

Nemocnice Na Bulovce

**Certifikovaný kurz dětská gynekologie**  
**Atestační práce**

Nemocnice Na Bulovce

Gynekologicko-porodnická klinika

Přednosta kliniky: Doc. MUDr. Michal Zikán, PhD.

## Atestační práce

### Předčasné ovariální selhání

Autor: MUDr. Müllerová Monika

Vedoucí práce: MUDr. Neumannová Helena

Pracoviště vedoucího práce: Gynekologicko-porodnická klinika, Nemocnice Na Bulovce

Praha, září 2017

Obsah:

- I. ÚVOD.
- II. DEFINICE.
- III. ETIOLOGIE.
- IV. PŘÍZNAKY.
- V. DIAGNOSTIKA.
- VI. ANAMNÉZA.
- VII. KLINICKÁ VYŠETŘENÍ.
- VIII. DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA.
- IX. LÉČBA.
- X. KAZUISTIKY.
- XI. ZÁVĚR.
- XII. SEZNAM ZKRATEK.
- XIII. POUŽITÁ LITERATURA.

## I. ÚVOD.

Předčasné ovariální selhání (POF – premature ovarian failure) je onemocnění, pro které se v literatuře vyskytuje řada názvů. Jako první byl popsán termín primární ovariální insuficience (POI - primary ovarian insufficiency) Fullerem Albrightem v roce 1942. Albright ho charakterizoval jako onemocnění s vysokými „postmenopauzálními“ hladinami folikulostimulačního hormonu (FSH), zároveň nízkými hladinami estrogenů a amenorrhoeou u mladých žen (6).

Termín předčasné ovariální selhání se poprvé objevil v šedesátých letech 20. století (6).

Termín předčasné ovariální selhání sice nepřesně vyjadřuje tento stav z hlediska možné obnovy funkce vaječníků, ale je dobře pochopitelný pro pacientky a patří doposud k nejvíce používanému v literatuře. Termín primární ovariální insuficience zřejmě lépe charakterizuje samotný stav. Dosud však neexistuje konsenzus v používání jednotného názvu (1).

Incidence předčasného ovariálního selhání neustále vzrůstá. V současné době postihuje asi 1% žen před 40. rokem věku, 0,1% žen před 30. rokem věku a 0,01% žen ve věkové skupině do 20 let. Prevalence POF se také liší podle etnické příslušnosti. Ve věkové skupině kolem 40let se vyskytuje u 1,4% Afroameričanek a Hispánek, u 1% bělošek, u 0,5% Číňanek a 0,4% Japonek (2).

## II. DEFINICE.

Předčasné ovariální selhání je definováno jako předčasná porucha funkce vaječníků, charakterizována nepřítomností menarche (primární amenorrhoeou) nebo sekundární amenorrhoeou trvající nejméně 4 měsíce, spojenou se ztrátou folikulů před 40. rokem věku (1).

Klinickou manifestací je hypergonadotropní hypogonadismus.

V laboratorním nálezu je POF charakterizováno sníženou koncentrací ovariálních hormonů (estradiol, AMH – anti-Mülleriánský hormon, inhibin B) a zvýšenou koncentrací gonadoliberinů (FSH, LH) ve dvou po sobě jdoucích odběrech. Rozstup mezi jednotlivými odběry by měl být alespoň 1 měsíc.

Asi u 5-10% žen se může jednat o přechodný stav a je popisováno i spontánní otěhotnění (6, 12).

### III. ETIOLOGIE.

Předčasné ovariální selhání je z hlediska etiologie značně heterogenní onemocnění. Současné poznatky o etiopatogenezi onemocnění poukazují na několik skupin příčin. Přesný mechanismus vzniku POF je však dosud neznámý a až u 50% pacientek s předčasným ovariálním selháním zůstává příčina onemocnění neobjasněna (8).

