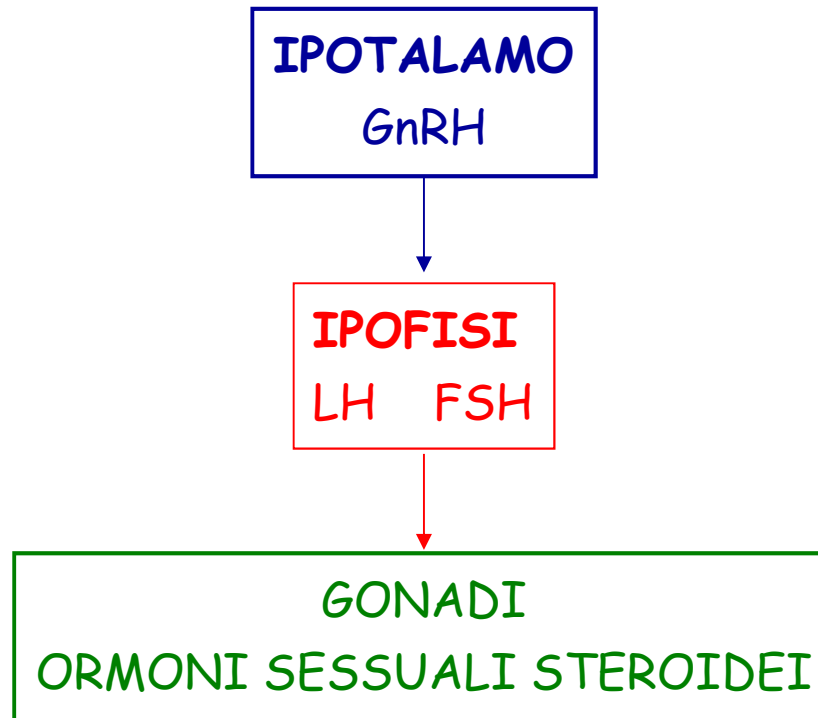


# FISIOPATOLOGIA E NEUROREGOLAZIONE DELL'ASSE IPOTALAMO - IPOFISI - GONADI

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

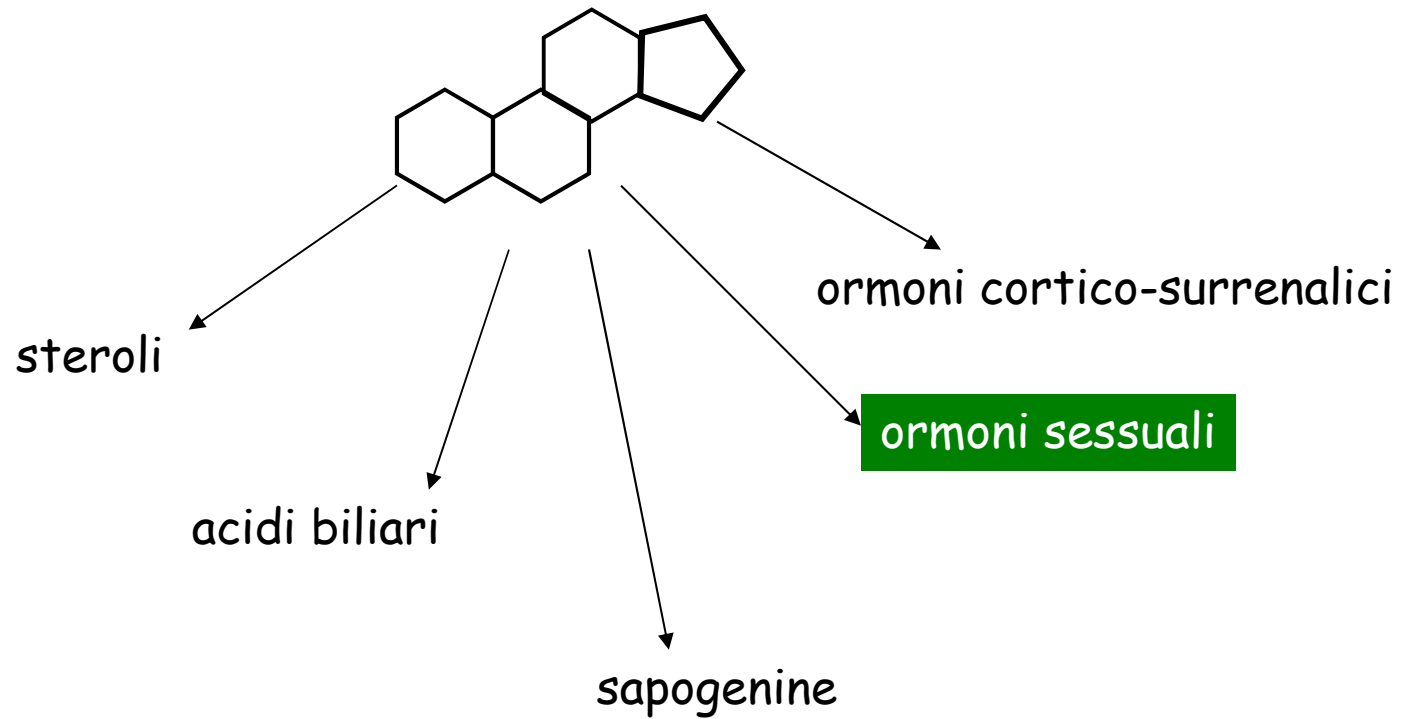
- Richiami anatomo-fisiologici



Androgeni  
Estrogeni  
Progesterone

