

# PUBERTATEA ȘI MENOPAUZA.

## Pubertatea

Pubertatea marchează tranziția fiziologică de la copilărie la maturitate sexuală și reproductivă, prin schimbări dramatice fiziologice și psihologice, caracterizată prin maturare gonadală, apariția și dezvoltarea caracterelor sexuale secundare și dobândirea capacității de reproducere.

### Aspecte clinice normale ale pubertății

Clinic, debutul pubertății este anunțat de apariția caracterelor sexuale secundare, și anume: apariția mugurelui mamar la fete, creșterea în volum a testiculelor la băieți și apariția pilozității axilare/pubiene la ambele sexe.

Dezvoltarea pubertară feminină parcurge următoarele stadii:

- Telarha (dezvoltarea glandelor mamare)
- Pubarha (dezvoltarea pilozității pubiene)
- Adrenarha (dezvoltarea pilozității axilare)
- Menarha (aparitia menstrelor – initial neregulate, apoi regulate, lunare)

Prima menstra (menarha) apare la vârsta medie de 12,8 ani. Vârsta medie la menarha este strâns corelată familial și etnic. Sunt importanți, de asemenea, și factorii emoționali și nutriționali. Inițial, menstrele sunt neregulate, înregistrându-se numeroase cicluri anovulatorii; la 80% dintre fete, menstrele devin regulate în primii 5 ani de la menarha.

Acest lucru se întâmplă deoarece sistemul hormonal (endocrin) este imatur și se află încă în procesul de dezvoltare, astfel încât nivelele plasmatice de progesteron nu sunt întotdeauna destul de ridicate, în timpul ciclurilor menstruale, pentru a putea stimula deteriorarea epitelului uterin (endometrul), în vederea producerii menstruației.

În condițiile în care producerea endometrului a avut loc pe o perioadă mai mare de timp decât în mod obișnuit, menstruațiile care urmează sunt abundente. Acest tip de sângerare puternică se ameliorează de obicei de la sine, fără a necesita instituirea unui tratament medical.

Modificări mai puțin vizibile în această perioadă sunt: creșterea în volum a ovarelor, uterului, labiilor și clitorisului, îngroșarea mucoasei endometriale și a celei vaginale. Cea din urmă are, prepuberal, o culoare roșiatică, devenind în cursul pubertății roz pal.

Ultrasonografia releva o creștere a volumului uterin, cu modificarea raportului corp/col care, în prepubertate, este subunitar, devenind supraunitar pe măsura ce se avansează în pubertate. Vârsta fiziologică de debut este cuprinsă între 8 – 13 ani la fete și 9 – 14 ani la băieți și depinde de o serie de factori exogeni (factori socio-economici, alimentari, afectivi) și endogeni (genetici). Modificările ce apar înainte sau după această perioadă sunt clasificate fie ca pubertate precoce, fie ca pubertate tardivă și necesită investigații suplimentare. Debutul pubertății este mai timpuriu în prezent față de decadele precedente, fiind influențat de creșterea adipozității corporale.

### Fiziologia pubertății

Mecanismele implicate în inițierea și desfășurarea fiziologică a pubertății sunt: axul hipotalamo-hipofizo-gonadal, respectiv axul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian.

#### Axul hipotalamo-hipofizo-gonadal

Până la debutul pubertății, nivelurile circulante de gonadotropine, hormonul luteinizant hipofizar (LH) și hormonul foliculostimulant (FSH), respectiv de hormoni sexuali (estradiol și testosteron) sunt nedetectabile.

Cu unu până la 3 ani înainte de debutul clinic al pubertății, nivelurile scăzute de gonadotropi, cu predominanța LH, devin detectabile în cursul somnului. Această secreție este inițiată de eliberarea episodică a hormonului hipotalamic gonadotropin releasing hormone (GnRH).

Secreția pulsatilă, nocturnă de gonadotropine continuă să crească atât în amplitudine, cât și în frecvență, pe măsură ce ne apropiem de pubertatea clinic evidentă. LH și FSH determină creșterea și maturarea gonadelor și secreția de hormoni sexuali.

Odată cu pubertatea, caracteristicile sexuale primare ale hipotalamusului, hipofizei și ovarelor suferă un proces complex de maturare. Această maturare conduce la dezvoltarea caracterelor sexuale secundare ce implică sânii, pilozitatea caracteristică sexului și organele genitale, pe lângă o accelerare limitată a creșterii.

