

GINECOLOGIE
ENDOCRINOLOGICĂ

GINECOLOGIE ENDOCRINOLOGICĂ. Ediția a IV-a
Petrache Vârtej, Ioana Virtej, Cătălina Poiană
Copyright © 2000, 2003, 2010, 2014 – Editura ALL

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României
VÂRTEJ, PETRACHE
GINECOLOGIE ENDOCRINOLOGICĂ / Petrache Vârtej. –
Ed. a 4-a, rev. și completată. – București: Editura ALL, 2014
Bibliog.
ISBN 978-606-587-287-5

618.1:616.4

Colaborator: Dr. Virtej Anca, asistent universitar, Facultatea de medicină dentară,
UMF „Carol Davila“, București
Capitolul: Influențe hormonale la nivelul cavității bucale.
Gingivitele, parodontopatiile. Conceptul de imunoendocrinologie

Toate drepturile rezervate Editurii **ALL**.
Nicio parte din acest volum nu poate fi copiată
fără permisiunea scrisă a Editurii **ALL**.
Drepturile de distribuție în străinătate aparțin în exclusivitate editurii.

All rights reserved. The distribution of this book outside Romania, without the written
permission of **ALL**, is strictly prohibited.
Copyright © 2000, 2003, 2010, 2014 by **ALL**.

Editura **ALL**:
Bd. Constructorilor nr. 20A, et. 3,
sector 6, cod 060512 – București
Tel.: 021 402 26 00
Fax: 021 402 26 10
Distribuție: 021 402 26 30;
021 402 26 33
Comenzi: comenzi@all.ro
www.all.ro

Redactare: dr. Bianca Vasilescu
Tehnoredactare: Liviu Stoica
Corectură: Elena Georgescu
Design copertă: Alexandru Novac

PETRACHE VÂRTEJ • IOANA VÎRTEJ
CĂTĂLINA POIANĂ

GINECOLOGIE ENDOCRINOLOGICĂ

Ediția a IV-a
revizuită și completată

Colaborator: dr. ANCA VÎRTEJ



Colaboratori la capitolul ACTUALITĂȚI ÎN GINECOLOGIA ENDOCRINOLOGICĂ ȘI ÎN GINECOLOGIA PEDIATRICĂ ȘI A ADOLESCENȚEI

ACTUALITĂȚI ÎN GINECOLOGIA ENDOCRINOLOGICĂ

1. Prof. dr. **Vlădăreanu Radu**, Șef Clinică Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Elias – Aportul ecografiei în managementul modern al infertilității.
2. Prof. dr. **Poiană Cătălina**, Șef Clinică Endocrinologie, Institutul C. I. Parhon – Actualități în diagnosticul osteoporozei.
3. Prof. dr. **Onofriescu Mircea**, Șef Clinică I Obstetrică-Ginecologie, UMF Gr. T. Popa, Iași – Actualități în tratamentul infertilității asociată cu sindromul ovarului polichistic.
4. Conf. dr. **Anca Florin Alexandru**, Șef Clinică Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Universitar de Urgență București – Hormonii tiroidieni în compartimentul fetal.
5. Dr. **Grigoriu Corina**, medic primar, Clinica de Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Universitar de Urgență București, Șef lucrări UMF Carol Davila – De la leziunile preneoplazice endometriale la cancerul endometrial: Hiperplazia endometrială.
6. Dr. **Virtej Ioana**, medic primar Endocrinologie, cadru didactic asociat, Clinica de Endocrinologie, Institutul C. I. Parhon, Centrul privat de Endocrinologie, Trikala (Grecia) – Metforminul – efectele antitumorale ale unui medicament clasic.
7. Dr. **Dumitrașcu Mihai**, medic primar, Clinica de Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Universitar de Urgență București, Șef lucrări UMF Carol Davila – Esmya (Ulipristal acetat) în tratamentul fibromului uterin.
8. Dr. **Tufan Cicerone**, doctor în Științe Medicale, medic primar Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Universitar de Urgență București – Celulele Stem – de la fiziologia endometrului la etiopatogenia endometriozei.

ACTUALITĂȚI ÎN GINECOLOGIA PEDIATRICĂ ȘI A ADOLESCENȚEI

1. Conf. dr. **Vasiliu Cristina**, medic Șef secție, Clinica de Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Universitar de Urgență București – Pubertatea precoce și pubertatea întârziată
2. Conf. dr. **Cârstoiu Monica**, medic Șef Secție, Clinica de Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Universitar de Urgență București – Tratamentul actual al menometroragiilor disfuncționale la pubertate și adolescență
3. Prof. dr. **Nanu Dimitrie**, Clinica de Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Bucur – Argumente pro sau contra tratamentului hormonal contraceptiv la adolescente
4. Dr. **Secară Diana**, doctor în Științe Medicale, medic primar Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Universitar de Urgență București – Sindromul algic pelvian la adolescente

CUPRINS

A. PARTEA GENERALĂ	1
I. Locul ginecologiei endocrinologice în peisajul medicinei moderne.....	1
II. Elemente de biologie moleculară pentru clinicieni.....	5
1. Structura chimică a materialului genetic. Biosinteza acizilor nucleici	6
2. Transmiterea ereditară a mesajului genetic – expresia genelor	7
3. Tehnici de biologie moleculară	9
4. Aplicații clinice ale biologiei moleculare	11
III. Aspecte de biologie moleculară ale apoptozei la nivelul structurilor aparatului genito-mamar. Reglarea hormonală a apoptozei.....	12
IV. Considerații generale asupra biosintezei, metabolismului și mecanismului de acțiune a hormonilor.....	17
V. Metode de diagnostic în ginecologia endocrinologică	27
1. Anamneza.....	27
2. Examenul obiectiv.....	32
A. Examenul general.....	32
B. Examenul genital. Particularități ale examenului genital în ginecologia endocrinologică	36
C. Tactul rectal.....	37
3. Metode de explorare ginecologică.....	38
4. Sănul.....	56
B. ELEMENTE DE FIZIOLOGIE REPRODUCTIVĂ ȘI PATOLOGIE GINECOLOGICĂ	67
I. Fiziologia aparatului genital feminin. Gonadostatul. Axul hipotalamo-hipofizo-ovarian. Elemente de psihoneuroendocrinologie.....	67
1. Hipotalamusul.....	68
2. Hipofiza.....	73
3. Ovarul.....	77
II. Ciclurile sexuale.....	79
1. Ciclul ovarian.....	80
2. Ciclul uterin. Ciclul menstrual. Menstruația	83
3. Ciclul vaginal	87
4. Ciclul tubar.....	88
5. Ciclul mamar.....	88
6. Alte modificări ciclice	88
III. Tulburări prin insuficiență și exces de flux menstrual.....	89
1. Tulburări prin insuficiență de flux menstrual.....	90
A. Amenoreea	90
Anovulația. Sindromul ovarelor polichistice virilizante	103
Hirsutismul.....	110
Hiperprolactinemia.....	117
Obezitatea	121
B. Hipomenoreea	126
C. Oligomenoreea.....	126
2. Tulburări prin exces de flux menstrual	126
A. Hipermenoreea	129
B. Polimenoreea	129

IV. Tulburări de sensibilitate ale aparatului genital.....	131
1. Algiiile pelviene ritmate de ciclul menstrual.....	131
A. Dismenoreea.....	131
B. Sindromul intermenstrual.....	134
C. Sindromul premenstrual.....	134
2. Algiiile pelviene cronice neritmate ale ciclului menstrual.....	136
V. Fiziologia și fiziopatologia etapelor biologice din viața sexuală.....	137
1. Pubertatea fiziologică și patologică.....	137
A. Pubertatea fiziologică.....	140
B. Pubertatea patologică.....	142
C. Noțiuni elementare de ginecologie infantilă și a adolescentului.....	145
2. Menopauza.....	156
A. Fiziologia menopauzei.....	156
B. Studiul clinic.....	158
C. Manifestările patologice.....	158
D. Tratament.....	160
3. Senescenta.....	162
4. Tratamentul hormonal substitutiv (THS) în postmenopauză.....	163
5. Stadiile îmbătrânirii reproductive, procesul de ageing al aparatului genital feminin. Elemente de ginecologie geriatrică.....	195
A. Senescenta aparatului genital feminin.....	202
B. Tulburări distrofice.....	214
C. Investigații clinice și paraclinice în ginecologie geriatrică.....	222
VI. Diferențierea sexuală normală și patologică.....	223
1. Sexul genetic.....	224
2. Cromozomii sexuali.....	226
3. Sexul gonadal.....	229
4. Sexul organelor genitale interne.....	233
5. Anomalii ale diferențierii sexuale.....	241
A. Tulburări ale diferențierii gonadale și anomalii ale cromozomilor sexuali.....	242
B. Tulburări ale diferențierii sexuale genitale.....	253
C. Pseudohermafroditismul masculin.....	256
6. Anomalii ale diferențierii ductale.....	264
C. ENDOCRINOLOGIA PARTURITIEI.....	268
I. Endocrinologia sarcinii.....	268
II. Determinismul travaliului.....	276
III. Endocrinologia lăuziei.....	296
1. Fiziologia lactației.....	297
2. Patologia lactației.....	307
D. PATOLOGIA OVARIANĂ CORELATIVĂ (SINDROMUL ENDOCRINO-GINECOLOGIC AL ENDOCRINOPATIILOR).....	310
I. Reproducerea și tiroida.....	310
1. Hipertiroidismul.....	312
2. Hipotiroidismul.....	318
II. Sindromul endocrino-ginecologic în alte endocrinopatii.....	325

E. PATOLOGIE ENDOCRINODEPENDENTĂ	330
I. Fibromul uterin	330
II. Endometrioza	348
III. Cancerul de corp uterin.....	366
IV. Cancerul mamar	373
V. Mola hidatiformă. Corioepiteliomul.....	399
VI. Influențe hormonale la nivelul cavității bucale. Gingivitele, parodontopatiile. Conceptul în imunoendocrinologie.....	404
F. TUMORI HORMONO-SECRETANTE	430
I. Tumori ovariene hormono-secretante.....	430
II. Tumori suprarenaliene hormono-secretante	438
G. ASPECTE ENDOCRINE ALE STERILITĂȚII ȘI ALE INFERTILITĂȚII.....	441
I. Avortul	441
1. Avortul spontan. Avortul endocrin	442
2. Avortul provocat.....	450
3. Avortul terapeutic.....	457
II. Sarcina extrauterină	461
III. Sterilitatea conjugală. Cuplul steril	478
1. Sterilitatea feminină	481
2. Sterilitatea masculină	505
IV. Procrearea Medical Asistată (PMA).....	513
1. Inducerea ovulației	513
2. Tehnici de Procreare Medical Asistată.....	520
H. CONTRACEPȚIA HORMONALĂ.....	529
I. Contracepția temporară.....	529
1. Contracepția hormonală orală.....	533
2. Contracepția hormonală injectabilă.....	544
3. Implanturile subdermice	544
4. Contracepția hormonală prin dispozitive intrauterine sau vaginale	545
II. Contracepția definitivă	546
I. DE LA SEXUALITATEA NORMALĂ LA SEXUALITATEA PATOLOGICĂ	550
I. Sexualitatea normală. Probleme biologice și psihosociale ale sexualității	551
II. Sexualitatea patologică. Viața psihosexuală patologică, masculină și feminină	565
J. BIORITMURI ÎN REPRODUCEREA UMANĂ	585
I. Bioritmicitatea funcției de reproducere	586
II. Mecanisme ale bioritmicității	601
K. HORMONOTERAPIA ÎN GINECOLOGIE. GHID TERAPEUTIC	607
L. GHID PENTRU PRESCRIEREA TRATAMENTULUI HORMONAL DE SUBSTITUȚIE	630

M. ACTUALITĂȚI ÎN GINECOLOGIA ENDOCRINOLOGICĂ ȘI ÎN GINECOLOGIA PEDIATRICĂ ȘI A ADOLESCENȚEI.....	633
ACTUALITĂȚI ÎN GINECOLOGIA ENDOCRINOLOGICĂ.....	634
ACTUALITĂȚI ÎN GINECOLOGIA PEDIATRICĂ ȘI A ADOLESCENȚEI.....	674
BIBLIOGRAFIE.....	697

și sisteme. Astfel: la nivelul aparatului cardiovascular, mai ales premenstrual, se produc modificări de permeabilitate vasculară, cu apariția de edem, tahicardie, creșterea volemiei. Aceste fenomene hemodinamice explică de ce cardiacele au o stare mai precară pre- și intramenstrual, justificând adoptarea unor măsuri terapeutice suplimentare (repauș, sedative, regim desodat, creșterea dozelor de tonocardice în cazuri de decompensări).