Mezi základní příčiny vzniku POF patří chromozomální poruchy, autoimunitní onemocnění a iatrogenní vlivy kam řadíme především gonadotoxický účinek léčby nádorových onemocnění, účinek imunosupresivní léčby autoimunit a po transplantacích, chirurgické zákroky na vaječnicích, účinek toxických látek z prostředí (kouření, vliv těžkých kovů, rozpouštědel, pesticidů apod.) (7).

Hlavní příčiny se také liší podle období života ženy, ve kterém předčasné ovariální selhání nastane.

Manifestace POF v období před menarche je především důsledkem chromozomálních abnormalit nebo iatrogenních vlivů (především aplikace protinádorové léčby či chirurgických zákroků v malé pánvi).

Krátce po menarche se manifestuje POF zejména v důsledku gonádové dysgeneze.

Ve vyšším věku se na POF podílejí nejvíce autoimunitní poruchy (8).

#### Chromozomální poruchy

U žen s předčasným ovariálním selháním ve věku do 30 let jsou velmi často nacházeny chromozomální odchylky. Proto se u žen s hypergonadotropním hypogonadismem mladších 30 let doporučuje vyšetření karyotypu (1,7).

Nejčastějšími příčinami jsou abnormality chromozomu X. Mezi ně řadíme Turnerův syndrom, mozaicismus 45X, delecii a translokaci chromozomů a syndrom fragilního X.

Turnerův syndrom je porucha, při které chybí nebo je defektní jeden chromozom X. Ovaria jsou u těchto žen založena normálně, dochází však k rychlé ztrátě folikulů. Rychlost ztráty závisí na stupni genetické poruchy. U klasického Turnerova syndromu 45X se ovaria do 10let věku změní ve vazivové proužky. Ženy s mozaikou Turnerova syndromu mohou mít menarche a několik let pravidelně menstruuovat (5).

Druhou nejčastější příčinou POF je premutace FMR1 genu uloženého na X chromozomu. Samotná mutace FMR1 genu je zodpovědná za syndrom fragilního X (1). Jedná se o onemocnění, pro které je specifická abnormalita a to fragilita v části dlouhých ramen chromozomu X. Je nejčastější genetickou příčinou mentální retardace a ženy s tímto onemocněním trpí předčasným ovariálním selháním až ve 25% (8).

Další možnou příčinou POF jsou polyzomie pohlavních chromozomů (47,XXX, 48,XXXX, 49,XXXXX) a jejich mozaiky (46,XX/47,XXX). U těchto jedinců existuje možnost normální fertility. Se vzrůstajícím počtem X chromozomů klesá intelekt a sociální dovednosti.

Velké genomové studie odhalily řadu genů asociovaných s POF. V současné době však neexistuje jednoznačný genetický koncept rozvoje POF (2).

#### Autoimunitní onemocnění

Další příčinou rozvoje POF mohou být autoimunitní mechanismy nebo přímo autoimunitní onemocnění. Uvádí se, že přibližně 15-20% případů POF lze přičíst autoimunitám (1).

Jedná se o autoimunitní postižení ovarií v rámci polyglandulárních syndromů (autoimunitní thyroiditida, diabetes mellitus I. typu, hypoparathyreoza...), kdy jsou nacházeny cirkulující protilátky proti steroidogenním buňkám, jejich specifita je však nízká. Stanovení antiovariálních protilátek proto není doporučeno v algoritmu vyšetření pacientek s podezřením na POF (1,2).

Dalšími protilátkami uplatňujícími se v rozvoji POF jsou protilátky proti FSH receptoru. Je to velmi vzácná příčina POF, kdy je ovarium rezistentní na vysoké koncentrace FSH. U těchto pacientek je nacházeno větší množství folikulů, takže spontánní nebo indukovaný návrat ovariální funkce je možný (2).

K postižení ovarií může také dojít při systémových autoimunitách jako je lupus erythematosus, revmatoidní artritida, myastenia gravis, alopecie, vitiligo atd.. Stejně tak léky používané v léčbě systémových autoimunit mohou vést k postižení funkce ovarií, proto je někdy velmi složité odlišit základní příčinu (1,2).

