

¹ Ενδοκρινολόγος, ² Βιοπαθολόγος, Ιατρείο Μεταβολικών Επιπλοκών Κύησης, Δ' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Α.Π.Θ., «Ιπποκράτειο» Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

Εισαγωγή-Ορισμοί

Η μη φυσιολογική αιμορραγία της μήτρας χαρακτηρίζεται είτε από υπερβολική αιμορραγία κατά τη διάρκεια της εμμηνορρυσίας, ή από συχνές και ακανόνιστες αιμορραγίες, ή από το συνδυασμό των δύο παραπάνω καταστάσεων. Ως δυσλειτουργική αιμορραγία της μήτρας (Dysfunctional Uterine Bleeding-DUB) ορίζεται η μη φυσιολογική αιμορραγία χωρίς οργανική βλάβη. Η μη φυσιολογική αιμορραγία μπορεί να εμφανισθεί σε όλες τις ηλικίες, αλλά είναι ιδιαίτερα συχνή στην εφηβική ηλικία. Στην ηλικία αυτή, το 95% των περιπτώσεων μη φυσιολογικής αιμορραγίας οφείλεται σε DUB, η οποία είναι αποτέλεσμα της "ανωριμότητας" του άξονα υποθάλαμος - υπόφυση - ωθήκες.

Οι διαταραχές της εμμήνου ρύσεως είναι η δεύτερη σε συχνότητα γυναικολογική κατάσταση που οδηγεί τις γυναίκες στο Νοσοκομείο και επηρεάζει το ένα τρίτο σχεδόν των γυναικών της αναπαραγωγικής ηλικίας. Η δυσλειτουργική αιμορραγία είναι μια διάγνωση εξ αποκλεισμού. Η DUB είναι ωοθυλακιορρηκτική στο 10%, περίπου, των περιπτώσεων. Στις περιπτώσεις αυτές η αιμορραγία είναι βαριά και παρατεταμένη, αλλά χρονικά κανονική. Σχετίζεται με μια σειρά αγγειακών και αιμοστατικών διαταραχών που συμβάλλουν στην αυξημένη απώλεια αίματος. Η ανωοθυλακιορρηκτική DUB εμφανίζεται συχνότερα στην αρχή και στο τέλος της αναπαραγωγικής ηλικίας και είναι ακανόνιστη. Πρέπει να σημειωθεί ότι η ωοθυλακιορρηκτική δυσλειτουργική αιμορραγία δεν έχει ευρέως αναγνωρισθεί ως ξεχωριστή νοσολογική οντότητα. Η ανωοθυλακιορρηκτική αιμορραγία σχετίζεται με εμφανείς διαταραχές της ιστολογίας του ενδομητρίου, της αγγειακής μορφολογίας και ευθραυστότητας, καθώς και με αυξημένη αιματική ροή.

Όπως αναφέρθηκε, οι διακυμάνσεις στη ροή του αίματος αλλά και στη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου είναι πιο συχνές στα δύο άκρα της αναπαραγωγικής ηλικίας, δηλαδή στα πρώτα εφηβικά χρόνια και σε εκείνα που προηγούνται της εμμηνόπαυσης. Η συχνότητα των ανωοθυλακιορρηκτικών κύκλων είναι πιο συχνή σε γυναίκες ηλικίας μικρότερης των 20 ετών και σε γυναίκες μεγαλύτερες των 40 ετών. Η εμμηναρχή τυπικά ακολουθείται από χρονικό διάστημα περίπου 5 ετών,

όπου οι εμμηνορρυσιακοί κύκλοι είναι μεγάλης διάρκειας και, στη συνέχεια, ομαλοποιούνται για να αποκτήσουν τη φυσιολογική διάρκεια των 24-35 ημερών. Στην ηλικία των 40-42 ετών οι γυναίκες εμφανίζουν τους μικρότερους σε διάρκεια εμμηνορρυσιακούς κύκλους, ενώ τα επόμενα 8, περίπου, χρόνια μέχρι την εμμηνόπαυση, η μέση διάρκεια του κύκλου μεγαλώνει, καθώς η ωοθυλακιορρηξία γίνονται ολοένα σε πιο αραιά χρονικά διαστήματα.

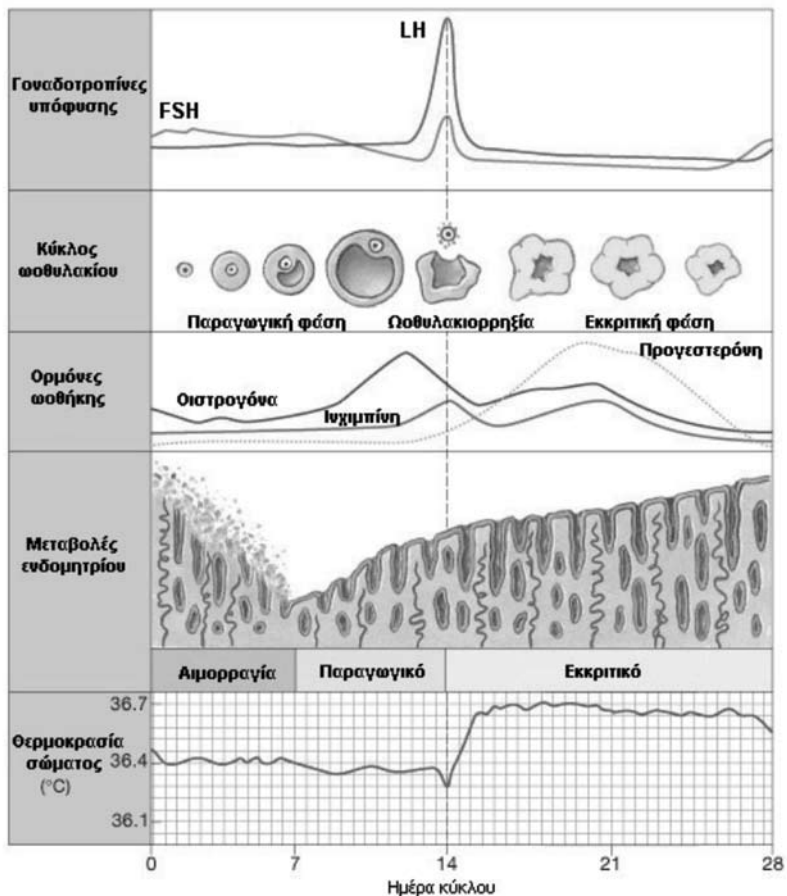
Είναι γενικά παραδεκτό ότι οι διακυμάνσεις στη χρονική διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου αντανakλούν μεταβολές στην παραγωγική φάση του κύκλου. Για παράδειγμα, γυναίκες με διάρκεια εμμηνορρυσιακού κύκλου 25 ημέρες, εμφανίζουν ωοθυλακιορρηξία ανάμεσα στην ημέρα 10-12 του κύκλου, ενώ εκείνες με διάρκεια 35 ημέρες ανάμεσα στην 20η-22η ημέρα του κύκλου. Ύστερα από λίγα χρόνια από την εμμηναρχή, η διάρκεια της εκκριτικής φάσης του κύκλου γίνεται σταθερή, διάρκειας 13-15 ημέρες και παραμένει έτσι σχεδόν μέχρι την περιεμμηνόπαυση. Εκτιμάται ότι στην ηλικία των 25 ετών ποσοστό μεγαλύτερο από 40% των εμμηνορρυσιακών κύκλων είναι χρονικής διάρκειας 25-28 ημερών. Από την ηλικία των 25 έως την ηλικία των 35 ετών το ποσοστό των εμμηνορρυσιακών κύκλων χρονικής διάρκειας 25-28 ημερών ξεπερνάει το 60%. Ενώ θεωρείται ότι η χρονική διάρκεια των 28 ημερών χαρακτηρίζει το φυσιολογικό εμμηνορρυσιακό κύκλο, έχει βρεθεί ότι μόνο το 15% των εμμηνορρυσιακών κύκλων των γυναικών είναι τελικά αυτής της διάρκειας. Η συνήθης διάρκεια του εμμήνου ρύσεως είναι 4-6 ημέρες, αν και υπάρχει ποσοστό γυναικών που αναφέρει πως η διάρκεια είναι 2 ή ακόμη και 7 ημέρες. Η φυσιολογική ποσότητα των εμμήνων είναι, περίπου, 30ml, ενώ όταν αυτή ξεπερνάει τα 80ml θεωρείται παθολογική. Η ροή μπορεί να είναι υπερβολική, χωρίς να χαρακτηρίζεται ως παθολογική επειδή η μεγαλύτερη απώλεια αίματος παρατηρείται τις πρώτες 3 ημέρες.

