

DIPARTIMENTO RIPRODUZIONE E ACCRESCIMENTO
U.O. GINECOLOGIA E OSTETRICIA

Ciclo mestruale e irregolarità mestruali

Ciclo riproduttivo: si intende l'insieme dei fenomeni e dei cambiamenti che avvengono nell'organismo femminile finalizzati al concepimento ed alla funzione riproduttiva.

*Gli organi più direttamente coinvolti sono l'ipotalamo, l'ipofisi e le ovaie, l'utero e la vagina : tutti insieme si identificano come “**asse riproduttivo**”.*

Ognuno di essi ha un suo “ciclo”

Ciclo riproduttivo normale dall'inizio di un flusso mestruale all'inizio del successivo, dura in media 28 giorni con un range da 23 a 35 giorni (ciclo eumenorroico) e viene suddiviso in tre fasi:

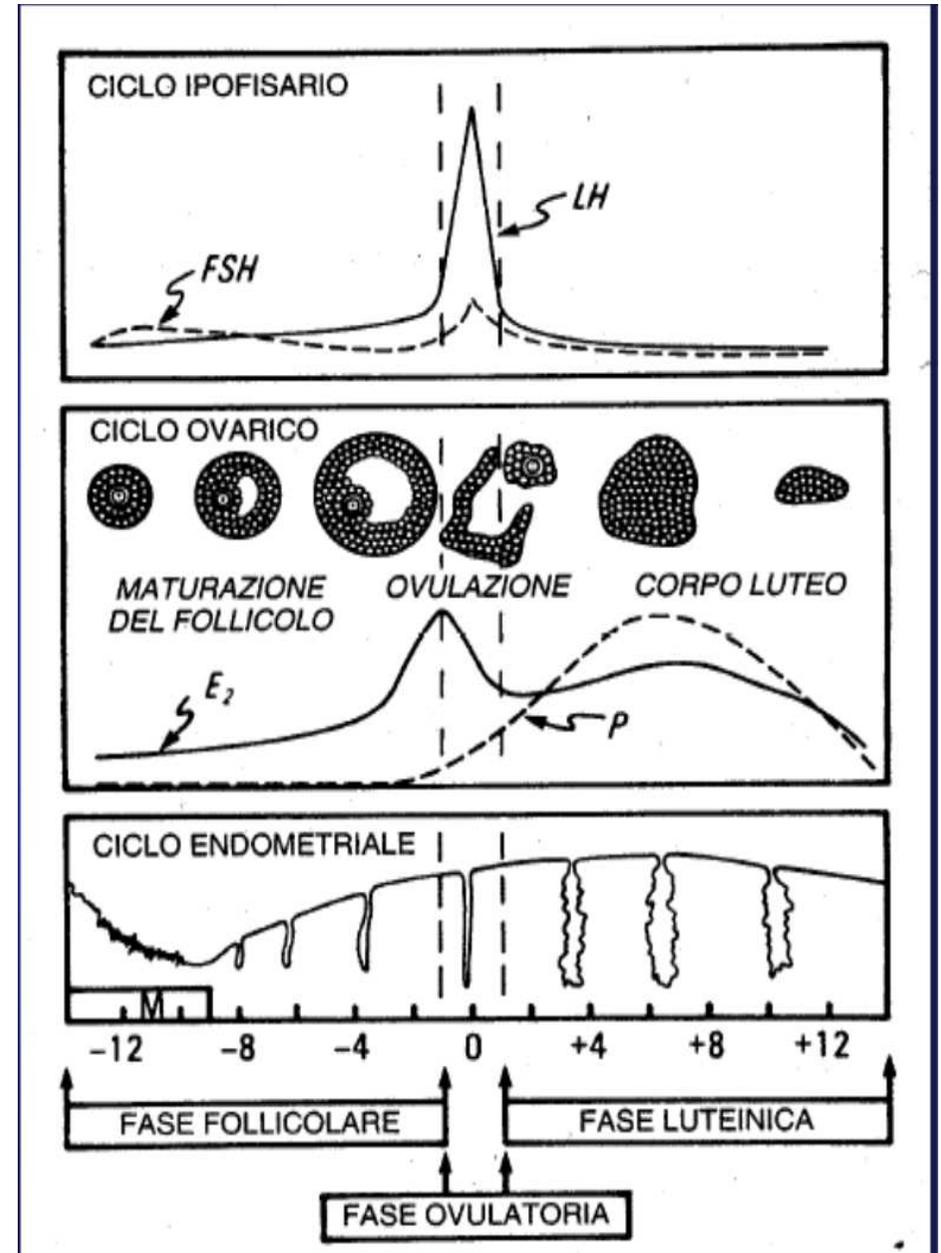
- **fase follicolare** inizia con l'avvio del flusso mestruale, dura 12-14 giorni e termina al momento del picco ovulatorio.
- **fase ovulatoria** dura circa 30-36 ore
- **fase luteale** prende avvio dal picco ovulatorio, dura 12-14 giorni e termina con l'avvio della "fase mestruale" successiva.

Fisiologia del ciclo mestruale

Ciclo ipotalamo -ipofisario

Ciclo ovarico

Ciclo uterino



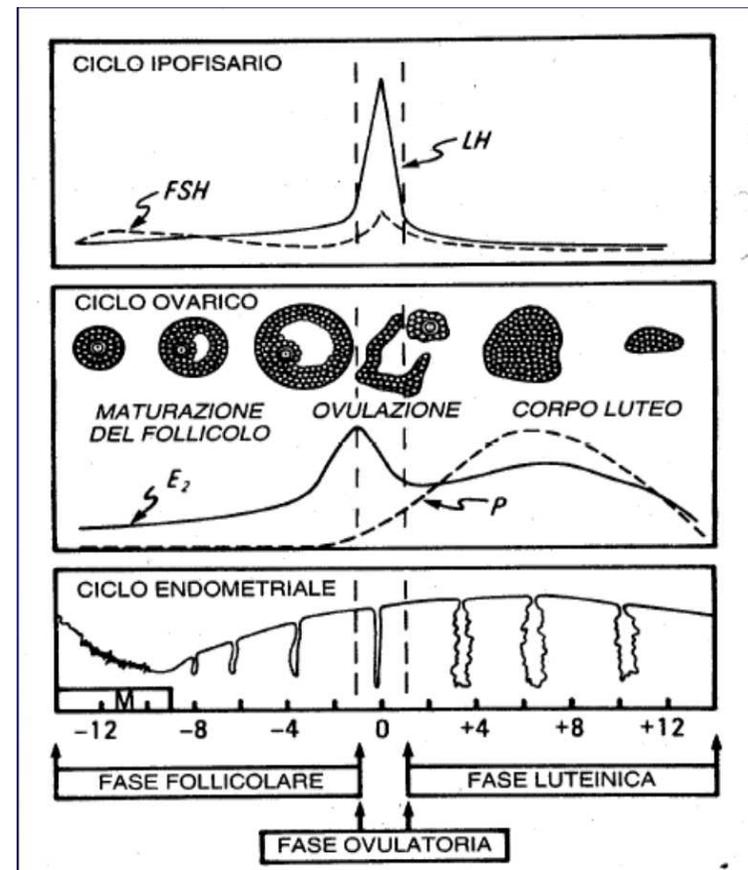
CICLO IPOTALAMO IPOFISARIO

L'ipotalamo libera Releasing Factor e l'ipofisi libera Gonadotropine, secondo modalità pulsatili, con caratteristiche variabili durante le diverse fasi del ciclo.

Le concentrazioni plasmatiche delle gonadotropine FSH ed LH variano durante il ciclo secondo precise modalità

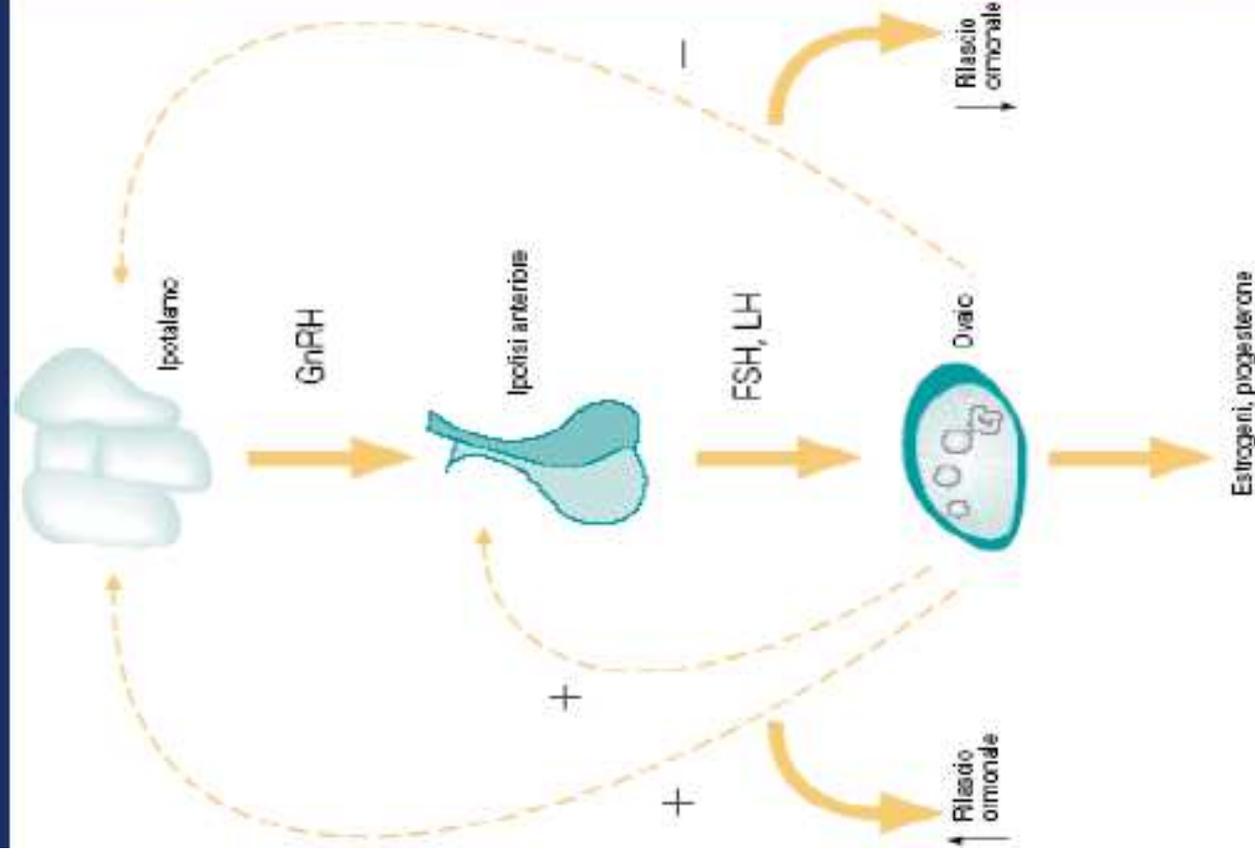
Fisiologia del ciclo mestruale

- Il ciclo ovarico può essere diviso in 4 fasi funzionali:
 - Fase follicolare
 - Fase ovulatoria
 - Fase luteale
 - Fase mestruale
- Il ciclo uterino comprende:
 - Fase proliferativa
 - Fase secretiva