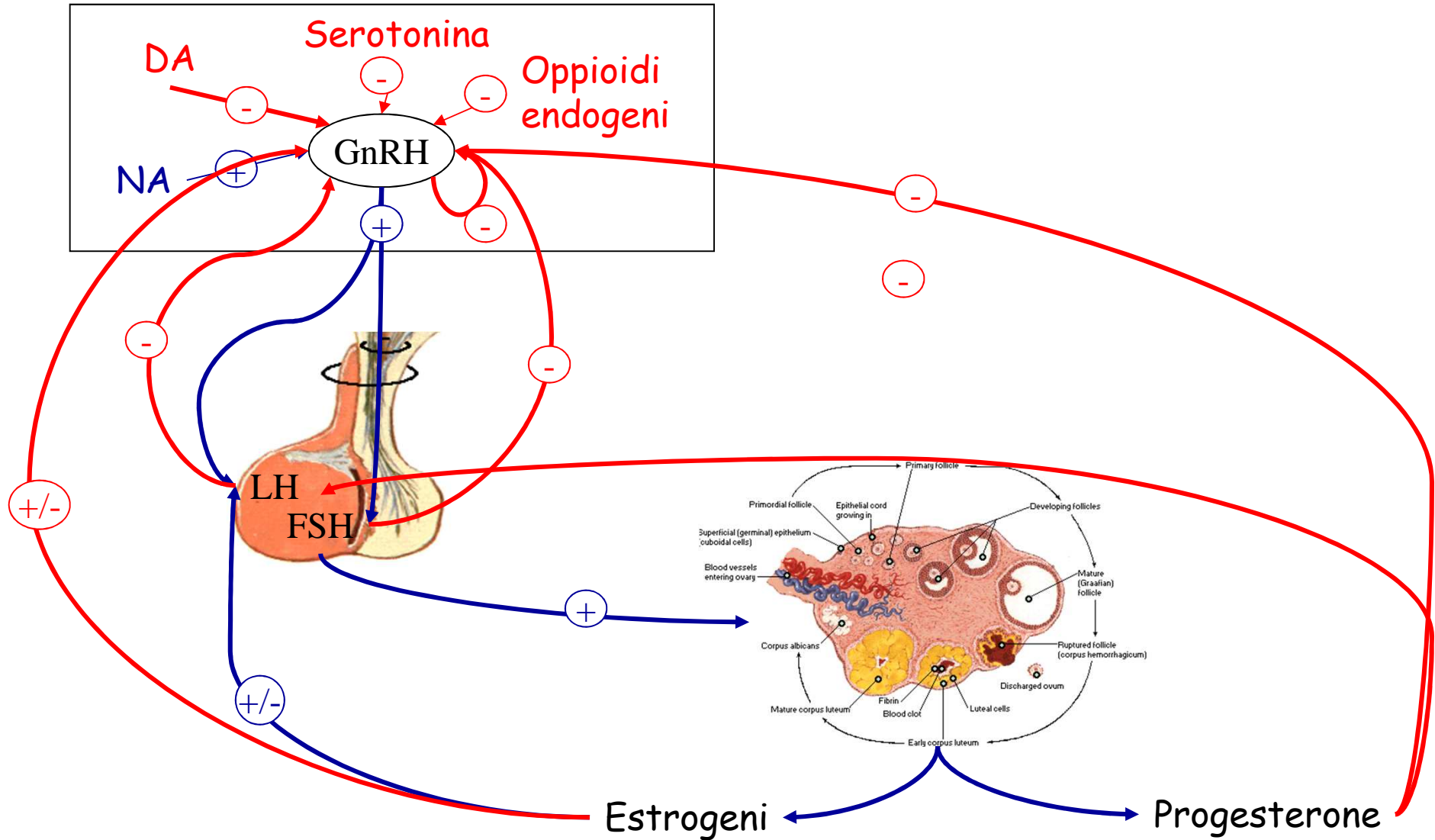
## Steroidi

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



• Richiami anatomico-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

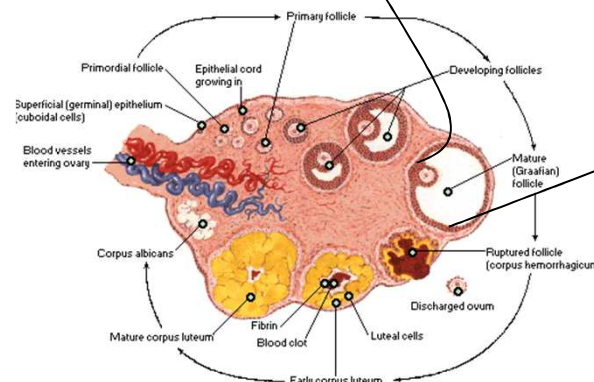
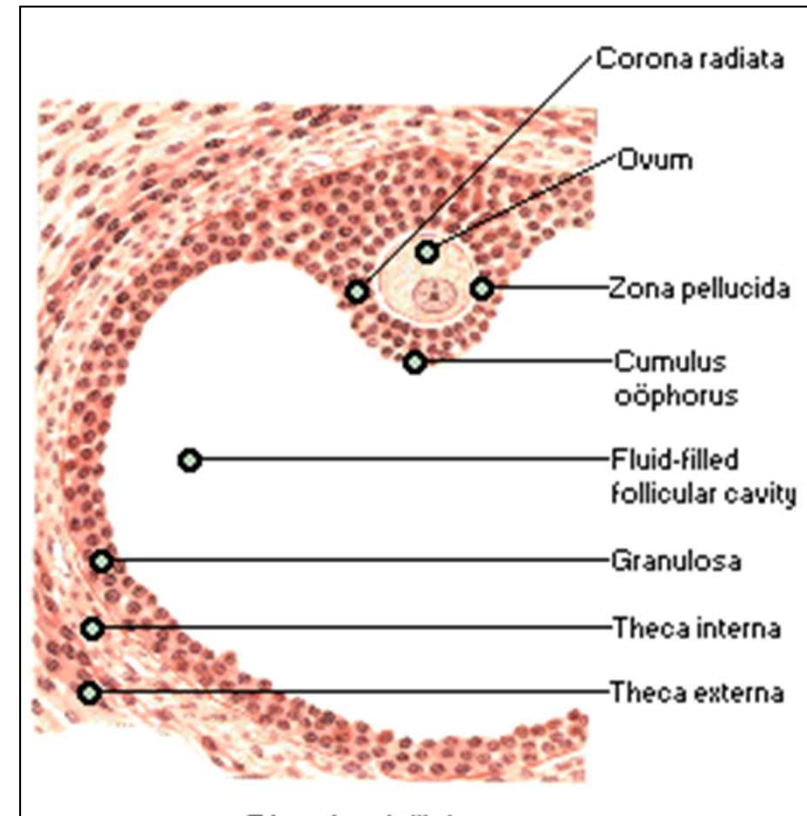
LH: **ormone luteotropo**, glicoproteina di 28 kDa prodotta dalle cellule gonadotrope dell'ipofisi in modo pulsatile. Ha t/2 di 30 min, con picchi ogni 60 - 90 min. Controlla la produzione di estrogeni da parte delle **cellule ovariche**. Tramite feed-back negativo il progesterone riduce la frequenza 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

