

BOLILE GONADELOR

Gheorghe Caradja

Dr.șt.med., conferențiar universitar

PUBERTATEA

Definiție - este perioada dintre copilărie și adolescență în care se dezvoltă fizicul, psihicul și organele sexuale.

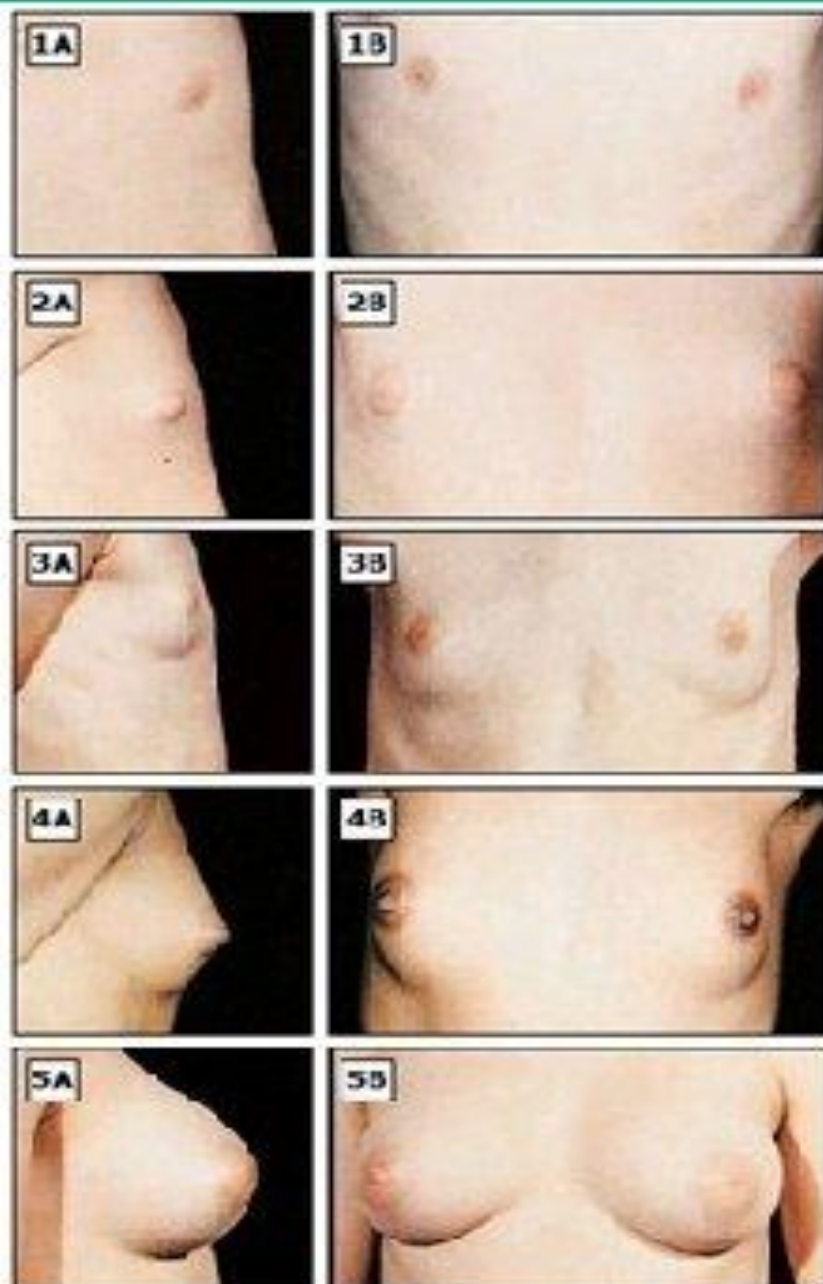
- La fete pubertatea începe de obicei la 10-12 ani, iar la băieți la 11-13 ani. În general, pubertatea se termină la 14-16 ani.
- Durata pubertății 3 - 4 ani.

Instalarea pubertății:

- Axul hipotalamo-hipofizo-gonadal suferă o fază de activare în timpul dezvoltării fetale și neonatale și apoi intră într-o fază de repaus care durează pe parcursul copilăriei până la pubertate.
- Pubertatea începe cu o activare a sistemului hipotalamo-hipofizo-gonadal.
- GnRH din hipotalamus va determina descarcarea pulsatilă a gonadotropilor hipofizari - LH și FSH. Aceștia vor stimula gonadele (ovarele, respectiv testiculele) să secrete steroizi sexuali (estradiol la fete și testosteron la băieți) care induc manifestările pubertare.

Manifestările pubertare :

- Dezvoltarea sânilor;
- Modificări ale mucoasei vaginale;
- Modificarea uterului și ovarelor la fete;
- Modificări ale scrotului, testiculelor și penisului la băieți;
- Creșterea părului pubian-facial prin efectul androgenilor;



Dezvoltarea sânilor – stadiile Tanner

Stadiul 1: prepubertar

Stadiul 2: mugure mamar
proeminență areolară

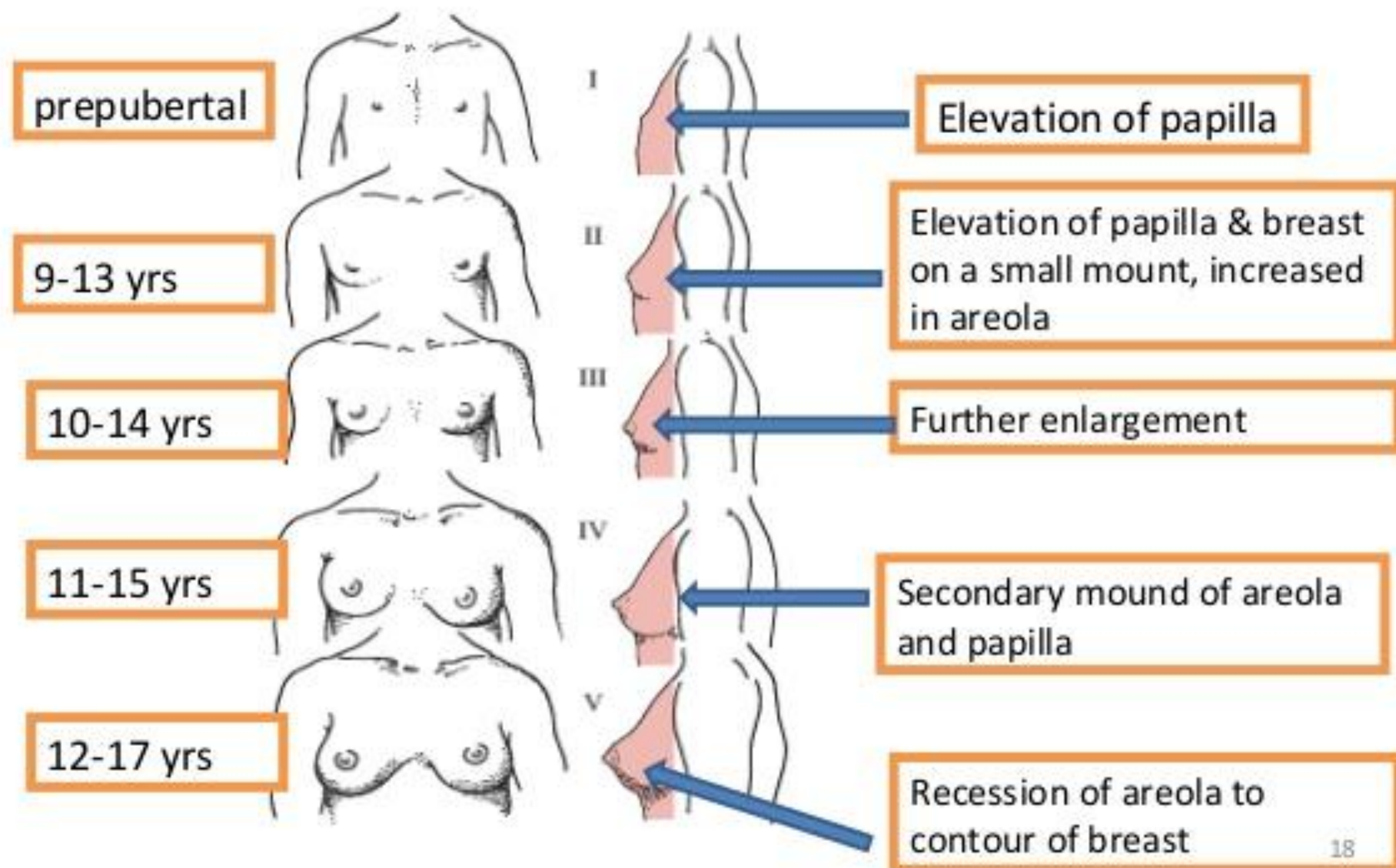
Stadiul 3: continuă mărirea
țesutului mamar și areolar
proeminență conturului areolei