#### Iatrogenní vlivy

##### Gonadotoxický účinek léčby nádorových onemocnění

Až 10% žen u kterých je zjištěna malignita se nachází ve fertilním věku. U 70-90% těchto žen patří POF mezi dlouhodobé následky chemoterapie, radioterapie či kombinace obou léčebných modalit (10).

Riziko postižení ovarií je obecně dáno typem nádoru a z toho vyplývajícími specifiky protinádorové léčby. Riziko předčasného ovariálního selhání závisí na použitém cytostatiku, léčebném režimu, celkové dávce a podstatnou roli hraje věk v době protinádorové terapie. Je prokázáno, že čím je pacientka při léčbě starší, tím dříve se projeví selhání ovariální funkce. Zralé pohlavní buňky jsou pro tuto léčbu citlivější než buňky nezralé.

Chemoterapie může způsobit poškození ovarií dvěma mechanismy a to postižením maturace folikulů, ztrátou primordiálních folikulů nebo obojím. Existují dvě základní prevence poruchy ovariálních funkcí u onkologických pacientek. První možností je farmakologická ochrana ovarií pomocí aplikace GnRH-analog. GnRH-analoga vedou k inhibici folikulogeneze převedením ovarií do prepubertálního stavu down-regulací receptorů pro gonadotropiny a tím ke zvýšení resistance ovaria k chemoterapii. Další možností je kryoprezervace embryí, oocytů nebo ovariální tkáně před zahájením chemoterapie (10,11).

Mezi iatrogenní příčiny poškození ovariálních funkcí dále řadíme poškození ovarií během chirurgických zákroků v malé pánvi a je třeba se na provedené operace při odběru anamnézy aktivně ptát.

Za spíše hypotetickou příčinu poškození ovarií jsou považována virová či bakteriální onemocnění. Destruktivní vliv virů byl zdokumentován pouze u oophoritis při parotitidě. Většina infekčních poškození má však reverzibilní charakter (7,8).

#### IV. PŘÍZNAKY.

Základním klinickým příznakem pro předčasné ovariální selhání je nepřítomnost menstruace (amenorrhoea). Nepřítomnost menarche do 15.roku věku dívky (primární amenorrhoea) nebo ztráta menstruace minimálně na 4 a více měsíců (sekundární amenorrhoea) u dívky či ženy, která již menstruovala. Klinický obraz se liší především podle věku v době stanovení diagnózy (1,2).

Pokud se jedná o selhání funkce vaječnicků ještě před nástupem puberty je dominantním příznakem nepřítomnost pubertálního vývoje a s tím spojená primární amenorrhoea. V klinickém obraze je charakteristická nepřítomnost vývoje sekundárních pohlavních znaků. Může být však přítomen mírný hirsutismus vyvolaný účinkem adrenálních androgenů. Při ultrazvukovém vyšetření nejčastěji nacházíme hypoplastickou dělohu a ovariální tkáň bez jakékoliv folikulární aktivity (1,6).

Pokud dojde k selhání funkce vaječnicků v období po pubertě, je klinický obraz předčasného ovariálního selhání charakterizován typickou manifestací klimakterického syndromu stejného jako u fyziologické menopauzy (6).

Klimakterické příznaky lze rozdělit na vegetativní, organické a metabolické. Mezi vegetativní příznaky se řadí poruchy vazomotorické a psychosociální. K vazomotorickým příznakům patří návaly horka, pocení, intolerance tepla. K psychosociálním příznakům patří především změny nálad, poruchy spánku, sklon k depresivnímu ladění, snížení výkonnosti, únava, poruchy soustředění. K organickým příznakům řadíme nárůst hmotnosti, zvýšení podílu abdominálního tuku, změny kvality pokožky a vlasů, ztrátu kostní hmoty, změny libida, suchost sliznic vyvolávající vaginální dyskomfort, změny statiky pánevního dna a s ním související vyšší riziko rozvoje inkontinence. Mezi metabolické pak řadíme zvýšení rizika kardiovaskulárních onemocnění, změny lipidového metabolismu, poruchu glukózové tolerance a inzulinové resistance. K hodnocení intenzity potíží se používají četné dotazníkové studie, z nichž nejpoužívanější je MRS (menopause rating scale). Jednotlivé hodnotící škály lze využít i pro hodnocení intenzity obtíží u pacientek s předčasným ovariálním selháním (2,9).