Η *αιμορραγία εκ διακοπής οιστρογόνων* παρατηρείται σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία με οιστρογόνα μόνο σε κυκλικό σχήμα, καθώς και σε γυναίκες στο μέσον του εμμηνορρυσιακού κύκλου λόγω της παροδικής αλλά απότομης πτώσης των επιπέδων των οιστρογόνων αμέσως πριν την ωοθυλακιορρηξία (Σχήμα 1).

Η *αιμορραγία εκ διαφυγής οιστρογόνων* παρατηρείται τυπικά στις γυναίκες με χρόνια ανωοθυλακιορρηξία. Τόσο η ποσότητα όσο και η διάρκεια της αιμορραγίας μπορεί να ποικίλλουν ανάλογα με την ποσότητα και τη διάρκεια της μη αντιρροπούμενης από προγεσταγόνο έκθεσης του ενδομητρίου. Τα σχετικά χαμηλά επίπεδα των οιστρογόνων σε χρόνια έκθεση του ενδομητρίου οδηγούν σε περιοδική αιμορραγία με τη μορφή κηλίδων αίματος, ενώ τα υψηλά επίπεδα οιστρογόνων τυπικά οδηγούν σε μεγάλα διαστήματα αμηνόρροιας που διακόπτονται από οξεία επεισόδια αιμορραγίας ποικίλης διάρκειας.

Η *αιμορραγία εκ διακοπής προγεστερόνης* εμφανίζεται όταν διακόπτεται η θεραπεία με χορήγηση προγεστερόνης ή συνθετικού προγεσταγόνου. Η αιμορραγία εκ

διακοπής προγεστερόνης συμβαίνει όταν το ενδομήτριο έχει δεχθεί τη δράση των οιστρογόνων είτε των ενδογενών ή των εξωγενώς χορηγούμενων. Η ποσότητα και η διάρκεια της αιμορραγίας εξαρτώνται από το επίπεδο και τη διάρκεια του κυτταρικού πολλαπλασιασμού του ενδομητρίου που προκλήθηκε από τα οιστρογόνα.



Σχήμα 1. Μεταβολές κατά τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου

Τέλος, η αιμορραγία εκ διαφυγής προγεστερόνης έχει σχέση με πληθώρα μορφολογικών και λειτουργικών ενδομητρικών μεταβολών, τριχοειδικής, κυρίως, προέλευσης. Η αιμορραγία του τύπου αυτού παρατηρείται σε γυναίκες που χρησιμοποιούν αντισυλληπτικές μεθόδους μόνο με προγεσταγόνα. Η ακανόνιστη αιμορραγία στις περιπτώσεις αυτές είναι ελαφριά σε βαρύτητα, αλλά είναι συχνή ή παρατεταμένη

κατά τους πρώτους μήνες της λήψης των προγεσταγόνων.

Με τον όρο *αραιομηνόρροια* (oligomenorrhea) αναφερόμαστε σε εμφάνιση περιόδου σε διαστήματα μεγαλύτερα των 35 ημερών. *Μητρορραγία* (metrorrhagia) είναι η αιμορραγία που εμφανίζεται σε ακανόνιστα χρονικά διαστήματα εκτός της αναμενόμενης περιόδου, σε αυξημένη ποσότητα ή διάρκεια. *Μηνορραγία* (menorrhagia-hypermeneorrhea) αποκαλείται η αιμορραγία που εμφανίζεται στις ημέρες της αναμενόμενης περιόδου, αλλά σε αυξημένη ποσότητα ή διάρκεια. *Μηνομητρορραγία* είναι οι αιμορραγίες που μπορεί να εμφανίζονται άλλοτε τις ημέρες της αναμενόμενης περιόδου και άλλοτε εκτός περιόδου, έτσι ώστε να μην μπορεί κανείς να τις κατατάξει στις μητρορραγίες ή στις μηνορραγίες. *Συχνομηνόρροια* (Polymenorrhea) αποκαλούνται τα συχνά επεισόδια αιμορραγίας σε χρονικά διαστήματα μικρότερα των 24 ημερών. *Ολιγομηνόρροια* είναι η εμφάνιση μικρής ποσότητας αίματος κατά τις ημέρες της κανονικής περιόδου. *Σταγονοειδής αιμόρροια* (Spotting) αποκαλείται η εμφάνιση πολύ μικρής ποσότητας αίματος σε ακανόνιστα χρονικά διαστήματα.

1. Ωοθυλακιορρηκτική δυσλειτουργική αιμορραγία

Η κατάσταση αυτή χαρακτηρίζεται από καταμήνια αιμορραγία μεγαλύτερη του φυσιολογικού, με ρυθμικά, όμως, χρονικά διαστήματα, όπως εκείνα της φυσιολογικής εμμηνορρυσίας. Η έναρξη της αιμορραγίας συμπίπτει με την πτώση των επιπέδων των οιστρογόνων και της προγεστερόνης στην εκκριτική φάση, ενώ τα επίπεδα των κυκλοφορούντων υποφυσιακών και γοναδικών ορμονών τις επόμενες τέσσερις εβδομάδες είναι παρόμοια με εκείνα του φυσιολογικού εμμηνορρυσιακού κύκλου. Η φυσιολογική εμμηνορρυσία περιλαμβάνει την απόπτωση, την αναδόμηση και την αναγέννηση των λειτουργικών στιβάδων του ενδομητρίου. Η διακοπή αυτής της διαδικασίας σε οποιοδήποτε στάδιο έχει ως αποτέλεσμα αλλαγές στη μορφή της εμμηνορρυσίας. Η καταστροφή και η αναγέννηση του ενδομητρίου ελέγχονται από τοπικούς παράγοντες:

(α) Τα λυσοσωμάτια απελευθερώνουν υδρολυτικά ένζυμα στο προεμμηνορρυσιακό ενδομήτριο και συμβάλλουν στην ιστική αποδόμηση, στην αιμορραγία, στην αναδόμηση και στην επακόλουθη αναγέννησή του. Τα όργανια αυτά είναι ευαίσθητα στην πτώση των συγκεντρώσεων της προγεστερόνης. Η δραστηριότητα των ενδομητρικών λυσοσωματικών ενζύμων στην ωοθυλακιορρηκτική δυσλειτουργική αιμορραγία είναι αυξημένη. Αυξημένη δραστηριότητα των ενδομητρικών λυσοσωματικών ενζύμων, για παράδειγμα, έχει βρεθεί σε γυναίκες με μηνορραγία, που κάνουν χρήση ενδομητρικών σπειραμάτων.

(β) Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες του κυτταρικού υποστρώματος (MMP) δρουν, επίσης, στην αποδόμηση των συστατικών του υποστρώματος και ρυθμίζονται από τις ωοθηκικές στεροειδείς ορμόνες. Η υπερβολική ή η παρατεταμένη αποδόμηση των ιστών εξαιτίας της δράσης των MMP μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη

ή παρατεταμένη καταμήνια αιμορραγία. Η πτώση των επιπέδων της προγεστερόνης οδηγεί, ακόμη, σε ελάττωση των συγκεντρώσεων μιας ουδέτερης ενδοπεπτιδάσης στο ενδομήτριο (γλυκοζυλιωμένη μεταλλοπεπτιδάση ψευδαργύρου ικανή να απενεργοποιεί αριθμό ενδοκρινικών και παρακρινικών πεπτιδίων). Η πτώση αυτή προκαλεί αύξηση των ιστικών συγκεντρώσεων των τοπικά συντεθειμένων ενδοθηλινίων που είναι υπεύθυνες για την αγγειοσύσπαση. Η απελευθέρωση των ενδοθηλινίων μπορεί να μειώνεται στην ωοθυλακιορρηκτική δυσλειτουργική μητρορραγία.

