



Il Manuale di Clinica Pratica

Titolo	Iperprolattinemia
Data	26 febbraio 2006 alle 07:29:00
Autore	A. Dalla Via

Rossi:

Quando vedo un valore elevato di prolattina mi tremano le vene e i polsi perché immagino già le peregrinazioni a cui dovrò sottoporre la paziente.

Dalla Via:

In effetti il Medico di Medicina Generale (MMG) si deve confrontare abbastanza frequentemente con aumenti dei livelli di Prolattina in giovani donne, molto spesso in seguito alla richiesta di Specialisti Ginecologi di dosaggi ormonali multipli per irregolarità mestruali, in particolare oligomenorrea ed amenorrea. In un minor numero di casi, assieme al dato ormonale, la Paziente esibisce una RM, che può rilevare nel contesto dell'ipofisi una piccola area di "enhancement" di qualche millimetro.

La diagnosi di prolattinoma ipofisario richiede però alcune semplici norme di "good clinical practice".

Rossi:

Quali sono le cause dell'aumento della prolattina?

Dalla Via:

Le cause d'iperprolattinemia sono riassunte sotto [1]:

FISIOLOGICHE

Gravidanza
Allattamento
Suzione del capezzolo
Stress
Sonno
Età neonatale

FARMACOLOGICHE

Psicofarmaci (fenotiazine, butirrofenoni; tioxanteni, risperidone, sulpiride, levosulpiride, veralipride, triciclici, SSRI, 5-OH-triptofano, benzodiazepine)
Prokinetici (domperidone, clebopride, metoclopramide)
Oppioidi e simili (opiaceti, cocaina, cannabis e derivati)
Sostanze ad azione ormonale (estrogeni, antiandrogeni, tamoxifene, ACTH)
Vari (alfametildopa, verapamide, isoniazide, anti H2, fitofarmaci)

PATOLOGICHE

Malattie ipofisarie (adenomi misti, prolattinomi, acromegalia, empty sella sindrome)
Malattie ipotalamiche (sezione del peduncolo, sarcoidosi, aneurismi, radioterapia SNC, neoplasie SNC)
Endocrinopatie (ipotiroidismo, morbo di Addison, PCOS, MEN tipo 1°, neoplasie secerenti estrogeni)
Altre cause (cirrosi epatica, isterectomia, IUD, siringomielia, gravidanza isterica, sindromi paraneoplastiche, insufficienza renale cronica)

IDIOPATICHE

Rossi
Mamma mia! M'è già venuta la tremarella.

Dalla Via:

Una prima fondamentale considerazione è che l'aumento dei livelli di Prolattina nella donna in età fertile, anche in assenza di turbe mestruali, rappresenta un problema: livelli circolanti d'ormone tra 30 e 50 mcg/l determinano un'insufficiente secrezione di progesterone ed una fase luteale corta, con conseguente infertilità [1]. Un secondo assioma clinico è che, qualunque sia il rilievo obiettivo ed anamnestico della Paziente, il riscontro di un valore basale di PRL > 200 mcg è da ritenere indicativo della presenza di prolattinoma, sia micro (< 1 cm.) che macro (> 1 cm.), per cui è condivisibile l'avvio della Paziente ad un immediato approfondimento diagnostico mediante imaging RM sellare [1].

Rossi:

E negli altri casi? Cosa dobbiamo fare?

Dalla Via:

In tutti gli altri casi è indispensabile un corretto approccio diagnostico.

Tra le cause fisiologiche hanno un ruolo importante lo stress ed il sonno [7]: di solito le nostre Pazienti effettuano i prelievi al mattino, di corsa, prima di andare al lavoro o dopo aver portato i figli a scuola, dopo il riposo notturno, e spesso con un certo grado d'emozione per trovarsi in un punto prelievi.

Quindi, quando si richiede un dosaggio della PRL, sia per conferma, ma soprattutto se è la prima volta, conviene che il prelievo



“ Sia frazionato ai tempi 0', 30' e 60', a digiuno, in ambiente confortevole almeno due ore dopo il risveglio
“ Sia effettuato da un ago cannula o durante infusione di soluzione fisiologica; molti ritengono quanto meno spiacevole farsi pungere il braccio tre volte, specie in presenza di vene “difficili”! Rossi:
Mah! Non so se in tutti i laboratori si seguano queste regole.

