



UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

SCUOLA DI MEDICINA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA TRASLAZIONALE

**Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Medicina e  
Chirurgia**

Tesi di Laurea

**VALUTAZIONE DI PARAMETRI METABOLICI E  
CARATTERISTICHE PSICOLOGICHE IN UNA POPOLAZIONE DI  
PAZIENTI AFFETTI DA PROLATTINOMA IN TRATTAMENTO  
CON CABERGOLINA**

Relatore:

**Chiar.mo Prof. Paolo MARZULLO**

Candidata:

**Federica MAGGETTO**

Matricola 20031893

Anno Accademico 2023/2024



# INDICE

<b>1</b>	<b>INTRODUZIONE .....</b>	<b>1</b>
1.1	PROLATTINOMA: DEFINIZIONE E GENERALITÀ .....	1
1.2	FISIOLOGIA ED EFFETTI SISTEMICI DELLA PROLATTINA .....	1
1.3	ANATOMIA PATOLOGICA DEGLI ADENOMI IPOFISARI.....	7
1.4	EZIOPATOGENESI.....	8
1.5	EPIDEMIOLOGIA.....	11
1.6	SEGNI E SINTOMI.....	12
1.7	DIAGNOSI .....	13
1.8	CLASSIFICAZIONE ANATOMICA DI HARDY-WILSON E KNOSP.....	15
1.9	ADENOMI PLURISECERNENTI .....	17
1.10	CAUSE DI IPERPROLATTINEMIA, DIAGNOSI DIFFERENZIALI .....	19
1.11	TRATTAMENTO DEGLI ADENOMI PROLATTINO-SECERNENTI.....	22
1.12	PROLATTINOMI AGGRESSIVI E MALIGINI.....	28
1.13	PROLATTINOMA, DISPROLATTINEMIA E ALTERAZIONI METABOLICHE .....	29
1.14	PROLATTINOMA E ASPETTI PSICOLOGICI E COGNITIVI .....	35
1.15	DOPAMINO-AGONISTI E DISTURBI DEL CONTROLLO DEGLI IMPULSI (ICD) .....	37
<b>2</b>	<b>OBIETTIVO DELLO STUDIO.....</b>	<b>39</b>
<b>3</b>	<b>MATERIALI E METODI .....</b>	<b>40</b>
3.1	POPOLAZIONE E DISEGNO DELLO STUDIO.....	40
3.2	ESAMI EMATOCHIMICI .....	41
3.3	ANTROPOMETRIA.....	42
3.4	ANALISI BIOIMPEDEZIOMETRICA .....	42
3.5	VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA .....	43
3.6	ANALISI STATISTICA .....	47
<b>4</b>	<b>RISULTATI .....</b>	<b>48</b>
4.1	VALUTAZIONE DESCRITTIVA DELLA POPOLAZIONE IN STUDIO.....	48
4.2	VALUTAZIONE METABOLICA E BIOIMPEDEZIOMETRICA .....	50
4.3	VALUTAZIONE PSICOLOGICA .....	56
4.4	CORRELAZIONI .....	61
<b>5</b>	<b>DISCUSSIONE .....</b>	<b>63</b>
5.1	LIMITI.....	70
<b>6</b>	<b>CONCLUSIONI .....</b>	<b>71</b>

7	BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA.....	73
---	--------------------------------	----

# **1 Introduzione**

## **1.1 Prolattinoma: definizione e generalità**

Si definisce prolattinoma un tumore ipofisario funzionante che secreta prolattina (PRL). Si tratta del più comune adenoma dell'ipofisi, comprende il 40-60% di tutti i tumori ipofisari [1]. Nella maggior parte dei casi è benigno. Questo tipo di neoplasia nasce dalle cellule lattotrope, principali responsabili della produzione dell'ormone prolattina.

I prolattinomi possono presentarsi mediante diversi sintomi, legati sia all'ipersecrezione ormonale, come galattorrea e ipogonadismo, sia per l'effetto esercitato dalla massa, tra cui deficit del campo visivo, cefalea e ipertensione endocranica[2]. Sebbene gli adenomi ipofisari siano la prima causa per frequenza di iperprolattinemia, essa non è sempre dovuta a un prolattinoma, altre condizioni che comportano un rialzo del valore di prolattina sono ad esempio la gravidanza, alcuni farmaci, l'ipotiroidismo, etc. Tutte queste cause dovrebbero essere sempre prese in considerazione nel contesto di diagnostica differenziale[1].

