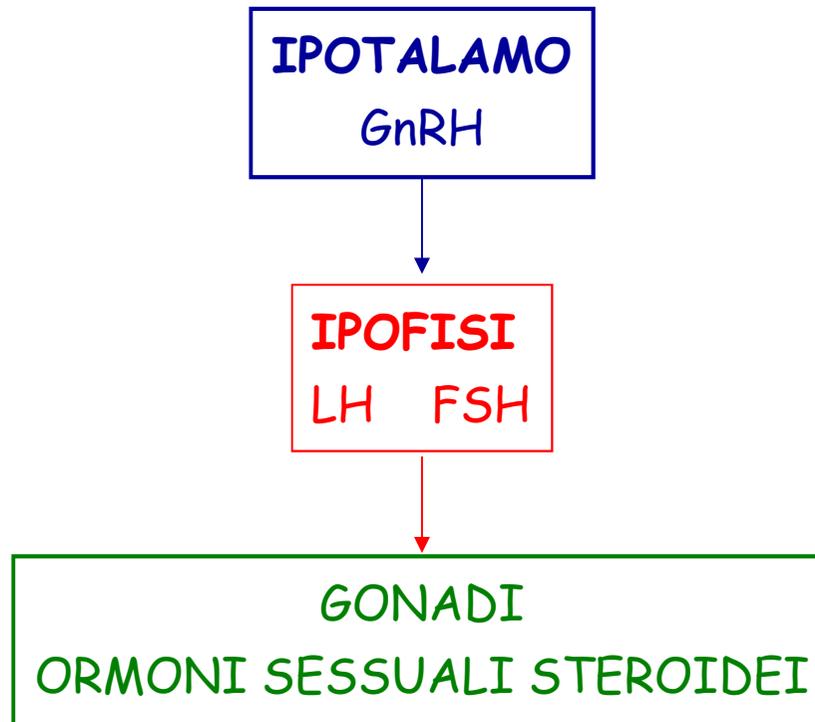


FISIOPATOLOGIA E NEUROREGOLAZIONE DELL'ASSE IPOTALAMO - IPOFISI - GONADI

- Richiami anatomico-fisiologici
- Funzionamento dell'asse
- Principali patologie dell'asse