- la nivelul aparatului digestiv: diaree, balonări;
- modificări urinare, în special modificări de tonus, care constau în creșterea acestuia și a contractilității în faza estrogenică, urmate de scăderea tonusului și a contractilității în faza progestativă;

- modificări neuropsihice (migrenă, nervozitate);

- manifestări cutanate: herpes, foliculită.

În concluzie, la modificările ciclice din cadrul bioritmului menstrual participă întregul organism, lucru atestat de numeroase observații clinice.

III. Tulburări prin insuficiență și exces de flux menstrual

Se consideră că la femeia sănătoasă ciclul menstrual normal durează 28–30 de zile, iar sângerarea menstruală 4–6 zile, pierderea de sânge variind între 25–80 ml. Totuși, unele femei perfect echilibrate hormonal au cicluri mai scurte (25 de zile) sau mai lungi (35 de zile) și cu o menstruație de 2–3 zile sau 6–8 zile, caractere care durează toată perioada reproductivă. Dincolo de aceste limite, ciclul trebuie considerat anormal.

Astfel, scurtarea perioadei intermenstruale determină un număr mai mare de cicluri pe un timp dat – polimenoreea, prelungirea acesteia, un număr mai mic de cicluri în același timp – oligomenoreea. Forma cea mai gravă a acesteia, spanio-menoreea, se caracterizează prin menstruația îndepărtată la 3–4 luni.

Diminuarea cantității de sânge pierdut este denumită hipomenoree, iar creșterea acesteia – hipermenoree.

Hipomenoreea este asociată, de obicei, cu o scurtare a duratei menstruației, în timp ce hipermenoreea se asociază în mod obișnuit cu o prelungire a duratei menstruației, prelungire denumită menoragie. Menoragia excesivă la menstruație și în continuarea ei trebuie diferențiată de metroragie (hemoragie între două menstruații). De obicei, datorită existenței unor tulburări endocrine sau a unor leziuni anatomice, aceste două aspecte clinice se combină sub formă de menometroragii.

Absența hemoragiei menstruale este denumită *amenoree*, iar lipsa scurgerii în afară a sângelui menstrual (din uter sau vagin) este denumită *criptomenoree*.

În mod normal, sângele menstrual este fluid, negricios (de origine venoasă) și incoagulabil, datorită acțiunii enzimelor fibrinolitice. Fluxul sangvin menstrual nu are cheaguri și nu este însoțit de dureri. Frecvența cheagurilor și a durerilor concomitente trebuie considerate fenomene patologice (1).

Tulburările de flux menstrual se împart, clasic, în două mari categorii:

1. tulburări prin insuficiență de flux menstrual;
2. tulburări prin exces de flux menstrual.

Încadrarea acestora în două mari grupe corespunde contextului clinico-biologic, oarecum asemănător prin prisma etiopatogeniei, diagnosticului, terapiei și prognosticului, pentru fiecare grupa în parte (336).

1. Tulburări prin insuficiență de flux menstrual

A. Amenoreea

Amenoreea, forma cea mai importantă a tulburărilor prin insuficiență de flux menstrual, reprezintă lipsa menstruației în perioada adultă, în afara sarcinii sau alăptării, când este fiziologică, termenul derivând din limba greacă (*men* = lună, *rhein* = flux).

Se poate vorbi de amenoree numai în situațiile în care menarha nu a apărut până la 14 ani și pacienta prezintă deficiențe de creștere și de dezvoltare a caracterelor sexuale secundare, sau până la 16 ani, indiferent de creștere sau caractere sexuale secundare. Alți autori consideră amenoreea numai în situațiile în care menarha nu s-a instalat până la 18 ani. La fel, se consideră amenoree și cazurile în care a existat menstruație normală anterior, dar a încetat după o perioadă egală cu cel puțin 3 cicluri anterioare sau de 6 luni (8).

Încercând o clasificare a amenoreei, dificil de făcut, aceasta poate fi din punct de vedere fiziologic de origine *organică*, lezională (sinechii uterine) și de natură *funcțională* (*hormonală*).

După durata amenoreei, aceasta poate fi definitivă (amenoree chirurgicală sau actinică) sau temporară (amenoree de lactație), iar după momentul instalării, amenoreea se împarte clasic în amenoree primară (femeia nu a avut niciodată menstruație) și secundară (a avut anterior menstruație normală).

Trebuie subliniat faptul că această împărțire clasică în amenoree primară și secundară este considerată de mulți autori ca artificială, datorită faptului că substratul fiziopatologic este similar în ambele grupe de afecțiuni (8).

Iată de ce mult mai corecte sunt clasificarea, împărțirea și studiul amenoreei după interesarea unuia sau altuia dintre compartimentele care asigură integritatea morfofuncțională a funcției menstruale:

- I. organ țintă (uter și tract genital);
- II. ovar;
- III. hipofiză anterioară;
- IV. sistem nervos central, hipotalamus (383).

• Compartimentul I. Amenoreele uterine

Amenoreele uterine se caracterizează prin absența răspunsului la administrarea exogenă de progesteron (medroproxiprogesteron 10 mg/zi x 5), chiar dacă s-a efectuat în prealabil un tratament estrogenic (estrogeni conjugați 1,25 mg/zi x 21 zile).

Amenoreele uterine pot fi determinate de:

– *Absența congenitală a vaginului*, asociată cu absența uterului sau cu uter rudimentar – entitate cunoscută sub denumirea de sindrom Mayer-Rokitansky-Küster. Caracterele sexuale sunt normale, vulva este normală, dar nu există orificiul

vaginal, iar la tușeul rectal, nu se poate decela uterul. Piloizitatea axilară și pubiană are o dezvoltare normală, cele două trompe sunt mai mult sau mai puțin dezvoltate, se constată absența dezvoltării uterului, iar cariotipul este normal, de tip 46, XX. Anomaliile reno-uretrale sunt frecvente, 1/3 din paciente prezintă agenezie renală, rinichi ectopic, rinichi în potcoavă, iar 1/2 au anomalii scheletale).

Amenoreea din sindromul Mayer-Rokitansky-Küster trebuie diferențiată de falsele amenorei (criptomenoreea, determinată de atrofia cervicală, vaginală sau himenală și care determină hematometrie, hematocolpos sau hematoperitoneu). Ecografia este de un real folos în stabilirea diagnostiului, ca și rezonanța magnetică nucleară.

– *Sindromul de testicul feminizant* (sindromul Morris) – care este evocat în fața absenței sau slabei dezvoltări a piloizității axilo-pubiene, a existenței de cazuri similare în familie și a prezenței unor tumefacții inghinale sau labiale care sunt de fapt testiculele; la tactul rectal nu se constată uterul, iar celioscopia confirmă absența acestuia, a ovarelor și a trompelor. În toate cazurile există amenoree primară, cariotipul este 46, XY, cromatina sexuală fiind negativă. Incidența neoplaziei în testicule este foarte mare, atingând 22% (8). Transmiterea acestei afecțiuni se face prin intermediul unei gene recesive X-linkate.

– *Metroza de receptivitate* (sindromul Moricard), în care amenoreea este determinată de alterarea receptivității endometrului la hormonii steroizi sexuali; este deci o amenoree prin lipsa de receptivitate endometrială la estrogeni. Investigarea în aceste cazuri se efectuează prin administrarea de estrogeni conjugați timp de 21 de zile (1,25 mg/zi Premarin). Absența sângerării după oprirea tratamentului estrogenic indică o tulburare de receptivitate endometrială (336).

Se observă scăderea progresivă lentă a nivelurilor de estrogeni, astfel încât, deși ciclurile morfofuncționale ovariene sunt prezente, nu se poate declanșa descuamarea menstruală a endometrului. În aceste cazuri se pare că endometrul trece, datorită unor fenomene de regresie lentă, de la faza secretorie la faza proliferativă, fără să se producă fenomene de necroză și descuamare (1). Deci, sunt amenorei cu ciclu ovarian și uterin normal, dar cu lipsa descuamării endometrului, situație denumită *silent menstruation*. Vorbind de amenoreea de cauză hormonală, la pubertate și în premenopauză se produc și amenorei hiperhormonale, hiperfoliculice, în care acțiunea prelungită a estrogenilor face ca endometrul să fie proliferat, hiperplazic. Endometrul nu se necrozează și nu se elimină, o persistență foarte lungă foliculară favorizând o cantitate crescută și constantă de estrogeni (1).

– *Sinechiile uterine multiple* (sindrom Asherman) sunt urmarea unor chiuretaje uterine traumatizante sau a infecțiilor endometriale. Aceste sinechii realizează o compartimentare multiplă a cavității uterine până la obliterarea completă, Asherman arătând în anul 1948 că sunt asociate cu amenoree sau hipomenoree. Diagnosticul de sinechie uterină se pune pe baza *histerosalpingografiei* care arată fragmentarea cavității uterine prin aderențe multiple sau chiar absența injectării cavității în caz de obliterare completă și mai ales pe baza *histeroscopiei*, care detectează prezența aderențelor.

– *Tuberculoza uterină*, foarte rară, poate determina sinechii parțiale, cu leziuni endometriale. Investigațiile paraclinice (histerosalpingografia, biopsia de endometru, culturi etc.) pot confirma sau nu suspiciunea de TBC uterină. Dintre aceste investigații, histerosalpingografia arată un aspect caracteristic în „deget de mânășă“ (336).

