



PATOLOGIA SISTEMATICA II

**Endocrinologia della Riproduzione
Il sistema riproduttivo femminile
2025-2026**

Costanzo Moretti

Dipartimento di Medicina dei Sistemi

www.endocrinologiamoretti.it
«didattica»»

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 gestazione

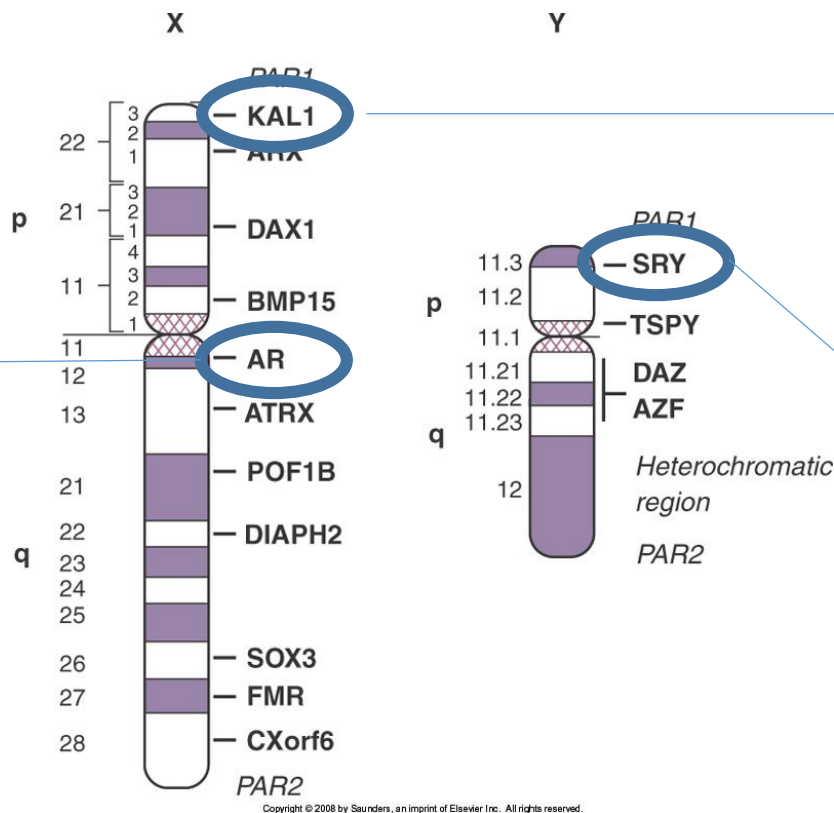
La proliferazione di cellule nell'anello genitale crea la gonade bipotenziale

Alla VII sett di gestazione

- La gonade 46,XY diviene testicolo
- La gonade 46,XX diviene ovaio

Regioni chiave e geni coinvolti nello sviluppo sessuale e nella riproduzione

Il gene **AR** (Androgen Receptor o Recettore Androgenico) codifica per la proteina del recettore degli androgeni. Questo recettore media le azioni di testosterone e DHT, influenzando la trascrizione di geni androgeno-dipendenti e svolgendo un ruolo nello sviluppo sessuale. Mutazioni o variazioni nel gene **AR** sono associate a condizioni come la sindrome da insensibilità agli androgeni (CAIS/MAIS) e la atrofia muscolare spinale/bulbare (un disturbo neuromuscolare).

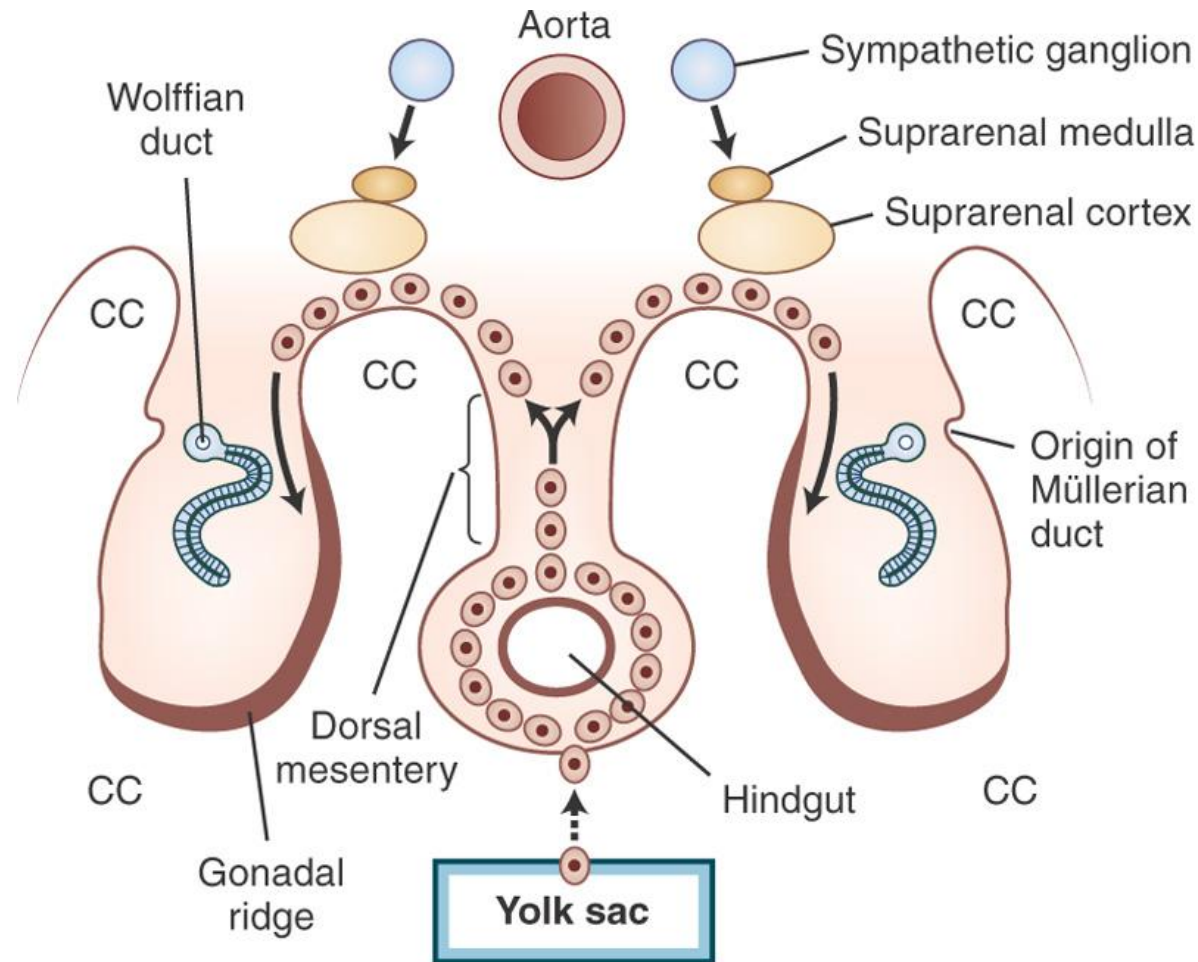


Il gene **KAL1** (chiamato anche **ANOS1**) codifica per la proteina anosmina-1, che svolge un ruolo fondamentale nello sviluppo embrionale, in particolare nella migrazione dei nervi olfattivi e delle cellule GnRH verso l'ipotalamo. Mutazioni o delezioni in questo gene causano la formalegata al cromosoma X della S di Kallmann, disordine dello sviluppo sessuale (ipogonadismo ipogonadotropo) e assenza o riduzione dell'olfatto (anosmia o iposmia).

SRY (*Sex-determining Region Y*) codifica per il fattore di determinazione del testicolo, **TDF** (*Testis-determining factor*), fattore di trascrizione che determina la differenziazione della gonade in senso maschile. È membro della famiglia dei geni **SOX** (*SRY-like-box*), i quali codificano per proteine leganti il DNA. La **SRY** di *Homo Sapiens* contiene una sequenza nucleotidica di 35 kbp localizzata sul braccio corto in prossimità della regione pseudoautosomica.

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



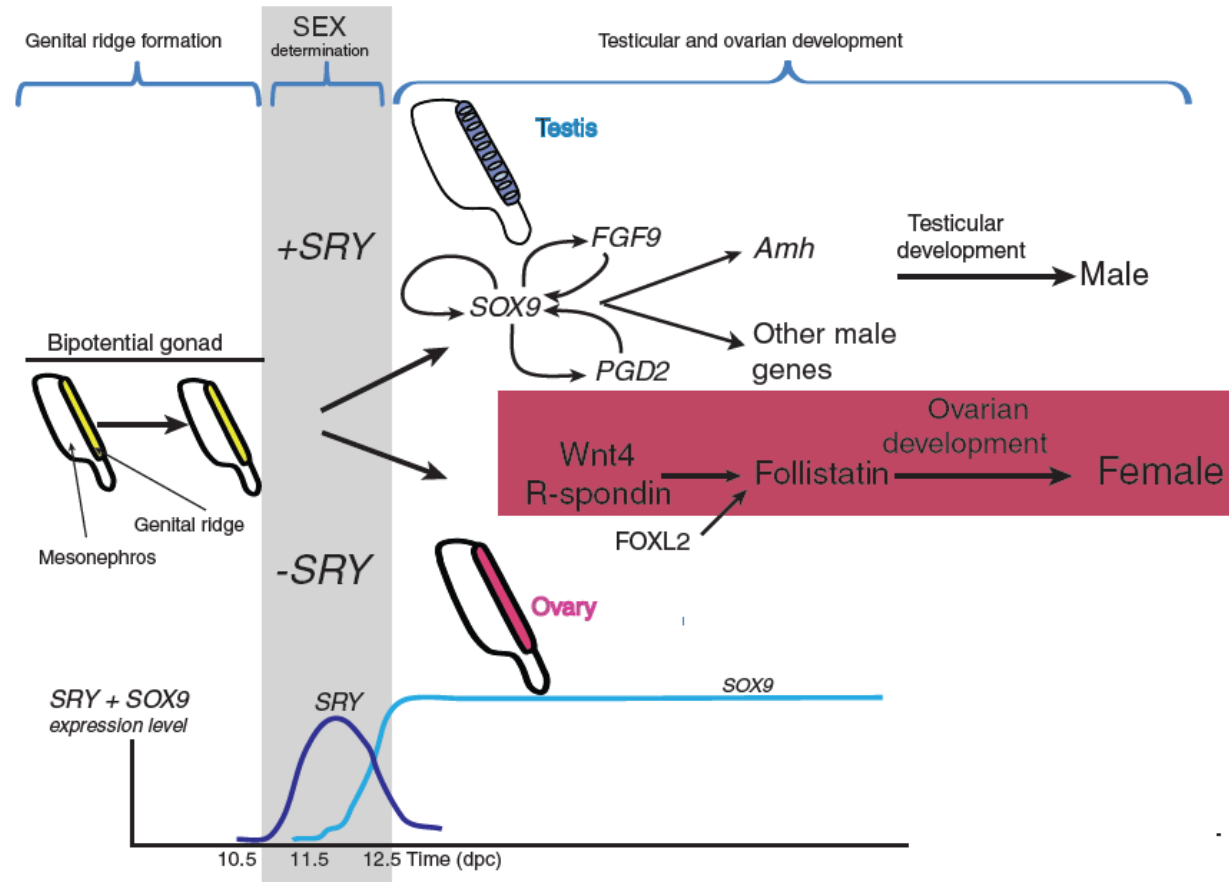
(Modified from Moore K. The Developing Human. Philadelphia: WB Saunders, 1983.)

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

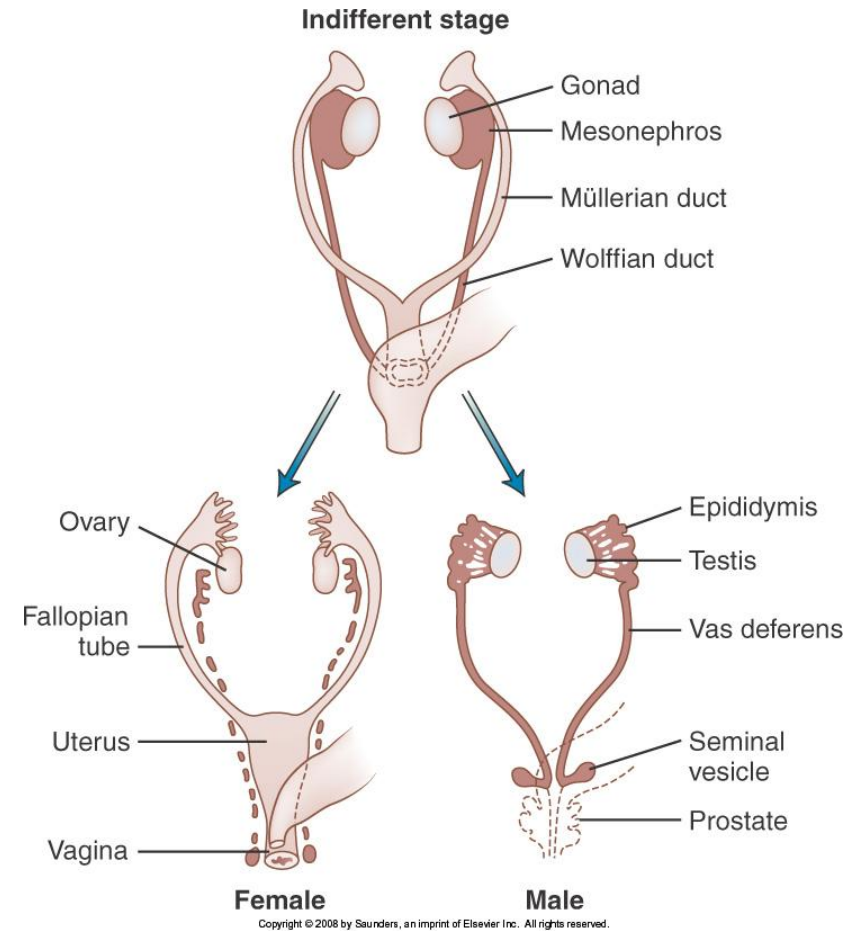
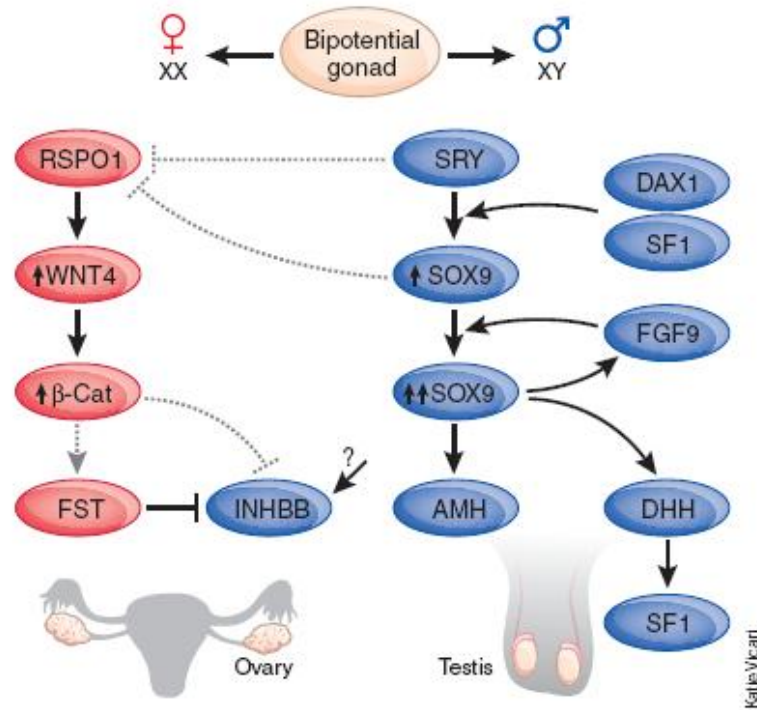
Tieni in mente....

Il primo passo nello stabilire la fertilità in un organismo superiore è la **determinazione della sua identità sessuale** che è definita dai cromosomi sessuali. Sotto il profilo dello sviluppo fenotipico i feti maschi e femmine sono essenzialmente indistinguibili sino a metà gestazione circa **20-24 settimana** nell'umano. La formazione delle **cellule germinali primordiali (PCGs)** alla base del sacco vitellino ed il loro viaggio tortuoso lungo l'intestino primitivo verso l'anello genitale, e la proliferazione e migrazione delle cellule somatiche e germinali nelle gonadi bipotenziali sono indipendenti dal tipo di sesso cromosomico che è presente nel feto. Nella **gonade bipotenziale** SRY-positive, SRY si lega a molteplici elementi *enhancer* delle gonadi nel promoter SOX9 per upregolare la sua espressione insieme a DAX1 e SF1. FGF9 stabilizza l'espressione di SOX9. Durante la differenziazione testicolare SRY, SOX9 o entrambi agiscono per down-regolare la *pathway* ovarica sopprimendo RSPO1 durante una finestra chiave dello sviluppo precoce. In assenza di SRY i livelli di RSPO1 si incrementano (**R-spondina-1 è una proteina secreta che nell'uomo è codificata dal gene Rspo1, che si trova sul cromosoma 1. Nell'umano, interagisce con Wingless-Related Integration Site 4 (WNT4) gene che detta le istruzioni per attivare una cascata di proteine importanti per la differenziazione del sistema riproduttivo femminile**). L'aumento di espressione di RSPO1 genera un incremento della attività WNT4 e del *signaling* della β Catenina inibendo la internalizzazione del co-recettore di WNT, LRP6 (*low-density lipoprotein receptor-related protein 6*) e differenziando i dotti di Muller.

La assenza o presenza di SRY e dunque di tessuto testicolare fetale è alla base della differenziazione sessuale. Il testicolo fetale che produce sia testosterone (T) che ormone antimulleriano (AMH) comporta la trasformazione del dotto di Wolff nei futuri dotti deferenti, epididimi e vescicole seminali ed alla regressione dei dotti di Muller. Nella femmina l'ovaio fetale non secerne questi ormoni, e dunque il dotto di Wolff regredisce, mentre il dotto di Muller da origine alle tube di Fallopio (ovidotti), utero e porzione superiore della vagina. Gli androgeni hanno dunque un ruolo chiave nello sviluppo del tratto genitale maschile ma non sono l'unica via di segnale coinvolta.



