

SOCIETATEA ROMANA DE GINECOLOGIE ENDOCRINOLOGICA
ACADEMIA DE STIINTE MEDICALE DIN ROMANIA

AL VIII-LEA CONGRES AL SOCIETATII ROMANE DE GINECOLOGIE ENDOCRINOLOGICA CU PARTICIPARE INTERNATIONALA

SRGEVIII

**SANUL - DE LA PUBERTATE LA POSTMENOPAUZA
TIROIDA SI REPRODUCEREA UMANA
OVARIAN AGING**

CURSURI PRECONGRES (GRATUITE)

joi, 12 iunie orele 10-13

Actualitati in ginecologia endocrinologica

Actualitati in ginecologia pediatria si a adolescentei

**12-14 Iunie 2014
BUCURESTI**

HOTEL RAMADA PARC

Bd. Poligrafiei nr. 3-5, sector 1

INVITATI:

Profesor Doctor ANDREA GENAZZANI
Presedintele Societatii Internationale de
Ginecologie Endocrinologica

Profesor Doctor JOSEPH SCHENKER
Presedintele Academiei Internationale de
Reproducere Umana



Societatea
Română de
Ginecologie
Endocrinologică





■ CUPRINS

■	LUCRARI STIINTIFICE	3
■	POSTERE	107
■	CURSURI POSTUNIVERSITARE PRECONGRES	126



■ LUCRARI STIINTIFICE

Bolile tiroidiene autoimune si insuficienta ovariana prematura Ioana Virtej, Petrache Vartej	7
Premature Ovarian Failure and the Hormonal Replacement Therapy Catalina Poiana, Mara Carsote, Ioana Virtej	8
Terapia hormonală de substitutie - o noua abordare Prof. Dr. Corina Galesanu, S.L. Dr. Maria Christina Ungureanu	13
Terapia de substitutie la menopauza este un tabu? Dr. Ileana Marinescu, Prof. Dr. Bogdan Marinescu	20
Calitatea sexuala in menopauza Dr. Isam al Jashi, Dr. Cristina Gladys al Jashi, Prof. Dr. Nanu Dimitrie, Chirila Doina	22
Comparative study of the success rate in IVF with embryos transferred to 72 hours versus blastocyst Dr. Marilena Baluța, Dr. Anca Moisa, Dr. Andreea Velițcu, Dr. Lucia Costoiu, Acad. Prof. Dr. Bogdan Marinescu	23
Age and Fertility- public awareness about age-related decline of natural fertility Dr. Ionela Anghelescu, Dr. Anca Coricovac, Acad. Prof. Dr. Bogdan Marinescu	24
Infertilitatea de cauza inexplicabila: conduita de tratament Andreea Veliscu, B. Marinescu, M. Mitran, B. Luchian, Lucia Costoiu	25
Particular aspects of the causes of infertility in Romanian population Ionela Anghelescu, Anca Coricovac, B. Marinescu, Laura Dracea, Dorina Codreanu	26
Rolul examenului extemporaneu in diagnosticul tumorilor mamare. Indicatii si limite Dr. Mioara Ionescu, Prof. Dr. Gabriel Banceanu	27
2014 approach of Breast cancer prophylaxy: risks and benefits Iuliana Ceausu, MD, MSc, PhD	28
Tratamentul conservator in cancerul mamar Podasca C., Moga M., Simona Banciu, Colceriu D., Bigiu N., Anastasiu C.	29
Tratamentul vaginitei atrofile dupa cancer de san Anca Patrascu, Gheorman V, Goganau AM, Palasca Denisa, Anca Popescu	30
Androgenii in menopauza Conf. Dr. Anca Alexandru-Florin, Dr. Grigoriu Corina, Dr. Dumitrascu Mihai, Dr. Badiu Alexandru, Dr. Negru Alice, Dr. Mihart Andreea-Elena	31
Efectul hormonilor sexuali asupra dezvoltarii sanului S. Nastasia, Manuela Russu, D. Hudita	32
Managementul modern al modificarilor fibrochistice mamare in functie de stadiile anatomoclinice Corina Grigoriu, Corina Parau, Mihai Grigoriu, Irina Horhoianu	34

Mastita nonpuerperala Corina Grigoriu, Corina Parau, Mihai Grigoriu, Lucica Visan	35
Breast pathology in adolescence Cristina Vasiliu, Gabriela Danilet, Oana Visan, Veronica Stanciu	36
Premature Telarche Maria Christina Ungureanu, Corina Galesanu	37
Patologia mamara benigna la adolescente Elvira Bratila, Petre Bratila, Ruxandra Stanculescu, Ciprian Coroleuca	43
Patologia mamara in adolescenta Horhoianu Irina-Adriana, Horhoianu Vasile Valerica, Cirstoiu Monica	44
Posibilitatile si limitele tratamentului patologiei tiroidiene in sarcina N. Raca, Daiana Rica, Paula Badi, Mirela Sirbu	45
Complications associated to the intrauterine growth restricted fetus of mothers with thyroid dysfunction Luiza Radulescu, Octavian Munteanu, Diana Secara, Irina Horhoianu, Florian Popa, Monica Cirstoiu	46
Particularitati de diagnostic si tratament in galactoree Anca Patrascu, Denisa Palasca, A.M. Goganau, V Gheorman	47
Pregnancy-associated breast cancer Mihai B. Braila, Anca Braila, A. Kamal, Corina-Daniela Catrina	48
Implicatii hormonale in patologia tumorală maligna a glandei mamare N.Gh. Costachescu, G. Costachescu, E. Anton	49
Factori de risc neoplazic prezenti in patologia mamara benigna Pavaleanu Maricica, Gafitanu Dumitru, Balan Raluca, Popovici Diana, Pavaleanu Ioana	54
Ovarian Aging. Mecanisme si consecinte. Fereastra ovariana. Manuela Russu	60
Parametri in evaluarea in ovarian aging Andreea Ruxandra Albu, Radu Mihalca, Mihai Dumitrascu, Catalin Nenciu, Petrache Vartej	62
Ovarian failure and infertility issues after uterine artery embolization Popovici L, Muntean. O, Bodean O, Horhoianu V, Carstoiu M.	63
Contraceptia la pacientele seropozitive – o provocare? B. Luchian, Lucia Costoiu, M. Mitran, Conf. Cristina Neagu	64
Efectul de combatere a dismicrobismului vaginal la pacientele ce folosesc inelul Nuvaring D. Campean, C. Tufan, Claudia Teodorescu, Anda Margarit, Marina Dragoi	65
Statusul iodului la gravida dupa 10 ani de profilaxie cu sare iodată Prof. Dr. Nanu Dimitrie, Dr. Nanu Michaela, Dr. Badea Stefan, As. Univ. Dr. Conea Ileana-Maria	66
Prognosticul Matern si Neonatal in Hipotiroidism Asociat Sarcinii Manuela Russu, S. Nastasia, Camelia Dutescu, Maria Martian	67
Aspecte curente in patologia tiroidiana asociata reproducerii umane - referat general C. Berceanu, Sabina Berceanu, Loredana Ciurea, Karina Bighea	68



Actualitatea in tratamentul metroragiilor juvenile Conf. Dr. Anca Daniela Stanescu	74
Hypothalamic amenorrhea: anorexia nervosa or functional hypothalamic amenorrhea? Case report Simona Gherasim, Alina Lupu, Ioana Hristov, Cristina Preda, Maria Cristina Ungureanu, Carmen Vulpoi, Voichita Mogos, Letitia Leustean	75
Chiste ovariene autonome multiple cu absenta fenotipului de pubertate precoce Dr. Arhire Amalia Ioana, Dr. Luminita Cima, Sef de lucrari Dr. Carmen Gabriela Barbu	76
Imbatranirea ovariana Vlad Tica	77
Considerations about clinical aspects of the antimüllerian hormone and inhibine B as regards ovarian women reserve - reviewal Stanculescu Ruxandra, Bratila Elvira, Teodorescu Andreea, Bausic Vasilica	78
Tratamentul insuficientei ovariene premature de cauza autoimuna Irina Pacu, C. Ionescu, D. Gheorghiu, H. Haradja, I. Tircomnicu, Catalin Coroleuca	79
Consecintele insuficientei ovariene premature C. Ionescu	81
Conduita in patologia mamara benigna Moga M., Podasca C., Simona Banciu	84
Breast pathology in pregnancy and lactation Cristina Vasiliu, Oana Visan, Gabriela Danilet, Simona Albu	85
Breast's benign pathology P. Chitulea, Gabriela Paina, Ioana Tichila, R. A. Gherai	86
Diffuse mastopathy in polycystic ovarian syndrome Lorena Dijmarescu, Smaranda Cotarcea, Cristina Stefanescu, Simona Frasie, Magda Manolea, Liliana Novac	87
Impactul hipertiroidismului matern asupra Sistemului Biologic Tranzitoriu Gestational C. Berceanu, Sabina Berceanu, Karina Bighea, Loredana Ciurea	88
Hipotiroidia in sarcina Sef Lucr. Dr. A. Ghemigian, Dr. E. Petrova, Dr. N. Dumitrescu, Dr. M. Olaru, Dr. I. Popescu	89
The risk of premature delivery on pregnant women with hypothyroidism Magda Manolea, Lorena Dijmarescu, Liliana Novac, Bogdan Voinea, Gina Spataru, Adriana Tudor	90
The Quantitative Ultrasound Report at Heel in women of 40-49 years versus women of 50-59 years: some differences? M. Carsote, V. Radoi, A. Mihai, A. Geleriu, C. Capatana, D. Paun, C. Poiana	91
The FFRAX Report in women: the first versus the second decade after menopause M. Carsote, V. Radoi, R. Dusceac, A. Dumitrascu, C. Capatana, R. Trifanescu, I. Virtej, C. Poiana	93
Tratamentul modern al fibromului uterin Dumitrascu M.C., Elena Simona Albu, Ruxandra Albu, Diana Mihai, Natalia Vintilescu, Nenciu G.C., Vasilescu S.L., Vartej P.	95



Senescenta ovariana - noi perspective biologice Prof. Dr. Liliana Novac, As. Univ. Dr. Lorena Dijmarescu, As. Univ. Dr. Magda Manolea, As. Univ. Dr. B. Voinea, Dr. Gina Spataru, Dr. Ioana Camen	96
Procesul de atrezie foliculara ca fenomen de baza al senescentei ovariene Vasilica Bausic, Coroleuca Ciprian, Stanculescu Ruxandra	97
Fertility and ovarian aging Denisa Marina Protopopescu, Erna Stoian, Florin Anca, Petrache Vartej	98
Thyroid Autoimmune Disease During Pregnancy – 1-year prospective study Ioana Bodescu, Ioana Vasiliu, Alina Daniela Fadur, Cristina Preda, Maria-Christina Ungureanu, Cristina Cristea, Letitia Leustean, Simona Mogos, Voichita Mogos, Carmen Vulpoi	99
The utility of screening for postpartum thyroiditis Diana Paun, Rodica Petris, Mara Carsote, Elena Bobeica, Alexandra Banica, Catalina Poiana	100
Is premature ovarian failure more frequent in patients with autoimmune phenomena? Secara D, Munteanu O, Bodean O, Carstoiu M.	102
Laparoscopic surgical treatment of polycystic ovary syndrome P. Chitulea, Gabriela Paina, Ioana Tichila, R. A. Gherai	103
The effect of obesity, eating behavior and family history on menstrual disorders prevalence in urban school girls C. Barbu, Prodan B., C. Vulpe, S. Fica	104
Evaluation of metabolic and hormonal status in polycystic ovarian syndrome Diana Paun, Alexandra Banica, Elena Bobeica, Ruxandra Danciulescu-Miulescu, Catalina Poiana	105
Fumatul, consumul de alcool si droguri in timpul sarcinii Anastasiu Doru, Anastasiu Diana Maria	106



Bolile tiroidiene autoimune si insuficienta ovariana prematura

Ioana Virtej¹, Petrache Vartej²

1 - Endocrine Private Center, Trikala, Grecia

2 - UMF Carol Davila, Clinica Obstetrica Ginecologie Spitalul Universitar de Urgenta Bucuresti, Romania

Sistemul endocrin reprezinta o tinta frecventa in procesele autoimune, cu mecanisme comune imunogenetice. Bolile tiroidiene autoimune cuprind tiroidita Hashimoto, boala Graves (hipertiroidism), hipotiroidismul atrofic, tiroidita postpartum si orbitopatia asociata tiroidiana, conditii datorate pierderii tolerantei fata de unele proteine tiroidiene la indivizi susceptibili genetic, in asociere cu factori de mediu. Autoimunitatea este un mecanism bine definit al insuficientei ovariene premature; aproximativ 20% din cazuri asociaza patologie autoimuna organ-specifica, atat endocrina cat si non-endocrina. Clinic, insuficienta ovariana prematura de cauza autoimuna se incadreaza de obicei in 2 categorii: in asociere cu boala Addison de cauza autoimuna (anticorpi impotriva celulelor steroidogenetice sunt detectati frecvent la pacientele cu insuficienta ovariana prematura si boala Addison), sau izolata sau in asociere cu sindroamele poliglandulare autoimune (SPA). SPA tip I –autosomal recesiv- caracterizat prin candidoza mucocutanata, insuficienta suprarenala (Addison) si paratiroidiana, descrie prezenta insuficientei ovariene premature in 17-50% din cazuri. SPA tip II-autosomal dominant- caracterizat prin insuficienta suprarenala primara, boli tiroidiene autoimune, si/sau diabet zaharat tip I, asociaza in procent de pana la 10% insuficienta ovariana prematura. SPA tip III se caracterizeaza prin boli tiroidiene autoimune in absenta patologiei suprarenale, frecvent asociate cu alte sindroame autoimune, inclusiv insuficienta ovariana prematura (in procent de pana la 20%).

The endocrine system is a common target in pathogenic autoimmune responses. Thyroid autoimmunity involves loss of tolerance to thyroid proteins in genetically susceptible individuals in association with environmental factors. Autoimmune thyroid diseases comprises a series of interrelated conditions including hyperthyroid Graves' disease, Hashimoto's (goitrous) thyroiditis, atrophic autoimmune hypothyroidism, postpartum thyroiditis, and thyroid-associated orbitopathy. Autoimmunity is a well established mechanism of premature ovarian failure. Approximately 20% of women with premature ovarian failure have organ-specific autoimmune disease, endocrine and non-endocrine. Clinically, autoimmune ovarian failure is broadly discussed in two settings: in association with autoimmune Addison's disease (antibodies to steroid-producing cells are found by in the majority of patients with Addison and premature ovarian failure) and isolated or associated with other autoimmune diseases. Premature ovarian failure may be part of the autoimmune polyglandular syndromes (APS) when accompanied by other autoimmune endocrinopathies. APS type I –autosomal recessive –characterized by mucocutaneous candidiasis, adrenal (Addison) and parathyroid failure – associates in 17-50% premature ovarian failure. APS type II –autosomal dominant-Addison, autoimmune thyroid diseases and/or type I diabetes- has an incidence of up to 10% of premature ovarian failure. APS type III does not involve the adrenal cortex and autoimmune thyroid diseases occur with other organ-specific autoimmune disease, premature ovarian failure being present in up to 20% cases.



Premature Ovarian Failure and the Hormonal Replacement Therapy

Catalina Poiana^{1,2}, Mara Carsote^{1,2}, Ioana Virtej³

1. "Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, Department of Endocrinology, Bucharest, Romania

2. "C.I. Parhon" National Institute of Endocrinology, Department of Pituitary and Neuroendocrine Diseases, Bucharest, Romania

3. Private Practice, Trikala, Greece

Introduction

Premature Ovarian Failure (POF) has an increasing frequency while, paradoxically, the late menopause (meaning an age of menopause over 54 years of life) is also extending, probably correlated to multiple endocrine and non-endocrine disruptors (known or yet unknown).

POF is defined as secondary amenorrhea (the lack of menses for at least 6 months) prior to the age of 40 years of life. Conventionally, early menopause is diagnosed at the age of 40 years up to 45 years of life, while the median age of menopause is registered in most of the populations at the age of 51 years. Early menopause is found in 5% of women, and early menopause plus premature ovarian failure is registered in 16% of female population. (Santoro, 2003) 1% of the women less than 40 years of life have POF, and less than 0.1% of women less of 30 years of life. (Santoro, 2003)

The POF is influenced by the initial state of the ovarian follicles, and also by their decline over the time. From the age of 20 years, the oocyte function is slowly declining, and then faster from the age of 30 years of life. This natural process may be accelerated by a number of factors (inherited or not). (Mahmoud, 2006)

Aim

Our aim is to highlight the causes of premature ovarian failure in general population, and to present the majors aspects in hormonal replacement for POF.

General data

Premature Ovarian Failure is induced by many mechanisms, and there are situations when several causes are synchronous in one person. One of the major points is that not all the cases will actually have a precise etiology of POF clearly identified. We will provide some details regarding the major aspects in POF etiology. (Table 1)

Table 1. Causes of POF
1. Chromosomal disorders (Turner Syndrome, mosaicism 45,xo/46,xx or 45,xo/47,xxx, fragile X chromosome)
2. Genetic disorders (gene defects of inhibin alpha, FSH, LH, EIF2B, FMR 1, BMP15, galactosemia)
3. Autoimmune disorders (Hashimoto thyroiditis, adrenal autoimmune insufficiency, autoimmune hypophysitis, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, Sjogren syndrome)
4. Others causes (chemotherapy, irradiation, smoking)

Chromosomal disorders

Turner Syndrome (45,xo) is associated with ovarian agenesis. While most of the cases included primary amenorrhea, there are some cases with para-primary or secondary amenorrhea (mostly with mosaicism:



45,xo/46,xx or 45,xo/47,xxx). This is the most frequent genetic type of POF, and also the most severe. (Mahmoud, 2006)

The fragile X chromosome syndrome is an autosomal dominant disease, associated with mental retardation, and an increased risk of POF. (Machado, 2004)

Genetic disorders

In cases when specific gene mutations occurs (not karyotype anomalies as mentioned before), POF has a higher frequency than seen in general population. Some examples are: gene defects of inhibin alpha, FSH, LH, EIF2B, FMR 1, BMP15, or galactosemia. Some genes are still under evaluation as cohesin. (Caburet, 2014)

Autoimmune disorders

The autoimmune diseases cause POF, in case of isolated diseases (Hashimoto thyroiditis, adrenal autoimmune insufficiency, autoimmune hypophysitis, rheumatologic diseases as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, Sjogren syndrome, or autoimmune polyglandular syndrome I or II. (Forges, 2004)

Others causes

Others factors associated with POF are previous chemotherapy or pelvic irradiation for different malignancies. As risk factors are also considered smoking and psychiatric disorders as depression. Some new evidences link ovarian endometriosis to POF. (Gordts, 2013)

The Hormonal Replacement Therapy (HRT)

In POF the symptoms are related to low levels of estrogens. The estrogen therapy is given via oral, trans-dermic, subcutaneous, or vaginal route, up to the age of 50 years of life when the decision of HRT should be closely re-evaluated. Remarkably, the data available from older women regarding HRT are different for younger ones (with POF). The trans-dermal patch (100 micrograms of estradiol) is useful because it avoids the first hepatic pass, thus less adverse effects are seen. Subcutaneous estrogen pellets (into abdominal wall) of 25-50 mg are equally efficient. The vaginal route is useful when general route is not sufficient. (Nelson, 2004)

If the uterus is presented, progesterone is necessary (oral, trans-dermal, or intrauterine route). For example, medroxyprogesterone acetate (5-10 mg/day) or oral micronized progesterone (200 mg/day) for 12-14 days /month. By these, the monthly menstrual bleeding is presented, and the endometrial hyperplasia is prevented. Also, some women experience a higher quality of life if menses are presented again. The progesterone may be delivered by intra-uterine devices with levonorgestrel or progesterone itself in order to avoid systemic side effects.

EP (estrogen-progesteron) therapy regiments are different:

- cyclic EPT includes estrogen for 25 days, plus progestogen for 12-14 days/month, and finally 3 -6 days with no therapy in order to have menstrual bleeding
- continuous-cyclic EPT includes estrogen each day and progestogen for 10-14 days/month; this may cause menstrual bleeding, especially during the first years of therapy
- continuous -combined EPT includes estrogen and progestogen every day, with less uterine bleeding
- Intermittent combined EPT includes estrogens every days and progestogen 3 days on, and 3 days off.



(NAMS guide)

The bone loss is prevented by adequate calcium and D vitamin intake. The lifestyle should be reconsidered as exercise, smoking, alcohol intake.

Conclusions

Premature ovarian failure embraces a large area of causes. Regardless underlying defects, the hormonal replacement therapy is challenging but very imperious. The major highlight is that different regimens are necessary in younger women than older ones, and the severe conditions that are used in women with natural age of menopause have a completely different approach in POF.

References

- Santoro N. Mechanisms of premature ovarian failure. *Ann Endocrinol Paris* 2003;64:87-92
- Mahmoud MS, Yellan F. Premature Ovarian Failure: Definition, Etiology, and Management Strategies. *Postgraduate Obstetrics & Gynecology* 2006;26(4):1-6
- Machado-Ferreira MC, Costa-Lima MA, Boy RT, et al. Premature ovarian failure and FRAXA permutation: Positive correlation in a Brazilian survey. *Am J Genet A* 2004;126:237-240
- Caburet S, Arboleda VA, Llano E, Overbeek PA, Barbero JL, Oka K, Harrison W, Vaiman D, Ben-Neriah Z, García-Tuñón I, Fellous M, Pendás AM, Veitia RA, Vilain E. Mutant cohesin in premature ovarian failure. *N Engl J Med*. 2014;370(10):943-9
- Forges T, Monnier-Barbarino P, Faure GC, et al. Autoimmunity and antigenic targets in ovarian pathology. *Hum Reprod Update* 2004;10:163-175
- Gordts S, Puttemans P, Gordts S, Valkenburg M, Brosens I, Campo R. Transvaginal endoscopy and small ovarian endometriomas: unravelling the missing link? *Gynecol Surg*. 2014;11:3-7. Epub 2013 Oct 17.
- Nelson H. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. *JAMA* 2004;291:1610-1620
- NAMS (The North American Menopause Society): Early Menopause Guidebook; 6th Edition; 2006

Insuficienta Ovariana Prematura si Terapia Hormonala de Substitutie

Catalina Poiana^{1,2}, Mara Carsote^{1,2}, Ioana Virtej³

1. Universitatea de Medicina si Farmacie "Carol Davila", Departamentul de Endocrinologie, Bucuresti, Romania

2. Institutul National de Endocrinologie "C.I. Parhon", Sectia de Patologie Hipofizara si Neuroendocrina, Bucuresti, Romania

3. Clinica Privata Trikala, Grecia

Introducere

Insuficienta ovariana prematura (IOP) are o frecventa in crestere in timp ce in mod paradoxal creste si frecventa menopauzei tarzii (adica la > 54 de ani de viata), probabil legat de disruptori endocrini sau non-endocrini (cunoscuti sau inca insuficient descrisi).

IOP e definita ca amenoreea secundara (lipsa menstrelor mai mult de 6 luni) la <40 ani. Conventional, menopauza precoce e diagnosticata intre 40-45 de ani. Mediana varstei de menopauza e de 51 ani in populatia generala. Menopauza precoce e intalnita la 5 % din femei, in timp ce menopauza precoce plus IOP e intalnita la 16% din populatia feminina. (Santoro, 2003) 1% din femeile de <40 ani au IOP iar 0.1 % din femeile <30 ani au IOP. (Santoro, 2003)

IOP e influentata de statusul initial al foliculilor ovarieni si de declinul lor functional in timp. Dupa 20 de ani, functia ovocitara scade treptat iar dupa 30 ani cu o viteza mai mare. Acest proces natural e accelerat de multi factori (mosteniti sau nu). (Mahmoud, 2006)



Scop

Vom mentiona cauzele de IOP in populatia generala si aspecte esentiale in terpia hormonală de substitutie (THS).

Date generale

IOP e indusa prin mecanisme multiple, existand situatii cu mai multe cauze sincrone la o singura persoana. Unul din aspectele esentiale e ca nu toate sitatiile de IOP vor beneficia de un diagnostic etiologic precis. Vom preciza cateva detalii privind cauzele IOP. (Tabel 1)

Tabel 1. Cauze de IOP
1. anomalii cromozomiale (sindrom Turner, mozaicism 45,xo/46,xx or 45,xo/47,xxx,cromozom X fragil
2. anomalii gemetice (defecte ale inhibinei alpha, FSH, LH, EIF2B, FMR 1, BMP15, galactozemia)
3.boli autoimune (tiroidita Hashimoto, insuficienta adrenală autoimuna, hipofizita autoimuna, poliartrita reumatoida, lupus, sindrom Sjogren)
4. altele (chimioterapie, iradiere, fumat)

Boli cromozomiale

Sindromul Turner (45,xo) asociaza agenezie ovariana. In timp ce majoritatea situatiilor includ amenoree primara, exista si cazuri cu amenoree paraprimary sau secundara (mai ales cu mozaicism: 45,xo/46,xx, 45,xo/47,xxx). Acesta e cea mai frecventa cauza genetica de IOP, de altfel si cea mai severa. (Mahmoud, 2006)

Sindromul cromozomului X fragil e o boala autozomal dominanta asociata cu retard si risc mare de IOP. (Machado, 2004)

Boli genetice

In cazurile cu defecte genetice specifice (nu de cariotip ca cele mentionate anterior) IOP are o frecventa mai mare decat in populatia generala. De exemplu, mutatiile genei inhibinei alfa, FSH, LH, EIF2B, FMR 1, BMP15 sau galactozemia. Unele gene sunt inca evaluate precim coezina. (Caburet, 2014)

Boli autoimune

Bolile autoimune cauzeaza IOP in forme izolate precum tiroidita Hashimoto, insuficienta adrenală autoimuna, hipofizita autoimuna, boli reumatologice precum poliartrita reumatoida, lupus eritematos sistemic, sindrom Sjogren sau sindroame poliglandulare tip I sau II. (Forges, 2004)

Alte cauze

Alti factori au fost asociati cu IOP precum chimioterapia, iradierea pelvina pentru diverse malignitati. Ca si factori de risc sunt considerati fumatul, boli psihiatrice precum depresia. Exista dovezi noi privind IOP si endometrioza ovariana. (Gordts, 2013)

Terapia de substitutie hormonală (THS)

Simptomele IOP sunt legate de nivele mici de estrogeni. Estrogenii se pot administra oral, transdermic, subcutan, vaginal pana la 50 de ani cand trebuie re-evaluata decizia de THS pentru IOP. Remarcabil, datele privind THS la femeile mai in varsta difera fata de cele mai tinere cu IOP. Patch-urile transdermale



(100 micrograme de estradiol) sunt utile fiindcă scurtcircuitează primul pasaj hepatic, reducând reacțiile adverse. Peletele estrogenice subcutane (în peretele abdominal) de 25-50 mg sunt la fel de eficiente. Calea vaginală poate suplimenta cea generală în caz de ineficiență. (Nelson, 2004)

În cazul prezentei uterului, trebuie administrat progesteron (oral, transdermal, intrauterin). De exemplu, medroxiprogesteron acetat (5-10 mg/zi) sau progesteron micronizat oral (200 mg/zi) 12-14 zile /lună. Astfel, apare sangerarea menstruală și se previne hiperplazia endometrială. Mai mult, crește calitatea vieții la anumite femei dacă au menstruații. Progesteronul intravaginal poate fi administrat prin dispozitive cu levonorgestrel sau progesteron pentru a evita efectele adverse sistemice.

Regimurile de terapie estrogen-progesteronică (EP) sunt diferite:

- EP ciclic: estrogen pentru 25 zile plus progestogen 12-14 zile/lună, apoi 3-6 zile libere pentru a avea menstruație
- EC continuu: estrogen zilnic plus progestogen 10-14 zile/lună; poate asocia menstruații mai ales în primul an
- EP continuu –combinat: estrogen plus progestogen zilnic; apare mai rar menstruație
- EP intermitent-combinat: estrogen zilnic și progestogen 3 zile administrat cu 3 zile pauză. (NAMS guide)

Pierderea de masă osoasă este prevenită prin aportul adecvat de calciu și vitamina D. Stilul de viață ar trebui reconsiderat privind exercitiul fizic, fumatul, consumul de alcool.

Concluzii

IOP are o gamă largă de mecanisme. Indiferent de cauză, terapia hormonală de substituție reprezintă o provocare dar este imperios necesară. Cel mai important aspect este legat de necesarul diferit hormonal în THS funcție de vârsta pacientelor.

Referințe

- Santoro N. Mechanisms of premature ovarian failure. *Ann Endocrinol Paris* 2003;64:87-92
- Mahmoud MS, Yellán F. Premature Ovarian Failure: Definition, Etiology, and Management Strategies. *Postgraduate Obstetrics & Gynecology* 2006;26(4):1-6
- Machado-Ferreira MC, Costa-Lima MA, Boy RT, et al. Premature ovarian failure and FRAXA permutation: Positive correlation in a Brazilian survey. *Am J Genet A* 2004;126:237-240
- Caburet S, Arboleda VA, Llano E, Overbeek PA, Barbero JL, Oka K, Harrison W, Vaiman D, Ben-Neriah Z, García-Tuñón I, Fellous M, Pendás AM, Veitia RA, Vilain E. Mutant cohesin in premature ovarian failure. *N Engl J Med*. 2014;370(10):943-9
- Forges T, Monnier-Barbarino P, Faure GC, et al. Autoimmunity and antigenic targets in ovarian pathology. *Hum Reprod Update* 2004;10:163-175
- Gordts S, Puttemans P, Gordts S, Valkenburg M, Brosens I, Campo R. Transvaginal endoscopy and small ovarian endometriomas: unravelling the missing link? *Gynecol Surg*. 2014;11:3-7. Epub 2013 Oct 17.
- Nelson H. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. *JAMA* 2004;291:1610-1620
- NAMS (The North American Menopause Society): Early Menopause Guidebook; 6th Edition; 2006



Terapia hormonală de substituție - o nouă abordare

Prof. Dr. Corina Galesanu, S.L. Dr. Maria Christina Ungureanu

Endocrinologie, Universitatea de Medicina si Farmacie "Gr.T.Popa" Iasi

Este menopauza o boala?

Sanatatea dupa definitia data de Organizatia Mondiala a sanatatii (OMS) este o stare de "completa bunastare fizica, mentala si sociala"

Menopauza poate altera aceste trei aspecte deci poate fi considerata o alterare a sanatatii. Definitia starii de sanatate a OMS cuprinde si notiunea de sanatate sexuala. In conditii normale, aceasta are un efect de "stare de bine a femeii", contribuind la sanatatea fizica si psihica a acesteia si, astfel, la cresterea calitatii vietii ei.

Cresterea sperantei de viata a femeii, "viagrizarea lumii" prin mass-media, precum si influenta patologiei asociate la menopauza asupra functiei sexuale sunt probleme care preocupa endocrinologia contemporana.

Menopauza este definita ca lipsa menstruatiilor pe o perioada de 12 luni consecutive; perioada dinaintea instalarii acestor absente poate dura pana la 4 ani, perioada de premenopauza. Aceasta poate aduce cu ea tulburari menstruale, de la sangerari abundente lunare sau mai frecvente, la spaniomenoree o menstruatie la cateva luni mai mult sau mai putin abundenta.

Menopauza se poate instala artificial si prematur dupa ovariectomie sau prin chemoterapie si/sau radioterapie in zona abdomino-pelvina. Insomniile, depresia, migrenele, bufeurile de caldura si transpiratia excesiva sunt doar cateva dintre simptomele care fac din perioada menopauzei una dintre cele mai dificile din viata unei femei.

Simptomele asociate deficitului estrogenic sunt pe:

- termen scurt -simptome specifice menopauzei
- termen mediu - simptome urogenitale
- termen lung - "silent killers": boli cardiovasculare (!), osteoporoza

Simptomele specifice menopauzei:

- bufeuri de caldura insotite de transpiratii(fata, gat, torace), frisoane
- insomnie
- tulburari emotionale, schimbari ale dispozitiei sau iritabilitate, depresie
- modificari ale vietii sexuale, a interesului si raspunsului sexual
- probleme de concentrare sau de memorie legate de tulburarile de somn si de modificarile hormonale
- migrene
- tahicardie
- prurit generalizat
- dureri musculare sau ale articulatiilor
- crestere in greutate (depuneri in special in jurul abdomenului)
- retentia de apa in organism

TERAPIA HORMONALA DE SUBSTITUTIE (THS; HRT)

Estrogenoterapia are ambitia de a trata ansamblul consecintelor menopauzei: - consecintele pe termen scurt si mediu - complicatiile pe termen lung datorate carentei estrogenice: osteoporoza, bolile cardiovasculare

Cuvantul "tratament" nu este indicat: Este in discutie substitutia hormonală la o persoana sanatoasa. Cine decide "tratamentul" este cel tratat: DA sau NU si va accepta sau nu calea de administrare la propunerea medicului.

TIPOLOGII DE ATITUDINI NEGATIVE vis à vis de THS

- uitucile -femeile putin informate cu acces dificil la medicul prescriptor
- pasivele -femeile care accepta tulburarile menopauzei cu fatalism si resemnare
- deceptionatele - abandonarea TSH - toleranta scazuta- exces ponderal



reticentele - anxioase, influentate negativ si deceptionate

abstinentele - nu cred in THS; nu au rezultate pentru ca nu au tulburari de climax, prost informate asupra efectului benefic pe: sexualitate, os, cardiovascular.

MEDICUL – “CELE 10 PORUNCI” ALE PRESCRIPTORULUI

1. Acordarea de timp si importanta particulara primei consultatii: dialog, incredere
2. Informarea, explicarea tratamentului folosind brosure si lectii
3. Niciodata impunerea unui THS
 - a. THS nu este obligatorie - este o alegere
 - b. un tratament impus nu va fi respecta
4. Niciodata nu este prea tarziu pentru instalarea THS
5. Nu exista o THS standard
6. Personalizare, prescriptia THS – “pe masura”
7. Incidentele sunt posibile oricand
8. THS trebuie sa fie bine tolerata
9. Nici o decizie privind THS nu este ireversibila
10. Depistarea – patologiei mamare si/sau ginecologice

PE CINE TRATAM?

- 1.femeile cu tulburari climacterice: tulburari fizice, functionale, psihologice = alterarea vietii conjugale, familie, socio-profesionale
- 2.femeile cu menopauza precoce - naturala, indusa
- 3.femeile cu risc crescut de osteoporoza (BMD ↓)
- 4.femeile informate care solicita THS

CAND INCEPEM TRATAMENTUL?

Cand menopauza este confirmata (1 an amenoree, dozarea FSH) sau in perimenopauza – tratament progestativ / THS

CAT TIMP TRATAM?

teoretic- nedeterminat (persistenta receptorului hormonal in tesuturile tinta)

practic: 10-15 ani tratamentul eficace si bine tolerat; un numar mare de femei intrerup terapia dupa scurt timp

- la 25% din femei bufeele de caldura persista timp indelungat > 10 ani
- scopul THS
 - combaterea bufeelor de caldura
 - intarzierea imbatranirii cutanate si mucosae
 - preventia osteoporozei - fracturilor
- problema reala
 - riscul de cancer de san
 - riscul C-V
 - maladie Alzheimer cand terapia trebuie intrerupta

DE CE THS?

Cresterea sperantei de viata la specia umana

Cresterea rolul femeii in societatea moderna au facut ca menopauza sa devina o problema de sanatate publica. In 1950 → speranta de viata era de 46 ani. In 2000 → speranta de viata peste 80 ani. In Romania speranta de viata a femeii este de peste 72 ani. Speranta de viata creste cu 2 luni la fiecare 12 luni. In 2050 se preconizeaza triplarea populatiei peste 65 ani. Speranta de viata fara incapacitate este un nou concept (1991)- pentru barbati 10,1 ani;- pentru femei 12,1 ani. TSH actioneaza in principal pe organele afectate, ceea ce contribuie la cresterea calitatii vietii femeiei tratate.

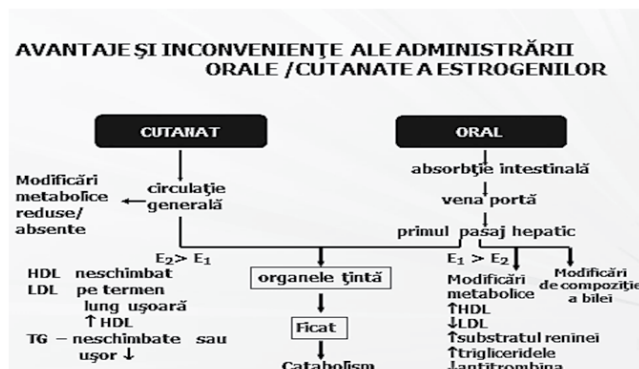
ETROGENII UTILIZABILI

Trebuie facuta distinctie intre estrogenii de sinteza si estrogenii naturali



ESTROGENII – DOZE MICI

Sunt de preferat. Au efect pe simptomele vaso-motorii, protejează pierderea de masă osoasă, scad incidența sângerărilor, reduc semnificativ colesterolul total, LDL, lipoproteinele A și B și reduc și previn aterogeneza în postmenopauză, reduc evenimentele C-V, îmbunătățesc calitatea vieții. Prin reducerea evenimentelor vasomotorii, anxietății, depresiei, tulburărilor de somn, mențin un bun nivel social și fizic.



ESTROGENII – CALEA DE ADMINISTRARE ȘI EFECTELE METABOLICE

Menopauza: - scăderea GH și IGF 1
- administrarea de E în economia GH; depinde de calea de

	Estrogeni oral	Estrogeni transdermal
	- reduc IGF ₁ - cresc GH - cresc GHBP	cresc nesemnificativ IGF ₁ GH = GHBP =
Perturbarea axei GH – IGF ₁ – efecte metabolice	- reduc oxidarea lipidelor - cresc masa grasă - scad masa slabă - crește BMD	= crește nesemnificativ crește BMD
	Modifică compoziția corporală - creșterea masei grase totale - scăderea masei slabe totale	=
	Carbhidrați: scăderea sensibilității insulinei	=

Modificările țin de calea de administrare. E – oral – cu structură chimică diferită – aceleași modificări pe IGF₁, GH și GHBP (K.K. Ho et al – Ann. Endocrinol – 2003)

PROGESTAGENII

Vin în completarea estrogenoterapiei și sunt derivați de:

- PROGESTERON R – P +
- HIDROXIPROGESTERON R – P +; R – A –
- 19 – NORTESTOSTERON
 - I generație R – A ±
 - II generație R – A +
 - III generație R – A redus

având acțiune specifică de intensitate diferită pe receptorii de progesteron, androgeni sau pe ambii receptori.

Efectele farmacologice sunt în funcție de molecula din care derivă; derivații de progesteron (19 OH progesteron, 19 norprogesteron)

- sunt "puri" – acționează pe R – P
- nu au acțiune androgenică – nici efecte metabolice

Derivați de 19 nortestosteron

- estrane
 - northynodrel (I)
 - noretisteron (II)
- gonane
 - levonorgestrel (II)
 - desogestrel (III)
 - etonorgestrel (III)
 - gestodene (III)
 - norgestimate (norelgestromin) (III)
- alții:
 - dienogest (hibrid = gonane – 17 α cyanomethyl)
 - drospirenone – derivat de spironolactona

nu au efect androgenic parțial antiandrogenic

drospirenone – antimineralocorticoid, pierde sare + apă, scade TA

Efectul progestagenilor este incorect să fie considerat = efect de clasă =

SCHEME TERAPEUTICE tratament "pe măsura":

- cu interval liber: E = 24 – 25 zile + P în ultimile 12 zile
 - fără interval liber: E = zilnic + P = 12 – 15 zile
- tratament ușor de utilizat = tablete estrogen-progestative



tratamente la femeile fara uter: estrogeni in functie de intensitatea tulburarilor

in fiecare zi

25 zile/luna

5 zile din 7

1 zi din 2; 2 zile din 3

in caz de mastodinii se recomanda si un progestativ si corec teste scaderea dozei de estrogeni

Progestative de sinteza utilizate in THS

Clasa farmaceutică	D.C.I.	Denumirea comercială	Prezentare
Progesteron natural	Progesteron micronizat	UTROGESTAN	100 mg
Derivați de progesteron	Isomeri	Didrogesteron	DUPHASTON
		Cyproteron acetat	ANDROCUR
	Pregnați	Clormadinon acetat	LUTERAN 2
			LUTERAN 5
		Medrogeston	COLPRONE 5
		Medroxiprogesteron acetat (MFA)	GESTORAL
	Nor-pregnați	Demegeston	LUTIONEX
		Promegeston	SURGSTONE
		Nomegestrol acetat	LUTENYL
		Lyndrenol	ORGAMETRI
Derivați de 19 nortestosteron	Estrane	Noretisteron	NORLUTEN
		Noretisteron acetat	PRIMOLUT - NOR
		Etinodiol diacetat	LUTOMETRODIOL
		Gonane	Levonorgestrel

Progestative de sinteză în THS. Molecule noi risc / benefici

CONTRAINDICAȚIILE THS – trebuie reconsiderate

AFECȚIUNILE CU CONTRA-INDICAȚIE ABSOLUTĂ PENTRU ESTROGENII P.O.