- **Compartimentul II. Amenoreele ovariene**

Amenoreele ovariene pot apărea atât în condiții fiziologice (înainte de pubertate, după menopauză, postpartum și postabortum), cât și în următoarele condiții patologice:

- *Agenezia gonadală XY*, afecțiune similară sindromului de testicul feminizant, în ceea ce privește absența derivatelor mülleriene, de care se deosebește însă prin faptul că nu apare nici feminizare și nici virilizare la pubertate. Gonadele sunt absente, iar cariotipul este de tip 46 XY.

- *Disgenezia gonadală secundară* unei anomalii cromozomiale sau unei mutații genetice, în care celioscopia arată un ovar redus la o bandeletă.

- *Disgenezia gonadală XY* (testiculară) – sindromul Swyer, în care nu se constată anomalii extragenitale, organele genitale externe, uterul și trompele fiind normale, în timp ce gonadele sunt reprezentate de tracturi conjunctive. Riscul de degenerare neoplazică este mare, în 20–30% din cazuri apărând și disgerminom sau gonadoblastom (8).

- *Afecțiuni cromozomiale*: 45, X0 sau *sindromul Turner-Albright* este cea mai frecventă anomalie cromozomială la om. Datorită faptului că mai mult de jumătate din ouă sunt avortate, incidența sindromului la naștere este de numai 0,47% (Tr. Rebedea). Pe lângă amenoree, sindromul Turner-Albright mai asociază:

- anomalii congenitale importante: nanism (sub 1,42 m înălțime), gât scurt, cubitus valgus bilateral, coarctare de aortă, anomalii renale (rinichi în potcoavă etc.);
- o creștere a nivelului de gonadotrofine;
- gonade rudimentare reduse la simple bandelete albe, fără foliculi primordiali;
- o anomalie cromozomială 45 X0, substratul acestei anomalii fiind pierderea unui cromozom X în cursul meiozei sau mitozei postreducționale (H. de Tourris).

- *Mozaicismul cromozomial X*, în care fenotipul depinde de distribuția celulelor 45X și 46XX sau de momentul apariției liniei celulare 45X.

- *Sindromul de ovar rezistent*: se asociază la amenoree hipergonadotropism și ovare cu foliculi sensibili atât la gonadotropinele endogene, cât și la administrarea de gonadotropine exogene. Acest sindrom s-ar datora lipsei de recepție a stimulului gonadotropic la nivel ovarian (8).

- *Menopauza precoce sau insuficiența ovariană prematură*, datorată epuizării foliculilor ovarieni înaintea vârstei de 35 de ani (de etiologie necunoscută), prezintă următorul tablou clinic: amenoree și tulburări caracteristice menopauzei. Este ereditară cu determinism genetic, cu transmisie dominantă, rudele apropiate fiind frecvent afectate, de unde rolul important al anamnezei pentru diagnostic (212).

- *Tumorile ovariene* estrogeno-secretante (tumori cu celule granuloase și tecale, rareori cu celule lipoide) și tumorile androgene secretante (arenoblastom, gonadoblastom, tumori cu celule lipoide, unele disgerminoame, tumora Brenner, metastaze ovariene ale unor tumori primitive ale tubului digestiv, mamare etc.) sunt și ele cauze de amenoree ovariană.

- *Ovarele hipoplazice primitive* pot fi de asemenea o cauză de amenoree ovariană.

- **Compartimentul III. Amenoreele hipofizare**

Amenoreele hipofizare se caracterizează prin gonadotropine serice și urinare scăzute, ca și prin răspuns negativ în administrarea exogenă de RH. Acest tip de amenoree poate apărea în următoarele cazuri:

- în tumorile hipofizare nesecretante, în care manifestările clinice se datorează compresiunii țesuturilor vecine cu loja hipofizară. Tipică, în aceste tumori este afectarea funcției vizuale prin compresiunea chiasmei optice – hemianopsia bilaterală. Dezvoltarea celulelor tumorale conduce frecvent la compresiunea celulelor normale cu deficit global de hormoni hipofizari. Celulele secretorii de STH, FSH și LH sunt afectate primele, amenoreea apărând la 50% din femeile cu tumori hipofizare nesecretante (8). Clinic, pe lângă amenoree, se mai descriu nanism și infantilism genital. Este vorba de un *panhipopituitarism primar* prepubertar (apare în jurul vârstei de 13–14 ani), însoțit întotdeauna de insuficiență tiroidiană, corticosuprarenaliană, de STH, în ultimă instanță de prolactină, fiind cele mai rezistente la tratament. Diagnosticul este stabilit radiografic prin radiografie de șa turcească, ce arată o șa largă, cu eventuală eroziune a diagramei șelare și eventual prin tomografie computerizată, singura care poate aprecia extensia supra- sau parașelară a tumorii;

- în tumorile hipofizare secretante, care produc fie o hipersecreție de GH (acromegalie), fie de ACTH (boala Cushing prin secreție ectopică de ACTH), fie de LH (sindromul ovarelor polichistice) sau de prolactină (sindromul amenoree-galactoree).

Dintre toate aceste afecțiuni, de interes deosebit sunt hipersecreția de LH (sindromul ovarelor polichistice – OPK1 sau sindromul Stein-Leventhal) și tumorile secretante de prolactină (sindrom amenoree-galactoree sau sindromul Forber-Albright).

Sindromul ovarelor polichistice (OPK1) sau sindromul Stein-Leventhal. Clinic, spaniomenoreea primară progresivă conduce la amenoree, asociată cu obezitate, hirsutism și sterilitate. Celioscopia evidențiază ovarele hipertrofiate bilateral, indolore, cu albugineea îngroșată, siefie, așa-zisele „ovare de porțelan“ (fig. 26). Pe secțiune se evidențiază aspectul micropolichistic, iar la examenul microscopic se constată o fibroză subcapsulară, luteinizarea tecii interne, numeroase chisturi foliculare, corpul galben fiind absent, dovadă certă a lipsei de ovulație (8).

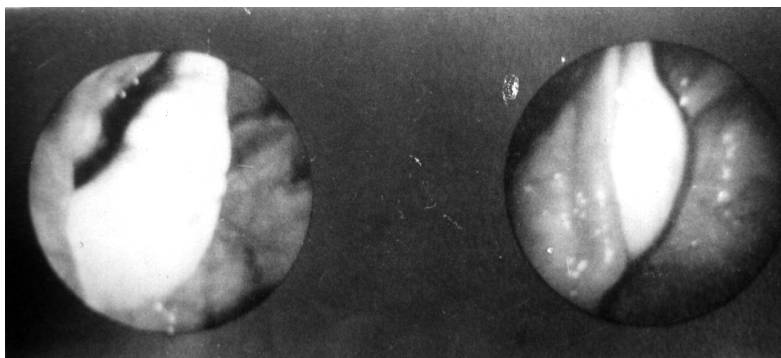


Fig. 26. Sindrom Stein-Leventhal, aspect celioscopic: în stânga – ovar normal; în dreapta – ovar din sindromul Stein-Leventhal (ovar de „porțelan“).

Diagnosticul este biologic, concentrațiile serice ale androstendionului și testosteronului fiind ridicate. La fel, un nivel ridicat de LH fără peak ovulator, FSH rămânând normal. Răspunsul LH după testul LH-RH este exploziv (212).

Fiziopatologia sindromului Stein-Leventhal nu este încă elucidată, discuția rămânând deschisă între o accelerare a pulsațiilor GnRH, între o creștere a

amplitudinii LH legată de o hiperestrogenemie permanentă care induce anovulația sau o hipersecție izolată de LH determinată de un microadenom hipofizar (212).

Consecința acestei stimulări excesive prin LH conduce la o hipertrofie a stromei corticale ovariene, care secretă androgeni în exces (androstendion, testosteron), responsabili de blocajul ovulației. Se produce astfel un dezechilibru al raportului estrogeni-androgeni prin conversia periferică a androstendionului ($A-E_1$), în special la nivelul țesutului grăsos. Această estrogenizare permanentă a hipotalamusului blochează ovulația (efectul pilulei) după un veritabil cerc vicios (212).

Hiperandrogenia intraovariană favorizează la rândul ei atrofia foliculilor și împiedică maturarea foliculară, inducând anovulația (fig. 27). De notat și relația dintre rezistența la insulină, hiperinsulinism și anovulația prin hiperandrogenie, insulina având efecte androgenice.

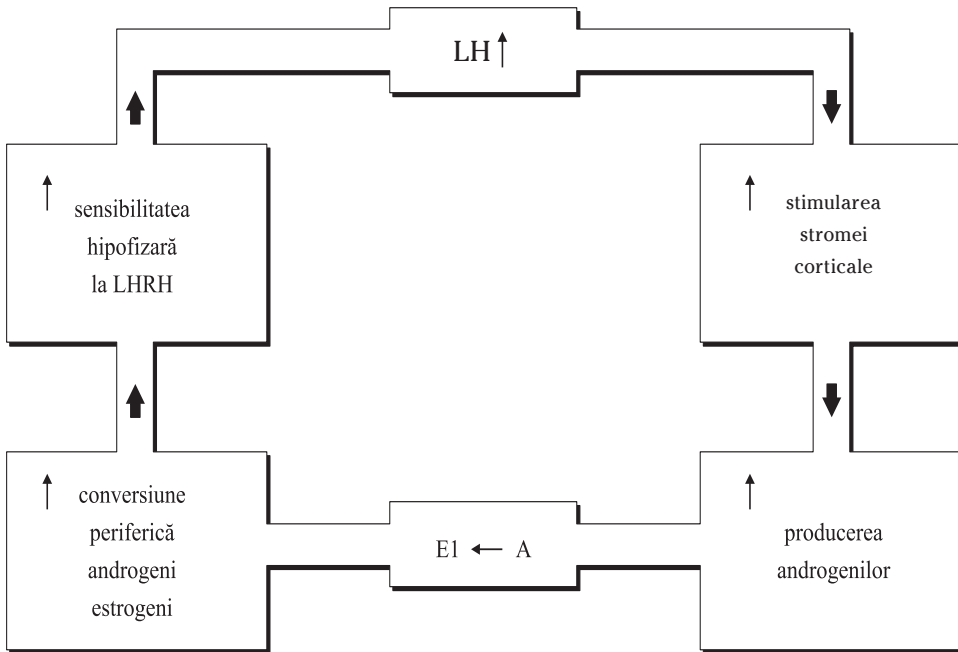


Fig. 27. Fiziopatologia ovarului polichistic (după J. Lansac, P. Lecompte, 1989).

După Lansac și Lecompte, pe lângă sindromul ovarelor polichistice I (OPK1) clasic sau sindromul Stein-Leventhal se descrie și sindromul ovarelor polichistice 2 (OPK2), sindrom secundar, întâlnit într-un mare număr de cazuri cu anovulație: hiperprolactinemie, boala Cushing, hiperplazia congenitală de suprarenale.

– *Sindromul amenoree-galactoree*, tumoral (Forbes-Albright), este determinat de un microadenom de celule secretante de prolactină (prolactinom) în care două simptome atrag atenția: amenoreea (constantă) și galactoreea (frecventă). Diagnosticul de hiperprolactinemie se face prin radiografia șei turcești sau prin

tomografie și prin decelarea radioimunologică a unei hiperprolactinemii (normal 20–30 ng/ml). Nu trebuie uitat riscul de osteoporoză înregistrat la femeile cu hiperprolactinemie și amenoree, la care nivelul estrogenic este scăzut.

