



GRUPPO DI STUDIO DI ENDOCRINOLOGIA DELLA RIPRODUZIONE

Settori clinici costituenti il gruppo in Gianturco Diagnosis

- Endocrinologia Clinica
- Ostetricia e Ginecologia
- Endocrinologia Pediatrica
- Genetica Medica
- Medicina Interna
- Andrologia
- Psicoterapia
- Laboratorio di Biologia Molecolare
- Diagnostica per Immagini

Premessa

La riproduzione assicura il mantenimento della specie ed è assicurata da complessi meccanismi endocrini che supportano il corretto sviluppo dei gameti, uovo e spermatozoo, la loro interazione e l'impianto di un embrione in un endometrio evolutivamente preparato ad accoglierlo. Questi meccanismi possono essere alterati, con conseguente subfertilità od infertilità da disordini endocrini acquisiti o, più raramente, da disordini endocrini congeniti. **Le patologie del sistema riproduttivo endocrino-genetiche** possono essere generate da diversi meccanismi, primi fra tutti le alterazioni numeriche e strutturali nella costituzione dei cromosomi (**citogenetiche**), valutabili attraverso esame del cariotipo, e le mutazioni che coinvolgono un singolo locus genico (**mendeliane**). Un moderno gruppo di specialisti rivolti alla gestione clinica di problematiche di Endocrinologia della Riproduzione è in grado di lavorare ed interagire in una piattaforma operativa sanitaria in grado di: **1)** Assicurare assistenza sanitaria **ambulatoriale** ed in **day hospital**, di elevato livello tecnico-strumentale, per la gestione in cronico dei soggetti affetti da patologie endocrine complesse congenite o acquisite e dei loro familiari; **2)** sviluppare una corretta informazione su queste patologie, evitando che soggetti affetti, familiari ed associazioni pazienti le acquisiscano in modo erroneo; **3)** formare e quotidianamente aggiornare, attraverso il rispetto degli algoritmi di lavoro, personale in grado di assistere in termini di impatto psicologico e sociale le persone affette e le loro famiglie. Esiste una assoluta carenza negli indirizzi di *follow-up* per la gestione di alcune espressioni cliniche di patologie endocrino-genetiche rare. In particolare, superata la fase neonatale e pediatrica, nel corso della quale esse vengono diagnosticate e nel corso della quale vengono stabiliti i trattamenti essenziali, nella fase adolescenziale e soprattutto nell'adulto sono rare le Unità di riferimento in grado di fornire adeguata assistenza ed informazione, ed i pazienti affetti, soprattutto nella fase in cui richiedono indirizzi relativi alle possibilità riproduttive, sono dispersi negli ambulatori che si occupano in generale di patologie endocrine. Il Centro interdisciplinare di Endocrinologia della Riproduzione di Gianturco Diagnosis potrà acquisire standard di gestione entrando in rete con analoghe realtà italiane ed/o estere acquisendo informazioni e fornendo informazioni al fine di produrre ed adeguarsi a linee guida internazionali e fornendo direttive anche ad organi che si devono occuparsi della qualità della vita dei soggetti affetti.



Obiettivi

Gli scopi del Gruppo interdisciplinare di Endocrinologia della Riproduzione di Gianturco Diagnosis sono rivolti allo studio del sistema riproduttivo e delle patologie endocrine rare, in collaborazione con Centri di Ricerca privati ed Università. Il gruppo interdisciplinare ha l'obiettivo di soddisfare i bisogni di soggetti affetti da patologie endocrine comuni acquisite o da malattie congenite endocrino-genetiche ad alto impatto temporaneo o permanente sulla capacità riproduttiva che possono essere invalidanti e/o *life-threatening*, contribuendo peraltro ad una migliore qualità della vita. Obiettivo primario sarà quello di fornire servizi sanitari in continuità, nell'adulto, con la fase neonatale, pediatrica ed adolescenziale amalgamando le informazioni derivanti dai centri di neonatologia, pediatria e genetica al fine di assicurare una continuità assistenziale in particolare rivolta alla prevenzione delle complicanze, alla esplorazione delle potenzialità riproduttive ed ai fabbisogni terapeutici, attraverso rigidi schemi di diagnosi e *follow-up*.

Questo Gruppo interdisciplinare di Endocrinologia della Riproduzione svolgerà quindi, servendosi di una propria organizzazione e di metodologie avanzate, attività di assistenza specialistica anche in telemedicina per la prevenzione, diagnosi e terapia dei disordini del sistema riproduttivo.

