

Steroidi ad azione glicoattiva (*)

G. GIUSTI

Centro di Endocrinologia, Università di Firenze

Queste considerazioni sugli steroidi ad azione glicoattiva si estendono, sia pure brevemente, all'ACTH; si tratta infatti di due aspetti così correlati che è impossibile scinderli.

Dobbiamo qui chiederci se con i metodi radioimmunologici, soprattutto per quanto riguarda gli steroidi glicoattivi, abbiamo ottenuto qualcosa che ci ha permesso di vedere la fisiopatologia della funzione surrenalica e del sistema complesso ipotalamo-ipofisi-surrene in maniera molto più precisa di quanto fosse possibile prima.

La risposta non è negativa; certamente abbiamo visto di più, anche se probabilmente in questo campo i vantaggi sono meno evidenti che non in altri campi. Questo perché, a parte le vecchie metodiche di dosaggio dei cosiddetti 17-idrossicorticosteroidi urinari — che pure avevano un loro significato clinico —, già con le metodiche di dosaggio plasmatico dei cosiddetti corticosteroidi e soprattutto con le metodiche di fluorescenza, avevamo in mano un test abbastanza valido per quel tipo di giudizio che era necessario nella clinica.

Naturalmente l'avvento delle metodiche con competizione di legame ha permesso qualche ulteriore passo nella patologia, e forse di più nello studio tuttora in atto di certi aspetti della fisiopatologia del sistema ipotalamo-ipofisi-surrene.

Per quanto riguarda gli ormoni glicoattivi sono ancora in uso metodiche di competizione di legame, basate soprattutto sulla capacità legante della frazione globulinica (la cosiddetta transcortina), e che si sono dimostrate notevolmente efficienti. Lo steroide più frequentemente ricercato è senz'altro il cortisolo. Le situazioni della patologia nella quale è indicato ricercare altri steroidi glicoattivi sono soprattutto quelle legate a difetti enzimatici, nelle quali interessa principalmente l'11-desossicortisolo, e anche se molto meno, il corticosterone; ci sono casi nei quali è importante il dosaggio del 17-idrossiprogesterone e del progesterone che, per quanto non siano

(*) Testo ripreso dalla registrazione effettuata durante il Convegno.

steroidi ad azione glicoattiva, possono sempre interessare dal punto di vista di questa diagnostica.

Con i metodi di competizione di legame è stato possibile avere dei dati abbastanza precisi, sia per quanto riguarda il cortisolo che per quanto riguarda il corticosterone, il cortisone e il desossicortisolo.

Le metodiche radioimmunologiche hanno portato veramente un ulteriore miglioramento a quelli che erano i dati ottenuti con le metodiche di competizione di legame?

La risposta non può essere data con molta facilità. Già nelle relazioni a carattere generale di questo Convegno sono state indicate le difficoltà delle metodiche radioimmunologiche una delle quali è quella di ottenere degli anticorpi specifici. Se nel nostro caso l'anticorpo dà una forte reazione crociata con l'11-desossicortisolo e il corticosterone, non possiamo pensare di avere risultati migliori di quelli ottenuti con la metodica di competizione di legame; se invece disponiamo di un anticorpo a specificità elevata possiamo lavorare con una accuratezza migliore di quella che si ottiene abitualmente sulla base della competizione di legame.

Una metodica adottata con ottimi risultati è stata quella della determinazione del cortisolo urinario libero. Secondo alcuni AA. questo parametro sarebbe ancora più espressivo, per quanto concerne la funzione surrenalica, del parametro fornito dalla valutazione dello stesso cortisolo plasmatico. I dati ottenuti con una metodica di competizione di legame, sia per la risposta all'ACTH, sia per il comportamento sotto desametazone, sia per il comportamento dei soggetti con sindrome di Cushing del più diverso tipo, hanno permesso di evidenziare delle differenze che appaiono abbastanza significative.

Possiamo pertanto concludere che siamo in grado, con la semplice determinazione del cortisolo plasmatico o del cortisolo urinario libero, di avere già una idea preliminare abbastanza precisa di situazioni surrenaliche in senso deficitario o in senso di eccesso di produzione.

Sia le metodiche di competizione di legame che quelle radioimmunologiche, molto probabilmente già per il fatto stesso che permettono di lavorare su prelievi di sangue di entità molto minori, hanno dato e stanno dando risultati attendibili e molto importanti nel campo degli studi della fisiopatologia del sistema ipotalamo-ipofisi-surrene.

Attualmente uno dei problemi che interessano di più in questo campo è quello del ritmo della funzione surrenalica. Con la vecchia metodica dei prelievi frazionati ogni quattro ore e il dosaggio spettrofotometrico si erano già potuti vedere numerosi interessanti aspetti, quali: la presenza del classico ritmo circadiano del cortisolo in soggetti normali; la mancanza di questo ritmo in soggetti con malattia di Cushing (quella cioè che si definisce come situazione di iperplasia bilaterale della surrenale sostenuta da un eccesso dell'ACTH ipofisario); il permanere di assenza del ritmo (anche se i valori

del cortisolo plasmatico sono chiaramente diminuiti) in pazienti affetti da malattia di Cushing e sottoposti a trattamento desametazonico. Ciò aveva permesso di convalidare dati precedenti, già espressivi per arrivare a quella teoria sulla situazione circadiana della funzione corticosurrenalica o meglio del sistema ipotalamo-ipofisi-surrenalico, che era vista come una attività che decresceva lentamente da certi valori massimi ottenuti nelle prime ore del mattino fino a valori minimi che si avevano nella tarda serata e nelle prime ore della notte. Tutto questo non solo è stato confermato e più chiaramente evidenziato, ma studi più recenti, nei quali con metodi di competizione di legame o con metodi radioimmunologici è stato possibile fare dei prelievi molto più ravvicinati di quelli che venivano fatti in precedenza (ogni trenta minuti invece di quattro ore) hanno dimostrato che la situazione non era così semplice. Da questi studi e dalla determinazione contemporanea dell'ACTH e del cortisolo plasmatico è emersa la teoria che parla di « secrezione episodica ». Quest'ultima non riguarda soltanto il sistema ipotalamo-ipofisario in senso ACTH, ma probabilmente riguarda altri sistemi della regolazione centrale della funzione tropinico-ipofisaria. Da questi dati era possibile vedere che non si aveva una caduta lenta, progressiva, dei valori, ma che si avevano nel corso della giornata episodi di secrezione di ACTH — appunto questo è il motivo della terminologia « secrezione episodica » — ai quali corrispondeva, come è stato poi verificato in maniera precisa, una risposta surrenalica.

Con determinazioni ancora più ravvicinate (ogni cinque minuti per un periodo di alcune ore) si è anche visto che la situazione è forse ancora più complessa, gli episodi secretori di ACTH sono ancora più frequenti di quello che poteva sembrare con la ricerca fatta ogni mezz'ora e i valori del cortisolo plasmatico rispondono in una maniera tanto rapida — si calcola entro i 10-20 minuti dalla stimolazione con ACTH — che, valutando soltanto il cortisolo plasmatico, può avvenire di considerare come un valore costante quello che invece è legato ad una stimolazione successiva di due episodi secretori di ACTH. Ciò ha portato e porta tuttora a discutere di nuovo il significato di quegli elementi che eravamo abituati a considerare come i più importanti nella regolazione del sistema di *feed-back*, i valori appunto del cortisolo plasmatico. Un argomento che sembrava chiaro alcuni anni fa, ritorna completamente in discussione.

Per quanto riguarda il dosaggio di ACTH, rispetto ai dosaggi biologici — di difficilissima applicazione — le metodiche radioimmunologiche hanno un po' semplificato le cose, però entro termini ancora estremamente modesti. D'altra parte si sta ancora considerando se e quanto sia veramente necessario ricorrere a questo dosaggio che tuttora rimane piuttosto difficile e impegnativo, per trasferirlo nella pratica clinica o se invece non siamo in grado di arrivare allo stesso tipo di diagnostica con le metodiche comuni

di dosaggio del cortisolo. È un problema che riguarda più la situazione surrenalica che, per esempio, la funzione tiroidea o la funzione gonadica, perché la risposta surrenalica all'ACTH è così rapida che il parametro della valutazione del cortisolo plasmatico è particolarmente efficiente.

Alcuni sostengono che il dosaggio dell'ACTH può essere utile ma non di grande importanza nella diagnostica differenziale di situazioni di iposurrenalismo primario o secondario, e nel campo delle forme secondarie — forse le più frequenti ormai nella nostra osservazione clinica — di quelle legate alla somministrazione di desametasone.