- Hipercolesterolemia (17 BE2 – scade colesterolul, crește HDL)
- Obezitatea (risc C-V, cancer endometru, tromboza venoasă)
- Diabetul (- de evitat progestativele androgenice) – de preferat calea cutanată pentru E2
- Fumatul (menopauză mai precoce cu 2 ani) estrogenii p.o. catabolizati în ficat (tabacul crește catabolismul hepatic al E)

TUMORILE MALIGNE HORMONO-DEPENDENTE

1. Cancerul de sân - antecedente personale de cancer de sân contraindicație definitivă

2. Cancerul de endometru - este estrogeno-dependent deci contraindicație absolută

1990 – American College of Obstetricians and Gynecologists

1995 – Consensus European în prima conferință asupra menopauzei

Se poate recomanda THS la femeia cu cancer de endometru vindecat

ALTE CANCERE

Cancerul de col: 5-8% sunt adenocarcinoame cu punct de plecare celulele cilindrice endocervicale – ar putea fi hormonodependente

- restricție adenocarcinom / cancer de endometru

Cancerul ovarian nu constituie o contraindicație - excepție formele endometriale Cancere non ginecologice

Melanomul – THS se poate recomanda

Cancer de intestin – THS efect protector

CAZURI PARTICULARE – PRECAUȚII SAU CONTRAINDICAȚII RELATIVE

Fibroamele - THS poate induce o creștere a lor

- receptorii P și Progestageni alături de estrogeni pot stimula creșterea

- volum moderat se poate recomanda THS

- miom voluminos – chirurgie

Endometrioza - poate avea reprimări de evolutivitate - doze mici E, P în prize continue

Hiperplazia de endometru - THS = E doze mici, P - 12 zile. Total 21 zile

Hiperprolactinemia - THS = supravegherea volumului prolactinomului

Colestoze - prurit recidivant – insuficiență hepatică severă

- E pe cale cutanată



- P pe cale vaginala / parenteral
- supraveghere prin γGT

Otospongioza - THS – doze mici

Femeile la menopauza ce prezinta impregnare estrogenica: - 2 ani de amenoree / mastodinii intermitente
= risc de cancer endometrial ;se recomanda progestative de sinteza 10 zile → sangerare

THS (HRT) – are indicatii precise

- femeia in postmenopauza:
- indepartarea tulburarilor functionale
- ameliorarea calitatii vietii
- femeia care solicita tratamentul

Medicul

- va cantari contraindicatiile
- va alege calea de administrare
- va propune un tratament “pe masura” avand in vedere structura chimica si doza: - estrogenului si - progestagenului

Studiul WHI – 2002 a dat nastere la controverse intre MPA si alte progestive estrogenii conjugati si alti estrogeni

Intrebarea care se pune este recomandam sau nu THS? Raspunsul este DA.

Recomandarile IMS (International Menopause Society – 2008

Reabilitarea tratamentului hormonal de substitutie dupa reanalizarea rezultatelor obtinute in studiul WHI-2002 cu recomandarea: Doza cea mai mica – eficienta

Durata cea mai scurta: 5 ani (Climacteric 2008; 11,2: 108–123)

RISCUL SI BENEFICIILE ESTROGEN-PROGESTERON TERAPIEI LA FEMEILE SANATOASE IN POSTMENOPAUA (WHI)(JAMA, July 3, 2002, vol. 28, no 1; JAMA, July 17, 2002, vol. 288, no 3)

Rezultatele studiilor specifice includ:

41% crestere a AVC

29% crestere a evenimentelor cardiace

dublare a ratei trombembolismului venos (coagulare)

22% crestere totala a afectiunilor cardiovasculare

26% crestere a cancerului de san

37% reducere a cancerului colorectal

treime reducere a ratei fracturilor de sold

24% reducere a fracturilor totale

fara diferente a mortalitatii totale (in toate cazurile)

Aceste rezultate sugereaza ca timpul scurs din momentul instalarii menopauzei si varsta pacientei la debutul THS ar putea influenta riscul coronarian (Grodstein F. et al. J Women's Health. 2006;15(1): 35-44)

THS SI RISCUL DE DIAGNOSTIC AL UNUI CANCER MAMAR

Exista diferente evidente intre diferiti estrogeni, progestageni si progesteronul natural, calea de administrare si termenul de risc de CM

Bratul cu estrogeni singular WHI – NU a demonstrat incidenta crescuta a CM

A fost demonstrata o reducere statistic semnificativa in CM diagnosticat la paciente cu aderenta la THS si prime utilizatoare de E.

COMPLIANTA THS - ISTORIC

Femeile tratate nu sunt reprezentative in populatia generala:trebuie avut in vedere nivel socio-cultural ridicat, activitate profesionala etc. Proportia femeilor care folosesc THS in peri si post menopauza variaza de la o tara la alta: Italia: 3%

Marea Britanie: 7%, Franta: 12%, Germania: 25%, USA: 38%.

Experienta personala (C. Galesanu – Gynecological Endocrinology, 2001; 15 (suppl. 5): 125) privind complianta la THS la noi ne arata un raspuns bun.



Am luat in studiu 29 femei in postmenopauza prezentate la endocrinolog cu simptome moderate – severe, vasomotorii, psihoafective. Tratamentul a constat in THS orala combinata continua sau THS transdermica 24 luni.

Compliance la THS a fost buna – 41% la 2 ani THS este apreciata pentru restabilirea starii de bine la femeile aflate la menopauza si secundar privita ca un tratament pe termen lung preventiv al complicatiilor deprivarii estrogenice.

In alt studiu ne-am propus sa evaluam eficacitatea a 1 mg estradiol cu 2 mg drospirenone asupra simptomelor menopauzei si a imbunatatirii activitatii sexuale.

Pacienti si metoda: Patruzeci si doua de femei in postmenopauza au fost randomizate 3:1 in doua grupe: 1 - treizeci si una femei au primit 1 mg estradiol + 2 mg drospirenone (E2/DRSP); 2 - unsprezece femei au fost tratate cu 1 mg estradiol + 5 mg dydrogesterone (E2/DGS) pe o perioada de 6 luni. Eficacitatea terapiei s-a apreciat prin modificarea individuala a urmatoarelor parametri: valuri de caldura, episoade de transpiratie, tulburari de somn, nervozitate, turgescenta sanilor, activitate sexuala.

Rezultate: Rezultatele au aratat o crestere semnificativa a numarului raporturilor sexuale dupa sase luni in ambele grupe.

Concluzii: Simptomele menopauzei s-au ameliorat la toate femeile tratate, greutatea si turgescenta sanilor s-au modificat doar la cele tratate cu E2/DRSP. In concluzie medicamentele care imbunatatesc simptomele menopauzei cresc si activitatea sexuala.

Studiile noi au urmarit eficienta THS avand in asociere estrogeni cu aplicare transdermica si progesron natural.

In studiul ESTHER in care s-au folosit estrogeni orali vs estrogeni transdermici s-a demonstrat ca THS-imbunatateste QoL - riscul tromboembolismului venos creste la utilizarea E p.o. Utilizarea E transdermal – scade acest risc vs E orali.

Femeile cu mutatii protrombotice si index de masa corporala (BMI) crescute – nu pot folosi E orali. Femeile cu risc tromboembolic vascular sau AVC sunt sfatuite sa foloseasca THS cu E transdermic.

	Oral	TD
Vasodilatation	↗↗	↗↗
Libération de NO	↗↗	↗↗
Angiotensinogène	↗↗	~
↳ TD = pas d'HTA estrogéno-dépendante*		
Triglycérides	↗↗	↘
Cholestérol HDL	↗↗	↗
Cholestérol LDL	↘↘	↘
Taille de LDL	↘↘	↗↗
CRP	↗↗	~
↳ TD = risque athérosclérotique plus faible		
Risque thrombotique	↗↗	~
Hémostase	effet procoagulant	~
↳ TD = risque thromboembolique plus faible		

La noi utilizarea E transdermic (Oestrogel®), la fel ca in intreaga Europa se bucura de succes din partea medicilor endocrinologi. Acesta are o posologie usor de adaptat. Daca persista semne de subdozaj - bufeurile - cefaleea - tulburarile de somn - uscaciunea mucoasei vaginale, conduita terapeutica va fi de crestere a dozei de oestrogel la 1+1/2 regleta/zi. In situatia aparitiei semnelor de supradozaj: -tensiune mamara - mastodini - anxietate - nervozitate pelvina, conduita terapeutica impune scaderea dozei de oestrogel la 1/2 regleta / zi.

In tratamentul tulburarilor de menopauza aparute la femeia fara uter (menopauza chirurgicala), oestrogel se administreaza continuu in posologie adaptabila sau discontinuu 25 zile/luna. In menopauza naturala administrarea de estrogeni singulari creste riscul cancerului de endometru; asocierea unui progestativ



este obligatorie si este recomandat progesteronul natural. O formula terapeutica pentru femeile care doresc sa pastreze ciclul menstrual este de 25 zile oestrogen asociat ultimile 10 zile cu progesterone natural Utrogestan® 100 mg/zi. Pentru femeile care nu-si mai doresc ciclu se recomanda terapia continua estro-progestativa 30 zile sau discontinua 25 zile (oestrogen+utrogestan zilnic).

Folosirea estrogenilor naturali cu administrare transdermica si unui progestativ natural in terapia menopauzei fac posibila amendarea tulburarilor neurovegetative, scad riscul osteoporozei si a bolilor cardiovasculare si a riscului prin terapie a cancerului de endometru si prin acestea cresc calitatea vietii femeii.

Bibliografie

1. Gratioltin A, Koochanki PE – Hypoactive sexual desire in menopausal women in Europe, Women's health and menopause, Abstract book, 2004, pag 45
2. Galesanu C. Efficacy and safety of 1 mg Estradiol and 2 mg Drospirenone in postmenopausal women. Climacteric, 2008; 11 [suppl. 2] PS 197
3. Rusu M – Imbatranirea urogenitala la menopauza, o veche problema medicala reactualizata.. Conf. Soc. Ginec-endocrin, Madeira, 2008, 22-29.
4. Galesanu C, Lisnic N, Mateiuc M, Galesanu RG. Efficacy of 1 mg Estradiol and 2 mg Drospirenone in Clinical Symptoms of Menopause and Sexual Activity at Postmenopausal women Maturitas 2009; 63 suppl. 1:S73
5. C. Galesanu, N. Lisnic, L. Moisii, R.-G. Galesanu, M. Onofriescu. Effect of Hormone Replacement Therapy and Sexual Dysfunction in Postmenopausal Women Gineco.ro 2010; 6, 21: 186-191
6. Panay N. Commentary regarding recent Million Women Study critique and subsequent publicity. Menopause Int 2012; 18: 33-35.
7. North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2012; 19: 257-271.
8. Shapiro S, Farmer RD, Stevenson JC, et al Does hormone replacement therapy (HRT) cause breast cancer? An application of causal principles to three studies: Part 5. Trends in breast cancer incidence in relation to the use of HRT. J Fam Plann Reprod Health Care 2013; 39: 80-88.
9. ACOG Revises Guidelines on Treating Menopause Symptoms. Medscape. Dec 23, 2013.

Useful websites

1. www.thebms.org.uk (British Menopause Society site – see consensus statements).
2. www.imsociety.org (International Menopause Society – see consensus statements).
3. <http://emas.obgyn.net/> European Menopause Society.
4. www.mhra.gov.uk (the medical and Healthcare Products Regulatory Agency).
5. <http://www.shef.ac.uk/FRAX/> (WHO osteoporosis fracture risk calculator).
6. www.nos.org.uk (National Osteoporosis Society – professionals and patients).
7. www.menopause.org (North American Menopause Society).
8. <http://www.ema.europa.eu/ema/> European Medicines Agency.
9. <http://nccam.nih.gov/health/alerts/menopause/> National Centre for Complementary and Alternative Medicine. Alternative therapies for managing menopausal symptoms..
10. <http://www.pcwfh.co.uk> (useful information for woman's health in primary care)..
11. <http://dietary-supplements.info.nih.gov> The NIH Office of Dietary Supplements.
12. http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/wp_osteo_update.htm Royal College of Physicians Guidelines on Osteoporosis.



Terapia de substitutie la menopauza este un tabu?

Dr. Ileana Marinescu, Prof. Dr. Bogdan Marinescu

Carenta de estrogeni este trasatura comuna menopauzei natural si chirurgicale

- Flush-uri fierbinti, transpiratii
- Dureri articulare
- Atrofie de tract urogenital
- Dispareunie, disfunctie sexuala
- Anxietate, iritabilitate, tulburari de concentrare

Carenta de estrogeni si perturbarea homeostaziei energetice

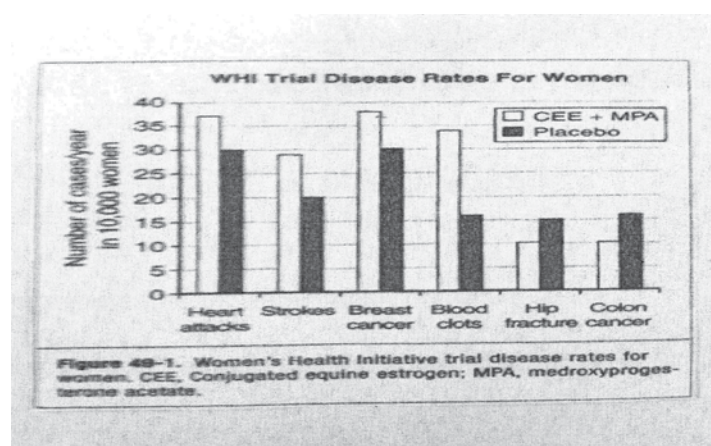
- Scade activitatea ciclica a receptorilor de E2, Alfa, Beta
- Pierdere de os
- Steatoza hepatica non alcoolica
- Acumulare de tesut gras abdominal
- Modificari ale profilului lipidic
- Reactii inflamatorii
- Risc cardiovascular si de diabet zaharat
- Rolul factorilor genetici si de mediu in declansarea anumitor afectiuni

Profil lipidic aterogen la menopauza

- Scade HDL2 – antiaterogen
- Creste HDL3 – proaterogen
- Creste colesterolul total LDL – C Tg
- Creste apo B100 si Lpa

Status proinflamator

- Creste la menopauza datorita pierderii efectului antiinflamator al E2 in monocyte si microglia
- Scade apo E – enzima care are rol in patologia bolii Alzheimer, care are o incidenta crescuta la femei fata de barbati in post menopauza



Critici

- Varsta de inrolare – 50-79 ani
- Tipul de tratament: estrogeni conjugate plus medroxiprogesteron acetat
- O bezitate, excesul ponderal – 70%

Indicatiile terapiei de substitutie la menopauza (ACOG si NAMS 2013)

- Singura recomandare este ameliorarea simptomelor medii si severe
- Cele mai mici doze, perioade scurte de timp (sub 5 ani)



- La varste sub 60 ani
- Colaborare – pacienta bine informata asupra eventualelor riscuri
- Screening riguros pretratament pentru a evita contraindicatiile absolute si relative
- Nu se recomanda pentru preventive cardio vasculara primara si secundara

Contraindicatiile terapiei de substitutie la menopauza

Abosolute:

- Sangerari vaginale de etiologie neprecizata
- Sarcina
- Cancerul de endometru (active)
- Thromboembolism venos
- Cancerul de san

Relative:

- Istoric de cancer de endometru / stadiul I – II
- Thromboembolism in antecedente
- Hepatita acuta si cronica
- Trigliceride mult crescute

Hormoni bioidentici

Sunt hormoni care au structura asemanatoare celor din organism

- E2 in loc de estrogeni conjugate care provin din urina de iepe gravide
- Progesterone natural si nu MPA care este de sinteza

Suplimentare cu androgeni

- Foarte controversata
- Ar fi indicate in oboseala cronica, scadere de libido
- Creme cu 1% testosterone
- Efecte adverse: acne, hirutism, seboree, voce ingrosata

Concluzii

- Estrogenii controleaza functia de reproducere dar si activitatea metabolica, utilizare si stocarea de energie
- La menopauza, carenta de estrogeni duce la perturbarea activitatii oscilatorii a receptorilor de estrogeni in organelle tinta: tesut adipos, muschi, hipotalamus
- Terapia de substitutie actual mentine doar nivele constant de estrogeni dar nu restabileste activitatea oscilatorie a receptorilor alfa si beta de estradiol
- Obiectiv care sa restabileasca si functia metabolica caracterisitca perioadei de reproducere





Calitatea sexuala in menopauza

Dr. Isam al Jashi¹, Dr. Cristina Gladys al Jashi², Prof. Dr. Nanu Dimitrie³, Chirila Doina

1 - Facultatea de Medicina Titu Maiorescu, Spitalul Clinic de Urgenta Ilfov, Bucuresti

2 - Spitalul Clinic de Urgenta „Sf. Pantelimon”, Bucuresti

3 - Univ. Carol Davila, Bucuresti

Definitia starii de sanatate conform OMS cuprinde si notiunea de sanatate sexuala, care contribuie la sanatatea fizica si psihica a femeilor, imbatranirea fiind perceputa de acestea odata cu instalarea menopauzei. Printre efectele menopauzei este si modificarea sexualitatii, manifestata prin scaderea libidoului si aparitia dispareuniei.

La 50% dintre femei menopauza se instaleaza la varste cuprinse intre 42,8 si 47,8 ani.

Perimenopauza are 2 stadii:

- stadiul I - variatia duratei ciclurilor menstruale, cresterea FSH seric si amenoree peste 60 zile;
- stadiul II - ciclul menstrual dureaza intre 21 si 35 zile. Acest stadiu se termina la 12 luni dupa ultima menstruatie, cand incepe menopauza propriu-zisa.

Postmenopauza are tot doua stadii:

- stadiul I - cuprinde primii 5 ani dupa ultima menstruatie fiind caracterizat prin definitivarea depletiei ovariene, aparitia simptomatologiei: bufeuri, transpiratii reci si aparitia osteoporoza;
- stadiul II - incepe la 5 ani de la ultima menstruatie.

Gonadostatul femeii la menopauza este determinat de scaderea rezervei de foliculi ovarieni, aceasta duce la o crestere a hormonilor gonadotropi si la o hipoestrogenie progresiva, care duce la o hipertonie hipotalamica, avand ca efect accentuarea depletiei ovariene.

Etiologia pierderii sexualitatii in menopauza este reprezentata de: impactul pierderii ciclului menstrual, pierderea tonicitatii sanilor, excesul ponderal, depresia, aversiune pentru viata sexuala datorata si absentei lubrifierii vaginale.

DSF are o etiologie diversa cu semne si simptome ca: hipertrofie labiala, alcalinizarea PH-ului, modificarea florei vaginului, atrofia tesutului muscular si vascular, hipotrofie vaginului, fibrozare clitoridiana.

Factorii psihologici cu efect asupra calitatii sexuale sunt: depresia, iritabilitatea si tulburarile de dispozitie ca si patologia asociata menopauzei.

Diagnosticul pozitiv al DSF se pune pe baza anamnezei si examinarii pacientei:

- masurarea PH-ului vaginal,
- Q tip test – masurarea sensibilitatii dureroase la nivelul vulvovestibular,
- examenul ginecologic, facut prin examenul cu valve, tuseul vaginal,
- aprecierea lubrifierii vaginale, a elasticitatii si compliantei vaginale si a fluxului sangvin genital.

Tratamentul este reprezentat de substitutie hormonală care se face cu estrogeni administrati per os, transdermic, intravaginal sau preparate sub forma de implanturi si injectii intramusculare.

Libidoul poate fi stimulat prin administrarea de afrodisiace.

In concluzie, beneficiile sexului la menopauza sunt reprezentate de: diminuarea tulburarilor neurovegetative, cresterea imunitatii prin cresterea imunoglobulinei A, imbunatatirea activitatii cardiovasculare, prevenirea incontinenței urinare, reducerea durerilor articulare, pelvine si a cefaleei.



Comparative study of the success rate in IVF with embryos transferred to 72 hours versus blastocyst

Studiul comparativ al ratei de succes in fertilizarea in vitro cu embrioni transferati la 72 de ore versus blastocisti

Dr. Marilena Baluta, Dr. Anca Moisa, Dr. Andreea Velitcu, Dr. Lucia Costoiu, Acad. Prof. Dr. Bogdan Marinescu

Human Assisted Reproduction Departament – “Prof. Dr. Panait Sirbu” Hospital

Introduction

Although in vitro fertilization remains the last solution in treating infertility, medical, it always fails to perform as expected. The rate of successful in vitro fertilization depends on a number of factors that can influence the results, either individually or cumulatively.

Material and methods

We analyzed IVF cycles performed in the clinic during 2012-2014, and we compared the rate of beta HCG positive according to the day of embryo transfer - 72 hours vs. blastocysts, regardless of patient age and pathology. Stimulation protocol used was long and short, and for oocyte insemination using fresh sperm. The embryos were cultured in Cook media and were incubated with the gas mixture.

Results

Comparing the results of beta HCG depending on the day of embryo transfer, we observed a significant increase in pregnancy rate with embryo at the blastocyst stage versus embryos at 72 hours.

Conclusions

Blastocyst transfer significantly increases pregnancy rate per embryo transfer, embryo at 72 hours remains an alternative for patients with a few embryos or embryos with poor quality.

Introducere

Deși fertilizarea in vitro rămâne ca ultimă soluție medicală în tratarea infertilității, ea nu reușește întotdeauna să aibă rezultatele așteptate. Rata de succes în fertilizare in vitro, depinde de mai mulți factori, care pot influența rezultatul fie individual, fie prin cumularea lor.

Material și metoda

Am analizat ciclurile de fertilizare in vitro din perioada 2012-2014 efectuate în clinica “Prof. Dr. Panait Sirbu”, și am comparat rata de beta HCG pozitiv în funcție de ziua embriotransferului – 72 de ore vs. blastocit, indiferent de vîrsta pacientei și patologie. Pentru stimulare s-a folosit protocolul lung și scurt, iar pentru inseminarea ovocitelor s-a folosit spermă proaspătă. Embrionii au fost cultivați în medii de cultură COOK în incubatoare cu amestec de gaz.

Rezultate

Comparînd rezultatele betaHCG-ului în funcție de ziua embriotransferului, am observat o creștere semnificativă a ratei de sarcini cu embriotransfer la stadiul de blastocist față de embriotransferul embrionilor la 72 de ore.

Concluzii

Transferul blastocistilor crește semnificativ rata de sarcini per embriotransfer, embriotransferul la 72 de ore rămînd o alternativă pentru pacientele cu un număr mic de embrioni sau embrioni de calitate slabă.



Age and Fertility- public awareness about age-related decline of natural fertility

Dr. Ionela Anghelescu¹, Dr. Anca Coricovac², Acad. Prof Dr. Bogdan Marinescu³

1 - Doctorand UMF Carol Davila, Bucuresti, specialitatea Obstetrica - Ginecologie; medic specialist obstetrica - ginecologie Gynera - Fertility Clinic;

2 - Medic Specialist obstetrica-ginecologie Gynera – Fertility Clinic

3 - Spitalul Clinic de Obstetrica - Ginecologie Prof Dr Panait Sarbu Bucuresti

Objective

To improve awareness of the natural age-related decline in female and male fertility

Study design

Questionare about age-related fertility and associated risk factors and the possibility of assisted reproductive techniques to overcome or improve reduced fertility.

Material and Methods

Participants were 224 persons (171 women and 53 men), who where on average 38.56 years old. The majority lives in an urban area, and 85.71% has university education. The inclusion criteria was age between 18 and 50 years. Fertility knowledge was evaluated by a 12 items questionnaire. The response scale was Thru / False / Don't know.

Results

The majority estimated that women fertility declines in the late 30s. They considered to have reduce chances to obtain a spontaneous pregnancy at that age but overestimated the chances to achieve pregnancy assisted by in vitro fertilization, considering that IVF can overcome age-related decline in natural fertility. Participants were not familiar with infertility as a disease.

Conclusion

There is an overall belief that pregnancy can be achieved even at advanced maternal age (over 40s). This fact can be influenced by mass media who promotes VIP that become pregnant in their late 40s. The conclusion is that women should be better informed about ovarian aging and the age-related decline in natural fertility. Reproduction's health is important in reducing the number of infertile couples.

Key words: age, fertility, in vitro fertilization, ovarian reserve





Infertilitatea de cauza inexplicabila: conduita de tratament

Andreea Veliscu, B. Marinescu, M. Mitran, B. Luchian, Lucia Costoiu

Spitalul Clinic de Obstetrica Ginecologie "Prof. Dr. Panait Sarbu", Bucuresti

Rezumat

Introducere

In practica medicala in domeniul infertilitatii cuplului sterilitatea de cauza necunoscuta ocupa din pacate aproape 20% si pune probleme de management.

Material si metoda

Avem un lot de 182 de cazuri de cupluri cu infertilitate de cel putin doi ani de zile, fara cauza aparenta care au avut o medie de 4 inseminari artificiale per pacienta. Dupa nici una dintre inseminari nu s-a obtinut sarcina. Aceste paciente au ajuns la o procedura de fertilizare in vitro.

Discutii

Pentru o comparatie adecvata mi-ar fi trebuit un lot similar de paciente cu inseminari artificiale pentru infertilitate de cauza necunoscuta care nu au ajuns niciodata la fertilizare in vitro si sa compar ratele de sarcina.

Rezultate

Prin fertilizare in vitro s-a obtinut o rata de sarcini de 30% comparabila cu rata totala de succes a FIV-ului din clinica noastra.

Concluzie

Aparent fertilizarea in vitro este procedura de electie pentru cuplurile cu infertilitate de cauza necunoscuta

Abstract

Introduction

In clinical practice the couples with unknown cause of infertility unfortunately occupy nearly 20 % and raise management challenges.

Material and Methods

We have a batch of 182 cases of couples with infertility for at least two years, without apparent cause that had an average of 4 artificial insemination per couple. After any of inseminations they did not achieve pregnancy. All these couples had an in vitro fertilization procedure.

Discussion

For a proper comparison I should have a similar group of patients with artificial insemination for infertility of unknown cause that never got to in vitro fertilization as to compare the pregnancy rates.

Results

Through in vitro fertilization they obtained a pregnancy rate of 30% overall success rate comparable to our clinic 's IVF pregnancy rate.

Conclusion

Apparently IVF is the procedure of choice for couples with infertility of unknown cause



Particular aspects of the causes of infertility in Romanian population

Ionela Anghelescu¹, Anca Coricovac¹, B Marinescu², Laura Dracea¹, Dorina Codreanu¹

1 - Gynera Fertility Clinic, Bucharest

2 - University Hospital Prof Dr Panait Sarbu, Bucharest

Abstract

Objective

To examine the distribution of causes of infertility in Romanian population compared with other studied population. Identifying the differences may suggest exposure to some environmental factors and lifestyle in Romanian population that can affect natural fertility.

Material and methods

Data collected from couples attending one of the larger private fertility clinics in Romania- Gynera Fertility Center. All patients underwent the same diagnostic protocol. This data were compared with similar studies reviewed from electronic libraries (PubMed or Medline) using appropriate key words (causes of infertility, tubal factor, male factor).

Results

The study population consisted of 1006 couples who attended the fertility clinic for a 7 year period. Male factor was the most common cause 46,95%, followed by tubal factor 40,44% and oligo/anovulation disorders 21,88%. The man alone was responsible for infertility in 255 couples (35,31%). Combined infertility factors were found in 136 couples (18,83%). The rate of unexplained infertility was 23,77%. Published literature reported also that the male factor was the most common diagnosis in most of the studies conducted in fertility care centers. The second common cause varies among population: ovulation disorders versus tubal factor. The incidence of unexplained infertility varies between 4,7% and 23,27% mainly dependent on the protocol used to diagnose infertility.

Conclusions

The major causes of infertility are population dependent. Most of the study reported that male factor accounts for almost half of the causes of infertility in couples. Our study revealed that in Romania, tubal factor is a very common cause of infertility. This could be explained by the growing numbers of induced abortion as a contraceptive method instead of using other methods to prevent unwanted pregnancies and due to increased incidence of sexually transmitted disease. National health programs about contraception and sexually transmitted disease could reduce the numbers of infertile couples.

Key words: causes of infertility, male factor, tubal factor, lifestyle and fertility



Rolul examenului extemporaneu in diagnosticul tumorilor mamare. Indicatii si limite

Dr. Mioara Ionescu, Prof. Dr. Gabriel Banceanu

Clinica obstetrica-ginecologie Polizu, Bucuresti

Examenul extemporaneu are drept obiectiv optimizarea conduitei de diagnostic in timp real. Principala indicatie a acestei metode este de a confirma sau infirma o leziune clinic suspecta de malignitate inaintea aplicarii unei proceduri mai conservatoare sau mai radicale. Examenul extemporaneu poate reprezenta prima optiune a chirurgului sau poate fi a doua sau treia alternativa in caz de esec al altei metode de diagnostic sau in situatia in care se doreste stabilirea marginilor de siguranta. S-au analizat 185 de tumori mamare. Metodele utilizate au fost: punctii aspirative, punctii biopsice si examene extemporanee pentru tumora si margini de siguranta. Diagnosticul extemporaneu a precizat: benignitatea, aspectul borderline sau malignitatea. In cazul leziunilor maligne s-au analizat urmatorii parametrii: unifocalitate, multifocalitate, multicentricitate, caracterul in-situ sau invaziv, tipul histopatologic lobular sau ductal si formele speciale. In 5 cazuri procesul tumoral nu apartinea structurii anatomice mamare.





2014 approach of Breast cancer prophylaxy: risks and benefits

Iuliana Ceausu, MD, MSc, PhD

Senior Lecturer in Obstetrics and Gynaecology, "Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, Bucharest

Head of the Department of Obstetrics and Gynaecology II, "Dr. I. Cantacuzino" Clinical Hospital, Bucharest, Romania

Member of the EMAS Board

Factori de risc pentru cancerul de san sunt cresterea varstei, antecedente familiale de cancer de san sau de ovar (mai ales printre rudele de gradul intai si cu instalare inainte de varsta de 50 de ani), antecedente de hiperplazie cu atipii sau alte leziuni benigne dar cu risc crescut de proliferare obtinute prin biopsiere sau interventii la nivelul sanului, biopsii de san cu rezultate necunoscute sau san cu densitate extrem de crescuta.

Chestionarul realizat de Institutul National de Oncologie din Statele Unite este o metoda folosita in analiza riscului individual de cancer de san, fiind o forma modificata a binecunoscutului model de analiza al lui Gail. Exista si alte modele de analiza care includ factori de risc individuali variabili si invariabili pentru cancerul de san.

Calcularea riscului individual pentru cancerul de san are o noua valoare incepand din anul 2013, de cand US Preventive Services Task Force (USPSTF) si American Society of Clinical Oncology (ASCO) in Statele Unite si National Institute of Clinical Excellence (NICE) in Marea Britanie si Tara Galilor considera justificat tratamentul profilactic al cancerului de san cu receptori pozitivi pentru estrogeni la pacientii care au risc scazut de a avea efecte secundare sub terapie.

Daca, in urma unei consultatii de rutina se descopera antecedente familiale de cancer de san sau rezultate de biopsie care duc la o crestere a riscului de cancer de san se recomanda evaluarea acestui risc folosind un chestionar acreditat pentru acest risk.

USPSTF recomanda clinicienilor „sa se implice in informarea corecta a pacientilor si in luarea unei decizii si atitudini terapeutice la pacientii cu risc crescut pentru a folosi medicatia specifica pentru scaderea riscului”.

Important risk factors for breast cancer include increasing age, family history of breast or ovarian cancer (especially among first-degree relatives and onset before age 50 years), history of atypical hyperplasia or other nonmalignant high-risk breast lesions obtained by fine needle aspiration, biopsy or incision biopsies, previous breast biopsy, and extremely dense breast tissue.

Breast cancer risk is commonly determined using the National Cancer Institute's Breast Cancer Risk Assessment Tool, a modified version of the well-established Gail model. There are also other models which include modifiable and non-modifiable risk factors for breast cancer.

The breast cancer risk assessment is getting a new value in 2013 when US Preventive Services Task Force (USPSTF) and American Society of Clinical Oncology (ASCO) in US and National Institute of Clinical Excellence (NICE) in Britain and Wells found justified breast cancer prophylaxis for estrogen receptor positive forms in high risk patients with low risk of adverse events secondary to therapy.

If a family history of breast cancer or a personal history of breast biopsy is found during the usual patient assessment, clinicians may consider further evaluation using a breast cancer risk assessment tool.

The USPSTF recommends that clinicians “engage in shared, informed decision making for women who are at increased risk for breast cancer about medications to reduce their risk.”





Tratamentul conservator in cancerul mamar

Podasca C., Moga M., Simona Banciu, Colceriu D., Bigiu N., Anastasiu C.

Cancerul mamar reprezinta este cea mai frecventa patologie maligna feminina. Abordul terapeutic chirurgical s-a modificat considerabil in ultimii ani, acesta evoluand spre interventii din ce in ce mai putin invazive si mutilante. Chirurgia conservatoare constituie una dintre cele mai importante elemente de progres iar interventiile mai putin agresive, cu conservarea sanului sunt in momentul actual un obiectiv principal in tratamentul pacientelor cu cancer mamar. Terapia conservatoare urmata de radioterapie este actualmente considerata o metoda adecvata de tratament primar pentru majoritatea cazurilor de cancer mamar in stadiile incipiente si este preferabila mastectomiei totale deoarece rata de supravietuire este echivalenta si pastreaza sanul. Indicatiile tratamentului conservator se extind permanent, astfel ca din ce in ce mai multe paciente cu tumori in stadii avansate pot beneficia de aceasta optiune terapeutica datorita numeroaselor protocoale de chimioterapie neoadjuvanta.

Lucrarea de fata prezinta principalele aspecte teoretice privind abordul chirurgical conservator in tratarea cancerului mamar, aspecte legate de radioterapie, chimioterapie si hormonoterapie pentru completarea tratamentului chirurgical, aspecte privind recurenta cat si tratamentul conservator stadializat al cancerului mamar.

Cuvinte cheie: cancer mamar, chirurgie conservatoare, radioterapie, chimioterapie, hormonoterapie, recurenta, tratament conservator stadializat





Tratamentul vaginitei atrofice dupa cancer de san Treatment of atrophic vaginitis after breast cancer

Anca Patrascu, Gheorman V, Goganau AM, Palasca Denisa, Anca Popescu

UMF Craiova

Atrofia vaginala urmare a menopauzei precoce indusa de tratamentul adjuvant hormonal la pacientii cu cancer de san este un efect secundar considerabil.

Terapia adecvata a acestor simptome ramane o problema insuficient abordata si rezolvata datorita contraindicatiei terapiei cu estrogeni.

Dupa evaluarea datelor din literatura si a statusului fiecarei paciente, am administrat lotului selectat de 20 paciente, dupa 5 ani sau mai mult de la incheierea tratamentului pentru cancer de san - doze mici de promestriene, alternativ cu acid hialuronic. Medicatia a fost administrata intravaginal, pentru o durata medie de 14 zile.

Rezultatele obtinute au fost bune, cu ameliorarea sau amendarea simptomatologiei clinice de vaginita atrofica.

Consideram ca raportand beneficiile in functie de risc, de la caz la caz, dupa informarea detaliata a pacientului, tratamentul cu doze mici de estriol sau analogi de estriol putem realiza controlul atrofiei vaginale la femei selectate.

Vaginal atrophy due to menopause -induced early adjuvant hormonal therapy in patients with breast cancer is a significant side effect.

Appropriate therapy of these symptoms remains a poorly addressed and solved because of contraindications to estrogen therapy.

After evaluating the data from the literature and status of each patient, we run the batch selected 20 patients after 5 years or more after the end of treatment for breast cancer - low-dose promestriene, reciprocating hyaluronic acid. Medication was intravaginally administered for a median duration of 14 days.

The results were good, with improvement or clinical symptoms of atrophic vaginitis fine

We believe that the risk- benefit reporting on a case by case basis after detailed patient information, treatment with low doses of estriol or estriol analogues can achieve control of vaginal atrophy in women selected.





Androgenii in menopauza

Conf. Dr. Anca Alexandru-Florin, Dr. Grigoriu Corina, Dr. Dumitrascu Mihai, Dr. Badiu Alexandru, Dr. Negru Alice, Dr. Mihart Andreea-Elena

Menopauza constituie o perioada normala in viata femeii. Dar nici pe departe aceasta perioada nu constituie o perioada de sanatate pentru femeie. Mai mult, transformarile si posibilele abateri de la normal, adica bolile, au un specific in diferite momente ale menopauzei. Mai mult, regimul de viata influenteaza fantastic evolutia femeii in menopauza.

Perioada de tranzitie spre menopauza este intens cercetata in ultima vreme, si au aparut elemente noi, foarte interesante privind dinamica hormonilor sexuali in aceasta perioada.

Surpriza cea mare vine dinspre hormonii androgeni, domeniu asupra caruia vreau sa insist in mod special.

Este importanta, in acest sens, si stabilirea unei eventuale conduite terapeutice. Putem avea tratament? In acest sens lucrurile sunt deocamdata, complicate si complexe.





Efectul hormonilor sexuali asupra dezvoltării sanului

S. Nastasia, Manuela Russu, D. Hudita

UMF "Carol Davila" Bucuresti

Clinica de Obstetrica - Ginecologie

Spitalul Clinic "Dr. Ion Cantacuzino"

În momentul nasterii, toate organele fătului posedă structura definitivă, care va asigura funcționarea acestora în viața extrauterină.

Singura excepție o reprezintă sanul, care în momentul nasterii este prezent sub forma unei structuri rudimentare, din care, sub influența hormonilor sexuali, la pubertate și în sarcină, se va constitui structura definitivă.

Studii experimentale.

Experimentele asupra morfogenezei glandei mamare, efectuate "in vitro", cât și "in vivo", pe soareci și sobolani (Nandi, 1958; Lyons, 1958), au arătat că estrogenii, progesteronul și prolactina sunt principalii hormoni regulatori ai dezvoltării glandei mamare. Extirparea componentei epiteliale glandulare a unui buzunar mamar la soarece și repopularea buzunarului gol cu celule epiteliale mamare transgenice, defecte pentru un anumit tip de receptor hormonal, creează condiții comparative între dezvoltarea, în condiții de privare hormonală (prin absența receptorului), a buzunarului repopulat și dezvoltarea normală a glandei mamare contralaterale.

Studiile efectuate pe acest model, folosindu-se celule defecte pentru receptorul estrogenic tip α (ER α) au arătat că prezența ER α este obligatorie în celulele stromale ale buzunarului pentru ca să poată avea loc penetrarea sistemului ductal în buzunar (Cunha et al, 1997).

Progesteronul influențează diferențierea glandei mamare în timpul sarcinii și lactației. Sistemul ductal care se dezvoltă în absența receptorului pentru progesteron (PR) este un sistem ductal simplu, lipsit de ramificații secundare și de componenta alveolară. Acest lucru indică faptul că progesteronul este necesar pentru ramificarea ductală, cât și pentru dezvoltarea componentei alveolare (Briskin et al, 1998).

Prezența prolactinei este, de asemenea, necesară în diferențierea glandei mamare în timpul sarcinii și lactației. Absența receptorului pentru prolactină (PrlR), în prezența receptorilor pentru estrogeni și progesteron, conduce la formarea unui sistem ductal intact, dar complet lipsit de componenta alveolară, secretorie (Briskin et al, 1999).

Dezvoltarea intrauterină a sanului.

Dezvoltarea sanului începe în viața intrauterină, astfel încât, în săptămâna a 8-a a vieții intrauterine sunt prezenți doar cei doi muguri mamari din care se vor dezvolta cele două glande mamare. La mijlocul vieții intrauterine, fiecare mugure mamar începe să crească în dimensiuni și să se ramifice. În momentul nasterii, celulele epiteliale de la nivelul sanului prezintă citoplasma eozinofilă, tipică pentru secreția apocrină. După naștere, în 3-4 săptămâni, nivelele hormonilor sexuali la nou-născut se apropie de zero, iar activitatea secretorie la nivelul sanului dispare.

Dezvoltarea sanului în viața extrauterină.

În copilărie, dezvoltarea sanului urmează creșterea generală a organismului, până în momentul pubertății. Creșterea progresivă a nivelelor de estrogeni conduce la apariția telarhei, care poate preceda pubertatea (apariția ciclurilor menstruale). Glandele mamare primitive răspund la creșterea estrogenilor prin dezvoltarea ductelor și acumularea de țesut adipos, antrenând creșterea dimensiunilor sanilor. Apariția ovulației înseamnă apariția secreției de progesteron, care stimulează dezvoltarea alveolelor, pregătind glanda pentru viitoarea lactație.

Dilatata terminală sacciformă, împreună cu mugurii alveolari care iau naștere din ea, formează un lobul



de tip 1 sau lobul virginal. Procesul de formare a lobulilor de tip 1 incepe la 1-2 ani dupa menarha si continua timp de mai multi ani, pana la diferentierea completa a glandei mamare, care apare odata cu starea de graviditate.

Femeia negravidă.

Studiul glandei mamare a femeii adulte negravidă pune in evidenta, alaturi de lobulii de tip 1, alte doua categorii de lobuli, de tip 2 si de tip 3. Tranzitia de la lobulul de tip 1 la lobulii de tip 2 si 3 este un proces continuu de aparitie a noi muguri alveolari, mai diferentiati, care se vor numi ductuli. Numarul acestor structuri per lobul variaza intre lobulii de tip 1, 2 si 3 (11, 47, respectiv 80 ductuli).

Femeia gravida.

In sarcina apare structura lobulara cea mai diferentiata, lobulul de tip 4, prezent numai in sarcina si in perioada de alaptare. In sarcina incipienta, are loc proliferarea elementelor distale ale sistemului ductal, din ductulii lobulului de tip 3 rezultand structurile cele mai diferentiate, numite acini, facandu-se tranzitia de la lobulul de tip 3 la cel de tip 4.

Menopauza.

Dupa menopauza, sanul involueaza, proces care se manifesta prin cresterea numarului de lobuli de tip 1, imaturi, si scaderea numarului de lobuli de tip 2 si 3, diferentiati. In final, glanda mamara contine procente identice de lobuli de tip 1, 2, si 3, atat la femeile nulipare, cat si la multipare, ceea ce ar conduce la concluzia ca glanda mamara la cele doua grupe de femei ar fi identica morfologic. Totusi, fenomenele aparute in anii reproductivi modifica permanent biologia sanului si susceptibilitatea acestuia la transformarea neoplazica, desi modificarile morfologice nu mai sunt observabile





Managementul modern al modificarilor fibrochistice mamare in functie de stadiile anatomoclinice

Corina Grigoriu^{1,3}, Corina Parau¹, Mihai Grigoriu^{2,3}, Irina Horhoianu^{1,3}

Spitalul Universitar de Urgenta Bucuresti

1 - Clinica Obstetrica-Ginecologie

2 - Clinica Chirurgie I

3 - UMF Carol Davila Bucuresti

Modificarile fibrochistice mamare – noua denumire a mastopatiei fibrochistice- sunt cele mai frecvent intalnite afectiuni ale glandei mamare la femeia de varsta reproductiva, considerandu-se ca 90% dintre femei pot avea la un moment dat al vietii o modificare fibrochistica a sanului. In esenta, modificarile fibrochistice reprezinta o exagerare a raspunsului fiziologic normal al sanului la secretia ciclica de hormoni ovarieni si de prolactina.

Simptomul clinic principal este mastalgia, iar semnul clinic este palparea unor mase/placarde de consistenta variabila la nivelul sanilor (modificari chistice, respectiv fibroza).

