

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 Gascrografia 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).

La dose usata è sempre stata di 100 µg; la via di somministrazione, l'endovenosa o la sottocutanea.

L'indagine di base dei soggetti da noi indicati è costituita dalla valutazione dei tassi plasmatici di LH, FSH, estradiolo-17-beta, progesterone, usando i kits della ditta Sorin di Saluggia associati, quando il caso lo richiedeva, alla valutazione degli steroidi neutri urinari col metodo dei profili gas-cromatografici in 7^a e 21^a giornata (5).

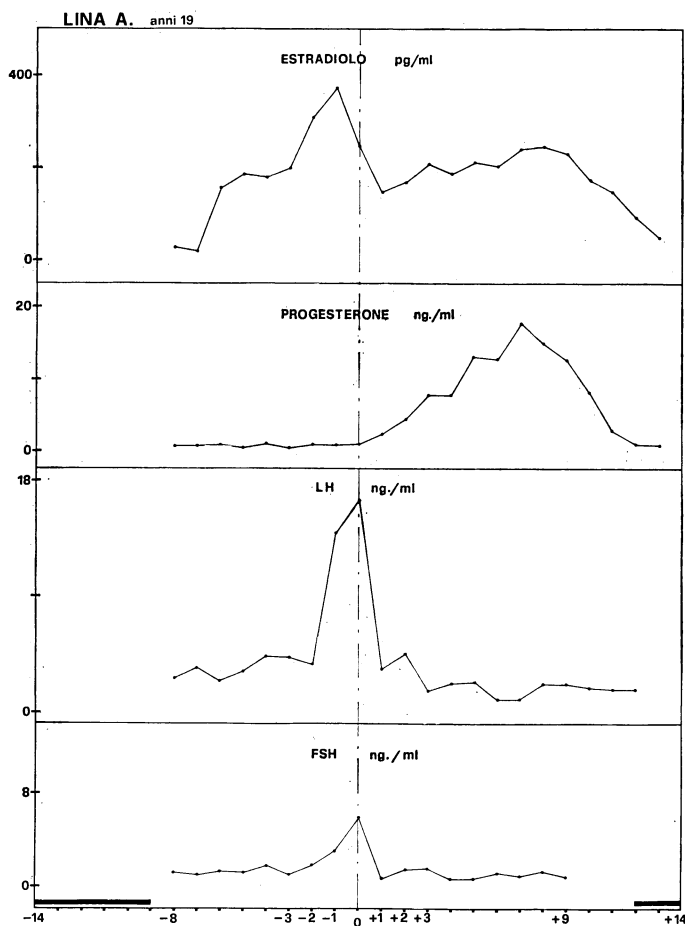


Fig. 1 - Ciclo mestruale normale.

RISULTATI

La figura 1 che riproduce un ciclo normale da noi studiato, oltre ad evidenziare il caratteristico picco di LH a tutti noto, mostra come il progesterone sia presente nel plasma praticamente solo in fase luteinica e come l'estradiolo presenti variazioni cicliche peculiari. Infatti questo estrogeno da valori assai bassi in fase mestruale, si eleva sempre più fino al giorno precedente il picco dell'LH

per abbassarsi durante questo, ritornando infine e rimanendo a valori relativamente elevati per tutta la fase luteinica.

Si noti come esistano solo due o tre giorni nel ciclo mestruale in cui gli estrogeni sono elevati in assenza del progesterone.

Sulla base di queste premesse abbiamo eseguito i vari tests con RH in donne normali, nelle varie fasi del ciclo mestruale.

Nella figura 2 si può vedere come in fase follicolinica la risposta al Gn. RH non sia mai stata vivace: infatti il tasso dell'LH fino alla 7^a giornata del ciclo non ha mai superato i 10 ng/ml.