Il dosaggio dell'ACTH può essere invece molto importante nella diagnostica differenziale nelle varie forme di Cushing, essendo possibile discriminare le varianti etiopatogenetiche. Infatti nelle situazioni da eccesso di cortisolo legato a un fatto tumorale surrenalico, avremo, per effetto del *feed-back*, una diminuzione o praticamente una assenza di ACTH, mentre nelle situazioni di sindromi di Cushing ectopico o paraneoplastico, avremo dei valori di ACTH fortemente elevati, ed infine nelle situazioni indicate comunemente come malattia di Cushing (iperplasia bilaterale) troveremo dei valori di ACTH pienamente nella norma o, qualche volta, leggermente superiori.

Somatomammotropina corionica umana

A. R. GENAZZANI

Clinica Ostetrica e Ginecologica, Università di Cagliari

La somatomammotropina corionica umana (HCS), segnalata in estratti placentari da Ito ed Higashi (1) e Fukushima (2) ed estratta e purificata dalla placenta umana per la prima volta da Josimovich e MacLaren (3) è una proteina di peso molecolare 21.600 (4, 5) che viene sintetizzata a livello degli elementi sincitiotrofoblastici placentari (6, 7).

Tale proteina, oltre che nel plasma di gestante, di feto e nel tessuto placentare è stata descritta anche a carico di tumori di origine trofoblastica, quali la mola vescicolare (9, 9), il corioneptelioma (10), il corioncarcinoma del testicolo (11) ed in quantità assai scarsa in taluni altri tumori maligni non di origine trofoblastica (12).

L'HCS possiede una emi-vita plasmatica molto breve, oscillante, a seconda dei vari ricercatori, tra 13 e 20 min (13, 14), non sembra possedere un ritmo circadiano di variazioni a livello plasmatico (15) ed i suoi valori risultano assai stabili nel tempo (16, 17). Le concentrazioni plasmatiche di HCS sono significativamente correlate sia con il peso placentare (18-20) che con il peso fetale (19-22).

Il dosaggio dell'HCS plasmatico è stato proposto da diversi AA. e da noi stessi, da vari anni ormai, quale indice di funzionalità placentare nel monitoraggio endocrino della gravidanza.

Vedremo adesso quali indicazioni esso ci possa dare e quali siano i suoi limiti.

Tecnica di dosaggio

Non essendo ancora disponibile uno standard internazionale generalmente adottato di HCS (23) ed in particolare non essendone state definite chiaramente le peculiari attività biologiche, non esiste attualmente alcun metodo biologico proposto per il dosaggio dell'HCS.

I metodi di dosaggio attualmente utilizzati sono quindi i metodi immunologici: l'inibizione dell'emoagglutinazione (24, 25), la deviazione del complemento (26, 27), l'immunodiffusione radiale (8), l'immunolettroforesi (28) ed in particolare il dosaggio radioimmunologico (29-36).

Del tutto recentemente è stato messo a punto un metodo radioimmunologico di dosaggio in fase solida, copulando l'antisiero specifico a cellulosa microcristallina (37). Tale metodo, oltre alle caratteristiche di elevata precisione ed accuratezza, possiede anche quella della estrema rapidità e semplicità: un'unica incubazione di 45 min a 37 °C ed una centrifugazione per separare il libero dal legato sono le uniche operazioni richieste per l'intero dosaggio.

Concentrazioni plasmatiche in gravidanza

Gravidanza normale.

L'HCS, dosabile a livello plasmatico sin dalla 6^a-7^a settimana di amenorrea, aumenta progressivamente per tutto l'arco della gestazione, per raggiungere i valori più elevati a termine (10, 19, 21, 32, 35) (38-51). Nelle ultime settimane di gestazione si osserva una lieve ma significativa diminuzione (21, 39, 52) che diviene ancora più evidente qualora si riportino i risultati in funzione della distanza intercorsa tra il giorno del prelievo ed il parto (21, 22, 52). Occorre però notare che la diminuzione dell'HCS plasmatico negli ultimi giorni di gestazione nei casi fisiologici non raggiunge mai valori al di sotto dei 5 µg/ml (valori ottenuti con il metodo del doppio anticorpo (34)). Tale osservazione si dimostrerà di rilievo in confronto a certi casi di patologia in seguito riportati.

Patologia della gravidanza.

Minaccia di aborto. - L'andamento del tasso plasmatico dell'HCS in casi di minaccia di aborto riveste non solo valore diagnostico ma anche prognostico circa le possibilità o meno di prosecuzione della gravidanza e lo stato di compromissione biologica del prodotto del concepimento. Si può facilmente osservare nella Fig. 1 come in tutti i casi di minaccia di aborto in cui la sintomatologia si sia risolta e la gravidanza normalmente proseguita, l'HCS ha mostrato valori costantemente nei limiti della norma e, nel tempo, con andamenti crescenti.

Del tutto diverso è stato il comportamento dell'HCS plasmatico nei casi esitati in aborto spontaneo: in essi infatti o i valori sono stati costantemente assai inferiori alla norma, oppure da normali sono andati progressivamente diminuendo. Nei casi in cui l'aborto ha avuto luogo per causa di una incompetenza cervicale si può osservare come l'andamento dell'HCS sia stato analogo a quello delle gravidanze normali: in tali casi infatti non esiste compromissione reale della funzionalità placentare (Fig. 1).

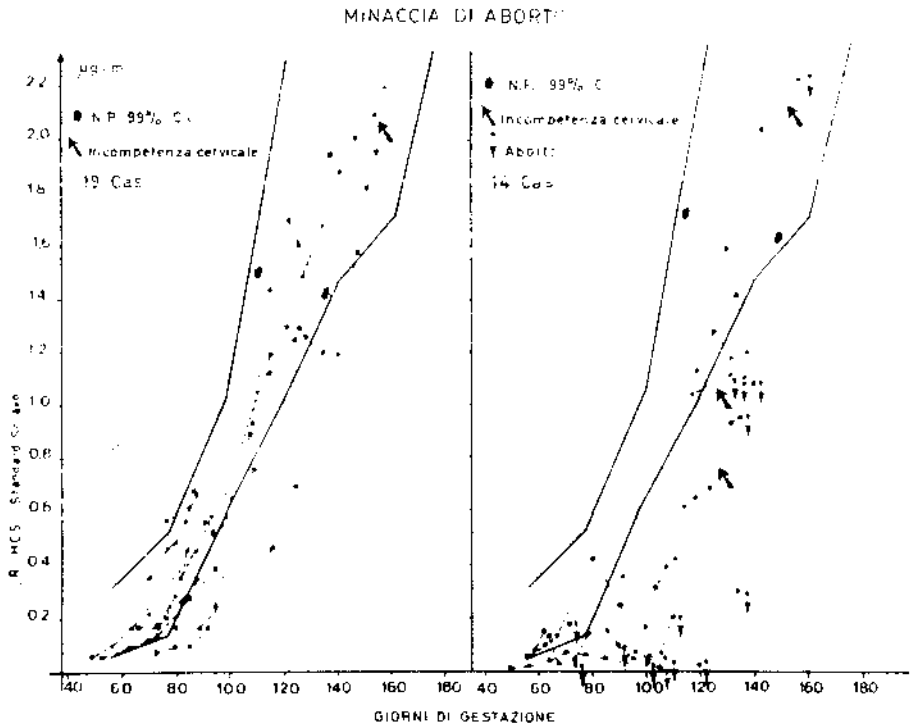


Fig. 1. — Comportamento dei valori plasmatici di HCS in casi di minaccia d'aborto: a sinistra sono riportati casi ad esito favorevole, a destra casi esitati in aborto spontaneo (da: Genazzani e Coll. (21)).

Mola vescicolare. — In casi di mola vescicolare l'HCS è caratterizzato da valori plasmatici estremamente bassi accompagnati da valori di gonadotropina corionica (HCG) estremamente aumentati sia a livello plasmatico che urinario (21). Il riscontro della coesistenza di bassi valori di HCS con elevati valori di HCG permette quindi la diagnosi differenziale con altre situazioni quali ad es. la gravidanza gemellare bicoriale, in cui l'aumento dell'HCG è accompagnato anche da un aumento della concentrazione plasmatica di HCS.

Ricerche di Gudson (24) hanno inoltre dimostrato come il grado di differenziazione dell'elemento cellulare trofoblastico sia inversamente proporzionale alla sua secrezione in HCS: i casi di corionepitelioma avrebbero infatti concentrazioni plasmatiche di HCS ancora più basse di quelle dei casi di mola vescicolare.

Isoimmunizzazione da fattore Rh. — In casi di isoimmunizzazione da fattore Rh con feti non, o poco compromessi, l'HCS presenta lo stesso andamento che nella gravidanza normale (21, 39).

Al contrario, nei casi fortemente compromessi ed in particolare dopo l'insorgenza dell'idrope fetoplacentare si riscontrano valori di HCS estremamente elevati (21).

