

SANNA OKSJOKI
LT, erikoislääkäri
Felicitas Mehiläinen Turku

MARIANNE HALLAMAA
LT, erikoislääkäri
TYKS Naistenklinikka ja Turun
yliopisto

VARPU JOKIMAA
LT, erikoislääkäri
TYKS Naistenklinikka ja Turun
yliopisto

KIRJALLISUUTTA

- 1 Faddy MJ, Gosden RG. A mathematical model of follicle dynamics in the human ovary. *Hum Reprod* 1995;10:770–5.
- 2 Wallace WH, Kelsey TW. Ovarian reserve and reproductive age may be determined from measurement of ovarian volume by transvaginal sonography. *Hum Reprod* 2004;19:1612–7.
- 3 European Society of Human Reproduction and Embryology. Guideline on the management of premature ovarian insufficiency (2015). <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Management-of-premature-ovarian-insufficiency>.
- 4 Jacobsen BK, Heuch I, Kvåle G. Age at natural menopause and all-cause mortality: a 37-year follow-up of 19,731 Norwegian women. *Am J Epidemiol* 2003;157:923–9.
- 5 Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Hum Reprod Update* 2005;11:391–410.

Munasarjojen toiminnan ennenaikainen hiipuminen

- Yhdellä sadasta alle 40-vuotiaasta naisesta munasarjatoiminta hiipuu ennenaikaisesti. Syy voi olla geneettinen, autoimmuuniprosessiin liittyvä tai iatrogeeninen, mutta useimmiten etiologia jää tuntemattomaksi.
- Munasarjojen toiminnan ennenaikainen hiipuminen altistaa luun haurastumiselle, sydän- ja verisuonitauksille sekä kognition huononemiselle.
- Hoidoksi suositellaan hormonikorvaushoitoa luonnolliseen vaihdevuosi-ikäen asti ja seurantaa yksikössä, jossa on riittävä asiantuntemus.
- Munasarjojen toiminnan ennenaikaisen hiipumisen aiheuttaman lapsettomuuden hoitomuodoksi jää usein koeputkihedelmöitys luovutetuilla munasoluilla.

Munasarjat ovat munasolujen varasto, jonka pieneneminen alkaa jo ennen syntymää. Munasoluja arvioidaan olevan syntymän aikaan noin 700 000 (1) ja menopaussin aikaan jäljellä on vielä noin tuhat (2). Mikäli alkumunarakkuloita on alkujaan niukalti tai niiden hävikki on kiihtynyt ulkoisista tai sisäisistä syistä tai mikäli munasolujen kypsymisen mekanismit ovat puutteelliset, munasarjojen toiminta sammuu liian varhain.

Munasarjojen toiminnan ennenaikainen hiipuminen (premature ovarian insufficiency, POI) on tila, jossa kuukautiset loppuvat kokonaan tai yli 4 kuukaudeksi alle 40 vuoden iässä, estrogeenipitoisuus on pieni ja follikkelia stimuloivan hormonin (FSH) pitoisuus on postmenopausaalaisella tasolla (yli 25 U/l) vähintään kuukauden välein toistetuissa mittauksissa (3). Alle 40-vuotiailla sen esiintyvyys on 1/100, alle 30-vuotiailla 1/1 000 ja alle 20-vuotiailla 1/10 000.

Tapauksista jää selittämättömiksi jopa 65–90 %.

Tilaan liittyvä estrogeenivaje aiheuttaa emättimen limakalvojen kuivuutta, yhdyntäkipu ja vasomotorisia oireita (yöhikoilut, kuumat aallot) sekä altistaa jo varhain osteoporoosille ja sydän- ja verisuonisairauksille, joiden vuoksi eliniän ennuste on lyhentynyt, jos hormonihoidoa ei ole käytössä (4,5).

Seksuaalihäiriöt ja hedelmättömyys ovat yleisiä (3,6). Hedelmällisyys heikkenee oleellisesti

yli kymmenen vuotta ennen munasarjatoiminnan sammumista (7), mikä on merkittävää erityisesti nykyään, kun perheen perustamista lykätään yhä myöhempään ikään.

Estrogeenivaje, hedelmättömyys ja liian varhainen kokemus vanhenemiseen kuuluvasta ilmiöstä heikentävät elämänlaatua ja aiheuttavat usein ahdistusta ja masennusta (8).

