

S. MANCUSO*, A. CARUSO*, A. LANZONE*,
C. GIORLANDINO**, V. BIANCHI*

ECOGRAFIA INTEGRATA AD ALTRE TECNICHE DIAGNOSTICHE NELLO STUDIO DELLA FISILOGIA DELL'OVULAZIONE

Con il progredire delle conoscenze sulla funzione ovarica sempre più complesso e delicato è apparso il meccanismo che regola e controlla l'ovulazione e in parallelo si è registrata una evoluzione metodologica diagnostica del fenomeno ovulatorio.

I numerosi studi compiuti negli ultimi venti anni, grazie soprattutto alla relativa semplicità e larga applicabilità delle tecniche di dosaggio degli ormoni proteici e steroidei, hanno via via chiarito in maniera soddisfacente i rapporti di casualità che legano il compartimento funzionale ovarico con quello ipotalamo-ipofisario. Più recentemente gli studi sulla capacità recettoriale dei vari settori funzionali ovarici per le gonadotropine e le conoscenze del microambiente ovarico hanno apportato nuova luce sulla funzione in fisiologia e patologia.

In particolare è ormai evidente che il fenomeno ovulazione è legato ad una serie di eventi morfologici e funzionali che, pur nell'ambito della variabilità biologica, seguono una consecutività precisa. Nei termini fondamentali i requisiti di una «normale» ovulazione sono rappresentati dalla «normalità» della cellula uovo, dalla «normalità» della capacità recettoriale delle cellule della granulosa del follicolo e dello stroma, dalla secrezione ganadotropinica «normalmente» bilanciata, dalla steroidogenesi primitiva e indotta. Dal normale fenomeno ovulatorio scaturisce il corpo luteo la cui funzione sembra dipendere in gran parte dalla storia del follicolo e della deiscenza. Nostre pre-

* Clinica Ostetrica e Ginecologica, Università di Cagliari.

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

cedenti osservazioni hanno altresì evidenziato come l'ablazione del corpo luteo in umano e la conseguente riduzione improvvisa dei livelli plasmatici di estradiolo e progesterone comportino un rimbalzo funzionale ipotalamo-ipofisario in termini di iniezione di FSH e LH (1).

Il controllo del fenomeno ovulatorio e quindi l'approccio diagnostico hanno subito (anch'essi) una notevole evoluzione nel tempo in relazione sia all'acquisizione delle conoscenze sia alla reale praticabilità e utilizzazione delle varie metodiche. È storico l'assioma che la vera prova della ovulazione è la gravidanza: da un lato ciò può apparire frutto di eccessivo scetticismo, dall'altro vedremo come addirittura tale definizione possa essere ritenuta insufficiente.

Dopo la fase di studio con largo impiego dei dosaggi di gonadotropine e steroidi durante cicli normomestruali di donne fertili è apparso chiaro che le caratteristiche più evidenti del presunto fenomeno ovulatorio fossero il picco di LH e FSH preceduto di 12-36 h dal picco di estradiolo e immediatamente seguito dall'incremento di progesterone e del 17 α -OH-progesterone. Si notò altresì che mentre non sempre il picco di estradiolo era seguito dall'ovulazione e non sempre si riusciva a cogliere il picco gonadotropinico prima dell'ovulazione, sempre e sistematicamente il fenomeno ovulatorio era seguito dalla formazione del corpo luteo con caratteristico incremento del progesterone. Nell'ambito della diagnostica fu pertanto assunto che i segni dell'avvenuta lutenizzazione potessero essere considerati prova dell'avvenuta ovulazione. Vari AA. (2, 8) si dedicarono allo studio della definizione ottimale di normale funzione luteinica. La maggior parte degli AA. dopo molte esperienze di confronto fra BBT (basal body temperature), dosaggi ormonali ed esame della maturazione istologica dell'endometrio giunsero alla definizione necessariamente, ma opportunamente esemplificativa che si riteneva ovulatorio quel ciclo nel quale il dosaggio del progesterone plasmatico in fase medio-luteinica (meglio se controllata con BBT) avesse raggiunto o superato una data concentrazione plasmatica: questa fu stabilita in 3 ng/ml da Israel (9), successivamente in 5 ng/ml da Ross et al. (10) e in 10 ng/ml da Radwanska e Swyer (11), che osservarono che solo il 10% delle pazienti affette da infertilità «non ormonale» presentavano un valore di progesterone in fase medio-luteale al di sotto di questo livello. Tali definizioni hanno guadagnato il consenso della maggioranza dei clinici ginecologici e endocrinologici per i quali il valore del progesterone plasmatico nella seconda fase di un ciclo normomestruale, unitamente al rilievo della BBT, è un indice significativo ed affidabile di ovulatorietà.

