

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

Hipogonadotropinio hipogonadizmo priežastys, diagnostikos ir gydymo galimybės

Causes of Hypogonadotropic Hypogonadism, Diagnostic and Treatment Options

Studentas/ė (vardas, pavardė), grupė: **Gabija Barkauskaitė** VI kursas, 14 gr.

Katedra/ Klinikos kurioje ruošiamas ir ginamas darbas:
Klinikinės medicinos Instituto Akušerijos ir ginekologijos klinika

Darbo vadovas

Prof. dr. Žana Bumbulienė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. dr. Diana Ramašauskaitė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2022-05-19

Studento elektroninio pašto adresas: gabija.barkauskaite@mf.stud.vu.lt

TURINYS

1. SANTRAUKA.....	2
2. SUMMARY.....	3
3. LEIDIMAS ATLIKTI NUASMENINTŲ DUOMENŲ ANALIZĘ.....	5
4. SANTRUMPOS.....	5
5. ĮVADAS.....	6
6. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI.....	7
7. LITERATŪROS APŽVALGA.....	7
7.1. Izoliuotas hipogonadotropinis hipogonadizmas.....	7
7.2. Įgimtos priežastys.....	8
7.3. Įgytos priežastys.....	10
7.4. Klinikinė išraiška.....	14
7.5. Diagnostika.....	15
7.6. Gydyto galimybės.....	17
8. TYRIMO METODIKA.....	19
8.1. Tyrimo planavimas (organizavimas).....	19
8.2. Tyrimo objektas.....	19
8.3. Tiriamųjų atranka.....	19
8.4. Tyrimo metodai.....	20
9. REZULTATAI.....	20
10. REZULTATŲ APTARIMAS.....	23
11. IŠVADOS.....	25
12. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS.....	26
13. LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	26
14. PRIEDAI.....	30

1. SANTRAUKA

Gabija Barkauskaitė: „Hipogonadotropinio hipogonadizmo priežastys, diagnostikos ir gydymo galimybės“.

Tyrimo tikslas: nustatyti retas izoliuoto hipogonadotropinio hipogonadizmo priežastis pacientėms, gydytoms Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikose 2012-2022 metais, bei įvertinti izoliuoto hipogonadotropinio hipogonadizmo diagnostikai ir gydymui taikytus metodus ir priemones.

Uždaviniai: 1. Nustatyti tirtų pacienčių izoliuoto hipogonadotropinio hipogonadizmo priežastis; 2. Įvertinti izoliuoto hipogonadotropinio hipogonadizmo sukeltus lytinio brendimo, funkcinius ir laboratorinius rodiklius; 3. Nustatyti taikytus diagnostikos būdus, ultragarsinio tyrimo svarbą; 4. Įvertinti tirtų pacienčių gydymo taktiką priklausomai nuo izoliuoto hipogonadotropinio hipogonadizmo priežasties.

Metodika: retrospektyvinis tyrimas atliktas VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Akušerijos ir ginekologijos centre.

Tyrimo dalyviai: 2012-2022 metais Akušerijos ir ginekologijos klinikoje tirtos 15-29 metų pacientės, kurioms nustatytos izoliuoto hipogonadotropinio hipogonadizmo priežastys atmetant vėluojančio lytinio brendimo, hipopituitarizmo ir funkcinės hipotaliaminės amenorėjos atvejus.

Tyrimo rezultatai: analizei išrinktos 13 pacienčių, kurių amžius pirmojo apsilankymo metu svyravo nuo 15 iki 29 metų. Pirminė amenorėja nustatyta 61,5% (8) tiriamųjų, 38,5% (5) antrinė. Izoliuoto hipogonadotropinio hipogonadizmo priežastys nustatytos 53,8 % (7) atvejų. Pastarosios buvo hipofizės adenoma, Kalmano sindromas, pokyčiai galvos smegenyse, cerebrinis paralyžius bei genetiniai pokyčiai.

Pagrindiniai pacienčių skundai: menstruacijų nebuvimas ar išnykimas 100% (13), vėluojantis lytinis brendimas 15,4% (2), galvos skausmas, pykinimas ir karščio bangos 7,6% (1), epizodinis silpnumas 7,6% (1).

Kūno masės indeksas normos ribose nustatytas 46,2% (6) pacienčių, 30,8% (4) būdingas antsvoris, 23,1% (3) nepakankama kūno masė.

Mažąjo dubens ultragarsinio tyrimo pagalba 15,4% (2) pacienčių nustatyti ikibrendiminio amžiaus vidiniai lyties organai, net 23,1% (3) vidinių lyties organų neišsivystymas. Vertinant kaulų mineralinį tankį 15,4% (2) atvejų nustatyta osteoporozė, 7,6% (1) osteopenija.

Gonadotropinų liuteinizuojančio ir folikulus stimuliuojančio hormonų koncentracijos 92,3% (12) atvejų žemiau mažiausios normos ribos.

Išvados:

1. Izoliuoto hipogonadotropinio hipogonadizmo priežastys nustatytos septynioms pacientėms. Tai buvo hipofizės adenoma bei kiti struktūriniai pokyčiai galvos smegenyse, Kalmano sindromas, cerebrinis paralyžius ir genetiniai pokyčiai. Likusių pacienčių izoliuoto hipogonadotropinio hipogonadizmo kilmė, nepaisant atliktų šiuo metu prieinamų genetinių tyrimų, taip ir liko neišaiškinta.
2. Vertinant lytinį brendimą iš trylikos tiriamųjų net vienuolikai stebėtas krūtų vystymosi sulėtėjimas bei devynioms nepakankamas lytinio plaukuotumo vystymasis, susijęs su šių pacienčių steroidinių hormonų nepakankamumu. Pagrindinis pacienčių nusiskundimas – pirminė ar antrinė amenorėja. Kaulų mineralinio tankio pokyčiai nustatyti trimis atvejais. Visų trylikos pacienčių liuteinizuojančio, folikulus stimuliuojančio hormonų koncentracijos buvo žemiau mažiausios normos ribos, dviems - nustatyta sumažėjusi estradiolio, aštuonioms- padidėjusi prolaktino koncentracija.
3. Mažojo dubens ultragarsinis tyrimas, hormoniniai tyrimai, galvos smegenų magnetinio rezonanso tyrimas, kaulų densitometrija ir genetinis ištyrimas yra svarbiausi izoliuoto hipogonadotropinio hipogonadizmo diagnozei ir diferenciacijai. Mažojo dubens ultragarsinis tyrimas leidžia įvertinti vidinių lyties organų išsivystymą bei ciklinius pokyčius, tačiau nėra būtinas būklės diagnozės patvirtinimui. Mūsų tyrime ultragarsinio tyrimo pagalba trims pacientėms rastas vidinių lyties organų neišsivystymas, o dviems pacientėms nustatyti ikibrendiminio amžiaus vidiniai lyties organai.
4. Pagrindinė izoliuoto hipogonadotropinio hipogonadizmo gydymo taktika – pakaitinė lytinių hormonų terapija cikliniu režimu lytinio brendimo, vidinių lyties organų formavimo užtikrinimui ir estrogenų trūkumo sukeltos osteopenijos ir osteoporozės profilaktikai bei gydymui.

Raktiniai žodžiai: hipogonadizmas, Kalmano sindromas, amenorėja.

2. SUMMARY

Gabija Barkauskaitė: “Causes of Hypogonadotropic Hypogonadism, Diagnostic and Treatment Options”.

Aim: to identify the rare causes of isolated hypogonadotropic hypogonadism in patients treated at Vilnius University Hospital Santaros Clinics in 2012-2022, and to evaluate the methods and tools used for the diagnosis and treatment of isolated hypogonadotropic hypogonadism.

Objectives: 1. To determine the rare causes of isolated hypogonadotropic hypogonadism in the studied patients; 2. To evaluate the sexual maturation, functional and laboratory parameters caused by isolated hypogonadotropic hypogonadism; 3. To determine the applied diagnostic methods, the importance of ultrasound examination; 4. To evaluate the treatment tactics of the studied patients depending on the cause of isolated hypogonadotropic hypogonadism.

Methods: a retrospective study was performed at the Obstetrics and Gynecology Center of Vilnius University Hospital Santaros Clinics.

Study participants: In 2012-2022, the Department of Obstetrics and Gynecology examined patients aged 15-29 years with rare causes of isolated hypogonadotropic hypogonadism, excluding cases of delayed puberty, hypopituitarism and functional hypothalamic amenorrhea.

Results: thirteen patients aged 15 to 29 years at the first visit were selected for analysis. Primary amenorrhea was found in 61.5 % (8) of subjects and in 38.5 % (5) of subjects secondary amenorrhea. Causes of isolated hypogonadotropic hypogonadism were identified in 46.2% (6) of cases. The latter included pituitary adenoma, Kallman syndrome, changes in the brain, cerebral palsy and genetic changes.

The main complaints of patients were: absence or disappearance of menstruation 100% (13), delayed puberty 15.4% (2), headache, nausea and hot flushes 7.6% (1), episodic weakness 7.6% (1).

Within the body mass index norm, 53,8 % (7) of patients were found to be overweight, 30.8% (4) were underweight, and 23.1% (3) were underweight.

Small pelvic ultrasound revealed pre-pubertal internal genitalia in 15.4% (2) of patients and as many as 23.1 % (3) had internal genital malformations.

In the assessment of bone mineral density, osteoporosis was observed in 15.4% (2) of cases and osteopenia in 7.6 % (1).

Concentrations of gonadotropins luteinizing and follicle stimulating hormones were below the lower limit of normal in 92.3 % (12) of cases.

Conclusions:

1. Causes of isolated hypogonadotropic hypogonadism were identified in seven patients. These included pituitary adenoma and other structural changes in the brain, Kallman syndrome, cerebral palsy, and genetic alterations. The origin of isolated hypogonadotropic hypogonadism in the remaining patients remains unclear, despite the genetic studies currently available.
2. In the assessment of sexual maturation, eleven out of the thirteen subjects were observed to have slowed breast development and insufficient development of sexual hair in nine

patients, due to the deficiency of steroid hormones in these patients. The main complaint of patients is primary or secondary amenorrhea. Changes in bone mineral density were observed in three cases. All thirteen patients had luteinising, follicle-stimulating hormone levels below the lower limit of normal, two had decreased estradiol levels, and eight had elevated prolactin levels.

3. Pelvic ultrasound, hormonal examinations, brain magnetic resonance imaging, bone densitometry, and karyotype examination are essential for the diagnosis and differentiation of isolated hypogonadotrophic hypogonadism. Pelvic ultrasound allows assessment of internal genital development and cyclic changes however it is not necessary to confirm the diagnosis of the condition. In our study, three patients were found to have internal genital malformations and two patients were found to have internal genitals of pre-maturation age.
4. The main tactics for the treatment of hypogonadotropic hypogonadism are cyclic replacement sex hormone therapy to ensure sexual maturation, internal genitalia formation and the prevention and treatment of estrogen-deficient osteopenia and osteoporosis.

Keywords: hypogonadism, Kallman syndrome, amenorrhea.

3. LEIDIMAS ATLIKTI NUASMENINTŲ DUOMENŲ ANALIZĖ

Gautas Vši Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų pritarimas Nr. SR-1430, Nr. GR-2283 atlikti nuasmenintų duomenų analizę. Išdavimo data 2022-03-15.

4. SANTRUMPOS

1. HH- hipogonadotropinis hipogonadizmas.
2. GnRH- gonadotropinus atpalaiduojantis hormonas.
3. LH- liuteinizuojantis hormonas.
4. FSH- folikulus stimuliuojantis hormonas.
5. CNS- centrinė nervų sistema.
6. GKS- Glazgo komos skalė.
7. PH- pirminis hipofizitas.
8. LYH- limfocitinis hipofizitas.
9. NPY- neuropeptidą atpalaiduojantis hormonas.
10. CRH- kortikotropiną atpalaiduojantis hormonas.
11. ŽIV- žmogaus imunodeficito virusas.