1. Disordini dello sviluppo sessuale

Dal momento del concepimento, la nostra individualità sessuale ha un ruolo prioritario nel determinare gli attributi fisiologici del nostro corpo, la struttura del nostro cervello, la tendenza dei nostri comportamenti e la nostra auto determinazione. L'approccio clinico ai disordini della differenziazione sessuale è progressivamente entrato nell'era della medicina basata sull'evidenza grazie agli avanzamenti della analisi molecolare dei geni responsabili ed alle pressioni delle associazioni dei pazienti affetti. Recentemente è stato concordato il termine di **Disordini dello Sviluppo Sessuale (DSD)** per definire tutte quelle “*condizioni congenite in cui è atipico lo sviluppo sessuale cromosomico, gonadico o anatomico*”. Questa definizione include non solo pazienti che presentano genitali ambigui ma tutti coloro che hanno alterazioni della determinazione e differenziazione sessuale anche a bassa espressione fenotipica definite dalle avanzate indagini di medicina molecolare e che impattano con la funzione riproduttiva. La **determinazione sessuale** è il processo di organizzazione dello sviluppo gonadico embrionario successivo allo stabilirsi del sesso genetico (presenza o assenza del cromosoma Y). Nei maschi XY la **differenziazione sessuale** è un processo attivo che richiede la presenza di tre ormoni prodotti dai testicoli fetali che si sono formati grazie al processo di determinazione: il testosterone, l'ormone antimulleriano (AMH) e l'*Insulin-like factor 3* (Insl3). La differenziazione sessuale nella femmina XX segue vie di *default* genico che si attivano in assenza di azione biologica degli ormoni prodotti dai testicoli fetali.

I più importanti disordini dello sviluppo sessuale legati ad alterazione dei cromosomi sessuali sono dovuti ad errori di non-disgiunzione meiotica durante la meiosi-I. La **Sindrome di Turner** è nella maggior parte dei casi causata da una delezione totale o parziale di uno dei due cromosomi X (cariotipo



45,X0) e clinicamente si presenta con sintomi di bassa statura ed amenorrea primaria necessitando alla pubertà di adeguata terapia sostitutiva estro-progestinica per lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari. La **Sindrome di Klinefelter** si presenta con un fenotipo maschile ed un cariotipo 47,XXY. Durante la vita fetale i testicoli XXY presentano un normale patrimonio di cellule germinali primordiali che poi degenerano nella prima infanzia ed adolescenza per difetto funzionale delle cellule di Sertoli. In questo caso la etiologia della non disgiunzione può derivare dalla meiosi I o II materna o dalla meiosi II paterna con una possibile incidenza del 33%. Questa sindrome, caratterizzata da ipergonadotropinemia ed azoospermia, necessita di un particolare intervento clinico per i suoi disordini cognitivi e comportamentali che possono essere corretti grazie alla terapia sostitutiva androgenica.

Oltre ai disordini della differenziazione sessuale legati ai cromosomi sessuali, queste forme si possono presentare con **cariotipo 46,XY** (vedi ad esempio i disordini della sintesi o azione biologica degli androgeni) o con **cariotipo 46,XX** (vedi ad esempio il deficit di 21 idrossilasi)



Patologie di competenza

La tabella riepiloga le principali patologie di competenza della Unità Operativa di Endocrinologia della Riproduzione nel settore delle DSD:

DSD legate ad alterazioni numeriche o strutturali dei cromosomi sessuali	DSD con cariotipo 46,XY	DSD con cariotipo 46,XX
45,X0 (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, 5 α RD2, 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	

2. Disordini della pubertà



La pubertà nell'umano è definita come il primo periodo di capacità riproduttiva ed è caratterizzata dalla maturazione degli organi genitali, sviluppo dei caratteri sessuali secondari, accelerazione nella velocità di crescita lineare, variazioni che nella femmina si verificano in corrispondenza della prima mestruazione, il menarca. La transizione verso la pubertà è mediata da due processi fisiologici: adrenaarca e gonadarca. L'**adrenaarca**, che tipicamente precede il gonadarca, è relativo alla maturazione della corteccia surrenalica associata all'incremento di androgeni surrenalici principalmente il Deidroepiandrosterone solfato (DHEAS). Il **gonadarca** è relativo alla crescita e maturazione delle gonadi e si associa all'incremento degli steroidi sessuali con conseguente attivazione della follicologenesi e della ovulazione nella femmina e della spermatogenesi nel maschio