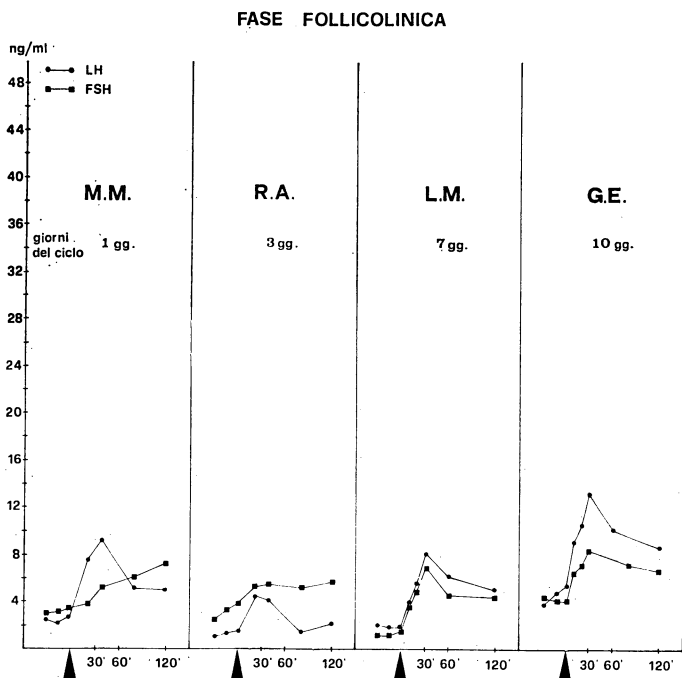


FIG. 2 - Test al FSH-LH/RH in fase follicolinica.

Queste risposte, universalmente considerate non ottimali, sono dovute a nostro avviso, alla particolare epoca del ciclo in cui sono state ottenute.

Avanzando la fase follicolinica, già in 10^a giornata, abbiamo una risposta al releasing considerata come normale: si può vedere infatti come a 30' dal tempo 0 (momento della somministrazione e.v. del RH) i valori di LH raggiungano i 13 ng/ml.

Nella figura 3 si può notare come in fase periovulatoria la risposta sia massima, arrivando l'LH addirittura a valori di 33 e anche di 46 ng/ml.

Per quanto riguarda la paziente indicata come M.L. il test eseguito in 13^a giornata è stato attuato, probabilmente, subito prima del picco ovulatorio fisiologico: infatti dopo 2 h dal tempo 0, i tassi di LH rimangono ancora molto elevati; del resto lo stesso test eseguito nella stessa paziente 4 gg. dopo (in 17^a giornata) ha evidenziato quella che noi consideriamo una risposta standard: tale

risposta si ha anche in altri giorni della fase luteinica precoce praticamente fino alla 19^a giornata.

A questo proposito (fig. 1) si noti come il progesterone, incominci ad essere vicino ai valori massimi solo dopo la 19^a giornata.

In fase luteinica tardiva (fig. 4) si può notare come nuovamente la risposta al releasing divenga meno vivace, sia pure rimanendo i valori massimi al di

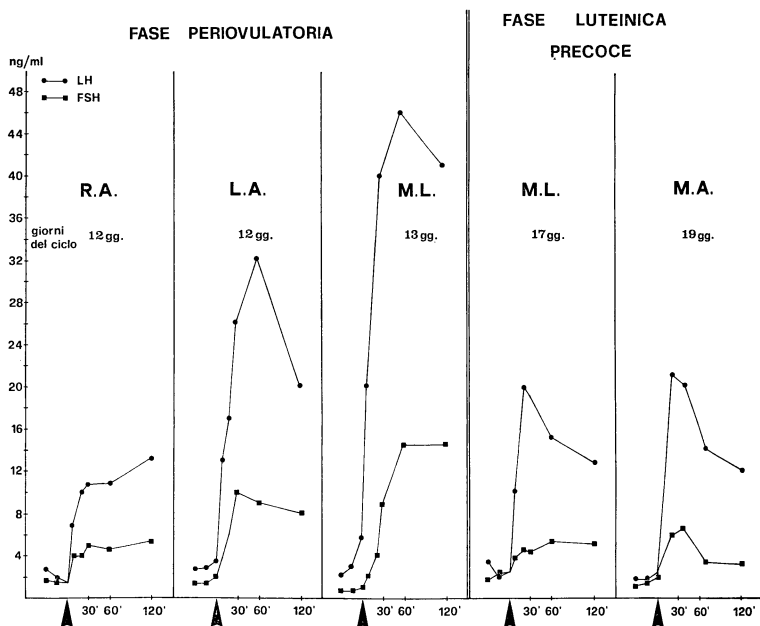


FIG. 3 - Test al RH in fase centrale del ciclo mestruale.

