Università di Roma Tor Vergata

PATOLOGIA SISTEMATICA II

Endocrinologia della Riproduzione
Il sistema riproduttivo femminile

Costanzo Moretti
Dipartimento di Medicina dei Sistemi
Unità Operativa di Endocrinologia
Sezione di Endocrinologia della Riproduzione ed Andrologia
Ospedale Fatebenefratelli San Giovanni Calibita Isola Tiberina

www.endocrinologiamoretti.it
«didattica»»

Il sistema riproduttivo femminile

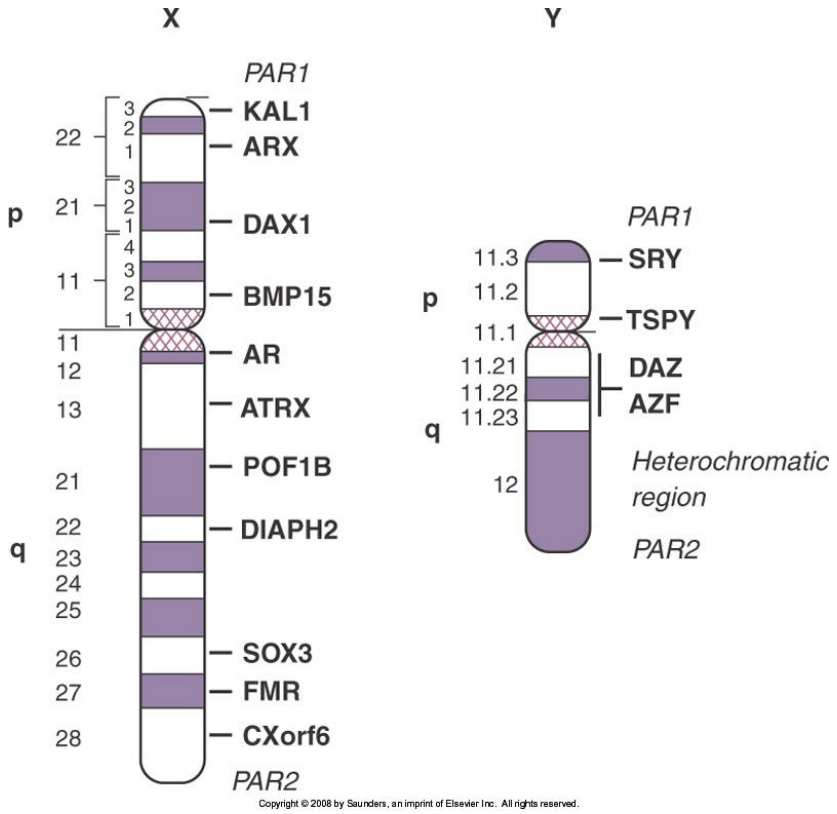
Obiettivi

- **Capire lo sviluppo del normale apparato riproduttivo femminile e la regolazione e funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovarico**
- **Capire la endocrinologia della fertilità femminile e della gravidanza**
- **Riconoscere le conseguenze cliniche di una sregolazione dell'asse riproduttivo femminile**

Sviluppo iniziale del fenotipo sessuale

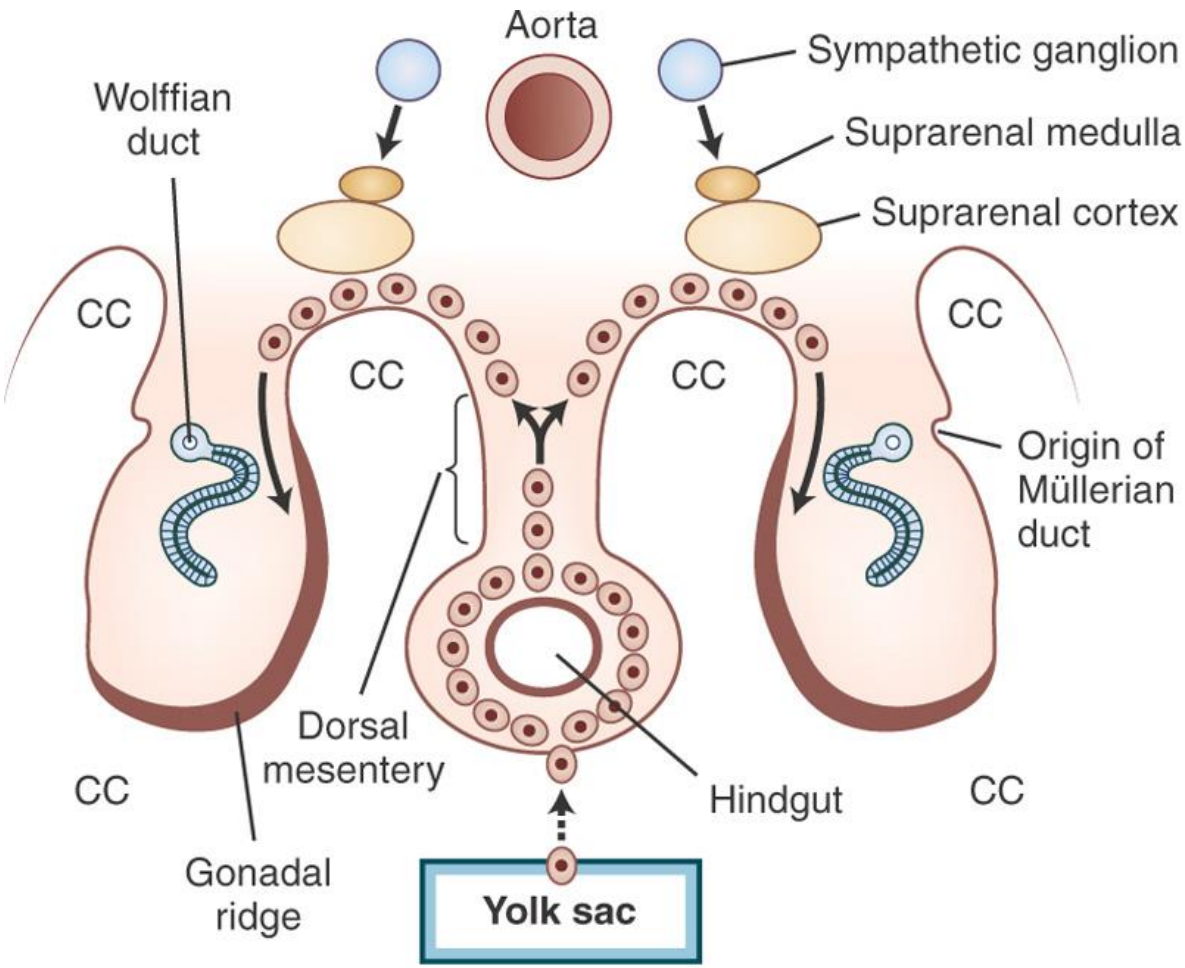
Alla fertilizzazione	Lo spermatozoo con un cromosoma X o Y determina il sesso fondendosi con un uovo (cromosoma X)
Alla IV sett di sviluppo	**La proliferazione di cellule nell'anello genitale crea la gonade bipotenziale**
Alla VII sett di gestazione	**La gonade 46,XY diviene testicolo** **La gonade 46,XY diviene ovaio**

Regioni chiave e geni coinvolti nello sviluppo sessuale e nella riproduzione



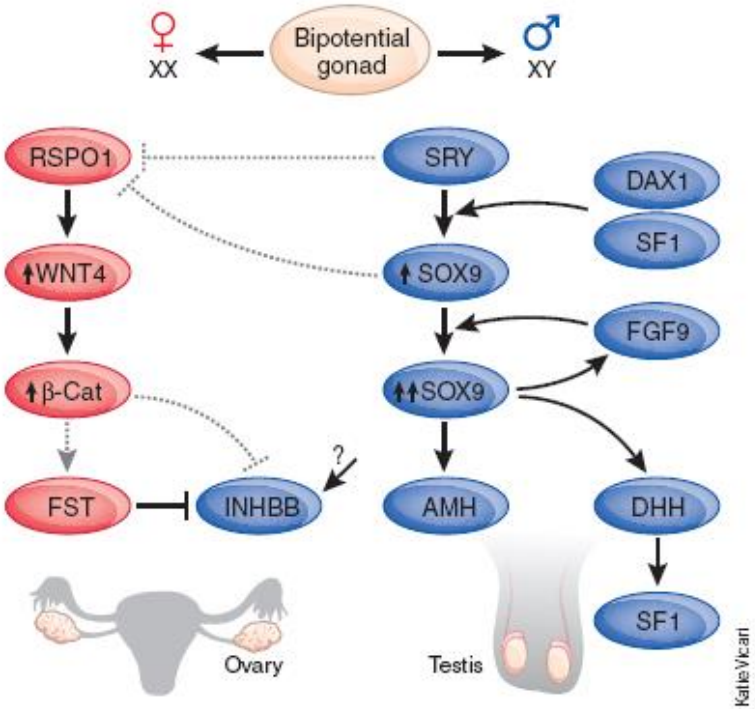
p, Short arm; ***q***, Long arm; ***PAR,*** pseudoautosomal region; ***KAL1***, Kallman syndrome, 1; ***ARX***, aristaless-related homeobox, X-linked; ***DAX1***, dosage-sensitive sex reversal congenital adrenal hypoplasia critical region on the X chromosome, 1; ***BMP15***, bone morphogenetic protein, 15; ***AR,*** androgen receptor; ***ATRX,*** α-thalassemia, X-linked mental retardation; ***POF1B***, actin-binding protein, 34 kd; ***DIAP2***, human homologue of the *Drosophila* diaphanous gene; ***SOX3***, SRY-related HMG-box, 3; ***FMR***, fragile X, mental retardation; ***SRY***, sex-determining region Y; ***TSPY,*** testes-specific protein Y; ***DAZ,*** deleted in azoospermia; ***AZF,*** azoospermia factor.

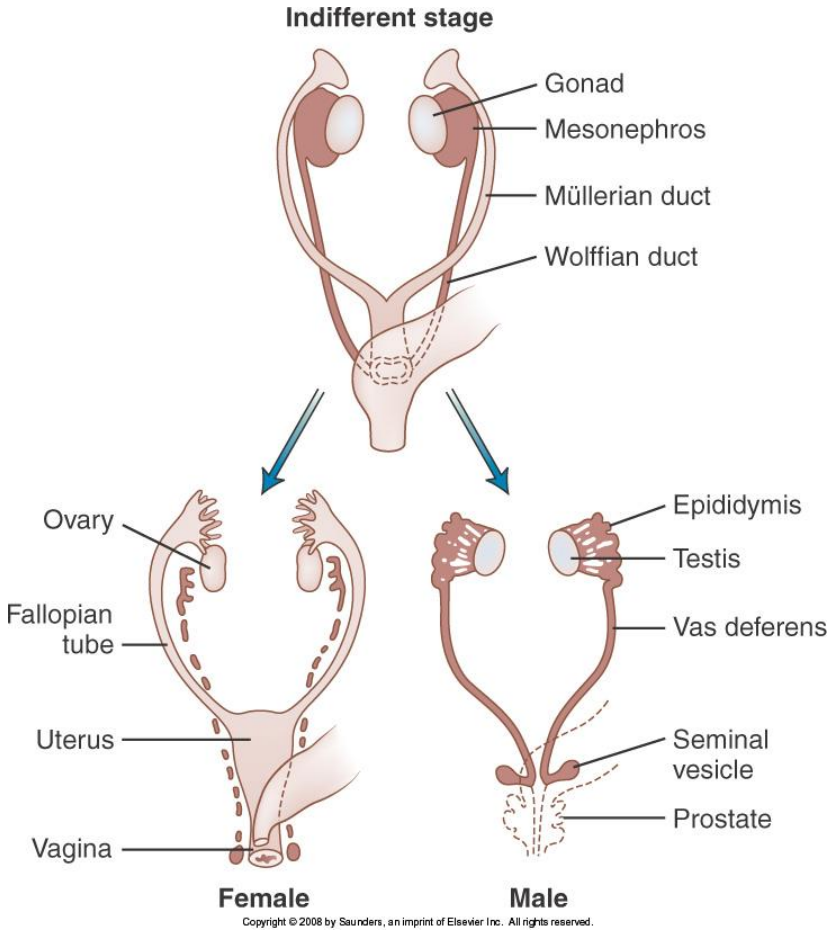
DETERMINAZIONE DELLA IDENTITA' SESSUALE



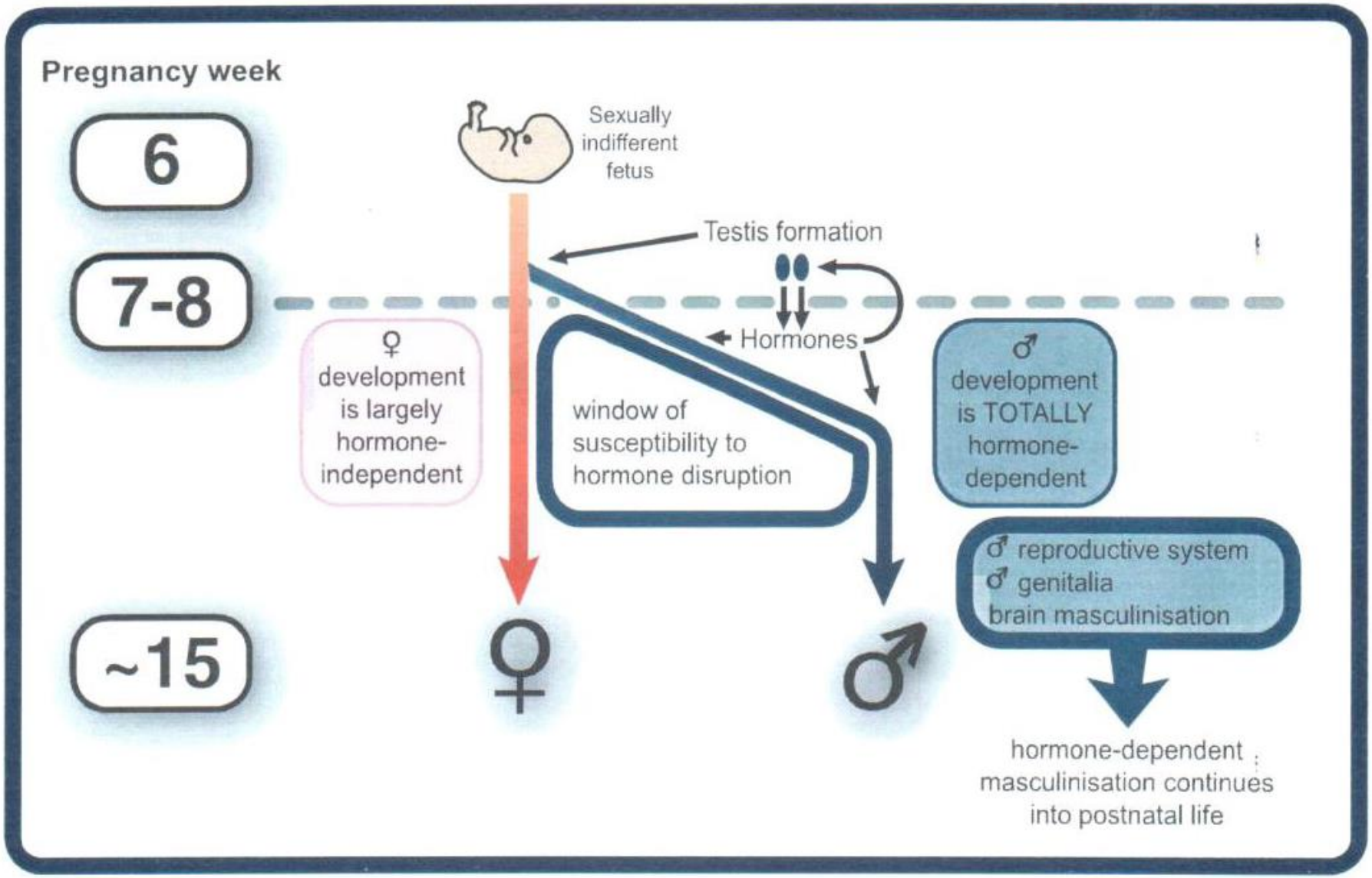
(Modified from Moore K. The Developing Human. Philadelphia: WB Saunders, 1983.)

Sezione trasversa della regione caudale di un embrione di 5 settimane che mostra la localizzazione degli anelli gonadali ed il cammino delle cellule germinali





Nella gonade bipotenziale SRY-positive, SRY si lega a molteplici elementi enancher delle gonadi presenti a livello del promoter SOX9 per upregolare la sua espressione insieme a DAX1 e SF1. In assenza di SRY i livelli di RSPO1 si incrementano e causano un incremento della attività WNT4 e del signaling della beta catenina


Pregnancy week
6
7-8
~15
Sexually indifferent fetus
Testis formation
Hormones
♀ development is largely hormone-independent
window of susceptibility to hormone disruption
♂ development is TOTALLY hormone-dependent
♂ reproductive system
♂ genitalia
brain masculinisation
♀
♂
hormone-dependent masculinisation continues into postnatal life

- ~~Intersex~~
- ~~Pseudoermafrotidismo~~
- ~~Ermafrotidismo~~
- ~~Sex-reversal~~

Disordini dello sviluppo sessuale (DSD)

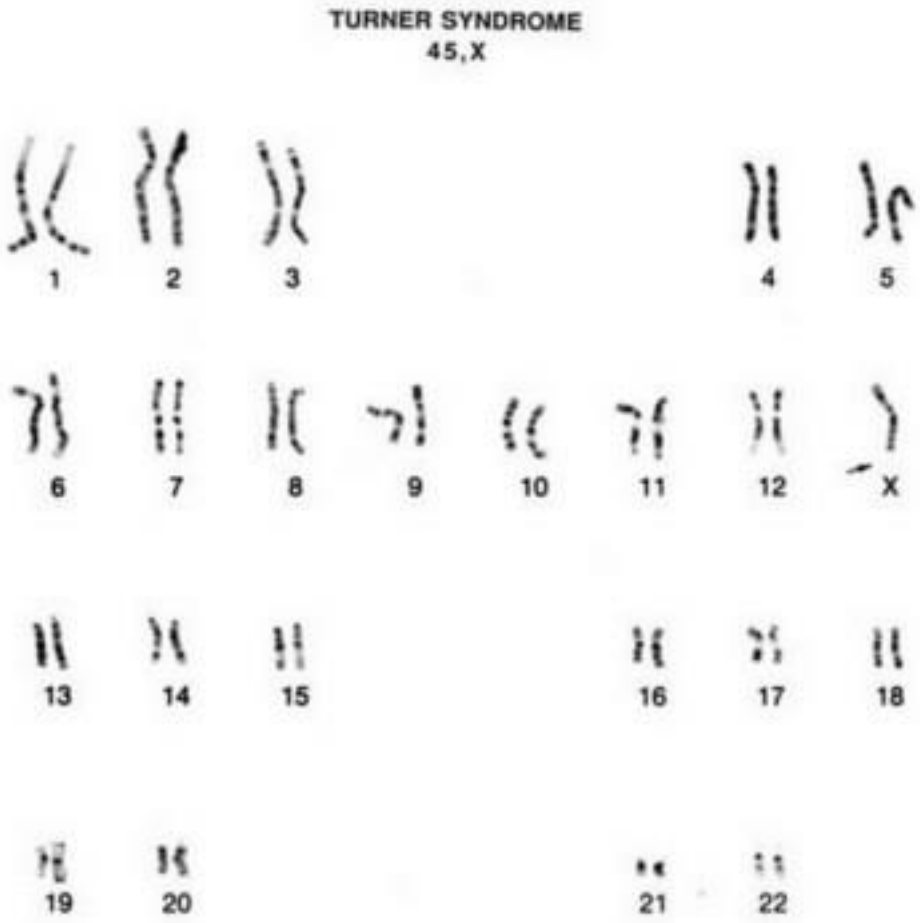
Condizioni congenite in cui è atipico lo sviluppo del sesso cromosomico, gonadico o anatomico

Nomenclatura

Vecchia	Nuova
Intersesso	Disordine della differenziazione sessuale (DSD)
Pseudoermafrotidismo maschile, bassa virilizzazione o mascolinizzazione di maschio XY	46,XY DSD
Pseudoermafrotidismo femminile, ipervirilizzazione o ipermascolinizzazione di una femmina XX	46,XX DSD
Ermafrotidismo vero	DSD ovotesticolare (Disgenesia gonadale incompleta)
Sex-reverse (maschio XX) XY sex-reversal	DSD 46,XX testicolare Disgenesia gonadale completa 46,XY

DSD cromosomi sessuali	DSD 46,XY	DSD 46,XX
45,X (Sindrome di Turner e varianti)	Disordini dello sviluppo gonadico (testicolare)	Disordini dello sviluppo gonadico (ovarico)
	Disgenesia gonadale completa (Swyer syndrome)	(DSD ovotesticolare, DSD testicolare : trasl. SRY, duplicazione SOX9)
47,XXY (Sindrome di Klinefelter e varianti)	Disgenesia gonadale parziale	Disgenesia gonadale
45,X/46,XY (DSD ovotesticolare, disgenesia gonadale mista)	Disordini di sintesi o azione biologica degli androgeni (Deficit 17OHSD, 5αRD2, StAR, CAIS, PAIS, MAIS)	Eccesso di Androgeni (Deficit 21 idrossilasi, deficit di aromatasi fetoplacentare)
46,XX/46,XY (chimerismo DSD ovotesticolare)	Difetti LHR	Luteoma materno
	Difetti AMH/AMHR	

Sindrome di Turner

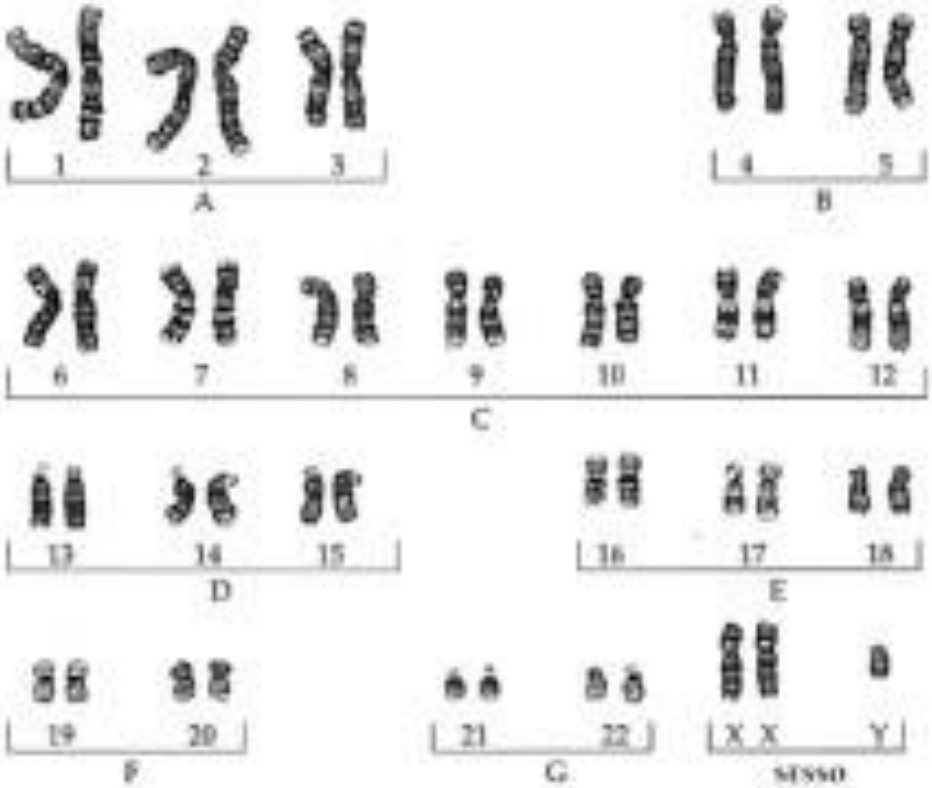


ASPETTI CLINICI DELLA S. di TURNER

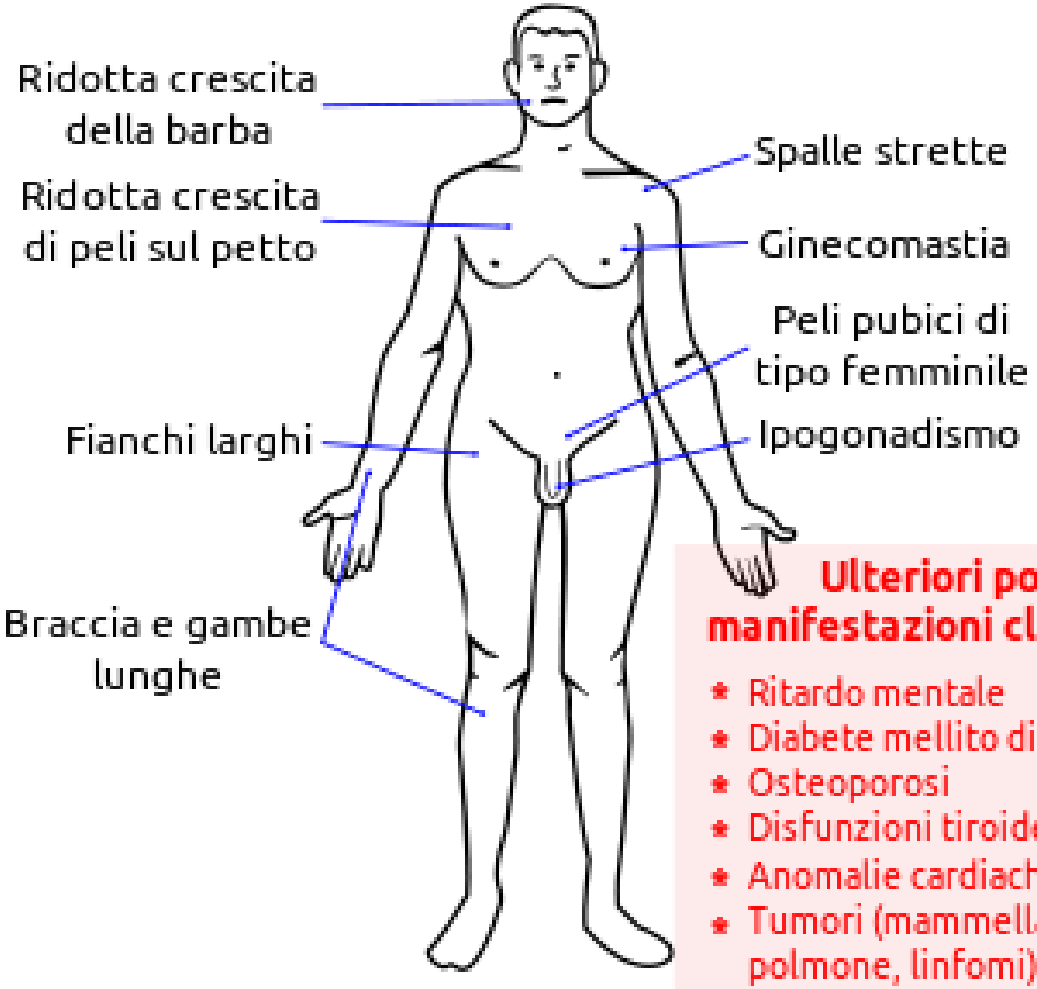
- anomalie cardiovascolari
- ipertensione arteriosa
- plica cutanea nucale
- unghie iperconvesse
- pieghe epicantali
- linfedema periferico
- difetti auditivi
- nei pigmentati
- anomalie urinarie

