

Malattie Endocrine e del Metabolismo

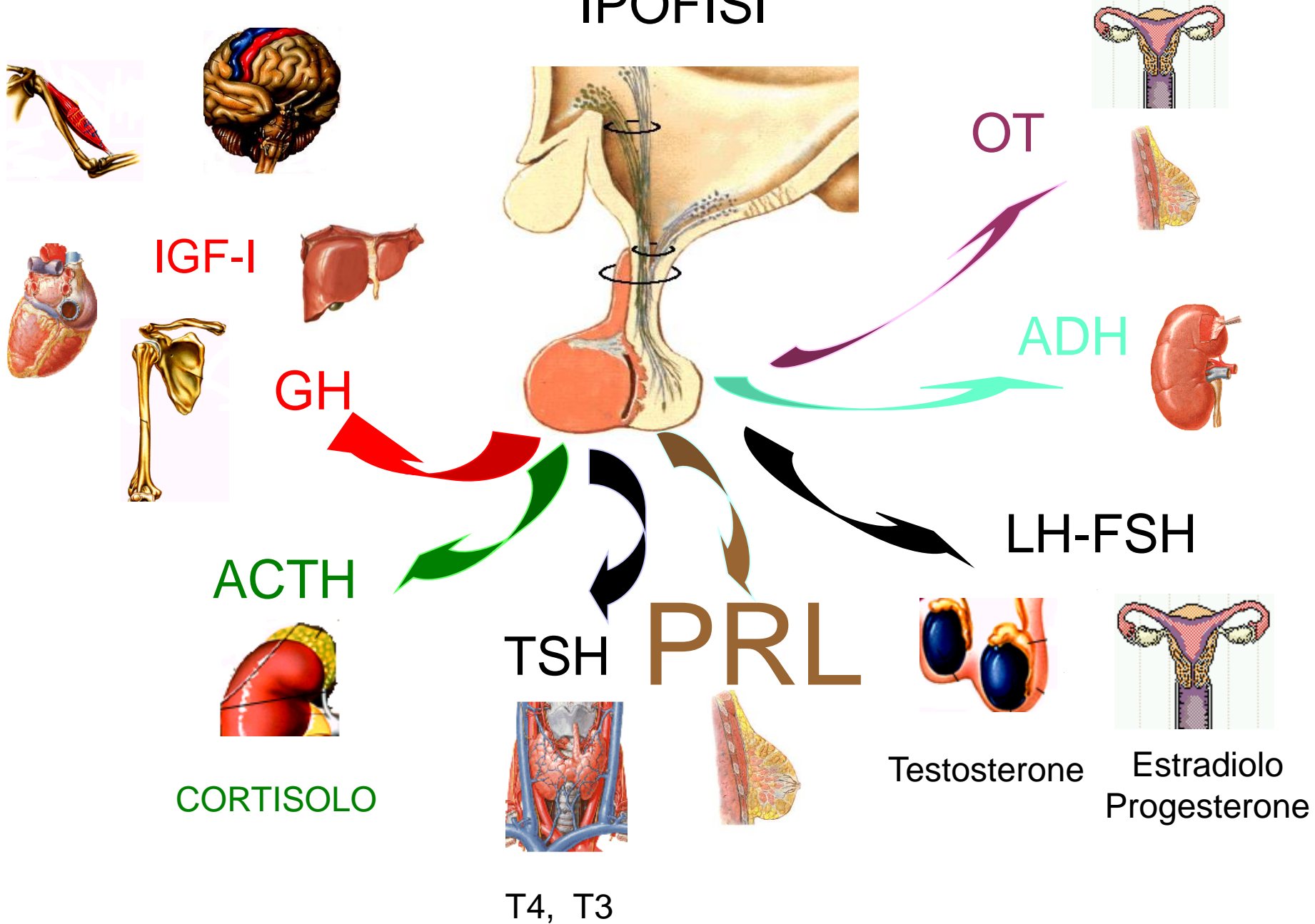
Lezione del 12 marzo 2020

Iperprolattinemia

Iperprolattinemia

adenoma PRL secernenti

IPOFISI



PROLATTINA

- prodotto dalle cellule lattotrope (15%-25 %) dell'ipofisi anteriore
- gene sul cromosoma 6
- ormone proteico di 199 aa
- peso molecolare di 23 kDa
- espressione largamente determinata da Pit-1
- l'ipofisi ne contiene 100 mcg