L'associazione del dosaggio della bilirubina nel liquido amniotico, si da valutare l'intensità della compromissione emolitica fetale, con il dosaggio dell'HCS plasmatico, si da coglierne un suo improvviso incremento, potrebbe portarci ad una più precisa conoscenza del momento di insorgenza dell'idrope e quindi di irreversibilità della sindrome da isoimmunizzazione.

Diabete. - Le concentrazioni plasmatiche di HCS in gravide diabetiche con trattamento insulinico ben condotto sono per lo più nei limiti della norma o lievemente inferiori.

In un caso di morte fetale intrauterina essa è stata preceduta da una progressiva diminuzione dell'HCS plasmatico. Casi invece di diabete non adeguatamente trattato con insulina mostrano spesso valori estremamente elevati di HCS. A tal riguardo sembra interessante ricordare la dimostrata presenza di recettori specifici per l'insulina proprio a carico di quelle cellule sinciziali che sono le responsabili della sintesi dell'HCS (53).

EPH (Edema Proteinuria Hypertension)-gestosi. - La già dimostrata esistenza di bassi valori di HCS in casi di EPH-gestosi (21) ha avuto negli ultimi tempi alcune smentite da vari AA. ed anche dal nostro gruppo (54) in quanto si repertano anche casi di EPH-gestosi con valori di HCS più elevati della norma.

La coesistenza di EPH-gestosi e sofferenza fetale è comunque sempre accompagnata da una diminuzione progressiva nel tempo dell'HCS denunciante la compromissione fetoplacentare ed antecedente la morte fetale intrauterina. Tale diminuzione è spesso anche più precoce di quella dell'estriolo o dell'estradiolo plasmatici (54).

Distrofia fetoplacentare. - La diagnosi di distrofia fetoplacentare normalmente eseguibile solo a posteriori, dopo il parto, risulta adesso possibile anche in gravidanza qualora si riscontrino valori di HCS più bassi della norma, che non aumentano in epoche successive e la cui esistenza non risulti motivata né da una concomitante EPH-gestosi o da qualsiasi altra *noxa* determinante bassi valori di HCS (52).

Sofferenza fetale cronica. - La sofferenza fetale cronica è una sindrome di assai difficile diagnosi e della cui esistenza possiamo sempre dubitare ma mai essere certi. A carico di tale sindrome congiuntamente alla prematuranza ed alla ipodistrofia, sono attualmente ascritte le massime responsabilità per quanto riguarda l'elevata mortalità perinatale nel nostro paese.

Il dosaggio dell'HCS plasmatico si rileva di estrema utilità mostrando bassi valori, progressivamente diminuenti nel tempo senza peraltro nessuna

apparente causa di tale fenomeno (52). La diminuzione dell'HCS è più importante della normale diminuzione occorrente negli ultimi giorni di gestazione quando raramente si raggiungono valori inferiori ai 5 $\mu\text{g/ml}$. Nei casi di sofferenza fetale cronica si hanno valori per lo più costantemente inferiori a 4 $\mu\text{g/ml}$ e che raggiungono anche i 2 $\mu\text{g/ml}$.

Minaccia di parto pre-termine. - In casi di minaccia di parto pre-termine lo studio dell'andamento dei valori plasmatici di HCS si è dimostrato di elevato valore prognostico circa l'evoluzione della sindrome (54). Un progressivo incremento dei tassi di HCS si è infatti dimostrato costante nei casi risoltisi favorevolmente (54) mentre nei casi esitati in parto pre-termine o complicati da EPH-gestosi, si è avuto un arresto del normale incremento dell'HCS.

Gravidanza protratta. - Il dosaggio dell'HCS plasmatico in casi di gravidanza cronologicamente protratta si è dimostrato estremamente utile potendosi infatti facilmente differenziare i casi di protrazione cronologica ma non biologica, che presentano valori di HCS simili a quelli delle gravide a termine, da quelli in cui alla protrazione cronologica si aggiunge anche la compromissione biologica della funzionalità placentare. In tali casi infatti si riscontrano valori di HCS estremamente più bassi della norma (21) e corrispondenti a quanto già visto nei casi di sofferenza fetale cronica (52).

Conclusioni

L'applicazione del dosaggio radioimmunologico dell'HCS plasmatico alla pratica clinica si è dimostrata quindi estremamente vantaggiosa: tramite suo infatti, situazioni come la sofferenza fetale cronica, la gravidanza biologicamente protratta, la ipodistrofia feto-placentare possono essere facilmente diagnosticate o fortemente sospettate in casi di gravidanza ad alto rischio o anche in casi di gravidanza apparentemente normale. Inoltre il dosaggio dell'HCS si è dimostrato estremamente utile per controllare le condizioni feto-placentari in casi di gestosi, di diabete, di isoimmunizzazione da fattore Rh e di minaccia di aborto.

Esistono attualmente molti mezzi, endocrini e non, per il controllo della gravidanza. L'ecografia, l'elettrocardiografia fetale, il dosaggio dell'estriolo urinario o plasmatico, come pure il dosaggio dell'estradiolo e del progesterone plasmatici sono tutti mezzi che, congiuntamente al dosaggio dell'HCS plasmatico, sono tra loro complementari e trovano ciascuno una esatta e corretta applicazione in momenti e situazioni diverse di patologia gravidica.

Comunque il dosaggio dell'HCS, vista la sua estrema semplicità, sia per quanto concerne la raccolta del campione biologico che il dosaggio vero

e proprio e l'interpretazione clinico-biologica dello stesso, sembra essere uno dei più agevoli mezzi per un monitoraggio di massa delle gravidanze ed in particolare delle gravidanze ad alto rischio.

Riassunto. — La somatomammotropina umana (HCS) è una proteina sintetizzata nella placenta; la sua concentrazione nel plasma aumenta col tempo, per diminuire nelle ultime settimane di gravidanza. Il suo dosaggio fornisce un indice della funzionalità placentare ed è quindi di ausilio diagnostico nello studio della patologia della gravidanza.

Si verifica una diminuzione di HCS nel plasma nella maggior parte dei seguenti casi: gravidanza risolta in aborto; mola vescicolare; EPH-gestosi; distrofia fetoplacentare; sofferenza fetale cronica; parto pre-termine; protrazione cronologica della gestazione con compromissione biologica della funzionalità placentare.

Si ha invece incremento di HCS nell'isoimmunizzazione da fattore Rh quando il feto è compromesso, e in gravide diabetiche non adeguatamente trattate con insulina.

Il dosaggio radioimmunologico dell'HCS, per le sue caratteristiche di estrema semplicità, ben si presta al monitoraggio della gravidanza, ed in particolare nei casi di gravidanza ad alto rischio.

Summary (*Human chorionic somatomammotropin*). — Human somatomammotropin (HCS) is a protein synthesised in the placenta; its concentration in plasma increases with time and decreases during the last weeks of pregnancy. Its dosage gives an index of placenta functionality, therefore a diagnostic help in studying the pathology of pregnancy.

A diminution of HCS in plasma is noticed in the majority of cases: pregnancy ended in abortion; vesicular mole; EPH-gestosis; foetal and placenta dystrophia; chronic foetal suffering; premature delivery; chronologically prolonged pregnancy with functionality of the placenta biologically compromised.

An increase in HCS is noticed, on the contrary, in isoimmunisation from Rh factor when the foetus is compromised, and in diabetic pregnant women non well treated with insuline.

The radioimmunological assay of HCS is well suited to monitoring pregnancy because of its characteristics of extreme simpleness, especially in cases of high risk pregnancy.

BIBLIOGRAFIA

- (1) ITO, I., K. HIGASEI. *Endocrinol. Jap.*, **8**, 279 (1961).
- (2) FUKUSHIMA, M. *Tohoku J. Exp. Med.*, **74**, 161 (1961).
- (3) JOSIMOVICH, J. B. & J. A. MAC LAREN. *Endocrinology*, **71**, 209 (1962).