- sterilità
- amenorrea primaria
- petto incavato
- torace a scudo
- palato arcuato
- metacarpi corti
- bassa statura
- collo corto
- bassa inserzione dei capelli
- micrognatia

Sindrome di Klinefelter



Sindrome di Klinefelter

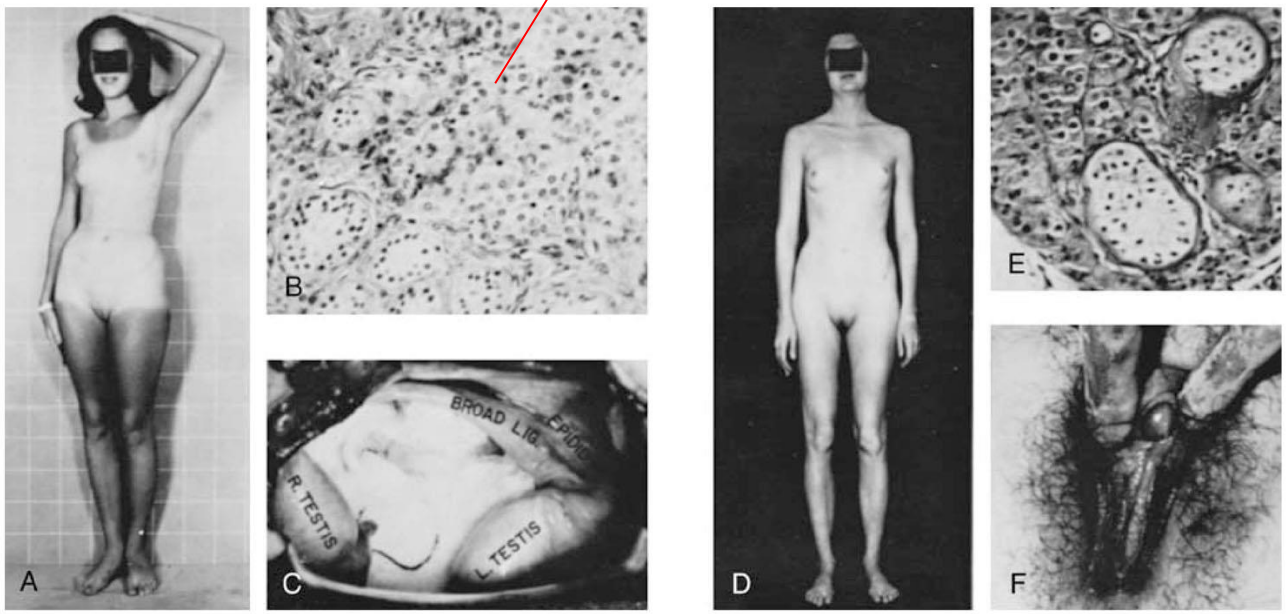


Ulteriori possibili manifestazioni cliniche

- Ritardo mentale
- Diabete mellito di tipo 2
- Osteoporosi
- Disfunzioni tiroidee
- Anomalie cardiache
- Tumori (mammella, polmone, linfomi)

Sindrome da resistenza agli androgeni

Iperplasia delle cellule di Leydig e tubuli seminiferi che mancano di elementi germinali

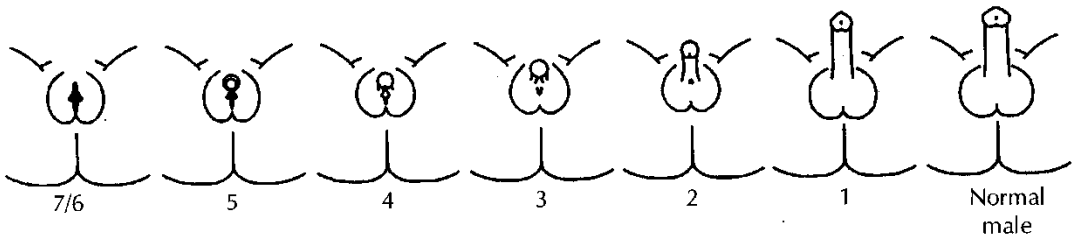


COMPLETE FORM OF SYNDROME

VARIANT FORM OF SYNDROME

Copyright ©2003 Elsevier Science (USA). All rights reserved.

Sindrome da resistenza agli androgeni (AIS)



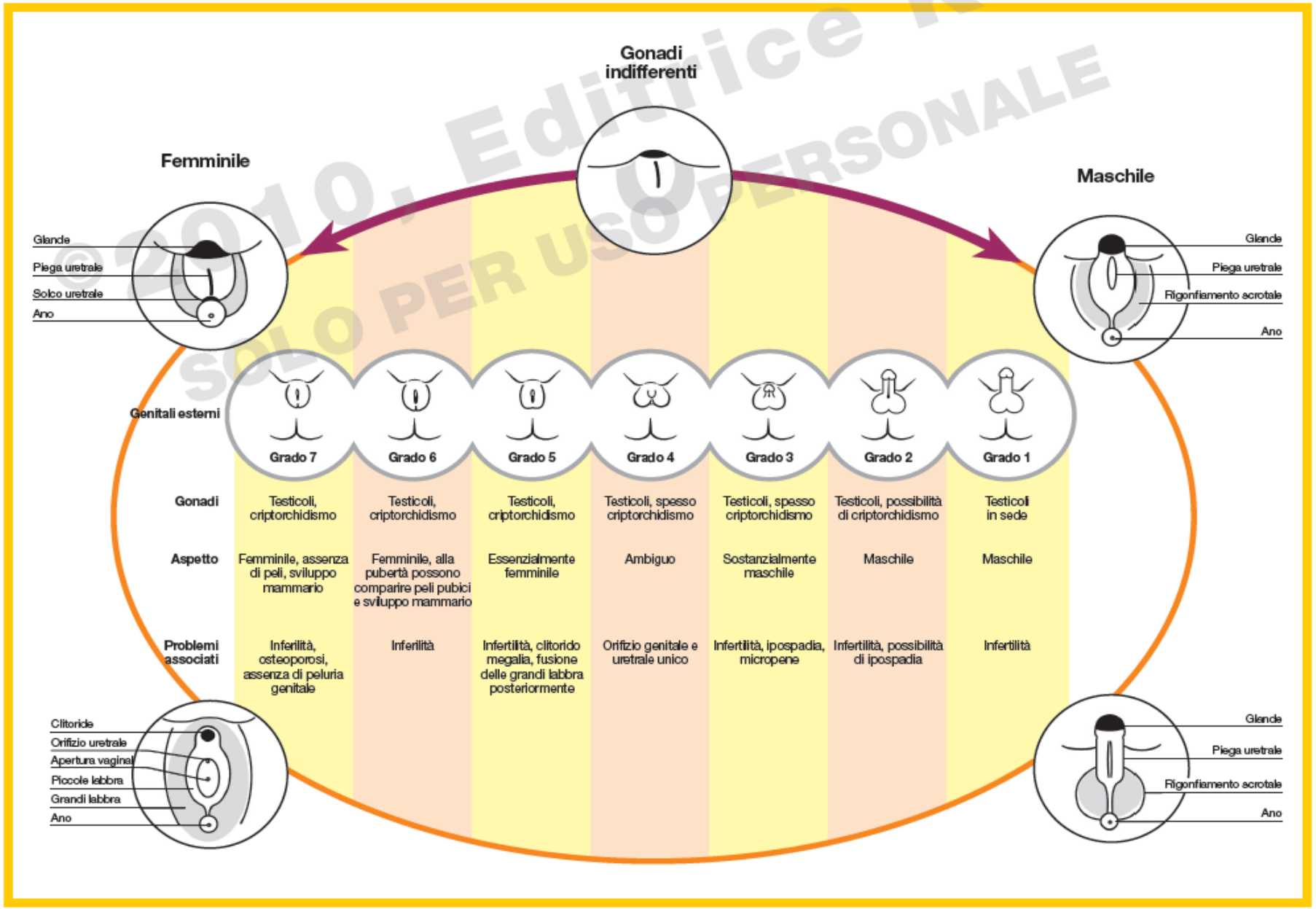
Classificazione di Quigley

Sindrome Parziale (PAIS)

- **Grado 1** : fenotipo completamente maschile con azoospermia e segni ormonali di insensibilità agli androgeni od anche uomo fertile con ginecomastia
- **Grado 2** : fenotipo maschile con segni di leggera sottovirilizzazione caratterizzati da ipospadia o scroto bifido o micropene e ginecomastia.
- **Grado 3** : fenotipo con virilizzazione e segni di sottovirilizzazione. Il paziente presenta micropene, ipospadia, scroto bifido. Può essere presente criptorchidismo
- **Grado 4** : fenotipo ambiguo. I neonati presentano labbra scrotalizzate e fallo di una grandezza intermedia tra pene e clitoride.
- **Grado 5** : fenotipo ambiguo-femminile. Clitoridomegalia e/o fusione labiale posteriore.
- **Grado 6** : fenotipo femminile. Minimi segni di azione androgenica. Genitali completamente femminili. Alla pubertà normale sviluppo della peluria pubica e/o della peluria ascellare.

Sindrome Completa (CAIS)

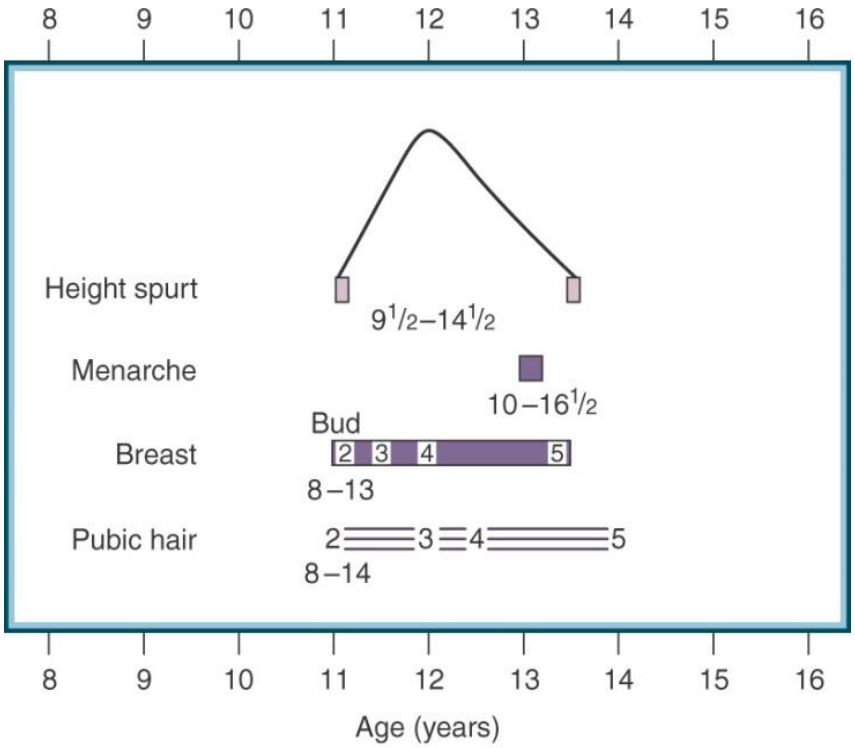
- **Grado 7** : fenotipo completamente femminile con assenza di peluria pubica e/o ascellare o rada peluria pubica di tipo vellico.



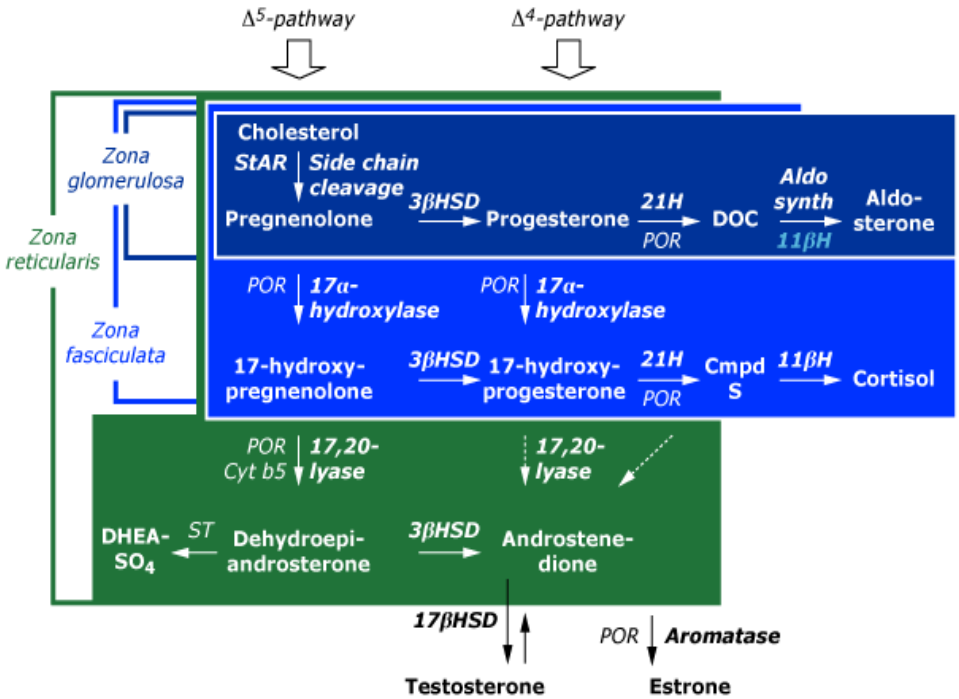
© 2010, Editrice
SOLO PER USO PERSONALE

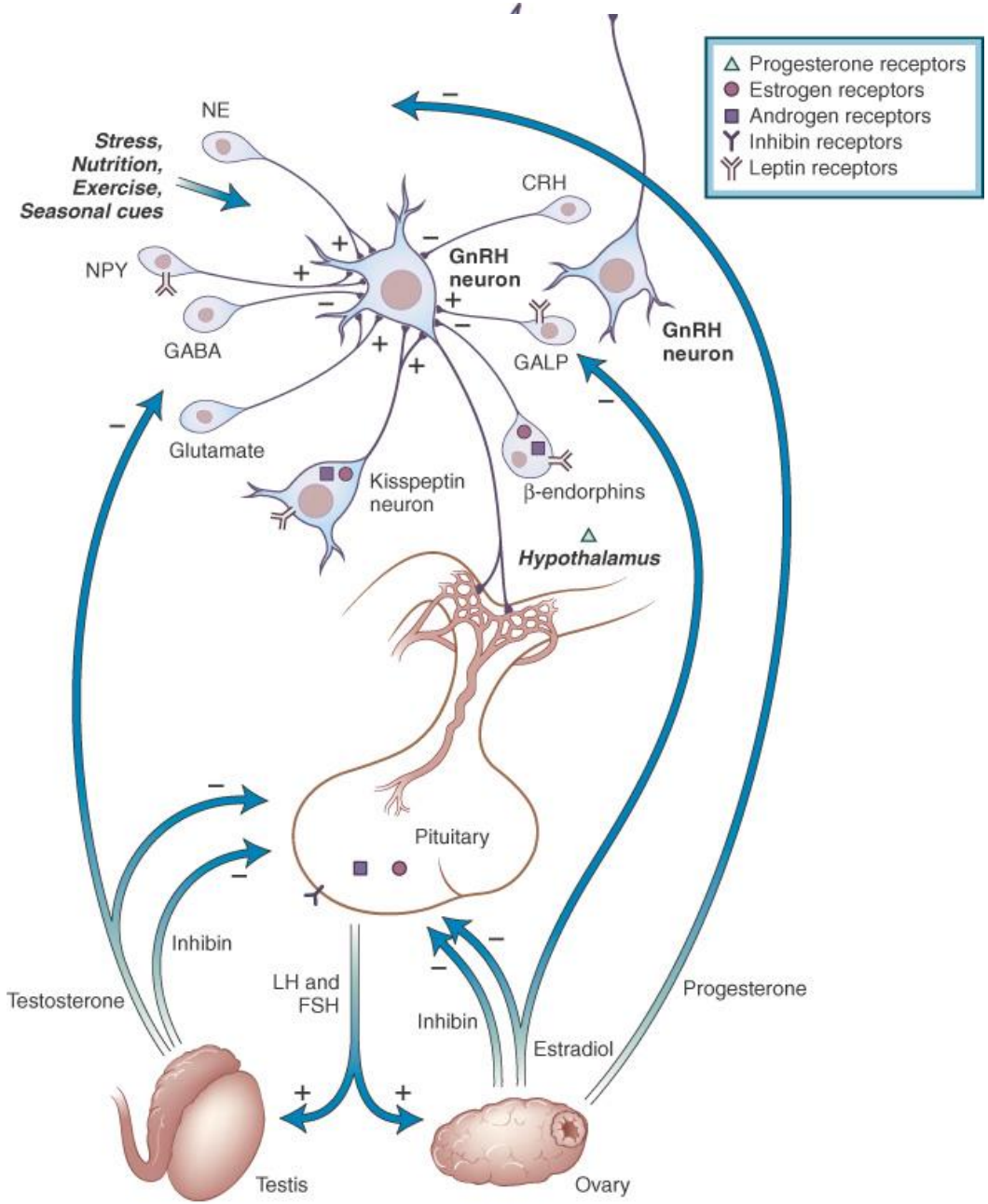
Fisiologia del ciclo mestruale

Attivazione della fase puberale : segni clinici ; sviluppo e funzione della reticolare surrenalica

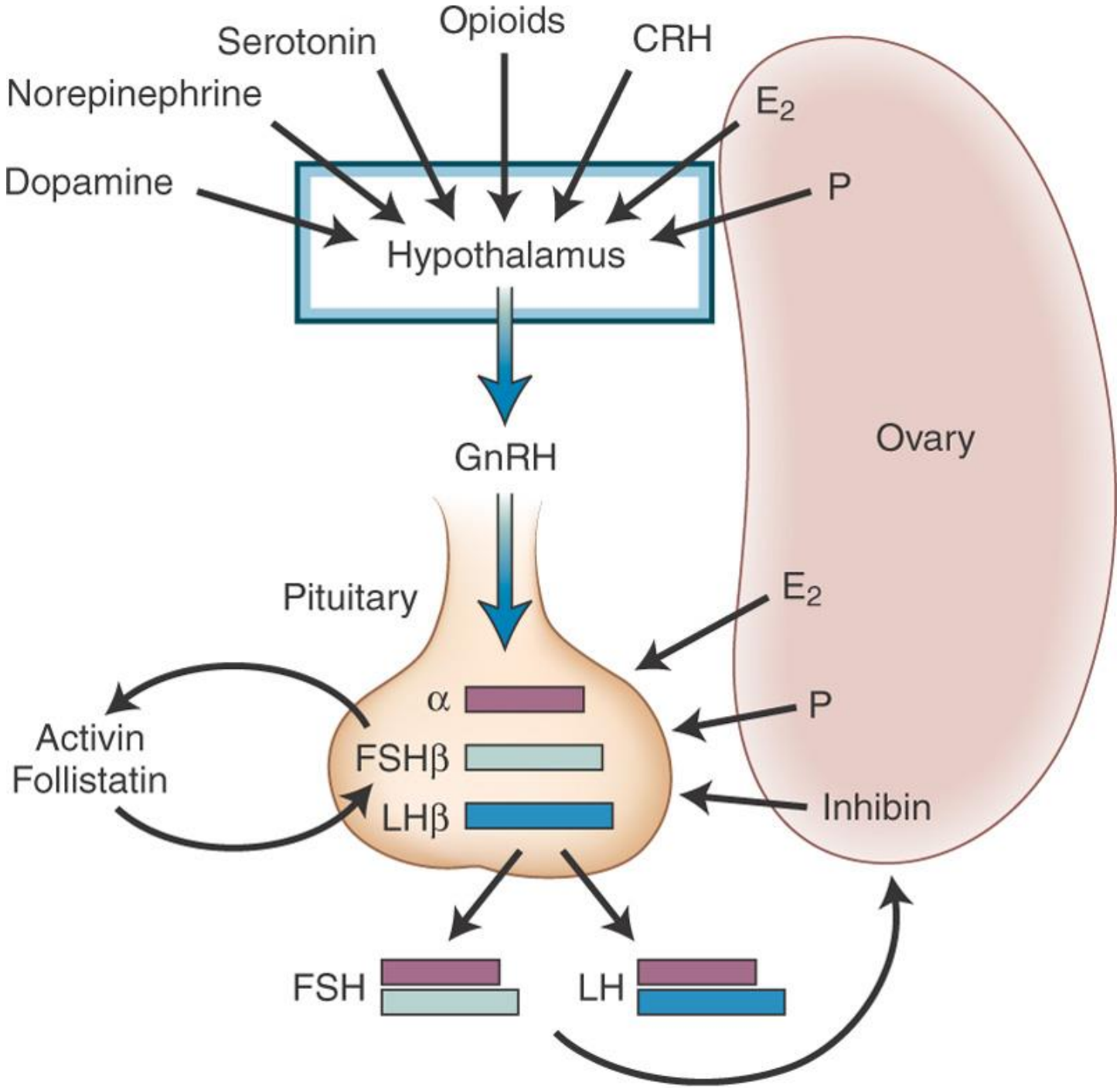


(From Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child 1969;44:291-303.)





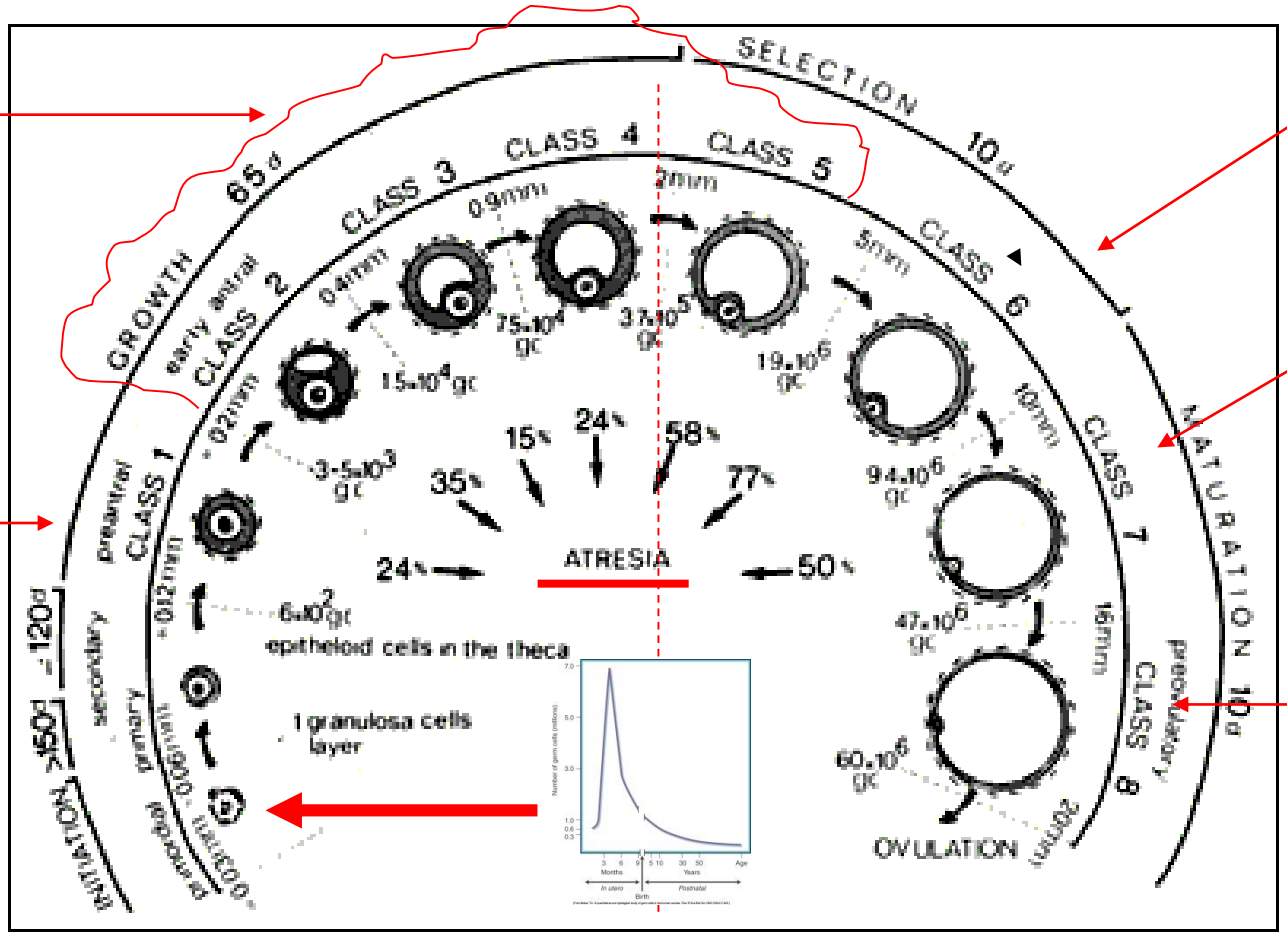
Copyright © 2008 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc. All rights reserved.