Etiologia

POI:n tausta voi olla iatrogeeninen, autoimmuuniprosessiin liittyvä tai geneettinen (9,10). Suvuittaista esiintymistä on raportoitu 4–30 %:ssa tapauksista (5). Tapauksista jää selittämättömiksi jopa 65–90 %.

Yleisin geneettinen syy on Turnerin oireyhtymä, jossa kaikista tai osasta soluja puuttuu toinen X-kromosomi tai se on rakenteeltaan poikkeava. X-kromosomien ylimäärä (47,XXX), mosaikismit, deletiot ja translokaatiot voivat myös häiritä munasarjojen toimintaa (11,12).

POI:hin liitettyistä lukuisista kandidaattigeeneistä (13) kliinisesti tärkein on *FMR1*-geenin premutaatio, jonka kantajista 16 %:lle kehityy POI. Premutaation pidentyminen yli 200 toistojaksoon aiheuttaa miehille kehitysvammaisuutta, särö-X-oireyhtymää. Premutaatio löytyy 13 %:lta familiaalisista POI-potilaista, sporadisista 0,8–7,5 %:lta, (9). Autosomisista geenivirheistä mm. suomalaisen tautiperintöön kuuluvat FSH-reseptorigeenin (*FSHR*) mutaatio (14) ja *APECED*-oireyhtymään johtava *AIRE*-geenin mutaatio altistavat POI:lle.

Joka viidenneltä POI-potilaalta löytyy jo diagnoosivaiheessa jokin autoimmuunitauti (15).

- 6 Luirto K, Aittomäki K, Jousilahti P, Tapanainen JS. Long-term health of women with genetic POI due to FSH-resistant ovaries. *Endocr Connect* 2019;8:1354–62.
- 7 Broekmans FJ, Knauff EA, te Velde ER, Macklon NS, Fauser BC. Female reproductive ageing: current knowledge and future trends. *Trends Endocrinol Metab* 2007;18:58–65.
- 8 Groff AA, Covington SN, Halverson LR ym. Assessing the emotional needs of women with spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril* 2005;83:1734–41.
- 9 Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 2009; 360:606–14.
- 10 Shelling AN. Premature ovarian failure. *Reproduction* 2010;140:633–41.
- 11 Persani L, Rossetti R, Cacciatore C. Genes involved in human premature ovarian failure. *J Mol Endocrinol* 2010;45:257–79.
- 12 Cordts EB, Christofolini DM, Dos Santos AA, Bianco B, Barbosa CP. Genetic aspects of premature ovarian failure: a literature review. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283:635–43.
- 13 Chapman C, Cree L, Shelling AN. The genetics of premature ovarian failure: current perspectives. *Int J Women health* 2015;7:799–810.
- 14 Aittomäki K, Lucena JL, Pakarinen P ym. Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. *Cell* 1995;82:959–68.
- 15 Domniz N, Meirou D. Premature ovarian insufficiency and autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2019;60:42–55.

POI voi esiintyä osana laajempia polyendokrinopatioita (APECED-tyypit 1 ja 2), ja se kehittyy jopa 10–20 %:lle Addisonin tautia sairastavista potilaista (15). Lisämunuaisen autoimmunitettiin liittyviä steroidisoluvasta-aineita löytyy 4–5 %:lta POI-potilaista (16). Nämä vasta-aineet tuhoavat munarakkuloitten teekasoluja, ja tämä johtaa estrogeeninpuutteeseen ja korkeaan FSH-tasoon, mutta Müllerin tiehyitä surkastuttavan peptidin (AMH) arvo pysyy pitkään normaalina.

POI näyttää assosioituvan myös sellaisiin autoimmuunisairauksiin, joissa steroidisoluvasta-aineita ei esiinny. POI:hin liitettyjä autoimmuunisairauksia ovat mm. tyypin 1 diabetes, myasthenia gravis ja kilpirauhassairaudet, Crohnin tauti, vitiligo, nivelreuma ja systeeminen lupus.

Iatrogeenisista syistä merkittävimpiä ovat munasarjoihin kohdistuneet leikkaukset ja sädehoito sekä syövän hoitoon käytetyt alkyloivat solunsalpaajat. Ennen syövän hoitoja nuorille potilaille tulee tarjota mahdollisuutta hedelmällisyysneuvontaan ja ennakoivaan munasolujen tai munasarjakudoksen pakastukseen, ja hoitojen päätyttyä on seurattava munasarjojen toimintaa. Erityisesti endometriomien poisto pienentää munasarjan toimintakapasiteettia (17,18). Munasarjoja leikatessa tekniikan pitää aina olla atraumaattinen ja leikkauspäätöksen huolellisesti harkittu. Muissa lantion alueen leikkauksissa munasarjavaurion riski on pieni, mutta komplisoituneissa leikkauksissa se on mahdollinen verenkierron huonontumisen tai tulehdusreaktion pohjalta.