## V. DIAGNOSTIKA.

Do diagnostického algoritmu předčasného ovariálního selhání patří odběr podrobné anamnézy, fyzikální a klinické vyšetření gynekologem včetně ultrazvukového vyšetření malé pánve.

Z laboratorních vyšetření pak odběr základního hormonálního profilu (FSH, LH, estradiol, prolaktin, AMH), vyšetření štítné žlázy (TSH, fT4), vyšetření nadledvin, vyšetření přítomnosti autoimunitních onemocnění.

U žen mladších 30 let je doporučeno vyšetření karyotypu.

Ze zobrazovacích metod lze mimo ultrazvukového vyšetření malé pánve a břicha také využít MRI tureckého sedla k vyloučení léze hypofýzy. Z dalších pomocných vyšetření se uplatňuje například denzitometrie ke stanovení hustoty kostní hmoty.

## VI. ANAMNÉZA.

Anamnestické údaje by se měly zaměřit na průběh menstruačního cyklu – menarche, pravidelnost cyklu, primární či sekundární amenorrhoeu. Další otázky by měly směřovat ke zjištění případných projevů vyhasínání ovariální funkce, jako jsou návaly horka, noční pocení, palpitace, poruchy spánku, poruchy nálady, suchost sliznic atd.

Důležité jsou informace o prodělaných či chronických onemocněních, informace o chirurgických operacích v oblasti malé pánve nebo o absolvované onkologické léčbě.

Až 10% pacientek udává ve své anamnéze familiární výskyt předčasného ovariálního selhání (2).

## VII. KLINICKÉ VYŠETŘENÍ.

Klinické vyšetření se zaměřuje na popis sekundárních pohlavních znaků, aspekci zevního genitálu. Následuje provedení vaginoskopie či vyšetření ve spekulích za účelem popisu genitálu, případně odběr hormonální cytologie.

Důležitým vyšetřením je provedení ultrazvukového vyšetření malé pánve, kde se zaměřujeme na popis velikosti a tvaru dělohy (často nacházíme dělohu hypoplastickou), výšku endometria a popis velikosti ovaríí, včetně popisu folikulárního aparátu. Během ultrazvukového vyšetření nezapomínáme na vyšetření přítomnosti obou ledvin.

V sonografickém nálezu POF jsou často nacházeny malé vaječníky bez průkazu rostoucích folikulů (zaměřujeme se na popis antrálních folikulů). Avšak až u 50 % žen s POF lze při vaginálním ultrazvukovém vyšetření folikulární aktivitu prokázat. Tento nález však u pacientek s laboratorně prokázaným POF nezvyšuje pravděpodobnost spontánního otěhotnění ani úspěšnost ovariální stimulace (1,6).



Morfologické vyšetření z ovariální biopsie bylo zvažováno jako metoda ke zjištění ovariální rezervy, nepřináší však dostatečnou informaci vzhledem k nerovnoměrnému rozložení folikulů v ovariu. Proto se provedení biopsie ovarií v diagnostickém algoritmu POF nedoporučuje (6).

Ostatní laboratorní i zobrazovací vyšetření doporučujeme s ohledem na diferenciální diagnostiku a to dle klinické manifestace v době vyšetření.

## VIII. DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA.

Při diagnostice POF je nutné vyloučit všechny ostatní příčiny amenorrhoe.

Na prvním místě je vyloučení gravidity stanovením koncentrace hCG.

Dále se může jednat o postižení hypofýzy (adenomy s nadprodukcí hormonů, nejčastěji prolaktinom, afunkční adenom utlačující stopku hypofýzy nebo onemocnění poškozující funkci hypofýzy). U těchto stavů jsou nacházeny normální nebo snížené koncentrace gonadotropinů. Vhodným vyšetřením k upřesnění diagnózy je provedení MRI tureckého sedla.