Stadiile clinice ale afectiunii sunt: 1. Mastoplazia (proliferarea intense a stromei), 2. Adenoza mamara (proliferare si hiperplazie a ductelor si ramificatiilor acestora si a celulelor alveolare) si 3. Faza chistica (chisturi simple si complexe, cu hiperplazia epiteliului lobular, ductal si acinar). Hiperplazia epiteliului ductal cu atipii si metaplasia apocrina cu atipii pot fi considerate precursori directi ai cancerului mamar.

Managementul actual cuprinde un diagnostic clinic si imagistic cat mai corect si un tratament care sa amelioreze mastalgia si sa franeze evolutia afectiunii.

Masurile terapeutice incep cu modificari simple (purtarea bustierelor atat ziua, cat si noaptea, reducerea aportului de metilxantine – continute in cafea, ceai, cola, ciocolata, administrarea de diuretice in perioada premenstruala). Contraceptivele orale, progestativele orale in perioada premenstruala, danazolul (doze de 100, 200 si 400 mg zilnic pentru 4-6 luni) reprezinta o a doua linie terapeutica. Se poate incerca, la pacientele care nu au raspuns la tratamentele initiale, administrarea de bromocriptina (continuu) si a tamoxifenului (continuu sau in faza luteala). Pacientele cu modificari fibrochistice severe pot beneficia de tratamente cu agonisti de GnRH.





Mastita nonpuerperala

Corina Grigoriu^{1,3}, Corina Parau¹, Mihai Grigoriu^{2,3}, Lucica Visan¹

Spitalul Universitar de Urgenta Bucuresti

1 - Clinica Obstetrica-Ginecologie

2 - Clinica Chirurgie I

3 - UMF Carol Davila Bucuresti

Mastita nonpuerperala poate fi produsa de un agent patogen care gaseste o poarta de intrare la nivelul sanului. Glandele sebacee mici si sistemul ductal se infecteaza de obicei cu *Staphylococcus aureus* si/sau germeni anaerobi. Prezenta chisturilor favorizeaza dezvoltarea procesului inflamator. Infectia se localizeaza frecvent perimamelonar sau subareolar. Alte boli infectioase implicate pot fi: sifilisul, tuberculoza, infectii fungice (asociere frecventa cu infectia HIV si diabet). Mastitele nonpuerperale recurente sunt determinate in primul rand de germeni anaerobi.

In ultimul timp, se observa o crestere a incidentei mastitei nonpuerperale in asociere cu piercing-ul la nivel areolar sau mamelonar, precum si la varste mai mici, dupa producerea telarhei, fara factor favorizant aparent.

Tratamentul implica indepartarea factorului favorizant si antibioticoterapia adecvata (cefalosporine, trimethoprim). In cazurile care nu raspund prompt, de obicei este implicat un stafilococ metilicilinoresistent, iar tratamentul se va adapta ulterior. Formarea de abcese mamare impune rezolvarea chirurgicala a cazurilor.

Prezentam experienta noastra (2009-2013) cu o cazuistica de 58 paciente cu diagnostic de mastita nonpuerperala. Dintre acestea: cate un caz de sifilis si tuberculoza, trei cazuri de infectii fungice, 13 cazuri de fetite sub 16 ani, 18 cazuri dupa piercing. In cinci cazuri s-au descris recurente.





Breast pathology in adolescence

Cristina Vasiliu, Gabriela Danilet, Oana Visan, Veronica Stanciu

Department of Obstetrics and Gynecology S.U.U.B. UMF „Carol Davila” București

The growing awareness of female breast cancer has led to increased sensitivity toward pathologic breast conditions in children and adolescents.

The vast majority of conditions that cause breast masses or breast enlargement in children and adolescents are benign.

Fibroadenomas and breast growth disorders are the most common breast diseases in adolescent women. Knowledge of normal breast development and its variants is essential if the physician is to be able to clearly recognize congenital or acquired breast disorders.

Assessment of breast disorders in this age group generally involves clinical evaluation through history and physical examination and when is needed ultrasonography. Breast sonography is most helpful in identifying and characterizing abnormalities and guiding further investigation.

Bilateral enlargement most commonly occurs because of normal or abnormal development. Developmental lesions may be asymmetric or, uncommonly, unilateral, but unilateral enlargement or a palpable mass more often arises from a cystic lesion or the very common benign fibroadenoma. The natural history of the typical fibroadenoma is to regress; however, the juvenile type of fibroadenoma tends to grow rapidly and is radiologically indistinguishable from phyllodes tumor, which may be malignant. Surgical resection of a juvenile fibroadenoma is generally indicated. Malignant lesions of the breast in children are rare, and most of them represent metastases. Because of the low prevalence of breast cancer in the pediatric population and the risk of injuring the developing breast bud from diagnostic procedures, knowledge of the unique differential diagnosis of breast masses in children and adolescents can help to direct appropriate management. Other causes of masses include infection, trauma, and cyst formation.

Open surgical biopsy of the breast during childhood or puberty bears the risk of traumatizing the breast bud, resulting in developmental defects of varying severity. Fine-needle aspiration can be a useful and effective tool for the management of painful macrocystic disease. However, its role in the diagnosis of solid breast masses, especially in childhood and adolescence, should be questioned.

Inflammatory disease with abscesses in a patient of any age must be considered an indication for surgical intervention with draining of the abscess. Otherwise, the abscess-forming infectious disease can cause a decrease in breast tissue.

Diseases of the adolescent breast are usually benign and their management are simple using medical strategy and more rarely surgical therapy.





Premature Telarche

Maria Christina Ungureanu, Corina Galesanu

University of Medicine and Pharmacy GR T Popa Iasi

Premature telarche is defined by breast development under the age of 8 years in girls and is divided into isolated premature telarche and premature telarche as a sign of precocious puberty. Recent studies show that there is a downward trend for the age of puberty onset to seven years in Caucasian girls and even six years in black race. However mammary development between 7 and 8 years is considered as the gray area - accelerated puberty, progressive telarche variant. Most of these girls require no treatment and have a normal final height.

There are specific hormonal and imaging tests to differentiate between early telarche within a precocious puberty – that need specific treatment and an isolated premature telarche that need no treatment.

Isolated premature telarche usually occurs before the age of 2 years, with a second incidence peak between 6-7 years. It may be unilateral or bilateral. Somatic development is not accelerated, bone age is concordant with chronological age and there is a regression over time. Breast development after two years of age usually evolve into true precocious puberty.

The aetiology of premature telarche is controversial with various hypotheses for actual cause: increased breast sensitivity for a reduced amount of estrogens, transient estrogens secretion by follicular ovarian cysts, an increased production of estrogens in the adrenal precursors, exogenous source of estrogens, transient partial activation of the HPG axis with predominant FSH secretion. There is a secretion pattern characterized by predominance of pulsatile release of FSH over LH, suggesting that this FSH secretion could induce the development of single or small numbers of follicular cysts early in the ovary, resulting in E2 production and consequently breast enlargement. Unfortunately this explanation is based on studies that employed radioimmunoassay and their findings were not compared with a healthy control group.

Early development of breast tissue in a girl implies following investigations in order to distinguish a TPI from PP.

Careful history and clinical examination

- determining height and weight
- growth velocity (> 6 cm / year mark pubertal spurt)
- breast exam noting Tanner stage of development, the existence of signs of estrogens impregnation (areola pigmentation, tuber appearance of Morgagni)
- general examination to determine the development of pubic hair, café au lait spots, etc.

Gonadotrophins (FSH and LH) and estradiol basal and dynamic assessment

- LH assessment is a good method of differentiation for precocious puberty but the recommendation is only for immunochemiluminometric method; LH limit values > 0.1, 0.3, 0.6, 0.83 IU / L have been suggested as early puberty; prepubertal girls have undetectable LH level (< 0.15). In most studies LH values > 1 have sensitivity and sensitivity of almost 100 %

- FSH assessment does not differentiate between the prepubertal and pubertal children but very low values in the face of high levels of estrogens are suggestive of an precocious pseudo puberty

- estradiol levels can vary from week to week, usually a level > 20 pg / ml indicates the onset of puberty and levels over 100 pg / ml are suggestive for tumours or cysts

- LH-RH test - determination of LH, FSH at 40 min after the injection of 100ug of LH -RH: an increase of LH / FSH ratio or LH over 5- 6 UI/ml is characteristic of true precocious puberty. The test can be performed also with depot products and FSH, LH at 60 min determined

Bone age by X ray assessment –an advanced bone age for more than 2SD (about 18-24 months) is characteristic for precocious puberty; Δbone age/Δchronological age > 1.2 is in favour for precocious puberty

pelvic ultrasonography reveals changes in volume and appearance of the ovaries and uterus (estrogens impregnation signs) in precocious puberty; the changes are not recorded in isolated premature telarche. Ovaries show microcystic structure with volume less than 2 cmc in prepubertal girls; uterine shape is tubular, there is no endometrium, uterine volume is smaller than 4 cmc. Sonographic signs of estrogens impregnation are:

- uterus length > 35 mm, volume > 4cmc, pear aspect (report funds / cervix > 2:1) cut- off values for the length of the uterus are 3.18cm for 0-6 years and 3.83 cm for > 6-8 years
- appearance of the endometrium has 100% specificity but sensitivity of only 42-87 %
- low impedance to uterine artery Doppler in girls with precocious puberty
- ovarian volume > 2-3 ml (axbxcx0, 52); cut- off values for ovarian volume are 3.04 cmc for 0-6 years and 3.35 cmc > 6-8 years
- ovaries with macrocystic/follicular aspect - more than 6 follicles with diameter > 8 mm

In case of precious pseudopuberty, pelvic ultrasound is very useful for the diagnosis of ovarian cysts or tumours

Cranium - cerebral MRI is recommended in cases of true precocious puberty for girls younger than 6 years. Girls between 6-8 years of age will perform a MRI scan only if are presenting very rapid progression of pubertal signs and / or neurological signs associated.

Treatment is recommended in case of early puberty. Isolated premature telarche requires only monitoring. The goals of treatment in true precocious puberty are synchronising puberty with peers with ameliorating of psychological distress and decreasing the rate of bone maturation so to achieve a normal final height; the treatment is with Gn -RH analogues; it is initiated at 3-6 months of pubertal development follow-up or immediately in case of breast developing BIII and/or advanced bone age.

Depot prep Brand name	Brand name Starting	Starting Dose
Goserelin	Zoladex LA	3.6 mg every mo OR 10.8 mg every 3 mo
Buserelin	Suprefact depot	6.3 mg every 2 mo
Triptorelin	Decapeptyl, Gonapeptyl, Dipherelin	3.75 mg every mo/ OR 11.25 mg every 3 mo
Leuprolide	Enantone or Lupron-depot Prostap SR Lupron-depot-PED	3.75 mg every mo/ OR 11.25 mg every 3 mo 3.75 mg every mo 7.5, 11.25, or 15 mg every mo (0.2 to 0.3 mg/kg/mo) OR 11.25 mg every 3 mo*
Histrelin	Supprelin LA	50 mg implant every year

Treatment of false precocious puberty in girls involves surgical removal of gonadal or adrenal estrogens secreting tumours; for McCune Albright syndrome the treatment is with aromatase inhibitors to inhibit production of estrogens or SERM that inhibit estrogens action

aromatase inhibitors

testolactona: 40mg/kgc/day, 4-6 prize

letrozole: 2.5 mg/day

anastrozole: 1 mg/day

SERM

tamoxifene: 20 mg/day



Monitoring therapy is performed every 3-6 months:

clinical progression of breast development is considered inadequate response but progressively pubic hair development may represent normal adrenarche

decreased growth velocity and bone age advance should fall under treatment

the routine use of random or stimulated assessment of gonadotrophins under treatment are not obligatory, estradiol should be reflected in prepubertal

The treatment is stopped when:

Chronological age is 10.6-11.6 years

Bone age is 12.1-13.9 years; the best results in terms of final size were obtained in case of discontinuation of therapy in about 11 years chronological age and bone age 12 years.

When faced a precocious telarche there are questions to be answered:

It is an isolated premature telarche or a sign for a precocious puberty?

If it is precocious puberty, it is central or peripheral?

If it is central it is idiopathic or related to an intracranial pathology?

The treatment is necessary or not?

If the questions are answered the way of approach and management is clear and evidence-based. Treated or not, close follow-up of all patients constitutes the main aspects of the management

References

1. A. Uçar, N. Saka, F. Bas, R. Bundak, H. Günöz, F. Darendeliler: Is Premature Thelarche in the First Two Years of Life Transient? *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012;4(3):140-145
2. Badouraki M, Christoforidis A, Economou I, Dimitriadis AS, Katzos G.: Evaluation of pelvic ultrasonography in the diagnosis and differentiation of various forms of sexual precocity in girls. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Nov;32(6):819-27
3. Battaglia C, Mancini F, Regnani G, Persico N, Iughetti L, De Aloysio D. Pelvic ultrasound and color Doppler findings in different isosexual precocities. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003 Sep;22(3):277-83.
4. Berberoğlu M. Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2009;1(4):164-74.
5. Borges, Maria F. et al. Premature thelarche: clinical and laboratorial assessment by immunochemiluminescent assay. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008, vol.52, n.1], pp. 93-100
6. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR; ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group, Antoniazzi F, Berenbaum S, Bourguignon JP, Chrousos GP, Coste J, Deal S, de Vries L, Foster C, Heger S, Holland J, Jahnukainen K, Juul A, Kaplowitz P, Lahlou N, Lee MM, Lee P, Merke DP, Neely EK, Oostdijk W, Phillip M, Rosenfield RL, Shulman D, Styne D, Tauber M, Wit JM. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics.* 2009 Apr;123(4):e752-62.
7. Jean-Claude Carel, M.D., and Juliane Léger, M.D.: Precocious Puberty in *N Engl J Med* 2008; 358:2366-2377
8. Kim HK, Kee SJ, Seo JY, Yang EM, Chae HJ, Kim CJ.: Gonadotropin-releasing hormone stimulation test for precocious puberty. *Korean J Lab Med.* 2011 Oct;31(4):244-9
9. Liat de Vries, Gadi Horev, Michael Schwartz, and Moshe Phillip: Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche *Eur J Endocrinol* 154 891-898
10. S Salardi, E Cacciari, B Mainetti, L Mazzanti, and P Pirazzoli: Outcome of premature thelarche: relation to puberty and final height in *Arch Dis Child.* Aug 1998; 79(2): 173-174.
11. Takakuwa S.: Premature thelarche in later childhood demonstrates a pubertal response to GnRH stimulation test at one year after breast development. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2011 Oct;20(4):81-7.



Telarha prematura

Maria Christina Ungureanu, Corina Galesanu

University of Medicine and Pharmacy GR T Popa Iasi

Telarha prematura se definește prin dezvoltarea prematură, sub vârsta de 8 ani a glandei mamare la fetite și se diferențiază în telarha matură din cadrul unei pubertăți precoce și respectiv telarha precoce izolată. Studiile recente demonstrează că există încă o tendință de scădere a vârstei de instalare a pubertății la 7 ani la fetitele de rasă albă și chiar 6 ani la rasă neagră. Oricum dezvoltarea mamei între 7 și 8 ani este considerată ca zonă gri - pubertate accelerată, varianta cu telarha progresivă. Majoritatea acestor fete nu necesită tratament și vor avea o talie finală normală.

Pentru a diferenția între telarha prematură din cadrul unei pubertăți precoce - ce necesită tratament și telarha prematură izolată ce nu necesită tratament sunt necesare totdeauna efectuarea testelor specifice. Telarha prematură izolată apare de obicei înaintea vârstei de 2 ani. Poate fi unilaterală sau bilaterală. Dezvoltarea somatică nu este accelerată, vârsta osoasă este concordantă și regresează în timp. Telarha izolată apărută după doi ani de obicei evoluează spre pubertate precoce adevărată.

Mecanismele implicate în fiziopatologia telarhei premature izolate nu sunt clar definite: sensibilitate crescută a țesutului mamar la o cantitate redusă de estrogeni, creșteri tranzitorii ale concentrației de estrogeni de la nivelul unor chisti ovarieni, creșterea producției de estrogeni din precursori suprarenalieni, surse de estrogeni exogene, activare parțială a axului gonadotrop cu predominantă secreției de FSH.

În fața unei dezvoltări precoce a țesutului mamar la o fetiță trebuie efectuate următoarele investigații în vederea diferențierii unei TPI de PP.

Examen clinic atent cu

- determinarea taliei și greutatei, viteza creșterii (>6 cm/an semn de salt pubertar)
- examenul glandei mamare cu notarea stadiului de dezvoltare Tanner, a existenței semnelor de impregnare estrogenică (pigmentare areolară, apariția tuberculilor lui Morgagni)
- examenul general cu determinarea dezvoltării pilozității pubiene, existența petelor café au lait etc

Dozarea gonadotropilor (FSH și LH) și a estradiolului bazal și dinamic

Determinarea LH este cea mai bună metodă de diferențiere pentru pubertatea precoce, condiția fiind utilizarea de metode de dozare care să permită determinarea de concentrații până la 0.1 UI/L. ICMA (metoda imunochemiluminometrică) este de preferat față de IFMA (imunofluorometrică).

Valori ale LH $> 0.1, 0.3, 0.6, 0.83$ UI/L au fost sugerate ca limite pentru pubertatea precoce în timp ce fetitele prepubertare au valori nedetectabile (<0.15). În cele mai multe studii valorile LH > 1 au sensibilitate și sensibilitate de aproape 100%.

Determinarea FSH nu diferențiază între copii pubertari și cei prepubertari dar valori foarte mici în fața unei concentrații mari de estrogeni sunt sugestive pentru o pseudopubertate precoce.

Nivelul estradiolului poate varia de la săptămână la săptămână, în general un nivel de peste 20 pg/ml indică declanșarea pubertății, iar nivelele de peste 100 pg/ml sunt sugestive pentru tumori sau chisturi ovariene.

Testul la LH-RH constă în determinarea FSH și LH la 40 min după injectarea a $100\mu\text{g}$ de LH-RH. O creștere a raportului LH/FSH sau un LH de peste 6 UI/ml este caracteristică unei pubertăți precoce adevărate. Testul poate fi efectuat și cu produse depot cu determinarea FSH, LH la 60 min.

Radiografia de pumn cu stabilirea vârstei osoase - în caz de avans a vârstei osoase cu 18 - 24 luni este vorba de telarha prematură în cadrul unei pubertăți precoce

Ecografia pelvină evidențiază modificări de volum și aspect ale ovarelor și uterului (semn de impregnare estrogenică) în caz de pubertate precoce; modificările nu se înregistrează în telarha precoce izolată. La



fetitele prepubere ovarele au aspect microchistic, au un volum de maxim 2 cmc, uterul are forma cilindrica, endometrul un se evidentiazi, volumul maxim uterin este de 4 cmc. Semnele ecografice de impregnare estrogenica sunt:

- uter cu lungime > 35 mm, volum > 4ml, aspect de para (raport fundus/cervix>2:1); valorile cut-off pentru lungimea uterului fiind de 3.185 pentru 0-6 anii si 3.83 cm pentru >6-8 ani
 - aparitia endometrului are specificitate de 100% dar senzitivitate de doar 42-87%
 - scaderea impedantei arterei uterine in mod doppler la fetitele cu pubertate precoce
 - volum ovarian >2-3 ml (axbxcx0,52); valorile cut-off pentru volumul ovarian fiind de 3.04 cm³ pentru 0-6 ani si 3.35 > 6-8 ani
 - aspect follicular/macrochistic al ovarelor cu mai mult de 6 foliculi ovarieni cu diametru de peste 8 mm
- In caz de psedopubertate precoce ecografia pelvina este foarte utila pentru diagnosticul chistilor sau a tumorilor ovariene

MRI cranio- cerebral este recomandat in caz de pubertate precoce adevarata pentru fetitele mai mici de 6 ani. Intre 6-8 ani este recomandat doar celor cu progresie foarte rapida a semnelor pubertare si /sau semne neurologice asociate.

Tratamentul se recomanda doar in caz de pubertate precoce. Telarha prematura izolata necesita monitorizare. In caz de pubertate precoce adevarata se indica analogi Gn-RH; tratamentul se initiaza numai dupa o urmarire de 3-6 luni a dezvoltarii pubertare sau imediat in caz de dezvoltare mamara BIII cu varsta osoasa avansata.

Depot prep Brand name	Brand name Starting	Starting Dose
Goserelin	Zoladex LA	3.6 mg every mo OR 10.8 mg every 3 mo
Buserelin	Suprefact depot	6.3 mg every 2 mo
Triptorelin	Decapeptyl, Gonapeptyl, Dipherelin	3.75 mg every mo/ OR 11.25 mg every 3 mo
Leuprolide	Enantone or Lupron-depot Prostap SR Lupron-depot-PED	3.75 mg every mo/ OR 11.25 mg every 3 mo 3.75 mg every mo 7.5, 11.25, or 15 mg every mo (0.2 to 0.3 mg/kg/mo) OR 11.25 mg every 3 mo*
Histreltin	Supprelin LA	50 mg implant every year

Tratamentul pseudopubertatii precoce presupune indepartarea chirurgicala a tumorilor gonadale sau adrenale secretante de estrogeni, inhibitori de aromataza pentru inhibitia productiei de estrogeni sau SERM-uri pentru inhibitia actiunii locale a estrogenilor.

Inhibitori aromataza

testolactona: 40mg/kgc/zi, 4-6 prize

letrozole: 2.5 mg/zi

anastrozole: 1 mg/zi

SERM

tamoxifene: 20 mg/zi

Monitorizarea sub tratament se efectueaza la 3-6 luni:

Aspectul clinic: progresia dezvoltarii mamare este considerata ca raspuns inadecvat dar progresia



dezvoltării pilozității pubiene poate fi consecința dezvoltării adrenarhei

Velocitatea creșterii și avansul de vârstă osoasă trebuie să scadă sub tratament

Determinarea LH după GnRH nu este obligatorie sub tratament; FSH nu se urmărește sub tratament, estradiolul trebuie să se regasească la valori prepubertare; nu există însă un consens asupra evaluării hormonale periodice sub tratament

Tratamentul se întrerupe:

La vârsta cronologică de 10.6-11.6 ani

La vârsta osoasă 12.1-13.9 ani; cele mai bune rezultate în ceea ce privește talia finală s-au obținut în caz de întrerupere a tratamentului în jur de 11 ani vârstă cronologică și 12 ani vârstă osoasă

În fața unei telarhe premature trebuie puse următoarele întrebări:

1. Este o telarha precoce izolată sau este un semn pentru o pubertate precoce declansată?
2. Dacă este o pubertate precoce este de tip central sau periferic?
3. Dacă este pubertate precoce centrală este idiopatică sau secundară unei patologii intracraniene?
4. Necesită tratament sau nu?

Dacă se răspunde la aceste stabile întrebări diagnosticul și tratamentul este clar și bine standardizat. Indiferent dacă fetițele cu telarha prematură necesită sau nu tratament acestea trebuie urmărite periodic până la vârsta normală de declansare a pubertății.

Bibliografie

1. A. Uçar, N. Saka, F. Bas, R. Bundak, H. Günöz, F. Darendeliler: Is Premature Thelarche in the First Two Years of Life Transient? *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012;4(3):140-145
2. Badouraki M, Christoforidis A, Economou I, Dimitriadis AS, Katzos G.: Evaluation of pelvic ultrasonography in the diagnosis and differentiation of various forms of sexual precocity in girls. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Nov;32(6):819-27
3. Battaglia C, Mancini F, Regnani G, Persico N, Iughetti L, De Aloysio D. Pelvic ultrasound and color Doppler findings in different isosexual precocities. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003 Sep;22(3):277-83.
4. Berberoğlu M. Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2009;1(4):164-74.
5. Borges, Maria F. et al. Premature thelarche: clinical and laboratorial assessment by immunochemiluminescent assay. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008, vol.52, n.1], pp. 93-100
6. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR; ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group, Antoniazzi F, Berenbaum S, Bourguignon JP, Chrousos GP, Coste J, Deal S, de Vries L, Foster C, Heger S, Holland J, Jahnukainen K, Juul A, Kaplowitz P, Lahlou N, Lee MM, Lee P, Merke DP, Neely EK, Oostdijk W, Phillip M, Rosenfield RL, Shulman D, Styne D, Tauber M, Wit JM. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics.* 2009 Apr;123(4):e752-62.
7. Jean-Claude Carel, M.D., and Juliane Léger, M.D.: Precocious Puberty in *N Engl J Med* 2008; 358:2366-2377
8. Kim HK, Kee SJ, Seo JY, Yang EM, Chae HJ, Kim CJ.: Gonadotropin-releasing hormone stimulation test for precocious puberty. *Korean J Lab Med.* 2011 Oct;31(4):244-9
9. Liat de Vries, Gadi Horev, Michael Schwartz, and Moshe Phillip: Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche *Eur J Endocrinol* 154 891-898
10. S Salardi, E Cacciari, B Mainetti, L Mazzanti, and P Pirazzoli: Outcome of premature thelarche: relation to puberty and final height in *Arch Dis Child.* Aug 1998; 79(2): 173-174.
11. Takakuwa S.: Premature thelarche in later childhood demonstrates a pubertal response to GnRH stimulation test at one year after breast development. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2011 Oct;20(4):81-7.



Patologia mamara benigna la adolescente

Elvira Bratila¹, Petre Bratila², Ruxandra Stanculescu¹, Ciprian Coroleuca¹

¹UMF Carol Davila, Spitalul Clinic de Urgenta Sf Pantelimon; ²Rețeaua Privata de sanatate Regina Maria

Scopul lucrării:

De a prezenta atitudinea terapeutică în cazul patologiei mamare aparute la adolescente

Material și metoda:

În perioada 2009-2012 au fost urmărite 15 paciente aflate la pubertate cu patologie mamara. Vârsta medie a pacientelor a fost 12 ani. Pacientele au fost investigate prin ecografie mamara, citologie din secreția mamelonară și dozări hormonale.

Rezultate

Pacientele au fost urmărite pe o perioadă de 3 ani. 20% din paciente s-au prezentat pentru secreție mamelonară, iar 80% au solicitat consult pentru tumoră mamara palpabilă. Ecografia mamara a evidențiat la 4 paciente ectazie ductală, tumoră solidă în 7 cazuri, chist mamar în 3 cazuri. Prolactina a fost crescută la un caz cu secreție mamelonară bilaterală incoloră. Pacientele au fost tratate conservator prin urmărire anuală clinică și ecografică.

Concluzii

Cea mai frecventă afecțiune mamara benignă la adolescente este fibroadenomul mamar. Secreția mamelonară la adolescente poate avea aspecte multiple- incoloră, albă, maronie, verzuie, ecografia evidențiind în aceste cazuri ectazie ductală. Patologia mamara benignă la adolescente nu necesită tratament chirurgical, în majoritatea cazurilor, conduita fiind conservatoare prin urmărire anuală clinică și ecografică.





Patologia mamara in adolescenta

Horhoianu Irina-Adriana, Horhoianu Vasile Valerica, Cirstoiu Monica

Spitalul Universitar de Urgenta Bucuresti, Clinica Obstetrica si Ginecologie III, Universitatea de Medicina si Farmacie „Carol Davila” Bucuresti

Patologia mamara a perioadei de adolescenta prezinta o mare variabilitate. Astfel pot fi intalnite anomalii majoritar benigne de o mare variate. Cele mai frecvente sunt reprezentate de anomaliiile congenitale cum ar fi persistenta de tesut mamar accesoriu sau amastia si de anomalii ale cresterii si dezvoltarii volumetrice si de forma printre care se regasesc exemple precum hipertrofia mamara, gigantomastia, hipotrofia, asimetria mamara sau sanul tuberos. Bolile mamare benigne incadrate conform clasificarii ANDI (Aberrations in the normal development and involution of the breast) sunt de asemenea intalnite si cuprind patologii specifice dezvoltarii, activitatii ciclice sau involutiei mamare fiecare incluzand aberatii de la normal sau boli propriu-zise. Cateva exemple mai des intalnite cuprind fibroadenomul, fibroadenomul giganta, mastalgia, secretia mamelonara, ectazia ductala etc. Patologia neoplazica este rara, cuprinzand aproximativ 1% din totalul patologiei canceroase corespunzatoare varstei. Tumorile mamare primare reprezentate in principal de tumora phyllodes sunt putin frecvente





Posibilitatile si limitele tratamentului patologiei tiroidiene in sarcina

N.Raca, Daiana Rica, Paula Badi, Mirela Sirbu

Pentru un status tiroidian normal in sarcina in conditiile in care productia totala de hormoni tiroidieni creste, fractiunile libere insa se mentin constante datorita faptului ca globulina ce leaga hormonii tiroidieni (TBG) este de 3 ori mai crescuta fapt determinat de cresterea hormonilor estrogeni in sarcina. In sarcina este posibil un deficit de iod dat de modificarea filtrarii glomerulare si de cresterea sintezei de hormoni tiroidieni. Astfel in sarcina poate apare o gusa fiziologica. Dezvoltarea creierului fetal este dependenta de hormonii tiroidieni fetali in prima parte a sarcinii, ulterior tiroida fetala asigura hormonii necesari dezvoltarii normale a creierului. Deficitul de iod are ca urmare cretinismul congenital la nou nascut si gusa endemica la mama. Administrarea de iod (iodarea apei potabile) in zonele deficitare este benefica.

Incidenta tireotoxicozei in sarcina in statistica noastra pe 10 ani este de 2,9 % (literatura de 2 %), boala se agraveaza in sarcina si la nastere. Dupa nastere, terapia trebuie continuata. Daca terapia este tinuta sub control, efectele asupra fatului si mamei sunt bune, propil-tiouraciliu si carbimazolul trebuie sa fie o prima optiune pentru tratament, pentru ca blocheaza sinteza de hormoni tiroidieni si reduce titrul anticorpilor pentru receptorii de TSH. Tratamentul trebuie dozat in functie de nivelul T4 liber. Efectele fetale pot cauza hipotiroidia la fat de aceea trebuie utilizata cea mai redusa doza. Aproximativ 20% din copii nascuti la noi un prezentat dupa nastere un hipotiroidism usor care a fost remediat in scurt timp. Hipertiroidia activa trebuie tratata foarte sever in sarcina. In sarcina cu hipotiroidie evaluarea functiei tiroidei trebuie facuta des in primul trimestru. Tiroidita Hashimoto nu se asociaza de obicei cu tulburari tiroidiene fetale sau neonatale. Nu sunt date ca administrarea lu T4 in hipotiroidie ar putea da encefalopatie neonatala astfel medicii nu trebuie sa aiba reticente in administrarea hormonilor in doze uzuale. Interventia chirurgicala poate fi folosita cand gusa este compresiva sau tratamentul medicamentos insuficient. Se mai descrie tiroidita postpartum care apare ca hiper sau hipotiroidie care trebuie tratata adecvat deoarece des se condunda cu depresia postpartum.

In concluzie sarcina agraveaza un hipertiroidism instalat iar boala activa trebuie tratata riscul fetal fiind minim daca se face tratamentul corect. Tratamentul hipotiroidismului cu iod si hormonii tiroidieni este necesar in sarcina mai ales in primul trimestru.





Complications associated to the intrauterine growth restricted fetus of mothers with thyroid dysfunction

Luiza Radulescu¹, Octavian Munteanu², Diana Secara², Irina Horhoianu², Florian Popa³, Monica Cirstoiu²

1 - Department of Biochemistry, University of Medicine and Pharmacy "Carol Davila", Bucharest

2 - Department of Obstetrics and Gynecology, Bucharest Emergency University Hospital

3 - Department of Surgery, St. Pantelimon Clinical Emergency Hospital, Bucharest

Objective

The aim of this study was to evaluate pregnancy outcome associated with maternal thyroid dysfunction.

Methods

A retrospective analysis involving all pregnant women who delivered between 2010-2012 at Bucharest University Emergency Hospital diagnosed with thyroid dysfunction were included in this study. Patients with other associated comorbidities were excluded. All neonates were examined thoroughly to rule out major and minor birth defects. Intrauterine growth restriction was defined as fetal weight below the tenth percentile. Data were obtained from observation charts of patients and newborns.

Results

Out of the 127 pregnant patients diagnosed with thyroid dysfunction, 90 met the inclusion criteria. 41.11% had hyperthyroidism, 35.56% hypothyroidism, 2.11% thyroid cancer and 21.22% autoimmune thyroiditis. Associated maternal and fetal complications were premature birth (37,8%), preeclampsia (33,1%), IUGR (18,6%), hyperemesis (18,2%), PPTD (11,1%), gestational diabetes mellitus (17,8%), birth asphyxia (43,3%), hypocalcaemia (14,4%), convulsions (5,5%). Mean Apgar score at 1 minute was 7.63 ± 0.892 and 9.16 ± 0.67 at 5 minutes. Mean gestational age was 37.92 ± 1.24 weeks. Asymmetric intrauterine growth restriction was more frequent among these patients.

Conclusions

Multi-disciplinary efforts are required to achieve optimal control of thyroid disease and to closely monitor maternal thyroid and the fetus during pregnancy and after

Abbreviations

IUGR - intrauterine growth restriction

PPTD - postpartum thyroid dysfunction





Particularitati de diagnostic si tratament in galactoree

Anca Patrascu, Denisa Palasca, A.M. Goganau, V Gheorman

UMF Craiova

Galctoreea bilaterala prezinta o problema dificil de tratat datorita diagnosticului stabilit tardiv si inconstantei cu care pacientul aplica tratamentul.

Studiul nostru cuprinde 16 cazuri de galactoree care au fost investigate si la care s –a stabilit diagnosticul in ultimii 2 ani.

Pacientele au fost examinate clinic si paraclinic. Au fost analizati parametri referitori la functia renala, tiroidiana, consumul de fenotiazinice sau corelatia cu o sarcina. A fost investigat nivelul de prolactina. Investigatiile au relevat la doua dintre cazuri adenom hipofizar. In lotul examinat au fost incluse doar paciente cu galctoree bilaterala, deoarece galactoreea unilaterala poate avea o cauza tumorală. Tratamentul utilizat a fost cu daze mici de agonisti de dopamina(bromocriptina) doza de 2, 5 mg cu durata variabila.

Rezultatele au fost favorabile cu conditia respectarii schemei terapeutice, care in lotul studiat a avut o durata medie 21 zile.

Se impune extinderea studiului pe mai multe cazuri, investigatii paraclinice complete si recomandarea unui tratament continuu cu bromocriptina pana la la supresia galactoreei, fapt care presupune un pacient cooperant si o buna relatie a medicului cu acesta.

Features of the diagnosis and treatment of galactorrhea

Anca Patrascu, Denisa Palasca, A.M. Goganau, V Gheorman

UMF Craiova

Galctoreea bilateral treaty presents a difficult problem due to late diagnosis of the patient and the inconstancy of the treatment applied.

Our study includes 16 cases of galactorrhea have been investigated and which was diagnosed in the last two years.

Patients were examined clinically and laboratory were analyzed parameters related to renal function, thyroid, or phenothiazine consumption correlation with pregnancy. Was investigated prolactin level. Investigations revealed two cases of pituitary adenoma. The group examined included only patients with bilateral galctoree as unilateral galactorrhea may cause tumor treatment used was small doze dopamine agonists (bromocriptine) dose of 2, 5 mg, duration variable.

The results were favorable condition compliance regimen that in the study group had a mean duration of 21 days.

Study should be extended in several cases, complete laboratory investigations and recommend continuous treatment with bromocriptine to the suppression of galactorrhea, which requires a cooperative patient and a good relationship with this doctor.





Pregnancy-associated breast cancer

Mihai B. Braila¹, Anca Braila¹, A. Kamal², Corina-Daniela Catrina²

1 - Department of Obstetrics and Gynecology, University of Medicine and Pharmacy, Craiova

2 - Clinic II Obstetrics and Gynecology, Emergency County Hospital Craiova

ABSTRACT

Pregnancy-associated breast cancer is defined as breast cancer diagnosed during pregnancy or within the year following delivery and is the most common invasive malignancy diagnosed during pregnancy. It has been postulated that the incidence of pregnancy-associated breast cancer will increase as more women delay childbearing. Due to diagnostic delay, potential promotional effects of gestational hormones on breast tumors, and perhaps other factors causing intrinsic biologic aggressiveness of breast tumors, pregnant women with breast cancer may present with more advanced stages of disease, and therefore have a poorer prognosis.

A study on hormone receptors has shown that most tumors associated with pregnancy are receptor-negative, although it is not clear if these are truly negative tumors or false negative tumors as a consequence of the receptor saturation due to the high levels of circulating estrogens. Treatment decisions must take into consideration not only toxicity to the mother, but short- and long-term consequences for the fetus as well. Other special considerations with pregnancy-associated breast cancer include the timing of delivery, the potential for nursing, and concerns for future fertility.





Implicatii hormonale in patologia tumorală malignă a glandei mamare

N.Gh. Costachescu¹, G. Costachescu², E. Anton¹ - U. M. F. „Gr. T. Popa” Iași

1 - Clinica a II-a Obstetrică Ginecologie, Maternitatea “Cuza Voda” Iași

2 - Clinica I Obstetrică Ginecologie, Maternitatea “Cuza Voda” Iași

Abstract

This paper shows the implications of the endocrine factors in breast cancer. The endocrine factors are involved as risk factors: early puberty, the moment when ovulatory cycles appears, first pregnancy obtained after 35 years, obstetrical history, late menopause, hormonal substitution therapy, lactation. The endocrine factors are also prognostic ones: postmenopausal status, the presence of estrogen and progesterone receptors in the tumoral tissue or lymphatic nodes. The endocrine factors are involved as therapeutically ones: additive treatment (progestin, androgens), competitive treatment (antiestrogens), inhibitors (Danazol, Bromcriptine), surgical therapy (ovarectomy). In conclusion, these endocrine factors are involved as risk, prognostic and therapeutically factors in breast cancer.

Glanda mamară este o componentă importantă a sistemului reproductiv feminin, fiind supusă pe toată durata vieții influențelor glandelor cu secreție internă.

Hormonii sunt considerați mesageri care transmit mesajul țesutului țintă prin intermediul unor receptori intracelulari specifici, proteine citosolice, primul descoperit în 1962 de către Jansen fiind receptorul pentru estradiol [1,2].

Receptivitatea glandei mamare depinde de două categorii de hormoni:

- Hormoni proteici (polipeptidici): hormonul de creștere, hormonii tiroidieni, prolactina.
- Hormoni steroizi: estrogeni, progesteron, androgeni, glucocorticoizi.

Hormonodependența țesuturilor mamare se manifestă atât în stările fiziologice ale femeii cât și în cazurile patologice. Patologia tumorală malignă nu face excepție de la această regulă, hormonodependența cancerelor mamare fiind cunoscută empiric încă din secolul al XIX-lea (Beatson, 1896) [1, 2, 3].

Observațiile clinice privind rolul hormonilor estrogeni în evoluția naturală a cancerului mamar a dus la descoperirea receptorilor pentru estrogeni (ER), receptori nucleari care sunt factori de transcripție și care legați de estrogeni reglează expresia genelor responsive la estrogeni.

Steroizii sexuali sunt sintetizați nu numai în glandele endocrine ci și în afara acestora; țesutul adipos produce aproape jumătate din estrogenii circulanți la femeia în plină activitate genitală, dar mai ales în perioada postmenopauzală. Efectul proliferativ al estrogenilor asupra glandei mamare a fost demonstrat atât experimental cât și „in vivo”:

1. Estradiolul are o acțiune stimulată asupra proliferării celulelor epiteliale mamare prin [2]:
 - reglare pozitivă de ER și a receptorilor pentru progesteron (PR)
 - stimulează producerea de factori de creștere în matrice
 - induce expresia protooncogenelor c-myc, c-fos, c-jun, care intervin în declanșarea multiplicării celulare.
2. Progesteronul are acțiune de contrabalansare a acțiunii proliferative induse de estrogeni, menținând echilibrul multiplicării celulare [2].
3. Prolactina este un factor de creștere care determină creșterea concentrației ER; estradiolul stimulează secreția de prolactină iar progesteronul o frânează [2].

Pentru cancerele mamare aspectele hormonale ar putea fi sistematizate în trei categorii:

1. Factorul hormonal ca factor de risc al apariției bolii.
2. Factorul hormonal ca factor de prognostic.
3. Factorul hormonal ca element terapeutic.



1. Factorul hormonal ca factor de risc este sugerat de urmatoarele date:

a. Pubertatea precoce: este cunoscut faptul ca instalarea tardiva a primei menstruatii diminueaza riscul de aparitie a cancerului mamar; se considera ca pentru fiecare an al intarzierii primei menstruatii riscul de aparitie scade cu 15%. Brinton LA a constatat o scadere a riscului cu 23% la cazurile la care prima menstruatie a aparut la 15 ani in raport cu cele la care pubertatea s-a instalat la 12 ani. Fenomenul este explicat prin faptul ca expunerea mai indelungata a celulelor mamare la actiunea estrogenilor si progesteronului creste riscul de cancer mamar (1, 3). Mai important decat varsta la care apare prima menstruatie este momentul aparitiei ciclurilor ovulatorii; daca ciclurile ovulatorii apar inainte de 13 ani, riscul creste de aproape 4 ori.

b. Varsta la care apare prima sarcina dusa la termen: clasic se accepta ca evolutia la termen a unei sarcini dupa varsta de 35 ani creste incidenta cancerului mamar sau altfel spus, sarcinile si nasterile la varstele tinere diminueaza acest risc. Studiile au aratat ca femeile care au nascut inainte de 20 ani poseda numai jumatate din riscul de a face un cancer mamar fata de cele care au nascut prima data dupa 35 ani. Cu alte cuvinte uterul „se maturizeaza” cu prilejul sarcinilor iar glanda mamara cu prilejul alaptarii (4, 5).

c. Antecedentele obstetricale. Paritatea - femeile care au nascut au un risc mai scazut de a dezvolta un cancer mamar; probabil sarcinile si nasterile modifica functiile endocrine ulterioare. Glanda mamara la multipare prezinta ca structura dominanta lobulul diferentiat de tipul III (4, 6, 7, 8).

