l'Endocrinologo
ottobre Vol. 12, n° 5

Uno Sguardo alla Storia

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 lattogenico 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

©2011, Editrice Kurtis

cromofobo *(Figura 1I)*. Entrambi i gruppi conclusero che il quadro clinico dipendeva da una condizione di iperPRLemia. Effettivamente, nel 1972, con la disponibilità di un *radioimmunoassay* per la PRL umana, H. Freisen e coll. dimostrarono iperPRLemia in una paziente di 17 anni con un adenoma ipofisario cromofobo che, anche *in vitro*, secerneva PRL, confermando l'esistenza del PRLoma *(Figura 1L)*.

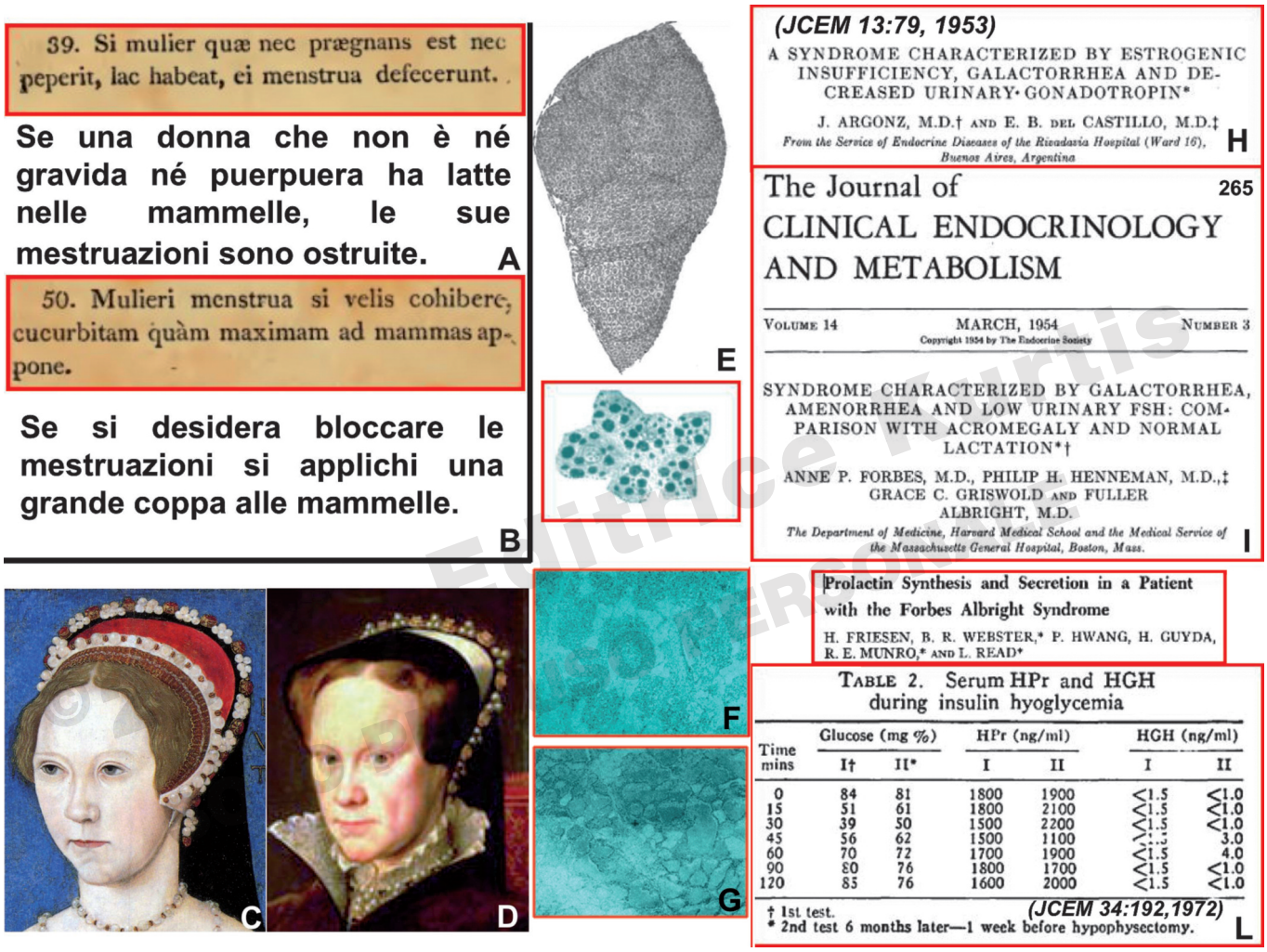

Figura 1 - A, B) *Aforismi* di Ippocrate - versione latina, XVI sec., Biblioteca del Museo (MAFS) e Dipartimento di Anatomia Umana, Farmacologia e Scienze Medico Forensi dell'Università di Parma (sito web: www.anfamedmuseo.unipr.it). C) Ritratto di Maria Tudor all'età di 28 anni (National Gallery, Londra). 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).

