



Prof. Dr. Eugeniu Pascal CIOFU

## Probleme ale patologiei legate de sexul și vârsta pacientului

– *Pathology issues related to the sex and age of the patient* –

Prof. Dr. EUGENIU PASCAL CIOFU

Clinica de Pediatrie Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu”,  
UMF „Carol Davila”, București

Oricare medic știe că sexul pacientului și vârsta acestuia îl fac mai vulnerabil pentru o anumită patologie, uneori caracteristică numai unuia dintre sexe sau numai unei anumite categorii de vârstă. Deși subiectul pare cunoscut, el a intrat din nou în discuția forurilor științifice, în lumina unor noi evidențe, cu implicații terapeutice

Există o diferență între cele două sexe în ceea ce privește epidemiologia, manifestările clinice, evoluția și chiar tratamentul multor afecțiuni. Este adevărat că în prezent nu toate aceste diferențe sunt înțelese în termeni de factori moleculari sau celulari. Diferențele sunt atribuite factorilor biologici care dirijează deosebiri esențiale între cele două sexe, dar și rolul hormonilor androgeni, respectiv estrogeni. Studiul perioadei din viață în care se înregistrează scădere nivelului hormonilor sexuali, care este mai abruptă la femei și mai evidentă clinic, a permis să se intuiască rolul important al impregnării cu hormoni sexuali în timpul perioadelor de activitate maximă asupra diferitelor organe și sisteme, precum și a impactului acestora asupra epidemiologiei bolilor neinfecțioase, a fenomenelor de îmbătrânire și longevitate, cu speranța găsirii unor aplicații terapeutice.

Impactul sexului asupra viitoarei patologii devine evident încă din timpul vieții fetale. Toate bolile genetice cu transmitere X linkată vor fi întâlnite numai la copiii de sex masculin (hemofilia, deficitul de G6PD, distrofia musculară progresivă,

sindromul cromozomului X- fragil etc.), debutul lor clinic putând fi mai mult sau mai puțin apropiat de momentul nașterii, astfel că diagnosticul clinic, nedublat de diagnosticul molecular, ar putea fi întârziat chiar după prima decadă de viață. Menoragiile la fetițele pubere constituie semnul sentinelă pentru o tulburare congenitală de coagulare de severitate medie (boala Willebrand) întâlnită în până la 13% dintre cazurile de menometroragii, dar boala, care se transmite autosomal dominant, poate fi întâlnită la ambele sexe. Epistaxisul recurent este un alt semn clinic care trebuie să ne atragă atenția asupra acestei afecțiuni, indiferent de sex. Bolile genetice cu expresie clinică întâlnită numai la unul dintre sexe constituie o minoritate de cazuri față de multitudinea de exemple din patologie în care ar putea fi ilustrată relația sex-boală, sau predominanța netă a unuia dintre sexe, dacă ne referim la incidența acestor afecțiuni. Poate ar fi de amintit aici rolul exclusiv al mamei (din cadrul cuplului parental) de a transmite vertical infecția la descendenți, influențând răspândirea în generația următoare a unor infecții a căror listă este tot mai lungă. Ne referim aici la transmiterea transplacentară a infecției HIV, a luesului, infecției cu virus citomegalic, virus Epstein-Barr, toxoplasmoza, ru-beola și paleta largă a virusurilor hepatice (B și C). Transmiterea bolilor virale ale tatălui nu se face direct la descendenți, ci doar prin afectarea prealabilă a mamei. Iată cum sexul feminin, investit cu rol major în reproducția umană, poate favoriza răspândirea unor afecțiuni.

Analiza preponderenței unor boli legate de sexul bolnavului trebuie să includă și factorul vârstă, secreția hormonilor sexuali și mai ales declinul nivelului lor este strâns legată de apariția unei patologii specifice, tot mai bine studiată în ultimul timp, în legătură cu creșterea longevității populației.