- (4) ANDREWS, P. *Biochem. J.*, **3**, 799 (1969).
- (5) LI, C. H. *Ann. Sclavo*, **12**, 651 (1970).
- (6) SCIARRA, J. J., S. L. KAPLAN & M. M. GRUMBACH. *Nature, London*, **199**, 1005 (1963).
- (7) DE IKONICOF, L. K. & L. CEDARD. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, **116**, 1124 (1973).
- (8) JOSIMOVICH, J. B. & B. L. ATWOOD. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, **88**, 867 (1964).
- (9) GRUMBACH, M. M. & S. L. KAPLAN. *Trans. N. Y. Acad. Sci.*, **27**, 167 (1961).
- (10) SAMAAAN, N., S. E. C. YEN, H. FRIESEN, O. H. PEARSON. *J. Clin. Endocrinol.*, **26**, 1303 (1966).
- (11) FRANTZ, A. G., M. Y. RABKIN & M. FRIESEN. *J. Clin. Endocrinol.*, **25**, 1136 (1965).
- (12) WEINTRAUB, B. D. & S. W. ROSEN. *J. Clin. Endocrinol.*, **32**, 94 (1971).
- (13) KAPLAN, S. L., E. GURPIDE, J. J. SCIARRA & M. M. GRUMBACH. *J. Clin. Endocrinol.*, **28**, 1450 (1968).
- (14) GEIGER, W. *Horm. Met. Res.*, **5**, 342 (1973).
- (15) GRUMBACH, M. M., S. L. KAPLAN, J. J. SCIARRA & I. M. BURR. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **148**, 501 (1968).
- (16) SPELLACY, W. N., K. L. CARLSON & S. A. BIRK. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, **96**, 1146 (1966).
- (19) SAXENA, B. N., H. EMERSON & H. A. SLENKOW. *New Engl. J. Med.*, **281**, 225 (1969).
- (20) SPELLACY, W. N., W. C. BUHI, J. D. SCHARAM, S. A. BIRK & S. A. MCCREARY. *Obstet. Gynecol.*, **37**, 567 (1971).
- (21) GENAZZANI, A. R., F. COCOLA, P. NERI & P. FIORETTI. *Acta Endocrinol.*, **71**, Suppl., 167 (1972).
- (22) FIORETTI, P., A. R. GENAZZANI, F. COCOLA, G. SCARSELLI & G. MELLO. *Minerva Ginecol.*, **24**, 609 (1972).
- (23) COCOLA, F., P. TARLI, A. R. GENAZZANI & P. NERI. *J. Nucl. Biol. Med.*, **17**, 22 (1973).
- (24) GUSDON, J. P. *Obstet. Gynecol.*, **33**, 397 (1969).
- (25) THEPISAI, H., D. R. MISHILL & R. M. NAKAMURA. *J. Clin. Endocrinol.*, **32**, 382 (1971).
- (26) ZUCKERMAN, J. E., U. FALLON, A. H. TASHYIAN, L. LEVINE & H. FRIESEN. *J. Clin. Endocrinol.*, **30**, 769 (1970).
- (27) VARMA, S. K., K. VARMA, H. A. SELENKOW & K. EMERSON. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, **107**, 472 (1970).
- (28) CAENARO, G. F., R. CHIRILLO & A. CARNIATO. *Atti Simp. Naz. la biochimica in ostetricia e ginecologia*, Treviso 26-27 apr., 1974.
- (29) KAPLAN, S. L. & M. M. GRUMBACH. *Science*, **147**, 751 (1965).
- (30) BECK, P., M. L. PAEKER & W. H. DAUGHADAY. *J. Clin. Endocrinol.*, **25**, 1457 (1965).
- (31) GENAZZANI, A. R., M. L. AUBERT, P. FIORETTI & J. P. FELBER. *Atti 53. Congr. Soc. Ital. Ostet. Ginecol.*, 1968, p. 1268.
- (32) SAXENA, B. N., D. P. GOLDSTEIN, K. EMERSON & H. A. SELENKOW. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, **102**, 115 (1968).
- (33) GENAZZANI, A. R. In: *Proc. VII Int. Congr. Clin. Chem. Karger*, Basel **3**, 207 (1970).
- (34) COCOLA, F., A. R. GENAZZANI & P. NERI. *Folia Allergol.*, **18**, 518 (1971).
- (35) LETCHWORTH, A. T., R. J. BOARDMAN, C. BRISTOW, J. LANDON & T. CHARD. *J. Obstet. Gynaecol. Brit. Commonw.*, **78**, 512 (1971).
- (36) COCOLA, F., A. R. GENAZZANI & P. NERI. *J. Nucl. Biol. Med.*, **17**, 25 (1973).

- (37) COCOLA, F., A. R. GENAZZANI & P. NERI. In corso di stampa su: *J. Nucl. Biol. Med.* (1975).
- (38) SAMAAAN, N. A., H. S. CALLAGER, W. A. MAC ROBERTS, A. M. FARIS Jr. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, **109**, 63 (1971).
- (39) GENAZZANI, A. R., F. COCOLA, M. CASOLI, G. SCARSELLI, F. MELLO, P. NERI & P. FIORETTI. *Ann. Sclavo*, **12**, 714 (1970).
- (40) GENAZZANI, A. R., F. COCOLA, M. CASOLI, G. MELLO, G. SCARSELLI, P. NERI & P. FIORETTI. *J. Obstet. Gynaecol. Brit. Commonw.*, **78**, 577 (1971).
- (41) JOSIMOVICH, J. B., B. KOSER, L. BOCCELLA, D. H. MINTZ & D. L. HUTCHINSON. *Obstet. Gynecol.*, **36**, 344 (1970).
- (42) SINGER, W., P. DESJARDINS & H. G. FRISEN. *Obstet. Gynecol.*, **36**, 22 (1970).
- (43) TEOH, E. S., W. N. SPELLACY & W. C. BUHI. *J. Obstet. Gynaecol. Brit. Commonw.*, **78**, 673 (1971).
- (44) SPONA, J. & H. JANISCH. *Acta Endocrinol.*, **68**, 401 (1971).
- (45) HAGUR, F., M. COHEN & J. BERTRAND. *Europ. J. Clin. Biol. Res.*, **16**, 124 (1971).
- (46) LETCHWORTH, A. T., R. J. BOARDMAN, C. BRISTOW, J. LANDON & T. CHARD. *J. Obstet. Gynaecol. Brit. Commonw.*, **78**, 535 (1971).
- (47) CROSIGNANI, P. & T. NENCIONI. In: *Growth and growth hormone*, A. Pecile, E. E. Muller, Eds., *Excerpta Medica*, Amsterdam 1972, p. 239.
- (48) HUBERT, C., M. HARTMANN, G. STRAUCH & L. CEDARD. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Repr.*, **1**, 843, 1972.
- (49) BISWAS, S., P. HINDOCHA & C. J. DEWHURST. *J. Endocrinol.*, **54**, 251 (1972).
- (50) WARD, H., H. ROCHMAN, L. A. VARNAVIDES & G. A. WHYLEY. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, **116**, 1105 (1973).
- (51) GEIGER, W. *Fortschr. Geb. Gynak.*, **52**, 1 (1974).
- (52) GENAZZANI, A. R., F. COCOLA, A. NASI, P. NERI & P. FIORETTI. *J. Nucl. Biol. Med.*, **18**, 60 (1974).
- (53) HAOUR, F. & J. BERTRAND. *J. Clin. Endocrinol.*, **38**, 334 (1974).
- (54) FIORETTI, P., A. R. GENAZZANI, F. FACCHINETTI, A. NASI, G. B. MELIS & A. PAOLETTI. *Relaz. 56. Congr. Soc. It. Ostet. Ginecol., Padova 1974*, p. 338.

Gonadotropine

G. B. SERRA, G. LAFUENTI, S. FAZIOLI, P. MUSCATELLO,
G. C. GIRALDI, M. SIGNA e R. CANIGLIA

Istituto di Clinica Ostetrica e Ginecologica, Università Cattolica del S. Cuore, Roma

In poche altre discipline, oltre che nella endocrinologia della riproduzione, la disponibilità di un metodo di dosaggio si è rilevata così importante da stimolare ed iniziare essa stessa una fase di studio completamente nuova per prospettive di ricerca clinica e farmacologica.

Al fine di far scaturire una valutazione di maggiore o minore opportunità di un suo impiego più periferico e capillare anche nell'ambito delle nostre strutture sanitarie, conviene soffermarci non tanto sui progressi che l'applicazione di tale metodica ha consentito nell'analisi dei più importanti meccanismi fisiologici, bensì su quanto essa può oggi contribuire sia al chiarimento diagnostico delle varie sindromi che alla validità di un atteggiamento prognostico ed alla scelta di una corretta condotta terapeutica.

In tal senso sembra opportuno rivedere, ad alcuni anni dalle prime applicazioni cliniche dei dosaggi radioimmunologici delle tropine ipofisarie LH ed FSH (1-3), tutta una serie di indicazioni che alternativamente hanno esagerato o minimizzato l'utilità pratica di tali dosaggi.

Malgrado l'esistenza, già da alcuni anni, di dosaggi biologici delle gonadotropine urinarie, soltanto con i dosaggi radioimmunologici dei livelli plasmatici dell'ormone luteinizzante (LH) e dell'ormone follicolo-stimolante (FSH), si è potuti giungere ad una più chiara e precisa delucidazione dell'andamento delle gonadotropine ipofisarie nel corso del ciclo riproduttivo. Il profilo di questi ormoni evidenzia chiaramente un picco ripido e di relativa breve durata (24-48 h) che s'innalza a separare una fase post-mestruale (o proliferativa) da una fase pre-mestruale (o luteinica). Tale picco, per il verificarsi a metà ciclo in prossimità del rialzo termico — circa 14 gg prima dell'inizio della successiva mestruazione — è stato definito « picco ovulatorio »; questo termine è volto ad indicare più un rapporto causa-effetto che non il momento stesso dell'ovulazione (che da controlli laparoscopici sembra aver luogo nelle 24 ore successive) (4).