Aceste constatari au dus la aparitia ipotezei „ferestrei estrogenice”. Karenman SG este de parere ca actiunile nebalansate ale estrogenilor constituie un factor de risc major. Ipoteza „ferestrei estrogenice” se bazeaza pe 5 premise:

- cancerul mamar uman este indus de carcinogeni;
 - stimularea estrogenica necontrabalansata de progesteron favorizeaza inductia tumorală;
 - intre inductia tumorală si manifestarea clinica exista o lunga perioada de latentă;
 - durata mare a „ferestrei estrogenice” creste riscul;
 - aceste influente scad odata cu aparitia ciclurilor ovulatorii si devin mai putin evidente in cursul gestatiei.
- Acest fapt explica de ce numai fetele si femeile tinere japoneze expuse radiatiilor atomice au manifestat cresteri in incidenta cancerului mamar 20 ani mai tarziu.

d. Varsta instalarii menopauzei: instalarea tardiva a menopauzei se asociaza cu un risc crescut de aparitie a cancerului mamar.

Argumente (9, 10):

- femeile la care menopauza naturala s-a instalat inainte de 45 ani au doar jumatate din riscul de cancer mamar comparativ cu cele a caror menopauza survine dupa 55 ani. Femeile cu menopauza artificiala (chirurgicala sau radioterapica) indusa inainte de 35 ani au doar 25% din riscul pe care-l poseda cele a caror menopauza naturala s-a instalat dupa 50 ani.
- efectul protector al menopauzei artificiale se mentine si dupa varsta de 70 ani;
- ovariectomia (chirurgicala sau radioterapica) practicata inaintea varstei de 40 ani reduce incidenta cancerului mamar cu 75% atat la nulipare cat si la multipare; dupa 40 ani ovariectomia nu mai asigura protectia impotriva neoplasmului mamar.

Toate aceste fapte sugereaza ca aspectele hormonale din premenopauza constituie factori de risc pentru cancerul mamar.

e. Contraceptia orala: relatia dintre contraceptia orala si neoplasmul mamar a fost indelung studiata, acumulandu-se o serioasa cantitate de date epidemiologice, din nefericire contradictorii. De aceea nu putem prezenta o parere plauzibila cu privire la aceasta problema (11, 12).



f. Terapia de substitutie hormonală (TSH): ca factor de risc al cancerului mamar este inca o problema controversata. Ultimele cercetari conchid ca riscul de cancer mamar creste cu 1,023 pentru fiecare an de terapie de substitutie, risc comparabil cu menopauza tardiva. Reamintim aici rezultatele studiului WHI pe un lot de 10000 femei care au urmat tratament cu preparate de estrogeni si progesteron fata de un lot martor. La lotul cu TSH au aparut in plus: 8 cazuri de cancer mamar; 7 cazuri de infarct miocardic; 8 cazuri de embolism pulmonar; 8 cazuri de accidente vasculare cerebrale; 10 cazuri de boala trombo-embolica. Prin urmare, doar 8 cazuri de cancer mamar in plus, pe un lot de 10000 femei este un procentaj foarte mic (13, 14).

g. Lactatia: determinismul hormonal al lactatiei este bine cunoscut; lactatia a fost creditata cu o reducere de 50% a incidentei cancerului mamar in premenopauza; aceasta protectie nu se mai manifesta in postmenopauza (7, 8).

2. Factorul hormonal ca factor de prognostic.

Statusul hormonal incearca sa explice implicarea elementului varsta ca factor de prognostic al cancerului mamar. Studiile clinice au demonstrat faptul ca la pacientele in plina perioada de activitate genitila rata de supravietuire este semnificativ mai scazuta iar incidenta recurentelor locale si la distanta este mai mare decat la femeile varstnice (15, 16).

Receptorii hormonal: semnificatia prognostica a receptorilor hormonal a fost relatata de studii numeroase, pe loturi mari de cazuri; se constata diferentele in privinta ratei de supravietuire fara semne de boala la 5 ani intre pacientele cu tumori receptori pozitive fata de cele a caror tumori nu aveau receptori hormonal. Alte studii sugereaza si faptul ca PR depasesc ca valoare prognostica semnificatia ER.

Studii retrospective apreciaza importanta prognostica a PR ca al doilea element valoros prognostic dupa adenograma axilara; absenta receptorilor este inalt predictiva pentru riscul de recidiva si de deces precoce desi statusul receptorilor nu este suficient pentru a identifica riscul de deces la 20-30% dintre pacientele cu adenopatie axilara negativa (17).

O problema la fel de importanta este prezenta receptorilor in ganglioni; pentru ganglionii neinvadati neoplazici, prezenta receptorilor arata un prognostic favorabil; pentru ganglionii invadati tumoral, prezenta ER este de asemenea favorabila in raport cu cazurile cu ganglioni invadati dar cu receptori negativi (18).

3. Factorul hormonal ca element terapeutic.

Terapia hormonală in cancerul mamar este cunoscuta de peste un secol; in 1889 Schinzenier relatea atrofia mamara in postmenopauza; in 1896 Beatson GT comunica beneficiul castrarii chirurgicale in evolutia cancerului mamar survenit in premenopauza; castrarea radica a fost propusa in 1922; utilizarea androgenilor a fost propusa in 1939 iar a progesteronului in 1951 (1).

Iradieria hipofizara a fost propusa in 1952 urmata la putin timp de hipofizectomia chirurgicala; tot in 1952 Higgins C, Bergenstal DM au introdus suprarenalectomia ca tratament hormonal ablativ in cazurile de cancer mamar in postmenopauza. In sfarsit, in 1971, Cole MP relateaza eficienta Tamoxifenului in tratamentul cancerului mamar diseminat.

Terapia endocrina este orientata sa inhibe actiunea estradiolului; ea poate fi clasificata in 4 categorii:

- tratamentul aditiv: progestative, androgeni, glucocorticoizi;
- terapia competitiva: antiestrogenii;
- inhibitori de sinteza: inhibitorii aromatazei, agonistii LHRH, Danazol, Bromocriptina;
- terapia ablativa: ovariectomia, suprarenalectomia, hipofizectomia (1).

Mecanismul actiunii favorabile a terapiei endocrine se explica prin contracararea stimulului estrogenic in cazul tumorilor hormono-sensibile; raspunsul favorabil pare a fi realizat prin:

- reducerea sintezei estrogenilor endogeni (ovariectomia in premenopauza) sau utilizarea inhibitorilor aromatazei (in contextul sintezei estrogenilor in postmenopauza);
- utilizarea medicamentelor antiestrogenice;

In activitatea zilnica, determinarea receptorilor hormonal a intrat in uz curent. Literatura arata ca



receptorii estrogenici sunt identificati in 60-80% din tumorile mamare maligne, la un numar important dintre acestea descoperindu-se PR; 64% din pacientele in premenopauza au ER pozitivi, iar in postmenopauza cifra ajunge la 78%; existenta ambelor forme de receptori creste succesul terapeutic fara a se ajunge insa la un procent de 100% (19, 20, 21).

Pe termen lung si mediu beneficiul tratamentului hormonal la femeile cu ER pozitivi este multumitor pana la 75%, fata de numai 5% la cele fara ER.

Hormonorezistenta ca si capacitatea de diseminare pot fi dobandite in cursul evolutiei bolii datorita heterogenitatii populatiilor celulare cu izoforme diferite de ER dar si cu heterogenitatea expresiei ER care apare sub forma unei repartitii intratumorale disparate de clone ER pozitive si ER negative.

Cel mai utilizat modulator selectiv al ER este Tamoxifenul; acesta actioneaza prin blocarea stimulării estrogenice a celulelor mamare tumorale inhiband translocarea si legarea nucleara a ER avand drept rezultat alterarea transcriptionala a activitatii receptorului; la nivel celular se produce un bloc reversibil in faza Gi; inactivarea partiala a unuia din cele doua domenii AF1 si AF2 duce la supresia incompleta a expresiei genei reglatoare de estrogeni, fapt ce duce la o actiune partial agonista, estrogen-like cu efecte secundare asupra endometrului si de asemenea, contrinue la aparitia rezistentei la Tamoxifen. Printre alte efecte:

- inhiba conversia sulfatului de estrona in estradiol (mai activ);
- inhiba proteinkinaza C care are rol in sinteza proteica si este un posibil reversor al rezistentei multidrog.

Aparitia rezistentei la Tamoxifen se explica astfel:

- legarea Tamoxifenului de ER si translocatia complexului partial activ in nucleu poate bloca partial activitatea transcriptionala a genei estrogen responsive;
- scaderea metabolismului Tamoxifenului si a metabolitului activ trans 4 hidroxitamoxifen;
- scaderea numarului de celule cu ER pozitive;
- mutatia ER;
- alterarea fosforilarii ER mediata prin proteinkinaza (22, 23).

Deoarece exista riscuri asociate cu administrarea cronica de Tamoxifen, genotoxicitatea si cresterea semnificativa a cancerului secundar, s-a preconizat si elaborat a doua generatie de antiestrogeni, considerata cu risc genomic mai scazut. Preparatul, numit Toremifen sau Fareston, are efecte terapeutice asemanatoare dar reactii adverse mai reduse; printre alte actiuni benefice se descrie cresterea densitatii osoase si cresterea lipoproteinelor cu densitate crescuta (HDL) cu efecte favorabile cardio-vasculare.

Agentii inhibitori de aromataza sunt utilizati ca terapie de linia a II-a, dupa esecul Tamoxifenului sau megestrolului acetat; prezinta avantaje fata de Tamoxifen in postmenopauza. Mecanismul de actiune: medicamentul inhiba sau blocheaza aromataza care catalizeaza conversia androstendionului si a testosteronului in estrogeni; in postmenopauza acest mecanism este principala sursa de estrogeni (17, 24, 25).

Inhibitorii de aromataza sunt:

- inhibitori de aromataza de tip I (steroidali) care au ca tinta situsurile de legatura a substratului cu molecula de aromataza;
- inhibitori de tip II (nesteroidali) care au drept tinta aromataza citocrom P450.

Nu s-a descris rezistenta incrucisata intre cele doua grupe.

Din generatia I de inhibitori nesteroidali face parte Aminoglutetimidul (AGT) care are o selectivitate redusa si multiple reactii adverse.

Din a doua generatie de inhibitori nesteroidali se citeaza Fedrozolul, iar ca inactivatori steroidali Formestanul (Lentaron).

Din a treia generatie selectiva de inhibitori nesteroidali face parte Anastrozolul (Arimidex) si Letrazolul (Femara); cel mai activ este inactivatorul steroid al Exmestan (Aromasin).

In concluzie, factorii endocrini sunt implicati ca factori de risc de cancer mamar, ca factori de prognostic si ca factori terapeutici.



Bibliografie

1. Pricop M, Pricop Z. Glanda mamara, Iasi, editura Ankarom, 1995.
2. Pricop M. Oncologie ginecologica clinica, Iasi, editura Polirom, 2000.
3. Bild E, Cosma L, Carasievici E. Receptorii hormonal in cancerle mamare. Rev Med Chir, 2002; 106 (1).
4. Ma H, Bernstein L, Pike MC, Ursin G. Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis of epidemiological studies. Breast Cancer Res. 2006; 8(4): R43.
5. de Waard F, Thijssen JH. Hormonal aspects in the causation of human breast cancer: epidemiological hypotheses reviewed, with special reference to nutritional status and first pregnancy. J Steroid Biochem Mol Biol. 2005; 97(5): 451-8.
6. Calhoun K, Hansen N. The effect of pregnancy on survival in women with a history of breast cancer. Breast Dis. 2005-2006; 23: 81-6.
7. Mignot L. Cancer of the breast and pregnancy: the point of view of the breast cancer specialist. Bull Cancer. 2002; 89(9): 772-8.
8. Helewa M, Levesque P, Provencher D, Lea RH, Rosolowich V, Shapiro HM. Breast cancer, pregnancy, and breastfeeding. J Obstet Gynaecol Can. 2002; 24(2): 164-80.
9. Chavez-MacGregor M, Elias SG, Onland-Moret NC, van der Schouw YT, Van Gils CH, Monninkhof E, Grobbee DE, Peeters PH. Postmenopausal breast cancer risk and cumulative number of menstrual cycles. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005; 14(4): 799-804.
10. Clavel-Chapelon F. Cumulative number of menstrual cycles and breast cancer risk: results from the E3N cohort study of French women. Cancer Causes Control. 2002; 13(9): 831-8.
11. Lech MM, Ostrowska L. Risk of cancer development in relation to oral contraception. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2006; 11(3): 162-8.
12. Deligeoroglou E, Michailidis E, Creatsas G. Oral contraceptives and reproductive system cancer. Ann N Y Acad Sci. 2003; 997: 199-208.
13. Yeh IT. Postmenopausal hormone replacement therapy: endometrial and breast effects. Adv Anat Pathol. 2007; 14(1): 17-24.
14. Aupperlee M, Kariagina A, Osuch J, Haslam SZ. Progestins and breast cancer. Breast Dis. 2005-2006; 24: 37-57.
15. Mouridsen HT, Rose C, Brodie AH, Smith IE. Challenges in the endocrine management of breast cancer. Breast. 2003; 12 Suppl 2: S2-19.
16. Zeleniuch-Jacquotte A, Gu Y, Shore RE, Koenig KL, Arslan AA, Kato I, Rinaldi S, Kaaks R, Toniolo P. Postmenopausal levels of sex hormones and risk of breast carcinoma in situ: results of a prospective study. Int J Cancer. 2005; 114(2): 323-7.
17. Gadducci A, Biglia N, Sismondi P, Genazzani AR. Breast cancer and sex steroids: critical review of epidemiological, experimental and clinical investigations on etiopathogenesis, chemoprevention and endocrine treatment of breast cancer. Gynecol Endocrinol. 2005; 20(6): 343-60.
18. Buzdar AU. Advances in endocrine treatments for postmenopausal women with metastatic and early breast cancer. Oncologist. 2003; 8(4): 335-41.
19. Tobias JS. Recent advances in endocrine therapy for postmenopausal women with early breast cancer: implications for treatment and prevention. Ann Oncol. 2004; 15(12): 1738-47.
20. Tobias JS. Endocrine approaches for the treatment of early and advanced breast cancer in postmenopausal women. Int J Biochem Cell Biol. 2004; 36(11): 2112-9.
21. Guarneri V, Conte PF. The curability of breast cancer and the treatment of advanced disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2004; 31 Suppl 1: S149-61.
22. Howell A. New developments in the treatment of postmenopausal breast cancer. Trends Endocrinol Metab. 2005; 16(9): 420-8.
23. Grana G. New developments in endocrine therapy: role of adjuvant therapy for early breast cancer. Cancer Nurs. 2003; 26 (6 Suppl): 4S-9S.
24. Lyman GH, Kuderer NM. Gene expression profile assays as predictors of recurrence-free survival in early-stage breast cancer: a metaanalysis. Clin Breast Cancer. 2006; 7(5): 372-9.
25. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, McNeese MD, Kuerer HM, Hortobagyi GN, Buzdar AU, Valero V, Perkins GH, Schechter NR, Hunt KK, Sahin AA, Buchholz TA. Predictors of locoregional recurrence in patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy, mastectomy, and radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005; 62(2): 351-7.



Factori de risc neoplazic prezenti in patologia mamara benigna

Pavaleanu Maricica¹, Gafitanu Dumitru², Balan Raluca², Popovici Diana², Pavaleanu Ioana²

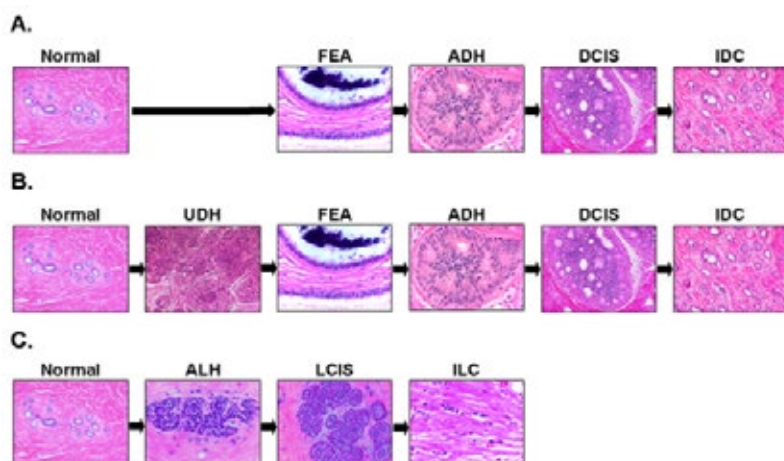
1 - Universitatea Apollonia Iasi

2 - Universitatea de Medicina si Farmacie Iasi

Cancerul mamar invaziv ramane o semnificativa problema de sanatate publica, cu peste 220.000 de noi cazuri anual in SUA si peste 1,15 milioane la nivel mondial. Exista numeroase leziuni precanceroase ale sanului definite histologic, dar numai o parte din aceste leziuni reprezinta precursori care vor progresa catre cancer invaziv.

Modelul curent al progresiei cancerului mamar propune un proces linar ce este initiat de atipia epiteliala plata (FEA), care progreseaza catre hiperplazia ductala atipica (ADH), evolueaza catre carcinomul ductal in situ (DCIS) si culmineaza cu carcinomul invaziv cu potential letal. O provocare majora a cercetatorilor in domeniul oncologiei mamare a fost identificarea alteratiilor moleculare asociate cu diferite stadii ale progresiei cancerului. Cercetarile recente au condus catre o intelegere mai buna a relatiei moleculare si genetice intre diferite stadii evolutive ale cancerului mamar.

.Primul model al progresiei cancerului mamar a fost propus de catre Wellings si Jensol in 1973: o progresie histologica continua a unor subtipuri histologice definite: aceste subtipuri se dezvoltă de la nivelul unitatii terminale ducto-lobulare (TDLU) si includ hiperplazia celulelor columnare (CCH), hiperplazia ductala atipica (ADH), carcinomul ductal in situ (DCIS) si carcinomul ductal invaziv (IDC). Recent, clasificarea OMS a inclus si FEA, considerata ca ar precede ADH in progresia spre neoplazie. Al doilea model „ductal”, sustinut de studii epidemiologice, considera ca hiperplazia ductala tipica (usual epithelial ductal hyperplasia, UDH) este un stadiu intermediar intre FEA si DCIS. Studii imunohistochimice si moleculare sugereaza ca UDH nu este un precursor al ADH si invalideaza al doilea model de progresie. Pentru subtipul lobular, schema progresiei recunoaste hiperplazia lobulara atipica (ALH) si carcinomul lobular in situ (LCIS) ca fiind precursori neobligatorii ai carcinomului lobular invaziv.



Biomarkerii pentru detectia precoce, monitorizarea bolii si pentru prognostic ar putea avea un impact clinic semnificativ. Cu aparitia terapiilor moleculare tinta (molecular targeted therapy), biomarkerii ce disting subtipuri moleculare de cancer vor avea un rol critic in prezicerea raspunsului la interventiile terapeutice. Cercetarile in domeniul biologiei celulare a condus la o crestere enorma a informatiilor cu privire la evenimentele moleculare care conduc la dezvoltarea cancerului. Interferarea unor cai specifice moleculare prin care celulele canceroase supravietuiesc ofera avantajul atractiv a unor terapii anticancer specifice fara toxicitatea chimioterapiei asupra tesuturilor normale. Totodata, patologia moleculara ar putea prezice si riscul recurentei.



Factorii de risc si dezvoltarii cancerului mamar pot fi grupati in categorii ce includ factorii genetici/familiali (antecedente familiale, mutatii ale genelor BRCA1/2 cunoscute sa suspectate, ale genelor PTEN sau p53), factori demografici (varsta, rasa/etnicitate), istoric reproductiv (menarha, paritate, varsta la prima nastere, varsta la instalarea menopauzei), factori de mediu (terapie hormonala in curs sau antecedente, consumul de alcool) sau alte tipuri de factori (hiperplazia atipica sau LCIS, densitate mamara, indicele de masa corporala, iradiere totacica ianinte de 30 de ani (de exemplu pentru boala Hodgkin). Estimarea riscului este dificila, intrucat in majoritatea cazurilor nu pot fi atribuiti alti factori de risc in afara de gen si varsta inaintata. In multe cazuri, factorii de risc identificati nu pot fi modificati sau modificarea lor are un impact social mai puternic decat nelinistea in legatura cu o potentiala neoplazie (de exemplu, varsta la prima nastere).

Factori de risc ereditari

Prezenta antecedentelor familiale neoplazice de tip mamar sau ovarian pentru rudele de gradul 1 sau 2 apare in contextul unei afectari poligenice pentru aproximativ 10-15% dintre paciente. In plus pentru aproximativ 5% dintre acestea poate fi implicata o predispozitie ereditara realizata probabil prin transmisie monogenica.

Aceasta intervine prin pierderea functiei unei gene supresoare tumorale, fapt care face acest tip de cancer sa apara la o varsta mai tanara fata de cea a populatiei generale. Predispozitia genetica majora face ca prin transmitere dominant autosomala sa induca un risc de transmisie de 50%, astfel pentru femeile avand in familie un cancer mamar la o ruda de gradul I sa ii creasca riscul neoplazic la 1,5 la 3 ori.

Au fost identificate mai multe gene implicate in determinismul acestor tipuri de neoplazie.

Gena BRCA1 este situata pe cromosmul 17 (q21) si creste predispozitia concomitent si pentru cancerul ovarian. Profilul implicat in aceste neoplazii presupune un index de proliferare crescuta, receptori hormonalai frecvent negativi. In acest context riscul pentru cancerul de san la 70 de ani ajunge intre 50-80% iar pentru cel de ovar la 15-45%.

Gena BRCA 2 este situata pe cromosomul 13 (q12-13) si presupune o oplicare ovariana mai restransa printr-un profil genetic asemanator neoplaziilor sporadice. Riscul pentru neoplazia mamara ajunge la 50-80% iar pentru ovar intre 10-30%.

Pot aparea mutatii ale genei p53, siutata pe cromosomul 17 (p13) mai ales in cazul neoplaziilor la varste foarte tinere atunci cand sunt asociate sarcoame, tumori cerebrale, hemopatii, uneori cu instalare initiala in copilarie (sindrom Li fraumeni).

Mutatia germinala a genei PTEN, de pe cromosmul 10 (q23), in cadrul sindromului lui Cowden asociaza hamartoame multiple, polipi intestinali, gusa si mastoza polichistica.

Identificarea acestui profil genetic de risc este realizata in special pentru genele BRCA 1 si 2 prin tehnica cromatografiei in faza lichida (HPLC). Determinarea lor se face in cadrul consultatiei oncogenetice realizata pentru urmatoarele indicatii:

- 3 subiecti afectati de cancer mamar sau ovarian la rude de gradul 1 sau 2 pe aceesi ramura parentala
- 2 subiecti afectati daca unul este implicat la sub 40 de ani sau implica afectare bilaterla
- Cancer de san si de ovar la rude de grad 1 (sau de grad 2 la trasnmisii parentale)
- 2 cancere de ovar la rude de grad 1 (sau de grad 2 la transmisii parentale)
- Cazuri precoce cu tumori multiple sau afectare masculina
- Alte sindroame clinice (Cowden, Li Fraumeni)

Identificarea acestui risc crescut presupune modificarea protocolului de depistare respectiv: examen clinic la 6 luni, mamografie anuala de la 30 de ani, echografie mamara in cuplaj cu mamografia si realizata endovaginal Doppler (pentru neoplazia ovariana) de la 25 de ani. Investigatia RMN este recomandat momentan doar in cazul studiilor clinice avand in vedere posibilitatea generarii de rezultate fals pozitive chiar in contextul interpretarii experimentate.



Depistarea acestui context oncogenetic presupune o serie de potentiale interventii cu scop profilactic.

Mastectomia profilactica are un impact psihologic semnificativ asupra pacientelor. Cu toate acestea studiile prospective au indicat reducerea semnificativa a riscului neoplazic ulterior.

Ovariectomia profilactica reduce cu 50% riscul de cancer chiar daca in majoritatea cazurilor nu poate fi realizata decat dupa aproximativ 40 de ani.

Administrarea Tamoxifenului a aratat in unele studii un oarecare efect protectiv cu toate acestea riscul tromboembolic sau de patologie uterina poate sa influenteze semnificativ viata pacientelor.

Pe langa aceste elemente de oncogenetica care pot fi identificate in cadrul consultatiei initiale senologice, cunoasterea elementelor de histopatologie mamara permite estimarea contextului de risc pe care il presupune fiecare pacienta. Diagnosticul anatomo patologic presupune in prezent realizarea lui stereotactica pentru a creste gradul de concordanta intre histologia presupusa si cea observata. Modalitatile de realizare sunt diferite in functie de tipul imagistic de investigare fiind mai simpla de realizat in cazul ecografiei si cu atat mai complex in cazul investigatiilor radiologice. Un factor determinant al cresterii acuratetii diagnostice este volumul de tesut extras raportat la tipul de leziune. In acest context examenul citologic recolteaza un volum celular mai mic, in care raporturile tisulare nu sunt pastrate dar are principalul avantaj al realizarii si invatarii rapide. Recoltarile de tip large core biopsy sau vacuum assisted biopsy destinate nu numai microcalcificarilor prezinta avantajul mentinerii structurilor tisulare dar cu toate acestea disconfortul pacientei poate creste. Nu in ultimul rand ramane biopsia chirurgicala ca modalitate de recoltare in cazul localizarilor dificile dar cresc exponential dezavantajele induse de actul operator.

Afectiunile mamare benigne reprezinta un spectru foarte larg de afectiuni a caror cunoastere permite estimarea riscului de evolutie neoplazica ultrarioara. Studiile realizate pana in prezent au indicat un risc de 2-2,5 ori mai mare pentru femeile la care diagnosticul biopsic a aratat prezenta unei afectiuni benigne. [1]

Afectiunile benigne sunt relativ frecvente in cadrul populatiei feminine, in perioada de activitate hormonala si chiar si dupa aceea. Cu toate acestea estimarea riscului indus pentru aparitia neoplaziei este dificil de realizat avand in vedere ca unele dintre aceste entitati nosologice reprezinta o convergenta intre anumite particularitati anatomopatologice si / sau clinico-evolutive.

Structura glandei mamare este realizata de un grup de 10-20 glande incluse intr-o stroma care le permite hipertrofia si regresia ciclica sub influente hormonale. Ductele mamare sunt asemanatoare ca structura cu cele ale glandelor din regiunea axilara sau inghinala doar ca sunt ceva mai lungi fiind delimitate de un epiteliu cuboidal cu jonctiuni puternice.

Unitatea terminala ducto-lobulara poate aduna intre 12-20 muguri acinari. Odata cu instalarea menstruatie estrogenii stimuleaza proliferarea epiteliala, acinii se alungesc si chiar se ramifica. Sub stimularea progesteronice celulele acinare mature capata proprietati secretorii, pentru ca ulterior in perioada menstruatiei UTDL sufera un proces de apoptoza si involutie acinara. In timpul sarcinii involutia menstruală nu se mai produce iar activitatea secretorie este initiata si stimulata de catre secretia progresiva de progesteron.

Morfologic leziunile mamare benigne pot fi delimitate in doua categorii.

Prima include destructurarile arhitecturale cuprinzand leziuni precum adenozisul, chisturile, fibroadenoamele, fibroza, ectaziile ductale sau cicatricile. Caracteristicile lor morfologice le face sa fie asemanatoare imagistic cu leziunile mamare maligne.

A doua categorie include proliferarile epiteliale. In acest context hiperplazia consta in cresterea anormala a numarului de celule epiteliale din structurile ducto lobulare. Multiple studii au depistat riscul suplimentar pentru neoplazie determinat de acest tip de anomalie. [2]

Cu toate acestea o delimitare neta intre cele doua categorii nu exista, ele putand coexista in cadrul acelorasi forme clinice.



Leziuni mamare benigne care nu implica un risc ulterior de neoplazie

Chisturile mamare reprezinta leziuni structurale intalnite relativ frecvent. Sunt determinate de acumulare de fluid datorita blocarii ductale. Cu cat acest blocaj survine mai aproape de UDL cu atat se vor forma chisturi multiple, mici, leziune uneori denumita prin adenoza. Corelarea lor cu riscul neoplazic este dificila, existand studii care afirma aceasta posibilitate, mai ales atunci cand chisturile sunt pretabile la aspiratii multiple. [3]

Ectaziile ductale

Poate afecta un singur canal sau un arbore ductal si sunt determinate de procese infectioase care blocheaza cu secretii ductul. Pe masura remiterii procesului inflamator macrochisturile pot ramane ca leziuni reziduale.

Metaplaziile

Reprezinta inlocuirea epiteliului normal cu un alt tip benign de epiteliu. Cea mai frecventa este forma apocrina care inlocuieste celulele ductale cu celule secretorii de tip apocrin. Este frecvent prezenta in chisturi sau in modificarile microchistice de tip adenozis. Cu toate ca a fost intalnita frecvent la pacientii cu neoplazie mamara nu a putut fi corelata cu aceasta atunci cand a fost studiata prospectiv. Nu induce consecutiv un risc suplimentar atunci cand este prezenta metaplazia apocrina complexa sau papilara sau in cazul in care nu este asociata cu hiperplazie epiteliala. Ale forme de metaplazie, adevarat mai putin studiate, sunt cele determinate de celule clare, lactationala, mucinoasa sau scuamoasa. [4]

Fibroza stromala

Este o leziune arhitecturala formata din tesut stromal care include unitati ducto-lobulare. Se poate prezenta ca mase palpabile sau doar ca anomalii mamografice. Hiperplazia stromala pseudoangiomiomatoasa este o forma de fibroza asociata hiperplaziei epiteliale sub forma ginecomastiei sau a unelor tipuri de adenozis. Cu toate ca mimeaza o structura neoplasia like, motiv pentru care necesita biopsie nu asociaza un risc crescut de malignitate.

Adenozis

Reprezinta o alterare a structurii lobulare care poate evolua de la forme cu lobuli usor dilatati pana la asocierea de microchisti. Termenul este folosit si pentru alterarea structurilor lobulare care pot include hiperplazii sau atipii epiteliale. Cu toate acestea American Joint Committee on cancer staging system for breast cancer, nu ii atribuie un risc suplimentar de neoplazie.

Afectiuni mamare benigne care induc risc de neoplazie mamara

Hiperplazie epiteliala cu celule atipice

Leziune arhitecturala uneori cu anomalii asemanatoare carcinoului ductal in situ. Prezenta atipiilor celulare creste riscul de neoplazie cu pana la 7,2 ori la un scor Black Chabon de 5. pe de alta parte cresterea dimensiunilor nucleare peste percentilul 75 creste riscul ulterior pana la 1,7 ori.

Hiperplazie ductala

Poate fi prezenta atat la nivelul canalelor galactofore cat si la nivelul altor epiteliu metaplastice cum pot aparea de exemplu in lobulul hipertrofiat. Riscul poate varia pentru diferitele forme pe care le poate include aceasta respectiv intre 1,5-2 ori pentru hiperplazia florida ductala asemanatoare structural cu DCIS dar de care se diferentiaza prin prezenta celulelor mioepiteliale si a hiperplaziei intraluminala.

Hiperplazia ductala atipica induce un risc suplimentar intre 3-5 ori. Dar acest risc se dubleaza in



contextul asocierii intrafamiliale a unui cancer mamar. Este asemanatoare cu DCIS atat prin proprietatile morfologice, imunohistochimice. Riscul de cancer la 10 ani este de aproximativ 10%.

Neoplazia lobulara

Reprezinta hiperplazia structurilor lobulare.

In tipul I, riscul indus suplimentar este de aproximativ 1,7 ori. In tipul III, practic carcinomul lobular in situ creste riscul de pana la 11 ori. Tipul II, cel mai frecvent riscul suplimentar este de pana la 6-7 ori, similar ADH. Acest risc este semnificativ in special pentru sanul controlateral si mai ales an perioada premenopauzala.

Modificari structurale asociate cu un risc suplimentar de neoplazie

Fibroadenoamele complexe

Tumori aparute la varste tinere in context hormonal. In 50% din cazuri pot prezenta elemente morfologice precum, metaplazia apocrina, hiperplazia ductala, adenozisul sclerozant fapt care ii confera caracteristica complexa. Acest fapt ii creste riscul intre 2,6-3,9 ori mai ales la persoanele in varsta. Context in care poate sa apara carcnomul in situ sau invaziv in fibroadenom sau in parenchimul adiacent.

Adenozisul sclerozant

Reprezinta distorsiunea structurilor normale lobulare, uneori in context involutiv sau lactational. Absenta hiperplazie epiteliale creste riscul la 1,7ori in timp ce prezenta acesteia, pune probleme de diagnostic diferential cu formele invazive carcinomatoase crescand riscul ulterior de circa 2,2 ori. Asocierea hiperplaziei ductale atipice il modifica pe acesta corespunzator.

Adenoza ductala tocita este asociata cu un risc suplimentar de circa 2,2 ori.

Papiloamele intraductale

Reprezinta cresteri fibrovasculare intraductale. Prezenta lor mai ales la varste tinere induce un risc suplimentar variabil intre 2-4 ori care poate persista si in familia pacientei. Se pare ca papiloamele mai mici (sub 3mm) sunt asociate cu un risc mai mare, prin tendinta acestora de a fi mai multe si de a prezenta invazie extrapapilara. Riscul ulterior creste la 2-3 ori atunci cand asociaza hiperplazie florida si la 4-6 ori atunci cand este prezenta hiperplazia atipica.

Cicatricea radiara reprezinta o leziune arhitecturala cu o componenta variabila de hiperplazie epiteliala. Problema este ridicata de asemanarea lor, din punct de vedere amamografic cu carcinomul invaziv. Se pare insa ca aceasta evolutie se produce doar cand apare ADH sau neoplazia lobulara. Acest risc poate fi intre 2-3 ori atunci cand asociaza hiperplazie atipica.

Leziuni cu risc neoplazic neevaluat sunt relativ rare si sunt de tipul lobulilor chistici atipici, fibroadenoamele cu celularitate stromala, adenoza microglandulara.

Prezenta acestor diagntice fie ca induc un risc mai mare sau mic, presupun o siguranta diagnostica care in unele cazuri implica o confirmare ulterioara din partea unui alt anatomopatolog.

Identificarea in urma examenului biopsic a oricaror forme benigne cu risc variabil de neoplazie, asociat cu depistarea familiala a unor elemente de risc suplimentar poate modula conduita ulterioara care poate evolua de la excizie locala, pana la mastectomie totala. Ulterior reconstructia imediata sau tardiva poate deveni o optiune in cazul in care riscul neoplazic pentru sanul afectat sau controlateral este corect identificat. Prognosticul imediat si la distanta local dar si psihologic devine in acest mod clar imbunatatit.



Biomarkerii imunohistochimici standard, ER, PR si Her2/neu sunt factori de prognostic si de predictie intens studiat. Cel mai comun subtip de tumora, ER+/PR+ are cel mai bun prognostic si rata cea mai inalta de raspuns la terapia hormonală. Subtipul ER-/PR este asociat cu leziuni de grad mai înalt, cu rata a recurenței si a mortalității mai ridicate. Her2/neu definește un subset de tumori cu sensibilitate crescută la terapia țintită către Her2, cum este Trastuzumabul.

Funcție de caracteristicile biologice, cancerul mamar se pot divide în subgrupe cu comportament biologic si rezultate clinice distincte: Luminal A, Luminal B, Her2-like si Basal-like. Din rațiuni practice, aceste subtipuri pot fi approximate folosind criteriile clinico-patologice si nu criteriile de expresie genică, întrucât ele corespund, în general, criteriilor histopatologice standard: sunt cancer cu receptori hormonal (96% dintre tipurile Luminal A si Luminal B sunt ER+), Her2 pozitive (Her2-like sunt 100% Her2 pozitive) sau triplu negative (doar 10% din Basal-like sunt Her2+ si 12% ER+). Cele din tipul Luminal B sunt mai puțin diferențiate decât Luminal A: 19% din Luminal A si 53% din Luminal B sunt de gradul III, acestea din urmă fiind înalt proliferative (în funcție de Ki67). Aceasta abordare permite conturarea unor recomandări terapeutice sistematice proprii fiecărui subtip. Boala de tip „Luminal A” necesită în general, doar terapie hormonală, chimioterapia este necesară majorității pacienților cu subtipurile „Luminal B” (alături de hormonoterapie), Her2+ (alături de Trastuzumab) si triplu negative.

Probabil cel mai mare impact al patologiei moleculare îl are însă în predicția riscului de recurență, folosind analiza ARN micro-array si identificând în primul rând pacienți cu cancer cu receptori hormonal si risc scăzut care nu ar beneficia de pe urma chimioterapiei adjuvante.

Metodele moderne ale biologiei moleculare au condus la identificarea mai multor biomarkeri tisulari care contribuie atât la diagnosticul, cât si la prognosticul bolii mamar benigne si a cancerelor incipiente. Identificarea precoce a pacienților cu risc ulterior de cancer mamar invaziv permite intervenții de reducere a riscului (chirurgie (mastectomie bilaterală, salpingo-ooforectomie bilaterală), Tamoxifen, Raloxifen, inhibitori de aromataza).

Înlocuirea screening-ului mamografic cu o biopsie inițială ar putea furniza informații moleculare valoroase pentru aprecierea riscului si pentru screening. Biomarkerii serici ar putea fi încorporați în calcularea acestui risc sau folosiți în recomandarea unei investigații imagistice ulterioare, cum ar fi RMN mamar. Analizele moleculare identificate până în prezent au nevoie de trialuri clinice care să le valideze si să le încorporeze în metode de screening eficiente.

Bibliografie selectivă:

1. Wang J., Constantino JP., Tan Chui E., Benign breast disease and the risk of subsequent breast cancer: findings from the National Surgical Adjuvant breast and bowel projects breast cancer prevention trial. *Breast Cancer res Treat* 2002; 76: S 36
2. Fitzgibbons PL., Henson DE., Hutter RV., Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 1053-1055
3. Bodian CA., Lattes R., Perzin KH., The epidemiology of gross cystic disease of the breast confirmed by biopsy or by aspiration of cyst fluid. *Cancer Detect Prev.* 1992; 16: 7-15
4. Maria J. Worsham, Usha Raju, Mei Lu, Alissa Kapke, Alyssa Bottrell, Jingfang Cheng, Varsha Shah, Adnan Savera, Sandra R. Wolman, Risk Factors for breast cancer from benign breast disease in a diverse population, *Breast Cancer Res Treat.* 2009 November; 1-7, doi: 10.1007/s 10549-008-0198-8.
5. Page DL., Vander Zwaag R., Rogers LV., Relation between component parts of fibrocystic disease complex and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1978; 61: 1055-1063
6. Desreux J., Delasorne R., Foidart JM., Noel A., van de Brule F., The effects of progesterone on breast tissue, *Journal fur Menopause*, 2001; 8(2): 14-18
7. Geoffrey C. Kabat, Joan G. Jones, Abdissa Negasa, Catherine Duggan, Mindy Ginsberg, Rita A. Kandel, Andrew G. Glass, Thomas E. Rohan, A multi-center prospective cohort study of benign breast disease and risk of subsequent breast cancer, *Cancer Causes control*, 2010 June; 821-828, doi: 10.1007/s10552-010-9508-7.
8. Wen-Bin Zhou, Dan-Qing Xue, Xiao-An Liu, Qiang Ding, Shui Wang, The influence of family history and histological stratification on breast cancer risk in women with benign breast disease: a meta-analysis, *Jcancer Res Clin Oncol* (2011) 137:1053-1060 DOI 10.1007/s00432-011-0979-z.



Ovarian Aging. Mecanisme si consecinte. Fereastra ovariana.

Manuela Russu

Sef Clinica de Obstetrica – Ginecologie “Dr I Cantacuzino”, UMF “Carol Davila”, Bucuresti

Rezumat.

Transformarile ovariene- inca incomplet cunoscute, au rol deosebit in agingul reproductiv, proces de tot mai mare interes contemporan cind femeile intarzie momentul mentinerii unei sarcini. Alterarile controlului neuroendocrin ale ciclicitatii ovariene pot fi atribuite alterarii feed-back-ului ovarian.

Sunt doua procese paralele in agingul ovarian: unul cantitativ si altul calitativ. Pierderea continua a foliculilor ovarieni, inceputa intrauterin ajunge la depletia completa la menopauza si determina alterarea ciclicitatii menstruale pina la amenoreea definitiva.

Pierderea in timp a foliculilor ovarieni este exprimata prin numararea foliculilor antrali (NFA) si nivelul hormonului antim llerian (HAM), desi pierderea foliculara nu este complet acoperita de acesti markeri. Paralel cu scaderea numerica se produce si alterarea capacitatilor ovocitare cu efecte asupra fertilitatii feminine. Pierderea calitatii ovocitare este exprimata de cresterea incidentei aneuploidiilor embrionare, cu mecanism de biologie moleculara incomplet cunoscut. Cele doua aspecte cantitativ si calitativ ale agingului ovarian au variatii considerabile de la o femeie la alta, variabilitate ce implica o clara reducere a sperantei fertilitatii.

Managementul consecintelor clinice ale agingului ovarian, dintre care cea mai proeminenta este infertilitatea, este marcat de ineficienta in identificarea precoce a femeilor cu sperante reduse ale fertilitatii. Deoarece menopauza apare la un interval fix dupa pierderea naturala a fertilitatii, teste cu target la acest eveniment pot oferi oportunitatea managementului preventiv.

Screening-ul prin HAM, NFA si analizele genetice se apreciaza util pentru a recomanda timpul biologic al conceptiei sau prezervarea fertilitatii.

In Tehnologia Asistentei Reproductive (TAR) testarea rezervei ovariene a fost supraestimata pentru valoarea predictiva, deoarece in tratamentul eficace al pacientelor cu rezerva ovariana diminuada folosirea ovocitelor proprii este in mod curent imposibila. De asemenea, valoarea predictiva a varstei feminine poate fi modest ameliorata prin markerii ovarieni aditionali- NFA si HAM. Se apreciaza existenta unei ferestre ovariene. Se considera 25.000 ca numar prag de foliculi ovarieni, numar la care declinul are o rata exponentiala schimbata cu varsta de la -0,097 la - 0,247, iar modelul matematic arata ca declinul accelerat al fertilitatii are la dispozitie 13 ani pentru a ajunge la menopauza.

O rezerva ovariana redusa (ROR) este sustinuta prin prezenta a minim 2 din 3 din criteriile Bologna din consensul European Society of Human Reproduction and Embryology:

- (1) Varsta materna avansata (> 40 ani) sau orice alt factor de risc pentru ROR (fumat, infectii pelvine/tubare, factori autoimuni, interventii chirurgicale/iradiere pe ovare, etc);
- (2) O rezerva ovariana anterioara redusa (< 3 ovocite cu un protocol conventional de stimulare);
- (3) Un test anormal al rezervei ovariene (ex. NFA: 5-7 foliculi sau HAM).

