

Proposta di uno schema diagnostico ambulatoriale per l'inquadramento eziopatogenetico delle amenorree

M. GANGEMI, D. MARCHESONI, L. DI LENARDO, O. D. OZOEZE

Ai fini di una corretta terapia delle amenorree primarie e secondarie è indispensabile un esatto inquadramento patogenetico delle stesse. Essendo la mestruazione il risultato di una delicata interrelazione fra ipotalamo-ipofisi-ovaio-utero (per chiarezza di discorso non accenneremo qui alle correlazioni con le altre ghiandole endocrine), basta un qualsiasi squilibrio ad uno di questi livelli per far sí che questo evento fisiologico si blocchi intempestivamente (amenorrea secondaria) o non compaia affatto (amenorrea primaria).

A questo proposito abbiamo elaborato, ed è in uso nel nostro centro di endocrinologia ginecologica, uno schema di indagini cliniche e laboratoristiche tendente ad accertare il livello al quale riferire il deficit organico o funzionale responsabile dell'amenorrea. L'esigenza di applicare un tale schema è nata dalla constatazione, purtroppo frequente, che spesso il medico generico o anche lo specialista troppo frettoloso tendono a prescrivere una terapia sintomatica dell'amenorrea, trascurando di ricercarne la causa, con danni a volte difficilmente rimediabili.

Sia nell'amenorrea primaria che in quella secondaria è quindi indispensabile diagnosticare esattamente il livello deficitario per poter provvedere terapeuticamente in maniera adeguata.

Pur riconoscendo i limiti di una schematizzazione, che non può mai soddisfare completamente, per il poliformismo dei vari quadri clinici, ciò nonostante abbiamo riunito le pazienti amenorroiche in alcuni gruppi la cui classificazione non differisce di molto da quella proposta dalla W.H.O. ⁽¹⁾ e modificata da Lunenfeld e Insler ⁽²⁾.

Secondo quest'ultima classificazione le pazienti sono suddivise in tre gruppi principali:

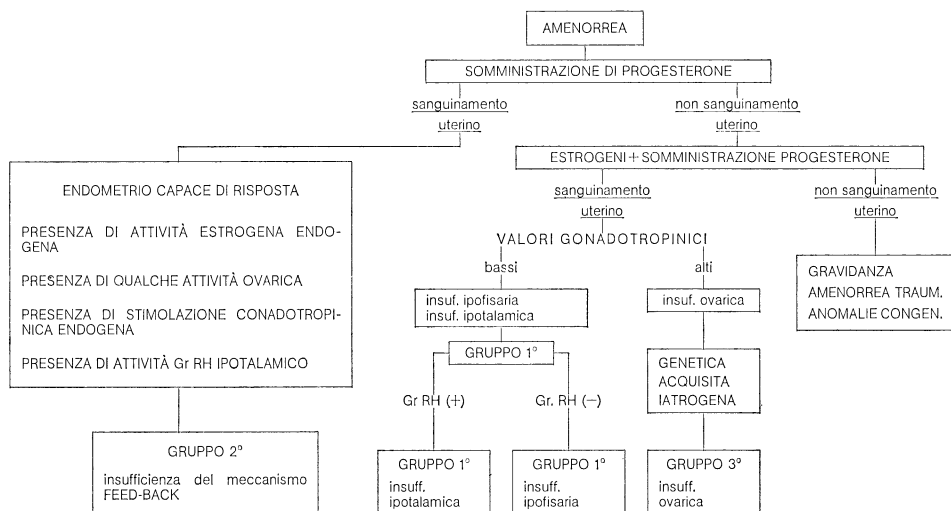
- gruppo 1: donne con amenorrea primaria o secondaria, bassi livelli di gonadotropine ed attività estrogenica endogena trascurabile (estrogeni urinari solitamente inferiori a 10 gamma/24 h).
- gruppo 2: pazienti che mostrano una certa attività estrogenica endogena (estrogeni urinari superiori a 10 gamma/24 h), con gonadotropina a valori normali.
- gruppo 3: donne con amenorrea primaria o secondaria dovuta ad un deficit primario dell'ovaio, con bassa attività estrogenica endogena e livelli patologicamente elevati di gonadotropine.

