

Primäre Amenorrhoe bei Jugendlichen

Dagmar l'Allemand,
Ostschweizer Kinderspital,
St. Gallen
20.3.2019

1. Definition

1° Amenorrhoe &

Pubertät – was ist normal?

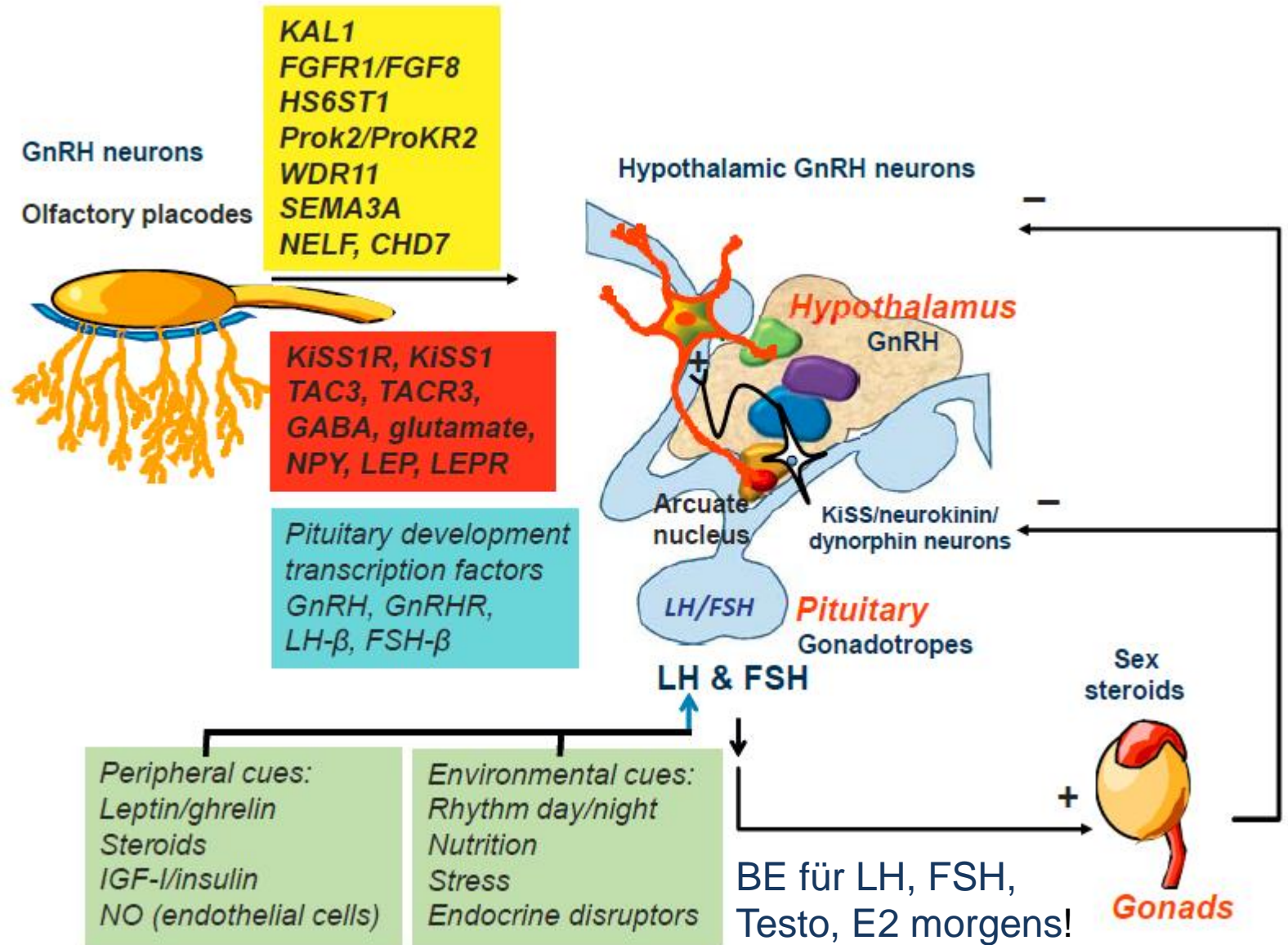
2. Verzögerte Pubertät versus Hypogonadismus

3. Syndrome und chronische Erkrankungen

4. Gonadensubstitution bei Jugendlichen



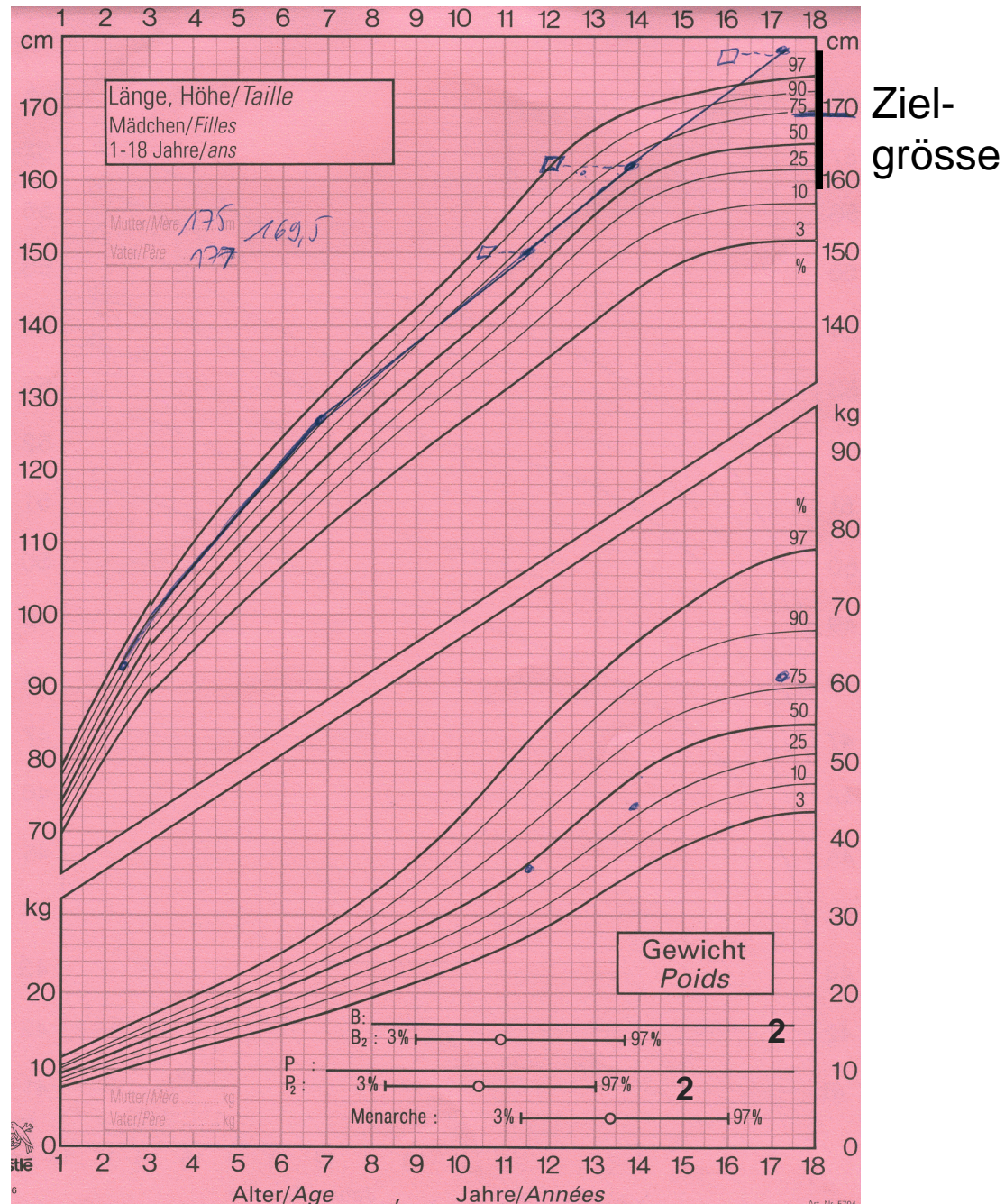
Pubertät= Regulation durch neuronales Netzwerk unter peripheren und Umwelt-Einflüssen



