

Patologia dell'Ovaio

Definizione del ciclo mestruale: è necessario sapere nozioni base dell'asse Ipotalamo-Ipofisario, in questo caso l'organo bersaglio è l'ovaio.

Il ciclo mestruale è espressione della funzione riproduttiva della donna ed è una funzione ciclica, e si ha la maturazione di solito di un follicolo, dico di solito xkè si possono avere anche ovulazioni di più follicoli; c'è anche una ciclicità nello sfaldamento.

Le mestruazioni durano 4-5 gg; la *fase follicolare* (fasi follicolari che possono essere anche sfalsate) che porta a maturazione il follicolo dura 10-16gg; la *fase ovulatoria* dura un giorno e mezzo, che probabilmente è il periodo completo di espulsione dell'ovulo, ma in realtà l' evento di espulsione dura 2 ore. Segue la *fase luteinica*, che è la fase di sfaldamento che segue all'espulsione di un ovulo.

Grafico composto: secrezione FSH e LH – e secrezione di estrogeni e progesterone.

Fisiologicamente avviene:

- FSH ha dei movimenti modesti, non ha mai dei picchi elevati si mantiene sempre in una secrezione molto bassa, quando andiamo a dosare FSH ed è alto, sicuramente è una condizione patologica; c'è un incremento relativo della sua secrezione intorno alla 4 giornata, e c'è un secondo incremento intorno alla 30 giornata.
- LH ha un aumento impressionante intorno al 14 giorno del ciclo, perchè parte da un livello basale di circa 8mU/ml ed arriva a 100mU/ml, c'è un incremento di 12 volte. Questo incremento è cruciale e avviene durante il periodo ovulatorio, anche qui se misuriamo LH e non notiamo il picco è patologico, se invece il picco si trova in altri momenti è altrettanto patologico.
- Estrogeno e Progesterone: Questi 2 ormoni hanno andamento ciclico, perché gli Estrogeni hanno due picchi a montagna intorno alla 12 e 22esima giornata, il progesterone ha un unico picco molto largo con epicentro in 22esima giornata, il picco del Progesterone e il secondo picco degli estr. coincidono, queste specifiche si riferiscono ad un ciclo normale di 28 gg e senza condizioni di assoluta fisiologia di secrezione.

D: Alla domanda per dosare gli ormoni rappresentativi del ciclo ovarico mi basta una misurazione ?due misurazioni? Assolutamente NO come minimo necessitano 4 misurazioni, nei giorni: 4-12-14-22, come minimo!!!!E' una diagnostica laboriosa, anche xchè spesso per questi pazienti un mese non basta x fare la diagnosi. Di solito una diagnosi benigna richiede dosaggi ormonali ripetuti nel tempo, una diagnosi maligna si effettua molto + rapidamente.

Figura Asse Ipotalamo-Ipofisario. Ipofisi Anteriore è quella che contribuisce a quest'asse. Eminenza mediana che è responsabile del rapporto tra Ipotalamo e ipofisi ant., e questi rapporti sono responsabili della secrezione sia di gonadotropine sia di estr. e prog.

D: Follicologenesi: L'ovaio è composto da diversi elementi cellulari l'elemento riproduttivo per eccellenza è il follicolo primordiale, ed il tessuto ovarico è prevalentemente formato da follicoli primordiali. Alla fine della pubertà (che è a 16 anni per il meccanismo dell'asse ipotalamo-ipofisario) ci sono 400.000 follicoli, (D: sono ancora primordiali?) di questi c'è una piccolissima quota di follicoli primordiali, intorno al 5-6%, gli altri sono follicoli propriamente detti che si possono avviare al processo maturativo durante il ciclo mestruale. Se fotografiamo la situazione a 14 anni avremo il 15-20% di foll. Primordiali a 12 anni il 50%.

D.: Cos'è il ciclo ovarico? Il ciclo ovarico è espressione di una componente del ciclo mestruale.

