

La diagnostica in Endocrinologia Ginecologica

*Alessandro D. Genazzani, Chiara Lanzoni, Federica Ricchieri, Annalisa Campedelli,
Erika Rattighieri, Susanna Santagni, Elisa Chierchia, Ilaria Di Monte, Valerio M. Jasonni*

Clinica Ostetrica Ginecologica, Università di Modena e Reggio Emilia

Introduzione

Il sistema endocrino è un complicato sistema di controllo della funzione di molti organi che “parlano” e comunicano tra loro proprio grazie alla secrezione pulsatile e/o circadiana di sostanze steroidee o proteiche che sono appunto gli ormoni. La disciplina che si occupa dello studio del mondo ormonale è l'endocrinologia, nata poche decine di anni fa e sempre in costante e veloce sviluppo. Anche l'area ginecologica è rimasta fortemente coinvolta dallo sviluppo della endocrinologia proprio perché tutta la riproduzione umana è “vittima costante” dell'effetto di sostanze ormonali che in modi precisi e specifici portano a compimento il ciclo ovarico e permettono così la riproduzione umana. La endocrinologia ginecologica è quindi parte integrante della cultura ginecologica moderna e senza la sua conoscenza l'attività del ginecologo è fortemente penalizzata. Conoscere i meccanismi ormonali che stanno dietro alle funzioni ginecologiche significa avere in mano la conoscenza delle funzioni e delle basi bio-umoralmente della riproduzione femminile.

Queste pagine sono dedicate alla diagnostica in endocrinologia ginecologica, sono quindi mirate a dare dei suggerimenti tali da permettere il migliore inquadramento clinico di una paziente al fine di capire dove e come il

problema clinico e fisiopatologico si sia realizzato. Saranno quindi considerate scontate le conoscenze di base della endocrinologia ginecologica che meglio sono trattate in testi specifici, anche di nostra stesura (xx).

Venendo quindi al dunque, l'alterata funzione endocrina della donna si esprime in maniera diversa in funzione dell'età di esordio del disordine. Infatti, mentre le disfunzioni ormonali nella donna adulta sono caratterizzate per lo più da disturbi metabolici e/o della funzione ovulatoria, nei soggetti giovani (12-16 anni) ed in quelli in età preadolescenziale (8-11 anni) possono determinare marcate alterazioni del normale sviluppo somatico e sessuale. Per l'inquadramento diagnostico di tali pazienti sono essenziali da una parte l'approccio clinico con un accurato esame anamnestico ed obiettivo, e dall'altro quello laboratoristico con dei dosaggi ormonali ed eventuali esami strumentali (ecografia, risonanza magnetica).

ESAME OBIETTIVO

Nella valutazione della paziente con sospetto disordine endocrino va valutato lo stato di salute generale oltre che il peso e l'altezza. Nelle adolescenti la velocità di crescita è un parametro importante: infatti, uno sviluppo sessuale precoce con un incremento dei livelli di estro-

geni ed androgeni induce una marcata accelerazione della crescita, mentre una bassa statura può essere determinata da un deficit di GH come negli ipopituitarismi ad esempio dovuti a neoplasie ipofisarie o ad infezioni del sistema nervoso centrale. Deve sempre essere valutato l'habitus generale, lo stato nutrizionale e la distribuzione dell'adipe, il trofismo della cute, e nel dettaglio le caratteristiche della pelle, come la distribuzione e la quantità dei peli, con particolare attenzione nel distinguere un'ipertricosi da un vero irsutismo. E' inoltre importante una attenta ispezione dell'area mammaria per poterne valutare lo sviluppo e quindi avere una adeguata stadiazione (telarca). In alcuni casi è conveniente richiedere un esame cardiaco (ecocardiografia, elettrocardiografia) in quanto alcune malformazioni cardiache (es. coartazione aortica) sono comunemente associate a disgenesie gonadiche, oppure certe iperattività cardiache (tachicardia) si riscontrano in varie forme di tireotossicosi. L'esame obiettivo comprenderà poi l'osservazione accurata dei genitali esterni ed interni, con la stadiazione dello sviluppo secondo Tanner.

I vari segni e sintomi eventualmente raccolti andranno considerati in relazione allo sviluppo puberale o al suo eventuale completamento. Infatti vari tipi di disfunzioni endocrine possono interferire sullo sviluppo puberale arrivando a manifestarsi anche come una pubertà precoce, con segni di sviluppo eterosessuale o con una pubertà ritardata. Se siamo davanti ad un disturbo dello sviluppo puberale con un suo acceleramento (pubertà precoce) dovremo sempre prestare attenzione se que-

sta è realmente una pubertà vera o una pseudopubertà precoce e sarà sempre da considerare se si accompagna anche ad un telarca precoce o prematuro (caratterizzato dal solo incremento volumetrico del seno) e da un adrenarca precoce (con sviluppo dei soli peli sessuali, più comunemente pubici). Talvolta l'adrenarca si realizza al momento giusto ma è lo sviluppo puberale che si realizza agli estremi dell'età aspettata o francamente in ritardo. E' la così detta pubertà ritardata.