Keinoja munasarjatoiminnan säilyttämiseen tai sen palautumisen ennustamiseen ei tunneta.

- 16 La Marca A, Brozetti A, Sighinolfi G, Marzotti S, Volpe A, Falorni A. Primary ovarian insufficiency: autoimmune causes. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22:277–82.
- 17 Iwase A, Hirokawa W, Goto M ym. Serum anti-Müllerian hormone level is a useful marker for evaluating the impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve. *Fertil Steril* 2010;94:2846–9.
- 18 Coccia ME, Rizzello F, Mariani G, Bulletti C, Palagiano A, Scarselli G. Ovarian surgery for bilateral endometriomas influences age at menopause. *Hum Reprod* 2011;26:3000–7.

Virusinfektioiden jälkeisiä POI-tapauksia on kuvattu, mutta selvää kausaalista suhdetta ei kuitenkaan ole pystytty osoittamaan. Ympäristösaasteiden on todettu lisäävän munarakkuloitten atresiaa ja alkumunarakkuloitten siirtymistä kasvuvaiheeseen (19). Muoveissa esiintyvien ftalaattien metaboliitin monobutyyliflataatin pitoisuuden seerumissa todettiin olevan POI-potilailla merkittävästi suurempi kuin verrokeilla 60 potilaan tapaus-verrokkitutkimuksessa (20). Vaikka tupakoinnin ei ole todettu

POTILASTAPAUS 1

38-vuotias nainen hakeutui tutkimuksiin sekundaariamenorreaan vuoksi. Kierron pituus oli pitkään ollut 21–28 vrk, kunnes vuodot muuttuivat ensin epäsäännölliseksi ja sittemmin loppuivat kokonaan.

Toistetuissa progostiinesteissä vaste puuttui tai ajoittui väärin. Potilaan kilpirauhaslääkitys oli tasapainossa ja PRL- ja testosteronipitoisuus olivat normaaliit. Yksitysvastaanotolla tutkittujen gonadotropiiniarvojen tulkintaa vaikeutti näytteenottojen vaihteleva ajoittuminen suhteessa satunnaisesti tuleviin vuotoihin: FSH-arvo vaihteli välillä 6–14 U/l ja LH-taso välillä 22–44 U/l. Estrogeeni- ja testosteronipitoisuudet vastasivat normaalia alkukiertoa.

Erikoissairaanhoidossa kuukautiskiertoa kartoitettiin viikon välein otetuilla näytteillä, joissa FSH-tasot vaihtelivat (8–16 U/l), LH-taso oli koholla (19–43 U/l) ja E2-taso vastasi alkukiertoa ilman normaalia vaihtelua. Kaikututkimuksessa nähtiin ohut kohdun limakalvo, normaalikokoiset munasarjat ja normaali määrä antraalifollikkeleita (AFC 13). AMH-pitoisuus oli normaali (2,1 µg/l).

Kolmen kuukauden kuluttua amenorrea-tilanteesta antraalifollikkeleita ei enää nähty ja FSH- (130 U/l) ja E2-pitoisuudet (< 0,1 nmol/l) olivat postmenopausaaliset. Lisämunuaisvasta-aineet todettiin positii-visiksi, mikä viittasi autoimmunitettiin POI:n synny. Seurannassa ACTH-tasot ovat olleet koholla, mutta lisämunuaisien kortisolineritys on ollut riittävää.

aiheuttavan munasarjojen ennenaikaista hiipumista, se aikaistaa vaihdevuosi-ikää 1–2 vuodel-la (21).

Kehittyminen

Mikäli munasarjan toiminta hiipuu jo lapsuudessa, puberteettikehitys voi jäädä kesken tai käynnistymättä, jolloin se pitää indusoida estrogeenihoidolla.