Patologie di competenza

Di seguito vengono riepilogate le principali patologie di competenza del **Gruppo interdisciplinare di Endocrinologia della Riproduzione di Gianturco Diagnosis** nel settore dei disordini della pubertà (pubertà precoce e pubertà ritardata):

- Pubertà precoce GnRH-dipendente

Idiopatica progressiva e non progressiva

Congenita da lesioni del Sistema Nervoso Centrale (tipo amartoma ipotalamico o cisti aracnoidea)

Disordini acquisiti del Sistema Nervoso Centrale (tipo terapia radiante, tumori, ascessi, idrocefalo)

Esposizione cronica agli androgeni (es. sindrome surreno-genitale)

Sindrome di Williams-Beuren

Istiocitosi-X

- Pubertà precoce GnRH-indipendente

Sindrome McCune Albright

Disordini della femminilizzazione tipo tumori ovarici o surrenalici

Disordini della femminilizzazione da mutazione delle aromatasi

Ipotiroidismo primario

Telarca prematuro (Sindrome di Rubinstein-Taybi, Sindrome di Kabuki)

- Disordini virilizzanti

Adrenaarca prematuro

Iperplasia surrenale congenita (deficit 21-idrossilasi, deficit di 3 beta idrossi-steroido deidrogenasi, deficit 11 beta idrossilasi)

Disordini della steroidogenesi (deficit ossidoreduttasi, deficit cortisone reductasi, deficit DHEA sulfotrasferasi)

Resistenza ereditaria ai glucocorticoidi

Testotossicosi (pubertà precoce familiare limitata all'uomo)

Tumori androgeno-secerenti (tipo arrenoblastoma, leydigoma, disgerminoma, teratoma)

Sindrome di Cushing



- Ritardo costituzionale della pubertà
- Ritardo della pubertà GnRH-dipendente
 - Mutazioni di KAL-1
 - Mutazioni di PROK2 e PROKR2
 - Mutazioni di FGFR1 ed FGF8
 - Sindrome Charge (mutazioni CHD7)
 - Mutazioni GnRH1
 - Mutazioni Kiss1 e Kiss1R
 - Mutazioni TAC3
 - Anoressia nervosa
 - Iponutrizione da patologie croniche o severo esercizio fisico
 - Pubertà ritardata leptino-dipendente
- Pubertà ritardata ipofisi-dipendente (ipogonadismo-ipogonadotropinico)
 - Mutazioni del gene GnRHR
 - Mutazioni del gene FSHB
 - Mutazioni del gene LHB
 - Anomalie di sviluppo (Mutazioni di *SOX2*, *HESX1*, *PITX2*, *LHX3*, *PROP1*)
 - Abuso materno di cocaina
 - Tossicità da valproato
- Pubertà ritardata da patologie ipotalamo-ipofisarie (ipogonadismo-ipogonadotropinico)
 - Ipoplasia surrenale congenita
 - Tumori intracranici
 - Istiocitosi X
 - Iperprolattinemia
 - Mutazioni Steroidogenic factor-1
 - Sindrome di Prader Willy
 - Sindrome di Bardet-Biedl
 - Emocromatosi ereditaria
- Pubertà ritardata gonado-dipendente
 - Deficit gonadico primario
 - Disgenesia gonadica (sindrome di Turner, mutazioni *SRY*, sindrome di Denys Drash, sindrome di Frasier, mutazioni *SOX9*)
 - Sindrome di Klinefelter
 - Vanishing testis
 - Deficit ovarico auto-immune
 - Galattosemia
 - Sindrome di Noonan
 - Sindrome di Down
 - Traumi/torsioni infezioni



Difetti della steroidogenesi

Insensibilità agli androgeni (CAIS; PAIS) e mutazioni recettore estrogenico

Anomalie anatomiche (sindrome Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser)

Chemioterapia/radioterapia

3. Nutrizione e Riproduzione

Al centro del rapporto tra corretta nutrizione e sistema riproduttivo è l'attività funzionale del neurone GnRH la cui secrezione pulsatile consente la normale funzione gonadica. Nel maschio i pulsar di GnRH intervengono ogni 2 ore circa, intervallo che consente di mantenere una fisiologica secrezione di testosterone, normale virilizzazione e spermatogenesi. Nella femmina è presente una più complessa serie di meccanismi che consentono la maturazione di un singolo follicolo, l'ovulazione e la formazione del corpo luteo per cui l'asse ipotalamo-ipofisi ovarico (HPO) deve rispondere dinamicamente con un feedback bimodale, prima positivo poi negativo in risposta ai livelli di estrogeni prodotti dal follicolo dominante. La risposta al feedback positivo, nella forma del picco di LH, è responsabile degli eventi molecolari che portano alla rottura follicolare ed alla formazione del corpo luteo.