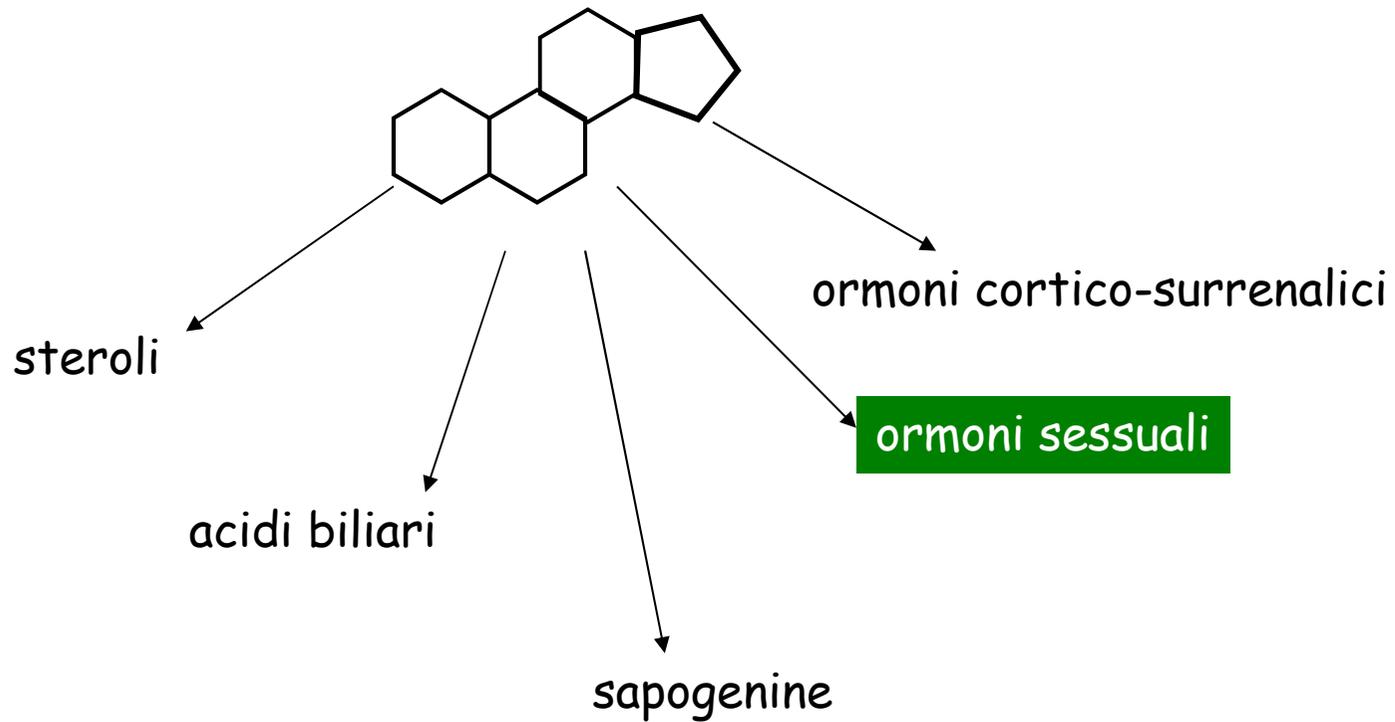
- Richiami anatomo-fisiologici



Androgeni
Estrogeni
Progesterone

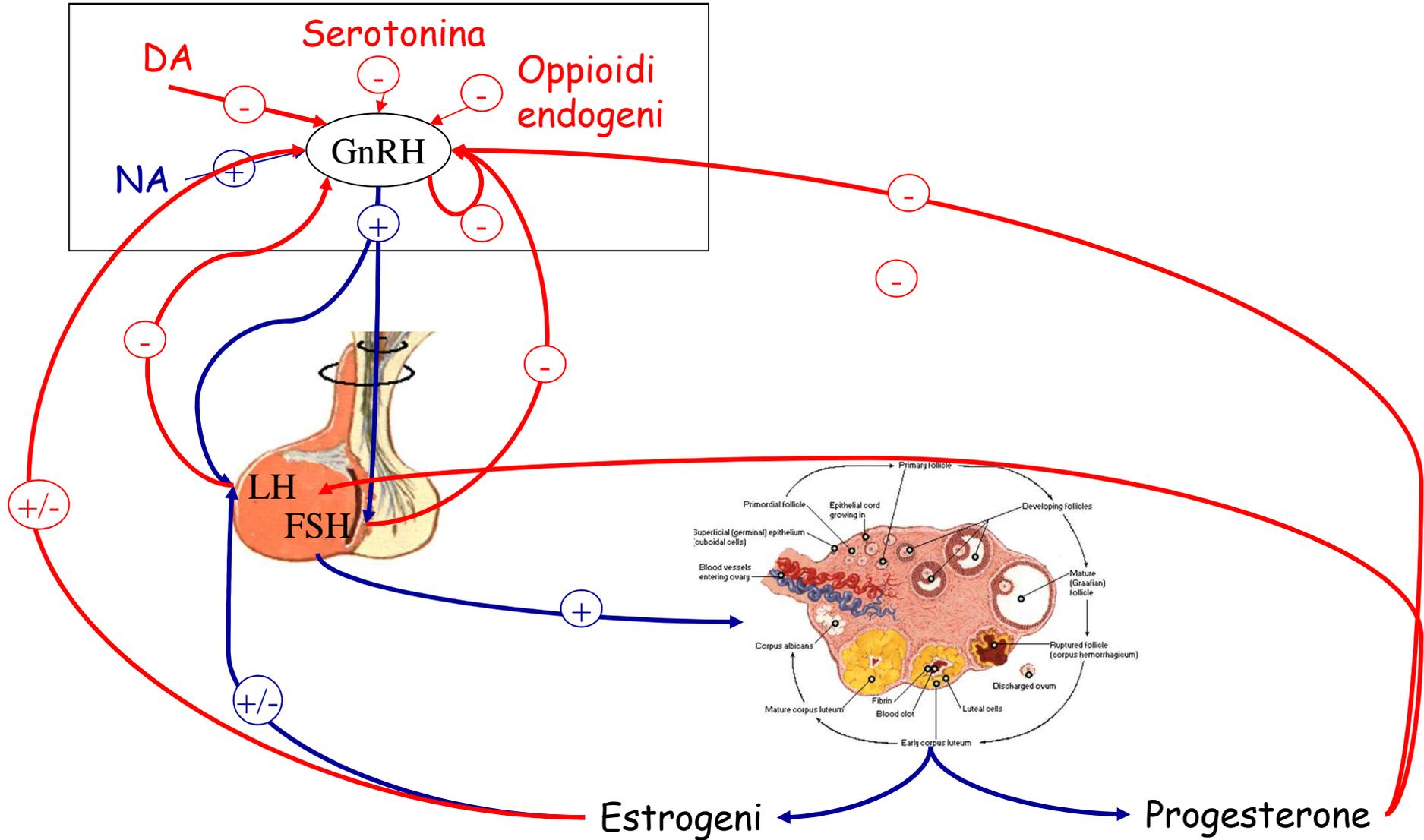
Steroidi

gruppo di sostanze naturali e artificiali caratterizzate da una struttura costituita da quattro anelli idrocarburici condensati (ciclo pentano-peridrofenantrene)