400 Follicoli si avviano alla maturazione ad ogni ciclo ovarico, il che significa che il sistema è scarsamente efficiente se pensiamo che si avviano 400 follicoli x averne 1 a maturazione; questa scarsa efficienza spiega perché la donna ne ha 400.000, cioè c'è una quantità abnorme di follicoli per la necessità effettiva, se pensiamo che una donna dai 14 ai 54 può avere circa 480 ovulazioni (12x40), o cicli mestruali.

La quantità di follicoli è in incredibile eccesso. Il sistema perde efficienza con il passare del tempo, forse a 18 anni + di 400 follicoli si avviano a maturazione, mentre nella 47enni è tanto se se ne avviano una cinquantina, queste sono evidenze anatomo-patologiche su donne decedute x incidenti stradali.

Durante l'ovulazione si completa la prima parte della maturazione dell'ovulo, solo se questo viene fecondato si completa la seconda fase maturativa.

Diapositiva: E' un taglio dell' ovaio, cosa osservo?: in tutte le fasi del ciclo mi trovo tutte le fasi contemporaneamente attive, perciò trovo: lo stroma di tessuto connettivo di sostegno, qualche follicolo primordiale, il follicolo primario che si avvia verso sua maturazione, evoluzione follicolo terziario, follicolo in fase di espulsione ovocita (anche se mi trovo in quinta giornata), corpo luteo e prodotti successivi fino al corpo albicans, è una situazione dinamica e contemporanea.

"In ogni momento tutte le fasi sono coesistenti"

R: se ci sono + follicoli a maturazione si può avere concepimento anche durante la mestruazione.

Il che significa Se ho ovulazione in 5 giornata, il concepimento può avvenire. Invece se c'è ovulazione in 24esima giornata, e la fecondazione in 25esima, poi ho la mestruazione in 28esima, e il prodotto del concepimento ha difficoltà ad attecchire, in un rapporto di 1:2, perché se la mestruazione è molto veloce tipo tre giorni si impianta ugualmente, e c'è proprio una letteratura di questi casi.

Valutazione morfo-funzionale dell'ovaio.

Quando non c'era la possibilità di dosare gli ormoni, si ricorreva ad altri **metodi**:

1. la valutazione della densità muco-cervicale, e si metteva sul vetrino il muco, a seconda della capacità di ramificazione che avveniva a forma felce, si ipotizzava la capacità secretoria estrogenica della donna, maggiore era la capacità di ramificazione maggiore era l'efficienza del sistema estrogenico.(spinnbarkeit)
2. Temperatura basale, riguarda donne molto precise che hanno forte consapevolezza di se, perché durante l'ovulazione si ha un aumento della temperatura di pochi(2-3) decimi misurabile con termometro a cristalli liquidi (che ha un errore del 10%).
3. Citologia vaginale che è in disuso.

Studio Ormonale Dinamico

Si fa accanto allo studio delle gonadotropine e ormoni, ed è estremamente importante:

(3. Map-test, ma è in disuso)

1. Test al GNRH, che valuta la riserva ipofisaria di gonadotropine, cioè la funzionalità dell'ipofisi, somministrando GNRH e se c'è una risposta di incremento di gonadotropine significa che l'ipofisi è reattiva, si fa per escludere patologie a carico dell'ipofisi.
2. Test al Clomifene. Il clomifene ha la capacità di bloccare la bioattività di estrogeni circolanti, e quindi di riflesso fisiologicamente salgono i livelli di gonadotropine, (che servono a stimolare la produzione di estrogeni) l'info che così ne ricavo è sulla capacità ipofisaria di rispondere ad uno stimolo periferico, cioè il blocco degli estrogeni.

Indagini strumentali di primo livello: per tutte le patologie ovariche, accoppio perciò l'ecografia ovarica.

Prima di parlare di amenorree consideriamo le Alterazioni del ciclo mestruale che sono:

- 1. *Variazioni quantitative del flusso*: sono variazioni soggettive che la donna riporta non esiste una quantità oggettiva.

- 2. *Patologie x asincronismo delle periodicità mestruali*: sono variazioni della regolarità che possono essere o degli allungamenti o degli accorciamenti della lunghezza del ciclo.