Durante la embriogenesi le gonadi bipotenziali nascono dall’anello genitale. Le cellule somatiche di anelli genitali XY sono SRY+ fa esprimere SOX9 che viene upregolata per indurre la differenziazione delle cellule di Sertoli. SOX9 continua ad essere espressa nella vita post natale ed è supportata da diversi loops di feedback positivi che comprendono Fibroblast Growth Factor 9 (FGF9) Prostaglandina D2 e lo stesso SOX9 che in seguito attiva vari geni specifici della differenziazione maschile incluso l’ormone antimulleriano (AMH). In assenza di SRY vengono espressi geni quali Rspo1, Wnt4 e FOXL2 che differenziano i dotti embrionari femminili ed inducono lo sviluppo delle ovaie caratterizzato dalla espressione di follistatina e vari altri geni ovaio specifici



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 RSP01 si incrementano e causano un incremento della attività WNT4 e del *signaling* della beta catenina

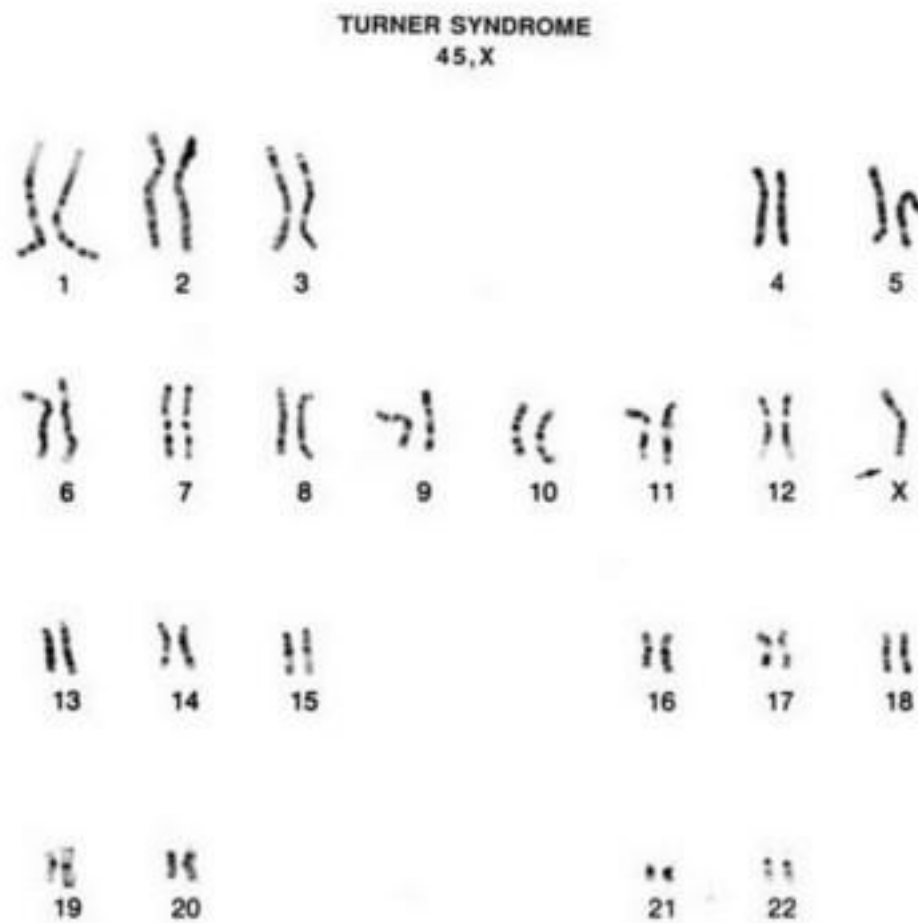
Disordini della Differenziazione Sessuale (DSD)

Condizioni congenite in cui lo sviluppo del sesso cromosomico, gonadico e/o fenotipico è atipico, risultando in organi riproduttivi e genitali che presentano caratteristiche maschili e femminili miste o non completamente sviluppate.

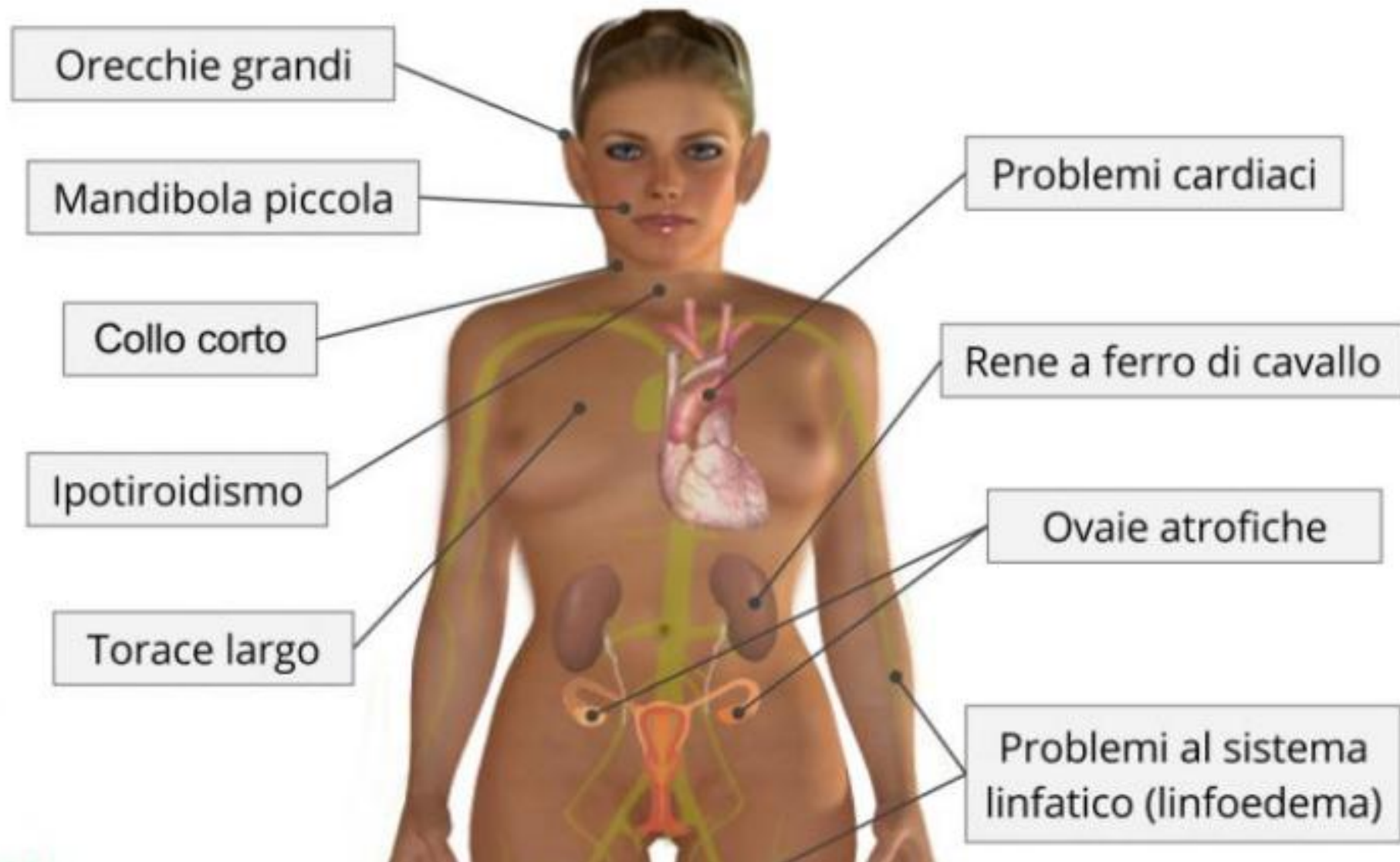


DSD cromosomi sessuali	DSD 46,XY	DSD 46,XX
45,X (Sindrome di Turner e varianti)	Disordini dello sviluppo gonadico (testicolare)	Disordini dello sviluppo gonadico (ovarico)
	Disgenesia gonadale completa (Swyer syndrome)	(DSD ovotesticolare, DSD testicolare : trasl. SRY, duplicazione SOX9)
47,XXY (Sindrome 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	

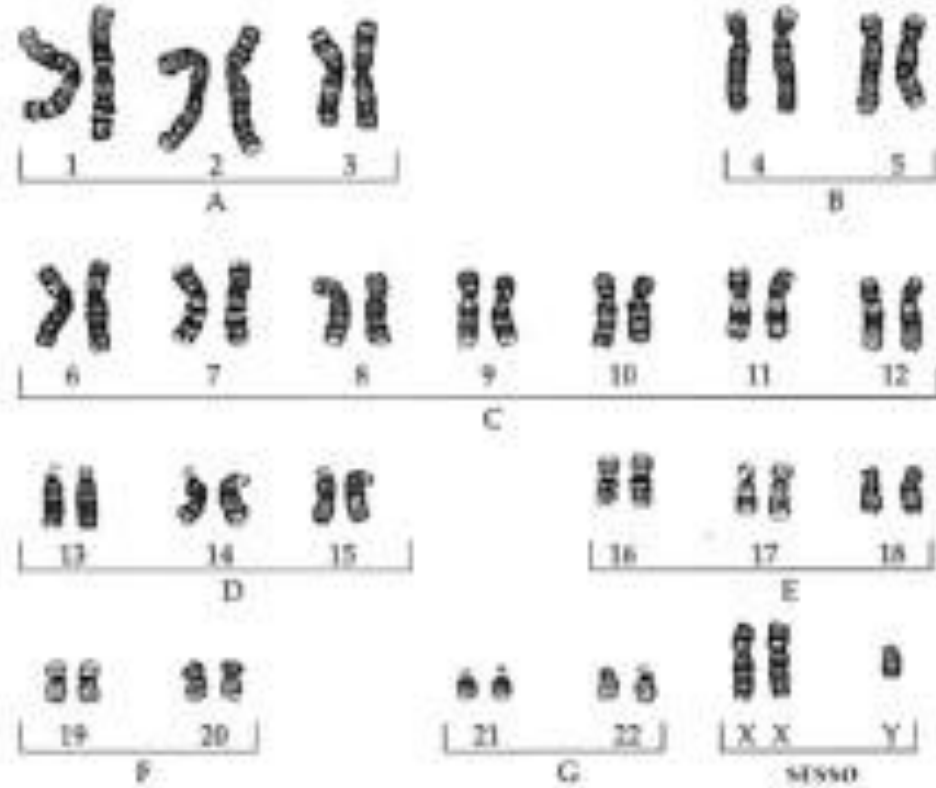
Sindrome di Turner



Principali sintomi della sindrome di Turner



Sindrome di Klinefelter

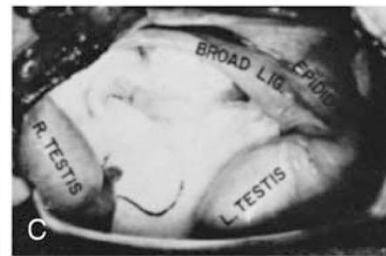
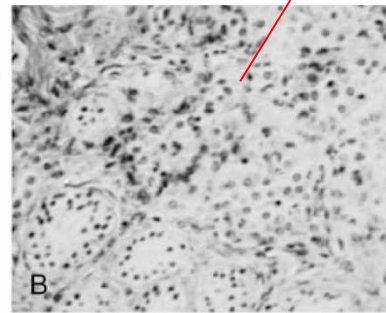


Sindrome di Klinefelter

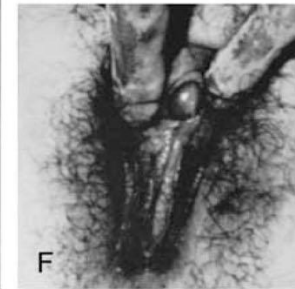
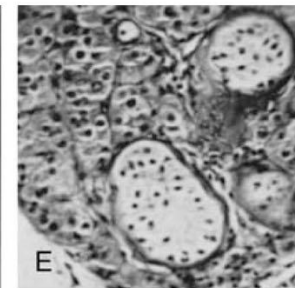


Sindrome da resistenza agli androgeni

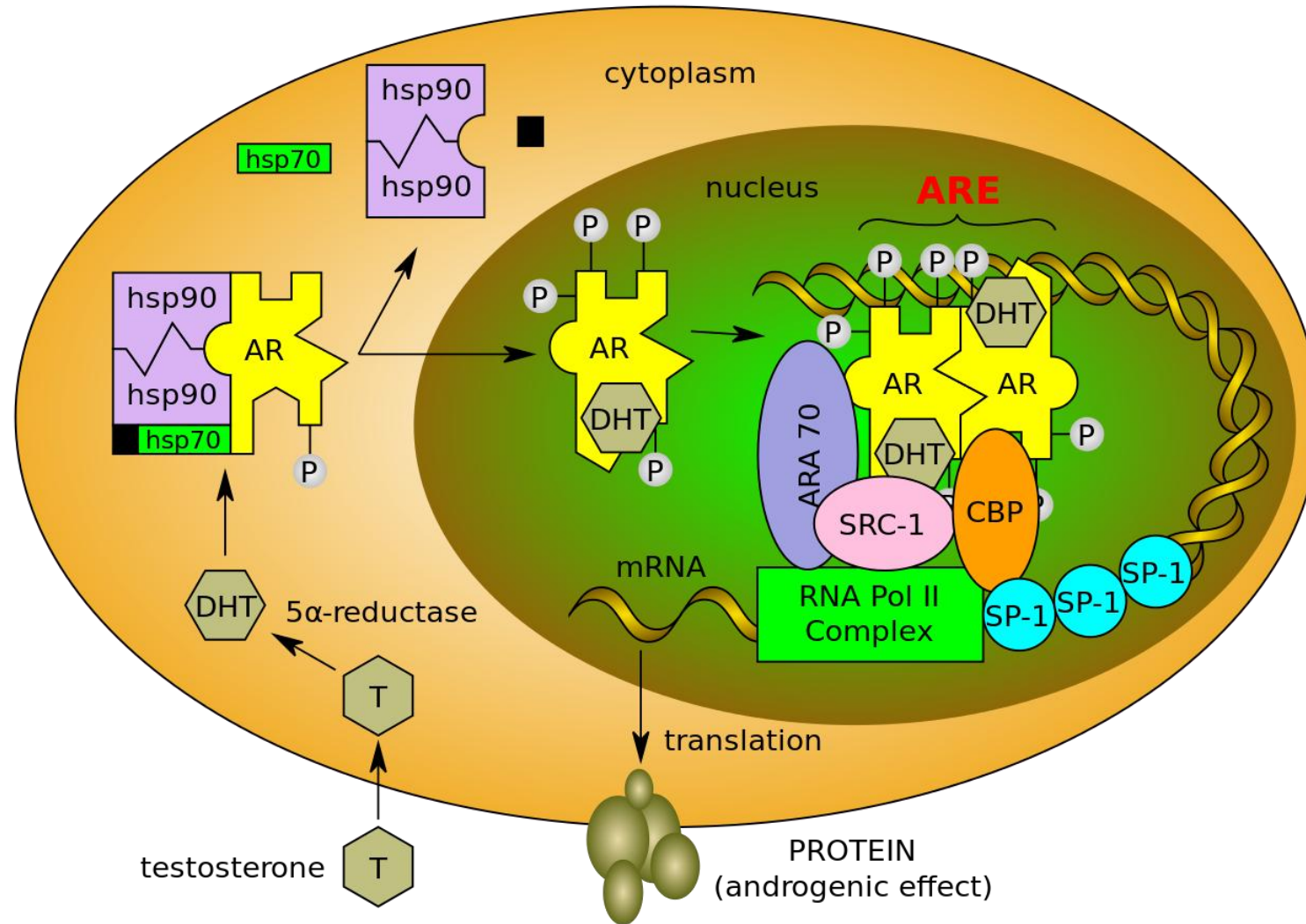
**Iperplasia delle cellule di Leydig e
tubuli seminiferi che mancano di
elementi germinali**