Nelle giovani donne i cambiamenti eterosessuali devono essere considerati come l'evidenza di un'aumentata produzione di androgeni biologicamente attivi in individui geneticamente femmine o, più raramente, come segni di un errore nella differenziazione e sviluppo fetale delle gonadi. La virilizzazione al momento della pubertà può suggerire una incompleta insensibilità agli androgeni o altre forme di pseudoermafroditismo maschile, in tali casi è indicata una valutazione del cariotipo. Una storia di interruzione della progressione dello sviluppo puberale è invece suggestiva di neoformazioni dell'ipofisi o di un ipopituitarismo idiopatico.

Un parametro da valutare sempre nello studio di una paziente con disturbi del ciclo mestruale è quello relativo all'indice di massa corporea o BMI; questo indice si ricava dal peso espresso in chilogrammi e dall'altezza della paziente espressa in metri (la formula è $BMI = \text{peso in kg} / \text{altezza in m}^2$), e ci può orientare nella diagnosi. Un BMI superiore a 25 indica una situazione di sovrappeso, e questo può indirizzare le indagini iniziali verso un di-

sturbo di carattere metabolico come si riscontra di frequente nelle pazienti affette da PCOS, oppure un BMI inferiore a 19 indica una condizione di sottopeso, che di frequente si riscontra in pazienti con alterazioni disfunzionali dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio dovute a diete dimagranti drastiche, anoressia nervosa, stress psico-emotivo, eccesso di attività sportiva, o comunque da una combinazione di tutti i precedenti punti. Anche l'andamento nel tempo del peso è un parametro da non sottovalutare: infatti una riduzione troppo rapida può portare a un blocco dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, in quanto questa viene percepita dall'organismo come una condizione di tipo carenziale metabolico ed è vissuta come uno stress metabolico; è importante del resto anche desumere dall'anamnesi se ci sia stato o meno un aumento della massa corporea in specie in epoca postpubere, magari accompagnato da una difficoltà della paziente a controllare/ridurre il proprio peso pur sottoponendosi a regimi dimagranti, a volte molto rigidi; questa situazione può dipendere spesso da una condizione di alterazione dell'omeostasi metabolica, magari abbinata ad un quadro di iperinsulinismo, che rende più facile lo stoccaggio delle riserve energetiche (accumulo di grasso) e una difficile mobilitazione delle stesse, anche in condizioni di restrizione alimentare.

INDAGINI DI LABORATORIO

Come essenziale supporto della valutazione clinica della paziente con disturbi della regolarità o della funzione ciclica dell'ovaio ci sono le valutazioni di tipo endocrino. Sono queste delle indagini di laboratorio che con metodiche ra-

dioimmunologiche ed immunoistochimiche, permettono la determinazione dei livelli ormonali nel siero o plasma, talvolta anche nelle urine (raccolte nelle 24 ore). Nell'interpretazione dei dati forniti da tali dosaggi occorre comunque tener conto che essi forniscono informazioni sulle concentrazioni nel liquido biologico in esame, il che non coincide con la attività biologica dell'ormone. In pratica si deve ricordare che non sempre immunoreattività e bioattività coincidono.

Un corretto inquadramento dello stato endocrino della paziente prevede una valutazione ormonale abbastanza completa che non si limiti a indagare il solo asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, ma accerti la funzionalità surrenalica, tiroidea e lo stato metabolico. Spesso infatti disturbi del ciclo mestruale sono indotti da altre endocrinopatie più complesse come la sindrome di Cushing, il morbo di Addison, l'eccessiva produzione di GH, oppure l'ipertiroidismo, o l'iperprolattinemia.

Tale inquadramento prevede il dosaggio delle concentrazioni ormonali di base così da inquadrarle ed interpretarle sulla base dello stato clinico/funzionale ovarico e/o mestruale della paziente stessa. Normalmente il prelievo per questa valutazione ormonale di base si esegue a digiuno, al mattino, tra le 7 e le 9, dopo che la paziente è stata seduta e tranquilla almeno 5-10 minuti.

In genere la valutazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio la si fa dosando le gonadotropine FSH e LH, la prolattina (PRL) e ormoni steroidei (estradiolo e progesterone). Per le gonadotropine il dosaggio di un singolo punto

non permette una ottimale valutazione del loro assetto funzionale dato che hanno un rilascio di tipo pulsatile, ma il singolo prelievo informa almeno su quali concentrazioni queste si trovano nel plasma ed è di notevole aiuto clinico, soprattutto nei casi di amenorrea (ipogonadotropica, normogonadotropica, ipergonadotropica), rimandando la valutazione della secrezione pulsatile delle gonadotropine ad un secondo livello diagnostico.

Il dosaggio basale di PRL ha valore clinico quando a priori si può escludere la presenza di uno stress o l'assunzione di farmaci dopaminoagonisti o antagonisti. Normalmente la valutazione della PRL deve essere effettuata in condizioni di riposo, senza interferenza di farmaci, effettuando 3 prelievi a distanza di 15 minuti (tempi 0, +15 e +30 minuti) con ago a dimora e mantenendo la pervietà della vena con l'infusione di soluzione fisiologica. Galattorrea e/o cefalea sono spesso correlate a PRL elevata ma va ricordato che questo non è una costante. Infatti, circa il 90% delle pazienti con galattorrea è quasi sempre normalmente mestrata e presenta livelli di PRL nella norma. La presenza di elevati livelli di PRL (superiori almeno a 40-50 ng/ml) impone l'esecuzione di indagini più approfondite per escludere un ipotiroidismo o la presenza di neoformazioni (adenomi) ipofisarie, eseguendo una risonanza magnetica nucleare (RMN) ipofisaria.

