

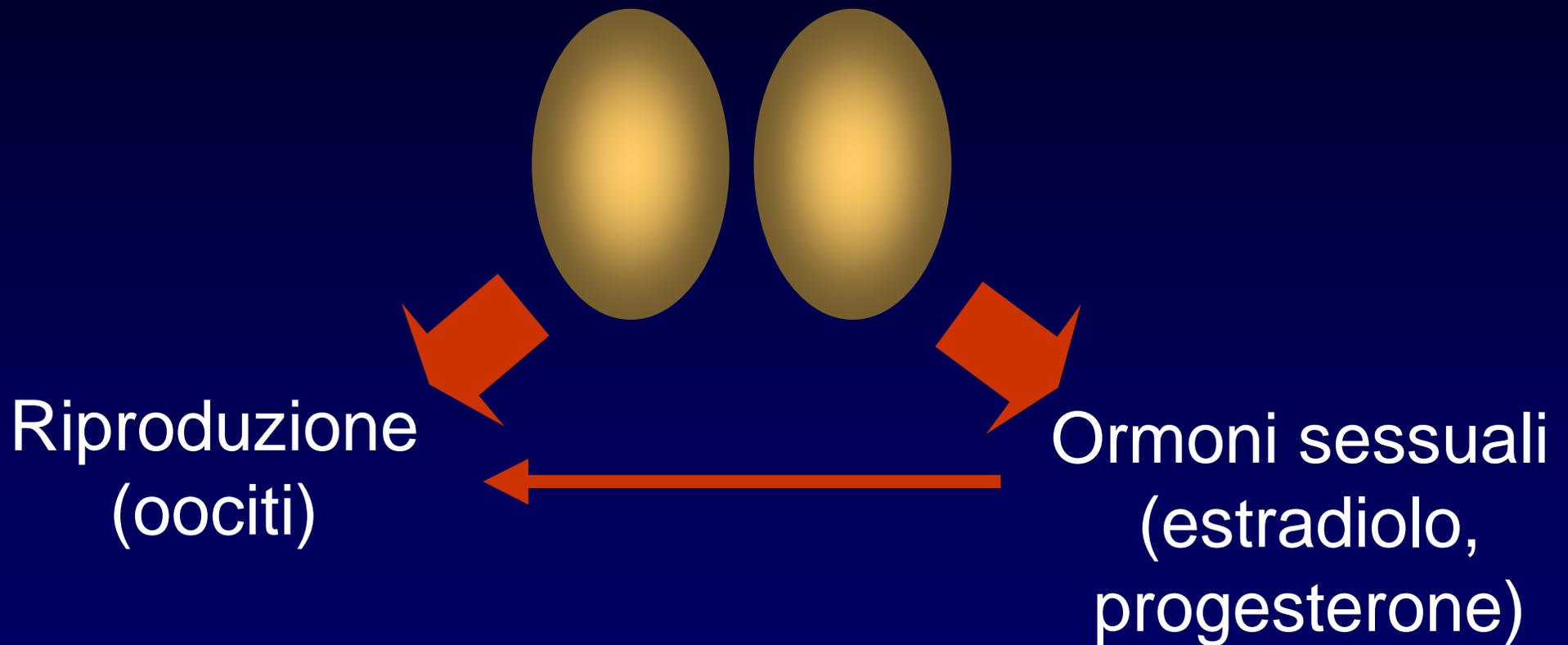
**Università di Verona**  
**Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia**  
**Corso di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo**  
**Anno Accademico 2008/2009**

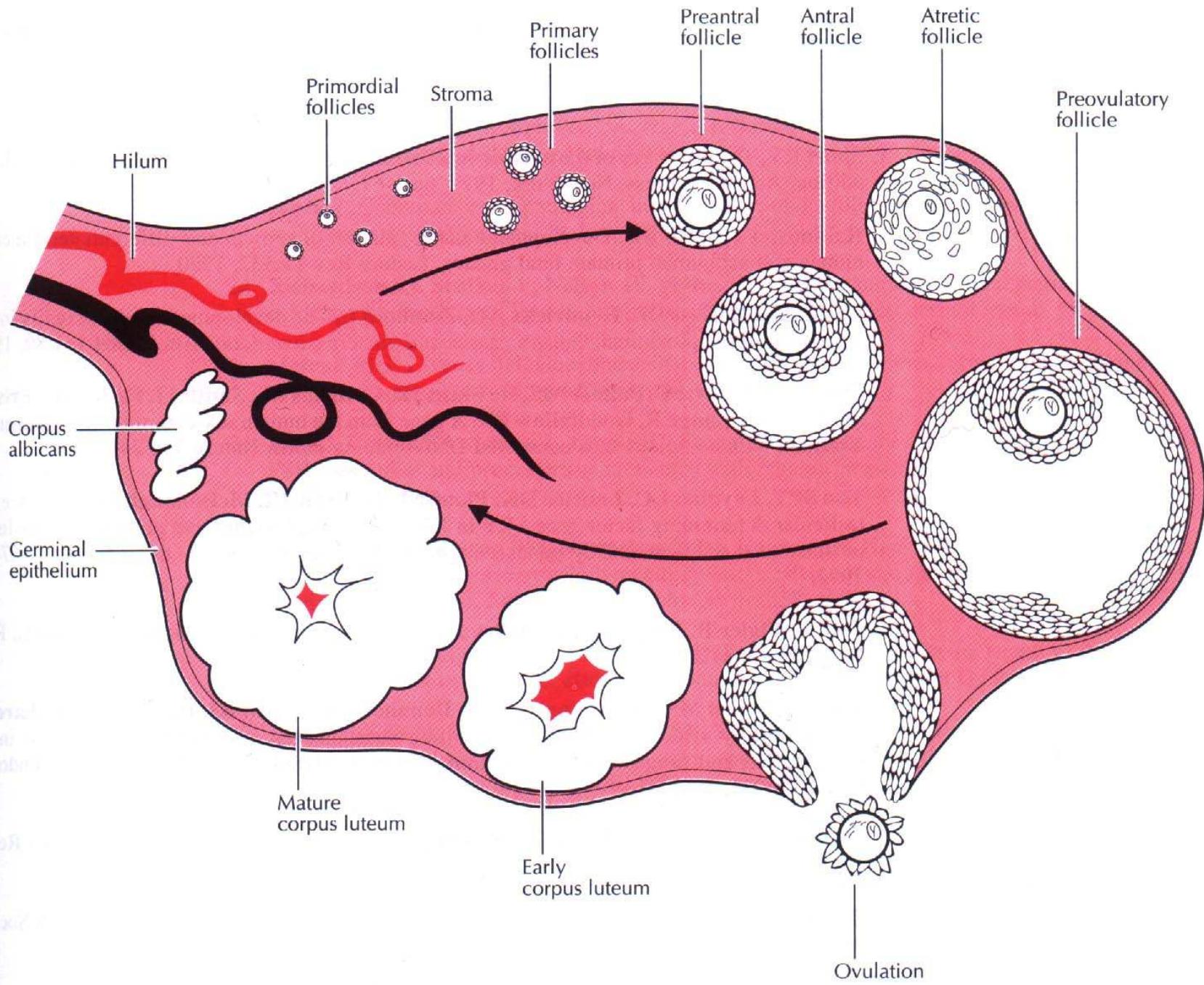
# **Alterazioni della funzione gonadica nella donna**