Cind numarul foliculilor antrali scade sub pragul critic, scade si inhibina B, ceea ce conduce la cresterea selectiva a FSH la varsta medie de 37- 38 ani. Cresterea FSH explica depletia accelerata foliculara, cresterea proportiei de foliculi ovarieni in dezvoltare atingand stadiul selectabil, scurtarea fazei foliculare si cresterea incidentei de sarcini gemelare dizigotice. Scaderea concomitenta a calitatii ovocitare este paralela cu incidenta avorturilor si aberatiilor cromozomiale dupa varsta de 35 ani

In lumina mostenirii varstei menopauzei, factorii genetici ofera cele mai bune promisiuni de predictie pentru termen lung asupra precocitatii sau intarzierii agingului reproductiv, pentru ovarian aginging prematur inainte de 46 ani sau natural, existand in prezent mari asteptari in extinderea analizelor genetice.



Ovarian Aging. Mechanisms and consequences. Ovarian window

Manuela Russu

Sef Clinica de Obstetrica – Ginecologie “Dr I Cantacuzino”, UMF “Carol Davila”, Bucuresti

Abstract.

Ovarian changes, still incomplete known, have a special role in reproductive aging, and are more interesting in the contemporary society when women are delaying the moment of a wanted pregnancy. Alterations in the neuroendocrine control of cyclic ovarian function can be attributed to altered ovarian feedback. There are two parallel processes of ovarian aging: one quantitative, and one qualitative. The continuous loss of ovarian follicles, with intrauterine onset and final depletion at menopause cause the alteration of menstrual cyclicity up to the absence of menses.

Follicle loss over time is currently expressed by antral follicle counts (AFC) and anti - antimüllerian hormone (AMH) level, which are not completely covering the follicle loss. The parallel oocyte quality loss to follicle decline has effects upon female fertility with aging. The oocyte quality loss is expressed by an increasing incidence of aneuploid embryos, but the exact mechanisms on the molecular biology level remain far from understood. For both aspects of the ovarian aging process, quantity and quality decline, the variability among women is considerable. The implication of this variability is that many women are faced with a clearly reduced fertility life span.

The management of the clinical consequences of ovarian aging, most prominently age-related infertility, is greatly hampered by our inefficiency in identifying women with reduced reproductive life span in advance. Because menopause appears at a fixed time interval after loss of natural fertility, tests targeting this reproductive event may offer the best opportunities for preventive management.

Women's screening with AMH, AFC, and genetic analysis may be useful for recommendation at appropriate biological time regarding conception or fertility preservation.

In ART treatment, the value of ovarian reserve tests for outcome prediction has been overestimated, especially because effective treatment in patients with diminished ovarian reserve using their own oocytes is currently absent.

Also, the predictive value of female age can only be modestly improved by additional ovarian markers like AFC and AMH. It is appreciated the existence of an ovarian window, and a threshold value of 25,000 ovarian follicles, and at this follicle number, the exponential rate of follicle decline changes from -0.097 to -0.237 by age, and this mathematical model shows this accelerated decline of fertility nearly takes 13 years to result in menopause.

A poor ovarian reserve (POR) is sustained by the presence of at least two from three of so called the Bologna criteria of the consensus of the European Society of Human Reproduction and Embryology:

(1) Advanced maternal age (>40 years) or any other risk factor for POR smoking, pelvic/tubal infections, autoimmune factors, ovarian surgery/ irradiation, etc);

(2) A previous POR (<3 oocytes with a conventional stimulation protocol).

(3) An abnormal ovarian reserve test (ie. AFC, 5-7 follicles or AMH)

When the number of antral follicles is below the threshold, inhibin B declines too, fact that determines the selective increase of FSH at an average age of 37- 38 years.

This FSH rise explains the accelerated follicle depletion, the increased proportion of growing follicles reaching the selectable stage, the shortening of the follicular phase and the increased incidence of dizygotic twinning. The concurring decrease of oocyte quality is in line with the increased incidence of abortions and chromosomal aberrations after age 35.

In light of the menopause age inheritance, the genetic factors offer the best promise for long term prediction for the precocity or for the delay of reproductive aging, for preterm ovarian aging before the age of 46 years or natural, in present are great expectations from the extending of genetics analysis.



Parametri in evaluarea in ovarian aging

Andreea Ruxandra Albu¹, Radu Mihalca^{1,3}, Mihai Dumitrascu^{1,2}, Catalin Nenciu², Petrache Vartej^{1,2}

1 - Universitatea de Medicina Carol Davila, Bucuresti

2 - Clinica de Obstetrica – Ginecologie, Spitalul Universitar de Urgenta Bucuresti

3 - Clinica de Endocrinologie, Diabet si Boli de nutritie, Spitalul Universitar de Urgenta Elias, Bucuresti

Imbatranirea ovariana are ca finalitate instalarea menopauzei. In paralel cu scaderea numarului ovocitelor scade si calitatea acestora, procese care duc la o scadere progresiva a fertilitatii pana la aparitia sterilitatii naturale.

Punerea in evidenta a modificarilor endocrine in cadrul imbatranirii ovariene poate demonstra impactul acestora asupra reproducerii. Factorii cel mai des analizati in cadrul aprecierii functionalitatii ovariene sunt: FSH, AMH, estradiolul si inhibina A si B. Ca si parametru echografic, AFC (antral follicle count) reprezinta o metoda complementara accesibila, noninvaziva si eficienta.

Prezentam o analiza a modificarilor factorilor endocrini implicati in fiziologia ovulatiei in timpul perioadei reproductive in scopul imbunatatirii cunoasterii mecanismelor de imbatranire ovariana precum si a studiului imagistic ovarian, putandu-se astfel asigura mijloace de predictie a menopauzei.





Ovarian failure and infertility issues after uterine artery embolization

Popovici L.¹, Muntean. O², Bodean O.¹, Horhoianu V.¹, Carstoiu M.²

1 - Bucharest University Emergency Hospital

2 - "Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, Bucharest

Background

Uterine artery embolization (UAE) is a newer invasive radiology technique used for the treatment of uterine fibroid-related menorrhagia. In most cases, UAE plays an adjuvant therapeutic role, being used prior to hysterectomy, to reduce the size of the leiomyoma and the amount of blood loss during surgery. It is known that not all fibroids respond to UAE, depending on their size and location. In some cases, UAE is used as combined therapy: UAE and hormonal treatment or UAE followed by myomectomy or hysterectomy. In other cases, UAE is reported to be used as single therapy. UAE is also used in younger women, for ectopic pregnancies (tubal and cervical), in order to avoid surgery. Among side effects of this relatively new procedure, there are authors who describe ovarian failure due to reduced blood flow to the ovaries. Embolization particles can accidentally enter the anastomotic vessels between the uterine and ovarian arteries and therefore reduce the ovarian blood supply, causing tissue reduction and loss of follicles.

Aim of this study was to determine the correlation between uterine artery embolization and ovarian failure according to our experience at the Bucharest University Emergency Hospital.

Materials and Methods

In the Bucharest University Emergency Hospital we have performed 1225 UAE procedures from July 2007 to December 2013, in the attempt of using UAE as primary intervention and another 48 cases of UAE used for treating ectopic pregnancies. Among these patients, 200 cases stated that they intended to conceive after have had treated their condition. Therefore, hormonal levels of FSH and estradiol were measured before procedure and 6 months after UAE. All patients had pelvic ultrasound performed routinely before UAE, at 4 weeks, at 6 months and at one year after UAE. FSH and estradiol levels were also measured in another 300 patients after UAE.

Results

We observed that menopause occurred after UAE mostly in women >45 years old although a transient ovarian failure was also found in younger women. Decreased ovarian perfusion was described by ultrasound examination. In 50 younger patients who had their FSH and estradiol levels measured prior to and after UAE, we have found FSH levels >40mUI/ml and estradiol levels <20pg/ml. In 10 cases, UAE had no adverse effects upon ovarian function and the patients conceived successfully at 2-3 years after procedure. A higher degree of ovarian ischemia was noted in the cases of tubal pregnancy, due to blood vessels anatomic disposal.

Conclusions

Due to the anastomotic blood vessels between the uterine arteries and the ovarian arteries, embolization particles migrate to the ovaries and decrease, at least transiently, the blood flow to the ovaries, causing ischemia in some cases, mostly in those cases treated for ectopic tubal pregnancy. Ovarian failure is a cause of infertility and early menopause and therefore, all women who desire to preserve their fertility should be advised of this aspect before proceeding to UAE. UAE is a relatively new technique and therefore, its adverse outcomes are yet to be established in time.



Contraceptia la pacientele seropozitive – o provocare?

B. Luchian, Lucia Costoiu, M.Mitran, Conf. Cristina Neagu

Spitalul Clinic dr Obstetrica si Ginecologie „Prof Dr Panait Sarbu”

Introducere

Imbunatatirea sperantei si calitatii vietii pacientelor infectate HIV a determinat cresterea adresabilitatii acestora in vederea recomandarii si utilizarii unei metode de contraceptie. Clinica Prof Dr Panait Sarbu prezinta o mare experienta in investigarea si urmarirea gravidelor infectate HIV.

Materiale si metode

Prezentarea unor date generale, cat si a unor date concrete despre metodele contraceptive utilizate de pacintele seropozitive pe baza analizei unui numar de 245 paciente HIV pozitive investigate in Clinica Prof Dr Panait Sarbu in perioada 2001-2013.

Rezultate

Sterilizarea chirurgicala, dispozitivul intrauterin si contraceptia orala reprezinta metodele cele mai recomandate si utilizate.

Concluzii

Contraceptia pacientelor seropozitive reprezinta o provocare pentru medicul ginecolog. Consilierea acestora necesita o colaborare stransa intre ginecolog, medic de boli infectioase si medicul de familie. Prevenirea aparitiei unei sarcini nedorite in cazul unei femei infectate HIV poate reduce considerabil transmiterea materno-fetala si poate mentine stare de sanatate a acestora. Inca nu exista o distribuire uniforma a metodelor contraceptive utilizate de catre pacientele infectate HIV si nu exista o metoda contraceptiva ideala care sa fie recomandata acestora.

Contraception for HIV-Seropositive Women – A Challenge ?

B. Luchian, Lucia Costoiu, M.Mitran, Conf. Cristina Neagu

The Clinical Hospital of Obstetrics and Gynecology "Prof Dr Panait Sarbu"

Introduction

With the increasing expectancy and quality of life in HIV positive patients contraception have become more important. The Clinical Hospital of Obstetrics and Gynecology "Prof Dr Panait Sarbu" has a great experience in the investigation of pregnant women with HIV infection.

Material and Methods

Presentation of general information and specific details about the methods of contraception used by HIV patients based on the analysis of a number of 245 HIV positive patients investigated in the Clinical Hospital Prof Dr Panait Sarbu during 2001-2013.

Results

Surgical sterilization, IUD and oral contraception methods are highly recommended and used by HIV infected women.

Conclusions

Contraception plays an important role for patients infected with HIV or with risk for getting infection and represents a challenge for health services. Advising them requires close cooperation between gynecologist, infectious disease specialist and general practitioner. Prevention of unwanted pregnancy for a woman with HIV can significantly reduce maternal-fetal transmission and can maintain their health status. The ideal in recommendation is to combine the use of hormonal contraception with barrier methods. The ideal method of contraception, which satisfies all the requests is and will be a challenge for the future.



Efectul de combatere a dismicrobismului vaginal la pacientele ce folosesc inelul nuvaring

D. Campean, C. Tufan, Claudia Teodorescu, Anda Margarit, Marina Dragoi

Spitalul Universitar de Urgenta Bucuresti – Clinica de Obstetrica si Ginecologie

Universitatea de Medicina si Farmacie „Carol Davila” Bucuresti

Capacitatea lactobacilului vaginal de a transforma carbohidratii in acid lactic, mentine aciditatea normala a vaginului (pH 3,8-4,5) si impiedica inmultirea excesiva a microorganismelor patogene. Estrogenii sunt singurii steroizi sexuali care induc maturizarea completa a mucoasei vaginale, iar impregnarea estrogenica normala este o conditie a proliferarii lactobacililor.

Se pune intrebarea daca folosirea inelului vaginal, modifica sau nu flora vaginala normala. Doza de etinilestradiol eliberata din inel in 24h este de doar 15µg iar valoarea concentratiei plasmatice de 25pg/ml, in conditii de repaus ovarian. Cu toate astea, biodisponibilitatea estrogenilor la nivelul mucoasei vaginale este foarte buna din doua motive – particularitatile vascularizatiei cervicovaginale ce asigura concentratii crescute in teritoriul arterial prin mecanismul de contracurent si mai ales difuzia locala de la nivelul inelului.

Urmarirea pe timp de 6 luni a 39 de paciente tratate pentru vaginoza bacteriana inaintea aplicarii NuvaRing (si care avusesera in ultimele 6 luni cel putin inca un episod de vaginoza), a aratat recrudescenta acesteia la doar 7 femei. Acest rezultat foarte bun a fost favorizat si de recomandarea de a evita spalaturile vaginale.

Putem concluziona ca, inelul vaginal NuvaRing asigura o cantitate suficienta de estrogeni pentru sustinerea unei populatii optime de lactobacili, cu conditia unor masuri minime de igiena intima.

The counteracting effect against vaginal dismicrobism in women using nuvaring

D. Campean, C. Tufan, Claudia Teodorescu, Anda Margarit, Marina Dragoi

University Emergency Hospital of Bucharest – Department of Obstetrics and Gynecology

Carol Davila University of Medicine and Pharmacy

The ability of vaginal lactobacilli to transform carbohydrates into lactic acid, maintain normal vaginal acidity (pH 3,8-4,5) and prevents excessive multiplication of pathogenic microorganisms. Estrogens are the only sex steroids that induce full maturation of vaginal mucosa, and normal estrogen impregnation is a condition of lactobacilli proliferation.

The question is whether using NuvaRing alter the normal vaginal flora. Dose of ethinyl estradiol released from the ring within 24 hours is only 15µg and plasmatic concentration 25pg/ml in terms of relative ovarian rest. However, the bioavailability of estrogen in vaginal mucosa is very good for two reasons: cervicovaginale vascular features that ensure high concentrations in arterial territory by countercurrent mechanism and especially the local difusion from the ring.

Observation during 6 months of 39 patients treated for bacterial vaginosis before applying NuvaRing (and who had in the last six months at least one episode of vaginosis) showed its reappearance in just 7 women. This good result was favored by the recommendation to avoid vaginal lavage, although it does not change the contraceptive effect.

We conclude that NuvaRing provides sufficient estrogen to sustain an optimum population of lactobacilli, conditioned by the minimum hygiene measures.



Statusul iodului la gravida dupa 10 ani de profilaxie cu sare iodata

Prof. Dr. Nanu Dimitrie¹, Dr. Nanu Michaela², Dr. Badea Stefan³, As. univ. dr. Conea Ileana-Maria¹

1 - UMF Carol Davila Bucuresti-Clinica de Obstetrica si Ginecologie Bucur

2 - IOMC Alfred Russescu, Bucuresti

3 - Sp. Cl. de urgenta Sf. Ioan- Maternitatea Bucur, Bucuresti

Se cunoaste rolul iodului in gravido - puerperalitate si mai ales consecintele fetale ale lipsei de iod. Din nefericire in Romania deficitul de iod la gravida are efecte nefavorabile si la fat. Lucrarea de fata face o comparatie intre statusul iodului in gravidopuerperalitate acum 10 ani (studiu pe un esantion de 1387 gravide) si modificarea pe care a adus-o in Romania dupa 10 ani de profilaxie cu sare iodata (studiu ancheta pe 300 de cazuri). Concluzia este ca aceasta profilaxie si-a atins scopul.





Prognosticul Matern si Neonatal in Hipotiroidism Asociat Sarcinii Maternal and Neonatal Outcomes in Hypothyroidism Pregnancy Associated

Manuela Russu¹, S. Nastasia¹, Camelia Dutescu¹, Maria Martian²

1 - Universitatea de Medicina si Farmacie "Carol Davila" Bucuresti

2 - "Spital Clinic "Dr I Cantacuzino": Clinica de Obstetrica si Ginecologie, Departmentul de Neonatologie

Obiective: analiza prognosticului matern si neonatal in sarcinii cu hipotiroidism asociat

Metode si material: analiza retrospectiva a 2 grupe de paciente: A- sarcini cu hipotiroidism asociat (30), B- control (100), monitorizate de obstetrician, endocrinolog (pentru TSH, fT4, Anticorpi TPO, tratament cu levotiroxina), neonatolog.

Analiza statistica: testul Student t (ANOVA); semnificativ statistic: $p < 0,01$

Rezultate. Caracteristicile pacientelor: varsta ($27,97 \pm 4,74 / 27,33 \pm 4,54$), greutate preconceptionala ($58 \pm 8,11 / 55,32 \pm 7,39$ kg).

Parametri primari: varsta gestationala ($38,27 \pm 1,61 / 37,8 \pm 2,21$ saptamani), greutate la nastere ($3,227 \pm 556 / 3,110 \pm 599,9$ g), Scor Apgar ($8,77 \pm 1,11 / 8,36 \pm 1,59$ t); inductia travaliului (12 -13% / 15 -15%), trasee CTG atipice/Anormale: 6 / 5), nici un caz cu malformatii congenitale sau de morbiditate neonatala compozita; mortalitate perinatale: decese in utero: 1 / 0; decese neonatale: 0 / 4.

Nasteri prin operatie cezariana (OC): semnificativ mai frecvente in hipotiroidismul asociat ($p < 0,01$): 17 -57% / 19- 19%.

Morbiditatea materna specifica: crestere ponderala: $15,51 \pm 8,92 / 11,95 \pm 4,75$ kg; HTA Gestational / Pre-eclampsie: 3-10% / 10- 10%; nici un caz de hipertiroidism. Internari pentru nasteri premature: 10 - 33% / 18%

Concluzii: incidenta hipotiroidismului asociat sarcinii a fost de 30 cazuri la 4.211 nasteri, in interval de 3 ani; varsta materna si greutatea la nastere mai crescute ($p < 0,01$), cu mai multe nasteri premature, reducerea scorului Apgar ($p < 0,01$); mai multe inductii ale travaliului si operatii cezariene; cresterea morbiditatii si mortalitatii perinatale, mai multe internai materne/ neonatale; mai multe cazuri de crestere ponderala materna mai mare si hipertensiune gestationala/pre-eclampsie, nici un caz de hipertiroidism.

Objectives: analysis of maternal and neonatal outcomes in hypothyroidism pregnancy associated

Methods and materials: retrospective analysis of 2 groups of patients: A- pregnancies with hypothyroidism associated (30), B- control (100); monitored by obstetrician, endocrinologist (TSH, fT4, TPO Antibody, levothyroxine treatment), neonatologist.

Statistical Analysis: Student t- test (ANOVA); statistic significant: $p < 0.01$

Results. Patients' characteristics: age ($27.97 \pm 4.74 / 27.33 \pm 4.54$), preconceptional weight ($58 \pm 8.11 / 55.32 \pm 7.39$ kg).

Primary parameters: gestational age ($38.27 \pm 1.61 / 37.8 \pm 2.21$ wks), birthweight ($3,227 \pm 556 / 3,110 \pm 599.9$ g), Apgar score ($8.77 \pm 1.11 / 8,36 \pm 1,59$ t); labor induction (12 -13% / 15 -15%), Atypical/Abnormal CTG records: 6 / 5), no congenital malformation or neonatal morbidity; Perinatal mortality: Stillbirth: 1 / 0; Neonatal deaths: 0 / 4.

Cesarean section (CS) was significant more frequent when associated hypothyroidism ($p < 0.01$): 17 -57% / 19- 19%.

Specific maternal morbidity: Weight Gain: $15.51 \pm 8.92 / 11.95 \pm 4.75$ kg; Gestational Hypertension/Pre-eclampsia: 3-10% / 10- 10%; no hyperthyroidism. Admissions for preterm birth: 10 -33% / 18%

Conclusions: incidence of hypothyroidism associated to pregnancy was of 30 cases between 4,211 deliveries during 3 years, maternal age and birthweight higher ($p < 0.01$), more prematurity, Apgar score reduction ($p < 0.01$); more labor induction, and CS; increased perinatal morbidity, mortality, maternal/ neonatal admission; higher maternal weight gain, gestational hypertension, no hyperthyroidism.



Aspecte curente in patologia tiroidiana asociata reproducerii umane - referat general

Current aspects of the thyroidian pathology associated to human reproduction - an update

C. Berceanu¹, Sabina Berceanu¹, Loredana Ciurea², Karina Bighea²

1 - Disciplina Obstetrica-Ginecologie, UMF Craiova

2 - Clinica II Obstetrica-Ginecologie, Spitalul Clinic Universitar de Urgenta Nr. 1 Craiova

Este recunoscut de catre vasta majoritate a studiilor publicate, atat in mediul online cat si offline, faptul ca afectiunile tiroidiene sunt mai frecvente la femei decat la barbati, avand implicatii multiple in biologia reproducerii umane.

Din punct de vedere clinic, practic intreaga patologie tiroidiana, medicala sau chirurgicala poate fi asociata starii de gestatie sau dimpotriva, infertilitatii.

Pornind de la aceste considerente, referatul isi propune o prezentare riguroasa si sistematica a unor aspecte curente cu privire la hipertiroidism, hipotiroidism si patologia maligna tiroidiana asociate amplului concept al reproducerii umane.

Modificarile functiei tiroidiene in cursul sarcinii - pe parcursul unei sarcini normale se produc o serie de modificari ce altereaza functia tiroidei si in consecinta testele de laborator ale functiei tiroidiene trebuie interpretate cu precautie. Acestea se modifica datorita hCG-ului si estrogenului. Niveluri crescute ale hCG-ului in primul trimestru de sarcina pot duce la scaderea TSH (hipertiroidism subclinic), ce ulterior va creste pana la finalul sarcinii.

Estrogenii cresc nivelul THBP. Nivelul FT3, FT4 ramane normal.

Modificari ale marimii/volumului - Glanda tiroida poate creste in dimensiuni, de obicei cu 10-15%.

Care este interactiunea intre functia tiroidiana a mamei si fat?

In primele 10-12 sg, fatul este dependent de mama in ceea ce priveste productia hormonilor tiroidieni. Catre sfarsitul primului trimestru de sarcina incepe sa functioneze tiroida fatului, el ramanand dependent de mama in ceea ce priveste ingestia adecvata de Iod. OMS recomanda ingestia a 200 micrograme /zi de Iod pentru mentinerea adecvata a productiei hormonilor tiroidieni.

Aspecte curente privind hipertiroidismul si sarcina - In ceea ce priveste etiologia, cea mai comuna cauza (80-85%) este Boala Graves. Alte cauze sunt reprezentate de: gusa toxica multinodulara, adenomul toxic, hiperemesis gravidarum, tiroidita acuta, tiroidita Hashimoto, mola hidatiforma sau hipertiroidismul iatrogen.

Efecte ale hipertiroidismului asupra sarcinii

Riscul de avort, nastere prematura, preeclampsie si moarte fetala este crescut in sarcinile complicate cu tireotoxicoza

Hipertiroidismul matern necontrolat este asociat cu tahicardie fetala, feti mici pentru varsta gestationala, prematuritate, posibile malformatii congenitale

Niveluri crescute ale Ig stimulatori ale tiroidei traverseaza bariera placentara si pot interactiona cu tiroida fatului, ducand la hipertiroidism neonatal.

Diagnostic

Labilitate emotionala, intoleranta la caldura, senzatie de nod in gat, umiditate tegumentara, tahicardie, palpitatii, iritabilitate, neliniste, tremor

Tireomegalia si oftalmopatia infiltrativa insotesc tireotoxicoza Graves, dar nu reflecta boala activa

Apetitul si cresterea ponderala sunt variabile

Cea mai severa complicatie a hipertiroidismului matern este insuficienta cardiaca

Cresterea in volum a tiroidei, mai ales la pacientele ce provin din zone endemice

Nodul tiroidian (peste 3 cm) sau gusa multinodulara



TSH scazut, FT4 crescut au valoare diagnostica. TSH-ul este singurul si cel mai bun indicator al functiei tiroidiene in timpul gestatiei

Prezenta anticorpilor anti-TPO sau antireceptori TSH sugereaza o afectiune tiroidiana autoimuna

Tratament

Medicamentele antitiroidiene reprezinta principala modalitate de tratament pentru gravide, avand ca scop mentinerea sub control a tireotoxicozei materne, fara reactii adverse fetale la nivelul functiei tiroidiene. Tinta terapiei este de a mentine FT3, FT4 materne la limita superioara a normalului cu o doza minima. Alegerea administrarii de Metimazol (MMI), Carbimazol (CBM) sau Propiltiouracil (PTU) se face in functie de disponibilitate, de preferinta PTU, intrucat transferul materno-fetal este mai mare pentru MMI, iar riscul de aplazie a dezvoltarii scalpului fetal este mai mic. MMI administrat in doze mici, este mai putin probabil sa determine agranulocitoza comparativ cu PTU.

Terapia cu PTU trebuie initiata cu doze de 150-200 mg/12 ore. MMI sau CBM nu trebuie utilizate in doze mai mari de 20-30 mg, datorita riscului de agranulocitoza la doze mari.

Dupa nastere poate fi necesara cresterea dozei datorita tendintei de agravare sau recadere a bolii Graves. Alaptarea nou-nascutului este permisa, dar functia tiroidiana a acestuia trebuie evaluata periodic.

La pacientele ce nu pot fi tratate medicamentos, chirurgia este alternativa, dar este foarte rar recomandata pe timpul sarcinii.

Utilizarea Iodului radioactiv este contraindicata pe perioada sarcinii.

PTU- medicamentul de electie, traverseaza placenta mai lent, blocheaza conversia T4 in T3 in periferie. Nu este excretat imediat prin laptele matern. Raspunsul apare la 3 saptamani de la debutul tratamentului. Efecte adverse posibile: leucopenia tranzitorie din primele 3 luni, artralгии, tulburari gastro-intestinale, febra, gust metalic, greata, vasculita, hepatita. Este greu metabolizat de catre fat, poate determina gusa fetala in utero, hipotiroidism neonatal, retard fizic sau mental.

Tiroidita autoimuna si tiroidita postpartum - aproximativ 11-15% din femeile aflate la varsta reproductiva au anticorpi antitiroidieni, fie antiperoxidazici (TPO), fie antitiroglobulina (TG), markeri ai tiroiditei autoimune. Pana la 20-40% dintre aceste femei dezvoltă hipotiroidism pe timpul sarcinii sau postpartum si in general aceste femei au TSH crescut. Anticorpilor antitiroidieni scad pe masura ce sarcina progresa.

Prezenta anticorpilor anti-TPO si anti-TG este asociata cu avorturi spontane, mortalitate perinatala si prematuritate. Anticorpilor anti-TPO prezenti la femeile eutiroidiene se asociaza cu abrubtio placentae, nastere prematura, detresa respiratorie a nou-nascutului.

Tiroidita Hashimoto poate evolua cu: hipotiroidism, ce necesita tratament substitutiv hormonal (Eutirox, L-tyroxin); hipertiroidism, in special la debut, cand un numar foarte mare de anticorpi distrug o masa mare de celule tiroidiene eliberand in circulatie un exces de hormoni tiroidieni – insa este pasager, nu necesita tratament. In urma puseului de hipertiroidism, dupa o scurta perioada de eutiroidie, se instaleaza hipotiroidismul permanent.

Tiroidita postpartum este o disfunctie a tiroidei ce poate apare in primele 12 luni dupa nastere la o femeie eutiroidiana anterior. Riscul este mai mare la cele cu anticorpi antitiroidieni sau cu o alta afectiune autoimuna. Diagnosticul se pune pe valorile FT4 si TSH anormale, postpartum, asociate cu titru pozitiv de anticorpi antimicrozomali.

In forma clasica, se poate manifesta printr-un episod de tireotoxicoza, urmata de hipotiroidism tranzitoriu si eutiroidism ulterior. Tireotoxicoza nu raspunde la medicatie, dar femeile simptomatice pot fi tratate cu o doza minima de Propanolol. Tratamentul hipotiroidiei din tiroidita postpartum cu levotyroxina depinde de severitatea simptomelor.

Tratamentul tiroiditei postpartum este tranzitoriu, se intrerupe dupa 6-12 luni de la initiere. Afectiunea poate duce la hipotiroidism permanent la peste 50% din femei, astfel este indicata testarea anuala a TSH-ului la acelea cu antecedente personale de tiroidita postpartum.



Ghidurile Asociei Americane a Tiroidei (ATA)

Levotiroxina este indicata la femeile cu hipotiroidism clinic, ce se asociaza cu un mare risc de moarte fetala, nastere prematura, precum si la cele cu hipotiroidism subclinic si teste pozitive pentru anticorpi antitiroidieni

Femeilor care se aflau in tratament de substitutie hormonala tiroidiana, trebuie sa li se mareasca doza cu 25-30% pe perioada sarcinii

Gravidele cu hipotiroidism subclinic ce nu primesc tratament, trebuie monitorizate pentru a surprinde progresia la hipotiroidism clinic. TSH si FT4 trebuie evaluate la 4 saptamani pana la 16-20 saptamani gestationale si macar o data intre 26 si 32 sg

Nu este necesar tratament pentru niveluri izolate scazute de FT4

Pe perioada sarcinii si alaptarii, doza minima recomandata de Iod este de 250 micrograme

Gravidele nu trebuie supuse radiocaptarii cu Iod, dar punctia aspirativa a nodulilor tiroidieni poate fi practicata daca este necesar

Nu sunt dovezi suficiente pentru recomandarea sau nu a screeningului de rutina pentru anticorpii antitiroidieni la femeile cu avorturi spontane; in schimb screeningul pentru FT4 nu este recomandat

Medicatia antitirodiana nu este indicata pentru hipertiroidismul gestational; totusi gravidele care dezvolta hipertiroidism Graves in primul trimestru ar trebui sa primeasca Propiltiouracil

Pe perioada tireotoxicozei din tiroidita postpartum, medicatia antitirodiana nu este necesara. Pentru monitorizarea femeilor cu hipotiroidism dupa terminarea fazei tirotoxice, screeningul se face la fiecare 2 luni timp de un an

La aproximativ 6 luni-1 an de la inceperea tratamentului pentru tiroidita postpartum, acesta se poate opri

Hipotiroidismul - in cele mai multe cazuri de hipotiroidism nu este prezenta o cauza specifica. Se considera ca acesta este secundar unei reactii imune (gusa + hipotiroidism = tiroidita Hashimoto).

Fiziopatologie

Deficit de hormoni tiroidieni

Rezistenta tisulara la actiunea acestor hormoni

Perturbarea conversiei T4 in T3

Perturbarea transpotului T4 si T3

Deficitul hormonal tiroidian determina modificari la nivelul tuturor tesuturilor si sistemelor: sistem nervos, tegumente si fanere, muschi si oase, cord si vase, sistem hematopoetic, tract gastro-intestinal, functia de reproducere

Hipotiroidismul poate comporta diferite aspecte in raport cu intensitatea deficitului hormonal tiroidian: hipotiroidismul oligosimptomatic - mixedem (cu un tablou clinic sever si complet)

Diagnostic clinic

Anamneza - antecedente de boli autoimune

Semnele de hipotiroidism:

- semne de hipometabolism: bradipsihie, astenie, crestere ponderala, bradicardie, constipatie, fatigabilitate musculara, lentoarea reflexelor osteotendinoase, amenoree, tulburari de libido

- infiltratie cutanata si mucoasa: ten de ceara, fata rotunjita, umplera foselor supraclaviculare, tulburari ale fanerelor (caderea parului de pe cap si corp: disparitia treimii externe a sprancenelor), macroglosie, semne de compresie nervoasa prin infiltrare (canal carpian, hipoacuzie).

Palparea cervicala:- normala sau gusa (tiroidita Hashimoto)

- examen de depistare: TSH

- examen de confirmare: TSH crescut

- examen pentru depistarea gravitatii: FT4 scazut

- FT3 nu are nicio relevanta in hipotiroidism

- FT4 normal + TSH crescut = hipotiroidism frust

- FT4 scazut + TSH normal sau scazut = insuficienta tireotropa

Ca prima intentie, daca se suspecteaza hipotiroidismul, se dozeaza numai TSH.



Examinari cu scop etiologic

Hipotiroidism cu gusa - patognomonic pentru tiroidita Hashimoto, reprezinta o distructie autoimuna a tiroidei. Se deceleaza anticorpi anti-tireoperoxidaza si antitireoglobulina (ATPO si ATG pozitivi).

Alte tiroidite autoimune, tiroidita atrofica - nu exista gusa, exista un teren personal sau familial de boala autoimuna (vitiligo, anemie Birmer, insuficienta renala). ATPO, ATG - pozitivi. In lipsa unui context clinic precis ar trebui efectuata scintigrafie tiroidiana cu Iod 123 sau technetiu 99 - contraindicata in sarcina.

Hipotiroidismul si sarcina - Sarcina actioneaza asupra hipotiroidismului prin doua mecanisme:

- cresterea metabolica, necesara sustinerii efortului adaptativ matern si dezvoltarii produsului de conceptie, va solicita o glanda care deja este insuficienta.

- hiperestrogenia din sarcina va induce o sinteza crescuta de proteine transportoare (TBG).

- o scadere a FT3 si FT4 (accentuand astfel deficitul). Mecanismul compensator din sarcina normala (cresterea secretiei TSH si FT4), la gravidele cu hipotiroidie va deveni insuficient. Sarcina accentueaza formele de hipotiroidism diagnosticate anterior, dar formele usoare, cu rezerva functionala tiroidiana suficienta, nu sunt modificate de sarcina. Schimbarile imunologice din sarcina pot suprima intr-o masura mai mica sau mai mare boala tiroidiana autoimuna (imunosupresia din sarcina).

Insuficienta tiroidiana poate fi data de: leziuni hipotalamo-hipofizare ce implica secretiile hipofizei si tiroidei, leziuni (tumori) ale tijei hipotalamo-hipofizare, leziuni traumatice tiroidiene, iatrogene (chirurgie, radioterapie), boli autoimune, boli infectioase tiroidiene, tumori tiroidiene, boli infiltrative (sarcoidoza, histiocitoza x), sindromul de rezistenta periferica la hormonii tiroidieni, conversia periferica scazuta a T4 si T3, defect in transportul hormonilor, insuficienta tiroidiana primitiva (cu gusa prezenta sau absenta), insuficienta tiroidiana medicamentoasa sau alte cauze.

De-a lungul vietii genitale hipotiroidismul sever se insoteste de infertilitate (s-au citat cazuri de sarcina si la femei cu mixedem). Hipotiroidismul poate determina intreruperea sarcinii in primele luni de evolutie prin disfunctia endometrului si corpului galben, sau moartea intrauterina a fatului. Sarcina in hipotiroidism se poate insoti de preeclampsie, eclampsie si apoplexie placentara, existand tendinta la edeme si crestere ponderala datorita retentiei hidrice, nastere prematura sau feti cu greutate mica la nastere, malformatii fetale.

Travaliul si lehuzia in hipotiroidism - travaliul prelungit, dischinetic datorita hipotoniei uterine sau modificarile bazinului osos sunt frecvente si fac nasterea dificila. In lehuzie, hipotiroidienele sunt de obicei hipogalactice (hipogalactiile sunt considerate ca o prima etapa a insuficientei hipofizare, tiroidiene si corticoadrenale).

Tiroidita pospartum - apare la 3-6 luni postpartum si se manifesta fie prin hipotiroidism, fie prin hipertiroidism, desi hipertiroidismul trecator este urmat de hipotiroidism (datorita unei tiroidite distructive asociate cu autoanticorpi microzomali tiroidieni). Dureaza 1-3 luni dupa care aproape toate femeile revin la functia tiroidiana normala. Are tendinta de a reaparea la sarcinile ulterioare (in final persistand hipotiroidismul) si necesita monitorizarea pe o perioada lunga a femeilor cu hipotiroidism postpartum.

Tratament - tratamentul substitutiv cu tiroxina este indicat in toate cazurile. Nu este recomandata suplimentarea aportului de T3 (conversia periferica a T4). Hormonii tiroidieni traverseaza placentă in cantitati mici (deci, prudenta). Pentru femeile gravide ce se aflau anterior in tratament, dozele vor fi suplimentate cu 25-30%. Regimul alimentar redus in grasimi si sare (vitaminele prenatale contin fier si calciu, substante care pot afecta absorbtia hormonilor tiroidieni de la nivelul tractului gastro-intestinal). Scopul terapiei este reprezentat de mentinerea concentratiei serice a T4 la limita superioara a valorilor normale, supresand TSH in limite hipertiroidiene. Hipertiroxinemia relativa, asigura o conversie periferica adecvata a T4 in T3. Dozele sunt de 100-200 micrograme/zi (tb 25-50-75-100-150-200-300 micrograme) - 5 zile/saptamana - administrare matinala. Monitorizare numai pe baza TSH - la 4-5 saptamani de la schimbarea posologiei, la 6-8 saptamani la femeia grvida sau cand tratamentul este stabil monitorizarea se face anual. EKG este obligatorie la pacientele cu insuficienta cardiaca si la schimbarea posologiei. Efect secundar important - hipertiroidismul suspectat clinic si confirmat prin TSH scazut.

De retinut - ca prima intentie, daca se suspecteaza hipotiroidismul, se dozeaza numai TSH. Schimbarile



imunologice din sarcina pot suprima boala tiroidiana autoimuna (imunosupresia din sarcina). Pentru femeile gravide ce se aflau anterior in tratament, dozele vor fi suplimentate cu 25-30%. Levotiroxina si vitaminele prenatale nu ar trebui sa fie administrate simultan.

Cancerul tiroidian si sarcina - carcinomul tiroidian rareori apare sau reprezinta o patologie asociata in timpul sarcinii. Sarcina nu influenteaza prognosticul carcinomului tiroidian (un mic impact asupra evolutiei cancerului tiroidian diferentiat).

Nodulul tiroidian solitar - detectarea unui nodul unic tiroidian in cursul sarcinii constituie un motiv de investigatii suplimentare: probabilitate 5-30% ca nodulul sa fie malign.

Factorii de risc sunt reprezentati de tratamentul anterior prin iradiere la nivelul capului si gatului, cresterea rapida a unui nodul nedureros sau antecedente familiale de cancer tiroidian.

Diagnostic clinic

Anamneza – in cele mai multe situatii nodulul tiroidian este detectat de catre pacienta

Examen clinic - dimensiune, consistenta, sensibilitate, gradul de fixare la tegumentul supraiacent, prezenta adenopatiilor locale. Un nodul dur, nedureros, mai mare de 2 cm in diametru trebuie suspectat de malignitate.

Diagnostic paraclinic

TSH supresat - poate indica prezenta unui nodul autonom, care este rareori malign; se determina FT4 si FT3 pentru a exclude un hipotiroidism (! in primul trimestru de sarcina TSH este supresat la 15% dintre femei).

TSH in limite normale – examen ecografic (diagnostic diferential dintre o tumora solida si un chist).

Examenul ecografic poate evidentia o tumora solida sau mixta mai mare de 2 cm sau un nodul chistic mai mare de 4 cm; abordarea diagnostica este in functie de varsta gestationala.

Inainte de a 20-a saptamana de gestatie: punctie biopsie tiroidiana (leziune maligna, benigna sau foliculara) - interventie chirurgicala daca leziunea este maligna.

Dupa a 24-a saptamana gestatie: punctia biopsie tiroidiana poate fi amanata dupa nastere (exceptie face cazul in care adenopatia cervicala si/sau cresterea dimensiunii nodulului conduc la suspiciunea de malignitate). Tratament supresiv cu tiroxina pentru a preveni cresterea ulterioara a nodulului.

Intre saptamana 20-24 de gestatie - pacienta trebuie sa fie informata ca majoritatea leziunilor maligne tiroidiene cresc lent si au un prognostic bun pe termen lung.

Scintigrama tiroidiana este contraindicata in sarcina.

Tratament

In rarele cazuri de carcinom tiroidian diagnosticat in timpul sarcinii este recomandat tratamentul chirurgical.

Tratamentul cu Iod 131 ar trebui amanat pana dupa nastere.

