

Krwawienia okresu okołomenopauzalnego

Abnormal bleeding in the perimenopausal period

Tomasz Stetkiewicz, Grzegorz Stachowiak, Tomasz Pertyński

Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Tomasz Pertyński

Przeгляд Menopauzalny 2010; 4: 236–239

Streszczenie

Nieprawidłowe krwawienia są istotnym problemem klinicznym okresu okołomenopauzalnego. Przyczyny nieprawidłowych krwawień można podzielić na organiczne i hormonalne. Najważniejszym problemem diagnostyki nieprawidłowych krwawień okresu okołomenopauzalnego jest w pierwszym rzędzie wykluczenie przyczyn organicznych krwawień, a w szczególności stanów onkologicznych. W diagnostyce nieprawidłowych krwawień okołomenopauzalnych należy opierać się na nowoczesnych narzędziach diagnostycznych, takich jak histeroskopia, dających możliwość precyzyjnego obrazowania i celowanej biopsji endometrium. Terapia zaburzeń krwawienia okresu okołomenopauzalnego obejmuje, w zależności od postawionego rozpoznania, zarówno postępowanie zabiegowe, jak i zachowawcze oparte na terapii hormonalnej.

Słowa kluczowe: nieprawidłowe krwawienia, perimenopauza, etiologia, diagnostyka, leczenie

Summary

Abnormal bleeding is a common problem in the perimenopausal period. Abnormal bleeding causes are divided into organic and hormonal. The most important issue in diagnostics of this pathology is exclusion of organic causes, especially of oncologic aetiology. Diagnostics should be based on modern tools such as hysteroscopy, allowing precise imaging and guided biopsy of endometrial tissue. Abnormal bleeding therapy in the perimenopausal period could be operative or conservative, based on hormonal therapy.

Key words: abnormal bleeding, perimenopause, aetiology, diagnostics, treatment

Nieprawidłowe krwawienia są istotnym problemem klinicznym okresu okołomenopauzalnego. W okresie reprodukcyjnym nieprawidłowe krwawienia występują u co najmniej 1/3 kobiet, a odsetek ten zwiększa się do 50% w wieku okołomenopauzalnym [1]. Czasami zaburzenia krwawienia rozpoznawane są w sposób nieprawidłowy z powodu źle zebranego wywiadu, braku znajomości definicji prawidłowych parametrów cyklu miesięczkowego lub błędnej oceny cyklu przez pacjentkę. Prawidłowy cykl miesięczkowy powinien trwać 28 ± 7 dni, długość krwawienia może się wahać od 4 do 7 dni, a objętość traconej krwi może wynosić 10–80 ml [2].

Nieprawidłowość krwawienia może polegać na nadmiernym lub przedłużającym się krwawieniu. Może także dochodzić do zbyt częstych krwawień lub odstępów między krwawieniami ulegając nadmiernemu wydłużeniu. Zaburzenia krwawień mogą mieć więc następującą postać:

- nieprawidłowych odstępów między miesiączkami (*oligomenorrhea* – rzadkie miesiączki – odstęp między krwawieniami przekraczają 35 dni, *polymenorrhea* –

częste miesiączki – interwały między miesiączkami ulegają skróceniu do mniej niż 21 dni),

- nieprawidłowej ilości krwi traconej w czasie miesiączek regularnych (*hypomenorrhea* – objętość krwawienia mniejsza niż 10 ml, *hypermenorrhea* – objętość krwawienia przekraczająca 80 ml),
- cyklicznych krwawień mieszczących się w normie czasowej (21–35 dni), ale trwających dłużej niż 7 dni lub wiążących się z utratą krwi w ilości ponad 80 ml (*menorrhagia*),
- acyklicznego krwawienia (*metrorrhagia*),
- krwawień acyklicznych, trwających powyżej 7 dni i/lub wiążących się z utratą krwi wynoszącą ponad 80 ml (*menometrorrhagia*),
- braku miesiączki przez dłużej niż 6 miesięcy (*amenorrhea*),
- krwawienia pojawiającego się po czasie dłuższym niż 12 miesięcy od menopauzy (*metrorrhagia post menopausam*) [2].

