowego. Obraz kliniczny zespołu zbliżony jest do obrazu przedwczesnego wygasania czynności jajników (PWCJ) co bywa przyczyną trudności diagnostycznych. Oba zespoły charakteryzuje: brak miesiączki, częściej wtórny u kobiet przed 40 rokiem życia, rzadziej pierwotny oraz wysokie, powyżej 40IU/ml stężenie FSH i niskie poniżej 30 pg/ml stężenie estradiolu w surowicy krwi [3].

W opisanym przypadku brak miesiączki miał charakter wtórny, wystąpił po 5 latach regularnego miesiączkowania. Stężenia gonadotropin, estradiolu wykazywały znaczne wahania i potwierdzały występowanie okresów niedomogi jajników – braku miesiączki i prawidłowej funkcji objawiającej się normalizacją cyklu płciowego.

Tabela I. Stężenia FSH, LH, E, β -EF u pacjentki ZNP.

	1987		1988		1989	1991		1993	1996	1998	2001
FSH IU/ml	58,2	26		37	40,6	8,9	71,1	96,9	32,5	10,5	75,2
LH IU/ml	65,7	30,8		87	72,8	10,4	112	78,8		16,2	
E pg/ml	18,1	20	252	106	46	218	210	55,2	87,9	114,7	26,5
β -EFpg/ml	720				840			700			

Ciąża u pacjentki z zespołem niewrażliwego pęcherzyka.

Elementem różnicującym obie postaci hipogonadyzmu hipergonadotropowego jest obecność w gonadach pęcherzyków jajnikowych. Brak pęcherzyków – charakterystyczny dla PWCJ – wyklucza ciążę, potwierdzenie ich obecności jest podstawą rozpoznania ZNP i w przeciwieństwie do PWCJ stwarza szansę uzyskania ciąży, choć w praktyce zdarza się to niezmiernie rzadko. Jedyną skuteczną metodą uzyskania ciąży w przypadku PWCJ jest zapłodnienie pozaustrojowe komórki jajowej pochodzącej od dawczyni [5, 6].

Ocena pęcherzyków jajnikowych możliwa jest w oparciu o badanie ultrasonograficzne lub histopatologiczne wycinków gonad. Rutynowo wykonywane badanie usg pozwala na ocenę struktury jajników i potwierdzenie obecności pęcherzyków jajnikowych. Należy pamiętać, że ultrasonografia wykrywa pęcherzyki wzrastające a nie pierwotne. Dlatego brak aparatu pęcherzykowego w jajnikach stwierdzony podczas badania usg nie jest wystarczającym warunkiem rozpoznania PWCJ.

Wielokrotne badania usg narządu płciowego wykazały nieprawidłową strukturę jajników z obecnością pojedynczych, bardzo małych pęcherzyków jajnikowych. Brak prawidłowego aparatu pęcherzykowego, niejednoznaczny obraz ultrasonograficzny były powodem skierowania pacjentki na laparoskopię diagnostyczną.

Laparoskopia z histopatologicznym badaniem wycinków gonad pozwala na wykrycie pierwotnych pęcherzyków jajnikowych. Jednak z uwagi na bardzo rzadkie występowanie ZNP, znikomą szansę na ciążę oraz jednakowy sposób postępowania – hormonalną terapię zastępczą – niezależnie od rozpoznania PWCJ lub ZNP laparoskopia nie jest rutynową i powszechnie zalecaną metodą diagnostyczną u pacjentek z brakiem miesiączki, wysokim poziomem gonadotropin i prawidłowym kariotypem. Ponadto nie mamy pewności, że pobrane w czasie laparoskopii wycinki pochodzą z miejsc gdzie pęcherzyki występują.

U opisywanej pacjentki dopiero druga laparoskopia wykonana z powodu niejasnego obrazu klinicznego, podejrzenia guza hormonalnie czynnego potwierdziła obecność w jajnikach aparatu pęcherzykowego i ostateczne rozpoznanie ZNP.

