

Disfuncțiile gonadelor

Stela Vudu

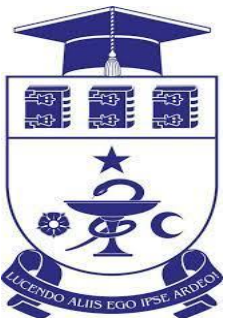
Asistent universitar

Catedra de endocrinologie, USMF “N. Testemițanu”



Obiective de învățare

- Reglarea axei hipotalamus-hipofiză-gonade
- Pubertatea fiziologică și patologică
- Ciclul menstrual fiziologic
- Fiziologia și funcțiile estrogenului
- Hipogonadismul feminin
- Hipogonadismul primar - Sindromul Turner
- SOP
- Menopauza
- Fiziologia și funcțiile testosteronului
- Hipogonadismul masculin – Sindrom Klinefelter
- Criptorhidia



Sistemul de reproducere feminin

Sistemul nervos central extra-hipotalamic (SNC)

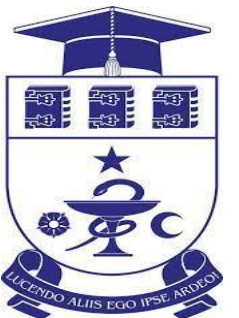
Hipotalamus

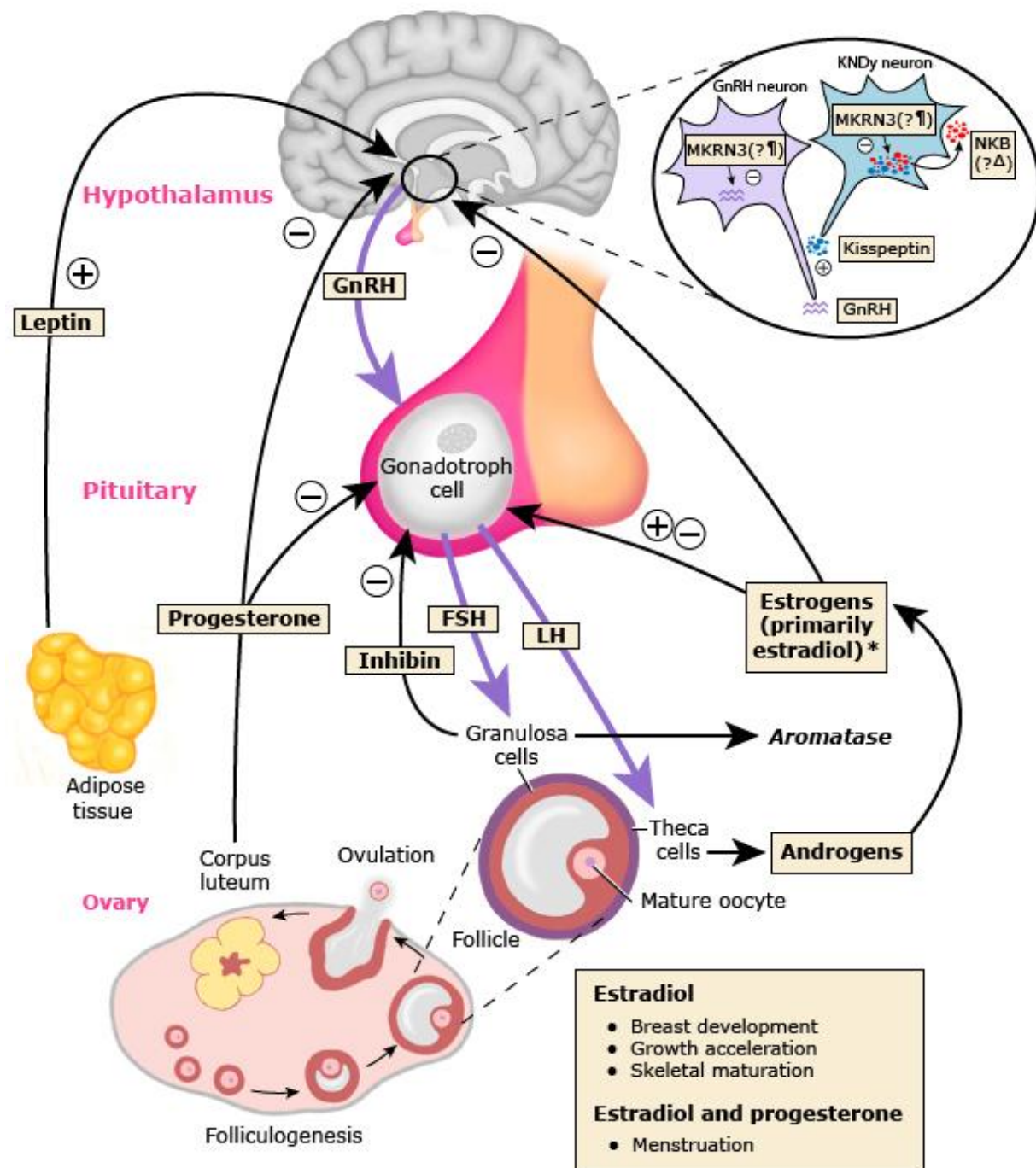
Hipofiza

Ovarele

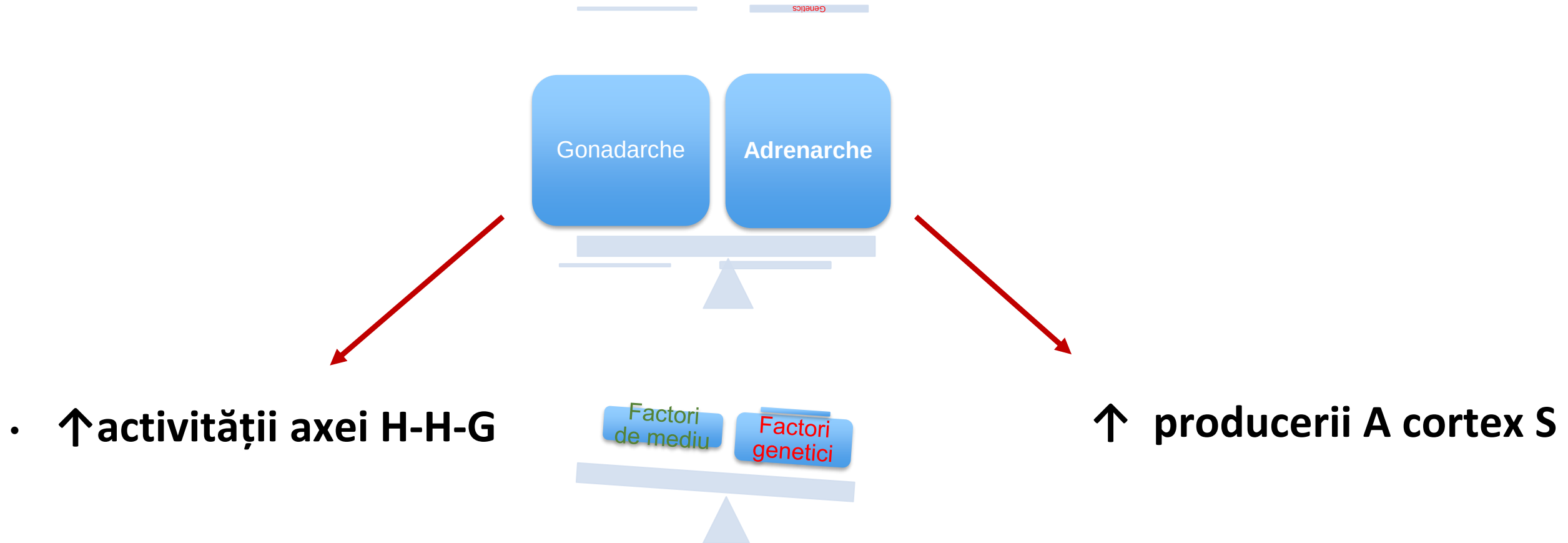
Organe periferice sensibile la steroizi sexuali

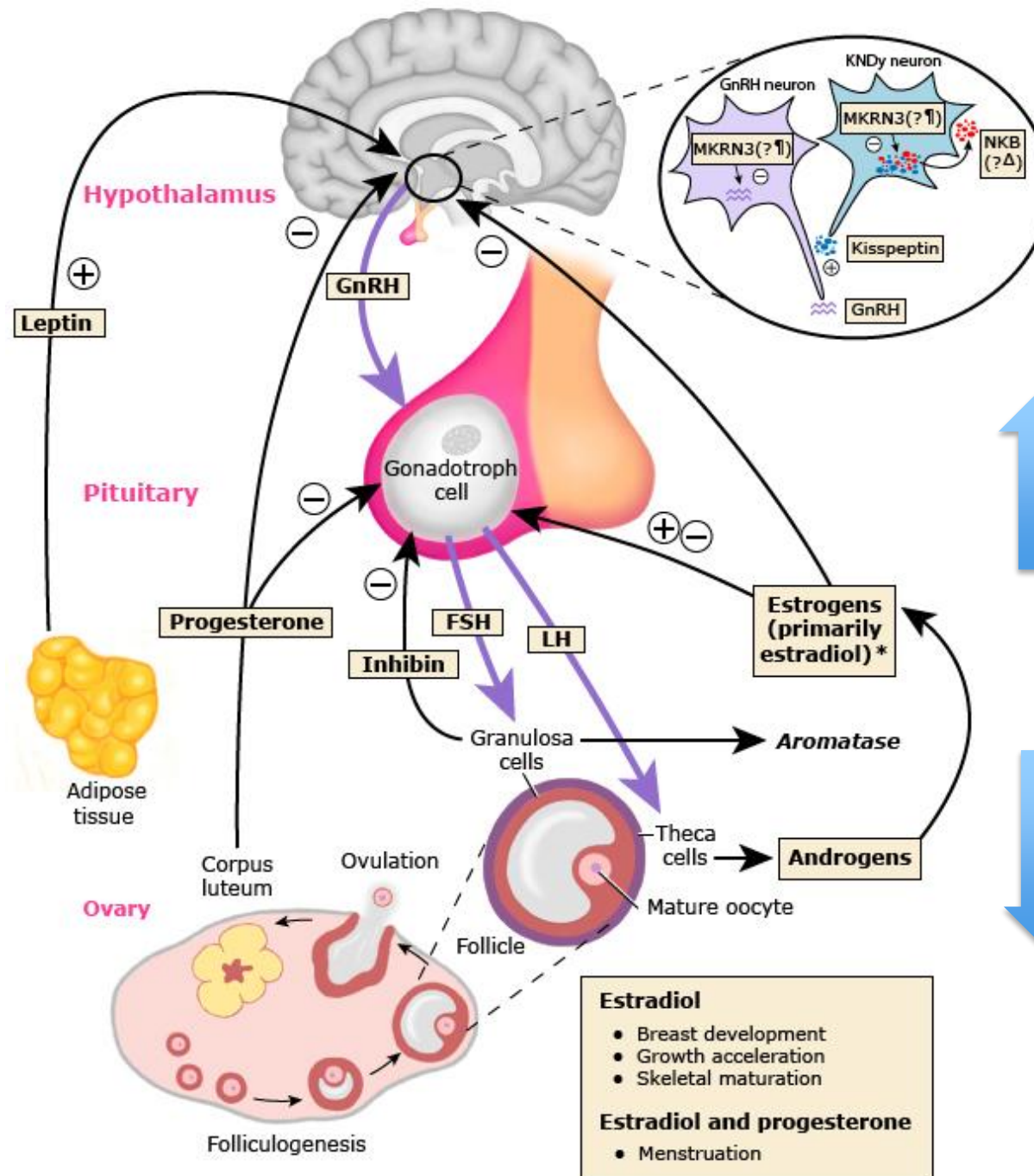
Locurile de transport și metabolism al estrogenului



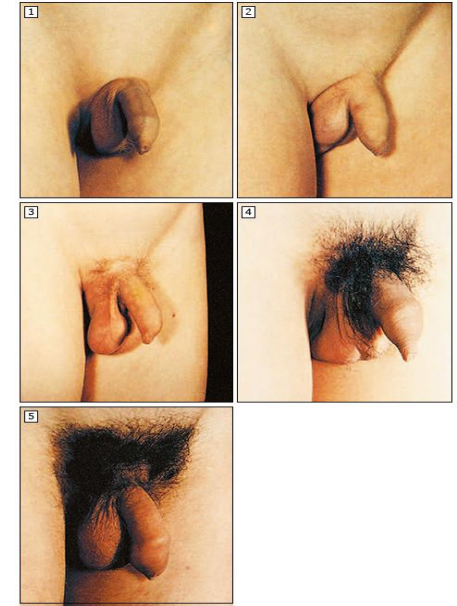
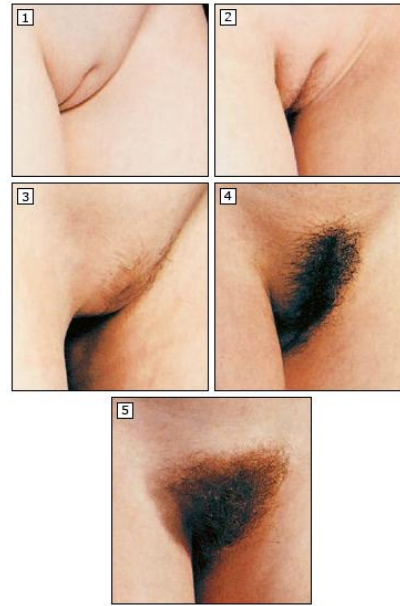
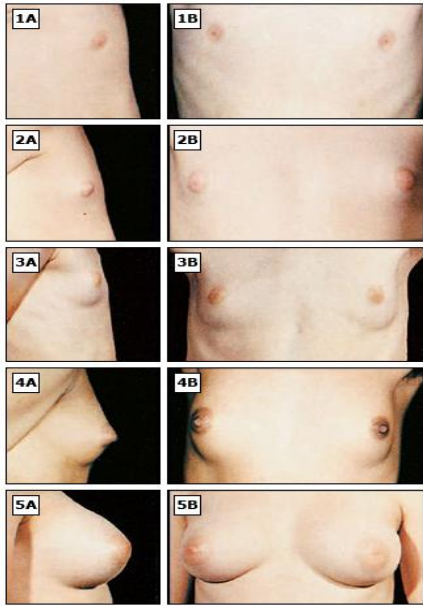


Pubertatea - termenul general pentru trecerea de la imaturitatea sexuală la maturitatea sexuală





Stadiile Tanner



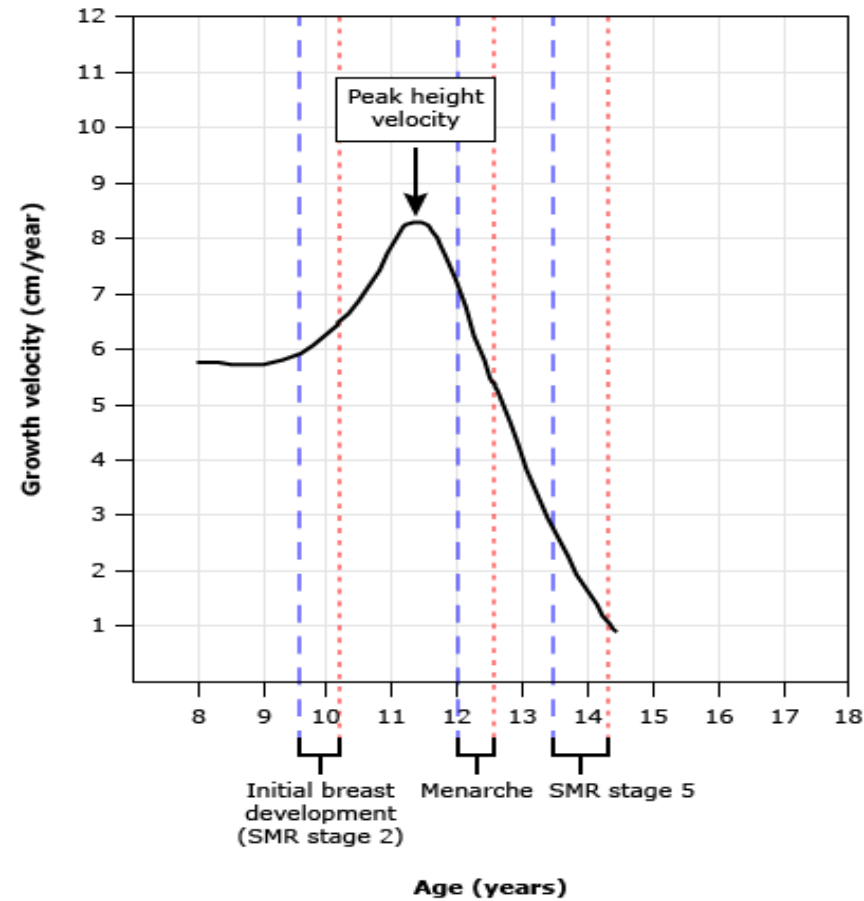
Telarche ← E

Menarche ← E/(E+P)

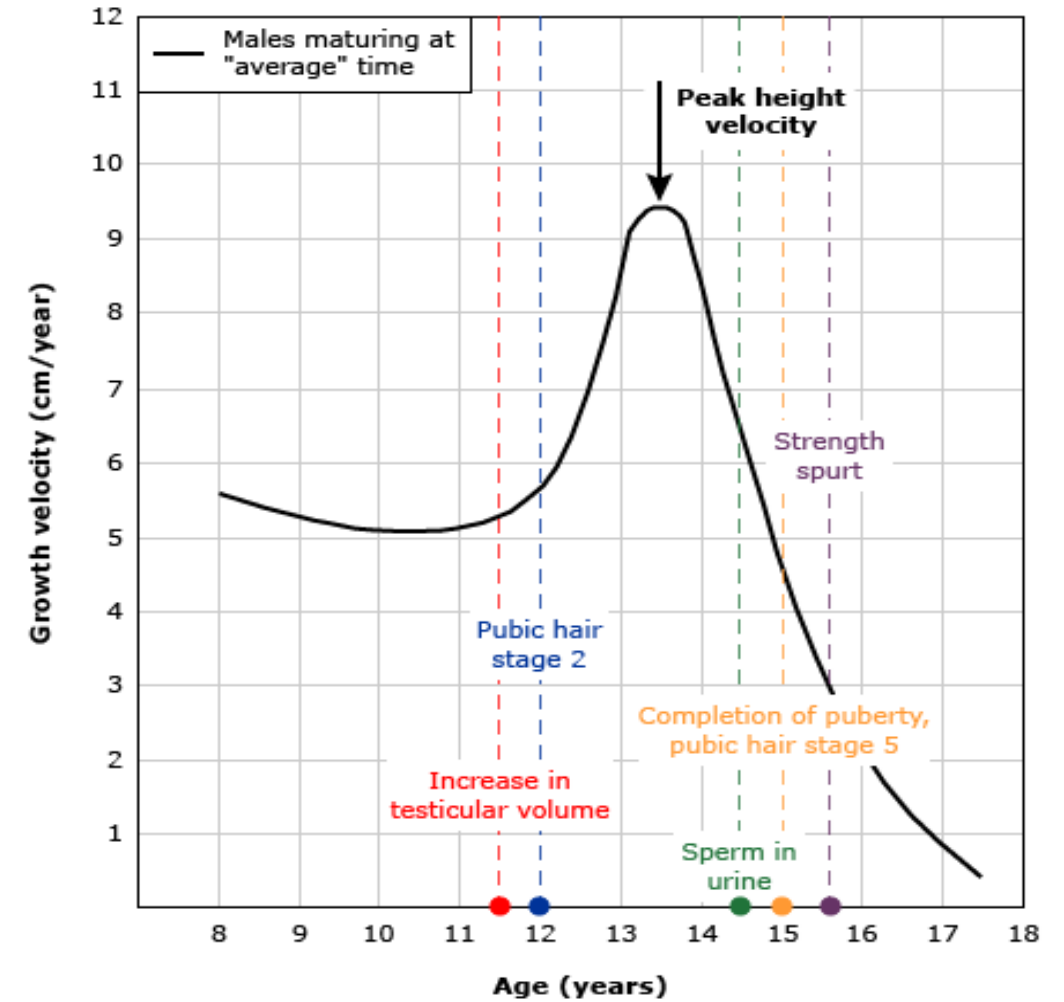
Spermarche ← FSH(+LH)