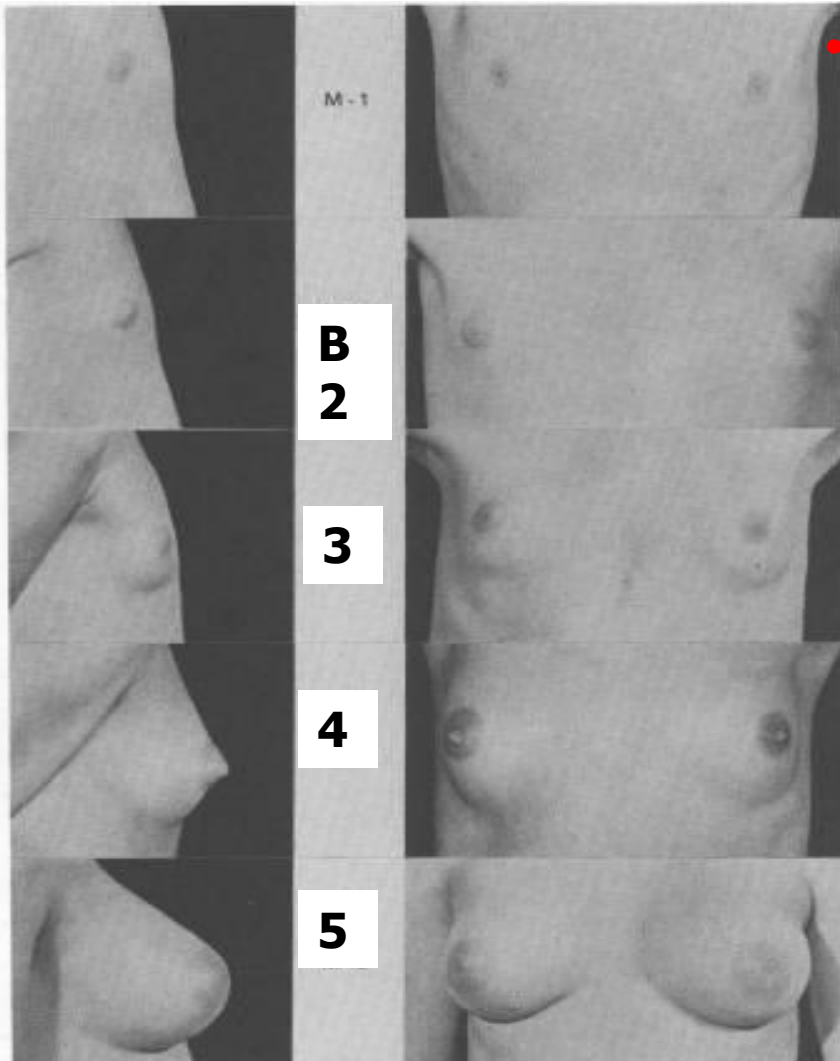
17-Jährige mit 1° Amenorrhoe

Definition 1° Amenorrhoe
= noch keine Menarche
nach 15. Geburtstag
(15.5 J.)