**Prof. Enzo Bonora**

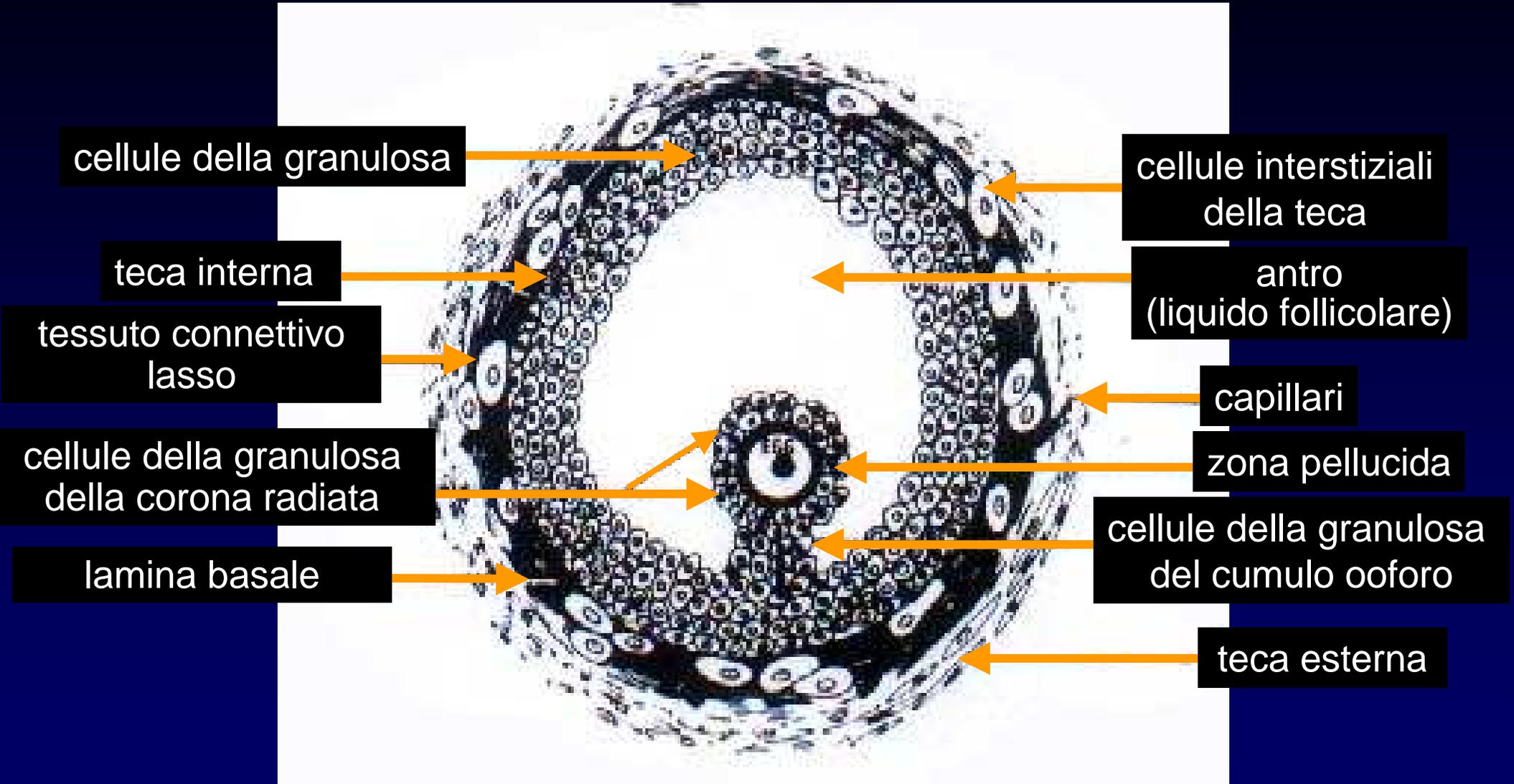
**7 Maggio 2009**

# Funzioni della gonade femminile

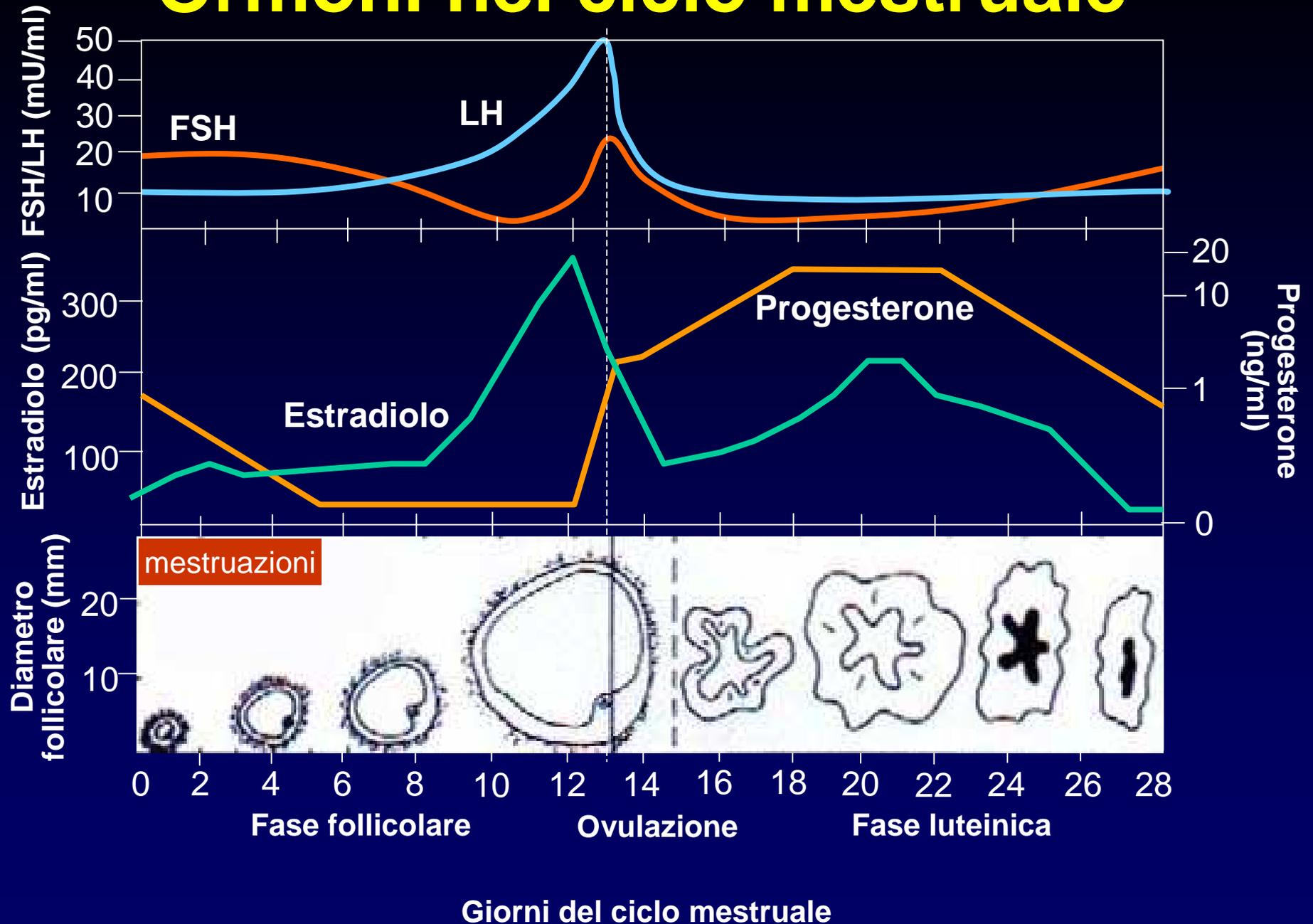




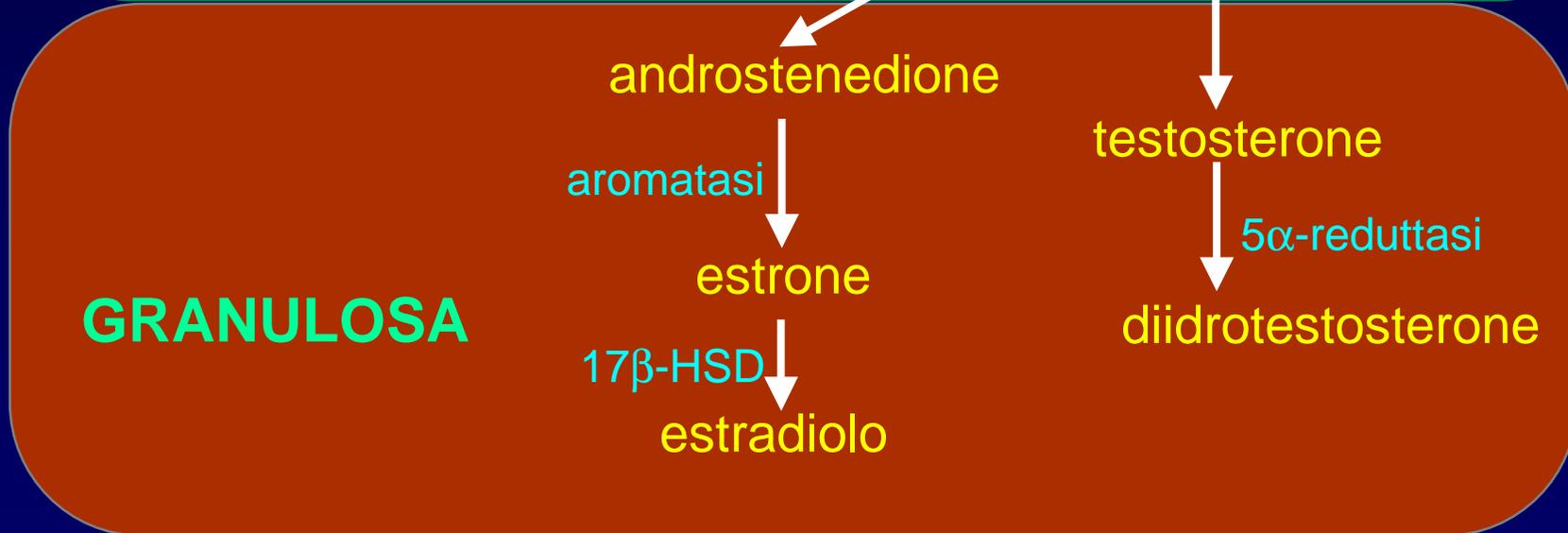
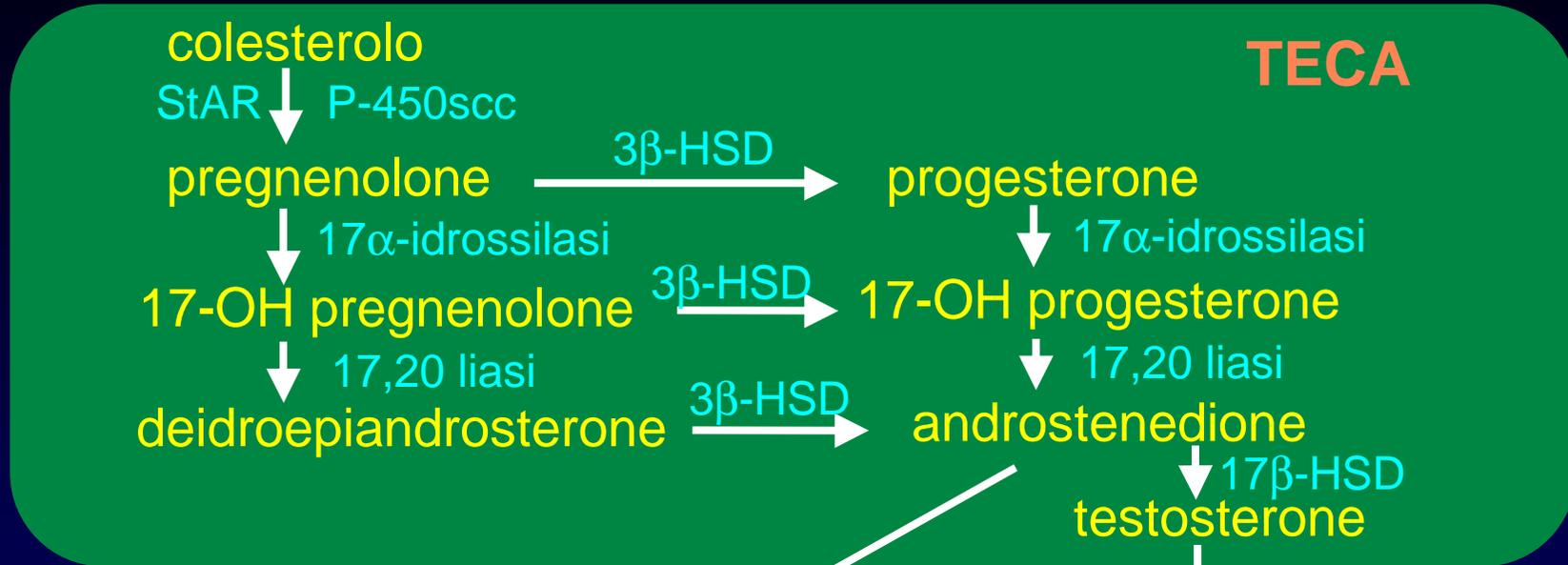
# Rappresentazione di un follicolo in fase preovulatoria