Pubarche ← A

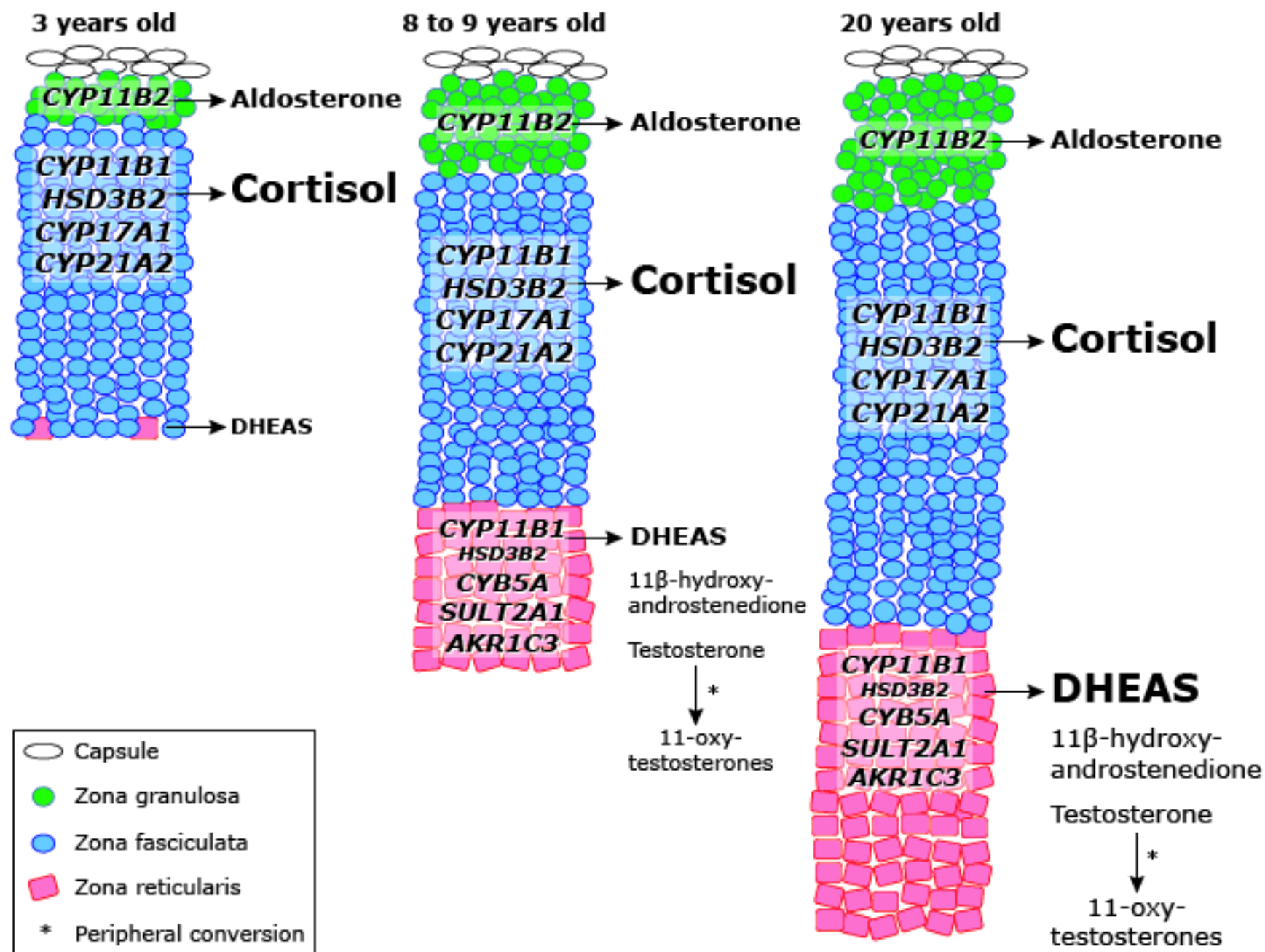
Sequence of puberty in females



Biro FM, Huang B, Lucky AW, et al. Pubertal correlates in black and white US girls. *J Pediatr* 2006; 148:234, Tanner JM, Davies PS. *J Pediatr* 1985; 107:317.



Karpati AM et al, Stature and pubertal stage assessment in American boys: the 1988-1994 Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Adolesc Health* 2002; 30:205-12.

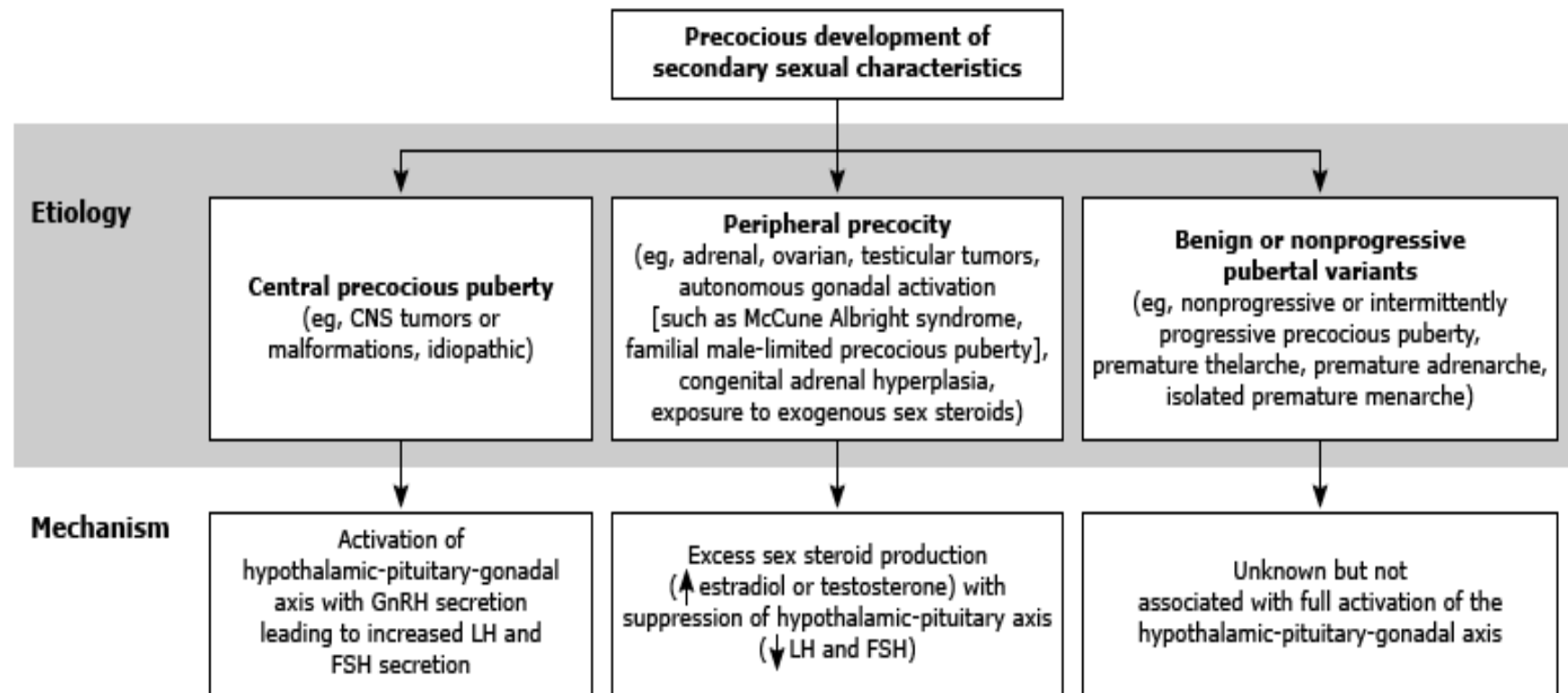


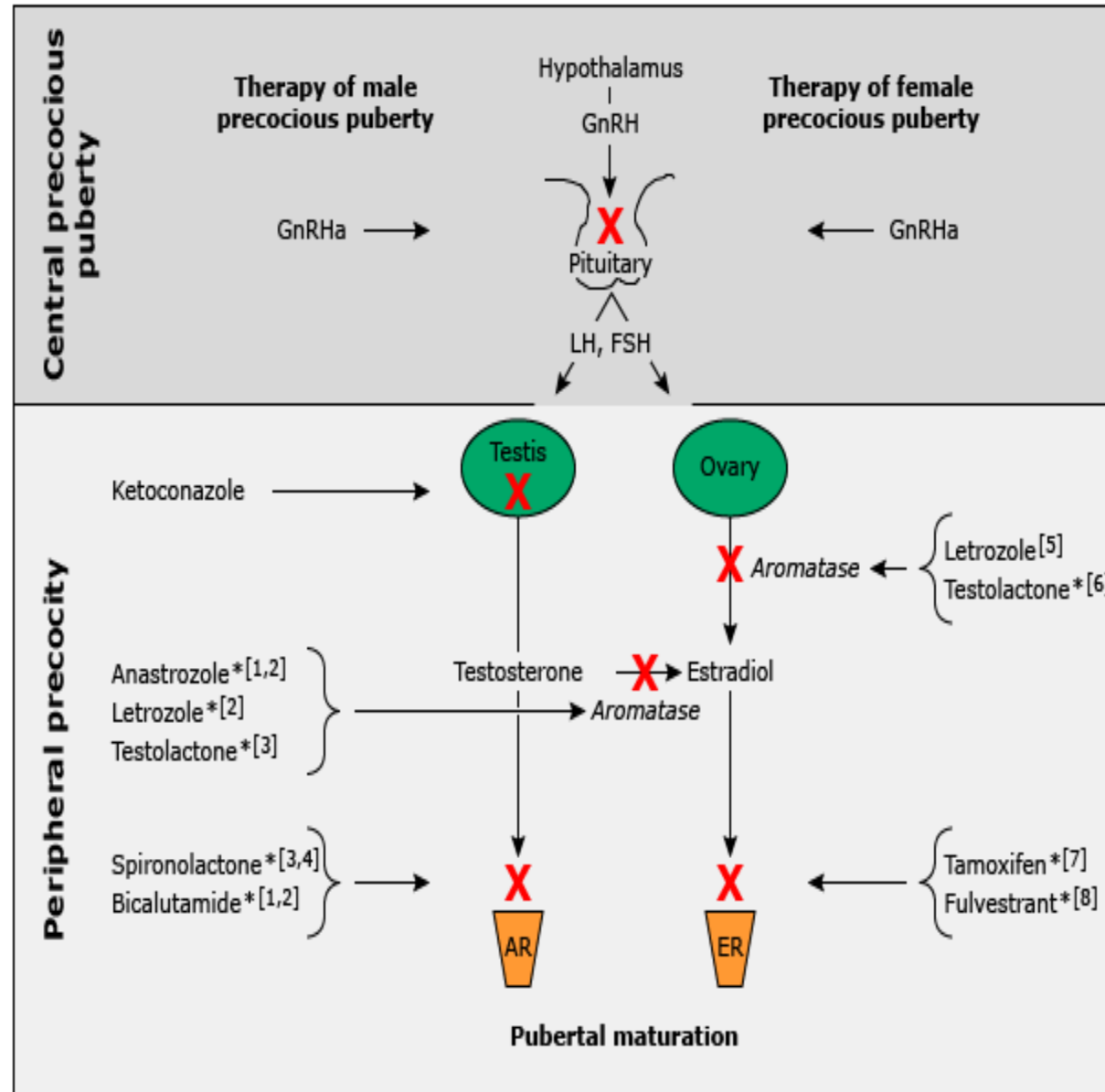
PUBERTATE PRECOCE

Debutul pubertății la o vârstă cu 2 sau mai multe DS sub vârsta medie de debut a pubertății pentru sexul atribuit la naștere, rasă și etnie.

Caractere sexuale secundare < 8 ani – fete

Caractere sexuale secundare < 9 ani – băieți





* Preliminary data have been reported; treatment is still experimental.

PUBERTATE ÎNTÂRZIATĂ

- Apare la 2 – 5 % din adolescenți/te
- Absența semnelor de pubertate la o vârstă cu 2 sau mai multe DS peste vârsta medie de debut a pubertății.
- Telarhe > 12-13 ani fete
- Dezvoltarea testiculelor > 13-14 ani băieți

Cauze pubertate întârziată

Hipogonadism primar
(FSH și LH crescute)

5% ♂ și 15-25% ♀

Congenital

Dobândit

Exemple

- Anomalii cromozomiale (Turner – 45,X0; Klinefelter – 47,XXY)
- - Anorhie (testicule „dispărute”) *vanishing testes*
- Autoimun sau postinfecțios
- Traumatisme sau intervenții chirurgicale
- Chimioterapie, radioterapie

Cauze pubertate întârziată

Exemple

Hipogonadism secundar
(FSH și LH normale sau scăzute)

85-95% ♂ și 75-85% ♀

Dobândit

Congenital

Tumori: benigne, chisturi

-Craniofaringioame

-Germinoame, meningoame, glioame, astrocitoame

Deficit funcțional de gonadotropine:

-Întârziere constituțională a creșterii și pubertății

-Boli sistemice cronice

-Stres, malnutriție

-Hipotiroidism, hipercorticism, diabet, Cushing

-Tulburări alimentație: anorexie, bulimie

- **Boli infiltrative:** - Hemocromatoză - Boli
granulomatoase, histiocitoză

- **Traumatisme craniene**

- **Tumori hipofizare**

- **Droguri:** marijuana

- **Deficit izolat de GnRH** (hipogonadism hipogonadotrop
idiopatic): → Fără anosmie → Cu anosmie - sindrom
Kallmann) → Asociat cu hipoplazie adrenală

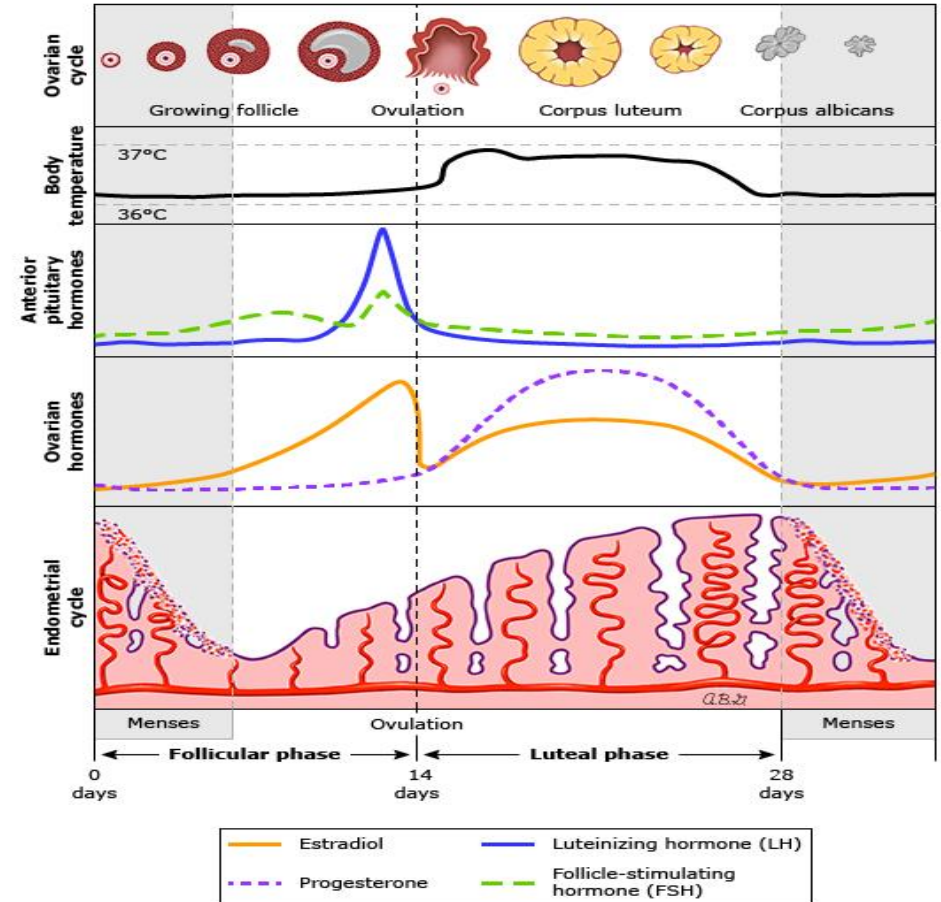
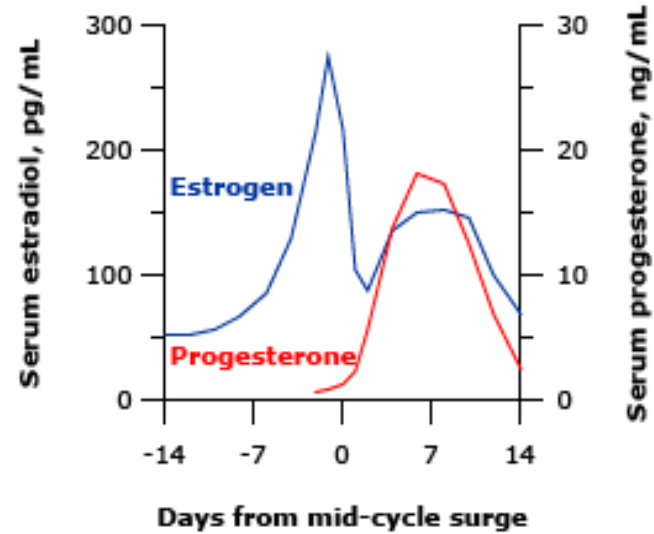
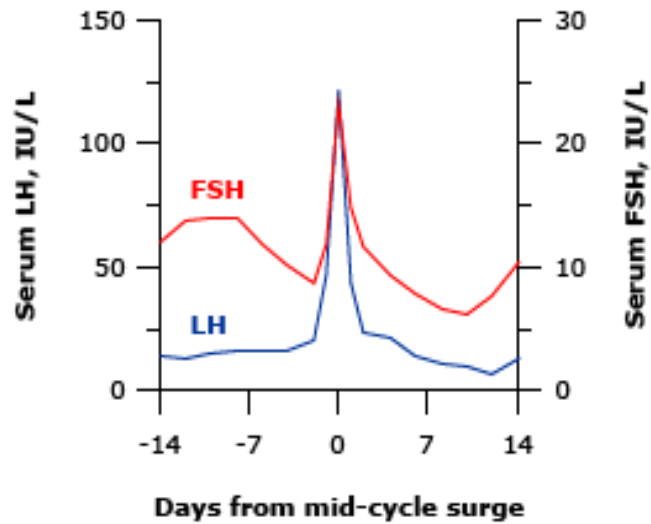
→ **Asociat cu retard intelectual/ obezitate** (sindroame
Laurence-Moon-Biedel, Prader-Willi)

**Deficite multiple de hormoni hipofizari anteriori
(idiopatic)**

Tratamentul pubertății întârziate

- Dacă o anumită patologie subiacentă poate fi identificată, terapia vizează această tulburare.
- La majoritatea pacienților cu hipogonadism secundar și fără alte anomalii, distincția dintre *întârzierea constituțională a creșterii și pubertății* și deficitul izolat (congenital) de GnRH este incertă între 14 și 16 ani și poate fi doar monitorizată în timp.
- Terapia hormonală pe termen scurt (T ♂ și E ♀) poate fi indicată atunci când întârzierea pubertară este severă sau preocupările psiho-sociale ale pacientului nu pot fi abordate doar prin reasigurare și educație.