Stadiul 4: Mamelonul și a
formează un contur separat
de restul sânelui

Stadiul 5: Sân matur cu
proeminență doar a
mamelonului

Tanner staging of breast development

— Marshall and Tanner (1969)



Dezvoltarea pilozității pubiene-stadiile Tanner2

- Stadiul 1 (P1): prepubertar – pilozitatea este aceeași cu cea de pe peretele abdominal;
- Stadiul 2 (P2): creșterea unor fire de păr rare, ușor pigmentate, lungi, drepte, de-a lungul labiilor mari;
- Stadiul 3 (P3): firele devin mai închise la culoare, mai groase și mai ondulate, răspândindu-se spre pube;
- Stadiul 4 (P4): păr de tip adult, care acopera o arie mai mică, neavând răspândire spre suprafața medială a coapselor;
- Stadiul 5 (P5): calitatea parului și arealul sunt de tip adult ca dispoziție „triunghi cu baza în sus”.



Breast Stage 1



Stage 2



Stage 3



Stage 4



Stage 5



Pubic hair Stage 1



Stage 2



Stage 3



Stage 4



Stage 5

8

Genital Development and Pubic Hair

Stage 1

Stage 2

Stage 3

Stage 4

Stage 5



Ultrasonografia

- releva o creștere a volumului uterin, cu modificarea raportului corp/col. (În prepubertate – raportul este subunitar, devenind supraunitar pe măsură ce se avansează în pubertate).
- La începutul pubertății este vizibilă și diferențierea endometrului („reflexul mucoasei”).
- Volumul ovarian, numărul și mărimea foliculilor ovarieni reflectă efectul gonadotropilor.

In pubertate:

Volumul ovarian crește de la $0,5 \text{ cm}^3$ ($0,3-0,9$) la 1 cm^3 sau mai mult.

Postpubertar:

Volumul ovarian este, în medie, de 4 cm^3 ($1,8- 5,5 \text{ cm}^3$).

Menarha:

- Este prima menstruație și se înregistrează la vârsta medie de 12,8 ani .

Factori declanșatori de menarhă:

- Strâns corelată familial si etnic;
- Factorii emoționali;
- Factori nutriționali.
- Inițial, menstrele sunt neregulate, înregistrându-se numeroase cicluri anovulatorii; la 80% dintre fete, menstrele devin regulate în primii 5 ani de la menarhă.

Saltul statural (creșterea rapidă în înălțime)

- la fete începe la 10-11 ani și durează până la 13 ani, cu vârful vitezei de creștere în medie de 8,4 cm/an;
- la băieți, începe la 12-13 ani și durează până la 15 ani, cu vârful vitezei de creștere în medie de 9,4 cm/an.



- În jurul vârstei de 15 ani apar coșurile pe față, se îngroașă vocea la băieți și începe creșterea părului facial.



Schimbările emoționale:

- Se închide în sine (încearcă să se cunoască);
- Crize de plâns;
- Crize de euforie, de bine;
- Stare de tensiune, nesiguranță;
- Agresiune, neliniște, agitație;
- Depresie;
- Mai des neatenție, mai puțină disciplină;



Pubertatea la băieți:

- Începe cu creșterea volumului testicular – ce poate fi măsurat cu ajutorul **orhidometrului Prader**;
- debutul pubertar - cu volum testicular de 3,5-4 ml.
- Pe parcursul evoluției pubertății, apare părul pubian, părul facial, schimbarea vocii și creșterea în dimensiuni a penisului.
- Spermatozoizii devin inițial detectabili în urina de dimineață la băieți, la o vârstă medie de 14 ani (spermarha). Maturizarea spermatogenezei este finalizată concomitent cu mărirea testiculilor.

Dezvoltarea organelor genitale externe si pilozității la băieți – stadiile Tanner (3):

- Stadiul 1(G1): prepubertar;
- Stadiul 2 (G2): mărirea de volum a testiculelor cu L-2,5 cm; pielea scrotului discret ridată, cu textura schimbată; fire de păr lungi, ușor pigmentate la baza penisului;
- Stadiul 3 (G3): creșterea penisului în special, în lungime, în grosime; creștere în continuare a testiculului, scrotului; păr mai des, mai ondulat si mai gros, până la nivelul pubisului;
- Stadiul 4 (G4): creșterea în continuare a penisului în lungime si formarea glandului, scrotul si testiculele cresc, pigmentarea scrotului. Păr cu caracter tip adult, dar pe o arie mai restrânsă, nu ajunge la fața internă a coapselor;
- Stadiul 5 (G5): aspect de tip adult.

1



2



3



4



5



PUBERTATEA PRECOCE

- Pubertatea precoce - se instalează înaintea vârstei de 9 ani la fete și de 10 ani la băieți.

Clasificare:

- Pubertate precoce centrală.
- Pubertate precoce periferică.



Manifestări clinice:

- Dezvoltarea sexuală rapidă;
- Înălțime mai mare decât a copiilor de aceeași vârstă;
- Dezvoltarea rapidă a sânilor la fete;
- Creșterea timpurie a penisului și a testiculelor la băieți;
- Apariția precoce a pilozității pubiene și axilare;
- Acnee;
- Accentuarea mirosului corporal.



Pubertatea precocă centrală

- De obicei nu există o cauză identificabilă pentru acest tip de pubertate precocă.
- În cazul pubertății precocă de cauză centrală, axul hipotalamo-hipofizo-gonadal își crește activitatea prea devreme.

Deși încep activitatea mai devreme decât ar trebui, modelul și timpii în care se realizează pubertatea sunt normali.

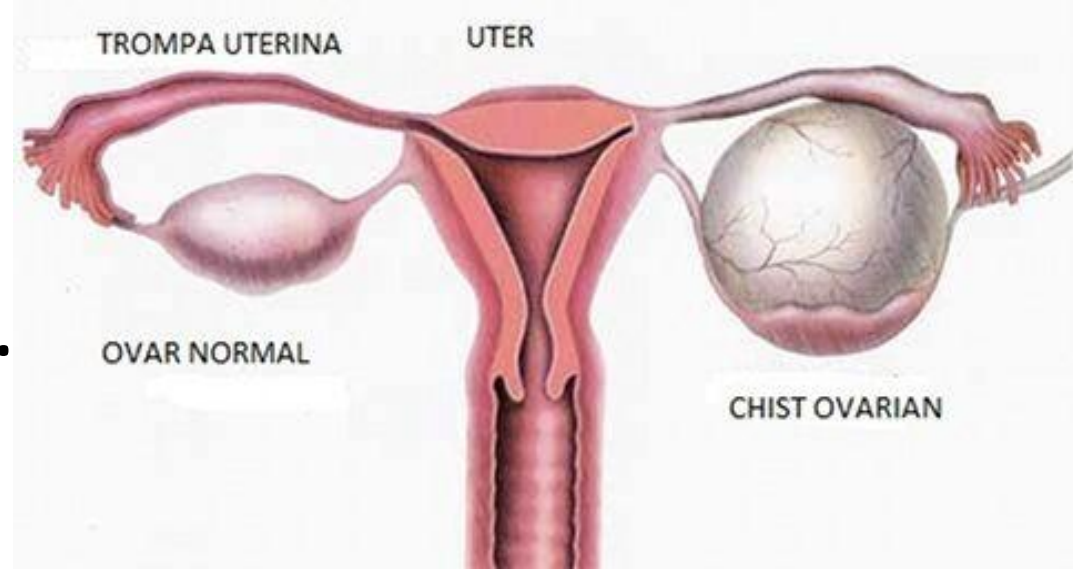
Cauze detectabile:

- Tumoră cerebrală sau la nivelul măduvei spinării (sistemul nervos central);
- O infecție - meningită sau encefalită;
- ✓ Un defect cerebral prezent de la naștere, cum ar fi acumularea în exces a lichidului cefalorahidian (hidrocefalie) sau prezența unor tumori necanceroase (hamartom);
- ✓ Iradierea cerebrală sau a măduvei spinării;
- ✓ Obstrucție a fluxului de sânge la nivel cerebral (ischemie);
- ✓ hiperplazia suprarenală congenitală;
- ✓ Hipotiroidismul;

Pubertatea precoce periferica

- Estrogenii si testosteronul din organismul copilului determină acest tip de pubertate precoce.
- este mai rar întâlnită decat cea centrala;
- apare fără implicarea hormonilor gonadoliberine și gonadotropine;
- Cauzele eliberării de estrogeni si testosteron in organism sunt problemele ovariene, testiculare, suprarenale.
- Expunerea la surse externe de estrogen si testosteron, cum ar fi cremele sau unguentele.