Nel momento in cui tale concetto si andava affermando vari AA. avevano indirizzato i loro studi endocrini sui numerosi casi di sterilità di origine sconosciuta o sui casi di aborti ripetuti al 1° trimestre. Si giunge così alla de-

finizione di difetto o difetti della fase luteale intensa dapprima come insufficiente funzione del corpo luteo e quindi inefficace maturazione endometriale (12). Si ritenne pertanto, da parte di molti, insufficiente il dosaggio singolo di progesterone e si utilizzarono schemi diagnostici endocrini più complessi quali determinazioni plurime del progesterone in fase luteinica (con conseguenti elaborazioni statistiche) (13, 14) e biopsie endometriali propriamente mirate.

D'altra parte tali sforzi erano pienamente giustificati dalle varie casistiche di difetto luteale evidenziate in donne sterili o con aborti ripetuti del 1° trimestre: secondo Jones (15) il difetto luteale rappresenterebbe il fattore etiologico apparente nel 3.5% dei casi di infertilità ed ha riscontrato tale situazione nel 35% di 74 casi di aborto ripetuto del 1° trimestre (16); secondo altre casistiche tale percentuale è del 23% (17). Horta et al. (18) in una casistica di 15 pazienti con aborti ripetuti osservarono che i livelli di progesterone plasmatico in fase luteale erano statisticamente più bassi rispetto ad una popolazione di donne sane non gravide.

Fra le varie cause dei difetti della fase luteale studiate dai vari AA. occorre ricordare: non ottimale regolazione temporale fra FSH e LH nella fase follicolare, inadeguata secrezione tonica di LH, picco di LH inadeguato (19, 23).

Particolare rilievo hanno avuto i lavori sui rapporti fra iperprolattinemia e funzione luteale soprattutto per merito di Del Pozo et al. (24). D'altra parte è stato dimostrato che la ipoprolattinemia farmacologicamente indotta si associa frequentemente a difetto luteale: ciò potrebbe essere in connessione con l'importanza della PRL per l'attivazione della 3 β -idrossisteroide-doidrogenasi dell'ovaio (12). Nostre esperienze hanno ulteriormente dimostrato la interferenza della ipoprolattinemia indotta sulla funzione luteale e probabilmente sulla capacità recettoriale delle cellule luteiniche (25).

Da circa 20 anni l'impiego della laparoscopia nella diagnostica ginecologica ha aperto una nuova prospettiva di approccio diretto. In realtà solo negli ultimi anni l'attenzione dei laparoscopisti si è focalizzata nello studio analitico della superficie ovarica. Particolare impulso a questa prospettiva diagnostica è stato dato dalle recenti esperienze di prelievo dell'ovocita per la fecondazione in vitro. Al laparoscopista si è cioè posto il problema di riconoscere con certezza due situazioni differenti con due diverse prospettive. La prima riguarda l'identificazione del follicolo predeiscende, cioè contenente una cellula uovo, che ha già completato i fenomeni maturativi propri della sua vita intraovarica, adatta ad essere prelevata per esperienze di fecondazione extracorporee. La seconda, più sentita dalla maggioranza dei ginecologi clinici, è quella di identificare, durante l'esame laparoscopico eseguito per lo studio diagnostico della sterilità, segni ovarici di certezza dell'avvenuta ovulazione.