Sindromul de detresă respiratorie al prematurului prin deficit de surfactant (respiratory distress syndrome, RDS) se întâlnește mai frecvent la nou-născuții de sex masculin. Băieții sunt expuși în timpul vieții intrauterine unui nivel crescut de hormoni androgeni, care însă întârzie sinteza surfactantului în plămânul fetal. Este demonstrat că sinteza de hormoni androgeni din epiteliul alveolar din plămânul fetal este încetinită la feții de sex masculin în comparație cu cei de sex feminin. Glucocorticoizii administrați cu câteva zile înainte mamei cu risc de naștere prematură favorizează maturizarea plămânului fetal, inclusiv din punct de vedere a secreției de surfactant, dar feții de sex masculin reacționează mai puțin prompt decât cei de sex feminin la această manevră, din motivele expuse mai sus.

Copiii de ambele sexe care suferă de ADHD (attention deficit/hyperactivity disorder) au riscuri diferite să dezvolte mai târziu comorbidități psihiatrice, care diferă în funcție de sex. Astfel, băieții prezintă un risc de 3,1 ori mai mare de a dezvolta comportamente disruptive și acte antisociale în comparație cu fetițele care au însă risc dublu de a dezvolta tulburări de dispoziție (mood disorders), respectiv sindroame depresive. Ambele sexe prezintă același risc de a dezvolta anxietate și fobii.

**Sistemul nervos.** Influența sexului asupra neuroplasticității este larg studiată. Se denumesc neuroplasticitate abilitatea sistemului nervos de a realiza modificări adaptative, atât din punct de vedere structural, cât și din punct de vedere funcțional. Sunt demonstrate diferențele de sex privind percepția, funcția cognitivă și răspunsul la boală. Fluctuațiile cantitative ale hormonilor sexuali feminini, variațiile acestora în diferite etape de dezvoltare (pubertate, sarcină, lactație, perioada creșterii copiilor) influențează creierul femeii, inclusiv capacitatea de învățare, memorie, răspunsul la stres. PET (positron emission tomography) și rezonanța magnetică funcțională sunt metode imagistice foarte moderne care au demonstrat influența sexului asupra creierului. Se știe că există o diferență genetică a creierului uman, independentă de acțiunea hormonilor sexuali care diferențiază creierul celor două sexe, dar este clar dovedit că nu există inferioritate de sex și femeile sunt capabile să execute orice activitate! Diferențele legate de sex sunt evidente

încă de la vârstele cele mai mici (comportamentul din timpul jocului), mai târziu în ceea ce privește identitatea sexuală și comportamentul sexual. Problema transexualilor merită un comentariu mai larg, care nu face obiectul acestei lucrări. Este demonstrată o interacțiune între dezvoltarea neuronilor și hormonii sexuali, un dimorfism sexual în sistemul nervos central al mamiferelor atât funcțional, cât și în privința preponderenței markerilor neurochimici. Estrogenii cresc serotonina, norepinefrina și dopamina, iar progesteronul activează receptorii GABA (acid gama aminobutiric). Sistemul nigrostriatal dopaminergic este foarte sensibil la influența hormonilor sexuali (cu referire directă la incidența bolii Parkinson). Estradiolul crește performanțele învățării, mediate de receptorii cholinergici căci s-a dovedit că neuronii cholinergici au și receptori pentru estrogeni. Existența acestui dublu set de receptori la nivelul neuronilor explică efectul neuroprotector al estrogenilor asupra sistemului nervos. Hormonii sexuali intervin în neuroplasticitate atât în mod direct, cât și prin intermediul neurotransmițătorilor. Încă din timpul vieții fetale, steroizii gonadali au rol în geneza acestui dimorfism central legat de sex, care devine mai evident la pubertate. Estrogenii au efect neuroprotector asupra îmbătrânirii creierului. În postmenopauză femeile au risc de depresie majoră, cu incidență dublă față de bărbați și de boala Alzheimer (AD). Terapia de substituție cu hormoni sexuali administrați în postmenopauză pare să aibă un rol protector, scăzând riscul declinului cognitiv, întârzie cu 5-10 ani apariția AD și scade vulnerabilitatea la depresie, în tratamentul căreia au doar rol ajutător. Pentru apariția depresiei trebuie însă să existe o vulnerabilitate genetică, modelată de factori pozitivi sau negativi din mediu. Diferența dintre sexe privind depresia devine evidentă la vârsta de 12-13 ani și crește pe măsură ce fetele depășesc stadiul Tanner 2 și 3. Această asociere cu stadiile Tanner nu este evidentă la băieți. Există o importantă relație între hormonii gonadotropi feminini (estrogeni și progesteron) și patobiologia depresiei la femei. Depresia cuplurilor aflate la vârsta perioadei de reproducere influențează negativ fertilitatea acestora. Fertilitatea scăzută a cuplurilor suprasolicitate, cu depresie, este un fapt bine cunoscut în prezent. După vârsta de 55 de ani, prevalența depresiei este egală la femei și la bărbați. Depresia bărbaților bătrâni a fost atribuită, prin comparație cu femeile, scăderii secreției de testosteron, dar rezultatele clinice nu sugerează efectele favorabile ale tratamentului de substituție cu testosteron în depresia bătrânilor de sex masculin.