12. AIDS- įgytas (akvizitinis) imunodeficito sindromas.
13. AMH- antimiulerinis hormonas.
14. hCG- žmogaus chorioninis gonadotropinas.
15. TTH- tiotropinis hormonas.
16. Laisvas T4- laisvas tiroksinas.
17. KMI- kūno masės indeksas.
18. MRT- magnetinio rezonanso tyrimas.
19. VULSK - Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos

5. ĮVADAS

Pagumburio-posmegeninės liaukos-kiaušidžių ašies darni, koordinuota veikla lemia normalų brendimą bei vaisingumą. Pagumburio neuronų gonadotropiną atpalaiduojančio hormono (GnRH) adekvati pulsinė sekrecija užtikrina tolygų posmegeninės liaukos endogeninių gonadotropinų bei lytinių liaukų steroidinių hormonų išsiskyrimą, lytinį vystymąsi ir gametogenezę. Dėl itin glaudžių sąsajų tarp atskirų ašies grandžių, bet koks nuokrypis nuo normos sąlygoja hipogonadinės būklės pasireiškimą. Būklė, pasireiškianti kiaušidžių hipofunkcija ar afunkcija atsiradusia dėl lokalizuotų pokyčių pačiose kiaušidėse, vadinama pirminiu arba hipergonadotropiniu hipogonadizmu (1). Ekstragonadinių priešasčių nulemtas kiaušidžių veiklos sutrikimas - antriniu arba hipogonadotropiniu hipogonadizmu. Hipogonadotropinis hipogonadizmas apibūdinamas kaip klinikinis sindromas, atsirandantis dėl pagumburio-posmegeninės liaukos ašies defekto. Šios ašies darnią veiklą gali sutrikdyti įgimtos ar įgytos priežastys. Įgimta etiologija siejama su įvairiomis vieno geno mutacijomis, idiopatinėmis formomis ar genetiniais sindromais. Įgytos formos dažniausiai yra nulemtos sunkių galvos traumų, radiacijos ar intrakranialinių navikų (2). Tiek įgimtų, tiek įgytų priešasčių sukkelto antrinio hipogonadizmo manifestacija tiesiogiai priklauso nuo sergančiosios amžiaus (2). Paauglystėje gonadotropiną atpalaiduojančio hormono trūkumas sąlygoja lytinio vystymosi sutrikimus ir pirminę ar antrinę amenorėją. Vėlesniame amžiuje - antrinę amenorėją, nevaisingumą bei estradiolio trūkumo nulemtas karščio bangas, dispareuniją ar miego sutrikimus (3). Hipogonadotropinio hipogonadizmo priežastinių sąsajų su kitomis patologinėmis būklėmis gausa nulemia diagnostikos ir gydymo naujoves. Tikslios diagnozės nustatymui būtinas nuodugnus pacientės anamnezės surinkimas ir ištyrimas, būklės klinikinio pasireišimo laikas (prepubertetinis/postpubertetinis) bei apžiūros duomenų, biocheminių rodiklių ir vaizdinių rodmenų susisteminta analizė. Galiausiai, antrinio hipogonadizmo

gydymas esant galimybei turėtų būti nukreiptas į būklę sukėlusios priežasties šalinimą bei pakaitinę lytinių hormonų terapiją, atsižvelgiant į pacientės amžių (4).

6. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Darbo tikslas: nustatyti retas hipogonadotropinio hipogonadizmo priežastis pacientėms, gydytoms Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikuose 2012-2022 metais, bei įvertinti izoliuoto hipogonadotropinio hipogonadizmo diagnostikai ir gydymui taikytus metodus ir priemones.

Uždaviniai:

1. Nustatyti retus izoliuoto hipogonadotropinio hipogonadizmo atvejus;
2. Įvertinti izoliuoto hipogonadotropinio hipogonadizmo sukeltus lytinio brendimo, funkcinis ir laboratorinius rodiklius;
3. Nustatyti taikytus diagnostikos būdus, ultragarsinio tyrimo svarbą;
4. Įvertinti tirtų pacienčių gydymo taktiką priklausomai nuo izoliuoto hipogonadotropinio hipogonadizmo priežasties.

7. LITERATŪROS APŽVALGA

7.1. Izoliuotas hipogonadotropinis hipogonadizmas

Anatominiai pokyčiai ar funkciniai sutrikimai pagumburio/posmegeninės liaukos lygmenyje lemia lytinių liaukų hipofunkciją (5). Visų šių pokyčių visuma, apimanti visą eilę struktūrų, pradedant galvos smegenimis ir baigiant moters reprodukcinę sistemą, apibūdinama hipogonadotropiniu arba antriniu hipogonadizmu. Sutrikusi GnRH sekrecija iš pagumburio ir/ar gonadotropinų iš posmegeninės liaukos, sudaro sąlygas šios būklės įvairaus spektro klinikinei išraiškai (4). Funkciškai aktyvių medžiagų trūkumas jauno amžiaus antriniu hipogonadizmu sergančiosioms suformuoja postmenopauzinio amžiaus moterims būdingą kliniką bei hormoninių, biocheminių tyrimų vaizdą (6,7). Dažniausiai pirminis požymis, nurodantis galimą izoliuotą hipogonadotropinį hipogonadizmą, yra menstruacinio ciklo nebuvimas ar išnykimas - amenorėja (7). Pastaroji yra skirstoma į pirminę ir antrinę. Pirminė amenorėja - tai būklė, kai menstruacijos neatsiranda iki 16 metų. Antrinė amenorėja

diagnozuojama, kai moteris anksčiau turėjusi menstruacijas, jų nestebi jau pastaruosius 6 mėnesius. Hipogonadotropinio hipogonadizmo dažnis moterų tarpe apskaičiuojamas remiantis pirminės ir antrinės amenorėjos paplitimu. Apie 10 % moterų, turinčių pirminę amenorėją bei 35 %, turinčių antrinę amenorėją, serga antriniu hipogonadizmu (8). Ši būklė gali turėti genetinę prigimtį ir dažniausiai manifestuoja kaip paveldimas genetinis sindromas, su vieno geno mutacija susijęs sutrikimas ar idiopatinė ligos forma (4). Dalis antrinio hipogonadizmo atvejų pasireiškia gyvenimo eigoje. Tai įgytos ligos formos, kurios gali būti grįžtamos, tokios kaip funkcinė hipotaliaminė amenorėja, cheminių medžiagų ar lėtinių ligų nulemta lytinių liaukų hipofunkcija, ir negrįžtamos, tokios kaip galvos smegenų navikai, trauminiai galvos smegenų sužeidimai, infekcijos, radiacija į hipofizės sritį, infiltracinės ligos ar hipofizės apopleksija (4,9).

7.2. Įgimtos priežastys

Moterų brendimą ir reprodukcinę funkciją nulemia 1200-1500 gonadotropiną atpalaiduojantį hormoną (GnRH) sekretuojančių neuronų, kurių pirmtakinės ląstelės dar embriogenezės metu keliauja nuo uoslinio epitelio iki pagumburio (9). 1982 metais pastebėta, jog pagumburio neuronų pulsinė GnRH sekrecija stimuliuoja pasmegeninės liaukos pulsinę liuteinizuojančio (LH) ir folikulus stimuliuojančio (FSH) hormonų sekreciją (10). Santykinės LH, FSH fliktuacijos nustatomos ir atskirais ovuliacinio ciklo momentais. Folikulinės fazės metu LH pulsinė sekrecija fiksuojama kas 90 minučių, ovuliacijos metu kas valandą, o po ovuliacijos - kas dvi/tris valandas (10). Hormonų pulsinės sekrecijos trūkumas iškelia genetinės hipogonadotropinio hipogonadizmo kilmės hipotezę.

Izoliuotas GnRH trūkumas yra laikomas heterogeniniu sutrikimu, kurio 40 % visų identifikuotų atvejų gali būti paaiškinti monogeninio ar oligogeninio paveldėjimo modeliais. Įgimtą izoliuotą hipogonadotropinį hipogonadizmą būdingas su X chromosoma susijęs, autosominis recesyvinis ir dominantinis, sporadinis mutacijų paveldėjimo kelias. Apie 15 % atvejų nustatomas digeninis/oligogeninis paveldimumas (8). Įgimtas hipogonadizmas su nepakitusia jutimine uoslės funkcija, be aiškios fenotipinės manifestacijos ir pirminių priežasčių yra vadinamas normosminiu idiopatinium hipogonadotropiniu hipogonadizmu (8,11). Paveldima hipogonadinė būklė su išreikšta anosmija vadinama Kalmano sindromu. Įgimto hipogonadotropinio hipogonadizmo patofiziologiją aiškina dvi skirtingos teorijos. Pirmiausia ši būklė susijusi su sutrikusia GnRH sintezuojančių neuronų diferenciacija, vystymusi ir migracija vaisiaus laikotarpyje, sąlygojančia ydingą šių neuronų poziciją pagumburyje (11).

Tai yra Kalmano sindromo paradigma. Antra - antrinis hipogonadizmas sietinas su neuroendokrininių faktorių, reikalingų adekvačiai GnRH sekrecijai ir posmegeninės liaukos ląstelių atsakomajai reakcijai formuoti, pokyčiais. Tai normosminio idiopatinio hipogonadotropinio hipogonadizmo samprata (8,12). Šią būklę lemia 35 genų pokyčiai CNS ir neuroendokrininės sistemos vystymosi grandyse (12). Idiopatinio hipogonadotropinio hipogonadizmo paplitimas yra apytiksliai 1-10/100 000 naujai gimusiųjų, iš kurių 2/3 visų atvejų sudaro Kalmano sindromas dėl ANOS1 ir FGFR1 genų mutacijų (13). ANOS1 geno mutacija lemia 14 % sindromo atvejų (13,14). FGFR1 geno mutacijos yra paveldimos autosominiu dominantiniu keliu ir lemia apie 10% visų Kalmano sindromo atvejų (14). FGFR1 geno mutacijos sąlygotam sindromui būdingi specifiniai pokyčiai - gomurio nesuaugimas, *corpus callosum* agenezė. Kalmano sindromą taip pat gali sukelti pakitimai PROKR2 (prokinetocino 2 receptoriaus) ir PROKR2 genuose (15). PROKR2 genas yra atsakingas ne tik už uoslinio stormens formavimąsi, bet ir už GnRH sintezuojančių neuronų migraciją. Šios dažniausiai heterozigotinės mutacijos randamos 9 % sergančiųjų Kalmano sindromu. Steroidogeninis faktorius-1 (SF-1) yra pagrindinis daugelio genų, atsakingų už lytinę diferenciaciją, steroidogenezę ir reprodukciją, reguliatorius. SF-1 tiesiogiai veikia GnRH receptoriaus bei LH beta subvieneto genus. Heterogeninė SF-1 mutacija paveldėta autosominiu recesyviniu būdu gali nulemti branduolio receptoriaus funkcijas ir sąlygoti hipogonadizmą bei pirminę antinksčių disfunkciją (15). DAX-1 yra branduolio receptoriaus, atsakingas už steroidogenezę ir SF-1 medijuotos transkripcijos represiją. Pokyčiai konkrečiame DAX-1 receptoriuje sukelia pagumburio ir posmegeninės liaukos disfunkciją, lydimą sumažėjusios ar visiškai išnykusios GnRH ir gonadotropinų sekrecijos (16). FSH ir LH trūkumas gali būti nulemtas tam tikrų transkripcijos faktorių mutacijų. Prop-1 yra vienas iš pagrindinių faktorių, reguliuojančių hipofizės gonadotropinių ląstelių vystymąsi (17). Įvykus Prop-1 faktoriaus mutacijai gali pasireikšti ne vieno, o keletos hormonų deficitas, kaip antai atsiranda augimo hormono nepakankamumas, centrinis hipotiroidizmas ir hipogonadotropinis hipogonadizmas (18).

Kalmano sindromas mergaitėms gali būti įtariamas dar iki lytinio brendimo pradžios pasireiškus anosmijai ir esant teigiamai šeiminei anamnezei. Nepaisant to, dažniausiai aiškus ligos vaizdas atsiskleidžia tik paauglystėje. Daugeliui mergaičių, kurioms yra 13 metų ir daugiau, idiopatinio izoliuoto hipogonadotropinio hipogonadizmo diagnozė gali būti įtariama nutrūkus arba iki to laiko dar neprasidėjus lytiniam brendimui (13).

7.3. Įgytos priežastys

Menstruacinio ciklo sutrikimai ir nevaisingumas yra itin aktualios problemos šiuolaikinėje visuomenėje. Šių sutrikimų viena iš priežasčių gali būti įgytas organinis hipogonadotropinis hipogonadizmas. Galvos smegenų traumos, CNS navikai, autoimuniniai, infiltraciniai pasmegeninės liaukos pažeidimai bei įvairių biologinių ir imuninių moduliacinių agentų poveikis į hipotalamo-hipofizės sritį gali paskatinti neadekvačią GnRH, gonadotropinų, lytinių hormonų sekreciją ir sukelti hipogonadinę būklę (5).