È nell'esperienza nostra e di altri laparoscopisti aver notato una significativa variabilità da caso a caso e soprattutto in relazione all'età del corpo luteo stesso. In particolare grazie soprattutto ai lavori di Brosens, Koninckx e coll. si è focalizzata l'attenzione sulla evidenziazione, non solo della luteinizzazione, ma soprattutto dei segni della avvenuta deiscenza follicolare. Questa può considerarsi sicuramente avvenuta quando è visibile il cosiddetto stigma ovulatorio; cioè una discontinuità rotondeggiante della superficie luteinizzata, ancora aperta o con segni di ripartizione secondo i meccanismi coagulativi. La possibilità di apprezzare questo importante particolare è data a chi, nella nostra esperienza, osserva il corpo luteo non oltre 3-4 giorni dall'ovulazione.

Tale dato ha assunto particolare importanza alla luce degli studi di vari AA. e nostri (28, 30) che, grazie al dosaggio degli steroidi nel liquido peritoneale, hanno permesso di identificare dal punto di vista anatomico-funzionale ed endocrino il fenomeno della luteinizzazione del follicolo non discendente (LUF) (31). Ci pare importante sottolineare che, nell'esperienza nostra e di altri AA., la distinzione laparoscopica tra corpo luteo vero e follicolo luteinizzato pur in fase luteale precoce è spesso problematica tanto che sono riportati dubbi diagnostici fra il 14 e il 30-34%, a seconda delle casistiche.

Si comprende quindi come la definizione diagnostica della funzione ovulatoria possa essere anche estremamente problematica. A tale proposito si ricordino anche gli studi con cateterismo della vena effluente ovarica per la definizione della steroidogenesi differenziale fra le due ovaie in diverso assetto funzionale (32). Certamente oggi grazie alla laparoscopia unitamente al dosaggio degli steroidi nel fluido peritoneale, oltre che nel plasma, siamo in grado di definire con certezza se la paziente ha veramente ovulato. Appare però chiaro che sia impegnativo e assolutamente non ripetitivo tale approccio diagnostico. In una tale ottica ci sembra interessante porre il problema di quale ruolo possa avere la diagnostica con ultrasuoni nella definizione del fenomeno ovulatorio.

Già nel 1973 Kratochwil et al. (33) evidenziarono la possibilità di studiare ecograficamente le modificazioni cicliche dell'ovaio. Da allora, grazie soprattutto all'evoluzione delle tecnologie delle apparecchiature ecografiche, molti studi evidenze sono state condotte per la definizione del fenomeno ovulatorio. La comparsa di uno o più piccoli corpi cistici transonici nel contesto dell'ovaio in fase postmestruale è significativa di una iniziale maturazione follicolare. La esplorazione ecografica giornaliera della pelvi, a vescica ben piena, secondo piani di scansione sia trasversali che longitudinali evidenzia la progressiva crescita follicolare finché già verso il 9°-10° giorno del ciclo si può osservare il follicolo dominante (8-12 mm). Immediatamente dopo si os-

serva un progressivo aumento del diametro del follicolo, che è sempre più facilmente esplorabile perché tende a sporgere sulla superficie ovarica.

Molti AA. hanno analizzato la morfologia e le dimensioni del follicolo preovulatorio in sviluppo ed hanno correlato i dati con i dosaggi quotidiani del 17 β -estradiolo (Tab. I). È apparsa chiara la relazione tra diametro follicolare ed incremento dell'estradiolo. È mancato invece l'accordo sulla dimensione del follicolo predeiscende. I valori riportati del diametro massimo variano infatti da 1,3 a 2,5 cm. I nostri dati ottenuti con il monitoraggio ecografico quotidiano di 143 cicli fisiologici (monitorizzati tra l'altro con il dosaggio di progesterone in fase luteinica) hanno dimostrato un valore medio del diametro del follicolo pre-ovulatorio di 20,4 mm con un range compreso fra 15 e 28 mm. Siamo pertanto in accordo con De Cherney e coll (48) quando afferma che a causa dell'ampio range di variabilità dimensionale del follicolo preovulatorio (sebbene nella gran parte delle determinazioni ecografiche tale

Tab. I - Correlazione tra volume follicolare, rilevii endocrini e laparoscopici in cicli mestuali normali.