• Richiami anatomo-fisiologici

IPOTALAMO



GnRH: ormone di rilascio delle gonadotropine, peptide ipotalamico di 10 AA, prodotto nell'area preottico-mediale e nel nucleo arcuato in modo discontinuo. Stimola la secrezione ipofisaria di LH

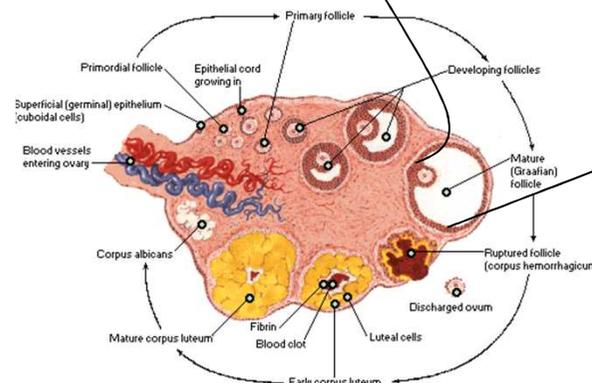
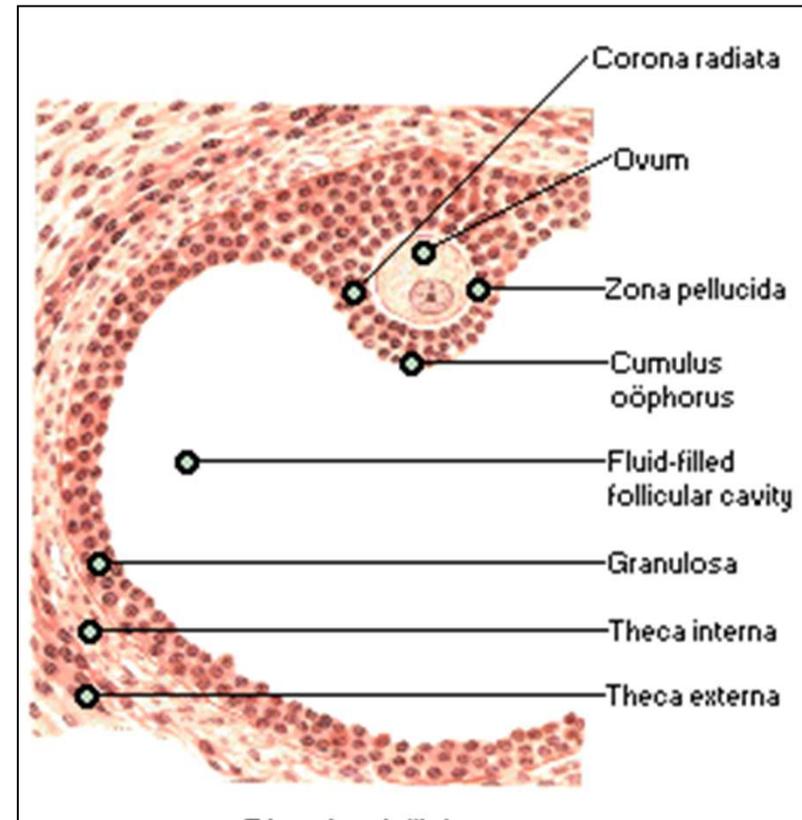
LH: **ormone luteotropo**, glicoproteina di 28 kDa prodotta dalle cellule gonadotrope dell'ipofisi in modo pulsatile. Ha t/2 di 30 min, con picchi ogni 60 - 90 min. Controlla la produzione di estrogeni da parte delle **cellule ovariche**. Tramite feed-back negativo il progesterone riduce la frequenza dei picchi di LH, mentre gli estrogeni ne riducono l'ampiezza. Determina la rottura del follicolo maturo e quindi l'ovulazione. Induce la luteinizzazione delle cellule della granulosa ed ha azione trofica sul corpo luteo

FSH: **ormone follicolo-stimolante**, glicoproteina di 33 kDa prodotta dalle cellule gonadotrope dell'ipofisi in modo pulsatile. Ha t/2 di 3 ore. Stimola la moltiplicazione delle cellule della granulosa e la loro attività aromatasica

