

La funzione del corpo luteo del ciclo mestruale fisiologico, gravidico od indotto con terapia ovarostimolante diretta od indiretta

A. ROS, M. BOUCHÈ, M. GANGEMI e V. AZZINI

È noto come difetti dell'ovulazione ed insufficiente funzione del corpo luteo siano considerati quali possibili cause di sterilità da numerosi autori (^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7}). I parametri più comunemente usati in passato, nella pratica clinica, per la valutazione della funzione ovulatoria sono: la temperatura basale, la citologia vaginale, il cervical score, la biopsia dell'endometrio, il dosaggio colorimetrico del pregnandiolo urinario.

È accettato oggi, da gran parte degli Autori, il concetto che a tali parametri si deve dare un valore relativo, potendo essi, assai spesso, non riflettere la reale funzione del corpo luteo.

In questi ultimi anni si sono sviluppate metodiche sensibili ed attendibili sia per il dosaggio gascromatografico con l'uso di colonne capillari in vetro, del pregnandiolo, dell'allo-pregnandiolo e del pregnantriolo urinari (^{8, 9, 10, 11, 12}), sia metodiche radioimmunologiche per il dosaggio del progesterone plasmatico, considerato un parametro adeguato per svelare la presenza dell'ovulazione, e per la valutazione quantitativa della funzione luteinica (^{13, 4, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 7}).

Data l'ottima e costante correlazione fra il progesterone plasmatico ed il pregnandiolo urinario misurato col metodo sopracitato, questi due parametri si devono considerare equivalenti ai fini della valutazione della funzione del corpo luteo (¹³).

Se poi si dosano nelle urine anche il pregnantriolo e l'allo-pregnandiolo lo studio delle urine a nostro modo di vedere potrebbe superare in significato clinico il dosaggio del progesterone. Infatti sembra, secondo recenti acquisizioni (²⁰) che gli allo-pregnani (5 alfa), di cui l'allo-pregnandiolo è il principale, siano i cataboliti della quota di progesterone effettivamente utilizzata dagli organi bersaglio, e che i pregnani (5 beta) con il pregnandiolo principale tra questi cataboliti rappresentino quella parte di progesterone che l'organismo non utilizza affatto.

I casi studiati si riferiscono a 11 donne con cicli mestruali ovulatori normali, a 22 casi in cui la sterilità della coppia venne attribuita alla presenza di ciclo mestruale anovulatorio o da insufficiente luteinizzazione. I metodi usati sono: la gascromatografia (^{10, 11}), i dosaggi radioimmunologici per i quali abbiamo adottato i kits della Sorin di Saluggia.

Con questa ricerca ci siamo proposti di valutare se esista una diversa funzione del corpo luteo a seconda che lo si consideri nel ciclo mestruale fisiologico, dopo terapia direttamente o indirettamente ovarostimolante, o nella gravidanza iniziale.

CICLO MESTRUALE FISILOGICO

La tabella n. 1 illustra i valori degli ormoni plasmatici da noi ottenuti in otto cicli mestruali normali.

Tabella 1. *I valori esprimono la media ottenuta nello studio di 8 cicli mestruali normali. Le cifre fra parentesi esprimono i valori minimi e massimi ottenuti.*

	LH ng/ml	FSH ng/ml	Estrad. pg./ml	Progest.
Fase follicolinica	2(1,4-2,8)	3,2(2,3-3,9)	47(27-73)	0,4(0,1-0,8)
Fase luteinica florida	1,9(1,3-2,9)	1,7(1,4-2,2)	230(185-310)	21(12-32)
Picco preovulatorio	—	—	420(285-560)	—
Picco ovulatorio	16(11-30)	8(5-13)	—	—

La tabella n. 2 riferisce i valori minimi e massimi entro cui si sono registrati il 95% dei tassi ottenuti per ciascuno steroide urinario studiato in 41 cicli mestruali normali. I dosaggi in fase follicolinica ed in fase luteinica florida (*) sono stati differenziati ovviamente solo per i pregnanderivati.