PROLATTINA

PRL NORMALE

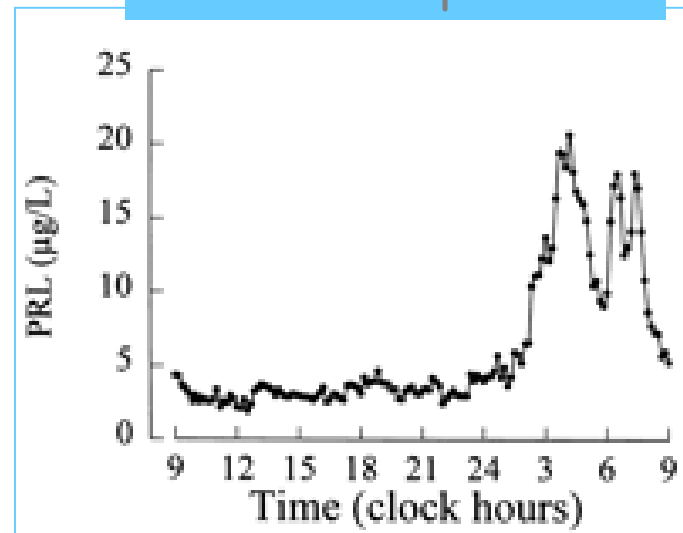
♀ < 26 ng/ml

♂ < 15 ng/ml

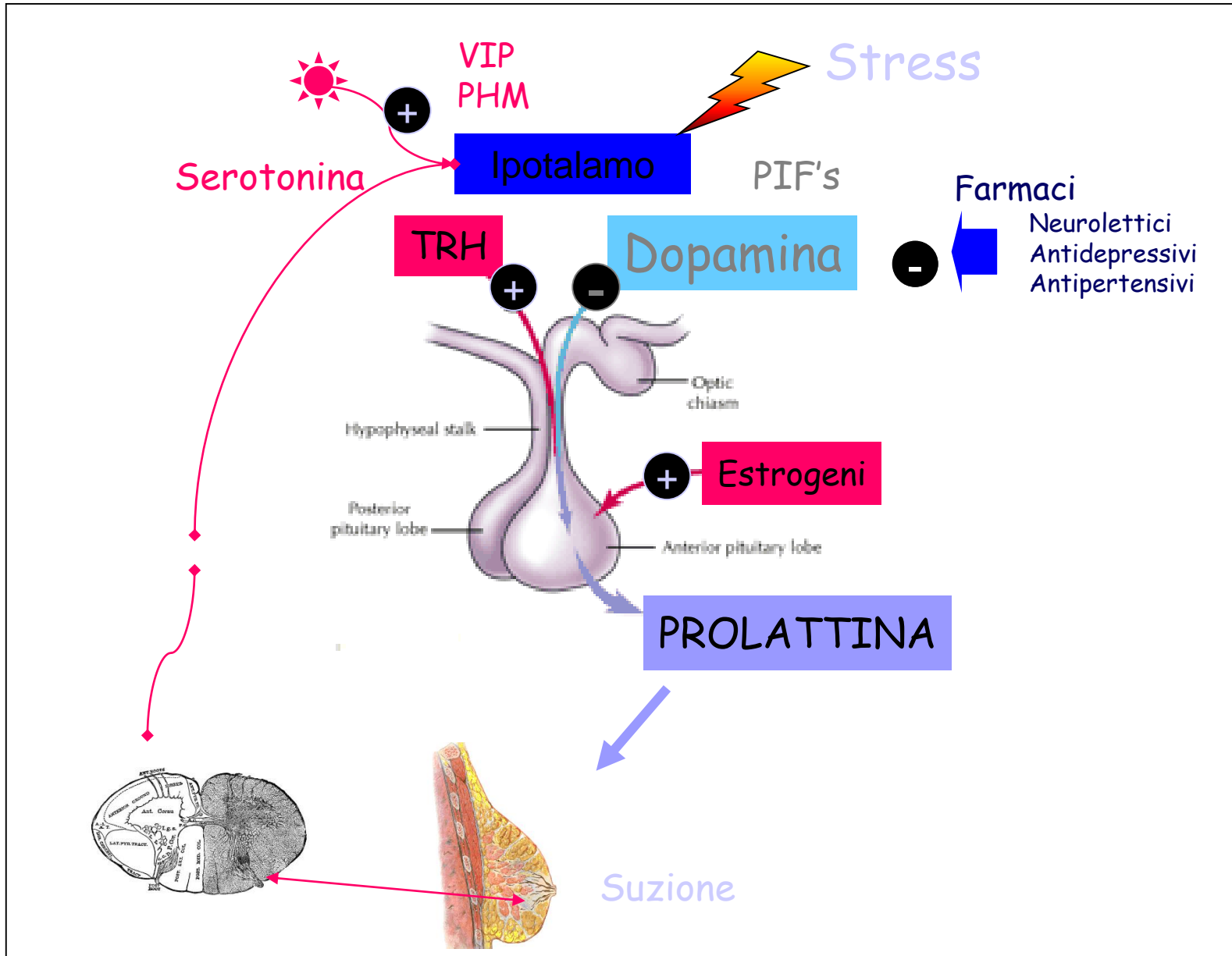
La PRL è secreta in modo pulsatile

- nel giovane adulto ci sono circa 13-14 picchi al giorno, con intervallo tra i pulsii di circa 90 min.
- Il sonno (soprattutto il sonno REM) si associa ad un aumento della secrezione pulsatile, con valori di picco nelle ultime ore del sonno prima del risveglio e successivo graduale decremento nel corso del mattino, con valore minimo intorno a mezzogiorno

Secrezione pulsatile



Regolazione della Secrezione di Prolattina



AZIONI - DOPAMINA

- Inibisce il rilascio e la sintesi di PRL
- Inibisce i processi di divisione cellulare
- Inibisce la sintesi di DNA
- Stimola il processo di autodigestione dei granuli secretori

