

PATRIZIA ADELASCO (*)

REGOLAZIONE CENTRALE DELLA SECREZIONE DI PROLATTINA E DIFETTI DOPAMINERGICI NEGLI STATI IPERPROLATTINEMICI

INTRODUZIONE

La Prolattina (PRL), ormone secreto dalla adenoipofisi, esercita la sua azione fisiologica soprattutto a livello della ghiandola mammaria, intervenendo nel meccanismo della lattazione.

Gli ormoni corticosurrenali, tiroidei ed ovarici sono necessari all'inizio ed al mantenimento della lattazione e la loro secrezione dipende dall'aumentata attività funzionale dell'ipofisi; la partecipazione essenziale della PRL completa il contributo dell'ipofisi anteriore al processo della lattazione. Le azioni della PRL sulla ghiandola mammaria sono state studiate particolarmente in espianti di tessuti di roditori; tuttavia studi sulla secrezione normale e patologica di PRL hanno confermato l'esistenza di una funzione simile anche nell'organismo umano.

Il range di normalità dei livelli plasmatici di PRL si considera compreso tra 5 e 20 ng/ml nella donna e tra 5 e 15 ng/ml nell'uomo (con variazioni dipendenti dal metodo di dosaggio usato presso ciascun laboratorio).

Poiché la PRL, come tutti gli altri ormoni ipofisari, ha una secrezione di tipo pulsatile, per una maggiore attendibilità della valutazione, si ricorre al prelievo di 2 campioni di sangue a distanza di circa mezz'ora l'uno dall'altro. I campioni di sangue sono poi centrifugati per 15' a 2000 r.p.m. in provette di vetro eparinato; il plasma così separato viene congelato a -20° e conservato a questa temperatura fino al momento del dosaggio.

Il dosaggio della PRL viene effettuato con il metodo radioimmunologico del doppio anticorpo rapido (Sinha, 1973).

(*) Presentata dal Socio dott. Renato Chiesa.

REGOLAZIONE CENTRALE DELLA SECREZIONE DI PRL

È ormai nozione acquisita che la PRL, come l'ormone melanocitostimolante (MSH), abbiano nei mammiferi, a differenza degli altri ormoni dell'ipofisi anteriore, una secrezione mantenuta costantemente inibita da influenze del Sistema Nervoso Centrale (SNC).

Sia che la Dopamina (DA) costituisca essa stessa il Fattore Inibente la PRL (PIF), sia che funga da suo mediatore, è ormai chiaro che questa catecolamina è in grado di inibire la secrezione di PRL, agendo sia a livello ipotalamico sul PIF, sia a livello ipofisario, direttamente sui lattotropi (MacLeod, 1976-Weine, 1978). La dimostrazione di altre quantità di DA nel sistema portale ipofisario ha poi rafforzato l'ipotesi che fisiologicamente il neurotrasmettitore, liberato dai terminali del sistema tuberoinfundibolare, raggiunga i recettori specifici a livello delle cellule lattotrope dell'adenipofisi (Ben-Jonathan, 1977).

In confronto al sistema dopaminergico tuberoinfundibolare, il sistema ipotalamico noradrenergico svolgerebbe un ruolo del tutto secondario nel controllo della secrezione di PRL e sarebbe soprattutto interessato nella mediazione dell'aumento delle concentrazioni plasmatiche di PRL da stress (Wuttke, 1976-Langelier, 1977).

I terminali noradrenergici potrebbero indurre questo effetto attraverso un meccanismo di controllo inibitorio sul neurone dopaminergico tuberoinfundibolare. È stato infatti dimostrato che lo stress da immobilizzazione riduce il turnover della DA nell'eminenza mediana (Lidbrink, 1972) e questa riduzione potrebbe essere causata dalla accelerazione, indotta dallo stress, del turnover della NA a livello dei nuclei ipotalamici.

Non bisogna dimenticare che la concentrazione plasmatica stessa di PRL induce un aumento del turnover della DA sia nella zona a palizzata laterale che in quella mediale dell'eminenza mediana (Höckfelt, 1972 - Fuxe, 1978).

L'aumento del turnover della DA nella zona a palizzata laterale porterebbe ad una inibizione nel rilascio di LH-RH con una riduzione della secrezione di LH. Quest'ultima azione potrebbe essere uno dei meccanismi che a livello centrale provocano l'associazione dell'iperprolattinemia con fenomeni di fase luteale insufficiente e/o amenorrea.