AUTORE	Diametro massimo follicolare (cm)	E ₂ (pg/ml) in parallelo alla valutazione ecografica	Laparoscopia
Hackelöer (34)	1,98 ± 0,52	233 ± 9	
Renaud (35)	2,7 ± 0,3		
Hall (36)	circa 1 cm. di lunghezza media quando la rilevazione ecografica è effettuata nel periodo di 48h dall'ovulazione determinata secondo il BBT		
Queenan (37)	2,11 ± 0,35		
O'Herlihy (38-39)	2,11 ± 0,19		V.F.L.: 1,48 ml V.F.E.: 1,40 ml
Ylöstalo (40)	1,28 ± 0,14	226 ± 146	
Smith (41)	2,55 ± 0,1	414 ± 23	
Robertson (42)	2,5	451	
Polan (43)	2,24 ± 0,13	341 ± 43	
De Creigny (44)	2,0 ± 2,4		
Beyce (45)	2,46 ± 0,23	255 ± 61	
Kerin (46)	2,36 ± 0,4		1,28 ± 0,4 2,23 (A.F.F.)
Genzhoel (47)	2,2 ± 1,2		
Ciccolandino (dati non pubbl.)	2,04 (1,5 + 2,4)		

V.F.L. = volume follicolare determinato per laparoscopia.

V.F.E. = volume follicolare determinato per ecografia.

A.F.F. = dimensioni follicolari determinate in base al volume del fluido follicolare aspirato per via laparoscopica.

I valori espressi come la media ± la deviazione standard.

diametro è compreso tra 2,0 e 2,3 cm) sono andate deluse le iniziali speranze che il momento dell'ovulazione potesse esser identificato nello spazio di poche ore in relazione alle dimensioni del follicolo dominante.

Molti studi sono stati condotti circa le relazioni temporali fra aspetti ecografici ed endocrini dell'evento ovulatorio: per quanto concerne l'aspetto dimensionale, di rilievo sono i dati di Renaud (35) che ha notato in 18 cicli studiati un incremento del diametro follicolare di 3 mm al giorno nei quattro che precedono l'ovulazione. Renaud (35) e Queenan (37) sostengono che il diametro follicolare ha un incremento di crescita nelle ultime 24h; ciò è parzialmente smentito da De Crespigny (44) che in 9 soggetti sottoposti a monitoraggio ogni 3h dell'LH urinario ha praticato esame ecografico quasi in continuo nelle ore presumibilmente ovulatorie; egli ha potuto cogliere quattro deiscenze follicolari avvenute tra 28 e 35 ore dopo l'inizio del picco di LH urinario ed ha così notato che la deiscenza del follicolo è bifasica con uno svuotamento rapido seguito da uno più lento. Lo stesso A. non ha invece mai notato un particolare aumento volumetrico nella fase di predeiscenza. Di particolare rilievo appare il dato di una discreta variabilità temporale tra picco di LH ed evento anatomico. Ciò è d'altra parte in accordo con i dati di altri AA. (37, 45, 46, 49). Nei lavori di questi AA., pur su casistiche più ampie di quelle di De Crespigny, si può notare la difficoltà di cogliere precisi rapporti temporali inerenti alla periodicità, mai superiore alle 12h, dei rilievi endocrini ed ecografici.

Tutti gli AA. sono concordi nel definire ecograficamente l'evento ovulatorio quello connesso alla rapida e drastica riduzione volumetrica, con variazioni delle caratteristiche ecostrutturali, di un follicolo in crescita ed ecograficamente «maturo». In realtà Queenan (37) ha posto in termini più problematici tale aspetto, distinguendo quattro possibili evoluzioni del follicolo preovulatorio: I) la possibilità di formazione di una cisti irregolare che gradualmente diminuisce di volume; II) il progressivo aumento di ecogenicità di un follicolo che però non diminuisce di volume, anzi può aumentare; III) la scomparsa del follicolo; IV) la possibile evidenziazione di formazione luteinica solo parzialmente eco-disomogenea; (queste due ultime modalità concordano maggiormente con quanto osservato da altri AA).