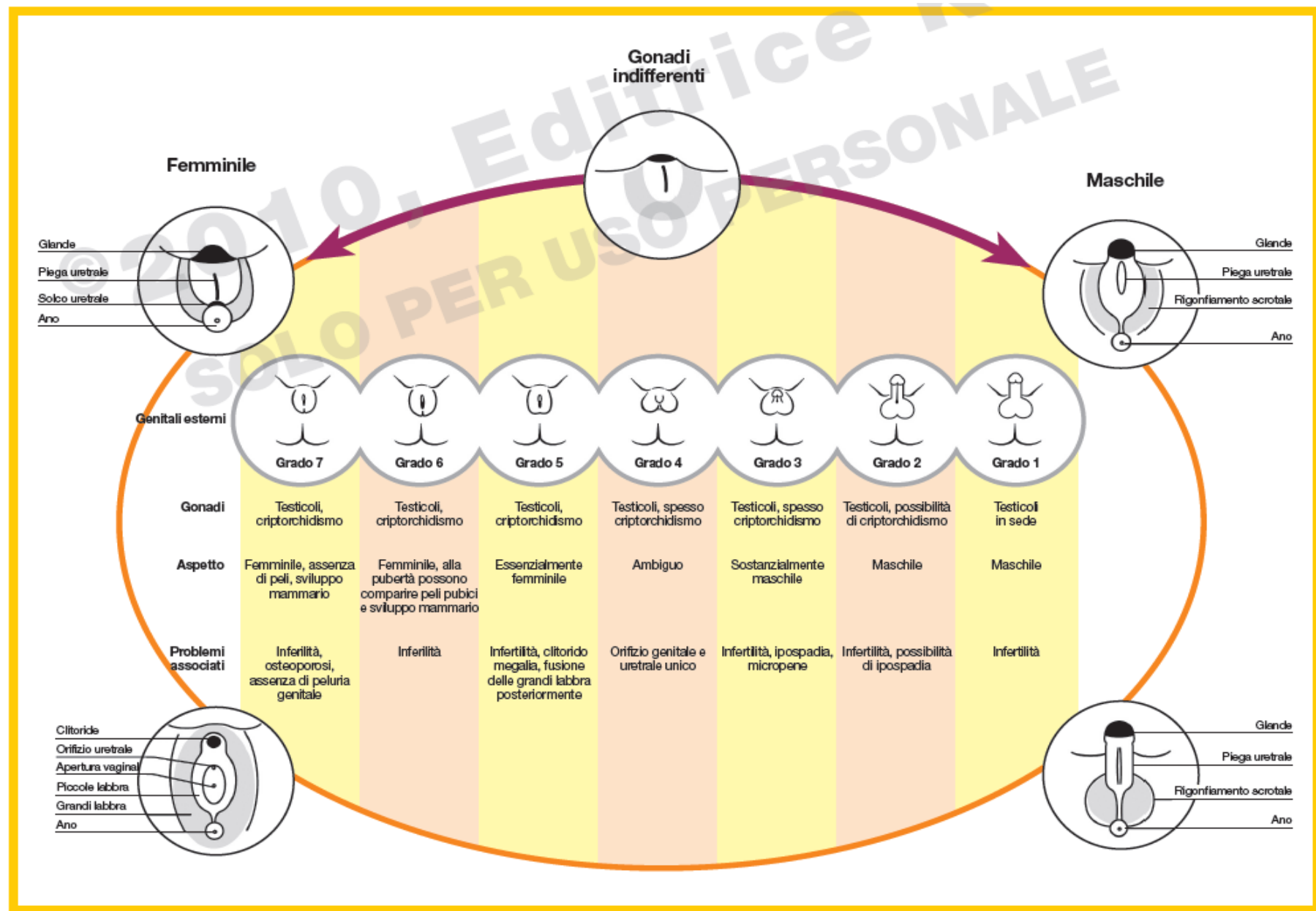
COMPLETE FORM OF SYNDROME



VARIANT FORM OF SYNDROME

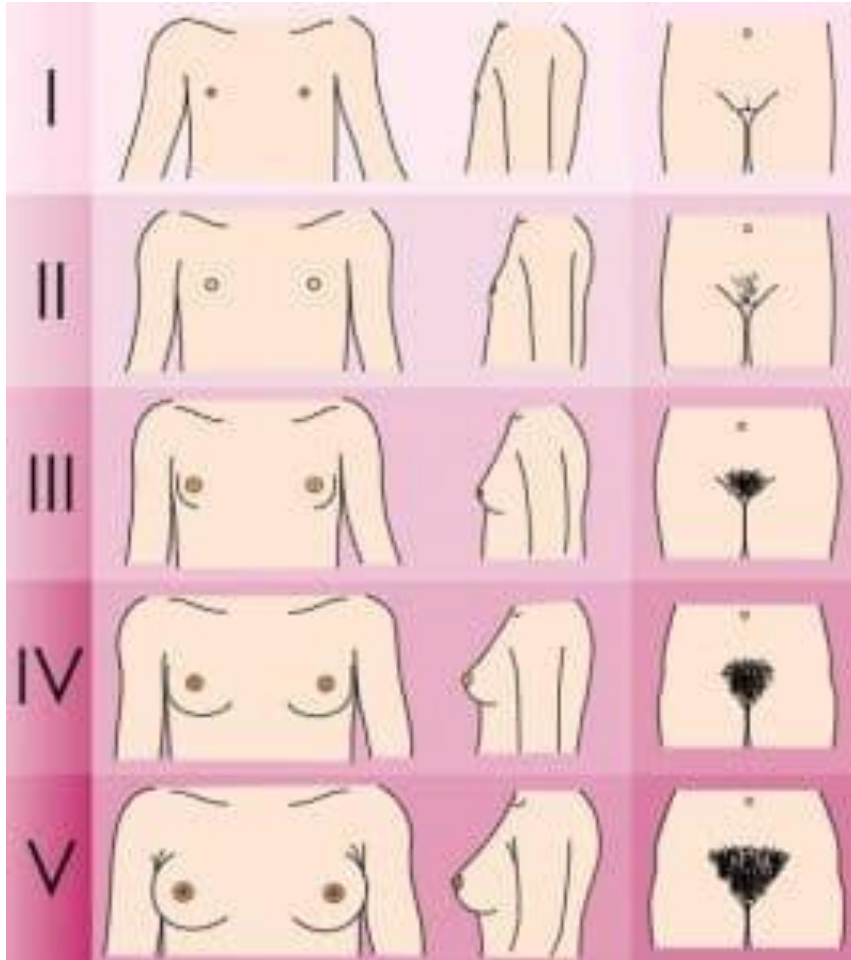


Il recettore androgenico (AR) conosciuto anche come NR3C4 (Nuclear Receptor Subfamily 3 Group C Member 4) è un tipo di recettore citoplasmatico che trasloca nel nucleo dopo essere attivato dal legame con un ormone androgeno (testosterone/diidrotestosterone)



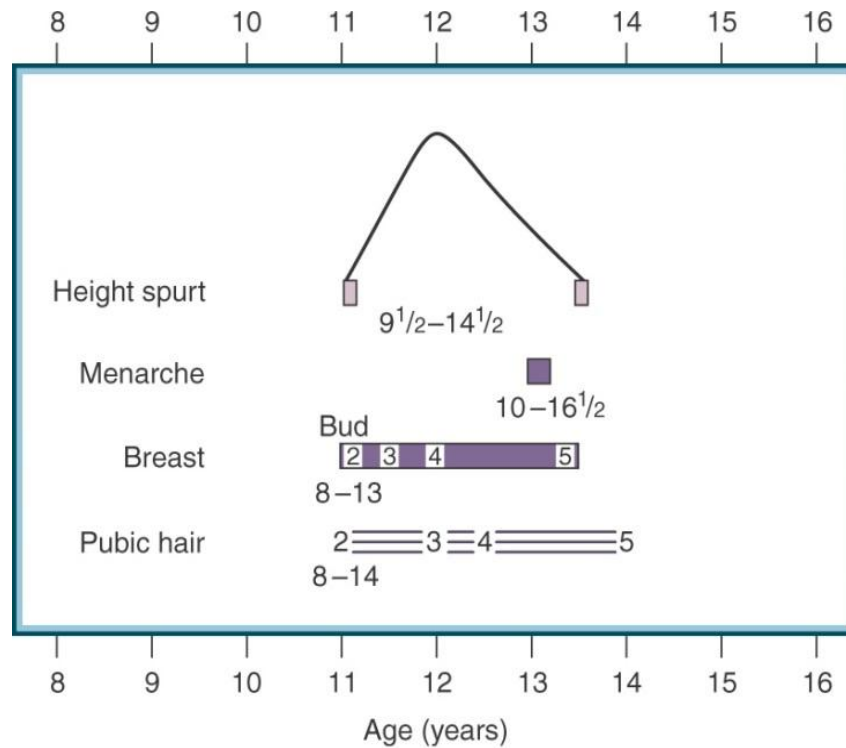
Pubertà

Stadi di Tanner nella femmina

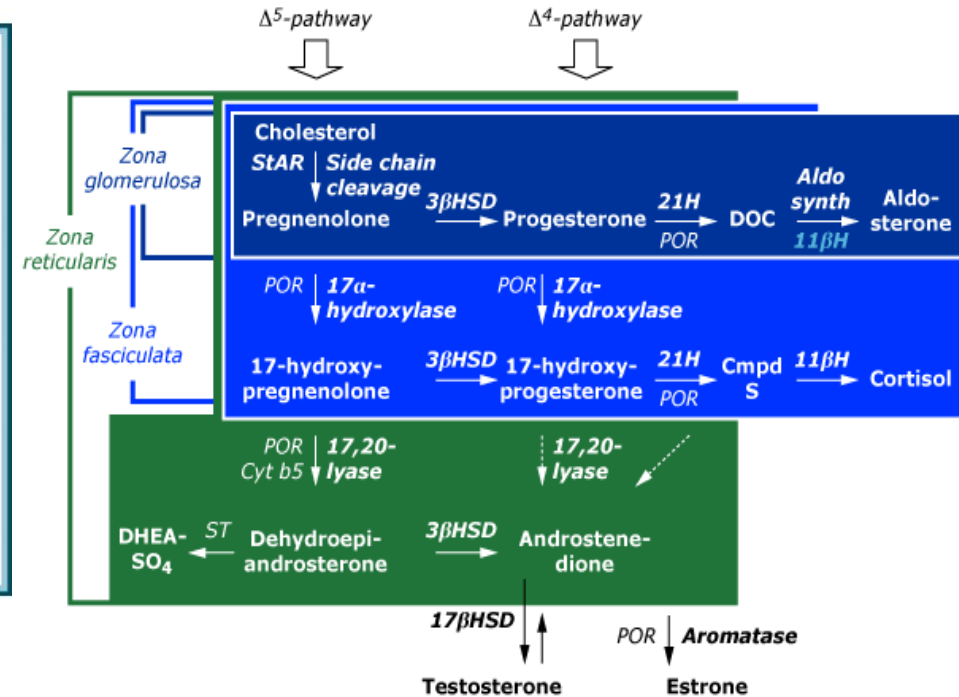


La pubertà è il periodo della crescita in cui il corpo di un bambino si trasforma in quello di un adulto, un processo che include cambiamenti fisici, emotivi e sessuali. Questi cambiamenti sono avviati dagli ormoni prodotti dalle ghiandole surrenali e dalle gonadi, come testicoli e ovaie. La pubertà si manifesta con lo sviluppo dei caratteri sessuali primari, come gli organi sessuali e la capacità riproduttiva, e dei caratteri sessuali secondari, che includono nella femmina la crescita del seno, una differente distribuzione della massa grassa, l'allargamento del bacino e lo sviluppo dei peli pubici. Il tempo del menarca è variabile, ma mediamente le ragazze iniziano il processo puberale tra gli 8 e i 13 anni

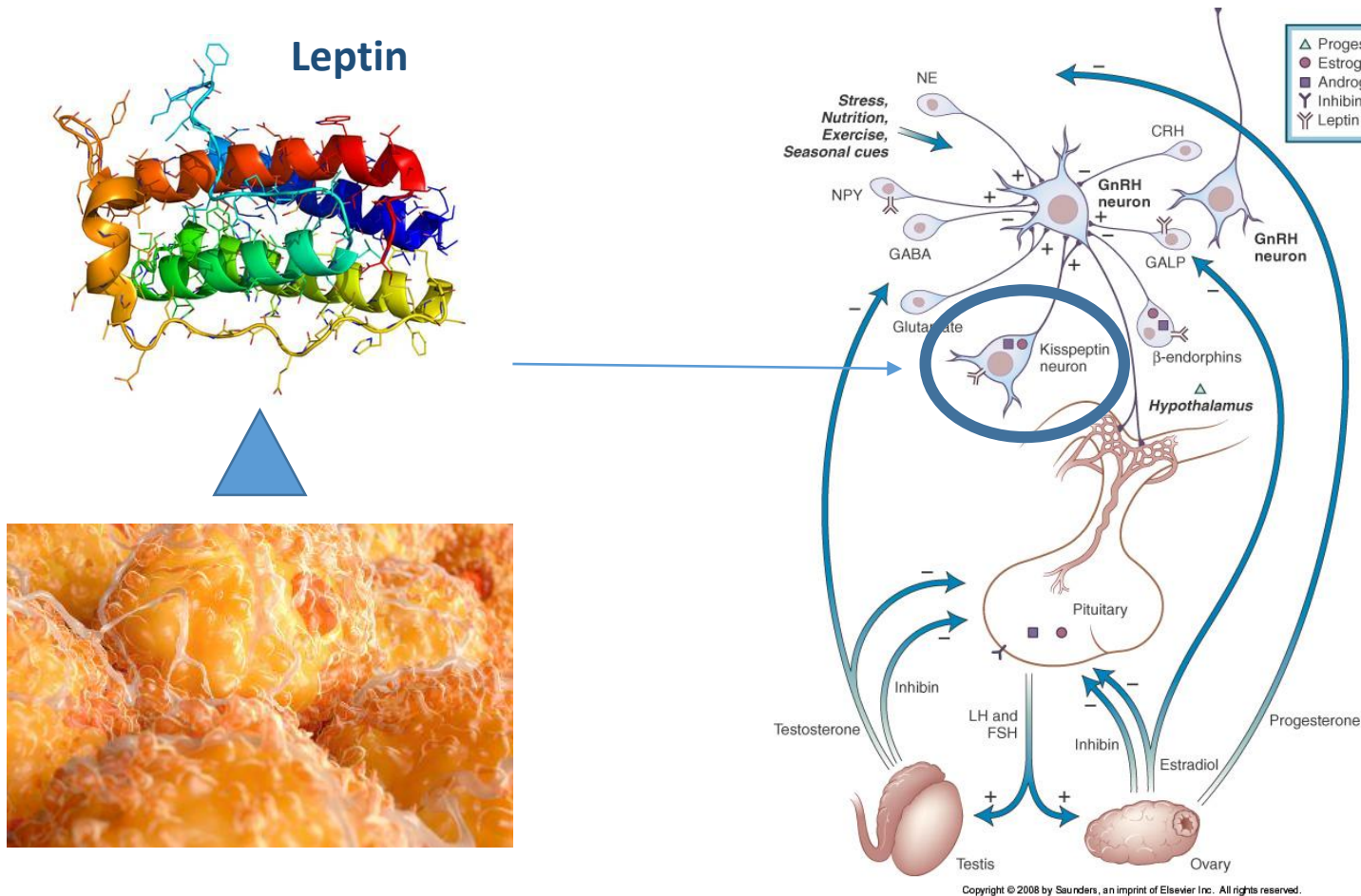
Attivazione della fase puberale : segni clinici ; sviluppo e funzione della reticolare surrenalica



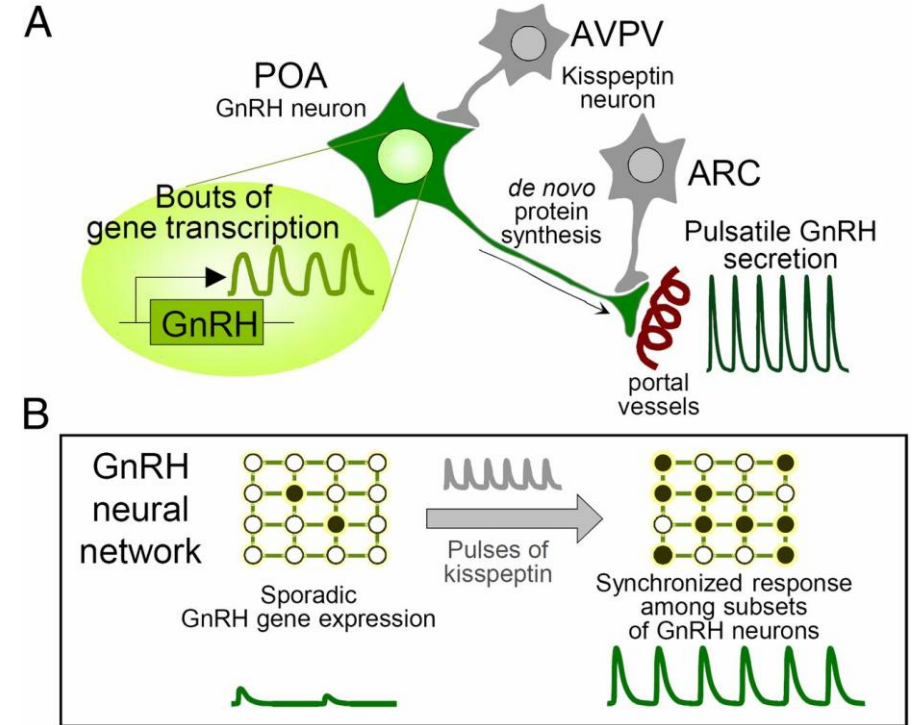
(From Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child 1969;44:281-303.)



