

# La sindrome della galattorrea-amenorrea e il prolattinoma

#### Roberto Toni

Centro Interdipartimentale di Morfometria, Biometria e Composizione Corporea, Università degli Studi di Parma,
Department of Medicine, Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism,
Tufts Medical Center - Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA

La prima descrizione di emissione di latte dalla mammella femminile, non associata a gravidanza, si deve a Ippocrate di Kos che, negli Aforismi (V secolo A.C), sottolineò la costanza della galattorrea non gravidica con l'amenorrea; egli avanzò anche l'idea di stimolare meccanicamente la mammella per ridurre il flusso mestruale (Figura 1A,B). Nel XVI secolo gemizio lattescente e mancanza di cicli al di fuori del puerpuerio afflissero la regina Maria I d'Inghilterra (Maria Tudor, figlia di Enrico VIIII, poi ripudiata dal padre) che, dall'età di 19 anni, soffrì di amenorrea e, in almeno due occasioni di presunta gravidanza, manifestò galattorrea, sempre associata a cefalea e disturbi visivi ingravescenti: morì pressoché cieca a 42 anni (1) (Figura 1C,D). Tuttavia, solo nel 1928-29, un medico alsaziano, P. Stricker, e un veterinario svizzero, F. Grueter, lavorando all'Università di Strasburgo nel laboratorio di A. Bouin (inventore del fissativo di Bouin per la conservazione di organi e tessuti e scopritore della funzione endocrina delle cellule di Leydig, nel 1903-1905), riportarono che l'iniezione di estratti anteroipofisari in coniglie sessualmente mature induceva lattazione mammaria, da loro ritenuta dipendente da una principio latto-

genico differente dalle gonadotropine (2). Benché Stricker e Grueter non abbiano pubblicato mai più nulla su tale aspetto, esso fornì le basi a O. Riddle e R.W. Bates per mettere a punto, nel 1933, il primo saggio di bioattività per un principio lattogenico da loro isolato, la prolattina (3) (PRL, la cui struttura chimica sarà identificata solo nel 1969 da C.H. Li), già definita galectina, lattogeno, mammotropina e luteotropina per la capacità, solo in alcuni roditori, di indurre secrezione di progesterone dal corpo luteo. Con questo saggio la presenza di PRL veniva provata in base all'accumulo di una secreto olocrino lattescente all'interno di una borsa esofagea (sacco o gozzo dell'ingluvie) del colombo e piccione che, in entrambi i sessi, si riempie alla schiusa delle uova con un conglomerato di cellule epiteliali mucose ricche di lipidi, descritto nel 1859 da Claude Bernard (Figura 1E) (4). Poco dopo, nel 1934, Hans Selye, il padre del concetto di "stress", mostrò che la stimolazione mammaria induceva rilascio di PRL attraverso un riflesso neurale (Figura 1F,G) (5) che oggi sappiamo attivarsi a seguito di numerose condizioni (iniezione, chirurgia/endoscopia, stati emozionali), seguendo vie interocettive spinoreticolari e limbiche dirette all'ipotalamo periventricolare (6). Per altro verso, già negli anni '30 Riddle e Bates avevano osservato che la PRL inibiva la funzione gonadica in uccelli e roditori, ma solo verso la fine del XX secolo diventerà chiaro che, anche nell'uomo, la stimolazione mammaria blocca la secrezione ipofisaria gonadotropa sia per riflesso neurale che per azione diretta della PRL sull'ipofisi anteriore, dimostrando che l'antica idea ippocratica di "coppettare" i capezzoli (ossia applicarvi "ventose") per bloccare il flusso mestruale aveva fondamento anatomo-funzionale (6). La relazione tra galattorrea, amenorrea e inibizione gonadotropa non puerpuerale fu provata clinicamente tra il 1953 e il 1954. Nel 1953 un gruppo argentino (J.C. Ahumada, J. Argonz, E.B. Del Castillo) che nel 1932 aveva descritto 1 caso di tale tipo (7), pubblicò 4 ulteriori pazienti, nelle quali non furono evidenziate lesioni sellari (Figura 1H). Similmente, nel 1954 Fuller Albright e il suo gruppo pubblicarono i casi di 15 pazienti con un quadro simile a quello degli argentini delle quali, tuttavia, 8 con una massa sellare che, in 3 casi, si dimostrò un adenoma ipofisario

# no Sguardo alla Storia

cromofobo (Figura 11). Entrambi i | nel 1972, con la disponibilità di un | di 17 anni con un adenoma ipofigruppi conclusero che il quadro | radioimmunoassay per la PRL | sario cromofobo che, anche in clinico dipendeva da una condizio- umana, H. Freisen e coll. dimostra- vitro, secerneva PRL, confermando ne di iperPRLemia. Effettivamente, rano iperPRLemia in una paziente l'esistenza del PRLoma (Figura 1L).

39. Si mulier quæ nec prægnans est nec peperit, lac habeat, ei menstrua defecerunt.

Se una donna che non è né gravida né puerpuera ha latte nelle mammelle. le sue mestruazioni sono ostruite.

