

Tali tecniche permettono di evidenziare soprattutto le forme alla base delle quali stanno delle turbe del circolo sia primitive che secondarie a lacerazioni parametrali da parto (Sindrome di Master ed Allen).

BIBLIOGRAFIA

1. Vecchietti G.: *Comunicazione personale*. - 2. Montanari G. D., Grella P. e Alfieri G.: *Nuove tecniche diagnostiche nella patologia venosa dell'apparato genitale femminile: risultati preliminari*. Arch. Osped. Mare, 24, 237, 1972. - 3. Montanari G. D., Mincato C. e Marconato A.: *Valore diagnostico della citologia peritoneale in alcune ginecologie benigne associate o meno a congestione pelvica*. Min. Ginecologica, 26, 1974. - 4. Montanari G. D., Grella P., Pizzinato U. e Marconato A.: *Il collo uterino nella sindrome da congestione pelvica*. Min. Ginec., 26, 1974. - 5. Montanari G. D., Macrí C., De Salvia D. e Grella P.: *Clearance dello ¹³³Xenon per lo studio del flusso sanguigno miometrale nella sindrome da congestione pelvica*. Min. Ginec., 26, 1974. - 6. Montanari G. D., Di Maggio C., Mincato C. e Grella P.: *La termografia nello studio della congestione pelvica*. Min. Ginec., 26, 1974. - 7. Montanari G. D., Alfieri G., Grella P., Laureti E. e Mincato C.: *La tomografia ultrasonica nella diagnosi di congestione pelvica*. Min. Ginec., 26, 1974. - 8. Montanari G. D. e Grella P.: *L'equilibrio acido base del sangue capillare della portio uterina nella congestione pelvica*. Min. Ginec., 26, 1974.

Considerazioni su due casi di iperstimolazione ovarica da trattamento della sterilità da ciclo anovulatorio

A. ROS, G. DOLCETTA, V. AZZINI e M. BOUCHÈ

INTRODUZIONE

Da piú di 10 anni il trattamento della sterilità endocrina femminile viene eseguito con terapia medica da moltissimi AA. I principali farmaci usati sono:

- a) HMG (Pergonal 500) - associato ad HCG con gli schemi di terapia piú vari.
- b) Clomifene associato o meno ad HCG.
- c) Recentemente: Releasing Hormone associato o meno ad HCG.

Releasing Hormone (RH): il decapeptide sintetizzato dal gruppo di Schalley ha un'attività sull'ipofisi che non dura, una volta somministrato per via endovenosa, intramuscolare e sottocutanea, piú di 30-40' per le prime due vie e 3-4 ore per la via sottocutanea.

Questo fatto è assai svantaggioso in quanto, sia per ottenere una secrezione ipofisaria preovulatoria adeguata, sia nell'intento di attuare il picco ovulatorio che si ha nel ciclo normale, la somministrazione di tale ormone dovrebbe essere troppo frequente e praticamente non attuabile.

Molto in ogni modo ci sembra di poter attendere dalla recente sintesi che

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

Schalley e Coll. hanno attuato di un RH « analogo » in cui la sostituzione di tre aminoacidi ha portato ad un prodotto ad attività ipofiso-stimolante di 24 ore o più. L'interesse della terapia dell'anovulatorietà con RH sta nel fatto che, a parte la maggior disponibilità ed il minor costo dell'ormone sintetico, attuando essa una stimolazione ovarica attraverso le gonadotropine secrete dall'ipofisi della paziente stessa, sembra non provocare quadri di iperstimolazione: anche in considerazione del fatto che, nella donna, oltre ad una certa dose di RH (100-150 µg) non si ha alcun incremento della risposta ipofisaria (1).

La nostra esperienza con il decapeptide Gn RH della ditta Serono in questo campo è per ora negativa, come abbiamo riferito in altra sede (2).

Clomifene Citrato. Questo farmaco viene usato fin dal 1961 nell'induzione dell'ovulazione attraverso il ben noto meccanismo di feed-back negativo, ed ha trovato la sua particolare utilizzazione nelle pazienti affette da sindrome di Stein-Leventhal, nei casi di amenorrea post-pillola e nei casi di ciclo anovulatorio. La terapia con questa sostanza, come è noto, ha fatto registrare alcuni casi di iperstimolazione (3). In verità, mai così frequenti ed eclatanti come con HMG, di cui parleremo più avanti.