↓ AMP ciclico

↓ calcio intracellulare

AZIONI - PROLATTINA

- Promuove lo sviluppo del tessuto mammario e la lattazione
- Stimola la sintesi delle proteine del latte dei lipidi e dei glicidi

PRL ha un'azione mitogenica sul tessuto mammario non diretto ma probabilmente mediato da IGF-1 (sistemico o locale)

In gravidanza la PRL insieme a estrogeni, progesterone, lattogeno placentare, insulina e cortisolo promuove lo sviluppo mammario

Dopo il parto la brusca caduta dei livelli di estrogeni e progesterone permette l'inizio della lattazione

PRL è necessaria al mantenimento della lattazione

AZIONI - PROLATTINA

- Favorisce la ritenzione di sodio potassio e acqua
- Potenzia gli effetti di aldosterone e ormone antidiuretico

Nell'UOMO

- I livelli di testosterone aumentano durante i picchi di PRL
- PRL aumenta il legame degli androgeni nei tessuti riproduttivi

ALTI LIVELLI DI PRL

Inibiscono il rilascio di GNRH riducendo le gonadotropine

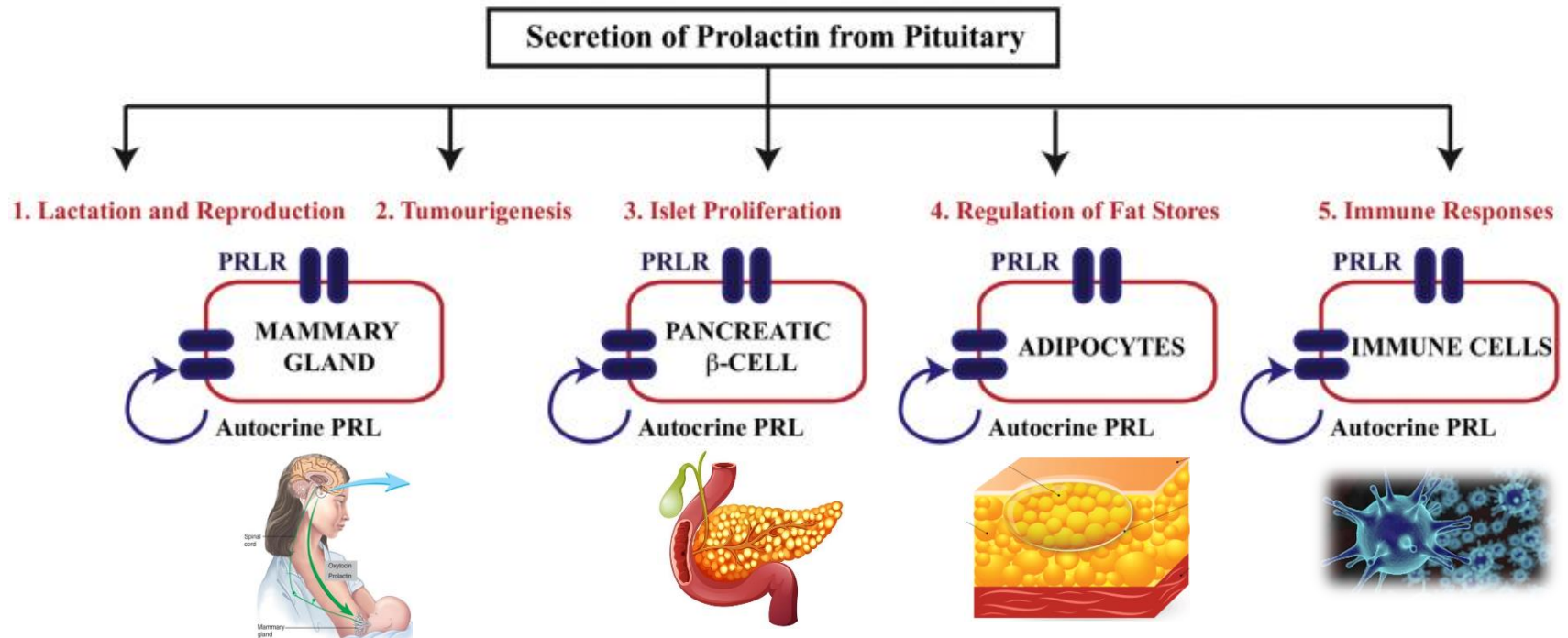
AZIONI - PROLATTINA

- E' un immunomodulatore
- Recettori per la PRL sono presenti sulle cellule immunitarie umane (linfociti B-T e monociti)
- I linfociti sintetizzano PRL suggerendo un azione paracrina -autocrina

Promuove la differenziazione eritriode e mieloide
Aumenta i recettori per l'eritropoietina

Questi effetti potrebbero spiegare l'aumento dell'eritropoiesi nelle donne gravide

PRL: hormone pleiotropico?