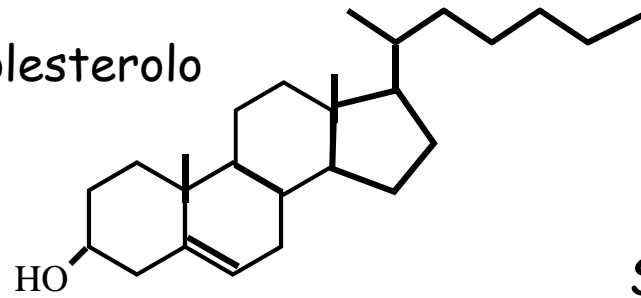
Follicoli ovarici: unità funzionali ovariche, contenenti ciascuna un ovocita, cellule della granulosa e cellule tecali

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

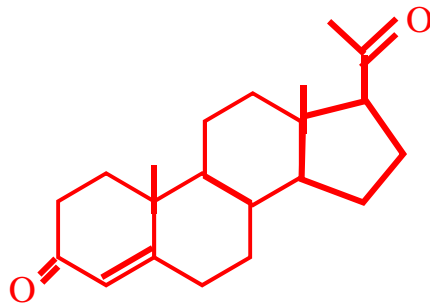
Cellule della granulosa: circondano gli oociti. Producono progesterone. Trasformano gli androgeni prodotti dalle cellule della teca in estrogeni