Patologie di competenza

Di seguito vengono elencate le principali disfunzioni di competenza del **Gruppo interdisciplinare di Endocrinologia della Riproduzione di Gianturco Diagnosis** nel settore dei disordini nutrizionali:

- Nutrizione e Pubertà

Importanza del valore nutrizionale nella maturazione dell'asse riproduttivo
Ottimizzazione dell'eccesso di esercizio fisico

- Leptina , adipochine ed effetti sull'asse riproduttivo

Valutazione del corretto rapporto tessuto grasso/tessuto magro indice della produzione di leptina che risultano marcatamente elevati in caso di obesità e gravidanza

Valutazione di altri potenziali fattori molecolari che comunicano metabolicamente con l'asse riproduttivo (adiponectina, Ghrelin, citokine infiammatorie tipo (TNF)- α , interleukina 6 (IL-6))

- Valutazione della obesità nell'adulto in relazione all'asse riproduttivo

Valutazione della adiposità viscerale
Sindrome dell'ovaio policistico
Problematiche dell'incremento della BMI in gravidanza

4. Fattori ambientali e Riproduzione (*Endocrine Disruptors*)

La salute del sistema riproduttivo prevede la potenziale esclusione dalla esposizione a contaminanti ambientali, quali prodotti chimici sintetici e metalli. La esposizione ad inquinanti chimici ambientali può avere un impatto in tutti i periodi di maturazione dell'asse riproduttivo. Classico esempio della influenza



della esposizione a sostanze chimiche sulla salute riproduttiva è quello fornito da farmaci quali talidomide e dietilstilbestrolo per i loro effetti teratogenetici. Gli inquinanti chimici ambientali sono prodotti chimici sintetici che si possono trovare nelle nostre case, nei posti di lavoro, nelle comunità. Le comuni vie di esposizione agli inquinanti chimici ambientali includono aria, acqua, terreno, polvere, prodotti di consumo e cibi. Paradossalmente, il sistema industrializzato dei cibi contribuisce in larga proporzione al problema a causa dei contaminanti presenti nella produzione del cibo, nell'impacchettamento e nei trasporti, includendo bisfenolo-A (BPA) perfluorotanoato (PFOA), ftalati e certi pesticidi organofosfati

Patologie di competenza

Di seguito vengono elencate i principali esempi di contaminanti che possono impattare sulla salute del sistema riproduttivo e/o sullo sviluppo che vengono considerati dal **Gruppo interdisciplinare di Endocrinologia della Riproduzione di Gianturco Diagnosis** nel settore degli *endocrine disruptors*:

- Bisfenolo-A (BPA)
- Piombo
- Mercurio
- Difenileteropolibromato (PBDE)
- Bifenolo proliclorato
- Perfluorati (PFCs)
- Perclorato
- Pesticidi
- Ftalati
- Toluene

La prevenzione si attua attraverso:

1. La identificazione dei pazienti che possono essere a serio rischio di inquinanti chimici ambientali
2. Mettere in guardia tutti i pazienti su come possano prevenire la esposizione a casa nel lavoro e nelle comunità
3. Capire come e quanto le disparità socioeconomiche possano esacerbare la quantità di esposizione agli inquinanti ambientali
4. Identificazione dei pazienti che possono avere maggiore rischio di esposizione ambientale attraverso una accurata raccolta di dati anamnestici



5. Disordini del sistema neuroendocrino che controlla l'asse riproduttivo

Le disfunzioni ad eziologia centrale della funzione riproduttiva possono originarsi da qualsiasi processo in grado di disturbare la fine regolazione del sistema ipotalamo ipofisario. Il sistema riproduttivo rilascia in modo pulsatile l'ormone GnRH prodotto da neuroni specializzati che sono diffusamente distribuiti nell'ipotalamo. Il controllo della secrezione di GnRH è complesso, ed è principalmente controllato dal sistema ligando-recettore kisspeptinico. Il Neuropeptide Y (NPY) facilita il rilascio di GnRH e la risposta delle gonadotropine al GnRH. La Sostanza P, la Beta endorfina, la leuencefalina ed altri peptidi oppioidi endogeni inibiscono il rilascio ipotalamico di GnRH. Il neurormone CRH liberato in corso di stress sopprime il rilascio di GnRH, azione anche svolta dalle citokine infiammatorie quali il Tumor necrosis factor- α (TNF- α). Più controverso il ruolo delle catecolamine (norepinefrina, epinefrina, dopamina) che dipende dal *milieu* endocrino prevalente e dallo stato maturativo dell'asse. L'integrazione di questi multipli segnali endocrini comporta il rilascio pulsatile di GnRH che quindi viene trasportato attraverso la circolazione portale alla ipofisi anteriore ove si lega a specifici recettori (GnRHR) ed up-regola la sintesi di LH ed FSH, gonadotropine a loro volta regolate dal feed-back negativo diretto degli ormoni gonadici