Copyright © 2008 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc. All rights reserved.

Stadio di **piccolo follicolo pre-antrale ed *early antral***

Stadi del follicolo **primordiale**, **primario** e **secondario**

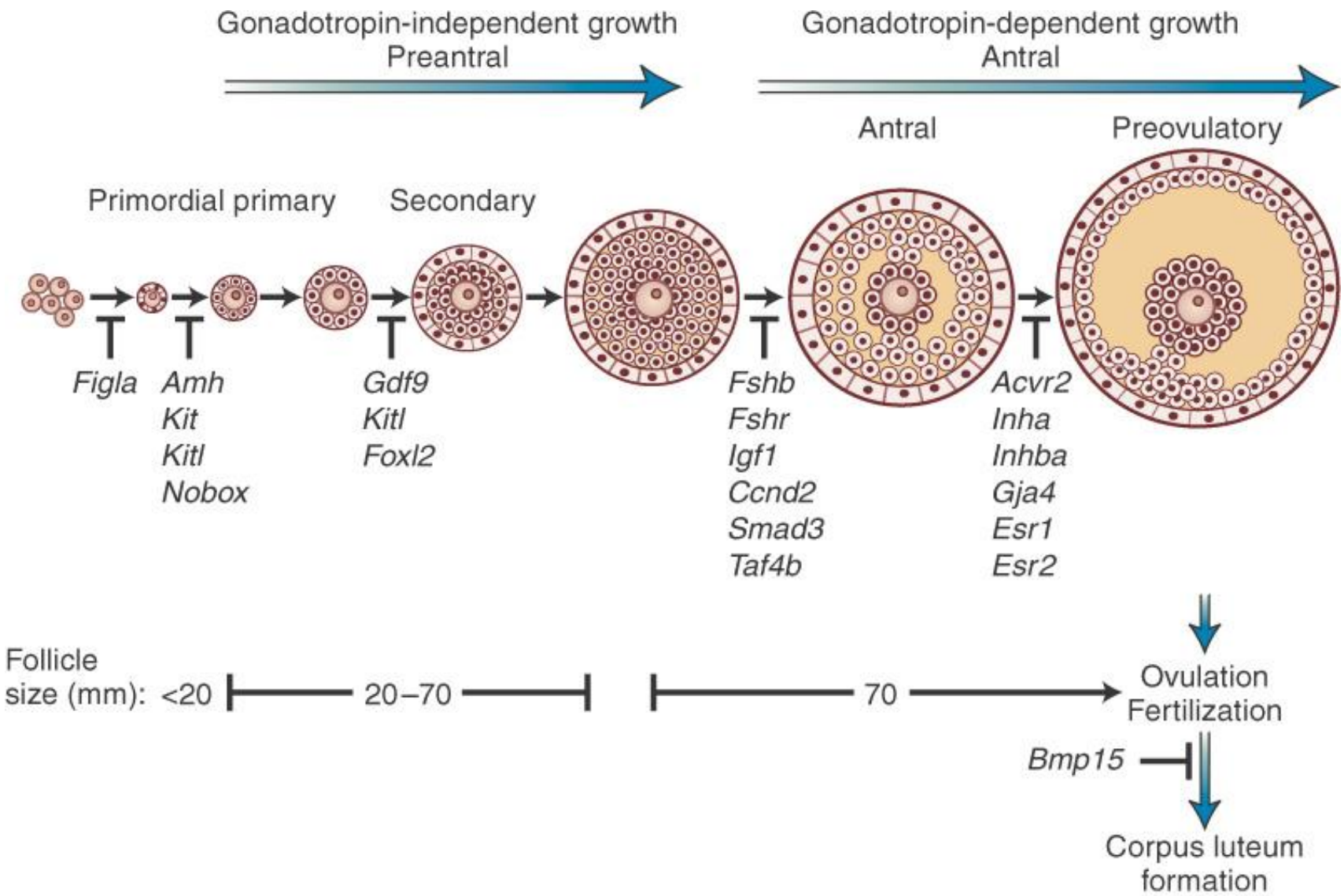


Stadio di **medio follicolo antrale**

Stadio di **grosso follicolo antrale**

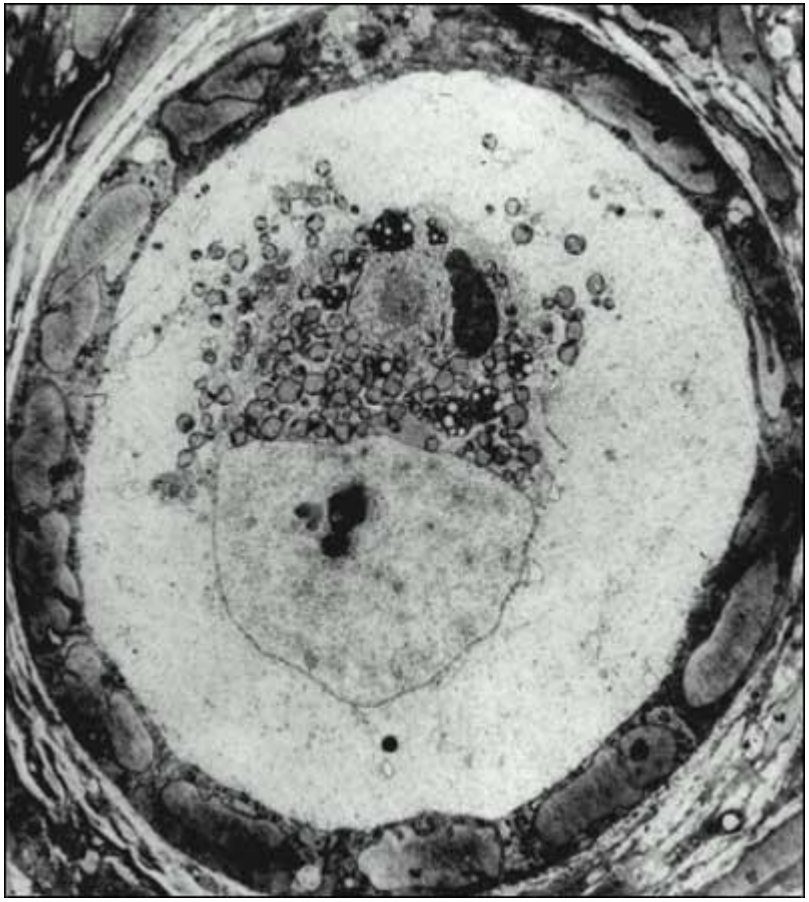
Follicolo di Graaf **Pre ovulatorio**

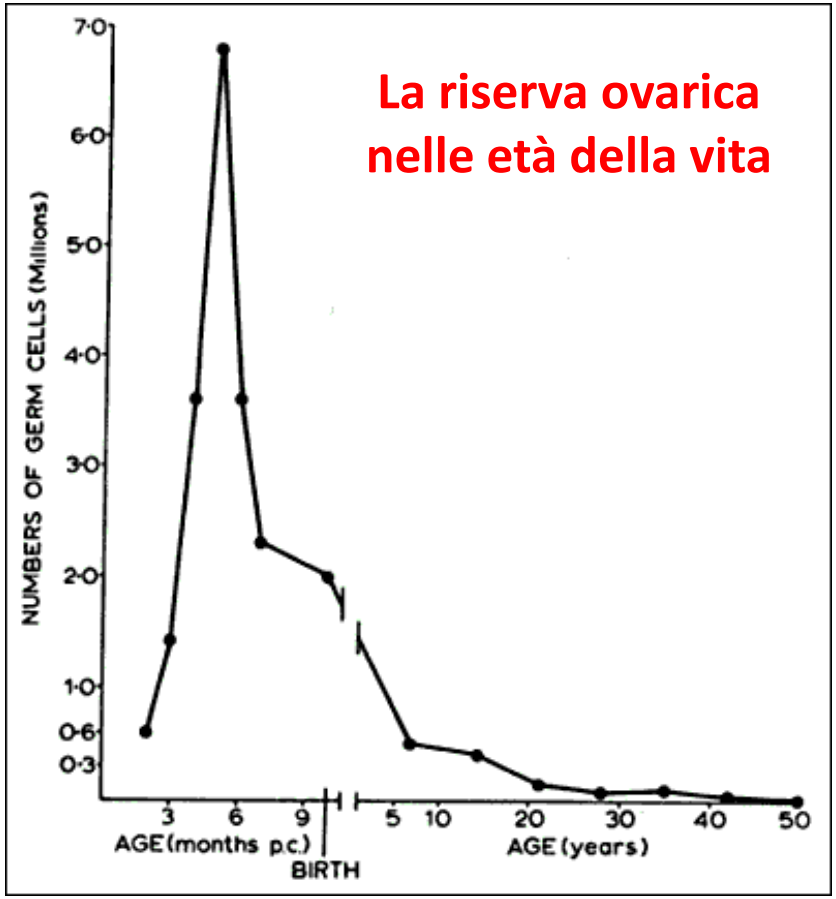
FOLLICOLOGENESI : classi maturative dei follicoli. La **classe 1** identifica il periodo pre-antrale o gonadotropino indipendente (circa 290 giorni). Dalla **classe 3** alla **classe 8** vengono compresi i follicoli antrali. La formazione della cavità antrale prende circa 60 giorni. Il follicolo dominante viene selezionato da una coorte di follicoli in **classe 5** ed una volta selezionato impiega circa 15-20 giorni per raggiungere l'ovulazione.



(Modified from Simpson JL, Rajkovic A. Ovarian differentiation and gonadal failure. Am J Med Genet 1999;89:186-200 and Choi Y, Rajkovic A. Genetics of mammalian folliculogenesis. Cell Mol Life Sci 2006;63(5):579-590.)

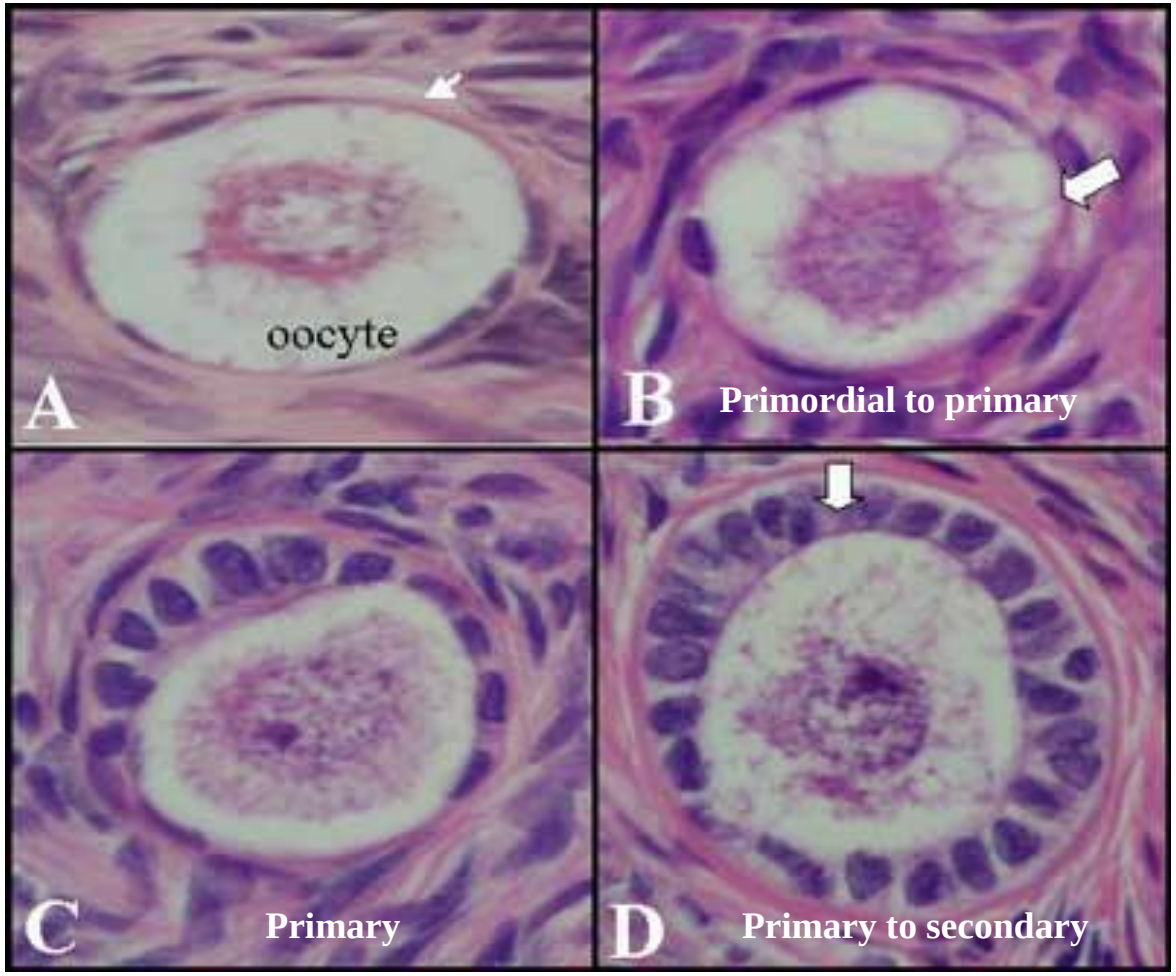
Il follicolo primordiale

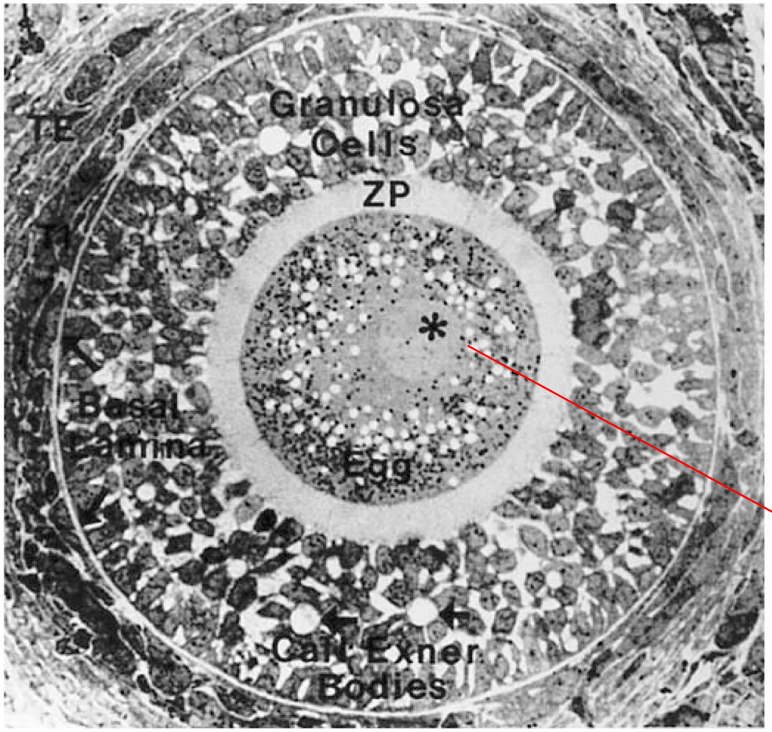




Il follicolo primoridale umano ha un diametro di circa 30 µm e contiene il piccolo oocita (25 µm) in arresto meiotico, una singola lamina di cellule della granulosa appiattite e la membrana basale.

Il follicolo preantrale



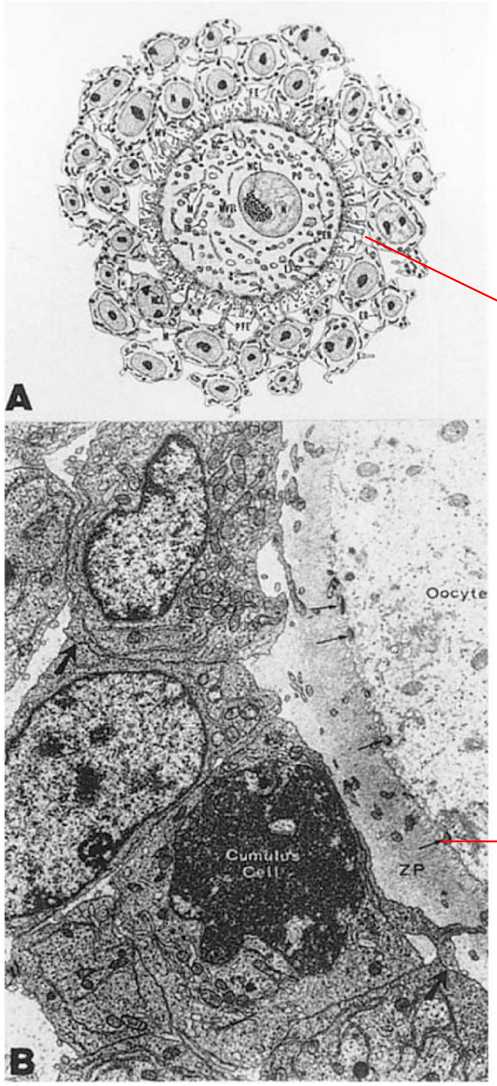


Copyright ©2003 Elsevier Science (USA). All rights reserved.

Follicolo pre-antrale

Oocita arrestato nella profase della I divisione meiotica

Correlazioni strutturali tra cellula della granulosa ed oocita



Microvilli dell'oocita si interdigitano con le estensioni citoplasmatiche delle cellule della granulosa penetrando la zona pellucida

Gap-junction oocita-cellula della granulosa

Copyright ©2003 Elsevier Science (USA). All rights reserved.

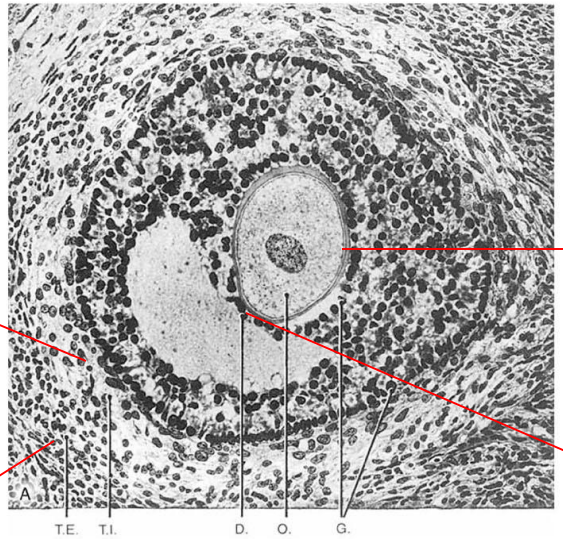
Istologia del follicolo di Graaf

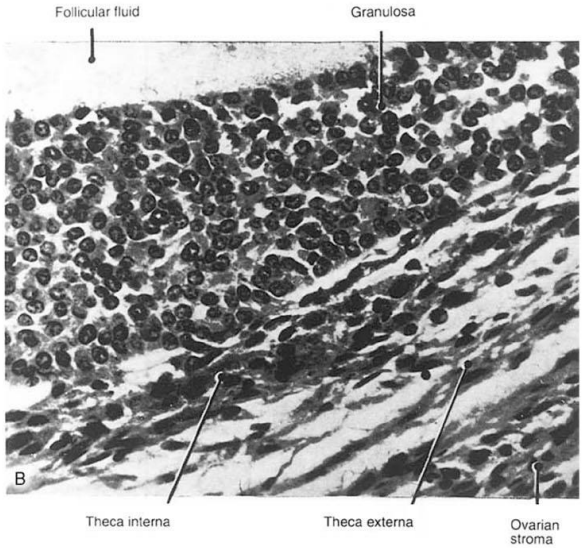
Teca interna

Oocita

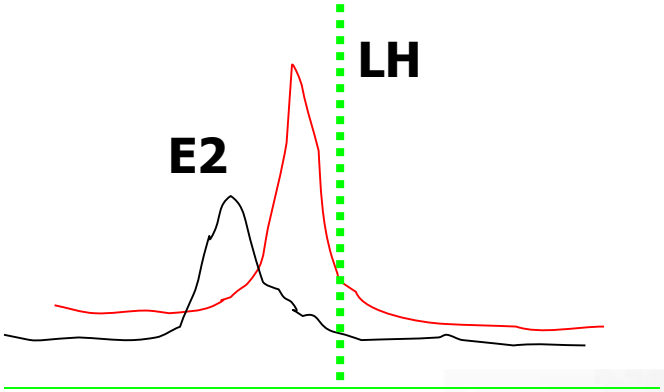
Teca esterna

Cumulo ooforo

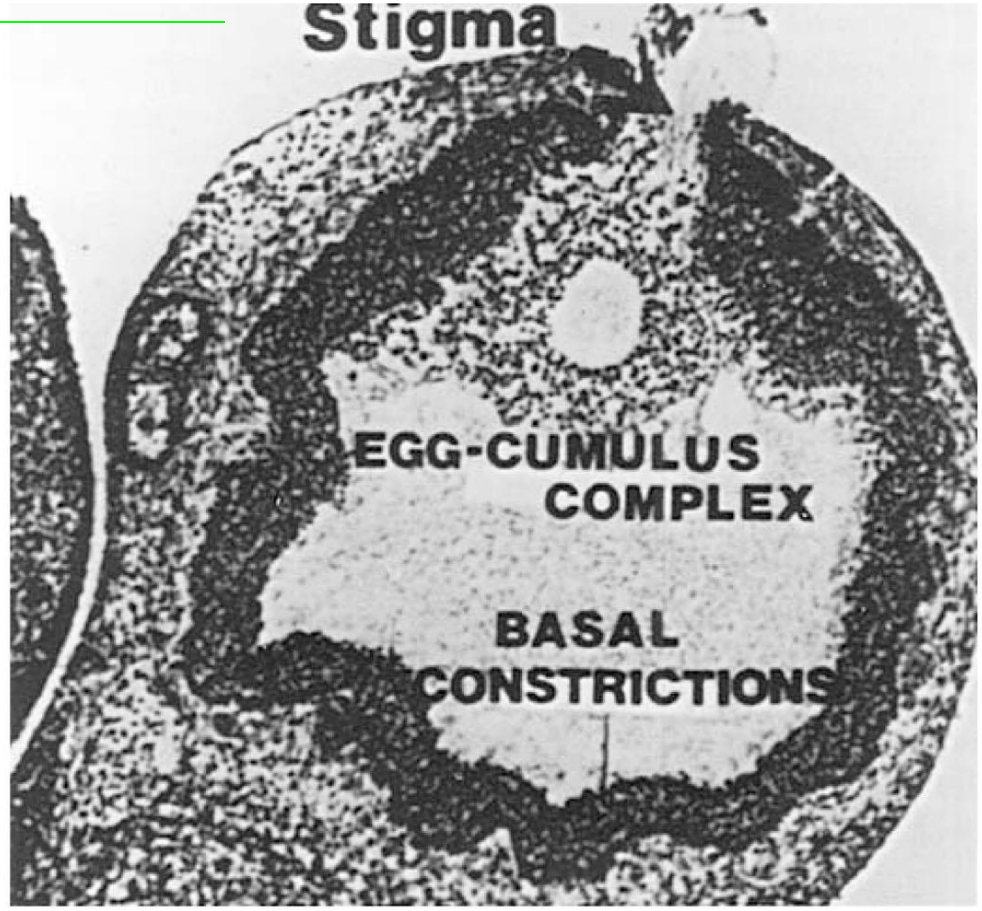




Copyright ©2003 Elsevier Science (USA). All rights reserved.



