

ISSN 0394 3291

Caleidoscopio

Italiano

Sped. in A. P. 45% - art.2 comma 20/b legge 662/96 - n° 4 - Aprile 1984 - Direttore responsabile: Sergio Rassu - Editore: Medical Systems S.p.A. - Genova - Corritone I.P. - Stampa: Tipolitografia Nuova ATA Genova



A. Masala
S. Alagna

Prolattina

Aspetti di fisiopatologia e clinica

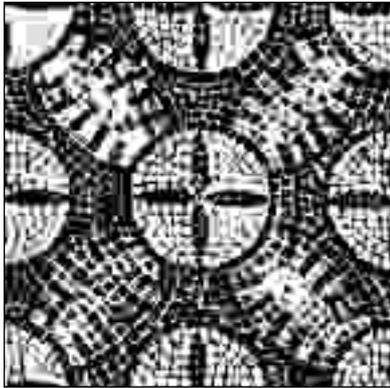


Direttore Responsabile
Sergio Rassu

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 1984

Caleidoscopio

Italiano



A. Masala
S. Alagna

Istituto di Patologia Medica I - Servizio di Endocrinologia,
Università di Sassari



Prolattina

Aspetti di fisiopatologia e clinica



Direttore Responsabile
Sergio Rasso

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 1984

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

INFORMAZIONI GENERALI. *Caleidoscopio* pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall'*International Committee of Medical Journal Editors*. Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, redatte secondo le regole della Collana.

TESTO. La monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi e chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati. E' opportuno evitare di riportare proprie opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte. Si prega di dattilografare su una sola facciata del foglio formato A4 con margini di almeno 25 mm. Usare dovunque doppi spazi e numerare consecutivamente. Ogni sezione dovrebbe iniziare con una nuova pagina.

FRONTESPIZIO. Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, conciso ma informativo, la Clinica o Istituto cui dovrebbe essere attribuito il lavoro, l'indirizzo, il nome e l'indirizzo dell'Autore (compreso telefono, fax ed indirizzo di E-mail) responsabile della corrispondenza.

BIBLIOGRAFIA. Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'*Index Medicus* e lo stile illustrato negli esempi:

1) Björklund B., Björklund V.: Proliferation marker concept with TPS as a model. A preliminary report. *J. Nucl. Med. Allied. Sci* 1990 Oct-Dec, VOL: 34 (4 Suppl), P: 203.

2 Jeffcoate S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): *The Endocrine Hypothalamus*. London. Academic Press, 1978.

Le citazioni bibliografiche vanno individuate nel testo, nelle tabelle e nelle legende con numeri arabi tra parentesi. La Redazione è collegata on-line con le più importanti Banche Dati (Medline, Cancerlit, AIDS etc) e fornisce ogni eventuale assistenza agli Autori.

TABELLE E FIGURE. Si consiglia una ricca documentazione iconografica (in bianco e nero eccetto casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di citazione nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento, il nome dell'Autore ed il numero. Le figure realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, se ridotti, risultino ancora leggibili. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro e dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro. Titoli e spiegazioni dettagliate appartengono alle legende, non alle figure stesse.

Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le figure e le tabelle.

UNITÀ DI MISURA. Per le unità di misura utilizzare il sistema metrico decimale o loro multipli e nei termini dell'*International system of units (SI)*.

ABBREVIAZIONI. Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.

PRESENTAZIONE DELLA MONOGRAFIA. Riporre le fotografie in busta separata, una copia del testo e dei grafici archiviati su un dischetto da 3.5 pollici preferibilmente Macintosh.

Il dattiloscritto originale, le figure, le tabelle, il dischetto, posti in busta di carta pesante, devono essere spediti al Direttore Responsabile con lettera di accompagnamento. L'autore dovrebbe conservare una copia a proprio uso. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.

L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituirle al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cinquanta copie della monografia. Inoltre l'Autore avrà l'opportunità di presentare la monografia nella propria città o in altra sede nel corso di una serata speciale.

L'Autore della monografia cede tutti i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera, così come previsti dagli artt. 12 e segg. capo III sez. I L. 22/4/1941 N. 633, alla Rivista *Caleidoscopio* rinunciando agli stessi diritti d'autore (ed acconsentendone il trasferimento ex art. 132 L. 633/41). Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al Direttore Responsabile al seguente indirizzo:

Dott. Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari

Caleidoscopio

Italiano

Editoriale

L'interesse con il quale sono stati accolti i primi volumi di questa serie di quaderni mi ha portato ad articolare il discorso cercando di approfondire particolari argomenti già affrontati nei precedenti volumi.

Sotto quest'ottica va visto questo nuovo volume sulla prolattina che alla precisione dei concetti affianca una chiarezza espositiva che vuol essere la peculiarità di questa serie di volumi che noi con umiltà chiamiamo "quaderni" non volendo essa avere la completezza della monografia.

L'esigenza di sviluppare temi a volte estremamente specifici mi ha portato a richiedere la collaborazione, nella programmazione della collana, di specialisti che avessero una specifica competenza.

Gli autori di questo volume, che son ben lieto di ospitare, sono i dottori Antonio Masala e Sergio Alagna che si sono occupati ripetutamente della problematica della regolazione della secrezione della prolattina che tante discussioni ha acceso negli anni settanta e che ancora oggi presenta angoli bui.

Io mi auguro che a questo volume venga riconosciuto il giusto significato e che possa essere un utile mezzo di conoscenza per coloro i quali non si occupano specificamente di questo argomento.

Ringrazio quindi gli autori per aver accettato il mio invito e la Medical Systems per la continua disponibilità che offre.

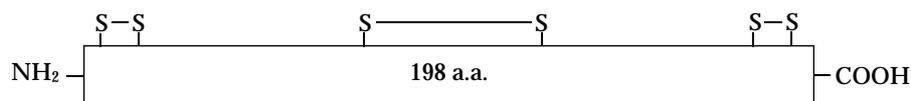
Sergio Rasso

Prolattina umana (hPRL)

Struttura

La prolattina umana (hPRL) è un ormone a struttura proteica costituito da un'unica catena lineare di 198 amino acidi contenente 3 ponti disolfuro. Il suo peso molecolare è di 23.510 daltons. La formula di struttura della prolattina presenta analogie strutturali con quelle di altri due ormoni proteici, il somatotropo (GH) ed un ormone placentare, il Lattogeno placentare (hPL). Queste analogie strutturali e la presenza di una serie di azioni fisiologiche spesso simili hanno portato a ritenere che i tre ormoni possano derivare da un comune progenitore.

Come GH ed hPL anche la prolattina non possiede inoltre un suo organo bersaglio specifico, non regola cioè l'attività di un'altra ghiandola endocrina ma agisce su svariati tessuti e processi metabolici.



Rappresentazione schematica della formula della prolattina, catena lineare con 3 ponti disolfuro (S - S), estremità amino-terminale (NH₂) e carbossi-terminale (COOH).

Cellule ipofisarie produttrici prolattina

Studi di microscopia elettronica ed immunoistochimica hanno permesso di individuare a livello ipofisario le cellule deputate alla secrezione prolattinica. Si tratta di elementi acidofili che, veramente definiti in passato, specie in base alla loro affinità tintoriale, sono ora chiamate "lattotropi", "mammatropi" o cellule PRL-secerenti, in accordo con l'attuale classificazione funzionale dei vari tipi cellulari ipofisari. E' molto probabile che almeno parte delle cosiddette cellule "cromofobe" ipofisarie, nelle quali in microscopia elettronica è spesso possibile osservare alcuni granuli secretori residui, siano in realtà cellule prolattino -secernenti degranulate.

I lattotropi sono presenti nell'ipofisi umana in numero relativamente scarso; aumentano durante la vita fetale e mostrano un incremento ancora maggiore, fisiologicamente, durante la gravidanza. Anche il contenuto ipofisario di prolattina, circa 80-100 µg per ghiandola, è relativamente scarso in rapporto con quello di altri ormoni ipofisari. Il GH, per esempio, è presente in concentrazioni di 6-10 mg.

Secrezione ormonale, forme circolanti

Al microscopio elettronico è possibile osservare che le cellule prolattino secernenti presentano nel loro citoplasma numerosi granuli del diametro di 250-350 nm. Istochimicamente è stato dimostrato trattarsi di granuli secretori contenenti prolattina. I granuli contengono nel loro interno non solo la prolattina poi circolante (forma a 198 a.a.) ma, molto probabilmente, anche un pro-ormone ed un pre-ormone di peso molecolare maggiore. Una volta immessa in circolo con un processo di esocitosi, la prolattina ha un'emivita piuttosto breve, 20-30 minuti, e viene poi metabolizzata ad opera principalmente di fegato e rene.

Studi di gel-filtrazione del plasma umano hanno dimostrato l'esistenza, in condizioni normali, di varie forme circolanti di prolattina. Accanto alla forma a 198 aminoacidi, monomera, detta anche "little" (piccola), sono state isolate forme che differiscono per peso molecolare e quindi per contenuto totale di aminoacidi. Sono forme definite "big" (grande) o "big-big" prolattina. Si tratta di dimeri o polimeri della molecola originale. Con la gel-filtrazione del plasma è stato dimostrato che queste forme, presenti normalmente in circolo, possono modificare il loro rapporto percentuale in condizioni fisiologiche come la gravidanza e, soprattutto, in corso di iperprolattinemia. Non molto è noto circa l'attività biologica delle varie forme di prolattina circolanti, anche se è stata descritta un'attività biologica a volte simile a quella dell'ormone "normale". Ugualmente, poco si sa sull'eventuale trasformazione periferica delle varie forme, anche se alcuni studi sembrano dimostrare che questa possa avvenire, per lo meno a partire dalla forma "big" che sarebbe anch'essa un prodotto di secrezione ipofisaria e non originato perifericamente dall'unione di due molecole di "little" prolattina.

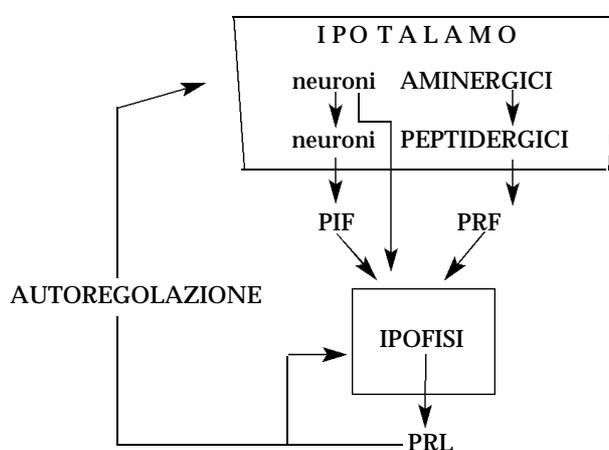
Controllo della secrezione prolattinica

Organizzazione generale

Il meccanismo generale di controllo della secrezione prolattinica è schematicamente simile a quello descritto per buona parte degli ormoni ipofisari. L'ipotalamo con i suoi vari nuclei e vie neuronali funge da filtro per gli stimoli afferenti dai centri più alti. A livello ipotalamico possiamo schematizzare la presenza di due distinti sistemi neuronali: il sistema aminergico, formato da cellule in grado di produrre amine biogene (adrenalina, noradrenalina, dopamina, serotonina etc.) ed il sistema peptidergico, cellule che producono peptidi ad azione ipofisiotropa. Gli

stimoli afferenti dalla periferia che raggiungono l'ipotalamo attraverso la corteccia cerebrale attivano o inibiscono il sistema aminergico che, a sua volta, modifica l'attività funzionale del sistema peptidergico o, nel caso specifico della prolattina, agisce verosimilmente direttamente sull'ipofisi tramite la amine biogene modificandone l'attività secretoria.

Nel caso della prolattina manca un'azione di feed-back negativo mediata da prodotti di una specifica ghiandola bersaglio periferica. Vedremo però che la prolattina è in grado di regolare la propria secrezione attraverso un sistema di feed-back corto.



Schema generale della regolazione della secrezione prolattinica.

Regolazione della secrezione prolattinica

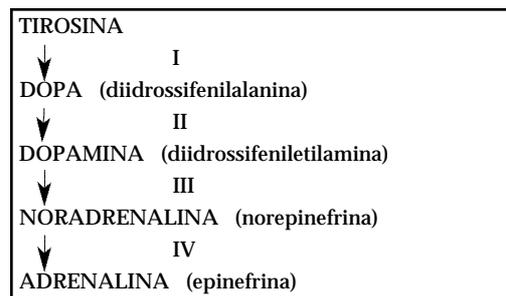
Il sistema di regolazione della secrezione prolattinica rappresenta un meccanismo piuttosto complesso ed ancora non completamente chiarito, malgrado i numerosi studi sull'argomento. La secrezione prolattinica presenta un'importante differenza rispetto alla regolazione degli altri ormoni ipofisari: si tratta infatti di un meccanismo di regolazione prevalentemente inibitorio sul quale l'ipotalamo esercita un ruolo di rilievo. Sono poi presenti sistemi di regolazione stimolatori ed un meccanismo di autoregolazione esercitato dalla prolattina sulla sua stessa secrezione. Schematicamente, la secrezione prolattinica è il risultato del bilancio creatosi tra i fattori inibitori (Prolactin inhibiting factors; PIF) e fattori stimolatori (Prolactin releasing factors; PRF).