1. Anamnese (Familie, Wachstumskurve)
2. Klinische Untersuchung
3. Zusatzuntersuchungen, Handröntgen für Skelettreife



Brust & Schamhaar-Stadium bei Mädchen



- Start der Pubertät
B2/ P2 Mädchen <13 Jahren,
 Dauer der Pubertät ≈3.5 Jahre

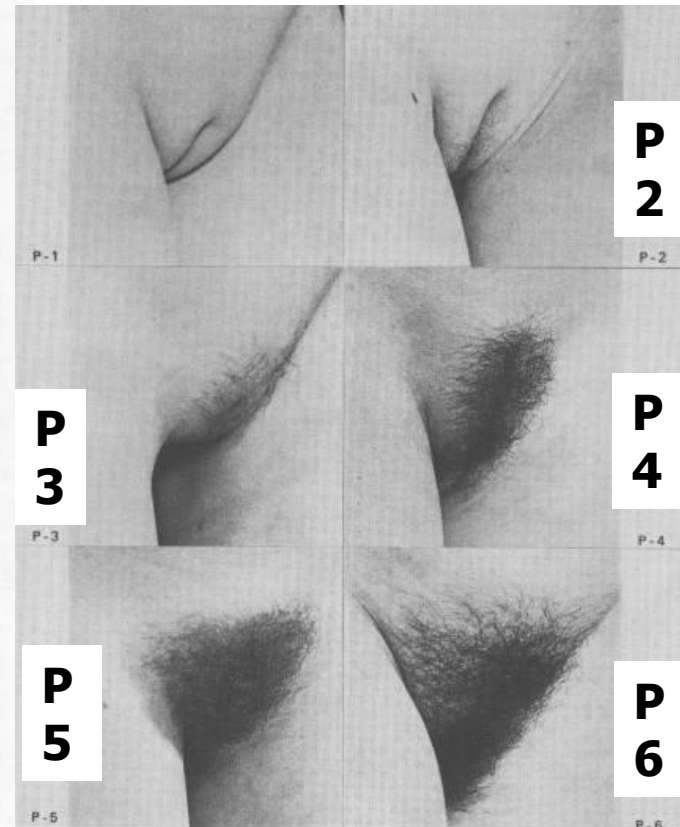
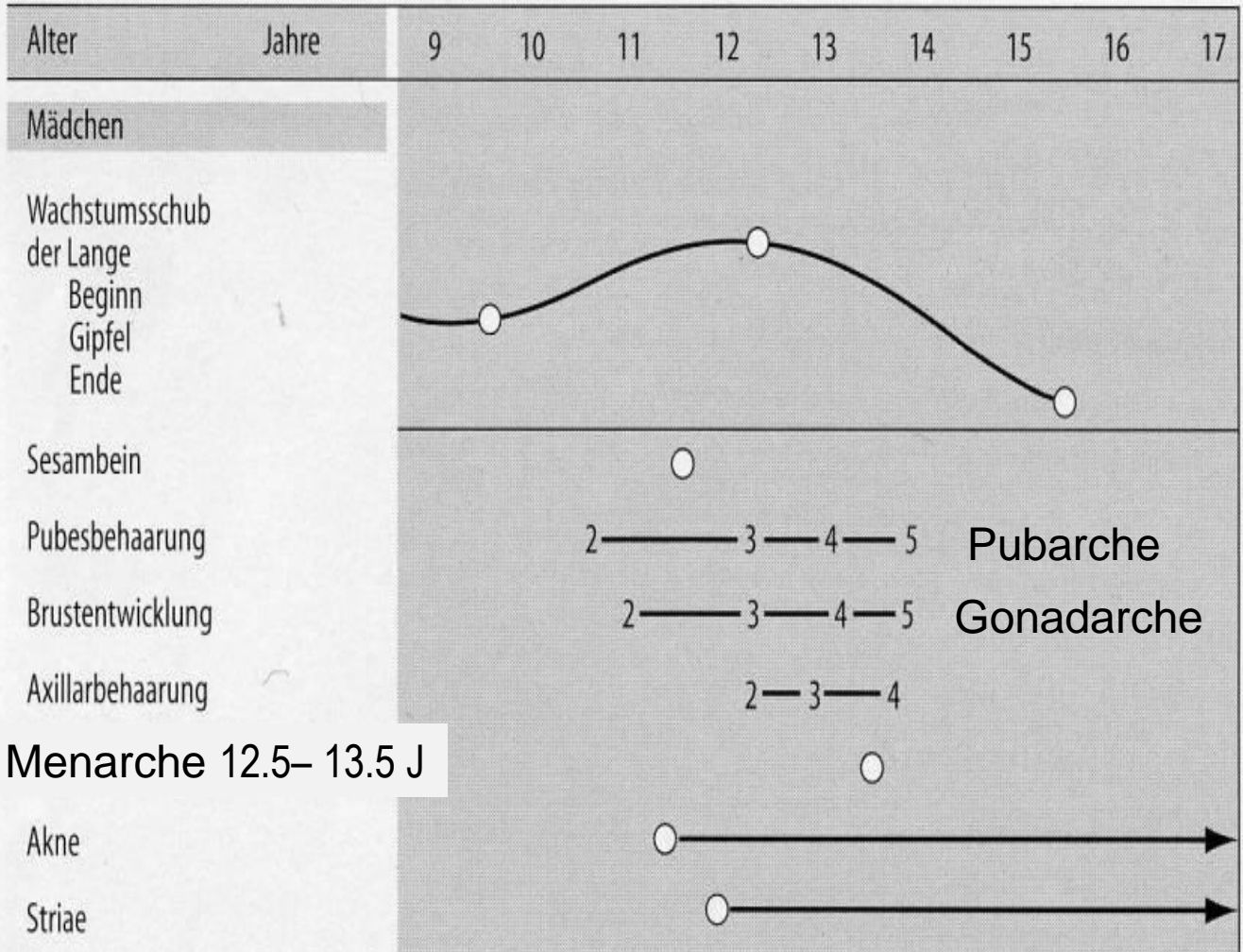


Figure 48.13. Stages of development of pubic hair in girls. (Reproduced with permission from van Wieringen JC, Wafelbakker F, Verbrugge HP, Haas JH. Growth diagrams. Groningen, Netherlands: Wolters-Noordhoff, 1971:40-43.)



Normal Pubertal Development in Swiss Girls 1954-1980



Pubertas tarda = Brust-Stadium B1 nach 13. Geburtstag!

CAVE: Pubertäts-Stillstand >18 Monate.

Fluor vaginalis, ca. 1 Jahr nach Thelarche, 1 Jahr vor Menarche

Ostschweizer Kinderspital



Säkuläre & Ethnische Unterschiede

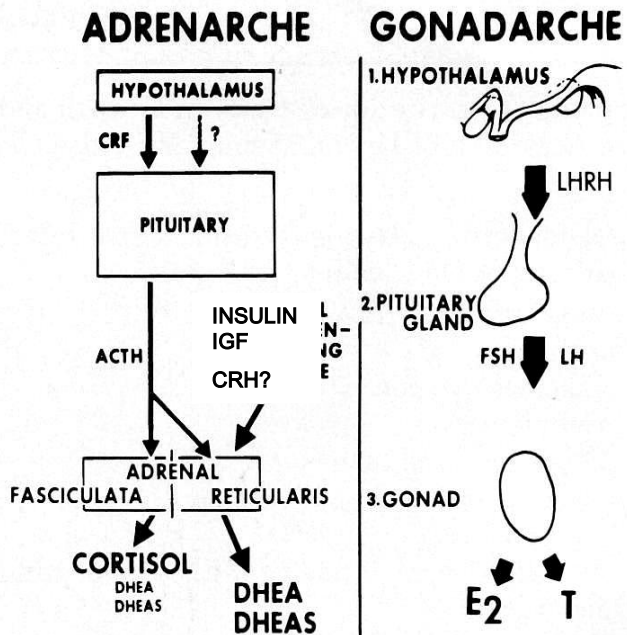
Nord-Süd-Gefälle in Europa

- Menarchealter 1980 in
 - Schweiz 13,5 Jahre
 - England, Holland, Schweden* 13,3 Jahre
 - Frankreich, Ungarn, Türkei 12,85 Jahre
- Menarchealter 2000 in
 - Deutschland 12.9 Jahre
 - Schweiz, Romandie 12.5 Jahre
 - Portugal 12.0 Jahre
- Menarchealter 2016 in
 - Dänemark* 13.0 Jahre