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. **Tomasz Stetkiewicz**, Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź

Etiologia

Przyczyny nieprawidłowych krwawień można podzielić na organiczne i hormonalne. Wśród organicznych należy wymienić przede wszystkim nadżerki części pochwowej szyjki macicy, polipy szyjkowe, mięśniaki macicy, polipy endometrialne, rozrosty endometrium [3]. Jednak najbardziej godnymi uwagi przyczynami organicznymi nieprawidłowych krwawień z dróg rodnych są nowotwory szyjki macicy i endometrium [4].

Wśród rzadszych przyczyn onkologicznych należy wymienić guzy jajnika, nadnerczy i przysadki.

Przyczyny hormonalne nieprawidłowych krwawień okresu okołomenopauzalnego są skutkiem zaburzeń hormonalnych tego okresu, u podłoża których leżą zmiany morfologiczne w jajnikach. Liczba pęcherzyków pierwotnych w jajniku ulega w tym okresie gwałtownemu zmniejszeniu. Wraz z progresywną utratą pęcherzyków, spowodowaną przyspieszoną ich atrezią, z wiekiem zmniejsza się również czynność oocytów. Najczęściej dochodzi do niewydolności drugiej fazy cyklu. Pęcherzyki tracą zdolność do osiągnięcia pełnej dojrzałości, co powoduje, że ciało żółte jest niewydolne. Ponadto na skutek tego, że niektóre cykle stają się cyklami bezowulacyjnymi, również dochodzi do deficytu sekrecji progesteronu w drugiej fazie cyklu. Nie dochodzi do przebudowy endometrium w fazie lutealnej i może dojść do „wypadnięcia” miesiączki. Przerwałe pęcherzyki są przyczyną nadmiernej sekrecji estrogenów (hiperestrogenizm względny), co może prowadzić do rozrostu endometrium. Po kilku takich bezowulacyjnych cyklach dochodzi do martwicy na skutek niedokrwienia błony śluzowej macicy i nadmiernego, przedłużającego się krwawienia [5].

Podsumowując, zmiany hormonalne w okresie okołomenopauzalnym cechuje niedobór progesteronu, postępujący niedobór estrogenów, narastająca hipergonadotropinemia i niedobór inhibin.

Do innych przyczyn hormonalnych nieprawidłowych krwawień okresu okołomenopauzalnego należy zaliczyć także zaburzenia funkcji tarczycy.

Omawiając etiologię okołomenopauzalnych zaburzeń cyklu, należy także wspomnieć o rzadszych przyczynach ogólnoustrojowych, takich jak zaburzenia hemostazy (koagulopatie, trombocytopenia), marskość wątroby, zaburzenia funkcji nerek, inne choroby przewlekłe, stosowane leki, stres.

Diagnostyka

Najważniejszym problemem diagnostyki nieprawidłowych krwawień okresu okołomenopauzalnego jest w pierwszym rzędzie wykluczenie przyczyn organicznych krwawień, a w szczególności stanów onkologicznych. Największym błędem jest mylna interpretacja nieprawidłowych krwawień towarzyszącym nowotworom jako

zaburzeń cyklu z przyczyn hormonalnych. Również prawidłowe wstępne rozpoznanie nienowotworowych organicznych przyczyn zaburzeń krwawienia ma znaczenie dla wdrożenia odpowiedniego leczenia zabiegowego.

Wstępem do diagnostyki nieprawidłowych krwawień musi być dokładne badanie ginekologiczne z uwidocznieniem pochwy i części pochwowej szyjki macicy we wzierniku.