Prolactin inhibiting factors

Come detto, la prolattina si trova sotto un controllo prevalentemente inibitorio mediato dall'ipotalamo attraverso la produzione di uno o più PIE. Tra le varie sostanze ad azione prolattino-inibente la più nota e molto probabilmente la più importante nella regolazione della secrezione prolattinica è un'ammina biogena, la dopamina.

Dopamina e principali vie dopaminergiche

La dopamina, prodotta dai neuroni ipotalamici, raggiunge l'ipofisi attraverso il circolo ematico del sistema portale ed inibisce la secrezione prolattinica legandosi a recettori specifici situati sui lattotropi ipofisari. E' quindi presente una stretta relazione anatomica e, soprattutto, funzionale tra ipotalamo ed ipofisi nel regolare la secrezione dell'ormone. Sperimentalmente è stato dimostrato, ed esiste un riscontro in patologia umana, che la resezione del peduncolo ipofisario e quindi la disconnessione funzionale tra ipotalamo ed ipofisi, porta ad un marcato incremento della secrezione prolattinica, dovuta all'interruzione del flusso di DA (e forse di altre sostanze ad azione PIF) verso le cellule prolattino-secerenti. Nel sangue portale ipofisario è stata daltronde dimostrata la presenza di dopamina in concentrazioni sufficienti ad inibire la secrezione prolattinica. L'aggiunta di dopamina al liquido di perfusione di ipofisi isolate è in grado di inibire la secrezione prolattinica in maniera dose-dipendente, e questo si verifica già per dosi piuttosto basse. Tutte le sostanze ad azione dopaminergica sono sia sperimentalmente che clinicamente in grado di inibire la secrezione prolattinica. Così la levodopa, l'apomorfina, la bromocriptina, la nomifensine etc. inibiscono la secrezione



Sintesi di dopamina, noradrenalina ed adrenalina. Tappe enzimatiche: I - tirosina idrossilasi; II - aromatico I-amino acido decarbossilasi; III - dopamina - beta ossidasi; IV - n-metil transferasi.

prolattinica o stimolando direttamente il recettore per la dopamina o incrementando la produzione o la disponibilità della dopamina endogena. Al contrario, farmaci bloccanti i recettori dopaminergici quali la sulpiride, metoclopramide, pimoziide etc. portano ad un incremento dei livelli di prolattina da sottrazione dell'ipofisi all'azione inibitoria della dopamina.

Tra le varie vie dopaminergiche descritte due sono le più importanti nella regolazione della funzione ipofisaria.

A) Via Tubero-Infundibulare Dopaminergica (TIDA)

E' formata da neuroni produttori di dopamina situati nel nucleo arcuato dell'ipotalamo e da assoni che raggiungono l'eminenza mediana dello stesso ipotalamo e che sono in stretto rapporto con i vasi del sistema portale ipofisario. La dopamina prodotta dai neuroni del nucleo arcuato raggiunge così attraverso una via neuronale il circolo portale e da qui l'ipofisi. I neuroni TIDA rappresentano quindi il principale sistema regolatorio della secrezione prolattinica. Per la stessa dopamina, vista la sua importanza fisiologica ed il suo complesso meccanismo d'azione, viene oggi proposta la denominazione di ormone.

B) Via Tubero-Ipofisaria Dopaminergica (THDA)

Origina da un gruppo di neuroni situati a livello del nucleo arcuato e del nucleo periventricolare dell'ipotalamo. Gli assoni hanno un decorso più lungo di quelli della via TIDA e, passando attraverso l'eminenza mediana, raggiungono le cellule dei lobi intermedio e posteriore dell'ipofisi. Sperimentalmente sono state descritte differenze notevoli nella regolazione delle due vie il che fa prospettare ruoli diversi nella regolazione della funzione ipofisaria. Benché il sistema THDA sia meno studiato rispetto al TIDA, è stato prospettato un suo ruolo fisiologico nella regolazione della secrezione degli ormoni prodotti dai lobi intermedio e neurale dell'ipofisi.

Sostanze ad azione PIF diverse dalla dopamina

Che la dopamina non rappresenti il solo PIF fisiologico è dimostrato dalla separazione da estratti ipotalamici di frazioni ad attività PIF non contenenti dopamina, capaci di inibire la secrezione prolattinica sia in vivo che in vitro. Un ruolo di rilievo viene attribuito all'acido gamma amino butirrico (GABA), presente in alte concentrazioni in estratti ipotalamici privi di dopamina. L'aggiunta dell'estratto al liquido di perfusione di ipofisi isolate inibisce la secrezione prolattinica in maniera dose-dipendente, sono tuttavia necessarie concentrazioni di GABA notevolmente superiori a quelle di dopamina. Sono inoltre riportati in letteratura risultati contrastanti sull'azione del GABA sulla secrezione prolattinica: secondo alcune ricerche il GABA

stimola la dismissione dell'ormone. L'effetto prolattino-inibente dimostrato per il GABA è indipendente dall'attivazione dei recettori dopaminergici, non essendo influenzato dal blocco recettoriale dopaminergico.

Un'attività prolattino-inibente è comunque presente in estratti ipotalamici privi sia di dopamina che di GABA; tali estratti sono ancora in grado di inibire la secrezione prolattinica in modo dose-dipendente. Niente si sa invece sulla natura chimica di questa o queste sostanze ad attività simil-PIF; è stata prospettata, ma non confermata, una possibile natura peptidica.

Prolactin releasing factor (s)

Benché non esista ancora una dimostrazione certa dell'esistenza di uno o più PRF, esistono numerosi dati sperimentali indicanti che la secrezione prolattinica è anche sotto un controllo stimolatorio ipotalamico che, sebbene fisiologicamente meno importante rispetto al controllo inibitorio, gioca un suo ruolo sul release ipofisario di prolattina sia in condizioni di base che, in particolare, in risposta a stimoli fisiologici quali stress etc.

L'isolamento di sostanze ad attività PRF da estratti ipotalamici è stato in passato complicato, e lo è tuttora sebbene in misura minore, dalla presenza in questi estratti di altri ormoni (ipotalamici o ipofisari) e di amine capaci di per sé di influenzare la secrezione prolattinica. In particolare il TRH (Thyrotropin Releasing Hormone), l'ormone ipotalamico stimolante la secrezione ipofisaria di TSH è in grado sia in vivo che in vitro di stimolare una contemporanea secrezione di prolattina, per azione di stimolo diretto sui lattotropi ipofisari. Il TRH non è però un PRE fisiologo in quanto esiste una dissociazione tra secrezione di TSH e prolattina in numerose circostanze sia fisiologiche che patologiche. Ad esempio la suzione del capezzolo, stimolo fisiologico al release di prolattina, non è seguita da una contemporanea secrezione di TSH. L'unica situazione patologica in cui spesso si assiste ad un contemporaneo incremento sia di TSH che di prolattina è l'ipotiroidismo secondario.

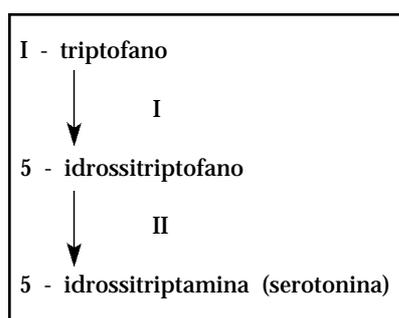
Benché un PRF non sia stato ancora chimicamente definito, sono state isolate frazioni estrattive ipotalamiche che, dopo purificazione ed eliminazione del TRH, altri ormoni ipotalamici ed amine biogene, sono in grado di stimolare in vitro la secrezione prolattinica in modo dose-dipendente. Analoghe attività simil-PRF sono state isolate dal sangue di donne con iperprolattinemia fisiologica (gravidanza) o patologica. Benché ancora non completamente definito, si pensa che un ruolo di rilievo nel controllo stimolatorio della secrezione prolattinica venga svolto dalla serotonina (5-idrossitriptamina), una indolamina presente in alte concentrazioni in varie aree cerebrali ed, in particolare, nell'ipotalamo.

Serotonina, vie serotoninergiche

Le vie serotoninergiche svolgerebbero fisiologicamente un ruolo stimolatorio sulla secrezione prolattinica in maniera simile, ma di segno opposto, a quanto descritto precedentemente per la dopamina.

Le vie neuronali serotoninergiche sono meno studiate rispetto alle dopaminergiche sia da un punto di vista anatomico che funzionale ed anche il loro ruolo fisiologico è per certi aspetti poco chiaro. La principale via serotoninergica origina da neuroni situati a livello del nucleo del rafe. Di qui le fibre si distribuiscono a varie regioni cerebrali e raggiungono in parte altri neuroni sino all'ipotalamo ed all'eminenza mediana. Numerosi studi hanno dimostrato che la somministrazione di serotonina o dei suoi precursori fisiologici, 1-triptofano e 5-idrossitriptofano sono in grado di stimolare la secrezione prolattinica sia in vivo che in vitro.

Risultati analoghi sono stati ottenuti con l'uso di farmaci ad azione bloccante i recettori della serotonina: è stata dimostrata una riduzione della secrezione di prolattina sia basale che, soprattutto, in risposta a vari stimoli. Sperimentalmente l'impiego di farmaci capaci di inibire il reuptake della serotonina e quindi la sua inattivazione fisiologica sono in grado di incrementare significativamente il release di prolattina in risposta a vari stimoli. L'attivazione serotoninergica sembra avere un ruolo poco importante sul release basale di prolattina mentre giocherebbe un ruolo più importante nel mediare la risposta ipofisaria a stimoli tendenti ad incrementare la secrezione di prolattina. Le varie dimostrazioni sul ruolo della serotonina ottenute con l'ausilio di mezzi farmacologici sono però in parte viziate dalla scarsa specificità degli stessi. Sebbene forse non attiva direttamente sull'ipofisi nel promuovere la secrezione prolattinica, la serotonina controllerebbe però la secrezione dei PRF ipotalamici di natura aminergica o, forse, peptidica.



Sintesi della serotonina (5-idrossitriptamina) a partire dal triptofano. Tap - pe enzimatiche: I - triptofano idrossilasi; II - aromatico I-amino acido decarbossilasi.

Autoregolazione della secrezione prolattinica

Come già accennato in precedenza la prolattina è un ormone privo di una ghiandola bersaglio specifica. Manca quindi l'azione di feed-back negativo sulla secrezione esercitata dal prodotto della ghiandola bersaglio (vedi l'azione del cortisolo sull'ACTH, ormoni tiroidei sul TSH etc.). Esistono però dei meccanismi di autoregolazione della secrezione prolattinica. Questi meccanismi non sono stati ancora definitivamente chiariti ma sembra che esista una duplice sede d'azione: a livello ipofisario ed a livello ipotalamico.

Sperimentalmente il trapianto dell'ipofisi nella capsula renale di un altro animale è in grado di ridurre l'incremento prolattinico da parte dell'ipofisi dell'animale ospite. Utilizzando doni di cellule prolattiniche -secernenti è stata dimostrata la capacità dell'ormone di inibire un'ulteriore produzione prolattinica agendo a livello delle stesse cellule con inibizione della secrezione e, forse, anche della sintesi di nuovo ormone. Si tratta quindi di un meccanismo di feed-back ultracorto.

Oltre all'azione a livello ipofisario esistono numerosi dati sperimentali che indicano un'azione della prolattina anche a livello ipotalamico, in particolare sulla via tuberoinfundibolare dopaminergica (TIDA), attraverso un meccanismo di feed-back corto. L'aumento dei livelli di prolattina è in grado di provocare un'attivazione funzionale della via dopaminergica che sia direttamente (aumentato release di dopamina), sia, forse, attraverso la stimolazione di un PIF ipotalamico, provvede a frenare ulteriori incrementi della prolattinemia. Ciò è stato confermato sperimentalmente mediante l'impianto di prolattina a livello ipotalamico o con l'incremento artificiale dei livelli di prolattina nel liquido cerebro-spinale. Si tratta in questo caso di un meccanismo di feed-back di tipo ormonale-neuronale che sta a dimostrare la stretta relazione funzionale esistente tra strutture ipofisarie e strutture neuronali ipotalamiche.