La possibilità di iperstimolazione con clomifene è stata documentata anche da Scholler e Coll. i quali hanno riscontrato una proporzionalità tra quantità di clomifene somministrato e risposta ovarica, in cicli successivi nello stesso soggetto.

Questi AA. hanno riferito come il trattamento con 150 mg al dì per 10 giorni porti da una risposta ovarica che si deve considerare come iperstimolazione di medio grado (4). Noi non siamo molto propensi all'uso della terapia con clomifene perché riteniamo che essa sia poco maneggevole e non sia facile con la stessa predire il presunto giorno dell'ovulazione, onde consigliare i giorni nei quali i rapporti sessuali avranno la maggior probabilità di successo. Inoltre non è una terapia che, al bisogno, possa essere aumentata di giorno in giorno quando manchi o sia insufficiente la risposta ovarica.

HMG + HCG. Fin dal 1964 (5) noi abbiamo prevalentemente usato, nella terapia della sterilità endocrina femminile, il Pergonal 500 associato ad HCG. In questi anni vari AA hanno riferito moltissimi risultati e si è così potuto vedere una grande varietà nello schema di terapia e nel dosaggio di HMG e HCG usati.

I problemi e gli inconvenienti che si erano riscontrati nei primi anni di applicazione clinica dell'HMG sono ancora attuali oggi e non si è ancora raggiunta la possibilità di trattamenti privi di ogni rischio di iperstimolazione ovarica e che, nello stesso tempo, non necessitino di frequenti controlli ormonali e clinici della paziente. In altre parole, con questo tipo di terapia, il ginecologo deve essere disponibile 7 giorni alla settimana.

È ben vero che alcuni schemi di terapia quali il trattamento massivo con 10-20 fiale di Pergonal in una sola iniezione, l'induzione dell'ovulazione con dosi piccole di HCG (1000-2000 U.I. per 1 o più giorni) sono stati praticamente abbandonati.

Il monitoraggio della risposta ovarica con il dosaggio degli estrogeni urinari o plasmatici rimane ancora oggi di non facile esecuzione per la relativa complessità dei metodi.

Inoltre, pur essendo tale dosaggio ormonale assai importante, non bisogna dimenticare che è stato dimostrato da Edwards (6) come anche in presenza di un tasso di estrogeni totali urinari ritenuto normale (50-100 µg/24 h) si possa essere di fronte ad 1 o più follicoli (da 1 a 7) maturi e che allo stimolo con HCG si trasformeranno, dopo l'ovulazione, in altrettanti corpi lutei floridi. Ecco quindi

che il nostro interesse nel monitorare la risposta ovarica attraverso il dosaggio estrogenico « in giornata », dato lo sforzo organizzativo che ciò comporta, è venuto in buona parte a scadere.

A questo proposito, dato che un follicolo preovulatorio maturo ha il diametro di un cm circa, noi pensiamo che la visita e l'annotazione del volume delle ovaie, eseguita se necessario anche giornalmente, sia in pratica, associata alle variazioni delle caratteristiche del muco cervicale, uno strumento adeguato nel seguire le pazienti trattate, una volta che la loro situazione endocrina di base sia stata in precedenza il piú estesamente possibile definita.

Per quanto riguarda la corrispondenza tra aumento degli estrogeni circolanti od urinari e l'aumento del punteggio del cervical-score, questa esiste solo fino a che gli estrogeni raggiungono un valore corrispondente a quello medio per un ciclo mestruale normale (es. 20-25 μg estr. tot./24 h) (?).

Di fronte ad un'iperstimolazione quindi, gli estrogeni saranno piú fedeli al quadro clinico ed il cervical-score avrà significato solo se eseguito ad intervalli molto ravvicinati (1-2-3 gg.). Non si deve però dimenticare che il muco cervicale è attraversato dagli spermatozoi solo se è adeguatamente fluido e che questa è la conditio sine qua non per avere la massima probabilità di gravidanza.

