|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Uter –  Sani – | 46XY cu anomalii de sinteza testosteron | Deficit de 17,20 liaza |  |
| Deficit de CYP 17 |  |
| Deficit de 17B hidroxisteroid DH |  |
| Sindr de regresie testiculara |  |  |
| Uter –  Sani + | CAIS/PAIS |  | Cariotip 46XY, anomalii receptor androgeni de pe crz X; nu au pilozitate pubo-axilara; in cazul PAIS se virilizeaza la pubertate  Testosteron, FSH crescut  Gonadectomie postpubertar [risc de seminom] |
| Rokytanski |  | Nu se unesc ductele mulleriene –nu se formeaza uterul; nu se canalizeaza vaginul; 30% au anomalii renale; 50% asociaza anomalii osoase – scolioza; la cele care au obtinut fertilitate cu mame purtator nu s-a observat recidiva. Posibil muatii in WNT4 – in cazuri asociate cu hiperandrgenism si anomalii ovariene de structura sau pozitie. Posibil de fapt mozaicism si celulele in care a fost anomalia [cel uterine] au disparut  Formare chirurgicala de neovagin sau formare de neovagin prin dilatatie |
| Uter +  Sani – | Insuficienta gonadala = POF inainte de pubertate | Agenezie gonadala | Ex –sindr Swyer – 46XY cu mutatii SRY -> nu dezvolta testicule -> nu au AMH -> se dezvolta uterul si vaginul dar gonadele raman ca streack gonads  La orice pubertate intarziata cu FSH crescut - cariotip |
| Disgenezie gonadala - Turner& variatii | Pierderea foliculilor in turner dupa jumatatea VIU. Mozaic – pot avea MN, menstre si schiar sarcina spontana.  Caut SRY – dc e + risc de gonadoblastom.  Atentie la malf cardiace de cord stg – pot face dilatatie si disectie de aorta in sarcina sau dupa nastere – monitorizez RMN  Deletii brat scurt crz X det fenotip de Turner; alte deletii pe bratul lung – regiunile POF1 [contine si gena FMR1 –Fragile site mental retardation 1 – implicata in sindr crz X fragil in care avem repetare excesiva a unei triplete – normal >60 ori, patologic >200 ori -> hipermetilare si neexprimare a genei. Similar microdeletii FMR1 determina POF] si POF 2 determina POF. Cu cat deletiile sunt mai aproape de centromer cu atat fenotipul este mai sever, cu amenoree primara; deletii mai distale determina POF |
| Defecte sinteza estrogeni | Deficit de 17,20 liaza |
| Deficit de CYP 17 – nu prezinta nici pilozitate axilara/pubiana |
| Alte anomalii ovariene genetice | Sindr crz X fragil – frecvent in cazurile familiale  47XXX, sau mozaicism  Ataxie-teleangiectazie  Galactosemie – cataracta; retard mintal; hepatosplenomegalie; disfunctie tublara renala; etc  Myotonie dystrophica  Sindr poliglandular autoimun tip 1 -- gena AIRE  Nonsindromic - mutatii SF1; TGF beta; NOBOX, etc  Mutatii rec LH/FSH; inhibina A  Mutatii FLOXL2 – blepharophimosis; ptosis; epicantus inverse syndr |
| Alte anomalii ovariene infiltative | mucopolizaharidoze |
| Alte anomalii ovariene | chT;RT – cu cat femeia e mai tanara cu atat are sansa de remisiune a POF; se recomanda crioprezervare de testut ovarian/foliculi; mutarea ovarelor in lateral;  infectii |
| Insuficienta hipofizara | Insuficienta izolata de gonadotropi | Rare mutatii FSHbeta – ar. FSH scazut; LH ++; minime semne de pubertate |
| **Intarziere constitutionala de crestere si pubertate** | Istoric familial; progreseaza prin pubertate dupa varsta normala; VO intarziata; mai rara la femei; mutatii asemanatoare cu cele din hipogonadismul hipogonadotrop idiopatic; poate fi reversibil  Test la GnRH – crestere LH > 8; de obicei pana la 18 ani intra in pubertate |
| Insuficienta hipofizara multipla genetica | PROP 1 [factor de transcriere pt Pit1] – deficit de GH. TSH, LH, FSH, Prl |
| Lipsa de raspuns la GnRH | Mutatii de receptor de GnRH. Fenotip asemanator cu cei cu deficit de GnRH, fara anosmie |
| Tumori hipofizare incl Prlom  Empty sella |  |
| Insuficienta hipofizara dobandita inainte de pubertate (dupa – uter +; sani +) | Infectii Hiv; TB |
| Iradiere |
| Icter nuclear nn |
|  | Infiltrare hipofizara – mastocitoza; Langherhans; |
|  | posttramatic |