Další příčinou může být hypotalamická amenorrhoea indukovaná stresem, intenzivním cvičením, váhovým úbytkem, mentální anorexií či bulímií, obezitou, závažným systémovým onemocněním (renální insuficience, jaterní poruchy, kardiální insuficience, chronické střevní záněty). V těchto případech bývají nalezeny normální nebo mírně snížené koncentrace gonadotropinů.

U syndromu polycystických ovarií je charakteristická vyšší koncentrace androgenů, zvýšené hladiny LH, nízké nebo normální hladiny FSH, zvýšený poměr LH/FSH (v typických případech 2:1) a charakteristický ultrazvukový nález.

U pacientek s primární amenorrhoeou je nutné vyloučit vývojové poruchy a poruchy pohlavní diferenciaci. Až 10% primárních amenorrhoeí je zapříčiněno syndromem testikulární feminizace (7,8).

## IX. LÉČBA.

Péče o pacientku s předčasným ovariálním selháním zahrnuje dvě základní oblasti. První je substituce hormonálního deficitu, tedy léčba symptomů spojených s POF a předcházení jeho pozdním následkům. Druhou oblastí je léčba neplodnosti (1,6).

Substituce hormonálního deficitu

Přístup k nahrazení hormonálního deficitu u žen s POF musí být komplexní a zohledňovat příčinu rozvoje POF, věk pacientky, potíže pacientky a její osobní preference (2).

K léčbě hormonálního deficitu lze využít kombinovanou orální kontracepci (COC-combinated oral contraception) nebo hormonální substituční terapii (HRT-hormonal replacement therapy) (1,2).

Z dlouhodobých studií se zdá HRT pro terapii POF výhodnější než COC, především pro nižší množství estrogenů obsažené v HRT a její menší metabolický vliv zejména na parametry hemokoagulace a metabolismus sacharidů (9).

Důležitou součástí substituce žen s POF by měla být i substituce androgenů. Pro samotný průběh a prognózu onemocnění není nezbytná, ale měla by být zvažována výběrově u pacientek se snížením libida a sexuální dysfunkcí (6).

Pacientce je třeba podrobně vysvětlit rizika spojená s hormonálním deficitem a také rizika a prospěch s užíváním substituce.

### Léčba neplodnosti

Nejspolehlivější a nejúspěšnější metodou dosažení těhotenství u žen s POF je in vitro fertilizace s využitím darovaného oocyty spolu s estrogen-gestagení přípravou endometria. V řadě zemí je ale z náboženských, právních či etických důvodů darování oocytů prakticky nemožné. Stimulace ovulace gonadotropiny je u žen s POF neúčinná (13). V centrech asistované reprodukce se u žen s POF udává úspěšnost početí s darovaným oocytem 40-50% na cyklus (12).

U 5-10% žen zůstává šance na spontánní otěhotnění (6,12). Tato šance je závislá především na etiologii vzniku předčasného ovariálního selhání u dané pacientky.

Druhou rovinou problematiky v oblasti neplodnosti je péče o ženy, které podstupují léčbu pro nádorové onemocnění, která s sebou nese riziko rozvoje POF. Pro tyto pacientky existuje několik přístupů k zachování možnosti těhotenství v budoucnosti. Jedná se o farmakologickou ochranu gonád pomocí GnRH-analog a také kryoprezervaci embryí, ovariální tkáně nebo oocytů.

Kryoprezervace embryí je nejčastěji používanou metodou pro zachování plodnosti. Nevýhodou této metody je nutnost stimulace ovarií a tím posunutí onkologické léčby o 2-3 týdny, proto je nevhodná u nemocí, kde je nutné zahájit léčbu co nejdříve. Neméně závažným legislativním a etickým omezením, je nutnost existence partnera pacientky, který musí písemně souhlasit s poskytnutím spermií a jejich následným použitím (15).

Relativně novou možností pro mladé dívky, či ženy bez partnera je kryoprezervace oocytů. Odběr a zmrazení oocytů lze provést i bez předchozí hormonální stimulace ovarií.