De notat că în afară de sindromul amenoree-galactoree tumoral există alte două categorii de sindroame: amenoree-galactoree post puerperal (Chiari-Frommel) și sindromul amenoree-galactoree funcțional (D'Argonz del Castillo). Aceste sindroame corespund unei hiperprolactinemii în care originea tumorală nu a fost pusă încă în evidență.

În sindromul Sheehan, care survine după o naștere complicată, cu un colaps sau șoc hemoragic sever, ceea ce provoacă o necroză a lobului anterior hipofizar mai mult sau mai puțin întinsă, primele semne sunt agalactia și hipogalactia. Atrofia sexuală este intensă, acompaniată de paloare și astenie importantă, constituind tabloul unui panhipopituitarism confirmat prin dozările de gonadotropine, FSH și LH, dar și de ACTH și TSH, a căror concentrație este scăzută (fig. 28). Având în vedere importanța deosebită a sindromului ovarului polichistic în practica medicală, acest subiect va fi tratat pe larg, într-un capitolul separat.



Fig. 28. Sindrom Sheehan.

• Compartimentul IV. Amenoreele hipotalamice

Amenoreele hipotalamice au o etiologie și o patogenie puțin cunoscute, fiind dificil de diferențiat de o amenoree hipofizară. Din acest considerent, diagnosticul este în general de excludere, iar între o cauză hipotalamică și una hipofizară numai explorarea radiologică a regiunii șelare poate decide (8).

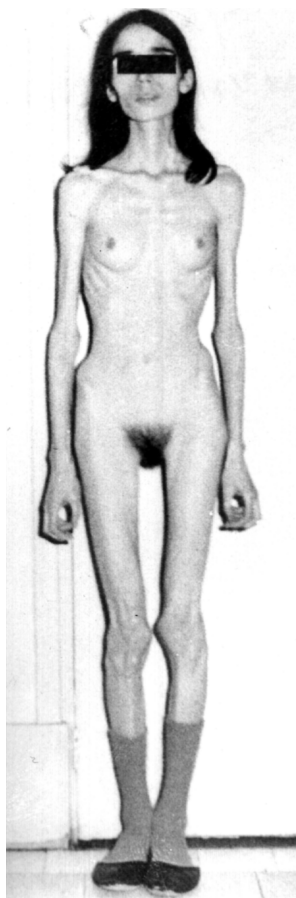


Fig. 29. Anorexia nervoasă.

Amenoreele hipotalamice, caracterizate prin gonadotropine serice și urinare scăzute, răspuns pozitiv la administrarea exogenă de LRH și frecvent la administrarea de clomifen, apar în următoarele situații:

- În *anorexia nervoasă*, afecțiune care survine frecvent la tinere între 15–25 ani în cursul curelor de slăbire drastice, și care asociază la amenoree o pierdere în greutate cu tulburări de comportament (preocupare exagerată față de regimul alimentar).

Dozările de FSH, de LH și de estrogeni arată niveluri foarte scăzute ale acestora (fig. 29). Acest lucru este consecința creșterii neuropeptidului Y prin cura de slăbire; acesta inhibă secreția de gonadotropine.

În patogenia acestei afecțiuni se incriminează, recent, rolul opiaceelor secretate în exces, care pot suprima pulsabilitatea GnRH și a gonadotropinelor.

Amenoreea este un criteriu esențial de diagnostic în *anorexia nervoasă*, fiind, de fapt, un proces cu valoare adaptativă critică, vitală, de scădere a funcției reproductive într-un moment în care depozitele energetice reduse ale organismului matern nu sunt capabile să asigure un suport caloric adecvat pentru sarcină, naștere, lactație.

Altfel spus, este răspunsul naturii la depleția depozitelor adipoase ale organismului, constituind o veritabilă contracepție hormonală endogenă.

În patogenia anorexiei nervoase, leptina, hormon produs de țesutul adipos, joacă un rol cheie, afectând la nivel central hipotalamic sistemele de homeostazie energetică și reproductivă (430).

În condițiile unui aport energetic scăzut și de reducere a masei adipoase, ca în malnutriție, se produce down-

reglarea secreției și alterarea ciclului circadian al leptinei. Leptina modifică răspunsul neuroendocrin adaptativ din malnutriție, cu rol critic în conservarea energiei în condiții de deficit nutrițional cronic, determinând: scăderea consumului energetic și a hormonilor tiroidieni, hiperactivitatea axei hipotalamo-pituitar-adrenale (HPA) cu hiperkortizolism subclinic (pentru mobilizarea depozitelor energetice) și scăderea secreției de hormoni gonadotropi. Scăderea secreției de hormoni gonadotropi induce scăderea până la absența pulsațiilor GnRH, cu prăbușirea valorilor gonadotropilor plasmatici, cu *amenoree hipotalamică* consecutivă. La aceasta contribuie și hiperactivitatea axei HPA care inhibă axa reproductivă la toate nivelurile (430).

Așadar, hipoleptinemia este factorul cheie care mediază tulburările reproductive în anorexia nervoasă. Leptina plasmatică este un predictor important al funcției menstruale în anorexia nervoasă, valori ale leptinei plasmatică $< 1,85$ ng/ml asociindu-se întotdeauna cu amenoree la femeile cu tulburări de alimentație. O dată cu creșterea în greutate, se produce și creșterea semnificativă a nivelurilor de leptină și desupusarea GnRH. În acest context, în viitor se ridică problema

rolului potențial al leptinei în abordarea terapeutică a funcției gonadale la pacienții cu anorexie nervoasă.

Așadar, axa HPA exercită efecte inhibitorii asupra sistemului reproductiv: CRH și Propiomelanocortina inhibă eliberarea hipotalamică de GnRH, iar glucocorticoidii scad secreția hipofizară de LH și secreția ovariană de estrogeni și progesteron. În felul acesta, axa HPA este responsabilă de amenoreea din anorexia nervoasă, amenoreea hipotalamică tipică. Același mecanism se întâlnește și în celelalte amenorei hipotalamice, motiv pentru care am insistat mai mult asupra amenoreei din anorexia nervoasă.

- *Amenoreea psihogenă*, cea mai frecventă, având aceeași patogenie cu anorexia nervoasă, survine datorită schimbărilor de mediu, în urma unor traume psihice, „stresuri”, unor emoții puternice. Ca și în anorexia nervoasă, nivelul FSH, LH și al estrogenilor este scăzut. Nu trebuie neglijat nici rolul perturbărilor corticale, mai ales a celor emoționale, care pot interveni în determinarea acestei afecțiuni.

- *Falsa graviditate* (pseudocyesis) reprezintă o formă particulară a amenoreei psihogene, în care depresia ar juca un rol determinant, ideea de sarcină constituind un loc de refugiu după o traumă psihică. Amenoreea este însoțită de tulburări neurovegetative, bolnavă adoptând o atitudine de hiperlordoză. Dozările de HCG, FSH și LH arată însă niveluri scăzute ale acestora.

- *Amenoreea după eforturi fizice intense* este întâlnită la sportive în special (ca și în alte activități însoțite de efort fizic intens, la balerine). În cursul efortului fizic, secreția de opiacee endogene (endorfine) crește și acest lucru conduce la creșterea secreției de gonadotropine-releasing hormon (GnRH) la nivelul nucleului arcuat, iar prin scăderea secreției hipotalamice de dopamină crește secreția de prolactină (8).

- *Amenoreea după tratament anticoncepțional* cu pilule estroprogestative (post pill amenoreea), a cărei frecvență, dificil de apreciat, este sub 1% din totalul amenoreelor.

Diagnosticul se bazează pe anamneză, care evidențiază administrarea, priza recentă de estroprogestative ca și pe excluderea altor cauze; curba termică este plată, iar nivelurile plasmatice ale FSH și LH sunt normale sau joase.

Dozarea prolactinei trebuie făcută sistematic, deoarece se cunoaște că administrarea prelungită de estroprogestative antrenează o hiperprolactinemie. Acest tip de amenoree ar fi efectul supresiei prelungite a funcției hipotalamo-hipofizo-ovariene.

- *Amenoreea indusă de medicamente*, este o amenoree iatrogenă care apare astăzi destul de frecvent (20% din amenoreele secundare). Astfel, după administrarea de derivați de fenotiazină, de rezepină, poate apărea amenoreea însoțită de galactoree, prin efect asupra sistemului nervos central și prin depresia PIF, lăsând astfel în exces secreția de prolactină. Hiperprolactinemia va antrena astfel o încetinire a pulsabilității GnRH la nivel hipotalamic, cu perturbarea secreției de FSH și LH.

La fel, unele citostatice, ca ciclofosfamida, determină o insuficiență ovariană cu amenoree, iar progesteronul injectabil, prin acțiunea supresivă asupra gonadotropinelor hipofizare, poate de asemenea induce o amenoree (8).

- *Sindromul amenoree-anosmie* (displazie olfacto-genitală sau sindromul Mersier-Kalman) care se manifestă clinic prin amenoree, uneori netă, și anosmie, pusă în evidență prin testele de recunoaștere a mirosurilor (eter, amoniac), alături

mai ușoară, necesitând o olfactometrie. Cariotipul feminin este normal, gonadotropinele au un nivel scăzut. Această entitate corespunde anatomic unei aplazii sau unei atrofii a lobilor olfactivi și foarte probabil unei carențe la GnRH, veritabilă maladie hipotalamică, decelabilă prin rezonanță magnetică nucleară (212).

Amintim, fără a insista, alte două sindroame rare, sindromul Willy-Prader și Labarth (hipotonie, deficit mental, hipogonadism) și sindromul Laurence-Moon-Biedl (hipogonadism hipogonadotrop cu polidactilie, arieație mentală, retinită pigmentară, diabet, leziuni degenerative congenitale).

- *Panhipopituitarismul secundar* unor leziuni organice, de asemenea rare, dintre care rețin atenția sindromul adipozo-genital (Babinski-Fröhlich) de natură tumorală diencefalo-hipofizară, care induce hipogonadism hipotalamic și obezitate la adolescente.

Spre deosebire de panhipopituitarismul primar, prepubertar, amenoreea survine postpubertar, persistând în viața adultă.

- *Alte procese tumorale hipotalamice sau precece expansive ale șei turcești*, cu extensia suprașelară și interesarea hipotalamusului, ca gliomul de nerv optic și craniofaringiomul. Acesta din urmă își are originea în epitelul pungii lui Rathke, iar aspectul radiologic diferă de cel al tumorilor hipofizare prin prezența calcificărilor. Simptomatologia este dominată de compresia organelor din jur, ajungând chiar la apariția hipertensiunii intracraniene (8).

- *Alte leziuni organice* ca hidrocefalia latentă, sechele de meningoencefalită sau de toxoplasmoză congenitală. Toxoplasmoza congenitală poate avea o localizare hipotalamică însoțită de impuberism și insuficiență staturală marcată, prin insuficiență de STH.