(γ) Τα λευκοκύτταρα του ενδομητρίου ενέχονται στην ιστική αποδόμηση και αναγέννηση του ενδομητρίου. Στο φυσιολογικό εμμηνορρυσιακό κύκλο, παρατηρείται σημαντική προεμμηνορρυσιακή αύξηση των πολυμορφοπυρήνων, των λεμφοκυττάρων, των Τ-λεμφοκυττάρων και των μακροφάγων. Η συρροή αυτή των λευκοκυττάρων επηρεάζεται άμεσα από τις μεταβολές των συγκεντρώσεων των στεροειδών και ιδιαίτερα της προγεστερόνης. Τα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα εντοπίζονται συχνά πλησίον των αιμοφόρων αγγείων του ενδομητρίου, επηρεάζοντας έτσι, την ακεραιότητα και τη διαπερατότητα του τοιχώματός τους. Τα στρωματικά λεμφοκύτταρα, τα μακροφάγα και άλλα μεταναστευτικά λευκοκύτταρα ενδέχεται να εμπλέκονται στη ρύθμιση της καταμήνιας απώλειας αίματος και να συμβάλλουν στους μηχανισμούς της υπερμηνόρροιας. Έτσι, τα μακροφάγα εκκρίνουν τον παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και προσταγλανδίνες, δύο παράγοντες, δηλαδή, αγγειοδιασταλτικούς, που αυξάνουν την καταμήνια απώλεια αίματος. Τα μαστοκύτταρα, τέλος, εκκρίνουν ευρύ φάσμα αγγειοδραστικών στοιχείων.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι στην ωοθυλακιορρηκτική δυσλειτουργική αιμορραγία εμπλέκονται αγγειακές και αιμοστατικές διαταραχές. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η εμμηνορρυσία εξαρτάται κυρίως από τα σπειροειδή αρτηρίδια και είναι υπό τον έλεγχο των στεροειδών ορμονών. Τα οιστρογόνα προκαλούν πτώση της αντίστασης στις μητρίαίες αρτηρίες και αύξηση της ενδομητρικής ροής αίματος, ενώ αντίθετη δράση εμφανίζει η προγεστερόνη. Η επίδραση των οιστρογόνων και της προγεστερόνης στο ενδομητρικό αγγειακό πλέγμα ασκείται μέσω υποδοχέων στα αρτηριακά και φλεβικά μυϊκά στοιχεία ή μέσω τοπικών παραγόντων, δεδομένου ότι δεν έχουν βρεθεί υποδοχείς στα ενδοθηλιακά κύτταρα της λειτουργικής στιβάδας. Στην ωοθυλακιορρηκτική δυσλειτουργική αιμορραγία, μέρος της αιμορραγίας προέρχεται από αρτηρίδια, με αλλαγή, εντούτοις, του τοπικού ελέγχου της ενδομήτριας αιματικής ροής και των αιμοστατικών μηχανισμών. Δεν έχει διαπιστωθεί μεταβολή στη μορφολογία ή στην πυκνότητα των σπειροειδών αρτηριδίων στη DUB. Ενδέχεται, όμως, να εμφανίζεται αύξηση του αριθμού των φλεβιδίων στο εντω βάθει ενδομήτριο. Στη DUB, οι ωοθηκικές ορμόνες προκαλούν αύξηση των ενδομητρικών οιστρογονικών και προγεστερονικών υποδοχέων στον αδενικό και στρωματικό ιστό και, στη συνέχεια, απελευθέρωση διαφόρων τοπικών μεσολα-

βητών, χωρίς εντούτοις να υπάρχουν σημαντικές διαφορές από τη φυσιολογική εμμηνορρυσία. Στις γυναίκες με DUB, λοιπόν, υπάρχει σημαντική αύξηση της ενδομητρικής αιματικής ροής σε σύγκριση με τη φυσιολογική εμμηνορρυσία, ιδιαίτερα κατά την παραγωγική φάση του κύκλου, όπου υπάρχει αυξημένη έκκριση οιστραδιόλης.

Η καταμήνια αιμορραγία ελέγχεται, σε σημαντικό βαθμό, από την επαρκή και χρονικά κατάλληλη σύσπαση των αιμορραγούντων αγγείων. Οι προσταγλανδίνες και οι ενδοθελίνες είναι δυναμικοί αγγειοδραστικοί παράγοντες και η παραγωγή τους ρυθμίζεται από τις συγκεντρώσεις των οιστρογόνων και της προγεστερόνης. Η DUB σχετίζεται με μεταβολή της σχέσης της ενδομητρικής αγγειοσυσπαστικής προσταγλανδίνης F2α (PGF2α) προς την αγγειοδιασταλτική προσταγλανδίνη E2 (PGE2) και με αύξηση της ολικής ενδομητρικής συγκέντρωσης των προσταγλανδινών. Οι ασθενείς με δυσλειτουργική αιμορραγία εμφανίζουν ελαττωμένη βιοδιαθεσιμότητα αραχιδονικού οξέος, μητρικής ουσίας για τη σύνθεση των προσταγλανδινών. Στις περιπτώσεις αυτές, παρατηρείται ελάττωση της σχέσης PGF2α/PGE2, με επικράτηση της αγγειοδιασταλτικής προσταγλανδίνης. Στην DUB, λοιπόν, υπάρχει αύξηση της παραγωγής προστακυκλίνης (PGI2) στο μυομήτριο από ενδομητρικές πρόδρομες ουσίες. Η PGI2 είναι αγγειοδιασταλτική προσταγλανδίνη και πιθανός αναστολέας της συσώρευσης αιμοπεταλίων. Η επιτυχής θεραπεία της DUB με αναστολείς της συνθέσεως των προσταγλανδινών, οδηγεί σε ελάττωση των ενδομητρικών συγκεντρώσεων της PGF2α και της PGE2 και σε αναστολή της σύνδεσης των προσταγλανδινών με τους υποδοχείς της.

Η ινωδόλυση, στο φυσιολογικό ενδομήτριο, εμποδίζει το σχηματισμό οργανωμένων θρόμβων. Οι διαταραχές της αιμόστασης κατά τη φυσιολογική εμμηνορρυσία επιτείνονται στη DUB. Τα αγγειακά έμβολα είναι χαλαρά και οι ελαττωμένες συγκεντρώσεις ινικής τα κάνουν ασταθή. Η ωοθυλακιορρηκτική δυσλειτουργική αιμορραγία σχετίζεται με αύξηση της ενδομητρικής ινωδόλυσης και με μεγάλη συγκέντρωση του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (tPA). Η υπέρμετρη ενεργοποίηση των παραπάνω ινωδολυτικών μηχανισμών αποσταθεροποιεί το αιμοστατικό σύστημα, με αποτέλεσμα την πρόωμη αποδόμηση των θρόμβων στα ενδομητρικά αγγεία και την υπερβολική απώλεια αίματος. Τα οιστρογόνα ενεργοποιούν την ινωδόλυση, ενώ η προγεστερόνη την καταστέλλει. Τα μαστοκύτταρα, εξάλλου, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της διαταραχής της αιμόστασης. Πριν από την εμμηνορρυσία, τα μαστοκύτταρα αποκοκκιώνονται και εκκρίνουν ηπαρίνη, ισταμίνη και άλλα συστατικά. Η ηπαρίνη ενεργοποιεί την ινωδόλυση, μέσω έκκρισης ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (tPA), και η ισταμίνη προκαλεί σύσπαση των ενδοθηλιακών κυττάρων, δημιουργώντας έτσι κενά ανάμεσα στα κύτταρα αυτά, με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση της αγγειακής απώλειας υγρών. Στη DUB, η έκκριση μορίων που μοιάζουν με ηπαρίνη αυξάνεται. Επιπλέον, παρατηρείται αυξημένη παραγωγή προστακυκλίνης στο μυομήτριο, η

οποία έχει τοπική επίδραση στη λειτουργία των αιμοπεταλίων, αποτρέποντας τη δική τους αποτελεσματική συσσώρευση.

Η διακοπή της εμμηνορρυσίας προϋποθέτει την αναδόμηση και αναγέννηση του επιθηλίου και του αγγειακού ενδοθηλίου από τις εναπομείνουσες βασικές στιβάδες του ενδομητρίου. Τοπικοί αυξητικοί παράγοντες παίζουν ουσιαστικό ρόλο στην αναγεννητική αυτή διαδικασία. Η αναγέννηση αρχίζει το πρώτο 24ωρο και ολοκληρώνεται 4-5 ημέρες ύστερα από την έναρξη της εμμηνορρυσίας. Οι τοπικοί αυξητικοί παράγοντες περιλαμβάνουν τον αγγειακό αυξητικό παράγοντα του ενδοθηλίου (VEGF), τον βασικό αυξητικό παράγοντα των ινοβλαστών (bFGF) και τον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα (EGF). Η έκκριση των αυξητικών αυτών παραγόντων ρυθμίζεται από τα επίπεδα των ωοθηκικών στεροειδών ορμονών στο αίμα. Στις γυναίκες με DUB, αυτές οι διαδικασίες αποκατάστασης μπορεί να διακοπούν ή να είναι σημαντικά επιβραδυνμένες, με συνέπεια την παράταση της καταμήνιας αιμορραγίας. Επιπλέον, ενδέχεται να διακοπεί η κυκλική αγγειογένεση, έτσι ώστε να μη δημιουργούνται νέα αγγεία κάτω από τους φυσιολογικούς ρυθμιστικούς μηχανισμούς της αγγειοσύσπασης και της αναγέννησης.

2. Ανωοθυλακιορρηκτική δυσλειτουργική αιμορραγία

Η κατάσταση αυτή χαρακτηρίζεται από απρόβλεπτα, ανώμαλα, παρατεταμένα και υπερβολικά βαριά επεισόδια αιμορραγίας. Παρατηρείται συχνότερα στην αρχή και στο τέλος της αναπαραγωγικής ηλικίας και αποτελεί το χαρακτηριστικό τύπο της δυσλειτουργικής αιμορραγίας της μήτρας.