Dalla Via:

Confermata l'iperprolattinemia, è indispensabile effettuare una corretta anamnesi ed un esame obiettivo; la loro importanza è frequentemente messa in secondo piano da tecniche laboratoristiche e d'imaging, ma nel setting della medicina generale mantengono inalterato il loro valore, forse non esclusivamente per l'indiscutibile aspetto di metodologia diagnostica, ma anche come importante mezzo di comunicazione per rinforzare il rapporto medico-paziente [4].

Rossi:

Su quali punti dobbiamo focalizzare l'attenzione?

Dalla Vita:

Sarà a questo punto indispensabile raccogliere

“ L'anamnesi ginecologica; le principali alterazioni legate ad un aumento della PRL nella donna sono l'amenorrea, l'oligomenorrea e l'infertilità.

“ L'anamnesi farmacologica; a questo proposito sembra utile ricordare che farmaci comunemente usati in terapie prolungate per la cura delle dispepsie e della GERD, come la levosulpiride, il domperidone e la clobopride, sono potenti stimolatori del rilascio della PRL. Anche alcune sostanze fitoterapiche, di cui si riporta un elenco parziale (vedi alla fine del capitolo la Tabella 2), stimolano la secrezione della Prolattina [10-11].

Rossi:

Questo per quanto riguarda l'anamnesi. E per l'esame obiettivo? Dalla Via:

Altrettanto importante sarà ricercare i segni obiettivi riferibili ad un ipotiroidismo, ad un tumore ipofisario o una policistosi ovarica. In particolare andranno esaminati:

“ il sistema pilifero, alla ricerca di segni d'ipertricosi od irtsutismo, tipici della PCOS.

“ le estremità, bersaglio delle alterazioni ormonali dell'acromegalia

“ la presenza di galattorrea

“ la valutazione della loggia tiroidea

“ peso ed altezza

“ segni d'osteoporosi, essendo l'iperprolattinemia un fattore di rischio accertato, anche se con meccanismo ancora non completamente chiarito

“ e per chi ne ha voglia e ci crede ancora, un sommario esame del campo visivo.

Rossi:

Ci sono esami che il MMG può richiedere?

Dalla Via:

Si. Per escludere poi patologie associate il MMG potrà richiedere:

“ TSH

“ FSH

“ In caso d'ipertricosi od irtsutismo: ecografia pelvica, Testosterone, DHEA-S, Androstanedione ed il 17

Idrossiprogestrone in fase follicolare precoce. [7]

Segni e sintomi riferibili ad insufficienza renale o epatica, una storia di pregressa RT per neoplasie del SNC o di terapie per sarcoidosi, l'associazione con la MEN di tipo 1° o con i tumultuosi tumori estrogeno secernenti sono cause estremamente rare e clinicamente rapidamente evidenti [6]. Rossi:

Qual è l'iter successivo?

Dalla Via:

Una volta esclusi interventi farmacologici e, sostanzialmente per ragioni d'incidenza e prevalenza, l'ipotiroidismo e la PCOS, e confermato il dato d'iperPRL con prelievo frazionato, si deve sospettare la presenza di un PROLATTINOMA [5], che è

“ responsabile del 50% dei tumori ipofisari,

“ del 50% dei casi d'iperprolattinemia confermata.

“ che ha una prevalenza di 100 casi per milione. Il più frequente, il microprolattinoma, è tipico del sesso femminile, con un rapporto 20:1 rispetto ai maschi, e con un'età d'insorgenza tra i 25 ed i 35 anni.

“ e che è il tumore più frequente durante l'adolescenza.

Per escludere un adenoma ipofisario misto è indicato dosare GH, IGF-1, ACTH, cortisoluria e cortisolo plasmatico alle ore 8 ed alle 18 [2].

La RM per studio della regione sellare completerà l'iter diagnostico di 1° livello. Se l'imaging, in presenza di ripetuti livelli di Prolattina mediamente elevati, intorno a 100 mcg/l. ed esclusa ogni altra causa, dovesse essere negativo per lesioni ipofisarie, converrà inviare la Paziente all'Endocrinologo [8-9]

“ nel sospetto d'iperprolattinemia idiopatica, responsabile del 30% dei casi d'iperPRL sotto i 100 mcg/l e la cui diagnosi si fa per esclusione.