#### **Axul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian.**

##### **Adrenarha**

Debutul pubertății este precedat de o creștere a nivelurilor circulante de androgeni corticosuprarenalieni: androstendion, dihidroepiandrosteron (DHEA) și dihidroepi-androsteron sulfat (DHEAs). Acest proces se numește adrenarhă și debutează la 6-8 ani, paralel cu creșterea în dimensiuni a zonei reticulare a corticosuprarenalei. Cu toate acestea, semnele adrenarhei (mirosul specific al transpirației, pilozitatea axilară și pubiană) nu apar până la mijlocul pubertății.

##### *Dezvoltarea sexuală precocă*

Pubertatea precocă este definită arbitrar ca apariția caracterelor sexuale secundare înainte de vârsta de 8 ani la fete, respectiv înainte de 9 ani la băieți. Pubertatea precocă se clasifică în 3 categorii mari:

- pubertatea precocă gonadotropin dependentă (centrală),
- pubertatea precocă gonadotropin independentă (periferică),
- pubertatea precocă parțială.

#### **Pubertatea precocă gonadotropin dependentă**

Gonadotropii hipofizari determină creșterea în volum și activitate a gonadelor, rezultând creșterea nivelurilor circulante de hormoni sexuali, respectiv maturarea sexuală progresivă. Pubertatea precocă gonadotropin dependentă este de 5 până la 10 ori mai frecventă la fete decât la băieți. Doar 10% dintre fetele cu pubertate precocă centrală au o anomalie a sistemului nervos central. Talia, greutatea și maturarea osoasă sunt avansate.

În fața semnelor clinice de pubertate, creșterea nivelurilor serice de estradiol la fete, respectiv testosteron la băieți, un raport LH/FSH supraunitar în urma testului de stimulare cu GnRH sugerează diagnosticul de pubertate precocă centrală. Se impune luarea în calcul, dacă semnele clinice o sugerează, a unei pubertăți precocă determinată de un hipotiroidism sever, netratat. În acest caz se vor determina nivelurile circulante de hormon stimulant tiroidian, tirostropina (TSH) și forma liberă a tiroxinei (FT4)

Se recomandă investigarea prin RMN a unor eventuale leziuni organice cerebrale ce pot determina pubertate precocă centrală următoarelor categorii de pacienți: la fete cu dezvoltare rapidă a glandei mamare, cu un nivel al estradiolului peste 30 picomoli per litru sau cu vârsta sub 6 ani.

Pubertatea precocă gonadotropin dependentă poate apărea post iradiere cerebrală pentru leucemie sau tumori cerebrale sau în cazul unor tumori ce secretă gonadotropine, de exemplu hepatoblastomul.

#### **Tratament**

Pubertatea precocă centrală beneficiază de tratament cu analogi de GnRH sub forme farmaceutice cu eliberare lentă. Efectele adverse sunt rare, tratamentul fiind, în general, bine tolerat. Evoluția pubertății este întreruptă, menstrele se opresc, iar glandele mamare, volumul testicular pot regresa sub tratament. Pilozitatea nu se remite sub tratament, uneori putând chiar progresa. Creșterea și maturarea osoasă sunt reluate. Terapia va fi monitorizată la 4-6 luni și va fi întreruptă în momentul în care predicția pentru talia adultă este în limite acceptabile sau până când copilul ajunge la vârsta pubertății fiziologice pentru grupul populațional din care face parte.

### **Pubertatea precoce gonadotropin independenta**

Poate fi izosexuală sau heterosexuală și se caracterizează prin apariția unor caractere sexuale secundare, în lipsa activării axului hipotalamo-hipofizo-gonadal. Creșterea și maturarea osoasă sunt avansate. De cele mai multe ori pubertatea precoce periferică este determinată de secreția crescută a unui hormon din periferie (estrogen sau androgen) ce poate induce feminizare sau masculinizare indiferent de sexul copilului. Diferite tipuri de tumori ale glandei corticosuprarenale (inclusiv hiperplazia glandei ce determină sindromul adreno-genital) sau ale gonadelor pot produce o astfel de secreție.

În fața unor semne clinice de pubertate izosexuală, un nivel crescut de estradiol, niveluri supresate de LH și FSH după stimularea cu GnRH, sugerează pubertate precoce periferică și impune investigarea cauzelor prin ultrasonografi a ovarelor, ficatului și suprarenalelor.

Dacă există semne de virilizare, se impune determinarea 17OH progesteronului și a androgenilor corticosuprarenalieni, DHEA și DHEAs pentru diagnosticarea sindromului adreno-genital.

### **Pubertatea precoce parțială**

În practică întâlnim destul de des dezvoltarea unor caractere sexuale izolate, atât la fete, cât și la băieți, fără alte semne pubertare. Cel mai frecvent apare dezvoltarea glandelor mamare la fete (telarha precoce), respectiv apariția pilozității axilare și/sau pubiene la ambele sexe (adrenarha/pubarha precoce).