A differenza di quanto osservato nelle donne, nel soggetto adulto maschile l'andamento delle gonadotropine non mostra un picco mensile (5).

È invece evidente, e comune peraltro ad entrambi i sessi (6, 7), una pulsatilità circaoraria (con intervalli di 140-200 min) interessante sia l'LH che l'FSH, e di cui è ancora controverso il rapporto con la increzione di steroidi gonadici (7, 8).

In tali acquisizioni di origine fisiologica già si inscrivono alcuni motivi di utilizzazione clinica. La possibilità di determinare un indice ormonale che precede di circa 24 ore l'evento ovulatorio rende possibile un'applicazione mirata e precoce di misure idonee a facilitare una eventuale fecondazione o a proteggerla sin dall'inizio con appropriati mezzi terapeutici. Ciò rende auspicabile l'impiego e la diffusione di metodiche atte a documentare in poche ore il « picco ovulatorio ».

Oltre che per tale impiego, peraltro ancora in fase sperimentale, l'utilità dei dosaggi radioimmunologici è stata più propriamente ricercata in tutte le condizioni patologiche della endocrinologia della riproduzione, nel tentativo di trarre elementi meno imprecisi di quelli attuali ai fini di una corretta impostazione diagnostica, prognostica e terapeutica, per quella esigenza di chiarificazioni particolarmente sollecitata dalla mancanza di sicuri riconoscimenti etiopatogenetici.

Esaminando i risultati ottenuti è facile notare come le modalità d'impiego di tali dosaggi siano di grande rilievo. La determinazione delle gonadotropine può infatti essere sporadica ed in tal caso indicarci essenzialmente se i valori trovati rientrano o meno quantitativamente nella norma, può invece essere effettuata in prelievi ravvicinati (ogni 15-30 min) consentendoci di valutare la presenza o meno del carattere di pulsatilità circaoraria di tali ormoni (7), può infine essere effettuata su prelievi quotidiani facendo riconoscere la presenza del « picco ovulatorio » o evidenziare una irregolare aciclicità dei livelli gonadotropinemici.

I valori assoluti in LH ed FSH sono generalmente nei limiti della norma nei soggetti affetti da disordini del ciclo mestruale (8, 9), ad eccezione di quelli riscontrati in pazienti con grave insufficienza della funzione gonadica. Mentre la prima parte di questa considerazione rende del tutto insufficiente la valutazione endocrina fatta mediante prelievi sporadici, la seconda parte permette invece di codificare una indicazione assai importante nell'impiego di queste metodiche: differenziare da tutti gli altri quei soggetti caratterizzati da grave insufficienza ovarica (menopausa, menopausa precoce, agenesia ovarica). In questi soggetti si riscontrano quasi generalmente valori elevati di LH e soprattutto di FSH, così da rendere particolarmente utile sul piano clinico l'applicazione, sia pur sporadica, dei dosaggi radioimmunologici delle gonadotropine. Valori elevati di FSH rendono sempre manifesta una condizione di insufficienza gonadica, non soltanto grave, ma anche non facilmente migliorabile mediante terapia protratta con farmaci gonadostimolanti. Da ciò un valore che se non patognomonico è senzaltro di ausilio notevole nel

porre, o far sospettare, assieme con altre indagini cliniche ed istologiche, una diagnosi e soprattutto una prognosi più corretta.

Il riconoscimento di una pulsatilità nei livelli basali delle gonadotropine è dato ancora recente e suscettibile di interpretazioni così diverse (8, 13) da non consentire valutazioni di sicuro significato clinico. È tuttavia possibile che nei prossimi anni anche questo parametro, finora scarsamente ricercato, si riveli meritevole di maggiore importanza (14) consentendo più validi atteggiamenti diagnostici.

Se il dosaggio di LH ed FSH è eseguito su prelievi quotidiani sarà possibile dimostrare la presenza o meno di un ciclo ovulatorio. Generalmente la caratteristica che differenzia più significativamente le donne normalmente mestruate da quelle in amenorrea è la presenza nelle prime del « picco ovulatorio » e poiché tale dato è facilmente prevedibile come assente nelle donne amenorroiche, la sua ricerca può sembrare del tutto inutile, specie ove si consideri la non lieve difficoltà di prelievi quotidiani. Che lo stato di amenorrea si associ a mancanza di ciclicità nell'andamento delle gonadotropine è vero tuttavia in tutte le pazienti, eccetto quelle in cui la *noxa* patologica può essere localizzata esclusivamente a livello uterino, integre restando le funzioni endocrine dell'asse diencefalo-ipofiso-gonadico. Sono questi i casi di atresia o agenesia uterina, di sindrome di Ashermann, di soggetti sottoposti ad isterectomia in età preclimitorica. In tali pazienti il dosaggio radioimmunologico delle gonadotropine evidenzia un normale andamento ciclico con il caratteristico picco a metà ciclo (15, 16).

In tutte le altre pazienti, sia che la causa sia primitivamente o solo secondariamente endocrina, l'assenza dei flussi mestruali si accompagna ad un andamento irregolare ed aciclico delle gonadotropine, senza alcun picco ovulatorio, semmai con sporadici e rapidi elevamenti ed abbassamenti dei livelli plasmatici (*spikes*) di questi ormoni (11).

Pertanto potremmo concludere che, in condizioni basali, il dosaggio radioimmunologico delle gonadotropine trova un'applicazione veramente importante soltanto nel far riconoscere i casi di grave insufficienza gonadica e nell'evidenziare normali equilibri endocrini in pazienti con amenorrea da causa uterina. Ne deriverebbe pertanto una modesta utilità dell'impiego di tali metodiche proprio nella fascia più larga di patologia endocrina, quella cosiddetta disfunzionale, caratterizzata da sintomatologia sfumata ed incostante, ad eziologia in gran parte oscura. Ci riferiamo alla maggior parte delle amenorree secondarie, alle ipo ed oligoamenorree, alle amenorree post-pillola ed a quelle riscontrabili in pazienti diabetiche. Si tratta di quadri caratterizzati da profili in gonadotropine estremamente variabili, in cui spesso l'unico dato di laboratorio di non-normalità è rappresentato dall'andamento aciclico ed irregolare delle gonadotropine.

Tuttavia proprio dalla constatazione di quanto anguste siano le attuali possibilità diagnostiche in condizioni « basali », sono scaturiti una serie di test atti a valutare la funzionalità dell'asse diencefalo- ipofisario in condizioni « dinamiche », e proprio nella messa a punto di tali test il dosaggio radioimmunologico delle gonadotropine sembra oggi trovare l'indicazione clinica più completa. Diremmo anzi, che mentre in condizioni « basali » il dosaggio radioimmunologico dell'LH e dell'FSH è conveniente ma quasi mai di necessità assoluta, nei test da carico del sistema diencefalo- ipofisario la disponibilità di tale metodica è condizione indispensabile alla effettuazione delle prove di stimolo. Così fugace è infatti l'effetto causato da tali stimoli, che questi dosaggi rappresentano l'unico mezzo idoneo ad evidenziare risposte altrimenti indecifrabili ed inapparenti. Fra i test finora suggeriti, il più recente ed il più promettente, almeno per le premesse teoriche e fisiologiche su cui posa, è il test da carico con l'ormone sintetico ipotalamico specificamente responsabile del *release* delle gonadotropine LH-RH (17, 18). Dato l'avvento ancora recente di questo nuovo mezzo d'indagine può essere prematuro trarre giudizi e classificazioni definitive; riteniamo tuttavia di indubbio interesse il vedere di quanto la disponibilità di tale test abbia ampliato le nostre possibilità diagnostiche.

La risposta ipofisaria all'LH-RH è grosso modo proporzionale all'entità dello stimolo apportato (19) ed alla via di somministrazione seguita (20). Nella nostra esperienza, condotta su più di 130 pazienti con disordini del ciclo mestruale, ci è sembrato opportuno utilizzare la stimolazione rapida e, v. perché è la più riproducibile, impiegando dosi basse (25 mcg) e vicine a quelle minime efficaci, pur sapendo che con tale stimolo il *release* di FSH rimane molto spesso immodificato e pertanto solamente uno studio della funzione LH è possibile.