Puberteetin jälkeen kehittyvää munasarjojen vajaatoimintaa edeltää vuosien jakso, jolloin munasarjojen toiminta asteittain heikkenee. Kuukautiskierron lyheneminen 2–3 päivällä on usein ensimmäinen oire (22). Ajan myötä kierrot pitenevät ja muuttuvat epäsäännöllisemmiksi (23) ja vuodot niukentuvat. Vajaatoimintaa ennakoivia kiertohäiriöitä ei kuitenkaan välttämättä ole havaittavissa, mikäli kuukautisten poisjääntiä on edeltänyt yhdistelmäehkäisyyn käyttö tai raskaus.

Kuukautiskiertojen väliaikaista palautumista on kuvattu jopa 24–50 %:lla POI-diagnoosin jäl-

- 19 Vabre P, Gatimel N, Moreau J ym. Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data. *Environ Health* 2017;16:37. doi: 10.1186/s12940-017-0242-4.
- 20 Özel S, Tokmak A, Aykut O, Aktulay A, Hancerliogullari N, Engin Ustun Y. Serum levels of phtalates and bisphenol-A in patients with primary ovarian insufficiency. *Gynecol Endocrinol* 2019;35:364–7.
- 21 Pokoradi AJ, Iversen L, Hannaford PC. Factors associated with age of onset and type of menopause in a cohort of UK women. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:34. e1-13. doi: 10.1016/j.ajog.2011.02.059
- 22 Jokimaa V. Munasarja ikääntyy – mikä muuttuu? *Suom Lääkäril* 2010;65:3115–21.
- 23 Guzel Y, Aba YA, Yakin K, Oktom O. Menstrual cycle characteristics of young females with occult primary ovarian insufficiency at initial diagnosis and one-year follow-up with serum amh level and antral follicle count. *PLoS One* 2017; 12(11): e0188334. doi: 10.1371/journal.pone.0188334
- 24 Bidet M, Bachelot A, Bissauge E ym. Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3864–72.
- 25 Fatemi HM, Bourgain C, Donoso P ym. Effect of oral administration of hydrogestrone versus vaginal administration of natural micronized progesterone on the secretory transformation of endometrium and luteal endocrine profile in patients with premature ovarian failure: a proof of concept. *Hum Reprod* 2007;22:1260–3.
- 26 O'Donnell RL, Warner P, Lee RJ ym. Physiological sex steroid replacement in premature ovarian failure: randomized crossover trial of effect on uterine volume, endometrial thickness and blood flow, compared with a standard regimen. *Hum Reprod* 2012;27:1130–8.
- 27 Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas* 2010;65:161–6.
- 28 Canonico M, Plu-Bureau G, O'Sullivan MJ ym. Age at menopause, reproductive history, and venous thromboembolism risk among postmenopausal women: the Women's Health Initiative Hormone Therapy Clinical Trials. *Menopause* 2014;21:214–20.
- 29 Ewertz M, Mellemkjaer L, Poulsen AH ym. Hormone use for menopausal symptoms and risk of breast cancer. A Danish cohort study. *Br J Cancer* 2005;92:1293–7.

keen (9,24). Osan selittää diagnoosin virheellisyys, mutta erityisesti taudin alkuvaiheessa munasarjojen aktiivisuus voi vaihdella.