- **La fete:**
 - chist ovarian
 - tumorile ovariene.



- **La băieți:**
 - o tumoră a celulelor care secreta testosteronul (celulele Leydig);
 - precocitate sexuală familială independentă de gonadotropină (mutație genetică), care este generată de un defect al unei gene care determină o producție precoce de testosteron la baieti, de obicei între 1 și 4 ani.

Factori de risc:

- **Sexul feminin.**
- **Negrii africani.**
- **Obezitatea.**
- **Expunerea la hormonii sexuali.** (creme sau unguente, medicamentele pentru adulți sau anumite suplimente alimentare).
- **Alte afecțiuni:** s-mul Mc Cune-Albright, hiperplazia corticosuprarenală congenitală, rareori în cazuri cu hipotiroidism.

Sindromul Mc Cune – Albright

- Pacienții prezintă triada clasică: displazie fibroasă osoasă, pete de cafea, pubertate precoce.
- Pare să fie eterogen cu multiple tipuri de transmitere genetică cu hipertiroidismul sau sindromul Cushing.
- Tratamentul medicamentos și ortopedic.



Diagnostic diferencial

Adrenarha prematură benignă

- este o afecțiune autolimitată care apare înainte de vârsta de șase ani și se caracterizează prin apariția părului pubian și, ocazional, a celui axilar, creșterea activității sebacee și apariția mirosului specific adultului, dar nu și dezvoltarea sexuală.
- Statistic, acești copii au o creștere normală și o vârstă osoasă adecvată cronologic, dar pot fi mai înalți comparativ cu ceilalți membri ai familiei.
- De obicei, nu este necesar nici un tratament.

Telarha prematură benignă

- poate apare chiar și la fete de 18 luni și e caracterizată de dezvoltarea limitată și prematură a sânilor fără progresia până la sânul matur.
- Nu apar alte semne ale pubertății, iar rata de creștere este pre-pubertară, cu vârstă osoasă adecvată vârstei cronologice.
- Nivelele de gonadotropine și estradiol sunt normale, și imaginile ecografice ale ovarelor sunt necaracteristice.
- În general, această afecțiune se rezolvă spontan și nu necesită tratament.
- Biopsia țesutului mamar nu e necesară, deoarece ar fi un echivalent anatomic al unei mastectomii parțiale, iar ulterior dezvoltarea glandei mamare va fi afectată.



Menarha prematură benignă

- o afecțiune rară și puțin înțeleasă, similară telarhei premature benigne;
- se consideră că se datorează unei activități tranzitorii ovariene care este autolimitată.
- Unele cazuri pot fi datorate expunerii la acțiunea estrogenilor externi de origine medicală (contraceptivele orale) sau de origine agricolă.

Complicații ale pubertății precoce

Creșterea insuficientă în înălțime

- pot crește repede la început și pot fi înalți comparativ cu colegii lor.
- Datorită maturizării mai rapide osoase, deseori ei se opresc mai devreme din creștere decât ceilalți copii.
- Acest lucru poate determina în final ca ei să rămână mai scunzi decât media înălțimii semenilor de vârstă.

Sindromul ovarului polichistic.

Fetele care prezintă menstruație înainte de vârsta de 8 ani au un risc mare de a dezvolta această tulburare hormonală mai târziu în timpul pubertății.

Confirmă diagnosticul:

- Istoricul medical al copilului si al familiei acestuia;
- Examenul clinic al pacientului;
- Dozări serice a gonadoliberinei, gonadotropilor, estrogenilor, progestinelor, androgenilor,
- Spermograma;
- RMN cerebrală cu contrast
- Radiografia mâinii;
- Ultrasonografia;



Tratament

- **Analogi de GnRH (Leuprolid, Histrelin)** – se administrează injectabil o dată pe lună sau o dată la 3 luni, continuu până când copilul împlinește 11-12 ani.
- **Agoniști de GnRH (Nafarelin)** se administrează sub formă de spray nazal, de două ori pe zi.
- **Medroxiprogesteron** – este mult mai ieftin decât celelalte medicamente dar are efect mai slab (mai ales în tratarea vârstei osoase avansate din pubertatea precoce). Se administrează injectabil o dată la 3 luni, atunci când înălțimea nu constituie o problemă.

Scop: blocarea pubertății, prin scăderea hormonilor sexuali cu reducerea sau oprirea creșterii sânilor la fete și testiculelor la băieți, încetinirea creșterii și vârstei osoase.

Pubertatea tardivă

- Pubertatea tardivă include pubertatea care se instalează după vârsta de 15-16 ani.



Cauze:



- **Ereditară** (se numește întârziere constituțională)
- **Anomaliilor cromozomiale**, afecțiunilor genetice,
- **Bolilor cronice** (diabetul sau fibroza chistică, sau tumorilor care afectează glanda hipofiză sau hipotalamusul, tulburărilor tiroidiene, problemelor ovariene sau testiculare, malnutriției).
- **Efort fizic înalt**, atletism de performanță.

Manifestări clinice

La fete:

- Lipsa dezvoltării mamare până la vârsta de 14 ani;
- Diferență mai mare de 5 ani între creșterea mamară și prima menstruație (menarha);
- Lipsa menstruației până la vârsta de 16 ani;

La băieți:

- Lipsa măririi testiculare până la vârsta de 14 ani;
- Lipsa părului pubian până la 15 ani;
- Durată mai mare de 5 ani de dezvoltare genitală completă;

Investigații:

- Determinarea nivelelor serice de FSH, LH, TSH, T3, T4, STH, prolactină;
- Test de stimulare cu GnRH;
- Spermograma;
- Testul imagistic prin RMN la nivelul creierului și a hipofizei cu contrast dacă se suspectează prezența unei anomalii a axului hipotalamo-hipofizar;
- Ecoscopia glandelor endocrine.

Diagnostic diferențial

- **Retardarea în dezvoltarea fizică:**
 - au înălțime și greutate normală la naștere și par să crească normal timp de câțiva ani, dar apoi cad sub a cincea linie a curbelor standard de creștere, moment în care creșterea este reluată la ritm normal și continuă de-a lungul unei curbe de dezvoltare mai joase.
 - prezintă nivele prepubertale de FSH și LH, estradiol sau testosteron.
 - Întrucât testul de stimulare a GnRH arată un răspuns prepubertar, este dificilă distingerea acestei afecțiuni de un deficit de gonadotropină, cu excepția cazurilor cu anomalii structurale sau biochimice ale axei hipotalamo-hipofizare.
- **La sportivi:** atleti de performanță, antrenați excesiv;
- **La copii cu obezitate sau subnutriți.**

HIPOGONADISMELE MASculINE

- includ insuficiența secreției de androgeni sau/și a spermatogenezei de către testicule.

Clasificare:

- ***Hipergonadotrope (primare)*** ca rezultat al scăderii inițială a capacității testiculelor de a produce spermatozoizi și/sau androgeni.
- ***Hipogonadotrope hipofizare (secundare);***
- ***Hipogonadotrope hipotalamice (terțiare);***
- ***Prepubertare și postpubertare;***
- ***Mixte*** – sânt în general postpubertare.

Hipogonadismele prepubertare

- Exteriorul pacienților este eunucoid – cu aspect astenic, membrele superioare, inferioare lungi, torace scurt;
- Absența sau slaba dezvoltare a caracterelor sexuale secundare;
- Lipsa spermatogenezei (azoospermie);
- Comportament sexual absent sau foarte slab exprimat.

