

USO DI DOPAMINERGICI NEI PAZIENTI CON MACRO-PROLATTINOMA E TRATTATI CON ANTI-PSICOTICI

Introduzione

Nell'ambito delle iperprolattinemie, la presenza di un macro-adenoma ipofisario PRL-secerne (MP) è una condizione rara se paragonata alla più alta incidenza di micro-prolattinoma. Oltre ai sintomi e segni associati agli inappropriati livelli plasmatici di PRL, per dimensioni ed invasività locale i MP possono essere responsabili di effetto massa, in particolare a carico del chiasma ottico, con conseguenti alterazioni campimetriche e cefalea (1).

Gli agonisti dopaminergici (DA), che agiscono sui recettori di tipo 2 della dopamina (D2R) ampiamente espressi dalle cellule lattotrope ipofisarie, da decenni rappresentano il caposaldo della terapia di queste condizioni: possiedono un effetto terapeutico sia sui livelli circolanti di PRL, sia sulle dimensioni dell'adenoma, determinando un miglioramento del relativo effetto massa e dei sintomi e segni legati all'iperprolattinemia (ipogonadismo ipogonadotropo, galattorrea, ecc).

Ancor più raro, ma dai risvolti clinici e terapeutici controversi, è il riscontro di MP nei pazienti affetti da disturbi psichiatrici che richiedono l'impiego di farmaci anti-psicotici, ad attività antagonista sui D2R espressi a livello meso-limbico, nigro-striatale e tubulo-infundibolare. Tra i più comuni effetti collaterali, soprattutto tra gli anti-psicotici di prima generazione, cosiddetti "tipici" (i.e. aloperidolo, clorpromazina), c'è proprio quello di aumentare i livelli plasmatici di PRL.

Per tale ragione, la possibile associazione di DA, come la cabergolina (CAB), con gli anti-psicotici antagonisti dopaminergici nei pazienti affetti da MP rappresenta un argomento dibattuto, in ordine alle potenziali interazioni:

- possibile inefficacia parziale o totale dei DA sui livelli di PRL e sull'effetto massa;
- possibile rischio di esacerbazione/recidiva di sintomi psicotici indotti dall'assunzione di DA, con la possibile inefficacia della terapia anti-psicotica.

Lo studio (2)

Un recente studio **retrospettivo** multicentrico ha cercato di fornire qualche evidenza utile alla pratica clinica. Sono stati inclusi **18 pazienti** (12 M, 6 F) affetti da patologie psichiatriche con necessità di anti-psicotici: psicosi cronica/schizofrenia in 8 pazienti, disturbo bipolare in 2, sindrome dello spettro autistico in 1 e sintomi psicotici non meglio definiti nei restanti 5. Dal 1987 al 2007 è stata posta in questi pazienti diagnosi di MP, per cui sono stati trattati contemporaneamente con CAB e anti-psicotici. Il *follow-up* medio è stato di 9 ± 10 anni e questi sono stati i risultati:

- **livelli di PRL:** riduzione dei valori mediani da 1247 (117–81132) a 42 (4–573) ng/mL ($p = 0.008$) negli 8 casi in cui CAB è stata somministrata come unico trattamento (oltre agli anti-psicotici), da 3850 (449–38000) a 141 (60–6000) ng/mL ($P = 0.037$) nei 7 casi in cui è stata usata prima dell'intervento chirurgico e da 1664 (94–9400) a 1215 (48–5640) ng/mL (ns) nei 6 casi trattati dopo l'intervento chirurgico;
- **effetto massa:** riduzione del 28% (0-57) delle dimensioni del diametro massimo dell'adenoma esclusivamente nel sottogruppo di pazienti che hanno assunto CAB come unico trattamento o prima dell'intervento chirurgico; miglioramento dei *deficit* campimetrici e dell'acuità visiva nel sottogruppo in cui CAB è stata impiegata come unico trattamento;
- **quadro psichiatrico:** recidiva/esacerbazione di sintomi psicotici o ospedalizzazioni per peggioramento in 9/18. Tuttavia, analizzando i dati per singolo paziente, solo 5 di questi 9 assumevano DA al momento dell'episodio di recidiva, e 3 di questi 5 non assumevano o avevano interrotto la terapia anti-psicotica. Globalmente, i pazienti con episodi di recidiva/esacerbazione dei sintomi psichiatrici erano affetti da forme più gravi di malattia psichiatrica e precedenti ospedalizzazioni per sintomi psichiatrici.

Alla luce di questi dati, gli autori concludono che il bilancio tra rischi e benefici dell'impiego di DA sembrerebbe essere **favorevole nei pazienti con MP determinante effetto massa e concomitante impiego di farmaci anti-psicotici per patologia psichiatrica stabile**, mentre consigliano un approccio "*wait and see*" in pazienti che non presentano disturbi campimetrici, importante cefalea o segni di invasione delle strutture ossee. L'impiego di CAB, benché non sempre induca una normalizzazione dei livelli di PRL, sembra comunque avere un effetto



apprezzabile sulle dimensioni dell'adenoma, comparabile con quanto si osserva nelle forme di MP in pazienti che non assumono farmaci anti-psicotici. Al contempo, i dati sulla sicurezza dell'associazione, in termini di peggioramento o recidiva dei sintomi psichiatrici, sembrerebbero rassicuranti, almeno nei pazienti con malattia psichiatrica meno grave o ben controllata.

Commento

Nonostante si tratti di uno studio non privo di limiti (disegno retrospettivo, ampio ventaglio temporale delle diagnosi, numero limitato di pazienti inclusi), ci fornisce comunque evidenze su un ambito controverso, come l'impiego dei DA in pazienti affetti da MP, argomento fino ad oggi affrontato solo da alcuni *case reports* (3-5). In generale, si tratta di pazienti poco propensi all'intervento chirurgico, in cui il timore di esacerbazioni della patologia psichiatrica di base induce il clinico all'impiego di dosaggi insufficienti di DA o alla rimodulazione non necessaria della terapia anti-psicotica.

Bibliografia

1. Chanson P, Maiter D. The epidemiology, diagnosis and treatment of prolactinomas: the old and the new. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [2019, 33: 101290](#).
2. Allard L, Albarel F, Bertherat J, et al. Efficacy and safety of dopamine agonists in patients treated with antipsychotics and presenting a macroprolactinoma. *Eur J Endocrinol* [2020, 183: 221-31](#).
3. Melkersson K, Hulting AL. Prolactin-secreting pituitary adenoma in neuroleptic treated patients with psychotic disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* [2000, 250: 6-10](#).
4. Broekhof R, Gosselink MJ, Pijl H, Giltay EJ. The effect of aripiprazole and quinagolide, a dopamine agonist, in a patient with symptomatic pituitary prolactinoma and chronic psychosis. *Gen Hosp Psychiatry* [2012, 34: 209.e1-3](#).
5. Pal JK, Sarino WA. Effect of risperidone on prolactinoma growth in a psychotic woman. *Psychosom Med* [2000, 62: 736-8](#).