Dalla nostra personale esperienza ci sembra opportuno semplificare gli eventi postovulatori ecograficamente apprezzabili nella maniera seguente: A) scomparsa del follicolo preovulatorio senza comparsa di una formazione riferibile a corpo luteo (Figg. 1, 4); B) evidenziazione di una formazione cistica (riferibile a corpo luteo) a contorni irregolari, di dimensioni di solito inferiori a quelle del follicolo preovulatorio (Fig. 5); C) comparsa dall'interno del follicolo di echi diffusi, come per presenza di materiale ematico, rimanendo le dimensioni del corpo cistico pressoché immutate (Figg. 6, 7). Questo ulti-

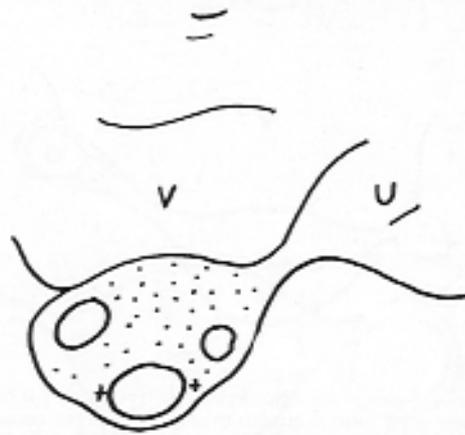
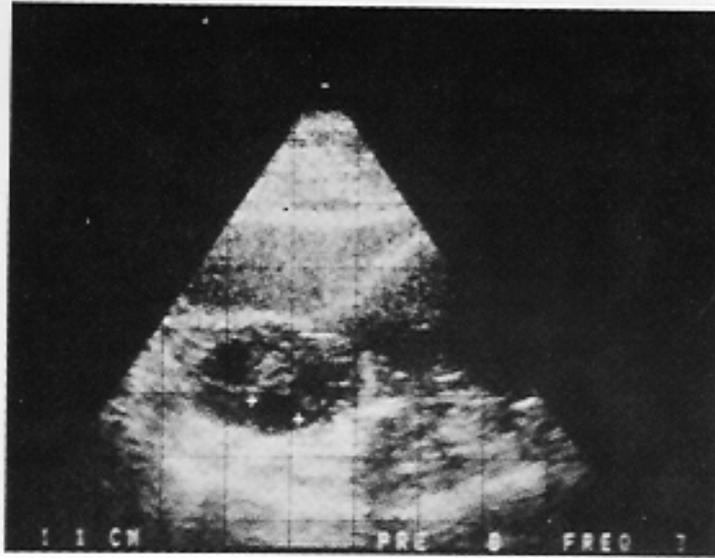


Fig. 1 - particolare ecografico dell'ovaio sn. di una paziente al 9° giorno del ciclo. Si notino i numerosi follicoli sub-corticali tra i quali è evidenziabile il follicolo dominante del diametro di 11 mm.
V = vescica; U = utero

mo quadro sarebbe il piú sospetto di luteinizzazione di follicolo non deiscende (50).

Allo stato attuale delle conoscenze possiamo pertanto considerare soddisfacenti le possibilità di riconoscere il follicolo predeiscite mentre la discreta variabilità dei quadri postfollicolari non sembra permettere una netta distinzione caso per caso fra ovulazione normale e fenomeno ovulatorio «in-

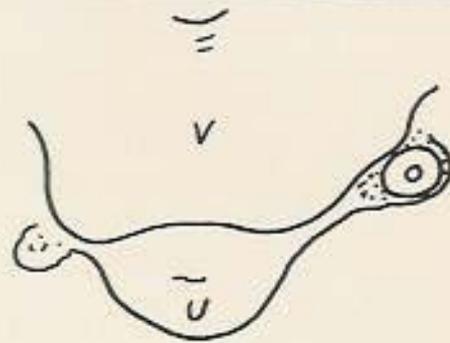
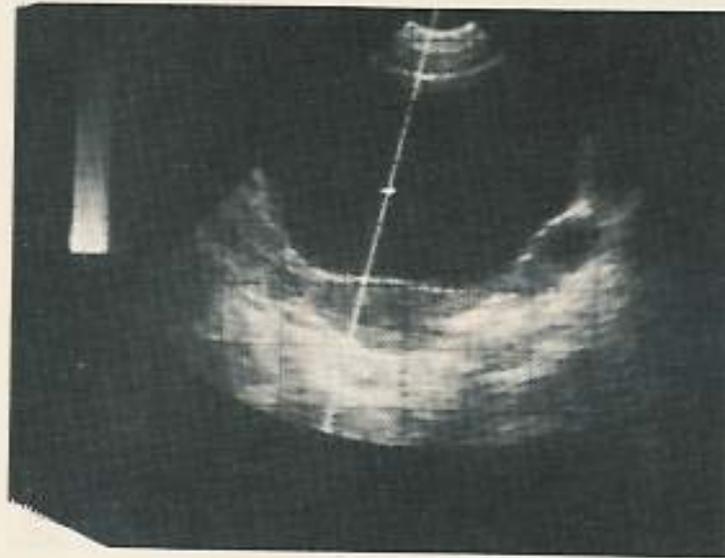