In soggetti adulti normali, alla somministrazione di 25 mcg di LH-RH fa seguito un rialzo dei livelli di LH sin dai primi 5-10 min, raggiungendo il massimo entro 20-45 min e decrescendo poi fino a valori di base entro le successive 2-3 ore (Fig. 1). Per quanto nelle risposte siano presenti oscillazioni evidenti fra stimoli apportati in soggetti diversi o nello stesso soggetto in tempi diversi (21), sembra possibile tracciare dei limiti quantitativi entro cui considerare la risposta ipofisaria nei limiti della norma.

Riferendoci a tali limiti, nella casistica da noi esaminata è stato possibile individuare fondamentalmente 4 tipi di risposte (Fig. 2):

- a) valori basali nella norma + risposte allo stimolo nettamente deficitarie;
- b) valori basali nella norma + risposta allo stimolo nella norma;
- c) valori basali nella norma + risposta allo stimolo chiaramente esagerata;

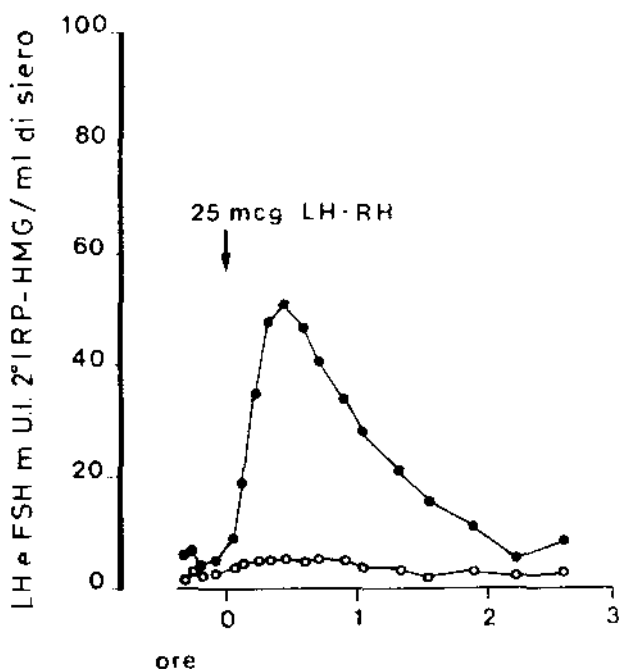


Fig. 1. — Valori plasmatici di LH ed FSH a seguito di somministrazione rapida di 25 mcg di LH-RH sintetico in soggetto adulto normale. I punti neri rappresentano i valori in LH. La freccia indica il momento in cui l'LH-RH è stato iniettato endovena.

d) valori basali elevati + risposta allo stimolo proporzionatamente elevata.

Di questi 4 tipi di risposte l'ultimo è stato riscontrato in soggetti con grave insufficienza ovarica, in cui la diagnosi è stata posta, oltre che per i livelli basali elevati di entrambe le gonadotropine, anche per i reperti laparoscopici ed istologici. La risposta elevata, con livelli basali egualmente elevati, è stata pertanto considerata come caratteristica dei casi di menopausa o più genericamente di grave insufficienza gonadica.

Escludendo il 4° gruppo, gli altri tre hanno mostrato una distribuzione estremamente interessante nei casi da noi esaminati (Tab. 1). Dei 23 casi di amenorrea primaria, il 30,4 % sono state risposte nei limiti della norma, l'8,7 % di tipo esagerato (due pazienti affette da sindrome di Morris), ed il 60,9 % di tipo chiaramente deficitario. La distribuzione dei primi tre tipi di risposta nei casi di amenorrea secondaria e di ipo-oligoamenorrea è stata nettamente diversa: mediamente nei due gruppi è stato riscontrato il 50,9 %

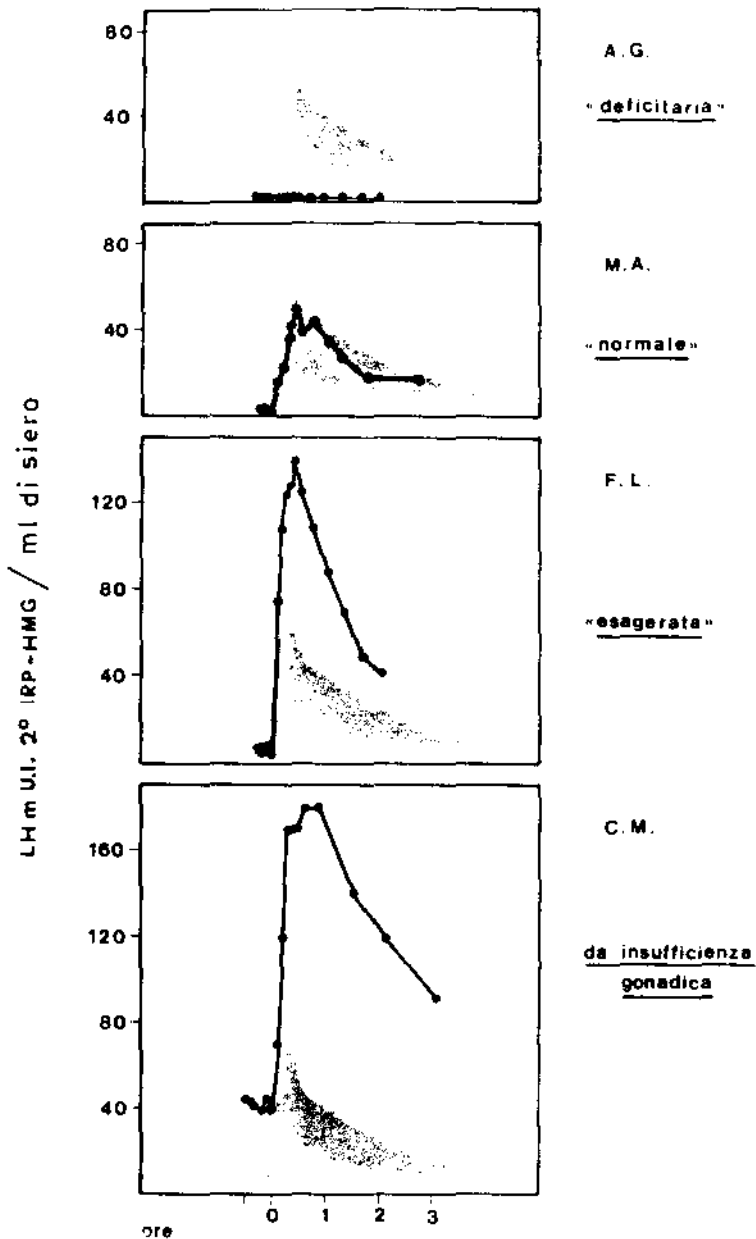


Fig. 2. — Tipi di risposte evidenziabili in pazienti con disordini dell'asse diencefalo-ipofiso-gonadico, raffrontati con i valori di normalità (in neretto). Il momento 0 indica l'iniezione dell'LH-RH.

TABELLA 1

Distribuzione delle risposte ipofisarie nei vari casi esaminati

RISPOSTA	Amenorrea Primaria		Amenorrea Secondaria		Ipo-Oligomenorrea		TOTALE	
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
Deficitaria . . .	14	60,9	4	7,7	1	8,3	19	21,8
Normale . . .	7	30,4	27	51,9	6	50,0	40	47,1
Esagerata . . .	2	8,7	21	40,4	5	41,7	28	31,1
TOTALE . . .	23	26,4	52	59,8	12	13,8	87	100,0

di risposte nei limiti, l'8,0 % di risposte deficitarie, e ben il 40,0 % di risposte esagerate.

Lasciando ad altre indagini l'approfondimento diagnostico dei casi di amenorrea ed ipo-oligomenorrea con risposte normali, in una fase ancora preliminare di studio si è cercato di esaminare il significato e la natura delle risposte deficitarie, frequenti soprattutto nei casi di amenorrea primaria, e delle risposte esagerate, riscontrate soprattutto nei casi di amenorrea secondaria ed ipo-oligomenorrea (Fig. 3).