sopra di quelli ottenuti in fase follicolinica iniziale. Sempre riguardo la paziente M. L. è interessante rilevare come i valori massimi dell'LH a 30' dall'endovena di 100 µg RH siano stati:

— in 13 ^a giornata	46 ng/ml
— in 17 ^a giornata	18,5 ng/ml
— in 28 ^a giornata (cioè 1 g. prima della mestruazione)	10,5 ng/ml

Queste prime considerazioni ci permettono di suggerire che il test al RH dovrebbe essere eseguito in fase luteinica precoce, qualora esista un ciclo mestruale, essendo fisiologica una risposta debole in fase mestruale e premenstruale e assai vivace in fase periovulatoria.

La figura 5 si riferisce a 12 casi di amenorrea secondaria datante da più di 6 mesi, in pazienti ricoverate nella nostra clinica. Il test al releasing per via endovenosa (e.v.) ha dato delle risposte che possiamo considerare di 3 tipi:

A) NULLE per 2 casi (di panipopituitarismo tipo Sheehan con iposcrezione degli steroidi cortico-surrenali e con ipofunzione tiroidea);

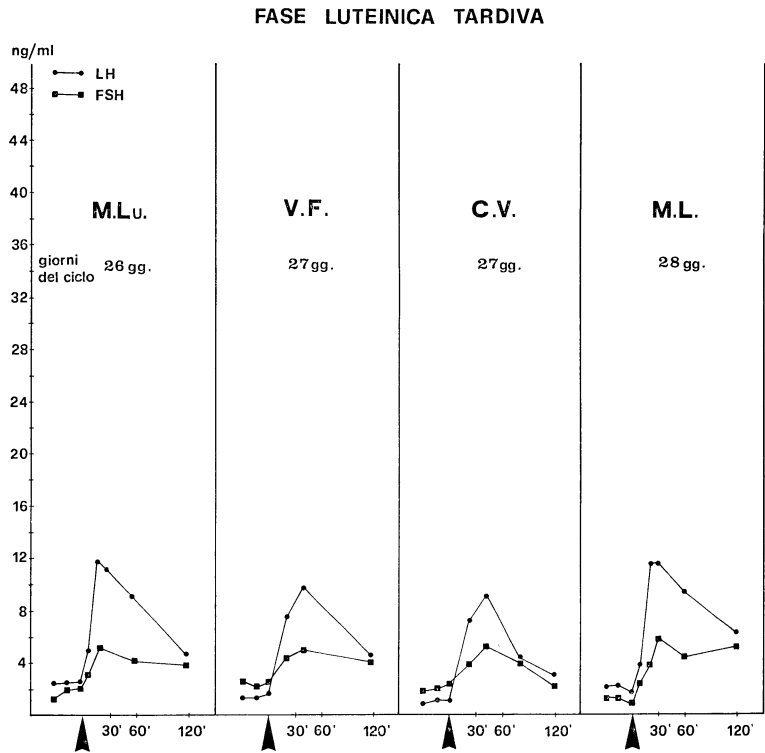


FIG. 4 - Test al RH in fase luteinica tardiva.