Bibliografie:

1. Amino N, Tada H, Hidaka Y. Autoimmune thyroid disease and pregnancy. J Endocrinol Invest 1996; 19:59-70.
2. Becks GP, Burrow GN: Thyroid disease and pregnancy. Medical Clinics of North America 1991; 75(1): 121-50.
3. Brent GA: Maternal thyroid function: Interpretation of thyroid function tests in pregnancy. Clinical Obstetrics 1997; 40(1): 3-15.
4. Bishnoi A, Sachmechi I. Thyroid disease during pregnancy. American Family Physician 1996:215-20.
5. Browne-Martin K, Emerson CH. Postpartum thyroid dysfunction. Clinical Obstetrics and Gynecology 1997;40(1):90-101.
6. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. N Engl J Med 1994; 331(16):1072-8.
7. Burrow GN. Thyroid function and hyperfunction during gestation. Endocrine Reviews 1993; 14(2):194-202.
8. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, Cunningham FG 2005. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. Obstet Gynecol 105:239-245
9. Choe W, McDougall IR. Thyroid cancer in pregnant women: diagnostic and therapeutic management. Thyroid, 1994; 4(4):433-5.
10. Debiève F, Dulière S, Bernard P, Hubinont C, De Nayer P, Daumerie C 2009. To treat or not to treat euthyroid autoimmune



disorder during pregnancy? *Gynecol Obstet Invest* 67:178–182

11. Ecker JL, Musei TJ. Treatment of thyroid disease in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 1997;24(3):575-89.
12. Glinoer D. Maternal thyroid function in pregnancy. *Journal of Endocrinological Investigation* 1993;16(5):374-8.
13. Girling JC. Thyroid disease and pregnancy. *British Journal of Hospital Medicine* 1996;7:316-20.
14. Kimura M, Amino N, tamaki H, Ito E, Mitsuda N, Miyai K, Tanizawa O. Gestational thyrotoxicosis and hyperemesis gravidarum: possible role of hCg with higher stimulating activity. *Clinical Endocrinology* 1993; 38:345-50.
15. Lazarus JH. Treatment of hyper- and hypothyroidism in pregnancy. *Journal of Endocrinological Investigation*. 1993; 5:391-6.
16. Lee RH, Spencer CA, Mestman JH, Miller EA, Petrovic I, Braverman LE, Goodwin TM 2009. Free T4 immunoassays are flawed during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 200;260.e1–e6
17. Leylek OA, Cetin A, Toyaksi M, Erselcan T. Hyperthyroidism I hyperemesis gravidarum. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 1996; 55:33-7. a
18. Lowe SA 2004 Diagnostic radiography in pregnancy: risks and reality. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 44:191–196
19. Luton D, Le Gac I, Vuillard E, Castanet M, Guibourdenche J, Noel M, Toubert ME, Léger J, Boissinot C, Schlageter MH, Garel C, Tébéka B, Oury JF, Czernichow P, Polak M.
2005. Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. *J Clin Endocrinol Metab* 90:6093–6098
20. Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR. Review of antithyroid drug use during pregnancy and report of a case of aplasia cutis. *Thyroid* 1994;4(1):129-33.
21. Mann K, Hoermann R. Thyroid stimulation by placental factors. 1993; 16(5):378-84.
- Montoro MN. Management of hypothyroidism during pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1997;40(1):65-80.
22. Mestman JH: Hyperthyroidism in pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1997; 40(1): 45-64.
23. Mestman JH, Goodwin M, Montoro MM. Thyroid disorders of pregnancy. *Endocrine Disorders in Pregnancy*. 1995; 24(1):41-71.
24. Tan GH, Gharib H, Goellner JR: Management of thyroid nodules in pregnancy. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2317-
25. Vartej P., Vartej I. *Ginecologie Endocrinologica*, Editura All, Bucuresti, 2000.
26. Vladareanu R. (sub redactia). *Afectiunile medicale asociate sarcinii*, Editia a II-a, Editura InfoMedica, Bucuresti, 2003.
27. Williams GR 2008. Neurodevelopmental and neuro-physiological actions of thyroid hormone. *J Neuroendocrinol* 20:784–794





Actualitatea in tratamentul metroragiilor juvenile

Conf. Dr. Anca Daniela Stanescu

UMF Carol Davila Bucuresti-Clinica de Obstetrica si Ginecologie Bucur

Metroragiile juvenile sunt relativ frecvente, iar uneori foarte grave. Diagnosticul este dificil pentru ca se adreseaza unor adolescente cu modificari hormonale specifice varstei. Lucrarea de fata doreste sa treaca in revista datele clasice dar si ultimele achizitii pe plan mondial privind tratamentul metroragiilor juvenile. In final apreciem ca trebuie realizat un protocol pentru tratarea corecta a acestei patologii cu consecinta grava uneori.





Hypothalamic amenorrhea: anorexia nervosa or functional hypothalamic amenorrhea?

Case report

Simona Gherasim¹, Alina Lupu², Ioana Hristov¹, Cristina Preda¹, Maria Cristina Ungureanu¹, Carmen Vulpoi¹, Voichita Mogos¹, Letitia Leustean¹

1 - Department of Endocrinology, University of Medicine and Pharmacy "Gr. T Popa" Iasi, Romania

2 - Arcadia Hospital, Iasi, Romania

Introduction

Anovulation of hypothalamic origin usually manifests as amenorrhea. There are 3 possible etiologies: amenorrhea associated with eating disorders (anorexia nervosa), functional hypothalamic amenorrhea (characterized by stress psychogenic or physical, dieting, vigorous exercise) and amenorrhea in the female athlete.

Case report

We present a female patient, 25 years old, who lost weight (27 kg in 2 years; from 69 kg to 42 kg), amenorrhea (for 1 year), asthenia, fatigue, constipation. The onset of symptoms was in the context of a controlled caloric intake (1000 kcal per day), a regular and intense physical exercise and a psychosocial stress. The hormonal profile revealed low levels of gonadotropins and estradiol, PRL, IGF-1: normal, hypercortisolemia (the overnight dexamethasone test, 1 mg, with no suppression cortisol secretion - 10,1 microg/dl). Biological: hypoglycaemia. Osteodensitometry: normal. The pelvic examination showed a normal uterus, with a reduced endometrial growth (1 mm). The psychotherapy was initiated, the patient was educated regarding weight gain and she was given oral contraceptive (Qlaira). After 3 months: she gained weight (3 kg), the factor of psychosocial stress was removed, but the amenorrhea persisted. The hormonal profile and the pelvic examination: stationary.

Discussion

Gonadotropin secretion in hypothalamic amenorrhea exhibits a prepubertal pattern. Anovulation can persist in up to 50% of anorexic patients, even after normal weight is achieved.

Conclusions

In the presented case we have 2 possible etiologies of amenorrhea: anorexia nervosa or functional hypothalamic amenorrhea. Despite the treatment with estrogen/progestatives, amenorrhea persisted. The patient changed her lifestyle (no excessive exercise, weight gain, no emotional distress, psychological guidance). Our therapy option involves the administration of combined natural estrogen and progesterone (with the examination of endometrial growth by pelvic ultrasonography).





Chiste ovariene autonome multiple cu absenta fenotipului de pubertate precoce

Dr. Arhire Amalia Ioana, Dr. Luminita Cima, Sef de lucrari Dr. Carmen Gabriela Barbu

Catedra de Endocrinologie, Diabet si Boli de Nutritie, Sp. Elias, Bucuresti

Abstract

Pacienta in varsta de 6 ani si 8 luni se interneaza in Clinica de Endocrinologie a Spitalului Elias acuzand dureri hipogastrice cu caracter colicativ debutate in urma cu aproximativ 4-5 luni. Ecografia abdominala efectuata in ambulatoriu a decelat la nivelul ovarului drept o formatiune transsonica de 3 cm sugestiva pentru un chist ovarian iar la nivelul ovarului stg prezenta mai multor mici imagini foliculare de suprafata. Examenul obiectiv a evidentiat o inaltime de 119,6cm (percentila 25), un stadiu Tanner P1B1 al dezvoltarii sexuale (prepubertar), iar radiografia de pumn drept a decelat o varsta osoasa de 4 ani. Hormonal s-a evidentiat un estradiol bazal crescut, iar testul la Diphereline sub cutanat a fost negativ, excluzand o pubertate precoce centrala. Valoarea 17OH progesteron, DHEAS, testosteron, markerii tumorali (BHCG, ACE) au fost in limite normale.

In ciuda datelor paraclinice care sugereaza prezenta unor chiste ovariene autonome, din punct de vedere clinic nu am putut identifica niciun alt semn concordant: lipsa saltului pubertar si a avansului varstei osoase.

In aceste conditii putem afirma ca evaluarea diagnosticului de pubertate precoce nu se poate face doar pe baza unui aspect ecografic, fara niciun alt semn clinic, recomandandu-se o monitorizare periodica in vederea excluderii unei posibile pseudopubertati precoce.

Multiple autonomous ovarian cysts with the absence of the phenotype of precocious puberty

Dr. Arhire Amalia Ioana, Dr. Luminita Cima, Sef de lucrari Dr. Carmen Gabriela Barbu

Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, Elias Hospital, Bucuresti

Abstract

A patient aged 6 years and 8 months was admitted in the Clinic of Endocrinology of the Elis Hospital complaining of colicky hypogastric pain, which started 4-5 months ago. The abdominal ultrasound, made in the ambulatory revealed a transonic formation on the right ovary, that suggested an ovarian cyst and on the left ovary several small follicular surface images. The clinical examination showed a height of 119,6 cm (the 25th percentile), a sexual development Tanner scale of P1B1 and the right hand x-ray a bone age of 4 years. Hormonally, a high basal estradiol level was detected and the subcutaneous Diphereline test was negative, excluding a central precocious puberty. The value of 17OH progesterone, DHEAS, testosterone and tumoral markers (BHCG, ACE) were normal.

Despite the paraclinical data that suggest the presence of multiple ovarian cysts, clinically we couldn't identify no other consistent sign: the lack of the pubertary leap or an advanced bone age.

In these conditions we can say that the evaluation of the diagnosis of precocious puberty can't be set just on the ultrasound aspect, without any other clinical sign, therefore we recommend a periodical monitoring to exclude a possible pseudo precocious puberty.





Imbatranirea ovariana

Vlad Tica

REZUMAT

„**Ovarian ageing**” (imbatranirea ovariana) reprezinta un element esential in scaderea fertilitatii. Odata cu cresterea varstei, apar modificari hormonale compexe, diminuarea numarului de foliculi si scaderea calitatii ovocitelor.

Rezerva ovariana (RO) apreciaza cel mai adecvat statusul imbatranirii ovariene. Ea exprima ovocitele restante impreuna cu celule granuloase foliculare.

Evaluarea RO se face prin determinarea cantitativa, in faza foliculara precece a FSH, estradiolului, inhibinei B, hormonului anti-müllerian, prin exlorarea ultrasonografica ovariana sau prin aprecierea raspunsului la stimularea cu citrat de clomifen.

Diminuarea fertilitatii odata cu varsta este semnificativa si in stransa legatura cu inbatranirea ovariana. Pe de alta parte se observa, in Romania cat si in Europa, decizia femeilor (cuplurilor) de intarziere a primei sarcini. Acest fenomen are ratiuni diverse: sociale, familiale, economice, profesionale si este favorizat de disponibilitatea larga a metodelor de planificare familiala. Fertilitatea feminina scade abrupt dupa 35 ani. Desigur, exista si alte cauze ale evolutiei descendente a ratei de obtinere si de evolutie normala a sarcinii odata cu inaintarea in varsta. Toate aceste date se constituie intr-un corp de evidente in explicarea scaderii actuale generale a fertilitatii - in Romania cat si in Europa.

Abordarea specifica a pacientelor cu varsta peste 35 ani, din cuplurile infertile, este sustinuta de datele expuse anterior. Adresarea acestor paciente rapid specialistului de infertilitate, scurtarea etapelor diagnostice si de evolutie catre optiuni terapeutice mai viguroase ofera sansa unor rezultate superioare.





Considerations about clinical aspects of the antimüllerian hormone and inhibine B as regards ovarian women reserve - reviewal

Stanculescu Ruxandra, Bratila Elvira, Teodorescu Andreea, Bausic Vasilica

St. Pantelimon Clinical Emergency Hospital, Bucharest, Romania

University of Medicine "Carol Davila", Bucharest, Romania

ABSTRACT

Antimüllerian hormone (AMH) appertains to growth and differentiation factors family represented by tumor growth transforming factor -TGB-BETA. AMH acts as an inhibitor factor with effect on the primordial follicle recruitment and on the responsiveness of growing follicles to follicle-stimulating hormone (FSH) too. The inhibins are heterodimerics polipeptidics hormones intervening in the control of gametogenesis by a negative feed back mechanism on the FSH synthesis. The serum values of AMH allow to assess the fertility capacity, the ovarian ageing, the menopausal initiation, and to evaluate the ovarian polichistic syndrom. The serum values of the inhibins B stand for an important marker used to asses the ovarian reserve with practical significance to estimate the chances of successful recovery of ovocytes by the assisted reproductive technology. The results of recently published researches highlight that the laboratory report of low serum values of the AMH could induce a false prognostic concerning the chances of women fertility. This fact is due to a correlation between the low AMH level and the low serum level of vitamin D. This issue is emphasized by the fact that women with low ovarian reserve became pregnant after achievement of an optimal serum level of Vit.D, 32-100ng/ml. These scientific results are able to reconsider both the interpretation of low value of AMH as the therapy attitude for ovarian infertility cases.

Consideratii privind interpretarea valorilor hormonului antimüllerian si inhibinei B in privinta stabilirii rezervei ovariene - recenzie

Stanculescu Ruxandra, Bratila Elvira, Teodorescu Andreea, Bausic Vasilica

Spitalul Clinic de Urgenta "Sf. Pantelimon", Bucuresti

Universitatea de Medicina si Farmacie "Carol Davila", Bucuresti

ABSTRACT

Hormonul antimüllerian (AMH) apartine familiei factorilor de crestere si diferentiere reprezentata prin factorului de transformare a cresterii -TGB- . Cunoscut si sub denumirea de substanta inhibitorie mulleriana, AMH exercita un efect inhibitor asupra recrutarii foliculilor primordiali si dezvoltarii foliculilor de crestere sub actiunea hormonului foliculo-stimulant (FSH). Inhibinele sunt hormoni polipeptidici heterodimerici care intervin in reglarea gametogenezei printr-un mecanism de feed-back negativ exercitat asupra productiei de FSH. Valorile serice a AMH permit evaluarea potentialului de fertilitate, evaluarea fenomenului de imbatranire ovariana, predictia debutului menopauzei, evaluarea sindromului ovarelor polichistice. Valorile serice ale inhibinei B reprezinta un indicator important in estimarea rezervei ovariene (RO), cu semnificatie practica in estimarea sanselor recuperarii cu succes a ovocitelor in tehnicile de reproducere asistata. Rezultatele cercetarilor recent publicate subliniaza faptul ca raportarea unor valori scazute ale AMH poate induce un prognostic fals privind sansele de fertilizare ale femeii. Faptul se datoreaza existentei unei asocieri intre valoarea scazuta a AMH si nivelului seric scazut al vitaminei D. Acest aspect este intarit de faptul ca paciente clasificate ca fiind cu RO redusa au ramas gravide ca urmare a obtinerii nivelului seric optimal al vit.D, 32-100ng/ml. Rezultatele obtinute sunt in masura sa reorienteze atat interpretarea valorilor HAM cat si atitudinea terapeutica a cazurilor de infertilitate de cauza ovariana.



Tratamentul insuficienței ovariene premature de cauza autoimuna

Irina Pacu, C. Ionescu, D. Gheorghiu, H. Haradja, I. Tircomnicu, Catalin Coroleuca

UMF Carol Davila Bucuresti, Spitalul Clinic de Urgenta Sf.Pantelimon Bucuresti - Clinica de Obstetrica Ginecologie

Obiectiv.

Evaluarea prospectiva a efectelor tratamentului cu glucocorticoizi pentru pacientele cu infertilitate prin insuficienta ovariana prematura de cauza autoimuna.

Material.Metoda.

Studiul prospectiv a inclus 8 cazuri de insuficienta ovariana prematura (2012-2014) de cauza autoimuna. Diagnosticul de insuficienta ovariana prematura a fost pus pe baza datelor clinice (amenoree), ecografice (numarul foliculilor antrali) si paraclinice (rezerva ovariana) iar etiologia autoimuna a fost sustinuta in 4 cazuri de biopsia ovariana iar in rest de asocierea cu alte afectiuni autoimune (tiroidita autoimuna, BRCE1, lupus eritematos, poliartrita autoimuna). S-a administrat in toate cazurile prednison 25mg de 4 ori pe zi 2-16 saptamani urmarind restabilirea menstruatiilor, ovulatiei si in unele cazuri initiind tratament medicamentos de stimulare a ovulatiei.

Rezultate.

In urma tratamentului s-a observat restabilirea menstruatiei spontane in 5 din cele 8 cazuri cu valori de progesteron peste 9,5nmol/l in 15 din cele 24 cicluri menstruale studiate. 21,56% din paciente au ovulat spontan in cele 4 luni de observatie. Nu s-a obtinut in acest interval nici o sarcina spontana. S-a obtinut o sarcina in urma tratamentului de stimulare medicamentoasa si in 3 cazuri s-au realizat tratamente de reproducere asistata cu obtinere de ovocite si embrioni in toate cazurile si sarcina intr-un singur caz.

Concluzii.

Insuficienta ovariana prematura de cauza autoimuna poate sa nu fie un proces ireversibil care poate beneficia de aceasta modalitate terapeutica pe termen scurt in vederea incercarii de a obtine sarcina. Tratamentul cu glucocorticoizi pe termen lung aduce mai multe neajunsuri decat beneficii.

Treatment of autoimmune premature failure

Irina Pacu, C. Ionescu, D. Gheorghiu, H. Haradja, I. Tircomnicu, Catalin Coroleuca

UMF Carol Davila Bucuresti, Emergency Clinic Hospital „Sf.Pantelimon” Bucharest - Department of Obstetrics and Gynecology

Objective

The aim of the study is to evaluate the results of glucocorticoids treatment for autoimmune ovarian failure

Material. Method.

Prospective study which included 8 cases of patients with premature ovarian failure of autoimmune etiology (2012-2014). The diagnosis criteria were clinical datas (over 4 months of amenorrhea under 40 years old), ultrasound evaluation (number of antral follicles) and laboratory datas (ovarian reserve). The autoimmune etiology was sustained in 4 cases by ovarian biopsy and in the other cases by the association with other autoimmune disorders (autoimmune thyroiditis, BRCE1, lupus erythematosus systemic, autoimmune polyarthritis). All patients had received prednisone 25 mg 4 times a day for 2-14 weeks and we evaluate spontaneous menstruations, spontaneous ovulation or after medicamentous stimulation.



Results.

We obtained spontaneous menstruation in 5 cases with progesterone values during luteal phase over 9,5nmol/l in 15 from the the 24 studied menstrual cycles. 21,56% patients have spontaneous ovulation during the 4 studied months but without any spontaneous pregnancy. We had one pregnancy after medicamentous ovulation stimulation during glucocorticoids treatment. We had 3 IVF, oocyte retrivals in all cases but only one pregnancy.

Conclusions.

Autoimmune premature ovarian failure can be a reversible disorder with some benefits from glucocorticoids treatment and medicamentous ovarian stimulation. The treatment has to be done only for short periods of time for the aim to obtain pregnancy meantime. Long term glucocorticoid treatment has more inconvenients than benefits even in these cases.





Consecintele insuficientei ovariene premature

C. Ionescu

UMF Carol Davila Bucuresti, Spitalul Clinic de Urgenta Sf Pantelimon Bucuresti

Introducere

Insuficienta ovarian premature (IOP) sau menopauza prematura este o afectiune comuna care afecteaza 1% din femeile sub 40 de ani. Exista trei criterii pentru diagnostic: amenoree de minim 4 luni, hipoestrogenism si nivelurile crescute gonadotrophine (doua niveluri serice de FSH obtinute la cel putin 1 luna in afara). Menopauza este definita ca o incetare permanenta a menstruatiei aparand, in general, la varsta de 50 de ani. Utilizarea denumirii de „menopauza prematura” pare sa descrie o stare permanenta, definitiva pentru aceste paciente cu varsta sub 40 de ani care poate induce stress si anxietate sociala, modificarea atitudinii fata de sine si un nivel scazut de sprijin social. IOP nu este menopauza prematura, deoarece aproximativ 50 % din femeile afectate au in continuare functia ovariana imprevizibila si intermitenta multi ani. Cea mai recenta terminologie folosita este „insuficienta ovariana premature” (IOP), care este mult mai sugestiva pentru paciente. Aceasta terminologie indica faptul ca unele femei prezinta o incetare completa a menstruatiei dar nu se suprapune in totalitate cu conceptul de „insuficienta foliculara”, deoarece exista anumite conditii si metode de tratament, care pot restabili temporar ovulatia si chiar sa permita conceptia. Avand in vedere ca nici un termen nu este perfect, utilizarea in continuare a IOP este cea mai buna optiune, pana la un ulterior consens international.

Fiziopatologie

Exista doua forme de insuficienta ovariana:

- insuficienta ovariana primara: atunci cand ovarul nu raspunde la semnalele hormonale trimise din alta parte a corpului cum ar fi hipotalamusul si hipofiza si aceasta este forma care este denumit in mod obisnuit insuficienta ovariana prematura;

- insuficienta ovariana secundara: hipotalamusul si hipofiza nu stimuleaza ovarele si functia ovariana ulterioara. in prezent aceasta situatie nefiind asociata IOP, fiind descrise ca probleme ovulatorii.

Par a fi implicate doua mecanisme majore in insuficienta ovariana primara:

- disfunctia foliculara atunci cand exista foliculi la nivelul ovarelor dar un proces patologic impiedica functia lor normala: mutatia receptorilor FSH sau LH, mutatia proteinei G, deficienta enzimatice (deficit izolat 17,20 - liaza, deficit de aromataza), ooforita limfocitara autoimuna (10-20 % din cazuri), foliculi de graph luteinizati;

- scaderea numarului de foliculi ovarieni ce se poate datora fie unui numar initial redus de foliculi primordiali cu o distructie accelerata a acestora fie unei cauze autoimune fie de natura toxica: numar de foliculi initial insuficient - mutatie in FOX, pierdere spontana foliculara accelerata (sindromul Turner, sindromul X fragil), gene autozomale - gena INHA (aproximativ 5 %), pierderi foliculare induse de factori mediu (expunere la 2-bromopropan), deteriorare ovariana produsa de agenti iatrogeni (chimioterapie sau radioterapie).

Simptomatologie. Diagnostic

Tulburarile menstruale. In cele mai multe cazuri starea se dezvolta dupa o pubertate normala si menstruatiei regulate. In 10 % din cazuri amenoreea este primara. Ocazional menstruatiea se poate opri brusc. Criteriile de diagnostic nu sunt foarte precis definite in prezent. Definitia cea mai frecvent utilizata necesita cel putin 4 luni de amenoree in asociere cu nivel FSH ridicat (doua valori la interval de minimum o luna) si estradiol scazut.

Simptome vasomotorii (bufeuri, transpiratii nocturne), tulburari de somn si dispareunie sunt date de privarea de estrogeni.

Diagnosticul clinic se bazeaza pe simptomatologia descrisa anterior.



Diagnosticul paraclinic biologic se bazează pe determinarea nivelului seric al FSH, prolactinei, estradiolului și tireotropinei. Dacă FSH este ridicat, repetarea evaluării ar trebui efectuată după o lună împreună cu determinarea serică a estradiolului. Determinarea rezervei ovariene este importantă deoarece ne oferă informații asupra fertilității cât și asupra caracterului permanent al insuficienței ovariene. Cel mai important marker în acest sens este hormonul anti-Müllerian. Ecografia pelvină este foarte utilă pentru aprecierea numărului de foliculi antrali și al volumului ovarian. Femeile care au o rezerva ovariană diminuată, dar cu menstruație normală și niveluri normale de estradiol poate avea afectată fertilitatea, dar este puțin probabil să prezinte simptome ale menopauzei. Multe studii arată că un număr sub 1000 foliculi pe ambele ovare echivalează cu menopauza permanentă.

Managementul IOP

Diagnosticul de insuficiență ovariană primară afectează atât starea fizică cât și emoțională a unei femei și managementul afecțiunii, în toate cazurile, trebuie să abordeze ambele probleme. Sunt foarte importante de asemenea consilierea și planing-ul familial.

Simptomatologia vasomotorie poate perturba somnul și duce la oboseală cronică. Aceste simptome sunt asociate frecvent IOP după chimioterapie sau diverse proceduri chirurgicale ardicale. Frecvența bufeurilor stăjenitoare, determinate de depleția de estrogeni, este corelată cu efecte negative, în special anxietate. Interrelația dintre bufeuri și starea psihică nu este clară, dar terapia psihotropă are un efect benefic asupra ambelor.

Deși estrogenii și agenți progestativi reduc bufeurile cu până la 90 % riscul apariției cancerului de sân este crescut la aceste paciente. Datorită diverselor interacțiuni medicamentoase între tratamentul bufeurilor și tratamentul cancerului de sân, la pacientele afectate de acest tip de cancer se poate administra venlafaxina (crește nivelul central de serotonină și noradrenalină) și gabapentina.

Terapia de substituție hormonală? este o întrebare importantă pentru pacientele cu IOP. Este evident că menopauza prematură a fost asociată cu o incidență crescută a fracturilor osoase și a mortalității datorate bolilor cardiace ischemice. Cele mai multe studii dovedesc că lipsa de progesteron și estrogen trebuie să fie suplinită, terapia de substituție hormonală trebuind continuată până când se ajunge la vârsta unei menopauze fiziologice. Estradiol transdermic are un efect limitat asupra factorilor de coagulare și este mai sigur de utilizat, având un risc mai mic de apariție a complicațiilor tromboembolice decât estrogenii administrați pe cale orală.

Asocierea estrogenului cu progestative ciclice este mai sigură, oferind protecție împotriva apariției cancerului endometrial.

Pentru femeile cu IOP care nu doresc sarcină în timpul terapiei de substituție, pilulele contraceptive și DIU sunt utile. Pentru prevenirea leziunilor osoase se recomandă administrarea de vitamina D după scheme de tratament similare celor administrate în cazul femeilor peri- și post-menopauză.

Funcția sexuală poate fi afectată de lipsa lubrifierii vaginale sau de dispareunie. Aceste cazuri pot beneficia de consiliere inclusiv informații despre crema vaginală, sau lubrefianți vaginali pe bază de silicon. Există unele studii cu un nou antagonist al receptorilor de melanocortină și anume bremelanotid care pare a fi primul afrodisiac care acționează la nivel central. Pentru cuplurile care doresc să devină părinți una din opțiuni ar fi protocoale terapeutice de restabilire temporară a funcției ovariene urmate de proceduri FIV.

Crioconservarea de țesut ovarian sau a ovocitelor pentru creștere vitro și maturare poate fi posibilă. Cu toate acestea femeile care se prezintă cu simptome de IOP vor avea, probabil, foliculi de o calitate scăzută, cu risc mare de eșec al inseminării.

Pentru pacientele cu afecțiuni autoimune există unele strategii terapeutice pentru restabilirea ovulației spontane sau medicamentoase; corticoterapia (prednison sau dexametazonă) poate restabili funcția ovariană a acestor paciente. Pe de altă parte acest tip de terapie poate avea efecte adverse grave și complicații majore cum ar fi osteonecroza soldului sau genunchiului, insuficiența suprarenală. Utilizarea glucocorticoizilor în aceste cazuri, trebuie să fie limitată la cazuri speciale, cu ooforită autoimună dovedită.



si pentru perioade scurte de timp. Toate pacientele trebuie sa fie educate cu privire la aparitia insuficientei suprarenale si trebuie supuse unei evaluari a functiei suprarenale in cazul aparitiei simptomatologiei aferente.

Boli autoimune asociate cu IOP pot fi: miastenia gravis, artrita reumatoide, lupus eritematos sistemic, tiroidita Hashimoto dar asocierea este rara si sunt necesare teste speciale pentru determinarea acestor afectiuni.

Concluzii

Diagnosticul de IOP este intotdeauna unul neasteptat si nedorit pentru cele mai multe femei, confirmarea acestuia putand fi facuta pe baza unui nivel ridicat de FSH coroborat cu un nivel scazut de estradiol, la femeile sub 40 de ani cu amenoree secundara (minim 4 luni consecutiv). Etiologia acestor dezordini este multifactoriala, factorul genetic (mutatia genetica) fiind des implicata, cea mai frecventa fiind mutatia FMR1. Aceasta se asociaza frecvent cu insuficienta suprarenala autoimuna si tiroidita autoimuna.

Tratamentul infertilitatii in IOP este dificil, sarcina spontana fiind extrem de rara. Pentru etiologia autoimuna cele mai bune rezultate se obtin cu ajutorul unui tratament imunosupresor cu glucocorticoizi pe termen scurt cu remisiuni temporare. Pentru fertilizare in-vitro (FIV) se practica stimularea ovariana cu gonadotropine. Terapia de substitutie hormonală trebuie sa fie initiata nu numai pentru simptomatologia vasomotorie neplacuta ci si pentru combaterea consecintelor pe termen lung ale menopauzei precoce. Nu exista dovezi ca insuficienta ovariana prematura devine din ce in ce mai frecventa in populatia generala, dar sigur devine o problema din ce in ce mai importanta din cauza aparitiei infertilitatii la un grup de paciente care amana obtinerea unei sarcini pana la varste inaintate.





Conduita in patologia mamara benigna

Moga M., Podasca C., Simona Banciu

Facultatea de Medicina, Universitatea Transilvania Brasov

Patologia mamara benigna reprezinta una din cele mai importante afectiuni genito-mamare feminine, atat prin frecventa, cat si prin rasunetul clinico-terapeutic si psihologic. Diferentierea benign-malign in patologia mamara are o importanta majora, si de obicei inseamna o colaborare stransa multidisciplinara: imagistica, ginecologia-chirurgia si anatomia patologica sunt implicate in diferite grade in acest proces. Acesta prima etapa in managementul patologiei mamare este uneori foarte dificil de finalizat prin metode neinvazive, abordul chirurgical avand uneori atat rol diagnostic cat si terapeutic.

Lucrarea de fata prezinta atat algoritmul de diagnostic al tumorilor mamare cat si managementul terapeutic al celor mai frecvente entitati patologice mamare benigne: chistul mamar solitar, mastoza fibrochichistica, fibroadenomul mamar, tumora filoda, papilomul intraductal, necroza grasoasa a sanului

Diferentierea anatomo-patologica a entitatilor clinice este a doua etapa cronologica intr-o abordare ce se doreste a fi cat mai corecta si eficienta. A treia etapa in conduita o reprezinta tratamentul: ne-hormonal, hormonal si/sau chirurgical ce trebuie adaptat fiecarei entitati clinico-patologice.

Cuvinte-cheie: boala benigna a sanului, diagnostic paraclinic, tratament individualizat





Breast pathology in pregnancy and lactation

Cristina Vasiliu, Oana Visan, Gabriela Danilet, Simona Albu

Department of Obstetrics and Gynecology SUUB, UMF Carol Davila Bucharest

Evaluation of the pregnant and lactating patients who present with a breast problem is challenging. The majority of breast disorders in pregnant patients are the same as those in nonpregnant patients.

Physiologic changes of the breast, occurring in response to rising hormone levels during pregnancy, result in increased volume and firmness of the breast and diffusely increased parenchymal density. As a result, the physical examination of the gravid breast can be challenging. Nevertheless, physical examination of a symptom in this patient population is important and can direct the imaging evaluation.

During lactation, the major problems encountered often are part of a spectrum of inflammatory and infectious complications.

The majority of breast masses exist before pregnancy but may present as an enlarging or newly painful mass as they respond to pregnancy-associated hormonal changes. Pregnancy-associated masses are usually discovered by patient self-examination, and the clinician should proceed to fine-needle aspiration or biopsy, rather than mammography, which has poor sensitivity during pregnancy and lactation because of increased breast density. Management of a new breast mass in pregnancy should maximize diagnostic accuracy and minimize the chances of missing cancer.

Bloody nipple discharge is present in up to 20 % of pregnant patients and up to 15 % of lactating individuals. Pathologic nipple discharge, is usually unilateral and arises from one duct orifice. Some of women presenting with pathologic nipple discharge will have breast cancer, usually invasive ductal carcinoma. Furthermore, nipple discharge may be the only sign of malignancy. However, the most common mass associated with pathologic nipple discharge is a benign intraductal papilloma.

Pregnancy-associated breast cancer is a rare but important phenomenon, because there is the potential for considerable delay in diagnosis and treatment in the pregnant or lactating patient. All breast symptoms in the pregnant patient, but particularly palpable masses, should be carefully evaluated with physical examination and initial diagnostic ultrasound. Mammography with abdominal shielding may safely be used throughout pregnancy without harm to the fetus but may be reserved for evaluation of suspicious lesions detected at initial diagnostic.

Although ultrasound may characterise the finding in many cases, mammography and even MRI may have a role in the management of these patients.





Breast's benign pathology

P. Chitulea, Gabriela Paina, Ioana Tichila, R. A. Gherai

Universitatea din Oradea, Spitalul Clinic Judetean si de Urgenta Oradea, Stationar III, Sectia Clinica OB II

ABSTRACT

Of the many problems women are facing, an important category is represented by breast diseases, as they constitute a major reason for physical and psychological discomfort at the same time. Changes in the breast are common during a woman's life. Due to the risks they pose, both self palpation and regular specialized medical inspections are recommended.

Since breast pathologies arise from puberty to old age, a large majority of them are considered to be results of inherent hormonal changes (specific to puberty, gestation, menopause, etc.). But there are also other risk factors, determinants or contributing to certain diseases. In this connection we may recall, unassuming exhaustive, diet, alcohol, smoking, overexposure to ultraviolet, breast trauma, contraceptives for long periods (over 10 years) before the first pregnancy, first childbirth after 30 years in age, etc.

This study includes a number of 33 patients, hospitalized in the January 2005 – February 2014 period in the Obstetrics and Gynecology Hospital Oradea with benign breast tumors. It also presents their distribution by age groups and by histopathological examination results, surgical technique and their situation according to the required hospitalization period.

Patologia benigna a sanului

P. Chitulea, Gabriela Paina, Ioana Tichila, R. A. Gherai

Universitatea din Oradea, Spitalul Clinic Judetean si de Urgenta Oradea, Stationar III, Sectia Clinica OB II

REZUMAT

Din multitudinea problemelor cu care se confrunta femeile, o categorie importanta este reprezentata de afectiunile sanului, acestea constituind un factor major de discomfort fizic si psihic in acelasi timp. Modificarile la nivelul sanului sunt frecvente pe parcursul vietii unei femei. Datorita riscurilor pe care acestea le prezinta, este recomandata atat autopalparea, cat si efectuarea controlului medical periodic de specialitate.

Intrucat patologiile mamare apar de la pubertate pana la batranete, o mare parte a acestora sunt considerate a fi rezultate ale unor modificari hormonale inerente (specifice pubertatii, gestatiei, menopauzei, etc). Exista insa si alti factori de risc, determinanti sau favorizanti pentru anumite afectiuni. In acest sens putem aminti, fara pretentii exhaustive, alimentatia, alcoolul, fumatul, expunerea indelungata la ultraviolete, traumatismele mamare, anticonceptionale pe perioade indelungate (peste 10 ani) inainte de prima sarcina, nasterea primului copil dupa 30 de ani, etc.

Prezentul studiu cuprinde un numar de 33 de paciente, internate in perioada ianuarie 2005 – februarie 2014 in Spitalul Clinic de Obstetrica-Ginecologie Oradea cu tumori benigne ale sanului. Prezinta, de asemenea, distributia acestora pe grupe de virsta si in functie de rezultatul examenului histopatologic, tehnica operatorie si situatia in functie de durata de spitalizare necesara.



Diffuse mastopathy in polycystic ovarian syndrome

Lorena Dijmarescu¹, Smaranda Cotarcea², Cristina Stefanescu², Simona Frasie³, Magda Manolea¹, Liliana Novac¹

1 - University of Medicine, Craiova

2 - Filantropia Hospital, Craiova

3 - Endolife, Craiova

Introduction

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the commonest endocrine disorder affecting women of reproductive age.

Material and method

The initial study considered 173 women with menstrual disorders: bradimenhoree, spanimenhoree. Imaging examination raised polycystic ovaries suspicion in 89 women, endocrine and serologically diagnosis confirmed in 87 patients.. The current study took into consideration 87 patients with PCOS, aged between 19 and 29 years.. Confirmation of the PCOS diagnosis was made after interdisciplinary consultation and confirmed its with specific hormonal profile.

Results and discussion

The sequence of diagnostic included a complete endocrinological examination with breast ultrasound. Following this type of ultrasound were diagnosed 63 cases of fibroconjunctiv breast changes with cystic formations between 4 and 20 mm, disseminated predominantly in the upper quadrants of mammary glandular area, 54 patients had ductal ectasia up to 5 mm. Elastography score was maximum 3 in 12 cases, the other cases showing elastography score 1 and 2. Conservative therapy was established interdisciplinary, less two cases that required cystic puncture aspiration.

Conclusions

PCOS can often accompany changes of breast ultrasound in the hipoprogesteronic and hyperprolactinemia context.





Impactul hipertiroidismului matern asupra Sistemului Biologic Tranzitoriu Gestational

Impact of Maternal Hyperthyroidism in the Gestational Biologic Transitory System

C. Berceanu¹, Sabina Berceanu¹, Karina Bighea², Loredana Ciurea²

1 - Disciplina Obstetrica-Ginecologie, UMF Craiova

2 - Clinica II Obstetrica-Ginecologie, Spitalul Clinic Universitar de Urgenta Nr. 1 Craiova

Este cunoscut faptul ca in primele 10-12 saptamani gestationale, fatul este dependent de productia hormonilor tiroidieni materni. Hipertiroidismul matern, latent sau manifest, este adeseori prezent anterior starii de gestatie, de multe ori subdiagnosticat si frecvent ignorat.

Principalele entitati patologice implicate in morbiditatea gravidica si infertilitate, datorate hipertiroidismului sunt: Boala Graves, Gusa nodulara toxica, Adenomul toxic tiroidian, Tiroidite diverse, Carcinomul folicular tiroidian, Tireotxicoza gestationala, Mola hidatiforma si nu in ultimul rand hipertiroidismul iatrogen.

Impactul hipertiroidismului matern asupra Sistemului Biologic Tranzitoriu Gestational se reflecta prin: risc crescut de avort, nastere prematura, decolare de placentă, preeclampsie si moarte fetala in utero, hemoragii in postpartum, insuficienta cardiaca pe de o parte, iar pe de alta parte, prin morbiditate fetala, ce implica: tahicardie fetala, feti mici pentru varsta gestationala, prematuritate, posibile malformatii congenitale sau tireotxicoza fetala.

Diagnosticul se incadreaza in liniile clasice ale simptomatologiei generate de excesul de hormoni tiroidieni: nervozitate si iritabilitate, transpiratii excesive, intoleranta la caldura, palpitatii, tremor al extremitatilor, scadere ponderala, oboseala, modificari ale somnului, fotofobie, cresterea in volum a glandei tiroide, insomnie, modificari ale tranzitului intestinal.

Lucrarea are drept scop evaluarea sistematica si reliefaarea celor mai importante aspecte privind impactul hipertiroidismului matern asupra Sistemului Biologic Tranzitoriu Gestational, ca si profil etiopatogenic distinctiv al reproducerii umane in relatie cu patologia tiroidiana.

It is known that in the first 10 to 12 gestational weeks, the foetus is dependent on maternal thyroid hormone production. Maternal hyperthyroidism, latent or active, is often present before the state of gestation, many times underdiagnosed and frequently ignored.

The main pathological entities involved in the morbidity of pregnant women and the infertility due to hyperthyroidism are Graves' disease, toxic nodular goitre, thyroidal toxic adenoma, various thyroid, thyroid follicular carcinoma, gestational thyrotoxicosis, hydatidiform mole and not least iatrogenic hyperthyroidism.

The impact of maternal hyperthyroidism on Gestational Biological Transitory System reflects through: increased risk of miscarriage, premature birth, placenta detachment, pre-eclampsia and foetal death in utero, postpartum haemorrhage, cardiac failure on the one hand, and foetal morbidity foetal that implies foetal tachycardia, small fetuses small for their gestational age, prematurity, possible birth defects or foetal thyrotoxicosis on the other hand.

The diagnosis falls within the classic lines of the symptoms caused by thyroid hormones excess: nervousness and irritability, excessive sweating, heat intolerance, palpitations, tremor of extremities, weight loss, fatigue, changes in sleep, photophobia, increase in volume of the thyroid gland, insomnia, changes in bowel habits.

This paper aims to assess systematically and highlight the most important aspects of the impact of maternal hyperthyroidism in the Gestational Biologic Transitory System as an etiopathogenic distinctive profile of human reproduction in relation to thyroid pathology.



Hipotiroidia în sarcina

Sef Lucr. Dr. A. Ghemigian^{1,2}, Dr. E. Petrova¹, Dr. N. Dumitrescu¹, Dr. M. Olaru¹, Dr. I. Popescu¹

1 - Institutul National de Endocrinologie "C.I. Parhon", Bucuresti

2 - Universitatea de Medicina si Farmacie "Carol Davila", Bucuresti

Rezumat

Se constata hipotirodie la un procent de pana la 3% din totalul sarcinilor. Importanta practica a acestei probleme este deosebita deoarece managementul inadecvat al acestei situatii poate avea efecte negative asupra sarcinii si nou-nascutului. Etiologia hipotiroidiei din sarcina este aceeaasi ca la restul pacientilor: tiroidita cronica autoimuna si deficitul de iod. Tratamentul de electie este levotiroxina, utilizata in sarcina in doze fiind mai mari decat in mod obisnuit. Administrarea corecta se face respectand o pauza de 30 de minute intre administrarea preparatului si ingestia de alimente sau suplimente nutritive. Ca si in afara sarcinii, dozarea TSH-ului este metoda cea mai sensibila de evaluare a statusului tiroidian. De regula, dupa nastere este necesara reducerea dozei de levotiroxina. Paciente care prezinta anticorpi antitiroidieni sunt expuse riscului de tiroidita postpartum.

Cuvinte cheie: sarcina, hipotiroidie, risc matern si fetal, levotiroxina





The risk of premature delivery on pregnant women with hypothyroidism

Magda Manolea¹, Lorena Dijmarescu¹, Liliana Novac¹, Bogdan Voinea¹, Gina Spataru², Adriana Tudor²

1 - UMF Craiova

2 - Clinical Municipal Hospital Filantropia Craiova

Hypothyroidism is associated with adverse effects on pregnancy and fetal outcomes, with an increased rate of pregnancy loss, recurrent miscarriage, and preterm delivery.

The objective of the present study was to evaluate the thyroid status in pregnancy and the influence of hypothyroidism on the term of delivery.

Our study included 1882 pregnant women that delivered in the Filantropia Maternity, Craiova from 10.01.2013 to 10.01.2014. We divided them in two groups according to the gestational age at the time of delivery (before or after 32 weeks) and we identified the pregnant women with hypothyroidism detected before or during the pregnancy.

From all the 1882 deliveries, 216 (11,47%) were premature: 41(18,98%) before 32 weeks and 175 (81,02%) after 32 weeks. In 49 cases, the pregnant women were diagnosed with hypothyroidism (2,60%); 13 of them had premature delivery (26,53%): 8 cases(61,53%) before 32 weeks and 5 cases(38,46%) after 32 weeks.

Among the pregnant women with hypothyroidism the percentage of premature deliveries before 32 weeks was significantly higher comparing to the deliveries after 32 weeks, while in the rest of the cases without hypothyroidism the percentages were reversed.

In conclusion, the hypothyroidism during pregnancy is associated with an increased rate of preterm delivery, especially before 32 weeks.





The Quantitative Ultrasound Report at Heel in women of 40-49 years versus women of 50-59 years: some differences?

M. Carsote^{1,2}, V. Radoi¹, A. Mihai², A. Geleriu², C. Capatana^{1,2}, D. Paun^{1,2}, C. Poiana^{1,2}

1 - "Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, Department of Endocrinology, Bucharest, Romania

2 - "C.I. Parhon" National Institute of Endocrinology, Department of Pituitary and Neuroendocrine Diseases, Bucharest, Romania

Introduction

Heel Quantitative Ultrasound (QUS) is a method of fracture risk assessment, useful because of economic aspects. The most interesting population to study is the young population in menopause.

Aim

We analyze the QUS profile in 2 different decades of life in menopausal women.