- *Afecțiuni generale cronice*, susceptibile de a împiedica maturarea hipotalamică: infantilismul din tuberculoză și cel mitralic (Faneau de la Cour și Lorain), sindromul Mauriac, legat de calitatea proastă a tratamentului diabeticeilor, nefropatiile cronice la vârstă tânără, tratamentul cronic cu corticoizi de sinteză, care determină impuberism, și malnutriția, mai ales cea latentă, care poate induce de asemenea impuberism.

Așadar, afectarea unuia sau altuia din cele patru compartimente (uter, ovar, adenohipofiză-hipotalamus) care asigură o funcție menstruală normală poate conduce la instalarea amenoreei.

Pe lângă acești factori, etiologia amenoreei recunoaște și alte cauze, de obicei hormonale; amenoreea de cauza endocrină extragonadică poate să apară în:

- *afecțiuni ale corticosuprarenalei*: hiperplazia congenitală a suprarenalei și tumorile de corticosuprarenală. În hipoplazia congenitală de corticosuprarenală, datorită unei tulburări enzimactice, deficitul în 21-hidroxilază, anomaliile de tip pseudohermafroditism, sunt obișnuite: virilism pilar discret, voce gravă, atrofie mamară, hipertrofie de clitoris;

- un *hirsutism* discret apărut la pubertate, fără semne majore de masculinizare, orientează diagnosticul spre o hiperplazie congenitală de suprarenală. 17-cetosteroidii moderat crescuți și frenabili prin dexametazonă, cortizolul plasmatic normal, testosteronul mai mult sau mai puțin crescut, caracterizează din punct de vedere biologic acest sindrom. O evoluție rapidă a semnelor de masculinizare cu hipertrofie clitoridiană, modificarea vocii, însoțită de amenoree primară, orientează diagnosticul spre o tumoră virilizantă de origine suprarenaliană. Originea suprarenaliană va fi probată de existența unui nivel crescut de 17-cetosteroidi (circa

100–300 mg în 24 ore), nefrenabil de către dexametazonă, predominanța fracțiunii de dehidroepiandrosteron de la cromatografia androgenilor, testosteronul plasmatic crescut, superior sau egal cu 5 mmol/l. De notat că școala românească de endocrinologie a diferențiat o formă clinică particulară de sindrom adipozo-genital, a cărei etiologie, probabil genetică, este o hipersecreție corticosuprarenaliană de estrogeni. Tabloul clinic constă în amenoree, obezitate, caractere sexuale secundare normale;

– *afecțiuni tiroidiene* – amenoreea explicându-se probabil prin modelarea steroidogenezei și a metabolismului estrogenic de către hormonii tiroidieni. În hipertiroidie, amenoreea este frecvent întâlnită, iar caracterul pulsatil al secreției de ADH și LH dispăre. În hipotiroidism, datorită stimulării prin TRH, nivelurile plasmatice de TSH și prolactină sunt crescute. Hiperprolactinemia poate afecta axul hipotalamo-hipofizo-ovarian, prin efect supresiv. Diagnosticul va fi asigurat prin dozările de tiroxină, triiodotironină și TSH (212).

În rezumat, amenoreele se clasifică în:

- amenorei de origine uterină (malformații, sindrom de testicul feminizant, metroza de receptivitate, amenorei hormonale, sinechii uterine, TBC uterină);
- amenorei de origine ovariană (agenezii și disgenezii ovariene, afecțiuni cromozomiale, ca sindromul Turner-Albright sau mozaicismul cromozomial X, menopauza precoce, tumori ovariene estrogeno-secretante, hipoplazie ovariană primitivă);
- amenorei de natură hipofizară (tumori hipofizare nesecretante și secretante, sindrom Stein-Lëventhal, sindrom amenoree-galactoree, sindrom Sheehan);
- amenorei de natură hipotalamică – anorexia nervoasă și amenoreea psihogenă, amenoree după efort fizic intens, amenoree iatrogenă indusă de anticoncepționale sau droguri psihotrope, citostatice, medroxiprogesteron, panhipopituitarisme secundare unor leziuni organice.

În sfârșit, trebuie reținută și amenoreea de cauză endocrină extragonadică (amenoree prin afecțiuni ale corticosuprarenalei și tiroidei).

• Diagnosticul amenoreei

Pentru precizarea diagnosticului de amenoree, o anamneză minuțioasă și un examen general și ginecologic complet sunt de mare importanță.

Anamneza va insista asupra *antecedentelor heredocolaterale* la mamă, surori și rudele apropiate (dezvoltare somatică, vârsta menarhei, caracterele sexuale primare și secundare) și *antecedentelor personale fiziologice* (cronologia dezvoltării caracterelor sexuale secundare la pubertate, data instalării menarhei). Interogatoriul va cerceta și obiceiurile alimentare, scăderea în greutate, regimul de viață (efort, schimbarea climatului, a mediului, o eventuală traumă psihică, antecedente medicale chirurgicale, ca antecedente de tuberculoză, meningită, toxoplasmoză, o eventuală tulburare de olfacție, semne în favoarea unei disfuncții tiroidiene sau suprarenaliene, antecedente ginecologice–obstetricale, ca un chiuretaj uterin recent sau o lăuzie patologică.

Nu vor fi uitate nici tratamentele recent utilizate, în particular cu estroprogestative și neuroleptice.

Examenul clinic general va aprecia în special semnele de discriinie:

- dezvoltarea somatică, morfotipul, înălțimea și greutatea actuală;
- dezvoltarea pilozității la nivelul membrelor, toracelui și pubisului;

- existența unei acnei însoțită de seboree;
 - dezvoltarea glandei mamare, cercetând și existența unei galactorei prin exprimarea mamelonului între două degete și o eventuală tensiune mamară.
- Examenul genital*, efectuat după golirea vezicii și rectului, cuprinde:
- inspecția amănunțită a vulvei și himenului care va aprecia dezvoltarea labiilor mari, troficitatea labiilor mici, mărimea clitorisului, importanța pilozității, deschiderea uretrei, distanța uretră-clitoris;
 - tactul vaginal și/sau rectal, care furnizează informații asupra unor anomalii ale tractului genital, în special existența sau absența uterului sau a unei mase ovariene latero-uterine;
 - examenul cu valvele, care va aprecia profunzimea vaginului, existența colului uterin și aspectul glerei – existența unei glere limpezi, filante, abundente, semnificând o anovulație (212).

Examenele complementare sunt de asemenea utile, efectuându-se în funcție de contextul clinic:

- curba termică, traducând activitatea ovariană, în special absența ovulației;
- o celioscopie pentru vizualizarea organelor genitale interne;
- explorări radiologice (histerosalpingografie), ecografie pentru a exclude o sarcină și pentru a aprecia lungimea corpului și a colului uterin;
- dozări hormonale din ser: FSH, LH, TSH, ACTH, STH, prolactina, estrogenii, 17-cetosteroidii;
- examenul fundului de ochi și al câmpului vizual, olfactometria;
- radiografia de șa turcească, singura în măsură să discearnă între o cauză hipotalamică și o cauză hipofizară de amenoree. Astăzi locul acestei investigații este luat de tomografia computerizată, care poate aprecia atât extensia supraselară a procesului tumoral, cât și microadenoamele până la 4 mm. Dat fiind însă faptul că tomografia este o investigație costisitoare, unii autori recomandă radiografia de șa turcească pentru screening în amenoree, tomografia fiind rezervată doar pentru cazurile în care prolactinemia are valori peste 100 mg/ml sau radiografia indică modificări de șa (8).
- testul la LH-RH;
- cercetarea corpusculului Barr și a cariotipului. Speroff și colab. (1984) recomandă chiar și o serie de teste de screening pentru diagnosticul amenoreei. Astfel, în cazurile de amenoree fără galactoree se indică dozarea TSH-ului, a prolactinei și testul la progesteron (medroxiprogesteron 10 mg/zi timp de 5 zile, după care se așteaptă hemoragia de privație).

În cazurile de amenoree și galactoree, pe lângă dozarea TSH și a prolactinei, se recomandă și explorarea radiologică a șei turcești.

Scopul testului la progesteron este aprecierea nivelului estrogenilor endogeni, ca și a integrității tractului genital. În situația în care se produce hemoragia de privație, iar valorile prolactiniei și TSH-ului sunt normale, este vorba de o amenoree cu anovulație. În situația în care nu apare sângerarea, iar prolactinemia este sub 20–30 ng/ml, în general este exclusă o tumoră hipofizară, fiind vorba probabil de o secreție insuficientă de estrogeni sau de afectarea tractului genital. În sfârșit, o prolactinemie peste 20–30 ng/ml invită la efectuarea unei radiografii de șa turcească (8).

- **Tratamentul amenoreei**

Tratamentul amenoreei se începe numai după ce s-a stabilit diagnosticul ei etiopatogenic, ceea ce presupune un examen complet al bolnavei.

Ca regulă generală, în toate situațiile, indiferent de cauză, se va începe cu corectarea modului de viață, a alimentației, cu măsuri de ordin igienic (1).

- **Compartimentul I**

În *sindromul Mayer-Rokitansky-Küster*, tratamentul este chirurgical, recurgându-se la crearea unui neovagin, a unui vagin artificial (neocolpopeieza cu lambou dermoepidermic), pentru a permite viața sexuală. O alternativă este metoda dilatării progresive Frank.

În *sindromul de testicul feminizant*, dat fiind faptul că incidența neoplaziei în aceste gonade este foarte mare, se recomandă extirparea acestora (orhiectomia) după pubertate. Intervenția va fi urmată de administrarea de estrogeni, care au efecte trofice asupra tractului genito-mamar.

În *metroza de receptivitate* – se încearcă, cu slabe rezultate, fizioterapia, balneoterapia și psihoterapia (278).

În *amenoreea hiperhormonală*, hiperfoliculinică, în care endometrul are un grad mai mult sau mai puțin important de proliferare, de hiperplazie, se recurge cu succes la administrarea de progesteron, în doză totală de 50 mg, fie injectabil (5 injecții a 10 mg fiecare, una pe zi, sau 2 fiole pe zi a 25 mg, timp de 2 zile), fie sub formă de medroxiprogesteron 10 mg/zi timp de 5 zile.

În *sinechiile uterine* se practică liza aderențelor prin chiuretajul cavității uterine sau sub control vizual prin disecție histeroscopică controlată prin laparoscopie, după care se recomandă instalarea unui cateter sau balonaș intrauterin timp de 7 zile, în scopul prevenirii recidivelor. Postoperator, pentru a stimula regenerarea endometrului, se vor administra timp de 6 luni estrogeni conjugați 10 mg/zi – 21 de zile și medroxiprogesteron 10 mg/zi între a 21–28-a zi. În sinechiile uterine, rezultate bune se obțin și prin introducerea unui dispozitiv intrauterin.

În sfârșit, tuberculoza uterină necesită un tratament antituberculos complex.