Modificări hormonale în timpul ciclului menstrual normal



Parametri menstruali normali

Parametru	Normal	Anormal
Frecvență	≥ 24 și ≤ 38 zile	Absentă (fără sângerare): amenoree Frecventă (< 24 zile) Rară (> 38 zile)
Durată	≤ 8 zile	Prelungită (> 8 zile)
Regularitate	Regulată: variația între cel mai scurt și cel mai lung ciclu: $\leq 7-9$ zile*	Neregulată: variația între cel mai scurt și cel mai lung ciclu: ≥ 10 zile
Volum de sânge (<i>determinare subiectivă a pacientei</i>)	Pacienta consideră fluxul ca fiind normal	Pacienta consideră fluxul ca fiind: – redus – abundent
Sângerare intermenstruală (<i>sângerare între menstrre cu apariție ciclică</i>)	Absentă	Aleatorie sau Ciclică (predictibilă): – începutul ciclului – mijlocul ciclului – sfârșitul ciclului
Sângerare neprogramată la paciente pe steroizi gonadali cu progestativ + estrogen (COC, pastile, inel, DIU)	Fără sângeri neprogramate la pacientele aflate pe medicație	Prezentă

Estrogen

Estrogenul (E) este principalul hormon feminin secretat în principal de ovare.

Există 3 tipuri de estrogeni:

Estradiol – produs de celulele granuloase ale ovarului

Estronă – produsă din conversia periferică a androstenedionei

Estriol – secretat de placentă în timpul sarcinii.

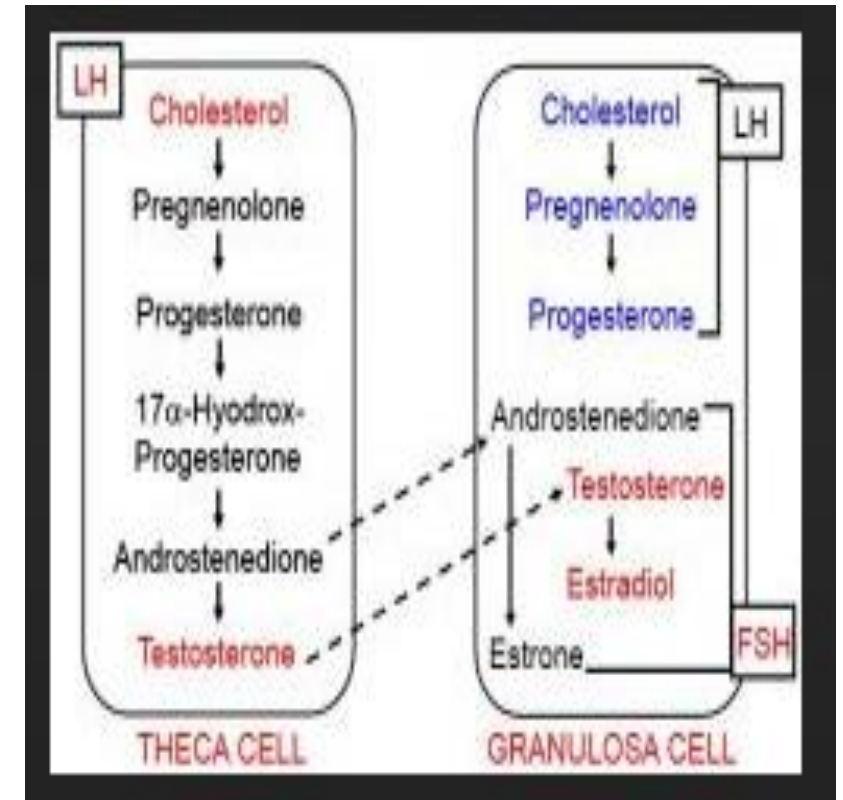
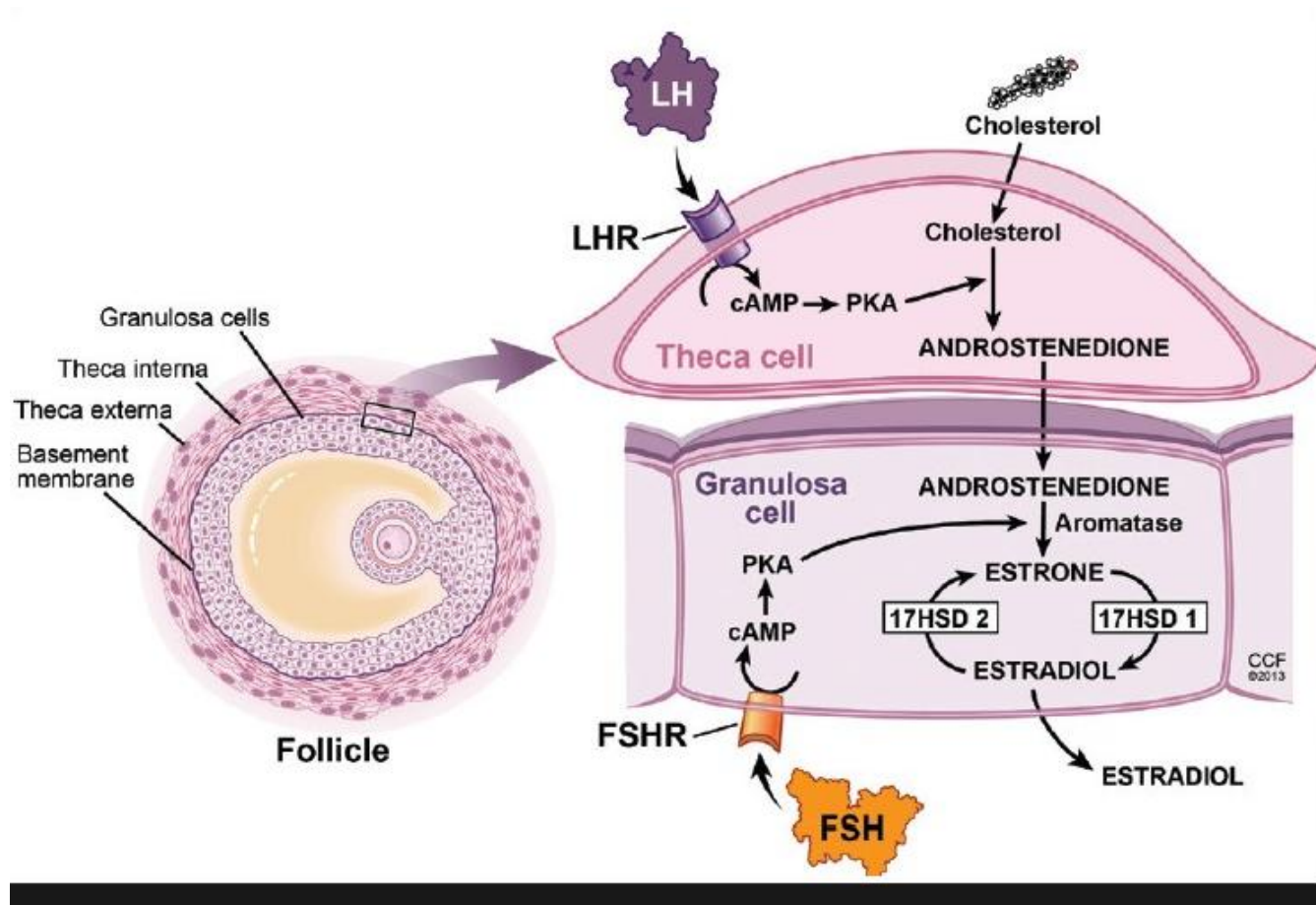
Estrogen

Producția zilnică de estradiol la femei este de 40-400 mcg.

Estrogenul circulă în principal legat de 2 proteine plasmatiche: Globulina care leagă hormonii (SHBG) și albumina.

La femeile adulte tinere, doar 2-3% este activ din punct de vedere biologic, restul este legat de SHBG și albumină.

Sinteza estrogenului



Sursele de estrogen

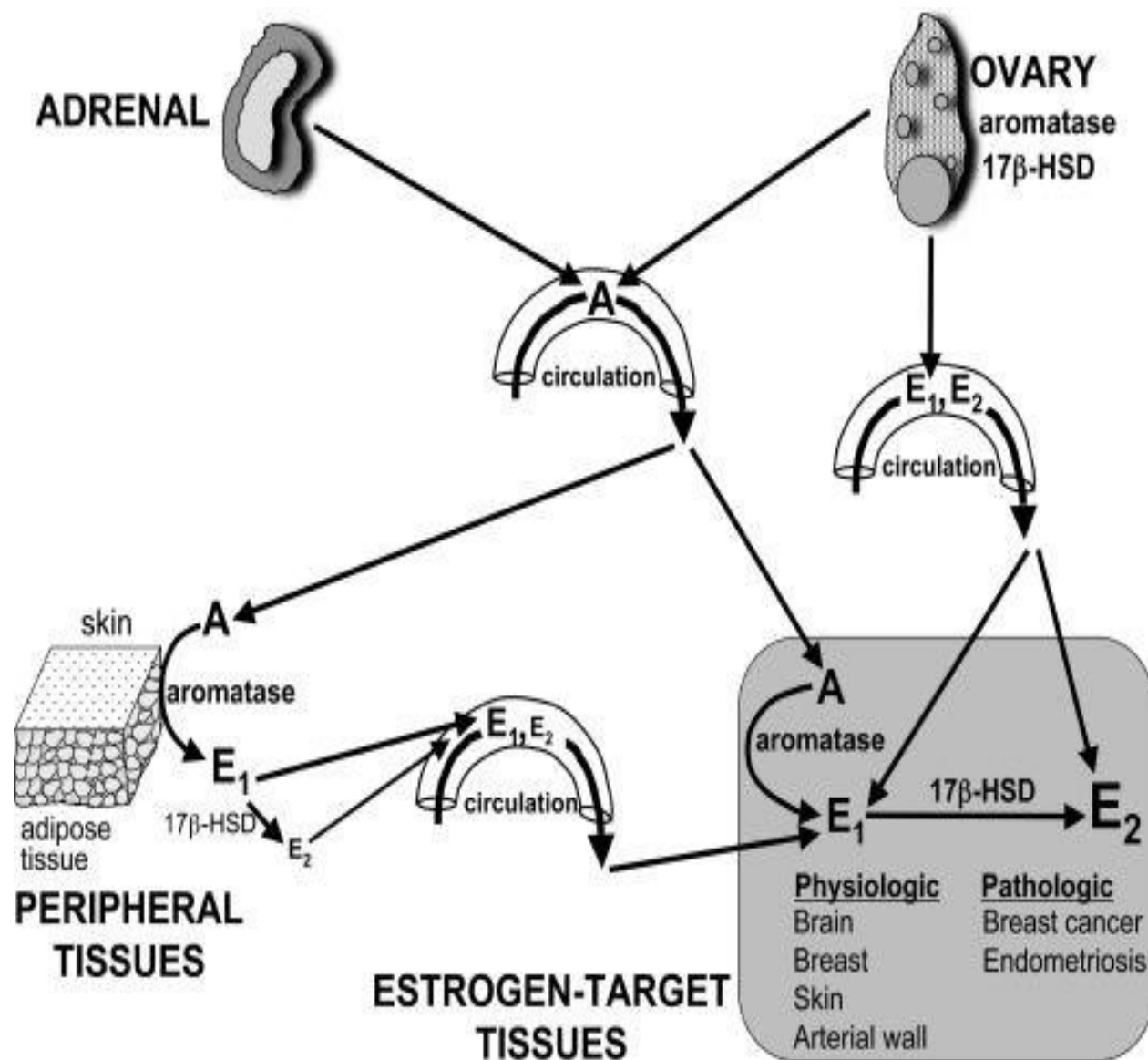


Fig. Sursele estrogenului la femei.

Estrogenul biologic activ - estradiol (E₂) este produs în cel puțin trei situsuri majore:

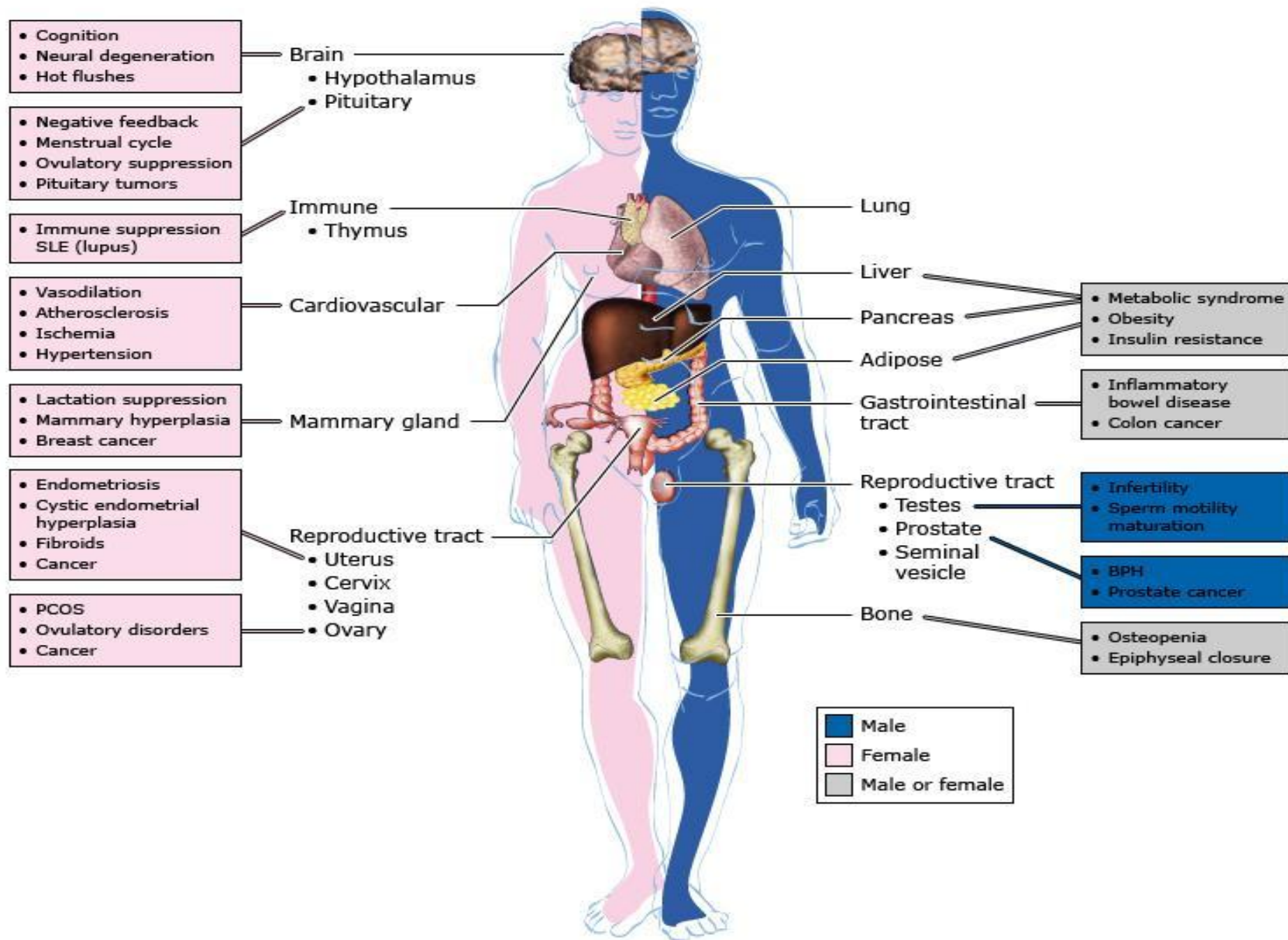
1. secreția directă din ovar la femeile de vârstă reproductivă;
2. prin conversia androstenedion (A) circulant de origine suprarenală și/sau ovariană în estronă (E₁) în țesuturile periferice;
3. prin conversia A în E₁ în țesuturile țintă ale estrogenului.

În ultimele două cazuri, E₁ slab din punct de vedere estrogenic este convertit în continuare în E₂ în același țesut.

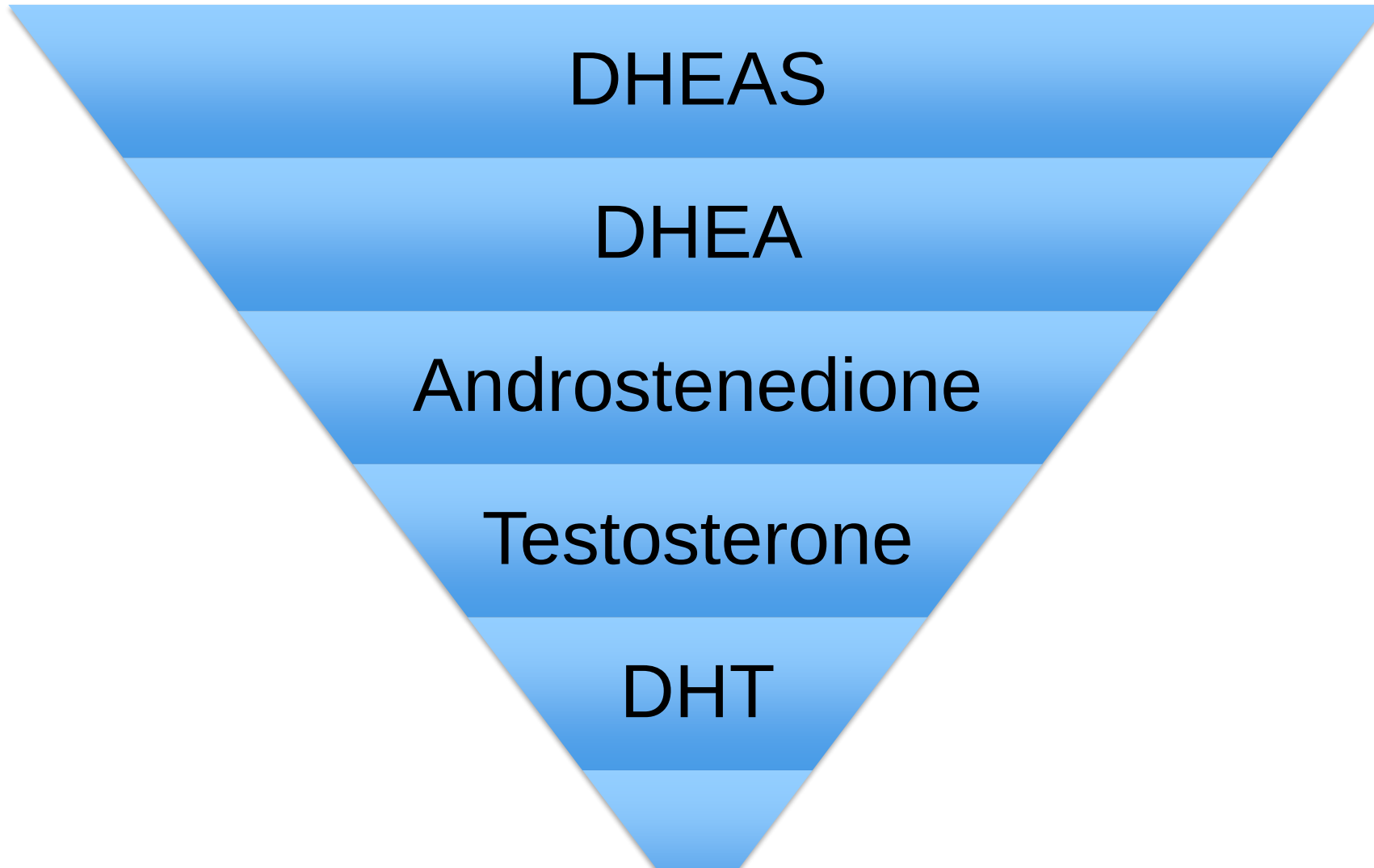
Prezența enzimelor aromatazei și 17-HSD este critică pentru formarea E₂ în aceste locuri.