I prolattinomi possono essere classificati in base alla dimensione del diametro massimo in: microprolattinomi se inferiore a 10 mm; macroprolattinomi se maggiore di 10 mm; prolattinomi giganti se superano i 4 cm [1].

Solitamente rispondono bene alla terapia farmacologica, e il trattamento principale è rappresentato dagli agonisti della dopamina (DA), in particolare dalla cabergolina. In genere, si tratta di farmaci ben tollerati e sicuri, caratterizzati da elevati tassi di efficacia sia dal punto di vista biochimico che del controllo della massa tumorale. Gli obiettivi della terapia sono: la riduzione del valore sierico di prolattina; la scomparsa o riduzione della massa (shrinkage); e la prevenzione di recidive o di eventuale progressione. Se non si ha una risposta soddisfacente con la terapia farmacologica si devono considerare altre opzioni, tra cui la terapia chirurgica, la radioterapia, o in rarissimi casi la chemioterapia. [2]

## **1.2 Fisiologia ed effetti sistemici della prolattina**

La prolattina (PRL) è un ormone polipeptidico composto da 199 amminoacidi a singola catena [3], sintetizzato e secreto principalmente dalle cellule lattotrope, le quali costituiscono

circa il 15%-20% della popolazione cellulare della ghiandola ipofisaria anteriore. Tale percentuale aumenta durante la gravidanza, soprattutto a causa dello stimolo dato dagli alti livelli di estrogeni [4]. Infatti, la prolattina prende il nome dal suo ruolo principale che è appunto lo stimolo alla lattogenesi e alla galattopoiesi nelle femmine dei mammiferi. [5] Sebbene questa sia la sua classica funzione, la prolattina svolge oltre 300 azioni [3]. I suoi recettori (PRLR) si trovano in una grande varietà di cellule e tessuti, come il cervello, il tessuto mammario, la prostata, la placenta, le vescicole seminali, il sistema immunitario, il fegato, il pancreas, il tessuto adiposo e l'intestino tenue [5][6]. È stato anche dimostrato che questi stessi tessuti bersaglio sono anche in grado di secernere l'ormone, il quale agisce principalmente come fattore autocrino o paracrino locale. [7]

### **1.2.1 Meccanismi di segnalazione cellulare della prolattina**

Esistono diverse varianti della molecola che derivano dallo splicing alternativo o da modifiche post-traduzionali, con formazione di dimeri, polimeri e aggregati.

Le azioni biologiche della prolattina sono mediate dal recettore PRL-R, espresso in diversi tessuti. Il PRL-R classico è formato da un dominio transmembrana, un dominio extracellulare e uno citoplasmatico (IC) deputato alla trasduzione del segnale. Nel momento in cui arriva il ligando (PRL), il recettore dimerizza e avviene la fosforilazione trasversale della Janus Kinase 2 (JAK-2) a livello del dominio IC ricco in prolina, a questo punto si innescano diversi pathways di segnalazione intracellulare come JAK/STAT e mitogen-activated protein kinase (MAPK) [3]. È stato anche dimostrato che potrebbero essere coinvolte le kinasi della famiglia Src come c-src e Fyn, con reclutamento e fosforilazione di IRS1 ed attivazione della cascata di PI3K. [8]

Esistono diverse isoforme recettoriali di PRL-R derivanti da splicing alternativo e scissione proteolitica. Esse si dividono in short-forms, intermediate-forms e long-forms [3]. Tutte e quante condividono lo stesso dominio extracellulare e transmembrana, ma solo l'isoforma lunga è dotata di una segnalazione intracellulare completa [5]. Il PRL-R appartiene alla superfamiglia dei recettori delle citochine di classe I e, come tale, condivide un motivo strutturale comune chiamato dominio di omologia del recettore delle citochine (CRH), infatti è noto svolgere alcune funzioni immunitarie [6].