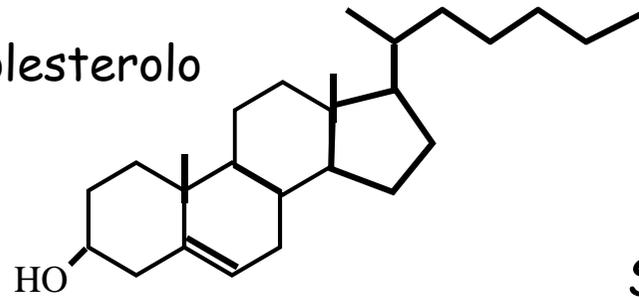
Follicoli ovarici: unità funzionali ovariche, contenenti ciascuna un ovocita, cellule della granulosa e cellule tecali

Cellule tecali: circondano le cellule della granulosa in strati concentrici. Producono gli androgeni ovarici (androstenedione, DEA, testosterone) ed il progesterone

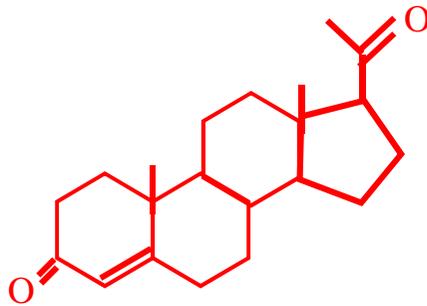
Cellule della granulosa: circondano gli oociti. Producono progesterone. Trasformano gli androgeni prodotti dalle cellule della teca in estrogeni