Tabella 2. *Dosaggi gascromatografici del ciclo mestruale normale (mg/24h)*

	Fase follicolinica	Fase luteinica
androstenolo-3-alfa		0,15-0,60
androsterone		0,70-2,80
etiocolanolone		0,90-3,00
deidroepiandrosterone		0,10-1,50
11-keto androsterone		0,10-0,50
11-keto etiocolanolone		0,15-1,20
11-idrossi androsterone		0,20-0,90
1-idrossi etiocolanolone		0,15-0,50
allo-pregnandiolo	0,05-0,20	0,60-1,20
pregnandiolo	0,18-0,75	2,70-5,10
pregnantriolo	0,19-0,60	0,90-1,40
5-pregnentriolo	0,04-0,24	0,04-0,35
T.H.S.	< 0,10	
pregnantriolone		0,0
tetraidro cortisone (THE)		0,70-2,00
tetraidro cortisolo (THF)		0,80-2,10
tetraidrodeidro corticosterone (THA)		0,10-0,40
tetraidro corticosterone (THB) + allo-tetraidro cortisolo a-THF)		0,30-1,10
allo tetraidro corticosterone (a-THB)		0,05-0,35
cortolone		0,55-1,70
beta-cortolone		0,20-0,70
cortolo		0,05-0,52
beta-cortolo		0,05-0,50

* 1. Fase follicolinica = dal 5° al 9° giorno del ciclo mestruale.

2. Fase luteinica florida = dall'11° al 5° giorno prima della successiva mestruazione (di solito 20° al 26° gg. del ciclo).

In questa sede metteremo particolarmente a fuoco il comportamento del progesterone e dei pregnanderivati quale espressione di corpo luteo florido normale, senza per altro dimenticare che esso non può che derivare da un follicolo maturo e florido e cioè stimolato adeguatamente dal FSH, e quindi responsabile di un altrettanto adeguato tasso di estradiolo circolante. Si vuole cioè sottolineare che la conoscenza della secrezione ovarica e gonadotropa in fase follicolinica, anche se non indispensabile per valutare la funzione del corpo luteo che si instaurerà, è pur sempre utile.

CICLI ANOVULATORI

Le 22 pazienti studiate per una durata di 15-20 gg. con dosaggi quotidiani di LH, di FSH, del progesterone e dell'estradiolo-17 beta hanno tutte dimostrato valori di base inferiori alla norma, o nei limiti della norma, con costante assenza del picco ovulatorio: LH tra 0,9-2 ng/ml; FSH compreso tra 1-1,8 ng/ml; estradiolo plasmatico ai limiti inferiori della norma 20-60 picog./ml; progesterone con valori praticamente vicini allo zero se si esclude qualche lieve innalzamento in fase luteinica sempre però al di sotto degli 8 ng/ml.

RISULTATI E DISCUSSIONE

In 18 dei soggetti presentanti cicli anovulatori si è instaurata terapia con Pergonal 500 (1-2-3-4 fiale al dì da caso a caso) dal 2° all'11° giorno del ciclo mestruale, seguita da 1 gg. di riposo, e quindi in 13ª giornata si è somministrata una fiala di Profasi 5000 per un totale di 36 cicli di terapia.

La valutazione della funzione del corpo luteo florido si è attuata 7 gg. dopo la somministrazione dell'HCG.

Due pazienti sono state trattate con Clomifene 100 mg/die dal 5° al 9° giorno del ciclo mestruale con l'aggiunta di 1 fiala di Profasi-5000 in 13ª giornata del ciclo e quindi valutazione del corpo luteo 7 giorni dopo tale terapia (per un totale di 3 cicli di terapia).

Infine, due pazienti sempre con ciclo mestruale anovulatorio, sono state trattate (per un totale di 4 cicli mestruali) con il Decapeptide LH-FSH/RH della Ditta Serono (Roma) con il seguente schema: RH da 100 µg, 2 f. intramuscolo al dì dal 2° all'11° giorno del ciclo, seguito da 1 giorno di pausa e quindi 1 f. di Profasi 5000 in 13ª giornata e successiva valutazione dell'eventuale corpo luteo 7 gg. dopo, cioè in 21ª giornata del ciclo.