50. Mulieri menstrua si velis cohibere. cucurbitam quam maximam ad mammas appone.

Se si desidera bloccare mestruazioni si applichi una grande coppa alle mammelle.



#### (JCEM 13:79, 1953)

A SYNDROME CHARACTERIZED BY ESTROGENIC INSUFFICIENCY, GALACTORRHEA AND DE-CREASED URINARY GONADOTROPIN\*

J. ARGONZ, M.D.† AND E. B. DEL CASTILLO, M.D.‡ From the Service of Endocrine Diseases of the Rivadasia Hospital (Ward 16),
Buenos Aires, Argentina

The Journal of 265 CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM

VOLUME 14

MARCH, 1954

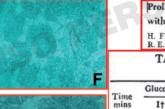
NUMBER 3

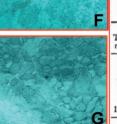
SYNDROME CHARACTERIZED BY GALACTORRHEA, AMENORRHEA AND LOW URINARY FSH: COM-PARISON WITH ACROMEGALY AND NORMAL LACTATION\*

ANNE P. FORBES, M.D., PHILIP H. HENNEMAN, M.D., ‡ GRACE C. GRISWOLD AND FULLER ALBRIGHT, M.D.

The Department of Medicine, Harvard Medical School and the Medical Service of the Massachusetts General Hospital, Boston, Mass.







Prolactin Synthesis and Secretion in a Patient with the Forbes Albright Syndrome H. FRIESEN, B. R. WEBSTER,\* P. HWANG, H. GUYDA, R. E. MUNRO,\* AND L. READ\*

TABLE 2. Serum HPr and HGH during insulin hyoglycemia

Time mins	Glucose (mg %)		HPr (ng/ml)		HGH (ng/ml)	
	I†	11.	I	II	I	II
0	84	81	1800	1900	<1.5	<1.0
15	51	61	1800	2100	<1.5	<1.0
30	39	50	1500	2200	<1.5	<1.0
45	56	62	1500	1100	<1.5	3.0
60	70	72	1700	1900	<1.5	4.0
90	03	76	1800	1700	<1.5	<1.0
120	85	76	1600	2000	<1.5	<1.0
/ICEM				24.402 40721		

† 1st test. \* 2nd test 6 months later-1 week b

Figura 1 - A, B) Aforismi di Ippocrate - versione latina, XVI sec., Biblioteca del Museo (MAFS) e Dipartimento di Anatomia Umana, Farmacologia e Scienze Medico Forensi dell'Università di Parma (sito web: www.anfamedmuseo.unipr.it). C) Ritratto di Maria Tudor all'età di 28 anni (National Gallery, Londra). D) Maria Tudor all'età di 42 anni, poco prima della morte (Museo del Prado, Madrid). Si notino le modificazioni somatiche al volto, con riduzione del pannicolo adiposo sottocutaneo e prominenza di fronte, arcata sopracigliare, zigomi, mento. Oltre a sintomi compressivi chiasmatici, tipici del macroadenoma ipofisario e segni di iperPRLemia (galattorrea, amenorrea, infertilità), presentava timbro vocale grave (paragonato a quello di un uomo) e depressione, tutti aspetti compatibili con ipersecrezione subclinica di GH, come in casi di macroadenoma eosinofilo somatomammotropo (c.d. acromegalia "fugace", descritta da P. Bailey e H. Cushing nel 1928). E) Agglomerato di "latte di piccione", come quello ottenuto nel saggio per la bioattività della PRL, costituito (inserto) da cellule epiteliali ricche in vescicole lipidiche [Dulzetto F, Boll Zool 3: 45, 1932]. F) Esperimenti di H. Selye, 1934. Ghiandola mammaria di ratto atrofica dopo 8 giorni di privazione dal succhiamento. G) Ghiandola mammaria ipertrofica durante il succhiamento, pur in presenza di sezione dei dotti galattofori. Selye concluse che il fenomeno era dovuto all'integrità della connessione nervosa. H-L) Pubblicazioni sulla sindrome della galattorrea-amenorrea. Mentre gli argentini suggerirono un'iperfunzione eosinofila (come nell'iperplasia lattotropa) e/o un'alterazione ipotalamica (come nell'interferenza del tono inibitorio dopaminergico), gli americani conclusero per un adenoma lattotropo (macro/microPRLoma).

## no Sguardo alla Storia

Una variante rara della sindrome della galattorrea-amenorrea (verosimilmente non da PRLoma) fu descritta nel XIX secolo dall'austriaco J.B. Chiari (1855) e dal tedesco R. Frommel (1882), in giovani puerpuere con atrofia di utero e ovaie, acquisendo l'eponimo di sindrome di Chiari-Frommel (8, 9). Per quanto attiene la mammella maschile il più antico riferimento alla galattorrea è di memoria

biblica, ritrovandosi sia in una versione del *Genesi* che del *Talmud* (II secolo A.C. - 500 D.C), entrambi influenzati dalla medicina sumera e babilonese precedente al V secolo A.C e anche Aristotele, nel suo *Historia Animalium* (III secolo A.C.) menziona questa condizione (*Figura 2A-C*). Clinicamente la prima osservazione certa di galattorrea, ginecomastia, testicoli ipoplasici e disturbi visivi si deve al

תנו רבנן מעשה באחד שמתה אשתו והניחה בן לינק ולא היה לו שכר מניקה

tedesco O. Roth (1918) in un paziente acromegalico (10); l'analisi del secreto mammario mostrò grassi e caseina, tipici del latte umano. Nel 1956, invece, fu pubblicato il caso di un giovane uomo (26 anni) con galattorrea, ginecomastia, assenza di *libido*, adenoma ipofisario e ridotta bioattività della PRL (*Figura 2D-F*) (11) che potrebbe rappresentare il primo misconosciuto esempio di macro- PRLemia.