In patologia da iperprolattinemia (vedi), l'aumento della attività dopaminergica ipotalamica indotto dagli elevati livelli di prolattina concorre a determinare le turbe della secrezione gonadotropinica. La dopamina è infatti provvista di azione inibente sul release di LH/FSH.

Altre influenze bioaminergiche ed ormonali sulla secrezione prolattinica

Le influenze esercitate dalle varie amine presenti a livello encefalico ed ipotalamico in particolare sulla secrezione anteipofisaria sono state oggetto

di numerosi studi sperimentali e, quando possibile, clinici. Tralasciamo qui gli effetti della dopamina, serotonina e GABA dei quali si è già parlato in precedenza.

Noradrenalina. Via adrenergiche

Noradrenalina ed adrenalina sono catecolamine presenti nell'encefalo in quantità significative. Sono descritte vie noradrenergiche con nuclei di origine situati a livello del locus caeruleus; di qui originano fibre che si distribuiscono a varie regioni encefaliche e, in particolare all'ipotalamo ed all'eminenza mediana. Queste fibre prendono inoltre contatto con neuroni di altre vie aminergiche. I dati della letteratura sugli effetti della noradrenalina sulla secrezione prolattinica sono discordi: se somministrata per via generale la noradrenalina è priva di effetti sulla secrezione dell'ormone mentre l'incremento dei livelli di noradrenalina a livello ipotalamico potrebbe stimolare la dismissione di prolattina. Dati ugualmente contrastanti sono stati riportati con l'impiego dell'adrenalina e di farmaci capaci di azione sui recettori alfa e beta adrenergici. Le vie adrenergiche potrebbero esercitare un ruolo inibitorio sulla secrezione prolattinica sia direttamente che, forse, stimolando l'attività di altri sistemi bioaminergici centrali.

Acetilcolina. Vie colinergiche

L'acetilcolina è un'amina ampiamente diffusa nell'encefalo, nuclei ipotalamici ed eminenza mediana. Dall'eminenza mediana l'acetilcolina potrebbe attraverso il circolo portale raggiungere l'ipofisi e modificarne l'attività secretoria. Recettori specifici per l'acetilcolina sono stati descritti sulle cellule ipofisarie. Tuttavia, i dati ottenuti sperimentalmente sono piuttosto contrastanti essendo stati riportati sia effetti stimolatori che inibitori sulla secrezione prolattinica. Non è esclusa una possibile azione di modulazione sul sistema dopaminergico da parte dell'acetilcolina e quindi una sua azione, seppur secondaria, sul controllo del release di prolattina.

Istamina

Il ruolo dell'istamina sulla secrezione prolattinica non è ancora ben definito. Dati sperimentali indicano che l'istamina, somministrata per via generale o intraventricolare, può promuovere la dismissione di prolattina. Il blocco dei recettori istaminergici (classi H1 ed H2) è però in grado di incrementare la prolattinemia sia nell'animale che nell'uomo, seppure in particolari condizioni sperimentali.

L'istamina agirebbe quindi inibendo la secrezione prolattinica. I risultati sono però contrastanti ed in parte falsati dalla a volte scarsa specificità degli agenti farmacologici impiegati.

Estrogeni

Gli estrogeni hanno importanti effetti sulla secrezione prolattinica. I livelli di prolattina nelle femmine e la risposta dell'ormone alla stimolazione sono in genere maggiori che nei maschi; in questi ultimi è possibile innalzare la prolattinemia trattandoli con estrogeni. E' inoltre ben documentata l'ipertrofia ipofisaria ed il marcato incremento del numero delle cellule prolattino-secerenti che si verifica durante la gravidanza.

Anche il transitorio aumento della prolattinemia e l'incremento del numero dei lattotropi ipofisari nel neonato sono da attribuirsi agli alti livelli circolanti di estrogeni materni.

L'azione degli estrogeni nel favorire la secrezione prolattinica è duplice. E' dimostrato un effetto diretto degli estrogeni a livello ipofisario con stimolazione della mitosi delle cellule prolattino secerenti. Gli estrogeni agiscono però anche a livello della via Tubero-infundibulare dopaminergica (TIDA), riducendo il tono inibitorio dopaminergico sulla secrezione prolattinica. Anche a livello ipofisario è stata prospettata un'interferenza degli estrogeni sulla sensibilità dei lattotropi all'azione della dopamina.

Oppioidi endogeni

Anche per gli oppioidi endogeni è stato prospettato un ruolo sul controllo della secrezione prolattinica. Sperimentalmente l'iniezione di morfina, β -endorfina o analoghi sintetici delle enkefaline è in grado di stimolare la secrezione prolattinica nell'animale e nell'uomo. Quest' effetto di stimolo è antagonizzato in parte o totalmente dalla somministrazione di naloxone, un antagonista specifico degli oppioidi. Il blocco dei recettori degli oppioidi con naloxone è inoltre in grado di modificare la secrezione prolattinica riducendola e di ridurre, o abolire, il release di prolattina in risposta ad alcuni stimoli. Gli oppioidi ed in particolare la β -endorfina sono sperimentalmente in grado di agire a livello ipofisario nel modificare la secrezione prolattinica. Esistono però numerosi dati sperimentali indicanti un'azione degli oppioidi sui sistemi di regolazione bioaminergica (dopaminergico e serotoninergico in particolare), ciò rappresenterebbe la via principale d'azione degli oppioidi nel modificare la secrezione anteipofisaria.

Benché un preciso ruolo degli oppioidi endogeni sia perlomeno prospettabile sulla base dei dati attualmente disponibili, mancano ancora chiare

dimostrazioni del loro reale significato fisiologico nella regolazione della secrezione anteipofisaria.

Altri fattori ormonali

Tra i vari fattori ormonali che possono interferire con la secrezione prolattinica ricordiamo brevemente gli ormoni tiroidei (T3 e T4). Modificazioni dei livelli circolanti di ormoni tiroidei sono in grado di inibire (ipertiroidismo) o facilitare (ipotiroidismo) il release di prolattina in risposta al TRH.

Anche per il VIP (Vasoactive Intestinal peptide), le prostaglandine, la bombesina è stata dimostrata un'interferenza con la secrezione prolattinica. Il loro reale ruolo in fisiologia è però sconosciuto.

Recettori per la prolattina

Una volta immessa in circolo attraverso un processo di esocitosi da parte delle cellule di origine, la prolattina circola in forma libera nel torrente ematico ed esplica le sue azioni periferiche legandosi a recettori specifici situati sugli elementi cellulari dei tessuti bersaglio. Recettori specifici per la prolattina sono stati descritti in numerose specie animali e nell'uomo in vari tessuti dell'organismo tra i quali ghiandola mammaria, fegato, rene, surrene, gonade maschile e femminile, prostata, vescicole seminali, cuore, encefalo, tessuto adiposo. Si tratta di recettori che dimostrano in vitro un'alta affinità di legame per la prolattina. In alcuni studi sperimentali si è visto che, almeno alcuni tipi di recettori, possono presentare un'affinità di legame anche per altri ormoni quali il lattogeno placentare (hPL) e, in alcuni casi, il GH. I recettori per la prolattina sono situati sulla membrana cellulare, similmente a quanto avviene per gli altri ormoni a struttura proteica. Nel caso della prolattina, e di altri ormoni proteici, sono stati descritti però anche dei recettori intracellulari, simili a quelli situati sulla membrana, il cui significato fisiologico non è ancora definito. Al legame dell'ormone con il suo recettore segue un processo detto di internalizzazione. Il complesso ormone-recettore migra cioè all'interno della cellula dove dà origine alle modificazioni enzimatiche che portano all'esplicazione della attività ormonale. L'internalizzazione del complesso ormone-recettore e la sua successiva degradazione, così come la natura spesso irreversibile del legame ormone-recettore rappresentano un ulteriore sistema di regolazione periferica dell'azione ormonale. Il numero dei recettori per la prolattina a livello delle cellule bersaglio è inoltre regolato dai livelli stessi dell'ormone. Similmente a quanto

descritto per altri ormoni, anche la prolattina è in grado, entro certi limiti, di indurre la formazione di nuovi siti recettoriali sulla membrana cellulare. Se i livelli cellulari permangono però elevati si assiste ad un processo di saturazione dei recettori con successiva desensibilizzazione periferica, dipendente dalla riduzione del numero dei siti leganti.

Al legame col recettore ed alla successiva internalizzazione segue l'attivazione dei sistemi enzimatici cellulari. Schematicamente, si ha l'attivazione di un enzima, l'adenil-ciclastasi che porta alla formazione di cAMP (adenosin monofosfato ciclico) a partire dall'ATP (adenosin trifosfato). Il cAMP svolge un ruolo di "secondo messaggero", meccanismo comune a quasi tutti gli ormoni. La formazione del cAMP porta poi all'attivazione di un altro importante sistema enzimatico intracellulare: le protein-chinasi cAMP dipendenti. Una volta attivate, le protein-chinasi inducono fosforilazione proteica e conseguentemente quelle modificazioni dell'attività cellulare dovute alla stimolazione ormonale. Il cAMP, espletata la sua azione di secondo messaggero ormonale, viene poi trasformato in AMP (adenosin monofosfato) ad opera di una fosfodiesterasi.

Effetti fisiologici della prolattina

Numerosi dati sperimentali ottenuti con l'iniezione di preparazioni omologhe di prolattina hanno dimostrato che quest'ormone possiede nell'animale la capacità di agire su numerosi organi e sistemi.

La prolattina è così implicata in processi che vanno dalla lattazione al controllo dell'equilibrio idro-salino, al comportamento sessuale. Nell'uomo i dati disponibili sono molto scarsi e poco si sa sugli effetti fisiologici della prolattina, sebbene il riscontro di recettori specifici in numerosi organi e tessuti possa far prospettare molteplici azioni periferiche esercitate dall'ormone.

E' interessante notare che almeno parte di questi effetti ormonali periferici potrebbero però non essere diretti ma mediati da una modificazione della responsività cellulare ad altri ormoni indotta dalla prolattina (ormoni tiroidei, cortisolo, etc.).

Nell'uomo la prolattina svolge un ruolo ben definito sulla lattazione e sulla funzione della gonade. Esistono però numerosi dati indicanti un suo probabile effetto anche sull'equilibrio idro salino e la funzione della corticale del surrene. Possibili, ma non provati, sono pure effetti sul metabolismo fosfo-calcico ed un effetto periferico simil-GH.

Lattazione

Rappresenta l'effetto meglio studiato e definito esercitato nell'uomo dalla prolattina. Durante la gravidanza i livelli circolanti di prolattina aumentano in maniera progressiva sino a raggiungere livelli simili a quelli che si riscontrano nel puerperio durante la lattazione. Per spiegare questo effetto la prolattina necessita però del concorso di altri ormoni quali il progesterone, gli estrogeni, il cortisolo, insulina etc. Sotto l'azione combinata di questi ormoni la ghiandola mammaria va incontro ad uno sviluppo e ramificazione dei duttuli con successiva differenziazione e formazione di nuovi alveoli e lobuli ghiandolari. Microscopicamente si può osservare che segni modesti di attività secretoria ghiandolare sono presenti già molto precocemente durante la gravidanza ma la lattazione si verifica solo dopo l'espletamento del parto. Questo fenomeno è dovuto alla contemporanea presenza, durante la gravidanza, di elevati livelli di estrogeni circolanti.

Questi ultimi esercitano sulla prolattina un duplice effetto: ne favoriscono, infatti, la secrezione attraverso i meccanismi precedentemente descritti ma, allo stesso tempo, esercitano a livello periferico un blocco all'azione della prolattina, impedendo così un'attivazione funzionale precoce della ghiandola mammaria.

Dopo il parto la brusca caduta dei tassi estrogenici conseguente all'espulsione della placenta rimuove il blocco all'azione della prolattina. Il ruolo fondamentale della prolattina sulla lattazione è dimostrato dall'assenza di lattazione conseguente al blocco della secrezione prolattinica con bromocriptina durante la gravidanza ed alla sua rapida soppressione, se già instaurata, con l'uso di farmaci dopaminergici. In passato nelle pazienti affette da sindrome di Sheehan (necrosi ipofisaria post-partum), l'assenza della prolattina impediva il verificarsi della montata latte.

Azioni sulle gonadi

Mentre sono ben noti gli effetti dell'iperprolattinemia sulla funzione della gonade maschile e femminile, lo sono molto meno gli effetti fisiologici della prolattina. Sia la gonade maschile che quella femminile possiedono recettori specifici per la prolattina. Durante il puerperio e l'allattamento i livelli di prolattina rimangono elevati a causa dello stimolo alla secrezione rappresentato dalla suzione. In questo caso non si ha nella donna il ripristino della fertilità anche se la secrezione genadotropinica ritorna relativamente presto simile a quella del periodo pre-gestazione. Effetti analoghi sono riscontrabili in numerose altre specie animali, quasi a rappresentare un fisiologico meccanismo di difesa tendente ad impedire l'inizio di una nuova gravidanza.