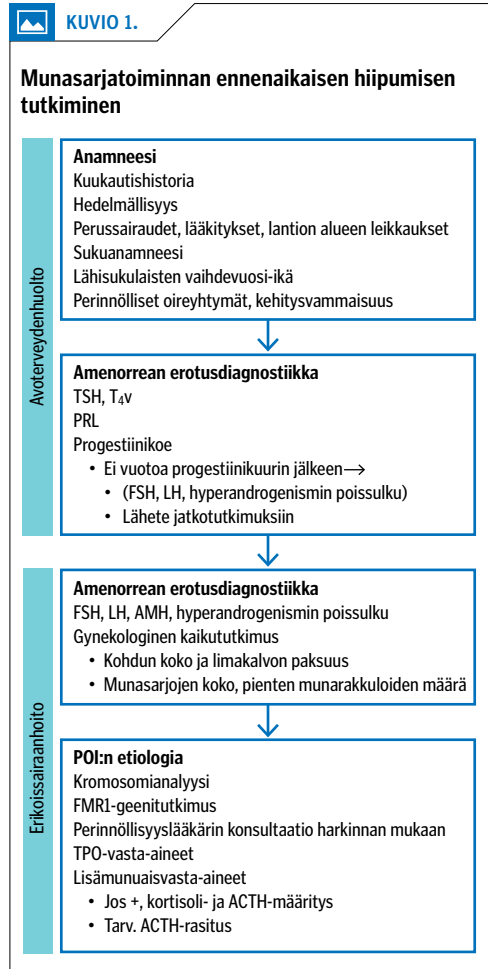
Diagnostiikka

Kuukautisten loppuessa kartoitetaan huolellisesti potilaan gynekologinen ja obstetrinen historia, lantion alueen leikkaukset sekä yleissairaudet ja niiden hoidot. Sukuanamneesissa kiinnitetään huomio lähisukulaisten vaihdevuosi-ikään ja hedelmällisyysongelmiin sekä perinnöllisiin sairauksiin ja oireyhtymiin suvussa. Kliinisessä tutkimuksessa kiinnitetään huomiota hormonivaikutukseen emättimen limakalvoilla, viitteisiin autoimmuunisairauksista ja poikkeaviin piirteisiin, kuten lyhytkasvuisuuteen.

Kuukautisten jäädessä pois selvittelyt aloitetaan perusterveydenhuollossa sulkemalla pois raskauden mahdollisuus, tutkimalla kilpirauhastoiminta ja prolaktiiniarvot sekä testaamalla vaste keltarauhashormoniin. Mikäli vuotoa ei hormonikuurin jälkeen tule, määritetään gonadotropiinitasot. Mikäli FSH:n pitoisuus on suurentunut (yli 25 U/l), arvo kontrolloidaan aikaisintaan 4 viikon kuluttua, jolloin voidaan määrittää myös estradioli- ja AMH-pitoisuudet. Munasarjatoiminnan hiipussa AMH:n tuotanto vähenee yleensä ennen FSH-tason nousua, mutta teekasoluihin kohdistuvan autoimmuuniprosessin aikana AMH-pitoisuus voi olla pitkään normaali (16).

Erikoissairaanhoidossa tehtävässä gynekologisessa kaikututkimuksessa nähdään tyypillisesti ohut kohdun limakalvo ja pienet munasarjat, joissa on niukalti pieniä antraalifollikkeleita. Normaali näkymä munasarjoissa ei kuitenkaan sulje pois POI:n mahdollisuutta, ja autoimmuuniperäisessä taudissa munasarjat voivat olla jopa suuret ja kystiset.

Etiologisiin tutkimuksiin kuuluvat kromosomianalyysi, *FMRI*-geenin tutkimus, autoimmuunitautien kartoitus ja harkinnan mukaan perinnöllisyyslääkärin konsultaatio. Autoimmuunitautien tutkimuksessa etsitään ensisijaisesti lisämunuais- ja tyreoidaaperoksidaasivasta-aineita. Eri vasta-aineiden ennustemerkitys on pitkälti epäselvä, mutta noin puolelle potilaista, joilta löytyy lisämunuaisvasta-aineita, kehittyä myöhemmin Addisonin tauti (15). Siksi lisämunuaisten toimintaa tulee heiltä seurata määrittämällä ajoittain kortisoli- ja ACTH-pitoisuudet ja tekemällä tarvittaessa ACTH-rasitus (kuvio 1).



Hedelmällisyys

Vajaatoiminnan alkuvaiheessa munasarjojen aktiivisuus vaihtelee. Satunnaisia ovulaatioita tapahtuu ajoittain, ja spontaanit raskaudet ovat siksi mahdollisia, joskin harvinaisia. Raskausia on raportoitu 5–10 %:lla potilaista (9,24), ja niitä voi alkaa myös hormonikorvaushoidon aikana. Raskautta toivottaessa hormonikorvausta ei tarvitse välttää, ja raskauden ehkäisystäkin on tarvittaessa huolehdittava.

Mikäli raskaus ei ala itsestään, omilla sukusuoluilla tehty hedelmöityshoidot ovat yleensä tehottomia, sillä vaste hormonistimulaatioon jää niukaksi. Koeputkihedelmöitys luovutetuilla munasuoluilla on ainoa tehokas hoitomuoto, ja se kuuluu nykyään myös julkisen terveydenhuollon palveluvalikoimaan. Ennen hoitoa on tärkeää huolehtia riittävästä hormonikorvaus-