Fisiologia del ciclo mestruale

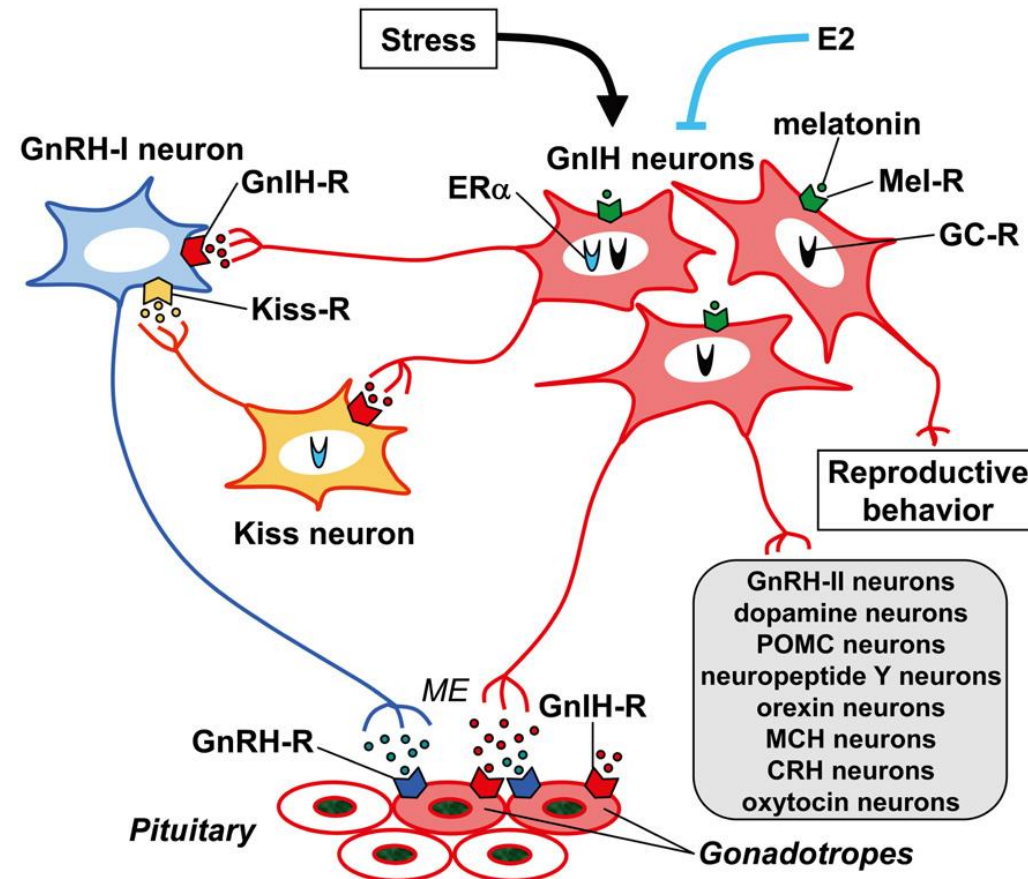


Pulsatile mode of GnRH secretion



Il complesso Sistema Neuroendocrino costituito dall'asse ipotalamo-ipofisi gonadi è il principale controllore della funzione riproduttiva sia nell'uomo che nella donna. In particolare il neurone peptidergico in grado di produrre a livello principalmente dell'area preottica (POA) e del nucleo arcuato dell'ipotalamo l'ormone in grado di liberare gonadotropine (GnRH) rappresenta il principale (se non unico) segnale di controllo proattivo sulle cellule gonadotrope della ipofisi anteriore, stimolando la sintesi e la secrezione sia di ormone luteinizzante (LH) che di ormone follicolostimolante (FSH). Insieme queste due gonadotropine coordinano le funzioni primarie dell'asse riproduttivo: la gametogenesi e la sintesi di steroidi sessuali gonadici. La stimolazione intermittente del GnRH sui recettori presenti sulle cellule gonadotrope rappresenta un requisito essenziale per il mantenimento della funzione gonadotropinica. La funzione pulsatile è controllata dalla Kisspeptina prodotta a livello dei nuclei anteroventrali-periventricolari (AVPV) dell'ipotalamo, a sua volta stimolata dalla leptina prodotta a livello delle cellule adipose.

Human mediobasal hypothalamus secretes GnRH pulses every 60 to 100 minutes

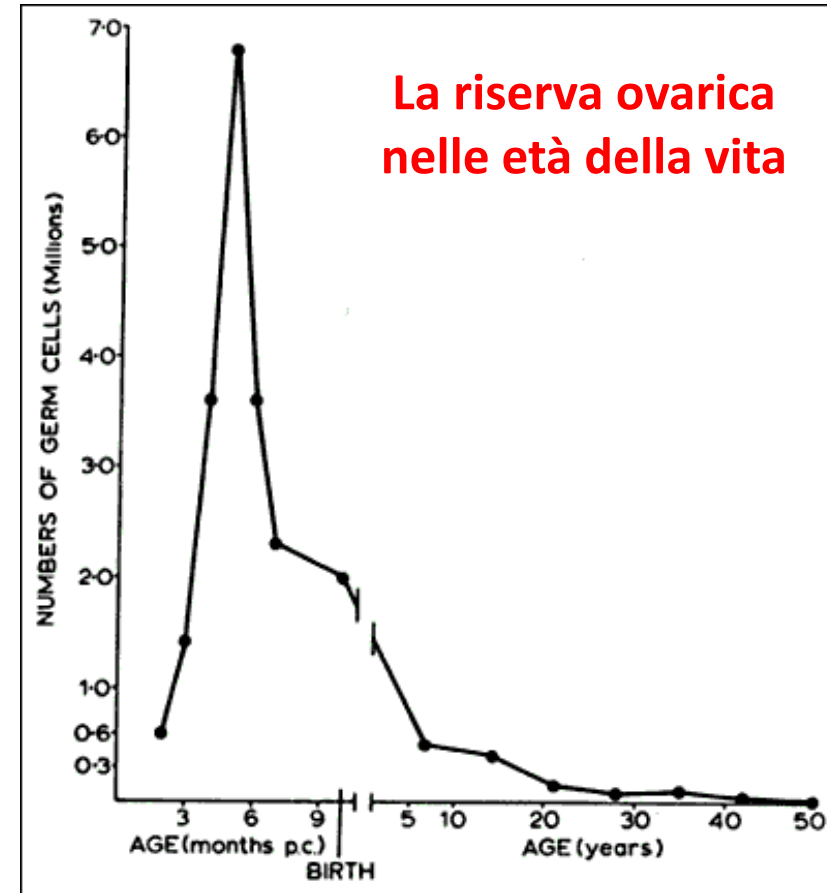
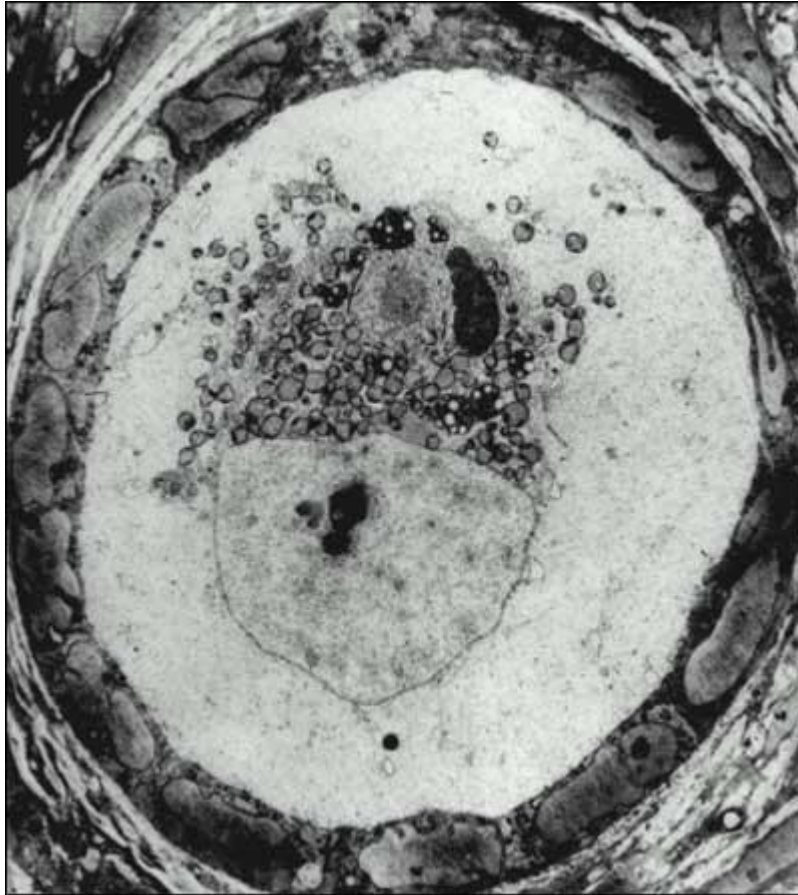


L'ampiezza e la frequenza dei pulses di LH varia durante il ciclo mestruale. L'ampiezza dei pulses diminuisce leggermente nella prima fase follicolare ma poi a metà della fase follicolare aumenta marcatamente sino nella donna a creare il picco di metà ciclo pre ovulatorio. Durante la fase luteale la ampiezza dei pulses di LH è variabile ma approssimativamente circa il doppio di quella presente in fase follicolare.

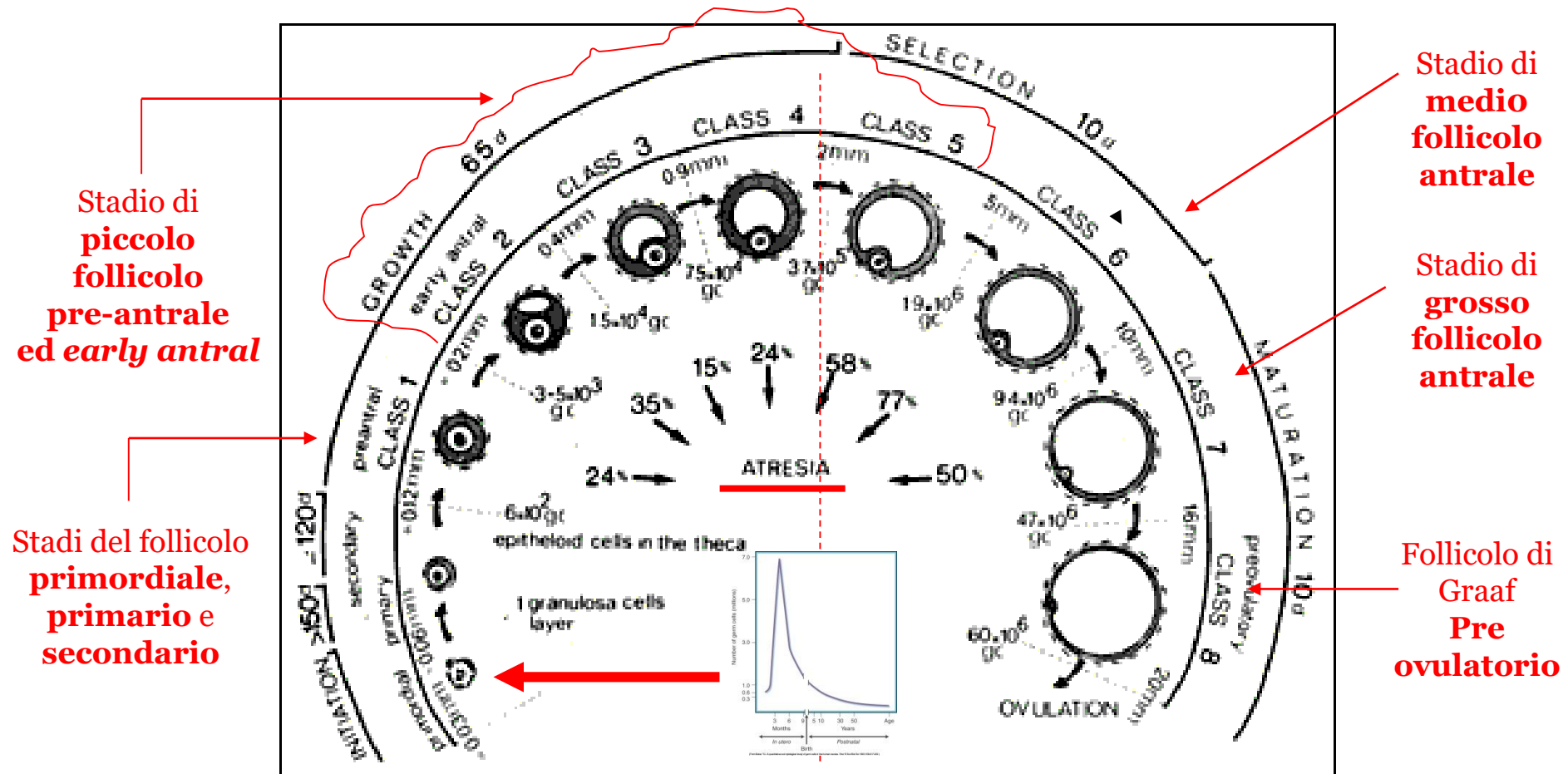
Tieni in mente....

La **regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi** rappresenta il controllo neuroendocrino della funzione ipofisaria e gonadica. L'ipotalamo, che ha un numero di nuclei e vie che influenzano il sistema riproduttivo, secerne un decapeptide chiave, il **GnRH** che si lega al suo recettore il **GnRHR** sulle cellule gonadotrope ed è coinvolto nella induzione della maturazione sessuale attraverso la regolazione della sintesi e secrezione delle **gonadotropine FSH ed LH**. La **kisspeptina**, secreta da neuroni i cui corpi cellulari sono localizzati nei nuclei anteroventrali / periventricolari (AVPV) ed arcuato (ARC) manda dei segnali attraverso il suo recettore (KISSR1) per regolare la **secrezione pulsatile del GnRH** da parte di neuroni addizionali ipotalamici e dunque influenza le *pathway* ad un livello più elevato. FSH ed LH presentano un ruolo chiave sulle gonadi per entrambe i sessi, essendo coinvolti nella follicologenesi, ovulazione e steroidogenesi nelle donne mentre funzionano per favorire la crescita gonadica, la steroidogenesi la spermatogenesi nell'uomo e la maturazione follicolare nella donna. Durante la gravidanza la gonadotropina corionica umana prodotta dalla placenta nelle prime fasi si sovrappone al ruolo dell'LH stimolando il corpo luteo ovarico che a sua volta stimola l'utero e mantiene la gravidanza.