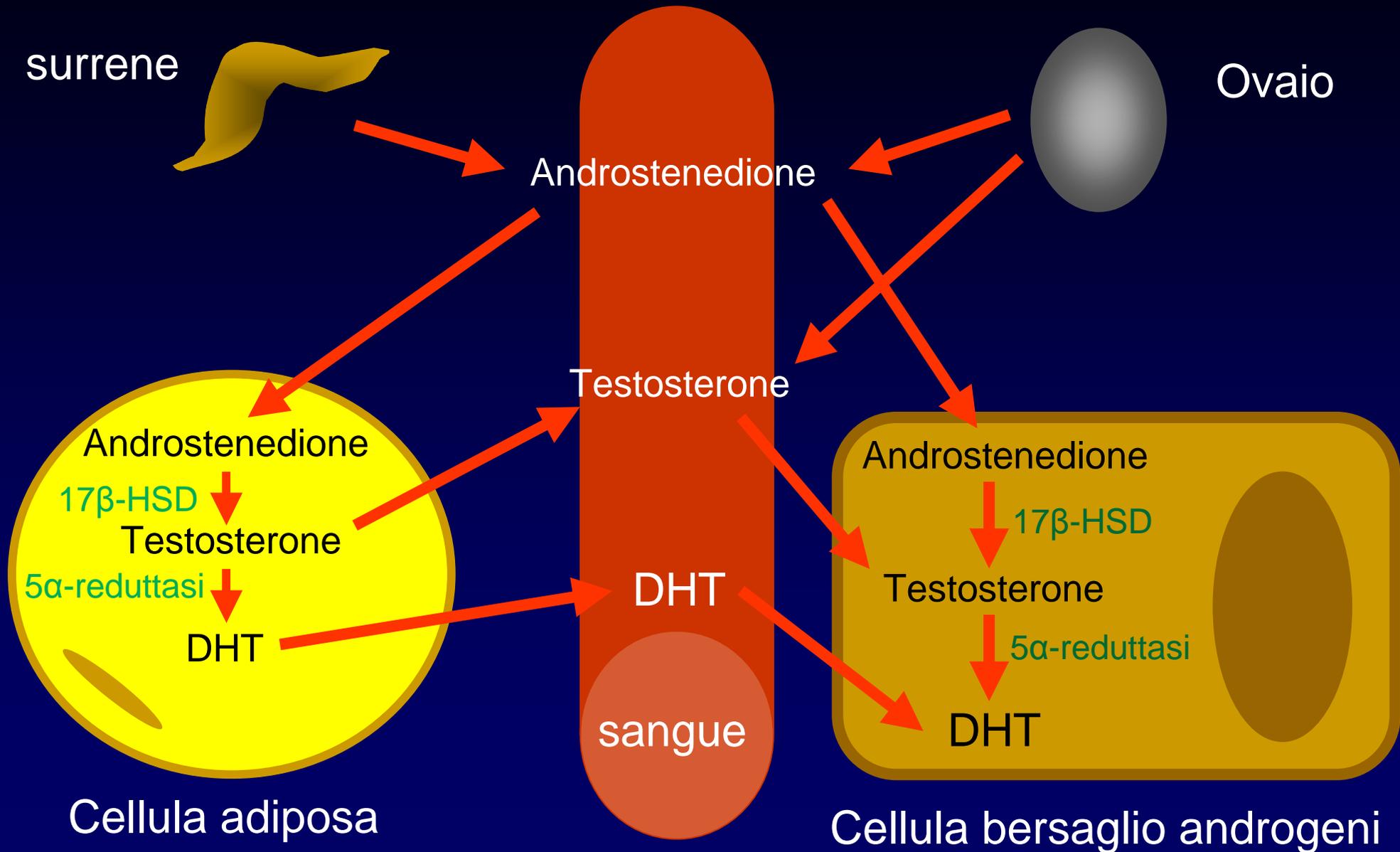
# Ormoni nel ciclo mestruale



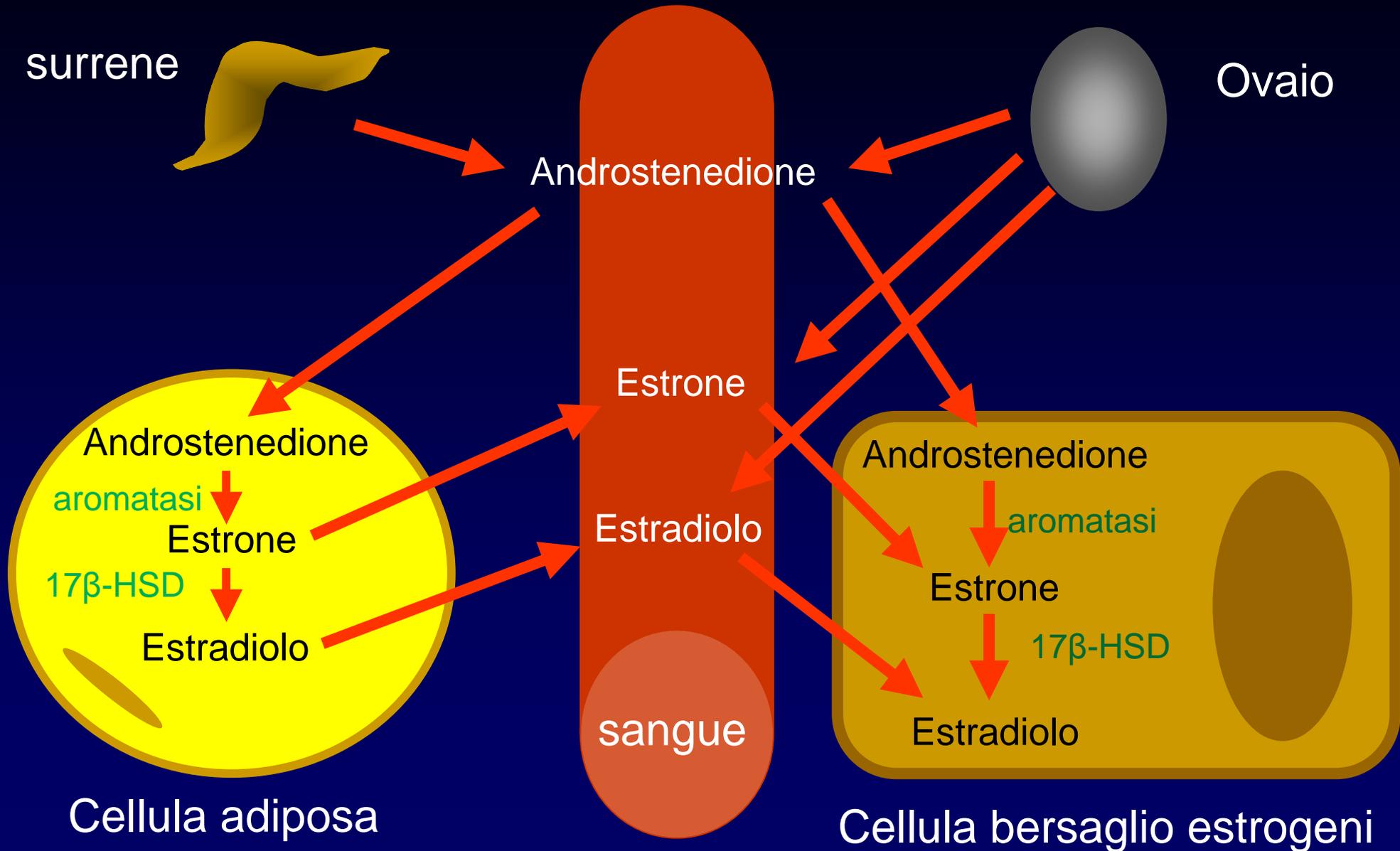
# Steroidogenesi ovarica



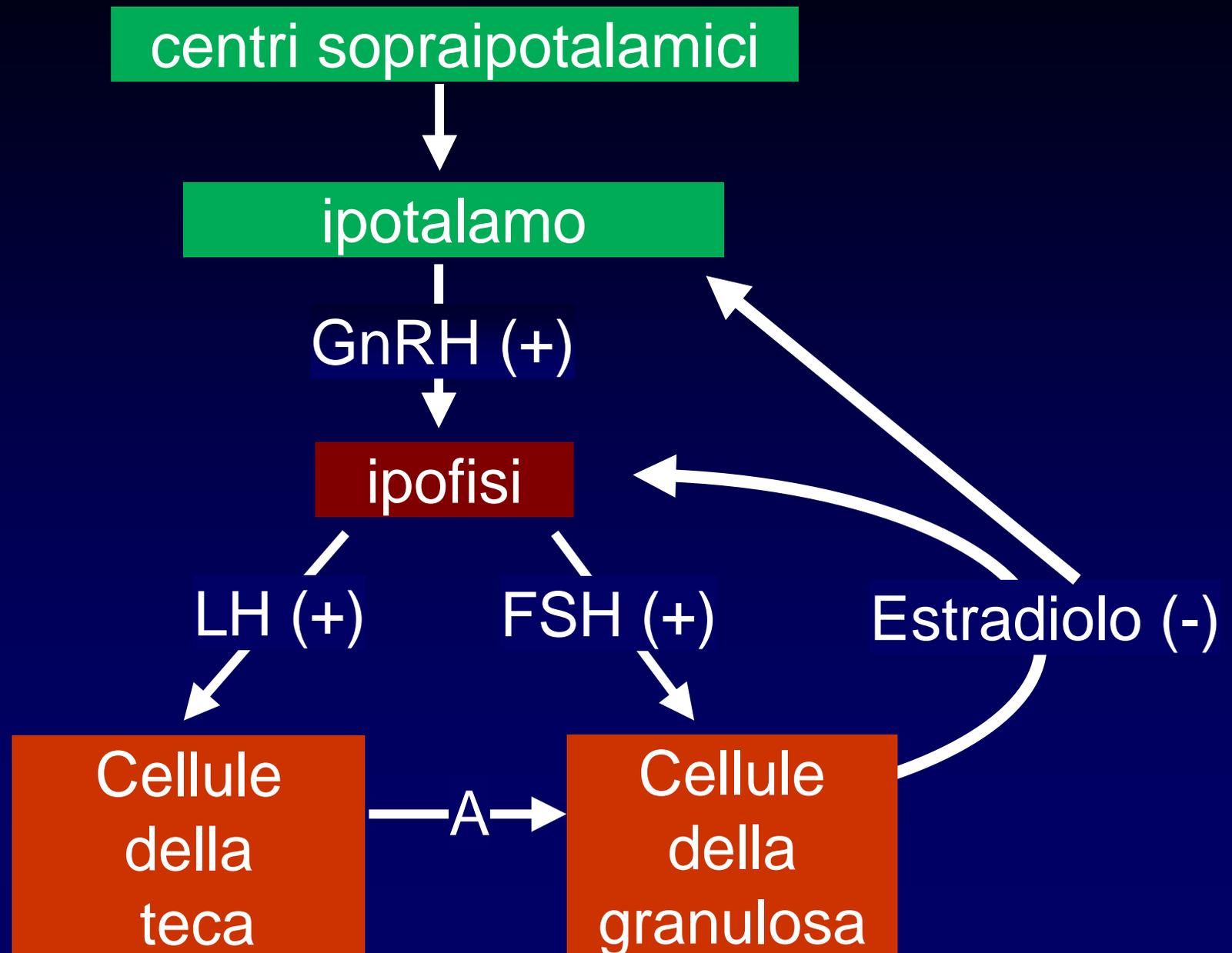
# Il traffico degli androgeni



# Il traffico degli estrogeni



# Asse Encefalo-Ipotalamo-Ipofisi-Gonadi



# Concentrazione nel sangue della donna fertile e produzione dei principali steroidi ovarici

Steroide	Legame nel sangue	Fase mestruale	Concentrazione plasmatica nmol/l	Produzione $\mu\text{mol}/\text{die}$
Estradiolo	SHBG e albumina	follicolare pre-ovulaz.	0.07-0.22 >0.75	0.30-3.60 0.90
Estrone	Albumina	follicolare pre-ovulaz.	0.20-1.10 >0.40	0.40-2.60 0.90
Progesterone	CBG e albumina	follicolare luteinica	<6.0 6-65	6.4 80
Androstenedione	albumina	-	3.5-7.0	10
Testosterone	SHBG e albumina	-	<3.5	0.9

# Principali azioni dell'estradiolo nella donna

Età della vita	Funzione	Conseguenze fenotipiche del difetto
Embrione		
Pubertà	Sviluppo dei caratteri sessuali secondari, crescita ossa lunghe, menarca	Infantilismo sessuale, bassa statura
Adulto	Mantenimento cicli mestruali, fertilità	Amenorrea, infertilità, riduzione caratteri sessuali secondari, osteoporosi

# Manifestazioni indotte dall'estradiolo in epoca puberale

## Apparato genitale

sviluppo piccole labbra, modificazioni vagina, crescita utero

## Ghiandole mammarie

crescita del tessuto mammario

## Apparato scheletrico

accelerazione dell'aumento delle ossa lunghe

## Tessuto adiposo

Accumulo di adipe in regione gluteo-femorale

## Psiche

modificazione dell'atteggiamento nei confronti della sessualità

# **Principali manifestazioni cliniche dell'ipogonadismo (deficit di estrogeni) nella donna adulta**

Amenorrea

Ipotrofia mammelle

Ipotrofia vaginale

Riduzione muco cervicale

(Ipoplasia utero)

Osteoporosi

# **Ipogonadismo (deficit di estrogeni) nella donna**

**Ipogonadismo primitivo (ipergonadotropo)**  
Patologia a livello delle gonadi