- 30 de Almeida DM, Benetti-Pinto CL, Makuch MY. Sexual function of women with premature ovarian failure. *Menopause* 2011;18:262–6.
- 31 Ryan J, Scali J, Carrière I ym. Impact of a premature menopause on cognitive function in later life. *BJOG* 2014;121:1729–39.
- 32 Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ ym. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2009;16:15–23.
- 33 Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE ym. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465–77.
- 34 Crofton PM, Evans N, Bath LE ym. Physiological versus standard sex steroid replacement in young women with premature ovarian failure: effects on bone mass acquisition and turnover. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73:707–14.
- 35 Langrish JP, Mills NL, Bath LE ym. Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure. *Hypertension* 2009;53:805–11.

hoidosta, jotta kohtu tarjoaisi alkion optimaalisen kiinnittymisympäristön (25,26). Osa potilaista perustaa perheen adoption tai sijaisvanhemmuuden avulla.

Hedelmällisyyden menettäminen on kuormittava kokemus, johon tulee tarjota tukea. Keinoja munasarjatoiminnan säilyttämiseen tai sen palautumisen ennustamiseen ei tunneta (9).

Mikäli POI on ennakoitavissa, voidaan harkita munasolujen, alkioiden tai munasarjakudoksen ennakoivaa pakastamista. Kokemusta hiipuvan munasarjareservin vuoksi pakastettujen sukusolujen tai kudosten käytöstä lapsettomuushoidoissa on kuitenkin rajallisesti. Todennäköisesti toiminta on tuloksellisinta, kun uhkana on iatrogeeninen POI syövän hoidon tai munasarjoihin kohdistuvan kirurgian vuoksi, mutta mikäli sukusoluja säilyttävään toimenpiteeseen päästään vasta hedelmällisyyden merkittävästi heikennyttyä, voi stimulaatiolla saatava munasolumäärä jäädä niukaksi ja raskauden todennäköisyys näin ollen vähäiseksi.

Vaikutus terveyteen

Ennenaikaiseen estrogeenin puutokseen liittyy terveysriskejä, jotka yleistyvät tavallisesti vasta luonnollisen menopaussi-ian jälkeen (27). Potilaiden lipidiprofiili ja endoteelitoiminta on todettu huonommiksi kuin verrokeilla, ja sen vuoksi riski sairastua ja kuolla iskeemiseen sydänsairauteen on suurentunut ja eliniän ennuste lyhentynyt (4,5). Laskimotukosten riskin on esitetty myös lisääntyneen (28), mutta tästä tarvitaan vielä lisää tutkimuksia.

Verenkiertoelimestön riskitekijöitä tulisi seurata ja kannustaa potilaita terveellisiin elämäntapoihin. Liikunta, tupakoimattomuus ja monipuolinen ravinto ovat tärkeitä. Jos ruokavalio ei sisällä riittävästi kalkkia ja D-vitamiinia, näitä suositellaan lisäravinteina.

POI-potilaiden luuntiheys on keskimääräistä pienempi, ja siten riski osteoporootisille murtumille on todennäköisesti lisääntynyt. Diagnoosivaiheessa tulisi määrittää luuntiheys DEXA-mittauksella, jos estrogeenivaje on jatkunut pitkään tai on muita alhaiselle luuntiheydelle altistavia riskitekijöitä. Osteoporootisilanteessa mittaus tulisi uusua viiden vuoden välein hormonikorvaushoidon aikana, mutta luuntiheyden ollessa normaali toistettujen mittausten hyöty on epäselvä.

POI tai sen hormonikorvaushoito ei lisää syö-



TAULUKKO 1.

POI-potilaan seuranta

Seuraa hormonikorvaushoidon tehoa ja titraa annos oireiden mukaan

Jatka hormonikorvaushoitoa luonnolliseen vaihdevuosi-ikäen asti

Kartoita raskaustoiveet

Huomioi toiveet hormonikorvaushoidon valinnassa Ohjaa tarvittaessa hedelmällisyysneuvontaan ja hedelmöityshoitoihin

Kartoita psyykkisen tuen ja seksuaalivouannon tarve

Kartoita kardiovaskulaariset riskitekijät säännöllisesti

Vuosittain RR, BMI, tupakointi Tarvittaessa lipidit, fB-gluk, HbA1c

Tutki kilpirauhasen toimintakokeet säännöllisesti

Vuosittain, jos TPO-vasta-ainetulos positiivinen Harkinnan mukaan, jos TPO- vasta-ainetulos negatiivinen tai suunnitellaan raskautta

Mikäli lisämunuaisvasta-aineet positiiviset, seuraa lisämunuaisen toimintaa

Seuraa luun tiheyttä hormonikorvaushoidon aikana

5 vuoden välein, jos diagnoosivaiheessa osteroporoosi

Kannusta terveellisiin elämäntapoihin

Liikunta
Tupakoimattomuus
Monipuolinen ravinto kalkki- ja D-vitamiinilisineen
Normaalipainon ylläpito

pärisiä, ja mammografiatutkimukset tehdään normaalin ikäperusteisen seulontaohjelman mukaisesti (29).