Akzeleration Mutter-Tochter in Dänemark um 3.6 Monate

(Partsch 02, Herrmann-Giddens 97, Pelz 92, Danker-Hopfe 90;
Brix Paediatr Perinat Epidemiol. 2019;70. doi: 10.1111/ppe.12507. E)



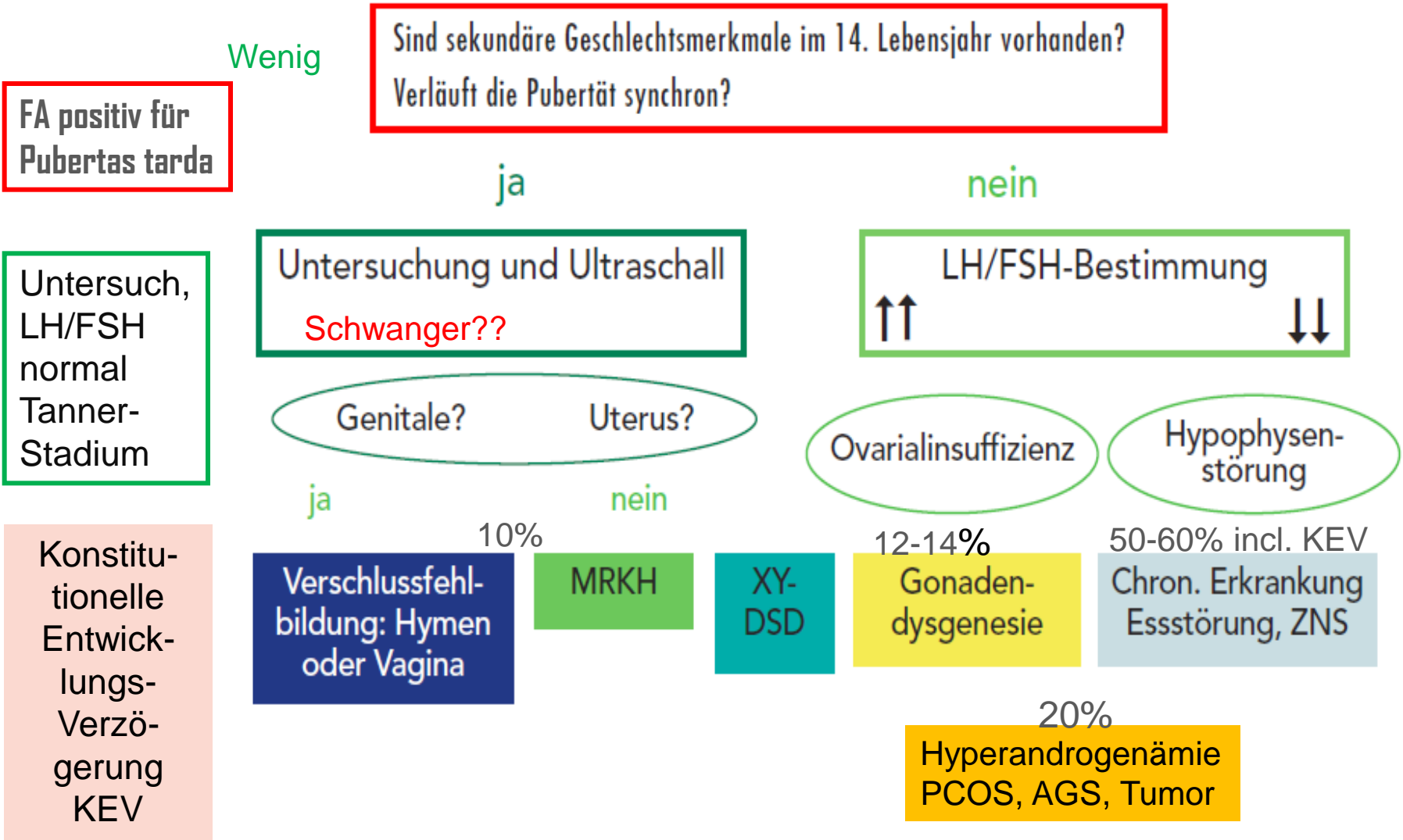


Getrennte Regulation von Adrenarche und Gonadarche

- Normale Pubertät, Constitutional delay / KEV: harmonische Abfolge der Pubes- und Gonaden-Entwicklung
- Dissoziation von Adrenarche und Gonadarche bei den meisten Störungen der Pubertätsentwicklung:
 - Hypogonadismus
 - Ullrich-Turner Syndrom

PREMATURE ADRENARCHE	+	-
PRIMARY ADRENAL INSUFFICIENCY	-	+
IDIOPATHIC PRECOCIOUS PUBERTY (ONSET < 6 YRS)	-	+
IDIOPATHIC PRECOCIOUS PUBERTY (ONSET > 6 YRS)	+	+
SYNDROME GONADAL DYSGENESIS	+	-
ISOLATED GONADOTROPIN DEFICIENCY	+	-
CONSTITUTIONAL DELAYED ADOLESCENCE	-	-

Untersuchungsgang bei 1° Amenorrhoe unter 18 J.