Parliamo di quadri di maturità della donna, e non di periodi in prossimità dell'adolescenza o quello che precede o va oltre la menopausa, perchè è frequente che queste donne non comprendono l'arrivo o meno della menopausa, anche a causa dell'utilizzo di cerotti estrogenici.

(Abuso cerotti estrogenici: le donne avevano sintomi collaterali post-menopausali, che venivano però smorzati, attenuati dai cerotti, che di contro provocavano problemi cardiovascolari, l'utilizzo anche x soli 6 mesi aumentava il rischio malattie cardiovascolari.)

Tra i sintomi post-menopausali annoveriamo: secchezza delle mucose, atrofia cute, stato di irritabilità psico-emotiva.

Tre modi principali di classificare le Amenorree:

1. Epoca di comparsa:

Primaria: "Non comparsa di mestruazioni entro i 16 anni". Soggetto che non ha MAI avuto le mestruazioni.

Secondaria: Assenza flusso per almeno sei mesi, (o tre x altre scuole di pensiero). Minimo tre mesi, diventa importante se l'assenza si prolunga fino a sei!! Sono quelle che studiamo dopo l'instaurarsi delle prime mestruazioni, dobbiamo aspettare ugualmente i 16 anni (periodo di maturazione asse ipotalamo-ipofisario).

2. Livello di Gonadotropine (quello importante ai fini fisiopatologici di patologia clinica!!!!)

Ipogonadotrope

Normogonadotrope

Ipergonadotrope

3. Sito di Alterazione

Ipotalamiche

Ipofisaria
Ovariche
Uterine

Prima di proseguire definiamo alcuni termini importanti:

La menorragia è un eccessivo sanguinamento durante il flusso mestruale, eccessivo rispetto al sanguinamento abituale di quella donna.

Ipomenorrea è un sanguinamento invece ridotto rispetto alla normalità della donna.

Nell'ambito delle alterazioni del sincronismo nell' oligomenorrea si hanno dei cicli mestruali molto intervallati, da periodi superiori ai 35 gg; nella polimenorrea flussi mestruali prima del 28esimo giorno; metrorragie sanguinamento molto abbondante al di fuori della normale ciclicità mestruale, per "molto abbondante" intendiamo la comparsa di una perdita significativa fuori dal ciclo ed è sempre un sintomo molto grave.

Cominciamo ad affrontare le **Amenorree Normogonadotrope**.

-Diagnostica differenziale, con che probabilità una causa è in relazione ad un'altra? Con che frequenza abbiamo le cause? Dobbiamo individuare ad oggi 2008 le cause più frequenti:

1. **Traumatica post-abortiva o post- partum** (S. di asherman) 70%. Perché o prima dell'aborto o nel post-aborto non hanno preso quantità sufficienti di antibiotici, o perché il medico non prescrive correttamente antibiotici, che vanno somministrati 3gg prima e fino a 10gg dopo l'aborto, o perché il medico non sa che antibiotico prescrivere, per es. non vanno somministrati antibiotici a largo spettro di 20 anni fa come lo "zimax", per gli effetti collaterali molto frequenti. E' difficile che una donna che presenta comparsa del ciclo sei mesi dopo l'aborto presenti una Am. Normogonad.; è importante chiedere se la donna ha praticato aborto legale o illegale, considerando che questi sono il 50% di quelli praticati.

2. **S. Cushing**, iperplasia surrenica congenita 10%. Nella giovane donna 30-35 anni obesa è responsabile del 10% delle Amenorree.

A scalare tutte le altre cause come - Anomalie del tratto distale femminile (s. genetiche con alterazione dei genitali esterni) ; - Tumori virilizzanti dell'ovaio(1 %); - Iper-tiroidismo o ipotiroidismo(2%).

Lo stress non è mai causa di patologie organiche importanti.(Freud sosteneva che lo stress poteva provocare determinare tumori)

L' Obesità: il 40% delle donne sono obese, e quindi il 40% delle donne dovrebbe avere amenorree, ma per fortuna non è così.