Trauminis smegenų pažeidimas yra bet kokios išorinės jėgos sukelta smegenų trauma. Ši trauminė kilmės būklė yra dažniausia organinio antrinio hipogonadizmo priežastis (19). Pirminis sužalojimas iškart po trauminio įvykio sutrikdo pagumburio-hipofizės-antinksčių ašį ir antidiurezinio hormono gamybą. Antrinis sužalojimas, atsirandantis praėjus valandoms ar net savaitėms po trauminio įvykio, sukelia tiek laikinų, tiek nuolatinių funkcinių hipofizės pokyčių. Hipoksija, hipotenzija, hiperglikemija, sepsis, anemija, hipertermija, padidėjęs intrakranijinis spaudimas - visos šios būklės yra antrinis sužalojimas, atsirandantis dėl traumos sukkelto masės efekto (20). Hipofizės funkcijos sutrikimas, atsirandantis dėl trauminio smegenų pažeidimo, nėra naujas reiškinys - pirmasis šį klausimą iliustruojantis straipsnis buvo paskelbtas dar 1918 m. Benvena remdamasi literatūros apžvalga atlikta nuo 2000 m. gegužės iki 2018 m. spalio mėnesio nurodė, jog potrauminis hipopituitarizmas sudaro apie 7,2 % visų hipopituitarizmo atvejų (21). Potrauminio hipopituitarizmo paplitimas tarp pacientų, kuriems jau anksčiau buvo diagnozuotas trauminis CNS pažeidimas, siekia 15-68 %. Kelly su bendraautoriais nurodė, jog Glazgo komų skalės rodmuo <10 yra tiesiogiai susijęs su didesne potrauminio hipopituitarizmo tikimybe (22). Klose ir bendradarbiai pateikė panašią teoriją, nurodydami, jog iš 104 tirtų pacientų, 81% išsivystė hipopituitarizmas po patirtos sunkios galvos traumos (GKS <9) (23). Schneideris ir kolegos savo metaanalizėje nurodė didelį hipopituitarizmo dažnį (35,5 %) sunkios CNS traumos atveju, tuo tarpu ganėtinai mažą (10.9 %) - vidutinio sunkumo sužalojimo atveju. Kiti tyrėjai koreliacijos tarp potrauminio hipopituitarizmo ir GKS balų nestebėjo (22,23). Tikslus potrauminio hipofizės nepakankamumo patogenetinis mechanizmas nėra aiškus. Manoma, jog išskirtinė hipofizės lokalizacija bei tam tikri vaskuliarizacijos ypatumai labiausiai nulemia šios liaukos trauminių pokyčių patogenezę. Posmegeninės liaukos dislokacija sukelia masės efektą ir kraujo išsiliejimą į liaukos skiltis. Dėl gausaus kraujavimo atsiradusi generalizuota hipovolemija skatina liaukos išemijos atsiradimą. Sutrikusios kraujotakos hipotezė geriausiai paaiškina posmegeninės liaukos hormonų sintezės sutrikimus (24). Pastaraisiais metais vis daugiau

dėmesio skiriama potrauminio hipofizės pažeidimo ir autoimuninių procesų sąsajų aiškinimuisi. Trauminis galvos smegenų sužalojimas gali skatinti uždegiminius procesus, kraujo-smegenų barjero pralaidumo padidėjimą ir autoantikūnų prieš hipofizę ir pagumburį susiformavimą net 5 metai po trauminės diagnozės nustatymo. Tikimybė patirti potrauminį hipofizės hormonų trūkumą sumažėja žmonėms, turintiems apolipoproteino E3 genotipą (APO E3) (23,24). Ši sąlyga pagrindžia idėją, jog potrauminio hipopituitarizmo patofiziologijai svarbus ir genetinis komponentas. Hipogonadotropinis hipogonadizmas ir augimo hormono trūkumas yra pagrindinės endokrinopatijos kylančios dėl trauminio galvos smegenų sužalojimo. GnRH didžiausias trūkumas stebimas trauminio sužeidimo ūmios fazės metu (24). Vėlesniu laikotarpiu neretai GnRH deficitas mažėja. Retrospektyvinės studijos atskleidė, jog antrinio hipogonadizmo paplitimas ketverių metų laikotarpyje po traumos siekia apie 9 %. Daugelio autorių nuomone potrauminis hipogonadotropinis hipogonadizmas yra laikina būklė (23).

Įvairūs intrakranialiniai navikai gali sutrikdyti GnRH bei gonadotropinų sekreciją, hipotalamo-hipofizės portinę cirkuliaciją ir tokiu būdu nulemti izoliuoto antrinio hipogonadizmo pasireiškimą (2). Šie hormoniniai pokyčiai galimi dėl naviko sukeltos tiesioginės kompresijos funkciškai svarbių galvos smegenų srityje. Hipotaliamo-hipofizės lokalizacijoje gali būti randami įvairūs navikai. Dažniausiai tai būna hipofizės adenomos, cistos, o piktybinių neoplazijų gretose - gliomos, pirminės limfomos, kraniofaringiomas, Langerhanso ląstelių histiocitozė ir daugelis kitų (2,15). Kraniofaringiomas yra reti neuroektoderminiai navikai, sudarantys apie 2-5 % pirminių intrakranijinių neoplazijų suaugusiems ir 5-13 % vaikams. Nepaisant gerybinės histologinės sandaros, šių navikų prognozė dažnai išlieka nepalanki, o terapiniai metodai prieštaringi (25). Kraniofaringiomas, nepaisant pradinio gydymo būdo yra sunkiai kontroliuojamos dėl savo specifinės vietos, dydžio, lokalaus išplitimo bei polinkio recidyvuoti. Šių navikų kompresija į hipotaliamo-hipofizės sistemą, regos kryžmę, trečiąjį skilvelį, smegenų parenchimą ir pagrindines kraujagysles lemia įvairių klinikinių manifestacijų pasireiškimą. Van Effenterre ir Boch nustatė, jog iki taikomo gydymo net 85 % pacientų buvo būdingas 1-3 hormonų trūkumas (26). Vaikų smegenų navikai dažniausiai gydomi multimodališkai į gydymo schemą įtraukiant chirurgines intervencijas, didelių dozių radioterapiją ir/ar chemoterapiją. Be radioterapijos ir chirurgijos, navikų gydymui naudojami CTLA4 blokuojantys antikūnai ir alkilinantys agentai, tokie kaip temozolomidas. Pastarasis veikdamas per įvairius skirtingus mechanizmus, taip pat gali sukelti hipogonadizmą (26). Lėtai augančių navikų atveju radikali chirurginė intervencija yra pirmasis gydymo būdas siekiant pašalinti didelę naviko masės dalį. Adjuvantinė terapija

ir/ar radioterapija naudojami esant piktybinėms malignizacijoms bei recidyvų prevencijai. Nustatyta, jog ≥ 30 Grėjų (Gy) radiacija, veikianti hipotalamo-hipofizės ašį, sąlygoja GnRH ir gonadotropinų trūkumą (27). Radioterapijos sukeltas neurotoksiškumas priklauso nuo bendros radiacinės dozės, frakcijos dydžio ir radiacijos programos trukmės. Radiacijos sukeltas priekinės hipofizės hormono trūkumas yra dažniausia negrįžtama ir ilgalaikė vėžio gydymo komplikacija. Gonadotropino trūkumo dažnis ilgalaikio stebėjimo metu yra apie 20–50 %, nepriklausomai nuo to, ar radioterapija buvo gauta vaikystėje ar suaugusiųjų amžiuje. FSH / LH pulsinės sekrecijos sutrikimai gali turėti įtakos moterų brendimui, vaisingumui ir libido (27). Hipogonadotropinio hipogonadizmo dažnis vėžį išgyvenusių vaikų tarpe siekia 6,3 % (2).

Įvairios infiltracinės ligos, tokios kaip sarkoidozė, tuberkuliozė, histiocitozė ar hipofizitas, gali nulemti izoliuoto antrinio hipogonadizmo atsiradimą. Pirminis hipofizitas yra autoimuninė neuroendokrininė liga, pasireiškianti posmegeninės liaukos autoimuniniu uždegimu ir įvairaus laipsnio disfunkcija (28). Pirmą kartą 1962 metais Goudie ir Pinkerton aprašytas limfocitinis hipofizitas yra pats dažniausias šios būklės histopatologinis variantas, sudarantis 76–86 % ligos atvejų (29). Autoimuninė pirminio hipofizito kilmė grindžiama šios būklės ryšiu su kitomis autoimuninėmis ligomis, nėštumu bei eksperimentiniais autoimuninės genės įrodymais. Dažniausiai asociacija aptinkama su autoimuninėmis skydliaukės ligomis. Jos susijusios su 15–25 % limfocitinio hipofizito atvejų. Autoimuninis adrenalitas- 5-7 %, I tipo cukrinis diabetas- 2 % limfocitinio hipofizito atvejų (30). Asociacijos taip pat aptinkamos su tokiomis autoimuninėmis ligomis kaip baltmė, limfocitinis paratiroiditas, celiakija ar reumatoidinis artritas. Hipofizitas neabejotinai turi sąryšį su nėštumu, ypač keletą paskutinių nėštumo mėnesių bei du mėnesiai po gimdymo (30,31). Pagal lokalizaciją hipofizės atžvilgiu limfocitinis hipofizitas gali būti- limfocitinis adenohipofizitas, limfocitinis infundibulo-neurohipofizitas ir limfocitinis panhipofizitas (29,31). Limfocitinis adenohipofizitas labiau vyrauja moterų tarpe. Limfocitų, plazmocitų, makrofagų ir kitų imuninių ląstelių infiltracija posmegeninėje liaukoje nulemia vieno ar kelių liaukos hormonų deficitą. Gonadotropinų trūkumas sąlygoja izoliuoto hipogonadotropinio hipogonadizmo atsiradimą. 2013 metais vokiečių endokrinologų draugijos retrospektyvinio tyrimo rezultatai parodė, jog didžiajai daliai tirtų pacientų su limfocitiniu hipofizitu, nustatyta sumažėjusi FSH/LH koncentracija ir hipogonadotropinis hipogonadizmas (1,2).

Funkcinė hipotaliaminė amenorėja dažniausiai atsiranda dėl grįžtamo gonadotropiną atpalaiduojančio hormono trūkumo ir reprodukcinio amžiaus moterų tarpe sudaro maždaug 3 % pirminės amenorėjos bei 30 % antrinės amenorėjos atvejų (32). Šiuos funkcinis pokyčius dažniausiai išprovokuoja įvairūs stresoriai, tokie kaip aktyvus sportas, maistinių medžiagų

trūkumas, psichologinis stresas, alkoholizmas, lėtinės sisteminės ar ūminės ligos, talasemija bei daugelis kitų (32). Dauguma šių būklių skatina hipotaliaminės amenorėjos atsiradimą per išskiriamus neuropeptidus: neuropeptidas Y (NPY), kortikotropiną atpalaiduojantį hormoną (CRH), leptiną, ghreliną ir β -endorfiną (32). Taip pat funkcinės hipotalaminės amenorėjos pasireiškimui įtakos turi ir paveldimas genetinis polinkis. Nagrinėjant šią būklę patofiziologiškai stebimas GnRH bei gonadotropinų pulsinės sekrecijos disbalansas - reti LH ir FSH sekrecijos pulsai, jų sekrecinės amplitudės sumažėjimas ar šių abiejų veiksnių derinys, visiškai GnRH trūkumas ar jo bazinės sekrecijos sumažėjimas. Streso sukelti gonadotropinų sekrecijos sutrikimai yra dažniausia funkcinės amenorėjos priežastis. Ūmaus ir/ar lėtinio streso metu padidėjusi CRH sekrecija tiesiogiai ir netiesiogiai sumažina už GnRH sintezę atsakingo mechanizmo elektrofiziologinį aktyvumą (33). Padidėjusi CRH sekrecija aktyvina β -endorfino sintezę, kuris savo ruožtu inhibuoja hipotaliamo-hipofizės-kiaušidžių ašies veiklą. Funkcinių hipogonadotropinių hipogonadizmą gali nulemti ir mažas kūno svoris (34). Esant kraštutiniam kūno svoriui, kai riebalinis audinys sudaro tik 10-15 % bendro kūno svorio arba >30 % kūno svorio, stebimas periferinių lytinių hormonų metabolizmo ir funkcinio aktyvumo sumažėjimas. Didelis fizinis aktyvumas yra dar viena funkcinio antrinio hipogonadizmo priežastis (32,33,34). Padidėjusios CRH, β -endorfino ir ghrelino koncentracijos bei ypač maža leptino koncentracija priežastiniu ryšiu yra susijusi su atsiradusiu gonadotropinų sintezės disbalansu.