Samotná kryoprezervace oocytů je velmi složitá, s velkým procentem poškozených oocytů a to především vzhledem k riziku vysychání cytoplasmy. S rozvojem metody vitrifikace má v současné době kryoprezervace oocytů vysokou úspěšnost a je pravděpodobné, že v budoucnosti postupně nahradí kryoprezervaci embryí (1,10). Vitrifikace je metoda ultrarychlého mražení, kdy se vzorek ponoří do tekutého dusíku o teplotě -196C a dojde tak k přechodu vzorku z tekutého do pevného stavu bez tvorby krystalů (15).

Další možností je kryoprezervace ovariální tkáně a její následná transplantace po vyléčení základního onkologického onemocnění. Odběr ovariální tkáně se provádí většinou laparoskopicky. Lze odebrat celé ovarium nebo několik vzorků ovariální tkáně. Následnou autotransplantaci ovariální tkáně dělíme podle místa uložení na ortotopickou a heterotopickou. Při ortotopické transplantaci ukládáme štěp do malé pánve, při heterotopické transplantaci se štěp ukládá do podkoží, nejčastěji předloktí nebo podbřišku (15). Tato metoda však s sebou nese ale i riziko relapsu onkologického onemocnění, tak jak je například popsáno u leukémie, kde hrozí riziko metastatického postižení ovariální tkáně již v době stanovení diagnózy leukémie (10,11). Jednotlivé případy narození zdravých dětí po autotransplantaci ovariální tkáně jsou již zdokumentovány (14).

## X. KAZUISTIKY.

### KAZUISTIKA č.1

Pacientka L.K. vyšetřena poprvé v naší ambulanci ve 13,5 letech. Sledována pediatrem pro poruchu růstu. Výška pacientky na růstovém grafu pod 3. percentilem. Kostní věk ale odpovídá kalendářnímu věku.

Menarche od 12let, menses jsou pravidelné. V somatickém nálezu patrné zkrácené končetiny.

Objektivní nález: výška 148cm váha 53kg, M3 P vyholena A vyholena. UZ děloha AVF 73x31mm, endometrium homogenní 6mm, P ovarium 28x17mm s drobnými folikly, L ovarium 29x18mm s dominantním foliklem 11mm, malá pánev bez volné tekutiny. Ledviny obě obvyklého tvaru i uložení.

Hormonální profil: FSH 4,6 IU/l, estradiol 0,15 nmol/l, AMH 1,02 ng/ml, TSH, fT4 v normě.

Provedeno genetické vyšetření s odběrem karyotypu, kde FISH 91,5% monosomie X, 4% trisomie XXX, 7,5% 46XX. Karyotyp 45X/47XXX.

Na základě výsledků bylo doplněno kardiologické vyšetření s normálním nálezem.

Terapie: Pacientka je v současné době bez potíží, menses jsou pravidelné. S ohledem na možnost budoucí gravidity byla pacientka zařazena do programu pro kryoprezervaci oocytů, který byl již proveden. Odběr oocytů byl schválen a plně hrazen zdravotní pojišťovnou.

### KAZUISTIKA č.2

15ti letá slečna A.N. přichází do ambulance s maminkou pro sekundární amenorrhoeu.

Menarche udává ve 13ti letech, menses jsou zcela nepravidelné, nyní 7měsíců bez menses. S ničím jiným se neléčí.

Objektivní nález: výška 165cm váha 64kg, M3 P4 A2. Zevní genitál klidný, hymen anularis intactus. Per rektum děloha drobná, adnexa nehmatná. UZ děloha hypoplastická 37x19mm, endometrium do 2mm, P ovarium drobné, L ovarium se nezobrazuje, malá pánev bez volné tekutiny. Ledviny obě obvyklého tvaru i uložení.

Do výsledku hormonálního vyšetření pacientce zkusmo nasazeny gestageny k vyvolání menses, bez úspěchu.

Hormonální profil: FSH 119,3 IU/l, estradiol 0,04 nmol/l, AMH 0,02 ng/ml, testosteron 1,2 nmol/l, SHBG 26,5nmol/l, TSH, fT4 v normě.