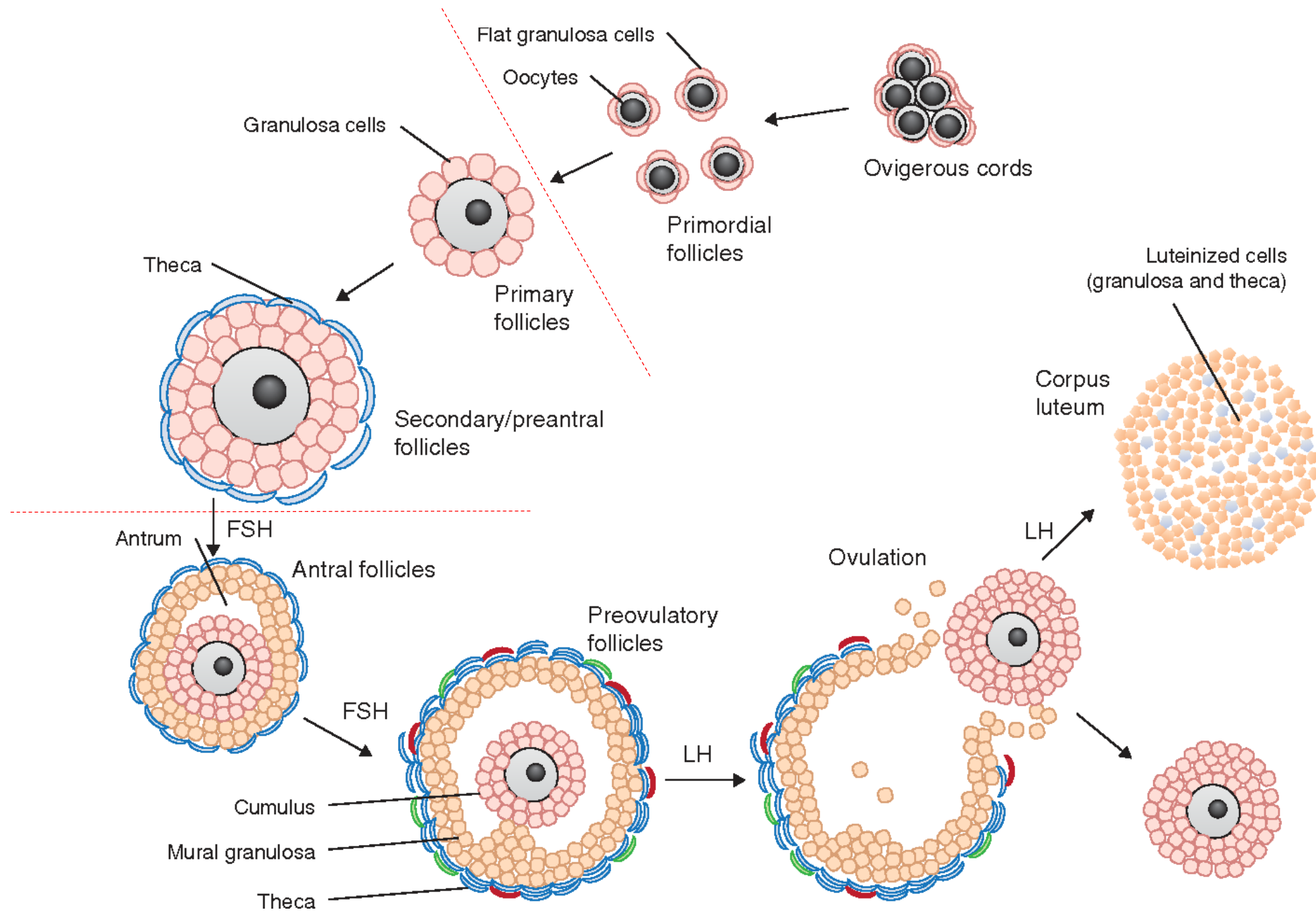
Il follicolo primordiale

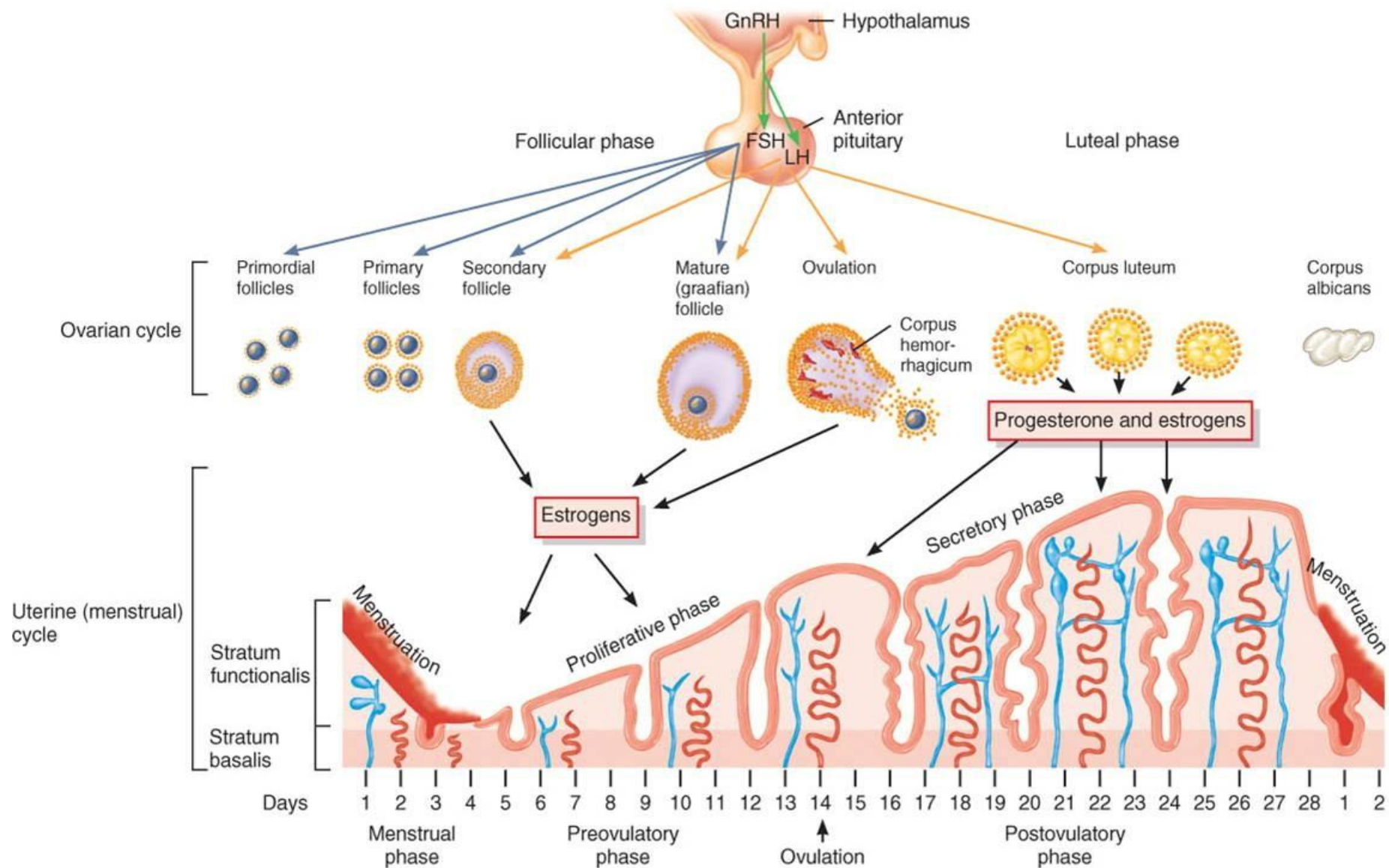


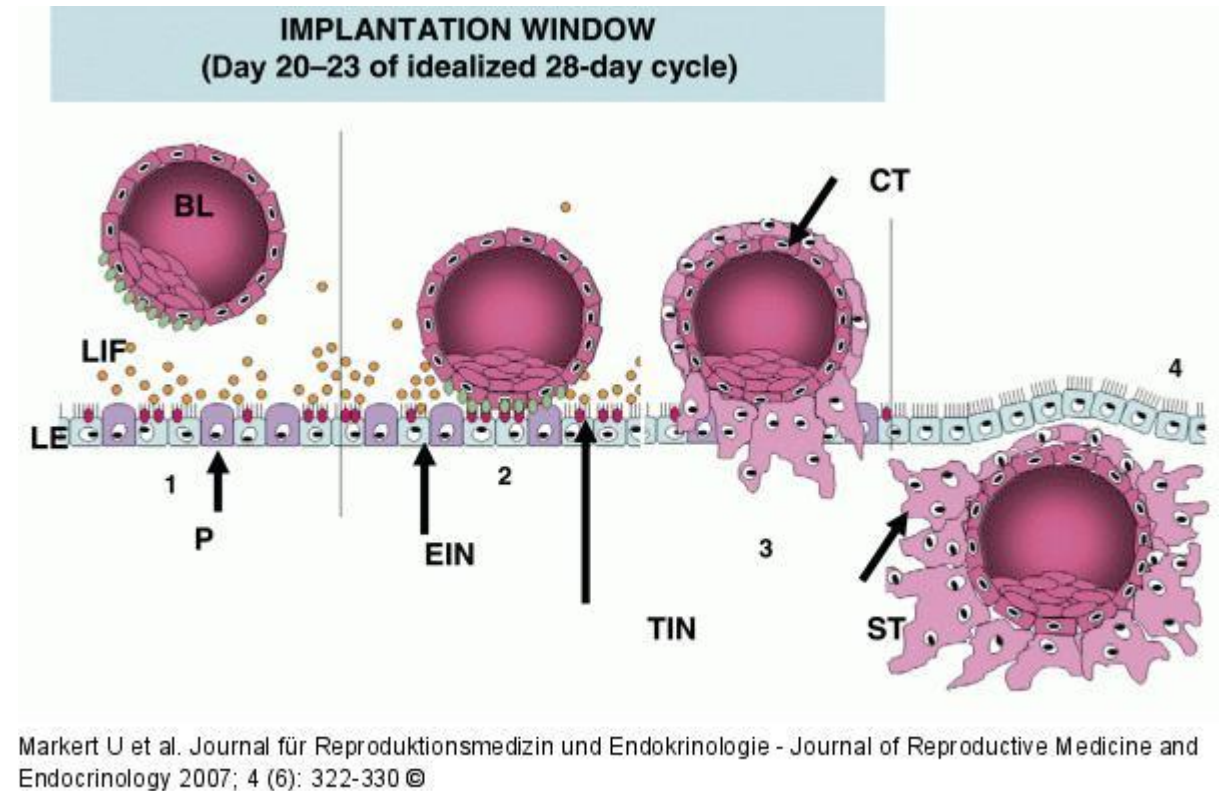
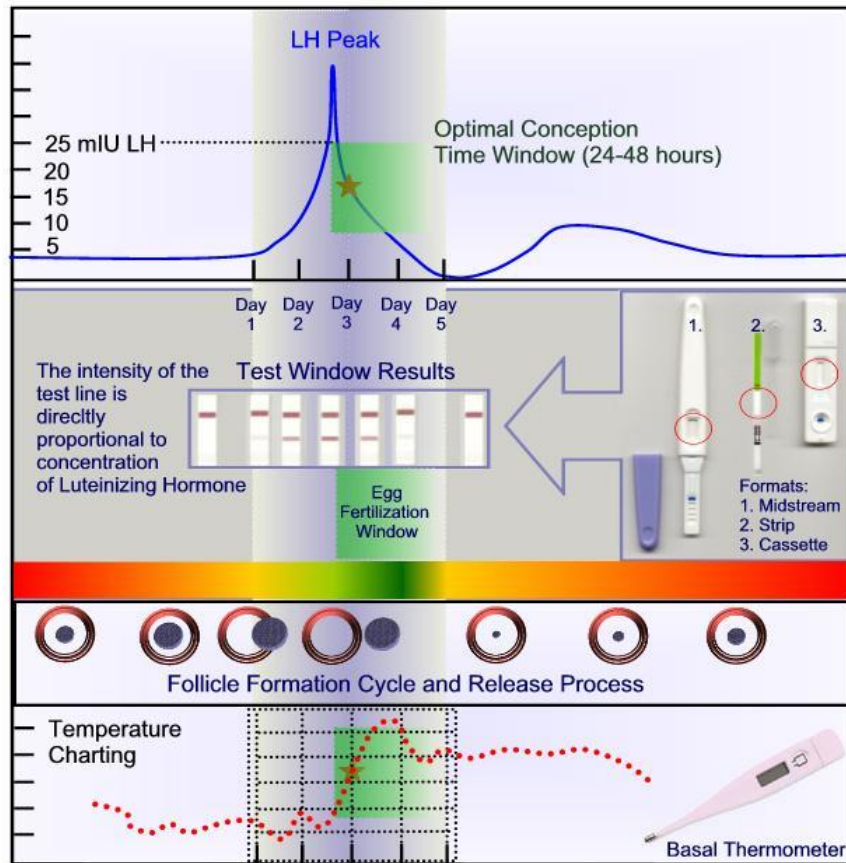
Il follicolo primordiale umano ha un diametro di circa 30 μm e contiene il piccolo oocita (25 μm) in arresto meiotico, una singola lamina di cellule della granulosa appiattite e la membrana basale.



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.



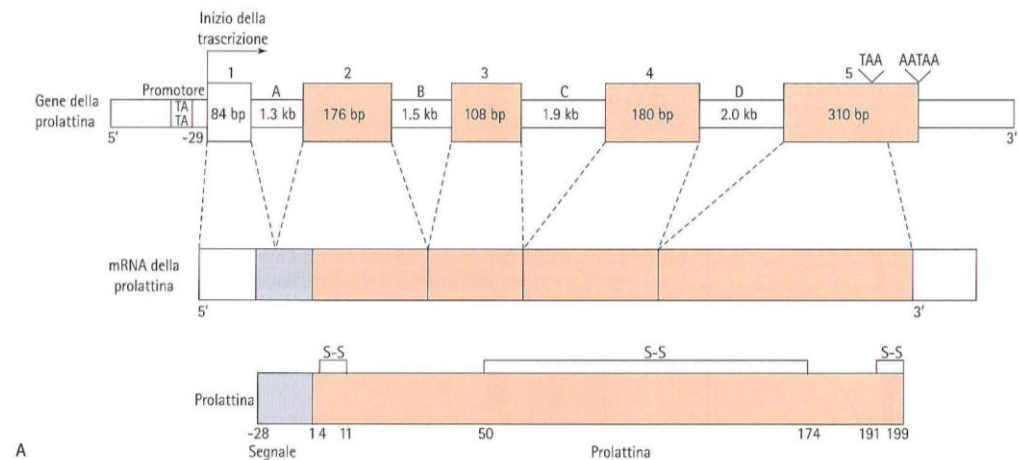
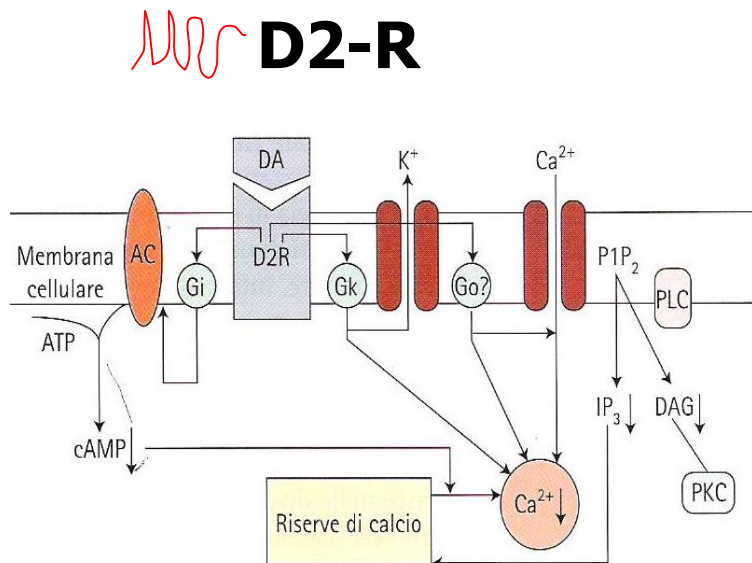
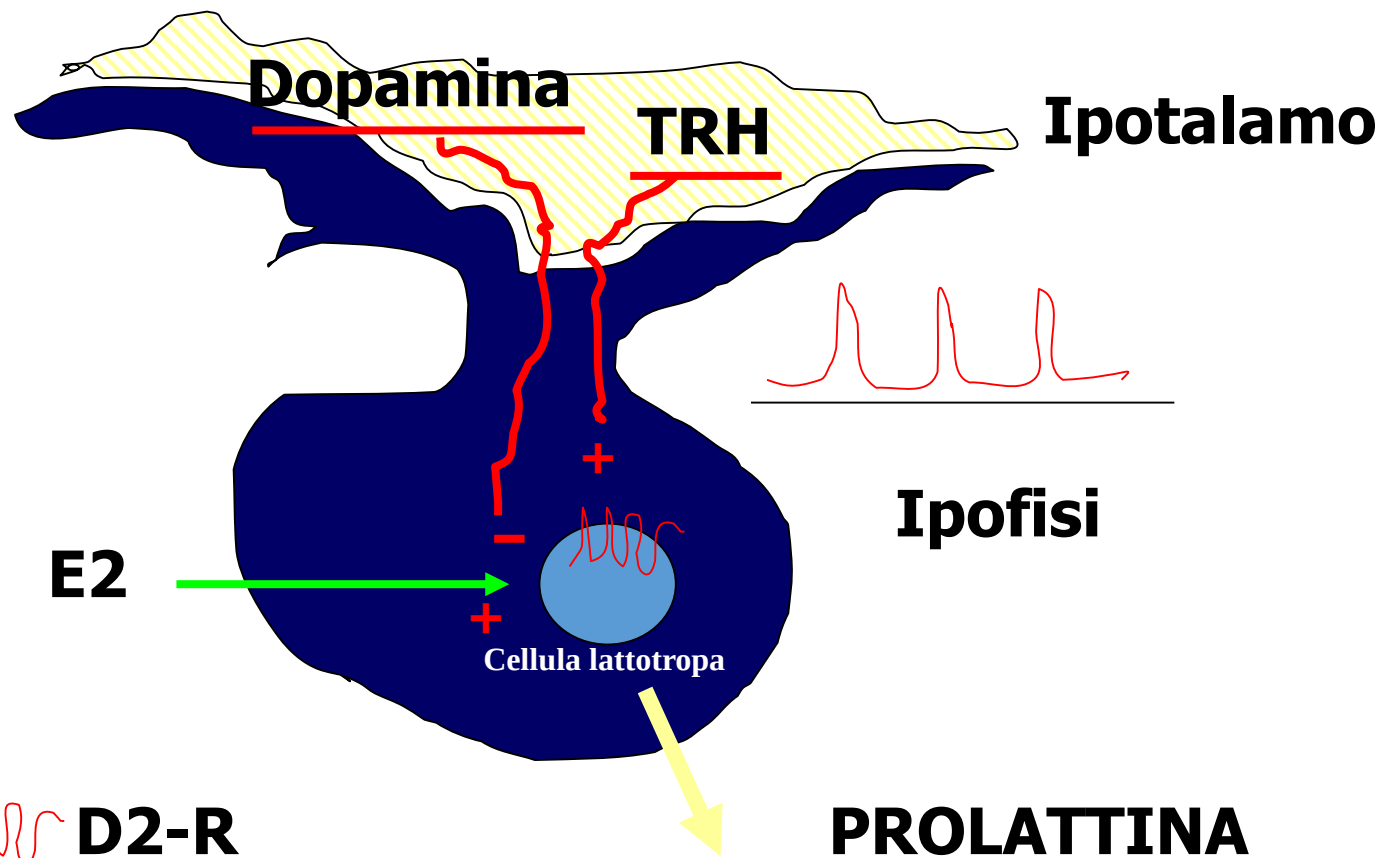




Elevate concentrazioni di 17β Estradiolo prodotte dal follicolo ovarico dominante possono produrre, attraverso un feedback positivo, un elevato increment del rilascio preovulatorio di gonadotropine. Questo feedback positive estrogenico sembra essere correlato sia alle concentrazioni elevate di estrogeno che alla durata in circolo di queste concentrazioni.

Tieni in mente....

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 volta una 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.



Cause di iperprolattinemia

Cause fisiologiche

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

Cause patologiche

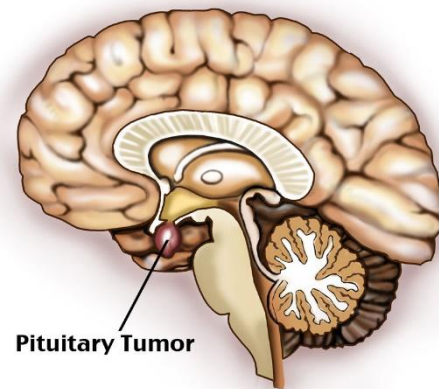
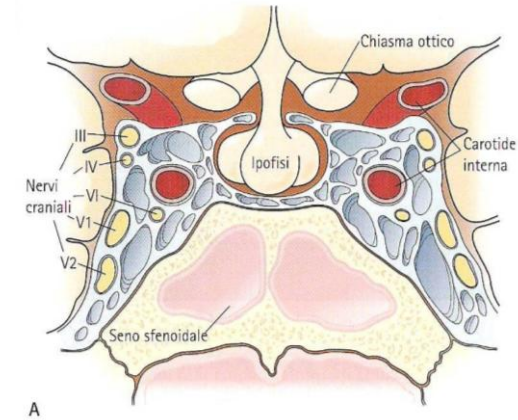
- *Adenomi ipofisari*
- *Alterazioni ipotalamiche funzionali ed organiche*
- *Ipotiroidismo*
- *Sindrome della sella vuota*
- *Insufficienza renale*
- *Cirrosi epatica*

PRINCIPALI CAUSE DI IPEPROLATTINEMIA

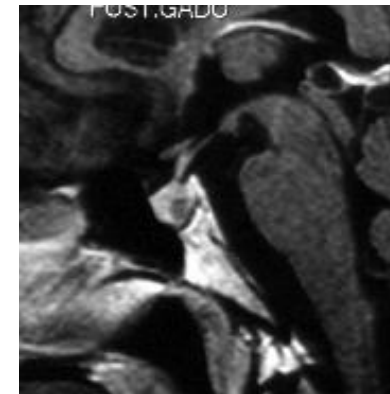
L'adenoma prolattino-secrente : gold standard per la diagnosi la RM con gadolinio