Said R. Judan: On one occasion he went round to all the wet nurses but could not find one for Esther, whereupon he himself suckled her. R. Berekiah and R. Abbahu in R. Eleazarf's name said: Milk came to him and he suckled her. 2 When R. Abbahu taught this publicly, the congregation laughed. Said he to them: Yet is it not a Mishnah? 3 R. Simeon b. Eleazar said: The milk of a male is clean

(Midrash Rabbah

Genesis 30:8)

ליתן ונעשה לו נס ונפתחו לו דדין כשני דדי אשה והניק את בנו.
אמר רב יוסף בא וראה כמה גדול אדם זה שנעשה לו נס כזה אמר לו אביי
אדרבה כמה גרוע אדם זה שנשתנו לו סדרי בראשית
אמר רב יהודה בא וראה כמה קשים מזונותיו של אדם שנשתנו עליו סדרי
אמר רב יהודה בא וראה כמה קשים מזונותיו של אדם שנשתנו עליו סדרי
בראשית אמר רב נחמן תדע דמתרחיש ניסא ולא אברו מזוני
Our Rabbis taught: It once happened that a man's wife died and left behind a nursing child, and the man could not afford to pay a wet-nurse. A miracle happened to him and his breasts opened like a woman's breasts and he nursed his son.
R. Yosef said, "Come and see how great was this man, that such a miracle was performed on his account!"
Abayye said to him, "Just the opposite: how terrible was this man, that his body was changed!"
R. Yehudah said, "Come and see how difficult it is to attain food for a person -- so much so that his body was changed!
R. Nahman said: Know that miracles do occur, but food is not simply created.

As a general rule, milk is not found in the male of man or of any other animal, though from time to time it has been found in a male [...]

Such occurrences, however, are regarded as supernatural and fraught with omen as to futurity [...]

With some men, after puberty, milk can be produced by squeezing the breasts [...]

Aristotle, Historia Animalium 3, 10, 13r-13v.

Prolactin.

1.U./Gm.

fraction (mg.)

250

275

-*13v.* C

**Figura 2** - Frammenti del A) *Genesi*, B) *Talmud* babilonese (Shabbath 53b) e C) *Historia Animalium*, relativi alla galattorrea nel maschio, considerata un'anomalia. D) Paziente di McCullagh et al., (1956). Si noti la spiccata ginecomastia. E) Radiografia cranica dello stesso soggetto, che mostra una massa nella regione sellare (asterisco) con sua estensione soprasellare. F) Risultati del test per la bioattività della PRL, su 3 campioni di urine delle 24 ore del paziente. Il test fu eseguito nel laboratorio di Bates e mostrò una netta riduzione della bioattività rispetto al controllo.

No. 3

No. 4

No. 5

Patient J B C

## no Sguardo alla Storia

#### **Bibliografia**

- Medvei VC. The illness and death of Mary Tudor. J Royal Soc Med 80: 766, 1987.
- Stricker P, Grueter F. Action de lobe antérieur de l'hypophyse sur la montée laiteuse. C R Seances Soc Biol Fil 99: 1978, 1928.
- 3. Riddle O, Bates WR, Dykshorn WS. The preparation, identification and assay of prolactin a hormone of the anterior pituitary. Am J Physiol 105: 191, 1933.
- 4. Bernard C. Leçons sur les propriétés physiologiques et les altérations pathologiques des liquides de l'organisme. Baillière, Paris, 1859, vol 2, lez X.
- 5. Selye H. On the nervous control of lactation. Am J Physiol 107: 535, 1934.
- 6. Toni R. The neuroendocrine system: organization and homeostatic role. J Endocrinol Invest 27 (Suppl to n. 6): 35, 2004.
- 7. Ahumada JC, Del Castillo EB. Amenorrea y galactorrea. Bol Soc Obst y Ginec 11: 64, 1932.
- 8. Chiari JB, Braun C, Spaeth J. Klin

- Geburtsh Gynaek. Ferdinand Enke, Erlangen, 1855, p.371.
- 9. Frommel R. Ueber puerperale atrophie des uterus. Z Geburtsh Gynaek 7: 305, 1882.
- 10. Roth O. Auftreten von Milchsekretion bei einem an Akromegalie leidenden Patienten. Berl klin Wochenschr 55: 305, 1918.
- 11. McCullagh EP, Alivisatos JG, Schaffenburg CA. Pituitary tumor with gynecomastia and lactation: case report. J Clin Endocrinol Metab 16: 397, 1956.