Nella valutazione della funzionalità tiroidea, il reperto di normali o bassi livelli fT4 (tiroxina) e fT3 (triiodotironina) associati ad elevate concentrazioni di TSH sono suggestivi per un ipotiroidismo primario, mentre la pre-

senza di bassi livelli di TSH suggeriscono un ipotiroidismo secondario. Va inoltre sottolineato che, in condizioni di eutiroidismo, si possono riscontrare valori di fT3 bassi o ai limiti inferiori della norma, senza alterazione nei valori basali di TSH. E' questa una situazione che si osserva con relativa frequenza nei soggetti ipoalimentati o malnutriti, o in soggetti con un dispendio energetico molto alto e scarso apporto alimentare (sportive, ballerine) per cui il bilancio negativo tra alimentazione e consumo calorico induce per difesa un rallentamento del metabolismo attraverso un freno sulla funzione tiroidea (sindrome da bassa T3).

Un'alterata funzionalità surrenalica può essere alla base di un disturbo del ciclo mestruale; una sua valutazione è possibile dosando il deidroepiandrosterone solfato (DHEA-S), il 17-idrossi-progesterone (17-OH-P), e il cortisolo. Va ricordato che il dosaggio del cortisolo è meglio eseguirlo al mattino in quanto questo presenta normalmente delle variazioni circadiane, con un picco secretorio fisiologico verso le 8 del mattino e minimi livelli attorno alle ore 20-22. Nel sospetto di ipo/ipersurrenalismi è opportuna una valutazione del ritmo circadiano con dosaggi alle ore 8:00, 12:00, 16:00, 20:00 e 24:00. In pazienti affette da Sindrome di Cushing si evidenziano elevati livelli basali di cortisolo, o in presenza di normali concentrazioni basali, una ridotta oscillazione circadiana con elevati livelli notturni dell'ormone persistenti.

In presenza di iperandrogenismo, invece, il riscontro di concentrazioni sieriche di DHEA-S più del doppio del valore normale

rispetto a normali concentrazioni di testosterone (T) suggerisce un'origine surrenalica dell'eccessiva secrezione di androgeni, ed indirizzerà verso ulteriori indagini atte ad escludere neoformazioni surrenaliche; un incremento, invece, delle concentrazioni di testosterone in presenza di normali livelli di DHEA-S può fare pensare ad una ipersecrezione ovarica di androgeni. Il reperto di livelli di 17-OH-P troppo alti è indicativo nella maggior parte dei casi per la diagnosi di deficit della 21-idrossilasi, che rientra nel capitolo delle iperplasie surrenaliche congenite.

Anche se non frequente, nelle pazienti con sospetta disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisi è da pensare anche la valutazione dei livelli di Growth Hormone (GH), una cui ridotta secrezione è spesso associata all'ipopituitarismo idiopatico, mentre una ipersecrezione può associarsi a tumori ipofisari. I bassi livelli di GH nell'adulto consigliano, nella pratica clinica, un suo dosaggio anche dopo stimoli secretivi (test con GH-RH, test da esercizio fisico, test con ipoglicemia insulino-indotta, test con somministrazione di arginina). Anche il dosaggio dei livelli sierici di insulin-like growth factor 1 (IGF-1) può dare indicazioni nella diagnosi di deficit di GH, essendo la IGF-1 il mediatore periferico del GH. Nell'interpretazione clinica del dosaggio del GH sierico si deve sempre ricordare che varie condizioni, come l'obesità e la somministrazione di benzodiazepine e di corticosteroidi, possono alterare, inibendola, la secrezione indotta di GH.

Un altro ormone che negli ultimi anni ha riacquisito valore clinico nella valutazione endocrinologica di base, è l'insulina. Di fatto le sue concentrazioni basali forniscono importanti informazioni su un eventuale coinvolgimento di disturbi del metabolismo e/o dell'alimentazione sulla normale funzione ovarica e/o mestruale. Quando i valori basali sono elevati e si accompagnano a livelli glicemici normali, si deve pensare ad una condizione di insulino-resistenza, tipica in almeno il 50% delle pazienti affette da PCOS (polycystic ovarian syndrome), siano esse in sovrappeso o normopeso. Nel caso che ci sia il riscontro di bassi livelli di insulinemia basale (anche sotto 2-3 mcUI/ml), con livelli glicemici normali, si deve pensare ad un quadro di difetto energetico o da ridotto introito o da eccesso di consumo. In questo caso è essenziale vedere se sussiste in parallelo anche un quadro da "sindrome da bassa T3", cioè bassi livelli di fT3. Tutto questo è tipico delle sportive, delle ballerine, delle pazienti con disturbi psicologici da cause familiari che si riverberano negativamente sul comportamento alimentare, con uno stato di ipoalimentazione o alimentazione scorretta, con predilezione per cibi ad alto contenuto in fibra, a discapito della componente proteica e glucidica. Questo indirizza verso una diagnosi di un disturbo del ciclo su base disfunzionale, da stress e nella fattispecie di tipo fisico/metabolico. Vista la complessità dei disturbi del comportamento alimentare e tenuto anche conto della reticenza delle pazienti nel rivelarli, è importante evincere questi dall'attenta lettura dei valori ormonali, meglio se in associazione

alla valutazione di alcune analisi ematochimiche, quali l'amilasemia e la protidemia. L'amilasi, enzima prodotto dal pancreas e dalle parotidi, è tipicamente più elevata nella paziente anoressica, probabilmente a seguito dell'attitudine di questi soggetti a masticare lungamente il cibo; tale abitudine, prolungata nel tempo, comporta una ipertrofia delle sudette ghiandole dando un aspetto "a roditore", caratteristico del volto di tali pazienti. La protidemia è suggestiva del tipo di alimentazione della paziente, e protidemia bassa associata a bassi valori di albuminemia suggeriscono un ridotto introito di proteine specie di tipo animale, a favore di proteine vegetali contenute nei legumi.