Questa situazione può essere riassunta nella Tab. 1.

Come è possibile vedere da questa tabella, l'inserimento della paziente amenorroica in uno di questi gruppi avviene mediante un procedimento diagnostico « a cascata ».

Il primo gradino consiste nella somministrazione di progesterone, o sostanza progestinica alla posologia comunemente impiegata, di 10 mg/die/5 gg.

* Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Università di Padova (Direttore: Prof. A. Onnis).
Comunicazione alla Riunione della Società Triveneta di Ostetricia e Ginecologia - Montebelluna, 9 maggio 1976.

Tab. 1. *Procedimento diagnostico a «cascata» per la classificazione degli stati amenorroici.*
(Da Lunenfeld B. e Insler V., '74).

In seguito a tale assunzione il sanguinamento uterino può comparire o non comparire.

Nel primo caso (sanguinamento) si potrà affermare che ci troviamo di fronte a:

- 1) utero con endometrio in fase proliferativa, quindi:
- 2) ovaie con una certa attività estrogenica, quindi:
- 3) ipofisi con una certa attività gonadotropinica, quindi:
- 4) ipotalamo con una attività Gn-RH.

Si può intuire che, in una situazione del genere, tutte le componenti dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio-utero sono capaci di una certa funzione, ma esiste un danno a livello dei meccanismi feed-back, che di questo asse garantiscono una fine regolazione.

Nel secondo caso (assenza di sanguinamento) si procede alla somministrazione, per 20 giorni, di estrogeni associati (meglio se in maniera sequenziale) a progestinici.

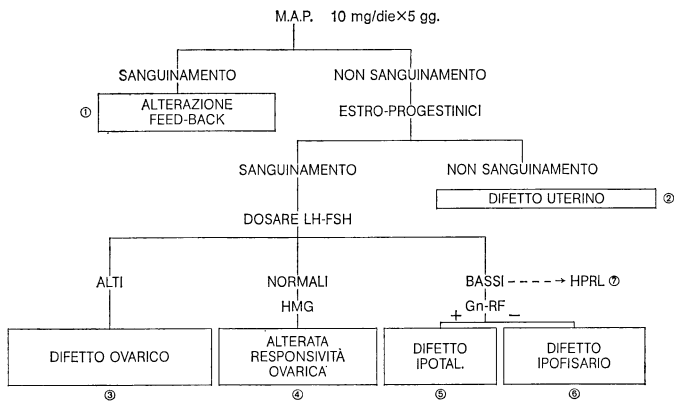
Ancora ci troviamo di fronte a due possibilità: sanguinamento o mancanza dello stesso.

Questa ultima ci farà ritenere l'utero responsabile dell'amenorrea (utero gravido, anomalia congenita o acquisita...), mentre la prima (sanguinamento), garantendoci solo la presenza di utero con endometrio sensibile allo stimolo estroprogestinico, ci costringe ad un ulteriore gradino diagnostico per localizzare il livello del deficit.

Si passa perciò al dosaggio radioimmunologico delle gonadotropine plasmatiche: queste possono risultare alte o basse. Nel primo caso (alte) la causa sarà verosimilmente da ricercarsi a livello ovarico (deficit congenito o acquisito). Nel secondo caso (basse) rimane da dirimere (mediante un test al Gn-RH) se la causa sia primitivamente ipofisaria o ipotalamica.

Lo schema diagnostico da noi approntato, come dicevamo e come si può vedere dalla tabella sottostante (Tab. 2), differisce di poco da quello di Lunenfeld ed Insler.