È per questo che noi, nei casi in cui riscontriamo una buona risposta ovarica non accompagnata da una corrispondente maturazione del muco cervicale, associamo nei 4 giorni prima dello stimolo con HCG dosi crescenti (50-100-150-200 $\mu\text{g}/\text{die}$) di etinil-estradiolo.

CASI CLINICI

I due casi clinici di iperstimolazione di cui vogliamo riferire riguardano due pazienti rispettivamente P. Lina di 28 anni e D. P. Santina di 26 anni entrambe affette da sterilità per cicli mestruali anovulatori documentati con dosaggio plasmatico di FSH, LH, Progesterone, Estradiolo 17 β , in dosaggi quotidiani dal 7° al 25° giorno del ciclo e per la sola funzione luteinica anche nei due mesi successivi.

Questi soggetti sono stati sottoposti entrambi a terapia con Pergonal 500 ed HCG 5000. La storia clinica particolareggiata dei due casi è la seguente:

P. Lina

Primo ciclo di terapia: Pergonal 500 1 fiala dal 5° al 20° giorno del ciclo, seguito da un giorno di riposo, quindi una fiala di HCG 5000. Si è ottenuta una ovulazione normale con livelli di pregnandiolo urinario di 3,2 mg/24 h, dosato 7 giorni dopo l'HCG.

Secondo ciclo di terapia: 3 fiale di Pergonal 500 al dí dal 5° all'11° giorno del ciclo. In quest'ultimo giorno, al riscontro clinico, le ovaie avevano il volume di due noci ed il punteggio del cervical-score era di 12. Si è attuato un giorno di riposo indi somministrazione di una fiala di HCG 5000.

La mestruazione successiva a questo ciclo di terapia non è comparsa e al 6° giorno di amenorrea le ovaie si presentavano: la dx del volume di una massa rotondeggiante del diametro di 5-6 cm., la sx come una massa rotondeggiante del diametro di 15-16 cm. L'utero si presentava di volume normale. Alla palpazione esterna si aveva l'impressione complessiva di una massa come utero gravido alla fine del V mese.

Alla paziente è stato consigliato il semplice riposo a letto; in seguito la gravidanza è proseguita regolarmente. Al terzo mese il volume delle ovaie era tornato nella norma. La gravidanza ha dato esito al parto regolare a termine di una neonata di gr. 2880 in ottime condizioni (cart. cl. n. 5218/74).

D. P. Santina

La paziente si presenta in Clinica il 15-4-1973 avendo espulso a domicilio un feticino. Subito dopo il ricovero d'urgenza si assiste alla espulsione spontanea di altri sette feticini, tutti vivi non vitali, normalmente conformati come si può vedere nella figura 1.

La lunghezza dei feti variava da un minimo di 18 cm. ad un massimo di 21 cm., il peso da un minimo di 110 ad un massimo di 190 gr.

Per quanto riguarda il sesso trattavasi di 5 maschi e 3 femmine.

La placenta con 8 sacchi amniotici, pesava 570 gr.