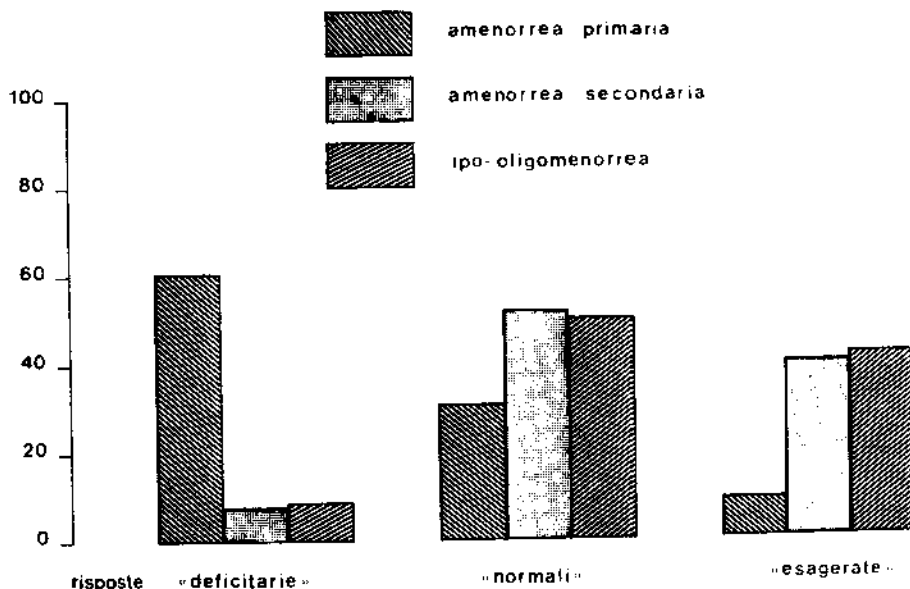


Fig. 3. — Percentuali dei 3 tipi di risposte riscontrate nei 3 gruppi di pazienti presi in esame (amenorrea primaria; amenorrea secondaria; ipo-oligomenorrea).

Le risposte deficitarie, riscontrate come reperto costante e non occasionale in alcuni soggetti, esprimono la mancanza assoluta o relativa di LH liberabile a livello ipofisario, per cui la somministrazione di LH-RH non sembra capace di indurre un *release* (Fig. 4). Tale dato, riscontrato anche

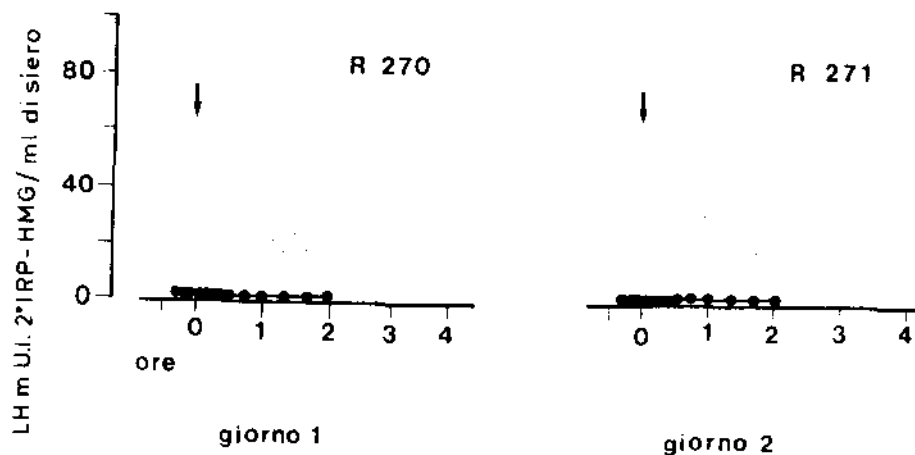


Fig. 4. — Valori plasmatici di LH dosati in una paziente affetta da amenorrea primaria dopo stimolazione con 25 meg di LH-RH effettuata in due giorni consecutivi.

da altri AA. (22), può essere interpretato come espressione di danno primitivamente ipofisario. Tuttavia esperimenti *in vitro* sembrano indicare che l'LH-RH sia responsabile non solo della liberazione di LH, ma anche della sintesi di questa gonadotropina a livello ipofisario (23). Se ciò fosse vero ne deriverebbe che una risposta deficitaria, segno di sicura insufficienza ipofisaria, potrebbe anche essere espressione di un danno ipofisario secondario a deprivazione cronica in ormone ipotalamico. Sulla base di tale ipotesi, facendo seguito alla evidenza *in vitro*, abbiamo dimostrato la possibilità di « normalizzare » la risposta ipofisaria mediante trattamento lento e v. con 400 meg di LH-RH al dì per 3 gg (24) (Fig. 5). Nei 12 casi da noi esaminati, tutti con risposta deficitaria prima del trattamento, la « normalizzazione » del *release* ottenuta dopo infusione lenta sembrerebbe localizzare il danno primitivamente a livello ipotalamico, e quindi ipofisario. Ciò sembra fra l'altro trovare conferma nel fatto che, sospendendo il trattamento, dopo alcuni giorni in cui la risposta ipofisaria « normalizzatasi » rimane tale, essa ritorna a risposte di tipo deficitario (Fig. 6).

La presenza di risposte esagerate, associate con valori basali ai limiti inferiori della norma, è stata riferita da vari AA. in pazienti con amenorrea ipogonadotropica (14). Nella Fig. 7 viene mostrato uno di questi casi ripetutamente stimolato con LH-RH e con risposte costantemente caratterizzate da *release* esagerato in LH.

Una delle ipotesi più interessanti per spiegare una simile reazione ipofisaria fa ritenere anche tale risposta quale espressione di un danno primitivamente ipotalamico. Potrebbe cioè aversi una diminuzione di produzione di LH-RH a livello ipotalamico, tale per cui l'ormone residuo sarebbe capace d'indurre una normale sintesi di gonadotropine, ma diverrebbe insufficiente a sostenere un normale *release* basale di LH ed FSII, si da determinare

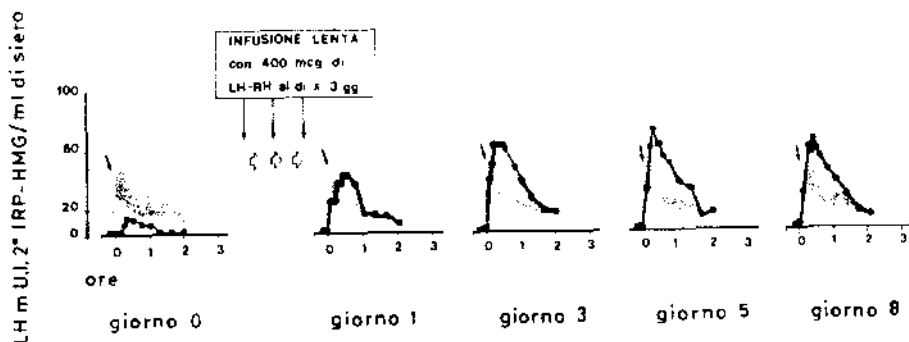


Fig. 5. — « Positivizzazione » di risposta con precedente profilo « deficitario » in paziente affetta da amenorrea primaria a seguito di trattamento lento e. v. con 400 mcg di LH-RH.

un incremento delle gonadotropine all'interno della ghiandola ipofisaria. Tale stato di « accumulo » sarebbe la causa più immediata della esagerata risposta allo stimolo esogeno.

Al fine di verificare questa ipotesi abbiamo ripetuto, anche in queste pazienti, il trattamento di infusione lenta con 400 mcg di LH-RH al di per 3 gg. In tutti i 9 casi da noi trattati si sono osservate, dopo questa terapia.

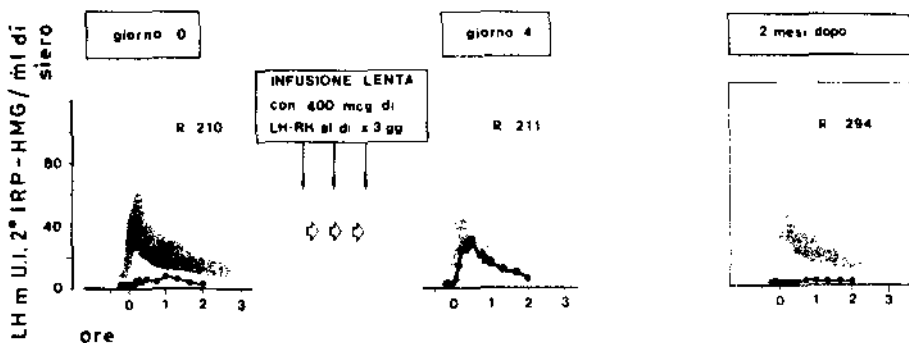


Fig. 6. — « Positivizzazione » di risposta « deficitaria » e successivo ritorno a valori di partenza due mesi dopo il trattamento con LH-RH.