Mielialaoireet, vasomotoriset oireet, emättimen kuivuus ja seksuaalitoimintojen häiriöt voivat heikentää POI-potilaiden elämänlaatua (30). Varhaiseen estrogeenivajeeseen on liittynyt kognition huononemisen riski, jota pyritään estämään hormonikorvaushoidolla (31).

Koska POI voi olla ensimmäinen oire kehittyvästä polyendokrinopatiasta, seurannassa tulee etsiä autoimmuunitautien oireita. Kilpirauhas-toimintaa tulee seurata vuosittain, mikäli on todettu kilpirauhasvasta-aineita, ja raskautta suunnitteleville kilpirauhasarvojen tiheennetty seuranta on suositeltavaa (taulukko 1).

Hoito

Estrogeenikorvaushoitoa suositellaan luontaiseen vaihdevuosi-ikäen asti. Mikäli kohtu on tallella, hoitoon liitetään keltarauhashormoni. Estrogeenihoidon yleensä helpottaa vasomotorisia oireita, joskin tarvittavat hormoniannokset

SIDONNAISUUDET

Sanna Oksjoki, Marianne Hallamaa, Varpu Jokima: Ei sidonnaisuuksia.

saattavat olla melko suuria. Limakalvo- ja virtsatieoireisiin tehoaa hyvin sekä systeeminen että paikallinen hormonikorvaushoito. Kela korvaa hormonikorvaushoidot 50-vuotiaaksi saakka, jos munasarjojen vajaatoiminta todetaan ennen 40 ikävuotta tai se syntyy iatrogeenisesti alle 45-vuotiaana.

Hormonikorvaushoitoa suositellaan pitkälti teoreettiselta pohjalta, sillä tutkimusnäyttö hoidon hyödyistä POI-potilaiden elämänlaadulle, pitkäaikaisterveydelle tai kognitiivisille toiminoille on puutteellista. Laadukkaita tutkimuksia hormonihoidon vaikutuksista sydän- ja verisuonielimistön sairauksiin on niukalti, mutta näyttö viittaa siihen, että hormonikorvaushoito vähentää POI-potilaiden enneaikaista kuolleisuutta (32,33). Tutkimustieto hormonikorvaushoidon vaikutuksesta POI-potilaiden aivotapahantumien tai laskimotukosten riskiin puuttuu, mutta yhdistelmäehkäisyä tiedetään lisäävän aivohalvauksen riskiä.

Tutkimusnäyttöä hormonihoidon tehosta POI-potilaiden luuston suojaamisessa on vähän. Tuoreen suomalaisen tutkimuksen mukaan luuston tiheys on heikentynyt pitkäaikaisesta hormonikorvaushoidosta huolimatta potilailla, joilla POI:n taustalla on *FSHR*-mutaatio (6). Tämän syy jää avoimeksi, sillä estrogeenin vaikutus luun metaboliaan tunnetaan hyvin ja tutkimusnäyttö vaihdevuosi-hormonihoidon hyödystä on vahva. Nykykäsityksen mukaan luonnollinen estrogeeni saattaa olla synteettistä etinyliestradiolia sisältäviä ehkäisytabletteja edullisempi luuston terveydelle (34). Varsinaiset osteoporoosilääkkeet ovat tehokkaita murtumien ehkäisyssä, mutta vähäisen tutkimusnäytön ja pitkäaikaisvaikutusten riskin vuoksi ne eivät ole nuorten potilaiden ensisijaisia lääkkeitä.

Toiminnan hiipumista voi olla vaikea tunnistaa.