Da ultimo non deve essere trascurata la possibilità che, all'interno di questo sistema di controllo di natura specificatamente inibitoria, possano inserirsi componenti stimolatorie o comunque regolatrici collaterali (Meites, 1976).

Un'attività rilasciante PRL (PRF) potrebbe realizzarsi, almeno in alcune condizioni, attraverso un rapido blocco del sistema tuberoinfundibolare.

È stato infatti dimostrato come in alcune condizioni, quali il ritmo circadiano di secrezione di PRL, lo stress ed il succhiamento, ci sia una attivazione dei sistemi monoaminergici centrali inibitori dei neuroni tuberoinfundibolari. Per quanto riguarda la secrezione circadiana, in particolare, si è visto come l'abolizione del tono serotoninergico elimini i picchi di PRL sia nel ratto che nell'uomo.

In conclusione possiamo figurare uno stretto rapporto tra sistema tuberoinfundibolare e lattotropi ipofisari.

Accanto a queste attività agiscono collateralmente PIF non dopaminergici, sostanze PRF e molecole ad attività modulatrice della sensibilità del recettore sulla cellula lattotropa ipofisaria.

Sulla base di questi dati sono state svolte molte ricerche per valutare il possibile ruolo di un indebolimento dopaminergico sulla secrezione di PRL negli stati iperprolattinemici (Crosignani, 1977 - Crosignani, 1980 - Ferrari, 1980 - Fine, 1978 - Frohman, 1981 - Lim, 1978 - Müller, 1978 - Reschini, 1980).

STATI IPERPROLATTINEMICI

L'iperprolattinemia è caratteristica di alcuni stati fisiologici, come la gravidanza e l'allattamento; al di fuori di questi casi si possono riconoscere varie cause di iperprolattinemia:

— tumori ipofisari prolattino-secernenti (Sindrome di Forbes-Albright);

— tumori o lesioni infiammatorie o granulomatose dell'ipotalamo o del peduncolo ipofisario, che causino un diminuito trasporto del PIF alle cellule ipofisarie;

— iperprolattinemie «idiopatiche», cioè senza evidenza di alterazioni sellari;

— terapia con farmaci antidopaminergici che bloccano i recettori dopaminergici (Fenotiazine, Butirrofenoni, Metoclopramide, Pimozide) o depletori di DA (Reserpina, α -Metil-Dopa);

— terapia con estrogeni (durante od alla sospensione del trattamento con contraccettivi orali);

— ipotiroidismo primitivo;

— lesioni irritative della parete toracica.

I prolattinomi sono la causa più frequente di iperprolattinemia non farmacologicamente indotta (Faglia, 1978).

Nonostante gli sforzi per individuare criteri endocrinologici validi e sufficienti per la diagnosi differenziale degli stati iperprolattinemici, a tutt'oggi, né i livelli basali di PRL plasmatica possono considerarsi criterio sufficientemente valido (Kleimberg, 1977), né d'altra parte i tests funzionali di stimolo o di soppressione riescono a differenziare le forme di iperprolattinemia cosiddette «idiopatiche» da quelle sostenute dalla presenza di un microadenoma ipofisario (Faglia, 1978).

Si ritiene comunque che tutti i soggetti con valori di PRL superiori ai 300 ng/ml (Frantz, 1978 - L'Hermite, 1977) o ai 100 ng/ml per altri autori (Franks, 1977 - Berg, 1977 - Reichlin, 1979) siano portatori di un adenoma ipofisario secernente. Non può peraltro essere considerata predittiva del volume dell'adenoma la concentrazione plasmatica di PRL, essendo stati evidenziati adenomi ipofisari con concentrazioni prolattinemiche ancora quasi nei limiti della norma (18-25 ng/ml).

Le indagini radiologiche costituiscono il principale supporto diagnostico che abbiamo oggi a disposizione nella diagnosi differenziale degli stati iperprolattinemici.

Comprendono:

— *Radiografia laterale del cranio*, che permette solo un grossolano apprezzamento delle dimensioni e dei contorni sellari;

— *Tomografia della sella*, in proiezione antero-posteriore e laterale, indispensabile per il riconoscimento di microadenomi ipofisari (Vezina, 1978);

— *Tomografia assiale computerizzata (TAC)*, tecnica che, di per sé meno sensibile, permette, in associazione con la politomografia, di valutare esaurientemente la quasi totalità dei casi (Wolfert, 1979) e di limitare il ricorso a tecniche invasive, quali Pneumoencefalografia od Angiografia.