Patologie di competenza

Di seguito vengono riepilogate le principali patologie di competenza del **Gruppo interdisciplinare di Endocrinologia della Riproduzione di Gianturco Diagnosis** nel settore dell'asse centrale ipotalamo-ipofisi gonadi:

- Disfunzioni congenite ipotalamiche

Anosmia idiopatica ipogonadotropinica (Sindrome di Kallmann)

Ipogonadismo ipogonadotropinico normosmico (mutazioni *GnRH*, *GnRHR*, *GPR54*, *TAC3*, *FSH*, *LH*, *PROPI*, *HESX1*)

Ipogonadismo ipogonadotropinico e deficit surrenalico (mutazioni *DAX1*, *SF1*)

Ipogonadismo ipogonadotropinico ed obesità (mutazioni leptina e recettore per la leptina)

Ipogonadismo ipogonadotropinico dell'adulto ad insorgenza tardiva

- Disfunzioni acquisite ipotalamiche

Craniofaringioma

Cisti della tasca di Rathke

Tumori a cellule germinali

Patologie infiltrative (Sarcoidosi, Istiocitosi)

Infezioni

Traumi

Radioterapia

Abuso di esercizio fisico

Disordini alimentari



- Disfunzioni ipofisarie

Tumori ipofisari (adenomi non-funzionanti, prolattinomi PRL-secerenti, adenomi GH-secerenti, adenomi ACTH-secerenti, sindrome di Nelson, tumori TSH secerenti e ipertrofia delle tireotrope)
MEN tipo1 presenza di adenoma ipofisario, delle paratiroidi ed isole pancreatiche (mutazioni *MEN1*)

Carcinoma ipofisario

Patologie metastatiche che coinvolgono la adenoipofisi

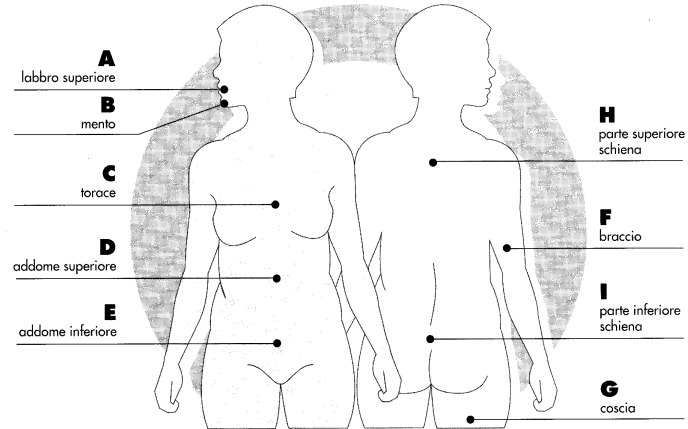
- Apoplessia ipofisaria e Sindrome di Sheehan
- Ipofisite linfocitica
- Emocromatosi ipofisaria
- Disfunzioni ipofisarie iatrogene
- Diabete insipido (alterazioni della neuroipofisi concomitante a tumori o altre patologie adenoipofisarie)



6. Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) e Sindrome da eccesso di androgeni (SEA)