Formarea E₂ prin conversie periferică și locală este deosebit de importantă pentru femeile aflate în postmenopauză și pentru bolile dependente de estrogen, cum ar fi cancerul de sân, endometrioza și cancerul endometrial.

[Serdar E Bulun. Regulation of aromatase expression in estrogen-responsive breast and uterine disease: From bench to treatment. Pharmacological Reviews 57\(3\):359-83](#)



Sinteza de androgeni la femei



ROLUL FIZIOLOGIC AL ANDROGENILOR

- **Dezvoltarea foliculară**
- **Funcție sexuală**
- **Funcții nereproductive** (Receptorii pt androgeni se găsesc în multe alte țesuturi la femei, inclusiv în sistemul vascular, creier, sân, piele, mușchi, tesut adipos și oase)

Activina si inhibina

- **Activina**

- Surse: gonade, pituitara, placenta
- Stimuleaza sinteza FSH
- Participa in sinteza androgenilor prin intensificarea actiunii LH in ovar

- **Inhibina**

- Surse: gonade, pituitara, placenta, corpus luteum.
- Inhiba sinteza si secretia FSH (mai mult decat LH)

Hipogonadismul

Definiție – un sindrom clinic care are ca rezultat deficitul hormonal și scăderea funcției gonadelor.

Cauzele hipogonadismului feminin

Hipogonadism primar (disfuncție ovariană)

- **Anomalii congenitale:**
 - Sindrom Turner
 - Alte anomalii cromozomiale
 - Mutații în genele receptor FSH/LH
- **Patologii dobândite:**
 - Chimio- și radioterapie
 - Agente alchilanti
 - Infecții
 - Toxine de mediu
 - Autoimun
 - Idiopatic

Hipogonadism secundar (disfuncție hipotalamică/pituitară)

- ***Disfuncție hipotalamică:***
 - deficit izolat de GnRH
 - maladii inflamatorii/infiltrative
 - tumori cerebrale
 - iradiere la nivel cerebral
 - injurie cerebrală
- ***Disfuncție hipofizară:***
 - hiperprolactinemie (PRLom)
 - alte tumori hipofizare
 - alte tumori
 - apoplexie pituitară
 - cauze genetice

Sindromul Turner

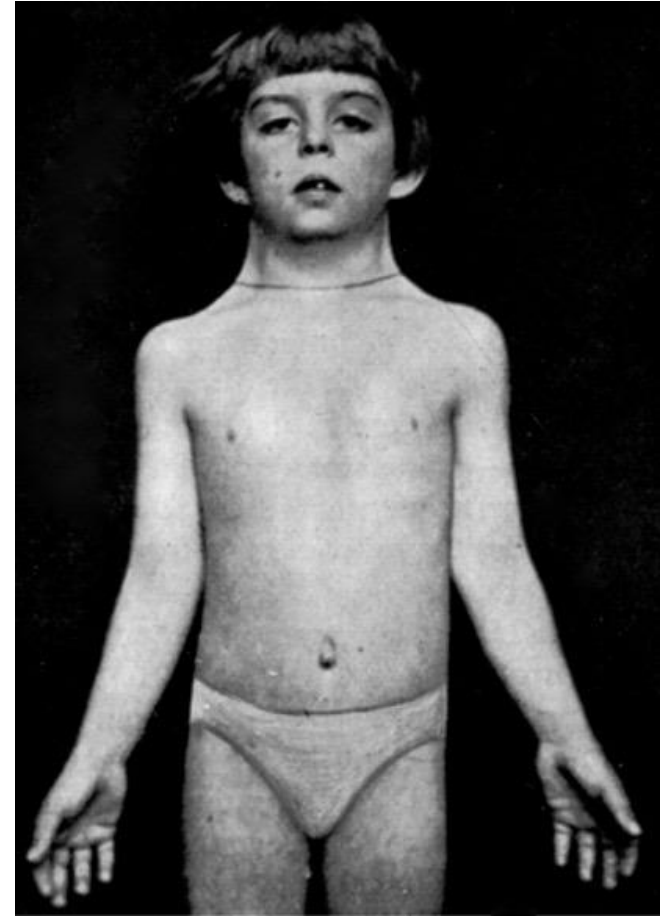
(hipogonadism primar)

- Sindromul Turner este una dintre cele mai frecvente anomalii cromozomiale la om și reprezintă o cauză importantă de hipostatură și insuficiență ovariană la femei.
- Tulburare frecventă: 1 in 2000 – 2500 femei.
- The X chromosome is derived from the mother in 2/3 of patients and from the father in the remaining 1/3.
- Se caracterizează prin:
 - ↓ estradiol
 - ↑ FSH, LH

Turner syndrome



Otto Ullrich, 1930



Ullrich O: Über typische Kombinationsbilder
multipler Abartungen. Z Kinderheilk Eur J Pediatr.
1930;49(3):271-276.



Henry Turner, 1938

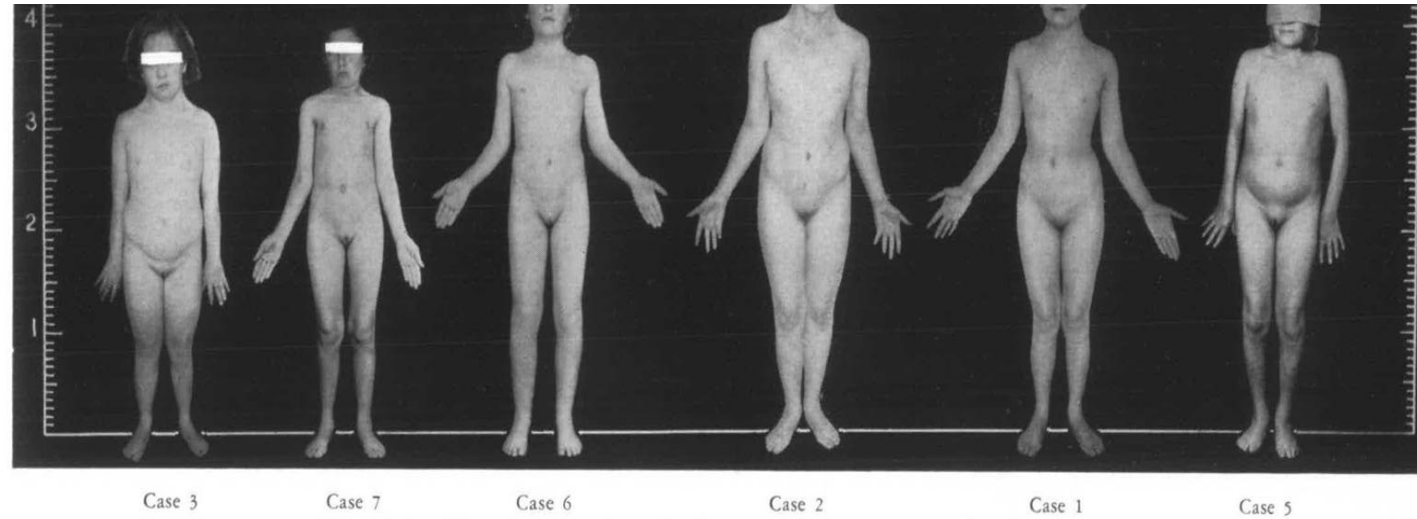


Fig. 1. Patients illustrating the syndrome of infantilism, webbed neck, and cubitus valgus.

HENRY H. TURNER, A SYNDROME OF INFANTILISM, CONGENITAL WEBBED NECK, AND CUBITUS VALGUS, *Endocrinology*, Volume 23, Issue 5, 1 November 1938, Pages 566–574, <https://doi.org/10.1210/endo-23-5-566>

Anomalii clinice în sindromul Turner

Tulburări de creștere a scheletului

Hipostatură 95-100 %

Anomalii dentare de dezvoltare 75 %

Facies caracteristic cu micrognație
60 %

Gât scurt 40 %

Cifoză 50 %

Mameloane distanțate 30-35 %

Oase metacarpale scurte 35 %

Obstrucție limfatică

Edemul mâinilor/picioarelor 20-30 %

Insertie joasă a părului pe ceafă 40 %

Gât palmat 25 %

Defecte cromozomiale ale celulelor germinale

Infertilitate 95 %

Insuficiență ovariană 90 %

Disgenezie gonadală 85-90 %

Gonadoblastom 5 %

Anomalii clinice în sindromul Turner

Alte caracteristici

Malformații cardiace până la 50 %

Anomalii ale valvei aortice $\leq 30\%$

Anomalii renale $\leq 30\%$

Hipertensiune 30 %

Anomalii oculare $\leq 50\%$

Auz $\leq 70\%$

Piele 25 %

Autoimune (Tiroidită, boala celiacă, vitiligo) $\leq 30\%$

Diabet 5 - 25 %

Ficat steatozic/proces hepatic autoimun

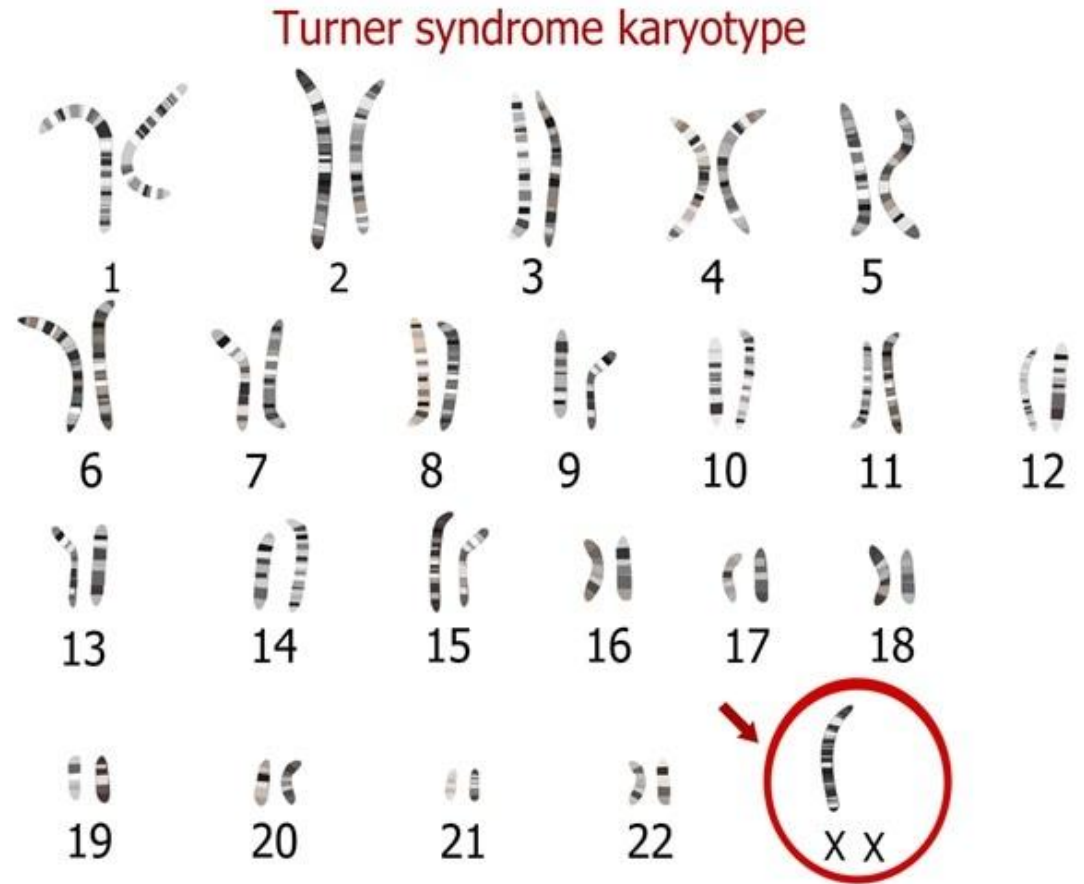


Fată de 11 ani cu aspect clasic de sindrom Turner 45,X: statură mică, absența dezvoltării sânilor și torace în „scut” cu mameloane depărtate. Caracteristici suplimentare pot include gât palmat, cubitus valgus și metatarsiene IV scurtate.

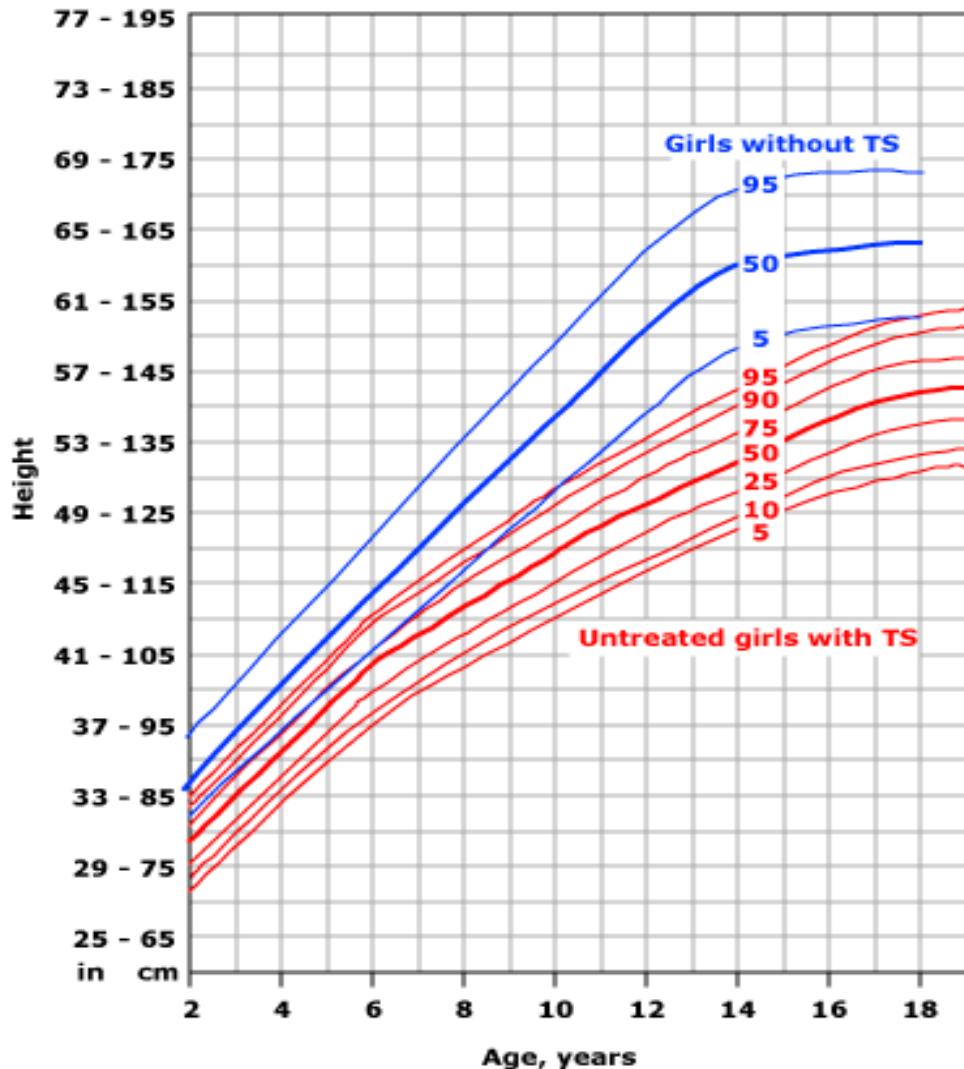
Reproduced from: Rebar RW, Paupoo AAV. Puberty. In: Berek and Novak's Gynecology, Berek, JS (Ed), Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2012. Copyright © 2012 Lippincott Williams & Wilkins. www.lww.com.

Diagnostic

- Cariotip: 45, X – 40-50 %
- 45,X + mozaicism – restul
(45,X/46,XX or 45,X/47,XXX or
45,X/46XY)



Tratament



- **Hormonul de creștere uman recombinant** se inițiază atunci când înălțimea copilului scade sub percentila 5 pentru vârstă, ceea ce se întâmplă de obicei între 2 și 5 ani. Se utilizează doze mai mari comparativ cu cele standard administrate în deficitul de hormon de creștere.
- **Doza inițială:** 50 mcg/kg/zi, administrat o dată pe zi subcutanat **SAU**
- Calculat în funcție de suprafața corporală: **1,33 mg/m²/zi** ca punct de plecare.

Tratament

- Estrogen ***low-dose*** (1/10 din doza de substituție la adult) pentru a iniția pubertatea la vârsta de 10-11 ani, fără a compromite înălțimea.
- Doza se crește treptat în următorii 2-4 ani.
- Terapia cu progestine se asociază după 2 ani de monoterapie cu estrogen (la 13-14 ani).

Tratament

- Monitoring și tratament a patologiei CV
- Monitoring și tratament a patologiilor asociate
- Strategii de abordare a dificultăților de învățare (dacă există)
- Suport psihosocial

Hipogonadismul secundar (disfuncție hipotalamică/pituitară)

- ***Disfuncție hipotalamică:***

 - deficit izolat de GnRH

 - maladii inflamatorii/infiltrative

 - tumori cerebrale

 - iradiere la nivel cerebral

 - injurie cerebrală

- ***Disfuncție hipofizară:***

 - hiperprolactinemie (PRLom)

 - alte tumori hipofizare

 - alte tumori

 - apoplexie pituitară

 - cauze genetice

Manifestările clinice

- Secreția deficitară de gonadotropine (FSH și LH) conduce la hipogonadism hipogonadotrop (hipogonadism secundar).
- Ca rezultat, apare hipofuncția ovariană și scăderea secreției de estradiol.
- *Consecințele clinice ale deficitului de estradiol la femeile cu hipogonadism secundar sunt similare cu cele văzute la femeile cu hipogonadism primar.*

Manifestări clinice

- Ciclu menstrual neregulat sau amenoree
- Infertilitate anovulatorie
- Bufeuri de căldură
- Atrofie vaginală
- Involuția țesutului glandular mamar
- Scăderea densității minerale osoase

Diagnostic

- Un ciclu menstrual normal este un indicator mai sensibil al funcției hipofizo-gonadale intacte decât orice test biochimic.
- Dacă femeia are oligomenoree sau amenoree, trebuie măsurate estradiolul, LH, FSH serici.
- LH ↓, FSH ↓, estradiol ↓.

Tratament

- Tratamentul insuficienței de LH și FSH depinde dacă se dorește sau nu sarcina.
- Femeile cu hipogonadism secundar, care nu planifică sarcina sunt tratate cu terapie de substituție cu estradiol-progestativ.
- Tratamentul cu estradiol poate fi administrat transdermic și este absorbit în circulația sistemică.

Tratament

- *Forma per os a estradiolului este o alternativă eficientă și ieftină.*
- *Femeile cu uter intact trebuie să ia și un progestativ pentru a evita riscul de hiperplazie sau carcinom endometrial.*
- *Femeilor cu hipogonadism secundar care doresc să devină fertile li se oferă tratament de inducere a ovulației cu gonadotropine.*

SOP



AMENORRHEA ASSOCIATED WITH BILATERAL POLYCYSTIC OVARIES*

IRVING F. STEIN, M.D., AND MICHAEL L. LEVENTHAL, M.D.,
CHICAGO, ILL.