Poiché la ghiandola ipofisaria è formata da tessuto radiotrasparente ci si basa, come criterio indiretto per la valutazione di una qualsiasi sua alterazione morfologico-strutturale, sulle correlate modificazioni del pavimento sellare.

La sella turcica è infatti intimamente modellata dal suo contenuto, nei cui confronti aggiusta continuamente volume e forma (Vezina, 1978).

Nonostante le accurate indagini radiologiche è però frequente l'associazione di uno stato iperprolattinamico con un adenoma ipofisario non ancora rilevabile all'usuale esame radiografico della sella. Infatti i prolattinomi possono essere di dimensioni così modeste da non provocare alterazioni nella struttura del cavo sellare. Anche una stratigrafia normale, pertanto, non esclude l'esistenza di un microprolattinoma, che, peraltro, potrebbe essere il substrato degli stati di iperprolattinemia idiopatica.

Dal punto di vista clinico gli stati di iperprolattinemia non fisiologica possono manifestarsi con galattorrea (spontanea o provocata) e disturbi della funzione gonadica (amenorrea ed infertilità nella donna; impotenza nell'uomo).

Tab. 1 - PAZIENTI E TESTS

Tests	Diagnosi					Totale
	Macro-adenoma	Micro-adenoma	Idiopatiche	Acromegaliche	Ipotalamiche	
Sulpiride	1	17	11	1	4	34
Domperidone	1	10	2	—	1	14
Dopamina + Sulpiride	—	4	3	—	—	7
Dopamina + Domperidone	1	4	1	—	—	6
Dopamina	4	14	1	1	2	22
Bromo- acuto	4	8	1	—	—	13
Criptina cronico	5	40	25	1	—	71
Nomifensina	7	14	16	2	3	42
L-Dopa	4	9	12	3	2	30
L-Dopa + Carbidopa	4	9	12	3	2	30

Tab. 2 - TESTS NEUROFARMACOLOGICI USATI PER LO STUDIO DELLA REGOLAZIONE DOPAMINERGICA SULLA SECREZIONE DI PRL NELLA IPERPROLATTINEMIA

Test	Azione sulla secrezione di PRL	Risposta normale della PRL (%)
Sulpiride (100 mg im)	Azione antidopaminergica a livello dei recettori dopaminergici sui lattotropi ipofisari.	100% incremento
Domperidone (8 mg iv)	Azione antidopaminergica a livello dei recettori dopaminergici sui lattotropi ipofisari.	100% incremento
Dopamina (5 µg/Kg/min per 120 min)	Riduzione dei livelli plasmatici di PRL in pz. normo ed iperPRL.	50% decremento
Dopamina + Sulpiride	In pz. normoPRL si ottiene una risposta praticamente sovrapponibile a quella ottenuta col semplice test alla Sulpiride (fig. 1). In pz. iperPRL l'infusione di DA riduceva del 44% i livelli di PRL. La Sulpiride, che somministrata da sola, risultava praticamente incapace di aumentare i valori di PRL basale, somministrata dopo che i valori di PRL erano stati ridotti dall'infusione di DA, induceva un aumento dei livelli di PRL pari a 2 volte e mezzo (fig. 2) (Crosignani 1977).	
Bromocriptina (2.5 mg po) Test acuto	Azione dopamino-agonista a livello periferico sui lattotropi.	50% decremento
Nomifensina (200 mg po)	Attiva la neurotrasmissione dopaminergica, inibendo specificatamente il re-up-take della DA (Müller, 1978). Svolgerebbe quindi un'azione ipoPRL in presenza, però, di un pool di DA per il rilascio.	35% decremento
L-Dopa (500 mg po)	La Dopa, l'immediato precursore della DA, è convertita in DA a livello delle terminazioni dei nervi periferici di tutto l'organismo dall'azione dell'enzima dopa-decarbossilasi. La DA così formata può raggiungere l'ipofisi attraverso la circolazione ematica. L'attività dopa-decarbossilasi è presente anche a livello dell'ipofisi ant. e la conversione della Dopa in DA può perciò avvenire direttamente nei lattotropi (Szabo, 1977). A differenza delle DA, la Dopa può superare la barriera emato-encefalica, convertendosi in DA a livello dell'ipotalamo e di altre zone del SNC.	50% decremento