L'effetto fisiologico della prolattina sulla gonade femminile sarebbe rappresentato da un'azione di modulazione sulla secrezione ovarica, particolarmente sulla secrezione di progesterone.

L'effetto luteotrofico della prolattina è però strettamente connesso con i suoi livelli circolanti: nell'iperprolattinemia l'effetto è opposto.

Sperimentalmente, la soppressione della secrezione prolattinica con bromocriptina è in grado di interferire con la secrezione di progesterone riducendola e portando ad un deficit luteinico.

Ancora meno noti sono gli effetti dell'ormone sulla funzione della gonade maschile. La prolattina potrebbe agire regolando, o modulando, il legame delle gonadotropine, particolarmente LH, con i propri recettori gonadici. E' stata descritta anche un'interferenza da parte della prolattina sulle tappe enzimatiche della steroidogenesi con ridotta formazione di diidrotestosterone per azione sulla α -reduccasi.

Ugualmente poco noti sono i rapporti tra prolattina e spermatogenesi. Sperimentalmente livelli adeguati di prolattina sono necessari per mantenere nell'animale una buona qualità del liquido seminale; l'ormone sarebbe inoltre in grado di interferire con il metabolismo del fruttosio da parte del liquido seminale. In patologia umana da iperprolattinemia può essere presente una oligo o azoospermia ma più che di un effetto diretto potrebbe trattarsi di un'interferenza con l'azione di altri ormoni (gonadotropine, steroidi).

Equilibrio idro-salino

La prolattina esercita in numerose specie animali un ruolo ben definito sulla regolazione osmotica. Ciò è particolarmente evidente nei pesci ed in numerosi invertebrati nei quali è possibile evidenziare un rapporto diretto tra prolattina, livelli di sodio e volume dei liquidi corporei. In alcune specie l'azione dell'ormone si esplicherebbe però su siti extrarenali. Gli effetti della prolattina come osmoregolatore nell'uomo sono poco noti ed i risultati dei vari studi condotti sono spesso contrastanti. In corso di iperprolattinemia non si verificano alterazioni di rilievo dell'equilibrio idro-salino; ugualmente priva di effetti è la riduzione farmacologica della secrezione prolattinica. Possibili rapporti tra livelli di ormone, sodiemia ed osmolalità plasmatica nell'uomo, evidenziati da alcuni studi, non hanno poi trovato conferma.

Funzione del cortico-surrene

Esistono numerose dimostrazioni del ruolo della prolattina sul controllo della steroidogenesi surrenalica in numerose specie animali. Nell'uomo i

rapporti tra prolattina e surrene sono poco noti, anche se il surrene come la gonade possiede recettori specifici per la prolattina.

La somministrazione di corticosteroidi è in grado di modificare la dinamica della risposta prolattinica a vari stimoli; in pazienti affette da perprolattinemia è presente un'incrementata sintesi di deidroepiandrosterone solfato (DEA-S) da parte del surrene. Anche se tuttora controverso, la riduzione della secrezione prolattinica con bromocriptina non si accompagnerebbe ad alterazioni di rilievo della steroidogenesi surrenalica.

Livelli circolanti e ritmo circadiano

I livelli di prolattina sono, nell'uomo, relativamente costanti e mantenuti entro un range fisiologico non molto ampio: 3-10 ng/ml e 5-20 ng/ml nel maschio e nella femmina rispettivamente con piccole variazioni dovute alle diverse metodiche di dosaggio. I valori di prolattina sono simili nei due sessi prima della pubertà, subiscono poi un incremento nei soggetti di sesso femminile in corrispondenza della pubertà, per effetto dell'azione di stimolo rappresentato dagli estrogeni. Nella donna è stata descritta una modesta ma significativa riduzione della prolattinemia dopo la menopausa, sempre in rapporto con le modificazioni della secrezione estrogenica. Anche durante il ciclo mestruale la prolattinemia è lievemente più elevata in corrispondenza della fase luteinica.

Nel maschio i livelli di prolattina rimangono invece relativamente costanti nell'arco della vita.

Elevati livelli di prolattina si riscontrano, fisiologicamente, durante la gravidanza ed il puerperio e nel neonato nelle prime 5-6 settimane di vita. Durante il puerperio i livelli di prolattina sono particolarmente elevati in risposta alla suzione. La prolattina, come l'ACTH ed il GH, è inoltre un' "ormone da stress", i suoi livelli aumentano quindi in risposta a numerosi stimoli quali il dolore, l'esercizio fisico, rapporti sessuali etc.

E' presente un ritmo circadiano di secrezione con valori massimi durante le ore notturne e lento e progressivo calo dei valori sino alle 8 - 10 del mattino, per stabilizzarsi poi su valori relativamente costanti.

Numerosi autori hanno riportato una relazione tra secrezione prolattinica nelle ore notturne e fasi del sonno: valori massimi di prolattinemia durante le fasi NON-REM, valori più bassi durante le fasi REM del sonno.

Oltre al ritmo circadiano è presente una secrezione pulsatile da parte dell'ipofisi con puntate di secrezione che si sovrappongono al ritmo circadiano.

Iperprolattinismi

L'aumento della prolattina circolante, che indubbiamente rappresenta la situazione più frequente nell'ambito della patologia di questo ormone, può trarre origine da molteplici cause, talvolta tra loro concomitanti.

La seguente tabella illustra, in maniera analitica, la complessa eziologia degli iperprolattinismi.

Può risultare utile schematizzare in tre principali gruppi le iperprolattinemie, ai fini di una semplificazione, giustificata dalla relativa rarità di alcuni tra i fattori eziologici segnalati in precedenza.

A) *Iperprolattinismi da cause farmacologiche*

La tabella n 2 riporta i principali farmaci che possono accompagnarsi ad iperprolattinemia.

a)	FARMACI			
Torazina	Compazina	Metoclopramide	Melleril	
Reserpina	Sulpiride	Prostaglandine	-metil-dopa	
Estrogeni	Pimozide	Amfetamine	Haloperidol	
Domperidone	Cimetidina	Ranitidina (?)	TRH	
b)	FATTORI DIENCEFALO - IPOFISARI			
* Fattori diencefalici				
Craniofaringioma		Encefalite		
Cisti della tasca di Rathke		Pinealoma ectopico		
Sarcoidosi		Resezione chirurgica del peduncolo		
Istiocitosi		Irradiazione		
Metastasi di neoplasie				
Traumi cranici				
** Fattori ipofisari				
Tumori prolattino-secerenti				
Acromegalia				
S. della Sella vuota				
c)	MALATTIE SISTEMICHE			
Ipotiroidismo				
Epatopatie				
Insufficienza renale cronica				
Diabete mellito				
Sindrome di Nelson				
d)	LESIONI DELLA PARETE TORACICA			
Herpes virus				
Traumi della parete toracica				
Toracotomia				
Mastectomia				
Ustioni toraciche				
e)	FORME IDIOPATICHE			

Tabella 1. Principali cause di iperprolattinemia.

1) Farmaci psicotropi			
Fenotiazine			
Clorpromazina, Promazina, Prometazina, piperazine (trifluoperazina, flufenazina, butaperanzina, perfenazina)			
Piperidine		Anfetamine	
Tioridazina			
Butirofenoni:			
Haloperidolo			
Difenilbutilpiperidine:			
Pimozide			
Tioxanteni:			
Tioxitene			
Diidroindoloni:			
Molindone			
Dibenzooxazepine:			
Loxapina			
Clozapina			
2) Farmaci attivi sul tratto gastro-enterico			
Metoclopramide	Domperidone	Cimetidina	Ranitidina (?)
3) Farmaci antiipertensivi			
-metil-dopa			
Reserpina			
4) Prostaglandine			
5) Ormoni			
Estrogeni			
THR			

Tabella 2. Principali farmaci che possono indurre iperprolattinemia.

Esaminando l'elencazione possiamo, innanzi tutto, rilevare quanto siano numerose le sostanze che possono comportare un significativo e spesso persistente aumento della prolattina circolante, e quanto differenti le loro applicazioni cliniche. E', tuttavia, possibile evidenziare alcuni meccanismi fisiopatologici comuni interessati nel determinismo di tale situazione.

1) Farmaci bloccanti i recettori dopaminergici

Ditale gruppo fanno parte alcuni derivati fenotiazinici (clorpromazina, promazina, flufenazina etc.), i butirofenoni (haloperidolo), le benzamidi sostituite (metoclopramide), le difenilbutilpiperidine (pimozide) ed il domperidone.

Circa le modalità nella determinazione, da parte di tali sostanze, della iperprolattinemia, si deve ricordare come la dopamina sia ritenuta direttamente provvista di azione inibente la secrezione di prolattina, (PIF), o comunque stimolatrice della secrezione-dismissione del fattore suddetto.

Appare, dunque, ragionevole ritenere che un blocco dei recettori dopaminergici, dimostrato durante l'impiego di uno di tali farmaci, abbia come effetto ultimo una diminuzione dell'inibizione ipofisaria da parte del PIF e, conseguentemente, un'iperincrezione prolattinica.

Un'altra considerazione, ricca di risvolti pratici, è che molte di tali sostanze trovano un impiego assai frequente nella pratica clinica. E' questo il caso dei fenotiazinici in diverse situazioni di interesse neuropsichiatrico (Sindromi depressive, p. es.), o della metoclopramide e del domperidone che, per le loro azioni a livello gastroenterico, trovano una larghissima applicazione nella pratica giornaliera.

2) Farmaci comportanti una deplezione di dopamina

A tale categoria appartengono alcuni farmaci ad azione antiipertensiva, tipo -metil dopa e la reserpina.

Il loro meccanismo di azione iperprolattinizzante consisterebbe principalmente in un blocco della sintesi della dopamina con conseguente diminuzione del "tono" dopaminergico ipotalamico e svincolo della ghiandola pituitaria dal freno diencefalico, con successiva iperincrezione dell'ormone.

L' -metil dopa potrebbe agire anche come falso trasmettitore.

3) Farmaci ad azione antiistaminica

Nella prospettiva che stiamo considerando, prototipo di tale categoria

può essere considerato la cimetidina, un bloccante selettivo dei recettori di tipo H₂, introdotta di recente in terapia per il trattamento dell'ulcera peptica, ma attualmente in uso in patologia gastroenterica con un ventaglio d'indicazioni assai più ampio.

Numerosi dati clinico-sperimentali hanno rilevato la presenza di un'iperprolattinemia significativa in corso di somministrazione acuta, per via venosa, della cimetidina; mentre maggiormente discusso appare il persistere dell'incremento di tale ormone circolante durante il trattamento cronico con tale farmaco. A questo proposito sono stati, comunque, segnalati dei casi di ginecomastia e galattorrea in pazienti portatori di patologia ulcerosa, in terapia per diversi mesi con tale antistaminico.

Il meccanismo con cui la cimetidina determinerebbe l'iperprolattinemia appare ancora in discussione.

Da una parte, infatti, può essere ipotizzato un coinvolgimento diretto di via istaminergiche, dotate di recettori di tipo H₂, nella regolazione della secrezione della prolattina (V. fisiologia); dall'altra si può supporre un'azione indiretta, mediata da un impatto della cimetidina su vie dopaminergiche o serotoninergiche, notoriamente coinvolte nel controllo della produzione e dismissione in circolo di tale ormone.

Occorre aggiungere che, attualmente, la categoria dei farmaci antistaminici ad azione bloccante i recettori H₂ comprende anche la ranitidina, i cui effetti ormonali, in particolare sulla secrezione della prolattina, sarebbero, secondo alcuni dati, per altro ancora in discussione, estremamente ridotti.

4) Farmaci diversi

Sotto questa dizione comprendiamo composti chimicamente e farmacologicamente tra loro molto differenti.

Estrogeni

E' ben noto dalla fisiologia, come gli estrogeni possano indurre un'iperprolattinemia. In questo senso, la gravidanza appare un esempio "fisiologico" estremamente dimostrativo (e rappresenta, per inciso, assieme al periodo dell'allattamento, l'unico caso di iperprolattinismo protratto fisiologico), con il progressivo aumento della prolattinemia in parallelo con la situazione di iperestrogenismo.

Tuttavia, anche l'assunzione protratta di estrogeni, a dosi farmacologiche, per esempio durante una contraccezione, può associarsi ad un significativo e persistente quadro di iperprolattinemia, con tutte le sue conseguenze cliniche.