(From Michael Reese Hospital and Northwestern University Medical School)

ACCORDING to leading authoritative works on gynecology, the bilateral polycystic ovary is most commonly found in association with *uterine bleeding* (Fig. 1). This association has been recognized by the medical profession and is not infrequent in occurrence. Endometrial hyperplasia, multiple follicle cysts with granulosa cell lining, and a notable absence of corpora lutea in the ovary are the significant pathologic findings in such cases. The bleeding in these patients is readily explained by the fact that the increase in number of follicles lined by granulosa cells produces an excess of secretion of estrogenic hormone.

According to the same authoritative works, little or no mention is made of bilateral polycystic ovaries accompanied by *amenorrhea*, and inasmuch as we have encountered a series of cases exemplifying the latter conditions, we desire to present the results of our study of them.

PCOS

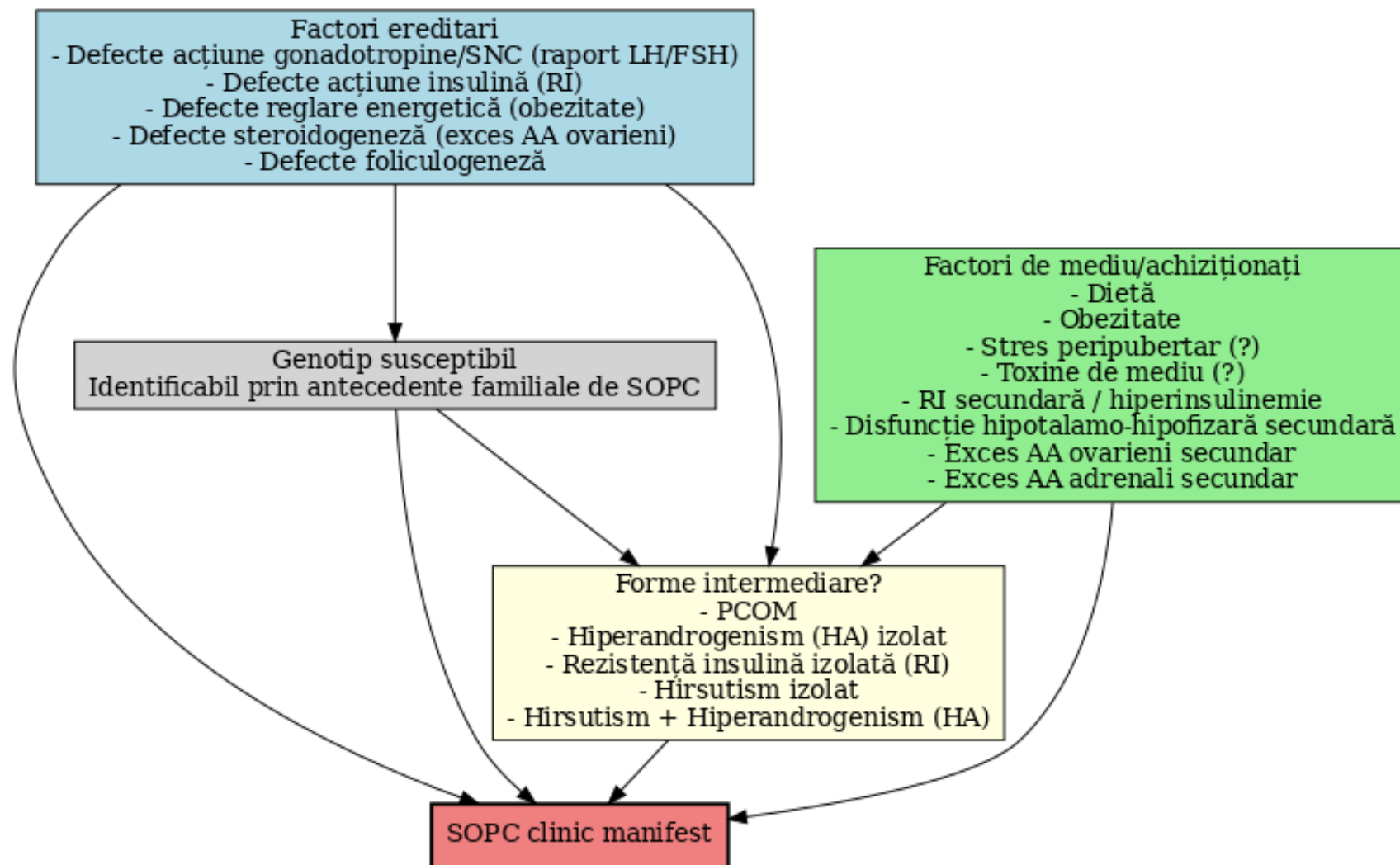
Sindromul ovarelor polichistice (SOP) – afecțiune heterogenă, cu trăsături genetice complexe, **etiologie incertă**, probabil multifactorială.

Este o **cauză importantă** de:

- dereglări ovulatorii și menstruale
- subfertilitate și infertilitate
- hiperandrogenism clinic
- disfuncție metabolică

PCOS AFFECTS 1-IN-10 WOMEN





Factori de risc pentru SOP

- Infertilitate oligoovulatorie
- Obezitate și/sau rezistență la insulină
- Diabet zaharat tip 1, tip 2 sau gestațional
- Istoric de adrenarhă precoce
- Rude de gradul I cu SOP
- Anumite grupuri rasiale/etnice (ex.: femeile mexicano-americane)
- Utilizarea medicamentelor antiepileptice – **valproat**

Tablou clinic

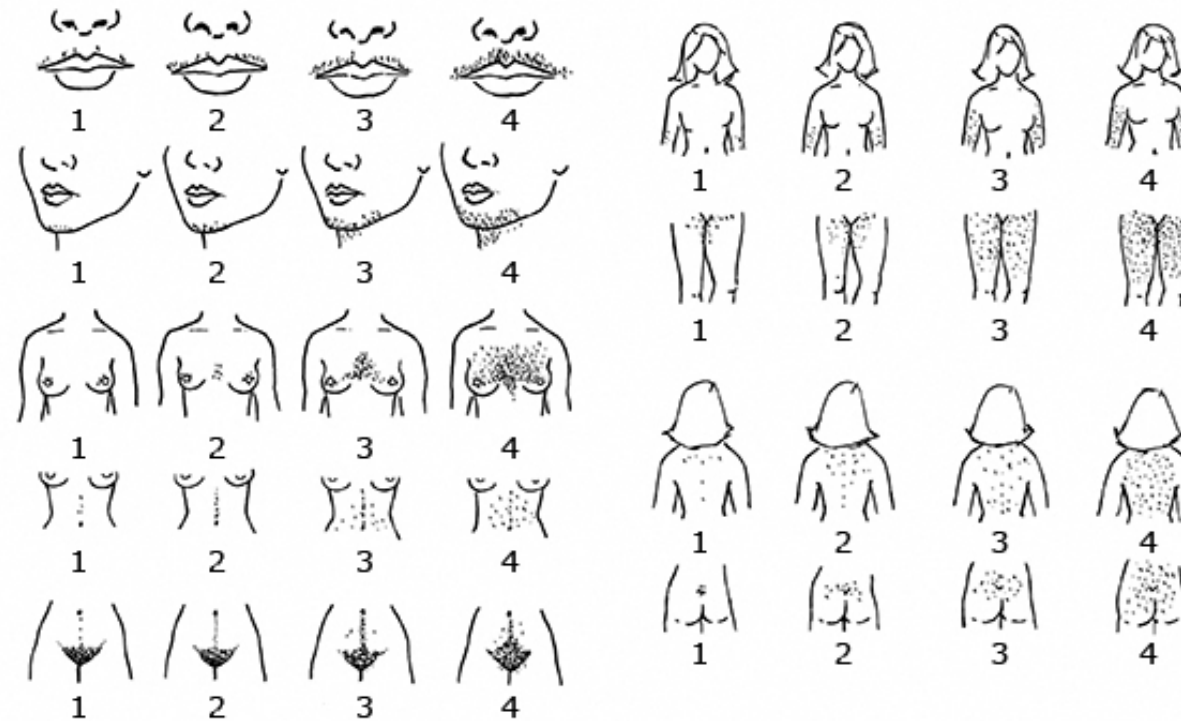
- **Disfuncție menstruală** caracterizată prin menstrre rare sau absente. Unele femei cu SOP prezintă sângerări uterine anormale ca urmare a anovulației cronice. Disfuncția ovulatorie duce, de obicei, la infertilitate și la necesitatea inducției ovulației la cele care doresc să conceapă.
- **Hiperandrogenism**, care poate include semne clinice (hirsutism, acnee, alopecie) și/sau concentrații serice crescute de androgeni.
- **Aspect tipic polichistic al ovarelor** la ecografia transvaginală. Totuși, acest aspect ecografic nu este specific, deoarece poate fi observat și la femei cu ciclu menstrual normal.

Parametri menstruali normali

Parametru	Normal	Anormal
Frecvență	≥24 și ≤38 zile	Absentă (fără sângerare): amenoree Frecventă (<24 zile) Rară (>38 zile)
Durată	≤8 zile	Prelungită (>8 zile)
Regularitate	Regulată: variația între cel mai scurt și cel mai lung ciclu: ≤7–9 zile*	Neregulată: variația între cel mai scurt și cel mai lung ciclu: ≥10 zile
Volum de sânge (<i>determinare subiectivă a pacientei</i>)	Pacienta consideră fluxul ca fiind normal	Pacienta consideră fluxul ca fiind: – redus – abundent
Sângerare intermenstruală (<i>sângerare între menstrre cu apariție ciclică</i>)	Absentă	Aleatorie sau Ciclică (predictibilă): – începutul ciclului – mijlocul ciclului – sfârșitul ciclului
Sângerare neprogramată la paciente pe steroizi gonadali cu progestativ + estrogen (COC, plasture, inel, DIU)	Fără sângerări neprogramate la pacientele aflate pe medicație	Prezentă

Fraser IS, Munro MG, Broder M, Critchley HO. International recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding. Semin Reprod Med 2011.

Grading of severity of hirsutism in women



Ferriman-Gallwey hirsutism scoring system. Each of the 9 body areas that is most sensitive to androgen is assigned a score from 0 (no hair) to 4 (frankly virile), and these are summed to provide a hormonal hirsutism score. "Focal" hirsutism (score 1 to 7) is a common normal variant, whereas generalized hirsutism (score of 8 or more) is abnormal in the general United States population. The normal score is lower in Asian populations and higher in Mediterranean populations.

Reproduced with permission from: Hatch R, Rosenfield RS, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. Am J Obstet Gynecol 1981; 140:815. Copyright © 1981

A

Lip



Score 1



Score 2



Score 3



Score 4

B

Chin



Score 1



Score 2



Score 3



Score 4

C

Chest



Score 1



Score 2



Score 3



Score 4

D

Upper Arm



Score 1



Score 2



Score 3

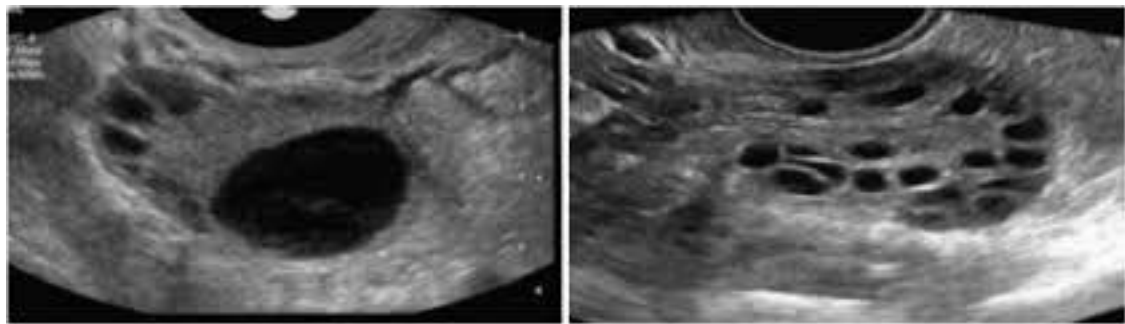
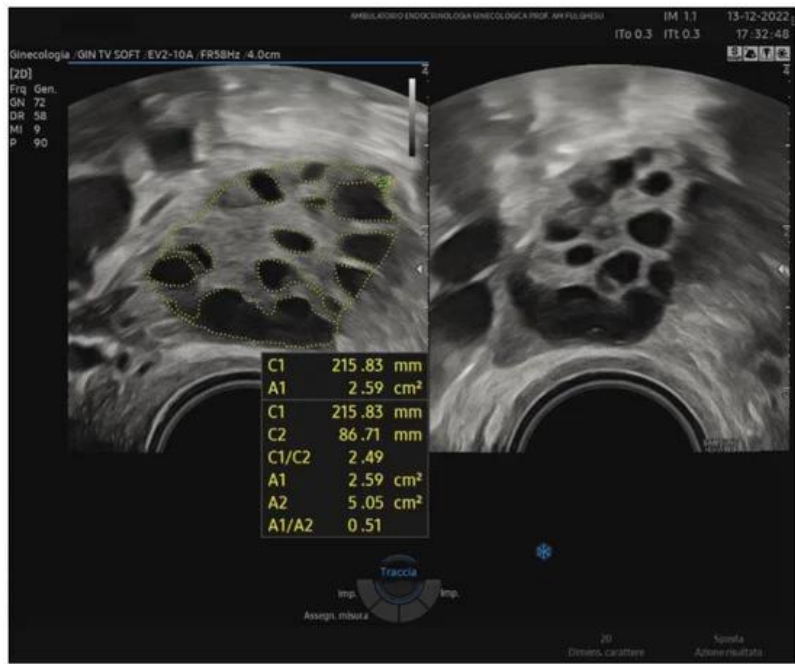
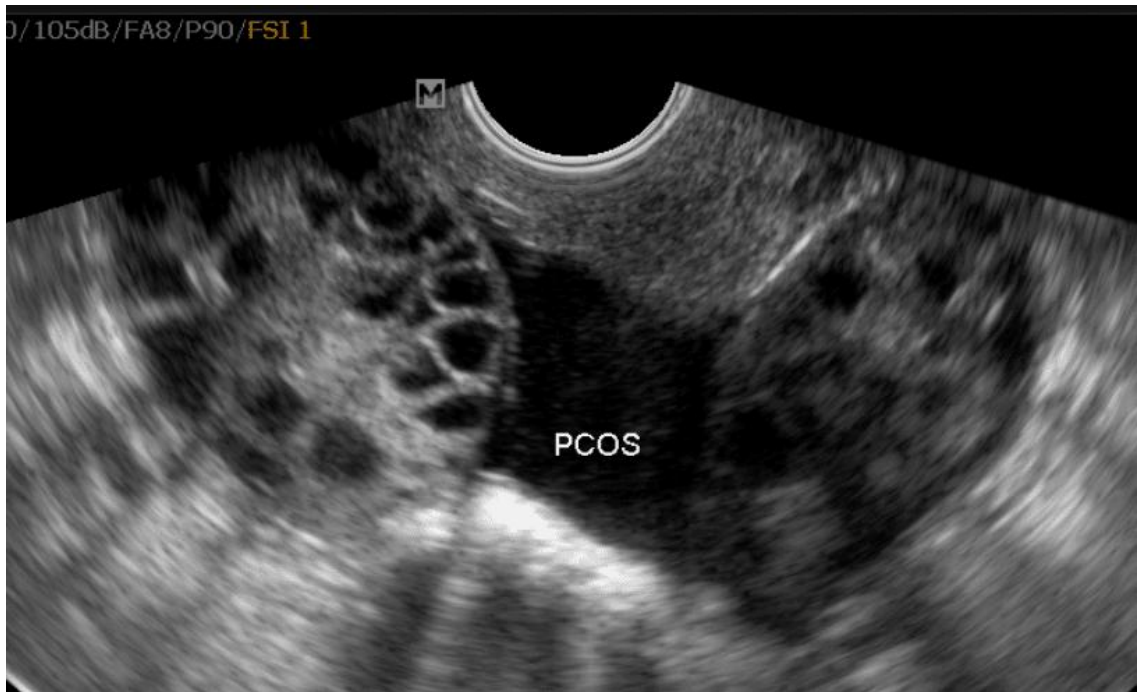


Score 4

Yildiz, Bulent O.
Visually scoring hirsutism

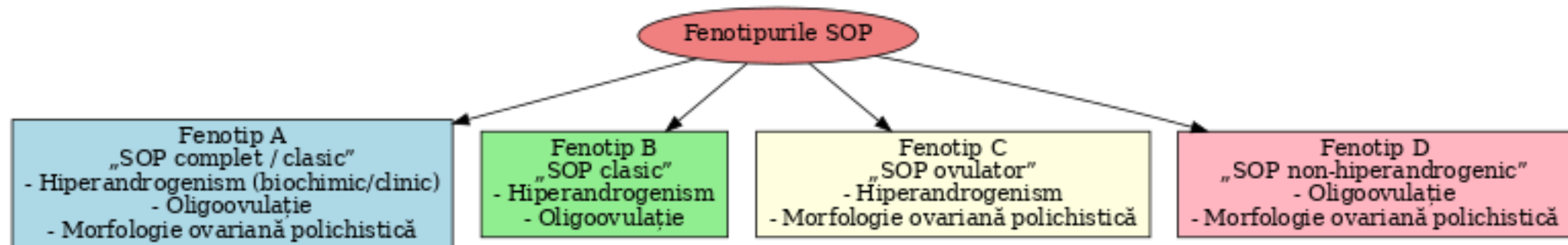


Yildiz, Bulent O.



Diagnostic

- Majoritatea grupurilor de experți folosesc **criteriile de la Rotterdam** pentru a diagnostica SOP.
- Sunt necesare 2 din următoarele 3 criterii pentru stabilirea diagnosticului:
 - Oligo- și/sau anovulație
 - Semne clinice și/sau biochimice de hiperandrogenism
 - Ovare polichistice (la ecografie)
- *Diagnosticul de SOP este **confirmat** doar după excluderea altor afecțiuni care pot mima SOP (de exemplu, boli care determină oligo/anovulație și/sau hiperandrogenism, precum boli tiroidiene, HSCAN, hiperprolactinemie și tumori secretante de androgeni).*



Complicatii metabolice SOP

- Asocierea mai multor factori de risc pentru DZ și boli CV, obezitate (și rezistență la insulină), intoleranță la glucoză și dislipidemie.
- Apneea în somn și steatohepatita (MASLD).
- Risc crescut de tulburări de alimentație, în special alimentație compulsivă (binge eating).

Alte complicatii SOP

- tulburări afective (depresie și anxietate)
- subfertilitate și infertilitate
- hiperplazie endometru/posibil cr endometru

Tratamentul SOP

- **Prima linie de tratament la femeile supraponderale și cu obezitate este scăderea în greutate –**
 - poate normaliza ciclul menstrual și restabili ovulația
 - are beneficii metabolice
- Ulterior, tratamentul va depinde de obiectivul pacientei – dacă își dorește sau nu sarcină.

Femeile care nu își doresc sarcină

- **Contraceptive orale (COC) în tratamentul SOP**
 - **Beneficii non-contraceptive:** reduc dismenoreea, menoragia și anemia; reduc riscul de osteoporoză și de sarcină ectopică; protejează împotriva riscului de cancer endometrial/ovarian.
 - **Efecte adverse:** sângerări menstruale anormale, greață, tensiune mamară, cefalee, modificări de dispoziție.
- **COC și antiandrogeni**
 - Antiandrogenii, în combinație cu COC, se iau în considerare pentru tratamentul hirsutismului **după ≥6 luni de COC și terapie cosmetică fără răspuns satisfăcător.**
 - Pot fi utilizați pentru **androgen-related alopecia.**
 - **Trebuie asociați cu contracepție eficientă** pentru a evita virilizarea fătului masculin.
 - Există risc potențial de toxicitate hepatică – necesită prudență.