TEST DI STIMOLO O INIBIZIONE

La valutazione ormonale di base in certi casi può non essere sufficiente o comunque può non dirimere del tutto la situazione tanto da permettere una diagnosi certa e quindi una ottimale scelta terapeutica. In questi casi si può ricorrere a test endocrini particolari, più sofisticati, che sfruttano stimoli o inibizioni indotte da farmaci sul rilascio di ormoni. Gli elevati costi di tali test ne impongono però un utilizzo oculato e mirato in centri super specialistici appartenenti a strutture Ospedaliere dove possono essere eseguiti in regime di Day Hospital oppure in modo ambulatoriale tramite il pagamento di ticket.

Test di stimolo con GnRH - (100 microgr, 50 microg o 10 microgr e.v. con prelievi dopo 15, 30, 45, 60, 90 e 120 minuti per dosaggio LH e FSH). Il test così fatto evoca una risposta

massimale dell'ipofisi. Normalmente la massima risposta si osserva fra i 15 e i 30 minuti per la secrezione di LH e tra i 30 e 45 minuti per la secrezione di FSH. Si utilizza per indagare la funzione ipofisaria e la reattività delle cellule gonadotrope allo stimolo con la specifica triptina ipotalamica (GnRH). Si usa nelle forme di amenorrea primaria o secondaria caratterizzate da bassi livelli circolanti di gonadotropine per valutare la capacità ipofisaria di produrre e liberare LH e FSH in circolo in risposta al GnRH; la risposta è minore in pazienti prepuberi, con risposta in FSH maggiore che in LH. Durante la pubertà il pattern di risposta cambia significativamente, con un aumento della risposta dell'LH rispetto all'FSH. Nelle amenorree ipotalamiche la risposta può essere normale in LH e FSH, talvolta (in specie se l'amenorrea è datata da più di 18-24 mesi) la risposta può essere solo modesta, indice di una riserva ipofisaria molto bassa delle due gonadotropine. Nella PCOS usualmente la risposta dell'LH appare esagerata, in quanto amplificata dal quadro di iperandrogenismo (assoluto o relativo). Del test ne esistono alcune varianti, le più usate sono ambedue con lo stimolo a basso dosaggio. La prima usa un bolo di 10 microgr. soltanto, ed evoca una risposta più fisiologica delle gonadotropine. La seconda variante stimola con due boli di 10 microgr. ciascuno, eseguiti a distanza di 120 minuti l'uno dall'altro, con prelievi eseguiti ai tempi del test standard dopo ciascun bolo. Il test così eseguito, più lungo, permette con il secondo bolo la valutazione della riserva ipofisaria. E' spesso fatto per la valutazione delle

forme di amenorrea ipotalamica (da stress, da basso peso, da attività agonistica). Il test è ritenuto normale quando ambedue i boli evocano una simile risposta gonadotropinica. Nelle forme con scarsa riserva la risposta al primo bolo è scarsa e lo è ancor più dopo il secondo.

Test di valutazione della secrezione pulsatile della gonadotropine – E' un test impegnativo (prelievo ogni 15, 10 o 5 minuti per 2, 4, 8 o 12 ore). Permette lo studio della regolazione cronobiologica delle gonadotropine in tutte le forme di disturbi del ciclo dove si prospetti una alterazione del rilascio pulsatile delle gonadotropine (amenorrea ipotalamica, PCOS, etc). Usualmente si esegue per il controllo dell'LH, ma può essere usato per qualsiasi altro ormone che abbia un rilascio episodico o pulsatile (FSH, cortisolo, PRL, GH). Il test studia tramite l'analisi con algoritmi specifici (Detect, Cluster, etc) le variazioni temporali delle concentrazioni di LH che si realizzano come picchi di secrezione (indotti dal GnRH ipotalamico). Alterazioni del tempismo cronobiologico dei picchi (frequenza, ampiezza) possono essere alla base delle alterazioni del ciclo ovarico e mestruale. Nella amenorrea ipogonadotropa si osservano picchi di LH assai piccoli e frequenti, mentre quelli dell'FSH sono normali, nella PCOS la frequenza è normale mentre l'ampiezza è aumentata. La valutazione della media integrata della pulsatilità (calcolata come media di tutti i punti del test) può dare molte informazioni ancor prima di eseguire uno studio del profilo con i programmi di valutazione cronobiologica (Detect, Cluster). Infatti me-

die integrate con standard deviation piccole sono indice di scarsa variabilità (in ampiezza) dei picchi di secrezione, al contrario una standard deviation alta (anche fino al 50-60%) dello stesso valore medio integrato è indice di picchi di ampiezza normale o esagerata (frequente riscontro nelle PCOS). Qualora siano eseguiti i dosaggi sia di LH che di FSH, si possono valutare anche le corrispondenze temporali tra gli episodi secretori dell'LH con quelli dell'FSH (correlazioni temporali o coincidenze). Il banale rapporto tra i valori di LH e FSH cambia a seconda dei quadri disfunzionali, come si riscontra spesso nelle pazienti affette da PCOS, dove LH/FSH è tipicamente maggiore di 2.5 ed è tra i criteri diagnostici di questa complessa sindrome.