Segue Tab. 2

Test	Azione sulla secrezione di PRL	Risposta normale della PRL (%)
L-Dopa (100 mg) + Carbidopa (35 mg) (*)	La Carbidopa svolge un'azione inibitoria sulla dopa-decarbossilasi. Questa sostanza, somministrata in dosi limitate, non riesce a superare la barriera e.e., agendo quindi come inibitore specifico dell'enzima dopa-decarbossilasi a livello periferico (Lotti, 1970). Permane l'azione della DA a livello dei centri superiori. (fig. 3).	50% decremento

(*) dopo pretrattamento con Carbidopa 50 mg ogni 6 ore per 4 dosi.

PAZIENTI E METODI

Questo studio ha preso in esame 123 pazienti iperprolattinemiche, 70 con evidenza radiologica di adenoma ipofisario (9 Macro, 57 Micro, 4 portatrici di adenoma misto PRL-GH secernente), 48 affette da iperprolattinemia idiopatica e 5 affette da malattie ipotalamiche.

Le pazienti, tutte di sesso femminile, avevano un'età compresa tra i 14 ed i 47 anni; 2 presentavano amenorrea primaria, 33 erano affette da ipooligomenorrea, 75 presentavano un quadro di amenorrea secondaria che variava da 1 a 22 anni e 13 presentavano normali cicli mestruali. La maggior parte delle pazienti era anche affetta da galattorrea spontanea o provocata.

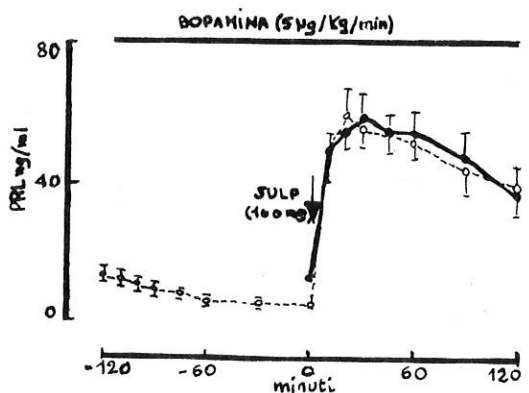


Fig. 1 - Risposta dei livelli serici di PRL alla sulpiride in 9 pazienti normoprolattinemiche in condizioni basali e durante infusione di dopamina.

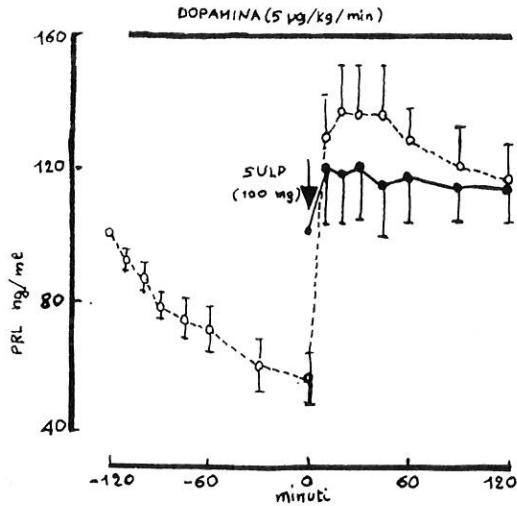


Fig. 2 - Risposta dei livelli serici di PRL alla sulpiride in 4 pazienti iperprolattinemiche in condizioni basali e durante infusione di dopamina.