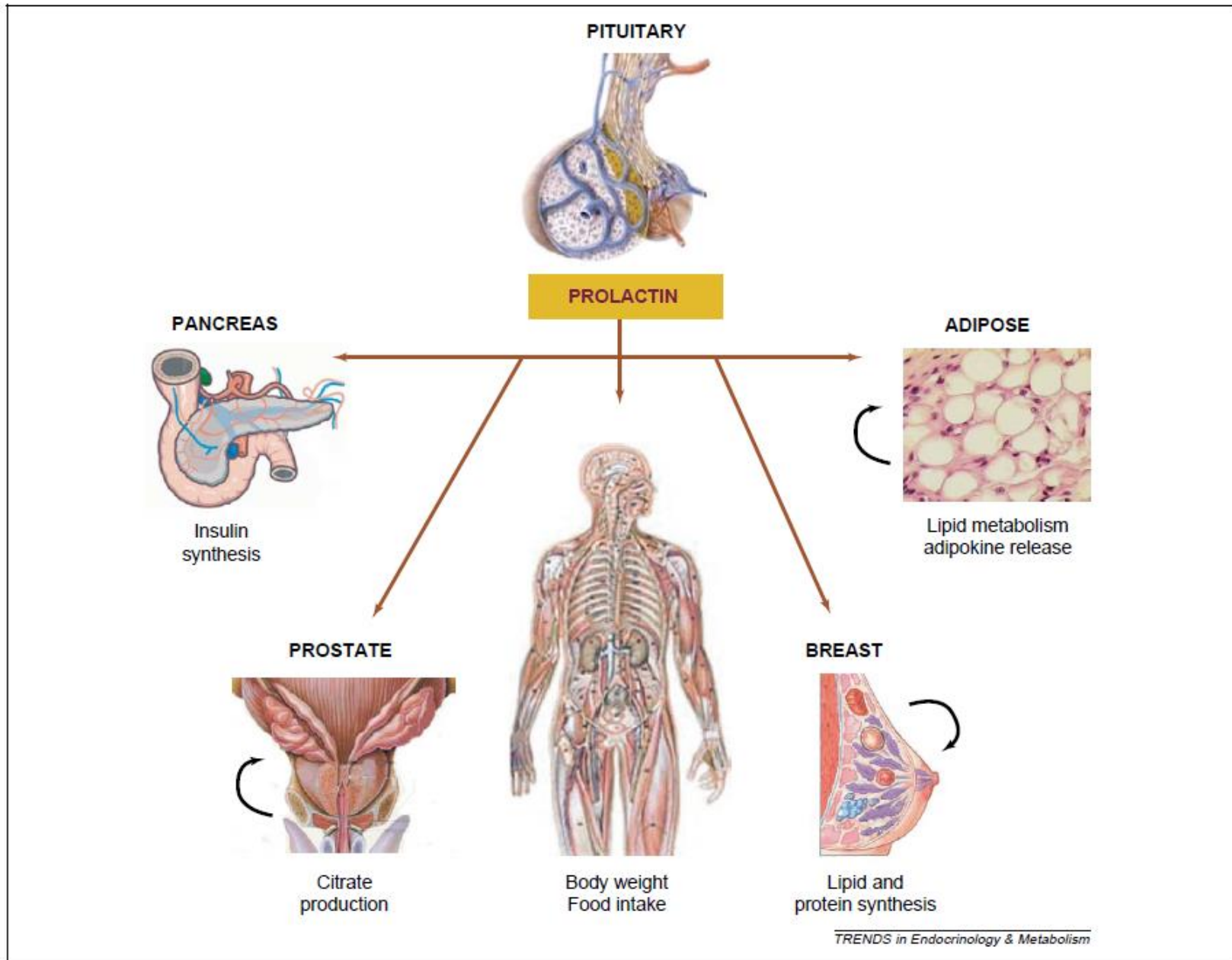


Figure 1. Metabolic actions of PRL on body composition and on four organs. In each case, the major effect(s) of PRL are indicated. Curved arrows designate human organs in which PRL also functions as an autocrine or paracrine factor.

L'iperprolattinemia a lungo termine è spesso accompagnata da aumento di peso negli esseri umani

Livelli elevati cronicamente di PRL, causato da farmaci antipsicotici o prolattinomi, porta ad un aumento del peso, che può essere migliorato mediante normalizzazione del PRL sierico

La riduzione del peso corporeo in risposta alla bromocriptina è più efficace negli uomini che nelle donne

Tuttavia, la perdita di peso non si verifica in tutti i pazienti, ed è modesta e ritardata, e non è correlata con la rapida soppressione dei livelli sierici di PRL

Attualmente, non ci sono evidenze forti per indicare che,
alle normali concentrazioni circolanti,
la PRL è un fattore importante nell'obesità umana

IPERPROLATTINEMIA

Si definisce
iperprolattinemia
un aumento persistente dei livelli
ematici di prolattina

CAUSE di IPERPROLATTINEMIA

Malattie ipofisarie

- Prolattinomi
- Adenomi GH-PRL secernenti
- NFA
- Sella vuota
- Ipofisite linfocitaria

Malattie ipolamiche

- Craniofaringioma
- Meningioma
- Disgerminoma
- Altri tumori
- Malattie infiltrative
- Vascolari
- Sezione del peduncolo ipofisario

Idiopatiche

Macroprolattinemia

Farmaci

- Fenotiazina
- Aloperidolo
- Antidepressivi Triciclici
- Metoclopramide
- Antiipertensivi ad azione centrale
- Fluoxetina