Așa cum am subliniat deja, incidența AD este de două ori mai frecventă la femei, poate și din cauză că durata medie de supraviețuire este mai lungă la sexul feminin. Pierderi de scurtă durată ale memoriei (lapsusurile!) par să anunțe AD în următorii 5-10 ani. Terapia cu estrogeni nu este eficientă în AD odată instalată și poate și pentru că, la vârsta înaintată, intervin și factori vascolari cu rol negativ în evoluția bolii.

**Sistemul muscular.** Sarcopenia este termenul care denumește pierderea masei musculare, fenomen apărut paralel cu îmbătrânirea și cauza slăbiciunii musculare întâlnite la vârstele înaintate. Acest proces este semnalat după vârsta de 60 de ani, iar la vârsta de 80 de ani volumul masei musculare reprezintă doar 60% din cel de la vârsta de 20 de ani. Etiologia sarcopeniei este complexă, dar pare că factorul dominant este cel neuropatic, datorat pierderii unei părți a motoneuronilor, având drept consecință scăderea numărului de fibre musculare enervate și deci reducerea capacității activității fizice, pe măsura înaintării în vârstă. Se constată scăderea vitezei de contracție a fibrei musculare. Sarcopenia este mai marcată la bărbați, dar are consecințe funcționale mai grave la femei, la care ar putea fi mascată de obezitatea postmenopauză.

**Sexul feminin și bolile autoimune.** Se știe că femeile au o reacție autoimună mult mai vi-guroasă decât a bărbaților, deoarece, așa cum este dovedit, sistemul autoimun răspunde mult mai viguros la estrogeni decât la testosteron. LES este mai frecvent la femei (9/1) și incidența bolii crește dramatic după pubertate, cu scăderea diferențelor între sexe după menopauză, cu variații de gravitate în timpul ciclului menstrual sau sarcină. Aceste fapte de observație, devenite clasice, au impulsinat studiul rolului hormonilor sexuali în expresia bolilor autoimune. Imunitatea înăscută oferă protecție nespecifică, în timp ce

imunitatea dobândită protejează gazda în a distinge „self de non-self”. Autoimunitatea necesită expunerea la antigene proprii. Diferența între cele două sexe referitor la expresia fenomenelor autoimune ține de faptul că estrogenii încurajează procesele imunologice dependente de CD4+ (TH2) și limfocitele B, în timp ce androgenii stimulează activitatea limfocitelor CD4 (TH 1) și CD8. În mediu hormonal cu predominanță estrogenică (caracteristic femeilor în perioada de reproducere) sunt mai active procesele imune mediate de CD4+ (TH2). Cu ocazia infecțiilor sau a imunizărilor, sexul feminin produce un nivel mai ridicat de citokine circulante care promovează producția de anticorpi. Rezultatul net al influenței estrogenilor asupra dezvoltării și activării limfocitelor este acela că stimulează creșterea numărului de celule cu potențial autoreactiv și deci sinteza de autoanticorpi, cresc citokinele proinflamatorii și au efect anti-apoptotic. Vom prezenta în continuare tabelul nr. 1, preluat după L. Akerman, adaptat după Seli E. Arici A, în care este prezentată o listă a bolilor autoimune, mediatorii celulari imunologici și prevalența bolii la sexul feminin.