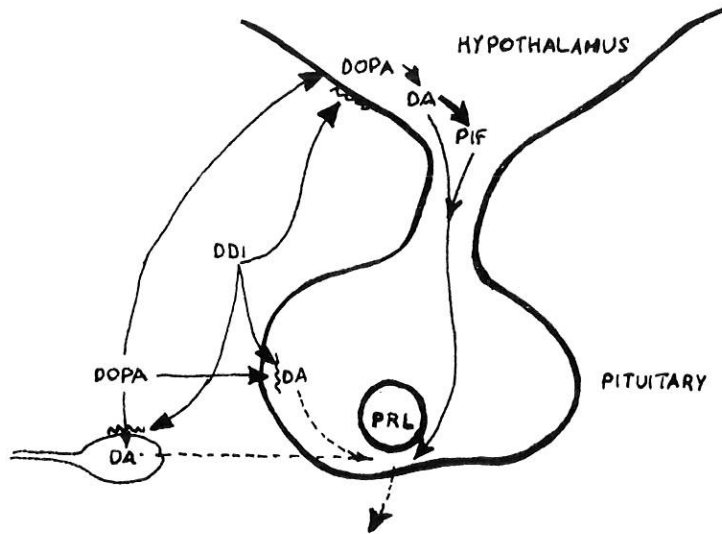


Fig. 3 - Effetto del pretrattamento con carbidopa. Meccanismo d'azione proposto per spiegare l'effetto del pretrattamento con Carbidopa (inibitore della dopa-decarbossilasi) sull'azione inibitoria svolta dalla L-Dopa sulla secrezione di PRL nei soggetti normali. Dal momento che la barriera emato-encefalica è relativamente impermeabile alla Carbidopa, è selettivamente bloccata la conversione della Dopa in DA a livello dell'ipofisi e delle terminazioni nervose periferiche, mentre continua indisturbata la sua conversione a livello centrale. Resta efficiente quindi l'effetto inibitorio della DA dovuto al suo rilascio nel sistema portale od alla liberazione del PIF.

Per una valutazione più accurata dei difetti dopaminergici presenti negli stati iperprolattinemici le pazienti sono state sottoposte a diversi agenti neurofarmacologici, che attraverso meccanismi dopaminergici, esercitano un'azione inibitoria o stimolatoria sui livelli serici di PRL (Tab. 1-2) e ne è stata studiata la risposta.

DIFETTI DOPAMINERGICI DEL SNC IN PAZIENTI IPERPROLATTINEMICHE

Il difetto dopaminergico centrale più recentemente riconosciuto negli stati iperprolattinemici consiste nella resistenza all'effetto ipoprolattinizzante dell'attivazione dopaminergica del SNC indotta sia da L-Dopa + Carbidopa (Crosignani, 1980 - Fine, 1978 - Frohman, 1981) che da Nomifensina (Crosignani, 1980 - Ferrari, 1980 - Müller, 1978). Questa mancata inibizione della PRL si verifica nella maggior parte delle pazienti con prolattinoma, ma anche nelle iperprolattinemie idiopatiche (Crosignani, 1980). (Tab. 3).

In 25 pazienti, sulle quali sono stati eseguiti entrambi i tests, è stata inoltre trovata una correlazione positiva nella risposta della PRL ottenuta con i 2 agenti (Tab. 4).

Tab. 3 - VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA A L-DOPA+CARBIDOPA
E NOMIFENSINA

L-DOPA + CARBIDOPA			
Diagnosi	Tot. pazienti	Risposta pos.	Risposta neg.
Macro	4	1	3
Micro	8	1	7
Adenoma PRL-GH	3	1	2
Idiopatiche	12	3	9
Ipotalamiche	2	1	1
NOMIFENSINA			
Macro	7	2	5
Micro	15	4	11
Adenoma PRL-GH	2	1	1
Idiopatiche	16	3	13
Ipotalamiche	3	—	3

Tab. 4 - CONFRONTO DELLA RISPOSTA TRA NOMIFENSINA E L-DOPA+CARBIDOPA

Diagnosi	Nomifensina	L-Dopa + Caridopa
Macro	+	+
Macro	—	—
Macro	—	—
Macro	—	—
Micro	—	—
Micro	—	—
Micro	—	+
Micro	—	—
Micro	—	—
Micro	—	—
Micro	+	—
Micro	—	—
PRL-GH	—	—
PRL-GH	+	+
Idiop	—	—
Idiop	—	+
Idiop	—	—
Idiop	—	—
Idiop	—	+
Idiop	+	+
Idiop	—	+
Idiop	+	—
Idiop	—	—
Idiop	—	—
Idiop	—	—

DIFETTI DOPAMINERGICI PERIFERICI IN PAZIENTI IPERPROLATTINEMICHE

A - *Ruolo della concentrazione ipofisaria di DA:*

La maggior parte delle pazienti con iperprolattinemia secondaria ad adenoma ed alcune pazienti con iperprolattinemia idiopatica non rispondono

con un aumento della PRL alla somministrazione di Sulpiride o Domperidone (Tab. 5), ma hanno risposta positiva all'infusione di DA esogena (Crosignani, 1977 - Ferrari, 1979).