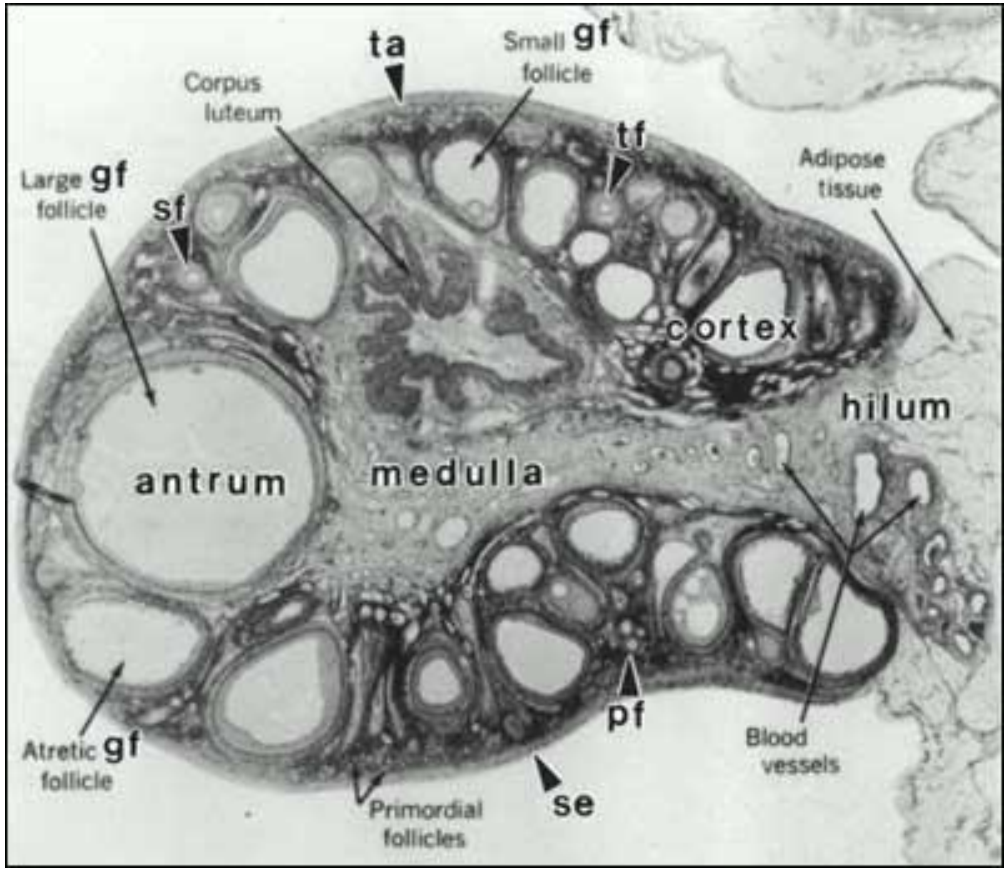
Ovulazione

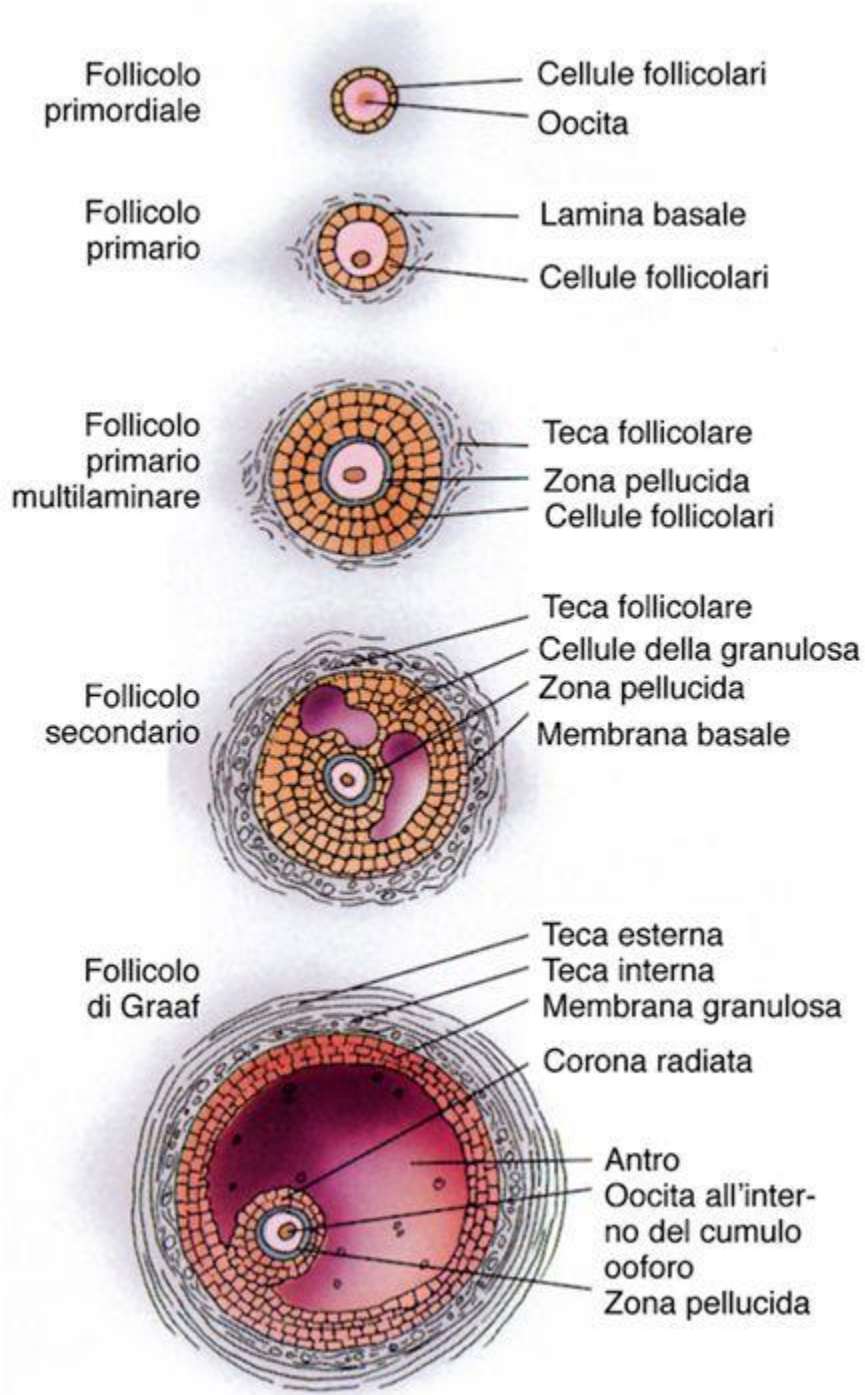


Copyright ©2003 Elsevier Science (USA). All rights reserved.

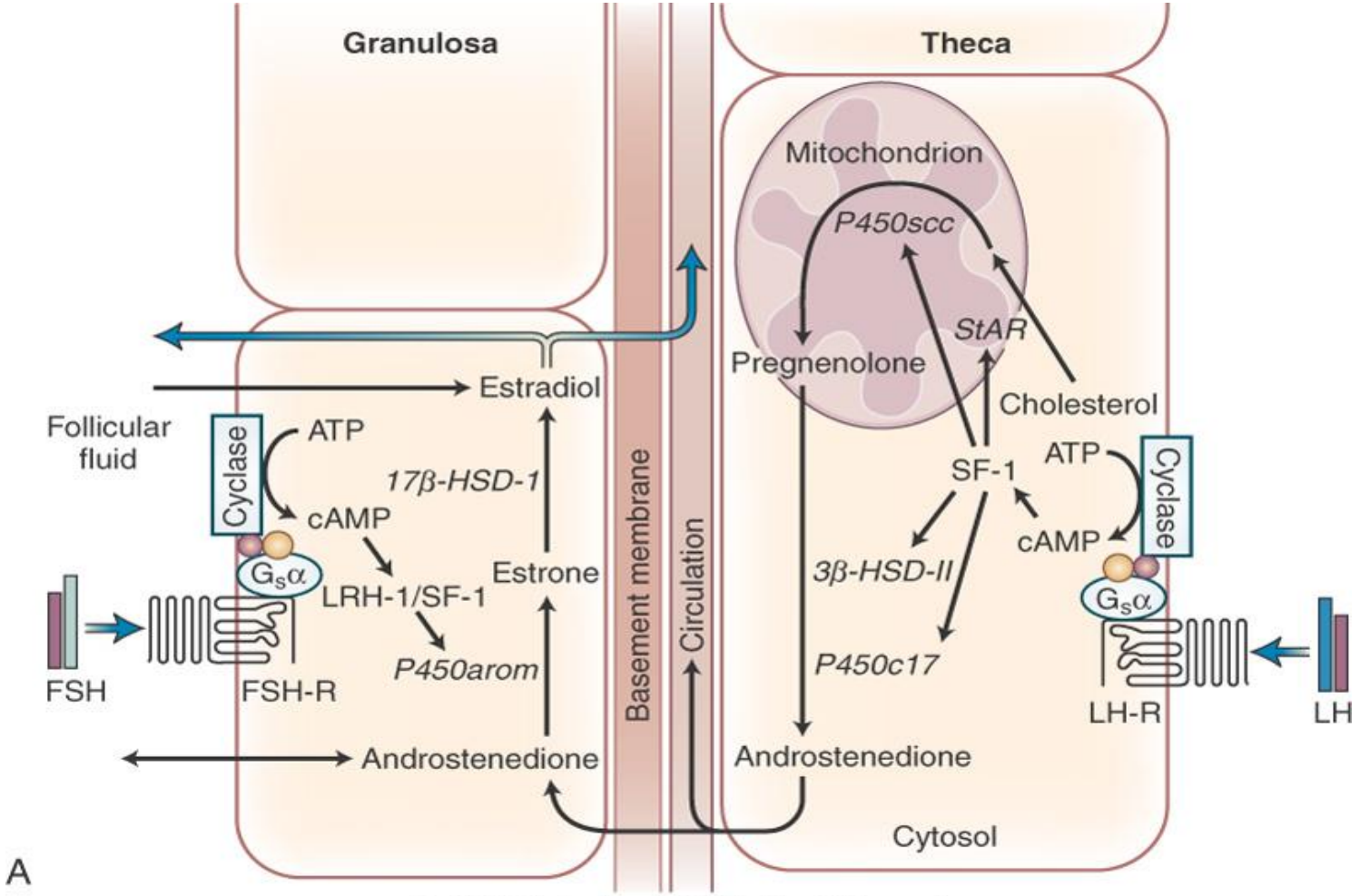
Ovaio nella vita riproduttiva

se : epitelio di superficie, **ta** : tunica albuginea,
pf : follicoli primordiali, **sf** : follicoli secondari,
gf : follicolo di graaf, **cl** : corpo luteo



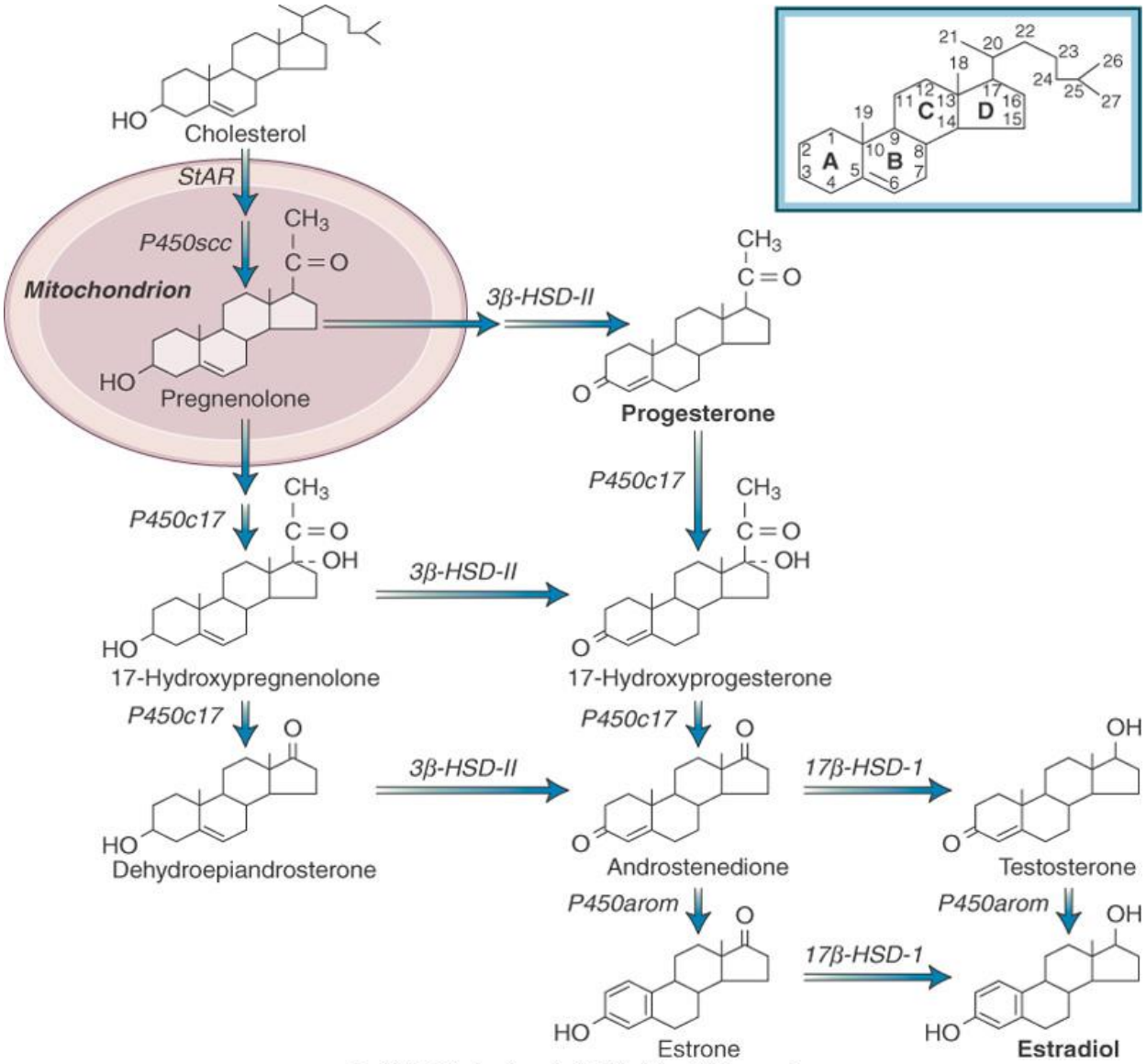


Sintesi degli steroidi teoria delle due cellule-due gonadotropine



Copyright © 2008 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc. All rights reserved.

Pathways steroidogenetiche nell'ovaio



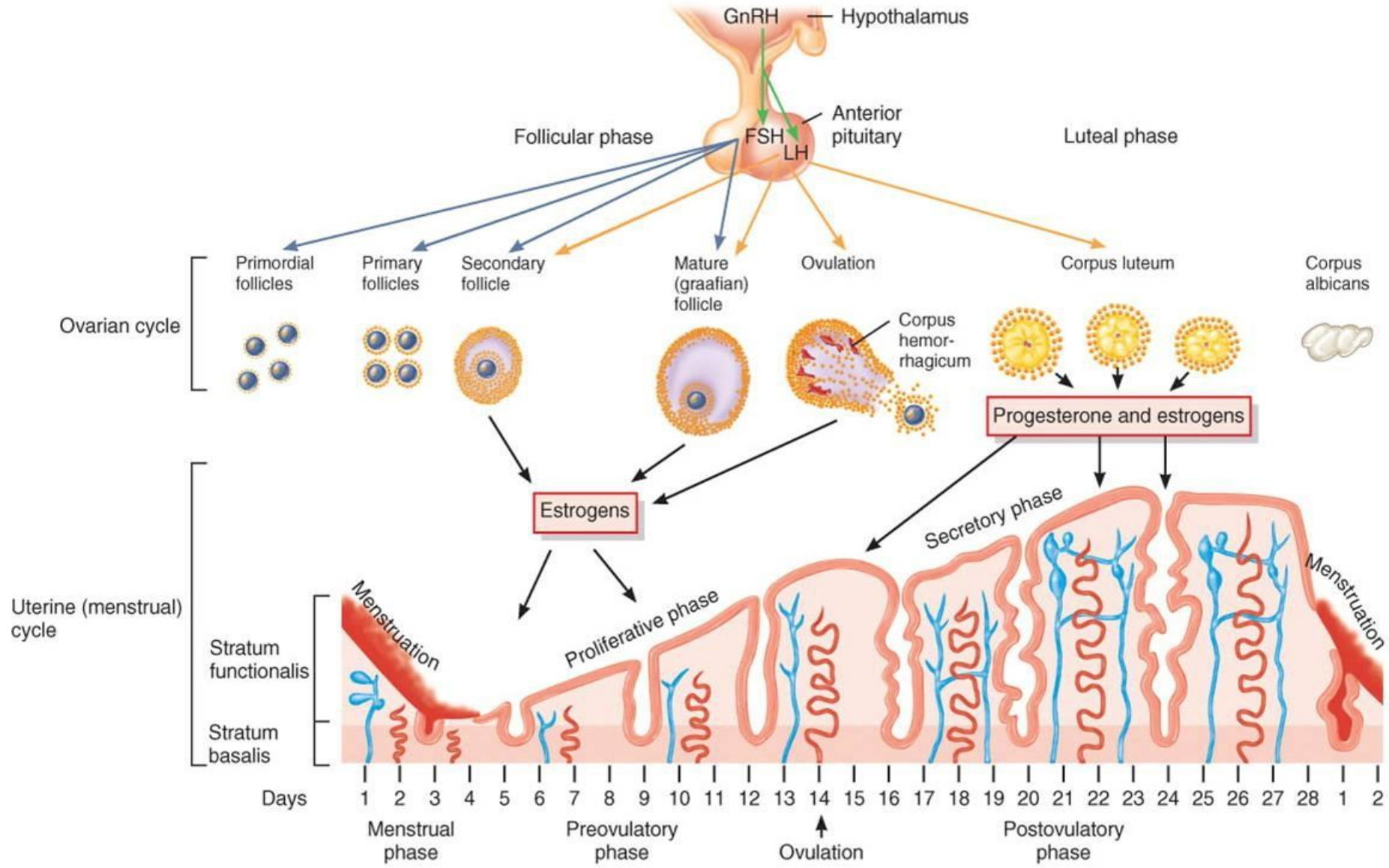
Copyright © 2008 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc. All rights reserved.

Production Rate of Sex Steroids in Women at Different Stages of the Menstrual Cycle

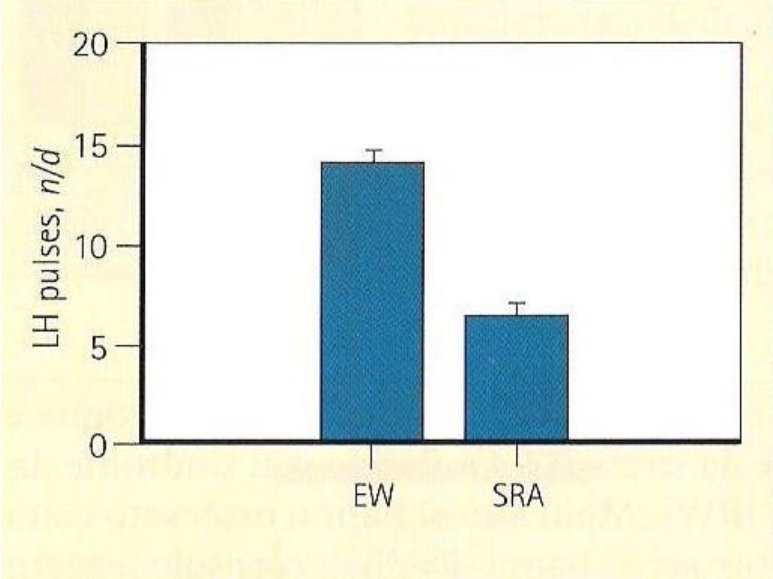
	DAILY PRODUCTION RATE		
SEX STEROIDS*	**Early Follicular**	**Preovulatory**	**Midluteal**
Progesterone (mg)	1	4	25
17-Hydroxyprogesterone (mg)	0.5	4	4
Dehydroepiandrosterone (mg)	7	7	7
Androstenedione (mg)	2.6	4.7	3.4
Testosterone (μg)	144	171	126
Estrone (μg)	50	350	250
Estradiol (μg)	36	380	250

From Baird DT. Fraser IS. Blood production and ovarian secretion rates of esuadiol-17β and estrone in women throughout the menstrual cycle. J Clin Endocri-nol Metab 38: l009-1017. 1974. @ The Endocrine Society.

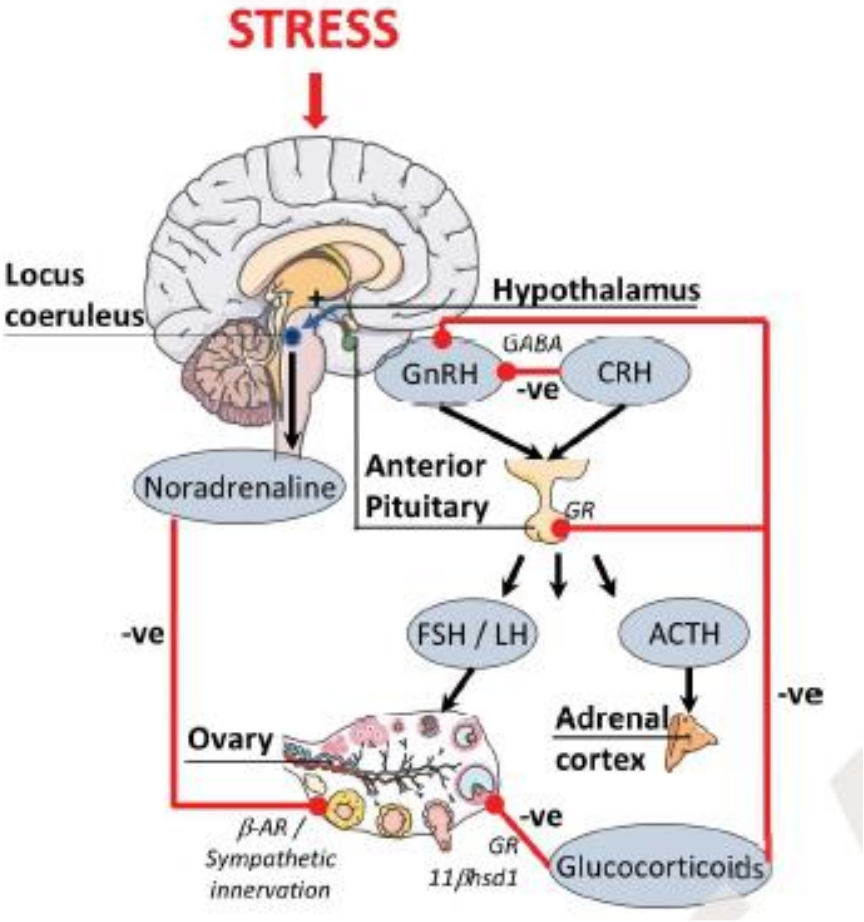
*Values are expressed in milligrams or micrograms per 24 hours.


GnRH
Hypothalamus
Anterior pituitary
FSH
LH
Follicular phase
Luteal phase
Ovarian cycle
Primordial follicles
Primary follicles
Secondary follicle
Mature (graafian) follicle
Ovulation
Corpus luteum
Corpus albicans
Corpus hemor-rhagicum
Progesterone and estrogens
Estrogens
Uterine (menstrual) cycle
Stratum functionalis
Stratum basalis
Menstruation
Proliferative phase
Secretory phase
Menstruation
Days
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 1 2
Menstrual phase
Preovulatory phase
Ovulation
Postovulatory phase

Stress ed asse endocrino riproduttivo femminile

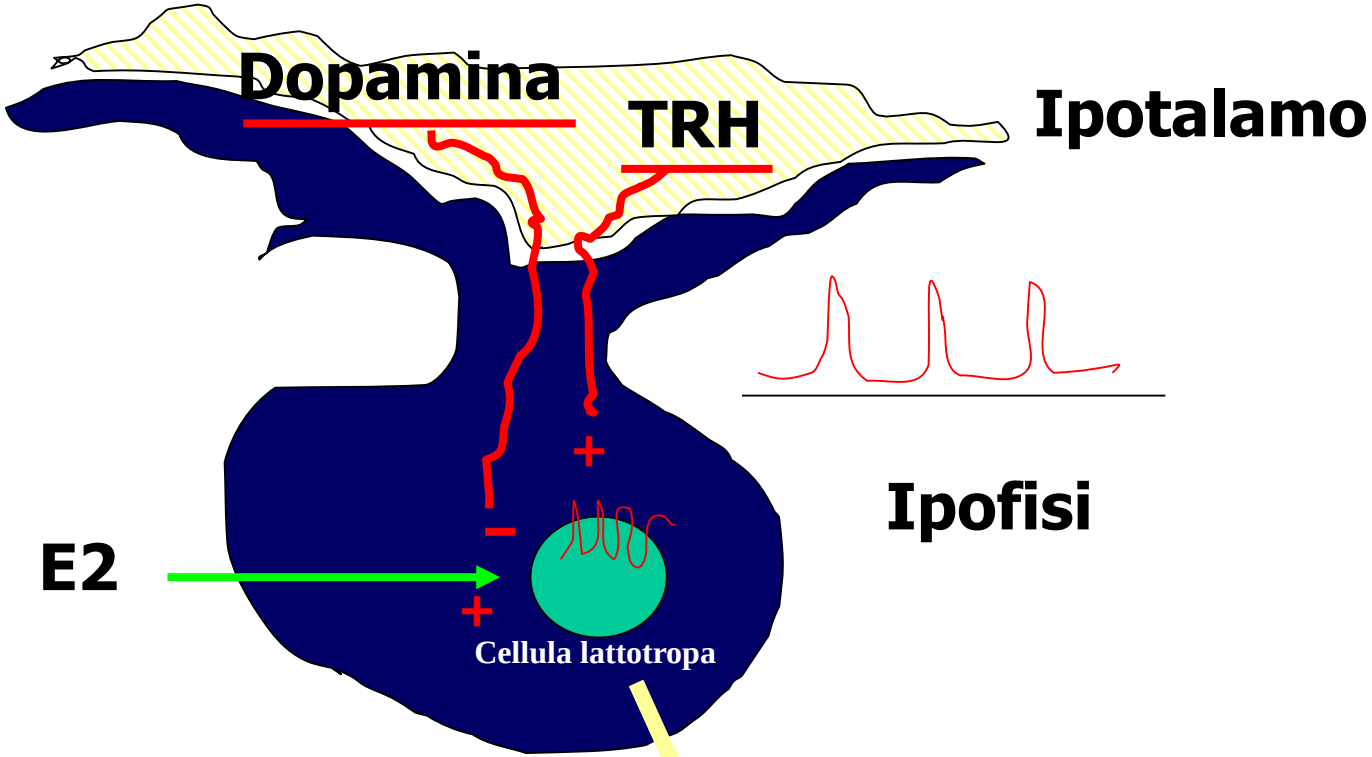


Frequenza della pulsatilità dell'ormone luteinizzante (LH) in donne con anovulazione correlata allo stress



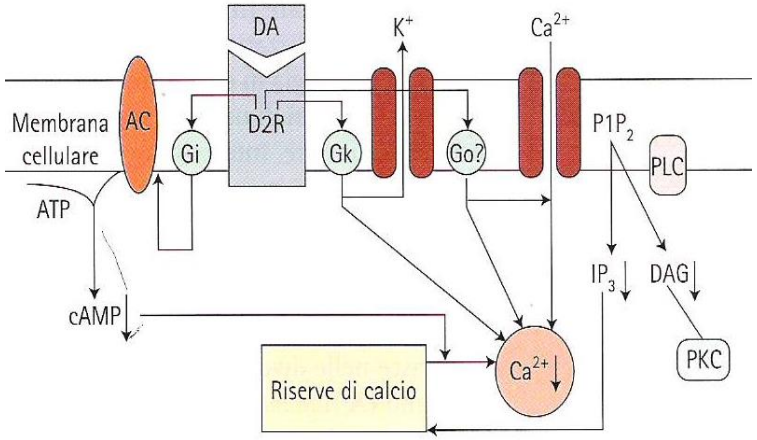
Stress ed asse endocrino riproduttivo femminile in sintesi

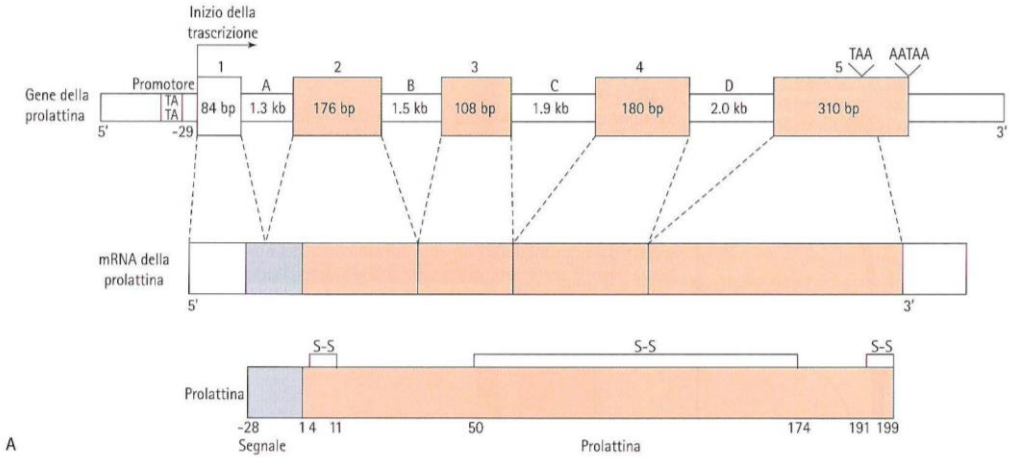
I **neuroni Kisspeptin** presenti nell'area preottica mediale dell'ipotalamo stimolano mentre i neuroni del **fattore inibitorio del GnRH (GnIH)** inibiscono il rilascio pulsatile del **GnRH** nella eminenza mediana. Il GnRH stimola il rilascio di FSH ed LH dalla ipofisi anteriore che a sua volta porta al rilascio degli steroidiovarici, principalmente estrogeni e progesterone. Il **CRH** è in grado di inibire direttamente il pulse del GnRH e dunque la produzione di LH ed FSH cosa che comporta a sua voltauna diminuita maturazione oocitaria e una azione negativa sulla steroidogenesi. I Glucocorticoidi prodotti dalla cortex surrenalica per l'azione di stimolo di CRH ed ACTH, possono agire direttamente a livello dell'ipofisi nel sopprimere il rilascio di gonadotropine come pure esercitare un effetto soppressivo all'interno delle gonadi stesse. Il rilascio di CRH, stress-indotto, dal nucleo paraventricolare dell'ipotalamo attiva i neuroni del locus ceruleus facendo incrementare la produzione di noradrenalina. Questa incrementata **attività simpatica stress-indotta** può dunque incrementare l'attività delle fibre nervose simpatiche all'interno dell'ovaio, contribuendo fra l'altro allo sviluppo di cisti ovariche.