CICLO OVARICO

CONTROLLO DEL CICLO OVARICO



IPO TALAMO: regione del SNC, agisce rilasciando in maniera pulsatile GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone - ormone liberante **gonadotropine**). Il GnRH è quindi un ormone che induce il rilascio di gonadotropine (FSH ed LH) da parte dell'**ipofisi anteriore**.

IPOFISI: ghiandola che produce **FSH** e **LH**

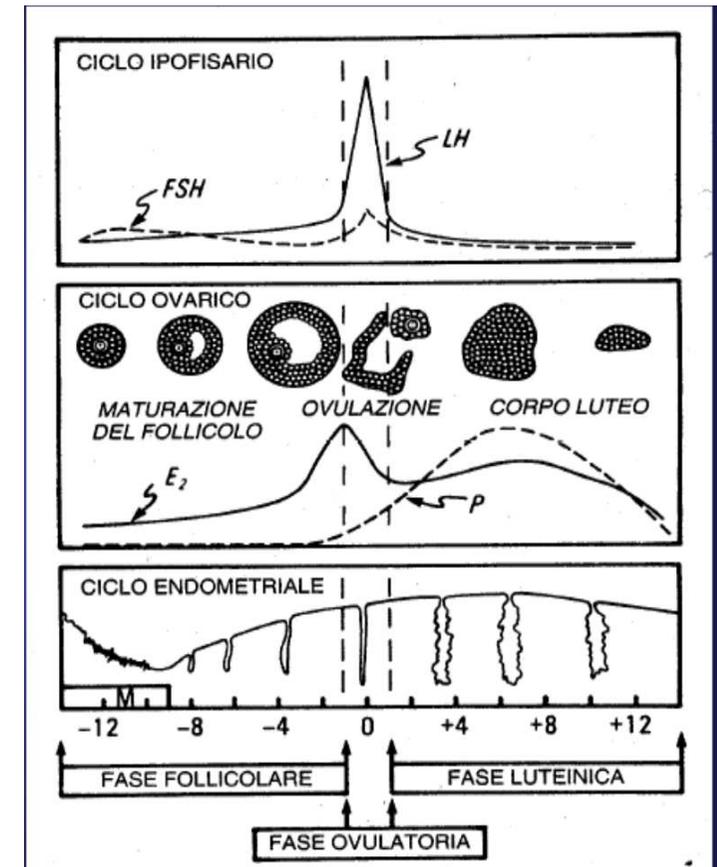
OVAIO: ghiandola sessuale femminile, che produce ormoni steroidei (es. **estrogeni**, **progesterone** e **androgeni**) e proteici (es. **inibina**)

Feedback negativo (ovaio-ipotalamo): inibisce la secrezione ormonale

Feedback positivo (ovaio-ipofisi-ipotalamo): aumenta la secrezione ormonale

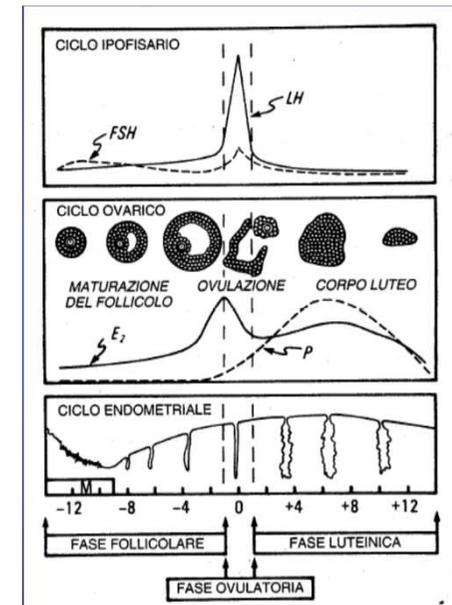
Tre fasi:

- Follicolare (durata variabile)
- Ovulatoria
- Luteinica (durata fissa di 14 giorni)



Il ciclo ovarico

- **Fase follicolare:** Caratterizzata dallo sviluppo coordinato di un solo follicolo dominante, che dovrebbe essere maturo e pronto per l'ovulazione a metà del ciclo. La lunghezza media della fase follicolare è di 10-14 giorni ed una variazione di questa lunghezza è responsabile della maggior parte delle variazioni della durata totale del ciclo.
- **Fase luteale:** è il periodo che va dall'ovulazione all'inizio delle mestruazioni, con una lunghezza media di 14 giorni



FASE FOLLICOLARE

- ↑↑ FSH
 - ↑ LH
 - Reclutamento di una coorte di follicoli antrali
- ↓
- ↑↑↑ estrogeni
 - Feedback negativo degli estrogeni

SELEZIONE DEL FOLLICOLO DOMINANTE

- Follicolo destinato ad ovulare
- 5°-7° giorno del ciclo
- Feed-back negativo degli estrogeni su ipotalamo e ipofisi → ↓↓↓ FSH
- I follicoli con pochi recettori per FSH vanno in atresia

OVULAZIONE

Rottura del follicolo dominante con rilascio dell'ovocita insieme al cumulo ooforo

- ↑↑↑ estradiolo → feed back positivo su ipotalamo e ipofisi
- ↑ progesterone → potenziamento del feed-back positivo degli estrogeni
- ↑↑↑ LH → ovulazione

FASE LUTEINICA

- Formazione del corpo luteo
- ↑↑↑ progesterone (picco al 22° giorno)
- Feedback negativo su ipotalamo e ipofisi → ↓ FSH e LH