Στην περιεμμηνοπαυσιακή ηλικία, οι ανωθυλακιορρηκτικοί κύκλοι εναλλάσσονται με ωθυλακιορρηκτικούς, καθιστώντας την εμμηνορρυσία των γυναικών αυτών απρόβλεπτη. Η αιμορραγία μπορεί να εμφανισθεί οποτεδήποτε (όταν οι συγκεντρώσεις της οιστραδιόλης ελαττώνονται, αυξάνονται ή παραμένουν σταθερές). Στις γυναίκες με ανωθυλακιορρηκτική δυσλειτουργική αιμορραγία, τα οιστρογόνα που εκκρίνονται από τις ωοθήκες, όπως και ο μεταβολισμός τους είναι φυσιολογικά. Το “μοντέλο”, όμως, έκκρισής τους διαταράσσεται σημαντικά. Σε γυναίκες με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, οι συγκεντρώσεις της οιστραδιόλης και της οιστρονής είναι απρόσφορα υψηλές, γεγονός που υποδεικνύει πρωτοπαθή διαταραχή των ενδοωοθηκικών ρυθμιστικών μηχανισμών ή διαταραχή του άξονα υποθάλαμος – υπόφυση – ωοθήκες.

Στην εφηβική ηλικία, υπάρχει διαταραχή της αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης των γοναδοτροφινών από τα γοναδικά στεροειδή. Τα αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων, δηλαδή, δεν προκαλούν ελάττωση της έκκρισης της FSH, η οποία στη συνέχεια θα προκαλούσε καταστολή της έκκρισης των οιστρογόνων. Τα υψηλά επίπεδα της FSH διεγείρουν ταυτόχρονα πολλά ωοθυλάκια, χωρίς κανένα να εξελίσσεται σε κυρίαρχο, με αποτέλεσμα τα επίπεδα της προγεστερόνης να παραμένουν χαμηλά. Το ενδομήτριο, κάτω από την επίδραση της συνεχούς έκκρισης των οιστρογόνων,

παχύνεται υπερβολικά, πολλαπλασιάζεται και καθίσταται ασταθές, εφόσον δεν υπάρχουν επαρκή επίπεδα προγεστερόνης. Όταν το ενδομήτριο γίνει ιδιαίτερα υπερπλαστικό, επέρχεται ακανόνιστη απόπτωση, η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε βαριά αιμορραγία.

Η υπερβολική έκκριση οιστραδιόλης προκαλεί σημαντικές αλλαγές στη μορφολογία του ενδομητρίου. Αυτή η κλινική εικόνα μπορεί να είναι ιδιαίτερα δραματική, όσον αφορά την επακόλουθη αιμορραγία. Για το λόγο αυτό παλαιότερα τη χαρακτήριζαν ως «αιμορραγική μητροπάθεια», όπου το ενδομήτριο κατακερματίζεται ασταθώς και άνισα σε διαφορετικά τμήματα της κοιλότητας. Ανευρίσκονται διασκορπισμένα ερυθρά «μπαλώματα», που ανταποκρίνονται σε θρομβωτικές εστίες από νεκρωτική αποσύνθεση. Οι νεκρωτικές αυτές εστίες βρίσκονται σε ποσοστό άνω του 87% των δειγμάτων βιοψίας ενδομητρίου σε γυναίκες με υπερπλασία του ενδομητρίου. Στο υπερπλαστικό ενδομήτριο, η ανάπτυξη των σπειροειδών αρτηριδίων καταστέλλεται και η πυκνότητα της φλεβικής παροχέτευσης στο εν τω βάθει μυομήτριο αυξάνεται σημαντικά. Και οι δύο αυτές μορφολογικές μεταβολές μπορεί να αλληλεπιδρούν με τους φυσιολογικούς αγγειακούς μηχανισμούς ελέγχου.

Στην ανωθυλακιορρηκτική δυσλειτουργική αιμορραγία, ο ρυθμός της αιματικής ροής στο ενδομήτριο εμφανίζει διακυμάνσεις, τείνει, όμως, να είναι υψηλότερος από ό,τι στο φυσιολογικό ωοθυλακιορρηκτικό κύκλο. Η μεταβολή αυτή του ρυθμού μπορεί να είναι το αποτέλεσμα των αυξημένων επιπέδων οιστρογόνων στους ανωθυλακιορρηκτικούς κύκλους. Η διαθεσιμότητα του αραχιδονικού οξέος ελαττώνεται και μειώνεται η παραγωγή προσταγλανδινών. Η “ανισορροπία” στη δραστικότητα των προσταγλανδινών ενδέχεται να τροποποιεί τον αγγειακό τόνο, την αιματική ροή στο ενδομήτριο και την αιμοστατική λειτουργία. Ο συντονισμός της αγγειοσύσπασης και της αγγειοδιαστολής που αποτελεί το “μοντέλο” της φυσιολογικής εμμηνορυσίας διαταράσσεται στη δυσλειτουργική αιμορραγία. Όσον αφορά τον πιθανό ρόλο των ενδοθελινίων και της ινωδολυτικής δραστηριότητας στην ανωθυλακιορρηκτική δυσλειτουργική αιμορραγία, οι πληροφορίες είναι περιορισμένες. Υπάρχουν ενδείξεις που στηρίζουν την άποψη ότι τα οιστρογόνα προάγουν την απελευθέρωση του μονοξειδίου του αζώτου από το ενδομήτριο, γεγονός που ενδέχεται να αποτελεί τμήμα του μηχανισμού της αυξημένης αιμορραγίας.

Δεν υπάρχουν σαφείς πληροφορίες όσον αφορά τις μεταβολές που παρατηρούνται στο ενδομήτριο κατά τη διάρκεια της αποκατάστασής του από ένα επεισόδιο ανωθυλακιορρηκτικής αιμορραγίας. Ενδέχεται οι αυξημένες συγκεντρώσεις της οιστραδιόλης, να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην επιφανειακή αποκατάσταση του ενδομητρίου. Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι αυξημένες συγκεντρώσεις της οιστραδιόλης μπορεί να οδηγούν σε ανάπτυξη υπερπλαστικού ενδομητρίου μέσα σε λίγες ημέρες από ένα επεισόδιο αιμορραγίας. Η συμμετοχή άλλων αυξητικών παραγόντων παραμένει ακόμη άγνωστη.

3. Αιμορραγία εκ διαφυγής που σχετίζεται με λήψη προγεστερόνης

Η BTB εμφανίζεται συχνότερα κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών από την έναρξη της χρησιμοποίησης αντισύλληψης μόνο με προγεσταγόνα, ενώ μακροπρόθεσμα η αιμορραγία αυτή ελαττώνεται. Η έκθεση του ενδομητρίου σε χαμηλά ή μη ανιχνεύσιμα επίπεδα οιστρογόνων και στη συνεχιζόμενη εξωγενή χορήγηση προγεσταγόνων προκαλεί την έναρξη και τη συνέχιση της BTB. Όταν, βέβαια, η χορήγηση προγεσταγόνων οδηγεί σε πλήρη ατροφία του ενδομητρίου, η αμηνόρροια αποτελεί τον κανόνα και δεν παρατηρείται BTB. Σημειώνεται ότι ακόμη και στις χρήστριες αντισυλληπτικού δισκίου με καθορισμένη αναλογία οιστρογόνων-προγεσταγόνων, υπάρχει αξιοσημείωτη αναλογία ασθενών με BTB. Η τοπική έκφραση των υποδοχέων των οιστρογόνων και της προγεστερόνης στους διαφορετικούς τύπους κυττάρων στο ενδομήτριο ενδέχεται να αποτελεί το σημαντικότερο παράγοντα ο οποίος ρυθμίζει τις συνθήκες εκείνες που είναι απαραίτητες για την εμφάνιση BTB.

Έχουν περιγραφεί διάφορες ιστολογικές αλλαγές του ενδομητρίου ύστερα από λήψη προγεσταγόνων, αλλά κανένα συγκεκριμένο ιστολογικό "μοντέλο" δεν φαίνεται να σχετίζεται με την εμφάνιση BTB. Μόνον η ανάπτυξη εκσεσημασμένης ιστολογικής ατροφίας προβλέπει κάποιο συγκεκριμένο "μοντέλο" εμμηνορρυσίας - αμηνόρροιας. Η απόπτωση του ενδομητρίου κατά τη διάρκεια της BTB γίνεται ενδεχομένως κατά τμήματα, και η αιμορραγία προέρχεται πιθανότατα από μεμωμένες περιοχές, παρά από όλη την επιφάνεια του ενδομητρίου συνολικά.