## 1.2.2 Regolazione della secrezione della prolattina

Il rilascio di prolattina è influenzato da una vasta gamma di stimoli, sia interni che esterni. Gli stimoli fisiologici più importanti sono: la suzione, lo stress, alti livelli di estrogeni, i glucocorticoidi, variazioni dell'osmolarità plasmatica. Il rilascio dell'ormone è anche influenzato dal ritmo circadiano. Le concentrazioni più elevate si registrano nelle ore di sonno, mentre le minime nello stato di veglia. Questo si pensa essere correlato all'influenza esercitata dai nuclei soprachiasmatici ipotalamici. [9]

Inoltre, le concentrazioni di prolattina variano durante il ciclo mestruale, in particolare si registra un picco nella fase follicolare tardiva, che si ipotizza essere legato alle variazioni estrogeniche. [5]

Questi stimoli sono recepiti e trasmessi dall'ipotalamo che secreta i fattori stimolanti il rilascio di prolattina (PRF), di cui i principali sono l'ormone di rilascio della tireotropina (TRH), l'ossitocina, il peptide intestinale vasoattivo (VIP) e la neurotensina. [4]. I PRF sono di due tipi: quelli attivi nonostante il tono dopaminergico e quelli che agiscono solo una volta rimosso tale stimolo inibitorio. Il TRH è un potente PRF e appartiene alla prima categoria. La sua somministrazione esogena porta ad un incremento della prolattina, ma non sempre un suo aumento fisiologico dà lo stesso risultato, questo aspetto è tuttora ancora da chiarire. [4]

Un ruolo ben più rilevante è svolto dai fattori inibenti il rilascio della prolattina (PIF) che insieme regolano la secrezione ormonale delle cellule lattotrope. [9]

Fisiologicamente, le cellule lattotrope hanno un'elevata attività secretoria spontanea [9]. Tale attività è tonicamente inibita dalla dopamina secreta a livello dei neuroni dopaminergici ipotalamici, che agisce sui recettori dopaminergici di tipo 2 ( $D_2$ ) presenti a livello delle cellule lattotrope. Essi sono dei recettori associati a  $G\alpha_i$ -proteins, la cui attivazione porta all'inibizione del metabolismo dell'adenilato-ciclastasi e dell'inositolo-fosfato. Inoltre, la dopamina promuove l'attivazione dei canali del potassio voltaggio-dipendenti con iperpolarizzazione della membrana plasmatica e successiva inibizione delle correnti del calcio voltaggio-dipendenti. Pertanto, svolgono un'azione inibitoria. [4]

La dopamina è secreta a livello ipotalamico, in particolare da popolazioni di neuroni dopaminergici di tipo A14 e A12, localizzati rispettivamente nel nucleo periventricolare e

nel nucleo arcuato. I neuroni A12 sono divisi in TIDA (tuberoinfundibolari) e THDA (tubero-ipofisari). I primi si trovano nella porzione dorsomediale del nucleo arcuato e proiettano all'eminenza mediana dove avviene il rilascio di dopamina nei capillari sinusoidali del circolo portale ipofisario. I THDA si trovano a livello rostrale con proiezione sia a livello del lobo intermedio che neurale. Infine ci sono i neuroni PHDA che sono di tipo A14 che dal nucleo periventricolare terminano a livello del lobo intermedio.[9]

I neuroni TIDA sono i principali regolatori fisiologici della prolattina. Nelle donne, l'attività basale di questi neuroni si registra generalmente più elevata. Questo si pensa che possa essere dovuto alla spiccata suscettibilità agli estrogeni. Mentre l'azione dei neuroni THDA e PHDA è indipendente dalla concentrazione degli ormoni sessuali, pertanto non si registra alcuna differenza di genere. L'attività di TIDA è diminuita in risposta allo stress. Inoltre, sia TIDA che THDA sono entrambi inibiti dal riflesso della suzione e sono anche suscettibili agli oppioidi endogeni, in particolare l'attività di TIDA è inibita dalla presenza di alte concentrazioni degli stessi. È inoltre noto che i neuroni THDA sono stimolati dalla disidratazione. [9]

La suzione induce un riflesso neuroendocrino che comporta un aumento del rilascio di prolattina. Ciò è mediato da una diminuzione del tono dopaminergico con riduzione dell'inibizione sulle cellule lattotrope. Inoltre, la quantità di prolattina prodotta è correlata all'intensità dello stimolo, adattandosi alle richieste di latte e al numero dei neonati. In gravidanza si registra un aumento delle cellule PRL-secernenti a livello ipofisario, così come aumenta l'espressione del gene della prolattina. [4].