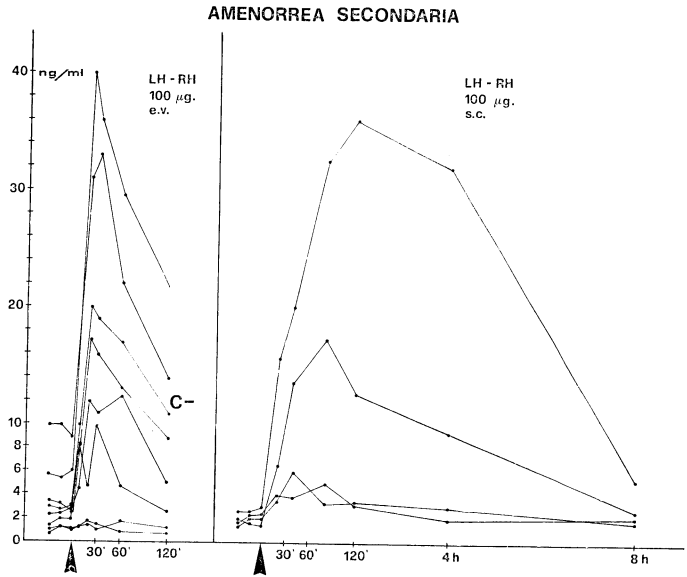


FIG. 5 - Test al RH in casi di amenorrea utilizzando la via di somministrazione endovenosa e sottocutanea.

- B) NORMALI con risposta massima dell'LH compresa fra 10 e 20 ng/ml;
C) VIVACI in cui il picco di LH supera i 30 ng/ml.

La paziente contrassegnata con C. ha dimostrato un test al clomifene negativo, autorizzandoci così a definirla come amenorrea di origine ipotalamica. I grafici riportati nella parte destra della figura si riferiscono a 4 casi con somministrazione sottocutanea del decapeptide in zona sotto ombelicale.

Tale via di somministrazione determina un più lento incremento della gonadotropina LH che raggiunge i massimi livelli tra 1 e 2 h dall'iniezione. Quando la risposta è positiva, i tassi di LH sono ancora considerevoli dopo 4-5 ore.

Questo ci fa dedurre che a scopo terapeutico l'eventuale via di somministrazione da prediligere potrebbe essere quella sottocutanea.

Purtroppo non abbiamo determinato, in questi casi di amenorrea, l'estradiolo 17β plasmatico, ma nella convinzione che ci sia una diretta interrelazione tra tasso di estrogeni circolanti e risposta al Gn-RH, stiamo ora studiando i rapporti tra il tasso degli estrogeni endogeni, l'apporto esogeno degli stessi e la risposta al decapeptide di Schally.

Un primo risultato a questo proposito lo si può osservare nell'ultima figura (fig. 6), dove, in un soggetto in amenorrea secondaria da 8 mesi, con ipogona-

AMENORREA SECONDARIA

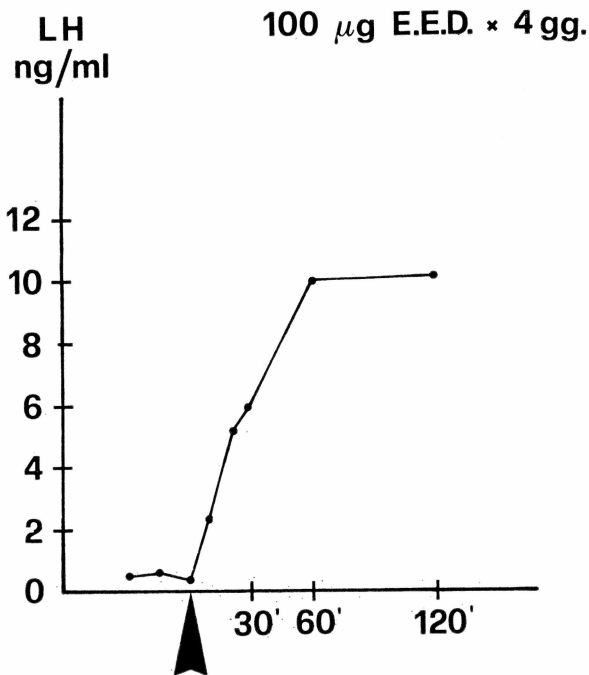


FIG. 6 - Test al RH in un caso di amenorrea pretrattata con etinil-estradiolo.

dotropinemia a livelli vicini allo zero, la somministrazione di 100 µg di etinilestradiolo pro die per 4 gg. ci ha permesso di documentare una risposta all'RH e.v. del tutto particolare in quanto i valori dell'LH non accennano minimamente a diminuire dopo i classici 30'.