FASE LUTEINICA TARDIVA

Fisiologica regressione del corpo luteo 10 giorni dopo l'ovulazione



↓↓ progesterone

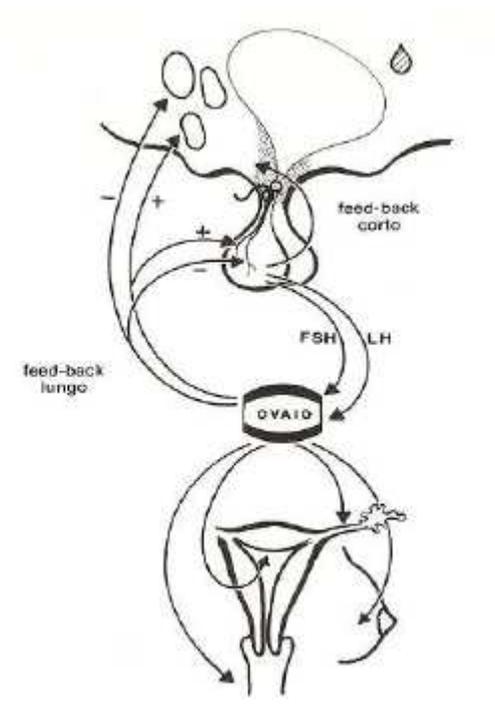


↑↑ FSH, ↑ LH

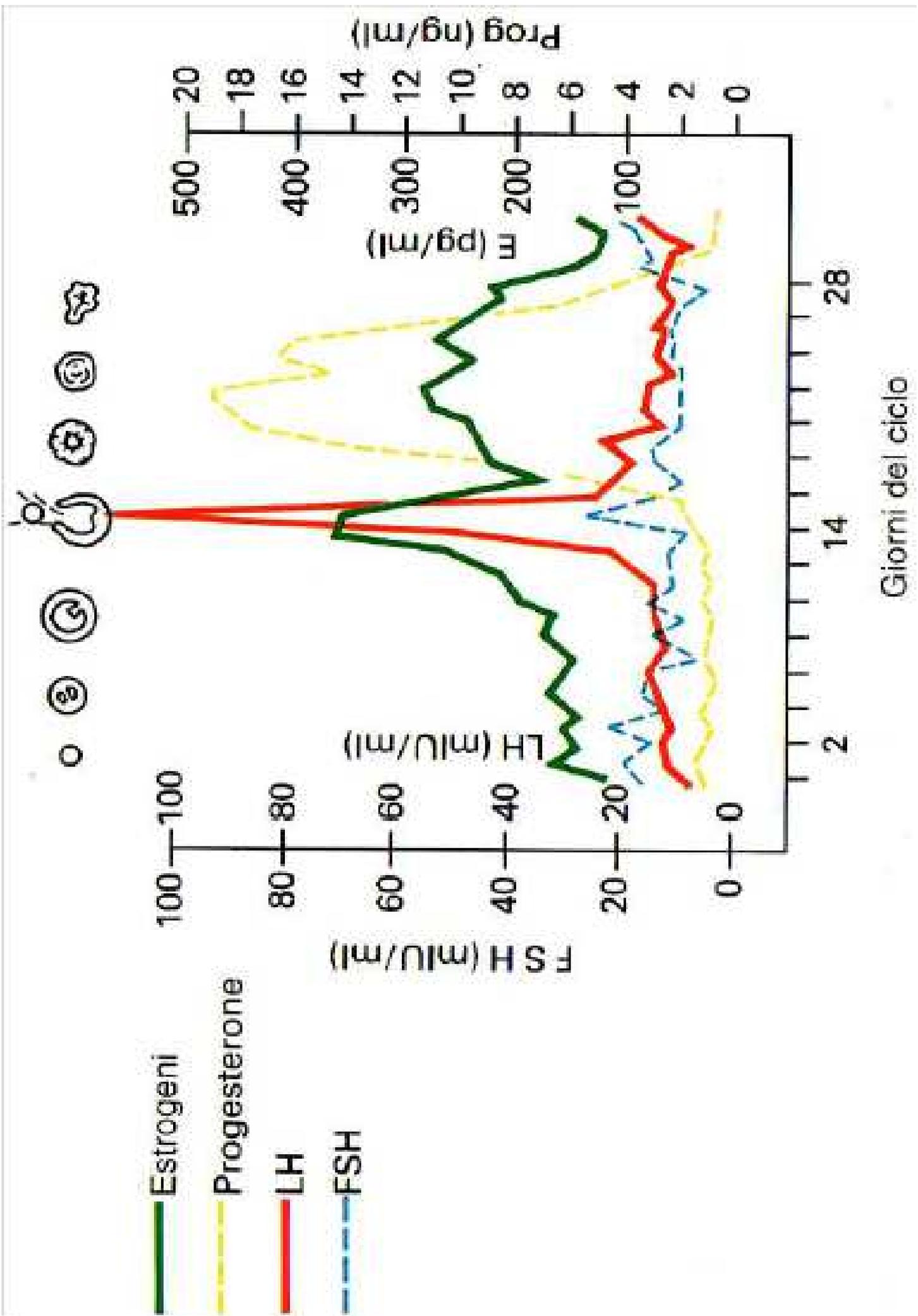


Inizio nuovo ciclo

- **I MECCANISMI DI RETRO CONTROLLO SONO DI DUE TIPI**
- **1. Feed-back negativo inibitorio**
- **2. Feed-back positivo stimolatorio**

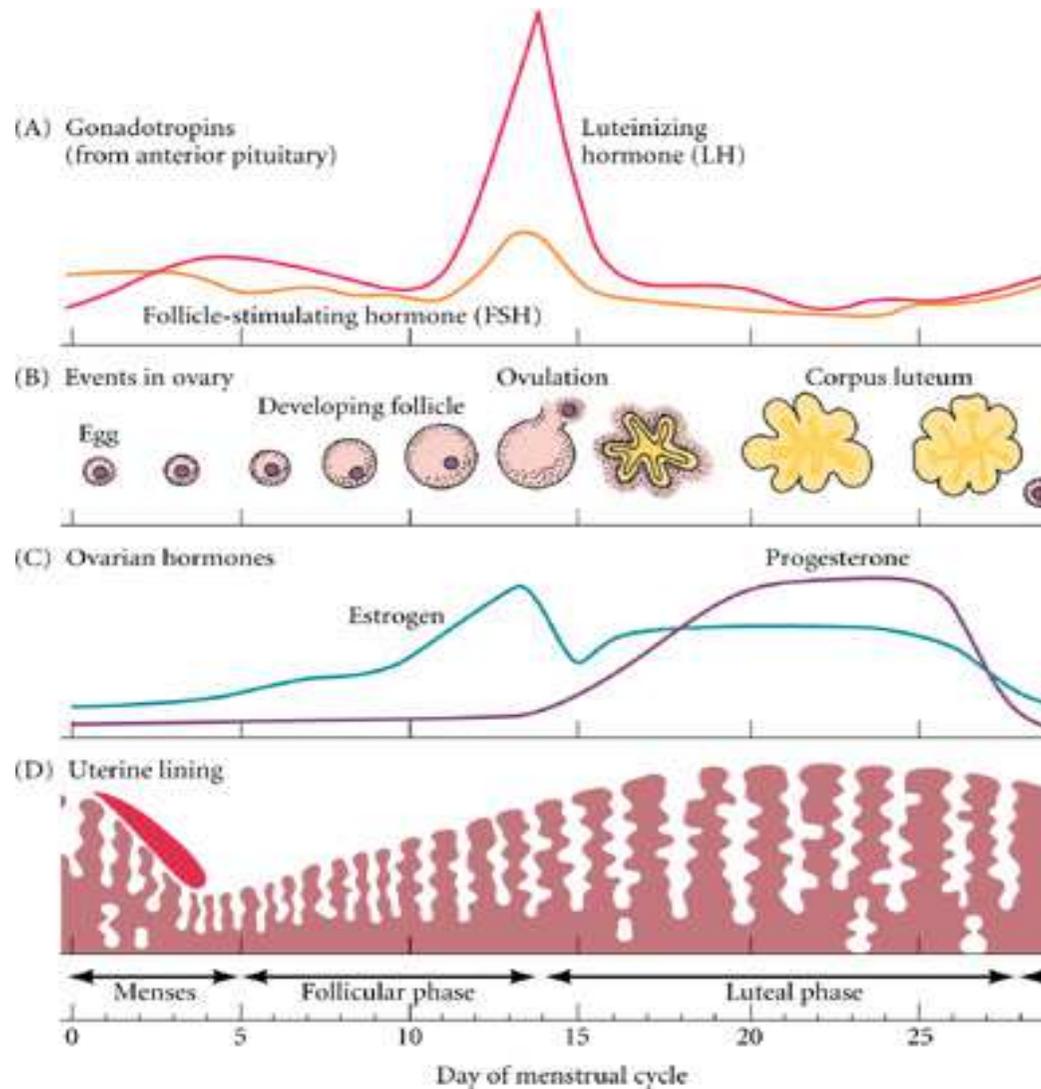


- **1) FEED-BACK NEGATIVO**
- **Attivato dagli estrogeni e dal progesterone**
- **I^a Fase del ciclo: Estrogeni azione inibitoria**
- **prevalentemente sul FSH.**
- **II^a Fase del ciclo: Elevate concentrazioni plasmatiche di**
- **steroidi ovarici**
- **azione inibitoria in egual misura su FSH e LH.**



- 2) FEED-BACK POSITIVO
- **Attivato dagli estrogeni**
- **Un rapido incremento dei livelli plasmatici**
- **dell'estradiolo (> 200 pg/ml per evitare FB**
- **negativo) porta ad un marcato aumento di LH e**
- **in minor quota di FSH).**
- **Amplificato dal progesterone**
- **Il progesterone agisce sul rilascio gonadotropinico**
- **solo dopo l'azione degli estrogeni con *ruolo***
- ***amplificatore***

VARIAZIONI ORMONALI



CICLO ENDOMETRIALE

I fenomeni endometriali avvengono all'interno della cavità uterina ma sono determinati dalla azione degli steroidi ovarici ed in particolare dall'Estradiolo e dal Progesterone

Il ciclo uterino

- I due terzi superficiali dell'endometrio costituiscono la zona che prolifera e che alla fine di ogni ciclo si sfalda.
- *decidua funzionale* è composta da una zona intermedia situata in profondità (strato spongioso) e da una zona compatta superficiale (strato compatto).
- La *decidua basale* è la porzione più profonda dell'endometrio e non è sottoposta mensilmente a proliferazione significativa

Il ciclo uterino

Fase proliferativa

- All'inizio della fase proliferativa l'endometrio è relativamente sottile (1-2 mm)
- Vi è una progressiva crescita mitotica della decidua funzionale, in preparazione dell'impianto dell'embrione, a seguito dei crescenti livelli di estrogeni
- La modificazione predominante in questa fase è l'evoluzione delle ghiandole endometriali che da diritte, strette e corte diventano più lunghe e tortuose

Il ciclo uterino

Fase secretiva

- In un ciclo di 28 giorni, l'ovulazione avviene al 14° giorno. Entro 48-72 ore dall'ovulazione, l'inizio della produzione di progesterone provoca il passaggio dell'aspetto istologico dell'endometrio in quello caratteristico della fase secretiva, così chiamata per la presenza di prodotti di secrezione eosinofili ricchi di proteine nel lume ghiandolare.
- La fase secretiva è caratterizzata dagli effetti del progesterone oltre a quello degli estrogeni

Il ciclo uterino

Fase secretiva

- Al 6°-7° giorno dall'ovulazione, l'attività secretoria delle ghiandole raggiunge il suo massimo e l'endometrio è preparato per l'impianto della blastocisti
- Lo stroma presenta aumento progressivo dell'edema
- Le arterie spiraliformi diventano più visibili, si allungano e si avvolgono e si avvicinano alla superficie mucosa