Test di stimolo con TRH – E' eseguito per la valutazione della risposta ipofisaria della PRL e del TSH (200 microgr e.v. con prelievi dopo 15, 30, 45, 60, 90 e 120 minuti per dosaggio della prolattina). E' tipicamente usato per le pazienti iperprolattinemiche in cui si deve ben valutare se le elevate concentrazioni di PRL sono dovute ad una ghiandola disregolata (problema disfunzionale) o ad un problema organico (adenoma). Nel primo caso la risposta della PRL è presente e si accompagna ad un profilo normale, nel secondo caso i livelli di PRL già alti non si elevano di molto. E' un test parzialmente in disuso in quanto nelle forme di iperprolattinemia si preferisce la valutazione della PRL a tempi (pulsatilità breve) oppure abbinare questa ad una valutazione strumentale con una risonanza magnetica nucleare

(RMN) dell'ipofisi per accertare o meno la presenza di un micro/macro adenoma ipofisario PRL secernente.

Valutazione della PRL a tempi (0, 15', 30')

con ago a dimora – E' il più classico degli esami per la valutazione degli stati iperprolattinici. La presenza di livelli di PRL superiori a 30-35 ng/ml deve essere indagata al fine di capire se è dipendente da fattori di stress oppure da una reale aumentata secrezione ipofisaria (su base disfunzionale o organica). La paziente esegue il test dopo circa 15 minuti che sta seduta, per ridurre al minimo l'evento dello stress fisico. Il test prevede l'uso di un ago a dimora (butterfly) e l'infusione continua di soluzione fisiologica per mantenere la pervietà della vena. I 3 prelievi sono eseguiti a distanza di 15 minuti l'uno dall'altro (0, 15' e 30'). Il test può mostrare dei livelli di PRL che si riducono al di sotto dei livelli medi normali (20 ng/ml) già al secondo prelievo, perciò il test è negativo per sospetto di patologia organica (adenoma ipofisario); se si mantengono attorno ai 25 ng/ml anche al tempo 30', riducendosi di poco rispetto al tempo 0, c'è da pensare che lo stress non è causa della iperprolattinemia; nel caso in cui i livelli della PRL non scendano in nessuno dei tre punti sotto i livelli di partenza con cui si è riscontrata la iperprolattinemia, allora si deve pensare ad una situazione disfunzionale o organica poco condizionata dallo stress. In questi ultimi due casi è sempre bene suggerire un controllo RMN ipofisario.

Test di stimolo con ACTH - (250 microgr e.v. di un derivato sintetico dell'ACTH, con prelievi dopo 60 e 120 minuti per dosaggio del cortisolo, 17OHP, DHEAS, androstenedione). Il test deve essere eseguito al mattino, entro le ore 8-8:30. A seconda dei casi può essere eseguito con la soppressione con desametasone (DXM). La soppressione si esegue con la assunzione di 1 mg di DXM la sera precedente al test, alle ore 23, oppure con l'assunzione di 1 mg di DXM per le 3 sere precedenti al test. Questa soppressione serve a frenare l'asse ipofisi surrene e permette di poter valutare in modo più netto e preciso la risposta dei vari ormoni surrenalici. Si utilizza negli stati iperandrogenici per valutare la componente di androgeni del surrene rispetto a quella ovarica. Viene eseguito spesso per escludere nella PCOS il coinvolgimento della surrene.

Test di soppressione con desametasone (DXM) - (0,5 mg per os ogni 6 ore per 48 ore, con prelievi ematici prima e dopo 6 ore dall'assunzione dell'ultima compressa). Viene utilizzato per valutare la funzione dell'asse ipofiso-surrenalico dosando cortisolo, 17OHP, DHEAS, testosterone (T) e androstenedione. In 48 ore si realizza una riduzione significativa dei livelli di ACTH e di tutti gli steroidi surrenalici. In endocrinologia ginecologica questo test permette di discriminare gli stati di iperandrogenismo ad origine surrenalica da quelli ad origine ovarica e permette di quantizzare in modo percentuale quanto sia la partecipazione surrenalica al quadro dell'iperandrogenismo. Se la soppressione riduce del 60-80% i livelli di

androstenedione, 17OHP il problema è di pertinenza surrenalica (iperattivazione surrenalica), se la riduzione è modesta (20-30%) il problema è di pertinenza ovarica (iperandrogenismo ovarico). Nelle donne non iperandrogeniche i normali livelli androgenici sono ridotti con la soppressione solo del 40-50%, a dimostrazione che la surrene partecipa alla produzione di metà circa dei (bassi) livelli androgenici circolanti nella donna normalmente mestrata.