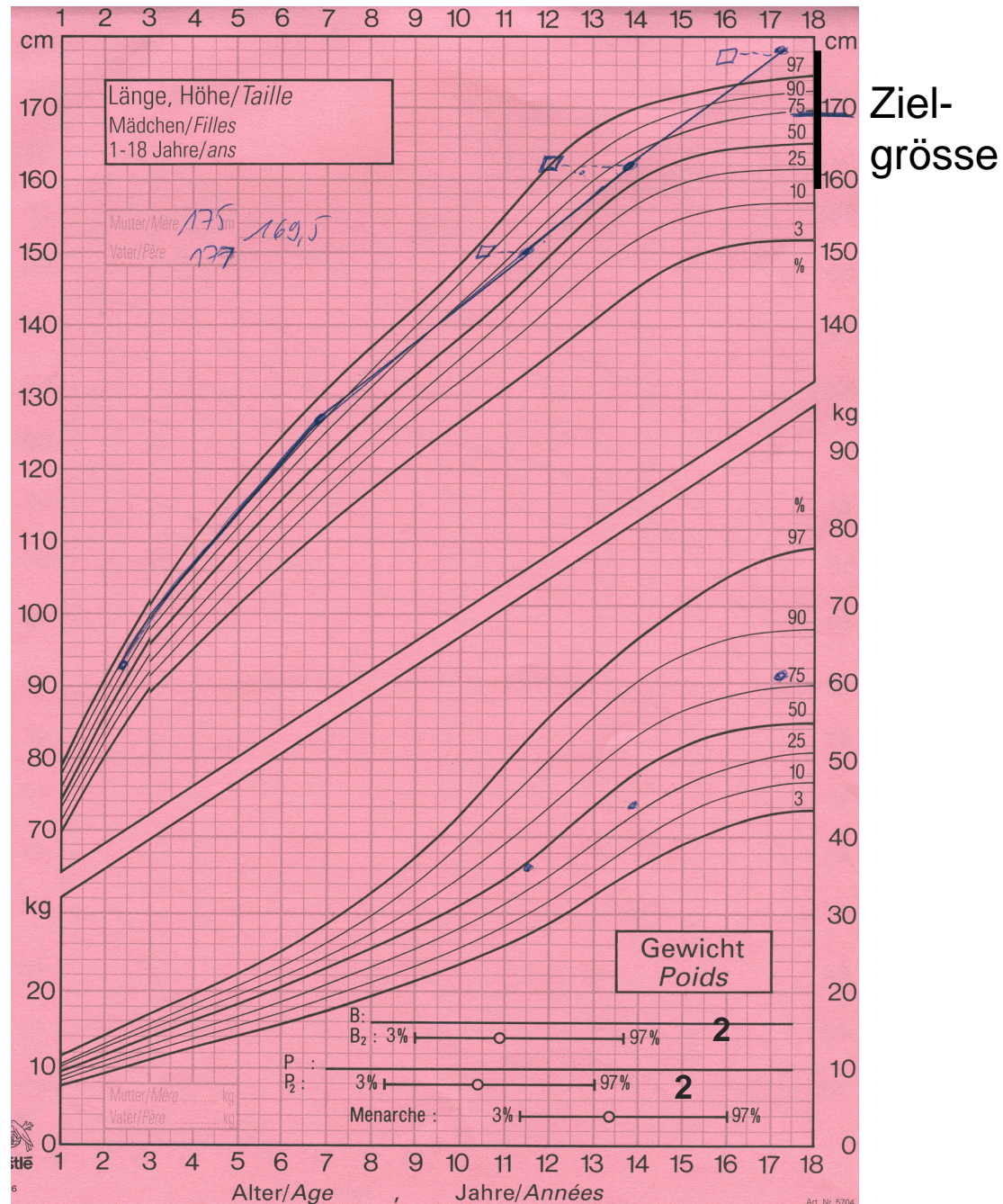
17-Jährige mit 1° Amenorrhoe

1. Anamnese (Eltern normale Pubertät)
2. Klinische Untersuchung
B2 >18 Monate
3. Zusatzuntersuchungen,
verzögerte Skelettreife

Wachstum bei verzögerter
Pubertät =

„Eunuchoider Hochwuchs“

= Sekundäre
Entwicklungsverzögerung
bei Stoffwechselkrankheit.



Diagnostik bei primärer Amenorrhoe < 18 J.

- Normalbereiche Alters- und Geschlechts-abhängig, auch auf das Reifestadium beziehen!
- I. **basal:** 1. Sexualsteroid (Östradiol, berechn. freies Testosteron; DHEAS, 17-OH-Prog. evtl Test), Inhibin B, AMH
2. LH, FSH, erst ab Pubertätsalter ↑; β-HCG
3. Prolactin; TSH, FT4
4. IGF-I, β-HCG, AFP bei Kleinwuchs/Hypopituitarismus
- II. **Pädiatrischer Endocrinologe /Radiologe /Gynäkologe**
 - Sonographie inneres Genitale, ggf. Nieren, Herz
 - Skelettreife im Handröntgen
 - Chromosomenanalyse
 - MRI bei Hypopit., Prolactin >80 ng/ml
- III. Tests :
 1. Gestagen-Test; Evtl. nach Priming Diagnostik wiederholen
 2. LHRH-Analogen (Profact, Leuprorelin 0.01mg/kg)