**Ipogonadismo secondario (ipogonadotropo)**  
Patologia extra-gonadica (ipotalamo, ipofisi)

# Alterazioni della funzione gonadica nella donna

Infertilità (anovulazione cronica) 5-10%

Alterazione ciclo mestruale 15-25%

# Principali cause di anovulazione cronica

## Con deficit di estrogeni

Anovulazione ipotalamica

Iperprolattinemia

Insufficienza ovarica prematura

Malattie croniche

Complicanza: osteoporosi

## Con eccesso di androgeni

Sindrome ovaio policistico (PCOS)

Complicanza: carcinoma endometrio, malattia CV

# Diagnostica nell'anovulazione cronica e nell'ipogonadismo femminile

- esame dei genitali esterni e interni
- esame dei caratteri sessuali secondari
- antropometria (BMI, circonferenze corporee)
- estradiolo (e progesterone)
- gonadotropine (basali e dopo stimolo con GnRH e/o clomifene)
- testosterone e altri androgeni (17-OH-P)
- prolattina ed ormoni tiroidei
- ecografia ovarica (e surrenalica)
- cariotipo (mappa cromosomica)

# Anovulazione cronica

## Presentazione clinica

- amenorrea secondaria (più raramente primaria)
- oligomenorrea
- polimenorrea periodica

# Perdite ematiche uterine

**Menstruazione**

Perdita ciclica regolare

**Menorragia**

Menstruazione molto abbondante  
e/o molto prolungata

**Metrorragia**

Perdita intermestruale abbondante

**Spot uterino**

Lieve perdita intermestruale

# Cause di menorragie e/o metrorragie

Complicanze della gravidanza

Minaccia aborto, aborto, gravidanza ectopica

Periodo perimenopausale

Patologia uterina o vaginale

Leiomioma (“fibroma”)

Polipo endometrio

Adenomiosi

Iperplasia endometrio

Carcinoma endometrio

Carcinoma della cervice

Carcinoma della vagina o della vulva

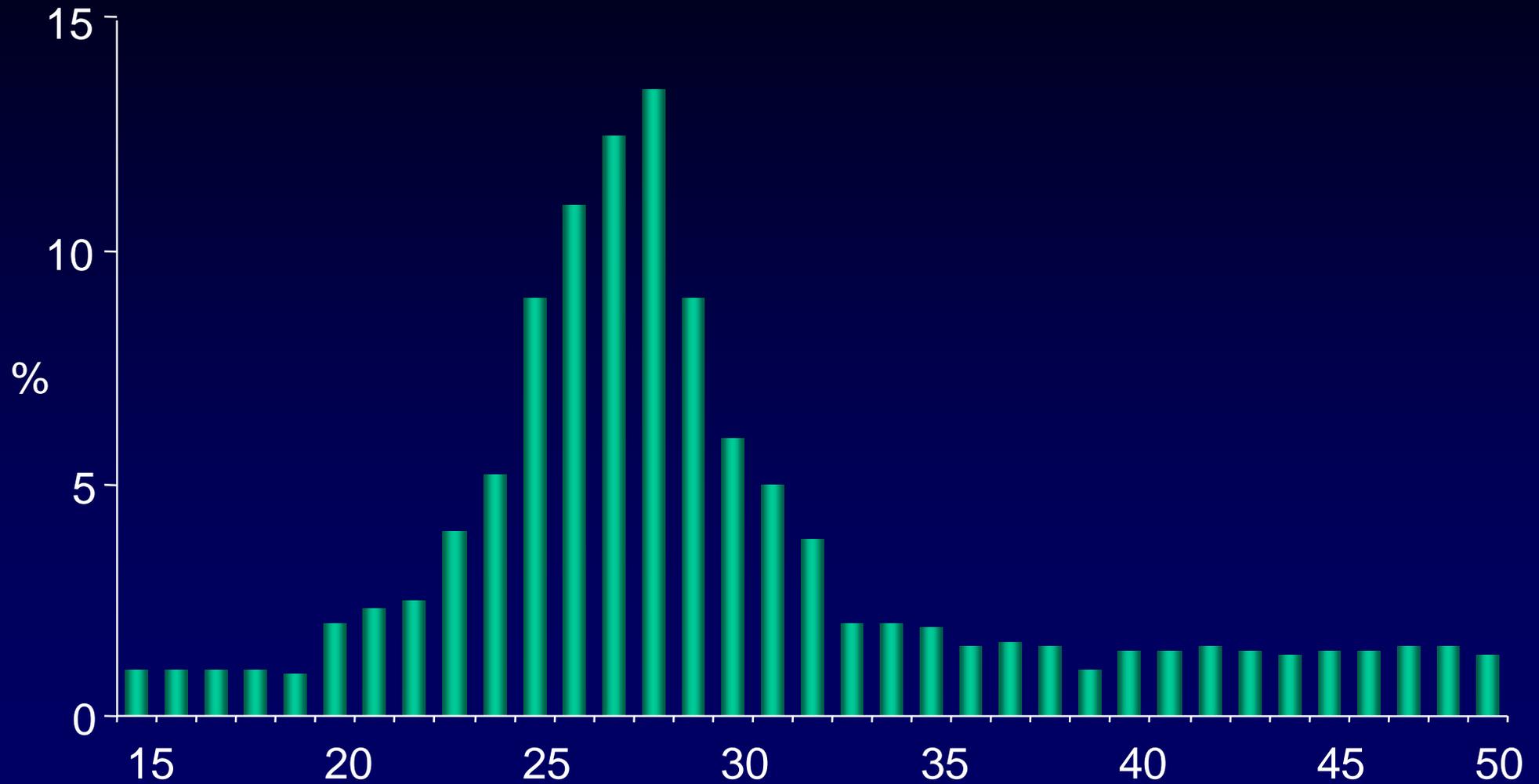
Vaginite, corpi estranei in vagina

Difetti della coagulazione

# Caratteristiche del ciclo mestruale normale

- Ritmo (24-35 giorni)
- Durata (4-6 giorni)
- Quantità (20-40 ml)
- Dolore (assente o moderato)