Il ciclo uterino

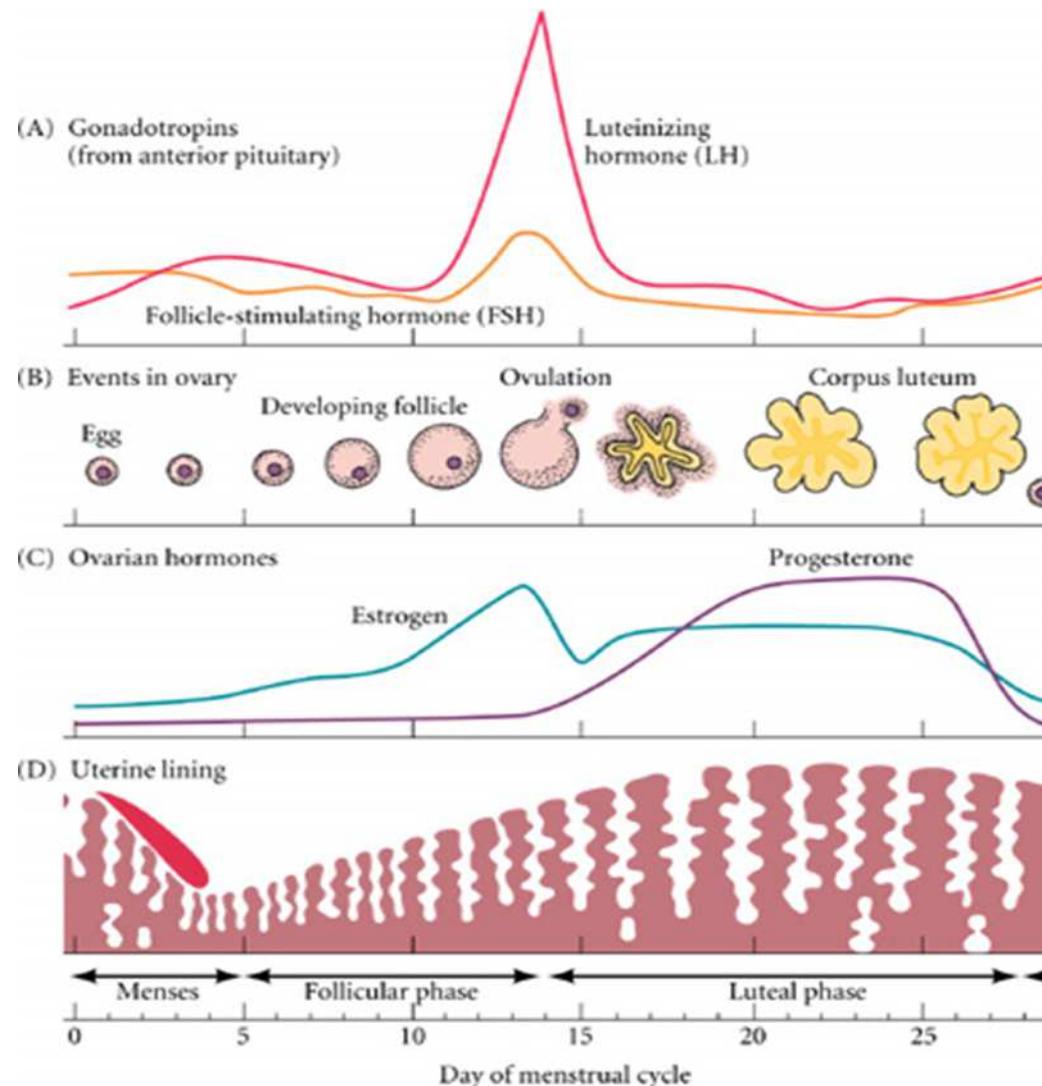
Mestruazioni:

In assenza di impianto, la secrezione ghiandolare cessa con sfaldamento di questo strato di endometrio, ovvero la mestruazione

La privazione degli steroidi, in seguito alla distruzione del corpo luteo, causa un forte spasmo vascolare delle arterie, che porta ad ischemia endometriale per cui questo strato di endometrio si sfalda e lascia la decidua basale come base per la successiva crescita endometriale.

Due fasi

- Proliferativa (fase follicolare, prevalenza estrogenica)
- Secretiva (fase luteinica, prevalenza progestinica)



In caso di fecondazione:

↑ hCG



mantenimento del corpo luteo



mantenimento dell'endometrio

ciclo endometriale

- *Durante la mestruazione l'endometrio viene completamente distrutto ed espulso e ne rimane in sede solo lo strato basale da cui si rigenera periodicamente, sotto lo stimolo ormonale.*
- *Durante la fase follicolare, l'Estradiolo stimola, progressivamente la crescita delle cellule endometriali determinando un allungamento delle ghiandole e un aumento della quota stromale completando la "fase proliferativa".*
- *Durante la fase luteale, il Progesterone realizza la differenziazione delle cellule in senso secretorio. Lo stroma diventa edematoso e i vasi proliferano e aumentano di diametro: le ghiandole sono tortuose e spiraliformi e riempiono il loro lume di materiale, completando la "fase secretiva"*

Il picco di LH

- Dopo una sufficiente stimolazione estrogenica, viene innescato il picco di LH ipofisario attraverso un meccanismo di **feed back positivo**.
- Questo rappresenta l'evento causale ravvicinato dell'ovulazione che avviene 24-36 ore dopo.

Feed back positivo

- L'ipotalamo contiene cellule nervose che sono ricche di GnRH. Il rilascio di GnRH è regolato dai livelli periferici di estrogeni. Livelli elevati di estrogeni inibiscono il suo rilascio (feed back negativo) agendo sul centro tonico ipotalamico e sulla ghiandola ipofisaria.
- Altre cellule nel CNS rilasciano GnRH solo quando i livelli di estrogeni raggiungono un livello critico. L'area dell'ipotalamo in cui avviene questa azione è chiamata centro ciclico, perché risponde ciclicamente al brusco e drammatico aumento di estrogeni a metà ciclo

Controllo neuroendocrino e variazioni ormonali

- Il picco di LH influenza grandemente la produzione steroidea ovarica
- Il picco inizia bruscamente ed ha una durata di circa 48 ore
- I livelli di progesterone iniziano ad aumentare 12 ore prima del picco. Si innalzano poi drasticamente circa 36 ore dopo il picco di LH.
- Questi eventi sono associati all'ovulazione ed iniziale formazione del corpo luteo. L'ovulazione avviene 34-35 ore dopo il picco di LH ed 1-2 ore prima del rialzo marcato del progesterone

Controllo neuroendocrino e variazioni ormonali

- Dopo l'ovulazione si forma un distinto organo endocrino, **il corpo luteo** che produce il progesterone ed ha una vita di 14 giorni.
- Raggiunge la sua massima attività 7-8 giorni dopo il picco di LH, mentre la luteolisi (cessazione della funzione) comincia 2-3 giorni prima delle mestruazioni

Controllo neuroendocrino e variazioni ormonali

- Il progesterone raggiunge i livelli massimi 8 giorni dopo il picco di LH
- Aumentano anche i livelli di estrone ed estradiolo
- Livelli basali di LH sono necessari per la vita del corpo luteo
- Verso la fine della fase luteale c'è un aumento dei livelli di FSH che segna l'inizio di un nuovo ciclo. Esso è dovuto alla diminuzione dei livelli di progesterone ed estrogeni in seguito alla regressione del corpo luteo ed alla conseguente rimozione dell'inibizione centrale della secrezione di FSH e LH

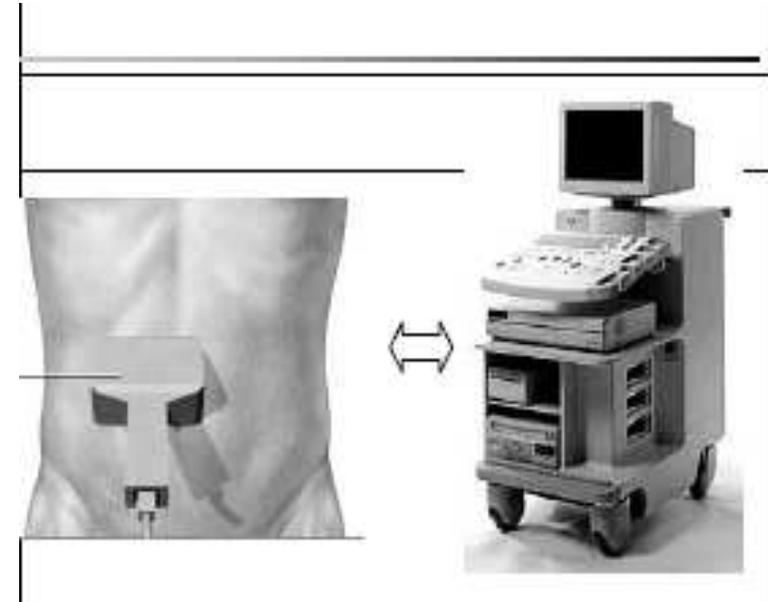
Controllo neuroendocrino e variazioni ormonali

- La funzione del corpo luteo dipende dalla continua produzione di LH. In assenza di questa stimolazione , il corpo luteo regredirà dopo 12-16 giorni e formerà un corpo albicans simile ad una cicatrice.
- Se si instaura la gravidanza, la gonadotropina corionica umana (hCG) prodotta dalla placenta mimerà l'azione dell'LH e stimolerà continuamente il corpo luteo a produrre progesterone

Controllo neuroendocrino e variazioni ormonali

- La continua funzione del corpo luteo è fondamentale per il proseguimento della gravidanza sino a 5 settimane di gestazione, quando la placenta è in grado di produrre sufficienti quantità di progesterone.
- Questo passaggio nella fonte di produzione di progesterone viene definito passaggio luteale-placentare

Posizione della sonda sull'addome



La scansione transaddominale utilizza sonde di 3.5 – 5 MHz e La scansione viene ottenuta attraverso la parte addominale, con la vescica piena, ad una grande distanza dalla zona interessata. Con quella transvaginale , impiegata a vescica vuota, la distanza minima del trasduttore dal punto che vogliamo esaminare permette l'utilizzo di sonde ad alta frequenza (5-7.5 MHz) con un aumento della risoluzione dell'immagine.

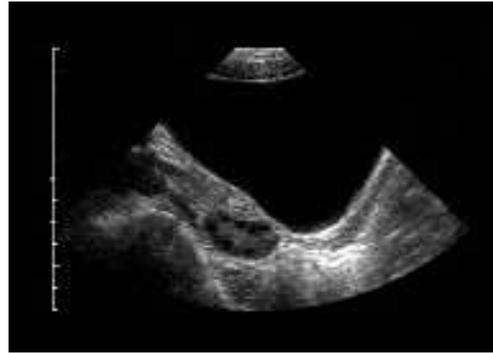
Riempimento vescicale



Un adeguato riempimento vescicale, e' condizione fondamentale, per riuscire ad eseguire un buon esame, cioè perché la vescica funziona come una specie di lente acustica, una vera e propria finestra sulla pelvi.

La vescica deve contenere almeno 300 ml urina. In pratica si invita la donna a non urinare per circa tre ore ed a bere, un ora prima dell'esame, ed in breve tempo, 500 - 750 ml di acqua o altra bevanda (The, Latte ecc.).