Następnym krokiem jest badanie sonograficzne miednicy mniejszej z zastosowaniem głowicy przezpochwowej. W badaniu tym należy ocenić echostrukturę mięśnia macicy, ewentualną obecność mięśniaków, ich lokalizację i wymiary, dokonać oceny grubości echa endometrium, jednorodności endometrium, obecności tworów patologicznych w błonie śluzowej macicy, echa centralnego, obecności płynu. Badanie sonograficzne przezpochwowe powinno także obejmować ocenę jajników i obecność przetrwałych pęcherzyków lub tworów patologicznych, takich jak torbiele czy guzy. Badając sonograficznie zmiany patologiczne endometrium, należy wykorzystać technikę kolorowego dopлера w celu oceny ewentualnych przepływów niskooporowych [6].

Ostateczną podstawą dla postawienia właściwego rozpoznania, potwierdzającego lub wykluczającego organiczne przyczyny nieprawidłowego krwawienia, jest tylko diagnostyka histopatologiczna. Tradycyjną metodą pozyskania materiału jest frakcjonowana abrazja kanału i jamy macicy. Jednakże przeprowadzane „na ślepo” tyżeczki jamy macicy, długo uznawane za podstawową metodę diagnostyczną w ocenie nieprawidłowych krwawień z macicy, jest w dość znacznym odsetku przypadków nieskuteczne zarówno pod względem diagnostycznym, jak i terapeutycznym (m.in. w usuwaniu polipów endometrialnych). Dlatego też w ciągu ostatnich lat histeroskopia stała się metodą z wyboru do oceny kanału szyjki i jamy macicy, zastępując abrazję frakcjonowaną. Jako najważniejsze wskazanie do wykonania histeroskopii uznaje się krwawienie z macicy o nieustalonej etiologii, przy nieskuteczności innych metod diagnostycznych. Histeroskopia umożliwia ocenę zmian patologicznych endometrium, ustalenie zakresu tych zmian i określenie ich lokalizacji. W połączeniu z ultrasonograficzną oceną endometrium daje możliwość postawienia szybkiej i pewnej diagnozy [7, 8].

Czułość histeroskopii wg różnych badań wynosi 74% [9], 94% [10], 98,7% [11], a specyficzność 90,6% [9], 91% [10], 99,4% [11]. Pozytywna i negatywna wartość predykcyjna wynosi odpowiednio: 98,7% i 99,4% [11]. Parametry te są zróżnicowane w zależności od rozpoznania.

Diagnostyka hormonalna nieprawidłowych krwawień okołomenopauzalnych, po wykluczeniu zmian organicznych, powinna obejmować oznaczenia stężenia estradiolu, hormonu folikulotropowego (FSH) i ewentualnie hormonów tarczycy w surowicy.

Leczenie

Opcje terapeutyczne w leczeniu nieprawidłowych krwawień okresu okołomenopauzalnego są następujące:

- postępowanie zachowawcze – terapia hormonalna,
- leczenie operacyjne:
 - oszczędzające,
 - radykalne.

Jak już podkreślono, warunkiem podjęcia postępowania zachowawczego jest wykluczenie organicznych przyczyn nieprawidłowych krwawień. W przypadku rozpoznania nowotworów jako przyczyny patologicznych krwawień postępowaniem z wyboru jest radykalne leczenie operacyjne.

Duże mięśniaki macicy, macica zmieniona mięśniakowato w znacznym stopniu, powodujące przedłużające się obfite krwawienia, prowadzące do anemizacji i zaburzenia jakości życia kobiety, są wskazaniem do histerektomii lub amputacji nadpochwowej trzonu macicy.

Oszczędzające leczenie operacyjne (zabiegowe) polega na usuwaniu mięśniaków śródściennych lub podsurowicówkowych na drodze laparotomii lub laparoskopii, usuwaniu mięśniaków podśluzówkowych, polipów endometrialnych, szyjkowych i ablacji endometrium przeprowadzanych w histeroskopii zabiegowej [8].