Hormonikorvaushoidon valinnassa hoitomyöntävyys on tärkeää, ja antoreitti valitaan yhdessä potilaan kanssa riskitekijät huomioiden. Ihon kautta annettu luonnollinen estradioli on fysiologisin valinta, ja sen ajatellaan olevan edullinen sekä luuston että kardiovaskulaariterveyden kannalta (35). Varsinkin hedelmöityshoitoihin suuntaavan naisen on suotuisaa käyttää luonnollista estradiolia ja progesteronia syk-

POTILASTAPAUS 2

22-vuotias nainen tuli tutkimuksiin sisarella todetun POI:n vuoksi. Kuukautiset olivat alkaneet 12 vuoden iässä ja tulivat säännöllisesti 23 päivän välein.

Potilaalla oli esiintynyt kuumia aaltoja ennen hiljattain aloitettua yhdistelmäehkäisyä. Ehkäisyntaukoviikkoina FSH oli lievästi koholla (14–16 U/l), LH 4 U/l ja AMH matalahko 0,6 µg/l (ikävakioitu viitealue 1,2–11,7 µg/l). Kaikututkimuksessa munasarjat näkyivät pieninä ja vailla antraalisia munarakkuloita.

Kromosomianalyysi ja FraX-tutkimus olivat normaalit eikä autoimmunitettiin viittaavia vasta-ainelöydöksiä ollut. Myöhemmin sisaruksilla todettiin peittyvästi periytyvä FANC-geenin mutaatio, joka homotsygoottina kiihdyttää munasolujen katoa.

Potilaan ollessa 23-vuotias hänelle tehtiin viiden kuukauden ehkäisytaun jälkeen munasarjastimulaatio ennakoidun munasolujen pakastusta varten. Maksimaalisista lääkeannoksista huolimatta keräyksessä saatiin vain yksi munasolu kolmesta kasvaneesta munarakkulasta. Niukan vasteen vuoksi jatkoyrityksistä pidättäydettiin. Vuoden kuluttua potilas tuli spontaanisti raskaaksi ja synnytti ongelmitta normaalin raskauden päätteeksi.

lisesti (25,26). Raskauden ehkäisyntarve tai vuotohäiriöt voivat kuitenkin puoltaa synteettistä etinyliestradiolia sisältävien yhdistelmäpillerien käyttöä. Keltarauhashormonin tyypillä on vaikutusta lähinnä vuotokontrolliin ja laskimotukosriskiin, mutta kohdun limakalvon suojatehon suhteen johdoksilla ei katsota olevan merkittävää eroa, kunhan annos on riittävä.

Lopuksi

Munasarjatoiminnan enneaikainen hiipuminen vaikuttaa merkittävästi potilaan psyykkiseen ja fyysiseen hyvinvointiin. Koska etiologia tunnetaan vain osittain, syy jää usein auki tutkimuksista huolimatta.

Toiminnan hiipumista voi olla vaikea tunnistaa, ja siksi potilaat saattavat menettää mahdollisuuden raskauteen ja alkio- tai munasolupakastukseen. Tehokkain lapsettomuuden hoitomuoto on koeputkihoito luovutetuilla munasoluilla.

Hormonikorvaushoitoa suositellaan POI-potilaille pitkäaikaisesta estrogeenivajeesta aiheutuvien terveyshaittojen estämiseksi. Hoito tulee suunnitella huolella, ja potilaalla tulee olla hoitokontakti riittävän asiantuntevaan yksikköön. ●

ENGLISH SUMMARY
www.laakarilehti.fi/
english
Premature ovarian
insufficiency (POI)

SANNA OKSJOKI, MARIANNE HALLAMAA, VARPU JOKIMAA

VARPU JOKIMAA
M.D., Ph.D., Specialist
Department of Obstetrics and
Gynaecology, Turku University
Hospital and University of Turku

Premature ovarian insufficiency (POI)

Premature ovarian insufficiency (POI) is characterized by oligo/amenorrhoea for at least 4 months and by elevated FSH levels (> 25 IU/l) on two occasions > 4 weeks apart before the age of 40. The underlying causes can be genetic, autoimmune-based or iatrogenic, but most cases are idiopathic. Untreated POI is associated with reduced life expectancy, largely due to cardiovascular diseases. Additionally, long-lasting hypoestrogenism has negative implications for bone health and cognition. Therefore, hormone replacement therapy until the normal age of menopause is recommended even though the scientific evidence is limited. Furthermore, a diagnosis of POI may have a significant negative impact on sexuality, psychological well-being and quality of life. In women with established POI, fertility is severely impaired, and the only effective infertility treatment is often in vitro fertilization with donated oocytes. Because of the long-term health consequences of POI, follow-up should be provided by health care professionals with adequate experience in the field.