

Cwlth., 80, 1095, 1973. - 20. Dhont M., Thiery M., Lepoutre L., Vermeulen A., Vanderkerkhove B.: *Int. Res. Comm. System*, 1, 30, 1973. - 21. Alsat E., Auguy A., Ferre F., Levilliers J., Cedard L.: *International Conference on prostaglandins*, Florence, May 26-30 1975, Abstract book, pag. 135. - 22. Alsat E., Lise C.: *C. R. Acad. Sci.*, 275, 1083, 1972.

Amenorrea e iperprolattinemia

M. GANGEMI, G. MENEGHETTI, O. D. OZOEZE

Nel 1852 Chiari e Frommel^(1,2) descrissero una particolare sindrome insorgente in donne che avevano partorito, nelle quali perdurava l'amenorrea insieme alla galattorea. In quegli anni ancora non era conosciuto l'ormone deputato alla lattazione nella specie umana.

La denominazione di prolattina fu data nel 1933 da Riddle, Bates e Dykshorn⁽³⁾ al principio ormonale che essi avevano ricavato da estratti ipofisari grezzi; gli stessi Autori fornirono la valutazione della sua attività mediante dosaggio biologico su ingluvie di piccione.

Nel 1963 Pasteels⁽⁴⁾ dimostrò in vitro l'esistenza della prolattina umana (HPRL) e nel 1966 Meites e Nicoll affermarono che questo ormone lattogenico specifico era distinto dal somatotropo (HGH).

Solo nel 1972, quando furono cioè messe a punto le metodiche di dosaggio radioimmunologico della prolattina, fu possibile dosare con sufficiente attendibilità i livelli plasmatici di questo ormone^(5,6,7). Da allora si poté studiare con precisione l'importanza di tale ormone in particolari quadri clinici. Fu così che alcuni Autori^(8,9,10) sottolinearono la presenza di livelli plasmatici abnormi di HPRL in alcune amenorree senza che fosse presente il sintomo clinico della galattorea, ritenuto fino ad allora conseguenza necessaria di ogni situazione iperprolattinematica.

In questo studio ci siamo riproposti di osservare in quale percentuale di casi la iperprolattinemia sia presente nelle comuni amenorree che giungono all'osservazione nelle nostre corsie, e in quanti casi essa si possa ritenere il momento patogenetico principale nel determinismo dell'amenorrea stessa.

MATERIALE E METODI

La nostra casistica si compone di 27 soggetti, dei quali 10, eucrini e con regolari cicli mestruali, presi come controllo, e 17 giunti alla nostra osservazione, senza alcuna preventiva selezione, con diagnosi generica di amenorrea secondaria.

In ognuno dei 10 campioni considerati come controllo è stata eseguita la determinazione della prolattina plasmatica nei giorni 10°, 15°, 20°, 25° del ciclo, sempre alle ore 9.

Nei 17 soggetti con amenorrea secondaria sono stati determinati, oltre alla prolattina, anche LH, FSH e 17-beta-estradiolo, sia in condizioni basali (ore 9), che dopo stimolo con Gn-RH (Relisorm 100 µg e.v., della Serono), secondo gli schemi

* Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Università di Padova (Direttore: Prof. A. Onnis).

in uso presso la Clinica Ostetrica e Ginecologica di Padova (^{15,16}), al fine di saggiare la funzionalità dell'asse ipofiso-ovarico.

Il dosaggio di prolattina, FSH, LH e 17-beta-estradiolo plasmatici è stato eseguito con metodo radioimmunologico (kits della Sorin di Saluggia).

RISULTATI

Nei 10 soggetti di controllo i valori basali medi con deviazione standard della HPRL plasmatica sono risultati i seguenti:

- al 10° giorno $4,87 \pm 4,54$ ng/ml
- al 15° giorno $6,93 \pm 5,77$ ng/ml
- al 20° giorno $7,11 \pm 4,94$ ng/ml
- al 25° giorno $9,54 \pm 9,37$ ng/ml

Nel gruppo di 17 pazienti abbiamo riscontrato i seguenti valori di HPRL plasmatica in condizioni basali:

- 10 pazienti con HPRL inferiore a 30 ng/ml (Normoprolattinemiche);
- 7 pazienti con HPRL superiore a 30 ng/ml (Iperprolattinemiche).