In epoca recente è stato documentato il coinvolgimento del progesterone (P4) nella regolazione della secrezione della prolattina. In particolare, sono stati recentemente scoperti gli mPRs, che sono dei recettori di membrana per il P4. Essi agiscono diversamente rispetto ai classici recettori nucleari (nPRs). Gli mPRs sono coinvolti nelle risposte cellulari rapide e sono stati identificati a livello ipofisario, del sistema nervoso centrale, ovarico e in altre ghiandole endocrine. A livello ipotalamico si registra un'elevata espressione degli stessi, e la loro attivazione induce il rilascio di DA inibendo indirettamente il rilascio di prolattina. [10]

Inoltre, l'espressione dei mPRs e nPRs è significativamente ridotta negli adenomi ipofisari rispetto al tessuto ghiandolare normale. In particolare nei prolattinomi quello che risulta significativamente variato è la proporzione tra mPR $\alpha$  e mPR $\beta$ , in favore degli mPR $\alpha$ . In uno studio condotto da Camilletti et al. [11], l'uso dell'agonista selettivo degli mPRs (Org OD 02-0) ha dimostrato avere un importante effetto inibitorio sulla iperprolattinemia, più pronunciato nei casi d'origine tumorale.

Questi risultati, suggeriscono un possibile utilizzo futuro degli agonisti degli mPRs nel trattamento dell'iperprolattinemia patologica, specialmente nei pazienti resistenti ai farmaci dopaminergici. [11]

Altri fattori PIF sono la somatostatina e l'acido gamma-aminobutirrico (GABA).

In aggiunta, la prolattina si autoregola con un feedback negativo attraverso la stimolazione dei neuroni dopaminergici ipotalamici, a livello dei quali è presente il recettore dell'ormone. Inoltre, esiste un feedback negativo diretto a livello ipofisario. [4]

L'insieme di PIF, PRF e la stessa concentrazione di prolattina, sono fondamentali per mantenere l'omeostasi.

### **1.2.3 Prolattina e riproduzione**

Sia nella donna che nell'uomo, è stato ampiamente dimostrato l'importanza della prolattina nella regolazione del sistema riproduttivo. Gli studi più recenti dimostrano che la prolattina modula l'asse riproduttivo agendo su una specifica popolazione di neuroni ipotalamici che esprimono il gene Kiss1. Questo gene codifica per neuropeptidi (kisspeptin) fondamentali nel controllo dell'attività sessuale, in particolare stimolano la produzione di GnRH. I neuroni che esprimono Kiss1 sono localizzati principalmente nel nucleo periventricolare antero-ventrale (AVPV) e rostrale (peN) e nel nucleo arcuato, e la maggior parte esprime i PRLRs. Si è dimostrato che c'è una influenza inibitoria bidirezionale tra la prolattina e questi neuroni [12]. Pertanto, l'iperprolattinemia è in grado di inibire l'asse riproduttivo. [13]

La prolattina ha inoltre dimostrato avere un effetto diretto inibitorio sulle ovaie, limitando il rilascio di estrogeni attraverso la stimolazione dell'attività catalitica della 3 $\beta$ -idrossi-deossigenasi. [13]

Per quanto riguarda il genere maschile, la prolattina è coinvolta nella regolazione della produzione di testosterone e alcune evidenze suggeriscono che la prolattina possa avere un ruolo di controllo della spermatogenesi, anche se i meccanismi precisi non sono ancora completamente compresi.[3]