Questo risultato è paragonabile, per quanto riguarda l'andamento nel tempo del tasso di LH solo ai test eseguiti in fase ovulatoria.

CONCLUSIONI

Da questa nostra prima esperienza, seppur limitata, concordemente con i più recenti lavori riferiti dalla letteratura ⁽⁶⁻¹⁷⁾ ci sembra di poter così concludere:

1. La riserva ipofisaria, quando esiste il ciclo mestruale, va valutata in un ben definito periodo dello stesso.
2. Nei casi di amenorrea secondaria le risposte negative dovrebbero essere valutate alla luce del tasso degli estrogeni circolanti e, come ipotesi di lavoro, noi proponiamo la possibilità di una risposta ipofisaria diversa, ed in alcuni casi anche normale, dopo un pre-trattamento del soggetto con estrogeni.
3. Dal punto di vista terapeutico, possiamo concordare coi vari autori sulla inadeguatezza e sulla scarsa praticità del decapeptide a nostra disposizione.

A parte, però, l'auspicabile messa a punto di un analogo avente un effetto releasing di 24 ore o più, qualche cosa è forse ottenibile anche con l'RH attuale associando la via sottocutanea ad un mezzo oleoso che ne rallenti l'assorbimento e ad un estrogeno che ne potenzi l'azione.

RIASSUNTO

Gli Autori riferiscono la loro esperienza nell'uso clinico del Gn-RH della ditta Serono (Roma). Essi hanno valutato la diversa risposta a seconda della diversa epoca del ciclo mestruale in cui il test venga eseguito. Infine hanno attuato il test in casi di amenorrea sia con somministrazione endovena che sottocute constatando una maggiore risposta per questa via, a parità delle altre condizioni.

BIBLIOGRAFIA

1. Schally A. V., et al.: *Endocrinology*, 86, 530, 1970. - 2. Schally A. V., et al.: *Fertility and Sterility*, 22, 703; 1971. - 3. Schally A. V., et al.: *Endocrinology*, 90, 1561; 1972. - 4. Schally A. V., et al.: *Proceedings of the conference held at Acapulco*, GRO, Mexico, 3-11, Gual e Rosenberg ed. 1973. - 5. Ros. A., Sommerville I. F.: *J. Obst. Gynec. Brit. Commonwealth.*, 78, 1096; 1971. - 6. Akande E. O., et al.: *The Lancet*, 2, 112; 1972. - 7. Yen S. S. C., et al.: *J. Clin. Endocr. Metab.*, 34, 1108; 1972. - 8. Kastin A. J., et al.: *J. Clin. Endocr.*, 34, 753; 1972. - 9. Zarate A., et al.: *Fertility and Sterility*, 23, 672; 1972. - 10. Nillius S. J., et al.: *J. Obstet. Gynec. of British Commonwealth*, 79, 874, 1972. - 11. Yen S. S. C., et al.: *J. Clin. Endocr. Metab.*, 36, 811, 1973. - 12. Zarate A., et al.: *Proceedings of the conference held at Acapulco*, GRO, Mexico, 251-253, Gual e Rosenberg ed. 1973. - 13. Yen S. S. C., et al.: *Proceedings of the conference held at Acapulco*, GRO, Mexico, 217-229, Gual e Rosenberg ed. 1973. - 14. Gonzales-Barcena D., et al.: *Proceedings of the conference held at Acapulco*, GRO, Mexico, 291-298, Gual e Rosenberg ed. 1973. - 15. Zarate A., et al.: *Am. J. Obstet. Gynec.*, 116, 8, 1121; 1973. - 16. Keller J. P., et al.: *Am. J. Obstet. Gynec.*, 116, 5, 698; 1973. - 17. Franchimont P., et al.: *Actualités gynécologiques*, 1-18, Masson ed. 1974.