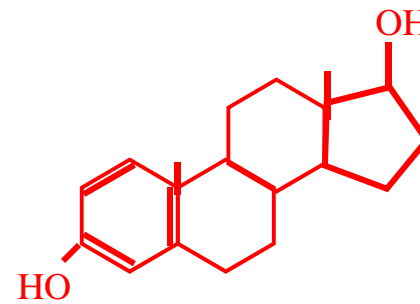
Colesterolo



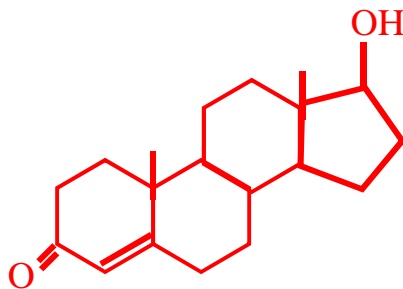
Steroidi sessuali



Progesterone

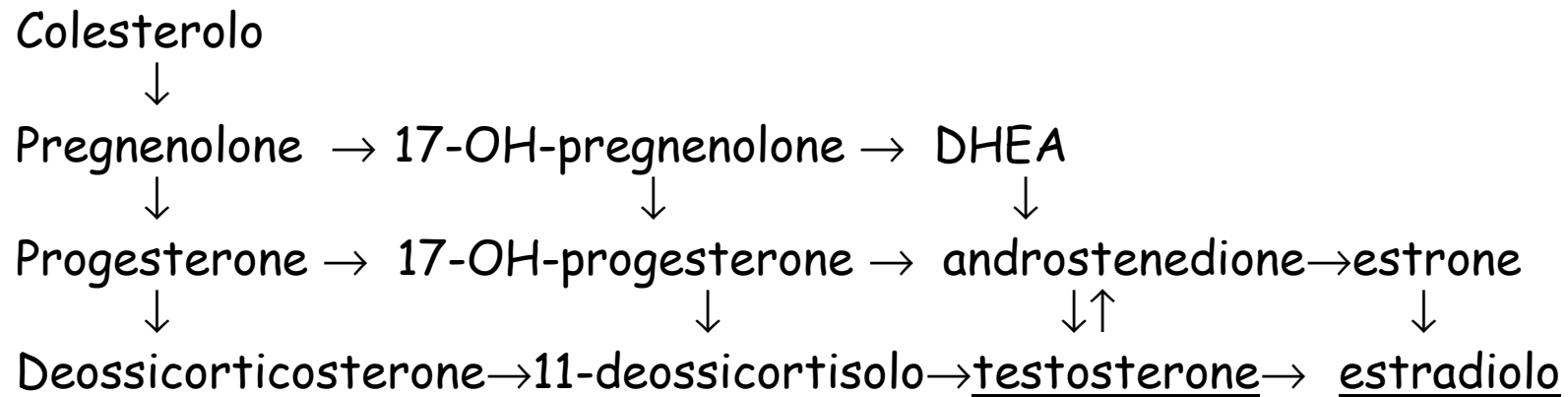


Estradiolo



Testosterone