Histeroskopia zabiegowa jest efektywną i bezpieczną metodą w postępowaniu w przypadku łagodnych zmian wewnątrz jamy macicy (polipy, mięśniaki podśluzówkowe) i nieprawidłowych krwawień okresu przed- i okołomenopauzalnego. Metoda ta wyróżnia się wysoką efektywnością terapeutyczną, możliwością szybkiego powrotu pacjentki do normalnej aktywności po zabiegu oraz znacznie skraca czas hospitalizacji [8].

Stamatellos i wsp. wykonali 255 histeroskopii zabiegowych, do których wskazaniem była *metrorrhagia* towarzysząca polipom endometrialnym i mięśniakom podśluzówkowym, a w 27 przypadkach krwawienia czynnościowe niepoddające się leczeniu. Dwieście pięćdziesiąt zabiegów (98%) zakończyło się powodzeniem. Zabiegi powtarzano w 3 przypadkach mięśniaków o większych rozmiarach i dwukrotnie po usunięciu polipów endometrialnych. Powikłania wystąpiły u 3,5% kobiet: w 2 przypadkach przewodnienia i 5 przypadkach nasilonego krwawienia. Po 27 zabiegach resekcji endometrium u 85,2% odnotowano powrót do prawidłowych krwawień lub *hypomenorrhea*, u 7,4% wystąpiła *amenorrhea*, a u 7,4% *metrorrhagia*. Średni czas procedury wyniósł ok. 26 min, a średni okres hospitalizacji 6 godzin [12].

W histeroskopii zabiegowej często wybór właściwej metody decyduje o efektywności zabiegu. Na przykład resektoskopia wydaje się techniką z wyboru dla usuwania dużych polipów endometrialnych (> 2 cm) umiejscowionych w okolicy dna macicy, podczas gdy wycięcie zmian z użyciem elektrody bipolarnej jest korzystniejsze w przypadku mniejszych polipów o lokalizacji poza dnem macicy [13].

Ablacja endometrium jest metodą leczenia operacyjnego oszczędzającego przeprowadzanego za pomocą histeroskopu zabiegowego. Polega na całkowitym usunięciu endometrium przez zastosowanie pętli elektrycznej, kulki koagulacyjnej lub lasera.

Do zabiegu kwalifikowane powinny być pacjentki w 4.–5. dekadzie życia z nawracającymi krwawieniami z macicy, po nieskutecznej hormonoterapii krwawień, u których we wnętrzu macicy nie stwierdzono zmian złośliwych.

Terapia ta w porównaniu z leczeniem operacyjnym radykalnym w istotny sposób ogranicza występowanie zaburzeń w sferze emocjonalnej i seksualnej kobiet tej grupy wiekowej, wynikających z usunięcia części narządu płciowego.

Zabiegi elektroresekcji wiążą się z krótkim pobytem pacjentki w szpitalu oraz szybkim powrotem do pełnej aktywności fizycznej i pracy zawodowej [14].

Po wykluczeniu przyczyn organicznych nieprawidłowych krwawień okresu okołomenopauzalnego postępowaniem z wyboru staje się terapia hormonalna. Powinna opierać się na stosowaniu najniższych skutecznych dawek, zindywidualizowanej drodze podania, być „skrojona na miarę” danej pacjentki (*tailored therapy*) i oparta na *compliance* [15]. Może mieć następujące warianty [16, 17]:

- substytucja drugiej fazy cyklu gestagenem podawanym standardowo od 16. do 25. dnia cyklu. W razie potrzeby czas podawania gestagenu można indywidualnie wydłużyć,
- dwuskładnikowa antykoncepcja hormonalna,
- wkładka wewnątrzmaciczna uwalniająca gestagen,
- złożona cykliczna terapia hormonalna.

Zamierzonym skutkiem wszystkich powyższych wariantów hormonoterapii jest przywrócenie przewidywalnych, regularnych krwawień, a tym samym poprawa jakości życia kobiety w wieku okołomenopauzalnym.