“ per differenziare i rarissimi casi d'iperprolattinemia biologicamente inerte e quindi asintomatica legati alla presenza in circolo di bigPRL, o di big bigPRL, talora complessate da anticorpi della classe IgG.

Di sicura pertinenza Specialistica, possibilmente in Centri d'eccellenza in cui operano équipes multidisciplinari, sono gli adenomi misti, i macroprolattinomi, i tumori secernenti estrogeni e la MEN di tipo 1° (8-9).

La sarcoidosi e le altre rare malattie granulomatose, i tumori e gli aneurismi del S.N.C. richiedono ovviamente in prima



battuta il trattamento specialistico della malattia ed in alcuni casi, come ad esempio le neoplasie del S.N.C. la cura dell'iperprolattinemia può presentare un immediato scarso interesse clinico e terapeutico. Rossi: Ci sono casi di iperprolattinemia che possono essere gestiti direttamente dal MMG?

Dalla Via:

Certamente. Il MMG può affrontare e trattare:

Le iperprolattinemie iatogene: il MMG deve sospendere il farmaco sospetto e ripetere dopo un adeguato periodo di sospensione il prelievo (ad esempio, tra gli SSRI la Fluoxetina ha un lunghissimo tempo di emivita)

Le iperprolattinemie secondarie: molto importante è prescrivere un dosaggio adeguato di Levo-Tiroxina in caso d'ipotoridismo, generalmente intorno a 1,5 mcg./Kg./die. In caso d'iperprolattinemia secondaria a PCOS la terapia estroprogestinica non solo non riduce i livelli di PRL, ma anzi la componente estrogenica può aumentarli. In caso si debba continuare con un Contraccettivo Orale (CO), si potrà associare un basso dosaggio di un farmaco dopaminergico [1].

I microprolattinomi.

La terapia dei microprolattinomi merita qualche breve considerazione:

“ I farmaci d'elezione sono i Dopaminergici: Lisuride, Bromocriptina e Cabergolina (vedi alla fine la Tabella 3).

“ La Lisuride non andrebbe utilizzata per gli effetti avversi.

“ La Cabergolina può essere utilizzata a dosaggi di 0.25 – 0.5 mg. due volte alla settimana. La Bromocriptina va prescritta ad un dosaggio iniziale di 0.25 mg. due volte al dì, da aumentare gradualmente a seconda della risposta clinica e laboratoristica.

Rossi:

Mi sa che anche i microprolattinomi quasi sempre vengono gestiti dopo una consulenza endocrinologia. Comunque per quanto tempo dovrebbe durare la terapia nei microprolattinomi? Dalla Via:

“ Generalmente la terapia dura non meno di sei mesi e fino a due anni a dosi normoprolattinemizzanti

“ Poi va sospesa

“ A due o tre mesi dalla sospensione bisogna ricontrillare i livelli di PRL.

Rossi:

Che follow-up va effettuato durante la terapia con farmaci Dopaminergici ?

Dalla Via:

“ Dosaggio della PRL basale: mensile fino a normalizzazione, poi trimestrale

“ RM (o, se non disponibile, TC) dopo un anno [8-9].

Rossi:

E se con la terapia la nostra paziente ritorna fertile ed inizia una gravidanza?

Dalla Via:

“ Non dovrebbe succedere; i Produttori dei farmaci dopaminergici consigliano almeno un mese di distanza dalla fine della terapia prima del concepimento.

“ Bisogna perciò ricordarsi di dare precise informazioni su metodi anticoncezionali meccanici (gli Estrogeni stimolano la secrezione di Prolattina) prima di iniziare terapie ipoprolattinemizzanti.” In caso di gravidanza, anche se la Cabergolina sembra abbastanza sicura, conviene consultarsi con un Endocrinologo; in linea di massima, dato che solo il 3% - 5% delle Pazienti gravide con microprolattinoma va incontro ad un aumento di dimensioni dell'adenoma, la terapia è sospesa e si effettua uno stretto controllo, talora difficoltoso dato che dalla 9° S.G. la PRL inizia ad aumentare per toccare valori compresi tra i 200 ed i 300 mcg./l a termine [3].