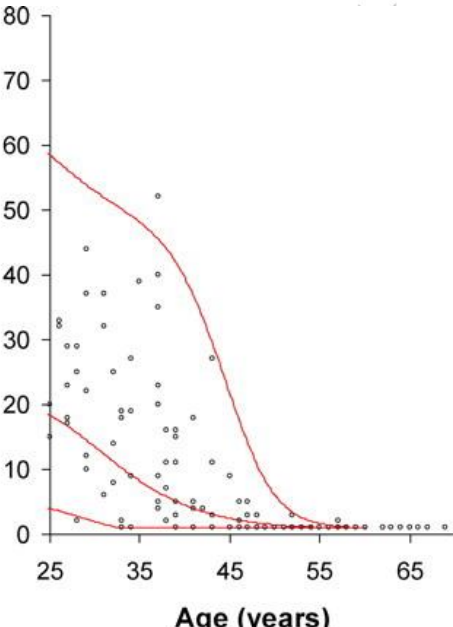
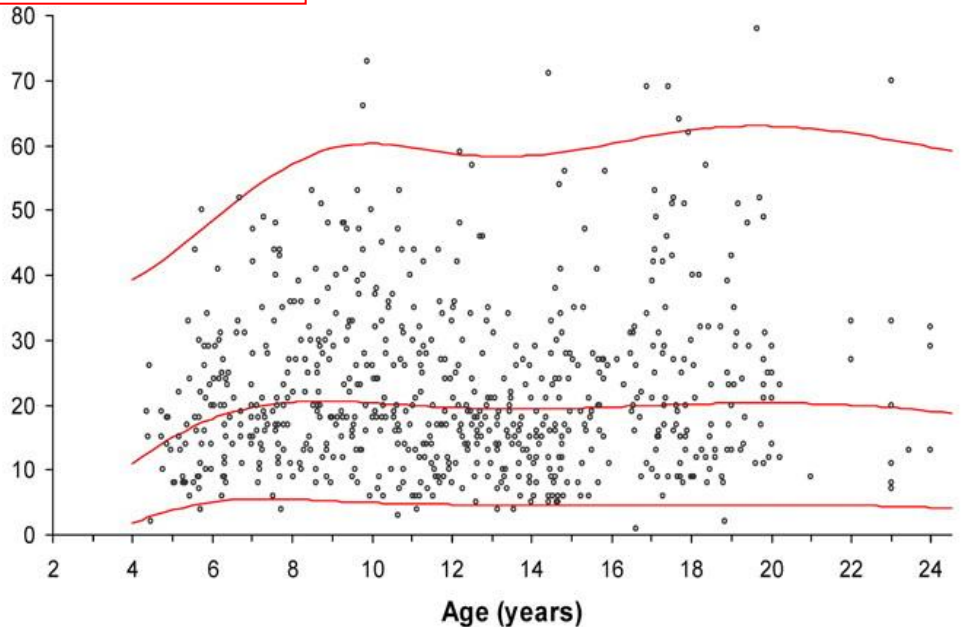
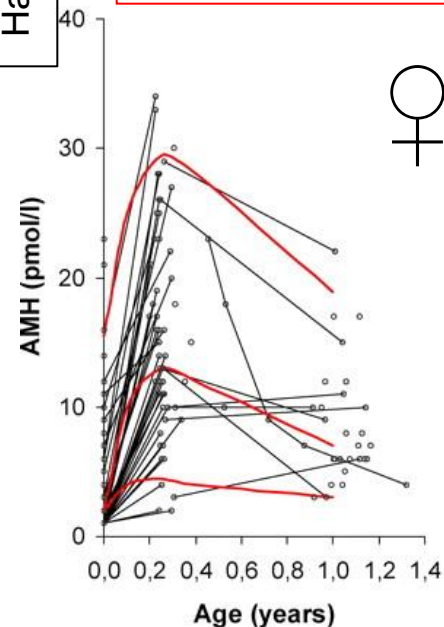
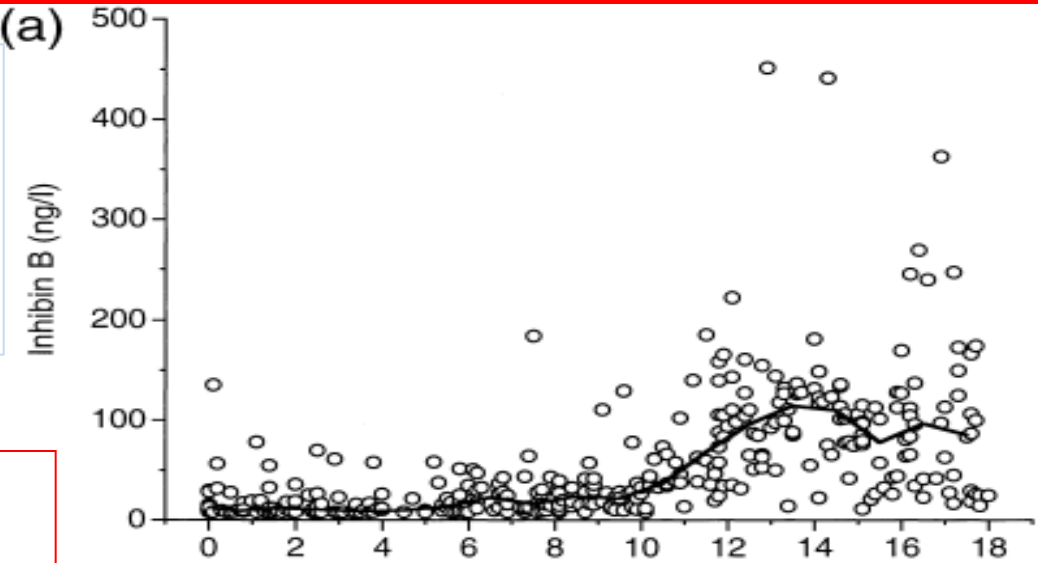


Anti-Müller-Hormon & Inhibin B: Ovar-Marker

Hagen 2010, Crofton 2002

Inhibin B aus Granulosazellen, abhängig von Ovarfunktion & Menstruations-Zyklus

AMH ~ Follikelreserve (1° & präantrale)