Pomocne przy różnicowaniu obu jednostek może okazać się oznaczenie poziomu β endorfiny, która blokuje generator pulsów i jest jednym z mechanizmów odpowiedzialnych za gonadostazę przedpokwitaniową [7]. O wpływie endogennych opiatów na czynność osi podwzgórze–przysadka–jajnik świadczą zmiany stężenia β -endorfiny w cyklu płciowym [8]. Średnie stężenie β -endorfiny w drugiej fazie cyklu jest wyższe niż w fazie pierwszej. Większe stężenie β -endorfiny u kobiet z obecnością aparatu pęcherzykowego w stosunku do kobiet z PWCJ jest prawdopodobnie zjawiskiem analogicznym do gonadostazy przedpokwitaniowej i może być pomocne w różnicowaniu obu postaci niedomogi jajników [7]. U badanej pacjentki stężenia β -endorfiny w surowicy krwi były wyższe niż średnie stężenia stwierdzane u zdrowych kobiet z zachowaną prawidłową czynnością jajników, u kobiet w okresie okołomenopauzalnym oraz u kobiet przedwczesnym wygasaniem czynności jajników [8].

Brak pewnej, powszechnie stosowanej metody różnicującej obie postaci hipogonadyzmu hipergonadotropowego może być przyczyną błędnej kwalifikacji pacjentek z ZNP do grupy PWCJ, stąd opisywane w piśmiennictwie ciążę u kobiet z PWCJ [9, 10]. Pomocne w różnicowaniu obu postaci niedomogi jajników może okazać się oznaczenie poziomu β -endorfiny [7, 8].

Ciąża u pacjentki z PWCJ jest dowodem na obecność pęcherzyków jajnikowych i przeczy ich przedwczesnemu wyczerpaniu, dlatego może być podstawą weryfikacji pierwotnego rozpoznania PWCJ i ustalenia ostatecznej diagnozy ZNP.

Piśmiennictwo

1. Vujovic S. Aetiology of premature ovarian failure. *Menopause Int.* 2009, 15, 72-75.
2. Gleicher N, Weghofer A, Oktay K, [et al.]. Do etiologies of premature ovarian aging (POA) mimic those of premature ovarian failure (POF)? *Hum Reprod.* 2009, 24, 2395-2400.
3. Rebar R. Premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* 2009, 113, 1355-1363.
4. Cartwright B, Robinson J, Rymer J. Treatment of premature ovarian failure trial: description of an ongoing clinical trial. *Menopause Int.* 2010, 16, 18-22.
5. Sills E, Brady A, Omar A, [et al.]. IVF for premature ovarian failure: first reported births using oocytes donated from a twin sister. *Reprod Biol Endocrinol.* 2010, 25, 31.
6. Furmańska M, Radowicka M, Radwan M i wsp. Ciąża u 47-letniej kobiety poddanej zabiegowi pozaustrojowego zapłodnienia z zastosowaniem komórki jajowej pobranej od dawczyni (IVF-OD). *Ginekol Pol.* 2011, 82, 378-381.
7. Błogowska A, Rzepka-Górska I, Krzyżanowska-Świniarska B, [et al.]. Leptin, neuropeptide Y, beta-endorphin, gonadotropin and estradiol levels in girls before menarche. *Gynecol Endocrinol.* 2003, 17, 7-12.
8. Błogowska A, Krzyżanowska-Świniarska B, Zielinska D, [et al.]. Body composition and concentrations of leptin, neuropeptide Y, B-endorphin, growth hormone, insulin like growth factor I and insulin at menarche in girls with constitutional delay of puberty. *Gynecol. Endocrinol.* 2006, 22, 274-278.
9. Dragojević-Dikić S, Rakić S, Nikolić B, [et al.]. Hormone replacement therapy and successful pregnancy in patient with premature ovarian failure. *Gynecol Endocrinol.* 2009, 25, 769-772.
10. Genazzani A. Comment to article "Hormone replacement therapy and successful pregnancy in patient with premature ovarian failure of Dr Dikić. *Gynecol Endocrinol.* 2009, 25, 768.