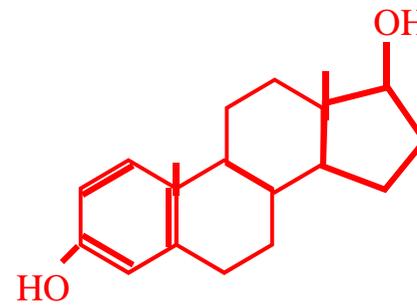
Colesterolo



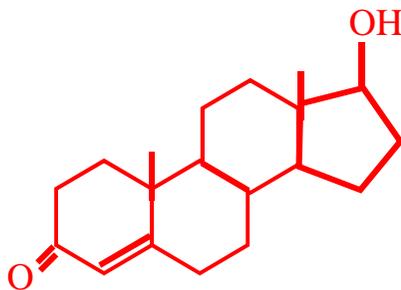
Steroidi sessuali



Progesterone

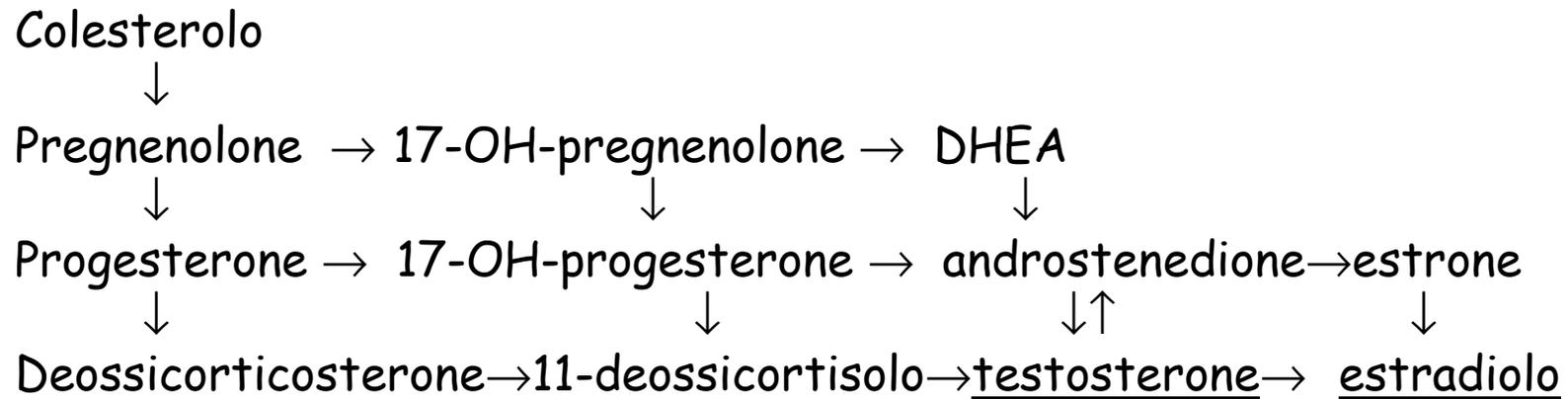


Estradiolo



Testosterone

OVAIO



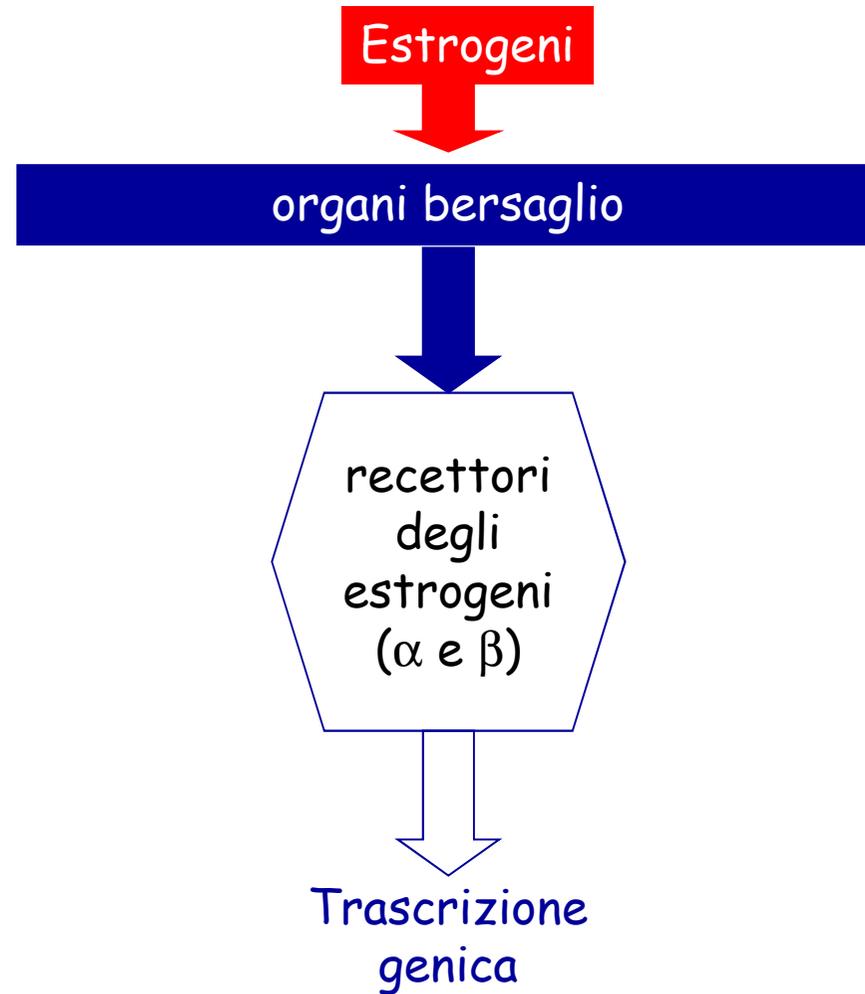
Oltre agli estrogeni ed al progesterone, l'ovaio produce potenti androgeni (testosterone, DHT, androstenedione, Δ^5 -androstenediolo, DEA), responsabili dell'accrescimento del sistema pilifero, importanti anche per la libido.