♀ Inhibin B < 20 ng/L ≈ Hypogonadismus

15-Jährige \leq B2, HH = keine Menarche nach 2.5 Jahren

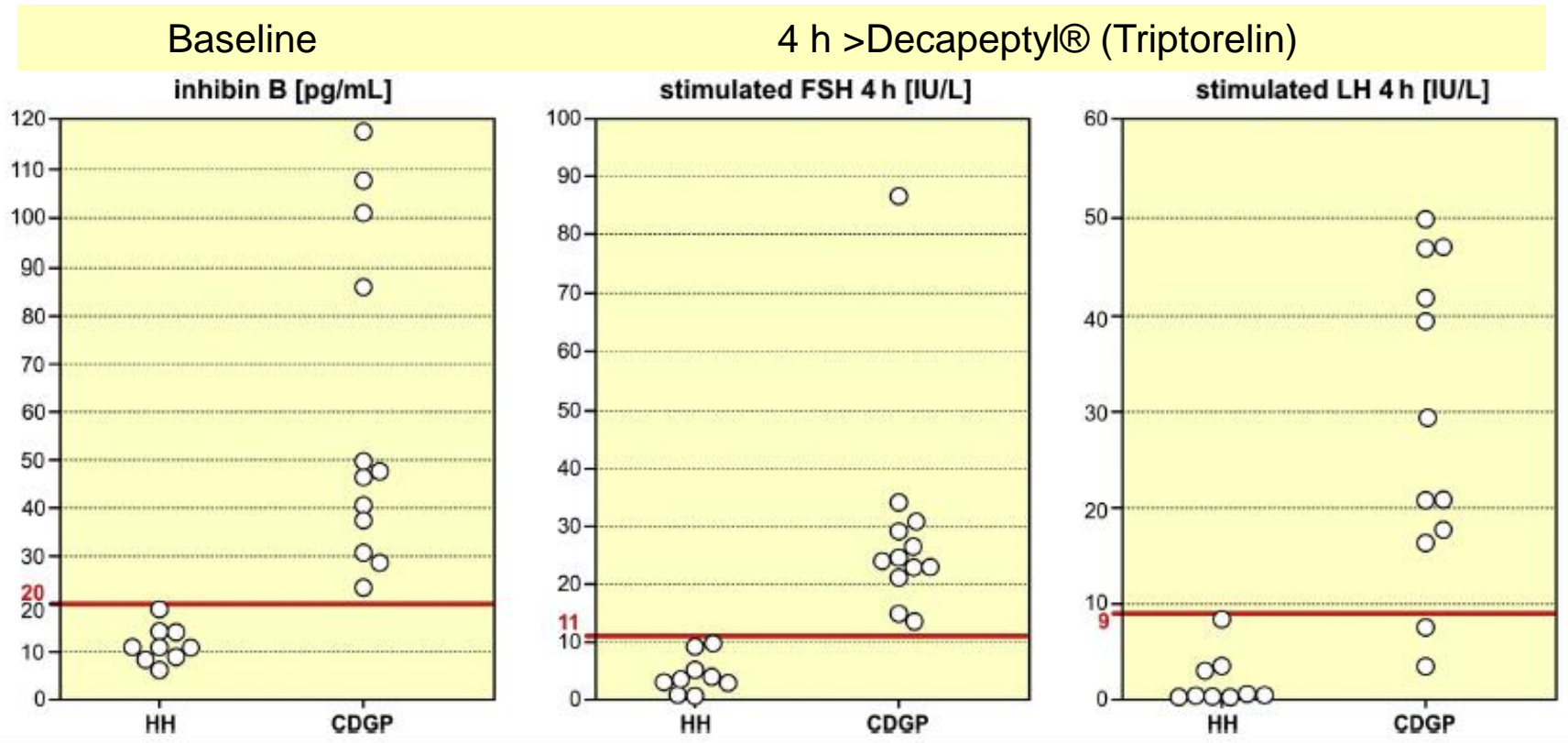


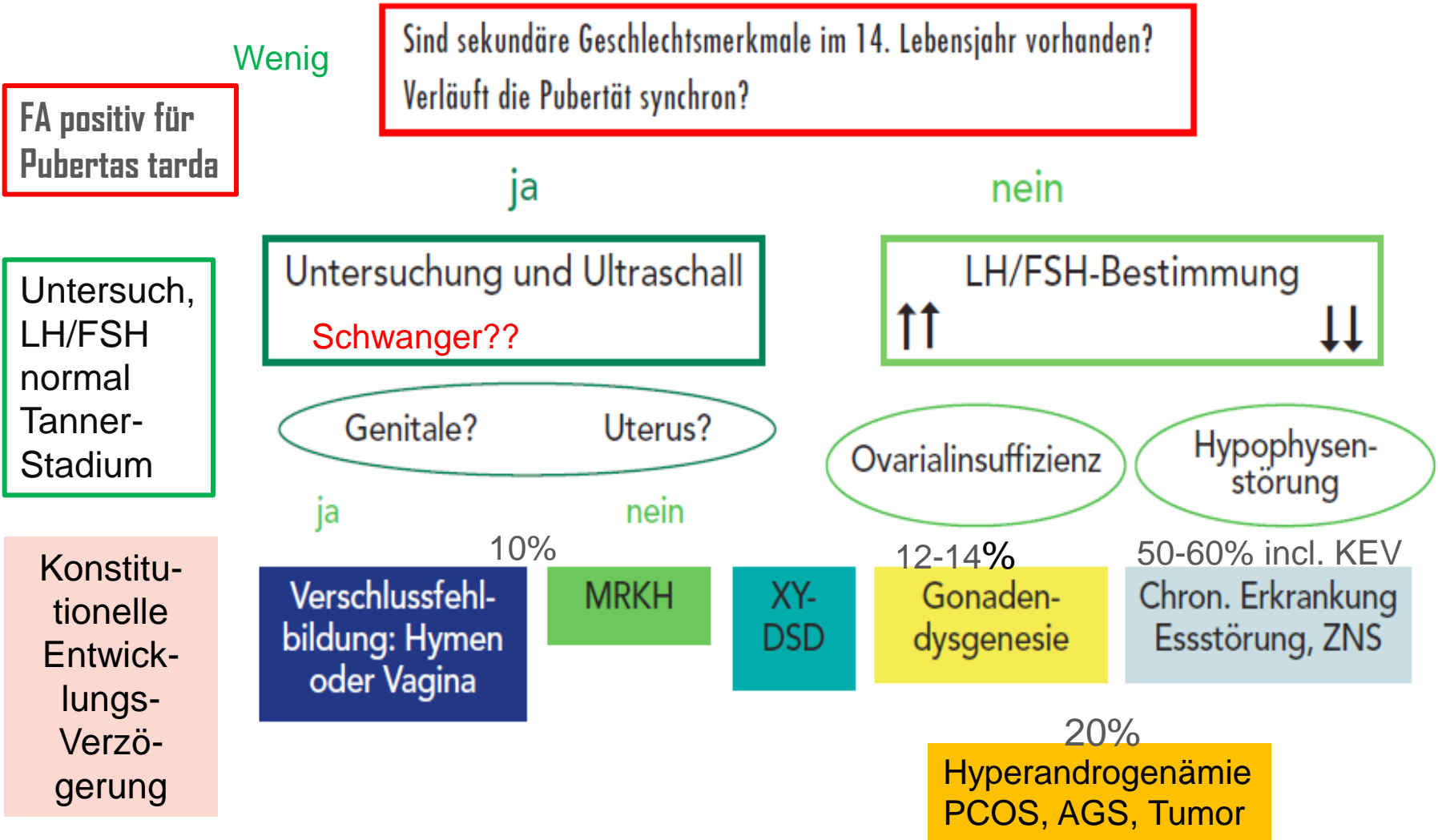
Figure 2. Comparison of individual serum hormone concentrations of girls with HH and CDGP at first presentation. Stimulation was performed by subcutaneous injection of 0.1 mg of triptorelin. The cut-off values calculated by receiver operating characteristic analysis are indicated.

Konstitutionelle Verzögerung von Wachstum und Pubertäts-Entwicklung KEV

- Eine Normvariante, verzögerte Aktivierung des LHRH-Pulsgenerators
- Positive Familienanamnese in 70 - 80% (Sedlmeyer 2002, Pitteloud 2019);
- m:f = 2:1 bis 5:1 => Jungen suchen häufiger ärztliche Hilfe?
- Grösse oft unter Perc.3, aber Wachstumsgeschwindigkeit meist normal für Reife
- Adrenarche auch verzögert
- Als Erwachsene normale Knochendichte (anders als Hypogonadismus)
- Endgrösse im Mittel 2.4 cm kleiner als Prognose!



Untersuchungsgang bei 1° Amenorrhoe unter 18 J.



Differential-Diagnosen der verzögerten Pubertät (%, US-Tertiärzentrum*)

1. “KEV” Constitutional Delay of Growth and Puberty (CDGP, 53%)
2. Funktioneller Hypogonadismus (19%):
 - Anorexia Nervosa, Malnutrition
 - Ausdauersportler
 - Zöliakie
 - M. Crohn
 - Wachstumshormonmangel, Hypothyreose, M. Cushing
 - Asthma
 - onkologische Erkrankungen
 - Stress/ Deprivation
 - Marihuana (? , Sims, Adolesc Health Med Ther. 2018; 9: 137)
3. Hypogonadotroper Hypogonadismus (HH, 12%)
4. Hypergonadotroper Hypogonadismus (13%)
 - Chromosomale Aberrationen (45X...),
 - Gonadentrauma /-torsion, Chemotherapie...