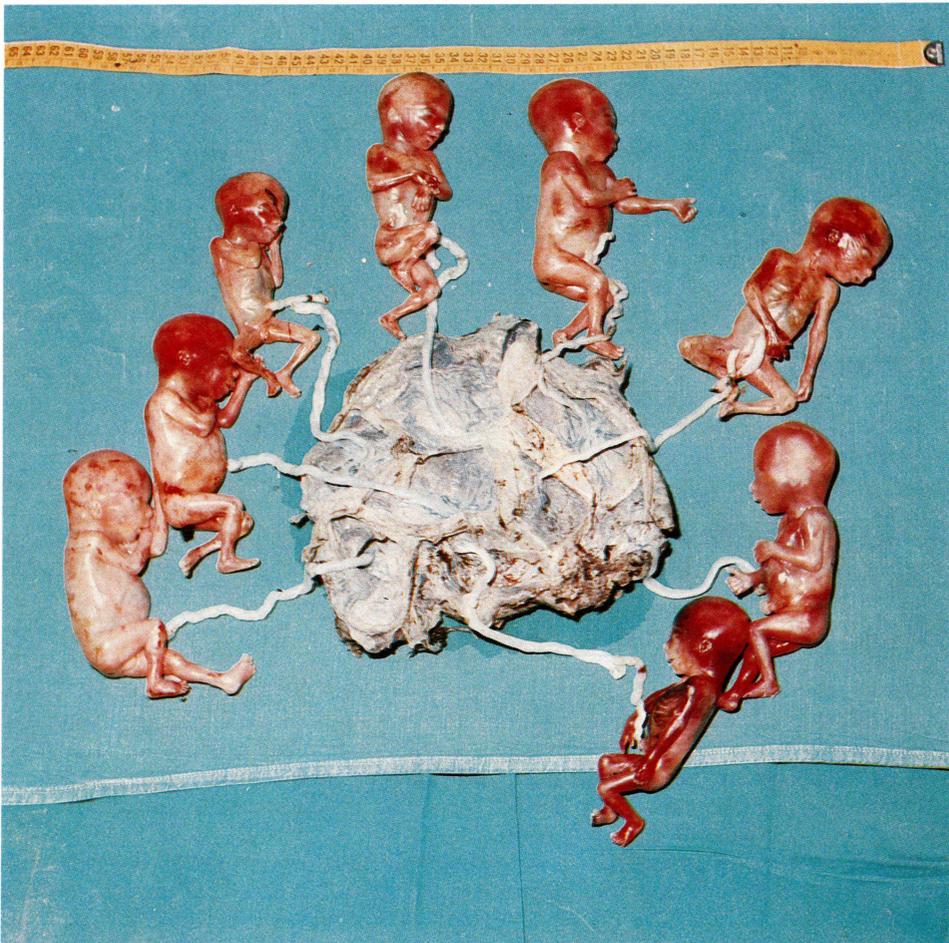


Fig. 1

Dall'esame anatomopatologico macroscopico della placenta si poté definire la presenza di due sacchi monocoriali biamniotici e 4 sacchi monocoriali monoamniotici.

Dalla documentazione presentata dalla paziente si poté ricostruire lo schema di terapia eseguito altrove, come segue:

I ciclo Pergonal 500 1 fiala al dì dal 5° al 14° gg. seguito da HCG 5000 1 fiala il giorno successivo.

Il pregnandiolo dosato 7 gg. dopo la terapia era di 3,4 mg/24 h.

II ciclo (mese successivo): Pergonal 500 2 fiale al dì dal 5° al 14° gg. Il cervical-score raggiunse un punteggio di 12, dopo 1 g. di riposo venne somministrata una fiala di HCG 5000.

III ciclo (mese successivo): Pergonal 500, 3 fiale al dì dal 5° al 15° gg. In quest'ultimo giorno il cervical-score riferito, raggiunse un punteggio di 16; il dosaggio degli estrogeni urinari totali raggiunse il valore di 180 μ g/24 h. Il volume delle ovaie in precedenza viene riferito esser rimasto sempre nella norma, ed in questa occasione a sinistra l'ovaio clinicamente risultava normale, a destra il volume era paragonato a noce con mallo. In 15ª giornata stessa venne somministrata una fiala di HCG 5000. La mestruazione successiva non comparve e la paziente risultò gravida, senza accusare particolari disturbi. Ad una visita eseguita al 20° gg. di amenorrea risultò: utero del volume come nel corso del II mese di gravidanza; ovaie: sinistra del volume normale, destra del volume come di una massa rotondeggiante del diametro di 4 cm. Una visita eseguita alla fine del II mese di amenorrea riferiva: utero del volume come al IV mese.

Il sospetto di gravidanza multipla si fece evidente e, sempre dalla documentazione della paziente, ad una visita eseguita alla fine del V mese il fondo dell'utero arrivava alla II zona sovraombelicale.

Alcuni giorni dopo, come riferito sopra, la paziente si ricoverava nella nostra Clinica per aborto multiplo.

La paziente visitata 20 gg. dopo il parto abortivo presentava l'utero di volume 2 volte la norma e le ovaie di volume normale.

Successivamente la paziente rimase amenorroica per 2 mesi, indi le mestruazioni ricomparvero normalmente.