- **Compartimentul II**

În *sindromul Turner* (în disgenezii, în general) se recurge la tratament estroprogestativ substitutiv, pentru producerea de cicluri artificiale. În scopul dezvoltării sânilor și a uterului, timp de 6 luni se administrează estrogeni continuu (etinil-estradiol, 50 μg pe zi, 21 de zile pe lună. În continuare, se aplică un tratament secvențional (etinil-estradiol – 50 μg pe zi, 21 de zile pe lună + 10 mg medroxiprogesteron pe zi, între a 21–25-a zi).

În *menopauza precoce* sau în *insuficiență ovariană prematură* se recomandă, de asemenea, cicluri artificiale (0,65 mg estradiol timp de 21 zile + 20 mg medroxiprogesteron între a 21–26-a zi). Pentru inducerea ovulației se recomandă tratament cu clomifen, 50 mg/zi timp de 5 zile, iar în situația că nu se reușește acest lucru, se recomandă administrarea de Humegon (HMG) până la maturarea foliculară (150 UI FSH + 150 UI LH/zi). În continuare se administrează Gonacor (HCG), în doză de 5 000–1 000 UI (278).

• Compartimentul III

Tumorile hipofizare beneficiază de tratament chirurgical, ablația tumorii, completată sau nu, de cobaltoterapie, de iradiere.

Iradierea este indicată în adenoamele mari, ca terapie unică, precum și după rezecția incompletă, fiind grevată de riscul hipopituitarismului. Dacă aspectul radiologic nu este probant, se recurge la tratament medicamentos.

– În *sindromul de amenoree-galactoree* se recurge la tratament cu bromocriptină, un derivat de acid lisergic, în doza de 1,25 mg/zi – 30–40 mg/zi. Având o acțiune agonistă cu dopamina, bromocriptina se leagă de receptorii dopaminergici și realizează o inhibare directă a secreției de prolactină. Reaparitia ciclurilor anovulatorii și posibilitatea unei sarcini atesta vindecarea afecțiunii. Bromocriptina este utilă și în cazurile cu acromegalie, care beneficiază și de tratament cu analogi sintetici și de somatostatină utilă și în tumorile secretante de TSH.

– În *sindromul Stein-Leventhal*, pe lângă ablația microadenomului adenohipofizar, tot ca tratament chirurgical se recurge la decorticare ovariană sau la rezecție cuneiformă în scopul inducerii ovulației. Ovulația poate fi indusă însă prin tratament medicamentos, administrând clomifen, proprietățile antiestrogenice ale acestuia rupând cercul vicios de la nivelul hipotalamusului. Analogii de GnRH pot fi și ei utilizați inhibând secreția de LH și, implicit, producția androgenă LH-dependentă.

Pentru reglarea menstruației, se recomandă administrarea de medroxiprogesteron, 7 zile pe lună, iar în hirsutism se încearcă frânarea stromei corticale hiperactive, scăzând nivelul de LH printr-un estroprogestativ prescris timp îndelungat. Se poate administra și spironolactonă, în doză de 50–200 mg/zi, blocând receptorii de androgeni.

– În *sindromul Sheehan*, se recurge la tratament de substituție hormonală, obiectivul principal constituindu-l suplینirea funcției tiroidiene și suprarenaliene. Pentru reaparitia menstruației, se recomandă administrarea de estroprogestative, iar administrarea de FSH și LH poate fi urmată chiar de ovulație și sarcină (8).

• Compartimentul IV

De la început trebuie subliniat faptul că studii recente au dovedit că majoritatea așa-ziselor amenorei hipotalamice (amenoreea nervoasă, psihogenă, amenoreea indusă de eforturi fizice sau de contraceptive) au ca numitor comun diminuarea frecvenței pulsațiilor de GnRH (E. Knobil).

Din acest considerent, administrarea autoprogramată de GnRH (pompa de LH-RH) apare astăzi ca promițătoare dacă tehnicile clasice de inducere a ovulației (folosirea de clomid) au eșuat. Bineînțeles, tratamentul va fi individualizat în funcție de fiecare tip de amenoree în parte.

Astfel, în amenoreea psihogenă sau nervoasă, al cărei tratament este îndelungat și dificil, cu reușite frecvente, se recomandă eliminarea factorilor stresanți, o realimentare progresivă și mai ales psihoterapie intensă, eventual izolarea bolnavei. Psihoterapia este de cea mai mare importanță și ovulația poate surveni spontan în timpul al doilea, dacă se manifestă o dorință de sarcină.

Dat fiind faptul că amenoreea psihogenă antrenează o carență în estradiol, uneori prelungită mulți ani, aceasta fiind o cauză de osteoporoză, se va recurge și la tratament hormonal substitutiv.

– În amenoreea indusă de anticoncepționale, tratamentul constă în substituție estroprogestativă în doze joase, tratament urmat de reinstalarea menstruației; uneori este necesară însă inducerea ovulației prin clomid, după controlul normalizării prolactinemiei.

– În amenoreea după efort fizic, care beneficiază de același tratament medicamentos, se recomandă și schimbarea modului de viață și normalizarea greutății corporale, care pot restabili menstruația.

– În amenoreea indusă de droguri, oprirea tratamentului, atunci când este posibil, antrenează vindecarea. Dacă tratamentul nu poate fi întrerupt, bromocriptina (Parlodel), agonist al dopaminei, permite restabilirea ciclului menstrual, fără a pierde din eficacitatea neurolepticelor.

– În sindromul amenoree-anosmie, gonadele pot răspunde la administrarea de gonadotropine exogene, iar carența de GnRH, care este incriminată recent în etiologia acestui sindrom, poate fi corectată prin administrarea autoprogramată de LH-RH (pompa la LH-RH).

– Sindromul adipozo-genital (Babinski-Fröhlich), de natură tumorală diencefalo-hipofizară, beneficiază de tratament chirurgical, ca și alte procese tumorale hipotalamice sau procese expansive ale șei turcești cu extensie suprașelară și interesarea hipotalamusului.

Anovulația. Sindromul ovarelor polichistice

„Ovarul polichistic este un semn, nu o boală!“
(Speroff)

Prin frecvența sa, sindromul ovarelor polichistice (SOP) are implicații deosebite în practica medicală.

Într-adevăr, SOP este răspunzător de 75% din cazurile de infertilitate anovulatorie sau apare la 30–40% din femeile cu amenoree secundară, iar aproximativ 60% din femeile cu SOP au hirsutism, atât pacientele cu hirsutism cât și cele fără hirsutism fiind hiperandrogenice. Iată de ce prof. Parhon, încă din anul 1900, atrăgea atenția asupra originii ovariene a virilismului, ca în anul 1925 să publice, în „Revue française d'Endocrinologie“ prima lucrare de morfopatologie făcută în virilism, intitulată „Etudes anatomoclinique sur un cas de virilism pileaire“ (120).

10 ani mai târziu, în anul 1935, Stein și Leventhal descriu un sindrom complex, asociat anovulației, sindrom care le poartă și numele, în lucrarea „Amenoreea asociată cu ovarele polichistice“.

În cuprinsul lucrării, Stein și Leventhal se referă și la tendința de virilizare în acest sindrom. Iată de ce, termenul de sindrom de ovare polichistice virilizante este mai veridic decât denumirea de sindrom al ovarelor polichistice. Dar acceptarea acestui sindrom ca o entitate clinică distinctă a condus la o tratare rigidă a acestei probleme pentru o lungă perioadă de timp. Din acest considerent, autorii francezi Lansac și Lecompte, pe lângă sindromul clasic al ovarelor polichistice 1 (OPK 1), sau sindromul Stein-Leventhal, descriu și sindromul ovarelor polichistice 2 (OPK 2), sindrom secundar, întâlnit într-un mare număr de cazuri cu anovulație: hiperprolactinemia, boala Cushing.

Data fiind importanța deosebită a sindromului ovarelor polichistice în practica medicală, această afecțiune va fi tratată mai pe larg.

Dacă se insistă în mod unilateral asupra diagnosticului ovarului polichistic pe criterii strict epidemiologice sau clinice, se poate ignora o categorie largă de bolnavi care aparțin, de fapt, acestui diagnostic (383).

Pe de altă parte, aproximativ 25% din femeile normale prezintă aspecte tipice ecografice pentru ovarul polichistic, lucru valabil și pentru 14% din femeile care folosesc contraceptive hormonale orale. Iată de ce, pe bună dreptate, Speroff și colab. afirmă că ovarul polichistic este un semn și nu o boală.

În anul 2003, la Rotterdam s-a adoptat noul consens de definire a SOP prin două dintre următoarele trei criterii:

- oligo- sau anovulație;
- hiperandrogenism clinic sau biochimic;
- aspect ecografic polichistic al ovarelor - volumul ovarelor mai mare de 10 cm³ sau prezența pe secțiune a minimum 12 foliculi cu diametrul de 2-9 mm.

Etiopatogenia SOP nu este elucidată pe deplin, incrimându-se dereglarea secreției de gonadotrofine, interesarea secreției pulsatile a LH, rezistența la insulină cu hiperinsulinemie etc.

SOP este rezultatul unui cerc vicios care poate fi inițiat în mai multe puncte și alterarea funcției în oricare din aceste puncte, având drept rezultat ovarul polichistic (Speroff).

Astfel, la femeile cu anovulație persistentă, este stabilită clar creșterea producției de estrogeni și androgeni dependente de stimularea LH. Acest lucru se reflectă în niveluri ridicate serice de estronă, testosteron, androstendion, dehidroepiandrosteron (DHA), dehidroepiandrosteron sulfat (DHAS) și 17-hidroxiprogesteron (17-OH).

Dacă testosteronul, androstendionul și DHA sunt secretate direct de ovar, DHAS este secretat aproape exclusiv de suprarenale, modificările funcției suprarenale fiind secundare celei ovariene, aspect dovedit de tratamentul ovarului polichistic cu agoniști GnRH.

În SOP, ovarul nu secretă cantități crescute de estrogeni, valorile estradiolului fiind echivalente cu concentrația din faza foliculară precoce. În schimb, estrogenii totali cresc, creșterea acestora fiind datorată conversiei periferice crescute a androstendionului în estronă (383). În același timp, la femeile cu anovulație persistentă, concentrațiile medii de LH sunt mai ridicate, în timp ce valorile FSH sunt mai scăzute.

Acest aspect al dinamicii secreției de gonadotrofine în SOP (creșterea LH și scăderea FSH) are mai multe explicații.

Creșterea LH și scăderea FSH s-ar datora, parțial, unei desensibilizări a hipofizei, ca urmare a creșterii amplitudinii și frecvenței secreției LH, în corelație cu nivelul estrogenilor din circulație. Concentrațiile ridicate de LH s-ar datora, dimpotrivă, și sensibilității crescute a hipofizei la acțiunile GnRH, manifestată printr-o creștere a amplitudinii și frecvenței pulsațiilor LH.

Această sensibilitate crescută, hipofizară și hipotalamică, poate fi atribuită creșterii nivelului estrogenilor, dar în ultimul timp se pune accentul pe impactul scăderii concentrației globulinei care leagă hormonii sexuali (SHBG).

SHBG este sintetizată la nivelul ficatului și nivelurile acesteia sunt reglate printr-o balanță hormonală; în timp ce testosteronul este inhibitor, estrogenii și tiroxina sunt stimulative.