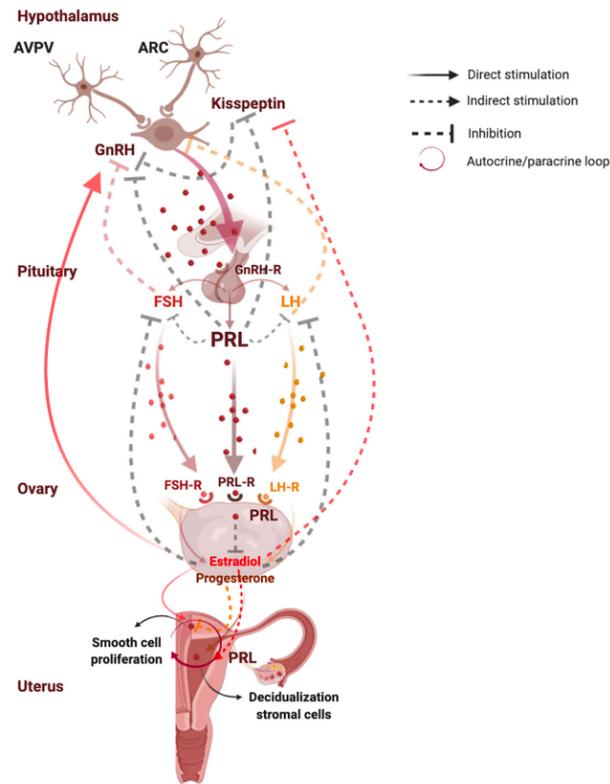


Figura 1. Prolattina e kisspeptin, regolazione dell'asse riproduttivo. [12]

La prolattina è inoltre fondamentale per la crescita e lo sviluppo delle ghiandole mammarie durante la gravidanza in preparazione all'allattamento. Le funzioni principali includono la stimolazione della crescita e della differenziazione delle cellule alveolari del seno, nonché la loro attività secretoria attraverso la stimolazione alla produzione dei componenti del latte come lipidi, caseina e lattosio. Questo processo porta alla formazione e all'accumulo di latte all'interno delle vescicole alveolari. E quando avviene il riflesso della suzione (con riduzione dell'attività dei neuroni TIDA e THDA), il latte viene rilasciato attraverso i dotti galattofori per raggiungere il capezzolo e nutrire il bambino. [6][9]

È stato evidenziato anche un potenziale ruolo della prolattina nell'adattamento del comportamento sia materno che paterno [9]. Probabilmente, l'iperprolattinemia nei

neogenitori è causa della riduzione della libido, che li porta ad essere più coinvolti nelle cure primarie del bambino.

È stato anche riscontrato che il livello di prolattina è correlato all'interazione padre-bambino e i padri con concentrazioni più elevate di prolattina sono risultati essere più reattivi agli stimoli del bambino. [14]

Durante la gravidanza, la prolattina è anche coinvolta nello sviluppo e funzionamento della placenta.

### **1.3 Anatomia patologica degli adenomi ipofisari**

I prolattinomi sono tumori neuroendocrini che hanno origine da una linea cellulare specifica chiamata “adenofisaria” dell'ipofisi anteriore. Il fattore di trascrizione Pit-1 (Pituitary-specific POU-class homeodomain) è deputato al controllo della proliferazione di tale linea, ed è generalmente overespresso nel tessuto adenomatoso.[15]

Le caratteristiche anatomo-patologiche dei prolattinomi sono simili in entrambi i sessi ed indipendenti dall'età di insorgenza della malattia.

Si identificano tre principali sottotipi istologici di adenomi, in ordine decrescente di prevalenza: l'adenoma scarsamente granulato; l'adenoma densamente granulato e l'adenoma a cellule staminali acidofile, il più aggressivo. La densità di granulazione riflette la quantità di granuli secretori presenti nel citoplasma e di per sé non è un criterio considerato nella caratterizzazione prognostica. [15][16]

All'immunoistochimica si riscontra sempre positività per la prolattina, in particolare nel sottotipo a granuli sparsi si registra un pattern di tipo perinucleare puntiforme altamente caratteristico che corrisponde al complesso del Golgi [16], mentre negli adenomi lattotrofi densamente granulati è presente un'espressione più consistente e diffusa.

Inoltre, le cellule tumorali lattotrope possono esprimere il recettore degli estrogeni di tipo alfa (ER $\alpha$ ). La maggior parte degli studi concorda sul fatto che la presenza di tale recettore sia prognosticamente positiva, mentre una sua perdita si associa ad aggressività.[15]

Talvolta è possibile riscontrare anche l'espressione di CAM5.2, solitamente correlata alla presenza di corpi fibrosi. [16]

Nella determinazione della malignità di un tumore ipofisario non ci sono criteri anatomopatologici dirimenti, ma si definisce carcinoma un tumore caratterizzato da disseminazione.[15]

A seguito della somministrazione di terapia medica si verificano rilevanti modificazioni istologiche. I prolattinomi in terapia sono formati da cellule tumorali più piccole con un citoplasma ridotto e ipercromasia nucleare. Si può anche riscontrare fibrosi interstiziale e perivascolare. Inoltre, la rilevazione immunoistochimica dell'espressione della prolattina è in genere significativamente molto ridotta.[15]