OVAIO

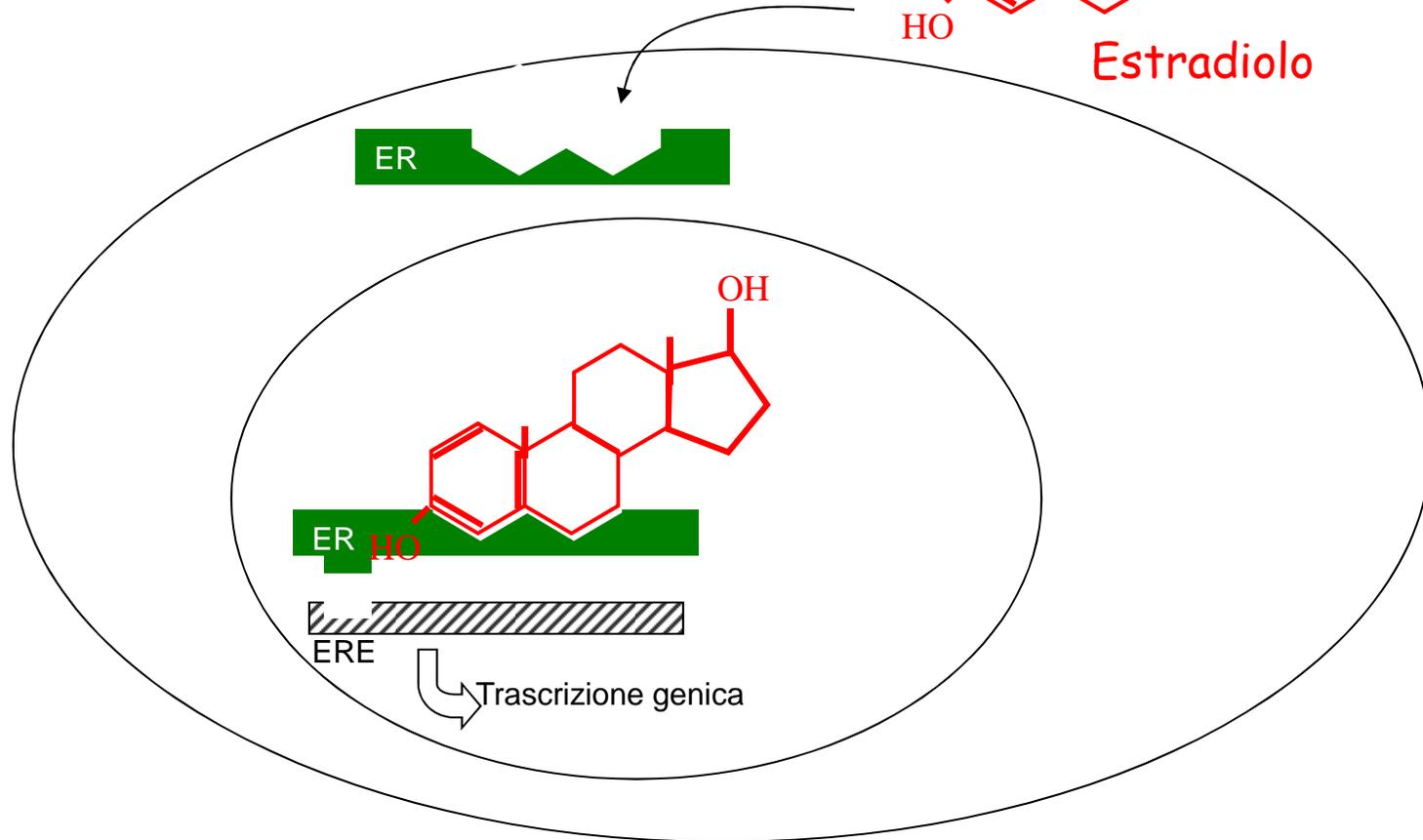
Ormoni peptidici ovarici

- **IGF-I** = prodotta dalle cellule della granulosa in risposta all'FSH; stimola l'aromatasi, favorisce la proliferazione delle cellule della granulosa; potenzia le azioni dell'LH
- **relaxina** = sintetizzata dal corpo luteo dopo stimolo con HCG, modifica le proprietà meccaniche dei tessuti, stimola la sintesi di glicogeno e la ritenzione idrica nell'endometrio, di cui stimola la crescita durante la gravidanza.
- **Inibina** = glicoproteina che inibisce la secrezione di gonadotropine
- **Follistatina** = peptide che inibisce la secrezione di FSH

L'estradiolo circola legato alla SHBG ed all'albumina;
il progesterone si lega di più alla CBG



AZIONI DEGLI ESTROGENI



CICLO MESTRUALE

Definizione: serie coordinata di eventi ormonali e morfologici che conducono all'ovulazione e preparano l'endometrio per l'impianto dell'ovulo fecondato

Durata media : 25 - 35 giorni, diviso in 4 fasi

1) **flusso mestruale** (4 - 5 gg) = se non si instaura la gravidanza → esaurimento del corpo luteo → crollo dei livelli di estrogeni e progesterone → sfaldamento della mucosa uterina con necrosi endometriale → emorragia