Το ενδομήτριο, που εκτίθεται σε προγεσταγόνα, εμφανίζει ελάττωση του αριθμού και του μεγέθους των σπειροειδών αρτηριδίων, με ταυτόχρονη σημαντική μείωση της σπειροειδούς μορφής τους. Υστεροσκοπικές μελέτες έδειξαν διάσπαρτη επιφανειακή νεοαγγείωση. Τα αγγεία αυτά είναι διασταλμένα, με λεπτά τοιχώματα, φλεβίδια και όχι αρτηρίδια. Η επικρατούσα αντίληψη είναι ότι η BTB προέρχεται από αυτά τα εύθραυστα επιφανειακά φλεβίδια και από διάσπαρτες νεοαγγειακές εκβλαστήσεις.

Ο μηχανισμός της αύξησης της ευθραυστότητας των ενδομητρικών αγγείων σε χρήστριες προγεσταγόνων για μεγάλο χρονικό διάστημα δεν είναι γνωστός. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η αύξηση της ευθραυστότητας των αγγείων μπορεί να προκαλείται από μεταβολές στη δομή της βασικής μεμβράνης, στους ενδοκυτταρικούς ισχυρούς δεσμούς, στα ενδοκυττάρια μόρια συγκόλλησης ή στην ακεραιότητα των περιαγγειακών υποστηρικτικών δομών. Τα ενδοθηλιακά κενά είναι συχνότερα στις γυναίκες που λαμβάνουν προγεσταγόνα, γεγονός που στηρίζει την άποψη ότι η αιτία της διαταραχής αυτής συνίσταται στην απώλεια της ακεραιότητας των ενδοκυττάρων δεσμών.

Η εμφάνιση ανώμαλης αιμορραγίας προϋποθέτει την ύπαρξη εστιακής ή γενικευμένης αποδόμησης τόσο των ενδοθηλιακών όσο και των επιθηλιακών στιβάδων. Φαίνεται ότι, κάτω από ορισμένες συνθήκες, ενεργοποιούνται διάφοροι

μηχανισμοί, στους οποίους ενέχονται οι μεταλλοπρωτεΐνάσες του κυτταρικού υποστρώματος, τα λυσοσωμάτια, τα μεταναστευτικά λευκοκύτταρα, οι κυτοκίνες και τα ρυθμιστικά τους συστήματα. Η συγκέντρωση των διαφόρων τύπων μεταναστευτικών λευκοκυττάρων αυξάνεται στο ενδομήτριο που εκτίθεται σε προγεσταγόνα. Τα λευκοκύτταρα αυτά αποτελούνται κυρίως από Τ-λεμφοκύτταρα, ενδομητρικά κοκκίωδη λεμφοκύτταρα και μακροφάγα. Ακόμη, οι συγκεντρώσεις των πολυμορφοπυρήνων αυξάνονται όταν παρατηρείται ιστική νέκρωση. Ο πραγματικός, εντούτοις, ρόλος του κάθε λευκοκυττάρου παραμένει αδιευκρίνιστος.

Η παρατήρηση ότι τα επεισόδια αιμορραγίας που σχετίζονται με προγεσταγόνα μπορεί να είναι παρατεταμένα και συχνά, υποδηλώνει ότι οι μηχανισμοί αποκατάστασης του ενδομητρίου είναι ελαττωματικοί. Βρέθηκε, λοιπόν, ότι το επιφανειακό επιθήλιο του ενδομητρίου απουσιάζει στις χρήστριες προγεσταγόνων, με ελαττωματικά στοιχεία κυτταροκερατίνης στον επιθηλιακό κυτταροσκελετό. Αγγειογένεση είναι η διαδικασία ανάπτυξης νέων αιμοφόρων αγγείων από τα προϋπάρχοντα αγγεία και αποτελεί ολοκληρωμένο στάδιο της κυκλικής αποκατάστασης και αναγέννησης του φυσιολογικού ενδομητρίου. Στις γυναίκες που λαμβάνουν προγεσταγόνα βρέθηκε ελαττωμένη αναγέννηση του ενδοθηλίου. Προς το παρόν, όμως, δεν υπάρχουν αποδείξεις για τους πιθανούς ρόλους των διαφόρων αγγειογενετικών, αντιαγγειογενετικών και άλλων ρυθμιστικών παραγόντων που μπορεί να ενέχονται σε αυτές τις εμφανώς ελαττωματικές διαδικασίες αποκατάστασης.

4. Σύγκριση των χαρακτηριστικών της ωοθυλακιορρηκτικής, της ανωοθυλακιορρηκτικής δυσλειτουργικής αιμορραγίας και της αιμορραγίας που σχετίζεται με ορμονική αντισύλληψη

Στον Πίνακα 1 γίνεται σύγκριση των χαρακτηριστικών των τριών τύπων των δυσλειτουργικών αιμορραγιών. Όπως φαίνεται από τον πίνακα αυτό, υπάρχουν ουσιαστικές διαφορές ανάμεσα στις τρεις αυτές νοσολογικές οντότητες και οι υποκείμενοι μηχανισμοί είναι αρκετά διαφορετικοί. Ο αριθμός των μορίων και των αλληλοσυνδεδεμένων μοριακών συστημάτων είναι τόσο μεγάλος ώστε, σε περίπτωση αποτυχίας, παρατηρείται σημαντικός αριθμός αντισταθμιστικών μηχανισμών στο ενδομήτριο, που είναι ικανοί και να αντιδρούν και να μεταβάλλονται σε άλλα συστήματα. Μερικές φορές, είναι απαραίτητες ορισμένες παθολογικές αλληλεπιδράσεις για να επέλθει μη φυσιολογική αιμορραγία. Οι μηχανισμοί της μη φυσιολογικής καταμήνιας αιμορραγίας επηρεάζονται από ενδογενείς και εξωγενείς ορμόνες. Η δράση, όμως, αυτών των ορμονών ρυθμίζεται από πολλούς τοπικούς ενδομητρικούς παράγοντες στο αγγειακό σύστημα του ενδομητρίου.

Πίνακας 1. Σύγκριση των χαρακτηριστικών της ωοθυλακιορρηκτικής και της ανωοθυλακιορρηκτικής δυσλειτουργικής αιμορραγίας (DUB), καθώς και της αιμορραγίας που σχετίζεται με ορμονική αντισύλληψη (BTB)

	Ωοθυλακιορρηκτική DUB	Ανωοθυλακιορρηκτική DUB	Αιμορραγία εκ διαφυγής
1. Κύκλος καταμήνιας	Κανονική	Ανώμαλη	Ανώμαλη
2. Πρότυπο ημερήσιας καταμήνιας απώλειας	Κανονικό	Παρατεταμένο	Παρατεταμένο
3. Καταμήνια απώλεια αίματος	Βαριά	Βαριά	Ελαττωμένη
4. Ορμονικό Περιβάλλον	Φυσιολογικός καταμήνιος κύκλος	Υψηλά, μη αντιρροπούμενα οιστρογόνα	Συνεχής έκθεση σε προγεστερόνη
5. Συσχέτιση με ορμονική απόσυρση	Ναι	Συνήθως	Μερικές φορές
6. Προέλευση αιμορραγίας	Αρτηριακή	Φλεβική/τριχοειδική	Τριχοειδική/φλεβική
7. Ιστολογία ενδομητρίου	Φυσιολογική	Παραγωγική ή υπερπλαστική	Ατροφική
8. Αγγειακή ευθραυστότητα	Φυσιολογική	Αυξημένη	Αυξημένη
9. Προσταγλανδίνες	↑ PGE2, ↑ PGI2	↓ PGE2 ↓ PGI2	Άλλες PG ↓
10. Ινωδολυτική δραστηριότητα	Αυξημένη	Αυξημένη;	Μειωμένη;
11. Μηχανισμός αποκατάστασης ενδομητρίου	Φυσιολογικός	Παθολογικός;	Παθολογικός;

5. Διαγνωστική Προσέγγιση

Η λήψη ενός προσεκτικού και λεπτομερούς γυναικολογικού ιστορικού αποτελεί το πιο χρήσιμο διαγνωστικό μέσο στη διαφορική διάγνωση της ανωοθυλακιορρηκτικής αιμορραγίας. Πριν την απόφαση για τη θεραπευτική παρέμβαση, η καταγραφή πληροφοριών που αφορούν τα χρονικά μεσοδιαστήματα του εμμηνορρυσιακού

κύκλου (αριθμός ημερών, περιοδικότητα), τον όγκο (βαριά, μέτρια αιμορραγία), τη διάρκεια (φυσιολογική ή παρατεταμένη), τη χρονική στιγμή της εμφάνισης των διαταραχών (γύρω από την εμμηναρχή, ξαφνική, σταδιακή), τις χρονικές συσχετίσεις (ύστερα από τη επαφή, ύστερα από τον τοκετό, ύστερα από τη λήψη αντισυλληπτικών, ύστερα από μεταβολές του βάρους του σώματος), τα διάφορα συμπτώματα (δυσμηνόρροια, προεμμηνορρυσιακό σύνδρομο, δυσπαρεύνεια, γαλακτόρροια, δασυτριχισμός), τις υποκείμενες παθήσεις (ηπατική, νεφρική, θυρεοειδική νόσος), τη λήψη φαρμάκων (ορμονικά σκευάσματα, αντιπηκτικά). Η κλινική εξέταση θα αποκλείσει εμφανείς βλάβες του κόλπου ή του τραχήλου και θα ξεκαθαρίσει το σχήμα (φυσιολογικό ή διογκωμένο), το σχήμα (λεία και συμμετρική ή ακανόνιστη), καθώς και την υφή (μαλακή ή σκληρή).