Įvairios infekcinės būklės, tokios kaip tuberkuliozė, ŽIV/AIDS, sifilis, gali sąlygoti antrinio hipogonadizmo atsiradimą (35). ŽIV sergančioms moterims hipogonadotropinis hipogonadizmas, pasireiškiantis amenorėja, yra ganėtinai dažnas ir nustatomas maždaug 25 % infekuotųjų (2). Anovuliacija stebima apie 50 % ŽIV sergančiųjų su nustatomu sumažėjusiu CD4 limfocitų skaičiumi (35). ŽIV viruso sukelta ligos eiga sąlygoja gonadotropinų sintezės ir sekrecijos sutrikimus. Pastarieji net 8 % ŽIV infekuotųjų sukelia ankstyvąją menopauzę (2). Įvairių infekcijų gydymui skiriami medikamentai pasižymi toksišku poveikiu gonadoms. Kaip antai ketokonazolio vartojimas grybelinių infekcijų atveju esant imunosupresinei būklei asocijuotai su ŽIV gali sukelti antrinį hipogonadizmą. Ši būklė konkrečiu atveju sietina su sutrikusia steroidogeneze kiaušidėse. Gonadų funkciją sutrikdo ir apetito stimuliacijai skiriamas megestrolio acetatas (35). Pastarasis medikamentas supresuoja gonadotropinų sekreciją ir taip nulemia izoliuoto hipogonadizmo atsiradimą.

7.4. Klinikinė išraiška

Dažniausiai gonadotropiną atpalaiduojančio hormono trūkumas pastebimas brendimo laikotarpiu, kai normaliai pagumburio GnRH sekrecija turėtų būti didžiausia (36). Šio hormono bei su juo susijusių posmegeninės liaukos ir kiaušidžių hormonų stokos fenotipinė išraiška skiriasi ir priklauso nuo pasireiškimo pradžios, sunkumo ir trukmės (36). Vaikystės laikotarpiu kiaušidžių ciklas, kontroliuojamas hipotaliamo-hipofizės-kiaušidžių ašies, yra ramybės būsenoje (37). Brendimo laikotarpiu stebima padidėjusi pulsinė LH sekrecija, suaktyvinanti kiaušidžių veiklą ir testosterono bei progesterono gamybą. Mergaitėms normalaus brendimo pirmoji apraiška yra *telarche*, kuri apibūdinama kaip krūtų formavimosi pradžia. Po šios seka augimo šuolis, gaktos plaukų augimas - *pubarche* ir galiausiai *menarche* - pirmosios mėnesinės. Merginos su sutrikusia gonadotropinio hormono sekrecija dažniausiai stokoja šių požymių. Joms būdingas sustojęs krūtų vystymasis, nepakankamas ūgio didėjimas bei gaktos plaukų augimas, pirminė amenorėja ir eunuchoidinis kūno sudėjimas. Daliai merginų būdingas dalinis brendimas ir antrinė amenorėja. Svarbu tai, jog krūtų ir gaktos plaukų augimas bei endometriumo vystymasis gali būti normalūs sergančioms antriniu hipogonadizmu dėl nepakitusios *adrenarche* - androgenų gamybos antinksčiuose (37). Kiti būdingi antrinio hipogonadizmo požymiai yra sumažėjęs libido, miego sutrikimai, nevaisingumas ir makšties sausumas. GnRH trūkumo nulemta estradiolio stoka postpubertetiniu laikotarpiu sąlygoja panašų klinikinį vaizdą kaip ir pirminio hipogonadizmo ar pirminio kiaušidžių nepakankamumo atveju. Antrinis hipogonadizmas reprodukcinio amžiaus moterims dažniausiai sukelia amenorėją, nevaisingumą, makšties atrofiją bei karščio bangas. Postpubertetiniu laikotarpiu nustatyto antrinio hipogonadizmo atveju, fizinio ištyrimo rodmenys dažniausiai stebimi normos ribose, išskyrus atvejus, kai pastebimas mažėjantis krūtų audinio kiekis ir/ar kaulų mineralinio tankio neigiama dinamika. Kinijoje 1990-2016 metais atlikto tyrimo metu, kuriame dalyvavo 138 tiriamosios virš 16 metų, iš kurių 82 (59,4 %) buvo diagnozuotas normosminis idiopatinis hipogonadotropinis hipogonadizmas ir 56 (40,6 %) - Kalmano sindromas, nustatyta, kad 50,7 % iš jų įvyko spontaniinė *pubarche*, 45,7 % - spontaniinė *telarche* ir 4,3 % - *menarche*. Moterims su spontanine *telarche* nustatytas ir statistiškai reikšmingas ($P < 0,001$) didesnis *pubarche* pasireiškimo dažnis bei didesnė gonadotropinų koncentracija ($P < 0,001$) (8). Beveik visoms iš šių pacienčių diagnozuota osteopenija ir mažas kaulinis amžius. Atsižvelgiant į itin platų hipogonadotropinio hipogonadizmo etiologijos spektrą, galimos ir kitos papildomos ligos klinikinės išraiškos, susijusios su darinio galvose smegenyse spaudimo efektu, papildomų hormonų sekrecija ar

įgimtomis organų anomalijomis (8). Kaip antai galvos skausmas ir regos sutrikimai gali atsirasti dėl galvos smegenyse lokalizuoto naviko, pieno išskyros iš krūtų dėl prolaktinomos ir padidėjusios prolaktino kiekio kraujyje, kitų hormonų trūkumo sukelti simptomai, tokie kaip įgimti genitalijų pakitimai įgimtos gonadotropiną atpalaiduojančio hormono stokos atveju. Anosmija arba hiposmija galima stebėti Kalmano sindromo atveju.

7.5. Diagnostika

Hipogonadotropinio hipogonadizmo klinikinė išraiška priklauso nuo pasireiškimo pradžios, hormonų trūkumą sukėlusios etiologijos sunkumo ir gretutinių būklių. Dažniausiai liga diagnozuojama pirmą ir antrą gyvenimo dešimtmetį nevykstant įprastiems lytinio brendimo pokyčiams (1,4). Antriniam hipogonadizmui būdingas hormonų trūkumas sąlygoja ne tik trumpalaikius, bet ir ilgalaikius padarinius, nulemiančius reprodukcinės funkcijos sutrikimus, nevaisingumą, osteoporozę, raumenų silpnumą bei psichologines problemas (38). Pastarosios yra itin plačiai nagrinėjamos naujausioje literatūroje (39). Psichologiniu požiūriu ši būklė gali nulemti skirtingas būsenas priklausomai nuo paciento amžiaus.

Paauglystėje brendimo laikotarpiu, antrinių lytinių požymių vėluojanti išraiška yra itin matoma lyginant su sveikais bendraamžiais, kai tuo metu, postpubertetiniu laikotarpiu, vienintelis matomas pokytis yra raumenų silpnumas (40). Izoliuoto antrinio hipogonadizmo ankstyva diagnozė yra pagrindas ankstyvo tinkamiausio gydymo parinkimui ir būklės požymių raiškos sumažinimui.

Nuodugnus medicininės istorijos surinkimas bei fizinė apžiūra yra pirmieji hipogonadotropinio hipogonadizmo diagnostikos etapai (8,35). Kruopščiai surinkta anamnezė yra būdas diferencijuoti galimą idiopatinį antrinį hipogonadizmą nuo konstitucinio vėluojančio augimo ir brendimo sutrikimo (2). Vėluojantis lytinis brendimas yra uždelstas brendimui būdingų pokyčių pasireiškimas. Diferencijuojant, vienas iš svarbiausių aspektų, kuriuos pravartu išsiaiškinti anamnezės rinkimo metu, yra tėvų brendimo pradžios laikas. Vėlyva menstruacijų pradžia motinai ar vėluojantis augimo šuolis tėvui yra vienas iš svarbiausių argumentų įtariant galimą konstitucinį vėluojantį brendimą. Įvairių būklių, tokių kaip hipogonadizmo, autoimuninių sindromų, lytinės diferenciacijos sutrikimo atmetimas yra neabejotinai svarbūs priimant preliminarią diagnozę. Dėmesys taip pat turėtų būti atkreiptas į galimai buvusią CNS sistemos pokyčių klinikinę išraišką, galimą kitų lėtinių ligų simptomatiką bei organų sistemų veiklos pokyčius, tokius kaip anosmija ar hiposmija (5,8,35).

Fizinės apžiūros metu turėtų būti įvertintos svarbiausios antropometrinės charakteristikos, antrinių lytinių požymių reikšmės, remiantis Tanner skale, bei išorinių genitalijų anatomiciniai ypatumai (2). Diagnozės patvirtinimui būtinas ne tik klinikinis, bet ir bendras biocheminių laboratorinių pokyčių vaizdas.

Laboratoriniai tyrimai turėtų apimti posmegeninės liaukos hormonų, tokių kaip liuteinizuojančio, folikulus stimuliuojančio hormono ir prolaktino, bei kiaušidžių išskiriamo estradiolio, koncentracijos nustatymus. LH, FSH ir estradiolio koncentracijos antrinio hipogonadizmo atveju dažniausiai yra žemiau normos ribos (41). Kartais šios koncentracijos gali būti arti mažiausios aptikimo ribos. Itin retai, esant lengvai hipogonadotropinio hipogonadizmo formai, pasireiškia izoliuota lėtinė anovuliacija su normaliu estradiolio kiekiu, kurio pakanka endometriumo vystymuisi ir pavienėms menstruacijoms (41). Pastebėta, jog estrogenų koncentracija kraujo plazmoje tiesiogiai koreliuoja su krūtų išsivystymo lygiu. Krūtų išsivystymui nesiekiant Tanner B2 stadijos, sergančiosioms hipogonadotropiniu hipogonadizmu, dažniausiai aptinkama per maža estrogenų koncentracija arba jos iš viso neaptinkama. Panašus santykis yra tarp lytinio brendimo ir hipofizės gonadotropinų koncentracijų (41). Pastarųjų kiekiai dažniausiai būna maži arba neaptinkami, kai nėra krūtų formavimosi požymių. Tuo tarpu, jei krūtų išsivystymas yra pasiekęs Tanner B3, B4 stadijas, gonadotropinų koncentracijos sergančiųjų antriniu hipogonadizmu atitinka normalaus menstruacinio ciklo ankstyvos folikulinės fazės lygį (8). Stimuliacinis testas su į veną skiriamu 100 mcg GnRH gali būti naudojamas gonadotropinų trūkumo sunkumo nustatymui. Visgi testas nepateikia papildomų ligos diagnozei reikšmingų rezultatų nei žinoma iš bazinės LH ir FSH koncentracijos (2). Dėl nepakankamos šio testo diagnostinės reikšmės diferencijuojant hipogonadotropinį hipogonadizmą nuo kitų būklių, jis keičiamas į kitus tyrimus ar tyrimų kombinacijas, tokias kaip GnRH ir hCG stimuliacijos testų derinys, inhibino B, AMH lygio serume matavimai.

MRT tyrimas, mažojo dubens ultragarsinis tyrimas, kaulų densitometrija yra labai svarbūs antrinio hipogonadizmo diagnozės praplėtimui, detalesnei analizei ir diferenciacijai. Smegenų ir uodžiamojo stormens magnetinio rezonanso tyrimas leidžia atmesti ekspansyvų, infiltracinį ar malformacinį pagumburio ir posmengeninės liaukos sutrikimą bei pamatyti uoslinio stormens hipoplaziją/aplaziją. Šie pokyčiai būdingi Kalmano sindromui. Mažojo dubens ultragarsinis tyrimas reikalingas nustatant gimdos, kiaušidžių dydį, kiaušidžių folikulų skaičių. Šie rodikliai tiesiogiai atspindi estrogenų kiekį organizme (2). Kaulų tankio matavimas taip pat turėtų būti atliekamas hipogonadotropiniu hipogonadizmu sergančiosioms, ypač tuo atveju, jei jos turi kitų osteoporozės rizikos faktorių, tokių kaip rūkymas ar gydymas

gliukokortikoidais. Inkstų sonografija dažniausiai rekomenduojama pacientėms, turinčioms nustatytą sindrominį idiopatinį hipogonadotropinį hipogonadizmą - Kalmano sindromą, bei toms, kurios turi identifikuotą KAL1 geno defektą, lemiantį galimą inkstų agenezę (34).