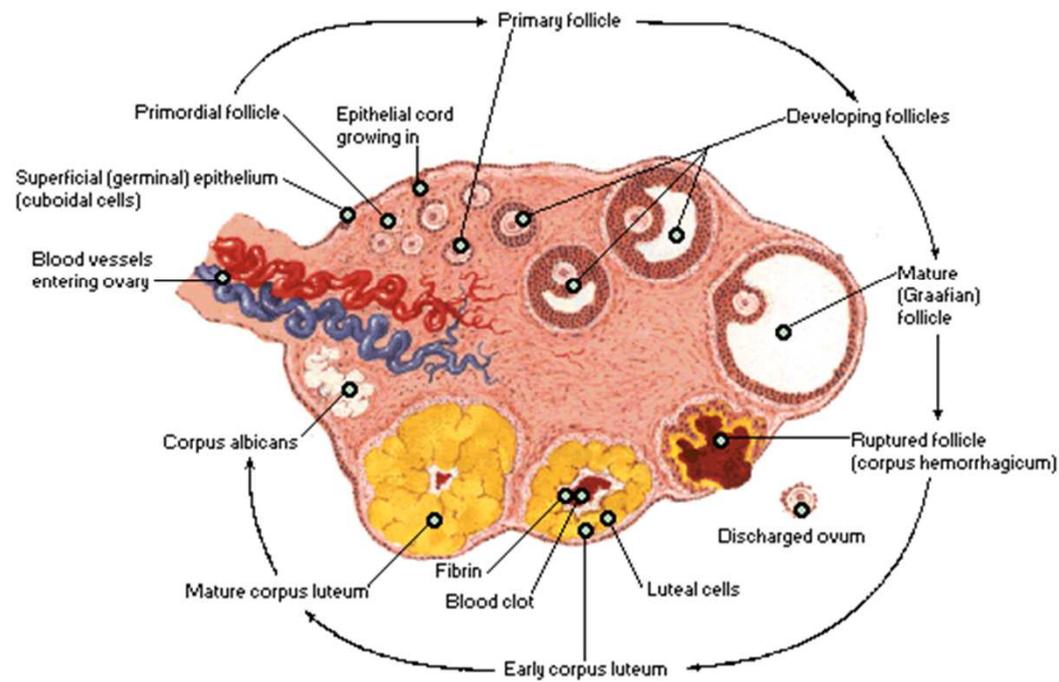
2) **fase follicolare** = fase proliferativa dell'endometrio (10 - 16 gg); l'FSH stimola la maturazione del follicolo dominante → secrezione di estrogeni → lo strato superficiale delle cellule epiteliali endometriali e lo strato intermedio proliferano ricostituendo la struttura ghiandolare dell'endometrio. Il muco cervicale è chiaro ed elastico.

3) **fase ovulatoria** (36 ore) = picco di LH ed FSH con scoppio del follicolo di Graaf e liberazione dell'ovocita.

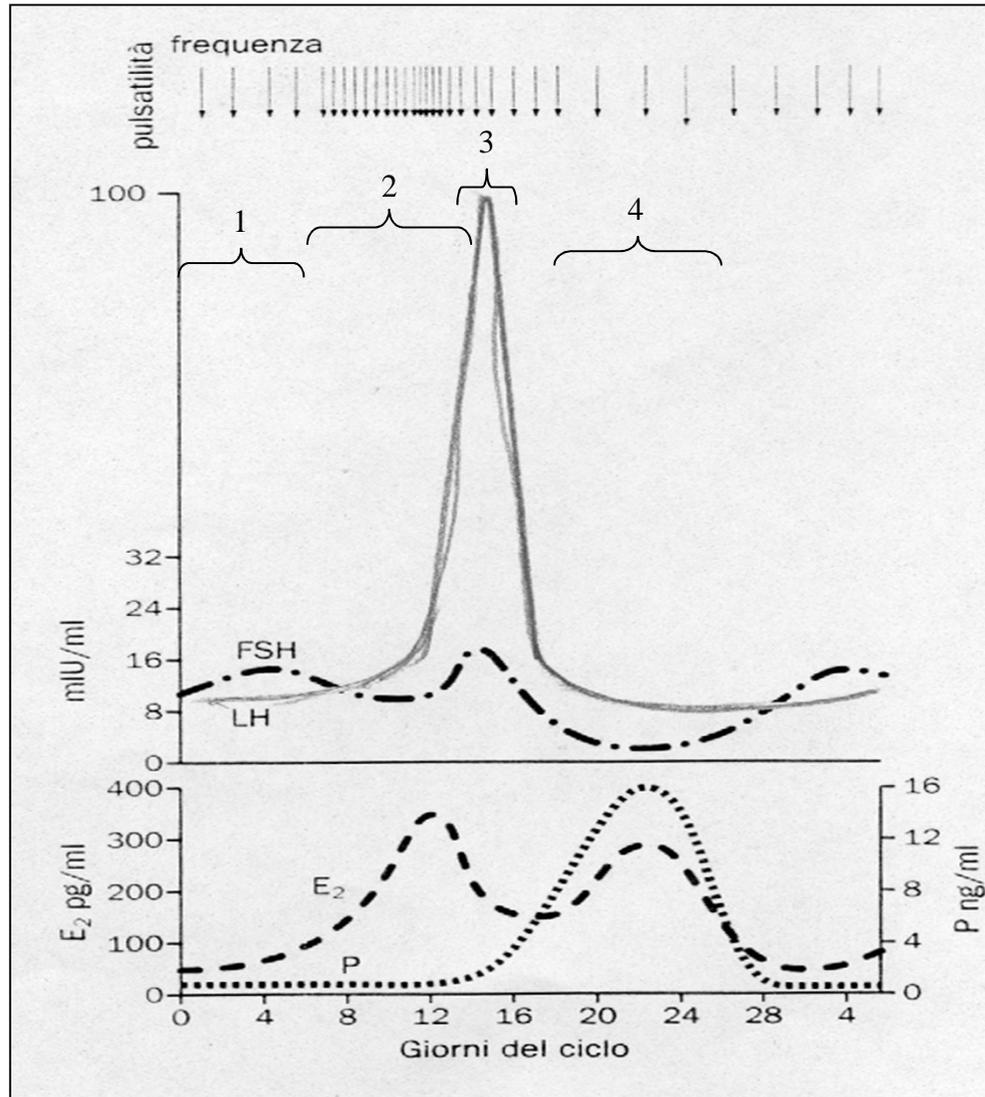
4) **fase luteinica** = fase secretiva dell'endometrio (14 gg); formazione del corpo luteo → secrezione di progesterone → le ghiandole endometriali sono in piena attività e riccamente vascolarizzate. Il muco cervicale è denso.