Telarha precoce este în general benignă, dar poate fi și primul semn de pubertate precoce, de aceea urmărirea longitudinală se impune.

Adrenarha precoce este o condiție benignă ce nu necesită tratament

### **Pubertatea tardivă**

Pubertatea este considerată tardivă dacă nu se observa caracteristici sexuale secundare până la vârsta de 13 ani, sau dacă menstrele nu s-au instalat până la vârsta de 16 ani.

Cauzele includ anovulație cronică, întârziere constituțională, anomalii anatomice, hipogonadismul hipergonadotrop și hipogonadismul hipogonadotrop.

Pacientelor li se poate administra o doză mică de estrogeni până când pubertatea progresează, moment în care administrarea de estrogeni poate fi suprimată.

## Menopauza

**Definiție:** momentul sistării definitive a ciclurilor menstruale, secundar pierderii funcției ovariene. Este o parte generală și ireversibilă a procesului global de îmbătrânire, implicând sistemul reproductiv al femeii. Menopauza este diagnosticată după 12 luni de amenoree și este caracterizată de o pleiadă de simptome, care includ, dar nu sunt limitate la, schimbări ale menstruelor regulate.

Media de vârstă a femeilor la ultima menstruație este 50,51 ani, dar încetarea menstruelor datorită insuficienței ovariene se referă la încetarea menstruelor înainte de vârstă de 40 ani și este asociată cu un nivel crescut al FSH-ului.

Termenii mai vechi, precum perimenopauza sau climacterium se referă la perioada de timp din anii reproductivi târzi, de obicei sfârșitul anilor 40 și începutul anilor 50. Cea mai corectă terminologie a acestei etape este tranziția menopauzală.

Tranziția menopauzală începe cu cicluri menstruale neregulate și se întinde pe o perioadă între 4 și 7 ani și vârstă medie a instalării ei este de 47 ani. În mod tipic, durata ciclurilor se scurtează. În timpul acestei tranziții, ciclurile ovulatorii normale pot fi intercalate cu cicluri anovulatorii și sarcina poate să apară pe neașteptate.

### Factorii de influență:

O serie de influențe de mediu, genetice și chirurgicale pot să grăbească îmbătrânirea ovariană:

- Fumatul
- Chimioterapie
- Iradierea pelvină
- Chirurgia ovariană
- Histerectomia

### Modificări fiziologice:

**Modificările axului hipotalamo-hipofizo-ovariene:** GnRH este eliberat de hipotalamus, se leagă de receptorii de GnRH la nivelul gonadotropelor pituitare pentru a stimula eliberarea ciclică de gonadotropi: LH și FSH. Acestea la rândul lor stimulează producția de steroizi sexuali ovarieni, estrogenul și progesteronul. În timpul anilor reproductivi, hormonii sexuali exercită feedback-uri pozitive și negative asupra producerii gonadotropilor hipofizari precum și asupra eliberării de GnRH. Acest sistem endocrin strâns reglat conduce la cicluri ovulatorii, care sunt regulate și predictibile. În tranziția menopauzală, femeile prezintă tulburări de foliculogeneza și o incidență crescută a anovulației comparativ cu cele de vârstă fertilă.

**Modificări ovariene:** senescența ovariană este un proces care s-a dovedit că ar începe efectiv în utero, în ovarul embrionar datorită atreziei programate a ovocitelor. Acesta activare regulată a foliculilor este mai accelerată în timpul vieții fertile tarive. O scădere mai rapidă a foliculilor ovarieni începe între 30-30 de ani și continuă până în punctul în care ovarul ajuns la menopauza este lipsit de foliculi.

**Modificările la nivelul endometrului:** reflectă direct nivelul de estrogen și progesteron sistemic, acesta modificându-se semnificativ în funcție de etapa tranzitorie spre menopauza. În consecință, modificările proliferative sau modificările displazice sunt frecvente la examenul histopatologic. După menopauza, endometrul devine atrofic datorită lipsei de stimulare estrogenică.

**Tulburările menstruale:** hemoragiile uterine anormale sunt frecvente în timpul tranziției menopauzale. Deoarece această perioadă este caracterizată de niveluri aciclice, relativ crescute de estrogeni, femeile sunt supuse unui risc crescut de a dezvolta hiperplazie de endometru sau cancer endometrial.

**Modificări la nivelul sanilor:** la menopauza, scăderea estrogenilor și progesteronului conduc

la o reducere relativă a proliferării mame, cu reducerea semnificativă a volumului și densității țesutului, remarcată la mamografie.