Terapia hipogonadismelor prepubertare

- are scopul de a **dezvolta caracterele sexuale secundare**, a crește libidoul, potența, spermatogeneza prin administrare de Gonadotropină Corionică 500 – 2000 UI i/m 2 ori săpt. 10 – 15 zile repetate la 4 - 6 luni la necesitate;
- **Creșterea libidoului, energiei, masei musculare, densității osoase** la maturi, cu substituție androgenică: Testosteron enantat 150 – 200 mg i/m la 2 săpt. sau 75 – 100 mg săptămânal sau Testosteron gel 1% 4 ori/zi, sau Plasture transdermic de testosteron 4 ori/zi, sau Tablete bioadezive de Testosteron 2 ori/zi, sau testosteron undecanoat 1000 mg i.m. la 6 săptăm.

Hipogonadismele postpubertare

- Aspectul exterior (morfotipul) este relativ normal;
- Involuția caracterelor sexuale secundare (crește încet părul pe față, cade părul de pe corp, vocea cu timbru mai înalt);
- Diminuarea atracției sexuale;
- Scopul terapiei este menținerea caracterelor sexuale secundare și restabilirea spermatogenezei prin administrare de preparate de testosteron menționate.

Cauzele hipogonadismului hipergonadotrop prepubertar congenital

- Anorhidia bilaterală;
- Disginezii gonadale (sindromul Klinefelter, „numai celule Sertoli”, s-mul bărbaților XX, s-mul Noonan);
- Defecte de sinteză de androgeni (deficit de fermenți)
- S-m de insensibilitate la androgeni;
- S-m Morris (testicul feminizant);
- Forme incomplete tip I, tip II deficit de 5 α -reductază
- Defect receptor LH hipoplasia cel. Leydig, micropenis
- Mutație receptor FSH cu infertilitate.

Cauzele hipogonadismului hipergonadotrop postpubertar

- Anomalii de spermatogeneză (criptorhidie, orhite postpubetale, poliimunopatii endocrine, traumatisme testiculare, iradiere, chimioterapie);
- Anomalii ale secreției și acțiunii androgenilor testiculari (supradozări cu spironolactonă, ketoconazol, ciclofosfamidă;
- Paraplegie;
- Disfuncție miotonică;
- Expunere la cadmiu, plumb.

Cauzele hipogonadismului hipogonadotrop (secundar, terțiar) prepubertar congenital

- Cu anosmie Kallman;
- Cu simț olfactiv normal;
- Defect izolat de LH (eunuci fertili);
- Defect izolat de FSH;
- S-mul Prader- Willi;
- S-mul Lawrence-Moon-Barder- Biedl;
- Ataxie cerebrală familială;
- Panhipopituitarism;
- S-m adreno-genital netratat;
- Hipotiroidism congenital
- Pubertate întârziată familială.

Cauzele hipogonadismului hipogonadotrop (secundar, terțiar) postpubertar

- Afecțiuni hipotalamo-hipofizare tumorale;
- Traumatisme cerebrale;
- Afecțiuni inflamatorii cerebrale;
- Iradiere craniană;
- Formațiuni de volum hipofizare;
- Hemocromatoză;
- Sarcoidoză,
- Histiocitoză;
- Tuberculoză;
- Apoplexie hipofizară.

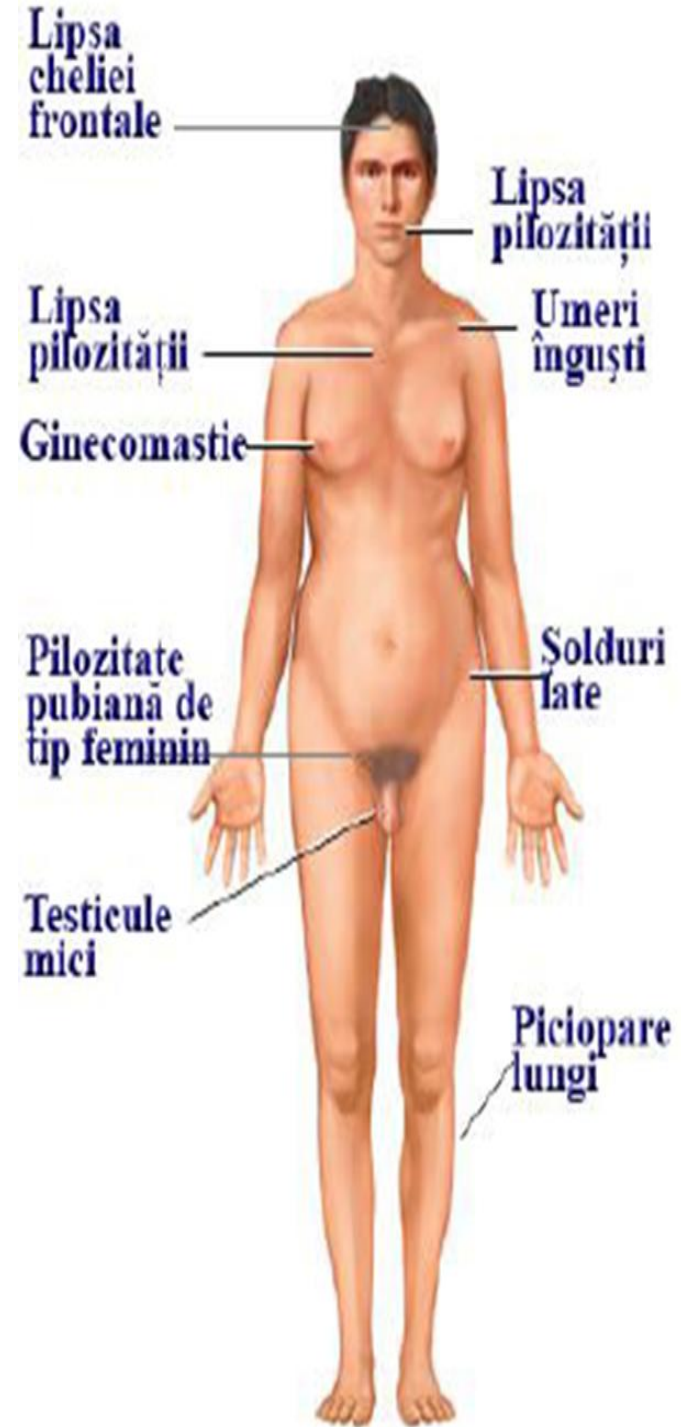
Hipogonadisme hipergonadotrope

Sindromul Klinefelter

- este cea mai cunoscută formă, întâlnită la 0,1 – 0,2% dintre nou-născuții vii;
- constituie cauza a 20% de azoospermii;
- Este prezent un cromozom X suplimentar în urma nondisjuncției meiotice, mai des de natură maternă;
- Este prezent genotip anormal XXY mai rar XXXY, XXY/XY ce determină fibroza, hialinizarea tubilor seminiferi cu azoospermie, hipoandrogenemie;
- Crește FSH, LH ce determină creșterea estrogenilor și instalarea ginecomastiei în circa 60% cazuri.

Manifestări clinice

- Slabe performanțe școlare;
- Pubertatea tardivă și incompletă;
- Habitus eunucoid sau ginoid cu membre lungi, torace scurt;
- Pilozitate, voce de tip feminin;
- Penis mic-normal, testicule mici sub 2 cm., dure, insensibile;
- Libidou scăzut, infertilitate;
- Deficit intelectual, comportament antisocial, lăudăroși, certăreți;
- Predispuși spre tiroidită autoimună, boli neurologice, pulmonare, infecțioase, urinare, varice, Cr mamar, osteoporoză, carii precoce, deces;



Diagnostic de laborator

- FSH seric foarte crescut, LH crescut sau normal;
- Testosteron – la limita inferioară a normei, azoospermie
- Cromatina sexuală prezentă cu Barr pozitiv în peste 20% dintre celulele examinate din frotiul bucal;
- Cariotip modificat 47XXY sau 48XXXY ș.a. variante.

Tratament

- Dezvoltarea completă a caracterelor sexuale secundare cu Gonadotropină Corionică dar la pubertate cu androgeni și
- Menținerea acestora cu substituție androgenică;
- Foarte rar sunt extrași spermatozoizi vitali pentru fecundarea in vitro.

SINDROMUL DUBLU MASCUL

- disgenezie determinată de anomalie cromozomială cu cromozon Y supranumerar la 0,1% băieței nou-născuți;
- Formula cromozomială este 47,XYY sau mozaicism - 46XY/47XYY.
- Nu se transmite ereditar. Deseori nu se depistează.
- Uneori hipotonie, întârzierea vorbirii, probleme de învățare.
- Unii au talie înaltă, proporțională, dismorfii scheletice (cranio-faciale, ale coloanei vertebrale sau membrelor),
- Uneori sexualizarea deficitară, ginecomastiei, sterilitate;
- Uneori impulsivitate, agresivitate, tendință de a comite infracțiuni.
- Tratament cu androgeni doar în cazurile de insuficiență testiculară.