D2-R

PROLATTINA





PRINCIPALI CAUSEE DI IPEPROLATTINEMIA

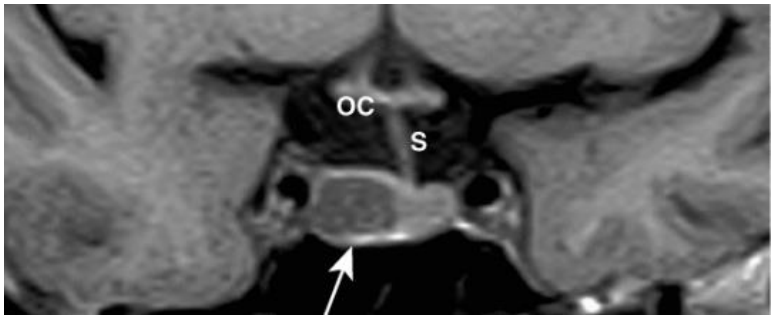
Cause fisiologiche

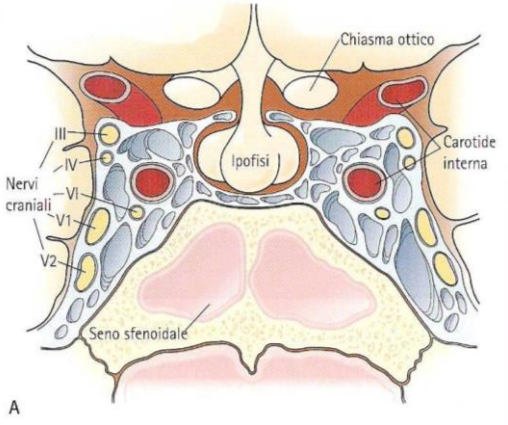
- *Sonno*
- *Pasti*
- *Esercizio fisico*
- *Stress*
- *Gravidanza*
- *Puerperio*
- *Suzione del capezzolo*
- *Attività sessuale*

Cause patologiche

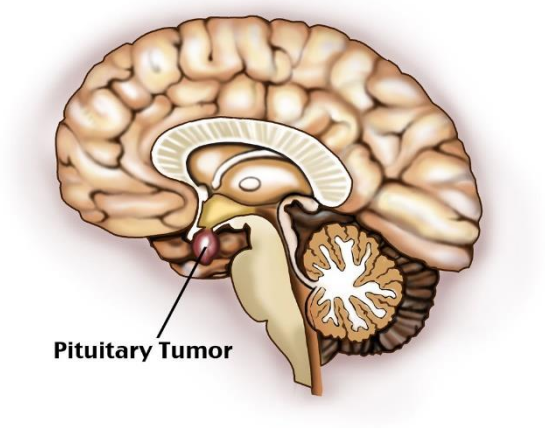
- Adenomi ipofisari
- Alterazioni ipotalamiche funzionali ed organiche
- Ipotiroidismo
- Sindrome della sella vuota
- Insufficienza renale
- Cirrosi epatica

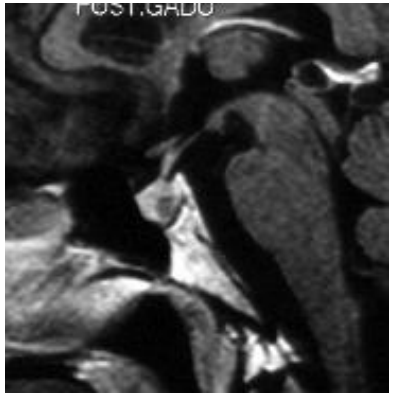
PRINCIPALI CAUSEE DI IPEPROLATTINEMIA
L'adenoma prolattino-secernente : gold standard per la diagnosi la RM con gadolinio





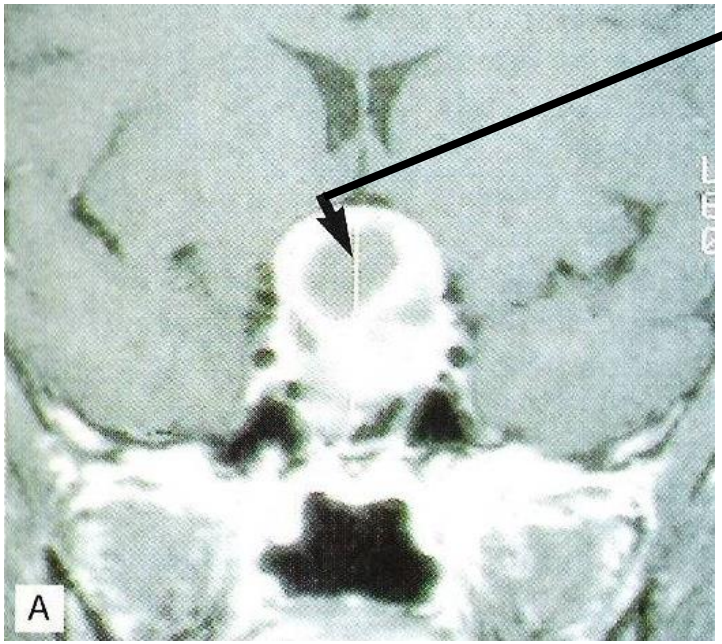
Proiezione trasversale



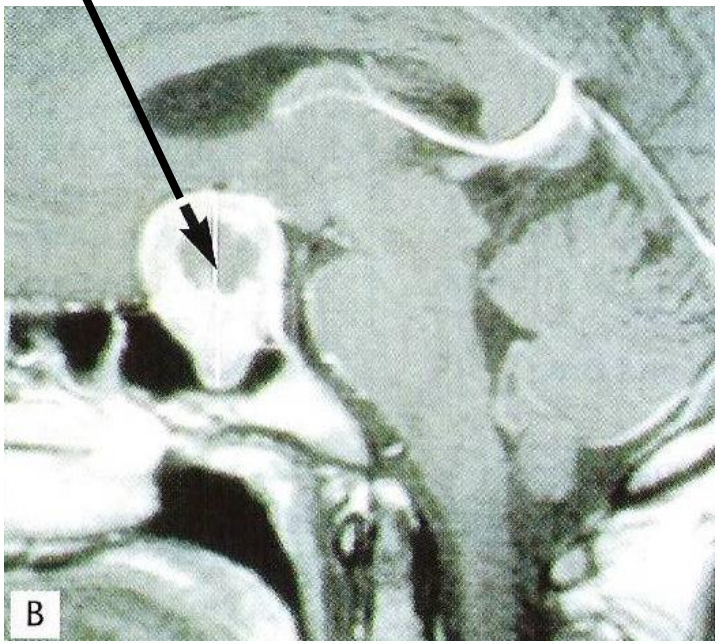


Proiezione sagittale

Macroadenoma in donna con sintomi di amenorrea-galattorrea



Proiezione trasversale



Proiezione sagittale

Amenorrea

1

Amenorrea primaria

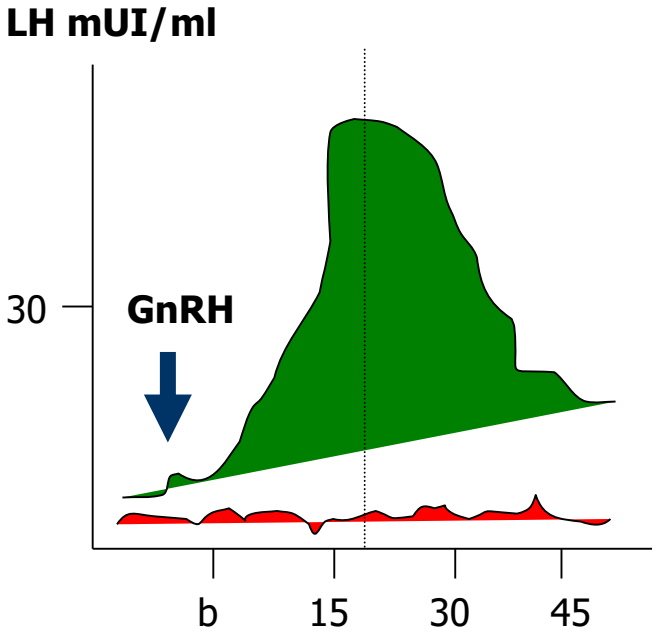
Assenza di menarca dopo i 16 anni in donne che non hanno ancora mai mestruato

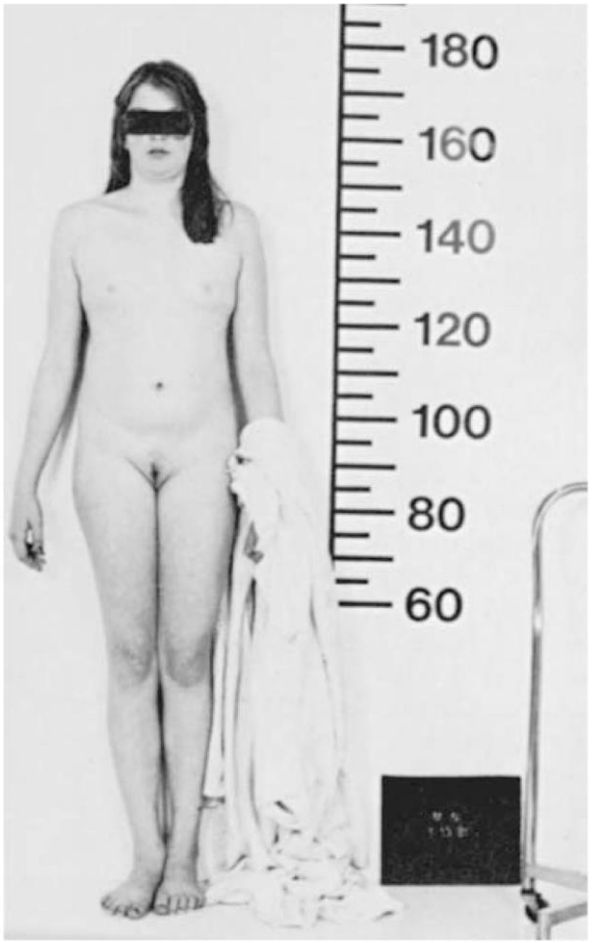
2

Amenorrea secondaria

Assenza di mestruazioni per più di 3 mesi in donne che hanno già mestruato

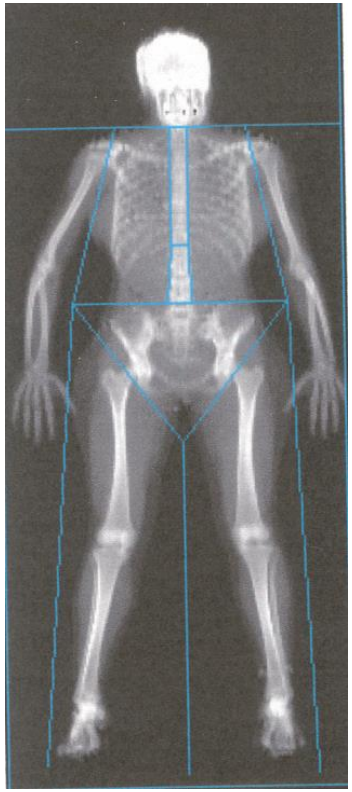
Difetto isolato di gonadotropine
Infantilismo sessuale ed amenorrea primaria ipogonadotropinica





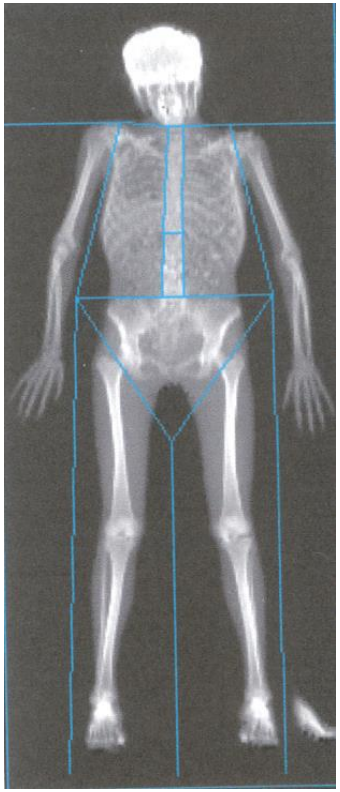
Copyright ©2003 Elsevier Science (USA). All rights reserved.

Anoressia nervosa ed amenorrea secondaria ipogonadotropinica



Controllo

Region	BMC (grams)	Fat (grams)	Lean (grams)	Lean+BMC (grams)	Total (grams)	% Fat (%)
L Arm	149.7	833.8	1846.6	1996.2	2830.1	29.5
R Arm	149.6	669.4	2250.7	2400.2	3069.6	21.8
Trunk	599.9	4804.6	22550.2	23150.1	28034.8	17.4
L Leg	451.5	4111.1	6742.8	7194.3	11305.4	36.4
R Leg	444.3	4077.8	7314.7	7759.0	11836.8	34.4
SubTot	1795.0	14576.7	40705.0	42499.9	57076.7	25.5
~ Head	618.6	889.9	3418.5	4037.1	4926.9	18.1
TOTAL	2413.6	15466.6	44123.5	46537.0	62003.6	24.9

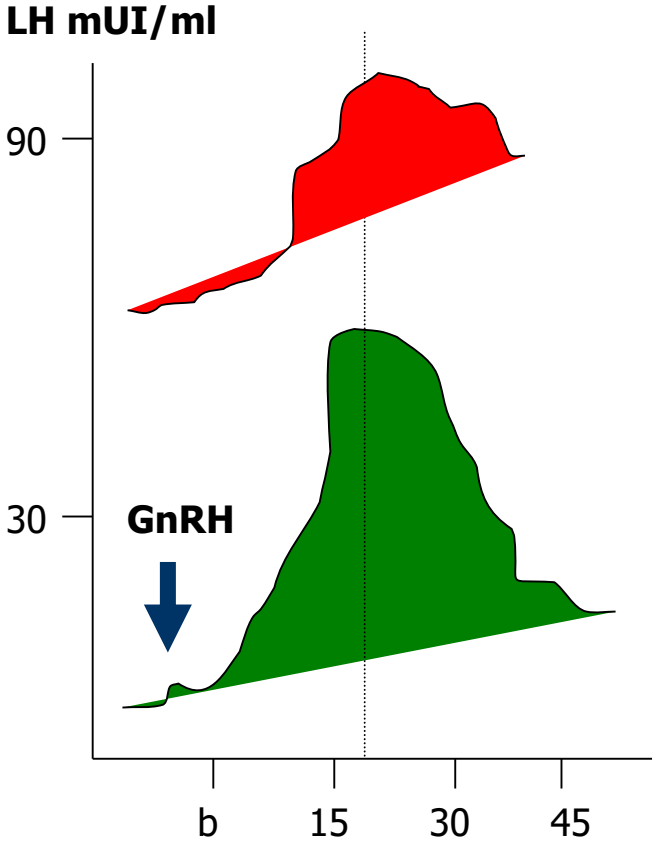


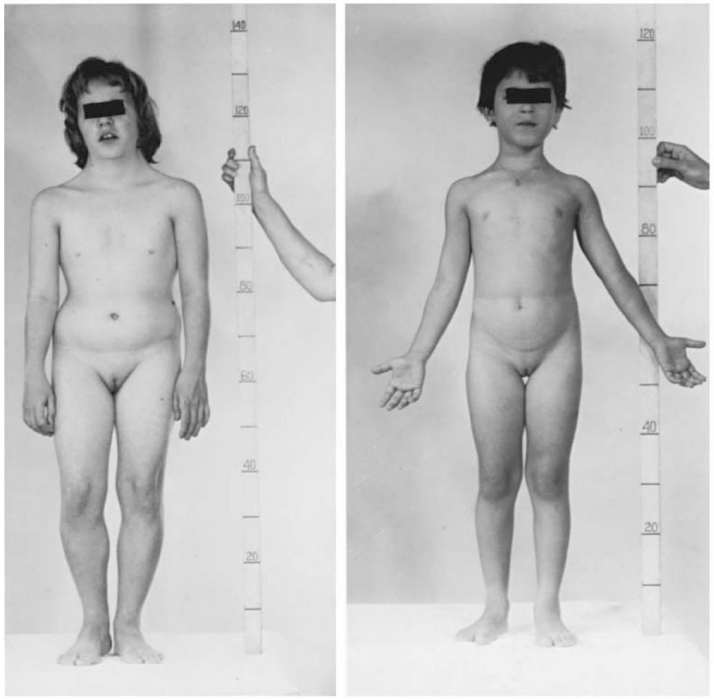
Anoressia

Region	BMC (grams)	Fat (grams)	Lean (grams)	Lean+BMC (grams)	Total (grams)	% Fat (%)
L Arm	110.7	146.7	1965.2	2075.9	2222.6	6.6
R Arm	91.4	144.8	1712.3	1803.7	1948.6	7.4
Trunk	344.8	1751.9	19532.5	19877.3	21629.2	8.1
L Leg	308.6	324.3	5756.0	6064.6	6388.8	5.1
R Leg	295.9	436.8	5937.1	6233.0	6669.8	6.5
SubTot	1151.4	2804.5	34903.1	36054.5	38859.0	7.2
~ Head	507.3	870.3	3368.1	3875.3	4745.7	18.3
TOTAL	1658.7	3674.9	38271.1	39929.8	43604.7	8.4

Sindrome di Turner

DSD cromosomica – amenorrea ipergonadotropinica





Copyright ©2003 Elsevier Science (USA). All rights reserved.

Livelli basali elevati di FSH ed LH che si incrementano dopo GnRH

Cause di amenorrea

Cause anatomiche

Gravidanza
Disgenesia o agenesia dei dotti Mulleriani
Imene imperforato
Stenosi cervicale
Vari disordini della differenziazione sessuale (Sindrome di Asherman)

***Premature Ovarian Failure* (POF)**

Alterazioni citogenetiche del cromosoma X
Mutazioni di geni specifici (Xfragile, INHA, FOXL2, ELF2B, BMP15, PMM2, AIRE)
Difetti enzimatici (17 alfa idrossilasi o 17,20 liasi, 20,22 desmolasi, deficit di aromatasi)
Galattosemia
Difetti della secrezione ed azione delle gonadotropine (mutazioni di FSH-R/LH-R, alterazioni della proteina G, difetti della alfa o beta subunità)
Deficit del sistema immune (patologie autoimmuni, aplasia timica congenita)
Insulti fisici (chemoterapici - agenti alchilanti, radiazioni ionizzanti, virus)

Anovulazione cronica

Ipotalamica (difetto di GnRH [Kallmann] psicogena, associata all'exercise, associata a disordini alimentari, neoplasie)
Ipofisaria (difetto isolato di gonadotropine, ipopituitarismo, neoplasie ipofisarie)
Inappropriato feed-back steroideo (eccesso funzionale di androgeni [PCOS], ipoplasia surrenalica, neoplasie che producono androgeni o estrogeni, neoplasie che producono hCG, patologie di fegato e reni, obesità)
Altri disordini endocrini (disfunzioni della tiroide e del surrene)

Cause di amenorrea

Cause anatomiche

Gravidanza

Disgenesia o agenesia dei dotti Mulleriani

Imene imperforato

Stenosi cervicale

Vari disordini della differenziazione sessuale (Sindrome di Asherman)

***Premature Ovarian Failure* (POF)**

Alterazioni citogenetiche del cromosoma X

Mutazioni di geni specifici (Xfragile, INHA, FOXL2, ELF2B, BMP15, PMM2, AIRE)

Difetti enzimatici (17 alfa idrossilasi o 17,20 liasi, 20,22 desmolasi, deficit di aromatasi)

Galattosemia

Difetti della secrezione ed azione delle gonadotropine (mutazioni di FSH-R/LH-R, alterazioni della proteina G, difetti della alfa o beta subunità)

Deficit del sistema immune (patologie autoimmuni, aplasia timica congenita)

Insulti fisici (chemoterapici - agenti alchilanti, radiazioni ionizzanti, virus)

Anovulazione cronica

Ipotalamica (difetto di GnRH [Kallmann] psicogena, associata all'exercise, associata a disordini alimentari, neoplasie)

Ipofisaria (difetto isolato di gonadotropine, ipopituitarismo, neoplasie ipofisarie)

Inappropriato feed-back steroideo (eccesso funzionale di androgeni [PCOS], ipoplasia surrenalica, neoplasie che producono androgeni o estrogeni, neoplasie che producono hCG, patologie di fegato e reni, obesità)

Altri disordini endocrini (disfunzioni della tiroide e del surrene)

Cause di amenorrea

Cause anatomiche

Gravidanza

Disgenesia o agenesia dei dotti Mulleriani

Imene imperforato

Stenosi cervicale

Vari disordini della differenziazione sessuale (Sindrome di Asherman)

***Premature Ovarian Failure* (POF)**

Alterazioni citogenetiche del cromosoma X

Mutazioni di geni specifici (Xfragile, INHA, FOXL2, ELF2B, BMP15, PMM2, AIRE)

Difetti enzimatici (17 alfa idrossilasi o 17,20 liasi, 20,22 desmolasi, deficit di aromatasi)

Galattosemia

Difetti della secrezione ed azione delle gonadotropine (mutazioni di FSH-R/LH-R, alterazioni della proteina G, difetti della alfa o beta subunità)

Deficit del sistema immune (patologie autoimmuni, aplasia timica congenita)

Insulti fisici (chemoterapici - agenti alchilanti, radiazioni ionizzanti, virus)

Anovulazione cronica

Ipotalamica (difetto di GnRH [Kallmann] psicogena, associata all'exercise, associata a disordini alimentari, neoplasie)

Ipofisaria (difetto isolato di gonadotropine, ipopituitarismo, neoplasie ipofisarie)

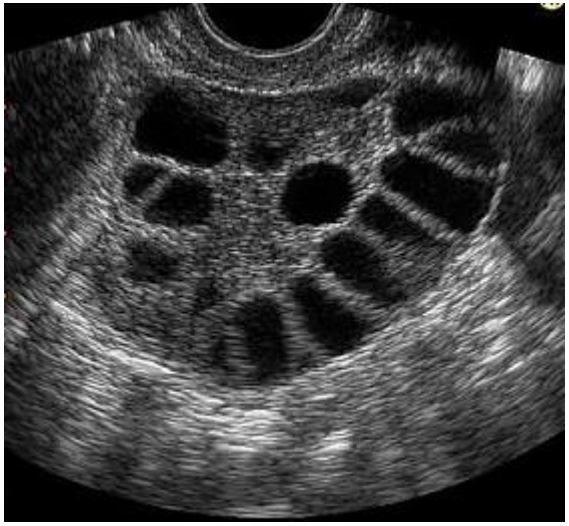
Inappropriato feed-back steroideo (eccesso funzionale di androgeni [PCOS], ipoplasia surrenalica, neoplasie che producono androgeni o estrogeni, neoplasie che producono hCG, patologie di fegato e reni, obesità)