Είναι γεγονός πως στην πλειοψηφία των καταστάσεων ανωθυλακιωρρηκτικής αιμορραγίας, η λήψη ενός καλού ιστορικού μπορεί από μόνη της να τεκμηριώσει τη διάγνωση και να οδηγήσει με ασφάλεια στη θεραπευτική παρέμβαση χωρίς τη διενέργεια εργαστηριακών και απεικονιστικών εξετάσεων. Η διενέργεια εξετάσεων μπορεί σαφώς να βοηθήσει στη διαγνωστική προσέγγιση αλλά δεν κρίνεται πάντα ως απαραίτητη. Ένα test εγκυμοσύνης με ευαίσθητη μέθοδο, μπορεί γρήγορα να αποκλείσει ότι η αιμορραγία σχετίζεται με επιπλοκή της εγκυμοσύνης, ενώ μια Γενική Εξέταση αίματος θα χρειαστεί να γίνει στη γυναίκα με ιστορικό παρατεταμένης και βαριάς αιμορραγίας για τον αποκλεισμό της αναιμίας ή τη θρομβοπενίας. Η τεκμηρίωση της ωθυλακιωρρηξίας ή της ανωθυλακιωρρηξίας μπορεί να γίνει με τον προσδιορισμό της προγεστερόνης στο μέσον της εκκριτικής φάσης του κύκλου. Όταν, όμως, τα επεισόδια της αιμορραγίας είναι συχνά ή ακανόνιστα δεν είναι εύκολο να καθοριστεί πια είναι η κατάλληλη ημέρα για τον προσδιορισμό των επιπέδων της προγεστερόνης. Ο προσδιορισμός της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (Thyroid Stimulating Hormone-TSH) μπορεί εύκολα να αποκλείσει διαταραχή θυρεοειδικής λειτουργίας σε ανωθυλακιωρρηκτικές γυναίκες. Σε έφηβες με θετικό ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό, όπως και σε εκείνες με ανεξήγητη μηνορραγία, η υποψία ύπαρξης αιματολογικής διαταραχής μπορεί να οδηγήσει στη διενέργεια ελέγχου του πηκτικού μηχανισμού.

Η απεικόνιση της μήτρας μπορεί να διαφοροδιαγνώσει την ανωθυλακιωρρηκτική αιμορραγία από ανατομικές βλάβες, ινομυώματα και ενδομητρικούς πολύποδες. Το διακολπικό υπερηχογράφημα μπορεί να δώσει ακριβείς πληροφορίες σχετικά με το μέγεθος και τη θέση των ινομυωμάτων που θα μπορούσαν να ερμηνεύσουν την αιμορραγία ή ακόμη και να την επιτείνουν, εφόσον οφείλεται σε άλλα αίτια. Το υπερηχογράφημα μπορεί να αποκαλύψει κοιλότητα ή παθολογικά παχύ ή λεπτό ενδομήτριο. Το πολύ λεπτό πάχος του ενδομητρίου (<5mm) υποδηλώνει ενδομήτριο που δεν έχει εκτεθεί σε οιστρογόνα και, στην περίπτωση αυτή, μπορεί να θεραπευτεί αποτελεσματικά με τη χορήγηση μόνο οιστρογόνων παρά με τη χορήγηση προγεσταγόνου ή συνδυασμού οιστρογόνου και προγεστα-

γόνου. Σε περιεμμηνοπαυσιακές ή μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με αιμόρροια από το γεννητικό σύστημα που εμφανίζουν ιδιαίτερα λεπτό πάχος ενδομητρίου (<4-5mm) η διενέργεια βιοψίας ενδομητρίου κρίνεται μη απαραίτητη, λόγω του απομακρυσμένου κινδύνου για υπερπλασία ή καρκίνο. Η απόφαση για βιοψία του ενδομητρίου πρέπει να στηρίζεται, κυρίως, στην κλινική υποψία και στην ύπαρξη ή μη παραγόντων κινδύνου, παρά στις μετρήσεις του πάχους του ενδομητρίου με το υπερηχογράφημα. Πάντως, πρέπει να σημειωθεί ότι ένα ιδιαίτερα πεπαχυσμένο ενδομήτριο (>12mm) αυξάνει τον κίνδυνο και αποτελεί ένδειξη για διενέργεια βιοψίας, ακόμη και στην περίπτωση που η κλινική υποψία για νόσο παραμένει μικρή. Συμπερασματικά, η βιοψία κρίνεται ως μη απαραίτητη στην περίπτωση που το πάχος του ενδομητρίου είναι μικρότερο από 5mm, ενώ η βιοψία ενδείκνυται όταν από το ιστορικό συμπεραίνεται μακροχρόνια, μη αντιρροπούμενη από προγεσταγόνα, έκθεση του ενδομητρίου σε οιστρογόνα, ακόμη και εάν το πάχος του ενδομητρίου είναι μέσα στα φυσιολογικά όρια (5-12mm), όπως και όταν το πάχος του ενδομητρίου είναι μεγαλύτερο από 12mm, ακόμη και στην περίπτωση που η κλινική υποψία για νόσο είναι μικρή.

Ο συνδυασμός υστεροσαλπιγγογραφίας και βιοψίας του ενδομητρίου προσφέρει υψηλή ευαισθησία και υψηλή θετική προγνωστική αξία στην αναγνώριση παθολογίας του ενδομητρίου ή της μήτρας σε γυναίκες που εμφανίζουν αιμορραγία. Η υστεροσκόπηση είναι η λιγότερο επεμβατική αλλά και η τελική μέθοδος τόσο για τη διάγνωση όσο και για τη θεραπεία των παθολογικών καταστάσεων της ενδομητρίους κοιλότητας.

6. Διαφορική Διάγνωση

Όπως έχει ήδη τονισθεί, η διάγνωση της δυσλειτουργικής αιμορραγίας είναι διάγνωση εξ αποκλεισμού. Η πιθανότητα εγκυμοσύνης πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη και φυσικά να αποκλείεται. Παρά το γεγονός ότι η εμφάνιση αιμορραγίας σε γυναίκες που λαμβάνουν ορμονική αντισύλληψη ή άλλη ορμονική θεραπεία δεν είναι σπάνια, δεν πρέπει να παραβλέπεται το ενδεχόμενο ύπαρξης υποκείμενης παθολογίας του τραχήλου ή της μήτρας. Η αιμορραγία που οφείλεται σε καλοήθεις νεοπλασίες της μήτρας, όπως οι τραχηλικοί ή ενδομητρικοί πολύποδες και ινομύωματα μπορεί εύκολα να αποδοθεί σε ανωοθυλακιωρηκτική αιμορραγία. Δεν πρέπει να παραβλέπεται το γεγονός ότι ένα από τα πρώιμα σημεία θυρεοειδικής δυσλειτουργίας (υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός) αποτελούν οι διαταραχές του εμμηνορρυσιακού κύκλου.

Η πιθανότητα ύπαρξης διαταραχής του πηκτικού μηχανισμού πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, ιδιαίτερα σε έφηβες οι οποίες έχουν βραχύ ιστορικό εμμηνορρυσιακών κύκλων και η συλλογή πληροφοριών για το είδος τους δεν είναι ευχερής. Το πιο κοινό αίτιο είναι η ανωοθυλακιωρηξία, ενώ η ύπαρξη διαταραχών της πηκτικότητας εκτιμάται ότι φθάνει στο 30% των περιπτώσεων αυτών, όπου η αιμορ-

ραγία είναι βαριά και κυκλική ή παρατεταμένη (μηνορραγία). Οι διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού δεν είναι τόσο σπάνιες τελικά και έχει βρεθεί ότι μπορεί να ανευρεθούν σε ποσοστό 10-20% των γυναικών με ανεξήγητη μηνορραγία.

Η λήψη φαρμάκων όπως τα γλυκοκορτικοειδή, η ταμοξιφένη και τα αντιπηκτικά μπορεί να αποτελούν προδιαθεσικό παράγοντα για αιμορραγία. Έχει αναφερθεί ότι ακόμη και βότανα, τα οποία εμφανίζουν οιστρογονική δραστηριότητα μπορεί να σχετίζονται με δυσλειτουργική αιμορραγία. Τέλος, πρέπει να αποκλεισθούν καταστάσεις όπως βαριές συστηματικές νόσοι (νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια), τραύμα γεννητικών οργάνων ή ύπαρξη ξένου σώματος.