Se consideră că procesul natural de îmbătrânire și modificările hormonale menopauzale induc riscuri pe termen lung asupra stării de sănătate. Aceste includ:

**Modificări cardiovasculare:** riscul de BCV crește exponențial pentru femei pe măsura ce intra în menopauză. O contribuție semnificativă poate fi atribuită nivelului crescut al HDL prezent la femeile tinere, efect al estrogenilor, crește riscul de accidente vasculare cerebrale

**Osteoporoza:** datorată efectelor estrogenilor asupra **remodelării** osoase

Risc de fracturi: densitatea osoasă scăzută alături de alți factori de risc majori cresc riscul de fracturi

**Modificări dermatologice:** hiperpigmentarea, riduri și prurit. Îmbătrânirea hormonală cutanată este considerată a fi responsabilă pentru multe schimbări dermice.

**Modificări dentare:** se pot dezvolta, de asemenea ca urmare a declinului nivelului estrogenic. Epiteliul bucal suferă o atrofie din cauza privării de estrogeni, astfel rezultând diminuarea gustului.

**Diagnostic:** Diagnosticul de tranziție menopauzală poate fi de obicei, realizat cu asocierea simptomelor adecvate vârstei și o examinare fizică atentă.

**Simptomatologie:**

- Simptome vasomotorii: bufeuri, transpirații nocturne, tulburări de somn
- Sângerări neregulate (mai abundente, mai ușoare)
- Iritabilitate
- Depresia
- Creștere în greutate
- Disfuncție sexuală: uscăciune vaginală, scăderea libidoului, dispareunie
- Simptome somatice: cefalee, vertij, palpitații
- Osteopenia, osteoporoza
- Înlocuirea țesutului mamar cu țesut adipos
- Atrofia dermului

**Examen ginecologic:** examenul vaginal va arăta în mod tipic un canal vaginal îngust, subțire, cu epiteliu vaginal plat. Aspectul de atrofie include pierderea de pliuri și o mucoasă vaginală palidă, uscată. Integritatea organelor pelviene și posibilitatea prolapsului organelor pelviene este evaluată prin manevra Valsalva.

**Examinări paraclinice:** Analize de laborator: nivelul estrogenilor și al gonadotropilor – FSH crescut și estradiol scăzut

**Osteodensitometria (DEXA)** este standardul utilizat pentru determinarea masei osoase

**Diagnosticul diferențial** al simptomelor menopauzei:

- Hiperparatiroidism primar și secundar
- Hipertiroidism sau terapie de substituție tiroidiană în exces
- Vaginite de alte etiologii
- Feocromocitom

**Tratament:**

**Terapie de substituție hormonală:** Toate pacientele candidate pentru terapia hormonală, trebuie evaluate amănunțit printr-un istoric și o examinare fizică completă. Pacientele peste 45 de ani trebuie să efectueze o mamografie înainte de începerea tratamentului hormonal, mamografie care trebuie repetată la 2 ani.

Se prescrie numai pentru simptome vasomotorii, atrofie vaginală, prevenția și tratamentul

osteoporozei. Standardele curente impun reevaluarea necesarului terapeutic la intervale de 6-12 luni. Pentru femeile care necesita un tratament îndelungat pentru profilaxia si tratamentul osteoporozei este indicată medicatia antiosteoporotica propriu-zisa.

Tratamentul hormonal se prescrie in cele mai mici doze eficiente pentru cea mai scurta perioada de timp. Tratamentul se poate administra atâta timp cat beneficiile terapeutice depăşesc riscurile.

Estrogenii administraţi sistemic sau topic deţin efecte benefice asupra atrofiei vaginale si a scăderii elasticitatii mucoasei vaginale, cantitaţii secretiei fluidului vaginal. Dintre agenti topici vaginali, formele disponibile includ cremele, inelele cu eliberarea continua si tabletele.

**Contraindicațiile estrogenice:**

- Cancer mamar cunoscut sau suspectat
- Neoplazii estrogeno-dependente
- Metroragie cu etiologie necunoscuta
- Hepatopatii active

**Progestativele:** administrate singure deţin o oarecare eficienţă asupra bufeurilor la pacientele cu contraindicații la estrogen. Efectele adverse, sângerarea vaginală si cresterea în greutate le limiteaza uzul. Progestativul se poate prescrie oral, sau prin folosirea unui dispozitiv intrauterin care elibereaza progesteron (MIRENA). Terapia hormonală combinată oferă protecție față de anumite efecte estrogenice ca hiperplazia endometrială și cancerul endometrial.

**Efecte adverse ale progestativelor:**

- Greață
- Balonare
- Creștere în greutate
- Retenție de fluide
- Sensibilitatea sânilor