© 2012 Pensiero Scientifico Editore

Uno 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 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.

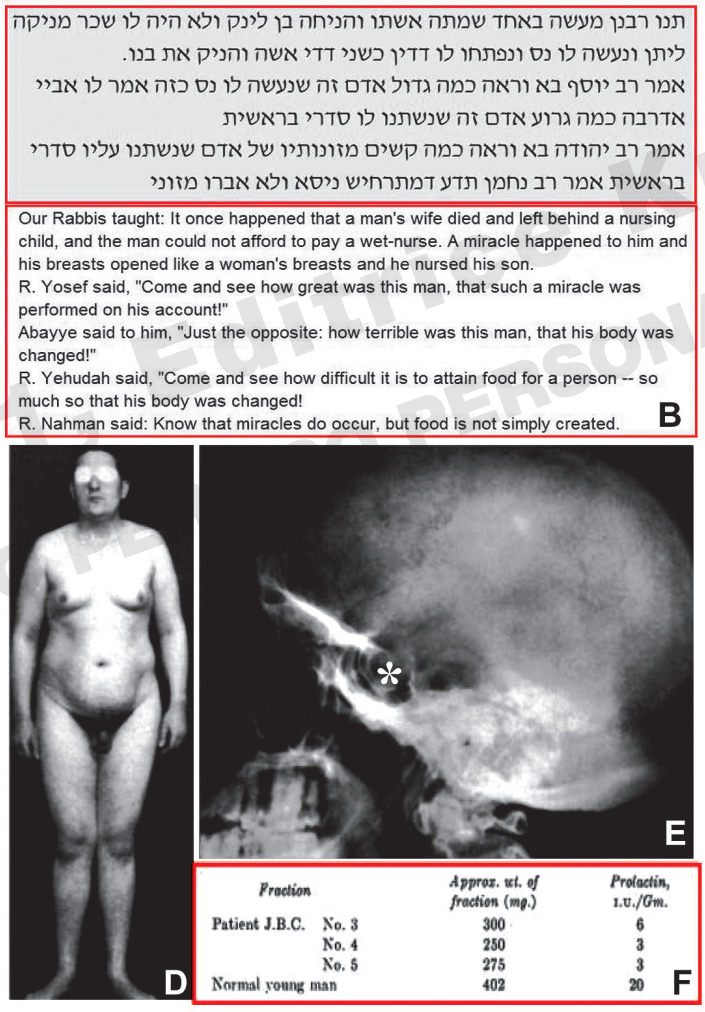

Figura 2 - Frammenti del A) *Genesi*, B) *Talmud* babilonese (Shabbath 53b) e C) *Historia Animalium*, relativi alla galattorrea nel maschio, considerata un'anomalia. D) Paziente di McCullagh et al., (1956). Si noti la spiccata ginecomastia. E) Radiografia cranica dello stesso soggetto, che mostra una 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.

© 2011 Edizioni Kurtis SOLO PER USO PERSONALE

Uno Sguardo alla Storia

Bibliografia

1. Medvei VC. The illness and death of Mary Tudor. J Royal Soc Med 80: 766, 1987.
2. 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.

©2011, Editrice Kurtis
SOLO PER USO PERSONALE