| Hipotiroidie peripubertara |  |
|  |  |  |
| Insuficienta hipotalamica | Amenoree functionala hipotalamica | Inainte de pubertate (amenoree primara fara caractere sec) dupa pubertate – amenoree sec la o fem cu caractere sexuale+.  Dupa MN - amenoree sec >6luni, asociata cu stres; scadere greutate; exercitiu  F frecventa 15-35% din cauzele de amenoree ; frecv la high-achivers; fara bufeuri  Mecanismm? – scadere pulsuri de GnRH si implicit de gonadotropi -> anovulatie;  Leptina scazuta; ax hpt-hpf-SR activat [CRH inhiba secr de GnRH; cortizolul feed back – pe axa ovarian]; in plus – prl; oxitocina; ADH; NE/E crescute; melatonina crescuta  Legat de exercitii in exces; stres cronic, nu acut; malnutritie  Reversibila – terapie cogntiva; ameliorare nutritie; precedata de normalizarea cortizolului  Dg FSH>LH; hipoestrogenemie [e2<50 sau test la progesteron negativ]. DXA. Imagistica cerebrala dc au cefalee; tulb de vedere sau alte semne de afectare hpf  Trt – terapie cognitiva/comportamentala; dc amenree > 1an -> estroprogestative [minim 30 mcg estrogen conjugat/25 mcg transdermal/100 mcg E2 micronizat]; sau doar progestativ dc test la Pg+  Fertilitate – clomiphen doze mici [25-50 mg]; GnRH in pompa |
| Amenoreea atletelor | Amenoree + tulburari alimentare +OP. fiziopat = amenoree functionala  Colesterol, LDL, TG - crescute  DXA  Trt – COC sau hormonal replacement terapy |
| Anorexia nervoasa/bulimia | Anorexie = dieta + body image alterata + frica de crestere in greutate. 12-30 ani  In plus – amenoree >3 luni; hipotermie; bradicardie; piele uscata; constipatie [atentie dc incep sa foloseasca purging]  Leptina scazuta; cortizol crescut [dar cu scaderea nr de receptori celulari = fara semne de hipercorticism]; TSH, T4 lownormal; T3 scazut[conversie in rT3 pt a mentine metab scazut]; DI partial; hipopotasemie; lepina -; opioizi endogeni+  BMD scazut  Bulimia = binge eating + purging; 17-25 ani  Au BMI mai mare decat anorexicii; leptina <N pt greutate; serotonina <  Alte complicatii – eroziuni esofagiene; eroziuni smalt dentar; hipoK; pneumonie de aspiratie;  Trt complex, incl inpatient; normalizare greutate. Trt de substitutie hormonal/COC pana la normalizarea greutatii. Au BMD mai afectat decat doar de hipoE2 datorita deficitelor alimentare |
| Tumori SNC – gliom; craniofaringiom | Craniofaringiom – origine in punga lui ratke. Afecteaza hpf/hpt. Debut intre 6-14 ani; crestere locala fara metastazare |
| Anomalii de dezvoltare SNC (SOC) | Sindr optochiasmatic  Sindr Prader Willi  Hidrocefalie; emfalocel anterior |
| Hipogonadism hipogonadotrop “idiopatic”  Insuficienta secr de GnRH - Kallman | Clasic determinat de mutatii in Kal1 -> anosmina cu rol in migrarea neuronilor secretanti de GnRH din placardele olfacive in ncl arcuati si migrarea neuronilor olfactivi. Xlinakt recesiv -> mani mai ales la barbati. Exista si alte mutatii Ar, AD.  Pot asocia anomalii renale sau de midfacial anomalies  10% din barbati cu IHH au remisiunea hipogonadismului uneori dupa ani de trt  Talie normala; eunucoidala; fara caractere sexuale sec dar pilozit axilara normala  Este probabil o forma mai severa a intarzierii constitutionale de crestere si dezvoltare  Alte gene implicate – fara anosmie  Leptina; receptor de leptina [+obezitate morbida]; PROP1; SOX2; HESX1  Gene hipogonadism hipogonadotrop:  ▪ Kal1-in kallman xlinkat, cu anosmie  ▪ FGFR1 - fibroblast growth factor receptor 1 - autozomal dominant, normonosmie.  ▪ FGF 8 - minoritate de pc autozomal D  ▪ cromatin helicase DNA binding protein 7 – kallman sau IHH  ▪ prokineticina 2 si receptorul de prokineticina 2  ▪ DAX 1- IHH cu ICSR  Kiss 1; kiss1R  Trt – inducere dezv caractere sex sec cu etinil estradiol 100ng/kcg/zi crescut progresiv si dupa dezvoltare mamara – progestativ. Dupa maturare sexuala – 2mg etinil estradiol/zi+prgestativ |
| Uter +  Sani + | Sarcina  alaptare |  |  |