Neurogeniche

- Lesioni della parete toracica
- Stimolazione del capezzolo
- Stress fisici o emotionali

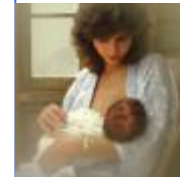
Altre

- Ipotiroidismo
- Insufficienza renale cronica
- Cirrosi
- Insufficienza surrenalica
- Gravidanza

IPERPROLATTINEMIE FISIOLOGICHE



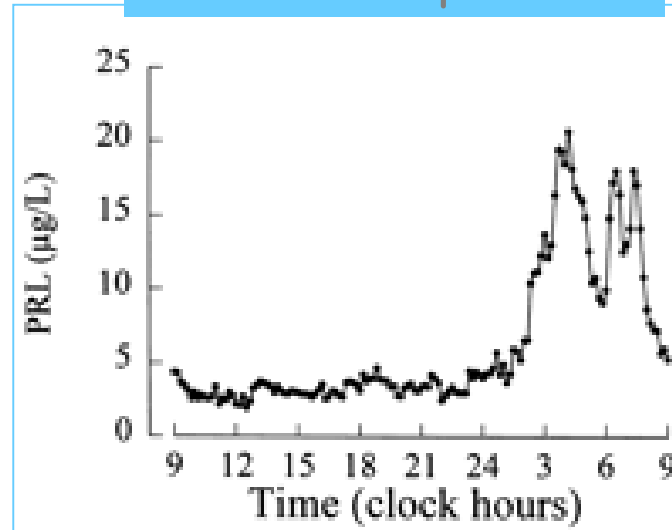
- Ⓢ Gravidanza
- Ⓢ Allattamento
- Ⓢ Stress
- Ⓢ Sonno
- Ⓢ Esercizio fisico
- Ⓢ Attività sessuale