În SOP, deși secreția de estradiol nu crește, concentrația serică a estradiolului liber crește ca urmare a scăderii SHBG. Secreția crescută de LH se traduce prin raportul LH/FSH, corelat cu nivelul seric al estradiolului liber. Nivelul scăzut al FSH este răspunsul la feedback-ul negativ exercitat de estradiolul liber crescut, atât estradiolul cât și estrona rezultând din conversia periferică a androstendionului (383).

FSH, deși are un nivel scăzut, nu este suprimat în totalitate, și din această cauză, creșterea foliculului va continua, dar nu până la maturatie deplină și ovulație. Deși potențialul de creștere și maturitate nu va fi atins, durata medie de viață a foliculului se prelungeste pe o perioadă de câteva luni, rezultatul este formarea de chiste foliculare multiple, cu diametrul între 2–6 mm, rareori ajungând la 15 mm. Acești foliculi se înconjoară de celule tecale.

Tot datorită acțiunii LH, acumularea de țesut folicular în diferite stadii de dezvoltare determină o secreție crescută și constantă de steroizi.

Unii foliculi evoluează spre atrezie, dar vor fi repede înlocuiți. Țesutul derivat din atrezia foliculară, alături de degenerarea granuloasei, duce la creșterea proporției țesutului tecal în componența stromei ovariene și la secreția unei mari cantități de androstendion și testosteron.

Ca urmare a stimulării intense a LH, crește și rata producției de androgeni. În felul acesta, se intră într-un cerc vicios, cantitățile crescute de androgeni suferind conversia periferică și determinând scăderea sintezei de SHBG, cu creșterea nivelului de estrogeni (383).

Cantitățile ridicate de androgeni au ca efect o dezvoltare foliculară anormală, indicând o atrofie prematură și menținând o anovulație cronică.

Astfel, se ajunge la aspectul clasic al ovarului polichistic, cu numeroși foliculi aflați în stadii precoce de dezvoltare sau atrezici, alături de țesut stromal. Ca morfologie, suprafața ovarului polichistic este dublă, cu un volum de aproape 2,8 mai mare, iar grăsimea corpului este crescută cu aproape 50%.

Ovarul polichistic conține același număr de foliculi primordiali, cu un număr dublu de foliculi pe cale de dezvoltare sau atrofici, iar stroma corticală și subcorticală este crescută cu aproape o treime (383).

Așadar, ovarul polichistic este mărit de volum, fiind acoperit de o capsulă netedă, albă și bosoasă.

Aspectul capsulei a dus la ipoteza că aceasta ar acționa ca o barieră în calea ovulației, ipoteză eronată, ovarul polichistic fiind, de fapt, consecința anovulației, consecința pierderii ovulației. Dar modificările histologice tipice ovarului polichistic, ca și gravitatea tabloului clinic, nu depind de mărimea ovarului, perioada de anovulație condiționează direct dimensiunile ovarului. Pe plan funcțional, există o corespondență cu aspectul histologic al ovarului polichistic. După Speroff, aspectele funcționale din ovarul polichistic pot fi înțelese prin prisma teoriei celor două celule (*two-cells*).

Foliculul este incapabil să modifice mediul local hiperandrogenic într-un mediu hipoe estrogenic necesar creșterii și dezvoltării unui folicul normal.

Determinările cantitative ale proteinei de legare a factorului de creștere insulin-like (IGFBP) relevă o creștere a factorilor 2 și 4 ai acesteia.

Aceasta se corelează cu scăderea activității IGF-I și IGF-II, precum și cu scăderea aromatazei, care permite dezvoltarea unui micromediu dominat de androgeni.

După Speroff, există o diferență netă între celulele granuloase din ovarul polichistic, extrem de sensibilă la acțiunea FSH, față de cele din foliculii atretici,

refractare la acțiunea FSH. În felul acesta, tabloul funcțional (celulele granuloase refractare și celulele tecale hiperactive) corespunde celui histologic (granuloasa incomplet dezvoltată și teaca luteinizată și hiperplaziată).

Dacă celulele granuloase ale foliculilor mici din ovarul polichistic produc cantități mici de estradiol, această producție crește foarte mult sub influența FSH sau IGF-I, mai ales dacă acestea acționează sinergic. Acest aspect se explică prin blocarea răspunsului la FSH, și nu printr-un defect enzimatic intrinsec al sintezei steroidiene (383).

Anovulația din ovarul polichistic fiind un fenomen funcțional, ocazional pot avea loc și ovulații (383).

Pe plan terapeutic, succesul tratamentului va depinde de modificarea raportului FSH/androgeni, fie prin creșterea FSH în urma stimulării cu clomifen, fie scăzând producția de androgeni prin rezecție parțială de ovar sau electrocauterizarea suprafeței ovarului. Prin aceasta, se reactivează aromatizarea și se reface domi-nanța estrogenică.

Pe plan fiziopatologic, nu există elemente fiziopatologice specifice în ovarul polichistic. Modificările se datoresc unor efecte funcționale care au drept consecințe creșterea secreției de androgeni, iar cheia înțelegerii problemei clinice este aprecierea locului unde acționează factorul care a întrerupt funcționarea ciclică a ovarului (383). Așadar, în prezent, se consideră că principalii factori care intervin în patogenia SOP sunt creșterea amplitudinii și frecvenței pulsatile a LH, alături de scăderea concentrației SHBG. În patogenia SOP, intervin însă și alți factori. Astfel, asocierea între ovarul polichistic, obezitate, rezistență crescută la insulină, hiperinsulinemie și hiperandrogenemie este astăzi bine cunoscut.

Toți acești factori sunt elemente constitutive ale sindromului metabolic (SM) în sindromul ovarelor polichistice (SOP). Date recente din literatura de specialitate au conturat noțiunea de sindrom metabolic în SOP. Unii autori consideră sindromul metabolic (SM) o componentă a SOP, ambele entități având insulino-rezistența ca principal mecanism fiziopatologic. Iată de ce Grupul European pentru studiul rezistenței la insulină (EGIR) preferă termenul de rezistență la insulină și nu de SM, OMS considerând rezistența la insulină ca o condiție *sine qua non* pentru existența sindromului metabolic (259).

Definiția cea mai larg acceptată a SM este cea propusă de Fundația Internațională a Diabetului în anul 2005, care stipulează că pentru definirea sindromului sunt necesare trei dintre următoarele cinci anomalii:

- o circumferință a taliei peste 88 cm la femei și 102 cm la bărbați (obezitatea fiind criteriu obligatoriu);
- trigliceride crescute (peste 150 mg/dl);
- HDL colesterol scăzut (< 50 mg/dl);
- tensiunea arterială crescută peste 130/85 mmHg;
- creșterea glicemiei serice *à jeun* (peste 120 mg/dl, inclusiv diabet zaharat).

Prezența sindromului metabolic și a sindromului ovarelor polichistice este de aproximativ 43-47%, de două ori mai mare decât în populația generală. Rezistența la insulină, respectiv hiperinsulinemia, dislipidemia aterogenă, obezitatea, hipertensiunea arterială, riscul crescut pentru diabet și bolile cardiovasculare (favorizate de inflamația sistemică dovedită de creșterea nivelului proteinei C reactive și a citokinelor proinflamatorii ca IL-6 sau TNF), sunt tot atâtea tulburări metabolice prezente în SOP. Dintre acestea, cele mai frecvente componente ale

sindroamelor metabolice în SOP sunt creșterea indexului de masă corporală și scăderea HDL-colesterolului (132; 260; 412).

Obezitatea este considerată o manifestare comună a SOP, dar este prezentă doar în 50% din cazuri. Obezitatea, în special cea de tip android, determină rezistența la insulină cu hiperinsulinism și o scădere a GH și SHBG, ca și creșterea concentrației de testosteron liber și estradiol, care vor antrena, la rândul lor, atrofie foliculară și anovulație. O consecință a rezistenței la insulină la nivelul celulelor grase din țesutul adipos alb este alterarea secreției de leptină, peptid care controlează centrul sațietății din hipotalamus și care inhibă sinteza și eliberarea GnRH. Obezitatea asociată SOP implică și o tulburare a axei leptină – neuropeptid Y la nivel hipotalamic prin afectarea centrului sațietății, continuând aportul alimentar prin senzația de foame persistentă (191).

Un alt neuropeptid, galanina, precum și unele proteine ca adiponectina sau grelina, sunt implicate, de asemenea, în lanțul fiziopatologic al sindromului metabolic, al sensibilității la insulină, al insulinorezistenței. Dintre acestea, adiponectina este un veritabil factor de protecție împotriva diabetului, HTA, inflamației și bolilor cardiovasculare. Scăderea concentrației acesteia crește riscul bolilor cardiovasculare, adiponectina fiind considerată de Matsuzawa (Osaka, Japonia), un veritabil „pompiier“ al peretelui vascular, pe care-l protejează împotriva factorilor agresivi ai inflamației (260; 412).

În același timp, femeile cu SOP prezintă rezistență periferică la insulină, intoleranță la glucoză și hiperinsulinism, chiar și independent de obezitate (120). Rezistența la insulină în SOP este extrasplanhnică, rar afectează ficatul, nivelul glicemiei „à jeun“ este normal și se datorează unui defect postreceptor. Pe de altă parte, tehnicile de măsurare a rezistenței la insulină au arătat că femeile cu hiperandrogenemie și hiperinsulinemie au o rezistență periferică crescută la insulină și totodată o scădere a clearance-ului insulinei, datorită diminuării extracției hepatice a insulinei, unul din mecanismele rezistenței la insulină, alături de rezistența țesuturilor țintă periferice și sensibilitatea pancreatică ridicată (383).

Pe de altă parte, studii recente arată că hiperinsulinemia, alături de obezitate, pot induce hiperandrogenia.

În multe studii experimentale, s-a dovedit că hiperinsulinemia este factorul primar, în special în situațiile în care punerea în repaus a ovarelor cu agoniști GnRH nu modifică hiperinsulinemia sau rezistența la insulină. Aceasta este cea mai bună dovadă că disfuncțiile legate de insulină preced creșterea androgenilor. Există o corelație strânsă între gradul hiperinsulinemiei și cel al hiperandrogenismului. La concentrații ridicate, insulina se cuplează cu receptori IGF-I, care sunt similari ca structură cu receptorii insuliniци. Din această cauză, când receptorii insulinei sunt blocați sau deficitari ca număr, insulina se va cupla cu receptorii IGF-I. Cunoscând acțiunea IGF-I de stimulare a secreției de androgeni de către celulele tecale sub influența LH, activarea receptorilor IGF-I de către insulină va duce la creșterea secreției de androgeni a tecii interne. După Speroff, pe lângă acest mecanism, există încă două mecanisme prin care hiperinsulinemia induce hiperandrogenia: inhibarea sintezei hepatice a SHBG (*steroid hormone binding globulin*) și a proteinei care leagă factorul de creștere insulin-like (IGFBPT). Ereditatea a fost, de asemenea, evocată în determinismul SOP, existând un grup de paciente la care se pare că aceste fenomene se transmit genetic dominant prin cromozomul X.