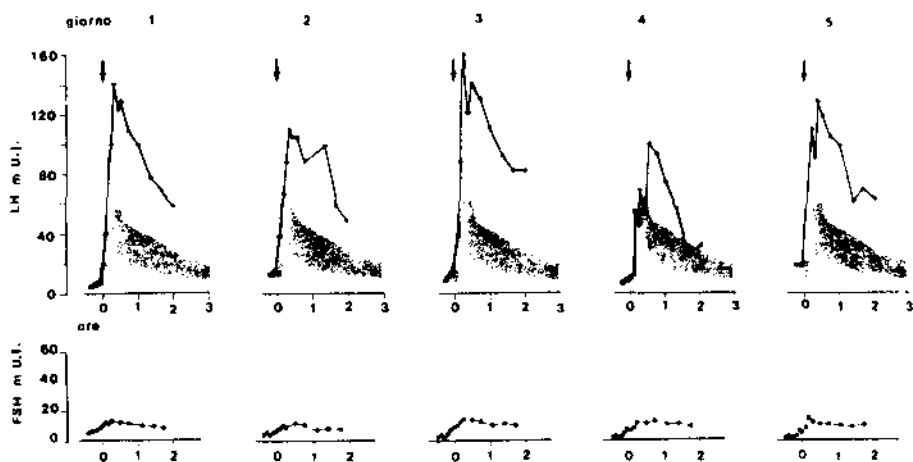


Fig. 7. — Risposta « esagerata » in paziente con amenorrea secondaria stimolata per 5 gg consecutivi con 25 mcg di LH-RH.

delle risposte con valori nei limiti della norma (Fig. 8). Una delle pazienti inoltre, affetta da amenorrea secondaria da 6 anni, ha iniziato a mestruare, regolarmente ogni mese, con normale curva bifasica della temperatura basale.

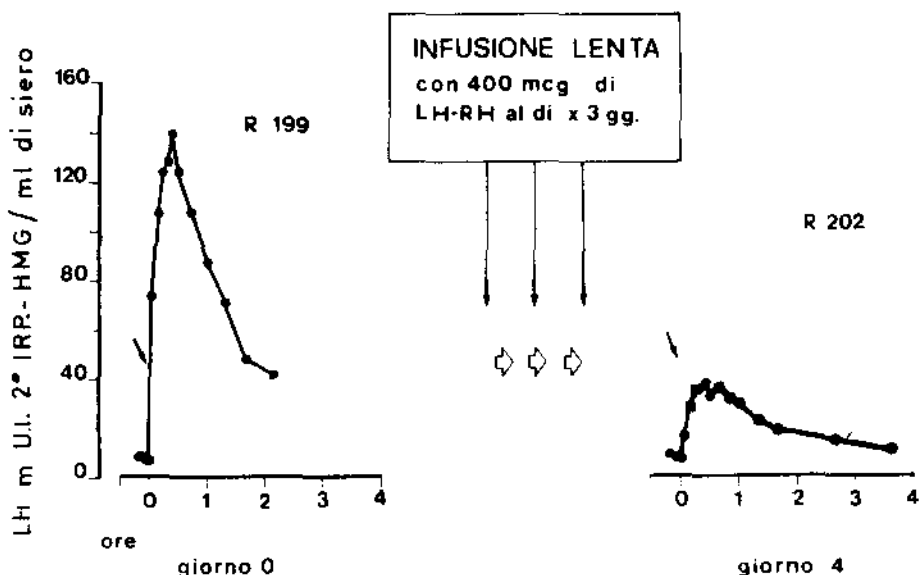


Fig. 8. -- Valori plasmatici di LH in paziente con amenorrea secondaria. Risposta esagerata prima del trattamento e risposta nei limiti della norma dopo il trattamento con LH-RH.

Anche in questi casi, l'aver ottenuto risposte ipofisarie con valori nei limiti della norma dopo apporto esogeno e prolungato di LH-RH ci induce a ritenere che in condizioni basali fosse effettivamente presente un deficit ipotalamico.

Appare pertanto possibile che mentre una deficienza cronica di LH-RH possa associarsi a mancata sintesi di LH, e quindi a risposta deficitaria dopo stimolo breve, una secrezione insufficiente di ormone ipotalamico può determinare un accumulo di gonadotropine nel contesto della ghiandola ipofisaria. Entrambi i due tipi di risposta quindi, sia quello deficitario che quello esagerato, potrebbero essere espressione di uno stesso danno, semmai di durata ed intensità diverse.

Naturalmente è anche probabile che ciò che noi indichiamo come « normale » sia soltanto il risultato di stimolazioni non sufficienti per documentare *noxae* meno evidenti, ma non per questo meno importanti. A ciò fa pensare il riscontro di un 42,8 % di risposte « normali » nelle nostre pazienti con disordini dell'asse diencefalo-ipofiso-gonadico. È quindi possibile che test più sofisticati, quali quelli da « esaurimento » o da « stimolazioni multiple ripetute » (10) o infine il dosaggio radioimmunologico di LH-RH potranno dare risultati più chiarificatori. È indubbio tuttavia che, malgrado i limiti interpretativi tuttora presenti, sia giustificata l'impressione di poter oggi disporre di un nuovo e più valido strumento di indagine, sicuramente non chiarito in tutte le sue possibilità ma certamente assai ricco di promettenti sviluppi.

È anche probabile che i dosaggi radioimmunologici delle gonadotropine, esaminati in queste possibilità future, non rappresenteranno la spia più importante dell'asse riproduttivo, ma senza dubbio resteranno fra i più indicativi. Occorre naturalmente che ulteriori dati vengano acquisiti perché codici ormonali che oggi riceviamo diventino intellegibili ed utili, e fenomeni oggi di scarso significato assumano un valore determinante.

È possibile che le *noxae* più frequenti siano ancora più a monte dei centri ipotalamici, a livello di altri sistemi diencefalici, corticali e sottocorticali. Di ciò forse si comincia a trovare indicazione in quel riferire sempre più spesso disturbi endocrini a situazioni emotive vieppiù condizionate da ambienti sociali progressivamente meno consoni alla natura umana. Ciò nonostante, il porre diagnosi così mirate da distinguere una patologia ipotalamica da una ipofisaria ci sembra, malgrado le imprecisioni e le inesattezze proprie di tutti i risultati preliminari, la migliore riprova di quanto simili indagini possano essere utili in una corretta impostazione dei casi finora rimasti in gran parte non intellegibili.

Gli AA. ringraziano l'Istituto Farmacologico Sero per la fornitura gratuita dell'LH-RH sintetico (Relisorm) generosamente messa a disposizione.

Riassunto. — Gli AA. esaminano brevemente l'applicazione clinica del dosaggio radioimmunologico delle gonadotropine ipofisarie nel plasma in condizioni sia « basali » che « dinamiche ». In condizioni basali viene messa in rilievo l'utilità di questi dosaggi soprattutto nel differenziare casi con grave insufficienza gonadica. L'applicabilità del metodo viene tuttavia evidenziata in particolare nelle condizioni dinamiche mediante test da carico con LH-RH. Le risposte ottenute sono schematicamente suddivise nei seguenti 4 gruppi: a) risposte deficitarie; b) risposte nei limiti della norma; c) risposte esagerate; d) risposte esagerate da grave insufficienza gonadica. Esaminando la diversa distribuzione delle risposte a) e c) fra i casi di amenorrea primaria e di amenorrea secondaria gli AA. prospettano la possibilità di utilizzare test prolungati di stimolazione con LH-RH probabilmente capaci di differenziare una patologia ipotalamica da una ipofisaria.

Summary (Gonadotropins). — The clinical usefulness of plasma LH and FSH radioimmunoassays, both in basal and dynamic conditions, is briefly discussed. While occasional LH and FSH determinations may indicate only a serious gonad failure, at least when high values are found, dynamic studies before and after LH-RH i. v. injection may suggest a hypothalamic or pituitary lesion. In this regard the LH-RH test (Fig. 1) is presented as the most evident demonstration of the utility of gonadotropin radioimmunoassay. Different patterns of response are presented (Fig. 2) and their correlation with menstrual disorders is discussed in view of different distribution (Tab. 1). Moreover, the AA. suggest a primary hypothalamic deficiency in LH-RH in the cases of « deficient » response that, being a constant finding in different days (Fig. 4), became a « normal » response after 3 days therapy with LH-RH infusion (Fig. 5) and returned to basal levels 2 months later (Fig. 6).

Equally, an « exaggerated » response consistently found in some patients with secondary amenorrhoea (Fig. 7), is suspected to be of hypothalamic origin since « normalization » may be obtained after a similar LH-RH treatment (Fig. 8).

BIBLIOGRAFIA

- (1) MIDDLEY, A. R., Jr. *Fed. Proc.*, **24**, 162 (1965).
- (2) FRANCHIMONT, *Le dosage des hormones hypophysaires somatotropes et gonadotropes et son application en clinique*. Arscia, S. A., Brussels (1966).
- (3) MIDDLEY, A. R., Jr. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **27**, 295 (1967).
- (4) GARCEA, N., S. MANCUSO, S. DELL'ACQUA, G. B. SERRA & A. BOMPIANI. *Proceedings of Round Table on Ovulation Prediction*, Rome (1974), in corso di stampa.
- (5) PETERSON, N. T., A. R. MIDDLEY, Jr. & R. B. JAFFE. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **28**, 1473 (1968).