Sindromul de insensibilitate la androgeni

- Sinonime: s-mul Morris, sindromul feminizării testiculare include:
- Afecțiuni cu deficit a receptorilor de androgeni transmise recesiv (legate de cromozomul X) sau autosomal-recesiv (legate de 5alfa reductaza);
- Testiculele sunt prezente, dar absența derivatelor mulleriene;
- Testosteron seric normal sau crescut
- LH seric cu valor crescute;
- FSH seric crescut sau normal;
- Aspect fenotipic polimorf feminin.

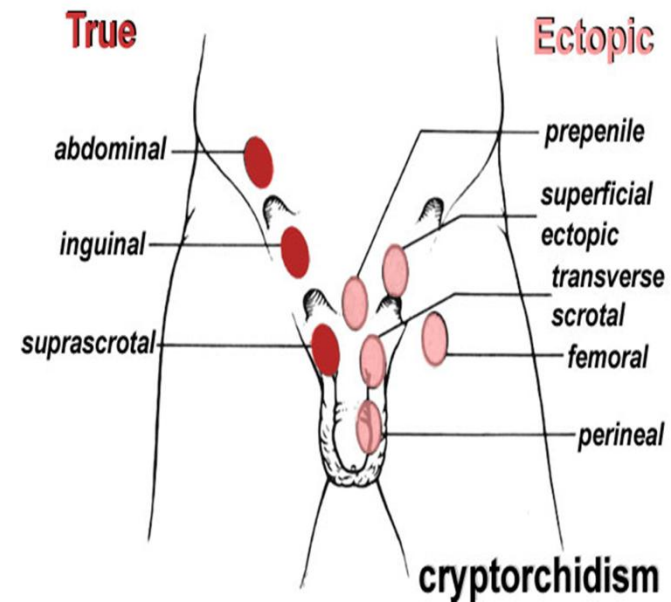


- **Forma severă, completă** include:
 - Fenotip feminin la naștere, cu labii, vagin scurt;
 - La pubertate crește activitatea doar estrogenică și se maturizează feminin cu sâni dezvoltați;
 - Lipsa pilozității sexual-dependente și a menzei;
 - Rareori testicul în labie;
 - Citogenetic se confirmă cariotipul 46XY;
 - Tratament. Doar după formarea fenotipului feminin (18 ani) se înlătură testiculele care prezintă risc de malignizare și se administrează substituție cu estrogeni sau estrogeni-progestine.

- **Gravitate medie, incompletă** include:
 - Ambiguitate genitală cu clitoromegalie;
 - Fuziune labială parțială;
 - Fenotip feminin cu dezvoltarea sânilor;
 - Piloziitatea axilo-pubiană normală;
 - Foarte rar varianta cu fenotip masculin, hipospadie perineoscrotală, piloziitate sexual dependentă normală, ginecomastie (s-m Reifenstein).
- **Forma ușoară** caracterizată de:
 - Fenotipul masculin;
 - Virilizare redusă;
 - Infertilitate cu oligo- sau azoospermie.

Criptorhidia

- lipsa testiculului în scrot;
- Prezentă la naștere la 2% băieți;
- Etiologie: idiopatic în 85% cazuri cauze genetice, endocrine, malformații, intoxicarea mamei cu pesticide, acrilonitril, dioxin.
- Testiculile pot fi nepalpabile, retractile la nivelul canalului inghinal sau lipsesc (anorhidie).
- Testiculele, în forma falsă, coboară la încălzirea scrotului 2-3 minute cu mâna sau în băiță cu apă caldă, dar în forma veritabilă rămân ascunse.



Complicațiile criptorhidiei:

- Infertilitate la forma bilaterală, rezolvată tardiv;
- Malignizare determinată de temperatura din abdomen mai mare cu 2* decât în scrot;
- Hernie inghinală;
- Torsiunea, traumatismul testiculului criptorhid.

Tratamentul de inițiat cât mai precoce:

- După primul an de viață de administrat Sol.Gonadotropină Corionică 500-2000 UI i.m 2 ori/săpt. 10 injecții repetate la necesitate la 4 luni;
- Chirurgical, după 2 ani de tratament medicamentos – coborârea (orhidopexie) sau se înlătură testiculul criptorhid distrus din cauza riscului de malignizare.

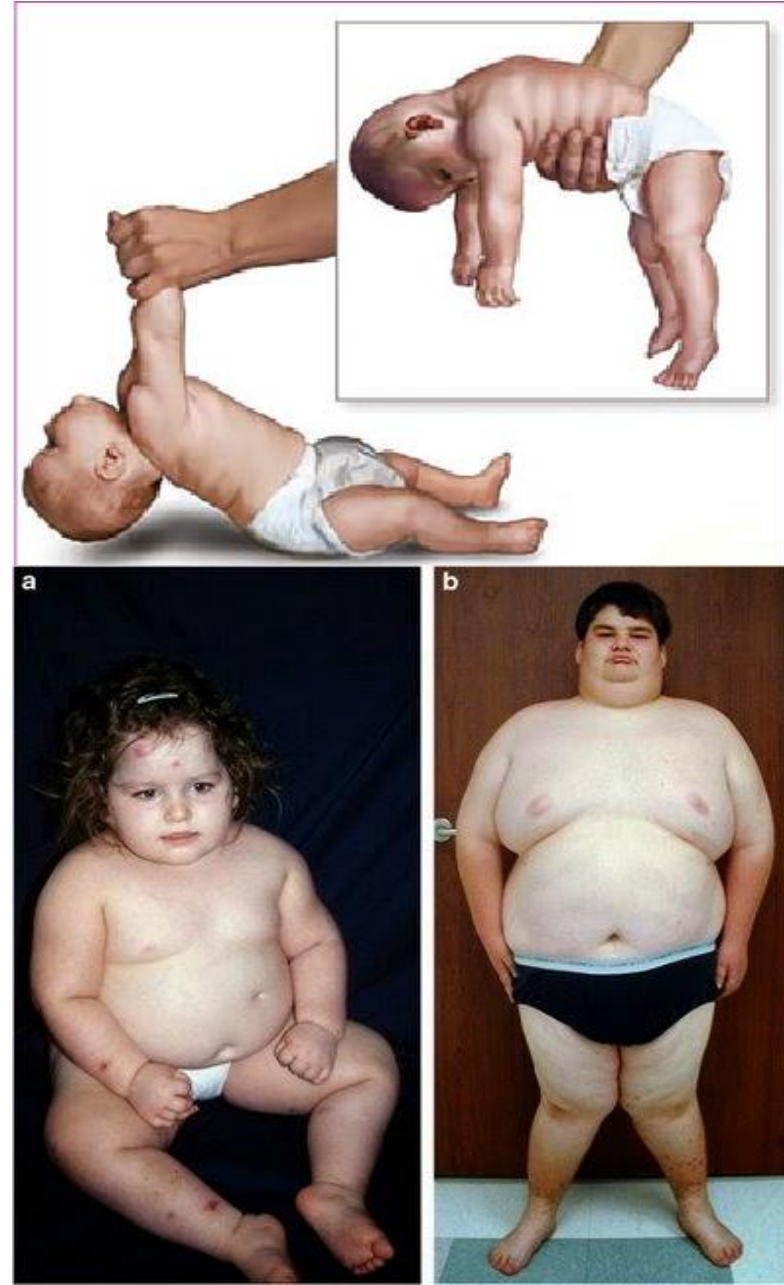
Hipogonadisme hipogonadotrope (secundare,terțiare)

Sindromul olfacto-genital (Kallmann-De Marsier)

- Deficit prepubertar de Gn-RH cu anosmie sau hipoosmie;
- Determinată de defectul genei Kal de pe brațul scurt al cromozomului Xp 22.3 cu modificări în migrarea neuronilor secretanți de Gn-RH de la nivelul epiteliului olfactiv cu hipoplasia bulbilor olfactivi;
- Uneori cu malformații cardiace, renale, a palatinei, metacarpianul IV scurtat, convulsii;
- Scade T, FSH, LH seric. Test cu Gn-RH pozitiv;
- Olfactometria confirmă deficitul mirosului,
- Dezvoltarea caracterelor sexuale secundare secundare și a comportamentului sexual cu androgeni doze crescânde;
- Inducerea spermatogenezei cu Gn-RH pulsatil sau cu gonadotropină corionică și menopauzală sau FSH recombinat.