## OVAIO



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

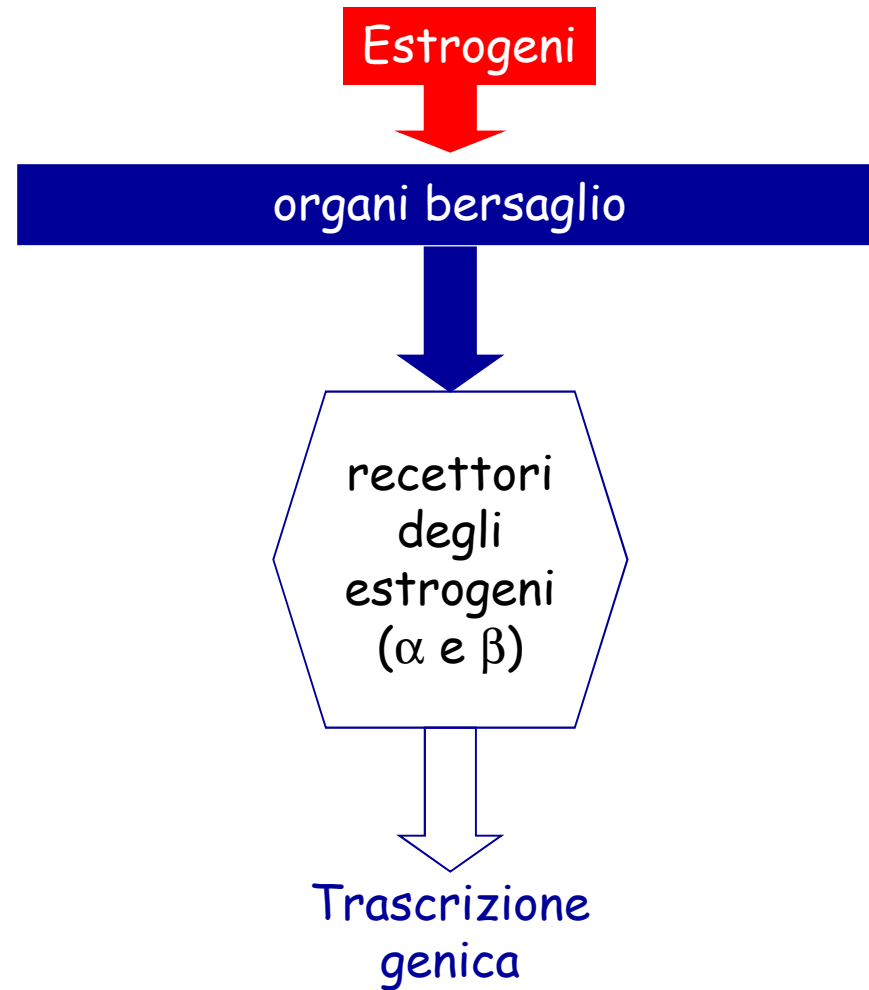


## OVAIO

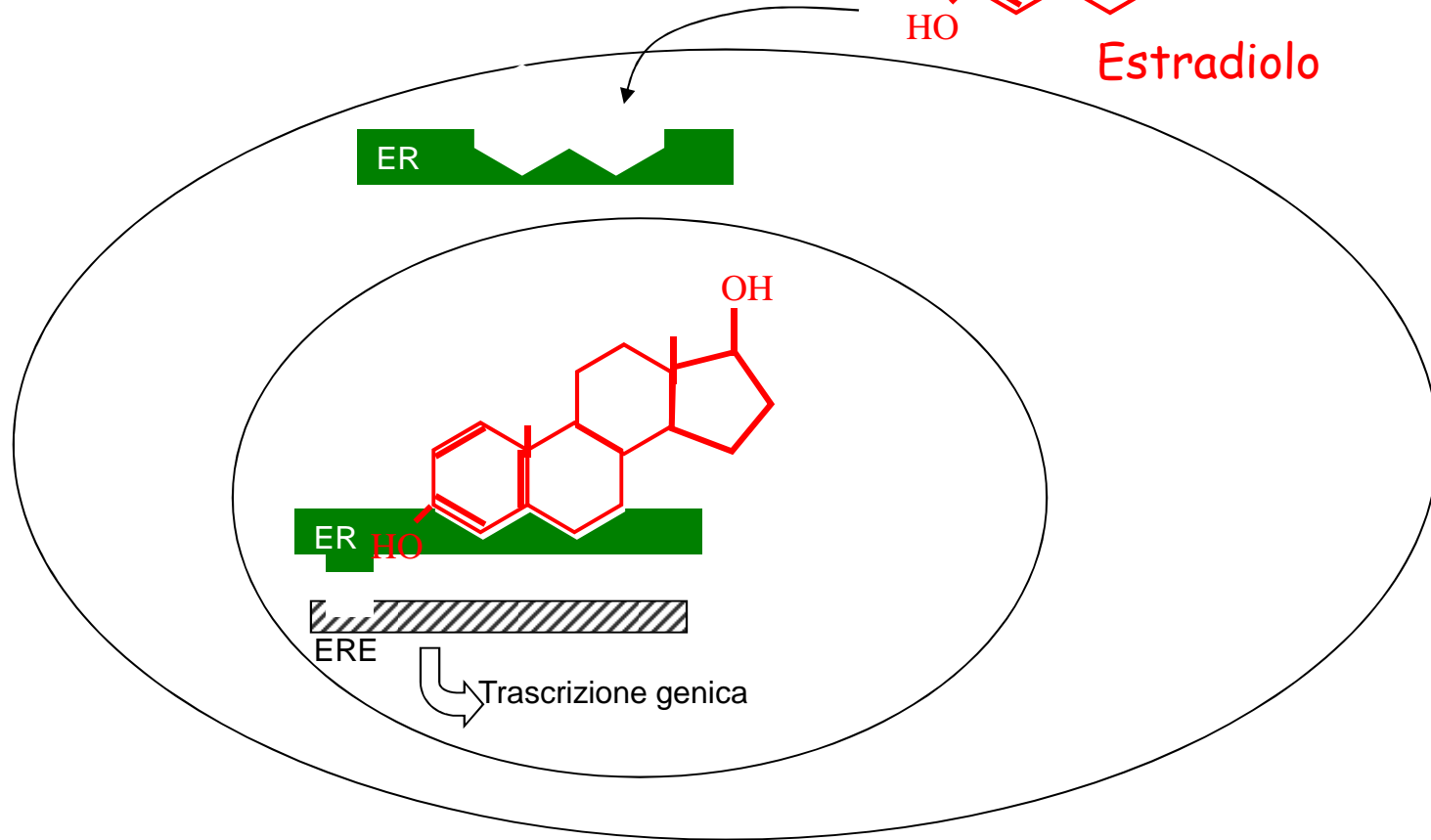
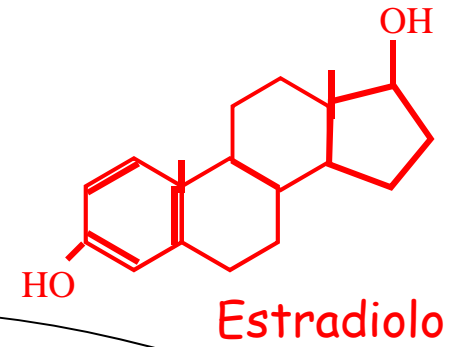
### Ormoni peptidici ovarici