Doplňeno genetické vyšetření karyotypu, kde normální karyotyp 46XX.

Terapie: HRT – Divine, pacientka toleruje velmi dobře.

### KAZUISTIKA č.3

28letá žena O.A. byla odeslána svým registrujícím gynekologem pro sekundární amenorrhoeu, vysoké FSH a nulový estradiol k dovyšetření.

Pacientka udává menarche ve 12ti letech, pro nepravidelný cyklus v 15ti letech nasazena HAK, při pokusu o vysazení ve 20ti letech se objevily návaly, pocení a amenorrhoea, proto navrácena HAK. Nyní HAK vysazena 8 měsíců. Od vysazení pacientka udává amenorrhoeu, únavu, návaly, pocení, hypertrichózu horního rtu, suchost při pohlavním styku.

Pacientka současně nyní léčena pro chronické průjmy, intoleranci laktózy a nález lymfocytární kolitidy, nasazen Cortimed. Dále sledována 7let pro hypothyreosu na substituční terapii Letroxem.

Objektivní nález: astenický habitus, výška 165cm, váha 40kg, M3 P vyholena A vyholena. Vulva klidná, čípek hladký, gracilní, palpačně děloha drobná, adnexa bez palpační resistance. UZ děloha AVF 53x21mm, endometrium 1mm, ovaria drobná, bez folikulární aktivity, připomínající vazivové pruhy, malá pánev bez volné tekutiny. Ledviny obě obvyklého tvaru i uložení.

Hormonální profil: FSH 91,2 IU/l, LH 52,8 IU/l, estradiol 0 pmol/l, progesteron 1 nmol/l prolaktin 5,9 ug/l, testosteron 0,88 nmol/l, androstendion v normě.

Diferenciálně diagnosticky zvažována malnutrice, POF a dysgeneze gonád.

Vyšetření: odběr karyotypu, FISH, sy Fragilního X a trombofilních mutací.

Výsledky: normální karyotyp 46,XX, prokázaná mutace MTHFR v heterozygotní konstituci.

Terapie: Pacientce navržena léčba pomocí HRT, tu však pacientka zatím odmítla. Nyní navštěvuje nutriční ambulanci. Těhotenství neplánuje. Doporučeno doplnění denzitometrie.

#### KAZUISTIKA č.4

18ti letá slečna A.Š. byla vyšetřena v naší ambulanci pro sekundární amenorrhoeu.

Menarche pacientka udává ve 13 letech, do 15ti let menses nepravidelné a od 16ti let úplná amenorrhoea. Poslední rok se rozvíjí příznaky jako návaly, pocení, nespavost a poruchy nálady. Hormonální léčbu nikdy neužívala. Pacientka současně sledována a hematologii pro trombofilní mutace FV a FII, obě v heterozygotní konstituci.

Objektivní nález: zevní genitál klidný, pochva prostorná, čípek hladký. Palpačně hypoplastická děloha, oblast adnex bez resistance. UZ AVF uteri 54x22mm, endometrium 2mm, ovaria bilat drobná, bez folikulární aktivity, malá pánev bez volné tekutiny. Ledviny obě obvyklého tvaru i uložení.

Hormonální profil: FSH 119,3 U/l, estradiol 0,06 nmol/l, TSH, fT4 v normě.

Karyotyp normální 46,XX.

Denzitometrické vyšetření v pásmu osteopenie.

Terapie: Po domluvě s hematologem nasazena HRT Divine v kombinaci s Godasalem 1x1tbl denně. Po 3 měsících léčby se pacientka cítí dobře, vegetativní příznaky odezněly, menses jsou pravidelné. Pacientka je během léčby HRT pravidelně sledována hematologem, dosud bez známek trombogeneze.

#### XI. ZÁVĚR.

Předčasné ovariální selhání je heterogenní onemocnění, které přináší řadu zdravotních problémů a rizik.

Je nutné myslet na to, že nasazení antikoncepce u dospívajících dívek může toto onemocnění dlouhodobě maskovat.