# Distribuzione di frequenza della lunghezza del ciclo mestruale



# Alterazioni del ciclo mestruale

Amenorrea

Assenza di cicli mestruali

Oligomenorrea

Riduzione del numero dei cicli

Polimenorrea

Aumento del numero dei cicli

Ipermenorrea

Mestruazione molto abbondante

Ipomenorrea

Mestruazione molto scarsa

Dismenorrea

Mestruazione molto dolorosa

# Alterazioni del ciclo mestruale

- Polimenorrea (intervalli <24 giorni)
- Oligomenorrea (intervalli >35 giorni)
- Amenorrea (assenza del ciclo >3 mesi)

Subito dopo il menarca: causa più frequente=PCOS

Dopo aver avuto cicli regolari: causa più frequente=  
patologia ipotalamo- ipofisaria

# Meritano approfondimenti diagnostici

- Cicli <24 giorni
- Cicli >35 giorni
- Durata >7 giorni
- Quantità >80 ml

# Principali cause di alterazioni del ciclo mestruale

- Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)
- Patologia ipotalamo-ipofisaria
- Ipotiroidismo, iperprolattinemia
- Anoressia nervosa, dieta incongrua, attività fisica intensa

# Classificazione dell'amenorrea

## Primaria

mancata comparsa dei cicli mestruali all'epoca della pubertà

## Secondaria

scomparsa dei cicli dopo un periodo più o meno lungo di cicli regolari

# Classificazione della amenorrea (1)

Anovulazione cronica con estrogeni assenti

**Ipogonadismo ipogonadotropo**

Patologia ipotalamo-ipofisaria acquisita o congenita

Neoplasie (adenomi, craniofaringiomi, metastasi, ecc.)

Malattie granulomatose, infezioni, tesaurismosi

Traumi, chirurgia, radiazioni, cause vascolari

Sindrome della sella vuota

Deficit congenito gonadotropine (s. di Kallman)

Mutazione congenita recettore GnRH

Mutazioni congenita subunità  $\beta$  gene FSH o LH

# Classificazione della amenorrea (2)

Anovulazione cronica con estrogeni assenti

**Ipogonadismo ipogonadotropo**

Patologia ipotalamo-ipofisaria funzionale

Stress (psichico o fisico)

Depressione

Dieta fortemente ipocalorica

Malnutrizione

Anoressia nervosa

Esercizio fisico vigoroso (atlete, ballerine)

Malattie croniche (insufficienza renale, epatica, AIDS, ecc.)

Farmaci (antidopaminergici, psicofarmaci, oppioidi)

Iperprolattinemia, ipotiroidismo, ipertiroidismo, S. Cushing

# Classificazione della amenorrea (3)

Anovulazione cronica con estrogeni assenti

**Ipogonadismo ipergonadotropo**

Insufficienza ovarica congenita o acquisita

Agenesia gonadica

Disgenesie gonadiche (s. di Turner, mosaicismi, ecc.)

Mutazione recettore FSH o LH

Deficit enzimatici nella steroidogenesi (17-idrossilasi)

Infezioni (ooforite da parotite o altri virus)

Trauma, chirurgia, radiazioni, tossici (piombo)

Farmaci (chemioterapia)

Malattie autoimmuni (poliendocrinopatia autoimmune)

Malattie granulomatose

Malattie croniche gravi

Malnutrizione

# Classificazione della amenorrea (4)

## Anovulazione cronica con estrogeni presenti

Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)

Iperplasia surrenalica congenita non classica (tardiva, criptica)

Sindrome di Cushing

Resistenza ai glucocorticoidi

Neoplasie ovariche

Neoplasie surrenaliche

# Classificazione della amenorrea (5)

## Difetti anatomici

Fusione delle piccole labbra

Imene imperforato

Setto vaginale

Agenesia vaginale isolata

Agenesia cervicale isolata

Agenesia Mulleriana (sindrome di Rokitanski)

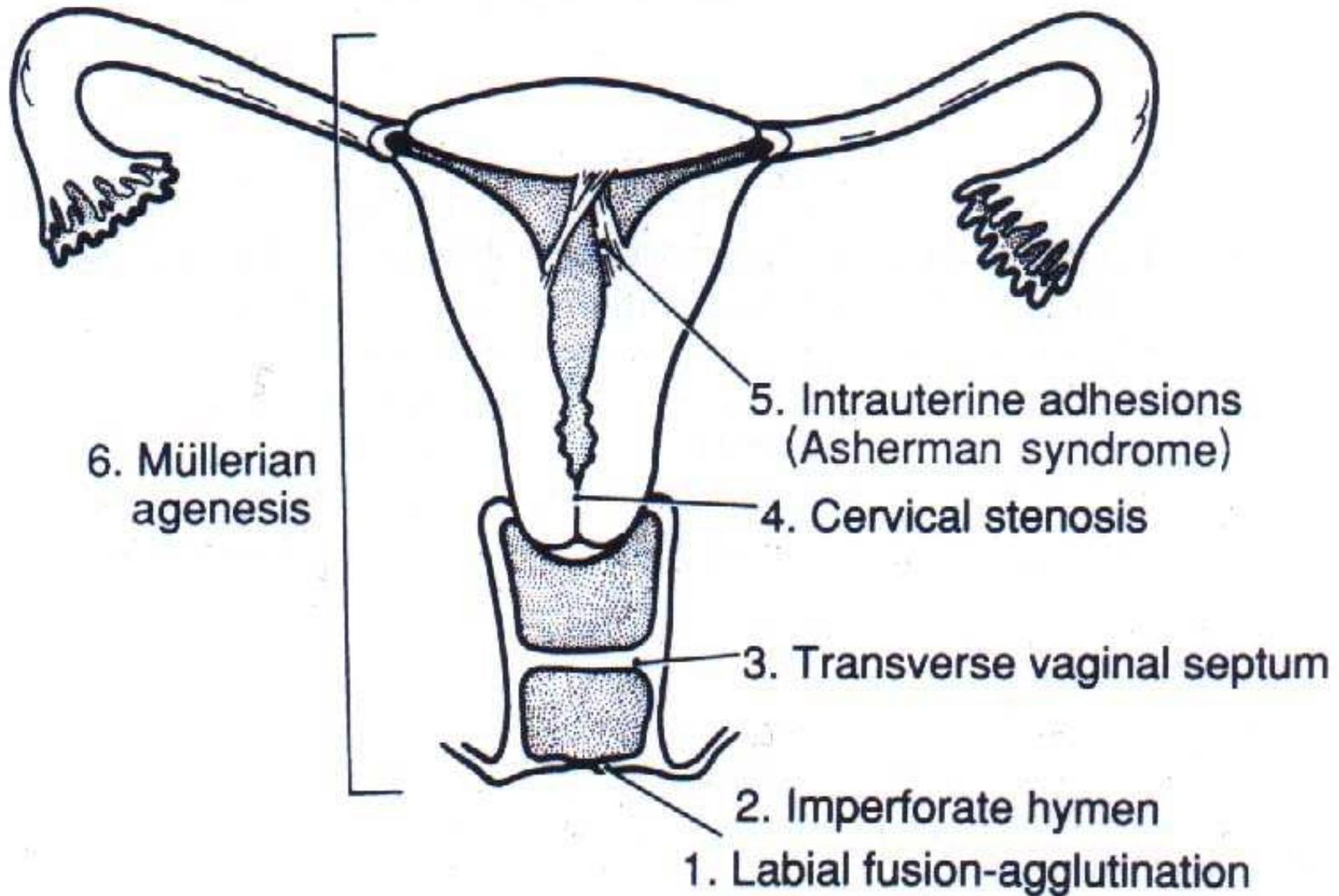
Ipoplasia o aplasia congenita dell'endometrio

Stenosi cervicale iatrogena

Sinechie uterine (s. di Asherman)

Resistenza completa agli androgeni (femminilizzazione testicolare)

## Anatomical Defects



# Diagnostica delle amenorree

## Anamnesi

Epoca pubertà

Ritmo, quantità, durata cicli mestruali

Epoca comparsa irsutismo (se presente)

Attività sessuale, uso di contraccezione

Pregresse gravidanze, parti e allattamento

Pregressi raschiamenti utero

Attività fisica, stress psichici

Abitudini alimentari, variazioni peso corporeo

Malattie croniche, uso di farmaci

Sintomi di ipoestrogenismo

Galattorrea

# Diagnostica delle amenorree

## Esame obiettivo

Distribuzione adiposa

Mammelle (dimensioni, secrezione)