La fig. 1 illustra i tassi del progesterone e dei pregnanderivati urinari della fase luteinica florida e della gravidanza iniziale.

Concordemente con alcuni AA. ^(21, 13, 7), abbiamo eseguito la valutazione del corpo luteo col dosaggio del progesterone plasmatico nel periodo che va dall'11° al 5° giorno prima della mestruazione e, se il dosaggio nei 7 giorni sopracitati supera costantemente i 10 ng/ml, quel corpo luteo si considerava florido. Al di sotto di questo valore, fino a 5 ng si parlerà di insufficienza del corpo luteo, tra 0 e 5 ng/ml si parlerà di ciclo mestruale anovulatorio.

Nella fig. 1 si può osservare come per i tre primi gruppi di pazienti: ciclo anovulatorio - ciclo ovulatorio - ciclo anovulatorio trattato con Pergonal + HCG, abbiamo segnato delle colonnine che rappresentano l'area comprensiva del 95% dei valori ottenuti di routine nella nostra clinica di Verona, nella valutazione

della fase luteinica cosiddetta centrale o di massima funzione del corpo luteo. I punti si riferiscono ai valori di soggetti studiati in questo lavoro in cui si è valutato, in paragone, sia il progesterone, sia i tre principali pregnanderivati urinari.

Data la riconosciuta correlazione tra tasso di progesterone e pregnandioloria

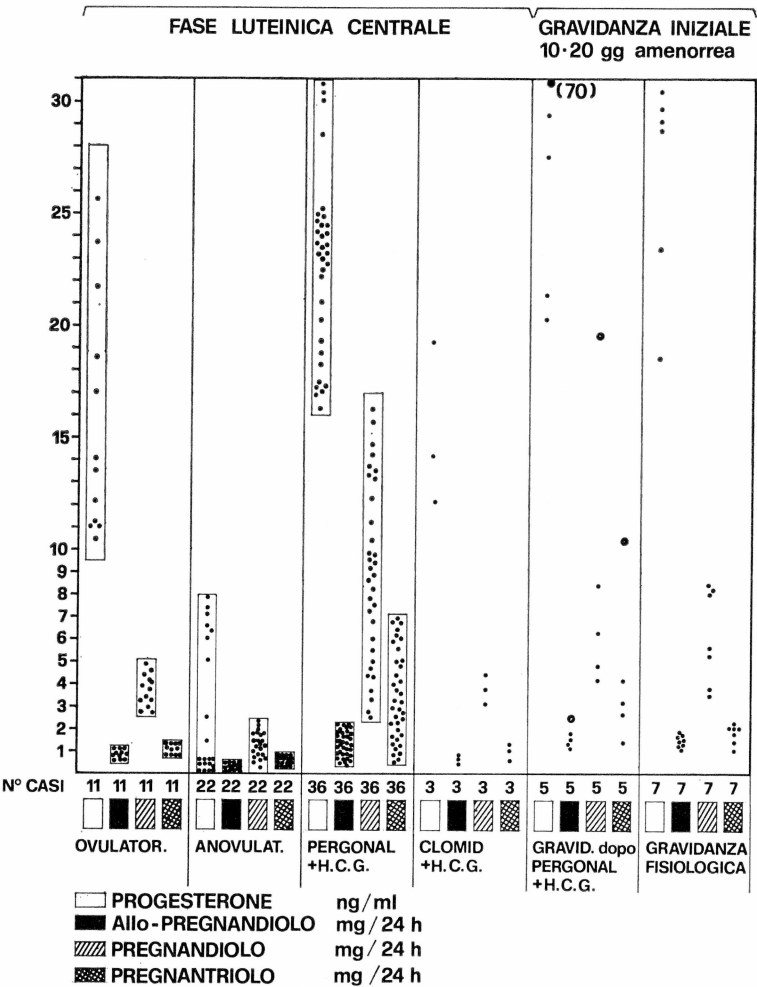


Fig. 1 - Valutazione della funzione del corpo luteo nei vari gruppi clinici da noi studiati. (Vedi il testo).