Amenorre Ipogonadotrope (sono le più gravi, sono quelle in cui ci sono malattie importanti)

1. **Neoplasie Ipotalamo-ipofisarie** (70% dei casi): le indagini che faccio urgentemente nei pazienti in cui sospetto tali neoplasie sono una **Rx diretta** della sella turcica e l' esame del **fondo oculare** (troviamo l'edema della papilla ottica espressione dell'ipertensione endocranica).
L'indagine di elezione è la RM ad alto contrasto che ci consente di vedere anche lesioni <1mm, anche se pare esserci uno stato di Am. La nostra lesione deve essere ben più grande.

Queste neoplasie Ipofisarie possono essere benigne o maligne, ma possono anche esserci esordi metastatici, c'è una grande metastasi cerebrale, ed in questo caso bisogna capire anche dov'è il tumore primitivo che ha provocato metastasi.

2. **Causa Iatrogena** (5%) come intervento chirurgico x rimuovere T. cerebrale, o x un edema importante, e purtroppo durante le manovre si fa qualcosa che danneggia l'asse ipotalamo-ipofisario. Altre cause radiazioni, o somministrazione di analoghi superattivi di GNRH.
3. **Esercizio fisico esasperato associato a scarsa nutrizione** (3% incidenza) in donne tra i 18 e i 23 anni.

I livelli di gonadotropine di queste donne sono ai livelli minimi della norma.

Valuto il quadro di scarsa nutrizione attraverso il quadro proteico (che è il parametro oggettivo, valuto le albumine che sono circa il 65%).

Quantità di proteine che un adulto consuma mediamente è di 1g/kg di peso corporeo.

4. **S. Sheenan** incidenza bassissima.

Amenorree Ipergonadotrope

1. Incidenza del 60% sono le *s. da refrattarietà alle gonadotropine* (che sono sindromi specifiche cioè che si ritrovano solo in queste amenorree) come: **S. dell'ovaio resistente** è il tessuto ovarico che non risponde alla stimolazione gonadotropine con produzione di ormoni, quando è completamente assente la produzione parliamo di **S. ovaio insensibile**.

Nonostante non sia particolarmente pericolosa x la vita, è particolarmente difficile la cura di questa patologia, non è una sindrome autoimmune ma una s. da alterata presentazione degli antigeni di istocompatibilità qualcosa che è molto simile al diabete tipo 1.

Queste donne difficilmente riescono ad avere una gravidanza, perché anche se fanno un impianto di un ovulo già fecondato difficilmente riescono a produrre ormoni a sufficienza per mandarla avanti.

2. 20% **Patologie Autoimmuni** es. *LES* (tre manifestazioni principali: Rash malare, dolori articolari, e sistemicità per altri organi- vedi meglio Lupus) *vasculiti sistemiche* o *malattie del collagene*.
3. 5% **Sindrome di Turner**, corredo cromosomico X0.
4. 3% **Deficit Enzimatici**.

Nel caso dell'amenorrea primaria le cause da valutare sono perciò le anomalie genetiche o malformative. Ci interessa l'approccio diagnostico all'amenorrea secondaria, dobbiamo per prima cosa escludere la gravidanza. Come si esclude nel 2008? I test di gravidanza a stick che sono estremamente accurati (valutano β HCG nelle urine).

Esclusa la gravidanza valuto gli altri ormoni, LH e FSH.

L'Iperprolattinemia è la causa principale delle Amenorree Ipofisarie ed è responsabile del 20% di tutti i casi di Am. Secondaria.

Un altro problema che mi devo porre è: Ha mai assunto anticoncezionali? La donna che assume ininterrottamente per anni (5-6) la pillola estroprogestinica, crea una grande dipendenza dell'asse ipotalamo-ipofisario alla stessa, e scompaiono completamente le mestruazioni.

Il nostro cut-off è il dosaggio delle gonadotropine, su questo facciamo la nostra diagnosi differenziale, facciamo dosaggi seriali, fatti massimo nelle 24-48 ore.