Test con carico orale di glucosio - (75-100 gr per os di glucosio con prelievi ematici dopo 0, 15, 30, 60, 90, 120, 180 e 240 per dosaggio glucosio, insulina e peptide C). Viene utilizzato per mettere in evidenza un'alterazione del metabolismo glucidico in presenza di tassi glicemici di base nella norma. In condizioni normali, i valori glicemici basali aumentano a 130-160 mg/dl 30 minuti dopo il carico di glucosio, per poi ritornare a livelli normali entro il tempo 120. La curva deve essere considerata patologica quando la glicemia raggiunge o supera i 170 mg/dl ed è ancora elevata dopo 120 minuti. In associazione alla valutazione della glicemia vengono dosati insulina e peptide C agli stessi tempi. In questo modo viene valutata la quota di produzione e rilascio di insulina immessa nel sangue dal pancreas in risposta allo stimolo glucidico esogeno nel tempo successivo al carico orale di glucosio. Il test permette di poter valutare anche l'indice di sensibilità (o di resistenza) all'azione insulinica. Questo si ottiene semplicemente facendo il rapporto tra concentrazione del glucosio e la concentrazione dell'insulina. Si considera normale un rap-

porto superiore a 4,5. Nelle pazienti affette da PCOS o con quadri di iperinsulinismo si può osservare che da valori di glicemia ed insulinemia normali di base si passa durante il carico orale di glucosio a valori di glicemia sopra la media e ad una risposta insulinica esagerata, anche fino a valori di 200-300.

Per semplificare, questo test è anche proposto in una forma più semplice, con due soli prelievi al tempo 0 e +90, dosando sempre glicemia, insulina e peptide C.

Una variante del test vede il dosaggio di glicemia, insulina e peptide C alle ore 11:30 del mattino (almeno 2 ore dopo la colazione) ed un secondo prelievo 90 minuti dopo l'assunzione del pranzo. Questo test è molto più indicativo della situazione metabolica in specie se la paziente è in terapia con farmaci (ipoglicemizzanti) e/o segue una dieta.

Test con ipoglicemia insulinica - (da 0,05 a 0,15 U/Kg e.v. di insulina pronta, con prelievi dopo 0, 15, 30, 45, 60, 90 minuti per dosaggio GH, cortisolo e glucosio). Un medico dovrebbe essere costantemente presente durante l'esecuzione del test e una soluzione di glucosata al 50% dovrebbe essere pronta per essere iniettata endovena in caso di crisi ipoglicemica (tachicardia, sonnolenza, sudorazione). Il test, controindicato in pazienti affetti da ischemia del miocardio ed epilessia, viene utilizzato per valutare la secrezione di GH e l'integrità dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Infatti, lo stress dell'ipoglicemia determina un'ipersecrezione di GH, ACTH e catecolamine. Il dosaggio del cortisolo è un indice indiret-

to della secrezione di ACTH. Le concentrazioni di GH dovrebbero aumentare a livelli superiori a 5 ng/ml; un aumento della concentrazione di cortisolo di oltre 7 microgr/dl o comunque ad un livello superiore ai 20 microgr/dl esclude la diagnosi di insufficienza surrenalica nella maggior parte dei laboratori. I livelli di glucosio sierico dovrebbero ridursi del 50%, o comunque a valori inferiori a 40 mg/dl.

Test al naloxone - (4-25 mg in bolo di naloxone cloridrato, con prelievo dopo 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 per dosaggio LH, FSH e cortisolo). Il naloxone sopprime il tono oppioidergico endogeno ed è per questo che nelle donne con amenorrea ipotalamica da stress i livelli di LH risentono positivamente della sua somministrazione; in alcune però non si rileva questa risposta positiva a testimonianza di un'attivazione oppioidergica notevolmente aumentata.

Test alla clonidina - (0.15 g/m², oppure 25 g, con prelievo dopo 0, 30, 60, 90, 120, 150, 180 min per dosaggio di GH). Il paziente deve stare a riposo a letto per tutta la durata della prova (2 ore). I prelievi del tempo 0 min. (basale) devono essere sempre eseguiti dopo almeno 30 minuti dal posizionamento dell'agocanula (o butterfly) nella vena prescelta (mantenuta pervia mediante infusione continua di soluzione fisiologica). Il test può dare effetti collaterali quali ipotensione posturale e sonnolenza. Risposta normale: all'inizio della pubertà GH > 10 ng/ml; post-puberale > 14 ng/ml; la risposta nelle femmine è maggiore di quella nei maschi.

Da ricordare il ben conosciuto **test da deprivazione progestinica (MAP test)** - è un classico test, utilizzato per una valutazione biologica della situazione ormonale, spesso quando non si può ricorrere al dosaggio ormonale. Non richiede dosaggi. Ha lo scopo di saggiare il livello di estrogeni endogeni e la funzione uterina in termini mestruali. Si tratta di somministrare un progestinico totalmente privo di attività estrogenica (medrossiprogesterone acetato (MAP) 10 mg/die) per 5 giorni. Se dopo 2-7 giorni dalla sospensione la paziente ha il flusso mestruale (test positivo) si attesta la presenza di una normale estrogenizzazione e quindi di un endometrio reattivo, sufficientemente stimolato da estrogeni endogeni (minima funzionalità ovarica, ipofisaria ed ipotalamica). Un MAP test negativo (non è comparsa la mestruazione) può indicare: assenza organica o alterata attività recettoriale dell'endometrio, assenza di estrogeni endogeni ed endometrio decidualizzato sia per un elevato livello di androgeni (ovaio micropolicistico), che per gli elevati livelli di progesterone (specifico deficit enzimatico surrenalico).