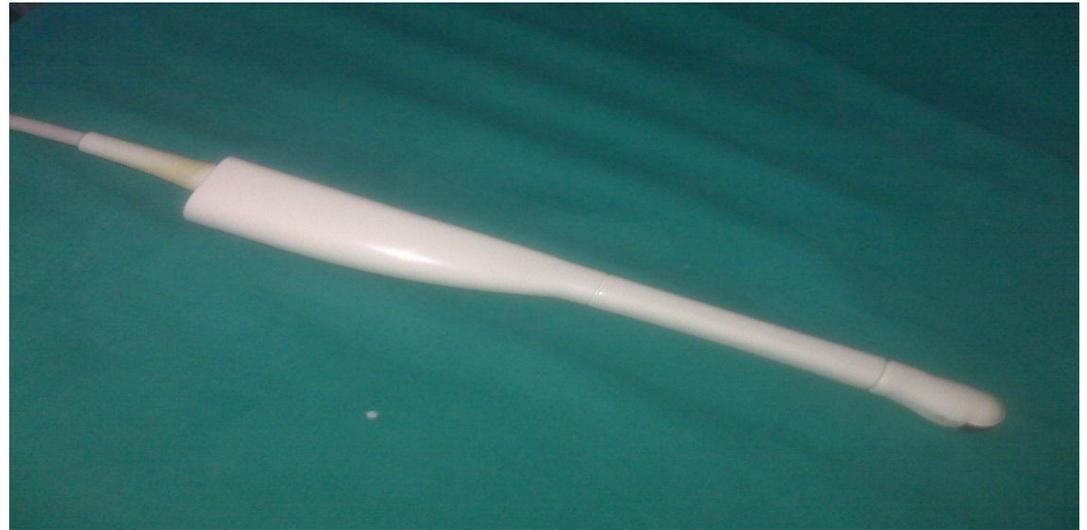
Riempimento vescicale



Il riempimento vescicale serve anche per spostare le anse intestinali verso l'alto, e l'utero verso il sacro. La vescica sovradistesa, non rappresenta una condizione ottimale. Infatti, oltre a provocare un certo disagio nella paziente, comprime troppo gli organi che la circondano e respinge eccessivamente l'utero e gli annessi, alterandone i rapporti e provocando l'iperidrosi (una raccolta di liquido che trasuda dalla vescica allorché essa è sovradistesa). L'iperidrosi può talvolta ingannare l'Operatore simulando la presenza di altri tipi di falde.

Limiti dell'ecografia

I risultati dipendono da: 1) **ecogenicità della parete addominale**. Infatti il tessuto adiposo, che presenta uno spessore variabile da soggetto a soggetto, si comporta come una specie di schermo agli ultrasuoni, costituendo in certi casi una vera barriera. 2) **caratteristiche delle anse intestinali e Meteorismo**. È noto infatti, che le anse intestinali possono contenere una certa quantità di Gas, che in quanto tale, ostacola il passaggio degli ultrasuoni. Inoltre il volume della massa delle anse intestinali, se notevole, può costituire un vero ostacolo ad una buona scansione. Con un'adeguata preparazione possiamo ridurre la quantità di aria addominale e diminuire la massa delle anse intestinali ma certo non possiamo diminuire lo spessore della parete addominale.



La paziente viene fatta sdraiare sul lettino ginecologico e la sonda ecografica (di piccole dimensioni), avvolta da un involucro sterile, viene introdotta in vagina. Questa manovra risulta del tutto indolore.



Finalità dell'esame ecografico ginecologico

- Identificare condizioni patologiche anatomo/funzionali dei genitali interni femminili.**
- Identificare condizioni anatomiche a rischio oncologico.**
- Monitoraggio delle pazienti sottoposte a terapie mediche/chirurgiche**
- Rilevare modificazioni eventuali di altri organi e strutture pelviche conseguenti a processi patologici genitali. (SIEOG)**

- Nel percorso diagnostico di pazienti in peri- e post-menopausa con perdite ematiche atipiche, concorrendo a determinare i caratteri macroscopici dell'endometrio e della cavità uterina - Nella sorveglianza dell'ovaio e dell'endometrio in soggetti ad alto rischio di patologia neoplastica ovarica od endometriale (familiarità per carcinoma ovarico o sindromi familiari per tumori epiteliali, farmaci).

-Nel percorso diagnostico delle neoformazioni sospettate su base anamnestica od obiettiva a carico dei genitali interni.

-Nel percorso diagnostico delle patologie disfunzionali e infettive che interessano o possono interessare i genitali interni.

-Nella diagnosi differenziale con altre patologie addomino pelviche in condizioni di urgenza (appendicopatie, diverticoliti, malattie infiammatorie enteriche)

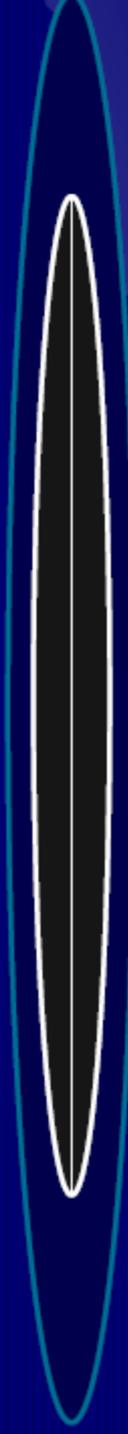
**EVENTUALI NEOFORMAZIONI ENDOCAVITARIE
POSSONO ESSERE MEGLIO VALUTATE
MEDIANTE L'USO DI MEZZI DI CONTRASTO
SEMPLICI QUALI PER ESEMPIO SOLUZIONE
FISIOLOGICA STERILE INTRODOTTI CON
APPOSITI INIETTORI ENDOUTERINI
SONOISTEROGRAFIA (ISTEROSONOGRAFIA
SONOISTEROSCOPIA SIS(Saline infusion
Sonohysterography)**



ENDOMETRIO DI TIPO PROLIFERATIVO PRECOCE



ENDOMETRIO DI TIPO PROLIFERATIVO AVANZATO



ENDOMETRIO DI TIPO POST-OVULATORIO



ENDOMETRIO DI TIPO PRE-MESTRUALE





OVARIA SIN



OVARIA SIN

DL 2.71
DR 1.39 CM

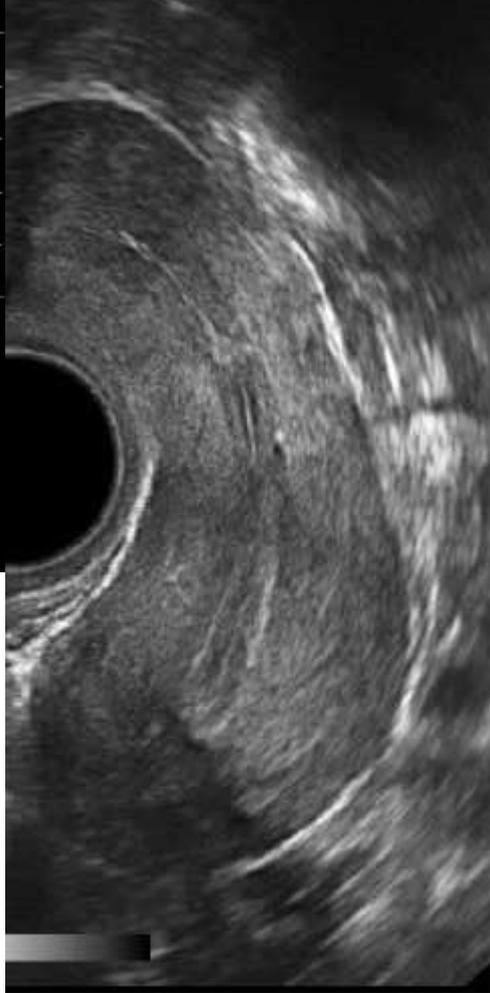
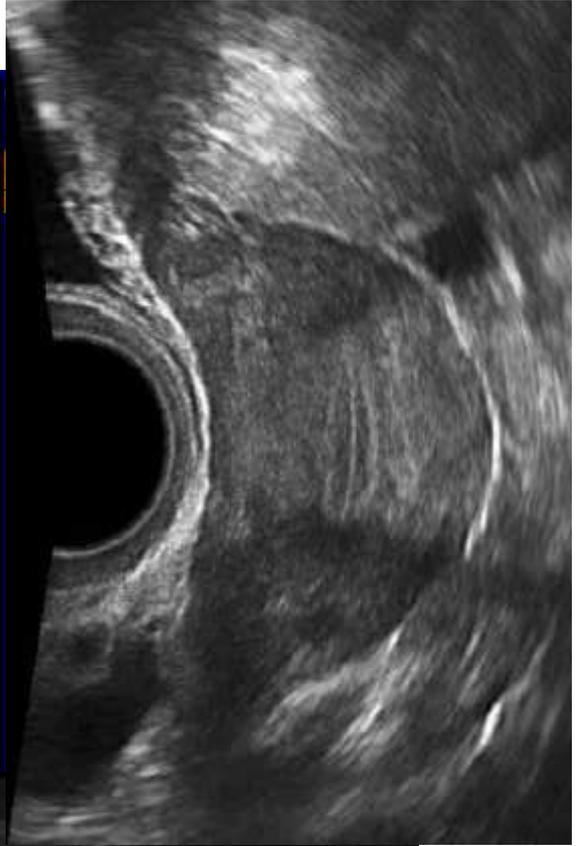
ADDOME C

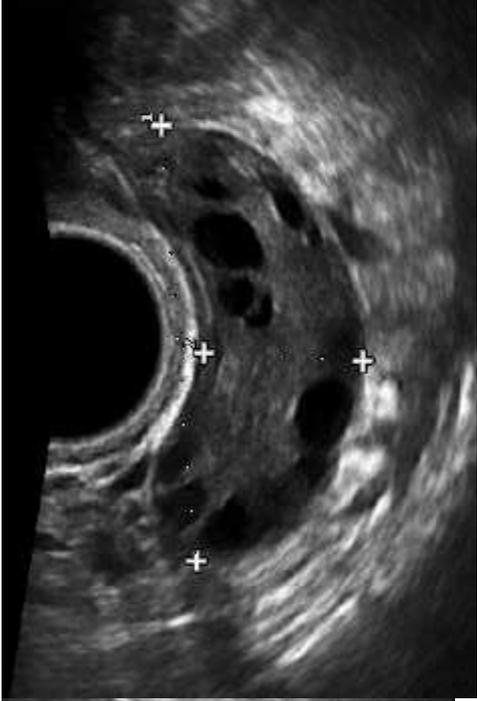


OVARIA DX



OVARIA DX





Anamnesi del ciclo mestruale

- *Lunghezza (ritmo, intervallo)*: intervallo di tempo che intercorre tra l'inizio di due mestruazioni successive: **28 ± 4 giorni**
- in relazione all'età della donna:
 - 25-36 giorni
 - fase follicolare: 9-20 giorni
 - fase luteinica: 12-16 giorni