Genetinis ištyrimas rekomenduojamas diagnostikos pabaigoje pasirenkant reikiamus genus, remiantis pilna klinicine būklės charakteristika.

7.6. Gydomo galimybės

Brendimo aktyvinimas ir mėnesinių sukėlimas yra pagrindiniai hipogonadotropinio hipogonadizmo gydymo tikslai paauglių ir jaunų suaugusiųjų tarpe. Antrinio hipogonadizmo gydymas gali būti dvejopas: būklę sukėlusio veiksnio šalinimas ir pakaitinė lytinių hormonų terapija (42). Ligą sukėlusiu veiksniumi yra laikomi įvairūs funkciniai, gydomieji ir struktūriniai veiksniai, tokie kaip smegenų navikai, galvos smegenų darinio spindulinis ar operacinis gydymas, infekcinių lėtinių ligų medikamentinis gydymas, kraštutinių ribų kūno svoris bei daugelis kitų (2,3). Greta simptominio gydymo nukreipto į ligos etiologinių faktorių šalinimą, taikoma pakaitinė lytinių hormonų terapija. Šių steroidų poveikis ypač svarbus prepubertetiniame laikotarpyje, kai siekiama lytinio brendimo indukcijos. Pospubertetiniame laikotarpyje pakaitinė hormonų terapija padeda įgyvendinti tris pagrindinius tikslus: šalinti būklę sukėlusį veiksni, iššaukti reikiamas reprodukcinės reakcijas organizme, apsaugoti nuo būklės sąlygojamų komplikacijų, tokių kaip osteoporozė (43).

Daugelis su įgimtu izoliuotu hipogonadotropiniu hipogonadizmu susijusių pakitimų, tokių kaip anosmija, bimanualinė sinkinezė ar inkstų agenezė, specifiskai nėra gydomi. Lūpos ir (ar) gomurio nesuaugimas, klausos praradimas ar įvairūs griaučių defektai dažniausiai reikalauja chirurginių intervencijų ir (arba) specialisto konsultacijos ankstyvame gyvenimo etape. Įgimto antrinio hipogonadizmo gydymą daugiausia lemia individualūs tikslai, tokie kaip estrogenizacija ar vaisingumo skatinimas (44). Šiems tikslams pasiekti naudojami du pagrindiniai gydymo modeliai. Pirmasis - egzogeninių FSH ir LH vartojimas, antrasis - egzogeninė pulsinė GnRH infuzija imituojanti fiziologinę sekreciją (44). Hipogonadizmu sergančioms moterims reikalingas gydymas abiejų gonadotropinų kombinacija priešingai nei gydant kitų patologijų sukeltus ovuliacijos sutrikimus. Tik vartojant FSH ir LH kombinaciją sergančiosios gali pasiekti normalų folikulinį atsaką. FSH stimuliuoja kiaušidžių folikulų augimą nedarydamas įtakos estradiolio kiekiui. LH reikalingas androgenų produkcijai ir estrogenų konversijai.

Mergaitėms, kurioms dėl taikyto onkologinio gydymo pasireiškė antrinis hipogonadizmas, sulaukus 12-13 metų turėtų būti pradėta estrogenų pakaitinė terapija. Atsiradus pirmosioms menstruacijoms arba praėjus 1-2 metams po pakaitinės terapijos vartojimo, rekomenduojamas ciklinio progesterono vartojimas gimdos endometriumo hipertrofijos prevencijai. Jei dėl onkologinio gydymo taikymo pasireiškė ne tik FSH/LH, bet ir augimo hormono trūkumas, patariama augimo hormono pakaitinę terapiją skirti prieš estrogenų terapiją siekiant normalaus pubertetinio augimo užtikrinimo (25). Hipogonadotropiniam hipogonadizmui pasireiškus jau po brendimo, pakaitinė hormonų terapija išlieka taip pat labai svarbi ir rekomenduojama. Hormonų vartojimas iki ar net po natūralios menopauzės sumažina moterų kardiovaskulinių ligų, mirtingumo riziką bei palengvina vazomotorinius hipoestrogenizmo požymius. Estrogenų vartojimas sergančiosioms hipogonadotropiniu hipogonadizmu sumažina kaulų lūžių riziką. Retrospektyvūs tyrimai atskleidė, jog moterų sergančių hipopituitarizmu nėštumų dažnis svyruoja tarp 47-76 %. Nėštumo indukcijai yra reikalingas ovuliacijos skatinimas arba pagalbiniai apvaisinimo metodai. Gydymas pulsine GnRH infuzija nepatartinas moterims, turinčioms gonadotropinų stoką dėl posmegeninės liaukos ligų (45). Moterims, sergančioms hipogonadotropiniu hipogonadizmu, siūlomi įvairūs kiaušidžių stimuliacijos protokolai, įskaitant žmogaus menopauzinio gonadotropino monoterapiją bei kombinaciją su rekombinantiniu FSH ar mažų dozių hCG. Kiti protokolai pateikia stimuliaciją derinant FSH ir LH. Po kontroliuojamos kiaušidžių stimuliacijos antriniu hipogonadizmu sergančiosioms, nėštumų dažnis siekė nuo 19,4 iki 100 % su 3,6-41,7 % daugiavaisių nėštumų rizika (45).

Funkcinė hipotaliaminė amenorėja yra grįžtama hipogonadotropinio hipogonadizmo forma. Jos gydymas dažniausiai susideda iš teigiamo energijos balanso atstatymo ir bendro streso lygio mažinimo. Tyrimai atskleidė, kad laikas, per kurį 71 % pacienčių pasveiksta, yra 7-9 metai. Daugeliu iš šių atvejų, pasveikusiujų tarpe nustatytas KMI normalizavimasis ir žema kortizolio koncentracija kraujo plazmoje. Greita normalios kūno masės atstatymo yra neabejotinai svarbus nerimo ir nuotaikos sutrikimų gydymas. Tam tikslui gali būti pasitelkiama psichiatro ir (ar) psichologo pagalba, taikoma kognityvinė - elgesio ar šeimų terapija. Jei menstruacijos neprasideda po 6-12 mėnesių netaikant jokio farmakologinio gydymo, pradedama pakaitinė lytinių hormonų terapija.

8. TYRIMO METODIKA

8.1. Tyrimo planavimas (organizavimas)

Išsikėlus pagrindines hipogonadotropinio hipogonadizmo diagnostikos ir gydymo problemas, nustatytas tyrimo tikslas ir uždaviniai. Vienmomentiškai vykdytas tiriamų duomenų įtraukimas ir mokslinės literatūros paieška iš *PubMed* duomenų bazės. Naudojama raktinių žodžių eilutė: hipogonadotropinis hipogonadizmas, antrinis hipogonadizmas, moteriška lytis, paplitimas, koncentracija, dažnis, genetika, etiologija, diagnostika, gydymas, Kalmano sindromas (hypogonadotropic hypogonadism, secondary hypogonadism, female, prevalence, concentration, frequency, genetics, etiology, diagnostics, treatment, Kallman syndrome). Rastos publikacijos atrinktos pagal išleidimo metus ir atitikimą nagrinėjamos temoms.

Duomenys, reikalingi praktiniam darbo tikslo įgyvendinimui rinkti iš elektroninės ligos istorijos (ELI) sistemos gavus VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų pritarimą Nr. SR-1430, Nr. GR-2283.

8.2. Tyrimo objektas

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų elektroninėje ligos istorijos (ELI) sistemoje prieinami Akušerijos ir ginekologijos klinikoje 2012-2022 metais dėl izoliuoto hipogonadotropinio hipogonadizmo apsilankusių pacienčių sveikatos duomenys.

8.3. Tiriamųjų atranka

Tiriamųjų atranka vykdyta iš 2012-2022 metais VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Akušerijos ir ginekologijos klinikoje dėl izoliuoto hipogonadotropinio hipogonadizmo tirtų pacienčių. Pacienčių neįtraukimo kriterijai:

1. Nustatytas vėluojantis lytinis brendimas;
2. Nustatytas hipopituitarizmas;
3. Nustatyta funkcinė hipotaliaminė amenorėja.

8.4. Tyrimo metodai

Pasirinkus retrospektyvinio tyrimo tipą pagrindinės analizuojamų duomenų rūšys:

1. Dokumentinė dalis:
 - 1.1. Amžius;
 - 1.2. Anamnezė: *menarche*, mėnesinių ciklas;
 - 1.3. Nusiskundimai;
 - 1.4. Dubens echoskopija;
 - 1.5. Kaulų densitometrija;
 - 1.6. Galvos MRT tyrimas;
 - 1.7. VNP lyginamoji genomo hibridizacija;
 - 1.8. Kariotipo tyrimas;
 - 1.9. Gydymas.
2. Laboratoriniai tyrimai:
 - 2.1. Estradiolio koncentracija;
 - 2.2. Liuteinizuojančio hormono koncentracija;
 - 2.3. Folikulus stimuliuojančio hormono koncentracija;
 - 2.4. Prolaktino koncentracija.
3. Fiziniai tyrimai:
 - 3.1. Ūgis;
 - 3.2. Svoris;
 - 3.3. KMI;
 - 3.4. Krūtų vystymasis;
 - 3.5. Gaktos ir pažastų plaukų augimas.

9. REZULTATAI

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų elektroninėje ligos istorijos (ELI) sistemoje aprašytų 2012-2022 metais gydytų 13 pacienčių amžiaus mediana buvo 17 (15,00; 29,00) metų. Septynioms (53,8%) pacientėms nustatyta tiksli izoliuoto hipogonadotropinio hipogonadizmo etiologija. Trims iš jų (23,1%) identifikuoti pokyčiai galvos smegenyse, kurie buvo didžiuosiuose pusrutuliuose baltojoje medžiagoje subkortikaliai ir periventrikuliai dalinai susiliejęntys hipomielinizacijos židiniai su lokaliai sustorėjusia dešiniojo žandinio ančio gleivine bei hipofizės adenoma. 3 atvejais (23,1 %) diagnozuoti genetiniai pokyčiai iš

kurių vienas nulėmė Kalmano sindromo diagnozę. Vienu atveju (7,6 %) stebėtas cerebrinis paralyžius. Apskaičiuoto pacienčių kūno masės indekso medianos reikšmė - 25,5 (16,56; 29,56).

1 lentelė. Demografiniai rodikliai

	Mediana	Norma
Amžius (metais)	17 (15,00; 29,00)	
KMI (kg/m ²)	25,5 (16,56; 29,56)	18,5 – 24,9 kg/m ²

2 lentelė. Hormoniniai tyrimai

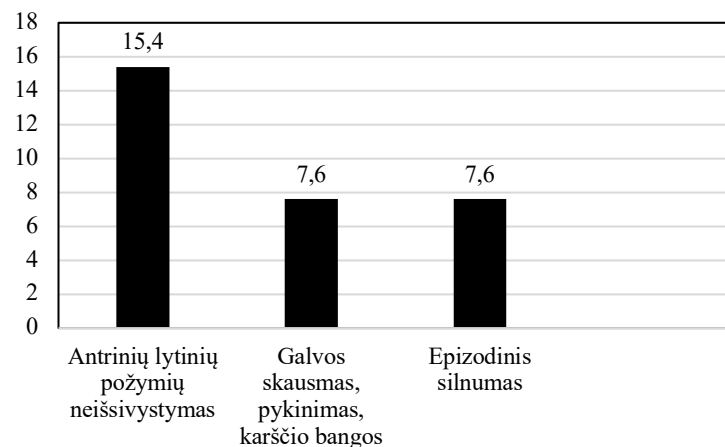
	Mediana	Norma (folikulinėje fazėje)
LH	0,16 (0,0; 1,83)	1,1–11,6 mIU/ml
FSH	0,83 (0,1; 4,5)	2,8–11,3 mIU/ml
Estradiolis	42 (14; 89,14)	< 160,00 pg/ml
Prolaktinas	134,4 (24; 394)	4,5–33,0 ng/ml

Apskaičiuoto pacienčių kūno masės indekso medianos reikšmė- 25,5 (16,56; 29,56).

KMI normos ribose nustatytas 6 (46,2 %) pacientėms, 4 (30,8 %) būdingas antsvoris, 3 (23,1 %) nepakankama kūno masė.

