

Prolattina, farmaci e sella vuota!

Paola, 52 anni si presenta all' ambulatorio di endocrinologia, per (finalmente?) un approfondimento diagnostico-terapeutico.

La raccolta dei dati anamnestici risulta da subito particolarmente complicata: non solo la Paziente ha scarsissima documentazione, ma ha anche difficoltà a ricordare con precisione gli eventi passati (e del resto, per sua stessa ammissione, è sempre stata molto riluttante a "frequentare i medici").

Dopo la nascita del primo figlio (parto cesareo) a 35 anni, la Paziente riferisce un periodo imprecisato di amenorrea con rilievo di iperprolattinemia (non ha allattato, non ha effettuato imaging). Trattata empiricamente con dopaminergico (bromocriptina) a 40 anni ha avviato e portato a termine una seconda gravidanza. Alcuni mesi dopo il parto (anche questa volta non ha allattato) le mestruazioni sono ricomparse, anche se irregolari (oligomenorrea). Nessuna documentazione è in possesso della paziente, ma viene riferito che in occasione di periodici controlli la prolattina è sempre risultata moderatamente elevata. Nessun ulteriore accertamento è stato effettuato e non è stata prescritta alcuna terapia.

All' età di 45 anni amenorrea, attribuita a menopausa

Da un paio di anni attua terapia psichiatrica (clomipramina, zolpidem tartrato, amisulpride). Assume inoltre, da tempo imprecisato, levotiroxina (25 mcg/die) oltre a colecalciferolo e calcio carbonato per osteopenia.

All' esame obiettivo, nulla di particolare se non un moderato sovrappeso (BMI 27, waist 92 cm). Galattorrea bilaterale alla spremitura del capezzolo. Riferisce di essere sempre stata "magrolina", ma di essere significativamente aumentata di peso come conseguenza della terapia psichiatrica, non tanto, a suo dire, per la variazione delle abitudini alimentari, quanto per avere ridotto l'attività fisica.

Un prelievo basale, prodotto dalla Paziente, mostra iperprolattinemia (177 ng/ml), con gonadotropine (LH 0.4 mIU/ml, FSH 4.9 mIU/ml) ed estradiolo (14 pg/ml) ridotti, ipotiroidismo centrale (FT4 0.6 nd/dL, TSH 1 mUI/mL).

Una RMN della regione ipotalamo-ipofisaria evidenzia un quadro di sella vuota

Come procedere?

1. *sospendere immediatamente gli psicofarmaci e procedere ad una valutazione completa della funzione ipofisaria*
2. *Introdurre dopaminergico (cabergolina) per ridurre l'iperprolattinemia e procedere ad una valutazione completa della funzione ipofisaria*
3. *procedere ad una valutazione completa della funzione ipofisaria senza modificare la terapia*
4. *contattare lo psichiatra per concordare eventuali modifiche della terapia (amisulpride!) prima di procedere ad approfondimento diagnostico*

La risposta esatta è la n4

Contattare lo psichiatra per concordare eventuali modifiche della terapia (amisulpride!) prima di procedere ad approfondimento diagnostico

Perché?

Nella vita reale la situazione descritta non è così infrequente: capita di dover approcciare tardivamente una serie di problemi clinici per i quali in precedenza non è stato attuato un iter diagnostico appropriato.

Al momento attuale la Signora Paola presenta un ipopituitarismo documentato a carico dell'asse tiroideo e di quello gonadico (in gran parte però dovuto all'iperprolattinemia). Asse surrenalico e GH/IGF-I non sono mai stati indagati. Alla base del problema vi è verosimilmente una sindrome della sella vuota (1). Con sella vuota primaria (PES) si intende un quadro radiologico caratterizzato da erniazione dello spazio subaracnoideo nella sella, spesso associato ad appiattimento dell'ipofisi. Generalmente si ritiene che si tratti di un reperto neuroradiologico accidentale, del tutto asintomatico, ma analisi più approfondite della letteratura evidenziano come la presenza di alterazioni funzionali endocrine in pazienti con riscontro occasionale di PES (e quindi asintomatici per ipopituitarismo) possa raggiungere quote significative, anche del 50% (2). Iperprolattinemia e deficit di GH rappresentano le anomalie endocrine più comuni (3), ma il quadro endocrino può essere estremamente variabile (2).