7. Θεραπεία

Η φαρμακευτική θεραπεία των δυσλειτουργικών αιμορραγιών της μήτρας περιλαμβάνει τη χορήγηση ινωδολυτικών φαρμάκων (τρανεξαμικό οξύ: Transamin®), μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών σκευασμάτων, δαναζόλης και GnRH-αναλόγων.

Το αντι-ινωδολυτικό τρανεξαμικό οξύ ελαττώνει τα ινωδολυτικά ένζυμα του ενδομητρίου, τα οποία είναι αυξημένα στις δυσλειτουργικές αιμορραγίες της μήτρας. Η ελάττωση της ροής των εμμήνων φτάνει στο 45-60%. Το τρανεξαμικό οξύ χορηγείται μόνο στις μέρες της βαριάς αιμορραγίας, συνήθως, κατά τη διάρκεια των πέντε πρώτων ημερών. Η δόση του φαρμάκου είναι 1gr 3-4 φορές την ημέρα. Οι παρενέργειες του φαρμάκου είναι σπάνιες, αν και οι γυναίκες μπορεί να εμφανίσουν ναυτία και κράμπες των κάτω άκρων. Έχει βρεθεί ότι η ελάττωση της αιμορραγίας ύστερα από τη χορήγηση τρανεξαμικού οξέος είναι σημαντικά μεγαλύτερη συγκριτικά με τις άλλες φαρμακευτικές θεραπείες (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, προγεσταγόνα στην εκκριτική φάση του κύκλου). Το τρανεξαμικό οξύ είναι το φάρμακο πρώτης εκλογής για την αντιμετώπιση της ωοθυλακιορρηκτικής δυσλειτουργικής αιμορραγίας.

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ελαττώνουν τα επίπεδα των προσταγλανδινών, τα οποία είναι αυξημένα σε βαριές αιμορραγίες, παρά το γεγονός ότι ο ακριβής μηχανισμός δράσης τους δεν είναι πλήρως κατανοητός. Η ροή του αίματος ελαττώνεται κατά 30%, ενώ παρατηρείται και ελάττωση του πόνου. Το μεφεναμικό οξύ χορηγείται στις μέρες της βαριάς αιμορραγίας σε δόση 1gr τρεις φορές την ημέρα. Οι παρενέργειες από την χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων περιλαμβάνουν την κεφαλαλγία και συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα, όπως ναυτία, έμετοι, διάρροια και δυσπεψία.

Η δαναζόλη και τα GnRH-análoga δεν χρησιμοποιούνται συχνά για την αντιμετώπιση της δυσλειτουργικής αιμορραγίας της μήτρας, λόγω των παρενεργειών τους.

Αντιμετώπιση ήπιας δυσλειτουργικής αιμορραγίας

Ήπια δυσλειτουργική αιμορραγία εκδηλώνεται με αιμορραγία διάρκειας μεγαλύτερης από εκείνη της φυσιολογικής εμμήνου ρύσεως ή με μικρότερης διάρκειας εμμηνορρυσιακούς κύκλους για χρονικό διάστημα πάνω από δύο μήνες. Η αντιμετώπιση αυτής της κατάστασης περιλαμβάνει μόνο την παρακολούθηση και την καταγραφή των χαρακτηριστικών του εμμηνορρυσιακού κύκλου, τα οποία ελέγχονται ύστερα από τρεις έως έξι μήνες. Η χορήγηση σκευασμάτων σιδήρου σε δόση 60mg στοιχειακού σιδήρου την ημέρα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της ήπιας ασυμπτωματικής αναιμίας, παρά το γεγονός ότι η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης είναι συνήθως φυσιολογική (μεγαλύτερη από 12 g/dl). Εφόσον τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης είναι από 10 έως 12 g/dl μπορεί να χορηγηθεί ορμονική θεραπεία.

Αντιμετώπιση μέτριας δυσλειτουργικής αιμορραγίας

Η μέτρια δυσλειτουργική αιμορραγία χαρακτηρίζεται από μέτρια παρατεταμένη εμμηνορρυσία ή εμμηνορρυσία που συμβαίνει κάθε μια έως τρεις εβδομάδες. Η ροή των εμμήνων είναι μέτριας βαρύτητας ή βαριά, ενώ ήπια αναιμία (αιμοσφαιρίνη 10–12 g/dl) παρατηρείται συχνά χωρίς σημεία υπο-ογκαιμίας. Η θεραπεία της μέτριας δυσλειτουργικής αιμορραγίας τυπικά περιλαμβάνει τη χορήγηση ορμονικής θεραπείας. Η επιλογή του κατάλληλου σκευάσματος εξαρτάται από τη βαρύτητα της αιμορραγίας. Η χορήγηση σκευασμάτων σιδήρου προτείνεται και στην περίπτωση της μέτριας δυσλειτουργικής αιμορραγίας.

Στις γυναίκες με μέτριας βαρύτητας δυσλειτουργική αιμορραγία, οι οποίες στη φάση της αντιμετώπισής τους δεν αιμορραγούν, μπορεί να χορηγηθεί συνδυασμένο από του στόματος αντισυλληπτικό ή αντισυλληπτικό σκεύασμα μόνο με προγεστερόνη. Όσον αφορά το είδος του προγεσταγόνου προτείνεται από ορισμένους ερευνητές η χορήγηση μεδροξυπρογεστερόνης σε δόση 10mg ημερησίως ή οξικής νορεθινδρόνης σε δόση 5mg ημερησίως για τις πρώτες 10-12 ημέρες κάθε μήνα. Από άλλους, όμως, ερευνητές προτείνεται η χορήγηση micronized προγεστερόνης, σε δόση 200mg ημερησίως για τις πρώτες δώδεκα ημέρες κάθε μήνα, επειδή είναι χημικά ταυτόσημη με την ενδογενή προγεστερόνη και, κατά συνέπεια, προσομοιάζει με τη φυσική ορμόνη του οργανισμού. Εναλλακτικά, η micronized προγεστερόνη μπορεί να χορηγηθεί για χρονικό διάστημα 12 ημερών ξεκινώντας από τη 14η ημέρα του εμμηνορρυσιακού κύκλου (ημέρα 1 είναι η πρώτη ημέρα του κύκλου). Εφόσον συμβεί αιμορραγία πριν τη 14η ημέρα του κύκλου, η γυναίκα πρέπει να λάβει την προγεστερόνη την 10η ημέρα του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Σε περίπτωση που συμβεί αιμορραγία κατά τη διάρκεια λήψης της προγεστερόνης η ασθενής πρέπει να διακόπτει τη λήψη της και να αφήνει την έμμηνο ρύση να εξελιχθεί. Συνήθως, η αιμορραγία εμφανίζεται 2 έως 3 ημέρες ύστερα από την τελευταία δόση της προγεστερόνης, ενώ μπορεί να καθυστερήσει μέχρι και μια

εβδομάδα. Εφόσον η γυναίκα δεν εμφανίσει έμμηνο ρύση σε χρονικό διάστημα μιας εβδομάδας ύστερα από τη λήψη της τελευταίας δόσης της προγεστερόνης, η εξωγενής χορήγηση ορμονών πρέπει να διακόπτεται και να διενεργείται ορμονικός έλεγχος που περιλαμβάνει την FSH, την LH, την προλακτίνη, την DHEA-S, τη 17α-OH-προγεστερόνη, την τεστοστερόνη, την TSH, καθώς και την ινσουλίνη και γλυκόζη νηστείας, για τη διάγνωση διαταραχών του άξονα υποθάλαμος – υπόφυση – ωοθήκες, συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών και μεταβολικού συνδρόμου.