Altri disordini endocrini (disfunzioni della tiroide e del surrene)

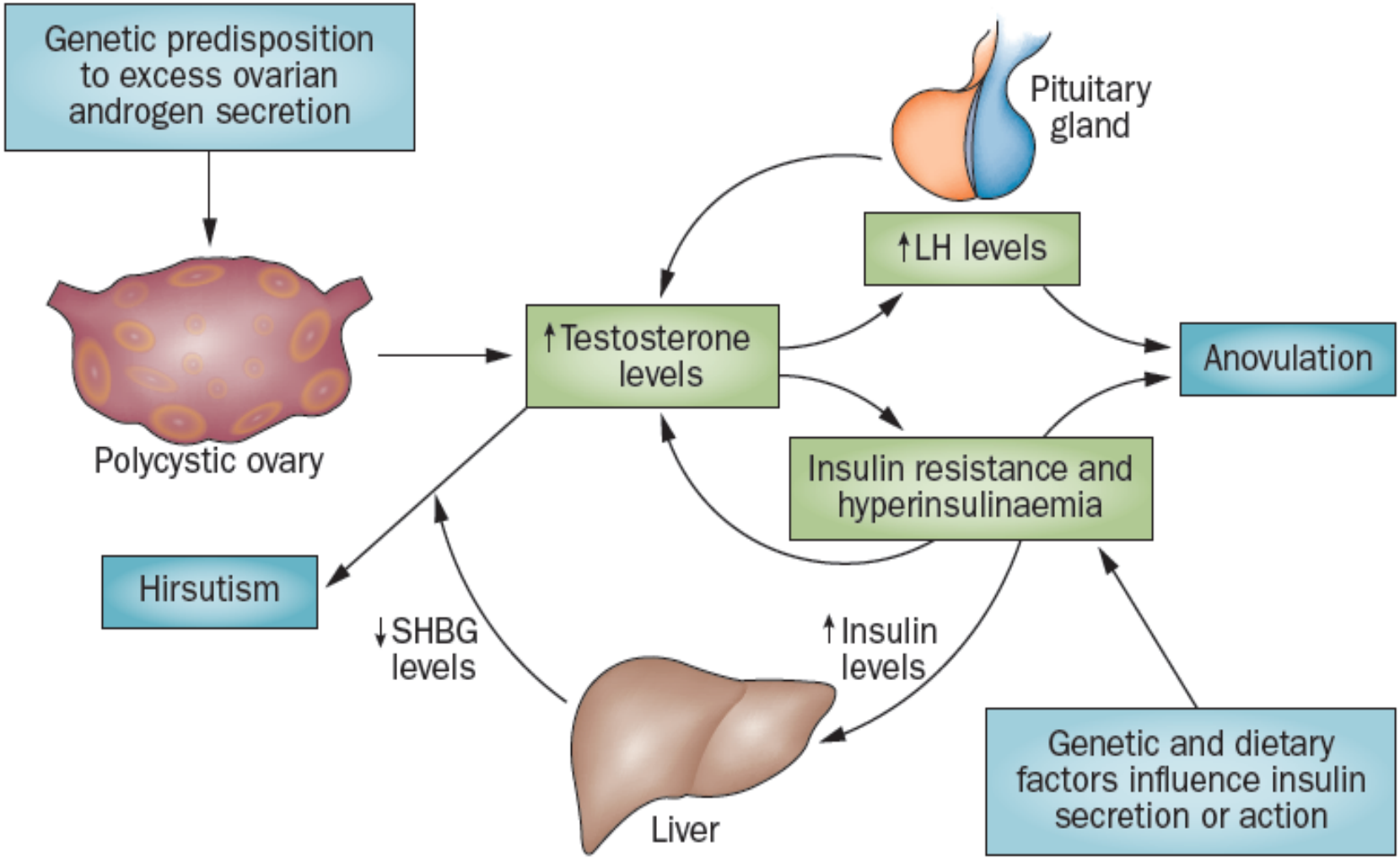
Sindrome dell'ovaio policistico

Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)

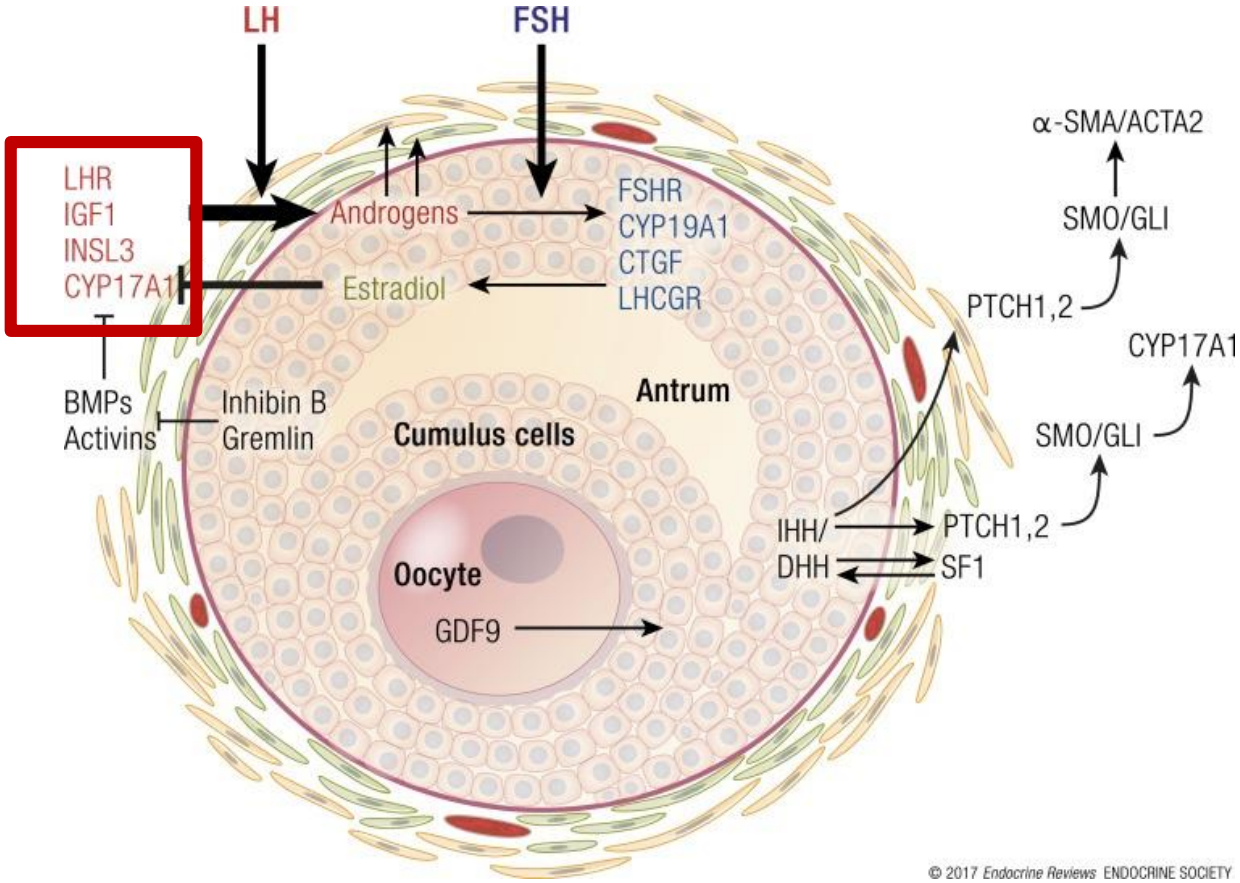
La PCOS è una condizione che interessa il 5-20% delle donne in età riproduttiva. Essa è caratterizzata da iperandrogenismo, disfunzione ovulatoria e morfologia policistica delle ovaie (PCOM). La maggior parte delle donne affette presenta una disfunzione metabolica caratterizzata da insulino-resistenza ed iperinsulinemia compensatoria che fa crescere il rischio di diabete mellito tipo 2, diabete gestazionale ed altri disordini legati alla gravidanza, tromboembolismo venoso, eventi avversi cardiovascolari e cerebrovascolari e carcinoma dell'endometrio



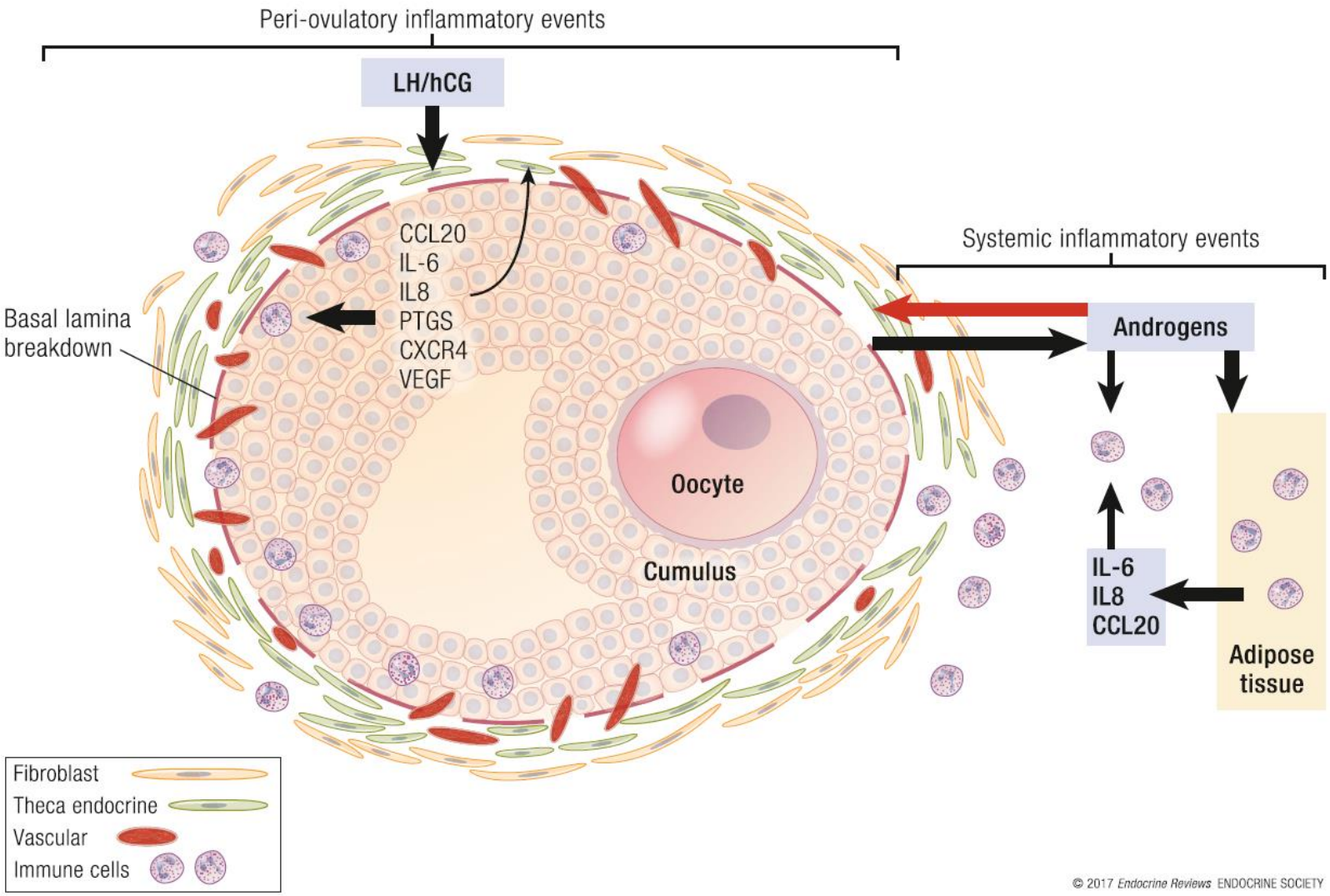
Predisposizione genetica alla PCOS ed alla sindrome da eccesso di androgeni



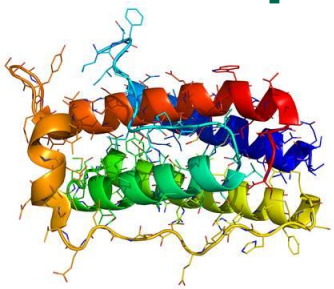
Young JM et al. **Theca the forgotten cell of the ovarian follicle**. *Reproduction* 2010

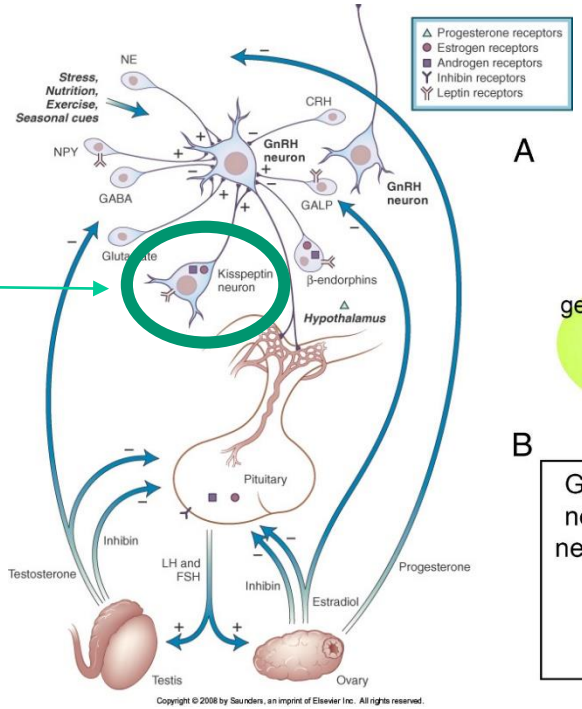


La PCOS è associata ad uno stato proinfiammatorio sistemico e ad una condizione di risposta iperinfiammatoria nei follicoli che avanzano allo stato preovulatorio nel corso della traiettoria di crescita ipofisi-dipendente.

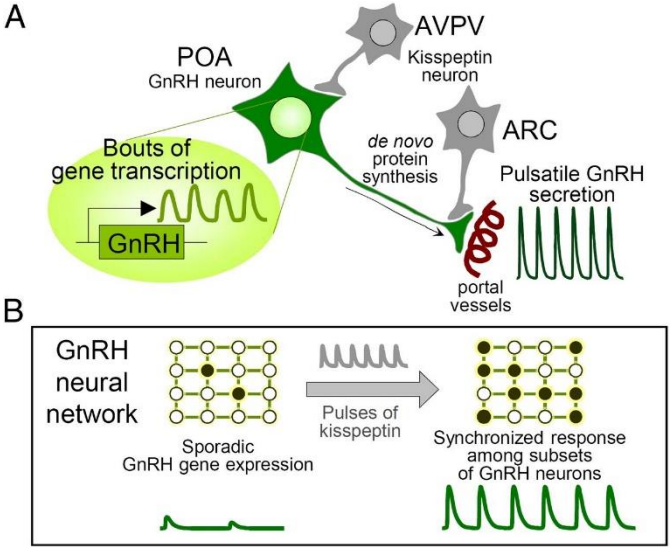


Leptin





Pulsatile mode of GnRH secretion



I ritmi circadiani influenzano la riproduzione controllando molte funzioni a livello dell'asse ipotalamo ipofisi gonadi. I sistemi neuroendocrini sono i principali controllori della funzione riproduttiva sia nell'uomo che nella donna. In particolare, il GnRH il principale se non esclusivo segnale attivo di stimolo pulsatile sulle cellule gonadotrope della ipofisi anteriore, stimola la sintesi e la secrezione dell'ormone follicolo-stimolante FSH e luteo stimolante LH, gonadotropine che controllano direttamente le funzioni primarie dell'asse riproduttivo : la gametogenesi e la sintesi degli steroidi sessuali.

Criteri diagnostici e fenotipi della PCOS

1990 US NIH criteria
2006 AE-PCOS criteria
2003 Rotterdam criteria

	Phenotype A	Phenotype B	Phenotype C	Phenotype D
Hyperandrogenism and hirsutism	**Present**	**Present**	**Present**	Absent
Ovulatory dysfunction	**Present**	**Present**	Absent	**Present**
Polycystic ovarian morphology	**Present**	Absent	**Present**	**Present**

La PCOS è attualmente classificata in quattro distinti fenotipi (A-D) in accordo con la presenza o assenza di tre caratteristiche : iperandrogenismo (sia biochimico che clinico), disfunzione ovulatoria e morfologia PCO delle ovaie. Il fenotipo A (forma classica) richiede la presenza di tutte e tre le caratteristiche.

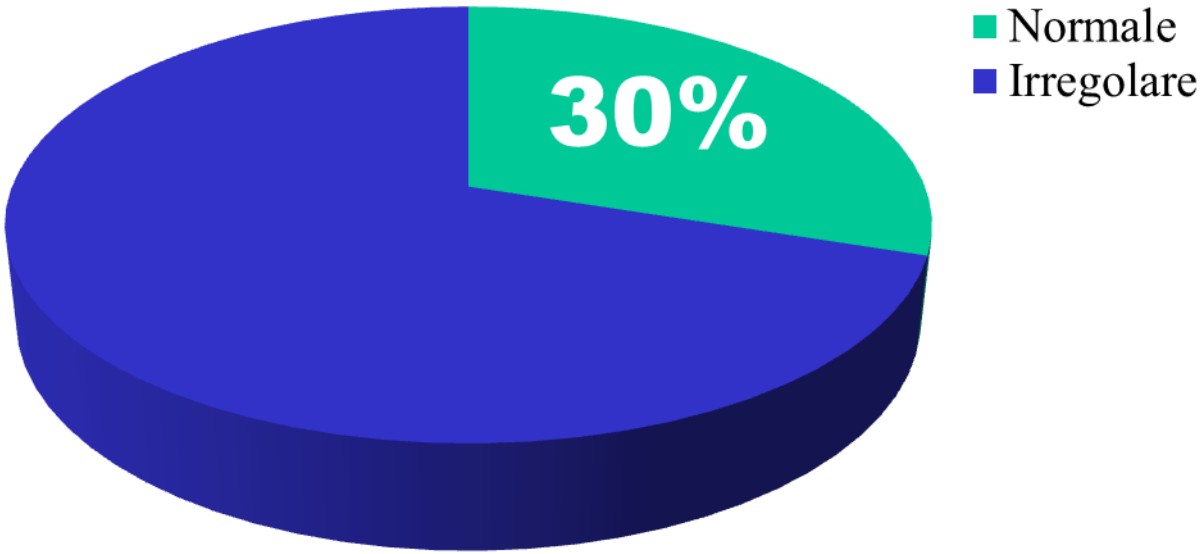
AE-PCOS Androgen Excess-PCOS Society/NIH criteria
Azziz R *Nature Reviews* Vol 2, 2016

Fenotipo dì donne affette da PCOS nel corso della vita e similitudini nei controlli

	PCOS	Normali
Fattori predisponenti	Geni, ambiente, ambiente in utero (*LHCGR*, *LHR/THADA* and *DENNDIA*)	-
Infanzia	Elevati livelli di AMH	-
Adolescenza	Elevati livelli di AMH	-
Pubertà	Pubarca prematuro (adrenarca), incrementata secrezione pulsatile di GnRH, irregolarità mestruali, incremento del volume ovarico/AMH, incremento della risposta insulinica alla OGTT	Acne , cicli irregolari, incremento del volume ovarico
Età Riproduttiva	SEA (esacerbata nell'incremento BMI) , irregolarità mestruali , aumento del volume ovarico e del numero di follicoli, progressiva riduzione di questi caratteri con l'avanzare dell'età	Progressiva riduzione dei livelli di androgeni, volume ovarico e numero dei follicoli
Menopausa	Elevato indice di F&G prevalenza di ipertensione , ipertrigliceridemia, eventi avversi cardiovascolari	BMI, grasso viscerale, pressione sistolica, insorgenza di diabete tipo 2 , morbidità e mortaità cardiovascolare

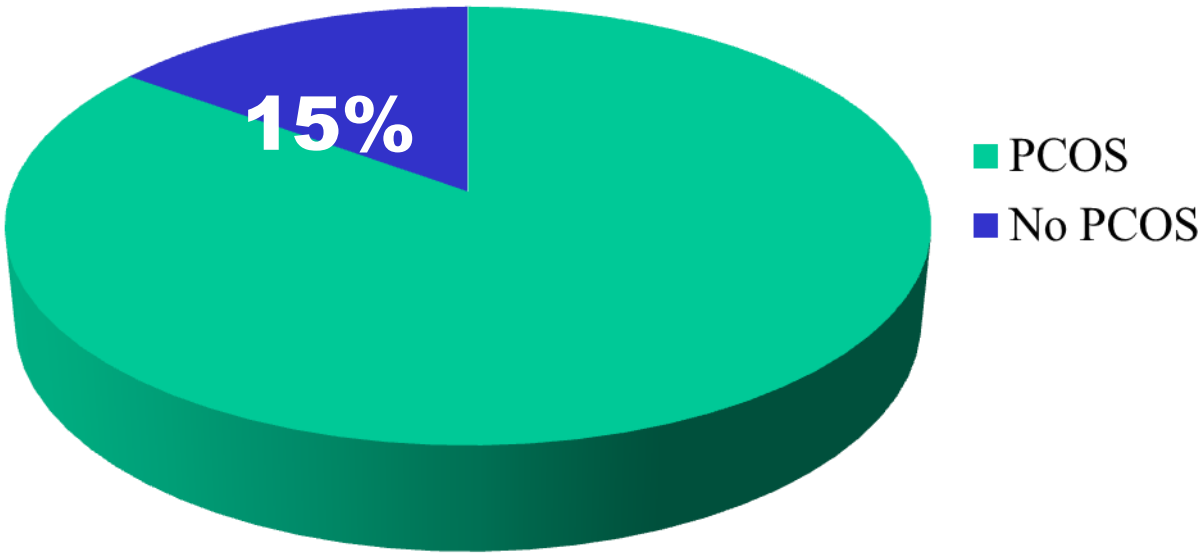
Welt CK and Carmina E *J Clin Endocrin Metab* 2013

Ciclo mestruale nelle donne con PCOS



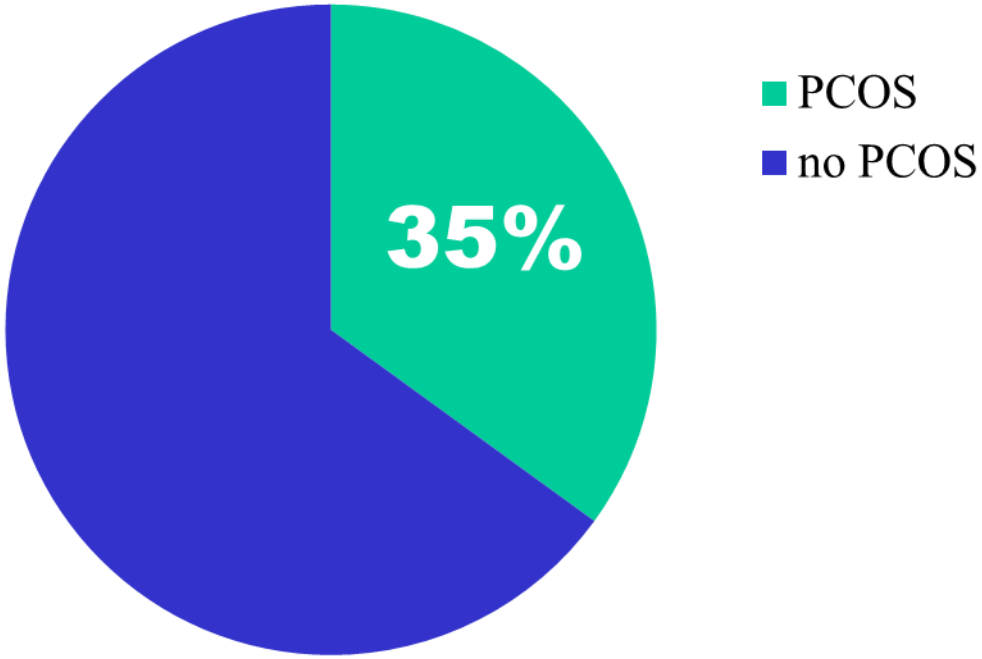
Balen et al. Hum Reprod 1995 (10) 2107

Oligomenorrea



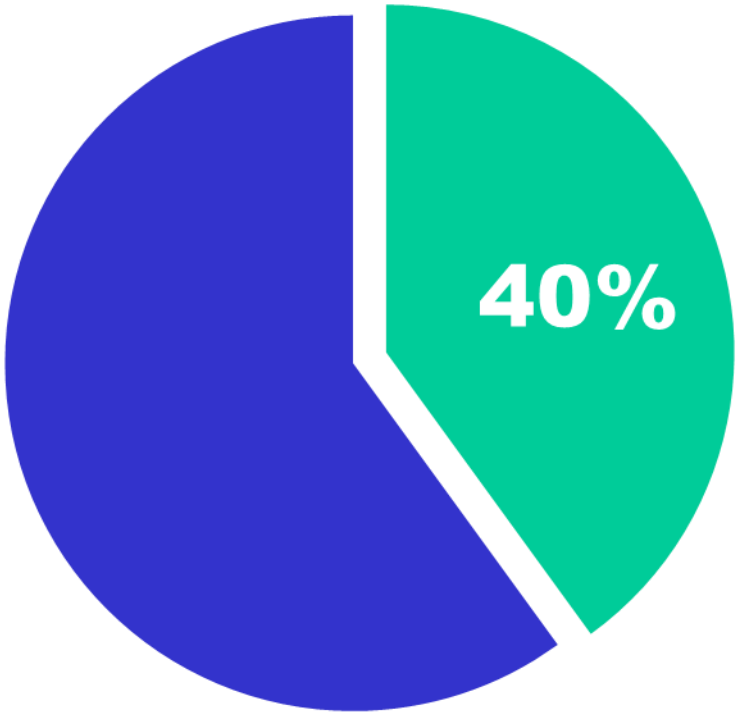
Hart R et al. *Polycystic Ovary Syndrome*. Kent,UK Anshan, Ltd 200715-26