CICLO MESTRUALE

Stages of Ovum and Follicle



CICLO MESTRUALE



AZIONI CLINICHE DEGLI ESTROGENI

- Regolano la maturazione dell'apparato genitale femminile e delle caratteristiche sessuali secondarie
- Stimolano lo sviluppo stromale della mammella
- Inducono un'accelerazione della fase di accrescimento osseo e chiusura delle cartilagini di coniugazione delle ossa lunghe
- Determinano un feed-back negativo su LH ed FSH, eccetto che in fase follicolare tardiva, dove gli estrogeni stimolano il picco di LH
- Inducono e mantengono le caratteristiche sessuali femminili
- Garantiscono la possibilità di fecondazione e gravidanza

AZIONI CLINICHE DEGLI ESTROGENI

- Modulano la distribuzione del grasso corporeo
- Promuovono il mantenimento della massa ossea
- Stimolano la sintesi epatica di numerosi enzimi e proteine (SHBG, angiotensinogeno)
- Stimolano la sintesi di trigliceridi ed un aumento delle HDL
- Stimolano la libido
- Inducono l'uscita di fluidi negli spazi extravascolari → edemi
- Proteggono le pareti vascolari dal danno aterosclerotico
- Favoriscono la lipolisi nel tessuto muscolare ed adiposo

AZIONI CLINICHE DEL PROGESTERONE

- Stimola lo sviluppo ghiandolare della mammella
- Stimola l'attività secretiva dell'endometrio, inibisce la contrattilità uterina, aumenta la viscosità del muco cervicale
- Ha azione anti-androgena a livello della cute
- Ha azione anti-estrogenica (blocca la sintesi di ER e promuove la trasformazione di estradiolo in estrone)
- Induce una lieve insulino-resistenza
- Aumenta la temperatura corporea
- Induce un aumento della sensibilità dei centri respiratori alla $p\text{CO}_2$

PATOLOGIE DELL'ASSE

AMENORREA: assenza di cicli mestruali per almeno 6 mesi

Primaria: mancata comparsa del menarca

Secondaria: scomparsa delle mestruazioni dopo menarca normale

Cause: anomalie del tratto urogenitale

insufficienza ovarica (ipogonadismo ipergonadotropo)

deficit ipofisario e/o ipotalamico (ipogonadismo ipogonadotropo)

PATOLOGIE DELL'ASSE

AMENORREE PRIMARIE:

Bassa statura, assenza di sviluppo puberale

Disgenesie gonadiche; sindrome di Turner (XO) con o senza mosaicismo; anomalie del cromosoma X; ipopituitarismo; disfunzione ipotalamo-ipofisaria idiomatica o secondaria a chirurgia, radioterapia, trauma, neoplasia

Statura normale, con sviluppo puberale minimo o assente

Ipogonadismo ipogonadotropo (Sdr. Di Kallmann) idiopatico o da lesioni organiche; pubertà ritardata idiopatica; carenze nutrizionali, malattie sistemiche, eccessivo stress fisico

Statura normale, con sviluppo puberale normale

Con adrenarca: anomalie dei derivati dai dotti di Muller

Senza adrenarca: femminilizzazione testicolare (resistenza periferica agli androgeni)

PATOLOGIE DELL'ASSE

AMENORREE SECONDARIE:

Fisiologiche: gravidanza; allattamento; menopausa

Prematuro deficit della funzione ovarica : Congenito o Acquisito

Iperprolattinemia e/o galattorrea

Modificazioni del peso corporeo associate ad esercizio fisico

Sdr. dell'ovaio policistico

Condizioni rare (sinechie uterine, deficit ipofisario, sdr della sella vuota)

IPOGONADISMO

Quadro clinico

- vampate di calore
- insonnia
- secchezza vaginale
- impoverimento del tessuto mammario
- calo della libido
- oligo-amenorrea
- aborti spontanei
- diminuita densità ossea