È necessario, pertanto, che la Signora Paola proceda ad una valutazione allargata della funzione ipofisaria, che comprenda anche l'asse corticosurrenalico e quello GH/IGF-I. La situazione però è resa più complessa dalla presenza di marcata iperprolattinemia, legata non solo potenzialmente alla PES, ma anche e soprattutto ai farmaci neurolettici ed in particolare alla amisulpride.

Procedere ad una valutazione completa della funzione ipofisaria in condizioni di persistente iperprolattinemia (risposta n 3) non sembra essere opportuno. Le conoscenze sulle azioni extragonadiche della prolattina sono aumentate, in anni recenti (4). In particolare, a livello surrenalico la prolattina stimola la secrezione di androgeni (DHEAS), del cortisolo e dell'aldosterone, aumenta la secrezione di ACTH, induce ipertrofia surrenalica, la produzione di cortisolo ed il deposito di esteri del colesterolo (4).

Ugualmente inappropriata è la sospensione improvvisa dei farmaci antipsicotici, per il rischio di esacerbazione o recidiva delle manifestazioni psichiatriche (risposta n 1). Anche solo la riduzione del dosaggio può comportare una ridotta efficacia della terapia neurolettica, senza peraltro avere la certezza di ridurre l'iperprolattinemia, non sempre correlata alla dose dello psicofarmaco (4,5). Anche l'introduzione di farmaci dopaminergici (cabergolina) pone possibili problemi sulla gestione della patologia psichiatrica (5), risposta numero 2. L'analisi della letteratura mostra dati incoraggianti per quanto riguarda l'utilizzo dell'aripirazolo, parziale agonista D2R, in terapia adiuvante, anche se preoccupano la possibile minor efficacia della terapia e l'incremento degli effetti collaterali in polifarmacologia (5).

Quindi, non rimane che attivare una stretta collaborazione con lo specialista psichiatra (risposta numero 4), come sottolineato da Chiloire et al (1): *"a multidisciplinary approach, with the integration of endocrine, neurologic and ophthalmologic expertise, is strongly advocated and recommended for a properly diagnosis, management, treatment and follow-up of PES syndrome and all of the related abnormalities"*.

Bibliografia di riferimento

1. Chiloiro S, Giampietro A, Bianchi A, Tartaglione T, Capobianco A, Anile C, De Marinis L. Primary empty sella: a comprehensive review. *European Journal of Endocrinology* 177, R275–R285, 2017
2. Auer MK, Stieg MR, Crispin A, Sievers C, Stalla GK, Kopczak A. Primary Empty Sella Syndrome and the prevalence of Hormonal Dysregulation: A Systematic Review. *Dtsch Arztebl Int*; 115: 99–105. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0099 2018
3. Gasperi M, Aimaretti G, Cecconi E, Colao A, Di Somma C, Cannavò S, Baffoni C, Cosottini M, Curtò L, Trimarchi F, Lombardi G, Grasso L, Ghigo E, Martino E. Impairment of GH secretion in adults with primary empty sella. *J Endocrinol Invest*, 25: 329-333, 2002
4. Samperi I, Lithgow K, Karavitaki N. Hyperprolactinaemia. *J. Clin. Med.*, 8, 2203; doi:10.3390/jcm8122203, 2019
1. Grigg J, Worsley R, Thew C, Gurvich C, Thomas N, Kulkarni J. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: Synthesis of world-wide guidelines and integrated recommendations for assessment, management, and future research. *Psychopharmacology* 234, 3279–3297, 2017

Prof Maurizio Gasperi
Cattedra di endocrinologia Università del Molise
maugasperi@gmail.com