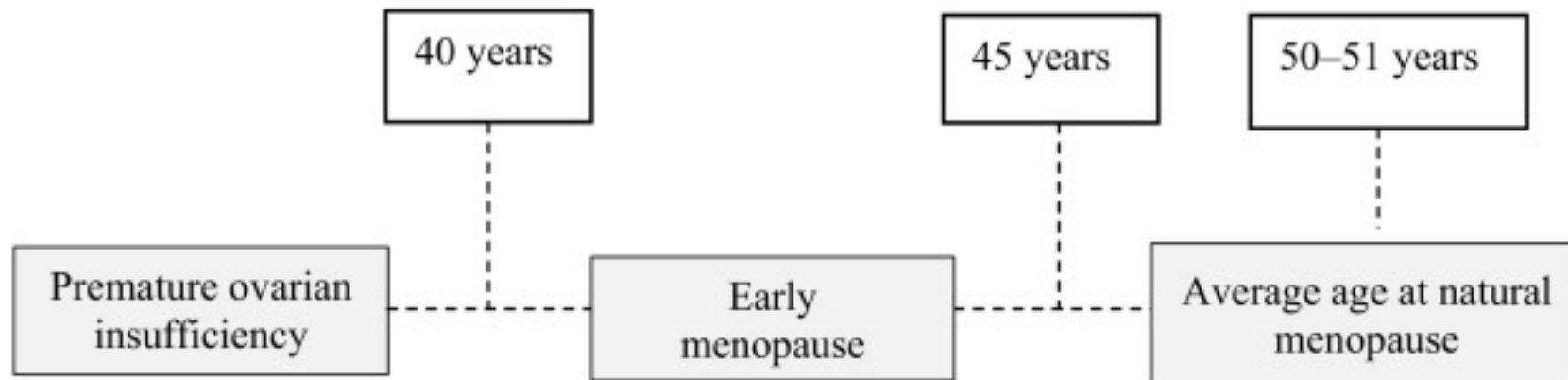
Femeile care își doresc sarcină

- Scădere în greutate la femeile cu obezitate.
- Inducerea ovulației.
- **Prima linie:** Letrozol (inhibitor de aromatază) sau citrat de clomifen.
- **A doua linie:** injecții cu hormon foliculo-stimulant (FSH) sau *drilling* ovarian.
- **A treia linie:** fertilizare in vitro (FIV).



- Menopauza naturală este definită ca încetarea permanentă a menstruațiilor, stabilită retrospectiv după ce o femeie a avut 12 luni de amenoree fără o altă cauză patologică sau fiziologică evidentă.
- Menopauza apare la o vârstă mediană de 51 de ani.
- Aceasta reflectă epuizarea completă sau aproape completă a foliculilor ovarieni, rezultând în ↓ estrogen și ↑ FSH.

- Menopauza naturală între **40 și 45** de ani este considerată „**menopauză precoce**”.
- Menopauza naturală înainte de **40** de ani este definită ca „**insuficiență ovariană primară**”.
- **Perimenopauza** reprezintă perioada de tranziție după anii reproductivi, dar înainte de instalarea menopauzei, și se caracterizează prin *cicluri menstruale neregulate, modificări endocrine și simptome precum bufeurile*.



Factori care influențează vârsta instalării menopauzei

- **Genetici** – studierea genomului a identificat mai multe regiuni asociate cu vârsta la menopauză.
- **Fumatul** — vârsta menopauzei este redusă cu aproximativ 2 ani la femeile care fumează.
Etnia — menopauza naturală apare mai devreme la femeile hispanice și mai târziu la femeile japonezo-americiane, comparativ cu cele caucaziene.
Alți factori – DZ tip 1, munca în ture de noapte etc.

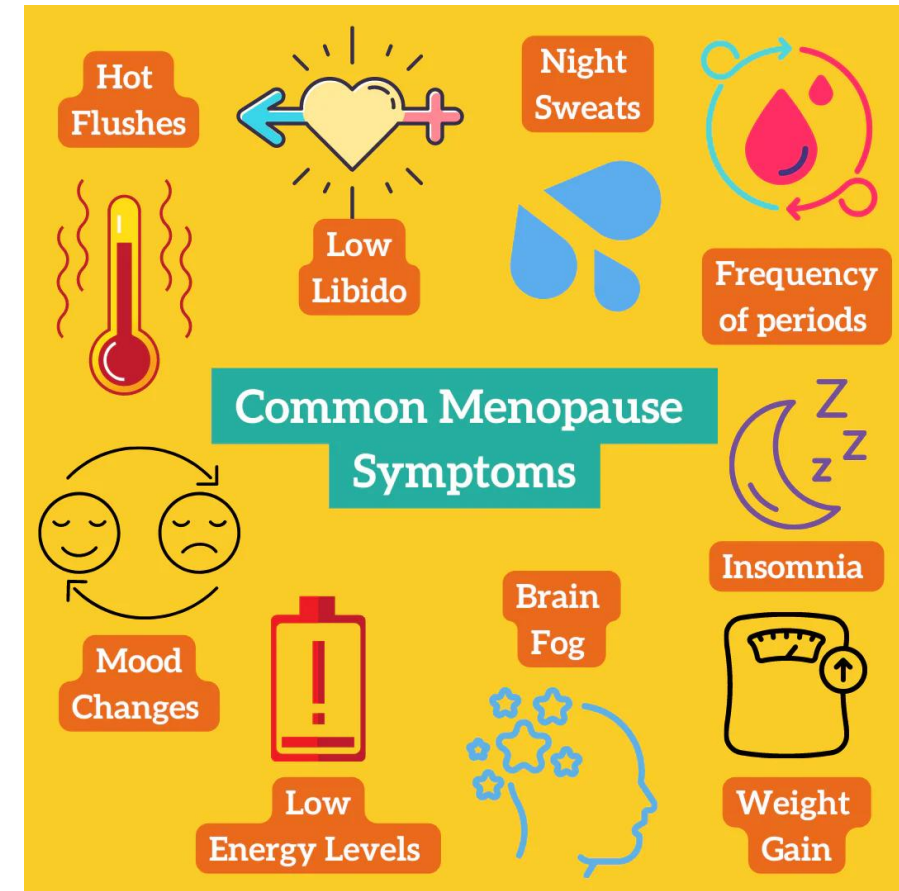
Tablou clinic



- **Bufeuri – 80% dintre femei**
- Bufeurile sunt generalizate, durează 2–4 minute, sunt adesea însoțite de transpirații abundente, uneori urmate de frisoane și o senzație de anxietate. Apar de obicei de mai multe ori pe zi. Bufeurile sunt deosebit de frecvente noaptea.
- Bufeurile sunt mediate de *disfuncția termoreglării la nivel hipotalamic* și sunt induse de scăderea estrogenilor.
- **Administrarea de estrogen restabilește termoreglarea și oprește bufeurile.**

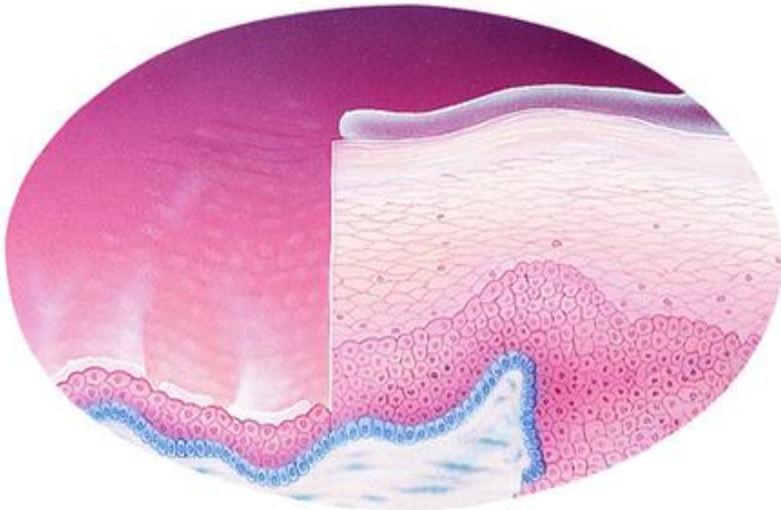
Tablou clinic

- Tulburări de somn 40-50%
- Depresie
- **Modificări cognitive** (uitare, dificultăți în găsirea cuvintelor, „ceață mentală”).
- Dureri și rigiditate articulară - 50-60 %
- Durere și sensibilitate mamară
- Migrene menstruale

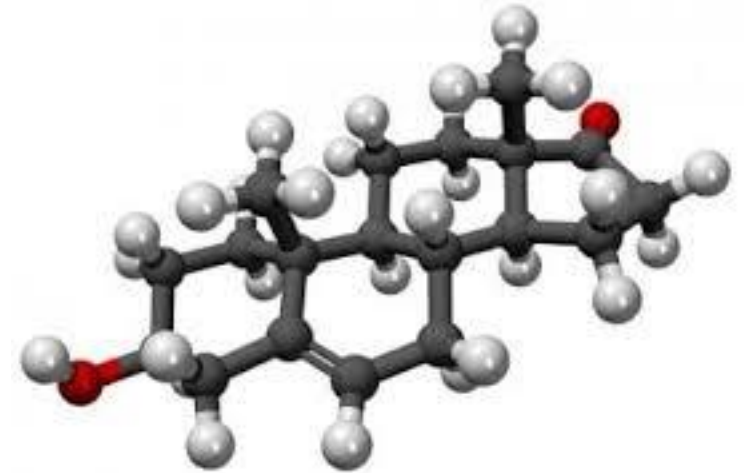


Tablou clinic

- **Sindromul genitourinar al menopauzei** (scăderea lubrifierii vaginale, disfuncție sexuală, infecții urinare recurente etc) -
 - **Aceste simptome răspund la terapia vaginală cu estrogen și androgen (DHEA).**



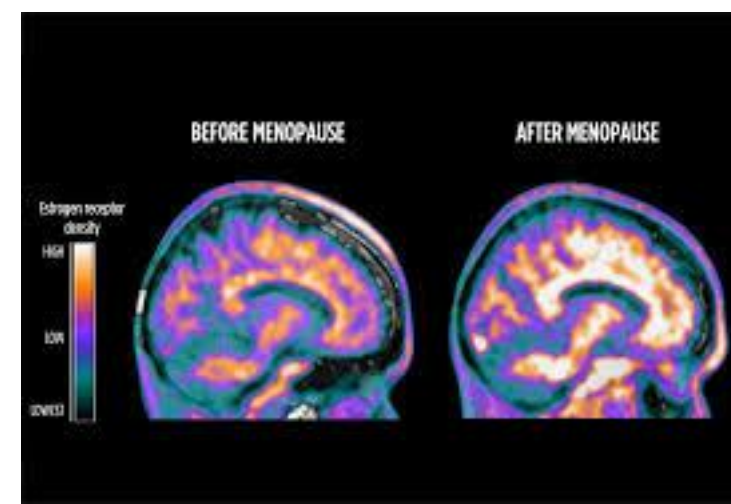
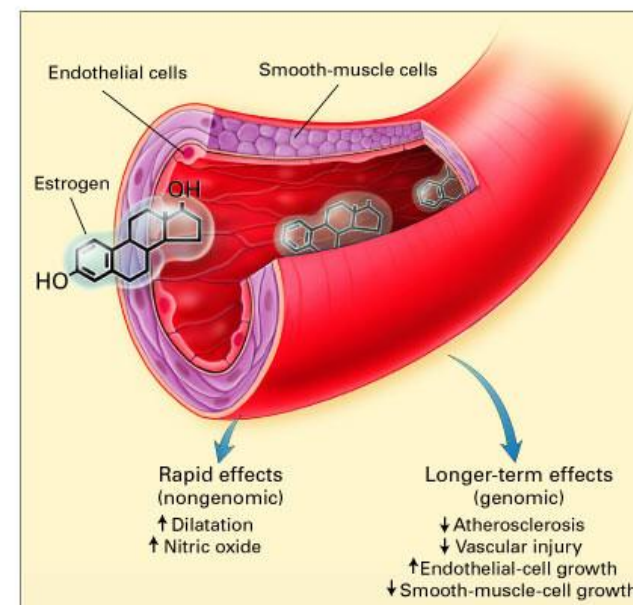
Modificări ale epiteliului vaginal de la perioada reproductivă (dreapta) la menopauză (stânga).



Ball-and-stick model of the dehydroepiandrosterone molecule.

Consecințele pe termen lung ale deficitului de estrogen

- Pierderea masei osoase
- Boli cardiovasculare
- Demență (?)
- Modificări ale pielii
- Afectarea echilibrului
- Osteoartrite
- Compoziția corporală



Diagnostic



- La femeile cu vârsta **peste 45 de ani**, diagnosticul tranziției menopauzale sau „perimenopauzei” se bazează pe modificarea intervalului dintre menstruații, cu sau fără simptome menopauzale.
- Un nivel seric crescut al FSH **nu** este necesar pentru stabilirea diagnosticului.
- Menopauza se diagnostichează după 12 luni de amenoree, în absența altor cauze biologice sau fiziologice.



Diagnostic

- La femeile cu vârstă între **40 și 45** de ani, diagnosticul tranziției menopauzale sau al menopauzei precoce se face la fel ca la femeile peste 45 de ani, cu excepția faptului că ***trebuie excluse mai întâi alte cauze ale disfuncției ciclului menstrual***
- (de ex., **hCG, PRL, TSH**).
- Femeile **sub 40** de ani care prezintă modificări ale intervalului dintre menstruații și simptome menopauzale **nu** trebuie diagnosticate cu tranziție menopauzală sau menopauză.
Acestea au **insuficiență ovariană primară**.

DIAGNOSTIC DIFERENTIAL

- Hipertiroidism
- Sarcina
- Hiperprolactinemia
- Feocromocitoma
- Malignitate
- Medicatie (SSRI, antidepresante triciclice)

Terapia hormonală în menopauză (MHT)

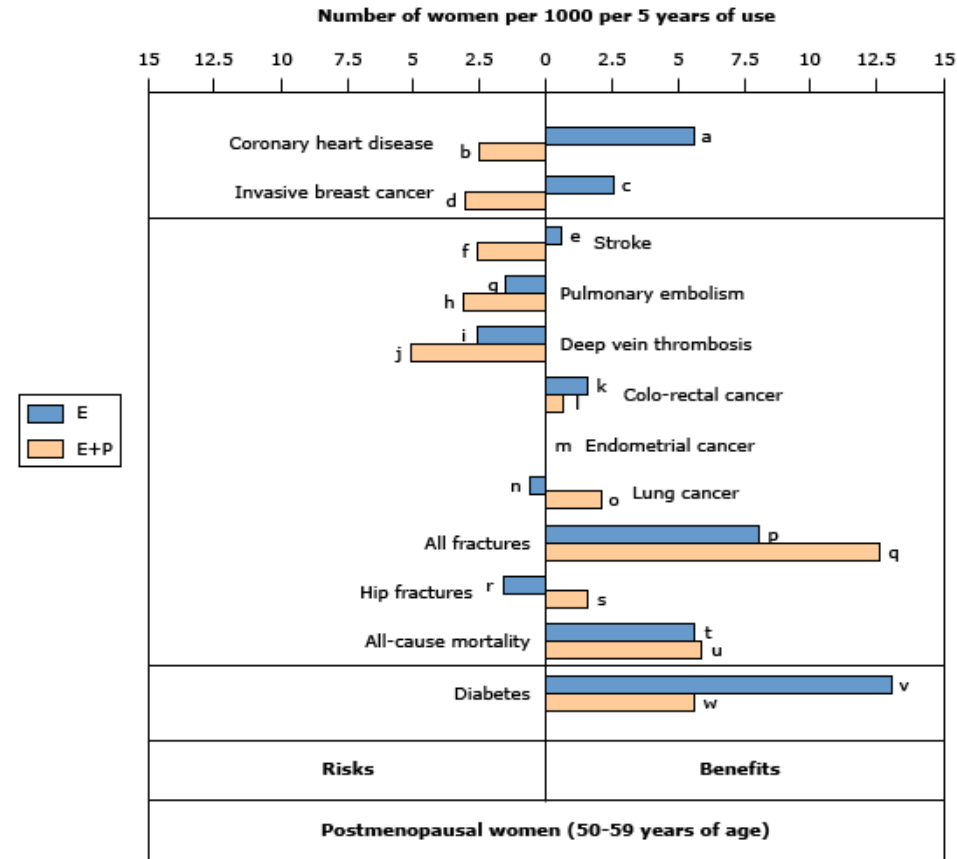
European Journal of Endocrinology, 2025, 193, G49–G81 Advance access publication 13 October 2025 Clinical Practice Guideline <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvaf206>

- ❖ **Pentru ameliorarea simptomelor vasomotorii sau altor simptome climacterice.**
Simptomele care răspund la estrogen includ tulburările de somn, depresia/anxietatea și, în unele cazuri, durerile articulare.
- ❖ **La femeile fără simptome de perimenopauză/menopauză, cu vârsta sub 60 de ani, inițierea terapiei hormonale de substituție poate fi luată în considerare pentru protecția osoasă.**
- ❖ **Femeile ar trebui, informate că MHT previne pierderea masei osoase și reduce riscul de fracturi și poate avea efecte pozitive asupra sistemului cardiovascular.**

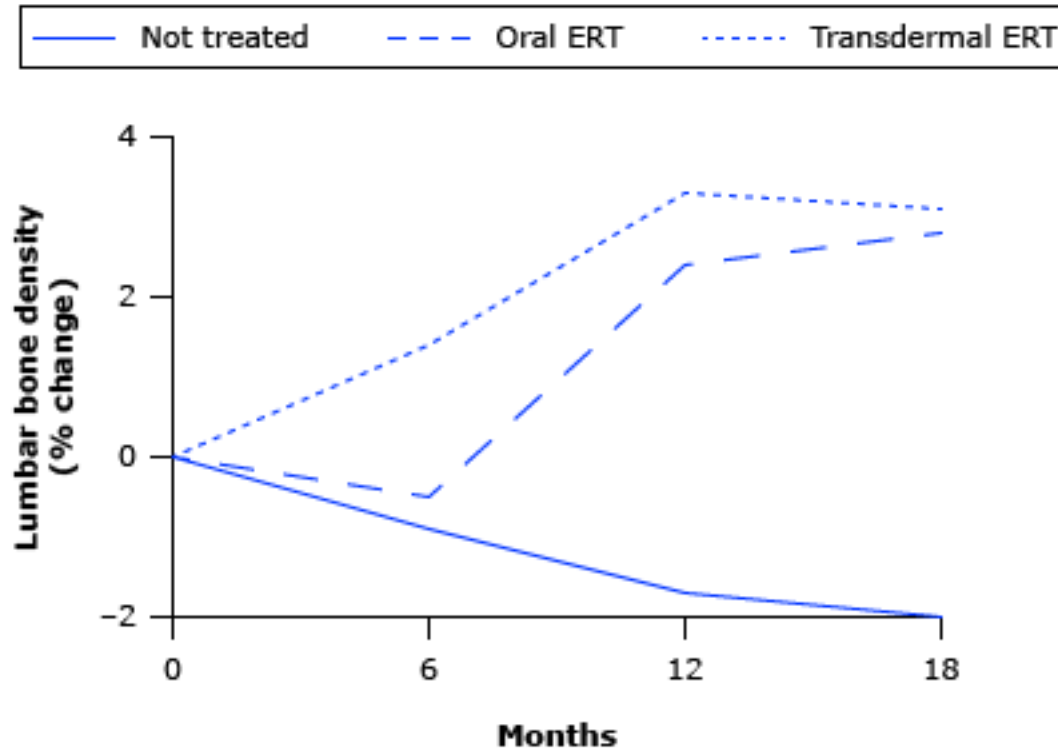


- Terapia hormonală menopauzală (MHT) este recomandată femeilor sănătoase*, peri- sau postmenopauzale, care se află în primii 10 ani de la instalarea menopauzei (sau au < 60 de ani).
- Pentru majoritatea femeilor, **beneficiile MHT depășesc riscurile.**
- * DZ compensat, HTA controlată, dislipidemie tratată (Estrogenul **transdermic** este opțiunea **preferată**).