Tab. 2. Schema diagnostico ambulatoriale per l'inquadramento patogenetico delle amenorree.



Una delle modificazioni apportate, come si nota, consiste nella possibilità di riscontrare tassi normali di gonadotropine. Dalla nostra esperienza clinica è infatti emersa più volte la constatazione che la distinzione assoluta fra la possibilità di tassi gonadotropinici alti (deficit ovarico) e bassi (deficit ipotalamo-ipofisario) è una schematizzazione più rispondente ad esigenze didattiche che non ad una reale situazione di fatto.

Non raramente abbiamo riscontrato, infatti, tassi normali di gonadotropine, senza peraltro adeguati tassi estrogenici, pur con ovaie pressoché normali, non solo macroscopicamente (laparoscopia), ma anche microscopicamente (biopsia ovarica). Si tratta in questi casi di ovaie che non rispondono ai normali tassi gonadotropinici, ma dalle quali si riesce ad ottenere una buona risposta steroidogenetica se stimolate con gonadotropine esogene. È questo il gruppo che abbiamo designato con il numero 6 e che potremo definire « a scarsa reattività alle gonadotropine endogene ». È questo il motivo per cui nel nostro schema abbiamo aggiunto un test dinamico di stimolazione ovarica con HMG.

Un punto che, pur non differendo dallo schema della Tab. 1, merita una parola di commento, è quello che riguarda il test al Gn-RH per la diagnosi differenziale tra deficit ipofisario ed ipotalamico: come già avevano osservato alcuni Autori ^(3,4,5), anche dalla nostra esperienza ⁽⁶⁾ risulta che non basta una risposta negativa al Gn-RH test per imputare l'ipofisi; molte volte, infatti, la risposta ipofisaria si positivizza solo dopo ripetute stimolazioni.

Nella Tab. 2 compare infine un gruppo che nella Tab. 1 non era preso in considerazione: si tratta di casi di amenorrea in cui il dato più significativo è rappresentato da alti tassi di prolattina. Come già noto in letteratura ⁽⁷⁾, sono giunte infatti anche alla nostra osservazione pazienti amenorroiche senza galattorrea che presentavano alti tassi di prolattina.

Concludendo, pur lungi dalla convinzione che questo schema sia l'optimum per completezza e perfezione e che l'esperienza clinica non possa a volte scavalcare qualche gradino di questa indagine « a cascata », noi riteniamo tuttavia che esso possa essere un utile strumento diagnostico per chi si interessa di endocrinologia ginecologica e che il suo più vasto impiego sia auspicabile per uniformità di linguaggio e per una migliore comparabilità delle varie casistiche.

RIASSUNTO

Gli AA. propongono, illustrandolo e commentandolo, uno schema di indagini diagnostiche ambulatoriali per pazienti amenorroiche.

BIBLIOGRAFIA

1. W.H.O.: *Technical Report Series*, 1973. - 2. Lunefeld B., Insler V.: *Clin. Endocrinol.*, 3, 225, 1974. - 3. Römmmler A., Baumgarten S., Hammerstein J.: *Acta Endocrinol.*, 175, 87, 1973. - 4. Römmmler A., Baumgarten S., Hammerstein J.: *Acta Endocrinol.*, 177, 292, 1973. - 5. Römmmler A., Baumgarten S., Hammerstein J.: *Geburtsch. Frauenh.*, 34, 842, 1974. - 6. Gangemi M., Velasco M., Tambuscio G.: *Comunicazione Riun. Soc. Triveneta di Ost. Gin.*, Montebelluna, 9 maggio 1976. - 7. Rendina G.M.: *Pat. Clin. Ost. Gin.*, 4, 26, 1976.