Wnioski

1. Najważniejszym elementem diagnostyki nieprawidłowych krwawień okresu okołomenopauzalnego jest postawienie prawidłowego rozpoznania określającego, czy przyczyną krwawień są zmiany organiczne, czy też zaburzenia hormonalne.
2. W diagnostyce nieprawidłowych krwawień okołomenopauzalnych należy opierać się na nowoczesnych narzędziach diagnostycznych, takich jak histeroskopia, dających możliwość precyzyjnego obrazowania i celowanej biopsji endometrium.
3. Terapia zaburzeń krwawienia okresu okołomenopauzalnego obejmuje, w zależności od postawionego rozpoznania, zarówno postępowanie zabiegowe, jak i zachowawcze, oparte na terapii hormonalnej.

Piśmiennictwo

1. Livingstone M, Fraser IS. Mechanisms of abnormal uterine bleeding. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 60-7.
2. Fraser IS, Critchley HO, Munro MG, Broder M. Can we achieve international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding? *Hum Reprod* 2007; 22: 635-43.
3. Ryan GL, Syrop CH, Van Voorhis BJ. Role, epidemiology, and natural history of benign uterine mass lesions. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48: 312-24.
4. Amant F, Moerman P, Neven P, et al. Endometrial cancer. *Lancet* 2005; 366: 491-505.
5. Oriel KA, Schrager S. Abnormal uterine bleeding. *Am Fam Physician* 1999; 60: 1371-80; discussion 1381-2.
6. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA* 1998; 280: 1510-7.
7. Paschopoulos M, Polyzos NP, Lavasidis LG, et al. Safety issues of hysteroscopic surgery. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1092: 229-34.
8. Stetkiewicz T, Stachowiak G, Surkont G, et al. Rola histeroskopii w nowoczesnej diagnostyce i terapii. *Przeegl Menopauz* 2007; 3: 173-6.
9. Zlatkov V, Kostova P, Barzakov G, et al. Flexible hysteroscopy in irregular uterine bleeding. *J BUON* 2007; 12: 53-6.
10. de Albuquerque LG, Hardy E, Bahamondes L. Hysterosonography: evaluation of the uterine cavity in women with abnormal uterine bleeding. *Rev Assoc Med Bras* 2006; 52: 247-50.
11. Makris N, Skartados N, Kalmantis K, et al. Evaluation of abnormal uterine bleeding by transvaginal 3-D hysterosonography and diagnostic hysteroscopy. *Eur J Gynaecol Oncol* 2007; 28: 39-42.
12. Stamatellos I, Koutsougeras G, Karamanidis D, et al. Results after hysteroscopic management of premenopausal patients with dysfunctional uterine bleeding or intrauterine lesions. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2007; 34: 35-8.
13. Muzii L, Bellati F, Pernice M, et al. Resectoscopic versus bipolar electrode excision of endometrial polyps: a randomized study. *Fertil Steril* 2007; 87: 909-17.
14. Montgomery BE, Daum GS, Dunton CJ. Endometrial hyperplasia: a review. *Obstet Gynecol Survey* 2004; 59: 368-78.
15. Dębski R, Paszkowski T, Pawelczyk L, Pertyński T. Terapia hormonalna okresu menopauzalnego – stan wiedzy w 2010 r. Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy. *Przeegl Menopauz* 2010; 3: 121-7.
16. Pertyński T, Stachowiak G. Czym się kierować w doborze progestagenu do terapii hormonalnej wieku menopauzalnego? *Przeegl Menopauz* 2008; 3: 132-7.
17. Sobczuk A, Pertyński T. Niskodawkowa tabletkowa antykoncepcyjna zawierająca gestoden czy wkładka wewnątrzmaciczna u kobiet w okresie okołomenopauzalnym? Satisfakcja, wpływ na endometrium i profil krwawień. *Przeegl Menopauz* 2006; 5: 311-6.