IPERPROLATTINEMIE FISIOLOGICHE

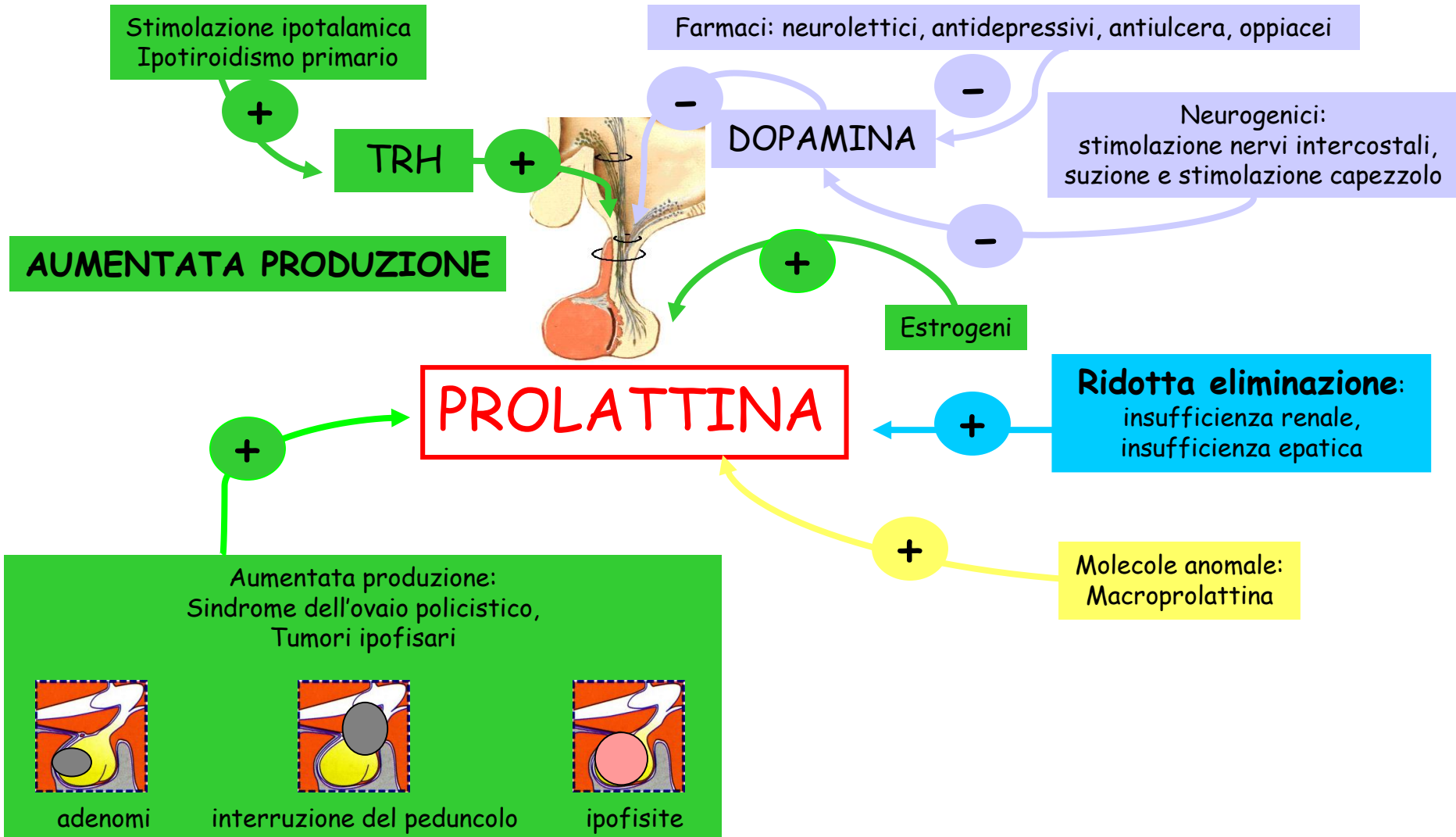
@ Sonno

Secrezione pulsatile



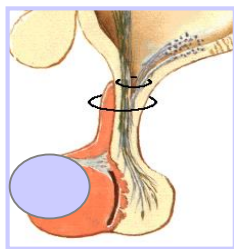
CAUSE DI IPERPROLATTINEMIA

RIDUZIONE
INIBIZIONE
DOPAMINERGICA



PROLATTINOMA

≈ 50% delle cause organiche di iperprolattinemia



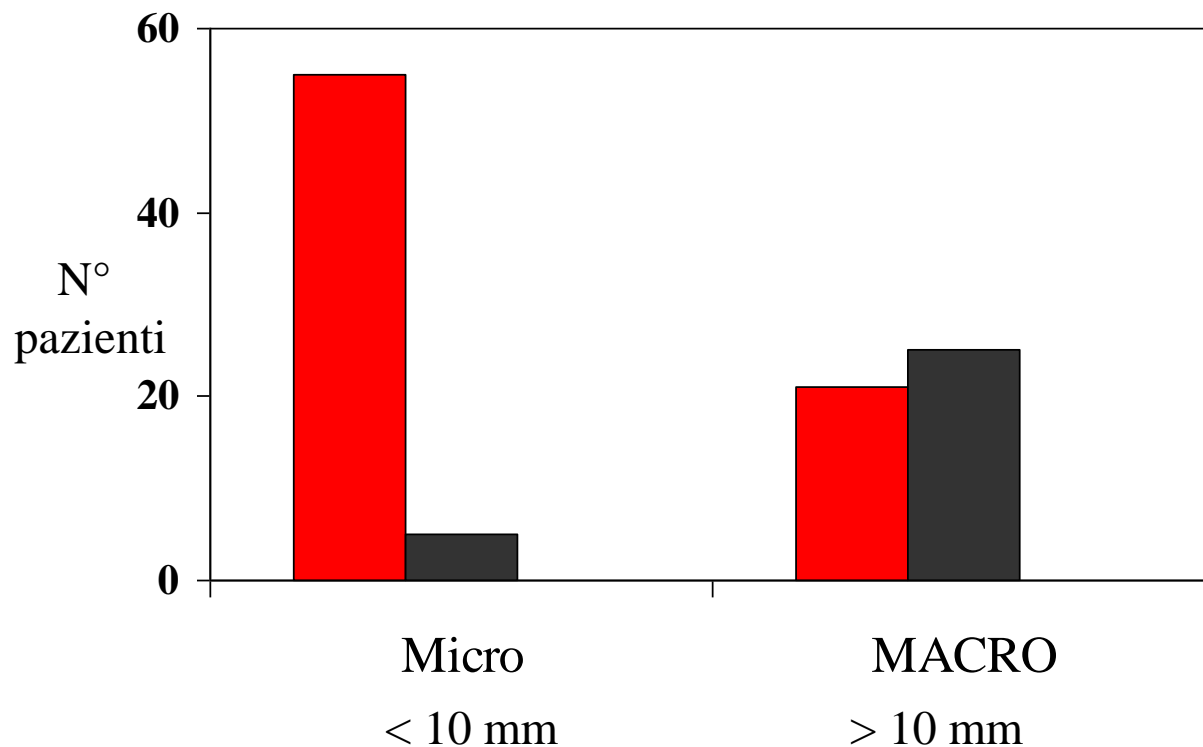
Rapporto F:M ~ 2.5:1

20:1 Microadenomi

1:1 Macroadenomi

■ Femmine

■ Maschi



Età alla diagnosi:

♀ 28 ± 1 anni (16-66)

♂ 42 ± 2 anni (17-73)

ADENOMA IPOFISARIO PRL SECERNENTE- PATOGENESI

ALTERAZIONI GENETICHE

- **Mutazioni del gene MEN-1** nelle forme familiari

⇒ perdita di espressione di menina

- **Pituitary Tumor Transforming Gene (PTTG)**

espressione aumentata del PTTG ⇒ perdita del controllo della divisione cellulare
l'espressione è aumentata nei tumori che invadono il seno sfenoidale