**Sexul feminin și fenomenele de îmbătrânire.** Se estimează că în anul 2050 vor fi mai mulți bătrâni peste 65 de ani decât tineri sub 15 ani, iar proporția persoanelor trecute de 80 de ani va crește de la 1,9 % cât este în prezent la 4,2 %. Populația de centenari în 2050 va fi de 16 ori mai mare decât în anul 1998 (se va ajunge la 2,2 milioane în comparație cu cifra actuală care este de 135.000).

Declinul demografic și creșterea particulară a longevității alături de migrația populațiilor va crea mari dezordini demografice în secolul 21, punând problema imposibilității creșterii bazei economice și a prosperității populației. Creșterea longevității presupune creșterea numărului de boli cronice

Tabelul 1. Bolile autoimune, mediatorii imunologici și procentul la sexul feminin

Bolile autoimune	Mediatorii imunologici	Procentul femeilor (%)
Tiroidita Hashimoto	TH2	95
Boala Sjogren	TH2	94
Boala Addison	necunoscut	93
Lupus eritematos sistemic	TH2	89
Ciroza biliară primitivă	necunoscut	89
Boala Grave	TH2	88
Artrita reumatoidă	TH1	75
Miastenia	necunoscut	73
Polimiozita/dermatomiozita	necunoscut	67
Scleroza multiplă	TH1	64
Vitiligo	necunoscut	52
Diabet zaharat insulino-dependent	TH1	48

și dizabilități și o imensă presiune asupra asistenței medico-sociale, atât în privința prețurilor mari pentru aceste servicii, dar și a disponibilității de persoane calificate în acest tip de asistență. Este necesar ca acești longevivi să poată trăi cât mai mult timp independent și fără dizabilități. Saracia are un important impact asupra longevității, a stării de sănătate și nu în ultimul rând presupune vulnerabilitate financiară, situație în care controlul bolilor cronice și al dizabilităților este foarte greu de realizat. În concluzie, procesul de îmbătrânire a societății ca urmare a creșterii duratei medii de viață aduce spre rezolvare noi probleme serviciilor de sănătate și, mai ales, costuri suplimentare.

Un număr tot mai mare de femei depășesc vârsta de 50 de ani. Tabloul clinic al declinului cantității de estrogeni este mult mai clar definit la femei în comparație cu bărbații. Femeile în postmenopauză sunt supuse unei perioade tot mai lungi de timp consecințelor deprinderii organismului de acțiunea hormonilor ovarieni între care cităm scăderea calității vieții, osteoporoza, creșterea incidenței bolilor cardiovasculare, tulburări din partea aparatului urogenital, dintre care tulburările continenței vezicale sunt cele mai supărătoare. S-a născut chiar ideea necesității unui medic specialist în menopauza care să rezolve competent alături de medicul generalist, endocrinolog, ginecolog și cardiolog problemele femeilor din postmenopauză.

Una dintre soluțiile propuse este terapia hormonală de substituție (THS), care a fost inițiată după studii de biologie, epidemiologie, date de observație, trialuri clinice. Sub acest tratament, reducerea consecințelor deprinderii hormonale este statistic semnificativă, în special în ceea ce privește incidența fracturilor (reducerea osteoporozei), dar mai puțin demonstrat pentru reducerea consecințelor cardio-vasculare. Există însă și un risc real pentru femeile care au primit THS postmenopauză și anume cel de creștere al riscului cancerului de sân (magnitudinea acestui risc este încă subiect de controverse), care pare însă contrabalansată de scăderea riscului mortalității prin cancer de colon și posibil al incidenței cancerului pulmonar. Siguranța administrării THS depinde de preparat și chiar de o selecție riguroasă a subiecților. Personalizarea acestui tratament devine imperios necesară.