Nelle 10 pazienti normoprolattinemiche la media dei valori basali, (prelievo eseguito ad ognuna per tre giorni consecutivi, alle ore 9) è risultata $5,02 \pm 4,30$ ng/ml.

La diagnosi clinica definitiva fu per 6 di esse amenorrea ipotalamica, per le rimanenti 4: 1 s. di Sheean, 1 s. di Turner, 1 amenorrea primaria, 1 anoressia mentale.

Delle 7 pazienti iperprolattinemiche, 4 presentavano il sintomo della galattorrea post-partum, che permette di classificarle come sindrome di Chiari-Frommel; le rimanenti 3 non presentavano galattorrea.

Riportiamo i valori basali di HPRL, LH, FSH, 17- β -estradiolo di queste pazienti iperprolattinemiche.

Nelle 4 pazienti con amenorrea e galattorrea:

N. 1 (L.G.)

HPRL	93,5	59,0	46,5	ng/ml
LH	1,8	2,0	1,8	ng/ml
FSH	2,0	2,6	2,1	ng/ml
E ₂	-	150	80	μ g/ml

N. 2 (B.A.)

HPRL	140	115	110	125	ng/ml
LH	4,3	3,2	8,8	4,3	ng/ml
FSH	3,4	3,0	4,8	4,0	ng/ml
E ₂	135	85	85	55	μ g/ml

N. 3 (J.S.)

HPRL	36,0	37,5	31,0	40,0	ng/ml
LH	1,5	1,5	1,0	1,0	ng/ml
FSH	0,5	0,2	0,2	0,3	ng/ml
E ₂	125	160	125	110	μ g/ml

N. 4 (N.A.)

HPRL	210	240	160	—	ng/ml
LH	2,0	2,0	1,7	—	ng/ml
FSH	1,0	0,8	1,3	—	ng/ml
E ₂	100	50	45	—	µg/ml

Nelle 3 pazienti con amenorrea senza galattorrea:

N. 5 (B.L.)

HPRL	240	240	235	245	ng/ml
LH	2,5	3,2	2,6	1,5	ng/ml
FSH	5,3	4,5	10,8	8,5	ng/ml
E ₂	75	110	35	65	µg/ml

N. 6 (P.A.)

HPRL	250	195	240	—	ng/ml
LH	7,7	7,3	7,7	—	ng/ml
FSH	3,5	2,0	3,5	—	ng/ml
E ₂	90	100	140	—	µg/ml

N. 7 (R.I.)

HPRL*	15,7	17,8	—	—	ng/ml
LH	5,6	6,8	—	—	ng/ml
FSH	3,3	3,5	—	—	ng/ml
E ₂	65	75	—	—	µg/ml

* Dopo stimolazione con RF, l'HPRL ha raggiunto valori di 105 e 114 ng/ml.

DISCUSSIONE

L'andamento dell'HPRL nel nostro gruppo di controllo varia a seconda del periodo del ciclo mestruale: vi è un'ascesa che parrebbe seguire l'andamento dei tassi estrogenici, così come dimostrato da Coppedge e Segaloff (¹¹), Vekemans *et al.* (¹²), Robyn e Delvoye (¹³). I valori degli estrogeni non sono stati misurati, in quanto, trattandosi di soggetti con cicli rigidamente regolari, si è indotto che essi fossero normali.

Tutti i singoli valori di HPRL (40 determinazioni) erano nei limiti della norma, cioè inferiori a 30 ng/ml, limite superiore normale fissato da Rolland *et al.* (¹⁴).

Nei soggetti amenorroici normoprolattinemicici, la media dei valori di HPRL (5,02 ng/ml) si avvicina al valore medio dei soggetti sani in 10^a giornata (4,87 ng/ml), cioè nella fase follicolinica; ciò è in buon accordo con l'ipoestrogenismo di base di questi soggetti amenorroici.

L'incidenza dell'iperprolattinemia (7 casi) nei 17 casi di amenorrea considerati è decisamente alta: 41,1%. Si tratta d'altra parte di soggetti che presentano motivi

di gravità particolari che ne suggeriscono il ricovero stesso, ed inoltre di un numero esiguo in un arco di tempo abbastanza limitato.