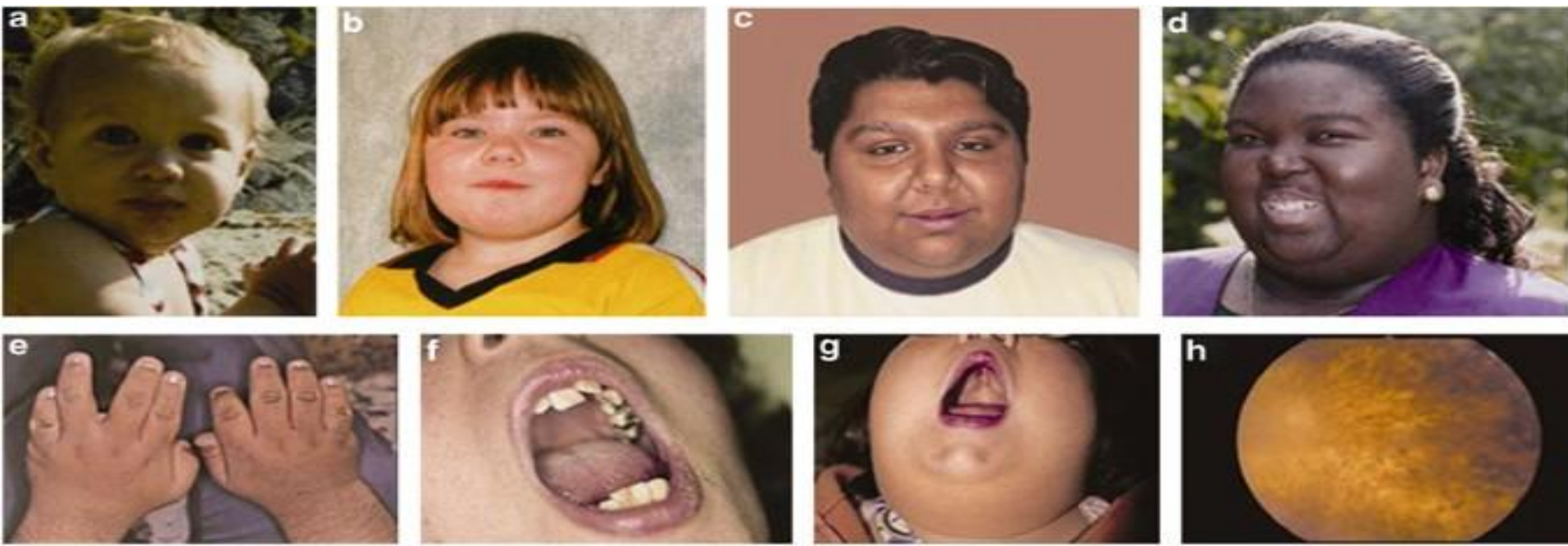
Sindromul Prader-Willi

- Deleția genetică a regiunii 15q11-13 de origine paternă cu incidența de 1 : 15000 de nașteri;
- Prezintă hipotonia musculară generalizată, profundă la naștere;
- Obezitate cu tendință spre diabet zaharat;
- Talia sub 155 cm;
- Retard mintal moderat cu IQ de 60 – 70%;
- Hipoplasie genitală cu micropenis;
- Criptorhidie uni- sau bilaterală.



Sindromul Lawrence-Moon și Bardel-Biedl

- determinat genetic cu transmitere autosomal-recesivă cu
- obezitate,
- distrofie retiniană progresivă,
- retard mental,
- ataxie, paraplegie spastică,
- hexadactilie,
- deseori criptorhidie, penis mic, hipogonadism.



Deficitul parțial de LH (sindromul Pasqualini, sindromul eunucilor fertili)

- Poate fi rezultatul hiperprolactinemiei, tumorilor hipofizare;
- Habitusul eunucoid;
- Ginecomastie;
- FSH normal, LH și testosteron reduse;
- Spermatogeneza redusă;
- Administrarea de Gn-RH sau hCG normalizează testosteronul și spermatogeneza;

HIPOGONADISMELE FEMININE

- includ insuficiența secreției de estrogeni și progestine de către ovare.

Clasificare:

- ***Hipergonadotrope (primare)*** ca rezultat al scăderii inițială a capacității ovarelor de a produce estrogeni și progestine.
- ***Hipogonadotrope hipofizare (secundare);***
- ***Hipogonadotrope hipotalamice (terțiare);***
- ***Prepubertare*** (cu amenoree primară) și
- ***Postpubertare*** (cu amenoree secundară);

Cauze de hipogonadisme hipergonadotrope (primare)

- Agenezie gonadică;
- Disgeneziile gonadice – s-mul Turner ș.a.
- Disgenezii gonadice pure: 46 XX, 46 XY;
- Defectele biosintezei de steroizi ovarieni;
- Cu afectare suprarenaliană sau/și ovariană;
- Sindroame de insensibilitate completă la androgeni;
- Menopauză precoce autoimună;
- Ovariectomie;
- Sindromul ovarelor rezistente;
- Sindromul ovarelor polichistice;

Cauzele hipogonadismelor hipogonadotrope secundare

- Nanismul hipofizar;
- Tumorile hipofizare;
- Maladiile inflamatorii, traumatisme ale hipofizei;
- Hipofizita autoimună;
- Hipofizectomie;
- Iradiere hipofizară;
- Necroză hipofizară post-partum;
- Sindromul adreno-genital netratat;
- Hemocromatoză.

Cauzele hipogonadismelor hipogonadotrope terțiare

- Sindromul Kallman;
- Sindromul Prader-Willi;
- Sindromul Lawrence-Moon și Bardet-Biedl;
- Tumori hipotalamice;
- Histiocitoză, iradiere craniană, meningite;
- Malnutriție cronică;
- Anorexie nervoasă;
- Activitate fizică intensă;
- Stressul dominant.

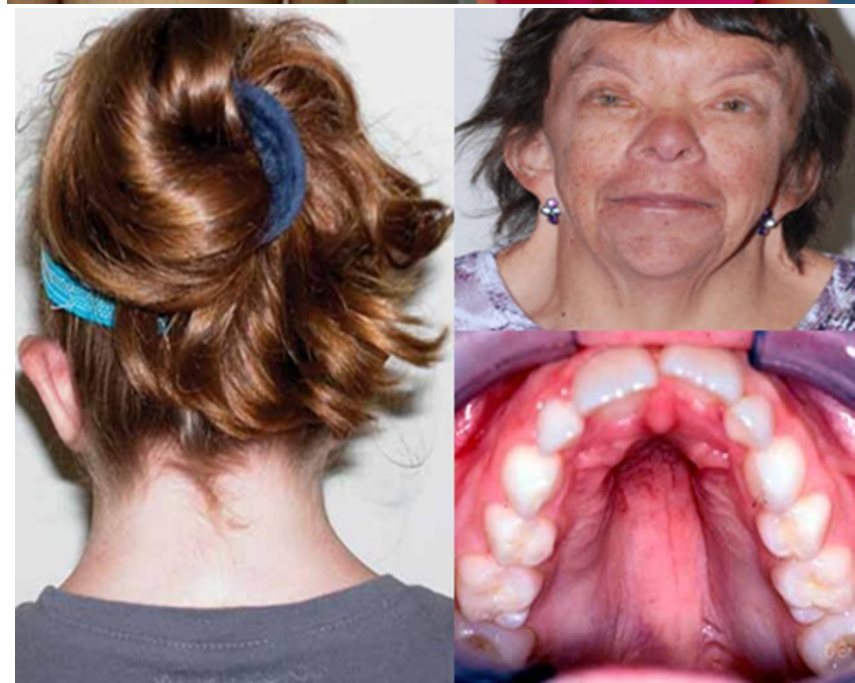
Hipogonadisme hipergonadotrope

Sindromul Turner

- Disginezia gonadală cu cariotip 45X cu pierderea unui cromozom X în timpul sarcinii și variante;
- Posibil mozaicisme 45X/46XY, 45X/47XXX, 45X/46XY (cu intersexualitate, deleții ale brațului scurt al X ș.a;
- Pacientele de statură joasă, sub 145 cm;
- Taliile mai înaltă rareori în cazuri de mozaicism;
- La naștere limfedem a extremităților, „gât de sfinx”;
- Infantilism genital cu absența caracterelor sexuale secundare și amenoree primară;

Aspectul exterior

- Fanta palpebrală antimongoloid
- Ptoză palpebrală;
- „gură de pește” cu colșuri în jos;
- Bolta palatină adâncă;
- Urechi jos implantate;
- Gât scurt palmat ”pterigium coli
- Inserția joasă a părului pe ceafă
- Toracele larg, aspect de scut;
- Mameloane mici, îndepărtate;
- Scurtarea degetelo IV și V;
- Edem a feței dorsale a mmâinilo
- Antebraț, gambe arcuite;
- Nevi pigmentari multipli.