- **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

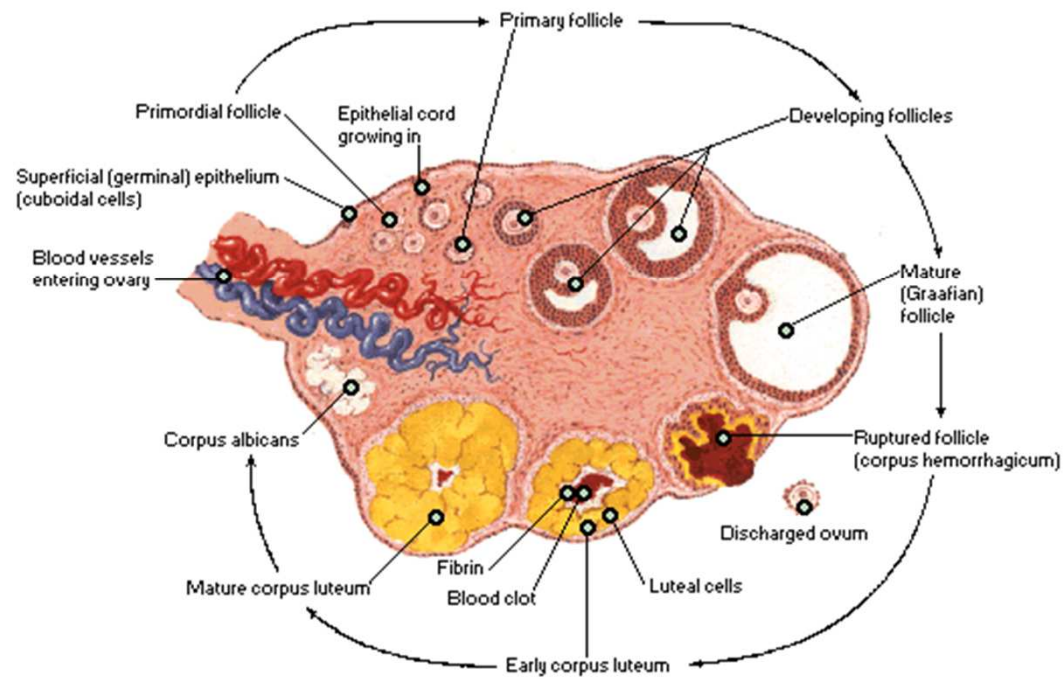
2) **fase follicolare** = fase proliferativa dell'endometrio (10 - 16 gg); l'FSH stimola la maturazione del follicolo dominante → secrezione di estrogeni → lo strato superficiale delle cellule epiteliali endometriali e lo strato intermedio proliferano ricostituendo la struttura ghiandolare dell'endometrio.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