Și glanda suprarenală este implicată în patogenia SOP, niveluri ridicate de DHAS fiind aproape în exclusivitate produsul suprarenalei. La pacientele cu SOP, androgenii andrenali au valori ridicate, acest exces determinând formarea extraglandulară de estrogeni, ceea ce crește sensibilitatea hipofizară la GnRH. Valorile SHBG în SOP sunt scăzute, fapt care antrenează o disponibilitate crescută a testosteronului liber pentru țesuturile țintă. La 50% din femeile cu SOP se constată o hiperandrogenie combinată adrenală (DHA, DHAS) și ovariană (testosteron, androstendion, 17-OH progesteron).

În SOP s-a constatat, de asemenea, și o activitate crescută a enzimelor adrenogenoformatoare, ca P-450 17 C (120).

Epifiza ar interveni și ea în patogenia SOP, melatonina având implicații în producerea de androgeni adrenali, ceea ce presupune o creștere a concentrației serice a acestui hormon pe parcursul bioritmului circadian (120).

Hiperprolactinemia este implicată, de asemenea, în patogenia SOP, fiind prezentă în 30% din cazurile cu ovar polichistic. Unii autori au adus și argumente în favoarea unui deficit dopaminergic central în patogenia bolii de bază, care răspunde la administrarea de bromocriptină (82).

Sistemul opioid endogen intervine și în patogenia SOP, mecanismul exact prin care acest sistem intervine nefiind însă pe deplin elucidat. La fel, efectele opioidelor asupra axei gonadotrope sunt subiect de controverse. Astfel, dacă inhibarea tonusului în SOP de către trexone scade sensibilitatea hipofizară la GnRH și nivelul plasmatic al LH, administrarea de Nalaxone, un agent blocant al valorilor selective ale opioidelor, crește secreția de GnRH și valorile plasmatiche ale LH. După alți autori, secreția hipofizară de β endorfine ar fi normală la femeile cu SOP, dar pancreasul ar putea fi o sursă importantă de β endorfine.

În sfârșit, nu trebuie neglijat nici rolul sistemului nervos central în determinismul SOP, Netter descriind degenerarea chistică a ovarelor după traume psihice (120).

Recent, în patogenia SOP, se incriminează și apoptoza crescută a ovocitelor și a celulelor granuloase, ceea ce determină o rată scăzută a ovulației și exacerbarrea hiperandrogenemiei, androgenii nefiind convertiți în estrogeni.

Consecințele clinice ale anovulației cronice. Caracteristica cea mai importantă în SOP este anovulația, care se asociază cu amenoreea în 50% din cazuri și cu sângerări uterine disfuncționale în 30% din cazuri. Aproximativ 70% din femeile cu SOP prezintă hirsutism, alopecia și acneea fiind consecințele hiperandrogenemiei. Cât privește obezitatea, în mod clasic este considerată o trăsătură importantă a acestui sindrom. Valorile crescute ale LH și cele scăzute ale FSH reprezintă un element de diagnostic, dar 20–40% din femeile cu SOP nu prezintă creșteri de LH cu modificarea consecutivă a raportului LH/FSH. Iată de ce, Speroff și colab. nu mai practică dozarea de rutină a FSH și LH, diagnosticul putând fi realizat pe baza aspectelor clinice.

Profilul hormonal în SOP poate avea consecințe clinice severe, de la amenoree cu infertilitate, sângerări uterine și hirsutism, până la creșterea riscului cancerului endometrial și probabil și de sân, studiile despre riscul cancerului de sân fiind însă neconcludente. Iată de ce, la pacientele cu anovulație cronică de lungă durată, biopsia de endometru poate fi o precauție utilă (383). Pe termen lung, femeile cu SOP prezintă și riscul obezității de tip android, hiperinsulinemiei și bolilor cardiovasculare. Profilul lipoproteic al femeilor cu SOP și hiperandrogenie este similar cu cel masculin.

Deși profilul hiperandrogenic asociat SOP și anovulației oferă o protecție împotriva osteoporozei, trebuie luat însă în considerare riscul cardiovascular. Un factor major implicat în realizarea profilului lipoproteic al femeilor cu SOP este hiperinsulinemia, impunând controlul greutateii corporale. Femeile supraponderale, hiperandrogenice și hiperinsulinemice, vor fi avertizate asupra riscului unui diabet zaharat, raportul glucoză-insulină mai mic de 3 definind hiperinsulinemia.

Hiperinsulinemia contribuie la creșterea riscului bolilor cardiovasculare, atât direct, prin acțiunea aterogenă, dar și indirect, prin profilul lipoproteic. Rezistența la insulină constituie un factor mai important decât androgenii în realizarea profilului lipoproteic la femeile obeze cu anovulație. Mai mult, stimularea de către insulină a IGF-I poate produce modificări similare cu cele din acromegalie, iar hiperinsulinemia constituie un factor de risc pentru cancerul de endometru prin stimularea activității IGF-I în endometru.

În mod obișnuit însă, pacientele se prezintă la medic pentru anovulație și menstruații neregulate, sau pentru amenoree urmată de perioade de hemoragii prelungite. După Speroff și colab., în absența hirsutismului, dozarea androgenilor nu este necesară, iar investigarea anovulației este inutilă, mai ales la femeile cu menstruații neregulate intercalate de perioade de amenoree.

Tratament. Dacă femeia își dorește o sarcină, se va proceda la stimularea ovariană, la inducerea medicamentoasă a ovulației, folosind fie clomifen, fie Humegon și, mai nou, produsul Puregon sau analogi de GnRH, protocoalele fiind numeroase. Pornind de la faptul că există dovezi certe că insulinorezistența este principalul factor etiologic al infertilității din SOP, s-a preconizat administrarea de medicamente insulinorezistente, ca metforminul. Administrarea metforminului a condus la ameliorarea insulinorezistenței, a tulburărilor de ciclu menstrual și a fertilității în sensul inducerii ovulației în aproximativ 75% din cazuri și la creșterea eficienței tratamentului (138). Având în vedere însă riscul sarcinii multiple după inducția ovulației, unii autori preferă metodele chirurgicale în tratamentul infertilității (191).

Tehnica clasică de rezecție cuneiformă a ovarelor a fost astăzi abandonată, având în vedere incidența crescută a aderențelor postoperatorii. Astăzi se preferă tehnicile chirurgicale laparoscopice, mai economicoase și cu o rată a complicațiilor postoperatorii mult mai mică, față de chirurgia clasică. Astfel, se recurge la o gamă largă de tehnici laparoscopice, de la biopsia ovariană cu îndepărtarea a 0,5–1 mm de țesut, până la electrocauterizare folosind coagularea unipolară sau punționarea suprafeței ovariene cu laser (140).

Cele mai bune rezultate se obțin la femeile slabe, cu rezistență la inducerea ovulației cu clomifen și valori crescute de LH. Contraindicațiile chirurgiei laparoscopice sunt obezitatea (un index al greutateii corporale peste 30 kg/m² și infertilitatea prin alte cauze decât anovulația – Jacobs).

După apariția sarcinii, pacientele cu SOP prezintă un risc crescut de avort spontan, datorită nivelului crescut de LH, care determină o dezvoltare anormală a ovocitului.

Din acest considerent, înaintea inducerii ovulației se va recurge la un tratament supresiv sau se va recurge la tehnicile chirurgiei laparoscopice, rezultatul fiind scăderea valorilor LH (Jacobs). Dacă pacientele nu-și doresc o sarcină și nu prezintă hirsutism, dar au anovulație sau sângerări neregulate, tratamentul va urmări consecințele profilului hormonal din SOP asupra endometrului și sânului. În acest scop, se va administra un progestativ ca Duphoston sau un progesteron natural

micronizat ca Utrogestanul. De asemenea, se poate administra și Lutenyl, 21 zile/lună, 1 tb/zi, din a 10-a zi a ciclului menstrual. La femeile tinere, când contracepția hormonală este necesară, folosirea contraceptivelor microdozate este mai indicată. Pe lângă efectul contraceptiv, în favoarea tratamentului supresiv continuu există un argument în plus: profilul lipoproteic de tip masculin al femeilor cu hiperandrogenie, tratamentul lunar cu progestative având efecte ne semnificative asupra producției de androgeni a ovarelor polichistice (383).

În sfârșit, la femeile supraponderale, hiperandrogenice și hiperinsulinice, singurul tratament cu adevărat eficient este scăderea în greutate (383).

În concluzie, în SOP există încă multe aspecte necunoscute și controversate, ceea ce impune conjugarea eforturilor clinicienilor și cercetătorilor în vederea elucidării lor.

Hirsutismul

Hirsutismul este definit ca o creștere exagerată a pilozității pe suprafețe corporale specifice sexului masculin, ca rezultat al acțiunii androgenilor la nivelul tegumentului.

Hirsutismul trebuie diferențiat de hipertricoză, o creștere generalizată și rapidă a părului, care este totodată mai lung decât în mod normal, dar fără a crește în diametru și fără a prezenta o distribuție masculină, ca în hirsutism. Hipertricoza este probabil indusă de factori genetici, fiind sub control hormonal sau sub controlul unor medicamente, spre deosebire de controlul androgenic din hirsutism.

• **Virilismul** reprezintă o expresie patologică extremă a hiperandrogenismului, care asociază caracteristicile hirsutismului de defeminizare completă: hipertrofia clitorisului, îngroșarea vocii, creșterea masei musculare, alopecia de diferite grade.

Distribuția de tip masculin a părului la o fată sau o femeie nu reprezintă doar o problemă de estetică, o afecțiune „cosmetică” ci și o sursă de traume emoționale, de perturbări psihice, de anxietate, atât pentru pacientă, cât și pentru familia acesteia. Hirsutismul a fost și este privit ca o lipsă evidentă de feminitate. Iată de ce, atenția femeilor privind aspectul fizic a constituit și constituie o preocupare remarcabilă încă din antichitate. De exemplu, în mormintele egiptene s-au descoperit ustensile abrazive folosite de femei pentru rezolvarea hirsutismului și există informații după care chiar regina Cleopatra a avut probleme cu părul în exces (329).

Pilozitatea este influențată de numeroși stimuli hormonal, în special de hormonii androgeni, care inițiază creșterea, îngroșarea și pigmentarea părului. Estrogenii au o acțiune opusă androgenilor, întârziind creșterea și producând peri fini, mai puțini pigmentați și cu o viteză scăzută de creștere, în timp ce progesteronul are efecte minime asupra foliculului pilos (383). Afecțiunile endocrine pot influența, de asemenea, creșterea părului. Astfel, în hipopituitarism se produce o reducere importantă a creșterii părului, iar acromegalia se asociază cu hirsutism în 10–15% din cazuri.

Deși influența hormonilor tiroidieni asupra foliculului pilos nu este clarificată, în hipotiroidism se poate observa, uneori, reducerea părului pubian, axilar și de la nivelul sprâncenelor (383). Fără îndoială, hirsutismul este rezultatul acțiunii androgenilor la nivelul tegumentelor. Acest lucru se datorează producerii excesive a androgenilor de origine ovariană sau suprarenaliană. Cei mai importanți androgeni