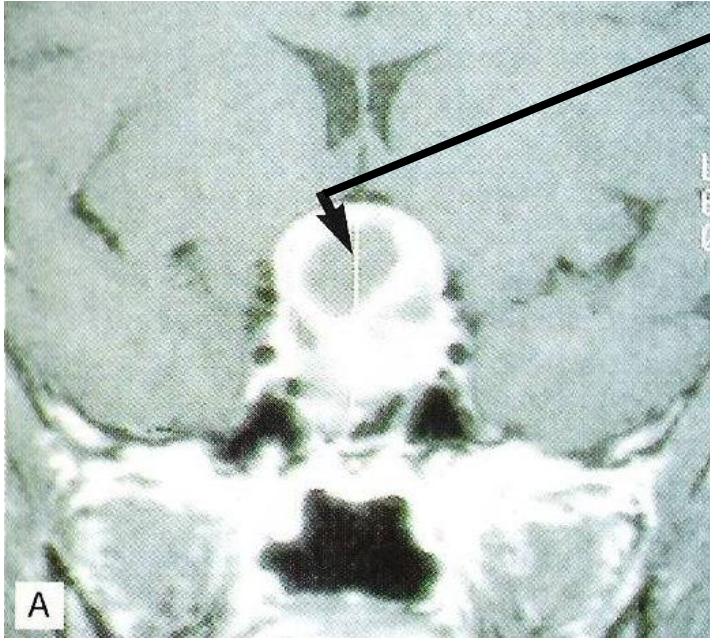
Proiezione trasversale



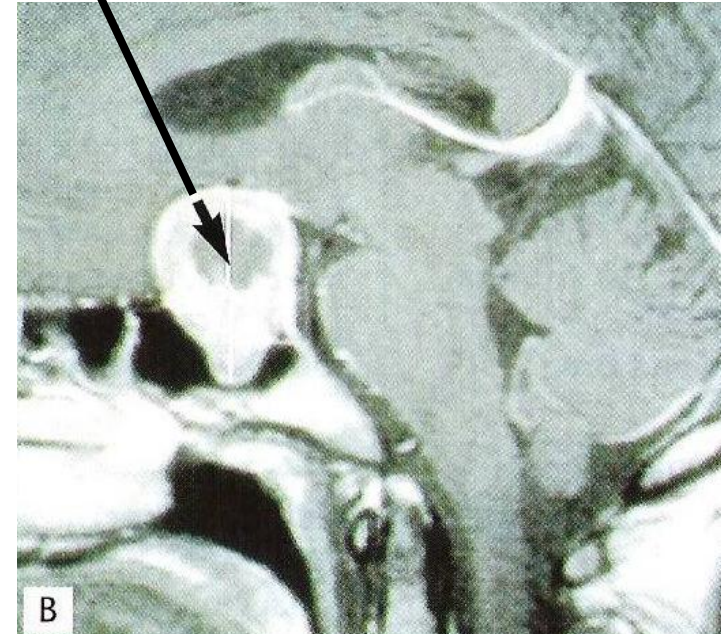
Proiezione sagittale



**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

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** – α subunità Inibina, **FOXL2** – differenziazione ovarica e delle cellule della granulosa, **ELF2B** – fattore che induce l'attivazione di segnali traduttivi nella cellula eucariote, **BMP15** – *Bone Morphogenetic Protein* 15 importante regolatore dello sviluppo follicolare della maturazione oocitaria e della funzione della cellula della granulosa agisce in sinergismo con **GDF-9** Fattore 9 di crescita e differenziazione, **PMM2** – glicosilazione delle proteine, **AIRE** – regolatore autoimmune Sindrome autoimmune poliendocrina di tipo 1)
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 (FOH od 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 (PCOS)



Normal ovary



Polycystic ovary



ADAM

Ultrasound of Ovaries



Normal Ovary

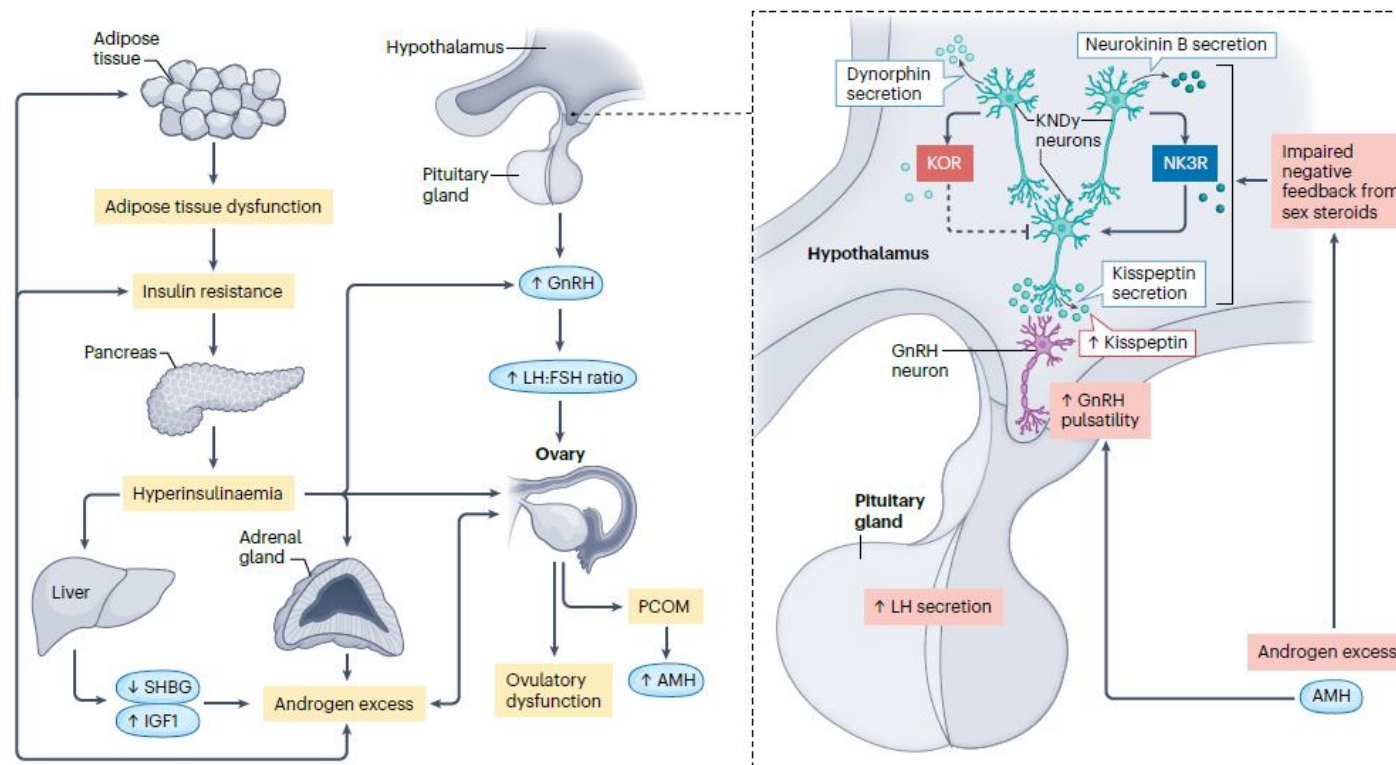


PCOS Ovary

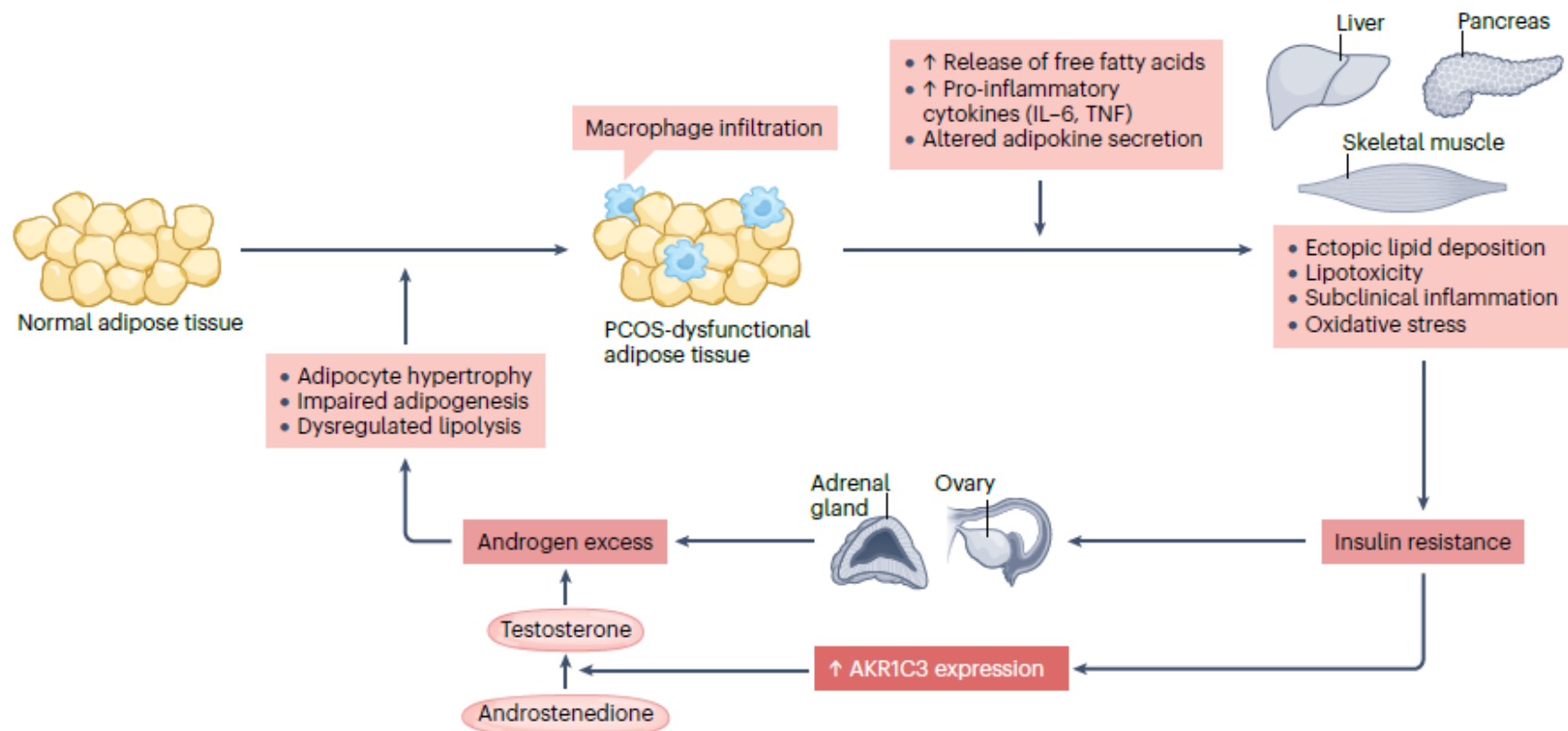
PCOS

Alcuni concetti «chiave»

1. Al di là degli aspetti che riguardano la funzione riproduttiva, la «sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)» è associata ad una incrementata prevalenza di diverse anomalie metaboliche, alcune delle quali sono anche presenti in parenti di primo grado delle donne affette.
2. La insulino-resistenza e la iperinsulinemia compensatoria presente nella PCOS ed esacerbata dalla obesità, rappresenta la maggiore via delle complicazioni metaboliche ed è attiva nel determinare la disfunzione del sistema riproduttivo e la iperandrogenemia nelle donne affette.
3. La presentazione clinica della PCOS è eterogenea e può essere categorizzata in diversi **fenotipi** che possono variare a seconda delle fasi della vita ed in relazione ad etnia e grado di adiposità
4. Analisi cluster suggeriscono la esistenza di sottotipi riproduttivi e metabolici che è ora difficile caratterizzare con gli attuali criteri diagnostici
5. Con l'evolversi degli studi basati sulla omica (insieme di molecole biologiche – genomica, trascrittomica, proteomica e metabolomica) e sulla intelligenza artificiale (AI), potrà essere possibile classificare le donne affette da PCOS in sottogruppi che correlano con la severità clinica, identificando quelli a maggior rischio di complicazioni metaboliche a lungo termine.



La **PCOS** produce eccesso di androgeni a causa di un'anomalia delle **cellule della teca ovarica** e dall'aumento della pulsatilità dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH). L'aumento del rapporto tra ormone luteinizzante (LH) e ormone follicolo-stimolante (FSH) stimola la produzione di androgeni nelle cellule della teca e compromette la maturazione follicolare. Nella sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), è presente una disfunzione della cellula adiposa che produce **iperinsulinemia**, come risposta compensatoria all'insulino-resistenza, che sinergizza nello stimolare la biosintesi degli androgeni ovarici nelle cellule della teca. L'iperinsulinemia induce anche l'arresto dello sviluppo del follicolo preantrale all'interno dell'ovaio, con conseguente accumulo di follicoli immaturi e anovulazione. Gli effetti extraovarici dell'iperinsulinemia, tra cui l'aumento del rilascio di LH mediato dal GnRH prodotto dalle cellule gonadotrope della ipofisi anteriore, l'inibizione della produzione della proteina legante il fattore di crescita insulino-simile 1 (**IGF1**) e della globulina legante gli ormoni sessuali (**SHBG**) nel fegato oltre all'aumento della risposta steroidea della reticolare surrenalica all'ormone adrenocorticotropo (**ACTH**), aggravano ulteriormente l'eccesso di androgeni e la disfunzione ovulatoria. L'**eccesso di androgeni**, a sua volta, contribuisce alla disfunzione del tessuto adiposo e aggrava l'insulino-resistenza. Le relazioni bidirezionali sono mostrate con frecce a doppia punta. Gli androgeni riducono la sensibilità del generatore di impulsi del GnRH agli effetti di feedback negativo degli steroidi sessuali. Un feedback negativo alterato dagli steroidi sessuali è evidente a livello ipotalamico attraverso i recettori presenti sui neuroni Kisspeptina, Neurochinina B e DinorfinaA (KNDy). I **neuroni KNDy** regolano la disponibilità di kisspeptina sui neuroni GnRH e la conseguente pulsatilità del GnRH. La Neurochinina B si lega ai recettori della neurochinina3 (NK3R) per stimolare il rilascio di kisspeptina, mentre la Dinorfina si lega ai recettori κ degli oppioidi (**KOR**) per inibire il rilascio di kisspeptina. Anche l'ormone antimulleriano (**AMH**) elevato, secreto dai follicoli preantrali e antrali nelle ovaie delle donne con PCOS, aumenta l'attività dei neuroni GnRH.



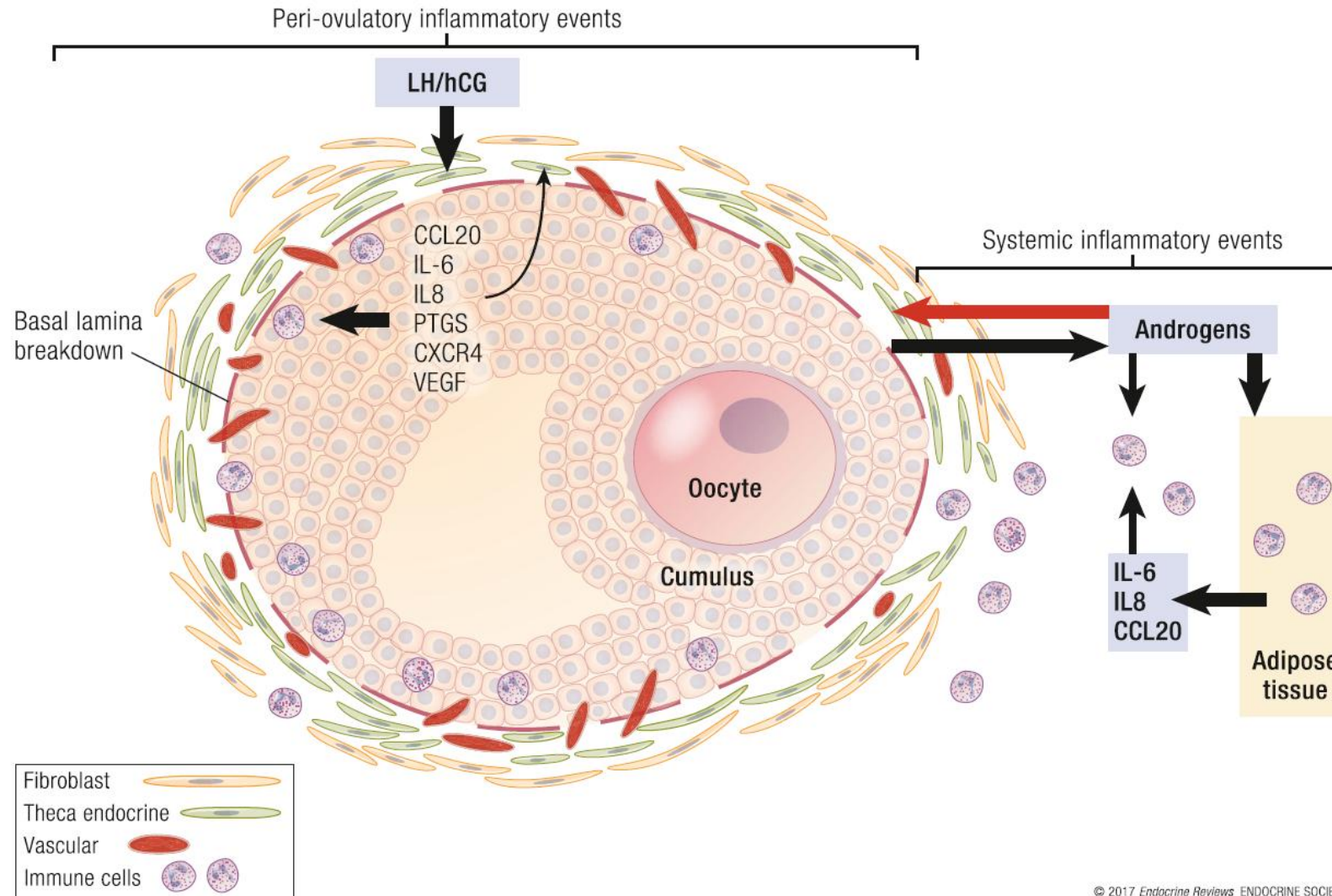
L'aumento dell'espressione e dell'attività dell'**aldo-chetoreductasi di tipo 1C3 (AKR1C3)** nel tessuto adiposo sottocutaneo di donne con sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), rispetto alle donne senza, porta ad un aumento della conversione dell' Androstenedione in Testosterone e, quindi, ad una maggiore disponibilità locale di androgeni. Gli androgeni promuovono l'accumulo di lipidi negli adipociti, con conseguente ipertrofia adipocitaria e insulino-resistenza. La **lipolisi disregolata** e l'aumento dei livelli circolanti di acidi grassi liberi (**NEFA**) portano a deposizione lipidica ectopica e lipotossicità nei tessuti non adiposi. L'aumento del rilascio di **citochine pro-infiammatorie** dai macrofagi che infiltrano il tessuto adiposo e l'alterata secrezione di **adipochine** dagli adipociti disfunzionali riducono la sensibilità insulinica locale e periferica e promuovono l'infiammazione silente e lo stress ossidativo. È stato dimostrato che l'insulina aumenta l'espressione e l'attività di AKR1C3 negli adipociti sottocutanei differenziati in vitro, il che potrebbe spiegare la maggiore attivazione degli androgeni intra-adiposi, mantenendo un circolo vizioso neuroendocrino-metabolico

Fenotipi nella PCOS

	1990 US NIH criteria		2006 AE-PCOS criteria		2003 Rotterdam criteria	
	Phenotype A	Phenotype B	Phenotype C	Phenotype D	PCOS phenotypes	Metabolic dysfunction
Hyperandrogenism and hirsutism	Present	Present	Present	Absent	NIH-defined PCOS (Phenotypes A and B)	• Obesity • Insulin resistance • ↑ Triglycerides • ↓ HDL cholesterol • Metabolic syndrome
Ovulatory dysfunction	Present	Present	Absent	Present	Ovulatory PCOS (Phenotype C)	
Polycystic ovarian morphology	Present	Absent	Present	Present	Non-hyperandrogenic PCOS (Phenotype D)	

Fenotipi della sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) secondo i criteri diagnostici di Rotterdam. La PCOS è classificata in quattro fenotipi in base alla presenza o all'assenza di tre manifestazioni cliniche: **iperandrogenismo** (clinico o biochimico), **oligo-anovulazione** e **morfologia dell'ovaio policistico (mPCO)**. Le caratteristiche dismetaboliche della PCOS variano a seconda del fenotipo. Le donne con PCOS definita dal NIH hanno un peso corporeo più elevato e presentano una maggiore prevalenza di insulino-resistenza, dislipidemia e sindrome metabolica rispetto ad altri fenotipi di PCOS. Le donne con PCOS ovulatoria tendono ad avere un BMI inferiore rispetto a quelle con PCOS definita dal NIH e presentano lievi o assenti anomalie metaboliche. Le caratteristiche metaboliche nelle donne con PCOS non iperandrogenica sembrano non differire significativamente da quelle delle donne con BMI corrispondente non affette da PCOS.