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), principale causa di **iperandrogenismo funzionale ovarico**, e di **sindrome da eccesso di androgeni (SEA)** e' un disordine caratterizzato da anovulazione, iperandrogenemia, aumentati livelli circolanti di LH e bassi livelli di FSH, oligomenorrea o amenorrea, e segni clinici di aumentato turnover androgeno quali acne ed irsutismo. La etiologia di questa condizione non e' chiara. Le fasi iniziali della follicologenesi quali il *recruitment* e la crescita di piccoli follicoli sino alla classe 3-4 di sviluppo sono normali mentre anomala e' la selezione del follicolo dominante e lo sviluppo di una condizione pre-ovulatoria con conseguente accumulo nel contesto del tessuto ovarico di molti piccoli follicoli allo stato antrale. Il denominatore comune della sindrome e' appunto rappresentato dallo stato di iperandrogenismo funzionale ovarico in cui la insufficiente biosintesi di estradiolo deriva dalla sregolazione di vari enzimi ovarici del citocromo P₄₅₀, in particolare la Δ^5 -isomerasi- 3β idrossisteroidodeidrogenasi (3β OHSD) che svolge un ruolo chiave nel meccanismo aromatasico. Nel liquido follicolare di pazienti con sindrome dell'ovaio policistico si rilevano livelli molto bassi di 17β estradiolo anche in presenza di abbondanti quantita' di substrato (androstenedione). Una iperandrogenemia in grado di generare irsutismo puo' anche essere espressione clinica di disordini della differenziazione sessuale quale la iperplasia surrenale congenita che si esprime attraverso una molteplicita' di varianti. Sotto l'influenza degli androgeni i follicoli piliferi che usualmente producono peluria di tipo vellico possono essere stimolati per iniziare a produrre peli terminali. L'attivita' della 5α reduttasi cutanea determina la produzione di diidrotestosterone e conseguentemente e' determinante per l'azione biologica degli androgeni sulla unita' pilosebacea. Esistono due differenti isoenzimi, la 5α reduttasi tipo 1 ed la 5α reduttasi tipo 2, la cui attivita' biologica nella cute pubica, del volto o addominale di donne irsute rimane da definire. La **sindrome da eccesso di androgeni** (definita da acne, irsutismo, iperseborrea, alopecia androgenetica ed acanthosis nigricans) puo' anche essere dovuta ad **irsutismo idiopatico** disfunzione caratterizzata da un processo evolutivo in cui esiste una significativa alterazione della distribuzione geografica della peluria non associata ad alterazioni della funzione ovarica o surrenalica. La diagnosi di irsutismo idiopatico deve essere applicata unicamente a pazienti irsute con normale funzione ovulatoria, normale ciclo mestruale e normali livelli di androgeni circolanti. La storia di un ciclo regolare non e' di per se' in grado di escludere una disfunzione ovulatoria in quanto circa il 40% di donne irsute eumenorroiche possono avere anovulazione. La diagnosi presuppone dunque anche uno studio ultrasonografico della dinamica di crescita follicolare ovarica, una volta escluse tutte le altre cause di iperandrogenismo.

Are di Interesse Clinico





Management Clinico

Di seguito vengono riepilogate le principali azioni cliniche sviluppabili attraverso i programmi clinici del **Gruppo interdisciplinare di Endocrinologia della Riproduzione di Gianturco Diagnosis** nella gestione della sindrome dell'ovaio policistico anche utilizzando il portale del Club di Endocrinologia della Donna della Società Italiana di Endocrinologia (www.pcosoutcome.net). Il Centro Clinico dispone di FotoFinder Leviacam per la valutazione clinica della alopecia androgenetica e del grado di irsutismo attraverso tricoscopia con prestazioni a 13 megapixel

- Irsutismo

Valutazione del grado di irsutismo variabile da medio a severo. Il livello di crescita pilifera è importante clinicamente in relazione alla gradualità e progressività della crescita indicativa della etiologia. Le aree di crescita vanno esaminate eseguendo un esame settoriale videodermoscopico e registrando i dati con *software* trichoscan (**indice videodermoscopico**). Nella PCOS la severità dell'irsutismo deve essere correlata al livello di androgeni plasmatici per definire il grado di iperandrogenismo clinico e biochimico

- Irregolarità del ciclo mestruale

Definizione della disfunzione mestruale (oligomenorrea od amenorrea). Nelle donne la insorgenza di una anovulazione cronica frequentemente comincia dopo la adolescenza anche se la condizione di amenorrea è presente solo nel 20% delle donne affette da PCOS

- Definizione ecotomografica della morfologia ovarica

Seguendo la consensus di Rotterdam questo parametro rappresenta un passaggio fondamentale nella caratterizzazione clinica della sindrome. Molto spesso non vengono rispettati gli standard che portano alla corretta definizione morfologica ovarica in termini di volume, conta dei follicoli in fase medio-antrale e rapporto stroma-corticale (indicativo della iperplasia della componente tecale). I dati morfologici devono essere esaminati in **ecotomografia con tecnologia 3D** per assicurare una corretta conta dei follicoli e una definizione dei parametri sovramenzionati che debbono poi essere comparati con i livelli di androgeni circolanti e di **ormone antimulleriano (AMH)** prodotto dalle cellule della granulosa del follicolo nelle prime fasi di crescita successive al reclutamento dal pool primordiale per prevenire il precoce depauperamento del numero di follicoli in grado di crescere.