Ciò indica che il mancato aumento di PRL dopo Sulpiride (o Domperidone) è dovuto ad una insufficiente concentrazione di DA al di fuori della barriera emato-encefalica, più probabilmente nell'ipofisi.

Nell'utilizzo del doppio test (DA+Sulpiride; DA+Domperidone), dopo infusione di DA, si sono verificati una diminuzione dei livelli serici di PRL ed un ritorno alla normale responsività, sia alla Sulpiride che al Domperidone, in tutte le pazienti idiopatiche che non rispondevano agli antagonisti dopaminergici somministrati da soli ed in un'alta percentuale di pazienti portatrici di microadenomi (Tab. 6).

Questi risultati confermano quanto detto precedentemente sui difetti dopaminergici periferici e mostrano come, nella maggior parte delle pazienti iperprolattinemiche, ci sia una mancanza di DA a livello ipofisario, difetto che può essere corretto dalla somministrazione di DA esogena.

Tab. 5 - VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA A SULPIRIDE E DOMPERIDONE

SULPIRIDE			
Diagnosi	Tot. pazienti	Risposta pos.	Risposta neg.
Macro	1	—	1
Micro	17	4	13
Adenoma PRL-GH	1	—	1
Idiopatiche	10	8	2
Ipotalamiche	4	—	4
DOMPERIDONE			
Macro	1	—	1
Micro	9	1	8
Ipotalamiche	3	2	1
Idiopatiche	1	—	1

Tab. 6 - CONFRONTO DELLA RISPOSTA TRA SULPIRIDE E DOPAMINA+SULPIRIDE

Diagnosi	Sulpiride	Da+Sulpiride
Micro	—	+
Micro	—	—
Micro	—	—
Micro	—	+
Idiop	—	+
Idiop	—	+
Idiop	—	+

CONFRONTO DELLA RISPOSTA TRA DOMPERIDONE E DA+DOMPERIDONE

Macro	—	—
Micro	—	+
Micro	—	+
Micro	—	+
Micro	—	+
Idiop	+	+

B - Ruolo dei recettori dopaminergici ipofisari:

Solo una minoranza delle pazienti iperprolattinemiche, sia con che senza evidenza stratigrafica di adenoma, non sopprime adeguatamente i livelli plasmatici di PRL dopo somministrazione acuta di agonisti della DA (DA stessa, L-Dopa, Bromocriptina), che agiscono direttamente sui recettori dopaminergici a livello ipofisario (Tab. 7).

Questi risultati implicano l'esistenza, nella maggior parte delle pazienti, di un funzionamento normale dei recettori dopaminergici nei lattotropi ipofisari.

Nel trattamento cronico con Bromocriptina, mentre la maggior parte delle pazienti iperprolattinemiche, sia con che senza evidenza di adenoma, mostra una buona soppressione dei livelli di PRL e ripristino delle funzioni gonadiche, alcuni soggetti mostrano resistenza al farmaco alla dose di 5 mg. Molti di questi soggetti sopprimono adeguatamente i livelli di PRL aumentando la dose del farmaco. Ciò indica che il difetto dei recettori dopaminergici, quando presente, può essere solo parziale.

Tab. 7 - VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA A DOPAMINA, L-DOPA, BROMOCRIPTINA

DOPAMINA			
Diagnosi	Tot. pazienti	Risposta pos.	Risposta neg.
Macro	4	2	2
Micro	14	10	4
Adenoma PRL-GH	1	1	—
Idiopatiche	1	1	—
Ipotalamiche	2	2	—

L-DOPA			
Macro	4	2	2
Micro	8	8	—
Adenoma PRL-GH	3	3	—
Idiopatiche	12	10	2
Ipotalamiche	2	2	—

BROMOCRIPTINA			
Macro	4	3	1
Micro	8	6	2
Idiopatiche	1	1	—

CONCLUSIONI

Quasi sempre nei prolattinomi e nelle lesioni ipotalamiche è stata riscontrata una difettosa concentrazione di DA a livello ipofisario. Questa situazione è invece poco comune nelle iperprolattinemie idiopatiche. Una difettosa inibizione dopaminergica del SNC è comune in tutte le pazienti iperprolattinemiche, mentre l'evidenza di difettosi recettori dopaminergici viene riscontrata solo raramente.