Studio preliminare sull'impiego di HMG come test dinamico di funzionalità ovarica

M. GANGEMI, S. SCARDINO, D. MARCHESONI, L. DI LENARDO, O. D. OZOEZE

Nella terapia dell'anovulatorietà alcuni AA. ^(1,2,3,4) tentarono di impiegare le gonadotropine (principalmente HMG), secondo schemi prefissati di somministrazione; altri AA. ^(5,6,7,8) sottolinearono, invece, l'opportunità di un trattamento più flessibile guidato, caso per caso, da un attento monitoraggio clinico e laboratoristico della risposta ovarica, al fine di agire nella maniera più efficace, senza incorrere in una sindrome da iperstimolazione, nei suoi vari gradi di gravità ⁽⁹⁾.

Lo spettro delle variazioni individuali della sensibilità ovarica alle gonadotropine esogene è estremamente ampio ed anche una stessa paziente può richiedere dosi ottimali diverse di gonadotropine in trattamenti successivi. Inoltre, il loro quoziente terapeutico è estremamente basso, essendo la dose richiesta per l'induzione dell'ovulazione assai vicina a quella che può provocare iperstimolazione.

Se la terapia con gonadotropine non può seguire, quindi, degli schemi prefissati di trattamento, per i motivi su esposti, nel loro impiego come test dinamico di funzionalità ovarica è invece possibile, anzi opportuno (ai fini di una comparabilità dei dati ottenuti), ricercare uno schema ideale di somministrazione. Alcuni AA. ^(10,11,12,13) hanno appunto proposto vari schemi di somministrazione delle gonadotropine allo scopo di indagare la funzionalità ovarica.

Tutti ebbero nella loro casistica delle complicazioni più o meno gravi da iperstimolazione. Tutti concordano, inoltre, che i tassi di estrogeni più elevati si riscontrano verso il settimo giorno dall'inizio della somministrazione delle gonadotropine. Nell'approntare il nostro test dinamico di funzionalità ovarica ci siamo riproposti innanzitutto che questo risultasse completamente innocuo e che la sua esecuzione richiedesse tempi più brevi.

MATERIALE E METODI

La nostra indagine preliminare è stata svolta su sette pazienti amenorroiche da un periodo di almeno tre mesi.

* Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Università di Padova (Direttore: Prof. A. Onnis). Comunicazione alla Riunione della Società Triveneta di Ostetricia e Ginecologia - Montebelluna, 9 maggio 1976.

Per la stimolazione è stato impiegato il Pergonal 500 (HMG 75 U. 2° IRP) per via intramuscolare in 4 giorni successivi, a dosi crescenti (1 fl. al primo giorno, 2 fl. al secondo, 3 fl. al terzo, 4 fl. al quarto).

La risposta ovarica è stata valutata mediante il dosaggio radioimmunologico (R.I.A.) dell'estradiolo plasmatico. Le sette pazienti, previo loro consenso, furono sottoposte ad una laparoscopia, a breve distanza dalla stimolazione con HMG, per un riscontro morfologico a supporto dei dati funzionali.

I valori dell'estradiolo si riferiscono a prelievi eseguiti alle ore 9, immediatamente prima della somministrazione di HMG (il valore della prima giornata deve quindi considerarsi come basale).

È bene ricordare inoltre che nei quattro giorni precedenti il test con HMG, erano state eseguite stimolazioni ripetute con Gn-RH per studiare la funzionalità ipofisaria.

RISULTATI

Riportiamo nelle figure sottostanti (Figg. 1-7) i risultati ottenuti.

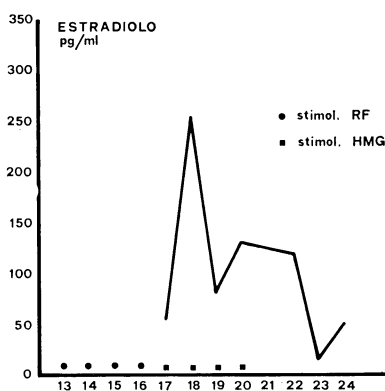


FIG. 1.