Iš VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Elektroninėje ligos istorijos (ELI) sistemoje 2012-2022 metais atrinktų 13 pacienčių 8 (61,5%) nustatyta pirminė amenorėja, 5 (38,5 %) antrinė. Dvi (15,4 %) pacientės su pirmine amenorėja pažymėjo antrinių lytinių požymių neišsivystymą, 1 (7,6 %) galvos skausmą, pykinimą, karščio bangas bei 1 (7,6 %) epizodinį silpnumą.

1 paveikslas. Pacienčių su pirmine amenorėja gretutiniai simptomai.



Lytinio brendimo vertinimas atliktas naudojant Tanner skalę. Vertinant antrinius lytinius požymius 2 (15,4 %) pacienčių krūtų išsivystymas atitiko 4 stadiją, 5 (38,4 %) 3 stadiją, 6 (46,2 %) 2 stadiją. Gaktos ir pažastų plaukų augimas remiantis Tanner skale 1 (7,6 %) atvejais atitiko 5 stadiją, 3 (23 %) 4 stadiją, 6 (46,1 %) 3 stadiją, 3 (23 %) 2 stadiją.

Gonadotropinų LH ir FSH koncentracijos 12 (92,3 %) pacienčių buvo žemiau mažiausios normos ribos. 9 (69,2 %) atvejais nustatyta norma viršijanti prolaktino koncentracija. Kitų hormonų koncentracijos nurodytos 4 lentelėje.

3 lentelė. Hormoniniai tyrimai

	Mediana	Norma
Testosteronas	2,42 (0,21; 12,54)	<73,00 ng/dl
AKTH	7,14 (1,2; 44,4)	3–13,3 pmol/l
Kortizolis	386 (212; 521)	190–690 nmol/l ryte
TTH	2 (0,529; 4,1)	0,27-4,2 mU/l.

Hipogonadotropinio hipogonadizmo diagnostikai atlikti mažojo dubens echoskopijos, galvos MRT, kaulų densitometrijos tyrimai. Mažojo dubens ultragarsinio tyrimo pagalba 2 (15,4 %) pacientėms nustatyti ikibrendiminio amžiaus vidiniai lyties organai, net 3 (23,1 %) vidinių lyties organų neišsivystymas. 3 (23,1%) pacientėms galvos MRT tyrimas parodė pokyčius, lokalizuotus skirtingose galvos smegenų struktūrose. Pirmu atveju intraseliariai, dorzalinėje hipofizės dalyje identifikuotas heterointensinis su hiperintesine dalimi ~ 12x8x9 mm dydžio didėjantis darinys, antru - didžiųjų pusrutulių baltojoje medžiagoje subkortikaliai ir periventrikuliai daugybiai, dalinai susiliejęntys hipomielinizacijos židiniai, trečiu – hipofizės adenoma. Kaulų densitometrijos tyrimu vertinant kaulų mineralinį tankį 2 (15,4 %) atvejais nustatyta osteoporozė, 1 (7,6 %) osteopenija.

Gydymo pasirinkimas priklausė nuo pacientės amžiaus ir lytinio brendimo eigos. Jei gydymo tikslas buvo lytinio brendimo skatinimas, pradžioje taikyta estrogeno monoterapija, vėliau pridėdant progestogeną cikliniu režimu imituojant natūralų menstruacinį ciklą. Monoterapija estradioliu (Estrofem) buvo taikyta 4 (30,7 %) pacientėms. Kitoms iš karto skirta estrogenų – progestogenų sudėtinė terapija: 3 (23 %) taikant prailgintos trukmės estradiolio ir didrogesterono kombinaciją (Estrofem+Duphaston), 2 (15,4 %) pacientėms- estradiolio ir noretisterono acetato kombinaciją (Trisequens) ar 4 (30,7 %) estradiolio ir didrogesterono kombinaciją (Femoston) cikliniu režimu.

4 lentelė. Estradiolio ir progesterono kiekis estrogenų – progesteronų sudėtinėje terapijoje

Gydymas	Progesterono rūšis	Progesterono dozė	Estradiolio dozė
Estrofem+Duphaston	Didrogesteronas	10 mg	2 mg
Trisequens	Noretisterono acetatas	1 mg	2 mg
Femoston	Didrogesteronas	10 mg	1 mg

10. REZULTATŲ APTARIMAS

Atliktas retrospektyvinis tyrimas yra pirmasis apžvelgiantis VUL Santaros klinikų pacienčių retas įgimto ir įgyto izoliuoto hipogonadotropinio hipogonadizmo priežastis, taikytus diagnostikos metodus ir gydymą. Dėl šios priežasties šio darbo susisteminti duomenys yra aktualūs, atspindintys realų tretinio lygio ligoninėje nustatomo izoliuoto hipogonadotropinio hipogonadizmo dažnį, diagnostinių rodiklių reikšmes bei medikamentinio gydymo variacijas.

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų elektroninėje ligos istorijos (ELI) sistemoje aprašytų 2012-2022 metais gydytų 13 pacienčių amžiaus mediana buvo 17 (15,00; 29,00) metų. Tai nežymiai jaunesni asmenys lyginant su Kinijoje atlikta retrospektyvia studija, kurioje pacienčių amžiaus mediana buvo apie 18 metų (10). Tai nurodo, kad į VULSK pacientės nukreipiamos anksčiau, ypač dėl pirminės amenorėjos, todėl diagnozė nustatoma ankstesniame amžiuje.

Iš 13 nagrinėtų pacienčių trims nustatyti genetiniai pokyčiai. Vienu atveju pastarieji nulėmė Kalmano sindromo diagnozę. Taip pat vienu atveju diagnozuotas ataksinis cerebrinis paralyžius, sietinas su izoliuoto hipogonadotropinio hipogonadizmo diagnoze. 3 pacientėms identifikuoti įgyti CNS pokyčiai, iš kurių vienas yra galvos MRT tyrime stebėta hipofizės adenoma, lokalizuota liaukos dorzalinėje dalyje. Remiantis literatūra, galvos smegenų navikai, sukeltys masės efektą, yra viena iš dažniausių antrinio hipogonadizmo priežasčių (42). Priešingai, Kalmano sindromas, sudarantis 60 % idiopatinio hipogonadotropinio hipogonadizmo atvejų, nustatomas itin retai, 1: 50 000- 125 000 moterų (46).

Didesnei daliai mūsų pacienčių (61,5 %) nustatyta pirminė amenorėja. Remiantis literatūra izoliuotas hipogonadotropinis hipogonadizmas nulemia 10 % pirminės ir net 35 % antrinės amenorėjos atvejų (8). Šių rezultatų neatitikimą būtų galima paaiškinti mūsų pasirinktos grupės retų atvejų analize bei maža tyrimo imtimi, nulemiančia netikslų duomenų pasiskirstymą. Taip pat svarbu paminėti, kad į tyrimą nebuvo įtrauktos žymiai dažniau pasitaikančios hipogonadotropinio hipogonadizmo priežastys, tokios kaip funkcinė hipotaliaminė amenorėja, kuriai būdinga antrinė amenorėja.

Visos pacientės kaip pirminį nusiskundimą pažymėjo menstruacijų nebuvimą ar išnykimą. Keletas iš jų taip pat pažymėjo vėluojantį lytinį brendimą, galvos skausmą, pykinimą, karščio bangas bei epizodinį silpnumą. Beveik pusės gydytų pacienčių išorinio lytinio brendimo vertinimas Tanner skale atitiko 2 ir 3 stadijas. Gauti rezultatai sutampa su kitų trijų retrospektyvių tyrimų duomenimis (8,47). Pirminė/antrinė amenorėja bei dalinis antrinių lytinių požymių išsivystymas, atitinkantis 3 Tanner stadiją, yra dažniausia moterų antrinio hipogonadizmo klinikinė išraiška (40). Kiti literatūroje minimi nusiskundimai, tokie kaip sumažėjęs libido, miego sutrikimai, makšties sausumas, eunuchoidinis kūno sudėjimas, Santaros klinikų pacienčių su hipogonadotropiniu hipogonadizmu tarpe neatsispindi. Iš vienos pusės šie požymiai priklauso nuo hipogonadotropinio hipogonadizmo priežasties, iš kitos – tai būdinga vyresnio amžiaus moterims, kurios į mūsų tyrimą nebuvo įtrauktos.

Antrinio hipogonadizmo nustatymui ir pagrindimui atlikti būtinausi laboratoriniai ir instrumentiniai tyrimai. Visų tirtų 13 pacienčių gonadotropinų LH ir FSH koncentracijos buvo žemiau mažiausios normos ribos. Dubens ultragarsinis tyrimas atskleidė, jog 2 pacientėms nustatyti ikibrendiminio amžiaus vidiniai lyties organai, o net 3 - vidinių lyties organų neišsivystymas. Tai atitinka ir literatūroje pateiktus hipogonadotropinio hipogonadizmo požymius, iš kurių pagrindiniai yra žema LH, FSH koncentracija bei lytinio brendimo atsilikimas (3,35). Shahab ir Sugiarto klinikinių atvejų aprašymuose taip pat minima gimdos ir kiaušidžių hipoplazija (48,49).

Savo tyrime pastebėjome koreliaciją tarp krūtų išsivystymo stadijos ir gonadotropinų koncentracijos. Pacienčių, kurių krūtų augimas, remiantis Tanner skale, atitiko aukštesnę stadiją, kraujo plazmoje buvo aptinkama sąlyginai didesnė LH, FSH koncentracija. Panaši išvada buvo pateikta ir jau minėtoje Kinijoje atliktoje retrospektyvioje studijoje. Joje teigiama, jog moterys su *telarche* turi didesnę *pubarche* išsivystymo bei didesnės gonadotropinų koncentracijos aptikimo tikimybę (49).

Atliekant kaulų densitometrijos tyrimą kaulų mineraliniam tankiui įvertinti, 2 (15,4 %) atvejais nustatyta osteoporozė, 1 (7,6 %) osteopenija. Šios dvi su estrogenų trūkumu susijusios būklės yra sutrikdytos kaulų remodeliacijos rezultatas (50). Osteoporozė ir osteopenija kaip vienas iš izoliuoto antrinio hipogonadizmo klinikinės išraiškos variantų minimas įvairioje literatūroje (50). Šis pacienčių kaulinės masės praradimas turi būti koreguotas taikant pakaitinę lytinių hormonų terapiją.

Visoms pacientėms, kurioms nustatytas hipogonadotropinis hipogonadizmas, buvo taikytas hormoninis gydymas, kuris užtikrina ne tik lytinį brendimą, antrinių lytinių požymių vystymąsi, gimdos didėjimą, bet ir padidina kaulų mineralinį tankį, yra pirmo pasirinkimo

terapija esant estrogenų trūkumo sukeltai osteopenijai ir osteoporozei. Pradinė estrogenoterapija taikyta taikyta 4 (30,7 %) pacientėms, likusioms skirta sudėtinė ciklinė estrogenų – progestogenų terapija Femostonu ar Trisequensu. Preparato pasirinkimas priklausė nuo pacientės savaiminio lytinio brendimo lygio bei kaulų mineralinio tankio ir gydymo atsako, t.y. mėnesinių atsiradimo.

Pagrindinis darbo apribojimas - nedidelė tyrimo imtis. Išsamesniai duomenų analizei reikėtų surinkti duomenis iš kelių Lietuvos ar kitų Europos šalių gydymo centrų.

11. IŠVADOS

1. Izoliuoto hipogonadotropinio hipogonadizmo priežastys nustatytos septynioms pacientėms. Tai buvo hipofizės adenoma bei kiti struktūriniai pokyčiai galvos smegenyse, Kalmano sindromas, cerebrinis paralyžius ir genetiniai pokyčiai. Likusių pacienčių izoliuoto hipogonadotropinio hipogonadizmo kilmė, nepaisant atliktų šiuo metu prieinamų genetinių tyrimų, taip ir liko neišaiškinta.
2. Vertinant lytinį brendimą iš trylikos tiriamųjų net vienuolikai stebėtas krūtų vystymosi sulėtėjimas bei devynioms nepakankamas lytinio plaukuotumo vystymasis, susijęs su šių pacienčių steroidinių hormonų nepakankamumu. Pagrindinis pacienčių nusiskundimas – pirminė ar antrinė amenorėja. Kaulų mineralinio tankio pokyčiai nustatyti trimis atvejais. Visų trylikos pacienčių liuteinizuojančio, folikulus stimuliuojančio hormonų koncentracijos buvo žemiau mažiausios normos ribos, dviems - nustatyta sumažėjusi estradiolio, aštuonioms- padidėjusi prolaktino koncentracija.
3. Mažojo dubens ultragarsinis tyrimas, hormoniniai tyrimai, galvos smegenų magnetinio rezonanso tyrimas, kaulų densitometrija ir genetinis ištyrimas yra svarbiausi izoliuoto hipogonadotropinio hipogonadizmo diagnozei ir diferenciacijai. Mažojo dubens ultragarsinis tyrimas leidžia įvertinti vidinių lyties organų išsivystymą bei ciklinius pokyčius, tačiau nėra būtinas būklės diagnozės patvirtinimui. Mūsų tyrime ultragarsinio tyrimo pagalba trims pacientėms rastas vidinių lyties organų neišsivystymas, o dviems pacientėms nustatyti ikibrendiminio amžiaus vidiniai lyties organai.
4. Pagrindinė izoliuoto hipogonadotropinio hipogonadizmo gydymo taktika – pakaitinė lytinių hormonų terapija cikliniu režimu lytinio brendimo, vidinių lyties organų formavimo užtikrinimui ir estrogenų trūkumo sukeltos osteopenijos ir osteoporozės profilaktikai bei gydymui.

12. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

Nors įgimtas ir įgytas izoliuotas hipogonadotropinis hipogonadizmas yra reta patologija, svarbu kaip galima greičiau diagnozuoti ligą ir paskirti hormoninį gydymą, taip apsaugant sergančiąsias nuo neigiamo estrogenų stokos poveikio.

13. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Casanueva FF, Ghigo E, editors. Hypothalamic-Pituitary Diseases [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [cited 2022 May 12]. (Endocrinology). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-44444-4>
2. Advanced Practice in Endocrinology Nursing [Internet]. [cited 2022 May 12]. Available from: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-99817-6>
3. Cecchino GN, Canillas GM, Cruz M, García-Velasco JA. Impact of hypogonadotropic hypogonadism on ovarian reserve and response. *J Assist Reprod Genet.* 2019 Nov;36(11):2379–84.
4. Mikhael S, Punjala-Patel A, Gavrilova-Jordan L. Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Axis Disorders Impacting Female Fertility. *Biomedicines.* 2019 Jan 4;7(1):5.
5. Ilovayskaya I, Zektser V, Lazebnik L. Similarity of female central (hypogonadotropic) hypogonadism and postmenopause. *Climacteric.* 2017 Aug;20(4):356–61.
6. Abdelaal AE, Behery MA, Abdelkawi AF. Reproductive outcomes in women with hypogonadotrophic hypogonadism, a case series study. *Middle East Fertility Society Journal.* 2021 Apr 19;26(1):11.
7. Szeliga A, Kunicki M, Maciejewska-Jeske M, Rzewuska N, Kostrzak A, Meczekalski B, et al. The Genetic Backdrop of Hypogonadotropic Hypogonadism. *International Journal of Molecular Sciences.* 2021 Jan;22(24):13241.
8. Viswanathan V, Eugster EA. Etiology and treatment of hypogonadism in adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 2011 Oct;58(5):1181–200, x.

9. Silveira LFG, Latronico AC. Approach to the Patient With Hypogonadotropic Hypogonadism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013 May 1;98(5):1781–8.
10. Tang RY, Chen R, Ma M, Lin SQ, Zhang YW, Wang YP. Clinical characteristics of 138 Chinese female patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Endocr Connect*. 2017 Nov 1;6(8):800–10.
11. Maione L, Pala G, Bouvattier C, Trabado S, Papadakis G, Chanson P, et al. Congenital hypogonadotropic hypogonadism/Kallmann syndrome is associated with statural gain in both men and women: a monocentric study. *European Journal of Endocrinology*. 2020 Feb 1;182(2):185.
12. Stamou MI, Georgopoulos NA. Kallmann syndrome: phenotype and genotype of hypogonadotropic hypogonadism. *Metabolism*. 2018 Sep;86:124–34.
13. Kim SH. Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism and Kallmann Syndrome: Past, Present, and Future. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2015 Dec;30(4):456–66.
14. Dwyer AA, Raivio T, Pitteloud N. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Reversible hypogonadotropic hypogonadism. *European Journal of Endocrinology*. 2016 Jun 1;174(6):R267–74.
15. Bry-Gauillard H, Trabado S, Bouligand J, Sarfati J, Francou B, Salenave S, et al. Congenital hypogonadotropic hypogonadism in females: clinical spectrum, evaluation and genetics. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2010 May;71(3):158–62.
16. Neocleous V, Fanis P, Toumba M, Tanteles GA, Schiza M, Cinarli F, et al. GnRH Deficient Patients With Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism: Novel Genetic Findings in ANOS1, RNF216, WDR11, FGFR1, CHD7, and POLR3A Genes in a Case Series and Review of the Literature. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2020 [cited 2022 May 12];11. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2020.00626>
17. Silveira LFG, MacColl GS, Bouloux PMG. Hypogonadotropic hypogonadism. *Semin Reprod Med*. 2002 Nov;20(4):327–38.

18. Kulvinder KK, Allahbadia GN, Singh M. Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism—An Update on the Aetiopathogenesis, Management of IHH in Both Males and Females—An Exhaustive Review. *Advances in Sexual Medicine*. 2016 Aug 11;6(4):50–78.
19. CASANUEVA FF, Castro A, Fernandez-Rodriguez E, Bernabeu I, Kelestimur F. HYPOPITUITARISM FOLLOWING TRAUMATIC BRAIN INJURY: DETERMINING FACTORS FOR DIAGNOSIS. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2011 [cited 2022 May 12];2. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2011.00025>
20. Aylanc H, Tutunculer F, Süt N. Evaluation of pituitary function in cases with the diagnosis of pediatric mild traumatic brain injury: Cross-sectional study. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*. 2016 Oct 1;7.
21. Vita R, Benvenga S. Permanent hypogonadism after traumatic brain injury: a case report. *Atti della Accademia Peloritana dei Pericolanti - Classe di Scienze Medico-Biologiche*. 2018 Jun 14;106(1):7.
22. Tölli A, Borg J, Bellander BM, Johansson F, Höybye C. Pituitary function within the first year after traumatic brain injury or subarachnoid haemorrhage. *J Endocrinol Invest*. 2017 Feb 1;40(2):193–205.
23. Gilis-Januszewska A, Kluczyński Ł, Hubalewska-Dydejczyk A. Traumatic brain injuries induced pituitary dysfunction: a call for algorithms. *Endocr Connect*. 2020 Apr 21;9(5):R112–23.
24. Tan T, Patel L, Gopal-Kothandapani JS, Ehtisham S, Ikazoboh E, Hayward R, et al. The neuroendocrine sequelae of paediatric craniopharyngioma: A 40-year meta-data analysis of 185 cases from three UK centres. *European Journal of Endocrinology*. 2017 Jan 10;176:EJE-16.
25. Karavitaki N, Brufani C, Warner JT, Adams C, Richards P, Ansorge O, et al. Craniopharyngiomas in children and adults: Systematic analysis of 121 cases with long-term follow-up. *Clinical endocrinology*. 2005 Apr 1;62:397–409.

26. van Santen HM, van den Heuvel-Eibrink MM, van de Wetering MD, Wallace WH. Hypogonadism in Children with a Previous History of Cancer: Endocrine Management and Follow-Up. *HRP*. 2019;91(2):93–103.
27. von Wolff M, Dian D. Fertility Preservation in Women With Malignant Tumors and Gonadotoxic Treatments. *Dtsch Arztebl Int*. 2012 Mar;109(12):220–6.
28. Honegger J, Schlaffer S, Menzel C, Droste M, Werner S, Elbelt U, et al. Diagnosis of Primary Hypophysitis in Germany. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Oct;100(10):3841–9.
29. Wang S, Wang L, Yao Y, Feng F, Yang H, Liang Z, et al. Primary lymphocytic hypophysitis: Clinical characteristics and treatment of 50 cases in a single centre in China over 18 years. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017 Aug;87(2):177–84.
30. Imga NN, Yildirim AE, Baser OO, Berker D. Clinical and hormonal characteristics of patients with different types of hypophysitis: a single-center experience. *Arch Endocrinol Metab*. 2019 Feb;63(1):47–52.
31. Lin M, Tsang V, Brewer J, Clifton-Bligh R, Gild ML. Infiltrative lymphocytic hypophysitis successfully treated with rituximab and mycophenolate mofetil. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2020 Jul 29;2020:EDM200041.
32. Roberts RE, Farahani L, Webber L, Jayasena C. Current understanding of hypothalamic amenorrhoea. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2020;11:2042018820945854.
33. Sowińska-Przepiera E, Andrysiak-Mamos E, Jarzabek-Bielecka G, Walkowiak A, Osowicz-Korolonek L, Syrenicz M, et al. Functional hypothalamic amenorrhoea – diagnostic challenges, monitoring, and treatment. *Endokrynologia Polska*. 2015;66(3):252–68.
34. I I. Etiology of Central (Hypogonadotropic) Female Hypogonadism: Genetic, Organic and Functional Causes. *GJORM [Internet]*. 2017 Dec 5 [cited 2022 May 12];2(5). Available from: <https://juniperpublishers.com/gjorm/GJORM.MS.ID.555600.php>
35. Skałba P, Guz M. Hypogonadotropic hypogonadism in women. *Endokrynologia Polska*. :8.

36. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, Kaplan JR, Mastorakos G, Misra M, et al. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017 May 1;102(5):1413–39.
37. Marino M, Moriondo V, Vighi E, Pignatti E, Simoni M. Central Hypogonadotropic Hypogonadism: Genetic Complexity of a Complex Disease. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:649154.
38. Dwyer AA, Smith N, Quinton R. Psychological Aspects of Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2019 [cited 2022 May 12];10. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2019.00353>
39. Young J, Xu C, Papadakis GE, Acierno JS, Maione L, Hietamäki J, et al. Clinical Management of Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism. *Endocrine Reviews*. 2019 Apr 1;40(2):669–710.
40. Etoga MCE, Akwa G, Boli AO, Jingi AM, Katte JCN, Ngambou NSN, et al. The clinical and psychological profiles of patients with hypogonadism, followed in 3 reference hospitals of Cameroon: an observational study. *The Pan African Medical Journal* [Internet]. 2019 May 22 [cited 2022 May 12];33(47). Available from: <https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/33/47/full>
41. Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, de Roux N, Dode C, Dunkel L, et al. EXPERT CONSENSUS DOCUMENT European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism-pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nature reviews Endocrinology*. 2015 Sep;11(9):547–64.
42. Fraietta R, Zylberstejn DS, Esteves SC. Hypogonadotropic hypogonadism revisited. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68 Suppl 1:81–8.
43. Quinn SM, Rubin DJ. Treatment options for females with hypogonadotropic hypogonadism and thromboembolism. *Endocrinology Studies*. 2011 Nov 22;1(2):e15–e15.
44. Geach T. New treatment protocol for hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol*. 2016 Oct;12(10):559–559.

45. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018 Dec;62:2–10.
46. Hayes FJ, Seminara SB, Crowley WF. Hypogonadotropic hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998 Dec;27(4):739–63, vii.
47. Păun D, Gherlan I, Popescu I, Procopiuc C, Dumitrescu C, Brehar A, et al. Phenotypic spectrum and hormonal profile in hypogonadotropic hypogonadism. *J Med Life*. 2014 Mar 15;7(1):42–5.
48. Sugiarto AM, Soelistijo SA. A female with isolated hypogonadotropic hypogonadism: A case report and review article. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022 Feb;74:103289.
49. Shahab F, Mulyantoro I, Tjahjanto H, Winarni TI, Faradz SM. Delayed Puberty in Girls with Primary Amenorrhea: A Report of Cases. *Journal of Biomedicine and Translational Research*. 2021 Aug 31;7(2):92–6.
50. Semple RK, Topaloglu AK. The recent genetics of hypogonadotropic hypogonadism - novel insights and new questions. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Apr;72(4):427–35.

Hipogonadotropinis hipogonadizmas – mėnesinių nebuvimo ar išnykimo priežastis



Gabija Barkauskaitė
Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas



Žana Bumbulienė
Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Klinikinės medicinos instituto Akušerijos ir
ginekologijos klinika
Vilniaus universiteto ligoninės Santaros
klinikos Akušerijos ir ginekologijos centras

Ivadas

Menstruacinis ciklas yra vienas reprodukcinio amžiaus moters geros sveikatos būklės veiksnių. Menstruacinio ciklo nebuvimas vadinamas amenorėja. Pirminė amenorėja yra menstruacijų nebuvimas iki 14 metų, nesivystant antriniam lytiniam požymiams, arba iki 16 metų, esant krūtų vystymuisi [1]. Antrinė amenorėja – tai prieš tai buvusių menstruacijų išnykimas ilgiau nei šešiams mėnesiams [1]. Įvardijamas skirtingas šių mėnesinių ciklo nuokrypių dažnis. Pirminės amenorėjos paplitimas bendroje moterų populiacijoje siekia 1–2 proc., antrinės amenorėjos – 3–5 proc. [1, 2].