Potrebbe apparire che la sola differenza tra iperprolattinemia secondaria ad adenoma ed idiopatica stia nella frequenza di deficit di concentrazione dopaminergica a livello ipofisario. La differente prevalenza di deficit di DA a livello ipofisario o centrale all'interno dello stesso gruppo di pazienti indica la diversa natura dei due disturbi. Il presente dato, indicando l'alta incidenza di difetti ipofisari in presenza di recettori dopaminergici funzionanti, conferma che la terapia con agonisti della DA è l'approccio ideale al trattamento delle iperprolattinemie.

BIBLIOGRAFIA

- BEN-JONATAN N. et al., 1977, *Dopamine in hypophysial portal plasma of the therapy during estrous cycle out throughout pregnancy*, *Endocrinology*, 100, 452-458.
- BERGH T. et al., 1978, *Bromocriptine treatment of 42 hyperprolactinemic women with secondary amenorrhea*, *Acta Endocrinol*, 88, 435-451.
- CROSIGNANI P. G. et al., 1977, *Amenorrea: problemi diagnostici e terapeutici*, *Minerva Endocrinol.* vol. 2, n. 3, 141-147.
- CROSIGNANI P. G. et al., 1980, *Effect of central nervous system dopaminergic activation on prolactin secretion in man: evidence for a common central defect in hyperprolactinemic patients with or without radiological signs of pituitary tumors*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 51, 1068-1073.
- FAGLIA G. et al., 1978 a, *Adenomi PRL secernenti: problemi diagnostici e terapeutici*, *Triangolo XVI*, n. 3, suppl.
- FAGLIA G. et al., 1978 b, *Symposium international sur la Prolactine*, Nice Abstract p. 90.
- FERRARI C. et al., 1979, *Restoration of prolactin response sulphiride by metergoline administration in hyperprolactinemic patients*, *Neuroendocrinology*, 29, 338-345.
- FERRARI C. et al., 1980, *Failure of nomifensine administration to discriminate between tumors and nontumors hyperprolactinemia*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 50, 23-26.
- FINE S. A. et al., 1978, *Loss of central nervous system component of dopaminergic inhibition of prolactin secretion in patients with prolactin secreting tumors*, *J. Clin. Invest.*, 61, 973-980.
- FRANKS S., 1977, *Prevalence and presentation of hyperprolactinemia in patients with «functionless» pituitary tumors*, *Lancet*, 11, 778.
- FRANTZ A. G., 1978, *Prolactin*, *New England J. Med.*, vol. 298, n. 4, 201-207.
- FROHMAN L. A. et al., 1981, *Studies of dopaminergic mechanism in hyperprolactinemic states*, in: «*Endocrinology of human infertility: new aspects*», P. G. Crosignani and B. L. Rubin eds., Academic Press, London and New York, pp. 39-52.
- FUXE K. et al., 1978, *Prolactin monoamine interaction in rat brain and their importance in regulation of LH and prolactin secretion*, *Int. Symp. on Prolactin*, C. Robyn, M. Haarter eds., Elsevier, Amsterdam.
- HOKFELT T. et al., 1972, *Effects of prolactin and ergot-alkaloids on the tuberoinfundibular dopamine neurons*, *Neuroendocrinology*, 9, 100-122.
- KLEINBERGER D. L. et al., 1977, *Galactorrhea: a study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors*, *New Engl. J. Med.*, 296, 589-600.