Peli (irsutismo)

Virilizzazione

voce

capelli

acne

clitoride

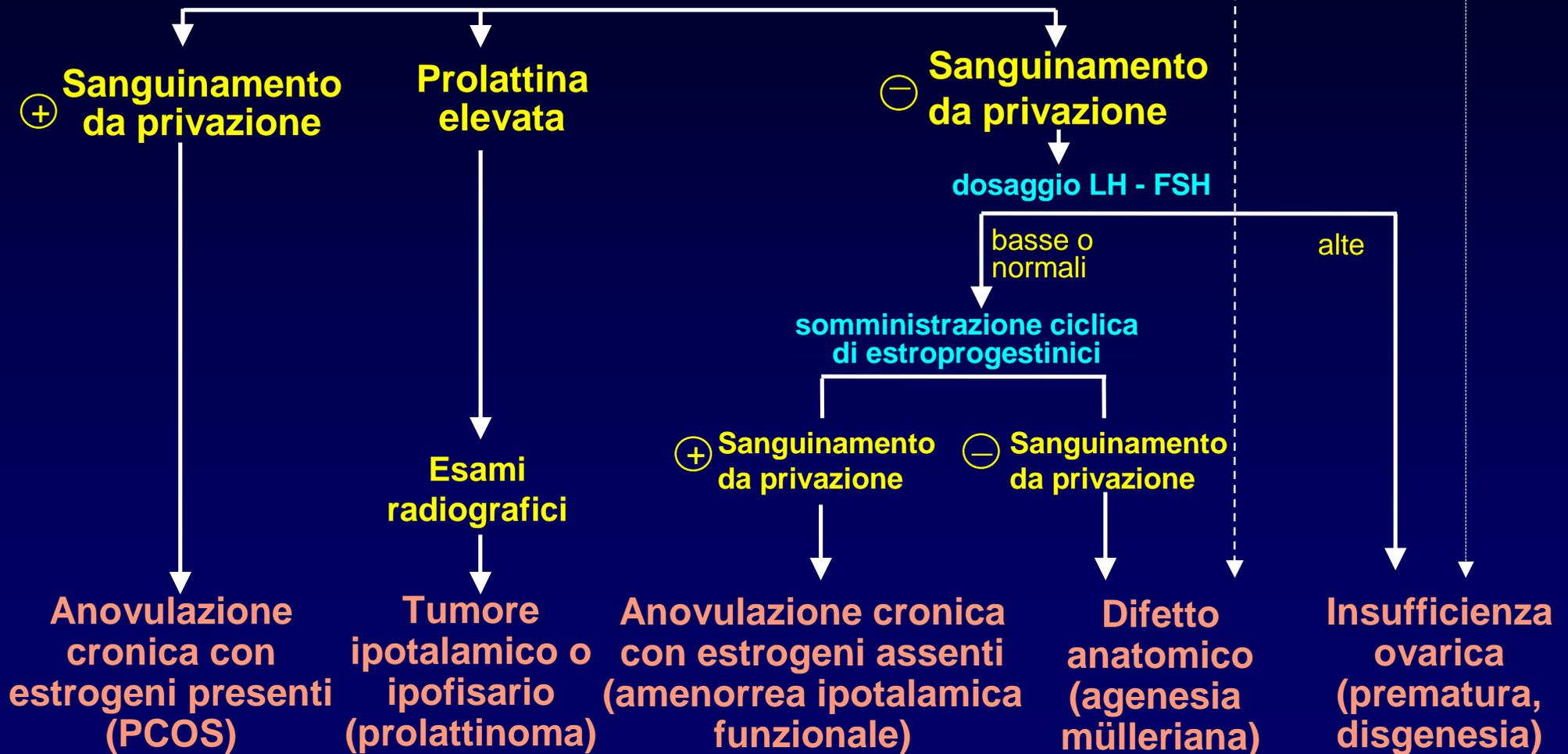
masse muscolari

# Inquadramento delle amenorree

	<b>Gonadotropine plasmatiche</b>	<b>Mestruazione dopo progesterone</b>
Ovaio policistico Iperpl. surr. cong	Normali/lievemente aumentate	Sì
Insufficienza ovarica	Molto aumentate	No
Patologie ipotalamo-ipofisarie	Normali/basse	No

# Percorso diagnostico nell'amenorrea

1. anamnesi ed esame obiettivo
2. valutazione clinica dell'assetto estrogenico
3. escludere gravidanza
4. prolattinemia
5. somministrazione di progestinici



# Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)

Patologia frequente (5-10% delle donne in età fertile)

Patogenesi incerta (multifattoriale)

Inizio in genere subito dopo il menarca

Irregolarità mestruali e/o anovulatorietà (infertilità)

Iperandrogenismo clinico e/o biochimico

Cisti ovariche

Altre caratteristiche frequenti, ma non costanti:

- Elevato rapporto LH/FSH ( $>2$ )
- Sovrappeso o obesità
- Alterazioni metaboliche

Spesso la diagnosi è posta per esclusione

# Condizioni in cui si possono riscontrare ovaie policistiche

Donna "normale" (5-25%)

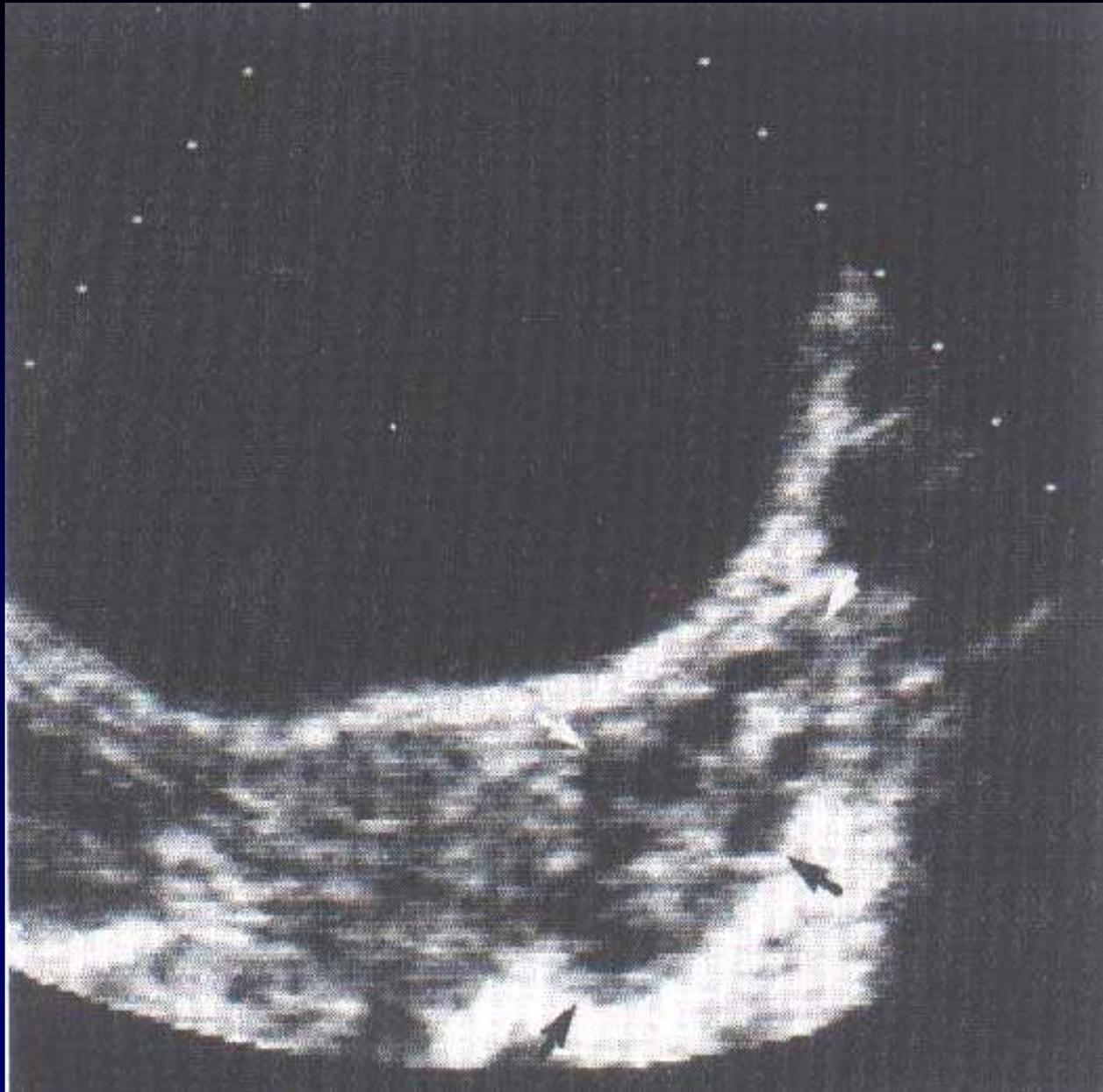
Sindrome dell'ovaio policistico primitiva (~75%)