PTTG è stimolato dagli estrogeni

- **Fibroblast growth factor-4 (FGF-4)**

FGF-4 è presente in un terzo dei prolattinomi

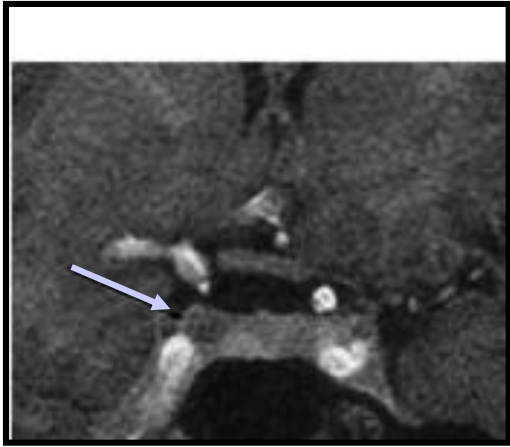
Aumenta secrezione di PRL e induce angiogenesi tumorale

Una forma troncata del recettore è stata identificata negli adenomi ipofisari umani

Classificazione dei prolattinomi in base al grado di aggressività

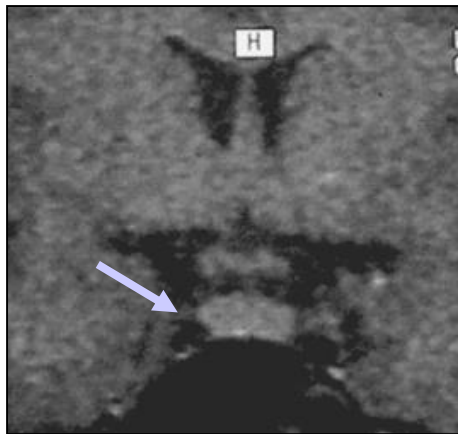
- **Microprolattinoma**
(tumore ipofisario <10 mm di diametro associato con iperprolattinemia sintomatica)
- **Macroprolattinoma**
(tumore ipofisario >10 mm di diametro associato a livelli di PRL > 200 ng/ml)
- **Prolattinoma invasivo**
(con invasione nel seno cavernoso)
- **Prolattinoma aggressivo**
(definito come invasivo e resistente ai Dopamino Agonisti)
- **Prolattinoma metastatico**