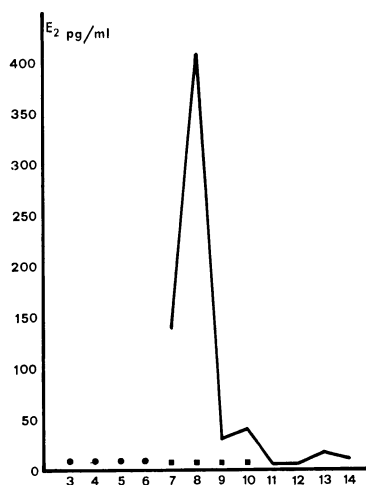


FIG. 2.

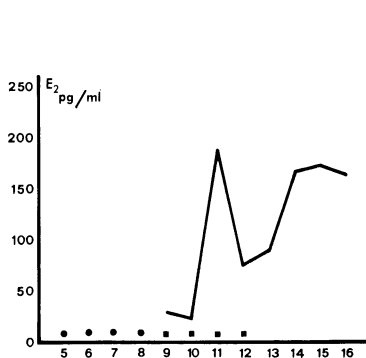


FIG. 3.

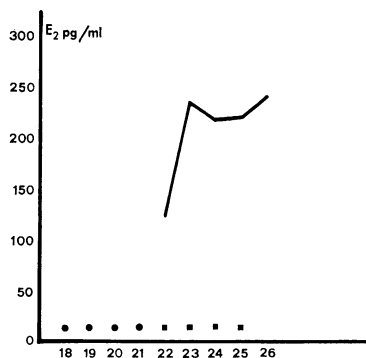


FIG. 4.

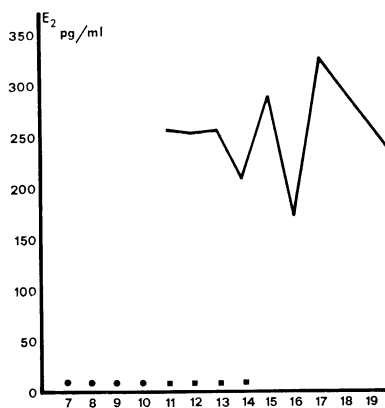


FIG. 5.

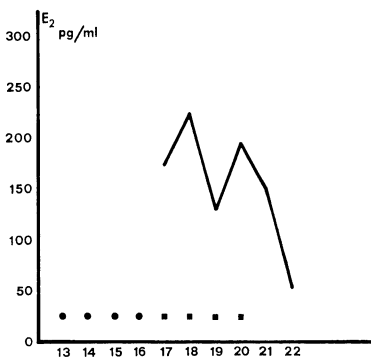


FIG. 6.

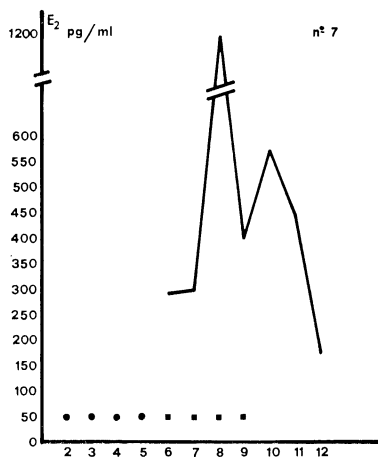


FIG. 7.

FIG. 1-7 - Variazioni dell'Estradiolo plasmatico dopo stimolazione con HMG (■), successiva a stimolazioni con RF (●).

Caso 1: B.C., anni 21 con amenorrea secondaria. U.M. 3-8-75.

Fig. 1

Laparoscopia: corpo uterino di volume normale, ovaie bilateralmente di volume poco superiore alla norma, policistiche.

Caso 2: C.A., anni 21 con amenorrea secondaria. U.M. 15-8-75.

Fig. 2

Laparoscopia: corpo uterino di volume normale, ovaio dx. piccolo e di aspetto fibrotico, ovaio sn. regolare con segni di pregresse ovulazioni.