- LANGELIER P. et al., 1977, *The effects of interruption of the ventral noradrenergic pathway on the praestrans discharge of prolactin in the rat*, Proceeding of the Soc. for Experim. Biol. and Med., 154, 553-557.
- LEBLANC H. et al., 1976, *Effects of dopamine infusion on pituitary secretion in humans*, J. Clin. Endocrinol. Metab., 43, 668.
- L'HERMITE M. et al., 1977, *Pathophysiology of human prolactin secretion with special reference to prolactin-secreting pituitary adenomas and isolated galactorrhea*, in «Prolactin and Human Reproduction», P. G. Crosignani and C. Robyn eds., Academic Press, London and New York, pp. 179-202.
- LIDBRINK P. et al., 1972, *Barbiturates and meprobamate: decrease in catecholamine turnover of central dopamine and noradrenaline neurone systems and the influence of immobilization stress*, Brain Research, 45, 507-524.
- LIM V. S. et al., 1979, *Hyperprolactinemia and impaired pituitary response to suppression and stimulation in chronic renal failure: reversal after transplantation*, J. Clin. Endocrinol. Metab., 48, 101-105.
- LOTTI V. Y. et al., 1970, *Potentiation and inhibition of some central actions of L-dopa by the carboxylase inhibitors*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 172, 406.
- MCLEOD R. M., 1976, *Regulation of prolactin secretion*, in: «Frontiers in neuroendocrinology», L. Martini, W. F. Ganong eds., vol. 4, Raven Press, New York, pp. 169-194.
- MEITES J., 1976, *Biogenic amines in the control of prolactin secretion*, Endocrinology Proc. V, Intern. Congr. Endocr. Hamburg, vol. 2, Excerpta Medica Ed., Amsterdam, 1977.
- MÜLLER E. E. et al., 1978, *Nomifensine: diagnostic test in hyperprolactinemic states*, J. Clin. Endocrinol. Metab., 47, 1352-1356.
- REICHLIN S., 1979, *The prolactin problem*, New England J. Med., 300, 313-315.
- RESCHINI E. et al. 1980, *Effect of dopamine infusion on serum prolactin concentration in normal and hyperprolactinemic subjects*, Clin. Endocrinol., 13, 519-523.
- SINHA Y. et al., 1973, *A homologous radioimmunoassay human prolactin*, J. Clin. Endocrinol. Metab., 36, 24-29.
- SZABO M. et al., 1977, *Effect of the Dopa decarboxylase inhibitor MK-486 on L-dopa induced inhibition of prolactin secretion evidence for CNS participation in the L-dopa effects*, Neuroendocrinol, 24, 24.
- VEZINA J. L., 1978, *Pathophysiology of human prolactin secretion with special reference to prolactin-secreting pituitary adenoma and isolated galactorrhea*, in: «Progress in prolactin physiology and pathology», C. Robyn, M. Harter eds., Elsevier North Holland and Biomed, pp. 351-360.
- WEINER R. I. et al., 1978, *Role of brain monoamines and histamine in regulation of anterior pituitary secretion*, Physiol. Rev., 58, 905-976.
- WOLTERT S. M. et al., 1979, *The value of computer tomography in evaluating patients with prolactinomas*, Radiology, 131, 117.
- WUTTKE W. et al., 1976, *Maturation of positive feed-back action of estradiol and its inhibition by prolactin in female rats*, Ann. Biol. Anim., Biochim. Biophys., 16, 349.

RIASSUNTO – La PRL, ormone secreto dalla adenoipofisi, esercita la sua azione fisiologica soprattutto a livello della ghiandola mammaria, intervenendo nel meccanismo della lattazione. La secrezione di PRL viene mantenuta costantemente inibita da influenza del SNC. È stato infatti dimostrato uno stretto rapporto tra sistema dopaminergico tubero-infundibolare e lattotropi ipofisari. La iperprolattinemia è caratteristica di stati fisiologici (gravidanza, allattamento) e patologici: i prolattinomi sono la causa più frequente di iperprolattinemia patologica non farmacologicamente indotta. In questo studio 123 pazienti iperprolattinemiche vengono sottoposte a diversi agenti neurofarmacologici, che esercitano, attraverso meccanismi dopaminergici, azione inibitoria o stimolatoria sui livelli serici di PRL. È stata poi studiata la risposta per valutare un possibile ruolo dei difetti dopaminergici negli stati iperprolattinemiche. Si sono così evidenziati difetti dopaminergici sia a livello del SNC sia a livello ipofisario, in presenza di recettori dopaminergici funzionanti.

SUMMARY – Prolactin hormone secreted by the hypophysis play its role especially on the mammary gland and on lactation. PRL secretion is continuously inhibited by CNS. It has been demonstrated a strict correlation between dopaminergic tubero-infundibular system and lactotrophs of hypophysis. PRL play a role in some physiological state as pregnancy and lactation and on pathological states as the prolactinoma non pharmacologically induced. In this study we investigated 123 hyperprolactinemic patients with different kind of inhibiting and stimulating tests. We also investigated a possible role of dopaminergic deficiency either on the CNS as on the hypophysis in receptors DA responsives.

Indirizzo autore: dott.a Patrizia Adelasco - Clinica ostetrica e ginecologica IV
Università degli studi di Milano - Via M. Melloni, 52 - 20129 Milano (Italy)