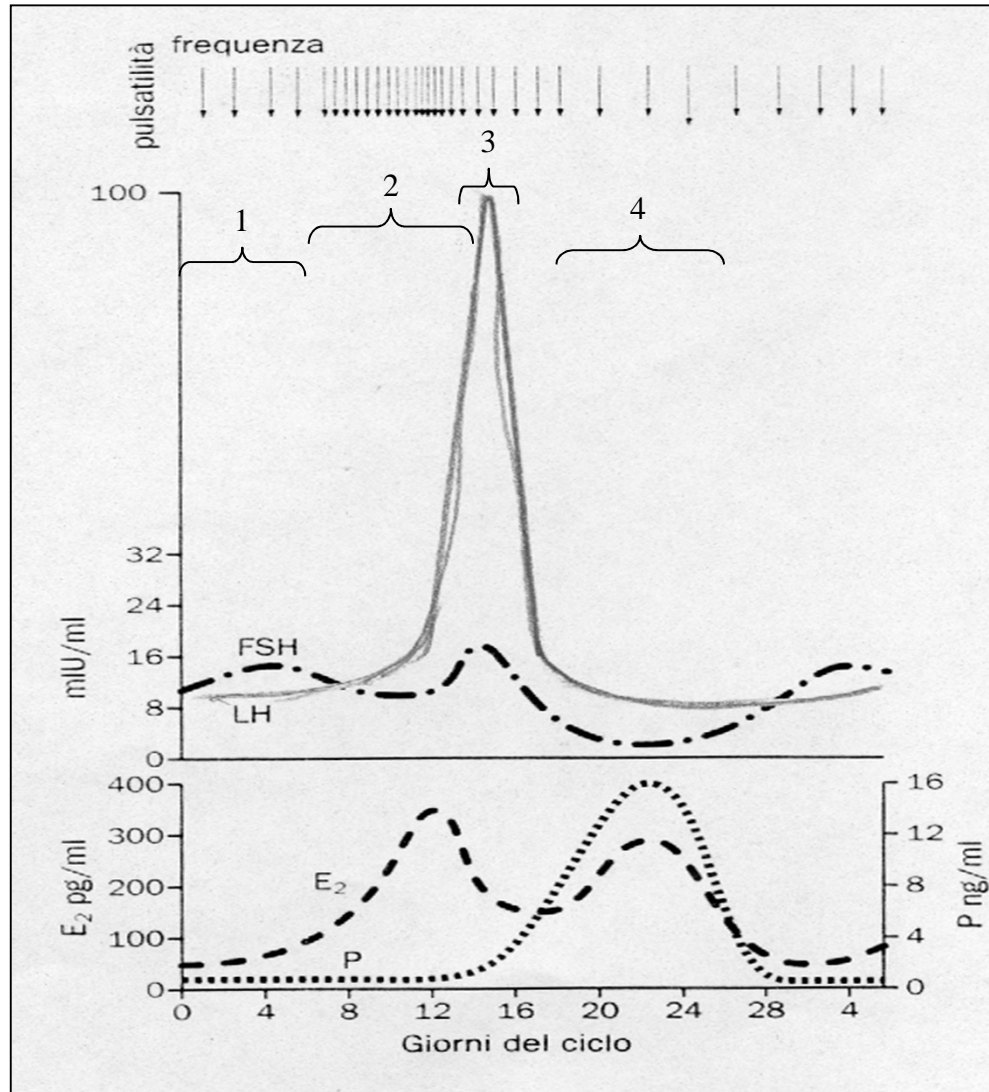
4) **fase luteinica** = fase secretiva dell'endometrio (14 gg); formazione del corpo luteo → secrezione di progesterone → le ghiandole endometriali sono in piena attività e riccamente vascolarizzate. Il muco cervicale è denso.

# 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