Caso 3: C.F., anni 35 con amenorrea secondaria. U. M. settembre 1975.

Fig. 3

Laparoscopia: corpo uterino di volume normale; ovaie bilateralmente di volume normale con capsula sottile, numerose piccole cisti.

Caso 4: G.M.E., anni 25 con amenorrea secondaria. U.M. 15-6-1975.

Fig. 4

Laparoscopia: non venne eseguita.

Caso 5: M.L., anni 23 con amenorrea secondaria. U.M. 20-8-75.

Fig. 5

Laparoscopia: corpo uterino di volume normale, ovaie bilateralmente due volte la norma, policistiche, capsula inspessita, non segni di pregresse ovulazioni.

Caso 6: B.L., anni 18 con amenorrea secondaria. U.M. marzo 74.

Fig. 6

Laparoscopia: corpo uterino di volume normale, ovaie bilateralmente inferiori alla norma, di forma allungata, capsula liscia e porcellanacea. Non segni di pregresse ovulazioni.

Caso 7: G.F., anni 17 con oligomenorrea ed ipertricosi. U.M. 11-10-75.

Fig. 7

Laparoscopia: corpo uterino di volume inferiore alla norma, ovaie bilateralmente con numerose cisti, ovaio dx. con follicolo in fase avanzata maturazione.

CONCLUSIONI

Dai dati esposti e, con maggior chiarezza dalla tabella sottostante (Tab. 1) possiamo vedere che in sei casi su sette si è avuta la massima risposta ovarica in un periodo di tempo compreso entro la 2^a stimolazione (in quattro casi già dopo la 1^a stimolazione).

Tab. 1. Incrementi massimi dell'estradiolo plasmatico dopo stimolazione con HMG.

Caso	Estradiolo basale (pg/ml)	Val. max dell'Estradiolo (pg/ml) dopo HMG	Giorno in cui è stato raggiunto il val. max di E ₂ dopo HMG	Incremento percentuale max rispetto ai valori basali
1	50	250	1 (1 fl.)	400%
2	150	400	1 (1 fl.)	166%
3	25	180	2 (3 fl.)	620%
4	125	230	1 (1 fl.)	84%
5	250	325	6 (10 fl.)	30%
6	175	225	1 (1 fl.)	28%
7	300	1200	2 (3 fl.)	300%

Come si può vedere, in un solo caso (n. 6) l'incremento è stato minimo intorno al 28%, essendo nei rimanenti compreso tra l'84% e il 620%. Si tratta cioè dell'unico caso (fra questi sei) in cui il reperto morfologico era decisamente compromesso (ovaie di volume inferiore alla norma, di forma allungata, con capsula liscia, senza segni di pregresse ovulazioni). Nell'unico caso (n. 5) in cui la risposta massima si è avuta appena al 6° giorno dall'inizio della stimolazione, l'incremento estrogenico è stato minimo (30%), ed anche la laparoscopia ha evidenziato un quadro morfologico poco brillante (ovaie di volume due volte la norma, policistiche, con capsula inspessita; non segni di pregresse ovulazioni).

Sottolineiamo inoltre l'abnorme risposta del caso n. 7 alla stimolazione, pur con dosi così basse, che ci rende ragione dei possibili rischi cui si può andare incontro nell'impiego di HMG, qualora la risposta ovarica non venga attentamente sorvegliata.

Da questi primi dati, pur riconoscendo i limiti imposti dalla ristrettezza della casistica, parrebbe di poter ricavare questa conclusione:

la risposta ovarica si può considerare positiva, alle basse dosi di HMG impiegate, qualora l'incremento estrogenico rispetto ai valori basali a) raggiunga il suo massimo entro due giorni dalla prima stimolazione; b) si aggiri attorno al 100%.