A tal proposito, occorre sottolineare come i preparati ad azione estroprogestinica di più corrente utilizzazione abbiano un basso tenore di estrogeni e come la stessa associazione con il progestinico riduca notevolmente l'incidenza dell'iperprolattinismo da contraccettivi, che dovremo, dunque, considerare come un'entità clinica reale, ma tuttavia non frequentissima.

Circa il meccanismo patogenetico di tale tipo di iperprolattinemia, esistono attualmente interpretazioni non univoche. Alcuni autori, infatti, ritengono che gli estrogeni agiscano direttamente a livello ipofisario, sulle cellule prolattino-produttori, stimolandone l'attività e la replicazione (circostanza che potrebbe concorrere a determinare l'ipertrofia ipofisaria in corso di gravidanza, allorché si verifica una situazione di iperestrogenismo protratto); altri dati, al contrario, sembrerebbero indicare un'azione steroidea a livello dei sistemi aminergici diencefalici, coinvolti nella regolazione dei meccanismi di secrezione e dismissione dell'ormone.

Ormone rilasciante il TSH (TRH)

Si è già sottolineato in precedenza (V. fisiologia), che il TRH, tripeptide ad ampia diffusione encefalica, nel soggetto normale provoca, consensualmente alla liberazione del TSH, un significativo aumento della prolattinemia. Appare, pertanto, ipotizzabile che un'iperincretione cronica di TRH, oltre a determinare un costante e significativo incremento dei tassi di TSH circolante, possa indurre una situazione di iperprolattinismo. Tale assunto trova un effettivo riscontro nei casi di ipotiroidismo primario in cui il basso tenore degli ormoni tiroidei circolanti svincola il sistema ipotalamo-ipofisario del feed-back negativo, con conseguente iperincretione di TRH-TSH e, in circa il 50-4 dei casi, di prolattina.

A tale proposito, è interessante osservare come, in questi casi, la situazione iperprolattinematica non richieda un trattamento terapeutico specifico, ma vada verso una risoluzione spontanea, una volta che sia stata instaurata l'adatta terapia tiroidea sostitutiva, con riattivazione del meccanismo di feed-back e normalizzazione dei livelli di TRH e TSH.

B) Iperprolattinismi da cause diencefalo-ipofisarie

***Cause diencefaliche**

La tabella n° 1 evidenzia alcuni dei numerosi fattori ipotalamici che possono determinare un'iperprolattinemia. Tuttavia, poiché la loro frequenza varia notevolmente, da caso a caso, considereremo in dettaglio solo i più importanti.

Craniofaringioma: si tratta di una neoplasia che deriva da residui embrionali della tasca di Rathke, nella cui compagine si rileva, frequentemente, la presenza di aree cistiche e zone calcifiche. Tale tumore, che colpisce so-

prattutto individui giovani, tende a metastatizzare piuttosto tardivamente, ma la sua posizione anatomica è spesso critica, rendendone così difficoltosa la terapia.

Metastasi di neoplasie distanti: la colonizzazione neoplastica diencefalica, seppure non frequentissima, è stata tuttavia segnalata, soprattutto in pazienti di sesso femminile portatrici di carcinomi della ghiandola mammaria.

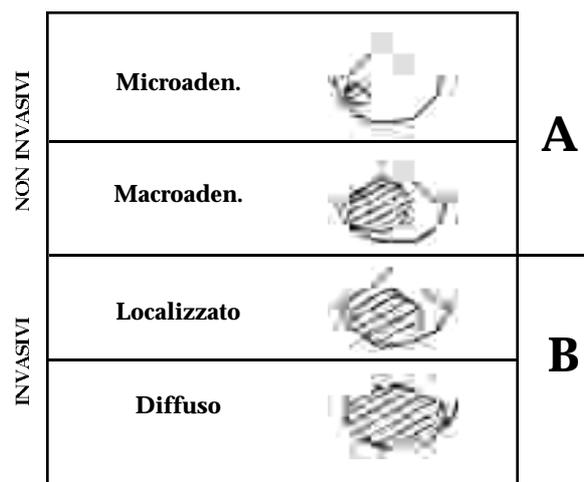
Traumi cranici: tale tipo di patologia è notevolmente frequente, in rapporto soprattutto all'infortunistica; essa ci interessa in questa sede nella misura in cui può determinare delle lesioni a carico del diencefalo e dell'ipotalamo.

Sarcoidosi ed Istiocitosi X: tali malattie sistemiche, tra loro profondamente diverse, hanno in comune la possibile localizzazione di neoformazioni di tessuto, sarcoide nel primo caso, ed istioide nel secondo, a livello ipotalamico con tendenza infiltrante e destrutturante le normali vie di interconnessione ipotalamo-ipofisarie.

In tutti i casi che abbiamo considerato i meccanismi patogenetici sono, in buona sostanza, comuni e consistono in una lesione delle vie ipotalamiche dopaminergiche, che inibiscono tonicamente la secrezione di prolattina da parte della ghiandola ipofisaria, con conseguente "fuga" di quest'ultima ed aumentata secrezione-dismissione dell'ormone. Su questa base si comprende facilmente come anche una resezione chirurgica del peduncolo ipofisario, od una protratta terapia radiante, possano comportare un iperprolattinismo.

** Cause ipofisarie

Il tipo più frequente di patologia ipofisaria responsabile di una situazione di iperprolattinemia è rappresentato dai tumori.



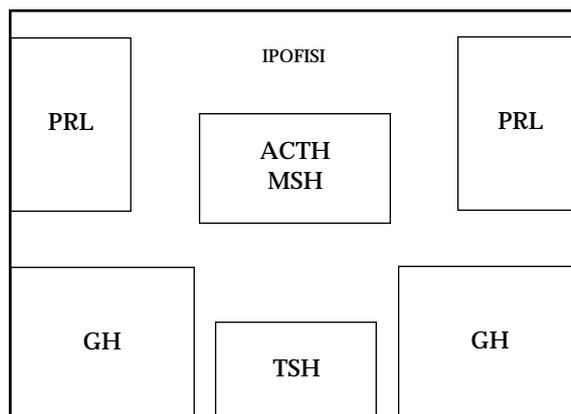
Tali neoformazioni, che solitamente sono, istologicamente, degli adenomi, possono essere o meno ormonosecernenti.

Nell'ambito degli adenomi ormonologicamente attivi, quelli produttori prolattina sono certamente i più frequenti, comprendendo, da soli, circa il 50 % della casistica totale.

Attualmente, è invalso l'uso di distinguere i cosiddetti microprolattinomi dai macroprolattinomi; i primi definiti per avere un diametro inferiore al centimetro, mentre i secondi superano tale dimensione.

I prolattinomi, e gli adenomi ipofisari in genere, possono essere totalmente endovati all'interno della sella turcica (parte A dello schema), o variamente debordanti da essa, costituendo le cosiddette forme invasive (parte B dello schema), con tendenza infiltrativa nei confronti delle strutture finitime: pavimento sellare inferiormente, seno carotideo e cavernoso lateralmente, chiasma ottico superiormente.

Poiché le cellule ipofisarie produttrici delle varie tropine hanno aree di localizzazione diversa nelle varie regioni della ghiandola, è ipotizzabile, e



Rappresentazione schematica delle aree preferenziali di localizzazione degli adenomi ipofisari.

confermato dall'osservazione clinica, che anche gli adenomi, che traggono origine dai diversi stipiti cellulari, abbiano, almeno in fase iniziale, posizioni ben definite nell'ambito ghiandolare.

In particolare, i prolattinomi hanno preferenzialmente origine nelle regioni laterali dell'ipofisi.

I tumori prolattino secernenti appaiono, dunque, tra le principali cause di iperprolattinismo ed anzi i massimi aumenti di tale ormone nel torrente circolatorio (anche 10 volte la norma) sono stati osservati proprio in corso di adenoma ipofisario.

Una questione interessante ed ancora discussa è quella dell'evoluzione

del micro in macro-adenoma. Taluni autori ritengono, a tal proposito, che la naturale evoluzione espansiva del tumore porti il microadenoma verso la crescita con il superamento del diametro critico (circa 1 cm e sua trasformazione in macroadenoma. Altri dati, al contrario, rilevano come una significativa percentuale di tali microtumori rimanga tale, tanto che il riscontro di una quota parte di tali neoplasie è esclusivamente autoptico. Da tali osservazioni nasce l'ipotesi di due distinte situazioni eziopatogenetiche alla base della patologia micro-macroadenomatosa.

Altri due tipi di tumori ipofisari, oltre ai prolattinomi fin qui considerati, possono accompagnarsi, almeno in certe fasi della loro evoluzione, ad un persistente e significativo aumento della prolattinemia.

Innanzitutto, una certa percentuale di adenomi cosiddetti " cromofobi ", che oggi sono per lo più ritenuti tumori in fase di quiescenza funzionale, ma che in tali momenti della loro vita presentano ricca granulazione ed attività ormonosecernente, spesso in senso prolattinico.

Secondariamente, in molti adenomi produttori ormone della crescita, responsabili di quadri clinici di acromegalia e gigantismo, si rileva un'iperattività anche per la sintesi della prolattina. Oggi si ritiene che tali neoplasie presentino una componente mista, con elementi lattotropi affiancanti quelli somatopoietici.

Oltre a quelle che finora abbiamo considerato, vi sono alcune altre situazioni che meritano la nostra attenzione.

E' di frequente riscontro nella pratica clinica la presenza di una situazione di persistente aumento dei valori della prolattina circolante senza che l'indagine diagnostica più accurata e sofisticata riesca ad evidenziarne la causa. Sono queste le cosiddette "Iperprolattinemie idiopatiche ", la cui incidenza percentuale va oggi riducendosi con il miglioramento delle tecniche di indagine disponibili (molte forme in passato ritenute idopatiche sono oggi poste in relazione con la presenza di microprolattinomi), pur restando, comunque, significativa. La loro patogenesi è, per definizione, oscura.

Una delle ipotesi che sono state avanzate, a questo riguardo, prevede una diminuzione del tono inibitorio od una esaltazione di quello stimolatorio ipotalamico con conseguente, cronica iperattività ipofisaria.

Un'altra possibile evenienza di iperprolattinemia è rappresentata dal periodo successivo ad una normale lattazione. In tal caso dobbiamo ritenere che i meccanismi fisiologici della fase di allattamento non siano regolarmente disattivati al momento della cessazione di questa funzione. Il quadro clinico, che consegue a tale situazione, veniva in passato definito con l'eponimo, oggi poco usato, di "Sindrome di Chiari -Frommei ".

C) Iperprolattinismi in corso di malattie sistemiche

Un significativo e persistente incremento della prolattina circolante è sta-

La tabella n° 3 ne riporta le principali.

Ipotiroidismo	Iperlasia surrenalica
M. di Addison	Insufficienza renale cronica
Carcinoma surrenalico	S. di Sheehan
Epatopatie	Diabete mellito
S. di Nelson	
Tra di esse, per la loro frequenza, un posto particolare meritano le epatopatie croniche e le nefropatie con insufficienza renale.	

Tabella 3. Principali malattie sistemiche in cui può aversi iperprolattinemia.

to evidenziato in corso di alcune malattie sistemiche, solitamente comportanti, in misura variabile, un notevole “derangement” metabolico.

***Epatopatie croniche**

In corso di patologia epatica cronica, come detto, soprattutto durante la evoluzione di forme cirrotiche (ma anche in pazienti alcolisti, senza grave compromissione della funzione epatica), è di frequente osservazione clinica l'aumento del tessuto ghiandolare mammario — detto ginecomastia — come pure la diminuzione della potenza sessuale nell'uomo e della fertilità, in ambedue i sessi.

Le valutazioni ormonali, eseguite su casistiche anche ampie, ma non sempre omogenee tra loro, hanno rilevato come in questi casi sia spesso presente un complesso di alterazioni endocrine multiple.

Riferendoci alla prolattina, i dati sono discordanti poiché taluni riportano la presenza di un significativo incremento dei tassi circolanti di questo ormone nelle epatopatie gravi e croniche, rilevando, inoltre, alcune alterazioni della dinamica di secrezione della prolattina.

Altri risultati, al contrario, non confermano la presenza di tale iperprolattinismo.

E' probabile, comunque, che l'iperprolattinemia possa essere presente in alcuni casi di malattie epatiche croniche, pur non costituendone un reperto obbligato.

Circa i possibili meccanismi patogenetici di tale situazione ormonale, quando presente, è stato invocato il ben noto aumento degli estrogeni e l'alterazione del metabolismo steroideo, in generale, come “primer” dell'incremento dell'ormone.

Un'altra possibile eziologia della situazione che stiamo considerando sarebbe la marcata alterazione quantitativa e qualitativa del patrimonio aminico diecenfatico ed ipotalamico, che notoriamente si accompagna a situazioni di grave sofferenza epatica. In tale ottica è stato segnalato un significativo e duraturo incremento dei tassi di triptofano circolante e del suo derivato serotonina, la cui possibile azione PRL-rilasciante è già stata precedentemente sottolineata nel capitolo dedicato alla fisiologia di questo ormone.