Stanovení diagnózy předčasného ovariálního selhání je pro pacientky často frustrující a je vhodné pacientkám nabídnout psychologickou intervenci.

Rychle se rozvíjející metody asistované reprodukce přinášejí naději na vlastní dítě i ženám s předčasným ovariálním selháním. Řešení otázky sterility by však nemělo být jediným cílem péče o pacientky. Substituce hormonálního deficitu je důležitá pro odstranění nepříjemných pocitů spojených s POF ale i pro snížení rizika pozdních následků jako je vyšší prevalence kardiovaskulárních onemocnění, neurodegenerativních onemocnění, osteoporózy a celkové předčasné mortality.

## XII. SEZNAM ZKRATEK.

AMH – anti-Müllerian hormone

COC – combined oral contraception

FMR1 gen – Fragile X mental retardation gene

FSH – follicle –stimulating hormone

GnRH – gonadotropin releasing hormone

hCG – human chorionic gonadotropin

HRT – hormon replacement therapy

LH – luteinising hormone

MRI – magnetic resonance imaging

MRS – menopause rating scale

POF – premature ovarian failure

POI – primary ovarian insufficiency

SHBG –sex hormone binding globulin

TSH – thyroid-stimulating hormone

### XIII. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.

1. Primary Ovarian Insufficiency - A Clinical Guide to Early Menopause. SANTORO, N., COOPER, A., 2016, p. 1-196. ISBN 978-3-319-22490-9.
2. Frontiers in Gynecological Endocrinology. Volume 4: Pediatric and Adolescent Gynecological Endocrinology. SULTAN, Ch., 2017, p. 68-96, 181-192. ISBN 978-3-319-41431-7.
3. Dětská gynekologie. HOŘEJŠÍ, J. a kol., 2017, s. 47-57, 148-158. ISBN 978-80-204-4027-3.
4. Pediatric and Adolescent Gynecology. SULTAN, Ch., 2012, p. 82-104. ISBN 978-3-805-59336-6.
5. Turnerův syndrom. ZAPLETALOVÁ, J., LEBL, J., Šnajderová, M. a kol., 2003, s. 67-97, 117-129. ISBN 80-7262-204-8.
6. Primary ovarian insufficiency. Clinical practice. NELSON, L., N Engl J Med. 2009, 360 (6), p. 606-616.
7. Williams Gynecology. SHORGE, J. et.al., 2008, p. 369-381. ISBN 978-0-07-147257-9.
8. Repetitorium gynekologie. KOLAŘÍK, D., 2008, s.306-355, ISBN 978-80-7345-138-7.
9. Moderní farmakoterapie v gynekologii a porodnictví. FAIT, T., ZIKÁN, M., MAŠATA, J., 2014, s. 62-67, 122-135. ISBN 978-80-7345-403-6.
10. Fertility preservation strategie in women undergoing chemotherapy for haematological malignancy. HUSER, M., JURÁNKOVÁ, E., CRHA, L. et al. Eur Clinics Obstet Gynaecol., 2008,2, p. 77-81.
11. Kryokonzervace ovariální tkáně – šance na záchranu fertility žen s nádorovým onemocněním. HUSER, M., JURÁNKOVÁ, E., CRHA, L. a kol. Čes Gynek, 2007, 72, s.68-73.
12. Diagnosis and management of ovarian disorders, ALTCHEK, A., DELIGDISCH, L., New York Academic Press, 2003, p. 169-179.
13. Terapeutické možnosti asistované reprodukce u perimenopausálních žen. HUDEČEK, R., VENTRUBA, P., CRHA, I. a kol. Prakt Gyn, 2006, 10(3), s. 105-107.
14. Children born after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue. A review od 13 live births. DONNEZ, J. et al., Ann Med., 2011,43(6), P.437-450.

15. Kryokonzervace ovariální tkáně u onkologických pacientek – 6let klinických studií.  
HUSER, M. ŽÁKOVÁ, J., CRHA, I. a kol., Čes Gynek, 2012, 77, s.118-122.