(4 ng = 1 mg) valutata però con metodo gascromatografico veramente specifico, come si può avere con l'uso di colone capillari in vetro, per il fatto che si aggiunga ad essa l'allo-pregnandiol ed il pregnandriolo, noi siamo convinti che nell'eventualità di dover eseguire un solo dosaggio sia più sicura la valutazione del corpo luteo attraverso un profilo urinario che dà simultaneamente i valori di tre pregnanderivati sopracitati, che il solo dosaggio plasmatico del progesterone.

A parte molte altre considerazioni, qui vogliamo sottolineare commentando la figura 2:

1. Il corpo luteo dopo Pergonal + HCG produce una sproporzionata quantità di pregnantriolo (che rimane anche dopo freno con desametazone 3 mg/die $\times$ 5 gg. durante la fase luteinica florida, eseguito in 4 casi);
2. che ciò non si ha né col corpo luteo gravidico iniziale né nel corpo luteo dopo Clomifene + HCG;
3. che il corpo luteo gravidico dopo terapia con Pergonal + HCG è una via di mezzo tra quello gravidico fisiologico e quello dopo Pergonal + HCG;
4. che il dosaggio degli estrogeni urinari o dell'estradiolo-17-beta plasmatico come è noto dà una valutazione dello stimolo ovarico, ma non dice mai quanti sono i follicoli maturi che contribuiscono alla loro secrezione ⁽²²⁾;
5. infine ci sembra di poter proporre (nella terapia con Pergonal ed HCG che nonostante tutto noi preferiamo) quale ottimale, la dose che dia sí una ovulazione sicura, ma anche una pregnantrioluria non superiore ai 3 mg/24 h dovendosi considerare tassi superiori come una saturazione della via catabolica progesterone $\rightarrow$ pregnandiolo ed una anormale attivazione della via 17-idrossi progesterone $\rightarrow$ pregnantriolo, cioè una situazione di iperstimolazione. Infine, contrariamente a quanto afferma Zarate e Coll. ⁽²³⁾, per quanto riguarda i casi di ciclo anovulatorio trattati con Releasing Hormon, secondo lo schema sopradDETTO, non abbiamo ottenuto alcuna ovulazione, ovviamente per l'inadeguata durata dell'effetto ipofisostimolante del decapeptide a nostra disposizione.

Ci sembra però dalle prime nostre esperienze in corso che l'associazione di estrogeni per via orale e parenterale potenzi, e quel che più conta, prolunghi nel tempo l'effetto LH-FSH secernente.

RIASSUNTO

Con lo studio gascromatografico dei « profili » urinari vengono valutati i principali cataboliti pregnanderivati; inoltre con metodo radioimmunologico si è valutato in parallelo il tasso del progesterone plasmatico, nella definizione della funzionalità del corpo luteo fisiologico, gravidico e dopo terapia ovarostimolante.

Il dato più saliente è stato l'elevato tasso urinario del pregnantriolo nei casi di sterilità endocrina trattata con HMG + HCG. Gli autori propongono che si attui come ottimale, onde evitare iperstimolazioni, quello schema di terapia sufficiente per indurre l'ovulazione ma che nel contempo dia una pregnantrioluria, in fase luteinica florida, non superiore a 3 mg/ 24 h.