Sklandžiam ir į priežastį orientuotam šios būklės gydymui svarbus tikslus labiausiai tikėtinos etiologijos nustatymas ir diferencinė diagnostika. Pirminės ir antrinės amenorėjos priežastys apima platų įvairių sutrikimų spektrą: lytinių takų vystymosi anomalijos, pirminis kiaušidžių nepakankamumas, pagumburio ir hipofizės ligos bei kitų endokrinių liaukų veiklos sutrikimai, lėtinės ligos bei įvairios kitos fiziologinės ir įgytosios būklės [3]. Dėl pagumburio ir posmegeninės liaukos ašies defekto išsivystęs hipogonadotropinis hipogonadizmas yra viena galimų pirminės ir antrinės amenorėjos etiologijų [3].

Hipogonadotropiniu, arba antriniu, hipogonadizmu vadinama visuma anatominė ar funkcinė pokyčių, apimančių galvos smegenis ir reprodukcinę sistemą. Hipogonadotropinio hipogonadizmo dažnis moterų grupėje apskaičiuojamas remiantis pirminės ir antrinės amenorėjos paplitimu. Apie 10 proc. moterų, kurioms nustatyta pirminė amenorėja, bei 35 proc. moterų, kurioms nustatyta antrinė amenorėja, serga antriniu hipogonadizmu [4]. Paauglystėje gonadotropiną atpalaiduojančio hormono ir / ar hipofizės gonadotropinų trūkumas sukelia brendimo sutrikimus ir pirminę ar antrinę amenorėją,

vėliau – mėnesinių išnykimą, nevaisingumą, estradiolio trūkumo nulemtas karščio bangas, dispareuniją ar miego sutrikimus [5].

Pagumburio, posmegeninės liaukos ir kiaušidžių ašis

Pagumburio, posmegeninės liaukos ir kiaušidžių ašis yra pagrindinė mėnesinių ciklą kontroliuojanti sistema. Šios ašies disfunkcija lemia ovuliacijos sutrikimus, kuriuos Pasaulio sveikatos organizacija yra suskirsčiusi į tris kategorijas:

- ovuliacijos sutrikimai dėl pagumburio disfunkcijos – hipogonadotropinis hipogonadizmas;
- ovuliacijos sutrikimai, susiję su įvairiomis endokrinopatijomis;
- ovuliacijos sutrikimai dėl išsvytos kiaušidžių funkcijos – hipergonadotropinis hipogonadizmas [6].

Pagumburio išskiriama gonadotropiną atpalaiduojančio hormono sekrecija yra esminis reprodukcinės kaskados elementas. Šio hormono pulsinė sekrecija stimuliuoja posmegeninės liaukos gonadotropinus – liuteinizuojančio (LH) ir folikulus stimuliuojančio (FSH) hormonų sekreciją. Pastarieji aktyvina kiaušidžių lytinių hormonų sintezę ir išskyrimą, stimuliuoja gametogenezę ir lytinį brendimą. Gonadotropinai ir lytiniai hormonai neigiamu grįžtamoju ryšiu veikia gonadotropiną atpalaiduojančio hormono sekreciją pagumburyje [7].

Anatominiai pokyčiai ar įgimtieji / įgytieji funkciniai sutrikimai pagumburio / posmegeninės liaukos srityje lemia lytinių liaukų hipofunkciją [7]. Dėl įvairių priežasčių sutrikusi gonadotropiną atpalaiduojančio hormono sekrecija iš pagumburio ir / ar gonadotropinų iš posmegeninės liaukos sudaro sąlygas vystysis hipogonadotropiniam hipogonadizmui.

Atliekami laboratoriniai tyrimai – LH, FSH, prolaktino bei estradiolio [8, 21]. Dažniausiai jų koncentracijos būna arti mažiausios aptikimo ribos. Itin retai daliai sergančiųjų, esant lengvai hipogonadotropinio hipogonadizmo formai, pasireiškia izoliuota lėtinė anovuliacija su fiksuojamu normaliu estradiolio kiekiu, kurio pakanka endometriumo vystymuisi ir pavienėms menstruacijoms [8]. Nustačius padidėjusį LH ir FSH santykį, įtariamas policistinių kiaušidžių sindromas. Padidėjusios FSH ir LH koncentracijos, esant sumažėjusiam estradiolio kiekiui, leidžia įtarti pirminį kiaušidžių nepakankumą [8].

Atsižvelgiant į plačią hipogonadotropinio hipogonadizmo etiologiją, detalesnei analizei ir diferenciacijai rekomenduojami genetiniai (įgimtosioms būklėms nustatyti) ir radiologiniai tyrimai (vidinių lytinių organų ultragarsinis tyrimas, magnetinio rezonanso tomografija ir kaulų densitometrija) [12].

Gydymas

Hipogonadotropinio hipogonadizmo gydymo tikslai gali būti dvejopi – normalus lytinis brendimas ir vaisingumas [22]. Siekiant šių tikslų, taikoma terapija turėtų būti individualizuojama ir parenkama priklausomai nuo paciento amžiaus, augimo potencialo, psichosocialinių poreikių. Jei įmanoma, šalinamas būklę sukėlęs veiksnys ir taikoma pakaitinė lytinių hormonų terapija.

Sergančioms pacientėms, kurių kaulinis amžius yra ≤ 12 metų, gydymas pradedamas nuo mažų estrogeno dozių, nesukeliant pagreitinėjusio epifizų suaugimo [23]. Jaunoms pacientėms brendimo indukcijai estrogenas gali būti skiriamas per odą ar geriamasis. Estrogenizacijos sukūrimui

ir vaisingumo skatinimui gali būti skiriamas gydymas egzogeniniais gonadotropiniais bei egzogenine pulsine GnRH infuzija, imituojant fiziologinę sekreciją [23].

Hipogonadotropiniam hipogonadizmui pasireiškus jau po brendimo, pakaitinė hormonų terapija taip pat rekomenduojama [23]. Hormonų vartojimas iki ar po natūralios menopauzės sumažina moterų kardiovaskulinių ligų, mirtingumo riziką bei palengvina vazomotorinius estrogenų stokos požymius.

Esant funkciniai hipotalaminei amenorejai, pirminį gydymą dažniausiai sudaro teigiamas energijos balansas, svorio atkūrimas ir streso lygio mažinimas [17].

Apibendrinimas

Mėnesinių nebuvimą ar išnykimą gali nulemti daug įvairių priežasčių, iš kurių viena sunkiausių yra hipogonadotropinis hipogonadizmas. Šią patologiją sukelia įgimtas, įgytas ar funkcinis pažeidimas vienoje iš pagumburio ir posmegenės liaukos ašies grandžių, sutrikdantis gonadotropiną atpalaiduojančio hormono ir gonadotropinų sekreciją.

Antrinio hipogonadizmo diagnozės nustatymui ir patvirtinimui reikalingi anamnezės, fizinės apžiūros, ultragarsinio ir hormoninių tyrimų (LH, FSH, prolaktino, estradiolio) duomenys. Nustatant galimas priežastis, pasitelkiami ir kiti tyrimai (magnetinio rezonanso tomografija, kaulų densitometrija ir genetiniai).

Norint įvykdyti pagrindinius antrinio hipogonadizmo gydymo tikslus, kurie yra lytinio brendimo aktyvinimas ir vaisingumo skatinimas, reikia taikyti individualizuotą gydymą, susidedantį iš būklę sukėlusio veiksnio šalinimo ir pakaitinės lytinių hormonų terapijos.

LITERATŪRA

1. Andreeff, Renee EdD, MS, MPAS, PA-C Amenorrhea, Journal of the American Academy of Physician Assistants: October 2014, Volume 27, Issue 10, p. 50-51.
2. Pascheck, E. (2015). Secondary amenorrhea. In E. Bieber, J. Sanfilippo, I. Horowitz, & M. Shafi (Eds.), *Clinical Gynecology* (pp. 942-957). Cambridge: Cambridge University Press.
3. Vickers H, Gray T, Jha S. Amenorrhoea. *InnovAit*. 2018;11(2):80-88.
4. Viswanathan V, Eugster EA. Etiology and treatment of hypogonadism in adolescents. *Pediatr Clin North Am*, vol. 58, no. 5, pp. 1181-1200, x, Oct. 2011.
5. Sophie CM, et al. Diagnosis and treatment options for hypogonadotropic hypogonadism in adolescents, men and women – Review of an expert meeting. *European journal of obstetrics and gynecology*, vol. 2, pp. 82-89, liepos 2020.
6. Mikhail S, Punjala-Patel A, Gavrilova-Jordan L. Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Axis Disorders Impacting Female Fertility. *Biomedicines*. 2019 Jan 4;7(1):5.
7. Young J, et al. Clinical Management of Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism. *Endocr Rev*. 2019 Apr 1;40(2):669-710.
8. Boehm U, et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism-pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*, vol. 11, no. 9, pp. 547-564, Sep. 2015, doi: 10.1038/nrendo.2015.112.
9. Dwyer AA, et al. Management of endocrine disease: Reversible hypogonadotropic hypogonadism. *Eur J Endocrinol*, vol. 174, no. 6, pp. R267-274, Jun. 2016.
10. Mikhail S, et al. Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Axis Disorders Impacting Female Fertility. *Biomedicines*. 2019 Jan 4;7(1):5.
11. Hohl A, et al. Hypogonadism after traumatic brain injury. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009 Nov;53(8):908-14.
12. Llahana S, C. Follin, C. Yedinak, and A. Grossman, Eds., *Advanced Practice in Endocrinology Nursing*. Cham: Springer International Publishing, 2019. doi: 10.1007/978-3-319-99817-6.
13. P. Skaiba and M. Guz. Hypogonadotropic hypogonadism in women. *Endokrynologia Polska*, p. 8.
14. Wang S, et al. Primary lymphocytic hypophysitis: Clinical characteristics and treatment of 50 cases in a single centre in China over 18 years. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017 Aug;87(2):177-184.
15. Ong CW, et al. Langerhans cell histiocytosis with hypogonadotropic hypogonadism. *Singapore Med J*. 2009 May;50(5):e185-8.
16. Zaid D, Greenman Y. Human Immunodeficiency Virus Infection and the Endocrine System. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2019 Jun;34(2):95-105.
17. Sophie Gibson ME, et al. Where Have the Periods Gone? The Evaluation and Management of Functional Hypothalamic Amenorrhea. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2020 Feb 6;12(Suppl 1):18-27.
18. Hayes FJ, Seminara SB, Crowley WF Jr. Hypogonadotropic hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998 Dec;27(4):739-63, vii.
19. Marino M, et al. Central hypogonadotropic hypogonadism: genetic complexity of a complex disease. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:649154.
20. Sonne J, Lopez-Ojeda W, Kallmann Syndrome. 2021 Sep 16. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
21. Silveira LF, Latronico AC. Approach to the patient with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 May;98(5):1781-8.
22. Fraietta R, Zylberstein DS, Esteves SC. Hypogonadotropic hypogonadism revisited. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68 Suppl 1(Suppl 1):81-8.
23. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018 Dec;62:2-10.



VIEŠOJI ĮSTAIGA
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ
SANTAROS KLINIKOS

Vilniaus universitetui Medicinos fakulteto
Dekanui prof. A. Utkui
mf@mf.vu.lt

2022-03-15 Nr. SR- 1430
| 2022-03-15 Nr. GR- 2283

gabija.barkauskaite@mf.stud.vu.lt

DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto VI kurso studentė **Gabija Barkauskaitė** rengdama mokslinį darbą „Hipogonadotropinio hipogonadizmo priežastys, diagnostika ir gydymo galimybės“ atliktų nuasmenintų duomenų analizę, retrospektyviai surinktų iš medicinos dokumentų, esančių įstaigoje. Už studentei teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakingas darbo vadovas Ž. Bumbulienė.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas. Tyrimo rezultatai skelbiami tik apibendrinti.

Direktorė valdymui

Jolita Jakutienė

G. Burneikaitė greta.burneikaite@santa.lt