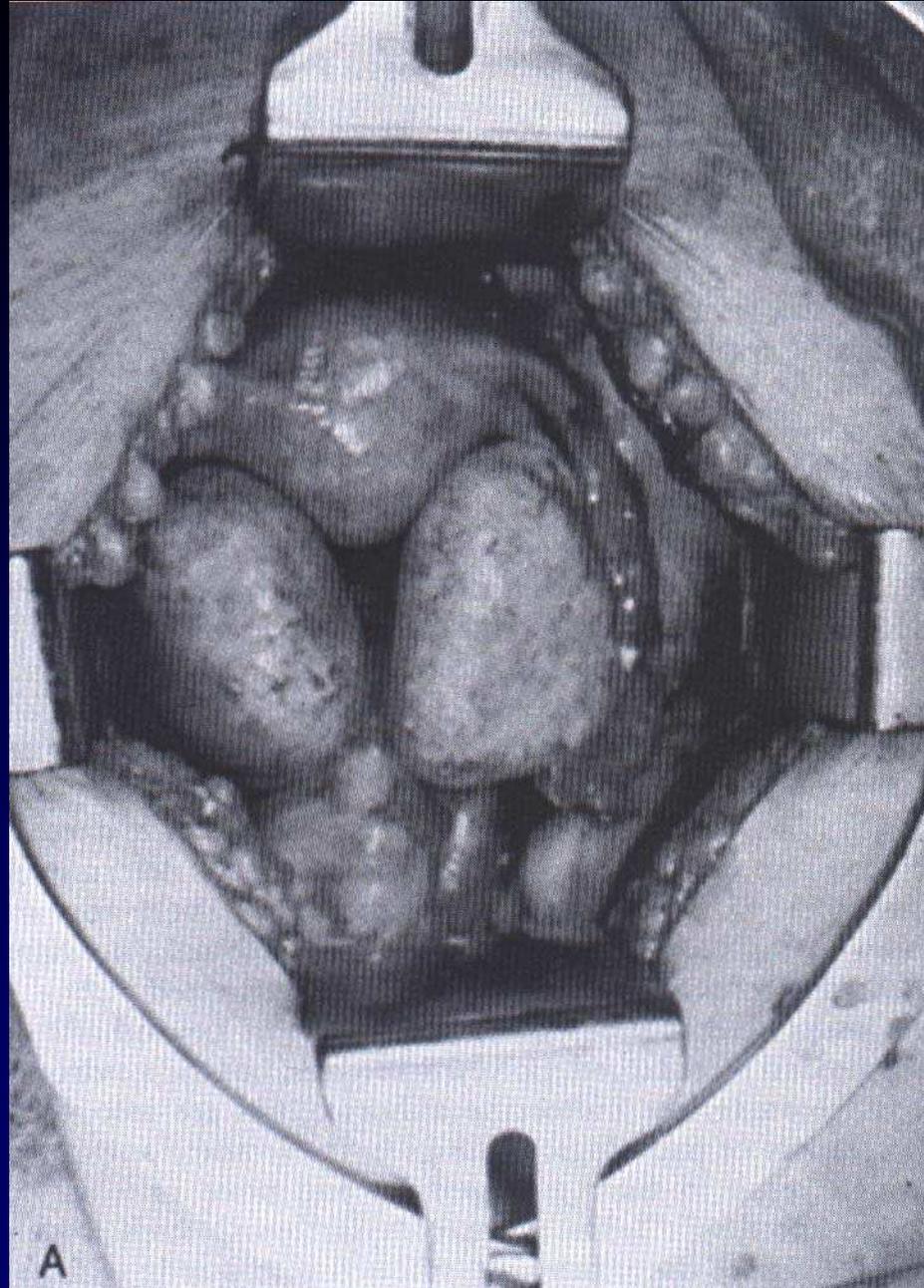
Sindromi dell'ovaio policistico secondarie

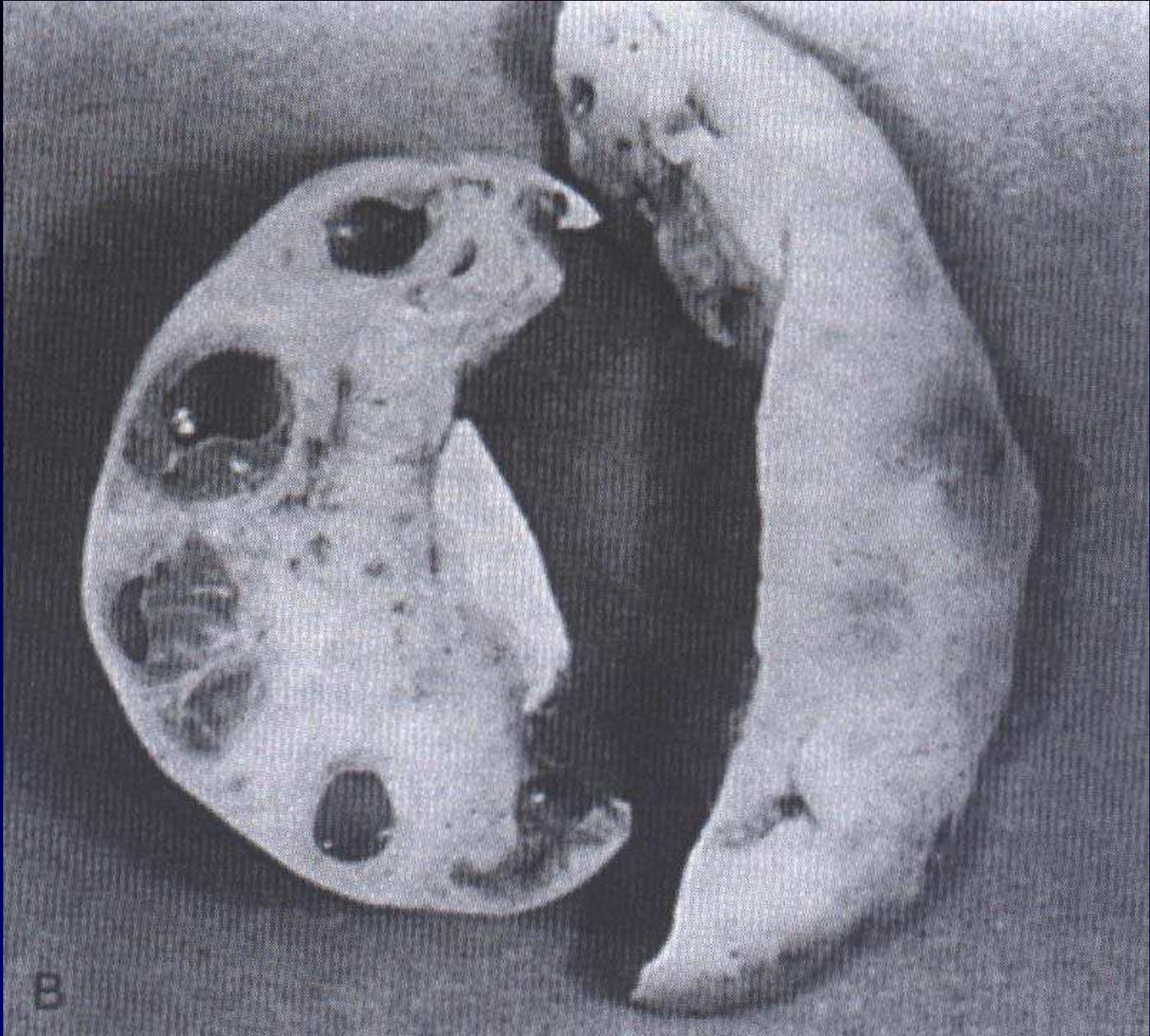
- deficit enzimatici surrenalici con iperandrogenismo
- deficit aromatasi
- sindrome di Cushing
- tumori ovarici e surrenalici androgeno-secernenti
- iperandrogenismi iatrogeni
- sindromi da severa insulinoresistenza e acanthosis nigricans tipo A e tipo B
- lepreonismo
- altre rare sindromi congenite con grave insulinoresistenza
- glicogenosi
- iperprolattinemia

# Stime di prevalenza della sindrome dell'ovaio policistico

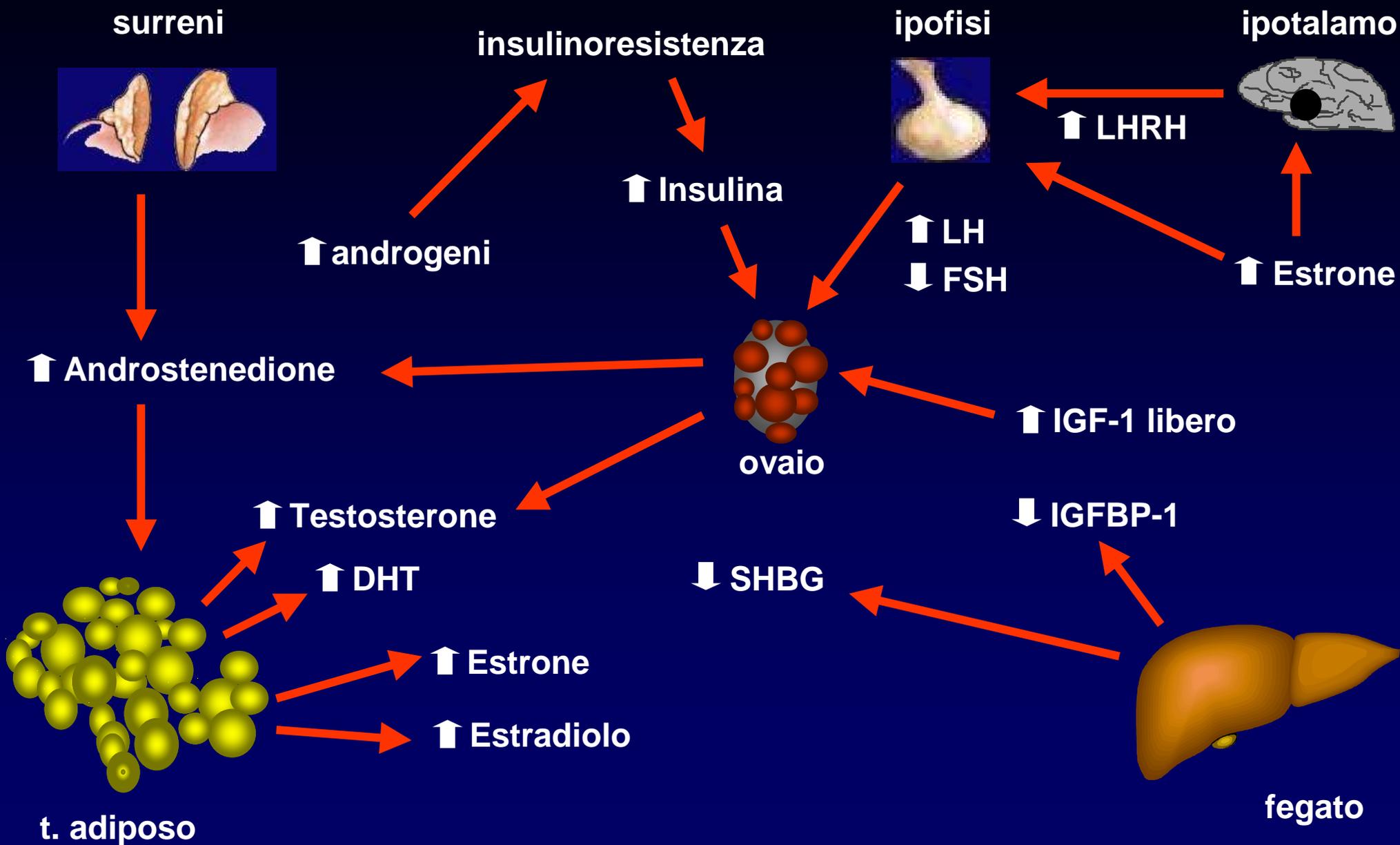
Ecografia	~20%
Oligomenorrea	~5%
Oligomenorrea + Iperandrogenismo	~5%