“ Spesso dopo il parto possono esserci guarigioni spontanee o marcati miglioramenti; l'uso dei dopaminergici è assolutamente controindicato durante l'allattamento.

“ Con il declino della secrezione estrogenica, miglioramenti e guarigioni si hanno anche con l'avvento della menopausa.

Rossi:

Per finire puoi parlarci delle diverse formulazioni di cabergolina in commercio in Italia?

Dalla Via:

In Italia sono in commercio due diverse formulazioni di Cabergolina, una con indicazione esclusivamente endocrinologica, l'altra con indicazione neurologica per la cura del morbo di Parkinson; la prima costa 14,27 euro il grammo, la seconda 1,56. Raccogliendo in consenso informato, si può utilizzare la formulazione neurologica che ha dosaggio doppio rispetto alla formulazione endocrinologica.

In caso di insufficiente risposta alla terapia farmacologica la Paziente andrà indirizzata all'Endocrinologo per valutare la possibilità di radioterapia o chirurgia transfenoidale. APPENDICE 1. FITOFARMACI E IPERPROLATTINEMIA

EFFETTO PROBABILE

Asclepias asperula
Capsella bursa-pastoris
Cinchona spp
Clavices purpurea
Cyticus scoparius
Gossypium spp
Leonurus cardiaca
Myristica fragrans
Petroselinum crispum



Senecio aureus
Stachys betonica

EFFETTO PROVATO

Pimpinella anisum

Cnicus benedictus

Vitex angus-castus (sembra aumentare la PRL nelle puerpere e avere invece azione dopaminergica nelle iperPRL)

Foeniculum vulgare

Trigonella foenum-graecum

Humulus lupulus (luppolo della birra)

Silybum Marianum

Urtica

APPENDICE 2. AVVERTENZE SUI FARMACI PER L'IPERPROLATTINEMIA

Lisuride

Da non utilizzare per severi effetti avversi a carico della psiche e ipotensione repentina

Bromocriptina

Gli effetti collaterali più frequenti sono dose correlati:

SNC: cefalea e vertigini

Apparato cardiovascolare: ipotensione improvvisa, (effetto prima dose) per cui conviene assumere il farmaco prima di coricarsi (attenzione agli ipertesi in trattamento)

Occhio: visione offuscata

Cabergolina

Ha un'eliminazione da 60 a 100 ore contro le 7 ore della bromocriptina

Gli effetti collaterali più frequenti sono sintomi gastrointestinali, cefalea e capogiri, ma più lievi rispetto alla bromocriptina.

Non sono riferiti effetti teratogeni, ma è sconsigliato l'uso in caso di pre-eclampsia ed eclampsia.

BIBLIOGRAFIA

1. Camanni F. et al.: "Linee guida diagnostico-terapeutiche: Le iperprolattinemie", l'Endocrinologo, 2000, 1, 44-50.
2. Babu Segu V, et al.: "Prolactinoma", eMedicine.com, 6.8.2002
3. AA.VV. "Cabergolina per l'Iperprolattinemia", The Medical Letter ed. it., 16,8,1997, 70-71
4. Chanson P.: "Iperprolattinemia", Akos, 1998, 1-1330, 1-4.
5. Frohman L.A.: "Malattie dell'ipofisi anteriore", in "Endocrinologia e Metabolismo", McGraw-Hill, Milano, 1997, 314-321.
6. Tamburrano et al.: "Prolattinomi", in "Manuale Medico di Endocrinologia e Metabolismo", Il pensiero Scientifico Editore, Roma, 2000, 63-67.
7. Di Sarno A. et al., An evaluation of patients with hyperprolactinemia: Have dynamic tests had their day?", Journal of Endocrinological Investigation, 2003, 26, suppl. 7, 39-47.
8. Levy a., Lightan S.L.: "Fortnightly Review: Diagnosis and management of pituitary tumors", BMJ, 1994, 308, 1087-1091
9. Bevan J.S.: "Management of pituitary tumors", BMJ, 1999, 318, 1226-1277.
10. Brinker F.: Brit. J. Phytotherapy 1997;4,3:123-145.
11. Wilbur P.: Eur. J. Herbal. Med. 1996 2.2:20-26.