Risks and benefits of menopausal hormone therapy (MHT)



Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015.



Percent changes in lumbar spine bone density in postmenopausal females treated with transdermal or oral ERT or not treated. Each estrogen regimen led to an equivalent increase in bone density that was statistically different from the loss of bone in untreated females.

Terapia hormonală în menopauză (MHT)

- Pentru femeile cu uter intact care încep terapia hormonală (MHT) și necesită un progestativ, **progesteronul micronizat** este progestativul de primă linie.
- Este eficient în prevenirea hiperplaziei endometriale.
- Este metabolic neutru.
- Nu pare să crească riscul de cancer mamar sau de boală coronariană.



Terapia hormonală în menopauză (MHT)

- *Recomandările pentru durata utilizării: atât timp cât femeia și medicul ei consideră că **beneficiile depășesc riscurile** pentru ea.*
- Toate tipurile și rutele de administrare a estrogenilor sunt la fel de eficiente pentru bufeuri.
- 17-beta estradiol este preferat altor tipuri de estrogeni (cum ar fi estrogenii conjugați de origine ecvină), deoarece este identic din punct de vedere structural cu principalul estrogen secretat de ovar.
- Ruta transdermică este deosebit de importantă la femeile cu **hipertrigliceridemie, boală activă a vezicii biliare sau trombofilii cunoscute.**

Continuarea terapiei hormonale (MHT) la femeile de peste 60 de ani.

Recomandăm să fie luate în considerare:

- *efectele asupra simptomelor vasomotorii și/sau altor simptome climacterice*
- *modificarea raportului beneficiu–risc odată cu vârsta*
- *impactul asupra sănătății osoase*
- *preferințele personale (Good Clinical Practice)*

Vârsta, luată izolat, **nu ar trebui să fie un motiv unic pentru întreruperea MHT.**

Contraindicații pentru MHT

- Istoric de cancer mamar
- Boală coronariană
- ATCD de tromboembolism venos (VTE) sau AVC
- Boală hepatică activă
- Persoane cu risc crescut pentru aceste complicații

Farmacoterapie non-hormonală

- SSRIs (paroxetina, citalopram)
- Inhibitori ai recaptării serotonin-norepinefrinei (venlafaxina)
- Anti-epileptice (gabapentina)

Terapii complementare si alternative

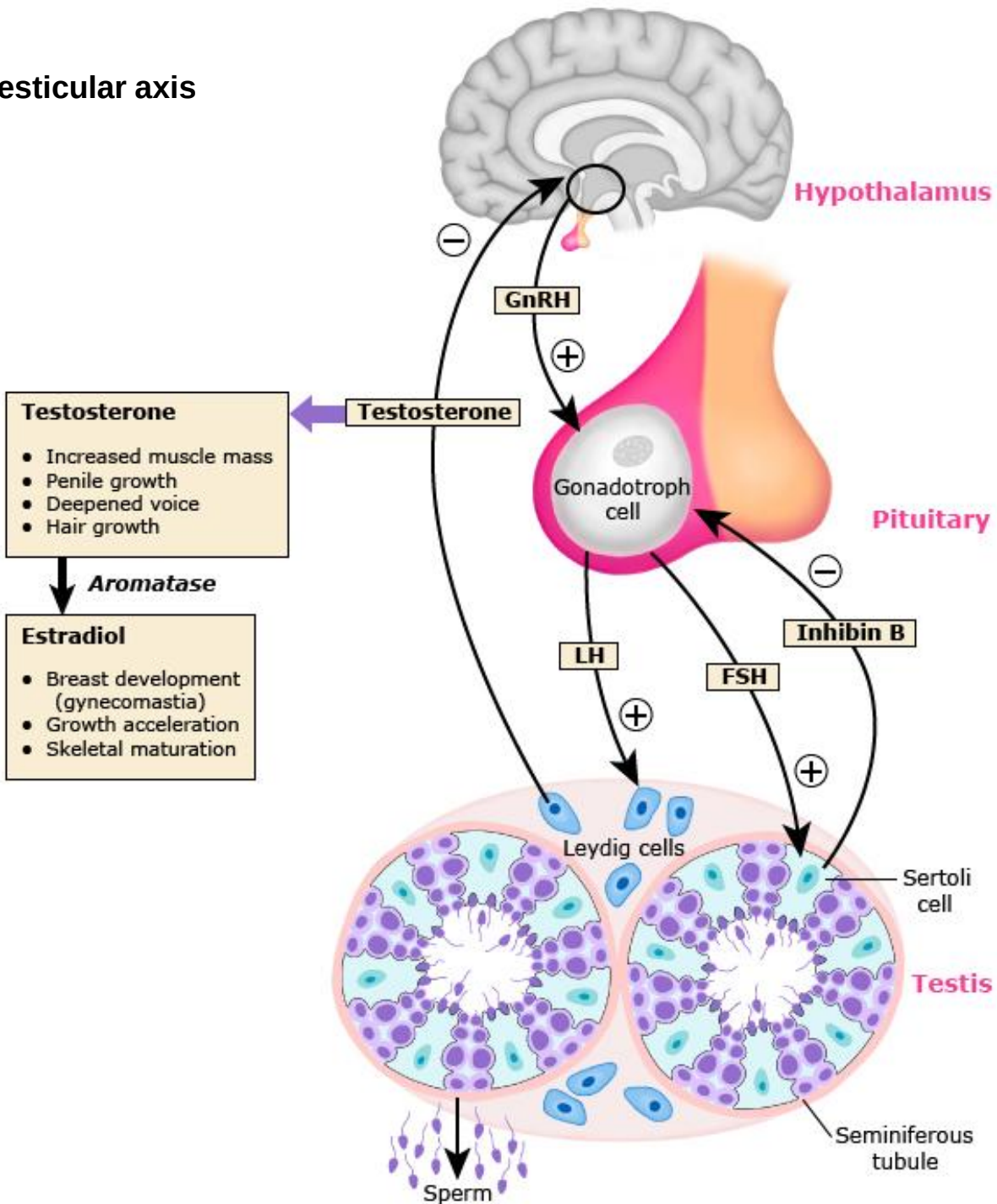
- **Fitoestrogeni** – se găsesc în cantități mari în boabele de soia, năut și linte, dar și în semințe de in, cereale, fructe și legume.
- ***Cimicifuga racemosa***
- **Scădere în greutate**
- **Terapie cognitiv-comportamentală (CBT)**

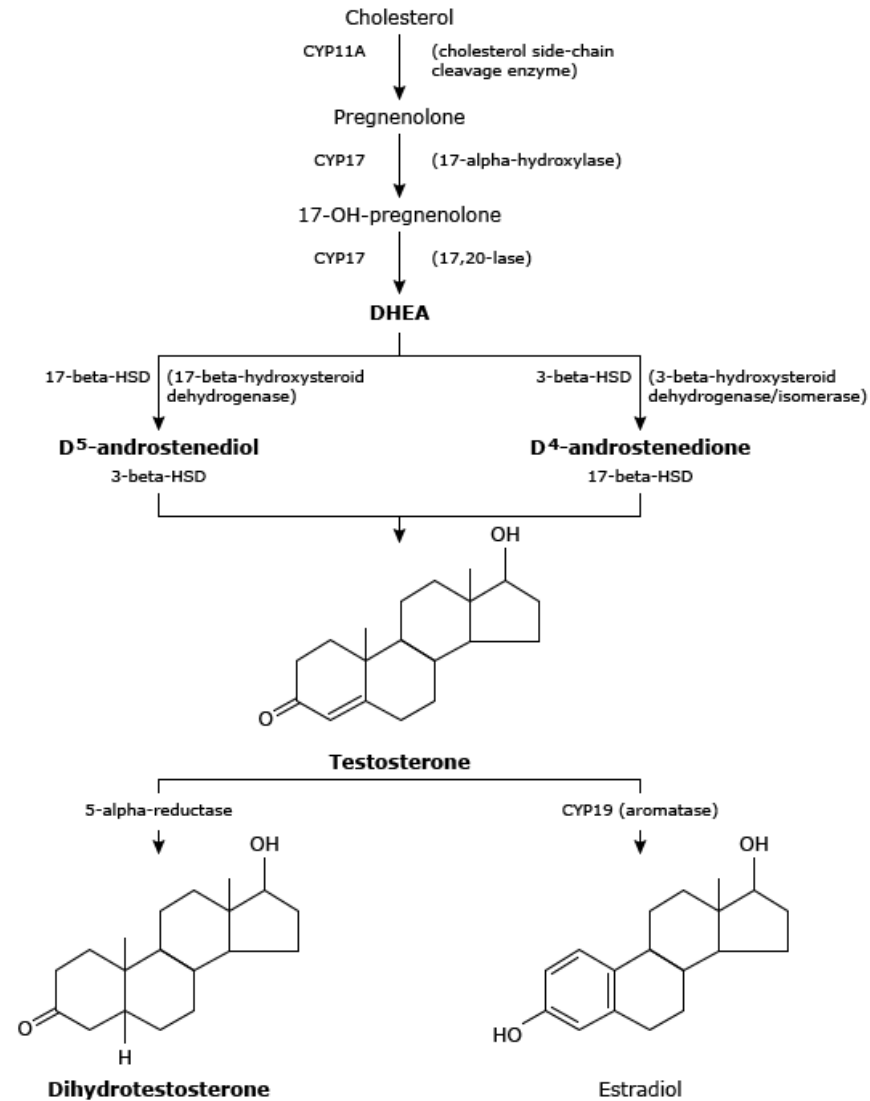
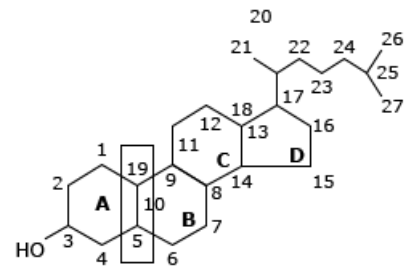
Male hypogonadism

Learning objectives

- Hypothalamic-pituitary-testicular axis
- Testosterone physiology and action
- Definition and causes of hypogonadism
- Diagnosis of hypogonadism
- Available treatments for hypogonadism
- Primary hypogonadism - Klinefelter Syndrome

Hypothalamic-pituitary-testicular axis





MECHANISMS OF TESTOSTERONE ACTION

testosterone

- Direct bind to androgen receptor (AR)
- **Source:** testis, adrenals (small amount).
- Daily production: 5-7 mg
- Pulsatile secretion under LH control

testosterone

- Conversion to **DHT** by **5- α reductase**
- Binds to AR
- **Role:** For action on external genitalia, prostate growth and sexual hair
- **Source: extratesticular (most)** skin, liver, testis.
- T:DHT=10-15:1

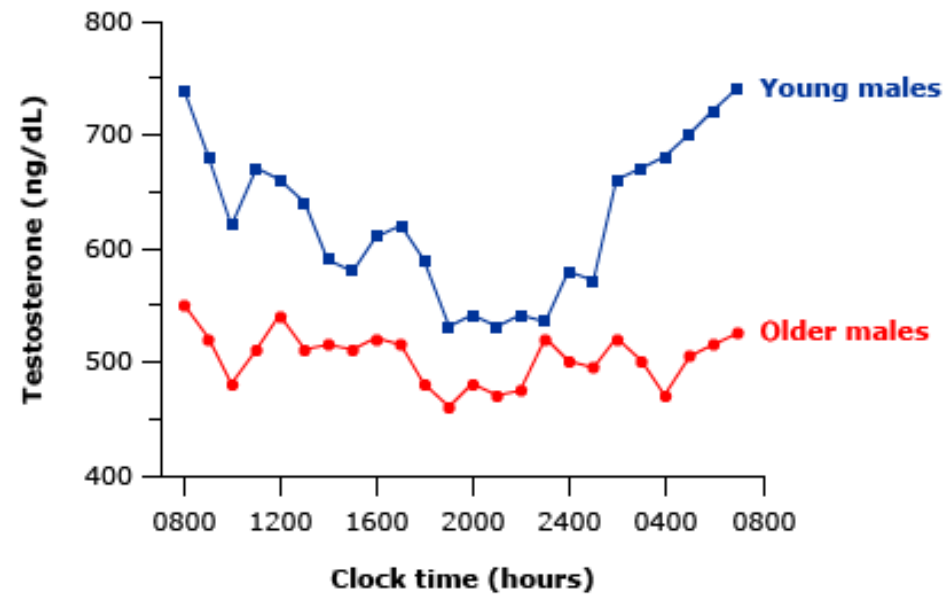
testosterone

- Conversion to **estradiol** by **aromatase**
- Binds to ER
- **Source:** adipose tissue (most), skin, bone, brain, testis (20%).
- **Role:** bone growth and density, body fat, sexual function.

Testosterone transportation

- 0.5-3 % is free (unbound)
- > 50 % bounds to albumin = bioavailable T (easily dissociates from A.)
- 44 % bounds to SHBG (NOT bioavailable, NOT active).

Diurnal pattern of testosterone secretion



Androgen action in men

- Normal development of the fetal male phenotype during embryogenesis
- Regulation of gonadotropin secretion by the hypothalamic-pituitary system
- Stimulation of sexual maturation at puberty and maintenance during adulthood
- Initiation and maintenance of spermatogenesis
- Normal sexual function, including *normal libido, erectile function, and sexual satisfaction*

Androgen action in men

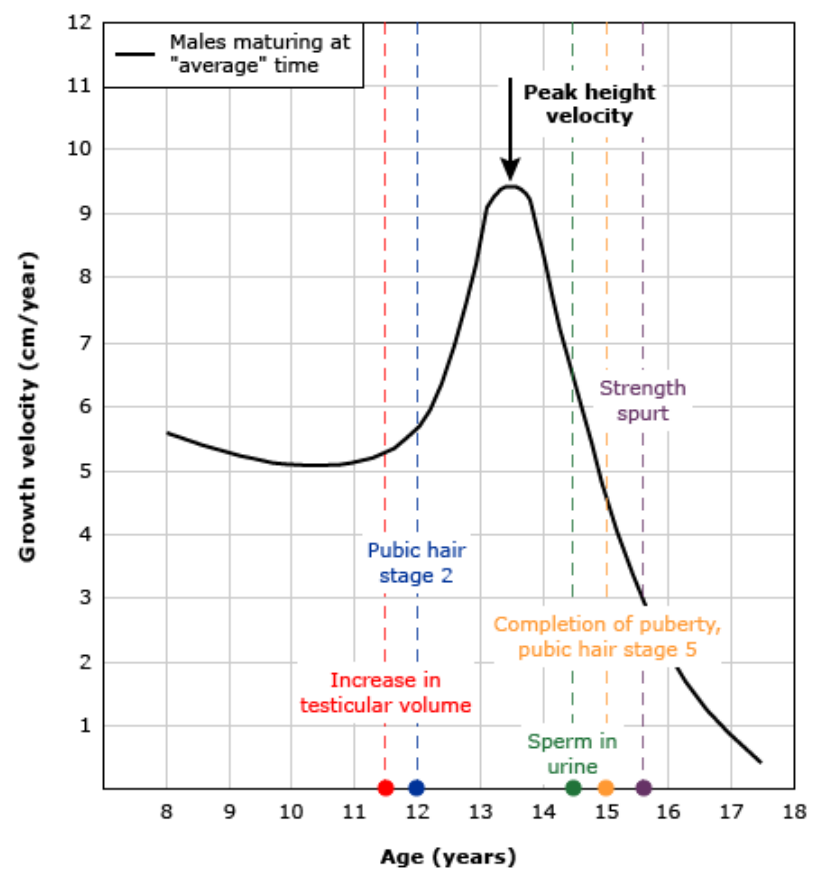
- Increasing muscle mass and bone mass at puberty and maintenance during adulthood
- Closure of long-bone epiphyses resulting in cessation of growth at puberty
- Maintenance of lower fat mass (compared with women and hypogonadal men)
- Increasing and maintenance of erythropoiesis and hematocrit

Structure of the testis

- *Interstitial compartment* - **Leidig cells** – testosterone.
- *Seminiferous tubule compartment* (80 - 90 % of testicular volume) – **Sertoli cells** – inhibin B and germ cells in various stages of spermatogenesis.



Prader orchidometer for measuring testicular size. Each bead is labeled with its volume, ranging from 1 to 25 mL. Prepubertal sizes are 1 to 3 mL, pubertal sizes are 4 to 12 mL, adult sizes are 12 to 25 mL.



Hipogonadismul masculin

Hipogonadismul masculin se referă la scăderea uneia sau ambelor funcții majore ale testiculelor:

producția de spermatozoizi

și/sau

producția de testosteron

Cauzele hipogonadismului masculin

Hipogonadism primar (disfuncția testiculelor)

- **Anomalii congenitale:**
 - sindrom Klinefelter
 - alte anomalii cromozomiale
 - mutații în genele receptorului FSH/LH
 - Criptorhidism
- **Patologii dobândite:**
 - iradiere
 - agenți alchilanți
 - Infecții (oreion)
 - Ketoconazol
 - toxine de mediu
 - traume, torsiunea testiculară
 - autoimunitate
 - patologii sistemice cronice (ciroză, IRC)
 - idiopatic

Hipogonadism secundar (disfuncție hipotalamică/pituitară)

- *Congenital:*

Deficit izolat de GnRH

Fără anosmie

Cu anosmie (sindrom Kallman)

Asociat cu hipoplazie adrenală congenitală

Deficit de GnRH asociat cu retard mental/obezitate

Sindrom Laurence-Moon-Biedl

Sindrom Prader-Wili

Forme idiopatice de multiple deficiențe ale hormonilor hipofizei anterioare

- **Dobândit:**

Tumori, traumatisme CC, apoplexie pituitară

Deficit gonadotrop “funcțional”

Hipotiroidism, hiperPRLe mie, diabet, boala Cushing

Post-androgen abuse

Marijuana, opioide, steroizi anabolici, glucocorticoizi

Clinical picture

- Failure to undergo or complete puberty
- Decrease in energy
- Decrease in libido
- Decrease in muscle mass
- Decrease in body hair
- Hot flashes
- Gynecomastia
- Infertility

Signs and symptoms of adult male hypogonadism

	Prepubertal onset		Postpubertal onset	
	Primary	Secondary	Primary	Secondary
Symptoms				
Low energy	+	+	+	+
Low libido	+	+	+	+
Physical findings				
Small testes	+	+	+	±
Small phallus	+	+	-	-
Decreased body/facial hair	+	+	±	±
Decreased muscle mass	+	+	±	±
Eunuchoid proportions	+	+	-	-
Gynecomastia	+	±	+	-

Symptoms and physical findings in adults who have untreated hypogonadism grouped by whether the hypogonadism is of prepubertal or postpubertal onset and whether it is primary or secondary.