Material and Method

This is a cross-sectional study in women between 40 and 60 years of life who were not previously treated for osteoporosis. The study was performed in "C.I. Parhon" National Institute of Endocrinology, Bucharest. QUS report was based on GE Achilles Insight. The statistic tests used SPSS 21 (statistical significance at $p < 0.05$).

Results

The women were enrolled in group 1 between 40 and 49 years of life ($N=45$, mean age of 46.2 years), and group 2 between 50 and 59 years ($N=161$, mean age of 54.2 years). The stiffness index (the parameter directly provided by Achilles) was 84 ± 21.06 (53-135), respective 81.71 ± 17.9 (46-133). The r correlation coefficient between stiffness index and age (years) was 0.09, respective -0.06 ($p=NS$). The stiffness index difference between the groups was $p=0.3$.

Conclusion

Based on our observations, the QUS report is not statistically significant different between the menopausal women included in groups based fifth and sixth decade of life.

Raportul ultradensitometric calcanean la femeile intre 40-49 ani versus cele intre 50-59 ani: exista diferente?

M. Carsote^{1,2}, V. Radoi¹, A. Mihai², A. Geleriu², C. Capatana^{1,2}, D. Paun^{1,2}, C. Poiana^{1,2}

1. Universitatea de Medicina si Farmacie "Carol Davila", Departamentul de Endocrinologie, Bucuresti, Romania

2. Institutul National de Endocrinologie "C.I. Parhon", Departamentul de Sectia de Patologie Hipofizara si Neuroendocrina, Bucuresti, Romania

Introducere

Ultradensitometria calcaneană (QUS) este o metoda de evaluare a riscului de fractura, utila din ratiuni economice. Cea mai interesanta populatie de studiat este populatia tanara in menopauza.

Scop

Sa analizam profilul QUS la 2 decade diferite de varsta la femei in menopauza.

Material si Metoda

Este un studiul transversal la femeile intre 40 si 60 de ani care nu au fost tratate anterior pentru osteoporoza.



Studiul a fost efectuat în Institutul National de Endocrinologie "C.I. Parhon", Bucuresti. Raportul QUS s-a bazat pe un dispozitiv GE Achilles Insight. Analiza statistica a folosit SPSS 21 (semnificativ statistic la $p < 0.05$).

Rezultate

Pacientele au fost înrolate în grupul 1 între 40 și 49 ani ($N=45$, medie de 46.2 ani) și grupul 2 între 50 și 59 ani ($N=161$, medie 54.2 ani). Indicele stiffness index (furnizat direct de Achilles) a fost 84 ± 21.06 (53-135), respectiv 81.71 ± 17.9 (46-133). Coeficientul de corelație r dintre indicele stiffness și vârsta (ani) a fost 0.09, respectiv -0.06 ($p=NS$). Diferența dintre indicele stiffness dintre grupe a fost $p=0.3$.

Concluzie

Bazat pe observațiile noastre, rezultatele QUS nu diferă semnificativ statistic între femeile în menopauză din grupele considerate în funcție de decada cinci și șase de viață





The FRAX Report in women: the first versus the second decade after menopause

M. Carsote^{1,2}, V. Radoi¹, R. Dusceac², A. Dumitrascu², C. Capatana^{1,2}, R. Trifanescu^{1,2}, I. Virtej³, C. Poiana^{1,2}

1 - "Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, Department of Endocrinology, Bucharest, Romania

2 - "C.I. Parhon" National Institute of Endocrinology, Department of Pituitary and Neuroendocrine Diseases, Bucharest, Romania

3 - Private Practice, Trikala, Greece

Introduction

FRAX is a new tool in fracture risk assessment with data for Romanian population since 2011. The population in menopause constantly needs the fracture risk evaluation, preferable with low cost tools.

Aim

We analyze the FRAX profile in first two decades after menopausal.

Material and Method

This is a transversal study in women with no previously specific therapy for osteoporosis. The study was performed in "C.I. Parhon" National Institute of Endocrinology, Bucharest. The inclusion criteria were at least 12 months since last menstruation and the exclusion criteria was hormonal replacement therapy. The statistic tests used SPSS 21 (statistical significance at $p < 0.05$).

Results

The women were enrolled in group 1 between 1 and 10 years since menopause ($N=268$), and group 2 between 11 and 20 years ($N=160$). The 4 type of FRAX risk were: major osteoporotic fracture (MOF) risk (without DXA) of 3.2 ± 1.4 (ranges 1.4-11), respective 5 ± 2.3 (1.7-17); MOF with DXA of 3.5 ± 2.2 (ranges 1.5-18) vs. 4.8 ± 3.3 (1.8-22); hip fracture risk (HF) without DXA of 0.5 ± 0.5 (0.1-3.7) vs. 1.2 ± 1.1 (0.1-8.2), HF with DXA of 0.7 ± 0.6 (0.1-9.6) vs. 1.2 ± 1.2 (0.1-16). The differences between each type of risk in group 1 and 2 were SS. The r correlation coefficient between years of menopause and MOF (-DXA) was: 0.6 ($p < 0.0005$) vs. 0.1 ($p = 0.04$); MOF (+DXA) 0.2 ($p < 0.0005$) vs. 0.1 ($p = 0.4$); HF (-DXA) 0.6 ($p < 0.0005$) vs. 0.2 ($p < 0.006$); HF (+DXA) 0.2 ($p < 0.0005$) vs. 0.1 ($p = 0.1$).

Conclusion

Based on our observations, the FRAX risk is statistically significant different between the first and second decade of years since menopause, but the correlation itself between the 10-year estimated risk and years in menopause is stronger in first decade.

Raportul FRAX la femei: prima versus a doua decada de ani in menopauza

M. Carsote^{1,2}, V. Radoi¹, R. Dusceac², A. Dumitrascu², C. Capatana^{1,2}, R. Trifanescu^{1,2}, I. Virtej³, C. Poiana^{1,2}

1 - Universitatea de Medicina si Farmacie "Carol Davila", Departamentul de Endocrinologie, Bucuresti, Romania

2 - Institutul National de Endocrinologie "C.I. Parhon", Sectia de Patologie Hipofizara si Neuroendocrina, Bucuresti, Romania

3 - Clinica Privata Trikala, Grecia

Introducere

FRAX e un instrument nou in aprecierea riscului fractural, datele pentru Romania fiind disponibile din 2011. Populatia in menopauza necesita constant evaluarea riscului de fractura, preferabil cu costuri reduse.



Scop

Sa analizam profilul FRAX in primele 2 decade in postmenopauza.

Material si Metoda

E un studiu transversal la femei in menopauza fara terapie anterioara pentru osteoporoza. Studiul s-a desfasurat la Institutul National de Endocrinologie "C.I. Parhon" din Bucuresti. Criteriul de includere a fost minim 12 luni de la ultima menstruatie si criteriul de excludere a fost terapia hormonală de substitutie. Teste statistice au folosit SPSS 21 (semnificativ statistic la $p < 0.05$).

Rezultate

Pacientele au fost inrolate in grupa 1 intre 1 - 10 ani in menopauza (N=268) si grupa 2 intre 11 si 20 ani in menopauza (N=160). Cele 4 tipuri de risc conform FRAX au fost: risc de fractura osteoporotica majora (MOF) fara DXA de 3.2 ± 1.4 (intre 1.4-11), respectiv 5 ± 2.3 (1.7-17); MOF cu DXA of 3.5 ± 2.2 (1.5-18) vs. 4.8 ± 3.3 (1.8-22); risc de fractura de sold (HF) fara DXA de 0.5 ± 0.5 (0.1-3.7) vs. 1.2 ± 1.1 (0.1-8.2), HF cu DXA de 0.7 ± 0.6 (0.1-9.6) vs. 1.2 ± 1.2 (0.1-16). Diferentele intre fiecare tip de risc au fost semnificative statistic intre cele 2 decade. Coeficientul de corelatie r intre anii in menopauza si MOF (-DXA) a fost: 0.6 ($p < 0.0005$) vs. 0.1 ($p = 0.04$); MOF (+DXA) 0.2 ($p < 0.0005$) vs. 0.1 ($p = 0.4$); HF (-DXA) 0.6 ($p < 0.0005$) vs. 0.2 ($p < 0.006$); HF (+DXA) 0.2 ($p < 0.0005$) vs. 0.1 ($p = 0.1$).

Concluzie

Bazat pe observatiile noastre, riscul estimat conform modelului FRAX e statistic semnificativ diferit intre prima si a doua decada de ani in menopauza dar corelatia in sine intre anii in menopauza si riscul apreciat pe 10 ani e mai puternica in prima decada.





Tratamentul modern al fibromului uterin

Dumitrascu M.C., Elena Simona Albu, Ruxandra Albu, Diana Mihai, Natalia Vintilescu, Nenciu G.C., Vasilescu S.L., Vartej P.

Spitalul Universitar de Urgenta Bucuresti

Clinica Obstetrica Ginecologie

Fibromul reprezinta o afectiune benigna feminina, din ce in ce mai des intalnita. Poate fi complet asimptomatic sau poate afecta sanatatea pacientei in diferite grade. Histerectomia a fost mult timp singura metoda terapeutica insa, fiind un tratament radical ce afecta calitatea vietii pacientelor, in special celor aflate la varsta reproductiva, noi tehnici terapeutice ce conserva fertilitatea au fost introduse.

Acest articol reprezinta o sinteza a tehnicilor moderne de tratament a fibroamelor uterine, luand in calcul avantaje si dezavantaje, privind atat ratele de success cat si ratele de recidiva.

Histerectomia, miomectomia, embolizarea selectiva a arterelor uterine, terapia cu ultrasunete focalizata ghidata prin rezonanta magnetica, ablatia de endometru, DIU cu levonogestrel, ablatia cu radiofrecventa laparoscopica, precum si metode terapeutice medicale precum utilizarea de modulatori ai receptorilor de progesterone sunt luate in discutie.

Intr-o lume medicala aflata in continua evolutie este esentiala informarea pacientelor asupra alternativelor terapeutice existente, etic fiind ca femeia sa ia parte constienta si bine consiliata la procesul de decizie asupra tratamentului ce o va viza. Pentru a putea prezenta pertinent avantajele si dezavantajele existente este necesara o informare continua asupra progreselor privind patologia ginecologica feminina, prezervarea fertilitatii fiind un subiect mult discutat in ultimul deceniu.





Senescenta ovariana - noi perspective biologice

Prof. Dr. Liliana Novac, As. Univ. Dr. Lorena Dijmarescu, As. Univ. Dr. Magda Manolea, As. Univ. Dr. B. Voinea, Dr. Gina Spataru, Dr. Ioana Camen

Universitatea de Medicina si Farmacie, Craiova - Departamentul Obstetrica Ginecologie

Scop

Acest review detaliaza evolutiile recente in intelegerea biologiei si a mecanismelor care stau la baza imbatranirii ovariene si implicatiile acesteia in fertilitate si problemele de sanatate.

Metode

S-au folosit bibliotecile on-line, unde s-au cautat studii clinice si biologice relevante, folosind cuvinte cheie si termeni MeSH ierarhici. Am identificat si ne-am axat pe subiecte-cheie in care am constatat ca au existat progrese relevante clinic in intelegerea senescentei ovariene, utilizand si studiul nostru despre rezerva ovariana.

Rezultate

Variabilitatea imbatranirii ovariene este evidenta datorita variatiei mari a varstei de instalare a menopauzei. Identificarea femeilor la care rezerva ovariana este sever scazuta si nu corespunde varstei, este relevanta clinic. Acest review se concentreaza asupra mecanismelor care stau la baza imbatranirii ovariene si am luat in discutie, de asemenea, posibillii factori cauzali care contribuie la imbatranirea ovariana. In ciuda rapoartelor recente ale existentei potentiale a celulelor stem care pot fi folosite pentru a restabili foliculii primordiali si prin aceasta, rezerva de ovocite, interventiile terapeutice in imbatranirea sistemului reproductiv feminin, in prezent, raman limitate.

Concluzii

Cunoasterea mecanismelor de imbatranire ovariana poate imbunatati prevenirea insuficientei ovariene premature





Procesul de atrezie foliculara ca fenomen de baza al senescentei ovariene

Vasilica Bausic, Coroleuca Ciprian, Stanculescu Ruxandra

Spitalul Clinic de Urgenta "Sf. Pantelimon", Bucuresti

Universitatea de Medicina si Farmacie "Carol Davila", Bucuresti

Procesul de imbatranire ovariana incepe inca din viata intrauterina. In luna a VI a exista in ambele ovare cca 6 milioane de foliculi ovarieni (ovocite de ordinul I). Din acestea la nastere raman doar 400.000. Atrezia foliculara are loc ori de cate ori se modifica profilul hormonal al organismului: la nastere este cea mai mare pierdere de foliculi atat pentru organismul matern cat si pentru noul nascut de sex feminin, intrarea la pubertate, intrarea la menopauza, orice sarcina care este dusa sau nu la bun sfarsit.

Atrezia foliculara se face diferentiat in functie de folicul. Foliculii mici dispar complet. Foliculii mari involueaza prin disparitia ovocitului. Locul acestuia este luat de zona pellucida care se ingroasa si se faldureaza, granuloasa foliculara degenereaza, celulele tecale se hipertrofiazasi se desprind localizandu-se in corticala ovarului si formand glanda interstitiala ce va secreta hormoni sexosteroizi.

Cuvinte cheie: atrezie folicurara, imbatranire ovariana, ovocit de ordinul I

Follicular atresia as a basic phenomenon of the ovarian senescence

Vasilica Bausic, Coroleuca Ciprian, Stanculescu Ruxandra

St. Pantelimon Clinical Emergency Hospital, Bucharest, Romania

University of Medicine "Carol Davila", Bucharest, Romania

The process of ovarian senescence starts from the intrauterine life. There are 6 million follicles (primary oocyte) in both of the ovaries in the sixth month of pregnancy. At birth there will be just 400.000. Follicular atresia happens when the hormonal profile of the organism changes. The biggest follicular lose takes place at birth, both in the organism of the mother and also in the organism of the female new born. Other important follicular atresia: at puberty, at menopause or during any pregnancy.

Follicles undergo differently follicular atresia depending on their type. Small follicles disappear completely. The bigger follicles regress and their oocytes disappear. Their place is taken by the zona pellucida which thickens and plaits, the granulosa cells which will degenerate and stromal cells (the inner layer or theca interna), which will increase in size and develop characteristics of the interstitial cells and begin to secrete sexosteroid hormones.

Key words: follicular atresia, ovarian senescence, primary oocyte





Fertility and ovarian aging

Denisa Marina Protopopescu, Erna Stoian, Florin Anca, Petrache Vartej

ABSTRACT

The trend to delay birth of the first child until the age at which female fecundity or reproductive capacity is lower has increased the incidence of age-related infertility. The trend and its consequences have also stimulated interest in the possible factors in the female and the male that may contribute to the decline in fecundity with age. Are there factors that can predict fecundity? and in the consequences future ability to achieve pregnancy and childbirth. In the female, the number of oocytes decreases with age until the menopause. Oocyte quality also diminishes, due in part to increased aneuploidy because of factors such as changes in spindle integrity. Although older male age affects the likelihood of conception, abnormalities in sperm chromosomes and in some components of the semen analysis are less important than the frequency of intercourse. Age is as accurate as any other predictor of conception with assisted reproductive technology. The decline in fecundity becomes clinically relevant when women reach their mid-30s, when assisted reproduction treatment try to compensate for the decline in fecundity associated with delaying attempts at conceiving. Pregnancies among women aged >40 years are associated with more non-severe complications, more premature births, more congenital malformations and more interventions at birth.



Thyroid Autoimmune Disease During Pregnancy – 1-year prospective study

Ioana Bodescu, Ioana Vasiliu, Alina Daniela Fadur, Cristina Preda,
Maria-Christina Ungureanu, Cristina Cristea, Letitia Leustean, Simona Mogos,
Voichita Mogos, Carmen Vulpoi

Department of Endocrinology, University of Medicine and Pharmacy “Gr.T.Popa” Iasi

Introduction

Thyroid disorders are some of the most common endocrine diseases that occur in pregnancy and often associate the impairment of thyroid function. Both hypothyroidism and hyperthyroidism increase the risk of pre-eclampsia, miscarriage, premature birth and can lead to intrauterine growth retardation for the fetus.

Material and Methods

We performed 1-year prospective study on thyroid function and thyroid autoimmune disease in pregnant women. Between January 2013 – January 2014, 210 women were examined, 60 pregnant (group 1), 150 not-pregnant (group 2), age-matched at a mean 29 years, with thyroid autoimmune disease newly diagnosed or already in treatment. Clinical data, functional and morphological parameters of the thyroid were assessed.

Results and Discussions

Hypothyroidism either subclinical or manifest was not associated with negative events during pregnancy in our patients. The most frequent impairment of the thyroid function was subclinical hyperthyroidism, 70% of which associated high titers of anti-thyroid antibodies. Manifest hyperthyroidism was present either in the context of autoimmune thyroiditis or in Basedow's disease. Two pregnant women with severe hyperthyroidism (6.7% of the 28 women with Basedow disease) had a miscarriage, despite the achievement of euthyroidism.

Bolile tiroidiene autoimune in timpul sarcinii - studiu prospectiv

Ioana Bodescu, Ioana Vasiliu, Alina Daniela Fadur, Cristina Preda,
Maria-Christina Ungureanu, Cristina Cristea, Letitia Leustean, Simona Mogos,
Voichita Mogos, Carmen Vulpoi

Universitatea de Medicina si Farmacie “Gr.T.Popa” Iasi, Departamentul de Endocrinologie

Introducere

Afectiunile tiroidiene asociate cu alterarea functiei tiroidei sunt unele dintre cele mai frecvente boli endocrine care apar in timpul sarcinii. Atat hipotiroidismul cat si hipertiroidismul cresc riscul de pre-eclampsie, avort spontan, nastere prematura si pot determina retard de crestere intrauterina a fatului..

Materiale si metode

Am efectuat un studiu prospectiv pe o perioada de un an, asupra functiei tiroidiene si afectarii autoimune tiroidiene la femeile gravide. In perioada ianuarie 2013 - ianuarie 2014, 210 de femei au fost examinate, 60 gravide (grup 1), 150 femei de varsta fertila (grupul 2), cu o medie de 29 de ani, paciente deja diagnosticate cu afectare autoimuna a functiei tiroidiene sau cazuri nou-diagnosticate. Datele clinice, parametrii functionali si morfologici ai tiroidei au fost evaluati.

Rezultate si discutii

Hipotiroidismul, subclinic sau manifest, nu s-a asociat cu evenimente negative la pacientele noastre gravide. Cea mai frecventa afectare a functiei tiroidiene a fost hipertiroidismul subclinic, 70% asociind titruri mari ale anticorpilor antitiroidieni. Hipertiroidismul manifest a fost prezent fie in contextul tiroiditei autoimune, fie al bolii Basedow. Doua dintre femeile insarcinate cu hipertiroidism sever (6,7 % din cele 28 de femei cu boala Basedow), au suferit un avort spontan, in pofida atingerii unui status eutiroidian.



The utility of screening for postpartum thyroiditis

Diana Paun, Rodica Petris, Mara Carsote, Elena Bobeica, Alexandra Banica, Catalina Poiana

C. I. Parhon National Institute of Endocrinology, Bucharest

Postpartum thyroiditis is a clinically heterogeneous disorder with important clinical consequences. These include the symptoms the mother experiences, the negative impact of hypothyroidism on fertility, the effect of hypothyroxinemia or elevated TSH levels on intellectual development of the unborn child in a subsequent pregnancy, the increased miscarriage rate in women with subclinical hypothyroidism and the undetected hypothyroidism.

Postpartum hypothyroidism may occur in many as 10% of women with positive antimicrosomal antibodies (Stagnaro-Green).

This argues for prenatal assessment for the presence of antibody titres and postpartum assessment of thyroid function in women with significant thyroid peroxidase antibodies.

Antithyroid peroxidase antibody is the best available screening tool for postpartum thyroiditis but controversy surrounds whether or not to screen for the disease what the optimal strategy should be. Universal screening was recommended based on the fact that the treatment of postpartum thyroiditis would improve maternal quality of life. The argument against screening is the lack of consensus regarding an optimal screening strategy. The American Association of Clinical Endocrinologist recommends postpartum screening in women known to have high titers of thyroid peroxidase antibody. TSH measurements in the postpartum at 6 and 9 month will identify women who have developed postpartum thyroiditis. Other autors recommend selective screening for women at high risk for postpartum thyroisitis, respectively, women with type 1 diabetes mellitus, a prior episode of postpartum thyroiditis, a history of thyroid peroxidase antibody-positive or a prior miscarriage (Stagnaro-Green).

References:

1. Amino N, Tada H, Hidaka Y, Crapo L, Stagnaro-Green A 1999 Therapeutic controversy. Screening for postpartum thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab 84:1813-1821
2. Gharib H, Cobin RH, Dickey RA 1999 Subclinical hypothyroidism during pregnancy: position statement from American Association of Clinical Endocrinologists Endocrine Pract 5: 367-368

Utilitatea screeningului pentru tiroidita postpartum

Diana Paun, Rodica Petris, Mara Carsote, Elena Bobeica, Alexandra Banica, Catalina Poiana

Institutul National de Endocrinologie C.I.Parhon, Bucuresti

Tiroidita postpartum este o afectiune caracterizata prin varietate de expresii clinice dar cu consecinte clinice importante. Acestea includ: simptomatologia polimorfa resimtita de mama, impactul negativ al hipotiroidismului pe fertilitate, efectele hipotiroxinemiei sau a nivelurilor crescute de TSH asupra dezvoltarii intelectuale a copilului intr-o viitoare sarcina, cresterea ratei de avort la femeile cu hipotiroidism subclinic sau persistenta hipotiroidismului nedetectat.

Hipotiroidismul postpartum poate apare la 10% dintre femeile purtatoare de titruri mari de anticorpi antitiroidieni. Aceasta ar putea constitui un argument pentru efectuarea evaluarii prenatale a profilului imun al femeii gravide si a evaluarii functiei tiroidiene la gravidele cu titruri semnificativ crescute de anticorpi antiperoxidaza tiroidiana.

Anticorpii antiperoxidaza tiroidiana reprezinta testul de screening recomandat pentru tiroidita postpartum dar la acest moment exista controverse atat privind necesitatea dozarii acestor anticorpi cat si asupra strategiei terapeutice de urmat. Sunt autori care recomanda testarea universala pornind de la constatarea ca terapia tiroiditei postpartum amelioreaza calitatea vietii femeii. Argumentul impotriva efectuarii



screeningului este lipsa unui consens privind strategia de screening. Asociatia Americana a Endocrinologilor Clinicieni recomanda screening la femeile cunoscute cu antecedente de titruri mari de ATPO. Masurarea TSH la 6 si 9 luni postpartum identifica femeile care vor dezvolta tiroidita autoimuna. Alti autori recomanda screening selectiv la femei diabetice, la cele cu antecedente de tiroidita postpartum, la femeile cu titruri crescute de ATPO sau cu antecedente de avort spontan (Stagnaro-Green).

Bibliografie:

1. Amino N, Tada H, Hidaka Y, Crapo L, Stagnaro-Green A 1999 Therapeutic controversy. Screening for postpartum thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab 84:1813-1821
2. Gharib H, Cobin RH, Dickey RA 1999 Subclinical hypothyroidism during pregnancy: position statement from American Association of Clinical Endocrinologists Endocrine Pract 5: 367-368





Is premature ovarian failure more frequent in patients with autoimmune phenomena?

Secara D.¹, Munteanu O.¹, Bodean O.², Carstoiu M.¹

1 - "Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, Bucharest

2 - Bucharest University Emergency Hospital

Background

Premature ovarian failure is the condition in which the ovaries stop functioning normal, before the age of 40 years. It affects 1% of all women under this age. Premature ovarian failure causes infertility and increases the risk of a cardio-vascular event in these patients due to the disappearance of the protective role of estrogens. Although multiple etiologies of these condition have been reported, in most cases the cause is referred to as idiopathic.

Objective

This study was undertaken in order to determine if the cause of premature ovarian failure is more frequent in patients with autoimmune phenomena.

Material and methods

We evaluated 11 patients diagnosed with apparent idiopathic premature ovarian failure (amenorrhea before the age of 40 years, associated with two serum FSH levels above 40 IU/l after 3 months in the absence of other reported mechanisms). Personal and family history of autoimmune phenomena were investigated in all patients enrolled and also antithyroglobulin (aTG) and antithyroid peroxidase antibodies (aTPO) were measured.

Results

In 10 patients either personal history and/or family history of autoimmune phenomena were discovered. Also in 8 patients elevated levels of aTG and/or aTPO were noted.

Conclusion

We conclude that premature ovarian failure is more frequent in patients with autoimmune phenomena.





Laparoscopic surgical treatment of polycystic ovary syndrome

P. Chitulea, Gabriela Paina, Ioana Tichila, R. A. Gherai

Universitatea din Oradea, Spitalul Clinic Judetean si de Urgenta Oradea, Stationar III, Sectia Clinica OB II

ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome is the most common cause of female infertility. It is also called the Stein – Leventhal syndrome and it associates the presence of multiple cysts in crown – shape distribution, often highlighted by ultrasound, with an increased androgen secretion (of sexual male hormones, especially testosterone), that causes acne and hirsutism. It can lead to stopping ovulation.

Laparoscopic ovarian intervention is a surgical treatment that can trigger ovulation in women with polycystic ovary syndrome who have not responded to weight loss and fertility medication. Laparoscopic drilling is a viable therapeutic alternative in the treatment of polycystic ovary syndrome. Using this method is preferred for patients desiring conception.

We shall present a study carried out in our clinic, between January 2003 – February 2014, on a group of 276 patients with PCOS, who underwent laparoscopic ovarian drilling or partial resection of the ovary for the restoration of ovulatory cycles and fertility. Admission in the study group was performed according to clinical and paraclinical diagnosis criteria of PCOS.

The study presents the distribution of the patients by age groups, surgical technique applied, post-operative hospitalization period required compared with conventional techniques, pregnancies and births achieved after laparoscopic intervention.

Tratamentul chirurgical laparoscopic al sindromului de ovar polichistic

P. Chitulea, Gabriela Paina, Ioana Tichila, R. A. Gherai

Universitatea din Oradea, Spitalul Clinic Judetean si de Urgenta Oradea, Stationar III, Sectia Clinica OB II

REZUMAT

Sindromul ovarelor polichistice reprezinta cea mai comuna cauza de infertilitate a femeii. Se mai numeste si sindromul Stein-Leventhal si asociaza prezenta de chisturi ovariene multiple, distribuite in coroana, ades evidentiabile ecografic, cu o secretie androgenica crescuta (de hormoni sexoizi masculini, cu precadere testosteron), care determina aparitia de acnee si hirsutism. Poate duce la oprirea ovulatiei.

Interventia ovariana laparoscopica este un tratament chirurgical care poate declansa ovulatia la femeile cu sindromul ovarului polichistic care nu au raspuns la scaderea in greutate si la medicatia pentru fertilitate. Drillingul laparoscopic reprezinta o alternativa terapeutica viabila in tratamentul sindromului de ovar polichistic. Utilizarea acestui procedeu este preferata pentru pacientele care doresc conceptia.

Vom prezenta un studiu efectuat in clinica noastra, in perioada ianuarie 2003 – februarie 2014, pe un lot de 276 paciente cu SOP, carora li s-a aplicat drilling ovarian laparoscopic sau rezectie partiala de ovar in vederea restabilirii ciclurilor ovulatorii si a fertilitatii. Admiterea in lotul studiat s-a efectuat conform criteriilor de diagnostic clinic si paraclinic al SOP.

Studiul prezinta distributia in functie de varsta pacientelor, tehnica chirurgicala aplicata, perioada de spitalizare post-operatorie necesara comparativ cu tehnica clasica., sarcinile si nasterile obtinute dupa interventia laparoscopica.



The effect of obesity, eating behavior and family history on menstrual disorders prevalence in urban school girls

C. Barbu, Prodan B., C.Vulpe, S. Fica

Aim of the study

Relationship between overweight and obesity and the prevalence of menstrual disorders in school-girls. The subjects were 236 school girls from an urban area with mean age of 16 yrs. and a mean period of three years from menarche. They were evaluated through clinical examination for height and weight and a questionnaire-based interview directed to menstrual history and family history.

Results

Up to one third of the study group had menstrual irregularities, almost 40% reported premenstrual syndrome (PMS) and half of them dysmenorrhea. We found a significant correlation between irregular menses and overweight and obesity, family history of irregular menses, obesity or polycystic ovaries. We found low physical activity associated significantly to hypermenorrhea not to menstrual irregularities.

Conclusions

Irregular menses are frequently in school girls as it is considered normal due to insufficient maturation of the gonadic regulatory axis but our data support a significant relationship to obesity, overweight and family history of polycystic ovaries.





Evaluation of metabolic and hormonal status in polycystic ovarian syndrome Evaluarea statusului metabolic si eficienta tratamentului in sindromul ovarelor polichistice

Diana Paun^{1,2}, Alexandra Banica¹, Elena Bobeica¹, Ruxandra Danciulescu-Miulescu^{2,3}, Catalina Poiana^{1,2}

1 - National Institute of Endocrinology C.I. Parhon; 2 - Bucharest Carol Davila; 3 - National Institute N. Paulescu

Introduction

Polycystic ovary syndrome or Stein- Leventhal syndrome, combines two of the following three criteria: spaniomenorrhea / amenorrhea, specific ultrasound appearance of the ovaries and clinical/biological signs of hyperandrogenism. Patient metabolic status and cardio-metabolic risk factors are required for efficient treatment and prevention of cardiovascular phenomena.

Material and methods

Analytical observational study on a group of 50 patients with PCOS and a control group. Criteria followed: clinical features, hormonal profile and metabolic status of patients.

Results

We obtained significant results ($p < 0.05$) for the mean plasma LH patients in the study group (15.04 mIU / ml), for the report LH / FSH, total plasma testosterone (0.94 ng / ml) and free testosterone (12.07 pg / ml). For the evaluation of metabolic status we analyze insulinemia, OGTT and lipid profile. Oral contraceptives improved insulinemic response and lipid profile.

Conclusions

The severity of clinical signs is positively correlated with excess weight. LH and the report LH / FSH are elevated, BMI is positively correlated with free testosterone and negatively with LH. Glycemic profile of patients is altered, hyperinsulinemia correlates positively with BMI.

Keywords: PCOS, cardiometabolic risk, PCOS treatment

Introducere

Sindromul ovarelor polichistice sau sindromul Stein-Leventhal, asociaza doua dintre urmatoarele trei criterii: spaniomenoree/amenoree, aspectul ecografic specific al ovarelor si semne clinice/biologice de hiperandrogenism. Evaluarea statusului metabolic si ale factorilor de risc cardio-metabolic sunt necesare pentru eficientizarea tratamentului si preventia fenomenelor cardiovasculare.

Material si metode

Studiu analitic observational pe un lot de 50 de paciente, cu sindrom al ovarului polichistic si un lot martor. Criterii urmarite: trasaturi clinice, profilul hormonal si statusul metabolic al pacientelor.

Rezultate

Am obtinut rezultate semnificative ($p < 0.05$) pentru valoarea medie a LH-ului la pacientele din lotul de studiu (15,04 mIU/ml), pentru raportul LH/FSH, pentru valoarea testosteronului plasmatic total (0,94 ng/ml) si a testosteronului liber (12.07 pg/ml). Evaluarea statusului metabolic a constat in analiza glicemiei, insulinemiei, TTGO si a profilului lipidic. Contraceptivele orale au imbunatatit raspunsul glicemic, insulinemic si profilul lipidic.

Concluzii

Severitatea semnelor clinice se coreleaza pozitiv cu excesul ponderal. Valorile LH si raportul LH/FSH sunt crescute, iar BMI se coreleaza pozitiv cu valoarea testosteronului liber si negativ cu LH-ul. Profilul glicemic al pacientelor este modificat, hiperinsulinemia corelandu-se pozitiv cu BMI.

Cuvinte cheie: SOPC, risc cardiometabolic, tratament in SOPC



Fumatul, consumul de alcool si droguri in timpul sarcinii

Anastasiu Doru, Anastasiu Diana Maria

Universitatea de Medicina si Farmacie Victor Babes Timisoara

Departamentul XII Obstetrica Ginecologie, Neonatologie si Puericultura

Rezumat

Se face o trecere in revista a celor trei vicii de care poate beneficia femeia in timpul sarcinii, analizandu-se efectele pe care le pot avea asupra evolutiei sarcinii si dezvoltari fatului.

Se analizeaza o serie de acte din literatura urmarindu-se si stadiile experimentale efectuate.

Se propune o serie de masuri profilactice in vederea remedierii incidentei acestora in timpul sarcinii. In judetul Timis nu exista studii epidemiologice privind incidenta acestor aspecte referitoare la gravide apreciindu-se doar in generalo incidenta de 0.05/ a consumului de droguri.





■ POSTERE

Correlation between the use of oral contraceptives and the evolution of fibrocystic breast disease Carstoiu M, Bodean O, Secara D, Munteanu O.	108
Subclinical hypothyroidism treatment and pregnancy outcomes Bodean O, Arama S, Carstoiu M.	109
Autoimmune thyroid disease and intrauterine growth restriction Munteanu O, Radulescu L, Secara D, Bodean O, Carstoiu M.	110
Thyroid autoimmunity and gestational diabetes mellitus Carstoiu M, Bodean O, Secara D, Munteanu O, Arama S.	111
Boala Paget mamara Horhoianu Irina-Adriana, Horhoianu Vasile Valerica, Cirstoiu Monica	112
Factorii de risc ai cancerului mamar la pacientele simptomatice in Clinica de Obstetrica-Ginecologie a Spitalului "Dr. Ion Cantacuzino" S. Nastasia, Manuela Russu, Alexandra Soldea	113
Actualitati de conduita in sindromul tiroidian autoimun postpartum C. Berceanu, Sabina Berceanu, Mihaela Bot	114
Tehnici de conservare a fertilitatii in cancerul de san si alte boli ginecologice maligne Elena Simona Albu, Dumitrascu M.C., Diana Mihai, Roxana Ene, Natalia Vintilescu, Vasilescu S.L., Georgeta Badea	115
Asocierea modificarilor fibrochistice mamare cu neoplasmul mamar Corina Grigoriu, Mihai Grigoriu, Cicerone Tufan, Roxana Bohiltea	117
Afectiunile tiroidiene autoimune si trombofiliile – asocieri posibile in avortul spontan Corina Grigoriu, Mirela Grigoras, Corina Parau, AL. F. Anca	118
Ce stim astazi despre tratamentul cu inozitoli in sindromul ovarului polichistic Corina Grigoriu, Andrei Zavoi, Irina Horhoianu, Corina Parau, Cicerone Tufan, P. Virtej	119
Fertilitatea la femeile peste 40 de ani Prof. Dr. B. Marinescu, Andreea Veliscu, Lucia Costoiu, B. Luchian	120
Disfunctiile sexuale si infertilitatea de cuplu Andreea Ruxandra Albu, Radu Mihalca, Mihai Dumitrascu, C. Tufan	121
Experienta Sectiei noastre privind managementul gravidei cu hipotiroidism subclinic M. Buzatu, I. Andronic, A. Zavoi	122
Thyroid autoimmunity and fertility Denisa Marina Protopopescu, Erna Stoian, Nicoleta Pruna, Florin Anca, Petrache Vartej	123
Sarcina la o pacienta cu sindrom Sheehan AL. F. Anca, Dorina Moldovan, Corina Grigoriu, Alexandra Popa, Cristina Diaconu, Alina Al Moushaly	124
Sarcina spontana obtinuta in conditiile unor valori AMH foarte scazute - prezentare de caz Andreea Ruxandra Albu, Radu Mihalca, Mihai Dumitrascu	125



Correlation between the use of oral contraceptives and the evolution of fibrocystic breast disease

Carstoiu M.¹, Bodean O.², Secara D.¹, Munteanu O.¹

1 - "Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, Bucharest

2 - Bucharest University Emergency Hospital

Background

Fibrocystic breast disease, also known as mammary dysplasia and cystic mastopathy, is considered to be one of the most frequent conditions of the breast when referring to women with age between 30 and 50 years. It has a frequency of about 58% amongst female population.

Objective

This current study was raised upon in order to evaluate whether there is any correlation between oral contraceptives and the up growth of benign breast condition in female patients.

Material and methods

We evaluated 12 patients, which were divided into two groups. The first group included 6 women already diagnosed with benign breast disease, while the second group referred to women with no pre-existing breast tumors. Personal and family history were inquired into, along with information on oral contraceptive use but also other possible risk factors.

Results

After detailed analyses (matched set and summary chi-square) it has come into prominence that the use of oral contraceptives is not a clear cause for the appearance of fibrocystic breast disease.

Conclusion

As a conclusion, after close analyses, we determined the fact that oral contraceptives do not influence the natural history fibrocystic breast disease.





Subclinical hypothyroidism treatment and pregnancy outcomes

Bodean O.¹, Arama S.², Carstoiu M.²

1 - Bucharest University Emergency Hospital

2 - "Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, Bucharest

Background

Thyroid hormones such as thyroxine, are essential for normal fetal development. Pre-existing thyroid pathology or iodine deficiency are risk factors for developing hypothyroidism during pregnancy. Pregnancy itself represents a stressful event for the thyroid even in a healthy patient. There are transient physiologic changes which occur in all patients and have no adverse outcomes. Subclinical hypothyroidism is diagnosed in asymptomatic women with TSH levels between 2.5- 10 mIU/L and FT4 levels in the normal range. It is known that 1 out of 10 pregnant women who had normal thyroid functions prior to pregnancy develop thyroid antibodies during pregnancy (thyroid-peroxidase or thyroglobulin antibodies). These women may develop overt hypothyroidism or subclinical hypothyroidism during pregnancy. These conditions may lead to spontaneous abortion, preterm birth, low motor and cognitive functions of the newborn, perinatal birth. Treatment with levothyroxine prior to pregnancy in order to normalize thyroid functions proved to reduce the risk of spontaneous abortion.

Aim of study

To determine if there is a correlation between preterm birth and absence of treatment for subclinical hypothyroidism in pregnant women.

Materials and methods

We have retrospectively investigated 20 pregnant women who were diagnosed with subclinical hypothyroidism and thyroid antibodies during pregnancy. Twelve of these women received oral treatment with levothyroxine during pregnancy. The patients were monitored in our hospital for one year, monthly during pregnancy and also at six months after delivery. The newborns were also evaluated at birth and later on, during routine pediatric visits.

Results

Nine patients treated with levothyroxine for subclinical hypothyroidism diagnosed during the first trimester of gestation gave birth at term. Seven out of 8 pregnant women who did not receive any treatment for their thyroid subclinical dysfunction gave birth prematurely.

Discussions

According to recent recommendations, it is useful to diagnose subclinical hypothyroidism as early as possible during pregnancy (prior to 16 weeks). Later on, if not being treated with levothyroxine, these patients should be monitored by TSH and FT4 levels once a week between 16 to 20 weeks of gestation and then at least one time at 26-32 weeks.

Conclusions

Subclinical hypothyroidism and thyroid antibodies during pregnancy are associated with pregnancy outcomes if not treated. Early detection of this condition and its treatment with levothyroxine reduce the risk of pregnancy outcomes such as spontaneous abortion and preterm birth.





Autoimmune thyroid disease and intrauterine growth restriction

Munteanu O.¹, Radulescu L.¹, Secara D.¹, Bodean O.², Carstoiu M.¹

1 - "Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, Bucharest

2 - Bucharest University Emergency Hospital

Background

Autoimmune thyroid disease is among the most frequent endocrine disorders during pregnancy. Due to the fact that maternal thyroid hormones play a key role in the development of the fetus, especially the differentiation of the nervous system, this condition may determine perinatal morbidity.

Objective

This study was undertaken in order to observe if there is any correlation between autoimmune thyroid disease and intrauterine growth restriction.

Material and methods

We retrospectively analyzed 30 women, diagnosed with autoimmune thyroid disease, who gave birth to a fetus with low birth weight (LBW) or very low birth weight (VLBW).

Results

In 11 cases the diagnosis of autoimmune thyroid disease was established early, during the first 12 weeks of pregnancy and due to efficient anticoagulant therapy only 3 patients gave birth to a fetus with LBW. In the other 19 cases, the patients did not attend routine screening tests during pregnancy and the diagnosis was established postpartum, or they were diagnosed with autoimmune thyroid disease after 36 weeks of gestation. In this group 14 fetuses with LBW and 2 with VLBW were noted.

Conclusion

Autoimmune thyroid disease can determine intrauterine growth restriction, therefore early diagnosis and efficient anticoagulant therapy are essential for a favorable prognostic of both mother and fetus.





Thyroid autoimmunity and gestational diabetes mellitus

Carstoiu M.¹, Bodean O.², Secara D.¹, Munteanu O.¹, Arama S.¹

1 - "Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, Bucharest

2 - Bucharest University Emergency Hospital

Background

Gestational diabetes mellitus (GDM) is defined as glucose intolerance diagnosed for the first time during pregnancy. Usually, this condition resolves after delivery, but in up to 70% of cases the patients develop type-2 diabetes mellitus after 10 years. In the majority of patients, GDM is thought to be caused by β -cell dysfunction that occurs on a preexisting chronic insulin resistance. Type-1 diabetes mellitus has an increased incidence of autoimmunity, but recent studies have also noted an increased incidence of thyroid autoimmunity in type 2 diabetes mellitus.

Aim of this study

To investigate a possible association between GDM and thyroid autoimmune disorders during pregnancy.

Materials and methods

We have retrospectively investigated 25 records of pregnant patients who were diagnosed with GDM to see if they also associated autoimmune thyroid disorders. GDM was diagnosed by 75g-OGTT at 24-28 weeks. TSH, FT4 levels and thyroid antibodies were evaluated at 26 weeks of gestation.

Results

Nine of the patients who developed GDM during the second and third trimester of gestation also associated thyroid autoimmune disorders which did not exist prior to pregnancy.

Conclusion

Gestational diabetes mellitus is a risk factor for thyroid autoimmunity and both conditions should be diagnosed earlier in order to establish a clear association between them and their triggers.