- Obesità

Sin dalle prime osservazioni scientifiche che definiscono la sindrome è stato visto che un incremento della BMI è presente in più del 50% delle donne affette da PCOS. Il pattern di distribuzione del tessuto adiposo definisce nella PCOS una obesità di tipo androide, con incremento della massa centrale del tessuto adiposo e dunque prevalenza di tessuto adiposo viscerale rispetto a quello sottocutaneo. Questa problematica clinica nella PCOS va affrontata attuando un esame obiettivo computerizzato con **densitometro (DXA)** con *software* in grado di fornire informazioni precise sul peso del grasso viscerale. Le pazienti affette da PCOS con obesità centrale vengono inoltre



sottoposte ad un programma nutrizionale e di esercizio fisico monitorizzato con **esami bioimpedenzometrici**. La valutazione del grasso viscerale è importante in relazione allo sviluppo di complicanze cardiovascolari e dismetaboliche che sono legate alla PCOS.

- Iperinsulinemia

Le pazienti affette da PCOS presentano frequentemente una iperinsulinemia compensatoria a causa di una possibile insulino-resistenza. La prevalenza di insulinoresistenza si attesta intorno al 20-40% delle donne affette ed è indipendente dalla BMI. Questa condizione va valutata con estrema attenzione per la potenziale e rapida evoluzione verso il diabete mellito. Generalmente però il grado di insulinoresistenza è modesto. La associazione tra insulinoresistenza e distribuzione del grasso viscerale sono parametri che possono orientare sulla definizione delle misure preventive da adottare nella paziente affetta da PCOS

- Acne , Acanthosis Nigricans ed Alopecia Androgenetica

La presenza di sindrome da eccesso di androgeni nelle donne affette da PCOS viene espressa anche attraverso una sintomatologia caratterizzata da incremento della attività sebacea della unità pilosebacea. Per quanto concerne l'acne di per se non può essere considerato un segno clinico di PCOS se non è associato alla evidenza di iperandrogenismo biochimico. La acanthosis nigricans, iperpigmentazione a livello nucale e delle pieghe cutanee, originata dalla ipercheratosi e proliferazione dei fibroblasti è presente nel 5-10% delle donne affette da PCOS

- Infertilità ed aborto ricorrente

La condizione di anovulazione presente nella PCOS può essere responsabile di una condizione di infertilità anche se altre componenti sintomatologiche della sindrome possono precludere la fertilità. E' stato riportato una prevalenza di PCOS in donne affette da aborto spontaneo ricorrente.

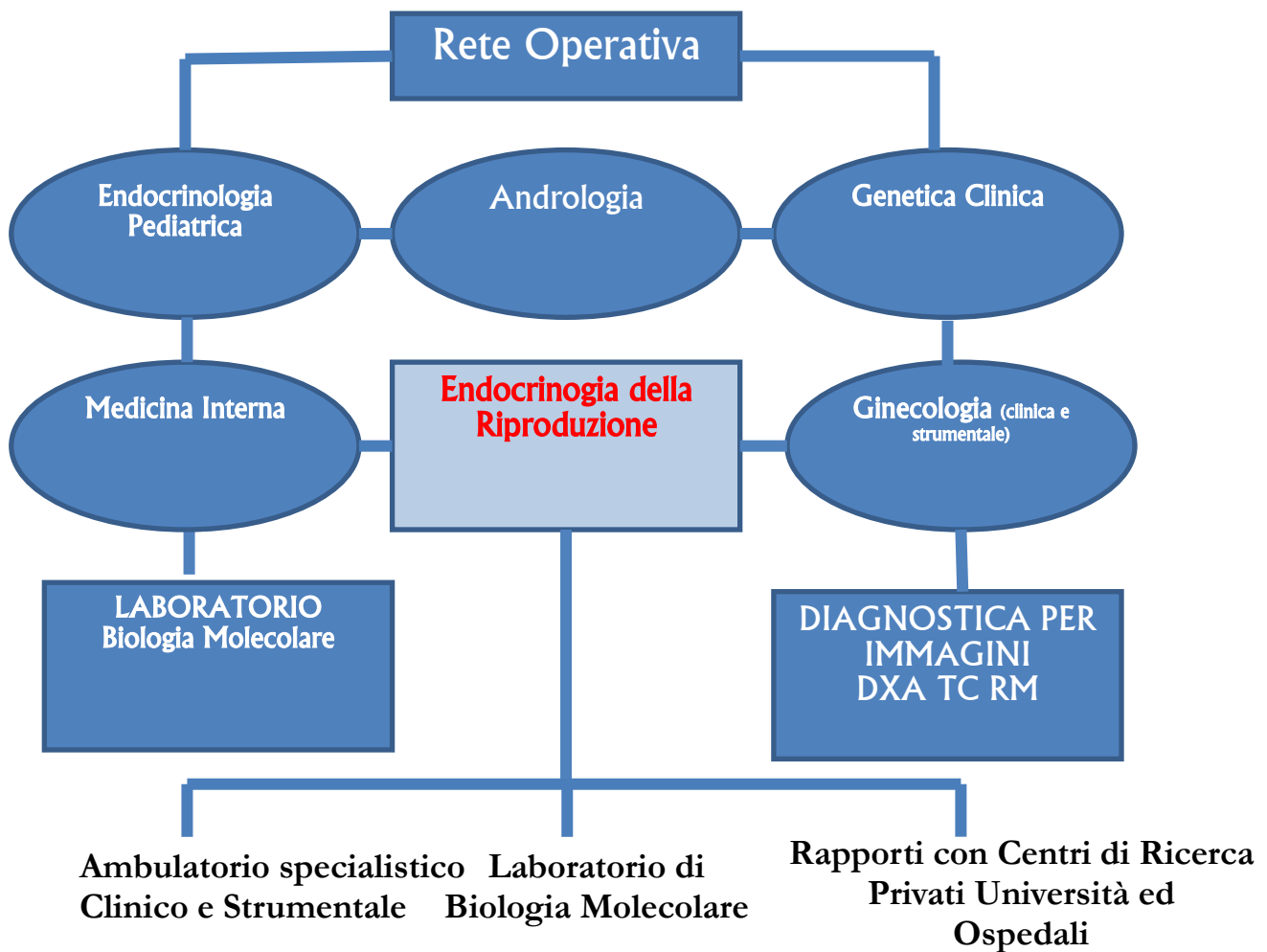
- Caratterizzazione delle interazioni ipotalamo-ipofisarie