Anamnesi del ciclo mestruale

Durata e quantità :

normalmente compresa tra 3-7 giorni; la quantità di sangue persa ad ogni flusso è compresa tra i 28 e gli 80 ml , assai variabile nei cicli della stessa donna

Anamnesi del ciclo mestruale

Disordini della durata e quantità:

- Ipomenorrea: perdita < 20 ml
- Ipermenorrea: perdita > 80 ml
- Menorragia: la perdita è più abbondante e/o dura più a lungo rispetto ad un flusso normale

Disturbi del ciclo mestruale

Altre definizioni

- Dismenorrea: mestruazione dolorosa
- Spotting: perdite ematiche di scarsa entità e di durata variabile che si presentano in qualsiasi momento del ciclo al di fuori della mestruazione: a metà ciclo, premestruali, postmestruali

Disturbi del ciclo mestruale

Classificazione sintomatologica

- Precocità e ritardi dei fenomeni mestruali: pubertà precoce, pubertà ritardata

- Assenza delle mestruazioni:

 - Amenorrea primaria o primitiva: all'età di 17 anni non è ancora comparsa la mestruazione

 - Amenorrea secondaria: scomparsa delle mestruazioni dopo un periodo di cicli mestruali più o meno regolari



Manifestazioni cliniche delle alterazioni mestruali

- Amenorrea: assenza di mestruazione spontanea in età fertile per un periodo superiore ai 6 mesi (primitiva/secondaria)
- Oligomenorrea: comparsa di flussi mestruali a intervalli di tempo superiori ai 36 giorni
- Polimenorrea Iper-polimenorrea: comparsa di flussi mestruali a intervalli di tempo inferiori ai 21 giorni eventualmente abbondanti
- Menorragia: perdita ematica mestruale decisamente più abbondante e/o duratura rispetto alla norma
- Metrorragia: comparsa di anomalo sanguinamento genitale non in rapporto alla mestruazione
- Menometrorragia: perdita ematica genitale che inizia con la mestruazione e prosegue nel periodo intermestruale

CLASSIFICAZIONE EZIOPATOGENETICA

- **Corticale/Ipotalamica**
- **Ipotalamica**
- **Ipofisaria**
- **Ovarica**
- **Uterina-Periferica**
- **Ormonale, extra Asse Riproduttivo**
- **Malattie, Disturbi di ordine generale e Iatrogene**

AMENORREA CORTICALE

Legata ad inappropriati segnali provenienti da regioni cerebrali corticali/preipotalamiche e afferenti all'ipotalamo. Causata da una alterazione quantitativa e qualitativa della produzione di GnRH da parte dei Nuclei Ipotalamici. I segnali sono indotti da varie cause.

- Stress fisico
- Stress psichico
- Stress alimentare
- DCA
- Anoressia /Bulimia

Rappresentano le cause più frequenti della amenorrea (e di tutte le forme di irregolarità)

I livelli ormonali sono estremamente variabili

Amenorrea psicogena

- Insufficiente rilascio di GnRH
- Ridotta funzione dell'asse ipofisi-ovaio
- Insufficienza gonadotropinica (reversibile) molto marcata
- anomalie mestruali: oligomenorrea, amenorrea, menometrorragie
- Livelli di estrogeni molto bassi >>>> insufficiente proliferazione dell'endometrio (assenza di mestruazione spontanea o indotta da progesterone)

Map test:

somministrazione di progestinico (5-20 mg/die x 5 giorni):
valuta se l'endometrio è stato adeguatamente stimolato
dagli estrogeni.

Se si verifica la mestruazione entro 10 giorni, il Map test è
positivo e ciò significa che:

- l'ipofisi secerne gonadotropine
- l'ovaio secerne estrogeni adeguati alla proliferazione endometriale
- l'endometrio riesce a rispondere sia agli estrogeni sia al progesterone

Amenorrea psicogena

Se la donna desidera gravidanza si procede con l'induzione dell'ovulazione (se estrogeni < 50 pg/ml)

Se la donna non desidera la gravidanza si prescrivono estroprogestinici per evitare l'atrofia uterina

Alterazioni di origine corticale e ipotalamica

-Amenorrea da uso di estroprogestinici

- Sports a livello agonistico o diete eccessive (probabile ridotta produzione di GnRH > difettosa maturazione follicolare > anovulazione, difettosa fase luteinica con oligomenorrea, menometrorragie e amenorrea)

In genere basta la limitazione dell'esercizio fisico o l'utilizzazione di una alimentazione più adeguata a permettere il ritorno a cicli mestruali regolari

Alterazioni di origine corticale e ipotalamica

L'amenorrea da anoressia nervosa interessa generalmente ragazze giovani, classe sociale medio-alta, buona cultura.

Amenorrea secondaria può verificarsi durante o dopo la perdita di peso o per alterazioni del comportamento con paura di perdere il controllo del proprio peso e desiderio di conservare o tornare all'aspetto fisico prepuberale.

AMENORREA IPOTALAMICA

Derivata da lesioni dei Nuclei Ipotalamici e causata da una riduzione quantitativa e qualitativa dei RF Ipotalamici

- Anomalie congenite dell'ipotalamo (deficit isolato di GnRH con o senza anosmia, deficit associati RH)
- Anomalie acquisite dell'ipotalamo (tumori, traumi)
- Metastasi di tumori della mammella e del polmone
- Malattie infiltrative degenerative (sarcoidosi, aneurismi, lesioni vascolari, emorragie...)

Amenorrea: (più raramente altre manifestazioni), *con bassi livelli plasmatici di gonadotropine e degli steroidi ovarici*

Alterazioni di origine corticale e ipotalamica

- Cause organiche
- Cause Infiammatorie, meccaniche, traumatiche, neoplastiche, radianti, congenite
- amenorrea primitiva o secondaria
- Quadro clinico complesso con anomalie dello sviluppo puberale e dei caratteri sessuali secondari, disturbati da compressione sulle strutture nervose vicine

Alterazioni della secrezione di ormoni ipofisari

Tumori ipofisari:

- adenomi ipofisari prolattino-secernente con alterata secrezione di prolattina ed amenorrea o ad altri disturbi mestruali
- Nel 30-50% dei casi l'amenorrea iperprolattinematica si accompagna a galattorea

Prolattina

- Maggiori variazioni durante la fase luteale rispetto a quella follicolare
- Variazioni diurne con livelli più elevati nelle prime ore dall'inizio del sonno
- Viene secreta in risposta al pranzo
- Livelli elevati a termine della gravidanza e ritorno a livelli normali 2-3 settimane in assenza di allattamento
- I livelli aumentano ad ogni suzione
- Stress chirurgici o psicologici stimolano la produzione di prolattina
- La somministrazione di TRH aumenta la prolattina

Prolattina

L'iperprolattinemia interferisce con la secrezione ipotalamica pulsatile di GnRh.

E' preceduta nel 50% dei casi da irregolarità mestruali (Polimenorrea, oligomenorrea, lievi menorragie)

Prolattina

- L'iperprolattinemia può essere secondaria:
a **fattori fisiologici** (gravidanza, allattamento,
sonno, esercizio fisico, stress)

fattori patologici (tumori ipofisari o ipotalamici,
ipotiroidismo, policistosi ovarica, insufficienza
renale cronica, cirrosi epatica)

- **Farmaci** tipo estrogeni, oppiacei, cimetidina,
metoclopramide, antidepressivi ecc

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

Iperprolattinemia

No limite tra forme funzionali e forme organiche:
alcuni microadenomi, se piccoli, possono sfuggire ai mezzi diagnostici perché le cellule iperstimolate possono passare dall'iperfunzione all'iperplasia sino a produrre degli adenomi

Dosaggio Prolattina

Dosaggio di prolattina in 2 diversi occasioni in condizioni di riposo

Flebo di fisiologica:

- *prelievo a 20', a digiuno tra le 8 e le 10*
- *In fase follicolare precoce*

Valori normali sino a 25 ng (600 nUI)

Diagnosi di iperprolattinemia

- Dosaggi (2-3 nelle 24 ore) di prolattina per più giorni
- Se valori persistentemente elevati (>60 ng/ml) escludere ipotiroidismo mediante dosaggio T3,T4,TSH, escludere assunzioni farmaci
- RM della sella turcica

Terapia medica della iperprolattinemia

È la terapia di scelta dei micro, macroadenomi e delle forme idiopatiche

- Farmaci stimolanti i recettori della dopamina: bromocriptina
- Farmaci antiserotonina: metergolina
- Farmaci dopaminergici e antiserotoninergici: lisuride
- Nel 60% dei casi i flussi ricompaiono dopo un paio di mesi e scompare la galattorrea.
- Il tasso di gravidanze è molto alto: 80-85%



Alterazioni della secrezione di ormoni ipofisari

Tumori ipofisari (adenomi secernenti altri ormoni):

- Adenoma secernente GH (ormone della crescita). Si associa a bassi livelli di gonadotropine ed amenorrea per alterata pulsatilità del GNRH
- Adenomi ACTH secernenti: eccesso di cortisolo con alterazione della funzione gonadotropa
- Adenomi secernenti TSH: ipertiroidismo

Ipotiroidismo ed effetti sul ciclo

- L'Ipotiroidismo è associato con irregolarità mestruali, anovulazione e sterilità
- L'ipotiroidismo può interferire con la normale secrezione di gonadotropine, ma interferisce anche direttamente sulla steroidogenesi ovarica. T4 incrementa la secrezione estrogeni e Progesterone.
- L'ipotiroidismo è stato inoltre associato ad iperprolattinemia