Infine, non si deve dimenticare che il fegato è organo primariamente coinvolto nel catabolismo della prolattina e che, pertanto, una sua notevole e cronica "defaillance" può accompagnarsi ad una diminuzione della degradazione dell'ormone, con suo conseguente aumento nel torrente circolatorio.

****Nefropatie croniche**

L'odierna possibilità di sottoporre numerosi pazienti affetti da insufficienza renale cronica a terapia dialitica ne ha allungato notevolmente la sopravvivenza ed ha, nel contempo, dato modo di manifestarsi ad un composito quadro disendocrino.

Considerando in particolare la prolattina, occorre sottolineare come sono stati segnalati casi di ginecomastia, con o senza galattorrea, con protratto aumento dei tassi ematici di tale ormone. Tale situazione potrebbe concorrere a determinare le alterazioni mestruali osservate nella donna e la diminuzione di fertilità e potenza segnalate in soggetti di sesso maschile.

I meccanismi patogenetici coinvolti in tale circostanza potrebbero essere sostanzialmente analoghi a quelli considerati nelle iperprolattinemie da epatopatie (V. sopra).

D) Iperprolattinismi associati a lesioni della parete toracica

Come riportato nella tabella n° 1, differenti lesioni della regione toracica possono accompagnarsi ad iperprolattinemia e, non di rado, a galattorea. In tal senso si sono avute diverse segnalazioni, in caso di ustioni diffuse, di virus — di tipo erpetico, soprattutto —, di eventi chirurgici di tipo toracoomia o mastectomia.

Si ritiene che i meccanismi patogenetici di tali situazioni siano, prevalentemente, neurogeni.

E' noto, infatti, dalla fisiologia come esista un arco riflesso, la cui componente afferente è rappresentata dalle terminazioni nervose della mammella e della parete toracica che attivate suscitano come risposta efferente un'ipercrezione di prolattina. Tale meccanismo, che sarebbe attivo in condizioni fisiologiche, nell'aumento dell'ormone indotto dal "suckling", verrebbe patologicamente innescato da cause "locali" toraciche, quali quelle che abbiamo indicato.

Clinica degli iperprolattinismi

Dopo avere considerato analiticamente le principali cause che, con meccanismi patogenetici spesso assai differenti, possono comportare un aumento persistente della prolattina, dobbiamo, a questo punto, esaminare i quadri clinici che si accompagnano all'iperprolattinemia

A questo proposito, può essere utile schematizzare distinguendo due principali gruppi di sintomi un primo relazionabile con l'iperprolattinemia in sé, e dunque comune ai vari quadri, indipendentemente dalla loro eziologia, ed un secondo peculiare alle diverse situazioni fisiopatogenetiche.

a) Sintomi comuni

La sintomatologia comune ai vari tipi di iperprolattinemia può, fondamentalmente, ricondursi ad un'azione sulla sfera sessuale.

E', infatti, ben noto che l'aumento protratto dei livelli circolanti di prolattina spesso si accompagna ad una riduzione della fertilità, quando non addirittura ad una vera e propria infertilità. In tal senso, viene oggi consigliato un attento "screening" della funzione prolattinica in tutti quei pazienti, di ambedue i sessi, che presentino una subfertilità od una infertilità da causa non definita.

In alcune casistiche riferite a donne con amenorrea secondaria, l'incidenza della iperprolattinemia viene definita tra il 13 ed il 30%.

Nelle donne fertili, dunque, il persistente aumento di questo ormone si può accompagnare sia ad irregolarità del ciclo mestruale, con quadri di ipomenorrea e spaniomenorrea, fino ad arrivare, non raramente, ad una vera e propria situazione di amenorrea, che può perdurare per lunghi periodi di tempo e la cui risoluzione appare legata ad un corretto ed efficace trattamento dell'iperprolattinismo.

Un altro frequente sintomo legato all'aumento della prolattina è costituito da una iperplasia mammaria accompagnata o meno da una galattorrea, configurandosi, in tal modo, nelle pazienti amenorroiche, la cosiddetta "Sindrome di amenorrea-galattorrea".

A questo proposito, è opportuno sottolineare come la comparsa di un quadro di amenorrea-galattorrea non è sempre quantitativamente legata all'entità della iperprolattinemia. E' infatti, di frequente riscontro clinico sia la presenza della sindrome in donne con modesti innalzamenti dei tassi di prolattina circolante, come pure la sua assenza in certi casi pur con notevoli innalzamenti della prolattina ematica. Sono stati, inoltre, segnalati casi di semplice anovulatorietà, di deficit luteinici ed anche, più raramente, di menometrorragie in pazienti iperprolattinemiche.

Pertanto, l'aumento di tale ormone circolante non si accompagna obbligatoriamente ad amenorrea.

Infine, ci sembra importante ricordare come anche la galattorrea non sia un sintomo costante negli iperprolattinismi, poiché sono di frequente riscontro nella pratica clinica casi di persistente aumento dei tassi circolanti di questo ormone non accompagnati dalla secrezione incongrua di latte, con gradi variabili di iperplasia della ghiandola mammaria.

Tale situazione si comprende facilmente riferendoci al fatto che la prolattina è solo uno dei fattori coinvolti nella genesi della lattazione. Pertanto, sebbene la sua importanza in tale meccanismo appaia notevole, tuttavia la concomitanza di altre concause (non ultima la "sensibilità" individuale del tessuto mammario allo stimolo) è indispensabile per una galattopoesi.

Un'altra possibile manifestazione clinica dell'iperprolattinemia, evidente soprattutto in soggetti di sesso femminile, è l'irsutismo. Tale sintomo, che raramente si accompagna e virilizzazione, potrebbe essere posto in relazione, piuttosto che con una diretta azione dell'ormone, con una sua interferenza con il metabolismo steroideo. In particolare, taluni autori hanno segnalato un persistente aumento dei tassi ematici di steroidi di derivazione surrenalica, quali l'Androstendiolone, il DEA ed il DEA solfato.

In questi casi, secondo alcuni dati, il trattamento specifico della iperprolattinemia di base, si accompagnerebbe ad una normalizzazione delle suddette anomalie steroidee ed ad un miglioramento clinico dell'irsutismo.

A questo punto, è opportuno chiedersi quali siano le modalità con le quali la iperprolattinemia determina le alterazioni della fertilità che abbiamo considerato.

Per alcuni anni si è ritenuto esistesse una relazione inversa tra i tassi circolanti della prolattina e quelli delle gonadotropine, per cui ad un aumento della prima sarebbe conseguita una significativa riduzione delle seconde, con conseguente quadro di ipogonadismo ipogonadotropo.

La patogenesi di questa situazione potrebbe essere riconducibile ad un aumento dei tassi di dopamina ipotalamica, indotto dall'iperprolattinemia, che, a sua volta, determinerebbe una depressione della secrezione di LH (V. fisiologia).

Tale assunto, verificato su alcuni animali di laboratorio, non è stato confermato nella specie umana, dove, al contrario, è stato osservato che durante la lattazione — e, quindi, in corso di una situazione di iperprolattinemia protratta — le gonadotropine non sono ridotte, rispetto a soggetti normali non allattanti.

Un'altra considerazione, a questo riguardo, è che la risposta ipofisaria allo stimolo esterno con GnRH (il "Releasing Hormone" delle gonadotropine), non è significativamente alterata nelle pazienti iperprolattinemiche.

Questi dati sembrerebbero, dunque, escludere un'alterazione "quantitativa" nella secrezione gonadotropinica in corso di iperprolattinismo.

Poiché, tuttavia, è stato osservato che in pazienti affette da infertilità con aumento associato della prolattina, la pulsatilità della secrezione gonadotropica è assente, come pure manca la risposta al feed-back positivo degli estrogeni, si potrebbe prospettare l'ipotesi che, in tali casi, si verifichi un'alterazione "qualitativa" dell'attività secretoria dell'asse ipotalamo-ipofisario

Per spiegare le alterazioni che stiamo considerando, oggi si tende a valorizzare il livello gonadico, su cui esisterebbe un diretto impatto prolattinico.

E' stata, infatti, evidenziata un'iporesponsività gonadale all'azione delle gonadotropine esogene ed endogene nei pazienti iperprolattinemici. Altri esperimenti, condotti in vitro su cellule della granulosa, hanno dimostrato come, per una sintesi ottimale di progesterone, sia necessaria una quantità fisiologica di prolattina, mentre il progressivo aumento di questo ormone nel "milieu" di cultura si associ ad una diminuzione della progesteronosintesi.

Sembrerebbe, pertanto, ipotizzabile una riduzione della steroidogenesi determinata o direttamente per via indiretta tramite una diminuzione della sensibilità della gonade alla stimolazione da parte del LH e FSH, nei casi di ipogonadismo con iperprolattinismo.

Nei soggetti di sesso maschile, i disturbi legati all'iperprolattinemia appaiono meno frequenti. La galattorea è presente più di rado, mentre, sovente, si assiste ad iperplasia del tessuto mammario con quadri di ginecomastia. Anche nell'uomo, la sfera sessuale appare spesso coinvolta e sono stati descritti numerosi casi di diminuzione della potenza sessuale, fino ad una vera e propria impotenza.

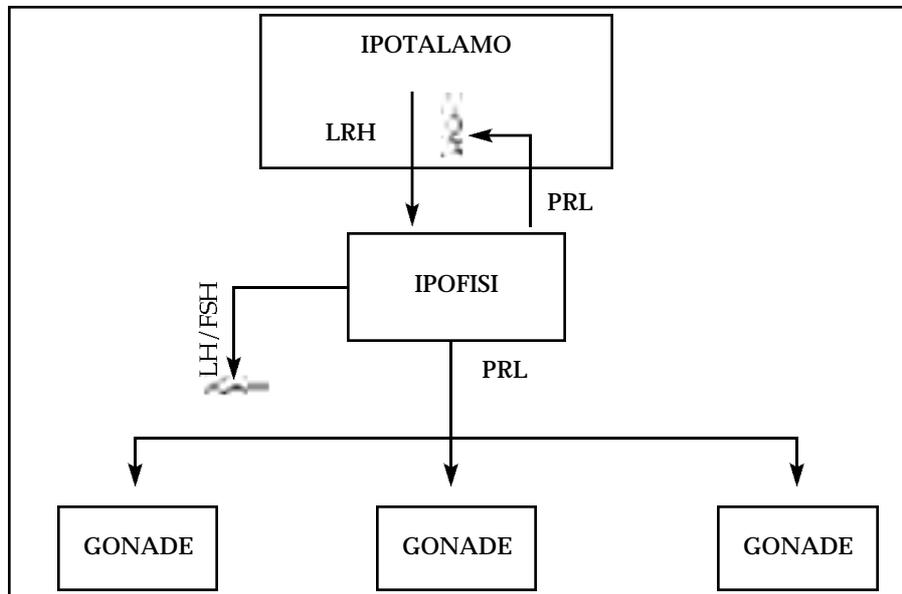
E' stata osservata, in questi pazienti, sia una diminuzione della quantità del liquido seminale (ipospermia), che una sua alterazione qualitativa, con diminuzione e, talora, scomparsa, degli spermatozoi (oligo-azoospermia).

Circa la situazione ormonologica di tali pazienti, i dati della letteratura sono controversi. Le gonadotropine sembrerebbero normalmente rappresentate nel circolo periferico, mentre taluni autori hanno riportato bassi valori di testosterone ed altri segnalano alterazioni nella conversione periferica di tale ormone nel suo metabolita attivo 5- α -diidro-testosterone.

Anche nei pazienti di sesso maschile è stata ipotizzata un'azione antigonadotropica centrale e/o periferica, e sono stati considerati possibili effetti antisteroidogenetici testicolari della prolattina, in analogia a quanto supposto per la donna. Lo schema n° 2 riporta quanto detto sui possibili meccanismi patogenetici dell'ipogonadismo in corso di iperprolattinemia, nei due sessi.

b) *Sintomi specifici delle diverse forme di iperprolattinismi*

Considereremo, a questo punto, i principali sintomi peculiari delle diverse forme di iperprolattinismo.



Schema dei livelli di interferenza prolattinica sulla secrezione/azione delle gonadotropine.

* Cause farmacologiche

L'iperprolattinismo è, in tali circostanze, un sintomo collaterale ed il quadro clinico predominante sarà la patologia di base per la quale è stato instaurato il trattamento farmacologico in questione. Sono, pertanto, frequenti situazioni di tipo depressivo, trattate con fenotiazinici, per es.