O altă fațetă a patologiei exclusive a sexului feminin este cancerul cervical produs de infecția cu papilomavirus uman, tip alfa (HPV). DNA viral se integrează în genomul gazdei și generează celule canceroase la nivelul colului uterin. Papilomavirus tip beta este responsabil de epidermo-displazia veruciformă. Pentru majoritatea per-

soanelor, răspunsul imun împotriva HPV este capabil să controleze infecția virală. Folosirea preventivă a vaccinului împotriva HPV, recent intrat în circulație, cu o lansare specială în țara noastră, va reduce probabil în mod dramatic proporția precursorilor carcinomului cervical. Datele care sunt în prezent la dispoziție au arătat că la 5 ani de la vaccinare incidența infecțiilor cu HPV se reduce cu 95% și în același procent se reduce și incidența displaziilor cervicale precanceroase. Vaccinarea preventivă se recomandă în special adolescentelor și femeilor tinere, active sexual.

Referitor la cancerul pulmonar, se poate afirma că până în anii '60 era foarte rar la femei, după care incidența acestuia la sexul feminin a început să crească dramatic și acest fapt de observație a fost pus în legătură cu creșterea incidenței fumatului la ambele sexe. S-a emis ipoteza că pentru același număr de țigări, femeile sunt mai susceptibile de a dezvolta cancer pulmonar în comparație cu bărbații. Indiferent de stadiul de boală, femeile au o perioadă mai lungă de supraviețuire în cancerul pulmonar în comparație cu bărbații, dar baza acestei diferențe rămâne a fi precizată.

Referitor la riscul de afectare cardiovasculară, acesta este direct proporțional cu înaintarea în vârstă și pierderea funcției ovariene după menopauză este un important factor de risc pentru femei. Atât menopauza cât și procesul de îmbătrânire se soldează cu schimbarea importantă a lipidelor și lipoproteinelor, indiferent de stilul de viață (alimentație, stres, fumat). Principalele modificări țin de creșterea colesterolului, a LDLH colesterolului și a trigliceridelor, paralel cu scăderea HDL colesterolului. Aceiași factori influențează glicemia și metabolismul insulinei, apărând un grad de rezistență la insulină. Toate acestea sunt factori care precipită evenimentele cardiovasculare. În afară de creșterea cantității totale de grăsime la nivelul întregului corp, se produce și o schimbare a distribuției grăsimii la nivelul tuturor segmentelor, cu creșterea depozitelor centrale la nivelul trunchiului (depozite de grăsime de tip android). Se constată creșterea nivelului seric al leptinei (proteina secretată de adipocite) care se corelează pozitiv cu BMI (body mass index). Îmbătrânirea și menopauza afectează coagularea și fibrinoliza și crește astfel numărul tromboembolismelor venoase. Scăderea estrogenilor conduce la scăderea complianței arterelor și crește riscul pentru instalarea

hipertensiunii arteriale. Până în prezent, nu este însă demonstrat că THS cu estrogeni nu a condus la scăderea riscului de boli cardiovasculare la femei. Aspirina în doze mici, care protejează pacientul de sex masculin de accidente acute coronariene, dar nu și de accidente vasculare cerebrale, are efecte absolut inverse dacă ne referim la sexul feminin.

Cel mai important beneficiu al THS cu estrogeni este reducerea osteopeniei, respectiv întârzie instalarea și severitatea osteoporozei. Menopauza și îmbătrânirea afectează și înălțimea discurilor intervertebrale, sugerând că scăderea cantității de estrogeni modifică metabolismul colagenului discurilor intervertebrale, conținutul în apă, elastină și glicozaminoglicani. Estrogenii par esențiali în menținerea formei și a calității visco-elastice a discurilor intervertebrale, protejând arhitectura coloanei vertebrale de fracturi prin compresie. Se înțelege că în era creșterii longevității femeii măsurile de prevenire și tratament a osteoporozei au o importanță particulară. THS cu estrogeni prezintă efecte terapeutice la 2-3 ani de la inițierea sa, dacă aceasta s-a făcut foarte aproape de momentul menopauzei. Există studii care au dovedit că THS scade incidența fracturilor, dar

crește incidența tromboembolismului venos și a evenimentelor cardiovasculare. Se pune întrebarea dacă THS poate mima cronobiologia normală. În acest moment, THS constituie un important subiect de dezbateri științifică, fiind unul dintre cele mai controversate subiecte. Până în prezent nu există scheme de tratament de substituție randomizat cu androgeni la bărbații vârstnici. Se știe însă că după vârsta de 30 ani cantitatea totală de testosteron scade anual cu 1% și biodisponibilitatea acestuia cu 2%. Disfuncția erectilă a bărbaților vârstnici, fenomen neurovascular influențat hormonal, este influențată favorabil de acțiunea grupului mai nou de substanțe intrate în arsenalul terapeutic, inhibitori ai fosfodiesterazei (PDE5).