A. INDAGINI STRUMENTALI

In associazione ai dosaggi ormonali, indispensabili per la diagnosi delle alterazioni endocrine del ciclo mestruale, saranno utili, a seconda dei casi, alcuni esami strumentali:

Ecografia pelvica: consente di valutare l'esistenza e la conformazione delle ovaie e dell'utero e la valutazione della rima endometriale. In alcuni casi è utile l'associazione di un esame ecografico del distretto renale, even-

tualmente associato ad urografia, per valutare l'esistenza di malformazioni renali o delle vie urinarie, talvolta presenti in alcune disgenesi gonadiche e nella sindrome di Rokitansky;

Laparoscopia: permette la visualizzazione diretta di ovaie ed utero, consente l'effettuazione di piccoli interventi e biopsie dell'ovaio;

Isteroscopia: consente la visualizzazione diretta del canale uterino e l'effettuazione di biopsie mirate dell'endometrio;

Tomografia Assiale Computerizzata (TC) o la Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) della sella turcica e dell'encefalo che, nei casi di iperprolattinemia o in cui si sospetti un'origine ipotalamica o ipofisaria dell'amenorrea, evidenzieranno eventuali lesioni organiche a tali livelli. A questo proposito occorre ricordare che si parla di microprolattinomi per formazioni di dimensioni inferiori a 1 cm, mentre di macroprolattinomi per lesioni superiori al cm;

DXA (Double energy X-Ray Absorptiometry): è la tecnica di riferimento per la misurazione della massa (densità) ossea. La stessa metodologia può essere applicata alla determinazione della composizione corporea totale attraverso la scomposizione della massa corporea nei suoi tre compartimenti: tessuto osseo, tessuti privi di grasso e tessuti grassi. La DXA risulta la metodologia più accurata per la determinazione della massa grassa corporea, soprattutto se confrontata con la Impedenziometria tradizionale che ne dà stime relative e approssimative. La DXA, inoltre, consente di ottenere una determinazione regionale della

composizione corporea, questo ha importanti applicazioni soprattutto nella determinazione dell'adiposità addominale, che come è confermato da numerosi studi, sembra essere una delle cause principali della sindrome metabolica favorendo lo sviluppo di dislipidemie e insulino resistenza. Le applicazioni di questa metodica nel campo della endocrinologia ginecologica sono perciò svariate, a partire dal dismetabolismo della paziente policistica fino ad arrivare alla emaciazione della paziente affetta da anoressia nervosa; viene utilizzata anche nel campo della endocrinologia della adolescenza dal momento che è ormai confermato da numerosi studi che l'insnesco dello sviluppo puberale è condizionato da un valore critico di massa grassa. Questo spiegherebbe come mai nelle bambine in sovrappeso è più precoce il menarca e nelle bambine sottopeso sia invece più frequente il riscontro di un menarca tardivo.

Comunque il quadro ginecologico e sistemico suggerirà di volta in volta l'indagine più appropriata, e pertanto la trattazione della diagnostica ginecologica verrà affrontata tenendo conto dei più frequenti disturbi del ciclo mestruale riferiti dalle pazienti.

Conclusioni

La diagnostica endocrina dei disturbi ginecologici è quindi un fondamentale approccio per trovare la soluzione alle problematiche della funzione ovarica/mestruale della donna. Di fatto l'unica figura medica che ha competenze sulla ciclicità mestruale e su tutte le sue pro-

blematiche (in teoria anche quelle endocrine) è il ginecologo. Da quanto esposto nelle pagine precedenti si intuisce che il lavoro da detective che il ginecologo clinico deve fare coinvolge in modo netto il settore della endocrinologia classica e correla sempre le funzioni ormonali e i loro effetti alla attività dell'asse riproduttivo femminile. Ci dobbiamo sempre ricordare che "l'endocrinologia" pervade intimamente le fun-

zioni femminili, gli ormoni estrogeni, androgeni al pari di tutti gli altri, influenzano e modulano le funzioni di tutto l'asse riproduttivo, dal cervello all'ipotalamo, dall'ipofisi alle ovaie, fino all'utero. Dobbiamo quindi sapere valutare le irregolarità ormonali femminili perché a conti fatti il ginecologo è il solo a potersi definire come "il medico della donna".