| Insuficienta ovariana | POF autoimun | La orice femeie cu POF – cariotip, +/- FRM1 +/- Ac anti 21OH-laza; ATPO  Orice SRY +: gonadectomie  Gena FMR1 [ Familia mental retardation -> fragile X gene] – 3-15% din POF, mai ales in cazuri familiale; la barbati determina tulburari neurologice cu debut tardiv – fragile X- Tremor –Ataxia.  Gena normala are 5-50 elemente repetitive; gena patologica >200; pot creste de la o generatie la alta; intre 50-200-> premutatie; mici modificari neurologice  La barbati – facies ingust; macrocefalie; urechi dismorfice; frunte/mandibule proeminente; testicule mari  La femei – mai putin simptomatice  Alte gene implicate in POF – receptorul de FSH [1% finlanda] – fenotip de la amenoree primara la POF  Receptor de LH –rar. La 46 XY – lipsa de masculinizare VIU si ulterior; fenotip feminin  Mutatii de CYP17 -> cah cu DOC crescut- HTA cu hipoK;  Mutatii de aromataza-> virilizare la pubertate; ovare cu multiple chiste mari  POF autoimun –izolat sau legat de sindr poliglandular autoimun; trebuie sa monitorizez SR – cortizol anual apoi test la Synacthen dc cortizolul < 17 mcg/dl, fie prin test Synacthen fie prin anticorpi anti SR/anti 21 hidroxilaza  Poate fi asociat cu aplazie timica  Diagnostic – cariotip; evaluare pt FMR1; sindr poliglandular autoimun  DXA la diagnostic; schimbare mod de viata pt protectie CV  Trt de susbstitutie si pt inducerea caracterelor sexuale secundare – atentie COC s-ar putea sa nu fie suficient pt mentinere DMO. Cel mai bine 17beta estradiol + progesteron dc au uter  Pot asocia trt E2 sistemic cu E2 locali pt simptomele vaginale;  Pot folosi estradiol la pc cu BRCA1 sau2 dupa ovarectomie DACA NU au istoric personal de neo mamar  La cele cu migrena/anted de TEP/TVP/ HTA – transdermal, dupa evaluari suplimentare |
| POF mozaicism 45X/46 XX |
| POF iatrogen (RT/ChT – agenti alkilanti; tinerii isi revin/postchirurgie) |
| POF postinfectios |
| Sindr ovarului rezistent (Savage) | Entitate discutabila; la pc cu istoric de ovulatie, nu mai ovuleaza; fara autoanticorpi; foliculi prezenti. Dg se pune pe baza biopsiei |
| Etiologie hipofizara | Tumori hipofizare |  |
| Sheehan | Daca se intampla in sarcina; apoplexie nelegata de sarcina – Simmonds  Suplimentare pe toaete liniile, de obicei nu au DI  Postraumatic – poate apare si la 10 ani posttraumatism  Apoplexie – cefalee intensa retroorbitara; tulb de CV; letargie, PC. Dg –CT/RMN |
| Iradiere hipofizara/ postchirurgical | Postradioterapie – debut in primul 1 an de la iradiere, treptat |
| Hipofizita autoimuna |  |
| Infiltrare hipofizara |  |
| Etiologie hipotalamica | Tumori SNC |  |
| Iradiere SNC |  |
| Amenoree functionala hpt | La unele pc functioneaza trt cu naloxon, blocand receptorii de opioizi |
| Anorexie/bulimie |  |
| Triada atletelor |  |
| Boli cronice |  |
| depresie |  |
| Tumori secretante de bHCG | Mola/carcinom molar |
|  | medicamente | Antagonist dopaminergic  opioid |
| Anovulatie cronica | SOPC | F frecvent – oligo/anovulatie; hirsutism clinic/paraclinic; aspect ovarian MPC; excludere alte cauze [cah; cushing; tumori secretante de androgeni] |
| CAH |  |
| Cushing |  |
| Tumori secretante androgeni | Hirsutism cu debut brusc; eventual cu scadere in greutate; dureri abdominale  Pot fi adrenale sau ovariene  In 50% cazuri – valori mult cresute de testosteron (>200 ng/dl)/DHEAs (>700 ng/ml) – CT, eco TV |
| obezitate | Sinteza de androgeni in t adipos; sinteza de estrogeni in t adipos;  Androgeni in general normali dar TST liber high normal 9SHBG scazut) |
| Patologie Ty |  |
| Insuficienta adrenala |  |
| Anomalii de outflow tract | Sept transvaginal |  |
| Himen imperforat |  |
| Sindr Asherman | Sinechii uterine – dupa interventii pe uter, f frecvent chiuretaj curand dupa o nastere |

Test la progesteron – progesteron miconizat 100-200 mg sau medroxiprogesteron acetat 5-10 mg/zi pt 5-10 zile. Sangerare in maxim 10 zile de la orirea tratamentului. Test negativ- lipsa de estrogeni; patologie de outflow tract