Ipertiroidismo ed effetti sul ciclo

-L'Ipertiroidismo è associato con flussi
mestruali regolari nel 75% dei casi

-L' amenorrea generalmente non è associata ad
ipertiroidismo

Alterazioni della secrezione di ormoni ipofisari

Necrosi ipofisaria- Sindrome di Sheehan

- Infarto e successiva necrosi della ipofisi
- Se associata ad una emorragia del post-partum si chiama sindrome di Sheehan
- Insufficienza gonadotropa e lattotropa con involuzione delle mammelle, mancanza di latte dopo il parto, mancata ricomparsa delle mestruazioni
- Livelli di FSH, LH e prolattina sono molto bassi. Si associa spesso ad insufficienza corticotropa e tireotropa

Alterazioni della secrezione di ormoni ipofisari

- Sindrome della sella vuota
- Primitiva o secondaria a traumi chirurgici o terapia radiante
- TAC della sella
- amenorrea in 1/3 dei casi

Alterazioni del ciclo mestruale da cause ovariche

- ***Sindrome dell'ovaio policistico***
- ***Insufficienza del corpo luteo***
- ***Mancaza di ovulazione dovuta alla sindrome del follicolo non rotto ma luteinizzato***
- ***Le disgenesie gonadiche***
- ***La menopausa precoce***
- ***La sindrome dell'ovaio resistente***
- ***Tumori funzionanti dell'ovaio***
- ***Lesioni ovariche da varia natura***

Sindrome dell'ovaio policistico

Caratteristiche

- *Ovaie policistiche*
- *Amenorrea secondaria*
- *Irsutismo*
- *Obesità*
- *Infertilità*
- *Menometrorragie disfunzionali*

Sindrome dell'ovaio policistico

Ecografia

- *ovaie aumentate di dimensioni*
- *Arresto della maturazione follicolare con predominio delle cellule della teca*
- *Multiple cisti follicolari di 4-10 mm*

Sindrome dell'ovaio policistico

Assetto ormonale

- *Iperandrogenismo*
- *alterazione dei meccanismi di feed back*
- *Anovulazione cronica*
- *Elevato rapporto LH/FSH per incremento di LH*

Sindrome dell'ovaio policistico

- *Iperandrogenismo: androstenedione, testosterone, diidrotestosterone per il 50% di origine sia ovarica sia surrenalica, per l'altro 50% di origine solo ovarica*
- *Estrogeni: livelli costanti elevati per la continua formazione periferica extraghiandolare di estrone (E1) dall'androstenedione. I livelli di estradiolo (E2) corrispondono a quelli della fase follicolare iniziale*

Sindrome dell'ovaio policistico

- *La presenza di livelli costantemente elevati di estrogeni altera i normali meccanismi di feed back che sono responsabili dell'ovulazione*
- *cronica anovulatorietà che si associa ad una alterata secrezione di LH e FSH*
- *elevati livelli di LH*
- *I livelli di FSH al contrario sono normali o bassi per cui il rapporto LH/FSH è aumentato*

Sindrome dell'ovaio policistico

- *eccesso di androgeni porta ad uno stato di cronica assenza di ovulazione*
- *espone a maggior rischio di sviluppo del cancro dell'endometrio (continua esposizione a livelli di estrogeni non controbilanciati da progesterone)*

Sindrome dell'ovaio policistico

Cause:

- *Disordine corticosurrenalico >> eccessiva secrezione di androgeni da parte del surrene >> conseguente eccessiva formazione extraghiandolare di estrogeni >> eccessiva secrezione di LH >> a livello ovarico provoca eccessiva produzione di androgeni*

Sindrome dell'ovaio policistico

Cause (non chiarite):

- *Aumento esagerato di LH e diminuzione di FSH nel corso dell'adolescenza*
- *Dovuta ad alterazioni del SNC*

Sindrome dell'ovaio policistico

Diagnosi:

- *Livelli di LH, FSH ed il rapporto LH/FSH che è aumentato nel 60-70%*
- *Livelli di testosterone*
- *Livelli di estrone (E1) ed estradiolo (E2) ed il rapporto E1/E2. L'associazione di elevati livelli di testosterone e di un aumentato rapporto E1/E2 è fortemente suggestiva di PCO*

Sindrome dell'ovaio policistico

Diagnosi:

- *l'ecografia della pelvi permette di valutare dimensioni, la forma delle ovaie e la presenza di citi follicolari multiple*

Sindrome dell'ovaio policistico

Se la Paziente desidera gravidanze:

- *clomifene causa un aumento dell' FSH fondamentale per la ripresa di una attività ciclica da parte dell'ovaio.*
- *L'aumento dell'FSH determina la maturazione del follicolo con conseguente aumento dei livelli circolanti di estradiolo che, attraverso il feed back positivo determina il picco ovulatorio di LH*
- *L'ovulazione si verifica nell'80% dei casi*
- *Gravidanza nel 50-75%*

Sindrome dell'ovaio policistico

Se la Paziente non desidera gravidanza:

- *estroprogestinici per irsutismo e irregolarità mestruali (ciproterone acetato, un antiandrogeno)*
- *diminuzione di LH ed androgeni*

Alterazioni del ciclo mestruale da cause ovariche

- *Sindrome dell'ovaio policistico*
- *Insufficienza del corpo luteo*
- *Mancanza di ovulazione dovuta alla sindrome del follicolo non rotto ma luteinizzato*
- *Le disgenesie gonadiche*
- *La menopausa precoce*
- *La sindrome dell'ovaio resistente*
- *Tumori funzionanti dell'ovaio*
- *Lesioni ovariche da varia natura*

Insufficienza del corpo luteo

- *Funzione ovarica (corpo luteo) alterata nella seconda metà del ciclo*
- *3-4 % delle donne infertili*
- *Fase luteinica corta con valori normali di progesterone: intervallo tra ovulazione e mestruazione < 11 giorni*
- *Fase luteinica di lunghezza normale ma con secrezione insufficiente di progesterone*

Insufficienza del corpo luteo

Cause:

- *Inadeguata stimolazione gonadotropinica*
- *fase luteale inadeguata è preceduta da una inadeguata fase follicolare*
- *la stimolazione insufficiente del follicolo causa una immaturità delle cellule della teca e della granulosa con conseguente ridotta secrezione sia di estradiolo sia di progesterone*

Insufficienza del corpo luteo

Inadeguata stimolazione gonadotropinica

- *Deficit del picco ovulatorio di LH: troppo basso, troppo corto o prolungato ma a livelli bassi*
- *Può essere dovuto ad un rialzo dei livelli di estradiolo troppo lento o ad un'alterata sensibilità ipotalamo-ipofisaria al feed-back positivo*
- *luteinizzazione inadeguata delle cellule ed una ridotta steroidogenesi*

Insufficienza del corpo luteo

Cause:

Iperprolattinemia

- *Interferisce con la steroidogenesi ovarica*
- *Può ridurre la risposta del follicolo alle gonadotropine con deficit della fase luteale*
- *Interferisce col picco di LH a livello ipofisario*

Insufficienza del corpo luteo

Cause:

- *Ovariche: deficit enzimatici nelle cellule della granulosa con conseguente ridotta secrezione di progesterone nonostante una adeguata stimolazione gonadotropinica*
- *Endometriali: l'endometrio può non essere responsivo alla stimolazione steroidea per deficit di recettori*

Insufficienza del corpo luteo

- *polimenorrea*
- *Se la produzione di progesterone è insufficiente si avranno sanguinamenti uterini disfunzionali , caratterizzati da ipermenorrea e menorragia come conseguenza del supporto ormonale insufficiente dell'endometrio.*
- *il ciclo mestruale è normale e la paziente può essere affetta da sterilità primaria.*

Insufficienza del corpo luteo

Diagnosi:

- *Temperatura basale:*
 - *Profilo bifasico ma con durata del rialzo < 11 giorni*
 - *Lunghezza del rialzo normale ma con frequenti cadute*
 - *Lenta ascesa e lenta discesa con durata normale*

Insufficienza del corpo luteo

Dosaggio progesterone plasmatico:

- *Almeno tre dosaggi al 3°, 7, 10° giorno dall'ovulazione*
- *I livelli dell'ormone devono superare i 10 ng/ml verso il 7° giorno e non essere inferiori a 8 ng/ml verso il 10° giorno*

Insufficienza del corpo luteo

Diagnosi:

Biopsia endometriale:

- *Eseguita il giorno 26 di un ciclo ideale di 28 giorni (rappresenta l'influenza dell'intero periodo progestinico)*
- *Eseguita il giorno 21 del ciclo: rappresenta l'endometrio al momento della eventuale fecondazione*
- *In entrambi i casi si deve dimostrare un ritardo dello sviluppo endometriale di 2 giorni rispetto al giorno del ciclo*

Insufficienza del corpo luteo

- *Migliorare la maturazione follicolare tramite somministrazione di gonadotropina umana menopausale (hMG)*
- *Correggere la iperprolattinemia*
- *Terapia sostitutiva con progesterone*

Alterazioni del ciclo mestruale da cause ovariche

- *Sindrome dell'ovaio policistico*
- *Insufficienza del corpo luteo*
- ***Mancanza di ovulazione***
- *Le disgenesie gonadiche*
- *La menopausa precoce*
- *La sindrome dell'ovaio resistente*
- *Tumori funzionanti dell'ovaio*
- *Lesioni ovariche da varia natura*

Mancaza di ovulazione

- *frequente nella pubertà (incompleta maturazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio) e nella premenopausa (diminuita capacità funzionale dell'ovaio)*

Mancanza di ovulazione

Cause

- *Alterazioni della funzione gonadotropinica (disturbi psichici, farmaci, feed-back anomali, iperprolattinemia)*
- *Alterata risposta ovarica alle gonadotropine*
- *Disturbi endocrini o dismetabolici*

Mancanza di ovulazione

- *Oligomenorrea*
- *Polimenorrea*
- *Ipermenorrea*
- *Menometrorragie*
- *Eumenorrea*