Anche patologie gastroenteriche, talora banali, come la colite spastica, talora maggiormente impegnative, come l'ulcera peptica, in terapia con metoclopramide o domperidone nel primo caso, oppure cimetidina, nel secondo caso, possono, talora, costituire lo sfondo di una iperprolattinemia farmacologica.

Ricordiamo, inoltre, a questo proposito, come nell'ipotiroidismo primitivo possano aversi alterazioni della prolattinemia. E', per altro, evidente che, in questi casi, l'iperprolattinismo è un sintomo del tutto collaterale.

**** Cause diencefalo-ipofisarie**

Le formazioni neoplastiche che abbiamo in precedenza considerato, ed in particolare il macroprolattinoma, certi adenomi cromofobi ed il craniofaringioma, possono determinare una sintomatologia aggiuntiva in relazione alla loro tendenza espansiva a infiltrativa nei confronti delle strutture anatomiche adiacenti. Pertanto, sarà possibile rilevare, di volta in volta, intense cefalee, legate alla pressione esercitata sul diaframma sellare o sulle adiacenti strutture durali.

Un altro sintomo frequente in questi casi è costituito da alterazioni del senso della sazietà, con frequente iperfagia e tendenza all'aumento ponderale, dovuta ad infiltrazione dei centri regolatori della fame situati a livello diencefalico.

Con analoga patogenesi infiltrativa nei confronti di strutture ipotalamiche specializzate, sono state segnalate alterazioni del ritmo sonno-veglia e della temperatura corporea.

Ancora, è possibile la manifestazione di un quadro di polidipsia-poliuria-diabete insipido ipotalamico, sempre per infiltrazione neoplastica a livello dei nuclei sopraottico e/o paraventricolare e riduzione della secrezione di ormone antidiuretico (ADH).

L'estensione laterale della neoplasia può provocare una compressione sul seno cavernoso, coinvolgendo il 3°, 4°, 6° paio di nervi cranici in complessi quadri neurologici.

Ancora, la crescita tumorale può interessare le strutture vascolari adiacenti con trombosi o emorragia nei vasi sanguigni che circondano la sella turcica.

Poiché non sempre il tumore appare ben vascularizzato, è possibile la comparsa di aree necrotiche al suo interno, la cosiddetta "Apoplessia ipofisaria", cui corrisponde un quadro clinico costituito da intensissima cefalea, perdita brusca della visione, deficit di nervi cranici, ipotensione, ipertermia, obnubilamento sensoriale.

Le neoplasie che stiamo considerando mostrano una notevole tendenza al debordamento sovrassellare con interessamento del sovrastante chiasma ottico. Ciò determina alterazioni del campo visivo.

Inizialmente, tali deficit appaiono limitati (quadrantopsia temporale superiore), ma, con il progredire della crescita tumorale, si hanno aspetti a tipo emianopsia bitemporale omonima ed infine, in fase più avanzata, scotomi, perdita della visione nei campi nasali, amaurosi. La sofferenza da compressione del nervo ottico può rilevarsi all'esame del fundus con un impallidimento della papilla.

La cronica azione di compressione ed infiltrazione della neoplasia può coinvolgere il parenchima ipofisario, determinando, a gioco lungo, un quadro di deficit funzionale che può essere limitato ad alcune tropine (ipopituitarismo parziale), o generalizzato (panipopituitarismo).

Infine, tali tumori spesso presentano un'azione erosiva a carico del pavimento della sella turcica (soprattutto le forme a prevalente estrinsecazione endosellare), con notevole assottigliamento, e talora vero e proprio "sfondamento" della lamina ossea. Analoghi processi di erosione possono interessare le apofisi clinoidi anteriori e posteriori. Una sintomatologia per molti versi simile a quella determinata dai tumori può accompagnarsi alla sarcoidosi ed all'istiocitosi. Tali forme sistemiche, con quadri clinici notevolmente complessi e variabili, possono presentare localizzazioni di masse di tessuto sarcoide ed istioide in corrispondenza del diencefalo e dell'ipotalamo. La conseguenza, di più frequente riscontro, di tale situazione è la disconnessione delle normali vie ipotalamo-ipofisarie, con conseguente "escape" della ghiandola pituitarica dal freno ipotalamico

Inoltre, la presenza di tali "tumori" e la loro tendenza intrinsecamente espansiva, rende conto di sintomi compressivi ed infiltrativi del tutto analoghi a quelli riscontrati in forme adenomatose e da craniogangioma.

***** Forme di iperprolattinismo in corso di malattie sistemiche**

Ugualmente assai articolata e composita apparirà la situazione clinica nei casi di iperprolattinemia che si accompagna ad epatopatia ed a nefropatia cronica. E' evidente che, anche in tali casi, la sintomatologia di maggior rilevanza sarà quella della malattia di base. Pertanto, il reperto della alterazione ormonale che stiamo considerando, sarà solo un dato accessorio e di rilevanza clinica, tutto sommato, modesta.

Diagnostica degli iperprolattinismi

L'approccio diagnostico alle varie forme di iperprolattinismo che abbiamo considerato si presenta attualmente assai complesso.

Esso, infatti, prevede un momento laboratoristico affiancato dalla utilizzazione di metodiche radiologiche, anche sofisticate, come la Tomografia Assiale Computerizzata (TAC), per le forme tumorali, p. es.; oppure la collaborazione di diversi specialisti, per la terminazione della campimetria visiva, nei casi di sospetto interessamento del chiasma ottico, o per la definizione di un'eventuale patologia di base.

In questa sede ci limiteremo a considerare le metodiche ormonologiche di laboratorio di più comune utilizzazione nell'ambito della patologia che stiamo considerando.

L'introduzione delle metodiche radioimmunologiche nella "routine"

laboratoristica ha consentito la precisa ed accurata determinazione di sostanze presenti nei liquidi biologici anche in quantità estremamente modeste.

In particolare, tali strumenti di indagine si sono rivelati utilissimi nella quantificazione dei tassi di ormoni, circolanti a livelli bassissimi nel torrente ematico. In tal modo, si è compiuto un eccezionale salto di qualità rispetto ad un passato in cui si era costretti ad operare prevalentemente sulle urine, con metodiche laboriose, poco precise ed indirette — nel senso che sovente, più che un determinato ormone, si dosavano “pools” di suoi metaboliti.

Anche la prolattina, dunque, è oggi correntemente quantificabile nel sangue; i suoi valori basali, in condizioni di riposo, variano tra 3-10 ng./ml nel maschio e tra 5-20 ng./ml nella femmina, non in gravidanza ed allattamento.

È importante sottolineare, a questo proposito, che la singola determinazione del tasso di ormone circolante non è ritenuta soddisfacente, per almeno due ragioni:

a) La prolattina è un ormone da stress (V. fisiologia), per cui, sovente, la semplice puntura venosa è responsabile di un suo aumento oltre i valori massimi del “range” normale;

b) La secrezione di questo ormone è soggetta ad un ritmo circadiano (V. fisiologia). Pertanto, il singolo prelievo non può ritenersi documentazione esatta della intera dinamica della sua produzione giornaliera. Dalle precedenti considerazioni, deriva l'opportunità di eseguire il prelievo per il dosaggio della prolattina previa infusione con soluzione fisiologica per 20-30', al fine di evitare il “falso” iperprolattinismo da stress, e di seriare i prelievi nell'arco della giornata, per ottenere dei risultati significativi per l'intero ritmo secretorio circadiano.

Qualora una determinazione, eseguita su un campione prelevato con gli accorgimenti cui si è in precedente accennato, rilevi valori elevati dell'ormone, diviene indispensabile un'attenta valutazione della sua dinamica di secrezione, per definire la normalità o meno nel funzionamento dei complessi meccanismi di regolazione della prolattina.

A tal fine sono stati proposti diversi tests.

L'obiettivo primario che tali valutazioni si propongono è quello di discriminare tra le varie forme eziologiche di iperprolattinemia; in particolare, distinguere le forme tumorali dalle altre, complessivamente e genericamente etichettate come “funzionali”. L'importanza di tale differenziazione deriva, fondamentalmente, dalla diversa strategia terapeutica da seguire nelle due categorie di iperprolattinismi.

Purtroppo, ancora oggi non risulta disponibile nessun test che consenta di definire con assoluta certezza l'origine di un'iperprolattinismo, tuttavia l'utilizzo senato di alcuni di essi può fornirci utili informazioni diagnostiche.

a) *Determinazioni basali*

Molti dati disponibili in letteratura indicano che i massimi livelli della prolattina circolante si riscontrano nei pazienti portatori di adenomi PRL-secerenti. Ciò ha consentito di fissare una sorta di “valore soglia”, compreso tra i 100 ed i 150 ng./ml. Il reperto di valori basali dell'ormone al di sopra di tale limite sarebbe praticamente patognomonico di neoplasia secernente.

A questo proposito, occorre ribadire come talora siano riscontrabili livelli di prolattina circolante relativamente bassi anche in pazienti portatori di adenomi PRL-producenti.

b) *Determinazioni dinamiche****Tests di stimolo****1) TRH per via venosa**

Come abbiamo sottolineato quando si è parlato della fisiologia, la somministrazione endovenosa acuta, nel soggetto normale, del tripeptide provoca, per probabile azione a livello delle cellule lattotrope ipofisarie, un significativo incremento della prolattinemia. Qualora vi sia un iperprolattinismo “funzionale”, l'incremento prolattinamico appare 50-vrapponibile a quello ottenibile nei controlli normali, nel 50-60 % dei casi. Nella restante parte, la risposta dell'ormone allo stimolo appare smorzata od assente.

In caso di adenoma secernente, la risposta appare notevolmente smorzata o abolita nel 90% dei casi.

2) Ipoglicemia insulinica.

Anche tale approccio farmacologico determina, nel soggetto normale, un significativo aumento della prolattinemia.

Il meccanismo di azione sarebbe, secondo alcuni autori, da ricercarsi nello stress indotto dall'ipoglicemia. Altri dati sembrerebbero indicare una possibile azione ipotalamica, mediata dalla glucopenia cellulare. In ogni caso, la determinazione della prolattinemia dopo questo stimolo nei pazienti con iperprolattinismo funzionale ed in quelli portatori di adenoma secernente, non ha consentito di operare discriminazioni sicure in una percentuale soddisfacente di casi.

Sarebbe stato osservato che il paziente affetto da neoplasia ipofisaria PRL-producente, dopo stimolo insulinico, presenterebbe una ridotta risposta incretoria nell'ormone della crescita rispetto al normale, nel 95% dei casi.

3) Farmaci ad azione antidopaminergica

Numerosi farmaci, anche di uso clinico corrente, hanno mostrato una azione antidopaminergica, cui si accompagna un persistente e significativo aumento della prolattina circolante. I meccanismi coinvolti sarebbero, come più diffusamente accennato quando si è trattato della fisiologia di questo ormone, quelli di una diminuzione del tono dopaminergico inibitorio. Tra le sostanze utilizzate a questo proposito, ricorderemo la metoclopramide, la sulpiride, il domperidone, la clorpromazina.

La risposta del soggetto normale a tali tests consiste in un notevole incremento della prolattinemia. In linea di massima possiamo dire che il paziente portatore di adenoma PRL-secernente appare iporesponsivo agli stimoli, in particolare a quello con clorpromazina, rispetto al soggetto normale.

E' interessante sottolineare, a questo proposito, come la risposta prolattinica al TRH sia normalmente minore rispetto a quella ottenuta, nello stesso soggetto con la sulpiride. Tale rapporto si invertirebbe nel paziente affetto da adenoma.

Un'altra importante considerazione è che la responsività agli stimoli appare, sovente, differente da caso a caso. Pertanto, si può concludere che non disponiamo di un test sicuramente discriminante tra i due tipi di iperprolattinemia.

Tests di inibizione

1) Farmaci dopaminergici

I farmaci appartenenti a tale categoria sono ritenuti avere una attività PIF-simile e provocano, pertanto, una significativa riduzione della prolattinemia nel soggetto normale. Tra di essi ne ricordiamo alcuni che hanno trovato una larga applicazione clinica nella terapia medica degli iperprolattinismi. E' questo il caso della 2- -Bromocriptina, del lisuride, del lergoitrile, della pergolide, della stessa 1-dopa.

Purtroppo, anche tali sostanze non si sono mostrate discriminanti tra le forme funzionali e quelle tumorali di iperprolattinemia.

In questa prospettiva, è stata proposta l'utilizzazione della nomifensine. Tale farmaco, che trova indicazione clinica in certe situazioni depressive, avrebbe un'azione soprattutto a livello ipotalamico, inibendo il "reuptake" della dopamina con conseguenziale aumento del tono dopaminico diencefalico. Taluni autori hanno sostenuto che, mentre le forme funzionali di iperprolattinismo mostrerebbero una significativa riduzione dei tassi dell'ormone circolante, i casi con adenoma secernente non sarebbero, invece, responsivi a tale tipo di "freno" farmacologico. A riguardo esiste, comunque, allo stato attuale, ancora un'accesa discussione.