Fig. 2 - Stesso soggetto al 12° giorno del ciclo. Scansione trasversale panoramica: il follicolo dominante (o) ha occupato quasi tutto il quadro ovarico (grandezza attuale = mm. 16).

completo». A questo proposito, di particolare rilievo appare il lavoro di Polan e coll. (43) che, pur esibendo una casistica limitata di 14 cicli, hanno analizzato i dati ecografici confrontandoli con il pattern dell'estradiolo e dell'L.H.; è risultata una significativa differenza di volume del follicolo pre-ovulatorio nei casi in cui la sequenza degli eventi endocrini era caratteristica, rispetto a quelli in cui l'alterato rapporto tra LH e estradiolo ed i bassi valori degli stessi facevano presumere un «difetto» ovulatorio. In alcuni di questi casi il dato del precoce incremento del progesterone plasmatico orienta verso

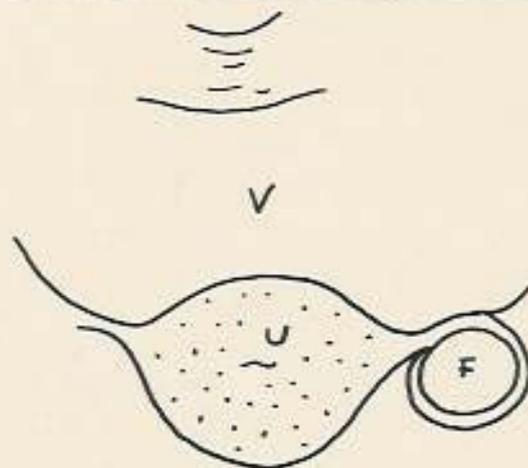
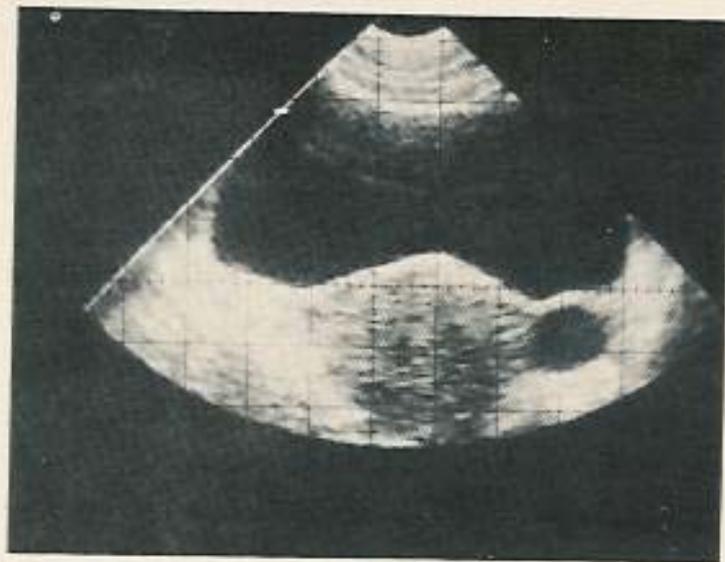


Fig. 3 - Immagine ecografica del follicolo pre-ovulatorio (F) della grandezza di 21 mm. La scansione ecografica è stata effettuata il 14° giorno del ciclo.

una verosimile luteinizzazione intempestiva del follicolo non deisciente e/o con fenomeni regressivi dell'ovocita.