Amenorrea



Balen et al. Hum Reprod 1995 (10) 2107

Infertilità in donne con PCOS



Sirmans SM and Pate KA *Clinical Epidemiology* 2014 (6) 1-13

PCOS
Iperandrogenismo clinico e/o biochimico

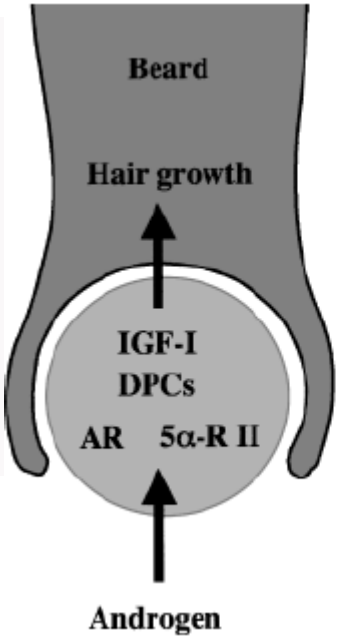
Acne

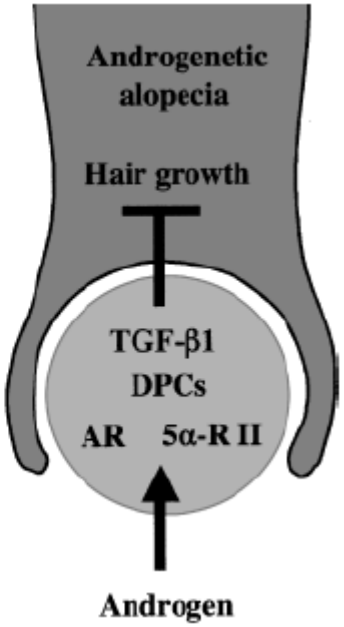
Alopecia – valutazione clinica

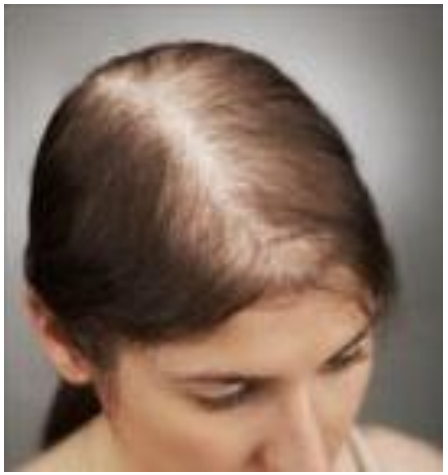
Scala di Ludwig

Scala di Sinclair

I follicoli piliferi umani che sono distribuiti in vari e specifici siti del corpo hanno una suscettibilità individuale alla crescita androgeno dipendente





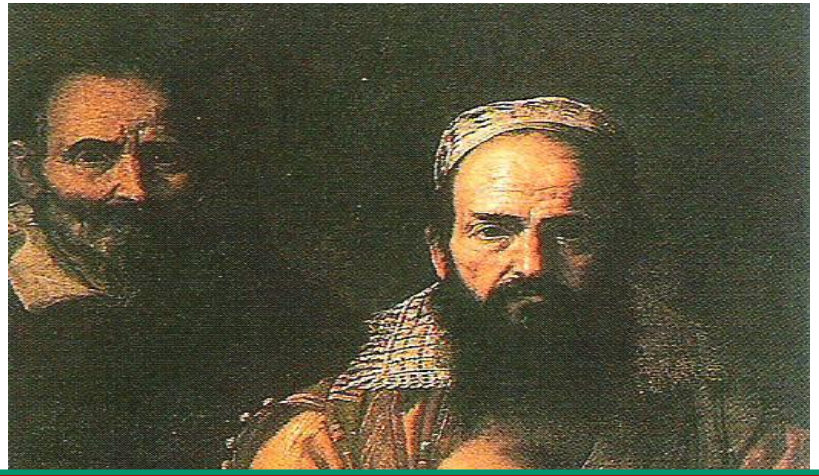


ezione di Endocrinologia della Riproduzione ed Andrologia
versità di Roma TVG Ospedale Fatebenefratelli Isola Tiberina

S.Itami and S. Inui J Investg Dermatol Symp Proc 2005 (10):209-211

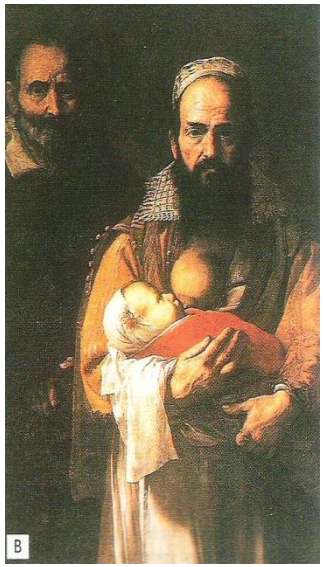
Acanthosis nigricans

Irsutismo



Irsutismo, termine che si riferisce alla presenza di eccessiva peluria terminale nella donna in aree androgeno-dipendenti, con conseguenze negative sullo stato di benessere psicofisico

Attenzione alla diagnosi differenziale



Ovariche

PCOS
Ipertecosi
Tumori ovarici

Surrenaliche

Iperplasia surr
Cushing
Resistenza ai GC
Tumori

Altre

IperPRL
Farmaci
Danazolo
Testosterone
Anabolizzanti

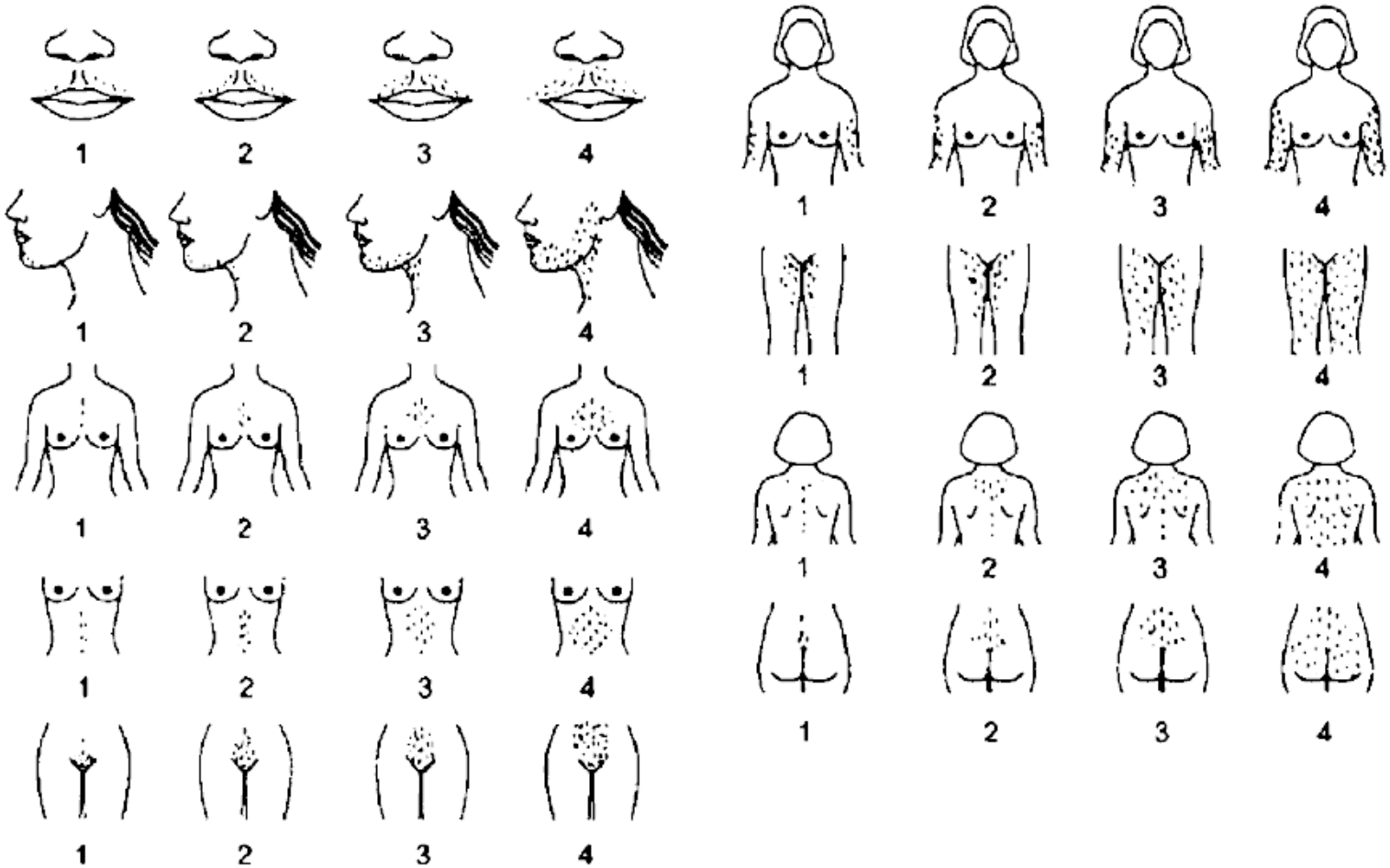
Identificazione e quantificazione dell'irsutismo

Anamnesi mestruale
Time course dei sintomi
Composizione Corporea
Anamnesi Farmacologica
Storia Familiare (PCOS fam)

Metodi oggettivi

Metodi soggettivi

Metodo soggettivo (operatore-dipendente) : Ferriman&Gallwey score



Ferriman D&Gallwey JD JCEM 1961 (21):1440-1447

Escobar-Morreale HF Human Reproduction Update 2012, 18(2):146-170

C
Chest
Score 1
Score 2
Score 3
Score 4
D
Upper abdomen
Score 1
Score 2
Score 3
Score 4
E
Lower abdomen
Score 1
Score 2
Score 3
Score 4

Escobar-Morreale HF Human Reproduction Update 2012, 18(2):146-170

Metodo oggettivo (operatore indipendente) : **indice videodermoscopico**

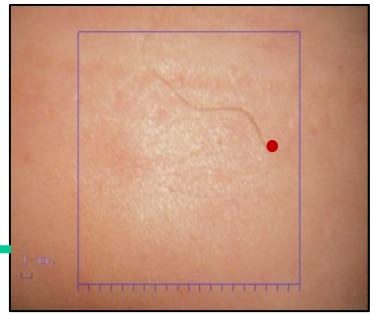
IV 1 (1-3 ups/4cm2)

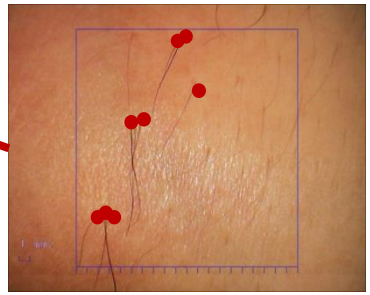
IV2 (4-8 ups/4cm2)

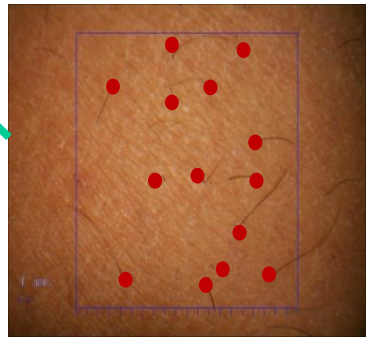
IV3 (9-15 ups/4cm2)

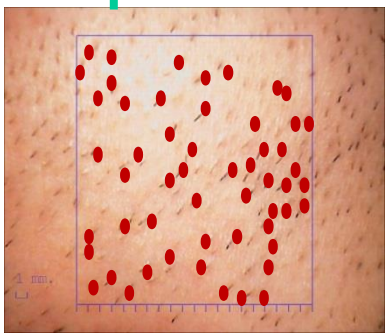
IV4 (16-37 ups/4cm2)

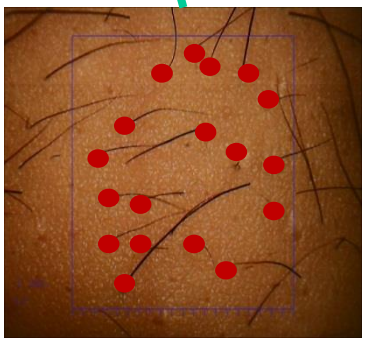
IV5 (>38 ups/4cm2)











indice videodermoscopico

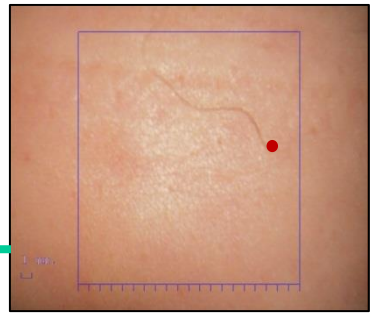
IV 1 (1-3 ups/4cm2)

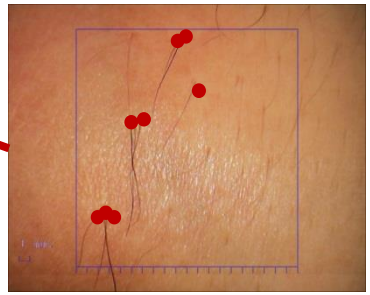
IV2 (4-8 ups/4cm2)

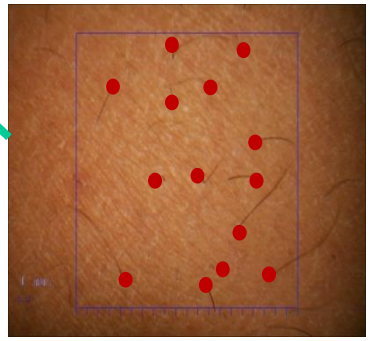
IV3 (9-15 ups/4cm2)

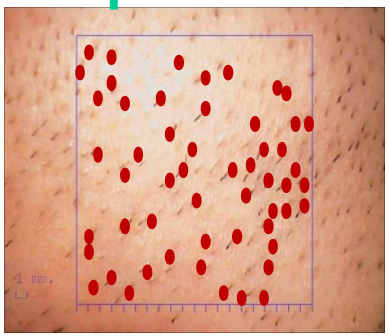
IV4 (16-37 ups/4cm2)

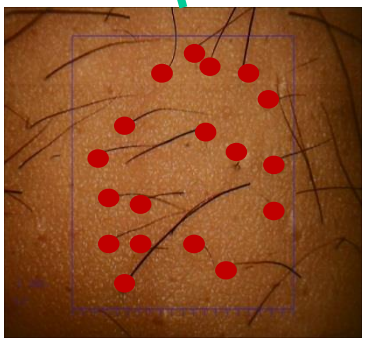
IV5 (>38 ups/4cm2)











Indagini di Laboratorio

F&G>16 - IV_3>9ups/4cm^2

Se non associato a insorgenza rapida e progressiva, disordini mestruali, obesità e clitoridomegalia

- Androgeni plasmatici (AD, DHEA, DHEAS, Testosterone).

Livelli plasmatici di testosterone al mattino al di sotto di **150 ng/dL (5.2 nmol/lt)** escludono la presenza di tumori ovarici/surrenalici)

- 17 αOH Progesterone ed ACTH.

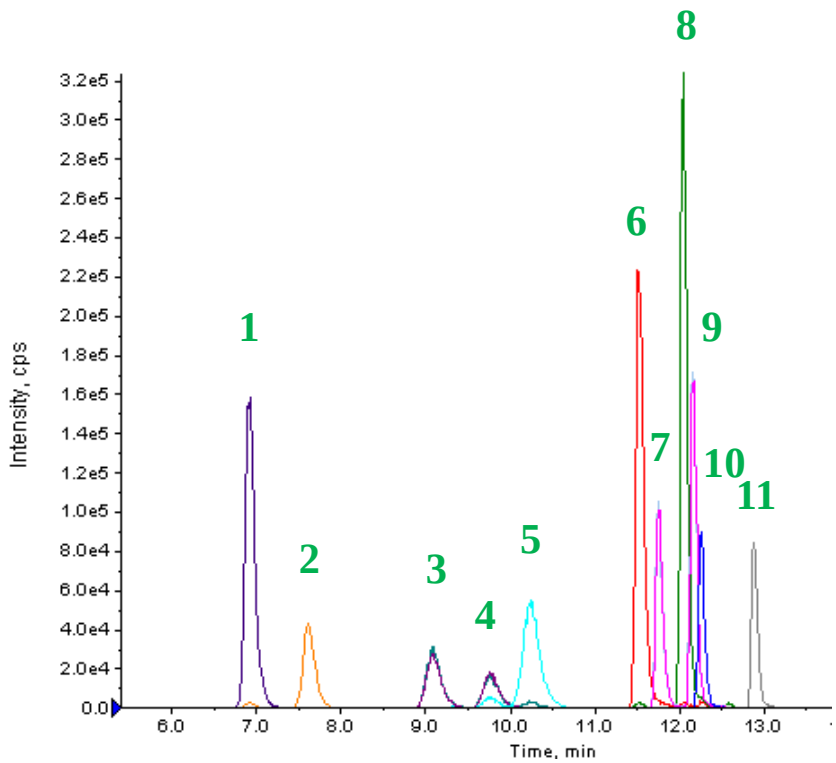
Livelli plasmatici di 17 αOH Progesterone al mattino al di sotto di **200ng/dL (6 nmol/L)** in fase follicolare precoce escludono la possibilità di defict non-classico della 21idrossilasi

- Cortisolo, ACTH e Cortisolo urinario.

Esclusione della sindrome di Cushing

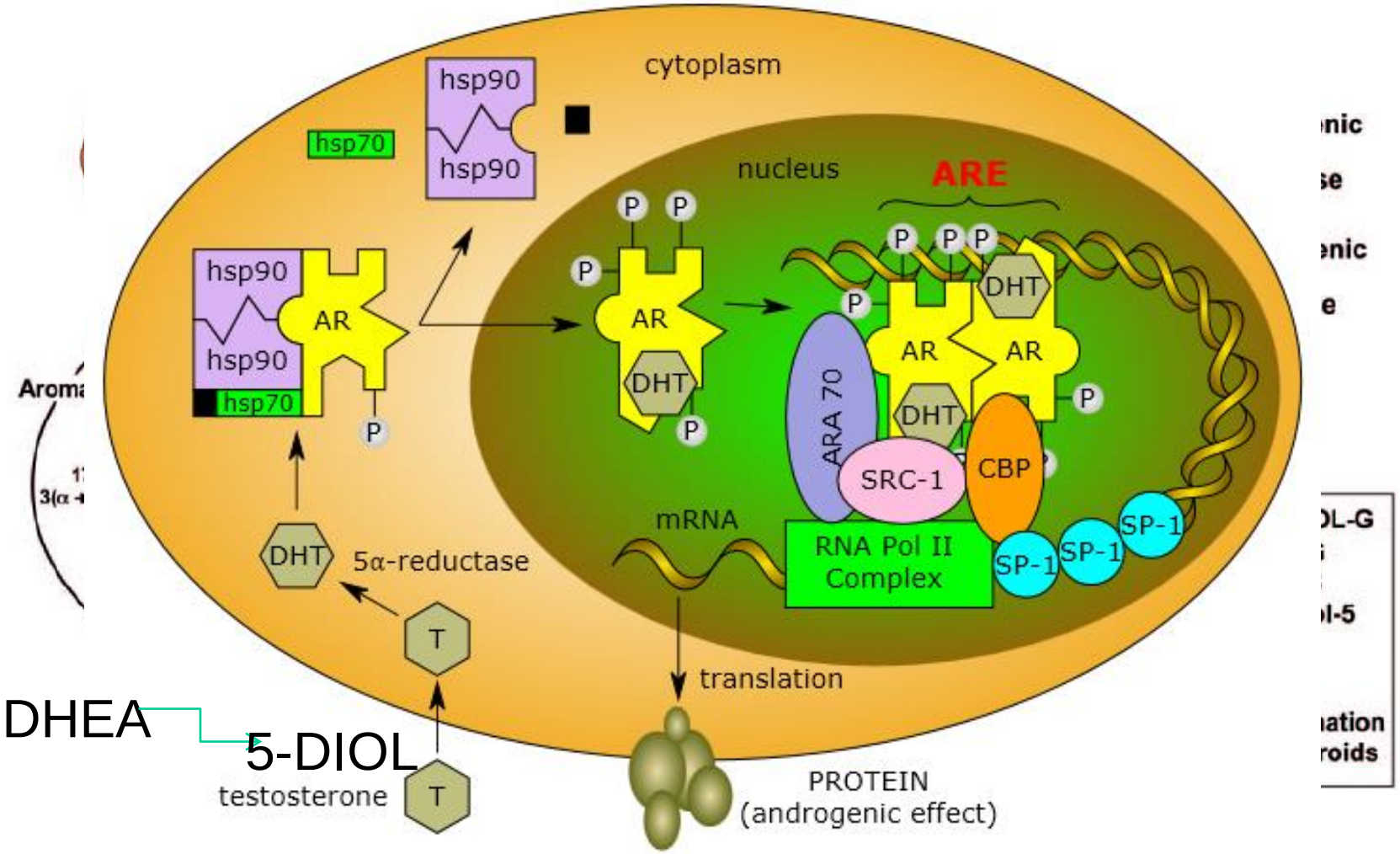
- Test di soppressione con Desametazone (1mg/8orex5gg) in caso di T ≥150 ng/dL e DHEAS ≥700 mcg/dL

Profilo steroideo in cromatografia liquida



1. Cortisone (E)
2. Cortisol (F)
3. 21-Deoxycortisol (21DOF)
4. Corticosterone (COR)
5. 11-Deoxycortisol (11DOF)
6. Androstenedione (A)
7. 11-Deoxycorticosterone (DOC)
8. Testosterone (T)
9. 17OH-Progesterone (17OHProg)
10. Dehydroepiandrosterone (DHEA)
11. Progesterone (Prog)

L'azione biologica degli androgeni è mediata dal recettore androgenico (AR) nei tessuti target