PRL omi

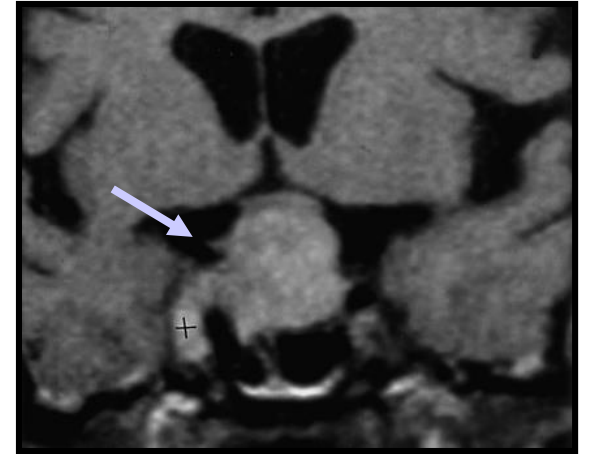


microadenoma

PRL < 100 ng/ml



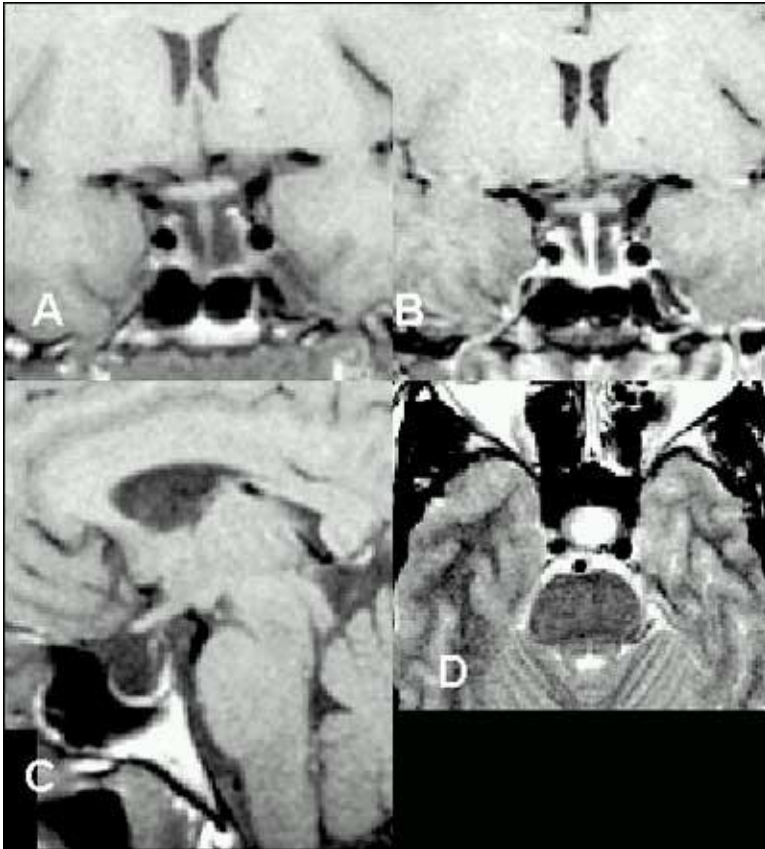
normale



MACROadenoma

PRL > 250 ng/ml

CAUSE DI IPERPROLATTINEMIA



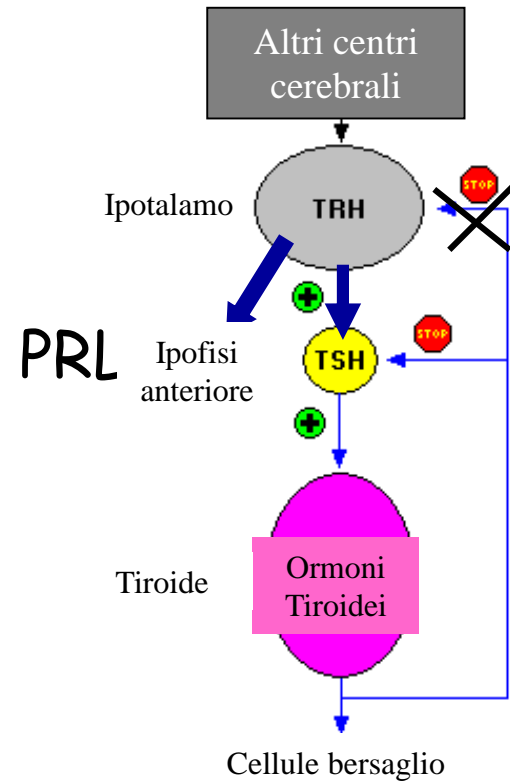
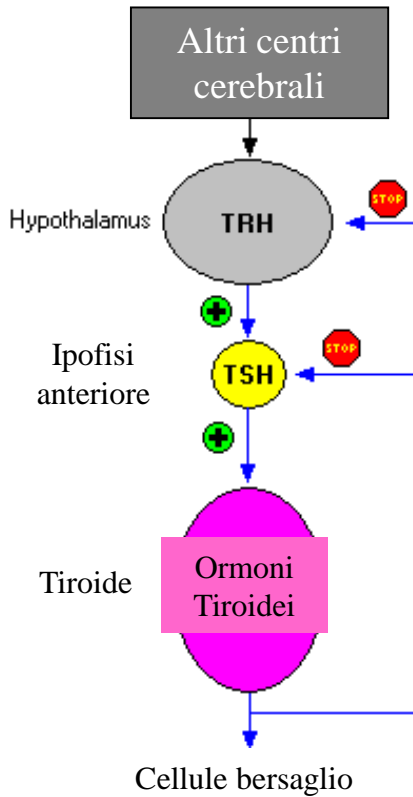
Sella vuota



normale

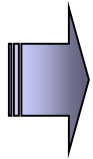
CAUSE DI IPERPROLATTINEMIA

IPOTIROIDISMO PRIMARIO



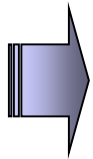
IPERPROLATTINEMIE

DIAGNOSI



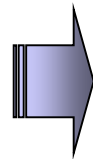
Esclusione cause fisiologiche, farmacologiche o secondarie

- Dati anamnestici ed obiettivi
- Eventuale test di gravidanza
- FT4, TSH, funzione epatica e renale



Conferma biochimica dell'iperprolattinemia

- Prelievo random
- Prelievi seriati a distanza di 20 minuti



Determinazione della macroprolattinemia

IPERPROLATTINEMIE



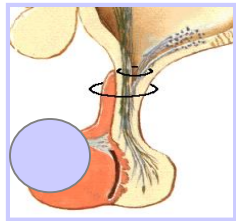
PRINCIPALI MANIFESTAZIONI CLINICHE

Donna in età fertile

- Disturbi del ciclo mestruale (75-100%)
- Infertilità (22-54%)
- Galattorrea (20-80%)
- Incremento ponderale (0-93%)



Polimenorrea (PRL 30-50 ng/dl)
Oligomenorrea (PRL 51-75 ng/dl)
Amenorrea (PRL >100 ng/dl)



- Cefalea *
- Disturbi visivi *
- Segni di ipopituitarismo *

* sintomi dovuti ad effetto massa ipofisaria

IPERPROLATTINEMIE

PRINCIPALI MANIFESTAZIONI CLINICHE

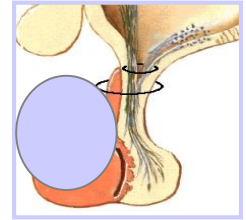


Donna in menopausa

- Cefalea *
- Disturbi visivi *
- Segni di ipopituitarismo *

- Galattorrea (rara)

- * sintomi dovuti ad effetto massa ipofisaria

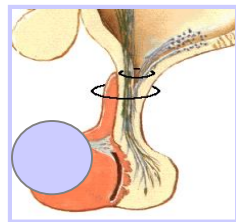


IPERPROLATTINEMIE

PRINCIPALI MANIFESTAZIONI CLINICHE

Maschi

- Impotenza (80-100%)
- Riduzione della libido (78-88%)
- Infertilità (19%)
- Ginecomastia (0-12%)
- Galattorrea (0-30%)



- Cefalea *
- Disturbi visivi *
- Segni di ipopituitarismo *

* sintomi dovuti ad effetto massa ipofisaria