Modificările organelor interne:

- Coarctare de aortă și malformații ale cordului stâng
- Rinichi dubli, în potcoavă;
- În copilărie otită cu hipoacuzie de percepție;
- Lipsa puseului de creștere prepubertar;
- Hipoplazia organelor genitale interne și externe;
- Glande mamare nedezvoltate;
- Amenoree primară;
- Piloizitatea pubiană redusă;
- În 5 – 20% cazuri, în special cu mozaicism, se produce pubertate spontană cu cicluri normale sau neregulate sau amenoree secundară.

Diagnosticul de laborator

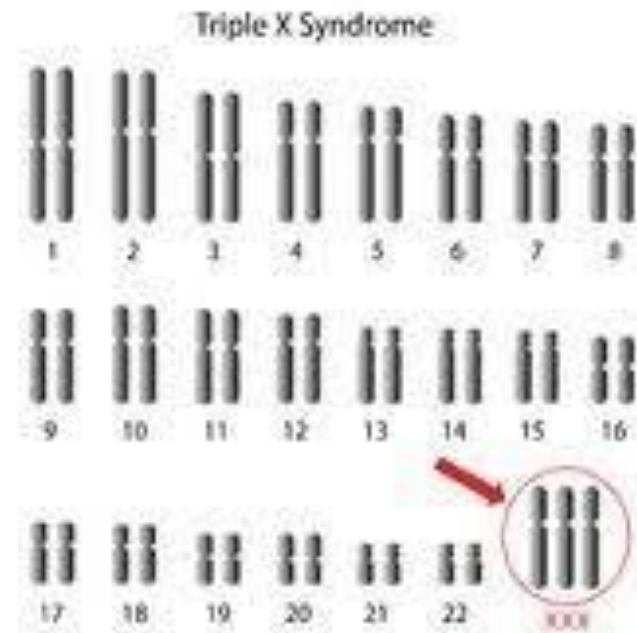
- Scad nivelele serice de estrogeni, cresc FSH, LH;
- Cromatina sexuală deseori negativă;
- Cromatina sexuală pozitivă sugerează mozaicism;
- Cariotipul mai frecvent 45X;
- Imagistic, ovare, uter slabdezvoltate.

Tratamentul

- **Stimularea creșterii** cu hormon de creștere recombinat 0,14 UI/kg corp/zi, 6 zile/săpt. sau steroidul oxandrol 0,0625 mg/kg corp/zi care stimulează creșterea dar nu grăbește osificarea cartilajelor de creștere;
- **Dezvoltarea și întreținerea caracterelor sexuale secundare** se face doar după obținerea înălțimii convenabile (13 ani) cu doze crescânde de estrogeni apoi, peste un an, și progestine. Rareori poate primi un ovul donat, fertil in vitro.

SINDROMUL TRIPLU X

- determinat de cariotipul 47,XXX prin nondisjuncția cromozomilor sexuali în procesul de meioză.
- Afecțiune rar întâlnită (1 : 800 fete nou-născute), frecventă la pacientele cu psihoză și oligofrenie;
- Mai frecvent -în nasterile după 45 de ani.
- Fenotip feminin. Malformațiile somatice se întâlnesc rar.
- Pubertatea este normală, rar-retardată.
- Gonadele funcționale, bine sexualizate;
- Tulburări menstruale în 25% cazuri;
- Nasc - 30% paciente.
- Coeficientul de inteligență este sub 50.
- Profilul hormonal este normal, uneori LH și FSH crescuți, estrogenii scăzuți.
- Tratamentul ciclic hormonal se aplică doar în insuficiența ovariană.



Sindromul ovarelor polichistice

- Întâlnit la 5 – 10 % dintre femei, este principala cauză de infertilitate feminină;

Ipoteze etiopatogenice:

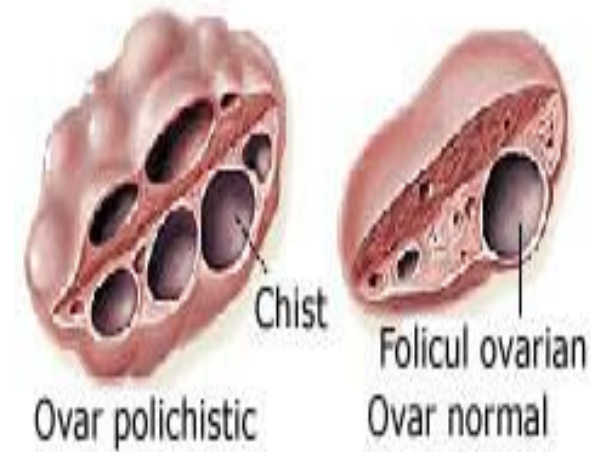
1. Disfuncția inițială neuroendocrină exprimată prin scăderea controlului fiziologic inhibitor al dopaminei și opioizilor endogeni determină creșterea pulsurilor de GN-RH, urmată de creșterea permanentă de LH responsabilă de hipersecreție de androgeni și anovulație.
2. Hiperproducția primar ovariană de androgeni datorată hiperactivității genetice determinate a unor enzime.
3. Deficitul funcțional de aromatizare a androgenilor în estrogeni cu dezechilibru dintre LH, FSH, insulină.
4. Rezistența la insulină crescând secreția de androgeni.

Fiziopatologia

- Nivelul permanent crescut de LH stimulează producția de androgeni la nivelul tecii interne;
- Excesul de androgeni determină: acnee, hirsutism, seboree, chelie, obezitate trunculară cu insulinorezistență;
- Excesul de insulină accentuează hiperandrogenia, anovulația
- Deficitul relativ de FSH scade aromatizarea;
- Estrogenii rezultați din aromatizare inhibă FSH-ul;
- Ca rezultat, crește permanent LH, scade FSH, nematurizarea foliculilor ovarieni, anovulație, infertilitate, deficit de testosteron, modificări menstruale.

Manifestări clinice:

- **Debut** frecvent din adolescență cu devieri menstruale.
- **Hiperandrogenie:** hirsutism, acnee, seboree, chelie, agravarea vocii;
- **Modificări menstruale:** bradimenoree, spaniome-noree spre amenoree, hemoragii funcționale;
- **Anovulație cronică, infertilitate** mzi des primare;
- **Obezitatea** troncular-abdominală, insulinorezistentă uneori cu acanthosis nigricans;
- **Obezitatea din pubertat** deseori facilitează semnele de hiperandrogenie.



Diagnostic paraclinic

- LH crescut, FSH scăzut sau normal;
- Raport LH/FSH peste 2 (N 1: 1,6);
- Răspuns exagerat al LH la test GnRH
- Testosteron și DHEAS crescuți;
- Cresc estrogenii de conversie perif.
- Creștere Prolactinei în 12 – 20 %;
- USG cu peste 10 chisturi de 2 – 9 mm dispuse în coroană în jurul unei strome ovariene abundente;
- Risc de hiperplasie de endometru, fibromatoză uterină, carcinom de endometru, de sân.