Da quanto esposto appare evidente come ancora oggi la diagnostica dell'ovulatorietà nel suo complesso non possa definirsi completamente soddisfacente per quanto riguarda la applicazione clinica. Certamente le esperienze con ultrasuoni hanno permesso da un lato di approfondire la conoscenza

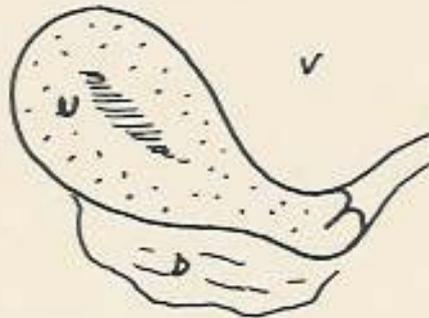


Fig. 4 - 15° giorno del ciclo. Immagine indiretta di avvenuta ovulazione. Si noti come nel cavo di Douglas sia presente una cospicua quantità di liquor follicoli (D).

dei rapporti temporali fra eventi ovarici e pattern ormonali, dall'altro di aprire la strada dell'approccio diagnostico diretto e ripetitivo sull'ovaio.

Non considerando la problematica dell'ovulazione indotta, che pure tanto spazio ha nella gestione delle pazienti sterili, la diagnostica ecografica dell'evento ovulatorio può e deve trovare i seguenti campi principali di applicazione:

1) Individuazione del follicolo dominante e identificazione dei parametri di maturità. Ciò è particolarmente utile nei casi in cui si debba procedere a prelievo laparoscopico dell'ovocita o quando, più frequentemente, si debba procedere a rapporto sessuale «mirato» o ad inseminazione artificiale.

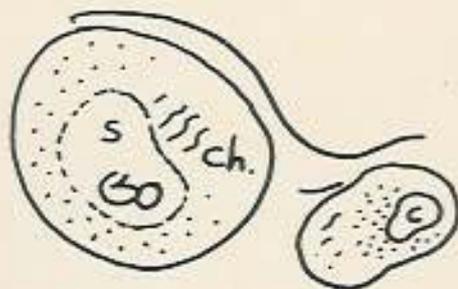


Fig. 5 - Immagine ecografica di una paziente al 35° giorno di rialzo termico costante (sezione trasversale). Si può osservare la presenza di un sacco gestazionale (S) con embrione. Il corpo luteo (C) si dimostra nel contesto del parenchima ovarico. Inizio 8^a settimana di gestazione.

2) Studio della qualità della presunta ovulatorietà in pazienti con sterilità di origine sconosciuta, con aborti ripetuti del 1° trimestre, indipendentemente dalla già avvenuta identificazione di segni di insufficienza luteale.

Questo secondo ci sembra un campo di applicazione attualmente più arduo ma probabilmente di grande interesse e sviluppo. La visualizzazione diretta delle modificazioni ovariche in fase preovulatoria può essere infatti ripetitiva ed anche a costo relativamente basso. L'osservazione di fenomeni che non corrispondono ai normali eventi della crescita follicolare, come pre-

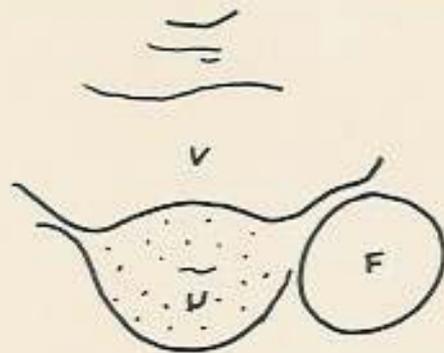
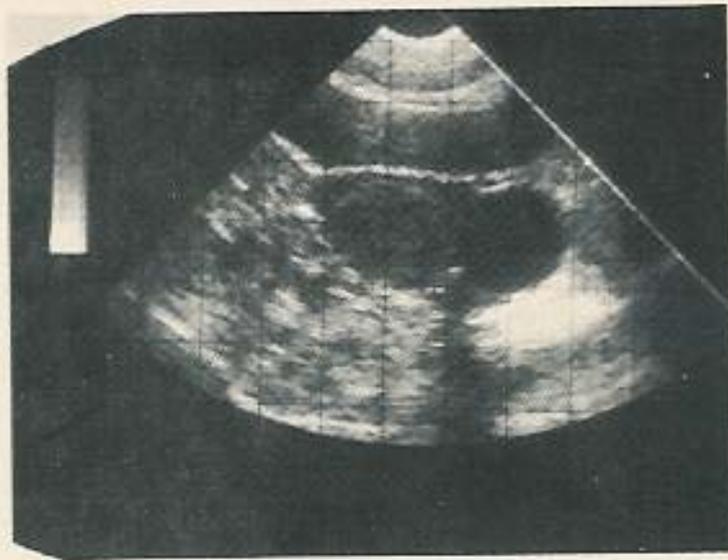