Questi dati attendono evidentemente di essere suffragati da un maggior numero di casi. Riteniamo inoltre doveroso ricordare che le ovaie potrebbero essere state sensibilizzate dalle precedenti stimolazioni con Gn-RH mediante l'aumento delle gonadotropine endogene. Nella futura casistica si dovrà pertanto eliminare questa possibile interferenza. Se le ulteriori ricerche confermeranno questi dati preliminari, potremo affermare di essere in possesso di uno schema diagnostico di funzionalità ovarica conforme a quanto ci eravamo proposti: innocuo, date le basse dosi impiegate, ed estremamente rapido, data la significatività della risposta dopo due sole somministrazioni di HMG.

RIASSUNTO

Dagli AA. viene proposto uno schema di test dinamico con HMG per l'esplorazione della funzionalità ovarica. Si riportano le risposte ottenute in sette pazienti amenorroiche, sottolineando l'innocuità e la rapidità di tale indagine diagnostica.

BIBLIOGRAFIA

1. Crooke E. C.: *Gonadotropin therapy, I. Studies in female subjects*. In: Bell E. T., Loraine J. A. (Eds.): *Recent research on gonadotropin hormones*. E&S Livingstone Ltd., Edimburg England 278, 1967. - 2. Thompson C. R., Hansen R. K.: *Fertil. Steril.*, 21, 844, 1970. - 3. Marshall J. R., Wider J. A.: *Fertil. Steril.*, 22, 19, 1971. - 4. Butler J. K.: *Postgraduate M.J.*, 48, 27, 1972. - 5. Lunenfeld B., Donini P., Greenblatt R. B. (ed.): *Ovulation*, Lippincot, Philadelphia, 105, 1966. - 6. Shearman R. P.: *Am. J. Obst. Gyn.*, 103, 444, 1969. - 7. Brown J. B., Evans J. H., Adey F. D., Taft H. P., Townsend L.: *J. Obst. Gyn. Brit. Cwlth.*, 76, 289, 1969. - 8. Bettendorf G., Breckwoldt M., Neale C.: *Acta Endocrinol.*, 64, 102, 1970. - 9. Lunenfeld B., Insler V.: *Clin. Endocrinol.*, 3, 223, 1974. - 10. Netter A., Millet D., Salomon-Bernardy, Thevenet M.: *Actualites Gynecologiques*, Premier Series, Masson & C. ed., 89, 1971. - 11. Shearman R. P.: *Brit. Med. J.*, 2, 1115, 1964. - 12. Swyer G. I. M., Little V., Lawrence D.: *Proc. Roy. Soc. Med.*, 62, 31, 1969. - 13. Swyer G. I. M., Little V., Lawrence D., Collins J.: *Brit. Med.*, 1, 349, 1968.

Ulteriori acquisizioni sull'impiego di HMG come test dinamico di funzionalità ovarica

M. GANGEMI, D. MARCHESONI, L. DI LENARDO, S. VALENTE, O. D. OZOEZE

In un nostro precedente lavoro ⁽¹⁾ avevamo riferito sulla risposta ovarica di sette pazienti amenorroiche al trattamento con HMG per 4 giorni consecutivi a dosi crescenti (1 fl. al 1° giorno, 2 fl. al 2°, 3 fl. al 3°, 4 fl. al 4°), sottolineando l'importanza di usare schemi fissi di somministrazione e riportando brevemente le esperienze, in questo campo, di alcuni Autori ^(2,3,4,5,6). Poiché quelle 7 pazienti erano state stimulate per 4 giorni con Gn-RH prima del trattamento con HMG, ci ponemmo allora, l'interrogativo se la risposta ovarica all'HMG fosse stata in qualche modo influenzata dai precedenti stimoli col Gn-RH.

In questo lavoro ci proponiamo, appunto, di dare risposta a tale interrogativo.

* Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Università di Padova (Direttore: Prof. A. Onnis).
Comunicazione alla Riunione della Società Triveneta di Ostetricia e Ginecologia - Montebelluna, 9 maggio 1976.