Diagnosis

- A morning serum **total testosterone** 8 - 10 am.
- If a man is suspected of having an abnormality in testosterone binding to SHBG, measurement of *free testosterone by equilibrium dialysis* should be performed.
- The 2 most common situations of abnormal T binding :
 - ✓ Obesity – ↓ SHBG
 - ✓ Aging – ↑ SHBG

Diagnosis

- If the testosterone is subnormal, **it should be repeated**, and serum LH and FSH concentrations should be measured to distinguish primary from secondary hypogonadism.
- A semen analysis is also part of the evaluation of hypogonadism if the patient is pursuing fertility or has been diagnosed with infertility.

Diagnosis

- The patient has primary hypogonadism if T and/or the sperm count are ↓ and the serum LH and/or FSH concentrations are ↑.
- The patient has secondary hypogonadism if the T and/or the sperm count are ↓ and the serum LH and/or FSH concentrations are ↓.

Additional tests

Possible causes:

- ❑ Ask and examine for clues to possible causes of hypogonadism (see the slide 'causes of hypogonadism')...
- ❑ Anosmia or hyposmia suggests Kallmann syndrome
- ❑ Peripheral vision abnormalities suggest a mass lesion in the pituitary gland or hypothalamus.

Additional tests

- Karyotype
- **Pituitary function testing** (cortisol at 8 AM and free T4, prolactin)
- Pituitary MRI
- **Genetic testing** (*ANOS1, KISS1R, GNRHR etc*)

Differential diagnosis

Primary hypogonadism

- ❖ A greater fall in sperm production than in testosterone secretion
- ❑ The seminiferous tubules are damaged to a greater degree than the Leydig cells.
- ❖ Associated with gynecomastia, because $\uparrow$ FSH and LH stimulate testicular aromatase, which increases the conversion of T to E.

Secondary hypogonadism

- ❖ Similar decrease in sperm and testosterone production
- ❑ The primary reduction in LH secretion results in a $\downarrow$ in testicular testosterone production and, therefore, in intratesticular testosterone, which is the principal hormonal stimulus to sperm production.

Treatment

The following recommendations are consistent with the *Endocrine Society Clinical Practice Guidelines*:

Testosterone replacement therapy is recommended in men who are hypogonadal (clinical symptoms and signs consistent with testosterone deficiency and a subnormal morning (8 to 10 AM) serum testosterone concentration on **3 separate occasions**).

Choice of testosterone regimen

- **Transdermal** testosterone is recommended for most hypogonadal men, especially **a gel**, because it usually produces normal serum T and most patients find it the most convenient.
- Some men prefer **injections** of long-acting testosterone esters because of the freedom from daily application.

Choice of testosterone regimen

- **Oral** alkylated androgens (methyltestosterone) are associated with **adverse liver effects**.
- **Oral** testosterone undecanoate, a product that bypasses the first-pass hepatic effect, includes a boxed warning about possible **increases in BP and CV events** (MI, stroke).

Potential adverse effects

- Prostate cancer screening in men > 50 y.
- Benign prostatic hyperplasia (BPH)
- Erythrocytosis
- Venous thromboembolism
- Cardiovascular risks
- Skin irritation

Contraindications to use

- Prostate cancer
- Breast cancer
- Hematocrit > 50 %
- Severe and untreated sleep apnea
- Uncontrolled heart failure

Klinefelter syndrome

- Klinefelter syndrome is the most common cause of primary hypogonadism.
- The prevalence of Klinefelter syndrome is 1 to 2.5 per 1000 boys and men (0.1 to 0.25 %).
- Only 25 to 50 % of patients with Klinefelter syndrome are diagnosed during their lifetimes.

Klinefelter syndrome

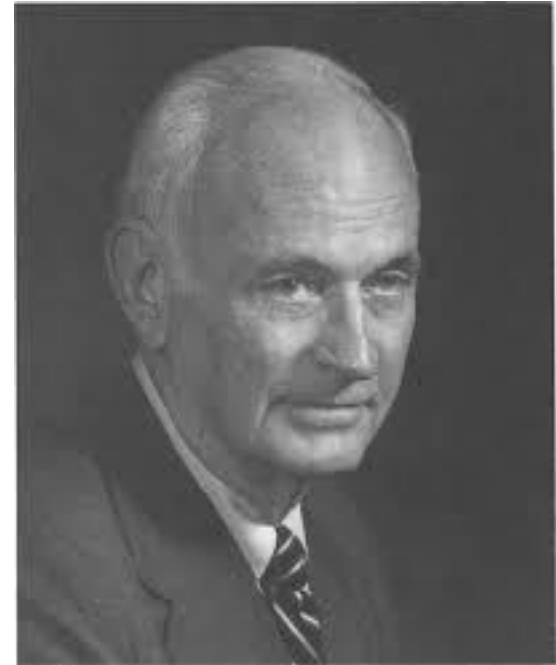
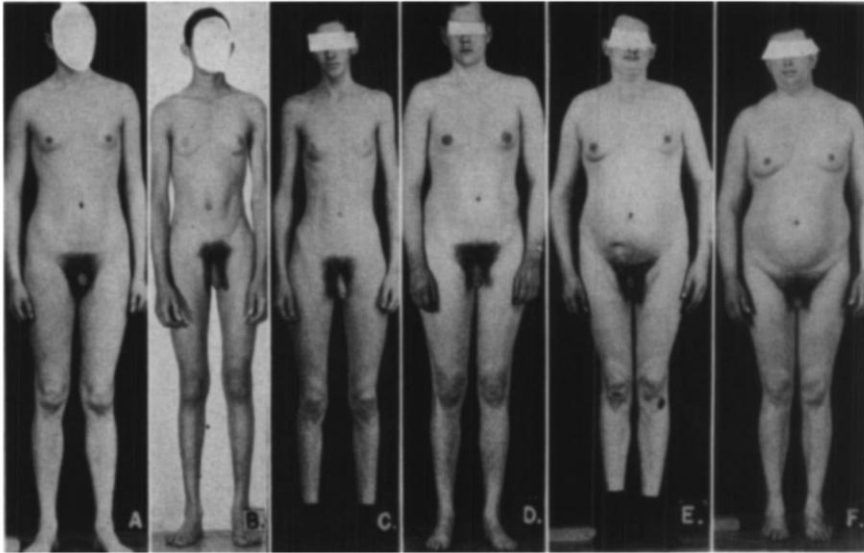


Fig. 1. MASCULINE BODY CONFIGURATIONS and relatively normal development of the accessory sexual organs, except for the breasts. A, *case 1*; B, *case 2*; C, *case 3*; D, *case 6*; E, *case 8*; F, *case 9*.

From: Syndrome Characterized by Gynecomastia, Aspermatogenesis without A-Leydigism, and Increased Excretion of Follicle-Stimulating Hormone. HARRY F. KLINEFELTER, JR., EDWARD C. REIFENSTEIN, JR., M.D. AND FULLER ALBRIGHT, M.D., November 1942, The Journal of Clinical Endocrinology.

Pathogenesis

- Klinefelter syndrome results from supernumerary X chromosomes in an XY male ($X_{1+n}Y$).
- 80 - 90 % - 47,XXY. The extra X chromosome is due to maternal or paternal meiotic nondisjunction of the X chromosome during gametogenesis (ova or sperm production).
- 10 % have mosaicism (47,XXY/46XY) with 47,XXY present in some tissues and the normal karyotype in other tissues. Mosaic Klinefelter syndrome is due to post-fertilization mitotic nondisjunction during early fetal development.
- Very rarely, men may have more than two X chromosomes (eg, 48,XXXY).

Clinical picture

Children:

- Learning disability > 75 %
- Delayed speech development > 40 %
- Autism spectrum disorder 30-50 %
- Psychiatric disorder > 25 % (anxiety, depression)
- ↓ penis size 10 -25 %
- Cryptorchidism 25-40 %

Clinical picture

Puberty

- They do not begin or complete pubertal development :
 - ✓ failure of testes to grow normally
 - ✓ incomplete virilization (scant pubic and facial hair)
 - ✓ gynecomastia
 - ✓ tend to be taller than expected based on mid-parental height and have legs that grow out of proportion to arm length.

Clinical picture

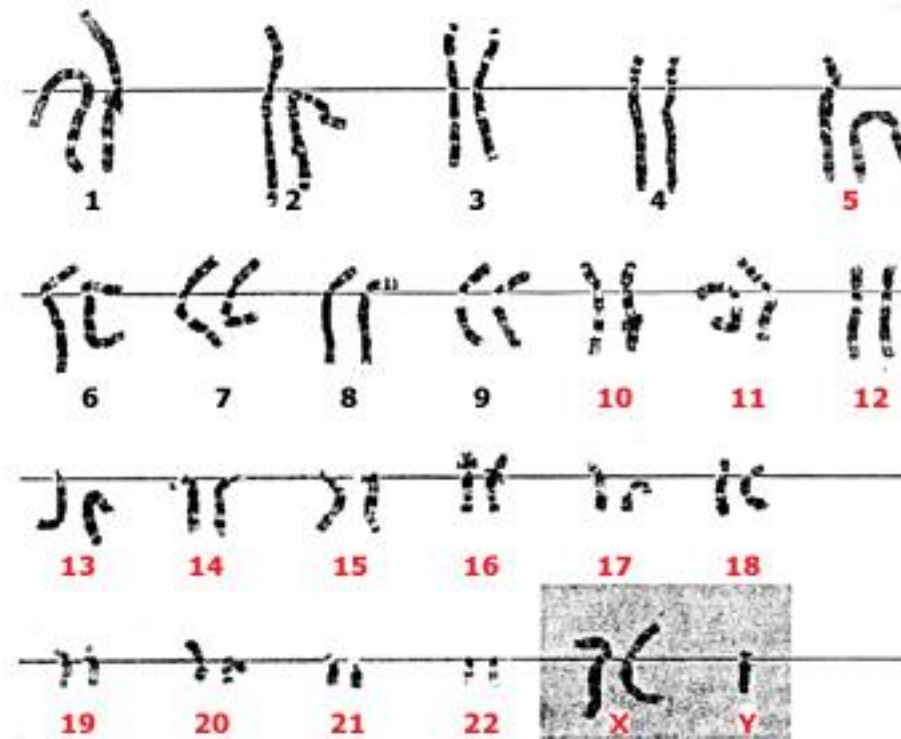
Adults

- ✓ Infertility due azoospermia
- ✓ Signs and symptoms of androgen deficiency (gynecomastia, sexual dysfunction, or osteoporosis).
- ✓ Very small, firm testes (≤ 4 cc each) due to progressive fibrosis and destruction of both functional (steroidogenic and spermatogenic) compartments of the testes.

Morbidities in Klinefelter syndrome

- Metabolic syndrome 40-50 %
- Type 2 DM 10-40 %
- Osteoporosis 40 %
- Tremor (Parkinson-like syndrome) > 25 %
- Psychiatric disorder (anxiety and depressed mood) > 25 %

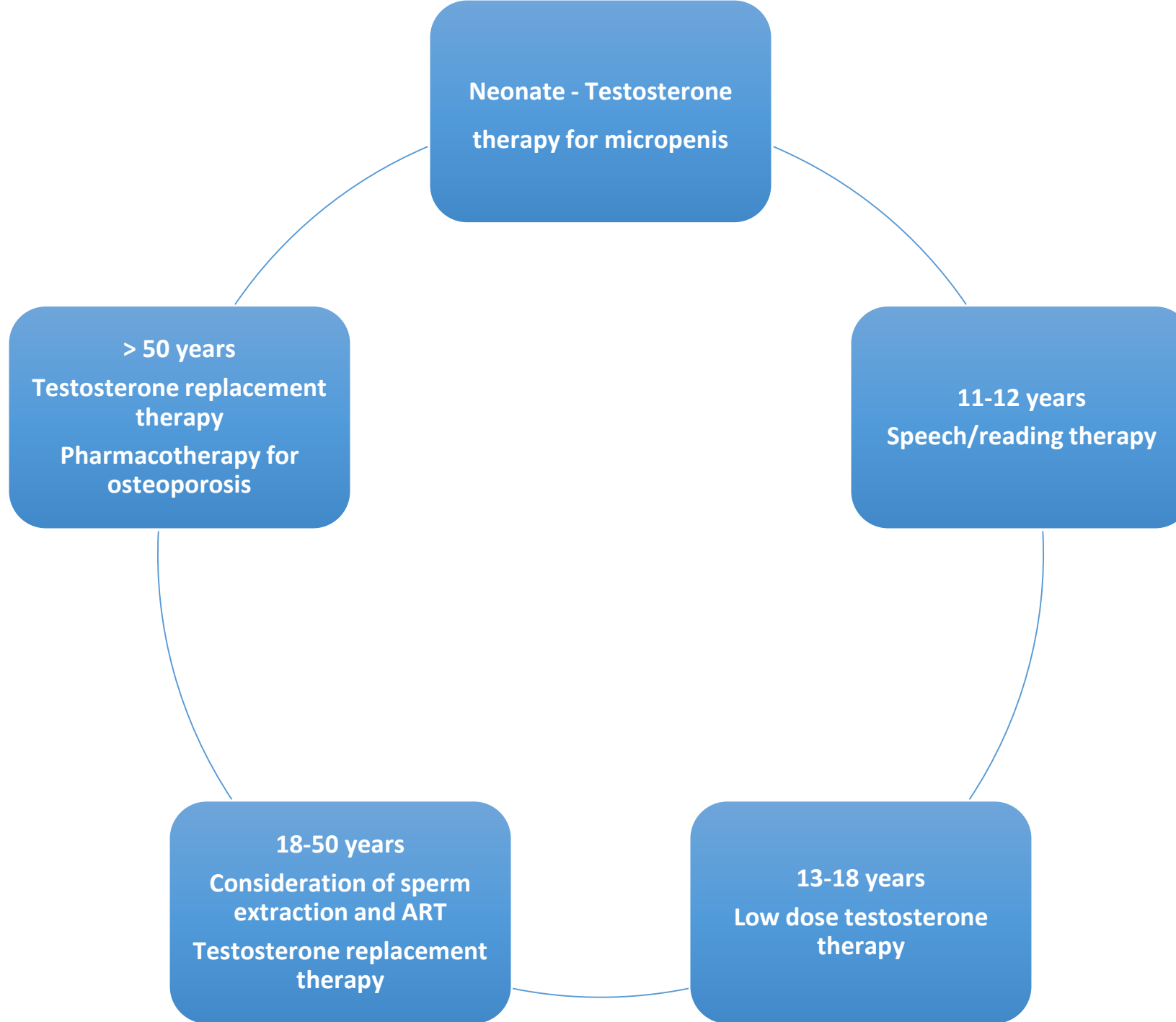
Diagnosis – sex chromosome karyotyping of serum white blood cells



Management

☐ Informing the patient and family about the diagnosis.

- The diagnosis must be provided in a *sensitive* manner that discloses the *genetic* basis
- Inform that *it is not inherited*
- Say that is *no fault* of either parent or of the patient.
- Inform about potential consequences: a very high likelihood of *permanent androgen deficiency and infertility*.



Cryptorchidism

Cryptorchidism by definition suggests a hidden testis: a testis that is not within the scrotum and does not descend spontaneously into the scrotum by 4 months of age.

Cryptorchidism is the most common congenital abnormality of the genitourinary tract.

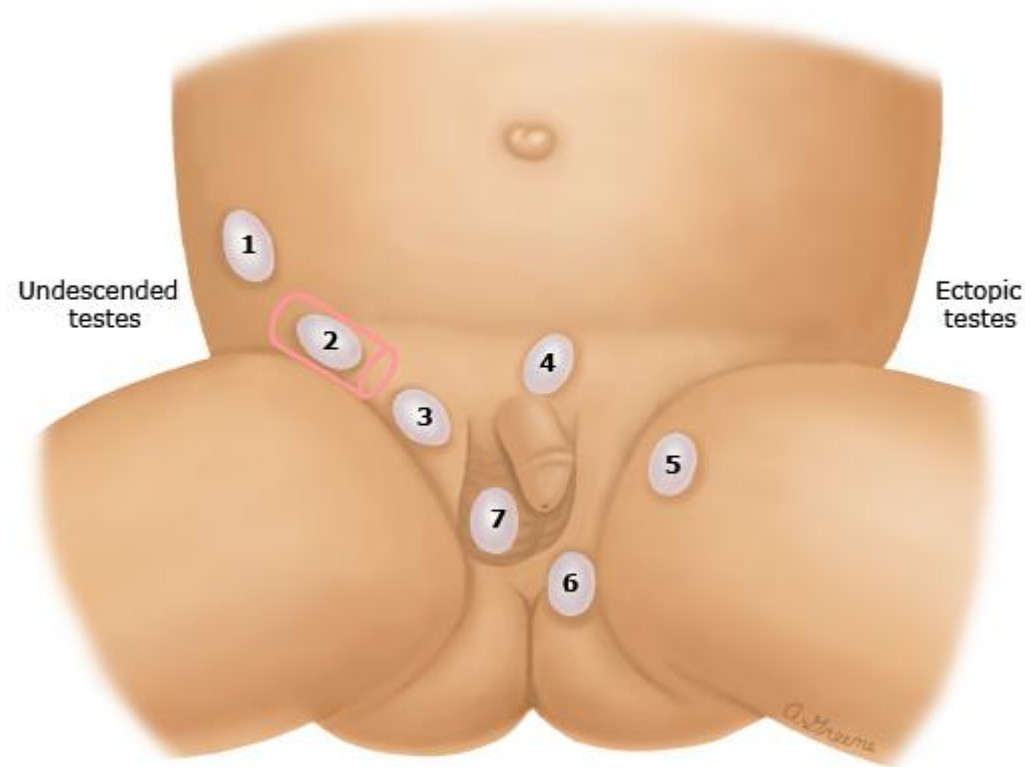
Cryptorchid testes may be absent or undescended.

Cryptorchidism

Absent testis – An absent testis may be due to agenesis or atrophy secondary to intrauterine vascular compromise (eg, prenatal testicular torsion), also known as the "vanishing testis syndrome" or testicular regression syndrome. Boys who have bilaterally absent testes have anorchia

Undescended testes – True undescended testes stop short along their normal path of descent into the scrotum.

Ectopic testes – Ectopic testes descend normally through the external ring, but then are diverted to an aberrant position.



Undescended testes may be located in the abdomen (1), inguinal canal (2), and suprapubic (prepubic) regions (3). Ectopic testes may be located in the suprapubic (penile) region (4), femoral region (5), perineal region (6), and contralateral hemiscrotum (7).

PATHOGENESIS

The mechanisms responsible for normal testicular descent are not well understood.

The intra-abdominal phase of descent is thought to be *androgen-independent*.

Passage through the inguinal canal, which begins in the 28th week of gestation, is believed to result from *interaction between mechanical, hormonal, and neurotransmitter effects*.

Changes in abdominal pressure, patency of the processus vaginalis, gubernacular regression, androgens, gonadotropins, müllerian inhibiting substance (MIS), and calcitonin gene-related peptide are all thought to play a role.

EPIDEMIOLOGY AND RISK FACTORS

2 - 5 % of full-term and 30 % of premature male infants are born with an undescended testis.

Most undescended testes descend spontaneously by the age of 3-4 months.

Risk factors for undescended testes:

- prematurity
- being small for gestational age at birth
- birth weight <2.5 kg
- prenatal exposure to endocrine-disrupting chemicals (eg, diethylstilbestrol, pesticides)

COMPLICATIONS AND SEQUELAE

- Inguinal hernia
- Increased risk of testicular torsion and testicular trauma
- Subfertility
- Malignant transformation

Treatment

Surgical treatment of congenitally undescended testes is recommended as soon as possible after 4 months of age and definitely should be completed before the child is 2 years old.

Long-term follow-up

Boys who have undergone treatment for undescended testes have an increased risk of testicular cancer.

They should be taught how to perform testicular self-examination during adolescence and instructed to perform the examination monthly, in agreement with the recommendations of the American Urologic Association.