Bibliografia consigliata

- S. C. Yen, R. Jaffe, R. L. Barbieri "Endocrinologia della Riproduzione" Verduci Editore, 1998
- Pescetto, De Cecco, Pecorari, Ragni "Manuale di Ginecologia e Ostetricia" volume 1, Società Editrice Universo, Roma, XIII ristampa
- M. Massobrio, M. Ardizzoja, C. Benedetto "Fisiologia dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio" Monduzzi Editore
- G.B.Candiani, V. Danesino, A. Gastaldi "La clinica ostetrica e ginecologica" volume 2, II edizione, Masson Editore
- A.D. Genazzani. Endocrinologia Ginecologica. Editeam Editore, Cento (FE), 2004.
- V. Bruni, M. Dei, L. Magnani, L. Piciocchi, A. Verni, I. Vicini "Iperandrogenismo e Adolescenza" APOG, Pacini Editore, Pisa, vol. 4, Aprile 2000, pg 41-53
- A. M. Fulghesu, R. Apa, M. Ciampelli, F. Cucinelli, M. Guido, L. Selvaggi, G. Muzj, A. Lanzone "Iperinsulinemia e Iperandrogenismi" APOG, Pacini Editore, Pisa, vol. 4, Aprile 2000, pg 21-27
- GA. Burghen, J. R. Givens, A. E. Kitabchi "Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease" J Clin Endocrinol Metab 1980;50:113-116
- C. A. Stuart, E. J. Peters, M. J. Prince, G. Richards, A. Cavallo, W. J. Meyer "Insulin resistance with acanthosis nigricans; the role of obesity and androgen excess" Metabolism 1986;35:197-205
- L. Ibanez, N. Potau, I. Francois, F. de Zegher "Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth" J Clin Endocrinol Metab 1999;83:3558-3562
- C. Bulletti, P. Rocchi, V. Polli, L. Diotallevi, C. Flamigni "L'iperandrogenismo nella sindrome dell'ovaio policistico" APOG, Pacini Editore, Pisa, vol.4, Aprile 2000, pg. 65-73
- A.D. Genazzani, C. Battaglia "L'iter diagnostico" APOG, Pacini Editore, Pisa, vol.4, Aprile 2000, pg.29-39
- D. W. Polson, J. Wadsworth, J. Adams, S. Frank "Polycystic ovaries: a common finding in normal women" Lancet 1988;1:870-872
- J. Adams, S. Franks, DW. Polson, H. D. Mason, N. Abdulwahid, M. Tucker, D. V. Morris, J. Price, H. S. Jacobs "Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin-releasing hormone" Lancet 1985;2:1375-1378

- C. Battaglia, P.G. Artini, G. D'Ambrogio, A. D. Genazzani, A. R. Genazzani "The role of color-Doppler imaging in the diagnosis of polycystic ovary syndrome" *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:108-113
- A. Cianci, L. Ciotta, "La terapia sintomatica" *APOG*, Pacini Editore, Pisa, vol. 4 Aprile 2000 pg 55-64
- F. Petraglia, V. De Leo, C. Nappi, F. Facchinetti, U. Montemagno, F. Brambilla, A. R. Genazzani "Differences in the opioid control of luteinizing hormone secretion between pathological and iatrogenic hyperprolactinemic state" *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 64: 508-511, 1987
- C. Y. Cheung "Prolactin suppresses luteinizing hormone secretion and pituitary responses to LHRH by a direct action at the anterior pituitary" *Endocrinology*, 113: 632-635, 1983
- S. E. Sauder, M. Frager, G. D. Case, R. P. Kelch, J. C. Marshall "Abnormal patterns of pulsatile luteinizing hormone secretion in women with hyperprolactinemia and amenorrhea: responses to bromocriptine" *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 59:941, 1984
- S. S. C. Yen "Opiates and reproduction: studies in women" in: Delitala G. "Opioid modulation of endocrine function" Raven Press, New York, 1984, pag 191
- F. Petraglia, W. Vale, C. Rivier "Opioids act centrally to modulate stress-induced decrease in luteinizing hormone in the rat" *Endocrinology*, 119: 2245, 1986
- F. Petraglia, G. D'Ambrogio, G. Comitini, F. Facchinetti, A. Volpe, A. R. Genazzani "Impairment of opioid control of luteinizing hormone secretion in menstrual disorders" *Fertil. Steril.* 43: 535, 1985
- J. L. Vaitukaitis "Exercise-induced menstrual dysfunction" *Ann. Rev. Med.* 39: 443, 1988
- A. D. Genazzani, F. Petraglia, G. Fabbri, A. Monzani, V. Montanini, A. R. Genazzani "Evidence of luteinizing hormone secretion in hypothalamic amenorrhea associated with weight loss" *Fertil. Steril.* 54:222, 1990
- S. L. Berga, S. F. Mortola, L. Girton, B. Suh, G. Laughlin, P. Pham, S. S. C. Yen "Neuroendocrine aberrations in women with functional hypothalamic amenorrhea" *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 68: 301, 1989
- R. E. Frisch, J. W. MacArthur "Menstrual cycles: fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset" *Science* 185:949-951, 1974
- B. L. Drinkwater, K. Nilson, C. H. Chesnut, W. J. Bremner, S. Shainholtz, M. B. Southworth "Bone mineral content of amenorrhic and eumenorrhic athletes" *New Engl. J. Med.* 311: 277, 1984

- L. Wildt, G. Leyendecker "Induction of ovulation by the chronic administration of naltrexone in hypothalamic amenorrhea" J. Clin. Endocrinol. Metab. 64:1334, 1987
- A. D. Genazzani, F. Petraglia, I. Algeri, M. Gastaldi, M. Calvani, G. Botticelli, A. R. Genazzani "Acetyl-L-carnitine as possible drug in the treatment of hypothalamic amenorrhea" Acta Obstet Gynecol Scand 70:487, 1991
- K. Dalton "Premenstrual syndrome" Br Med J 1980, 137:1
- L. Dennerstein et al. "Premenstrual tension: hormonal profiles" J Psychosom Obstet Gynecol 1984, 3:37
- D. Genazzani et al. " Specific concordance index defines the physiological lag between LH and progesterone in women during the midluteal phase of the menstrual cycle" Gyn Endocrinol 1991, 5:175