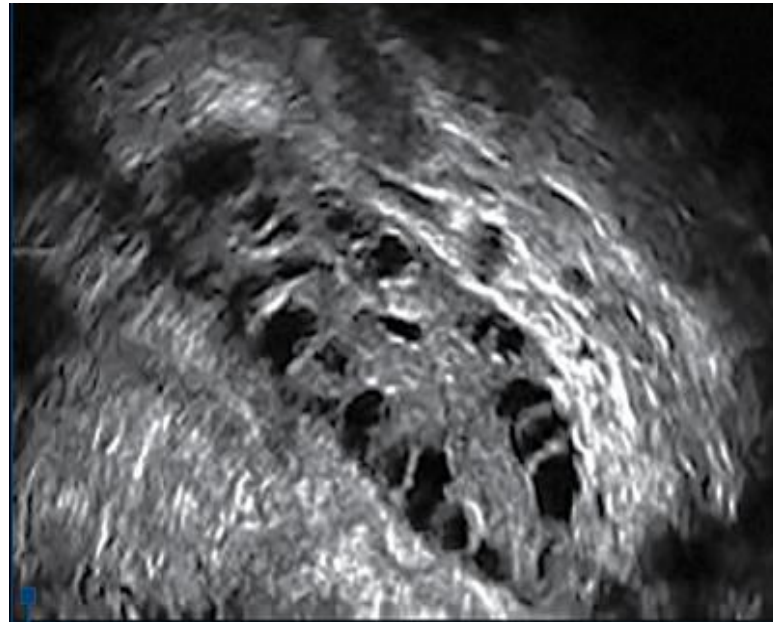


Figura 1

Tratamentul

- 1. Normalizarea masei corporale** cu combaterea insulinorezis tenței și hiperinsulinismului, anovulației;
- 2. Normalizarea ciclului menstrual** prin substituție ciclică cu Medroxiprogesteron acetat 10 mg/zi în zilele 16-25 a ciclului sau didrogesteron, ultrogestan;
- 3. Combaterea hiperandrogeniei** cu estroprogestative minidozate (Diane-35). În formele severe de asociat Acetat de Ciproteron 25 – 100 mg/zi în primele 10 zile cu Diane, ciclic sau asociere progestative ciclic cu spironolacton (75 – 200 mg/zi) permanent;
- 4. Înlăturarea infertilității** cu Clomifen Citrat. La ineficiență se administrează Gonadotrofine cu acțiune FSH și LH. La ineficiență – electrocauterizarea laparoscopică a chisturilor.

MENOPAUAZA

- **este** fază fiziologică a vieții femeii care definește lipsa foliculilor ovarieni funcționali, a ciclului menstrual și a fertilității.
 - **apare** mai des la vârsta de 40 - 55 de ani.
 - **diagnosticată** este după 12 luni consecutive de amenoree.
 - **Menopauza precoce** apare înainte de vârsta de 40 de ani,
 - **Menopauza tardivă** apare după vârsta de peste 55 de ani.
- Cauze:** încetarea producției hormonilor ovarieni . **Etapele:**
- **Premenopauza** la circa 45 ani, progesteronul scade, crește estrogenul, sângerări rare, ovulația foarte rar.
 - **Perimenopauza** maturizarea foliculară scade, iar ovulația se oprește, estrogeni scăzuți, androgenii la nivelul lor anterior.
 - **Postmenopauza** producția de progestogen și estrogen încetează, ovulația lipsește, femeile au peste 60 ani.

Simptomele menopauzei (S-mul climacteric)

- apar de obicei treptat în câteva luni, datorită scăderii nivelului de estrogen:
- Menstruații neregulate des
- Bufeuri -valurile de căldură
- Transpirații nocturne
- Tulburari de somn, insomni
- Schimbări de dispoziție
- Uscăciune vaginală
- Scăderea dorinței sexuale
- Incontinenta urinară
- Probleme de memorie
- Surplus în greutate.



Consecințele lipsei de estrogeni:

- Riduri ale pielii.
- Membranele mucoasei mai subțiri și mai uscate (în special, pe vagin puțin fluid cu dureri în timpul actului sexual).
- Păr mai uscat (unele femei se confrunta cu caderea parului).
- Semnele de atrofie asupra organelor urinare și genitale favorizează apariția infecțiilor.
- Densitatea osoasă scade.
- Uneori, nivelul lipidelor din sânge crește.
- Osteoporoză, atac de cord, AVC datorate și îmbătrâni

Diagnosticul menopauzei

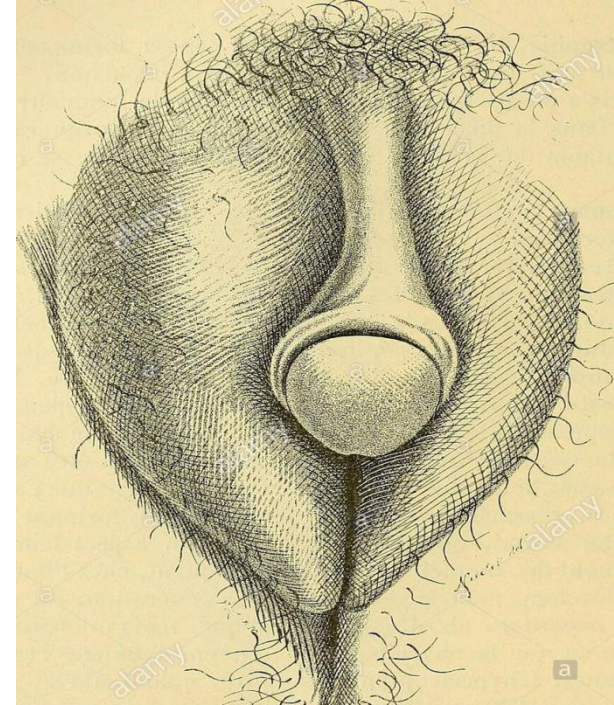
- pus pe baza simptomelor prezentate de femeie;
- în absența menstruației timp de 12 luni continue.
- medicul poate solicita și testarea nivelurilor hormonilor, estrogen și progesteron, FSH, LH din sânge;
- Uneori se va solicita Ecoscopia uterului, ovarelor pentru a confirma că femeia este în menopauză.

Ameliorarea sindromului climacteric

- De exclus băuturile calde, cafeaua, ceaiul concentrat, alimentele picante, alcoolul, stresul, fumatul, arșița.
- Exerciții fizice în special pentru bazin, sport.
- Utilizarea unui lubrifiant vaginal pe bază de apă, calmante.
- Meditația, yoga, masajul pot reduce stresul și anxietatea.

HERMAFRODITISMUL (INTERSEXUALITATEA)

- prezența organelor sexuale de ambele sexe la același individ;
- Mai des este menționat termenul „Intersexualitate”.
- **Intersexualitatea adevărată** – când într-un organism sunt celule gonadale de ambele sexe (ovariene și testiculare). Uneori, în abdomen sunt prezente ovar și testicul separate, alteori - o formațiune abdominală cu celule ovariene și testicula numită „Ovotestis”.
- **Intersexualitatea falsă** – când într-un organism sunt celule gonadale de un singur sex, dar genitaliile și fenotipul prezintă caracteristici și de sex opus;



Intersexualitatea de tip 46 XX

- Pacienta are cromozomii unei femei 46 XX, va dezvolta ovare ca organe genitale interne, uter și trompe uterine normale, dar organele genitale externe vor fi cu caracteristici masculine.
- Este numită și 46 XX cu virilizare sau pseudohermafroditism feminin.
- **Cauze:**
 - anomalii în dezvoltarea ovariană (ovotesticulare, testiculare, disgeneza gonadală);
 - hiperplazie suprarenală congenitală ;
 - administrează de androgeni, în primul trimestru de sarcină;
 - Rareori tumori producătoare de androgeni la mamă;

Intersexualitatea de tip 46 XY

include următoarele caracteristici:

- anomalii în dezvoltarea testiculară (disgeneză gonadală parțială sau completă);
- anomalii în sinteza androgenă
- insensibilitate androgenă parțială sau completă,
- anomalii ale hormonului sau receptorului antimüllerian,
- defect al biosintezei androgene;
- hipospadias sever;
- extrofie cloacală.

Tratamentul intersexualității

- depinde de cauza anomaliei.
- De cele mai multe ori se recomandă substituția deficitului hormonal cu androgeni la pacienții cu ambiguitate genitală, hiperplazie suprarenală congenitală sau altă anomalie în dezvoltarea sexuală.
- Tratamentul chirurgical este controversat, pe alegerea sexului copilului. care poate să nu fie aceeași cu cea pe care pacientul l-ar alege când va fi adult.
- La o persoană de sex feminin cu virilizare se recomandă genitoplastie feminizantă cu vaginoplastie și clitoroplastie.
- Pacienții de sex masculini cu virilizare anormală au, de obicei, hipospadias, de corectat chirurgical la vârsta 6-18 luni.
- Restabilirea sexului copilului poate fi luată în considerare la pacienții cu defect de dezvoltare sexuală 46, XY, dar și la pacienții cu ambiguitate sexuală.



**“Nu vom înțelege
niciodată dragostea
unui parinte până
nu vom deveni noi
parinti”**