È senz'altro più significativo il fatto che su 7 amenorree con iperprolattinemia 3 fossero senza galattorrea (42,8%).

Si ricava pertanto, come sottolineato da Besser (9), l'opportunità di dosare sempre la prolattina plasmatica nei casi di amenorrea, anche qualora manchi la galattorrea: infatti questi 3 casi su 14 di amenorrea senza galattorrea costituiscono il 21,4% del totale.

CONCLUSIONI

Da quanto finora esposto implicite le risposte ai quesiti posti nella premessa. In realtà noi non riteniamo possibile, in una moderna diagnostica laboratoristica endocrinologica nel campo delle amenorree, non riservare un posto di preminenza alla determinazione della prolattina.

La iperprolattinemia appare essere presente non solo nelle amenorree in cui compare il sintomo clinico della galattorrea, ma anche in un buon numero di casi (21,1%) in cui questo sintomo-spia manca.

Per dare maggior forza al nostro convincimento, manca la verifica, tuttora in corso, dell'importanza primaria della iperprolattinemia nel determinismo delle amenorree da noi esaminate. La terapia antiprolattinica con CB-154 potrà chiarire in queste pazienti ulteriori aspetti di questo problema.

RIASSUNTO

Dallo studio dei profili ormonali di 17 pazienti amenorroiche, gli AA. ricavano la convinzione della assoluta necessità di dosare la prolattina in tutti i casi di amenorrea, anche in assenza di galattorrea.

BIBLIOGRAFIA

1. Chiari J. B. V. L., Braun C., Spaeth J.: *Klin. Geburtsh. Gynäk.*, Enke, Erlangen, 1852. - 2. Frommel R.: *Z. Geburtsh. Gynäk.*, 7, 305, 1852. - 3. Riddle O., Bates R. W., Dykshorn S. W.: *Am. J. Physiology*, 105, 191, 1933. - 4. Pasteels J. L.: *Arch. Biol.*, 74, 439, 1963. - 5. Friesen H., Hwang P., et al.: in *Prolactin and Carcinogenesis*, Ed. A. R. Boyns and K. Griffiths, Alpha Omega Alpha, Cardiff 1972. - 6. L'Hermite M., Delvoye P., et al.: in *Prolactin and Carcinogenesis*, Ed. A. R. Boyns and K. Griffiths, Alpha Omega Alpha, Cardiff 1972. - 7. Nicoll C. S., Bryant G. D.: in *Prolactin and Carcinogenesis*, Ed. A. R. Boyns and K. Griffiths, Alpha Omega Alpha, Cardiff 1972. - 8. Crosignani P. G., et al.: in *The endocrine function of the Human Ovary*, Ed. V. H. T. James, M. Serio, G. Giusti, Academic Press, London 1976. - 9. Besser G. M.: in *The endocrine function of the Human Ovary*, Ed. V. H. T. James, M. Serio, G. Giusti, Academic Press, London 1976. - 10. Rendina G. M.: *Pat. Clin. Ost. Gin.*, 4, 26, 1976. - 11. Coppedge R. L., Segaloff A.: *J. Clin. Endocrinol.*, 11, 465, 1951. - 12. Vekemans M., Delvoye P., et al.: *C. R. Acad. Sci.*, 275, 2247, 1972. - 13. Robyn C., Delvoye P., et al.: in *Human Prolactin*, Ed. J. L. Pasteels and C. Robyn, Excerpta Medica, Amsterdam, Amer. Publ. Comp., Inc., New York, 1973. - 14. Rolland R., Hammond J. M., et al.: in *The endocrine function of the Human Ovary*, Ed. V. H. T. James, M. Serio, G. Giusti, Academic Press, London 1976. - 15. Gangemi M., Velasco M., Tambuscio G.: *Comunicazione alla Riun. Soc. Triveneta di Ost. Gin.*, Montebelluna, 9 maggio 1976. - 16. Gangemi M., Di Lenardo L., Marchesoni D., Valente S.: *Comunicazione alla Riun. Soc. Triveneta di Ost. Gin.*, Montebelluna, 9 maggio 1976.