Această scurtă expunere referitoare la diferența între sexe asupra incidenței unor afecțiuni, precum și impactul scăderii secreției hormonilor gonadici apărut odată cu fenomenele de îmbătrânire dorește să atragă atenția asupra unei patologii considerată cunoscută de medic, dar care își dezvăluie noi și noi fațete și interpretări. Problema a reintrat în atenția cercetătorilor preocupați de modificarea obiectivelor asistenței medicale produsă de creșterea longevității populației care se anunța în deceniile următoare. □

## BIBLIOGRAFIE

1. **Ackerman L.S** – Sex hormones and genesis of autoimmunity. Arch. Dermatol., 2006, March; 142 (3): 371-376.
2. **Andersen K., Launer L.J., Dewey M.E** – Gender differences and the incidence of Alzheimer's disease and vascular dementia. The EURODEM studies. Neurology, 1999; 53; 1992-1997.
3. **Chiang N., Hurwitz S, Ridker P.M** – Aspirin has a gender-dependent impact on anti-inflammatory 15-epilipozin A4 formation : a randomized human trial. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2006, Feb; 26 (2); e14-17
4. **Eiken P, Kolthoff N., Nielsen S.P** – Effect of 10 years hormone replacement therapy on bone mineral content in postmenopausal women Bone, 1996, Nov; 19 ( suppl 5), S 191-193.
5. **Gorman J.M** – Gender differences in depression and response to psychotropic medication. Gender Medicine, 2006, 3 (2); 93-109.
6. **Gostin L.O., DeAngelis, C. D** – Mandatory HPV vaccination. JAMA, 2007; 297: 1921-1923.
7. **Harman S.M** – Estrogen replacement in menopausal women: recent and current prospective studies, the WHI and the KEEPS. Gender Medicine, 2006, December; 3 (4); 254-269.
8. **Harper D.M., Franco E.L., Wheeler C.M** – Sustained efficacy up to 4,5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus type 16 and 18; follow-up from a randomized control trial. Lancet, 2006; 367: 1247-1255.
9. **Herrington D.M., Reboussin D.M., Brosnihan K.B** – Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis N. Engl. J. Med. 2000; 343: 522-529.
10. **Hulley S., Grady D., Bush T** – Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA, 1998; 280: 605-613.
11. **Kadir R.A** – Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. Lancet, 1998; 351: 485.
12. **Manson J.E., Hsia I., Johnson K.C** – Women's Health Initiative Investigators.
13. Estrogen plus progestin and risk of coronary disease. N. Engl. J. Med. 2003; 349: 523-534
14. **Rossouw J.E., Prentice R.L., Manson L. A** – Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause JAMA, 2007; 297: 1465-1477
15. **Satoh M., Matter C.M., Ogita H** – Inhibition of apoptosis-regulated signaling kinase 1 and prevention of congestive heart failure by estrogen. Circulation, 2007, June 26; 115 (25); 3197-3204.
16. **Seli E., Arici A** – Sex steroids and the immune system. Immunolog. Allergy. Clin. North Amer. 2002, August, 22, 3,
17. **Thomas L, Doyle L.A., Edelman M.J** – Lung cancer in women: emerging differences in epidemiology, biology and therapy. Chest, 2005; 128 (1); 370-381.
18. **Villa LL, Costa RL, Petta C.A** – High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papilloma virus type 16/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. Br. J. Cancer, 2006; 95(11), 1459-1466.
19. US Preventive Services Task Force. Hormone therapy for the prevention of chronic condition in postmenopausal women. Ann. Intern. Medicine, 2000; 343: 522-529.
20. The 2-nd World Congress on Gender – Specific Medicine and Ageing; The endocrine impact. Rome, 8-11 march, 2007, Abstracts Book.