Mancaza di ovulazione

Sindrome del follicolo luteinizzato, non rotto

- *Mestruazioni regolari*
- *Normale luteinizzazione con assenza di ovulazione*
- *Cisti luteinizzate persistenti*

ovulazione

- Misura della temperatura basale: andamento bifasico in caso di ovulazione
- Dosaggio progesterone plasmatico: tra il 20°-25° giorno di un ciclo di 28 giorni
- Se Progesterone ≥ 10 ng/ml: indice di avvenuta ovulazione
- Biopsia endometriale: subito prima della mestruazione. Se troviamo endometrio di tipo secretivo avvenuta ovulazione
- Metodica del muco cervicale
- Striscio vaginale: passaggio da striscio estrogenico ad uno striscio progestinico (cellule intermedie)

Alterazioni del ciclo mestruale da cause ovariche

- *Sindrome dell'ovaio policistico*
- *Insufficienza del corpo luteo*
- *Mancanza di ovulazione*
- *Le disgenesie gonadiche*
- *La menopausa precoce*
- *La sindrome dell'ovaio resistente*
- *Tumori funzionanti dell'ovaio*
- *Lesioni ovariche da varia natura*

Disgenesie gonadiche

- *Insufficienza ovarica primitiva per insufficiente sviluppo delle gonadi*
- *Spesso legata ad anomalie dei cromosomi sessuali (45,X)*
- *Amenorrea primitiva*
- *Raramente consente la pubertà*

Alterazioni del ciclo mestruale da cause ovariche

- *Sindrome dell'ovaio policistico*
- *Insufficienza del corpo luteo*
- *Mancanza di ovulazione*
- *Le disgenesie gonadiche*
- *La menopausa precoce*
- *La sindrome dell'ovaio resistente*
- *Tumori funzionanti dell'ovaio*
- *Lesioni ovariche da varia natura*

Menopausa precoce

- *ovaio ipoplasico con ridotto numero di follicoli*
- *Agenti virali (virus parotite), agenti chimici o fisici (chemioterapia o radioterapia)*
- *Eziologia autoimmune*

Menopausa precoce

- *Comparsa del flusso mestruale e dei caratteri secondari*
- *Comparsa di oligomenorrea*
- *Amenorrea secondaria prima dei 40 anni*

Menopausa precoce

Terapia

- *Estroprogestinici con modalità sequenziale*
- *Stimolazione gonadotropinica (se presente un patrimonio follicolare residuo)*

Alterazioni del ciclo mestruale da cause ovariche

- *Sindrome dell'ovaio policistico*
- *Insufficienza del corpo luteo*
- *Mancanza di ovulazione*
- *Le disgenesie gonadiche*
- *La menopausa precoce*
- *La sindrome dell'ovaio resistente*
- *Tumori funzionanti dell'ovaio*
- *Lesioni ovariche da varia natura*

Sindrome dell'ovaio resistente

- *Caratterizzata da elevati livelli di gonadotropine , soprattutto FSH, con bassi livelli di estrogeni*
- *L'ovaio presenta un numero normale di follicoli primordiali, ma senza ulteriore sviluppo*
- *Le ovaie sono insensibili alla somministrazione di elevati livelli di gonadotropine esogene (mancata secrezione di estrogeni e mancata ovulazione)*

Sindrome dell'ovaio resistente

Cause

- *Presenza di anticorpi antirecettori per le gonadotropine sull'ovaio*
- *Difetto congenito del recettore ovarico*
- *Alterazione dell'azione degli estrogeni sulla induzione dei recettori per FSH*

Sindrome dell'ovaio resistente

Manifestazioni cliniche

- *Amenorrea primitiva o secondaria*

Terapia

- *Terapia con estrogeni*

Alterazioni del ciclo mestruale da cause ovariche

- *Sindrome dell'ovaio policistico*
- *Insufficienza del corpo luteo*
- *Mancanza di ovulazione*
- *Le disgenesie gonadiche*
- *La menopausa precoce*
- *La sindrome dell'ovaio resistente*
- *Tumori funzionanti dell'ovaio*
- *Lesioni ovariche da varia natura*

Tumori secernenti dell'ovaio

- *Tumori a cellule della granulosa o della teca: secernono estrogeni o androgeni*
- *L'iperestrogenismo può causare pubertà precoce nella bambina o disturbi mestruali dopo la pubertà: amenorrea, oligomenorrea, menometrorragia*
- *Può associarsi a tumore dell'endometrio o ad iperplasia endometriale*

Alterazioni del ciclo mestruale da cause ovariche

- *Sindrome dell'ovaio policistico*
- *Insufficienza del corpo luteo*
- *Mancanza di ovulazione*
- *Le disgenesie gonadiche*
- *La menopausa precoce*
- *La sindrome dell'ovaio resistente*
- *Tumori funzionanti dell'ovaio*
- *Lesioni ovariche da varia natura*

Lesioni ovariche di varia natura

- *Cause infiammatorie, malattie infettive (parotite), interventi chirurgici, terapie radianti*
- *Amenorrea secondaria, menopausa precoce, ipo-oligomenorrea*
- *Terapia con estroprogestinici (induzione dell'ovulazione)*

Alterazioni del ciclo mestruale da cause uterine

- *Sinechie o aderenze intrauterine*
- *Malformazioni*

Sinechie o aderenze intrauterine

Amenorrea secondaria traumatica o sindrome di Asherman, conseguente a:

- *Revisioni cavità uterina per metrorragie postpartum, per aborti incompleti o per mola idatiforme*
- *Diatermocoagulazioni sulla cervice*
- *Esiti di lacerazione da parto*
- *Endometrite*
- *Interventi di miomectomia, metroplastica o taglio cesareo*
- *Infezioni conseguenti a dispositivi intrauterini (IUD)*

Sinechie o aderenze intrauterine

Manifestazioni cliniche

- *Se aderenze intracervicali:*
 - *dismenorrea o ematometra*
- *Se aderenze del corpo uterino:*
 - *oligomenorrea, ipomenorrea, o dismenorrea;*
 - *in caso di gravidanza: aborti, presentazioni anomale, parti pretermine, placenta accreta, placenta previa*
- *Se oblitterazione totale:*
 - *Amenorrea resistente alla terapia estroprogestinica, in presenza di ovulazione e di normali dosaggi ormonali*

Sinechie o aderenze intrauterine

Prevenzione

- *Evitare Revisioni cavità uterina*
- *antibiotici per prevenirne l'infezione*

Terapia:

- *Chirurgica: isteroscopia permette una lisi mirata delle aderenze .*

Alterazioni del ciclo mestruale da cause uterine

- *Sinechie o aderenze intrauterine*
- *Malformazioni*

Malformazioni uterine

- *Cause congenite o acquisite (infettive, traumatiche)*
- *Sindrome di Rokitansky-Kuster-Hauser:*
 - *agenesia uterovaginale con ovaie normali*
 - *Cariotipo normale*
 - *Caratteri sessuali normali*
 - *Amenorrea primitiva*
 - *Terapia chirurgica*

Malformazioni uterine

- *Setto vaginale*
- *Imene imperforato:*
 - *Dolori mensili ricorrenti*
 - *Amenorrea*
 - *Ematocolpo*
 - *Ematometra*

Alterazioni del ciclo mestruale di origine extragenitale

- *Origine corticosurrenalica*
- *Origine tiroidea*

Alterazioni del ciclo mestruale di origine corticosurrenalica

- Iperplasia cortico-surrenalica congenita: amenorrea, statura bassa, ambiguità sessuale
- Iperandrogenismo cortico-surrenalico postpuberale: irsutismo, oligomenorrea e amenorrea secondaria
- Sindrome di Cushing: ipercortisolismo, obesità, ipertensione, facies lunare, amenorrea secondaria o oligomenorrea.
- Sindrome da ACTH ectopico (tumori polmone o pancreas)
- Tumori corticosurrenalici produttori androgeni
- Morbo di Addison : oligomenorrea o amenorrea secondaria (precoce insufficienza ovarica)

Alterazioni del ciclo mestruale di origine tiroidea

- *Gli ormoni tiroidei possono interferire nella conversione degli androgeni e degli estrogeni ed interferiscono sull'effetto delle gonadotropine ipofisarie a livello gonadico*
- *Nell'ipotiroidismo l'amenorrea può conseguire alla iperprolattinemia determinata dalla stimolazione delle cellule lattotrope da parte del TRH*
- *Nell'ipertiroidismo aumentano i livelli di estrogeni ed androgeni (per ridotta clearance) con alterazione dei meccanismi di feed-back (situazione simile a quella dell'ovaio policistico)*

Dismenorrea

- Primaria o essenziale
- Secondaria:
 - Endometriosi
 - Adenomiosi
 - Infiammazioni pelviche
 - Varicocele

Dismenorrea

Indagini diagnostiche:

- Esame pelvico
- Ecografia
- Isteroscopia
- laparoscopia

Dismenorrea secondaria

- Endometriosi
- Adenomiosi
- Infiammazioni pelviche
- Fibromiomi uterini
- Malformazioni ostruttive
- IUD
- Stenosi del canale cervicale
- Varicocele pelvico

Valutazione Irregolarità mestruali

Anamnesi:

- Età
- descrivere il sanguinamento: tempo, durata, flusso, coaguli, numero di assorbenti
- Storia mestruale e ostetrica
- storia sessuale
- assunzione di farmaci
- storia di disordini familiari
- uso di contraccettivi
- sanguinamento postcoitale
- galattorrea, cefalea
- sintomi menopausa
- cambiamenti di peso, dieta, esercizi, stress

Valutazione Irregolarità mestruali

Esame clinico:

- Obesità o magrezza
- Acne , irsutismo, Cushing
- Tiroide
- Petecchie, ecchimosi
- esame ginecologico per lesioni cervicali o vaginali
- dimensioni e forma dell'utero
- masse annessiali
- escludere cause rettali di sanguinamento
- Pap test

Valutazione Irregolarità mestruali

Test di laboratorio:

- Test di gravidanza
- emocromo (anemia)
- funzionalità tiroidea
- PT, PTT
- FSH, LH
- Prolattina
- androgeni(testosterone, DHEA-S)
- Cortisolo libero nelle urine

Valutazione Irregolarità mestruali

Esami strumentali:

- Ecografia
- Biopsia endometriale