Boala Paget mamara

Horhoianu Irina-Adriana, Horhoianu Vasile Valerica, Cirstoiu Monica

Spitalul Universitar de Urgenta Bucuresti, Clinica Obstetrica si Ginecologie III, Universitatea de Medicina si Farmacie „Carol Davila” Bucuresti

Boala Paget mamara reprezinta o forma rara de cancer. Aparand mai frecvent la sexul feminin, aceasta patologie reprezinta aproximativ 3% din totalitatea neoplaziilor mamare. Din punct de vedere clinic, cea mai frecventa forma de prezentare este reprezentata de catre o eruptie intermitenta, eczematoasa, pruriginoasa, acoperita de scuame, ale complexului mamelon-areola si neremisiva la terapia locala. In fazele avansate poate aparea si secretia mamelonara sero-sangvinolenta asociata cu ulceratia zonei implicate, retractia mamelonara sau extensia catre alte cadrane mamare. Diagnosticul in boala paget este dificil de stabilit in principal prin prisma caracterului intermitent si a simptomatologiei des confundate cu leziuni dermatologice benigne de tipul dermatitei si tratate ca atare; in anumite contexte diagnosticul diferential poate fi efectuat cu o varietate de patologii dermatologice maligne de la carcinom bazocelular la melanom malign, cazuri in care o biopsie sau amprenta lezionala pot transa diagnosticul. Aceasta patologie se asociaza frecvent cu carcinoame intraductale sau invazive multicentrice sau multifocale subiacente motiv pentru care o evaluare completa mamara este recomandata, de preferinta sub forma de rezonanta magnetica nucleara. Optiunea terapeutica prin paucitatea cazuisticii nu este clar randomizata. Mastectomia radicala este considerata clasic terapia de electie. In prezent exista studii care sa ateste totusi si eficienta tratamentului chirurgical conservator pentru pacientii cu boala limitata, completat la nevoie cu radioterapie pre sau postoperatorie.





Factorii de risc ai cancerului mamar la pacientele simptomatice in Clinica de Obstetrica-Ginecologie a Spitalului "Dr. Ion Cantacuzino"

S. Nastasia, Manuela Russu, Alexandra Soldea

UMF "Carol Davila" Bucuresti, Clinica de Obstetrica - Ginecologie, Spitalul Clinic "Dr. Ion Cantacuzino"

Obiectiv:

Identificarea factorilor de risc ai cancerului mamar la pacientele ce solicita consult senologic pentru simptome mamare.

Material si metoda:

Au fost incluse in studiu 130 paciente consecutive care au solicitat consult senologic pentru simptome mamare, in Clinica de Obstetrica - Ginecologie a Spitalului "Dr. Ion Cantacuzino". Au fost analizate varsta, antecedentele familiale, antecedentele personale reproductive si de afectiuni mamare benigne, expunerea la radiatii, stilul de viata, utilizarea contraceptivelor orale si a terapiei hormonale de substitutie.

Rezultate:

76 paciente au avut cancer mamar (58.46%), iar 54 paciente au avut patologie mamara benigna (41.53%). Valoarea mediana a varstei pentru pacientele cu cancer mamar este 53 ani (28 – 79 ani) si 44 ani in afectiunile benigne (17 – 70 ani); $p = 0,02$.

Antecedentele familiale de cancer mamar au fost prezente la 6.57 % din cazurile maligne, comparativ cu 16.66% in cazurile benigne (NS).

Biopsia pentru o afectiune mamara benigna a fost efectuata la 5,33 % din cazurile maligne, comparativ cu 11,11 % din cazurile benigne; $p = 0,34$.

Histerectomia totala cu anexectomie bilaterala a fost intalnita la 14,66 % din cazurile maligne, comparativ cu 5,55 % in cazurile benigne; $p = 0,03$.

Expunerea la radiatii ionizante in zona toracica a fost prezenta la 2,66% (2 cazuri) din cazurile maligne, fata de 0 % in cazurile benigne; $p = 0,07$.

Activitatea in mediu toxic a fost identificata in 25,33 % din cazurile maligne, comparativ cu 9,25 % din cazurile benigne; $p < 0,05$.

Nuliparitatea a fost intalnita in 14,08 % din cazurile maligne, comparativ cu 6,97 % din cazurile benigne; $p = 0,09$.

Prima nastere la o varsta de peste 35 ani a fost prezenta la 14,89 % din cazurile maligne, comparativ cu 0 % in cazurile benigne; $p < 0,05$.

Numarul mediu de nasteri la pacientele cu cancer mamar este 1,4 nasteri/pacienta, fata de 2,25 nasteri/pacienta in cazurile benigne (NS).

Alaptarea sub 3 luni a fost gasita la 43,33 % din cazurile maligne, comparativ cu 33 % in cazurile benigne. Menopauza peste 50 ani apare la 48,83 % din cazurile maligne, comparativ cu 28,57 % in cazurile benigne; $p = 0,08$.

Perioada reproductiva mai lunga de 35 ani a fost prezenta in 72,50 % din cazurile maligne, fata de 42,85 % in cazurile benigne; $p < 0,05$.

Contraceptivele orale combinate si terapia hormonală de substitutie la menopauza au fost utilizate foarte restrans, nepermitand formularea vreunei concluzii, nici confirmarea studiilor mari.

Comentarii:

Studiul a identificat perioada reproductiva mai lunga de 35 ani si lucrul in mediul toxic ca factori de risc ai cancerului mamar, nementionati explicit in literatura de specialitate.

Rezultatele studiului confirma studiile populationale largi, insa doar partial, datorita numarului mic de cazuri.



Actualitati de conduita in sindromul tiroidian autoimun postpartum Current practice in postpartum autoimmune thyroid syndrome

C. Berceanu¹, Sabina Berceanu¹, Mihaela Bot²

1 - Departamentul Mama si Copilul, UMF Craiova

2 - Departmentul Obstetrica Ginecologie, UMF "Carol Davila" Bucuresti

Rezumat

Sindromul tiroidian autoimun postpartum reprezinta o notiune mai larga, care o include pe cea ceva mai restransa de tiroidita postpartum. Caracteristica acestuia este natura lui tranzitorie. Tiroidita postpartum apare in primele 3-6 luni pana la un an dupa nastere si se manifesta prin hipertiroidism, hipotiroidism sau hipertiroidism urmat de hipotiroidism. Etiologia acestui sindrom este neclara, insa ipoteza de baza sustine varianta autoimuna cu producerea de autoanticorpi microzomali tiroidieni. Anomaliile functiei tiroidiene, consecutive starii de gestatie apar la 4-7% dintre femei in perioada postpartum. Simptomatologia include astenia fizica, scadere ponderala, palpitatii, vertij, in etapa tireotoxica, si depresia, astenia fizica, cresterea ponderala sau gusa, in faza de hipotiroidism.

Sindromul tiroidian autoimun postpartum apare in special la femeile care prezinta antecedente personale sau familiale de boli autoimune.

Diagnosticul tiroiditei postpartum se pune pe valorile T4 liber si TSH anormale in perioada postpartum, asociate cu prezenta anticorpilor antimicrozomali.

Tratamentul tiroiditei postpartum este simptomatic si de multe ori nu este necesar. Daca a fost instituit, tratamentul trebuie intrerupt in mod gradat, la un an postpartum pentru a aprecia daca statusul tiroidian este permanent.

Lucrarea isi propune prezentarea experientei noastre pe un numar de 11 cazuri de tiroidita postpartum si realizarea unei sistematice revizuirii a literaturii.

Abstract

Postpartum autoimmune thyroid syndrome is representing a wider notion, including the narrow one of postpartum thyroiditis. Its characteristic is represented by its transitory status. Postpartum thyroiditis occurs in the first 3-6 months to one year after birth and it includes as manifestations hyperthyroidism, hypothyroidism or hyperthyroidism followed by hypothyroidism. Etiology of this syndrome is still unclear, but the main hypothesis is focused on autoimmunity and producing of thyroid microsomal autoantibodies. Anomalies in thyroid function, consecutive to gestation, are occurring in 4-7% of women postpartum. Symptomathology is including physical asthenia, body weight decrease, palpitations, vertigoes, during thyrotoxic stage, and depression, physical asthenia, body weight increase or goiter during hypothyroidism stage.

Postpartum autoimmune thyroid syndrome occurs especially in women having personal or familial history of autoimmune diseases.

Diagnosis of postpartum thyroiditis includes abnormal free T4 and TSH levels, together with the presence of antimicrosomal antibodies after birth.

Postpartum thyroiditis' therapy is symptomatic and oftentimes not necessary. If therapy has been instituted, it must be gradually released, after one year postpartum in order to evaluate if thyroidal status is permanent or not.

Our paper is targeting to present our experience in 11 cases of postpartum thyroiditis and to realize a concise review of the literature.



Tehnici de conservare a fertilitatii in cancerul de san si alte boli ginecologice maligne

Elena Simona Albu, Dumitrascu M.C., Diana Mihai, Roxana Ene, Natalia Vintilescu, Vasilescu S.L., Georgeta Badea

Spitalul Universitar de Urgenta Bucuresti - Clinica de Obstetrica Ginecologie

Cuvinte cheie

Conservarea fertilitatii, cancer de san, boli ginecologice maligne, tehnici de reproducere asistata, cervicectomie radicala.

Istoric

Conservarea fertilitatii este o componenta esentiala in managementul cancerului la femeile tinere. Tratamentul anti-canceros al multor malignitati include chimioterapie agresiva si radioterapie, care vor conduce la insuficienta ovarian prematura si infertilitate iatrogena. Cancerul de san reprezinta cea mai frecventa tumora maligna la femeile aflate la varsta reproductiva, iar ca rezultat al evolutiei diagnosticului si tratamentului, rata de supravietuire a avut o crestere importanta pe parcursul ultimelor decenii. In consecinta, un numar din ce in ce mai mare de femei aleg sa beneficieze de noile tehnici de reproducere asistata.

Cancerul din sfera ginecologica reprezinta o proportie semnificativa a celor mai frecvente malignitati afectand femeile, iar progresele chirurgicale au permis pacientelor un tratament mai conservator, cu posibilitatea de a-si prezerva fertilitatea.

Obiective

Acest articol ofera o privire de ansamblu asupra efectelor cancerului mamar si a principalelor boli maligne ginecologice, precum si a tratamentelor lor asupra sistemului reproductiv feminin. De asemenea, prezinta optiunile de conservare a fertilitatii disponibile pentru aceste tipuri de cancer, evolutia copiilor care rezulta si atinge de asemenea cateva aspecte etice importante.

Metode

Se realizeaza o recenzie obiectiva folosind ca baza PubMed, alaturi de alte baze de date.

Rezultate

Tehnici de conservare a fertilitatii sunt recomandate femeilor sub 40 de ani, care au un risc crescut de a dezvolta insuficienta ovariana. Rata de success depinde de varsta pacientei, tehnica folosita si experienta centrului medical.

Procedurile chirurgicale care prezerva fertilitatea pentru femeile cu boli ginecologice maligne pot fi folosite pentru:

- cancer cervical stadiile IA and IB (<2cm): cervicectomie radical abdominal sau vaginala cu limfadenectomie pelvina, conizatie pentru cancerul preinvaziv, transpozitie ovariana in cazul radioterapiei pelvine;

- adenocarcinom endometrial stadiul IA sau hiperplazie endometrial atipica: tratament hormonal (Progestogen) si resectie histeroscopica;

- tumori ovariene (border-line, cancer epitelial, tumori ale celulelor germinale): chirurgie conservatoare cu prezervarea de tesut ovarian si a uterului (salpingo-oovarectomie unilaterala).

Tehnici de reproducere asistata pot avea rezultate uimitoare in imbunatatirea ratei de fertilitate si a numarului de fete vii nascute in randul pacientelor care au supravietuit cancerului de san. Tehnicile ce pot fi folosite sunt:

- supresie ovariana cu analogi de GnRh;
- crioprezervare de embrion si FIV;



- crioprezervare de ovocite si maturarea in-vitro a ovocitului;
- inghetare a tesutului ovarian cu auto-transplant outotopic sau heterotopic;
- donare de embrioni si mame-surogat.

Concluzii

Desi nu toate femeile pot fi candidate la prezervarea fertilitatii, sau nu aleg sa foloseasca tehnicile de conservare a fertilitatii, toate ar trebui sa fie consiliate cu privire la posibilitatea de a avea o sarcina ulterioara.

Conservarea fertilitatii este o optiune care ofera sanse realiste pentru o viitoare sarcina, dupa tratamente gonadotoxice.

Tehnicile chirurgicale care prezerva fertilitatea au fost folosite cu succes in cazul malignitatilor ginecologice, imbunatatind in mod substantial calitatea vietii femeilor aflate la varsta reproductiva.





Asocierea modificarilor fibrochistice mamare cu neoplasmul mamar

Corina Grigoriu^{1,3}, Mihai Grigoriu^{2,3}, Cicerone Tufan¹, Roxana Bohiltea^{1,3}

Spitalul Universitar de Urgenta Bucuresti

1 - Clinica Obstetrica-Ginecologie

2 - Clinica Chirurgie I

3 - UMF Carol Davila Bucuresti

Modificarile fibrochistice mamare – denumirea actuala a mastozei fibrochistice – sunt considerate a fi cele mai frecvente afectiuni benigne ale sanului. Aceste modificari nu sunt in general considerate a avea potential evolutiv, dar examinarile histopatologice pot evidentia anumite aspecte care anticipeaza progresivitatea leziunilor.

Cele trei stadii anatomo-clinice acceptate in acest moment sunt 1. Mastoplazia (proliferarea stromei), 2. Adenoza (proliferarea si hiperplazia ductelor si ramificatiilor si a celulelor alveolare) si 3. Faza chistica (chisturi simple si complexe). Din punct de vedere histopatologic, exista o mare varietate a leziunilor. (modificari fibrochistice neproliferative, proliferative fara atipii, proliferative cu atipii). Pornind de la proliferarea si hiperplazia epiteliului lobular, ductal si acinar se descriu: chisturi (micro sau macrochisturi), adenoza (florida sau scleroasa), fibroza periductala si stromala, ectazie ductala, metaplazie apocrina, hiperplazie epiteliuala intraductala, papilomatoza.

Hiperplazia epiteliuala ductala cu atipii, metaplazia apocrina cu atipii si hiperplazia lobulara cu atipii sunt asociate puternic cu progresiunea ulterioara spre neoplasm mamar (carcinom in situ). Progresivitatea leziunilor pare sa fie similara celei din hiperplaziile endometriale ce pot dezvolta cancer endometrial.

Riscul pacientelor cu modificari importante histopatologice de a dezvolta cancer mamar intr-un interval de pana la 15 ani este de 5 ori mai mare decat al pacientelor cu modificari fibrochistice simple.

De aceea, punctia-biopsie sau biopsia excizionala efectuate cand investigatia imagistica este sugestiva, reprezinta un gest obligatoriu ce aduce precizarea diagnosticului si va induce o conduita adecvata si individualizata.





Afectiunile tiroidiene autoimune si trombofiliile – asocieri posibile in avortul spontan

Corina Grigoriu^{1,3}, Mirela Grigoras^{2,3}, Corina Parau¹, AL. F. Anca^{1,3}

Spitalul Universitar de Urgenta Bucuresti

1 - Clinica Obstetrica-Ginecologie

2 - Spitalul Sanador

3 - UMF Carol Davila Bucuresti

Introducere

Din ce in ce mai multe cupluri modern ce doresc o sarcina imping acest moment dupa 30 ani. Esecul unei sarcini- avortul- are un impact psihologic desebit, iar pacientii nu il pot accepta cu usurinta. Ei doresc aflarea cauzei si tratarea acesteia, precum si preintampinarea unei eventuale recurente.

Material si metoda

Am studiat 34 paciente cu varste intre 30 si 35 ani, urmarite in ultimii 5 ani, cu un avort spontan in trimestrul I. Cele mai multe aveau investigatii standard preconceptionale sau la inceputul sarcinii. Dupa producerea avortului spontan, la controlul de 6 saptamani, am completat demersul diagnostic cu o investigare completa a patologiei infectioase genitale si a functiei tiroidiene. De asemenea, dupa o anamneza riguroasa, la pacientele cu istoric personal sau familial inalt sugestiv, am investigat riscul trombofilic.

Rezultate

In 5 cazuri s-au identificat factori infectiosi. In 2 cazuri trombofilii majore, in 12 cazuri trombofilii compuse, in 3 cazuri hipotiroidie subclinica, in 3 cazuri tiroidita autoimuna, 10 dintre pacientele cu trombofilie compusa aveau valori crescute ale anticorpilor antitireoperoxidaza. In 14 cazuri nu am gasit nici o modificare a analizelor mentionate.

Concluzii

Asocierea patologiei autoimune tiroidiene si a trombofiliilor este indelung si demult discutata in literaturade specialitate. La pacientele peste 30 ani se impune efectuarea mai riguroasa si mai completa a screeningului preconceptional. In setul de investigatii obligatorii am inclus investigarea functiei tiroidiene si, daca istoricul familial sau personal o sugereaza, investigarea riscului trombofilic. Instituirea unui tratament profilactic adecvat permite apoi succesul obstetrical.





Ce stim astazi despre tratamentul cu inozitoli in sindromul ovarului polichistic

Corina Grigoriu^{1,2}, Andrei Zavoi², Irina Horhoianu^{1,2}, Corina Parau¹, Cicerone Tufan¹, P. Virtej^{1,2}

Spitalul Universitar de Urgenta Bucuresti

1 - Clinica Obstetrica-Ginecologie

2 - UMF Carol Davila Bucuresti

De peste 15 ani se discuta in literatura de specialitate despre rolul unei familii moleculare: inozitolii, in sindromul ovarelor polichistice (SOP) si infertilitate. S-au sintetizat numeroase suplimente si medicamente, penetrarea lor pe piata romaneasca producandu-se abia in ultimul timp.

Inozitolii cuprind noua stereoizomeri. Doi dintre acestia- mioinozitolul si D-chiroinozitolul sunt mediatori ai insulinei si astfel au efect terapeutic asupra modificarilor metabolice ale pacientelor cu SOP. Mioinozitolul singur este essential in dezvoltarea ovocitelor, dar asocierea mioinozitol/Dchiroinozitol in proportie fiziologica (raport 40/1) are efect atat ovarian, cat si sistemic. Intre aceste efecte sunt de subliniat: scaderea in greutate, scaderea rezistentei la insulina, imbunatatirea profilului lipidic. Efectul benefic la distanta, in special pe aparatul cardiovascular pare a fi de asemenea demn de mentionat. Practic, medicamentele bazate pe acesti compusi imbunatatesc sensibilitatea la insulina, stabilizeaza insulinemia, reduc hiperandrogenismul, restabilesc echilibrul hormonal (raportul LH/FSH), scad nivelul androgenilor circulanti (testosteron total si testosteron liber) si cresc nivelul estradiolului circulant. Inozitolii singuri sau in asociere cu citratul de clomifen, respectiv metformin, accelereaza reaparitia si mentinerea ovulatiei. Este de mentionat si efectul de accelerare a maturarii foliculare, reducand numarul zilelor de stimulare ovariana, precum si cel de imbunatatire a calitatii ovocitelor.





Fertilitatea la femeile peste 40 de ani

Prof. Dr. B. Marinescu, Andreea Veliscu, Lucia Costoiu, B. Luchian

S.C.O.G. "Prof. Dr. Panait Sarbu"

Introducere

Fertilitatea este strans legata de varsta, atat la femei, cat si la barbati. In cazul ambelor sexe, fertilitatea este maxima incepand de la adolescenta si pana in jurul varstei de 30 de ani; anii cei mai fertili pentru femei sunt considerati cei cuprinsi intre varstele de 20-38 de ani, primii sapte ani fiind cei mai fertili din aceasta perioada. Studii arata ca sansele obtinerii unei sarcini spontane la varsta de 40 de ani si dupa sunt de doar 5% la fiecare ovulatie, iar potrivit medicilor Societatii Americane de Reproducere Asistata, doua treimi dintre femeile de peste 40 de ani au probleme de fertilitate. Asadar scaderea fertilitatii cu varsta este bine documentata, constand in scaderea cantitatii si calitatii ovocitelor, iar daca vorbim despre fertilizare in vitro, scaderea numarului si calitatii embrionilor. Pentru aceste paciente cea mai buna solutie este folosirea ovocitelor de la donator, atata timp cat nu exista si o patologie uterina severa.

Material si metoda

Studiu retrospectiv efectuat in cadrul S.C.O.G. "Prof. Dr. Panait Sarbu", departamentul FIV, intre anii 2008 si 2011. Au fost studiate 38 de paciente cu varste cuprinse intre 40 de ani si 51 de ani, cu valoare media a FSH-ului in ziua a 3-a de 15,75 si a AMH-ului de 0,98. Folosind metoda de fertilizare in vitro cu ovocite proprii am obtinut o rata de sarcini per ciclu de stimulare de 9,25% si o rata de sarcini de 13,1% per pacient.

Concluzii

Chiar daca numarul de sarcini obtinut per ciclu de stimulare este oarecum scazut, repetarea ciclurilor de stimulare poate creste semnificativ rata de obtinere a unei sarcini. Ulterior daca sarcina nu se obtine este propusa procedura de fertilizare in vitro cu ovocite donate.

Cuvinte cheie: fertilitate, ovocite





Disfunctiile sexuale si infertilitatea de cuplu

Andreea Ruxandra Albu, Radu Mihalca, Mihai Dumitrascu, C. Tufan

UMF CAROL DAVILA BUCURESTI

REZUMAT

Infertilitatea, definita drept imposibilitatea de a obtine o sarcina dupa un an de raporturi sexuale neprotejate, afecteaza circa 15% din cupluri. Cauzele cele mai frecvente responsabile de infertilitatea feminina sunt: anovulatia, afectarea functionalitatii trompelor, endometrioza, anomalii uterine (malformatii, fibroame, adenomioza). Cauzele cele mai importante ale infertilitatii masculine sunt varicocelul, infectiile urogenitale, factorii imunologici, insuficienta testiculara primara, patologiile genetice si endocrinologice.

Pe langa conditiile descrise mai sus, numerosi autori citeaza o asociere intre infertilitate si disfunctii sexuale, dar, in acelasi timp, caracteristicile psihosociale ale cuplurilor infertile sunt mai putin cunoscute. Unele cupluri infertile prezinta o functie sexuala si o satisfactie a vietii sexuale semnifictiv reduse fata de cuplurile fertile de control. Infertilitatea este asociata cu alterarea calitatii vietii sexuale care tinde sa creasca pe masura ce sporeste numarul anilor de infertilitate.

Studii au demonstrat ca infertilitatea poate afecta aproape toate aspectele psihologice ale unei persoane: increderea in sine, relatia cu partenerul, satisfactia de viata si relatiile sociale. Consulturile repetate, raporturile sexuale programate, investigatiile invazive, incarcatura psihologica a procedurilor de reproducere asistata afecteaza de asemenea calitatea relatiei si a vietii sexuale a cuplului infertil, ajungandu-se astfel la un cerc vicios.

Prezentam o evaluare cross-sectionala a unui lot consecutiv de cupluri evaluate pentru infertilitate prin International Index of Erectile Function (IIEF-5) si Female Sexual Function Index (FSFI).





Experienta Sectiei noastre privind managementul gravidei cu hipotiroidism subclinic

M. Buzatu, I. Andronic, A. Zavoi

Sectia Obstetrica-Ginecologie I, Spitalul Judetean de Urgenta Arges

Sarcina se asociază cu un necesar crescut al hormonilor tiroidieni, esentiali pentru dezvoltarea cognitiva si somatica a fatului, dar si pentru reglarea functiilor organismului matern pus in fata unor necesitati metabolice crescute. In momentul de fata, in literatura de specialitate exista controverse in ceea ce priveste necesitatea screening-ului si tratamentului precoce al gravidelor cu hipotiroidism subclinic.

Studiul nostru a cuprins 162 gravide care au prezentat hipotiroidie subclinica descoperita pe perioada sarcinii, internate in Sectia Obstetrica-Ginecologie I a Spitalului Judetean de Urgenta Arges in perioada 01.01.2010-31.12.2013. Criteriul de selectie a pacientelor a fost cresterea valorilor TSH peste 3 mU/L, cu valori normale a FT4, functia tiroidiana fiind evaluata la prima vizita antenatala si la fiecare 6 saptamani in timpul sarcinii. Am constatat o incidenta usor crescuta a urmatoarelor complicatii: avortul spontan, hipertensiunea indusa de sarcina, greutatea mica la nastere, dezlipirea de placenta normal inserata, nasterea prematura.

In concluzie, avand in vedere ca traiul intr-o zona cunoscuta cu deficit de Iod pune gravidele in grupul de risc crescut pentru sarcina, iar administrarea de levotiroxina este sigura in sarcina (categoria A), consideram necesar ca medicul obstetrician sa mentina o suspiciune ridicata in ceea ce priveste hipotiroidismul subclinic, screening-ul si tratamentul precoce al acestuia fiind absolut necesare.

Our Department Experience Regarding the Management of Pregnant Women with Subclinical Hypothyroidism

M. Buzatu, I. Andronic, A. Zavoi

Department I of Obstetrics and Gynecology, Arges County Emergency Hospital

Pregnancy is associated with an increased requirement of thyroid hormones which are essential not only for cognitive and somatic development of the fetus but also for adjusting the functions of maternal organism while facing increased metabolic needs. At the moment, there is controversy in the specialty literature regarding the necessity of screening and early treatment of pregnant women with subclinical hypothyroidism.

Our study included 162 pregnant women who presented subclinical hypothyroidism discovered during pregnancy, hospitalized in Department I of Obstetrics and Gynecology of Arges County Emergency Hospital during 01.01.2010-31.12.2013. The patient selection criterion was the increasing TSH value above 3mU/L with normal fT4 values and the thyroid function was assessed at first antenatal visit and at every 6 weeks during pregnancy. We have observed a slightly increased incidence of the following complications: miscarriage, pregnancy-induced hypertension, low birth weight, detachment of normally inserted placenta, premature birth.

To conclude, taking into account that living in an area which is known with Iodine deficiency puts pregnant women in high risk pregnancy group and levothyroxine administration is safe during pregnancy (category A) we consider it is necessary that the obstetrician maintains a high suspicion regarding clinical hypothyroidism, its screening and early treatment being absolutely necessary.



Thyroid autoimmunity and fertility

Denisa Marina Protopopescu, Erna Stoian, Nicoleta Pruna, Florin Anca, Petrache Vartej

ABSTRACT

A retrospective study was performed during January 2012- September 2012 on 40 women (ages, 33-38 years) with various causes of infertility, and on 30 (33 - 38 years) healthy women controls with the aim of assessing the prevalence of autoimmune thyroid disease (AITD) and other alterations of thyroid function. Female origin of the infertility was diagnosed in 60% of the couples, with specific causes including endometriosis (25%), tubal disease (42%), and ovarian dysfunction (33%). Male infertility represented 40%. Overall, median thyrotropin (TSH) was significantly higher in patients with infertility compared to controls: 1.3 versus 1.1 mIU/L. Serum TSH above normal (>4.2 mIU/L) or suppressed TSH (<0.27 mIU/L) levels were not more prevalent in the infertile women than in controls. The prevalence of positive thyroid peroxidase antibody (TPOA) was higher in all investigated women of infertile couples, compared to controls (15% vs. 10%), but the difference was not significant. However, in infertility of female origin, a significant higher prevalence of positive TPOA was present, compared to controls: 25% versus 8%. Furthermore, among the female causes, the highest prevalence of positive antibodies was observed in women with endometriosis (33.3%). When thyroid antibodies were positive, both hypothyroidism and hyperthyroidism were more frequent in all women of infertile couples and in the women with a female infertility cause, compared to women in the same groups but without positive TPOA. The present study shows that in infertile women, thyroid autoimmunity features are significantly more frequent than in healthy fertile controls and this was especially the case for the endometriosis subgroup.





Sarcina la o pacienta cu sindrom Sheehan

Al. F. Anca, Dorina Moldovan, Corina Grigoriu, Alexandra Popa, Cristina Diaconu, Alina Al Moushaly

Universitatea de Medicina si Farmacie „Carol Davila” Bucuresti

Spitalul Universitar de Urgenta Bucuresti

Clinica Obstetrica Ginecologie I

Introducere

Sindromul Sheehan reprezinta o complicatie rara a sarcinii, cauzata de necroza ischemica a glandei hipofize in cursul unei nasteri complicate cu pierdere masiva de sange, soc hipovolemic sau eclampsie.

Obiectiv

Evidentierea factorilor de risc asociati sarcinii, la o gravida cu sindrom Sheehan in antecedente.

Material si metoda

Prezentam cazul unei gravide de 34 de ani cu sarcina de 28 de saptamani in evolutie, cu sindrom Sheehan in antecedente. Pacienta a dezvoltat sindrom Sheehan dupa nasterea, in urma cu 4 ani, la finalul unui travaliu laborios, a unui fat de 4200 grame, cu dubla circulara de cordon, nastere asociata cu pierdere importanta de sange. Ulterior pacienta a prezentat hipotiroidie, scaderea acuitatii vizuale si auditive, amenoree de aproximativ 2 ani.

Rezultate

Pacienta a fost dispensarizata in timpul sarcinii actuale, obtinuta dupa o perioada de 2 ani de amenoree. Pe parcursul primelor 28 de saptamani nu a prezentat modificari patologice. In saptamana a 28-a se constata edeme importante si proteinurie.

Concluzii

Monitorizarea sarcinii la o pacienta cu sindrom Sheehan in antecedente este o provocare interdisciplinara. Starea de graviditate reprezinta, in acest caz, o posibilitate de exacerbare a deficitului de hormoni (adrenocorticotropina-ACTH, tiroid-stimulating-hormon-TSH) ce impune o urmarire atenta si o conduita terapeutica adaptata permanent.

Cuvinte cheie: sindrom Sheehan, necroza ischemica de hipofiza, hipotiroidie





Sarcina spontana obtinuta in conditiile unor valori AMH foarte scazute - prezentare de caz

Andreea Ruxandra Albu, Radu Mihalca, Mihai Dumitrascu

UMF Carol Davila Bucuresti

Prezentam cazul pacientei FM in varsta de 39 de ani, AHC – mama menopauza la 39 ani, APP otoscleroza, fara antecedente semnificative ginecologice, N=0, Av=0, care in vederea obtinerii unei sarcini s-a prezentat pentru investigatii premergatoare in august 2013. Dintre investigatiile hormonale notam: AMH 0.6 ng/ml. In octombrie 2013 pacienta se prezinta cu sarcina 6 saptamani care insa 2 saptamani mai tarziu se opreste in evolutie. In decembrie 2014 AMH - 0.2ng/ml si se stabileste de comun acord incercarea obtinerii spontane a unei sarcini in urmatoarele 3 luni si in eventualitatea esecului, indrumarea catre un centru de reproducere umana asistata. In martie 2014 pacienta se prezinta cu sarcina 6 saptamani in evolutie care continua.

Cu toate ca este utila in managementul pacientelor cu infertilitate, valoarea predictiva a nivelului de AMH in aparitia spontana a sarcinii este inca in discutie.





CURSURI POSTUNIVERSITARE PRECONGRES

Insuficienta ovariana prematura Mircea Onofriescu, Alina Onofriescu	127
Sexualitatea si educatia sexuala la adolescente Carstoiu M, Secara D, Bodean O, Munteanu O	128
Sarcina la adolescente Prof. Dr. Liliana Novac	129
Cum tratam tumorile ovariene in prepubertate si adolescenta Prof. Dr. Nanu Dimitrie, Dr. Nanu Mihaela, Dr. Banceanu Mariana, As. Univ. Dr. Conea Ileana-Maria	130
Patologia tumorală ovariană la adolescente Nicolae Cernea	131
Endometrioza la adolescente Carstoiu M, Secara D, Bodean O, Munteanu O	132



Insuficienta ovariana prematura

Mircea Onofriescu¹, Alina Onofriescu²

1 - Universitatea de Medicina Iasi, Clinica I Obstetrica Ginecologie Iasi

2 - Universitatea de Medicina Iasi, Clinica de Diabet si Boli de Nutritie

Insuficienta ovariana prematura, cunoscuta si sub numele de menopauza prematura este o disfunctie caracterizata prin incetarea menstruatiei, simptome de hipoestrogenism si nivele serice de gonadotropine crescute inainte de 40 de ani. Varsta de menopauza si pierderea foliculilor functionali aferenti este determinata de numerosi factori genetici, imunologici, infectiosi, hormonal si variaza cu 1 – 2 ani fata de medie in functie de stilul de viata si factorii de mediu. Intr-un studiu asupra populatiei pentru a se determina incidenta de insuficienta ovariana prematura, prevalenta estimata a afectiunii a fost de 1,2%. Initial, insuficienta ovariana prematura a fost considerata ireversibila din cauza absentei foliculilor primordiali, insa studiile ulterioare au inregistrat functionarea ovarelor si chiar posibilitate de obtinerii de sarcini. De aceea termenul de “insuficienta ovariana prematura” este preferat celui de menopauza prematura, atat la nivel psihologic, cat si fiziologic, iar insuficienta nu se refera atat la incetarea completa a functiei ovariene, cat la incetarea functionarii corespunzatoare a ovarelor.

Femeile cu menopauza precoce au o perioada lunga de viata postmenopauzala ceea ce inseamna ca prezinta un risc crescut de probleme de sanatate ca osteoporoza sau boli cardiace. Se recomanda administrarea de tratament de substitutie hormonal pe termen lung. Sunt disponibile multe tipuri si metode de tratament de substitutie hormonal iar argumentele pro si contra pentru fiecare sunt discutate pe larg. Cu un management medical potrivit si sprijin emotional oferit de un clinician competent, majoritatea femeilor vor duce o viata sanatoasa si implinita. Noi alternative la tratamentul traditional si metode de pastrarea fertilitatii in curs de dezvoltare sunt prezentate. O intelegere profunda a fiziologiei ovariene de baza si a fiziopatologiei insuficientei ovariene premature poate conduce la dezvoltarea de terapii noi pentru aceasta afectiune.





Sexualitatea si educatia sexuala la adolescente

Carstoiu M.¹, Secara D.¹, Bodean O.², Munteanu O.¹

1 - Universitatea de Medicina si Farmacie "Carol Davila" Bucuresti

2 - Spitalul Universitar de Urgenta Bucuresti

Deoarece adolescenta reprezinta o perioada de tranzitie biologica, psihologica si sociala de la copilarie catre etapa de adult tanar abordarea sexualitatii si educatia sexuala a acestor paciente este o problema delicata pentru medicul ginecolog. Cu toate acestea specialistul trebuie sa abordeze cu toata seriozitatea acest subiect si sa evalueze individualizat fiecare caz in parte in vederea managementului adecvat.

Deoarece in ultimii ani asistam la o continua scaderea a varstei la care adolescenta decide sa isi inceapa viata sexuala educatia sexuala a acestor paciente joaca un rol esential in scaderea incidentei bolilor cu transmitere sexuala in acest grup populational.

Astfel, intrucat sexualitatea si educatia sexuala a adolescentei reprezinta o reala provocare pentru medicul ginecolog, acest curs isi propune abordarea sistematica a acestor teme.





Sarcina la adolescente

Prof. Dr. Liliana Novac

UMF Craiova - Departament Obstetrica Ginecologie

OMS definește notiunea de adolescență între 10 și 19 ani și notiunea de tânăr între 10-24 ani. Organizația Națiunilor Unite definește ca tineri persoanele între 15 și 24 de ani.

Sarcina la adolescente reprezintă o problemă globală, această categorie de gravide fiind considerată un grup cu risc ridicat, în ciuda unor dovezi contradictorii. Copiii născuți din mame adolescente reprezintă aproximativ 11% din toate nașterile la nivel mondial, 95% având loc în țările în curs de dezvoltare. Scopul acestui review a fost de a analiza asocierea între factorii demografici, psiho-sociali, factorii familiari caracteristici, consumul de droguri, fumatul, consumul de alcool și sarcina la adolescente.

Sarcina în timpul adolescenței este asociată cu inegalități socio-economice și cu probleme de sănătate atât a mamei cât și a copilului, probleme comportamentale și emotionale, precum și o creștere a morbidității și mortalității premature. O altă problemă o reprezintă sarcina la adolescente, într-o primă generație, care poate deveni un predictor al sarcinii la adolescentele de a doua generație, indiferent de factorii socio-economici determinanți în diferite etape ale vieții. Este recunoscut faptul că sarcina la adolescente contribuie la creșterea mortalității materne, a mortalității perinatale și infantile, închizând cercul vicios al problemelor de sănătate și a săraciei.





Cum tratam tumorile ovariene in prepubertate si adolescenta

Prof. Dr. Nanu Dimitrie¹, Dr. Nanu Mihaela², Dr. Banceanu Mariana³, As. Univ. Dr. Conea Ileana-Maria¹

1 - UMF Carol Davila Bucuresti - Clinica de Obstetrica si Ginecologie Bucur

2 - IOMC Alfred Russescu, Bucuresti

3 - Sp. Cl. De Urgenta Sf. Ioan - Maternitatea Bucur, Bucuresti

Tumorile ovariene sunt cele mai frecvente tumori in copilarie. Ele sunt depistate chiar de la un examen echografic efectuat gravidei sau in prepubertate sau in adiescenta. Au fost depistate chsturi fetale ovariene in 30/70 % dintre feti (dupa Williams Gynecology 2008, care citeaya Brandt 1991 ; Pediatric and Adolescent Gynecology 2005- S Jean Emens si colaboratorii) la un examen echografic prenatal intamplator. Cele mai multe chisturi sunt depistate prepubertar. Lucrarea de fata care are ca autori ginecolog, dar si experienta cabinetului de ginecologie infantila al IOMC discuta despre diagnosticarea si atitudinea in aceste cazuri. Importanta acestei lucrarieste ca practicianul este pus in fata unei astfel de patologii la varsta foarte tanara si trebuie sa ia cea mai buna atitudine, fara sa influenteze viitorul adolcentei dar si fara sa neglijeze o posibila complicatie sau chiar neoplazie.





Patologia tumorală ovariană la adolescente

Nicolae Cernea

Departamentul de Obstetrică Ginecologie, UMF din Craiova

INTRODUCERE

Formațiunile ovariene au o incidență crescută la adolescente. Marea majoritate sunt benigne (cca. 25% sunt formațiuni chistice funcționale), leziunile maligne reprezentând numai 10% din total. Exploarea ecografică rămâne prima linie de diagnostic – aspecte ca prezenta vegetațiilor, prezenta unei întinse componente solide, sau de formațiuni multiloculate, putând orienta diagnosticul către suspiciunea de malignitate. Dintre markeri paraclini, cel mai frecvent folosit este folosit CA-125, deși nu există elemente care să ateste eficiența lui în diagnosticul diferențial al tumorilor ovariene benigne de cele maligne.

MATERIAL ȘI METODA

În lucrarea de față, am prezentat datele actuale privind patologia tumorală la adolescente și am reevaluat cazurile de formațiuni ovariene diagnosticate/tratate în clinice de ginecologie, chirurgie pediatrică și pediatrie în perioada 2004-2013, la SCJU Craiova. Am urmărit: diagnosticul, simptomele acuzate de paciente, evaluarea imagistică și/sau paraclinică, rezultatele histopatologice.

REZULTATE

Dintr-un total de 538 cazuri incluse în lot am constatat că formațiunile funcționale (folicul nerupt, chist de corp galben) ocupă o pondere importantă din cazurile internate (142 – 26.4%). Alte formațiuni benigne cum sunt chisturile endometrioizice și teratoame chistice au reprezentat aproximativ 15% (80 cazuri), respectiv 12% (64 cazuri). Dintre formațiunile maligne, tumorile cu celule germinale au reprezentat cel mai frecvent diagnostic histopatologic. Simptomatologia a fost dominată de durere abdomino-pelvină (cca 45%) și tulburări menstruale (35%). Dozarea CA-125 s-a efectuat la 34% din paciente – valorile crescute s-au asociat cel mai frecvent cu chisturi endometrioizice.

CONCLUZIE

Pacientele adolescente care se prezintă în serviciul de urgență sau în ambulator cu dureri abdomino-pelvine și/sau probleme menstruale, necesită explorare ecografică simptomatologia putând implica o formațiune ovariană. Formațiunile ovariene sunt cel mai frecvent formațiuni benigne cu mare pondere de chisturi ovariene funcționale. Simptomatologia și dozarea CA-125 nu s-au dovedit în lotul nostru criterii eficiente de diagnostic diferențial al tumorilor benigne de cele maligne sau borderline.





Endometrioza la adolescente

Carstoiu M.¹, Secara D.¹, Bodean O.², Munteanu O.¹

1 - Universitatea de Medicina si Farmacie "Carol Davila" Bucuresti

2 - Spitalul Universitar de Urgenta Bucuresti

Endometrioza reprezinta prezenta aberanta de celule endometriale si stroma inafara cavitatii uterine. Cel mai frecvent masele ectopice endometriale sunt localizate in cavitatea pelvina insa acestea pot fi localizate oriunde in organism, astfel si simptomatologia determinata este nespecifica si polimorfa.

Masele aberante endometriale prolifereaza sub influenta estrogenilor, din acest motiv endometrioza este o importanta cauza de dismenoree si sindrom algic pelvin cronic (in special datorita dispozitiei preponderente la acest nivel) – domina tabloul clinic, dar si de infertilitate.

Varsta medie de aparitie a simptomelor este de 15 ani. Din acest motiv diagnosticul precoce al endometriozei, inca din adolescenta este esential pentru viitorul fertil al pacientei.

Cu toate ca simptomatologia si aspectul imagistic sunt sugestive, diagnosticul de certitudine al endometriozei este stabilit prin vizualizarea directa a maselor ectopice endometriale, cel mai frecvent pe cale laparoscopica,; astfel sunt evidentiata mase bine delimitate rosii sau brun-galbui (aspect caracteristic la adolescente).

Tratamentul este complex – chirurgical si medical, acesta urmarind ameliorarea simptomatologiei, eradicarea maselor endometriale aberante si preventia recidivelor. Cu toate acestea, in special la adolescente tratamentul trebuie individualizat, in vederea obtinerii unor rezultate optime pe termen lung.



sponsor de platina



Sun Wave Pharma

Making Tomorrow Healthier

sponsor de aur

SODIMED

sponsori de argint



Bayer



GEDEON RICHTER

sponsori



parteneri media



Organizator eveniment
S.C. B&I TIMES TRAVEL IMPEX S.R.L.

Tel: 021 222 8803; fax: 021 222 7208; email: office@timestravel.ro

Persoana de contact: Maria Bera - 0722 726 633; 0744 322 013.

www.timestravel.ro