# Fisiopatologia della PCOS



# Manifestazioni della PCOS

## Cliniche

- alterazioni mestruali (66%) [amenorrea (19%), oligomenorrea (47%)]
- iperandrogenismo (48%)
- infertilità (80%)
- obesità (38%)
- nessuna (20% delle donne con ovaie policistiche)

## Endocrine

- ↑ androgeni
- ↑ LH
- ↑ insulina
- ↓ SHBG

## Possibili complicanze

- iperlipidemia
- diabete
- ipertensione arteriosa
- patologia cardiovascolare
- carcinoma endometrio

# Iperandrogenismo

Sindrome clinicamente eterogenea determinata da un eccesso di androgeni circolanti o da una ipersensibilità tissutale agli androgeni

# Principali androgeni

- DHEA

essenzialmente surrenalico  
circola in gran parte come  
solfato

- Androstenedione

principalmente ovarico

- Testosterone

principalmente ovarico in  
gran parte legato a SHBG e  
albumina

- Diidrotestosterone

prodotto di conversione  
periferica

# Cause di iperandrogenismo (1)

## Ovariche

Sindrome ovaio policistico (PCOS)

Ipertecosi (variante di PCOS)

Neoplasia ovarica secernente androgeni

## Surrenaliche

Iperplasia congenita non classica

Sindrome di Cushing

Resistenza ai glucocorticoidi

Neoplasia surrenalica secernente androgeni

# Cause di iperandrogenismo (2)

Condizioni specifiche della gravidanza

Luteoma

Hypereaction luteinalis

Deficit aromatasi nel feto

Altre cause

Iperprolattinemia

Ipotiroidismo

Farmaci (anabolizzanti)

Irsutismo idiopatico

# Prevalenza dell'iperandrogenismo nella donna in età fertile

Tutte le cause	~10%
- PCOS	5-7%
- Irsutismo idiopatico	2-3%
- Iperandrogenismo surrenalico funzionale	1-2%
- Deficit enzimatici	~ 0.1%
- Tumori	assai rari

# Manifestazioni cliniche associate all'iperandrogenismo (1)

## Alterazioni a carico di cute e annessi cutanei

- irsutismo
- acne
- alopecia androgenetica

## Alterazioni riproduttive

- infertilità
- alterazioni del ciclo mestruale
- iperestrogenismo relativo cronico (rischio di neoplasie endometriali)

# Manifestazioni cliniche associate all'iperandrogenismo (2)

## Alterazioni metaboliche

- insulinoresistenza e alterazioni della tolleranza ai carboidrati
- alterazioni del profilo lipidico  
(↓ colesterolo HDL, ↑ colesterolo LDL, ipertrigliceridemia)

## Virilizzazione

- calvizie bitemporale
- ipertrofia clitoridea
- modificazione del timbro della voce (ipertrofia laringea)
- atrofia delle ghiandole mammarie
- aumento delle masse muscolari

# Markers della sede di iperproduzione degli androgeni

- Ovaio  
Testosterone  
Androstenedione
- Surrene  
17-OH-Progesterone  
DHEAS
- Periferia  
3 $\alpha$ -androstenediolo  
glicuronide

# Livelli di androgeni suggestivi di patologia organica

Testosterone  $>2$  ng/ml  $\rightarrow$  Tumore ovarico

DHEAS  $>8$   $\mu$ g/ml  $\rightarrow$  Tumore surrenalico

17-OH-progesterone  $>8$  ng/ml  $\rightarrow$  Iperplasia surrenalica

17-OH-progesterone  $>10$  ng/ml 30' dopo ACTH e.v.  
 $\rightarrow$  Iperplasia surrenalica

17-OH-progesterone  $<2$  mg/ml  $\rightarrow$  no iperplasia  
surrenalica

# Eccesso di peli: definizioni

**Ipertricosi** eccessiva crescita di peli in sedi normali per la donna

**Irsutismo** eccessiva crescita di peli in sedi caratteristiche del sesso maschile

# Classificazione dei peli

## Peli non sessuali

capelli, ciglia, sopracciglia

## Peli ambosessuali

ascella, triangolo pubico, avambraccio, gamba

## Peli sessuali maschili

guancia, labbro superiore, mento, torace, linea alba, regione lombo-sacrale, coscia

# Metodi per la quantificazione dell'irsutismo

Metodo

Misura

---

Punteggio di Ferriman-Gallwey  
(semiquantitativo)

clinica

Diametro del pelo  
(dopo asportazione)

microscopica

Densità dei peli  
(dopo rasatura)

fotografica

Velocità di crescita dei peli  
(dopo rasatura)

fotografica

---

# Principali cause di irsutismo

## Eccesso di androgeni surrenalici

Iperandrogenismo surrenalico funzionale

Sindrome di Cushing, deficit enzimatici congeniti

Tumori androgeno-secernenti

## Eccesso di androgeni ovarici

Sindrome dell'ovaio policistico

Iperandrogenismo ovarico funzionale

Tumori androgeno-secernenti

## Ipersensibilità periferica agli androgeni

Aumentata attività 5 $\alpha$ -reduttasi

Altri meccanismi ?

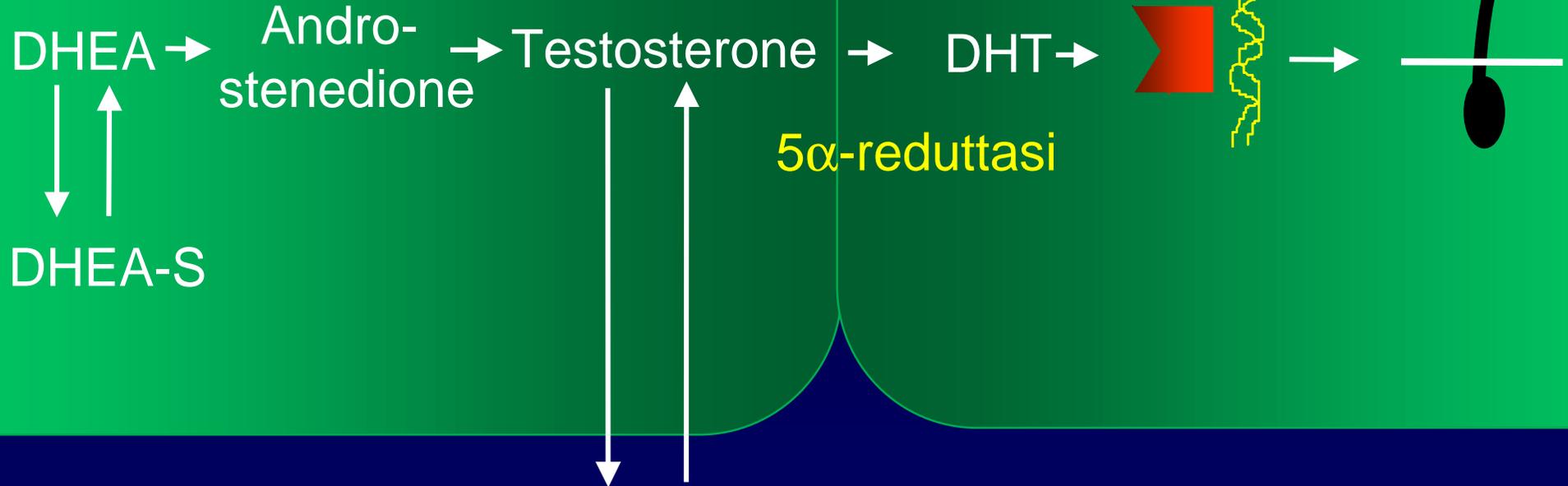
## Farmaci, iperprolattinemia, ipotiroidismo

sintesi androgenica

attivazione

interazione  
con il  
recettore

risposta  
biologica



# Tumori responsabili di iperandrogenismo

Ovarici (producono testosterone o androstenedione)

Tumore a cellule di Sertoli-Leydig

Tumore a cellule ilari

Tumore a cellule lipoidi

Tumori della granulosa-teca

Surrenali (producono DHEAS o androstenedione)

Adenomi

Carcinomi

# Irsutismo idiopatico

Irsutismo

Cicli mestruali normali (ovulatori nell'80% casi)

Normale testosterone e altri androgeni nel plasma

Mancanza di virilizzazione

Normale prolattina e ormoni tiroidei nel plasma

Anamnesi negativa per farmaci che aumentano i peli

Diagnosi posta per esclusione