BIBLIOGRAFIA

1. Goldfarb A. F.: *Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 10, 390; 1967. - 2. Ruehsen M. de M., Jones G. S., Burnett L. S., Baramki T. A.: *American Journal Obstetrics and Gynecology*, 103, 1059; 1969. - 3. Murthy Y. S., Arronet G. H., Parekh M. C.: *Obstetrics and Gynecology*, 36, 758, 1970. - 4. Strott C. A., Cargille C. M., Ross G. T., Lipsett M. B.: *Journal of Clinical endocrinology and Metabolism*, 30, 246, 1970. - 5. Arrata W. S., Iffi L.: *Obstetrical and Gynaecological Survey*, 26, 675, 1971. - 6. Jayle M. F., Palmer R.: *International Journal of Fertility*, 18, 33, 1973. - 7. Radwanska E., Sweyerg I. M.: *Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British*

Commonwealth, 81, 107; 1974. - 8. Vollmin J. A.: *Chromatographia*, 3, 233; 1970. - 9. Clin. Chim. Acta, 34, 207; 1971. - 10. Ros A., Sommerville I. F.: *Journal of Obstetrics and Gynecology of the British Commonwealth*, 78, 1096; 1971. - 11. Ros A., Sommerville I. F.: *Journal of Obstetrics and Gynecology of the British Commonwealth*, 78, 1096; 1971. - 11. Ros A.: *Atti Corso Teorico-pratico sulla Gascromatografia degli steroidi ormonali*, Milano 8/10 ottobre 1973, in corso di stampa. - 12. Scholler R., Tea N. T., Costanier M.: *Dosage de la Progesterone plasmatique dans l'exploration du corps jaune* in: « *Le corps jaune* », pag. 105, Masson Ed. 1973. - 13. Johansson E. D. B.: *Acta endocrinologica*, 61, 592; 1969. - 14. Johansson E. D. B., Wilde L., Gemzell C.: *Acta endocrinologica*, 68, 502; 1971. - 15. Robertson D. M., Mester J., Kellie A. E.: *Acta endocrinologica*, 68, 523; 1971. - 16. Black W. P., Martin B. T., Whyte W. G.: *Journal of Obstetrics & Gynaecology of the British Commonwealth*, 79, 363; 1972. - 17. Cooke I. D., Morgan C. A., Parry T. E.: *Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Commonwealth*, 79, 647; 1972. - 18. Israel R., Mishell D. R., Stone S. C., Thorneycroft I. H., Moyer D. L.: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 112, 1043; 1972. - 19. Steele S. J., Robertson D. M.: *Obstetrics and Gynecology*, 40, 152; 1972. - 20. Sanyal M. K., Todd R. B.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 141, 622; 1972. - 21. Lehmann F., Breckwoldt M., Bettendorf G.: *The assay of plasma steroids in the evaluation of follicular and luteal function*, « *Le corps jaune* », Masson Ed. 1973. - 22. Edwards R. G.: *Am J. Obstet. and Gynec.*, 117, 587; 1973. - 23. Zarate A., Canales E. S., Schally A. V., Kastin A. J., Soria J.: *Hypothalamic hypophysiotropic hormones*, Acapulco 1972; Excerpta Medica Ed. 1973.

La nostra esperienza nell'applicazione clinica del F.S.H.-L.H./R.H.

A. ROS, M. BOUCHÈ e G. DOLCETTA

INTRODUZIONE

La sintesi del decapeptide ad attività FSH-LH/RH e la sua disponibilità per la ricerca scientifica ha aperto un nuovo capitolo nello studio della funzione ipofisaria sia in campo fisiologico che in quello delle disendocrinopatie ad origine ipotalamo-ipofisaria.

A tutt'oggi non si è certi se esista un differente ormone che presieda al « releasing » delle due gonadotropine. Molti altri aspetti dell'attività RH e della sua utilizzazione in campo terapeutico sono ancora poco noti o del tutto sconosciuti.

Anche per questo abbiamo cercato di portare un modesto contributo a questo vastissimo problema.

MATERIALE E METODI

Per questo studio sulle possibilità diagnostiche e terapeutiche del decapeptide sintetizzato da Schally e Coll. (^{1, 2, 3, 9}) abbiamo usato il Gn. RH fornitoci dalla ditta Serono di Roma.

²a Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Università di Padova (Direttore prof. A. Onnis).