2) Farmaci antiserotoninergici

E' noto che numerosi sistemi aminergici sembrano essere coinvolti nella regolazione della secrezione di prolattina.

Tra essi una certa attenzione è stata dedicata alle vie serotoninergiche, che sembrerebbero avere un effetto stimolatorio sulla secrezione dell'ormone.

In questa prospettiva, si comprende come farmaci antiserotoninergici possano avere azione inibitoria sulla secrezione di prolattina.

Tra tali sostanze ricorderemo la metergolina, proposta sia come test rapido di inibizione, come pure per terapia protratta nei casi di iperprolattinemia. Resta da dire, a questo proposito, che non è univocamente accettato che l'azione ipoprolattinemizzante di tali farmaci sia dovuta alla loro attività antiserotoninergica e non piuttosto ad effetti di tipo dopaminergico, che, pure, sono stati segnalati durante la loro utilizzazione.

Ipoprolattinismi

Le situazioni di carenza prolattinica sono ritenute notevolmente più rare rispetto ai quadri opposti.

Gli effetti accertati del deficit di tale ormone consisterebbero nel soggetto di sesso femminile, in una mancata lattazione nel post-partum. Altre possibili conseguenze, non definitivamente accettate da tutti gli autori, potrebbero essere una insufficienza luteinica, relazionabile con l'esigenza di un tasso fisiologico di prolattina, da parte del corpo luteo, per la progesterone-sintesi.

Occorre sottolineare come il quadro di ipoprolattinismo nella maggior parte dei casi si associa ad altri deficit di altre tropine nel quadro clinico conseguente a necrosi ipofisaria post-partum (Sindrome di Sheehan).

Nell'individuo di sesso maschile non si conosce, attualmente, alcuna conseguenza certa della carenza cronica di prolattina.

Bibliografia

1. Annunziato L.: Regulation of the tuberoinfundibular and nigrostriatal systems, *Neuroendocrinology* 29: 66, 1979.
2. Annunziato L., Moore K.E.: Prolactin in CSF selectively increases dopamine turnover in the median eminence. *Life Sci.* 22: 2037, 1978.
3. Bauman G., Marynick SP., Winters S.J., Loriaux DL.: The effect of osmotic stimuli on prolactin secretion and water excretion in normal men and in chronic hyperprolactinemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 44: 199, 1977.
4. Bonet M.G., Schneider H.P.G.: Prolactin as a cause of anovulation. In: *Prolactin and human reproduction*. Crosignani PG., Robyn E. Ed. Academic Press, New York, 1977.
5. Butturrini U.: Prolegomeni cistici alla patologia espansiva ipofisaria. In: *Patologia espansiva ipofisaria*, Pacini ed. 1976.
6. Coilu R.: Role of central cholinergic and aminergic neurotransmitters on the control of anterior pituitary hormone secretion. In: *Clinical Neuroendocrinology*, L. Martini e G.M. Besser Ed.; Academic Press, New York, 1977.
7. Cronin M.J., Evans W.S.: Dopamine receptors in the normal and abnormal anterior pituitary gland. In: *Clinics in Endocrinology and Metabolism*, 12: 15, 1983.
8. Del Pozo E., Brownell J.: Prolactin. Mechanism of control, peripheral actions and modification by drug. *Normone Res.* 10: 143, 1979.
9. Faglia G., Beck-Peccoz P., Travaglini P., Ambrosi B., Rondena M., Paracchi A., Spada A., Weber G., Bara R.: Functional studies in hyperprolactinemic states. In: *Prolactin and human reproduction*. Crosignani P.G. e Robyn C. Ed. Academic Press, New York, 1977.
10. Frantz AQ.: Prolactin. *New Engl. Med. J.* 298: 201, 1978.
11. Gruen P.M.: The prolactin response in clinical psychiatry. *Medical Clinics of North America* 62: 409, 1978.

12. Giusti G., Bassi F., Borsi L., Cattaneo S., Giannotti P., Pazzagli P., Vigiani G., Serio M.: Dehydroepiandrosterone sulphate in women affected by amenorrhea with hyperprolactinemia. In: *Prolactin and human reproduction*. Crosignani P.G., Robyn E. Ed. Academic Press, New York, 1977.
13. Gudelski G.A., Nansei D.D., Porter J.C.: Role of estrogen in the dopaminergic control of prolactin secretion. *Endocrinology* 108: 440, 1981.
14. Herbert D.K., Ishikawa H., Rennels E.G.: Evidence for the autoregulation of hormone secretion by prolactin. *Endocrinology* 104: 97, 1979.
15. Hombo K.S., Van Herle A.J., Keliatt K.A.: Serum prolactin levels in untreated hypothyroidism. *Am. J. Med.* 64: 782, 1978.
16. Horrobin D.F.: *Annual Research Reviews. Prolactin*, vol. 7, Eden Press Montreal, 1979.
17. Kordon C., Enjalbert A.: Prolactin inhibiting and stimulating factors. In: *Central and peripheral regulation of prolactin function*. R.M. MacLeod e V. Scappagnini Ed. Raven Press, New York, 1980.
18. Lai S., Martin J.B.: Neuroanatomy and neuropharmacological regulation of neuroendocrine function. In: *Handbook of Biological Psychiatry*. Van Praag H.M. Ed. M. Dekker Inc. New York, 1980.
19. Lamberts S.W.J., MacLeod R.M.: Physiological and pathological aspects of prolactin secretion. D.H. Horrobin Ed., vol. 1, Churchill Livingstone, Edimburg, 1977.
20. L'Hermite M., Cufriez A., Robyn C.: Pathophysiology of human prolactin secretion with special reference to prolactin-secreting pituitary adenomas and isolated galactorrhea. In: *Prolactin and human reproduction*. Crosignani P.G. e Robyn C. Ed., Academic Press, New York, 1977.
21. MacLeod R.M., Lehmeier J.E.: Regulation of the synthesis and release of prolactin. In: *Lactogenic hormones*. Walstenholme G.E.W., Knight J. Ed. Churchill Livingstone, 1972.
22. MacLeod R.M., Lehmeier Y.E.: Studies on the mechanism of the

- dopamine mediated inhibition of prolactin secretion. *Endocrinology* 94: 1077, 1974.
23. MacLeod R.M.: Regulation of prolactin secretion. In: *Frontiers in Neuroendocrinology*. Martini L. e Ganong W.F. Ed., Raven Press, New York, 1976.
 24. MacLeod R.M., Lamberts S.W.J.: Regulation of prolactin secretion by dopamine and serotonin related drugs. In: *Progress in prolactin physiology and pathology*. Robyn O. e Harter M. Ed. Elsevier, Amsterdam, 1978.
 25. Maltz B.L., Buckman M.T., Peake G.T.: Studies on the autoregulation of prolactin secretion from perfused rat pituitary glands in the basal and TRH-stimulated states. *Endocrinology* 103: 480, 1978.
 26. Masala A., Alagna S., Faedda R., Satta A., Rovasio P.P.: Prolactin secretion in man following acute and long-term cimetidine administration. *Acta Endocrinol.* 93: 392, 1980.
 27. Masala A., Alagna S., Devilla R., Delitala G., Rovasio P.P.: Inhibition of prolactin secretion by nomifensine in man. *Clin. Endocrinol.* 12: 237, 1980.
 28. Moore K.E., Demarest K.T.: Tuberoinfundibular and tuberohypophyseal dopaminergic neurons. In: *Frontiers in Neuroendocrinology*. W.F. Ganong e L. Martini Ed. Raven Press; New York, 1982.
 29. Morgan M.Y.: Basal and dynamic prolactin secretion in liver disease. In: *The endocrines and the liver*. Langer M. Chiandussi L., Chopra I.J., Martini L. Ed., Academic Press, New York, 1982.
 30. Muller E.E., Gennazzani A.R., Murru S. Nomifensine: diagnostic test in hyperprolactinemic states. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 47: 1352, 1978.
 31. Muller E.E., Gennazzani A.R., Murru S. Nomifensine: diagnostic test in hyperprolactinemic states. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 47: 1352, 1978.
 32. Neill J.D.: Neuroendocrine regulation of prolactin secretion. In: *Frontiers in Neuroendocrinology*. L. Martini e W.F. Ganong Ed. Raven Press, New York 1980.
 33. Ramirez O. O'Neil W.M., Bloomer M.A., Jubitz W.: Abnormalities in the

- regulation of prolactin in patients with chronic renal failure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 45: 658, 1977.
34. Roulier R., Mattei A., Franchimont P.: Prolactin in male reproductive function. In: *Progress in prolactin physiology and pathology*. Robyn O. e Harter M. Ed., Elsevier, Amsterdam, 1978.
 35. Shome B., Parlow A.F.: Human pituitary prolactin (hPRL): the entire amino acid sequence. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 45: 1112, 1977.
 36. Thorner MO. Prolactin: clinical physiology and the significance and management of hyperprolactinemia. In: *Clinical Neuroendocrinology*. L. Martini e G.M. Besser Ed. Academic Press, New York, 1977.
 37. Thorner MO.: Prolactin. *Clinics in Endocrinol. Metab.* 6: 201, 1977.
 38. Vakemans M., Robyn C.: Influence of age on serum prolactin levels in women and men. *Br. Med. J.* 4: 738; 1975.
 39. Van Look P.F.A., McNeilly A.S., Hunter W.M., Baird D.T.: The role of prolactin in secondary amenorrhea. In: *Prolactin and human reproduction* Crosignani P.G. e Robyn C. Ed., Academic Press, New York, 1977.
 40. Van der Gugten A.A., Waters M.J., Murthy G.S., Friesen H.G.: Studies on the irreversible nature of prolactin binding to receptors. *Endocrinology* 106: 402, 1980.
 41. Whitworth N.S., Grosvenor C.E., Mena F.: Autofeedback regulation of prolactin secretion. *Endocrinology* 108: 1279, 1981.
 42. Williams R.H.: *Textbook of Endocrinology*. Saunders, Philadelphia, 1981.
 43. Yen SSC., Yaffe R.B.: *Reproductive Endocrinology*. Saunders, Philadelphia, 1978.
 44. Zingirian M.: Semeiologia oculare nella patologia espansiva ipofisaria. In: *Patologia espansiva ipofisaria*. Pacini ed., Pisa, 1976.

Indice

Premessa

Prolattina umana: Struttura e secrezione

Controllo della secrezione prolattinica

Prolactin inhibiting factors

Prolactin releasing factors

Autoregolazione della secrezione

Altre influenze bioaminergiche ed ormonali

Recettori per la prolattina

Effetti fisiologici

Livelli circolanti

Iperprolattinismi

Clinica degli iperprolattinismi

Diagnostica degli iperprolattinismi

Ipoprolattinismi

Bibliografia

Caleidoscopio

Italiano

1. **Rassu S.: *Principi generali di endocrinologia*. Gennaio '83**
2. **Rassu S.: *L'ipotalamo endocrino*. Giugno '83**
3. **Rassu S.: *L'ipofisi*. Dicembre '83**
4. **Alagna., Masala A.: *La prolattina*. Aprile '84**

Caleidoscopio
Rivista mensile di Medicina
anno 2, numero 4

Direttore Responsabile

Sergio Rasso
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari
Tel.-Fax 079 270464
Tel. mobile 0338 2202502
E-mail: rasso@ssnet.it

Responsabile Commerciale

Alessandra Pater

EDITORE

Consulenti di Redazione

Giancarlo Mazzocchi ed
Angelo Maggio

Segretaria di Direzione

Giovanna Nieddu

Servizio Abbonamenti

Fina Grandeppieno
Flavio Damarciasi

Via Rio Torbido, 40
16165 Genova (Italy)
Tel. (010) 83401 Numero Verde 800 801005 (senza prefisso);
Telefax (010) 803498- 809070.

Internet URL: <http://medicalsistemas.editoria.com> e <http://www.medicalsistemas.it>
La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Journal of Clinical Ligand Assay,
Guida Pratica Immulite®, Caleidoscopio, Kaleidoscope, Caleidoscopio letterario, Pandora,
Journal of Preventive Medicine and Hygiene, Tribuna Biologica e Medica.

Stampa

Tipolitografia ATA
16143 Genova - Via G. Torti, 32 c.r.
Tel. (010) 513120 - Fax (010) 503320

Registrazione Tribunale di Sassari n. 189 del 6/11/1984
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989

Terza ristampa: Aprile 1984
Sped. in Abb. Post. 45%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento professionale continuo e riservata ai medici.

Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:
"L'ECO DELLA STAMPA"
Via Compagnoni, 28 - Milano