Γυναίκες με μέτριας βαρύτητας δυσλειτουργική αιμορραγία, που αναφέρουν στη φάση της αντιμετώπισής τους έντονη αιμορραγία, μπορούν να αντιμετωπιστούν καλύτερα με τη χορήγηση συνδυασμένων αντισυλληπτικών από του στόματος. Προτιμάται η χορήγηση μονοφασικών αντισυλληπτικών (περιέχουν σταθερή ποσότητα οιστρογόνου και προγεσταγόνου σε όλα τα χάπια), τα οποία περιέχουν τουλάχιστον 30 µg αιθινυλικής οιστραδιόλης, έτσι ώστε να αποφευχθεί αιμορραγία εκ διαφυγής οιστρογόνων. Παρά το γεγονός ότι υπάρχουν αρκετά σχήματα χορήγησης των αντισυλληπτικών, τα οποία είναι εξίσου αποτελεσματικά, προτείνεται να λαμβάνονται τρεις φορές την ημέρα μέχρι τη διακοπή της αιμορραγίας (η οποία συμβαίνει τις πρώτες 48 ώρες) και, στη συνέχεια, να ελαττώνονται σε δύο ημερησίως για πέντε ημέρες και, ακολούθως, σε ένα ημερησίως μέχρι να συμπληρωθούν 21 ημέρες λήψης του σκευάσματος. Εφόσον η αιμορραγία επανεμφανισθεί, κατά τη διάρκεια της ελάττωσης της δόσης σε ένα χάπι ημερησίως, τότε προτείνεται η καθημερινή λήψη δύο χαπιών για το υπόλοιπο χρονικό διάστημα των 21 ημερών. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι υψηλές δόσεις των οιστρογόνων μπορεί να προκαλέσουν ναυτία, η οποία πιθανόν να περιορίσει τη συμμόρφωση των γυναικών στη θεραπεία. Επομένως, μπορεί να απαιτηθεί η χορήγηση αντιεμετικών φαρμάκων (προμεθαζίνης ή ονδασεντρόνης) πριν από κάθε δόση αντισυλληπτικού χαπιού. Σε περιπτώσεις που αντενδείκνυται η χορήγηση οιστρογόνων (αρτηριακή ή φλεβική θρομβοεμβολική νόσος, οιστρογόνο-εξαρτώμενοι όγκοι, ηπατική δυσλειτουργία) ή τα οιστρογόνα δεν είναι καλά ανεκτά από τις ασθενείς, μπορεί να χορηγηθεί θεραπεία μόνο με προγεσταγόνο. Η αγωγή χορηγείται για έξι μήνες και στη συνέχεια διακόπτεται έτσι ώστε να εκτιμηθεί αν έχουν επανέλθει στο φυσιολογικό οι εμμηνορρυσιακοί κύκλοι. Εφόσον επιμένει η αιμορραγία παρά τη λήψη αγωγής για τρεις μήνες η γυναίκα πρέπει να ελέγχεται με τις εργαστηριακές εξετάσεις που προαναφέρθηκαν.

Αντιμετώπιση βαριάς δυσλειτουργικής αιμορραγίας

Βαριά δυσλειτουργική αιμορραγία ορίζεται ως η έντονη αιμορραγία, η οποία οδηγεί σε ελάττωση της αιμοσφαιρίνης <10 g/dl και μπορεί να οδηγήσει σε αιμοδυναμική αστάθεια. Η αντιμετώπιση αυτής της κατάστασης μπορεί να απαιτήσει εισαγωγή στο νοσοκομείο και, ενδεχομένως, μετάγγιση αίματος. Τα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά με υψηλές δόσεις οιστρογόνων είναι τα φάρμακα

πρώτης εκλογής. Σκευάσματα μόνο με προγεσταγόνο μπορεί να αποτελέσουν εναλλακτική λύση σε περιπτώσεις αντένδειξης χορήγησης οιστρογόνων, ενώ η ενδοφλέβια χορήγηση οιστρογόνων προτιμάται σε ασθενείς που δεν μπορούν να πάρουν φάρμακα από το στόμα. Η θεραπεία περιλαμβάνει τυπικά τη χορήγηση μονοφασικού συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού με 50 μg οιστραδιόλης και 0,5mg νοργεστρέλης ή 50 μg οιστραδιόλης και 1mg νορεθινδρόνης, σύμφωνα με τα παρακάτω σχήματα.

- *Σχήμα Α:* υψηλής δόσης συνδυασμένο αντισυλληπτικό κάθε 4 ώρες μέχρι να υποχωρήσει η αιμορραγία, κάτι που συμβαίνει μέσα στις πρώτες 24 ώρες, στη συνέχεια 4 φορές την ημέρα για 4 ημέρες, 3 φορές την ημέρα για 3 ημέρες και, τέλος, 2 φορές την ημέρα για 2 εβδομάδες.
- *Σχήμα Β:* υψηλής δόσης συνδυασμένο αντισυλληπτικό κάθε 4 ώρες μέχρι να υποχωρήσει η αιμορραγία, κάτι που συμβαίνει μέσα στις πρώτες 24 ώρες, στη συνέχεια κάθε 6 ώρες για το επόμενο εικοσιτετράωρο, στη συνέχεια κάθε 8 ώρες για τις επόμενες 2 ημέρες και, ακολούθως, 2 φορές την ημέρα μέχρι να σημειωθούν 21 ημέρες λήψης του σκευάσματος.

Σε περίπτωση που η αιμορραγία επανεμφανισθεί κατά τη φάση ελάττωσης της δόσης, η δόσης των αντισυλληπτικών πρέπει να αυξάνεται σε εκείνα τα επίπεδα που έλεγχαν την αιμορραγία. Σε γυναίκες στις οποίες αντενδείκνυνται οι υψηλές δόσεις οιστρογόνων χορηγούνται είτε οξική νορεθινδρόνη (5-10mg) ή micronized προγεστερόνη (200mg). Πρέπει να λαμβάνεται ένα χάπι κάθε 4 ώρες μέχρι να σταματήσει η αιμορραγία. Στη συνέχεια, λαμβάνεται 1 χάπι 4 φορές την ημέρα για 4 ημέρες, ύστερα 1 χάπι 3 φορές την ημέρα για 3 ημέρες και, ακολούθως, 2 χάπια την ημέρα για 2 εβδομάδες. Σε ασθενείς, στις οποίες αντενδείκνυνται τα οιστρογόνα και τα προγεσταγόνα απέτυχαν να ελέγξουν την αιμορραγία, πρέπει να χορηγείται δεσμοπρεσσίνη, ενδοφλέβια σε δόση 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ βάρους σώματος σε 15-30 λεπτά. Εφόσον δεν ελεγχθεί η αιμορραγία, η δόση μπορεί να επαναχορηγηθεί σε 48 ώρες.

Η ενδοφλέβια χορήγηση συζευγμένων οιστρογόνων (25mg κάθε 4 ώρες για 24 ώρες) εφαρμόζεται σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν θεραπεία από το στόμα. Δεν πρέπει να χορηγούνται περισσότερες από 6 δόσεις. Ο κίνδυνος πνευμονική εμβολής υπάρχει και, για το λόγο αυτό, πρέπει να χορηγείται η ελάχιστη αποτελεσματική δόση που ελέγχει την αιμορραγία. Εφόσον δεν είναι διαθέσιμη η ενδοφλέβια χορήγηση οιστρογόνων, υψηλές δόσεις οιστρογόνων από το στόμα μπορούν να χορηγηθούν 2mg οιστραδιόλης κάθε 4-6 ώρες το πρώτο εικοσιτετράωρο και, στη συνέχεια, να ελαττωθεί η δόση σε 2mg ημερησίως για 7-10 ημέρες, αφού έχει ελεγχθεί η αιμορραγία. Σε πιο ήπιες καταστάσεις μπορεί να χρησιμοποιηθεί ημερήσια δόση 2mg οιστραδιόλης για 7-10 ημέρες.

Βιβλιογραφία

1. Caufriez, A. Menstrual disorders in adolescents: pathophysiology and treatment. *Horm Res* 1991; 36:156.
2. APGO educational series on women's health issues. Clinical management of abnormal uterine bleeding. Association of Professors of Gynecology and Obstetrics, May 2002.
3. ACOG Committee on Adolescent Health Care. ACOG Committee Opinion No 349: menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Obstet Gynecol* 2006; 108:1323.
4. ACOG practice bulletin: management of anovulatory bleeding. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 72:263.
5. Emans, SJ. Dysfunctional uterine bleeding. In: *Pediatric and Adolescent Gynecology*, 5th ed, Emans, SJ, Laufer, MR, Goldstein, DP (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005. p.270.
6. Rimsza, ME. Dysfunctional uterine bleeding. *Pediatr Rev* 2002; 23:227.
7. Cowan, BD, Morrison, JC. Management of abnormal genital bleeding in girls and women. *N Engl J Med* 1991; 324:1710.
8. Hickey, M, Higham, J, Fraser, IS. Progestogens versus oestrogens and progestogens for irregular uterine bleeding associated with anovulation. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001895.
9. Bravender, T, Emans, SJ. Menstrual disorders. Dysfunctional uterine bleeding. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46:545.
10. Mitan, LA, Slap, GB. Adolescent menstrual disorders. Update. *Med Clin North Am* 2000; 84:851.
11. Fraser, IS. Treatment of ovulatory and anovulatory dysfunctional uterine bleeding with oral progestogens. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1990; 30:353.
12. Devore,gr, Owens, O, Kase, N. Use of intravenous premarin in the treatment of dysfunctional uterine bleeding:a double-blind randomized control study. *Obstet Gynecol* 1982; 59:285.
13. Zreik, TG, Odunsi, K, Cass, I, et al. A case of fatal pulmonary thromboembolism associated with the use of intravenous estrogen therapy. *Fertil Steril* 1999; 71:373.
14. Mannucci, PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med* 1998; 339:245.
15. ACOG Practice Bulletin. Management of anovulatory bleeding, Number 14, March 2000 in *Compendium of Selected Publications* 2004. p.434.