Fig. 6 - Scansione ecografica di un ovaio sn. in paziente al 16° giorno del ciclo. Il follicolo (F) ha raggiunto il suo massimo grado di sviluppo.
V = vescica; U = utero.

cedentemente descritto, avvalorerà inoltre la diagnosi di patologia dell'ovulazione.

È proprio questo nuovo settore dell'endocrinologia della riproduzione che merita soprattutto, a nostro avviso, un ulteriore sforzo e approfondimento che potrà solamente dal concorso delle varie metodiche (laparoscopia, dosaggi ormonali plasmatici e del liquido peritoneale, osservazioni ecografiche ripetute) applicate estensivamente in maniera integrata su casistiche necessariamente più ampie di quelle utilizzate sino ad oggi.

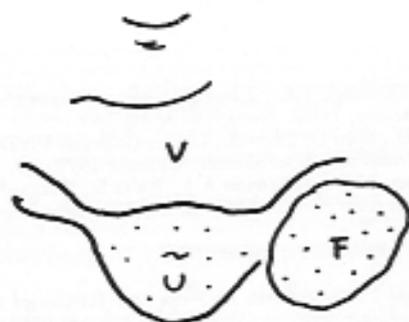
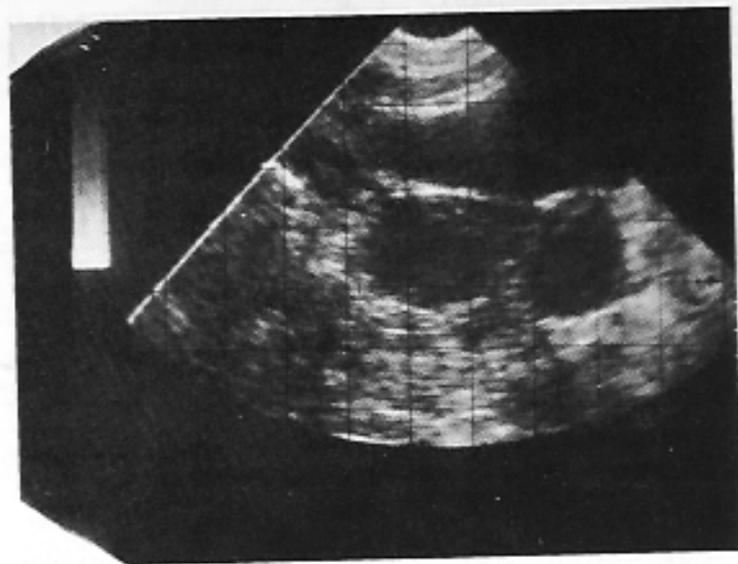


Fig. 7 - Stesso soggetto al 18° giorno del ciclo. Il follicolo (F) presenta dimensioni ridotte rispetto alla precedente immagine; i margini appaiono irregolari e l'ecostruttura è densa. L'aspetto ecografico è compatibile, in accordo con altri parametri semeiologici, col quadro clinico di luteinizzazione di follicolo non deiscende.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Caruso S., Garcea N., Campo S., Siccardi P.: *Hormonal variations induced by surgical ablation of the corpus luteum*. Proc. V E.S.C.O., Venezia 1978, B. Salvadori, K. Semm, E. Vadora ed., Pag. 717.
- 2) Aedo A.R., Pedersen P.H., Pedersen S.C., Diczfalusy E.: *Ovarian steroid secretion in normally menstruating women. II, The contribution of corpus luteum*, Acta Endocrinologica, 1980, 95, 222.
- 3) Landgren B.M., Aedo A.R., Nunez M., Cekan S.Z., Diczfalusy E.: *Studies on the pattern of circulating steroids in the normal menstrual cycle. 4-Perioovulatory changes in relation to the LH surge*, Acta Endocrinologica 1977; 84, 620.