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



Tieni in mente....

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. Gli androgeni elevati prodotti dalle cellule della teca in pazienti che hanno PCOS impatta con la condizione funzionale del tessuto adiposo, portando ad uno stato proinfiammatorio nei tessuti periferici anche prima o ben prima dell'ovulazione. Il picco di LH ulteriormente incrementa la produzione di androgeni da parte delle cellule tecali ed induce la espressione di prostaglandine e citochine infiammatorie da parte delle cellule della granulosa (CCL20). Gli androgeni possono agire sulle cellule della teca, cellule vascolari e del sistema immune che sono reclutate a livello del follicolo periovulatorio dalle citochine. Queste cellule del sistema immune reclutate rilasciano poi un aggiunta di citochine, portando ad un *milieu* proinfiammatorio perifollicolare, più evidente in pazienti PCOS obese.

**Valutazione clinica di
iperandrogenismo clinico e/o
biochimico**

Acne



Alopecia – valutazione clinica

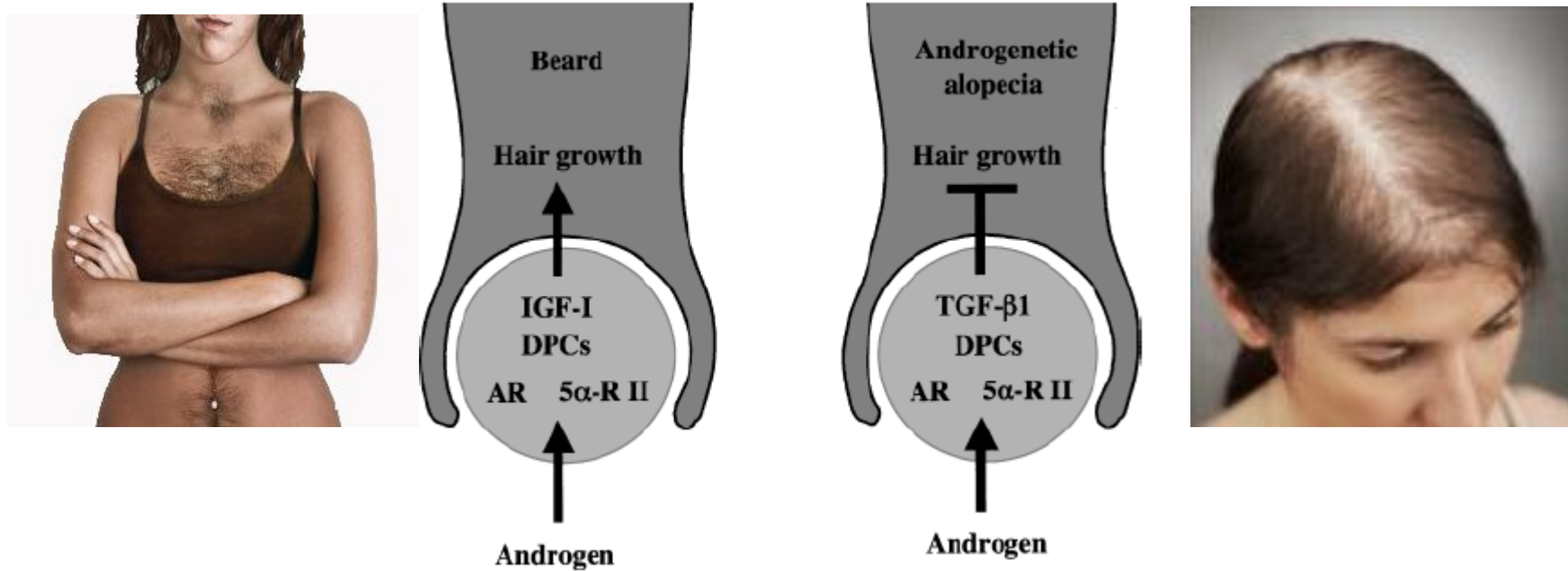
Scala di Ludwig



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



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

A

Lip



Score 1



Score 2



Score 3



Score 4

B

Chin



Score 1



Score 2



Score 3



Score 4

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



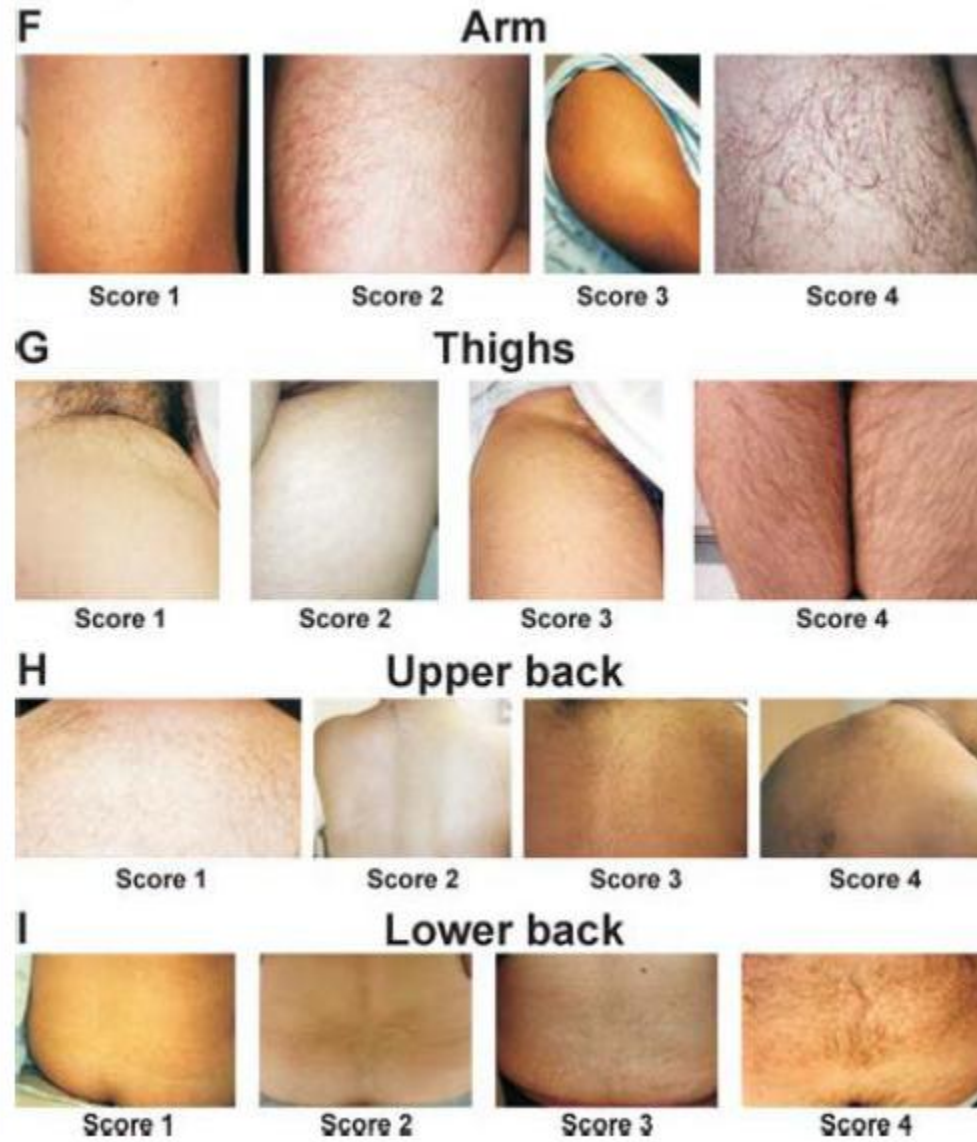
Score 2



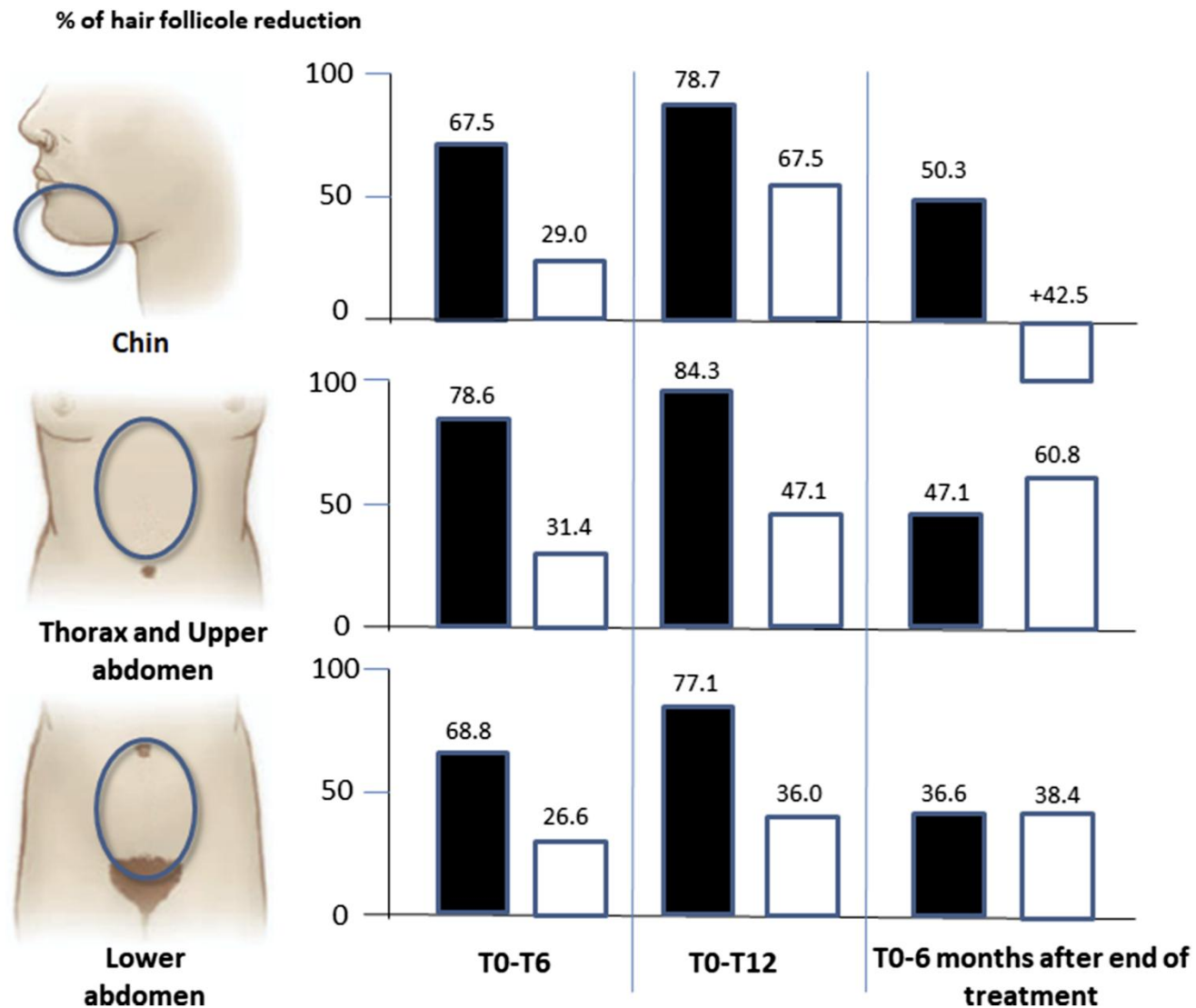
Score 3



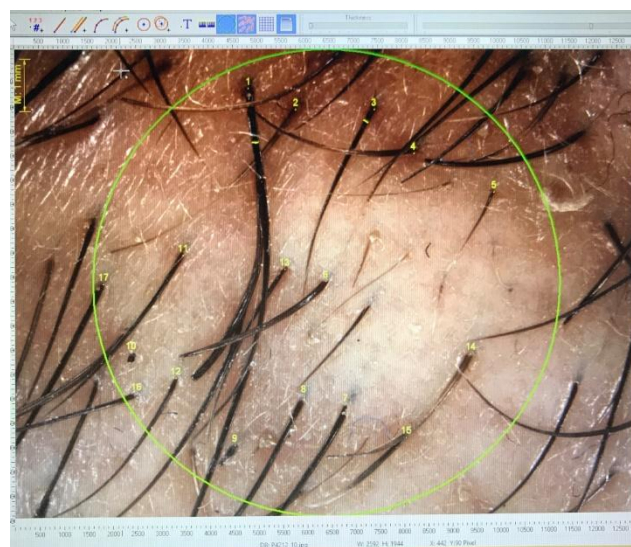
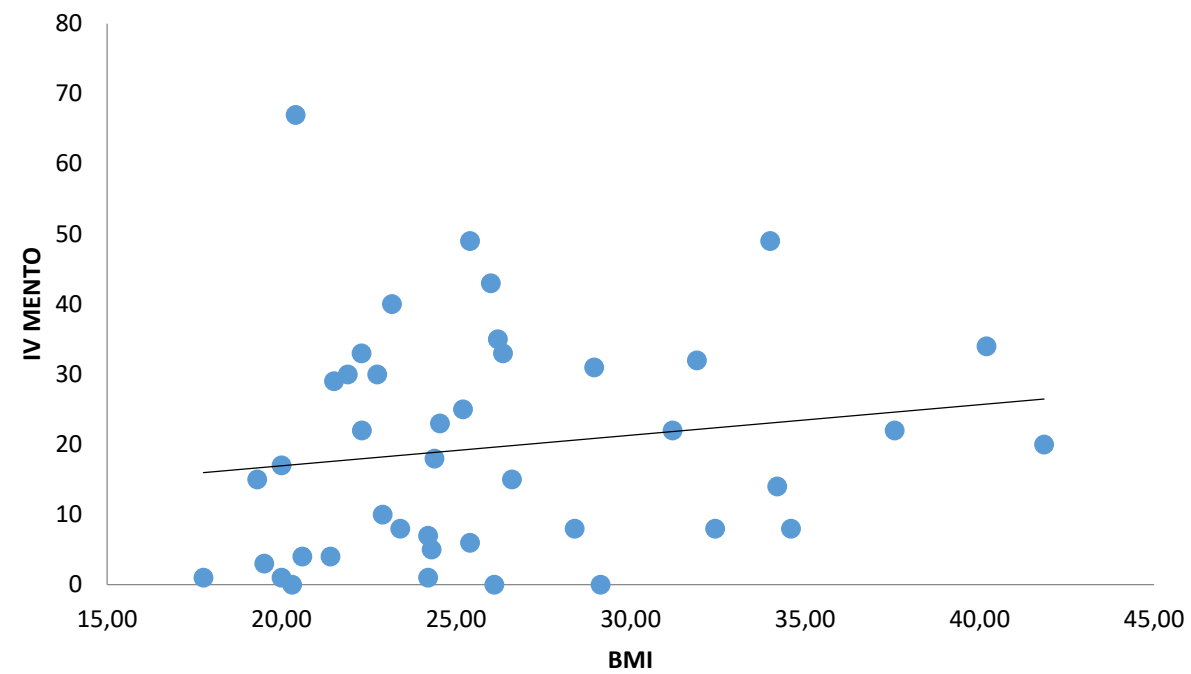
Score 4