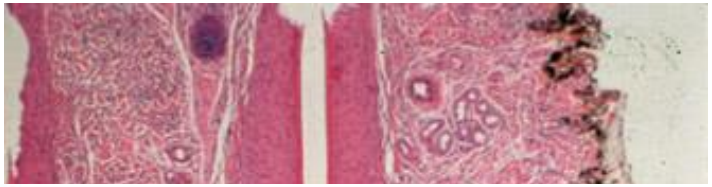


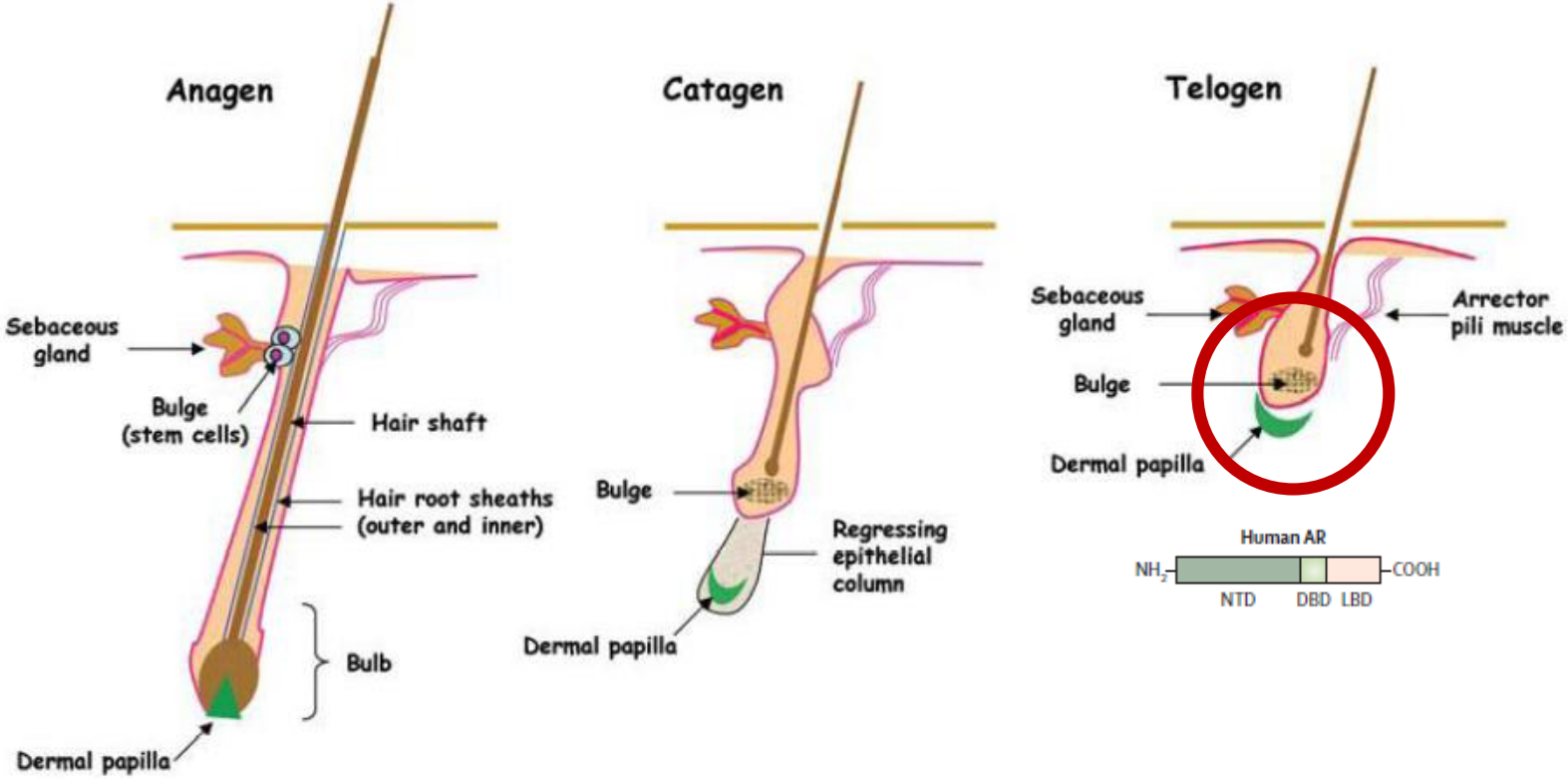
DHEA

5-DIOL

Labrie F et al. *Journal of Endocrinology* (2005) **187,** 169–196

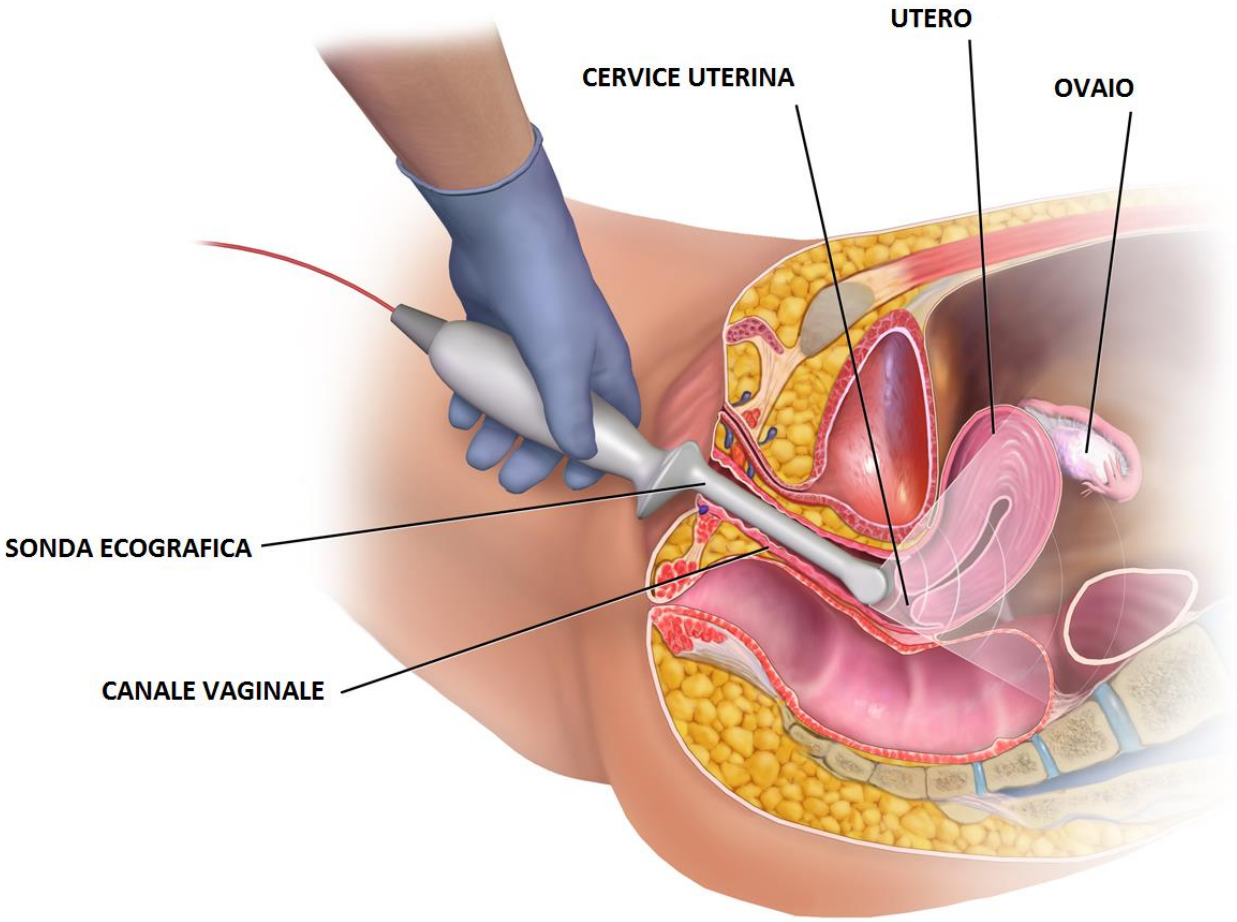
Sezione longitudinale di un follicolo pilifero





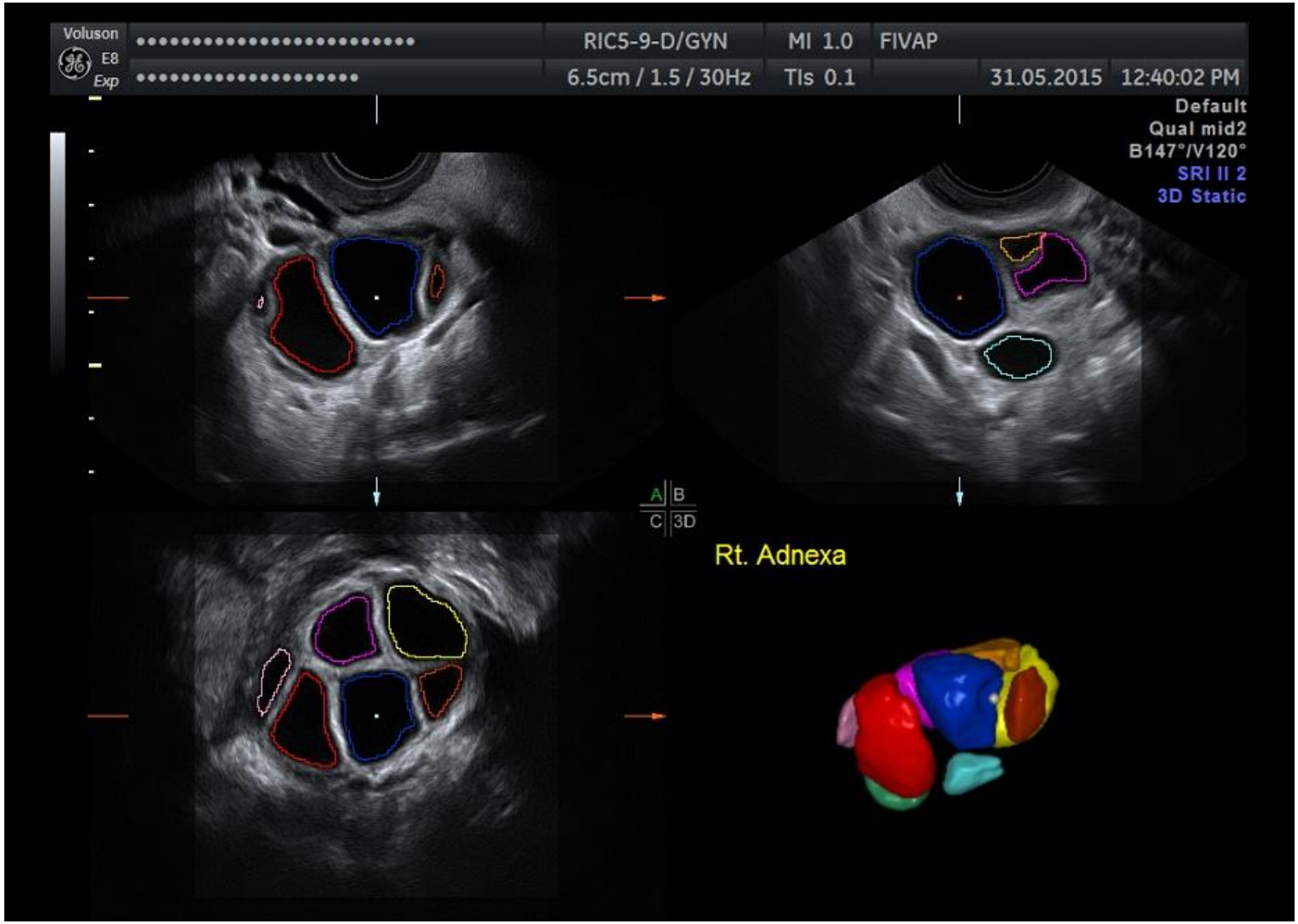
PCOS

Morfologia-PCO delle ovaie (PCOM)

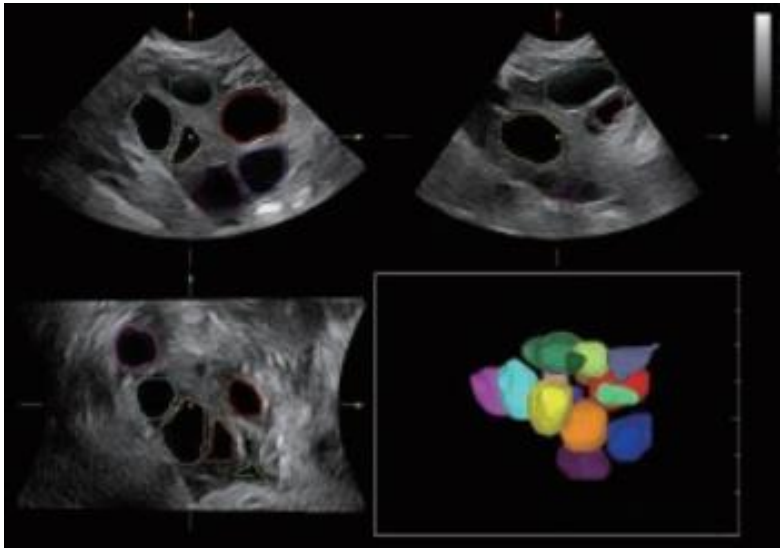


Ecografia Transvaginale

Valutazione 3D e *software* dedicato alla conta follicolare

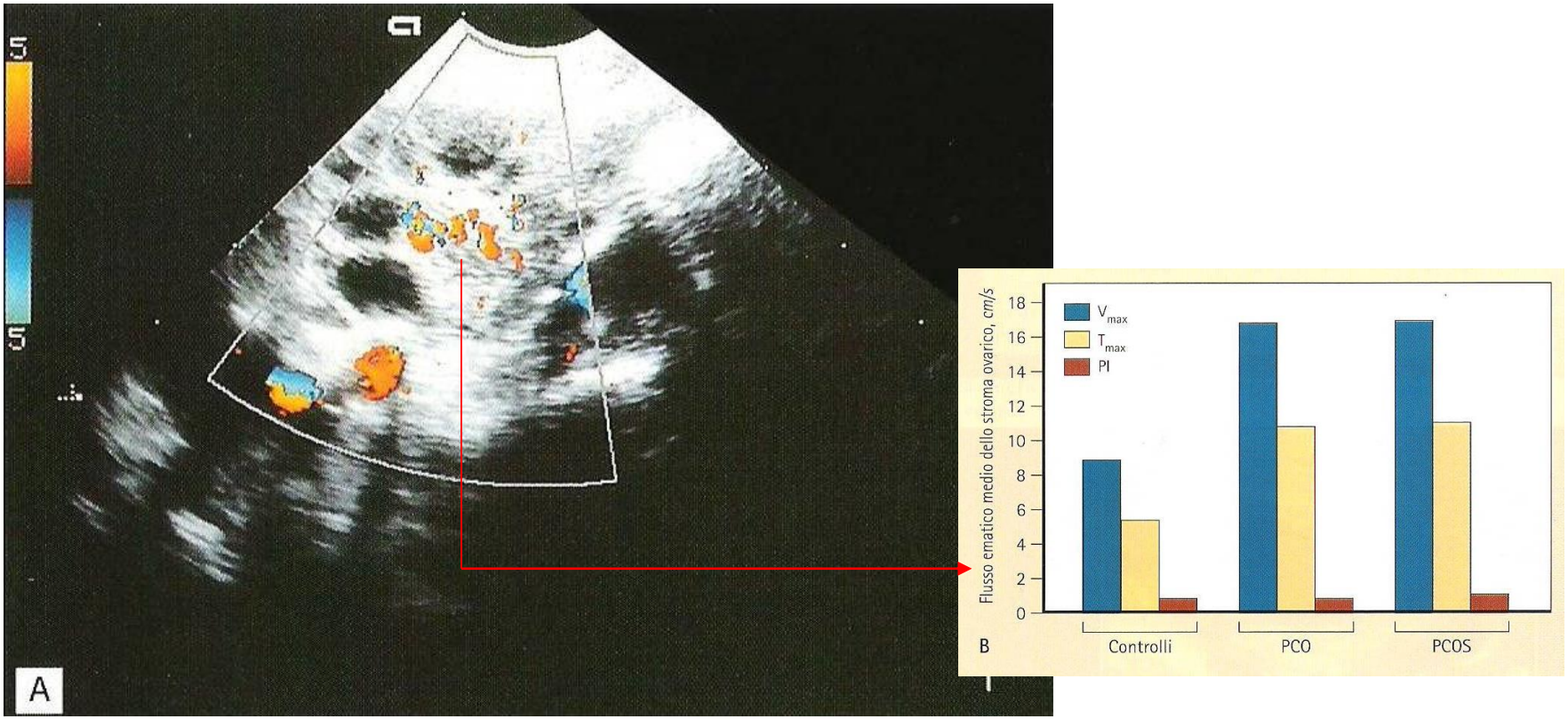


Valutazione 3D e *software* dedicato alla conta follicolare



Numero di follicoli *early-antral* (<10 mm) non superiore a 20 per ovaio

Caratteristiche ecografiche



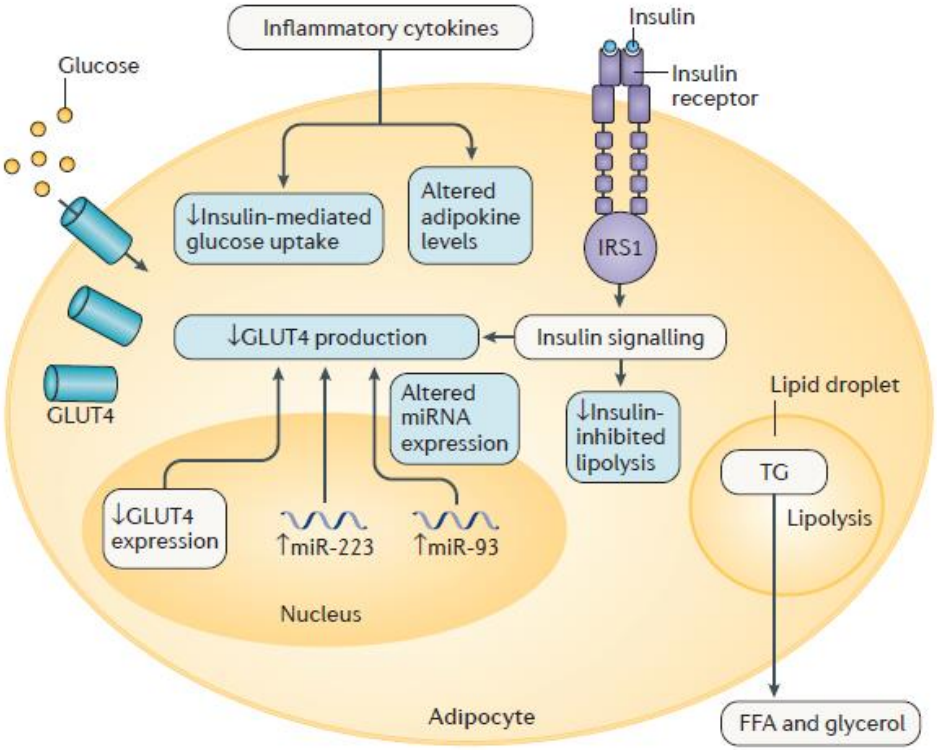
In ecografia lo stroma presenta una considerevole quantità di colore indice di flusso ematico attivo che può essere misurato come velocità massima o velocità massima nel tempo (Tmax) senza gossolane variazioni nella resistenza.

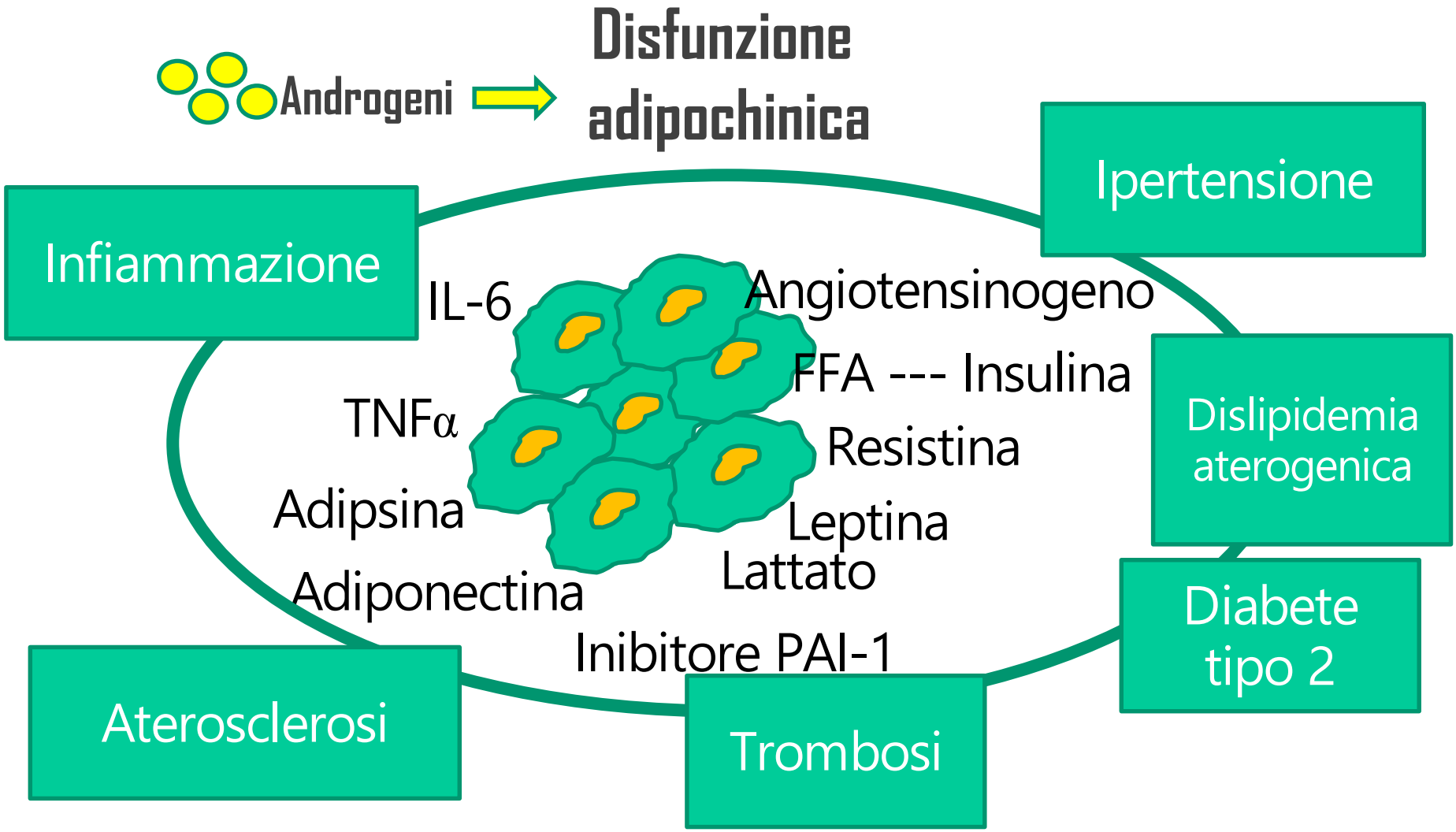
PCOS

Il problema metabolico

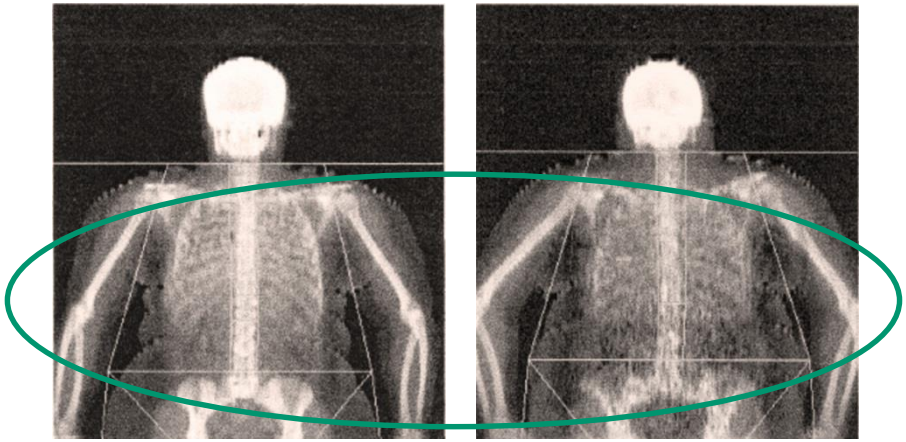
Meccanismi molecolari della resistenza insulinica nel tessuto adiposo delle donne affette da PCOS

Sebbene il tessuto adiposo costituisca solo il 10% del'intero *uptake* del glucosio insulino-indotto, questo tessuto riveste un ruolo cruciale nel determinare la omeostasi glicidica. Il tessuto adiposo controlla gli acidi grassi liberi plasmatici (FFA) ed è in grado di produrre adipochine che contribuiscono a modulare l'azione insulinica e controllano la sensibilità insulinica sistemica. La disfunzione dell'adipocita nella PCOS comporta diminuiti livelli di trasporto di glucosio insulino-mediato, diminuita disponibilità di GLUT-4, diminuita inibizione della lipolisi, alterata espressione di microRNA




Androgeni
Disfunzione adipochinica
Ipertensione
Infiammazione
IL-6
Angiotensinogeno
FFA --- Insulina
TNFα
Resistina
Dislipidemia aterogenica
Adipsina
Leptina
Lattato
Adiponectina
Diabete tipo 2
Inibitore PAI-1
Aterosclerosi
Trombosi

Nella PCOS importante la valutazione del rapporto grasso/magro e adiposità del tronco



DXA Results Summary:

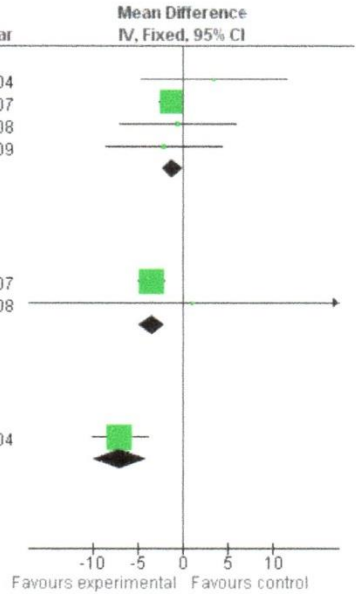
Region	BMC (g)	Fat (g)	Lean (g)	Lean+BMC (g)	Total Mass (g)	% Fat
L Arm	165.06	3571.2	2683.9	2849.0	6420.2	55.6
R Arm	173.25	3611.0	2512.9	2686.1	6297.1	57.3
Trunk	786.02	32865.6	33355.7	34141.7	67007.3	49.0
L Leg	452.51	5823.4	9028.9	9481.4	15304.8	38.0
R Leg	466.95	6065.8	9146.2	9613.1	15678.9	38.7
Subtotal	2043.79	51937.0	56727.5	58771.3	110708.3	46.9
Head	560.31	1010.5	3509.0	4069.3	5079.9	19.9
Total	**2604.10**	**52947.5**	**60236.5**	**62840.6**	**115788.1**	**45.7**

LA CORREZIONE DELLO STILE DI VITA MIGLIORA:

1. PESO CORPOREO
2. GRASSO VISCERALE
3. ANDROGENEMIA
4. INSULINORESISTENZA

Forest plot of comparison: 1 Lifestyle intervention versus minimal treatment: Combined data, outcome: 1.6 Secondary anthropometric outcomes (adiposity).

Study or Subgroup	Favours experimental Mean	SD	Total	Minimal treatment Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Year
1.3.1 Body mass index (BMI) (kg/m2)									
Hoeger 2004	39.9	9	6	36.5	4.9	7	2.2%	3.40 [-4.66, 11.46]	2004
Vigorito 2007	28	2.9	45	29.3	3.2	45	90.9%	-1.30 [-2.56, -0.04]	2007
Hoeger 2008	34.9	7	8	35.5	6.8	10	3.5%	-0.60 [-7.03, 5.83]	2008
Stener-Victorin 2009	26.4	4.8	5	28.5	6.2	6	3.4%	-2.10 [-8.60, 4.40]	2009
Subtotal (95% CI)			**64**			**68**	**100.0%**	**-1.20 [-2.40, 0.00]**	
Heterogeneity: Chi² = 1.38, df = 3 (P = 0.71); I² = 0%									
Test for overall effect: Z = 1.95 (P = 0.05)									
1.3.2 Weight (endpoint) (kg)									
Vigorito 2007	68	3.2	45	71.5	3.9	45	99.3%	-3.50 [-4.97, -2.03]	2007
Hoeger 2008	95.2	19.2	8	94.2	19.8	10	0.7%	1.00 [-17.10, 19.10]	2008
Subtotal (95% CI)			**53**			**55**	**100.0%**	**-3.47 [-4.94, -2.00]**	
Heterogeneity: Chi² = 0.24, df = 1 (P = 0.63); I² = 0%									
Test for overall effect: Z = 4.63 (P < 0.00001)									
1.3.3 Weight (% change)									
Hoeger 2004	-6.8	3.8	6	0.2	0.8	7	100.0%	-7.00 [-10.10, -3.90]	2004
Subtotal (95% CI)			**6**			**7**	**100.0%**	**-7.00 [-10.10, -3.90]**	
Heterogeneity: Not applicable									
Test for overall effect: Z = 4.43 (P < 0.00001)									



Test for subgroup differences: Chi² = 14.28, df = 2 (P = 0.0008), I² = 86.0%

Moran LJ et al *The Cochrane Collaboration* 2011 Wiley&Sons, Ltd