Senza terapia alcuna nel mese di novembre 1973 la paziente era amenorroica (ultima mestruazione 12-10-1973) e si presentava in stato di gravidanza la quale decorse regolarmente e diede esito il 19-7-1974 ad un parto spontaneo di una neonata del peso di g. 3700/52 cm., in ottime condizioni (cart. cl. n. 10805/74).

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Questi due casi di iperstimolazione sono in un certo senso contrastanti: infatti la gravidanza plurima si è avuta non nel primo caso di notevole ingrossamento delle ovaie ma in quello che presentava ovaie di poco ingrossate.

Anche nel caso però di gravidanza plurima, essendo seguita spontaneamente ad essa una gravidanza esitata perfettamente in modo normale, si deve considerare il caso come un relativo insuccesso.

Rimane infine da chiederci se le ovulazioni multiple, come molto probabilmente deve essere successo nel primo caso descritto, non siano da considerarsi negativamente, ma, qualora esistano condizioni limitanti la fertilità (per pervietà tubarica « condizionata » o per insufficienza della fecondità del partner maschile, etc.) siano da ritenersi come condizioni compensanti il difetto di fertilità presente.

È per questa ragione che concordemente con la maggioranza degli AA. noi consideriamo ottimale, in una coppia sterile per anovulatorietà del ciclo, il trattamento con Pergonal ed HCG che sconfini nella modica iperstimolazione, tanto più si associano condizioni dell'uno o dell'altro partner sfavorevoli al concepimento.

RIASSUNTO

Gli autori descrivono la loro esperienza nella terapia della sterilità endocrina femminile con l'uso di Gn. RH — clomifene + HCG — HMG + HCG.

Nella terapia con Pergonal 500 + HCG vengono riferiti due casi clinici di iperstimolazione; l'uno esitato in gravidanza singola e parto spontaneo a termine; l'altro in parto abortivo al V mese di 8 gemelli, seguito, a distanza di alcuni mesi, da una gravidanza singola con parto a termine normale.

BIBLIOGRAFIA

1. Yen S. S. C., Rebar R., Vandenberg G., Naftolin F., Jud H., Ehara Y., Ryan K. Y., Rivier J., Amass M., Guillemin R.: *Clinical studies with synthetic LRF, Hypothalamic Hypophysiotropic Hormones*, Acapulco 1972, Ed. Excerpta Med. 1973. - 2. Ros A., Bouché M., Dolcetta G.: *Clin. Exper. Obst. Gynec.* 1974 (in corso di stampa). - 3. Gambrell Jr. R. D., Greenblat R. B.: *Risks in the modern treatment of infertility*, Risks in the practice of modern obstetrics Ed. S. Aladjem, Mosky Co. 1972. - 4. Geller S., Scholler R.: *Potentialization du corp jaune par le traitement sequentiel Clomiphene + HCG*, Le corp jaune, Masson Ed. 1973. - 5. Cagnazzo G., Ros A.: *Mon. Ost. Gin. Endocr. Metab.* 35, 174, 1964. - 6. Edwards R. G.: *Am. J. Obst. Gynec.* 117, 587, 1973. - 7. Spadoni L. R., Kitchin J. D., Schindler A. E., Ratanasopa V., Herrmann W. L.: *J. Clin. Endocr.* 27, 1738, 1967.

Il problema delle flogosi vaginali in gravidanza

G. D. MONTANARI

Nonostante che, tra i sintomi denunziati dalle gravide ed i segni che in esse si possono rilevare, la leucorrea risulti uno dei più frequenti, a tale disturbo non viene attribuito quasi mai il valore che merita. Ciò dipende da numerose ragioni.

In primo luogo si può dire che, anche in gravidanza, si ripercuotano gli effetti della Babele terapeutica che normalmente domina questo aspetto della pratica ginecologica extragravidaica. Il nostro armamentario terapeutico ci mette a disposizione talmente tanti preparati antiflogistici endovaginali, che decantano

Università di Padova Scuola Autonoma di Ostetricia di Bolzano (Dir. suppl.: Prof. G. D. Montanari).

Relazione al « Corso di Medicina preventiva nella gravidanza e nella prima infanzia ». Bolzano, Haus der Kultur Walther von der Vogelweide, 29 settembre 1972.