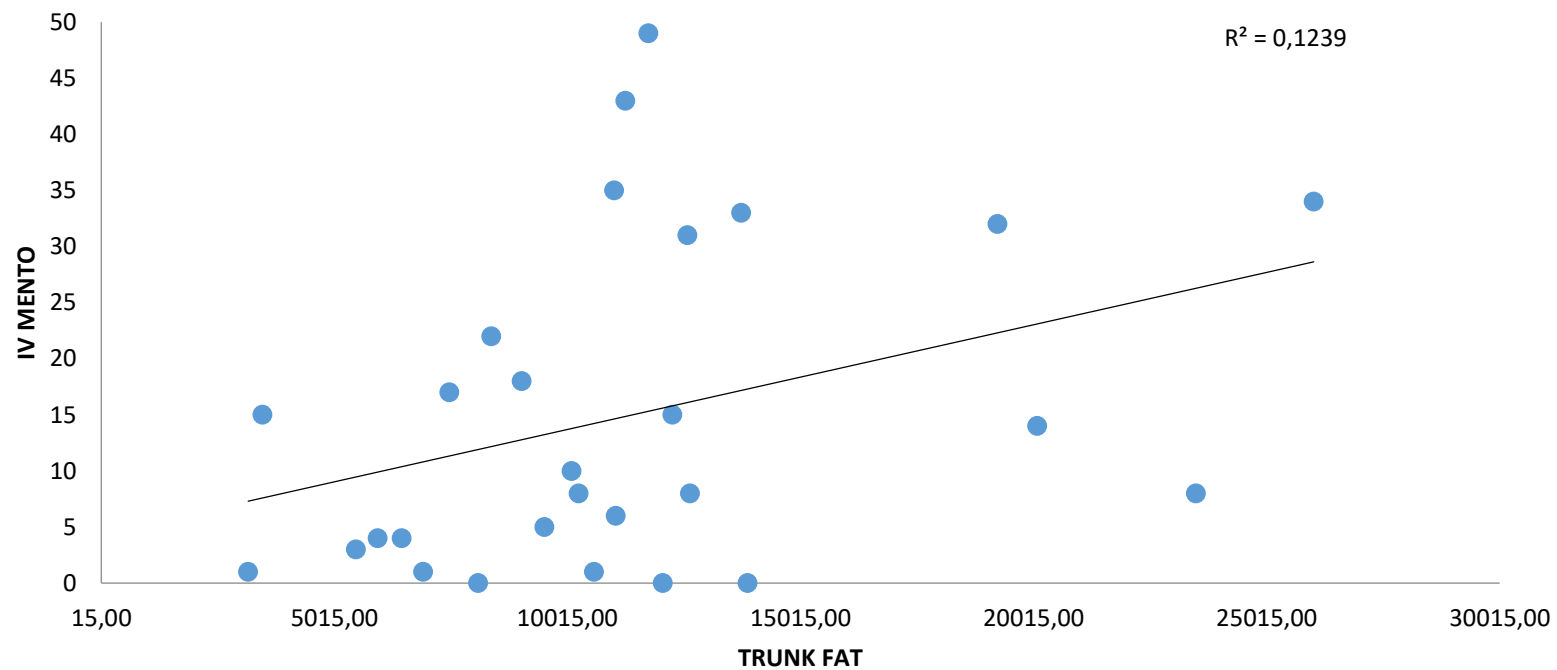
Videodermoscopic simplified hair growth index (VDI) in three selected body areas of hirsute patients with PCOS



Indice videodermoscopico mento e BMI



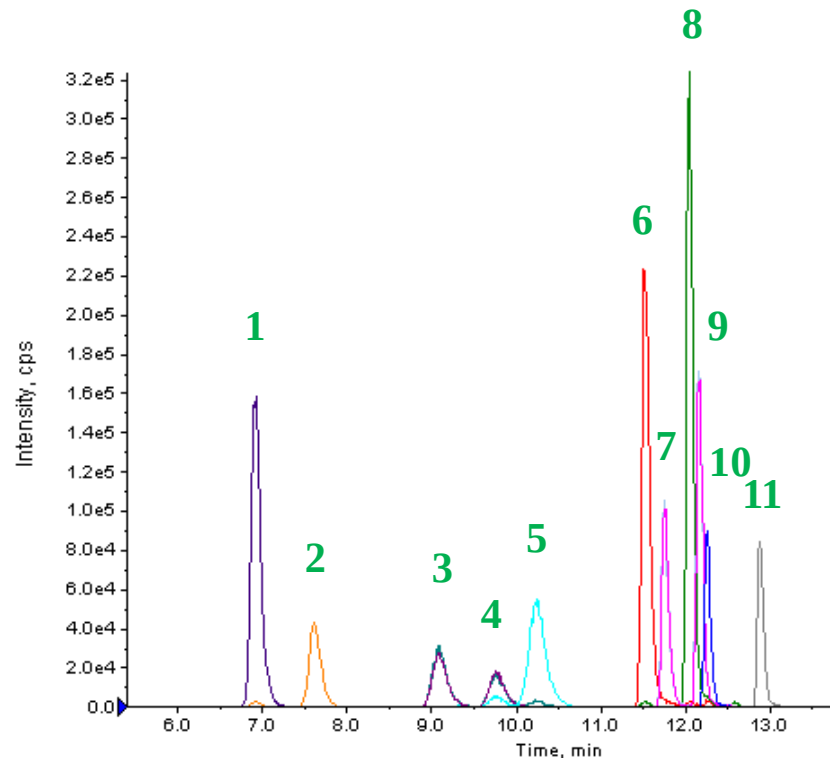
Indice videodermoscopico mento e grasso del tronco



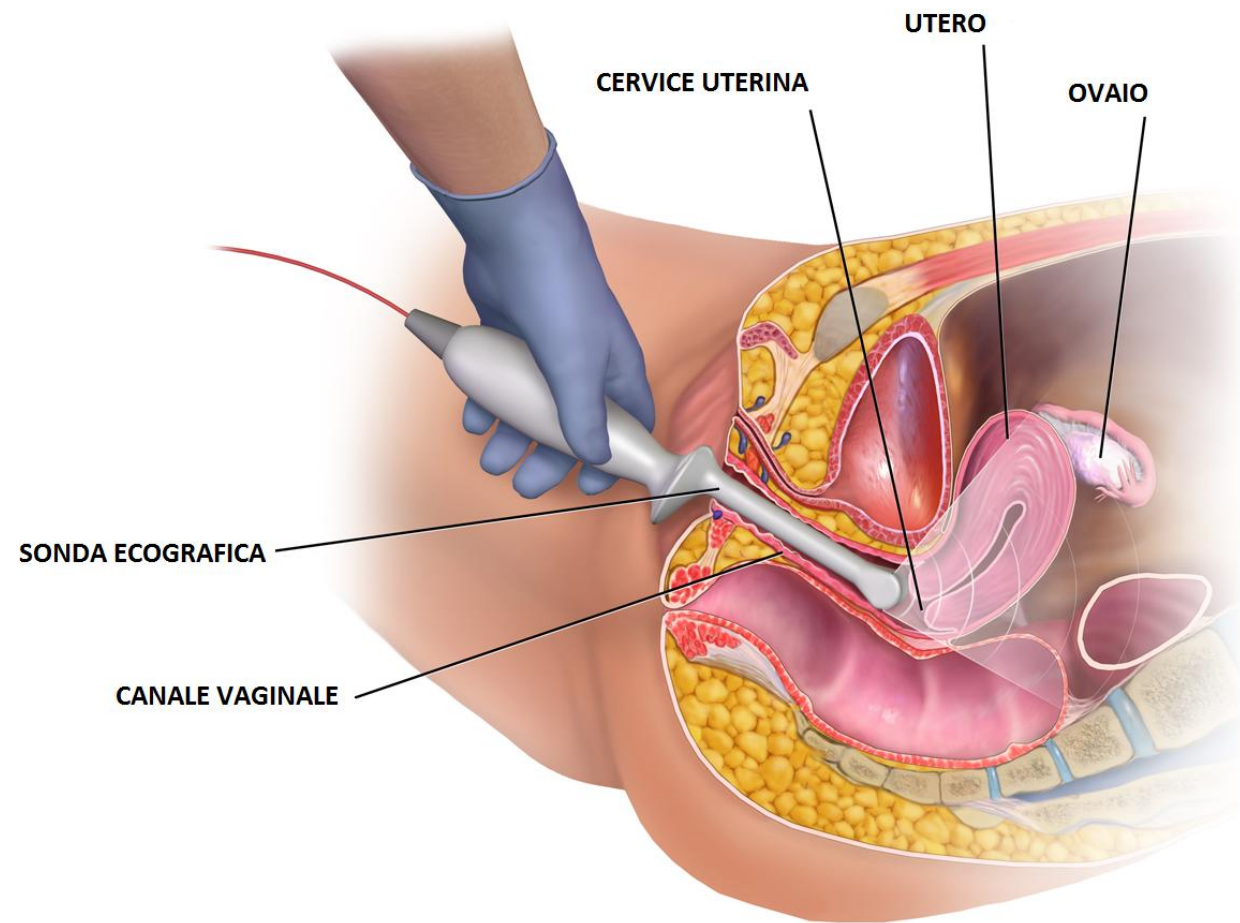
12 mesi di terapia con EP+Bc



Profilo steroideo in cromatografia liquida

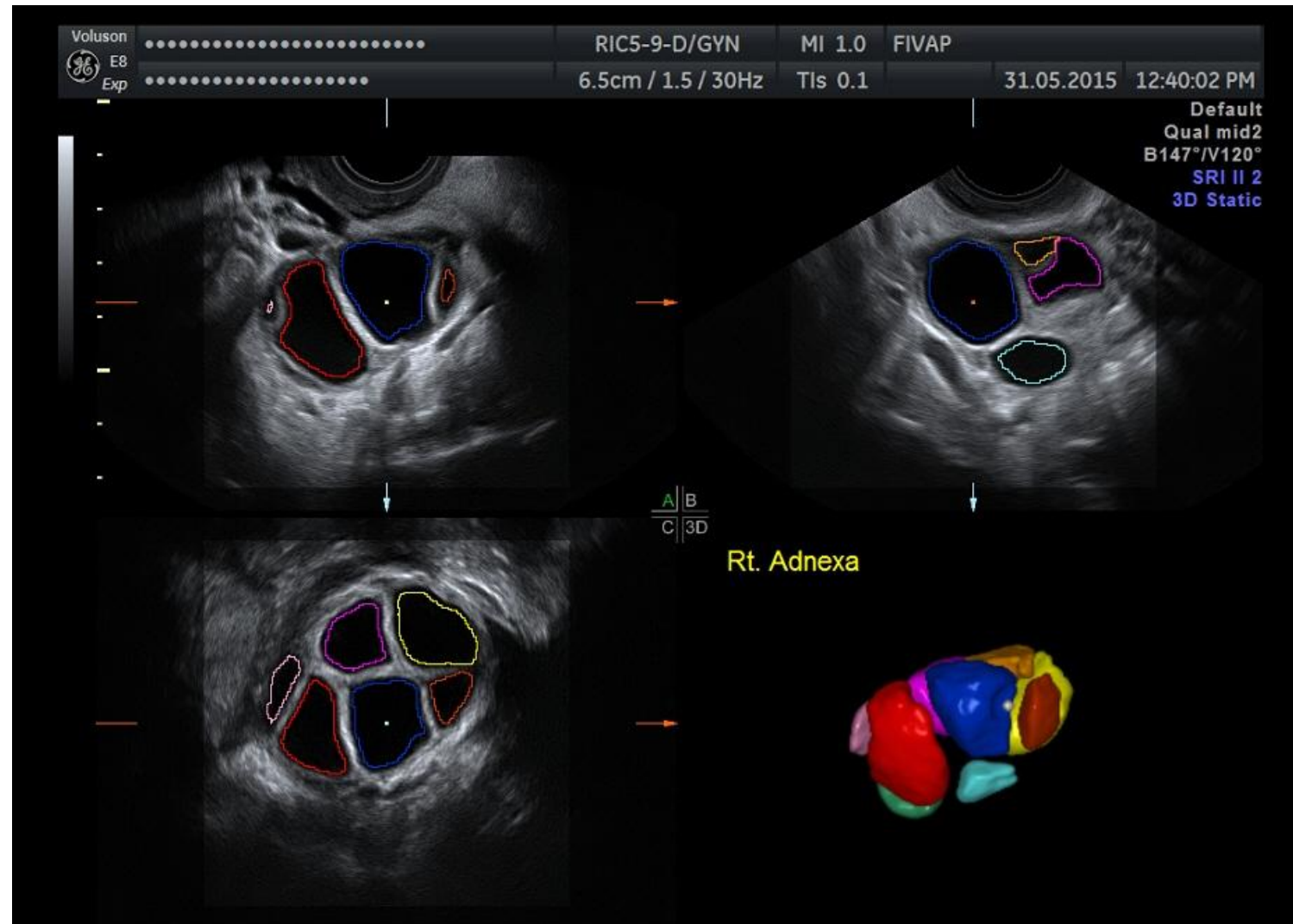


1. Cortisone (E)
2. Cortisol (F)
3. 21-Deoxycortisol (21DOF)
4. Corticosterone (COR)
5. 11-Deoxycortisol (11DOF)
6. Androstenedione (A)
7. 11-Deoxycorticosterone (DOC)
8. Testosterone (T)
9. 17OH-Progesterone (17OHProg)
10. Dehydroepiandrosterone (DHEA)
11. Progesterone (Prog)

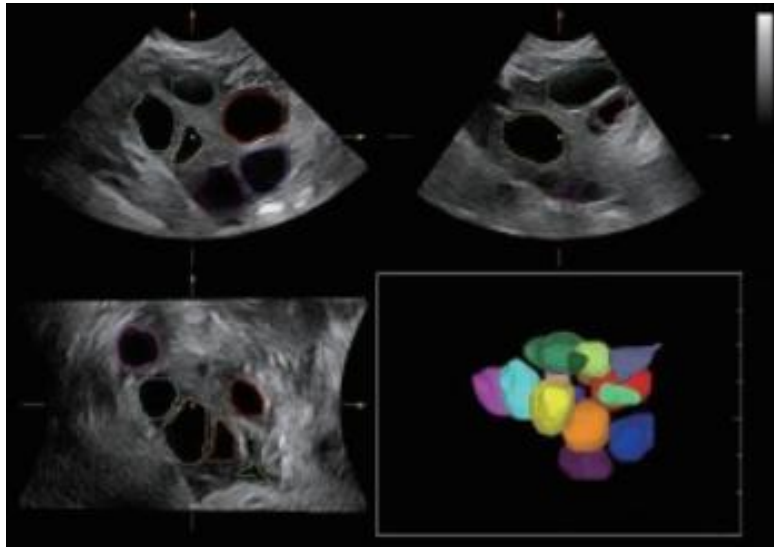


Ecografia Transvaginale

Valutazione 3D e *software* dedicato alla conta follicolare

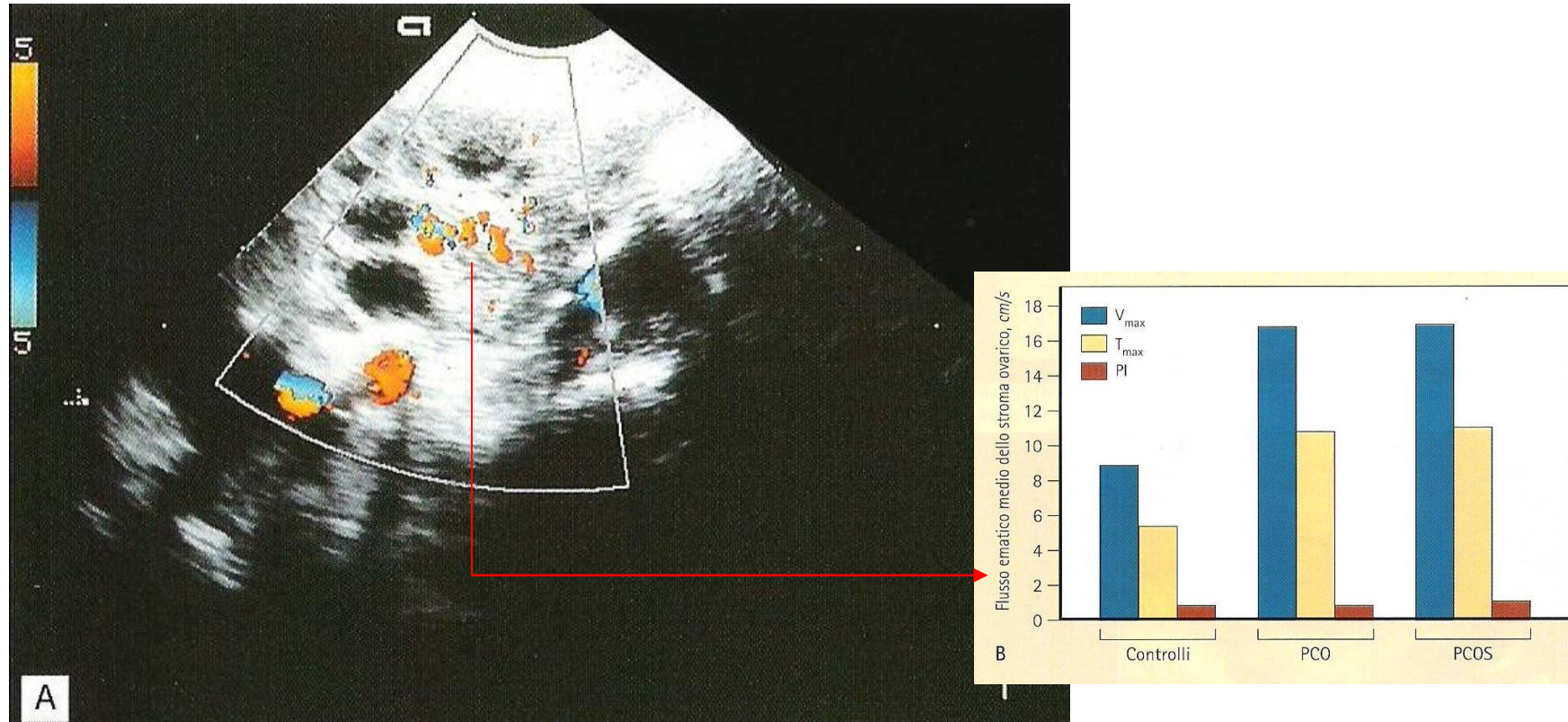


Valutazione 3D e *software* dedicato alla conta follicolare



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 (T_{max}) senza grossolane variazioni nella resistenza.