La PCOS è caratterizzata dall'incrementata frequenza ed ampiezza delle onde di LH in risposta alla secrezione pulsatile di GnRH ed alla eccessiva produzione di androgeni che prevedono una caratterizzazione in DH attraverso **test al GnRHa** con caratterizzazione del rapporto di risposta di FSH ed LH



7. Attività Interdisciplinare

Il Gruppo interdisciplinare di Endocrinologia della Riproduzione di Gianturco Diagnosis prevede, nella gestione dei protocolli clinici, una interazione in *real time* tra specialisti di elevata esperienza, secondo il seguente schema:



Network di interazione clinica in real time tra i reparti ambulatoriali di Gianturco Diagnosis

La cartella clinica utilizzata compilata in base alle attuali linee guida disponibili e alle indicazioni della SIE e della Comunità Europea conterrà dati su

- Valutazione diagnostica, funzionale e prognostica
- Trattamento farmacologico generale e locale
- Indicazione al trattamento fisico e psicoterapeutico
- Programmi di prevenzione delle complicanze



- Corrispondenza per altre organizzazioni sanitarie (ospedali, territorio, specialisti, medici di famiglia)
- Riferimento per la raccolta, elaborazione e diffusione di dati, in particolare con le Associazioni pazienti validate dalla Società Italiana di Endocrinologia
- Standardizzazione di nuove metodiche e di nuovi protocolli terapeutici

8. Sezione Informativa per i pazienti

Attualmente le informazioni per i pazienti sulle patologie del sistema riproduttivo endocrino-genetiche in particolare nell'adulto, al di là di quelle prese nei Centri di Eccellenza in Endocrinologia Pediatrica e di genetica medica, vengono acquisite sul web senza filtri che ne assicurino la qualità. Inoltre per le singole patologie sono scarsamente visibili i settori di competenza esistenti presso Ospedali ed Università Italiane ed Estere che si occupano in modo superspecialistico delle singole patologie. Le stesse **associazioni dei pazienti** affetti non hanno sufficienti informazioni sugli standard internazionali adottati e non sono collegati con centri esteri gemelli per la verifica della qualità dei criteri utilizzati nella gestione della qualità della vita dei pazienti affetti. Il **Gruppo interdisciplinare di Endocrinologia della Riproduzione di Gianturco Diagnosis** si avvale anche del supporto di psicoterapeuti per assistenza anche in telemedicina 24 ore per pazienti e familiari, e si propone inoltre di stabilire collegamenti internazionali per assistere in termini di qualità della vita i soggetti affetti da queste patologie.