*Sedlmeyer JCEM 2002



1° Amenorrhoe bei V.a. Hypogonadotropem Hypogonadismus

- Männer \approx 3-10x > Frauen
- \approx 65 % familär
- Meist normale Grösse, verzögerte Knochenreife ab Pubertätsalter
- Normale Adrenarche

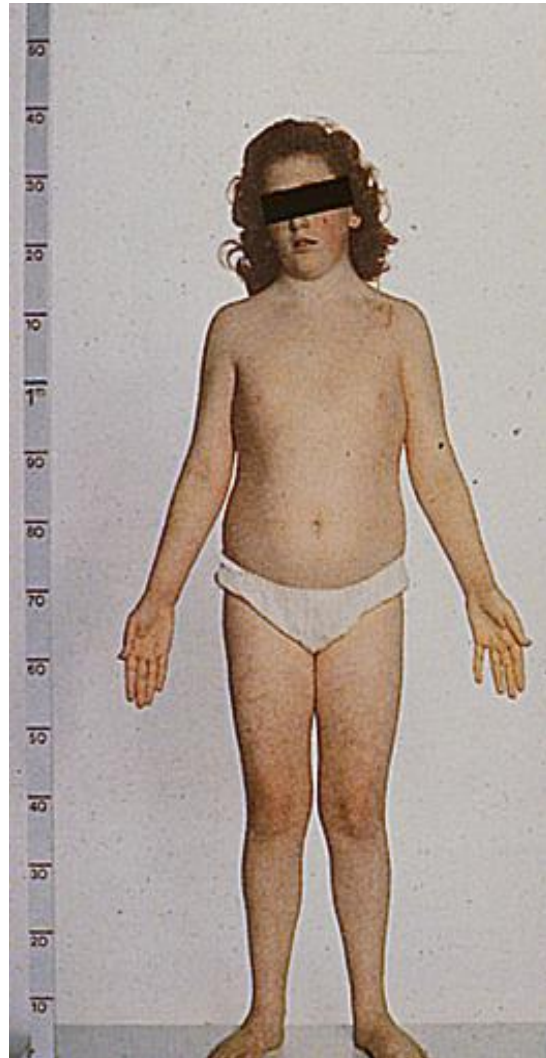
Klinische Untersuchung wichtig:

- Eunuchoide Proportionen (Armspann 5cm > Grösse)
- Anosmia/ Hyposmia (Kallmann-Syndrom)
- Dymorphiezeichen?
- Neurostatus, Fundus (ZNS-Tumor?)
- Assoziierte Malformationen
 - Gaumenspalte, Hypodontie, Schwerhörigkeit, Synkinesie...

=>Molekular-Genetik > 18J.



Ulrich-Turner-Syndrom



- Mangelgeburt,
- fortbestehender Kleinwuchs,
- **fehlende Pubertät & -**
- **Wachstumsschub**
- & weitere Zeichen
- breiter Thorax und Hals
- Hand- Fuss-Ödeme
- Antimongoloide Lidachse
- Herz-
- Nierenfehlbildungen
- 1° oder 2° Amenorrhoe

Differentialdiagnosen bei 1° Amenorrhoe durch Pubertätsverzögerung

1. Constitutional delay in growth and puberty

2. Hypogonadotropic hypogonadism

Functional hypogonadotropic hypogonadism

- Chronic disease
- Endocrine disease: hypothyroidism, GH deficiency, etc.
- Hypothalamic amenorrhea: anorexia nervosa, competitive sports & excess stress

Permanent hypogonadotropic hypogonadism

- Isolated gonadotropic deficiency
 - Mutations of GnRH, GnRH-Rc, Kiss-1, Kiss-1-Rc, TAC3 neurokinin B, and TAC3-Rc
 - Kallmann syndrome: mutations of KAL1, FGF8, ProKr, and ProKr-Rc
- Multiple pituitary hormone deficiency: HESX1, PROP-1, SOX-2, SOX-3, LH-X3, LH-X4-mut.
- With genetic syndromes (Prader-Willi, Laurence-Moon, **CHARGE** etc.)

3. Hypergonadotropic hypogonadism

Congenital

- 46 XX-syndromic/non-syndromic
- 45 X: ovarian dysgenesis, Ullrich-Turner-Syndrome
- 46 XY: DSD

Acquired

- Radio-, chemotherapy
- Chronic disease
- Auto-immune disease
- Environmental endocrine chemical disruptors

4. Idiopathic



Therapie bei ♀ Hypogonadismus

- Östradiolbenzoat Bichsel (Tropfen®), oder 17β-Östradiol (aus Estrofem®: Kps. herstellen)
 - 0.2-0.3 mg (10ug/kg)/d 6-12 Mon. ab SA 12 J.
 - um 0.2 mg steigern alle 6 Mon.
 - 1 – 2 mg/d Dauerdosis, durchgehende Therapie!
- Dann auch cutane Therapie: z.B. Divigel®
- Priming: 0.3 – 0.8 mg 6-12 Mon. dann Spontanfortschritt?
- Zyklisch mit Gestagen ab Spotblutungen bzw. 1 mg Östradiol :
 - Dydrogesteron 10 mg (Duphaston®): Tag 15-28 des Zyklus
- Kombinationspräparate
 - Femoston® 1/10, 2/10 (1-2 mg Östradiol & Dydrogesteron 10mg nach 14d)
 - Cyclacur ®, 2 mg Östradiol & 0.5 mg Norgestrel, 2 mg Estrogel in Pause



Schlussfolgerung Pädiatrie

- Ursache der 1° Amenorrhoe suchen,
- Genetische, organische und funktionell.extraendokrine Störungen ausschliessen oder behandeln.
- Hypogonadotroper Hypogonadismus (HH) lässt sich nur schwer von Konstitutioneller/ familiärer Verzögerung bei Jugendlichen abgrenzen, daher abwarten und intermittierend Therapie beginnen
- HH geht mit normalem Wachstum & Adrenarche einher und oft finden sich dysmorphe Zeichen bei zugrundeliegender syndromaler ERkrankung.
- Inhibin B (AMH) ist deutlich erniedrigt bei HH.

Danke!



