

**IPERPROLATTINEMIA:** un disturbo ormonale che può causare infertilità.

La prolattina (PRL) è un ormone peptidico prodotto dalle cellule lattotrope dell'ipofisi, una piccola ghiandola contenuta nella scatola cranica. E' secreta con un ritmo circadiano con livelli elevati quando dormiamo e più bassi quando siamo svegli. La regolazione fisiologica della sua secrezione è un meccanismo molto complesso che coinvolge neurotrasmettitori, neurormoni e stimoli periferici. Tra i più importanti fattori di stimolo abbiamo gli estrogeni, lo stress e la suzione del capezzolo da parte del neonato. A livello ipofisario le cellule lattotrope rispondono preferenzialmente ad alcuni stimoli regolatori come quello del TRH (ormone di rilascio della tireotropina), dopamina, somatostatina, VIP (peptide intestinale vasoattivo), GABA (acido  $\gamma$ -amminobutirrico) e molti altri ancora. E' ampiamente documentato però che la prolattina sia prodotta localmente in altri tessuti dell'organismo (sistema nervoso centrale, mammella, cute, cervello, linfociti, adipociti, utero, decidua) dove agisce con meccanismo autocrino e paracrino.

La PRL è essenziale per la produzione del latte dopo il parto e partecipa alla regolazione del ciclo mestruale. Durante la gravidanza l'incremento degli estrogeni stimola la crescita e la moltiplicazione delle cellule lattotrope ipofisarie e l'aumento della PRL. L'ipofisi raddoppia il suo volume in gravidanza ed i livelli di PRL raggiungono i 100-300 ng/ml nel sangue ma gli elevati livelli di estrogeni della gravidanza stessa inibiscono la sua azione sulla mammella per cui la lattazione comincia solo dopo il parto, quando gli estrogeni calano.

L'iperprolattinemia (iperPRL) è definita come la presenza di livelli sierici di PRL al di sopra del range di normalità (25 - 30 ng/ml) ed è il disordine endocrino più comune dell'asse ipotalamo - ipofisario essendo presente nel 9% di donne con amenorrea, nel 10-20% di donne con amenorrea secondaria e nel 40-75% di donne con galattorrea e amenorrea. Un eccesso di produzione di prolattina è presente in circa il 5,5% dei soggetti < 20 anni con alterazioni mestruali. L'iperprolattinemia può essere, in alcuni casi, falsamente rilevata per la presenza di macroprolattina, cioè di monomeri di PRL glicosilati, complessati tra loro o ad auto-anticorpi. Questa è una forma di PRL non biologicamente attiva e con lenta clearance. Nelle donne fertili si stima che la macroPRL rappresenti il 15-40% dei casi di iperPRL, mentre in adolescenza è inferiore al 10%.

Alcune cause di iperPRL sono fisiologiche, come la gravidanza, l'allattamento, lo stress, il sonno e l'alimentazione. Sappiamo che diete iperproteiche ricche di arginina, tirosina e triptofano stimolano la secrezione di PRL, così come stress o esercizio fisico.

Numerose però sono anche le cause patologiche di iperPRL e sono rappresentate da: microadenomi e macroadenomi ipofisari (adenomi PRL secernenti, GH secernenti, pluriendocrino secernenti, non secernenti); ipotiroidismo primario; sindrome dell'ovaio policistico (PCOS); sindrome della sella vuota; ipofisite linfocitaria autoimmune; tumori a cellule della granulosa; sindrome di Mc Cune Albright; insufficienza renale cronica per ridotta clearance dell'ormone; farmaci. Esistono infine forme idiopatiche e pseudoprolattinomi legati ad altre patologie intracraniche che agiscono sulle connessioni ipotalamo-ipofisarie danneggiandole. Le forme iatrogene associate all'assunzione di farmaci sono molto frequenti ed i medicinali imputabili a questa condizione sono

principalmente: antipsicotici tipici e atipici, antidepressivi triciclici e anti-MAO, SSRI, antistaminici anti H<sub>2</sub>, antiipertensivi come i calcio-antagonisti, oppiacei, cocaina.

L'iperPRL è associata all'ipotiroidismo nell'1-7% dei casi e alla sindrome dell'ovaio policistico nel 8%-17%, probabilmente per un deficit centrale dei livelli di dopamina che aumentano il rilascio sia di LH, che di PRL e di TSH.

Cause rare di iperPRL sono la produzione ectopica di PRL da carcinoma broncogeno, ipernefroma e la MEN 1 (Neoplasia Endocrina Multipla di tipo 1), una rara patologia, nota anche come adenomatosi endocrina multipla familiare o sindrome di Wermer.

Un'iperPRL si può manifestare con ritardo puberale, amenorrea primaria o secondaria, oligomenorrea. Infatti livelli elevati di PRL al di fuori della gravidanza causano nel 90% dei casi un abbassamento dei valori di FSH ed LH e l'abolizione del picco di LH a metà ciclo, che ha la funzione di stimolare l'ovulazione. Il quadro ormonale che ne deriva rende difficile l'instaurarsi di una gravidanza spontanea e determina una condizione d'infertilità.

Può essere presente o meno galattorrea, un'anomala secrezione di materiale lattescente dal capezzolo in donne al di fuori del periodo di allattamento. Si assiste di solito a riduzione del desiderio sessuale ed anorgasmia. Possono inoltre comparire acne ed irsutismo.

A lungo termine possono presentarsi ripercussioni sull'osso per riduzione della sua densità (osteopenia). In caso di presenza di macroadenoma ipofisario (lesione > 1 cm) possono comparire sintomi da compressione del sistema nervoso centrale come cefalea, deficit visivi e altri segni neurologici.

Queste condizioni cliniche sono nella maggior parte dei casi reversibili dopo terapia medica o, se necessaria, chirurgica. Il trattamento va chiaramente definito dal medico specialista in considerazione della causa di iperPRL, dopo aver eseguito, oltre all'anamnesi, tutti gli esami laboratoristici e strumentali necessari. I farmaci che abbiamo a disposizione sono dopamino-agonisti derivati semi-sintetici dell'ergotamina: bromocriptina e cabergolina. In taluni casi possono essere applicati anche estroprogestinici. La terapia medica ha lo scopo di riportare il valori di PRL nel range di normalità e ristabilire un corretto equilibrio ormonale. Se vi è un riscontro occasionale di iperPRL (0,4% della popolazione), che risulta quindi asintomatica, non è sempre necessario effettuare un trattamento ma potrà essere sufficiente attivare un follow-up nel tempo.

Dr.ssa Pepe Mariangela  
Medico Chirurgo  
Specialista in Ginecologia ed Ostetricia.