#### **1.4 Eziopatogenesi**

L'esatta eziologia dell'adenoma ipofisario prolattino-secernente è attualmente poco compresa. I prolattinomi derivano dall'espansione monoclonale delle cellule lattotrope ipofisarie a seguito dell'acquisizione di diverse mutazioni somatiche, oppure possono essere parte di sindromi genetiche-familiari. [17]

Ruolo fondamentale e ampiamente dimostrato è quello degli estrogeni. Alte dosi di estrogeni inducono iperplasia lattotropa ed essa può poi evolvere a prolattinoma. Un esempio riportato in letteratura è quello di un paziente transessuale esposto ad estrogeni ad alto dosaggio e in modo continuativo, il quale ha successivamente sviluppato un prolattinoma. [18]

Gli estrogeni sono molecole promitogene sia per le cellule lattotrope che per quelle gonadotrope. I recettori per gli estrogeni si dividono in ER $\alpha$ , rilevabile nel 70-100% degli adenomi ipofisari prolattino-secernenti, e ER $\beta$  espresso nel 60% dei prolattinomi. Diversi studi, hanno riscontrato che delezioni del gene di ER a livello degli esoni 2 e 5 generano isoforme recettoriali costitutivamente attive e indipendenti dal legame recettoriale, ed esse sono state rilevate in circa la totalità dei prolattinomi esaminati.

Inoltre, il fatto che questi tumori siano più frequenti nel sesso femminile e che possano incrementare di dimensioni durante la gravidanza, sono ulteriori prove del coinvolgimento degli estrogeni nella patogenesi dell'adenoma. [18]

In aggiunta agli effetti trofici diretti, l'estrogeno stimola la trascrizione del gene di trasformazione del tumore ipofisario (PTTG), l'FGF- $\beta$ , e controlla il TGF- $\beta$ , tutti coinvolti nella tumorigenesi ipofisaria. [18]

Nello specifico, il gene PTTG è una securina isolata che presenta le caratteristiche di un protooncogene. [19]

Sulla base di diversi studi, la sovraespressione di PTTG è stata correlata ad un'iperplasia lattotrofica precoce, angiogenesi e sviluppo di prolattinomi. Si ritiene che PTTG agisca direttamente sul promotore della PRL. In particolare, delezioni a livello della porzione PTTG1 (aminoacidi 147–202) sembrano ridurre l'attività del promotore.

La sovraespressione di PTTG1 wild-type si associa anche all'incremento della produzione di FGF $\beta$  (potente mitogeno per le cellule del neuroectoderma). [20]

L'FGF- $\beta$  è abbondantemente espresso a livello ipofisario. In studi effettuati su modelli animali a cui sono stati somministrati estrogeni, durante la fase iperplastica precedente lo sviluppo di prolattinomi, è stato riscontrato un aumento dell'espressione ipofisaria di PTTG e FGF- $\beta$  in modo direttamente proporzionale alla dose e alla durata di tempo del trattamento estrogenico. [18]

Il gene HST (heparin-binding secretory transforming gene) codifica per FGF-4. FGF-4 stimola la proliferazione delle cellule lattotrope e la trascrizione e secrezione di prolattina. Circa il 30% dei prolattinomi esprime FGF-4 e l'intensità di espressione è correlata all'invasività tumorale. [18]

Il TGF- $\beta$  è un inibitore della crescita ipofisaria. I topi femmina transgenici per TGF- $\beta$  presentano sovrastimolazione del promotore della PRL, sviluppando iperplasia lattotropa e prolattinomi entro un anno. Questi effetti sono probabilmente potenziati dagli estrogeni. [18]

Lo studio svolto da Li et al. [21], ha dimostrato un possibile ruolo della mutazione somatica R625H del gene SF3B1, codificante per una proteina coinvolta nel processo di splicing dell'mRNA, nella genesi di un sottogruppo di prolattinomi, associato a prognosi

particolarmente sfavorevole. La mutazione SF3B1 R625H porta ad uno splicing aberrante di ESRRG (estrogen-related receptor gamma), a ciò consegue un'attivazione costitutiva di tale proteina con aumento della risposta delle cellule lattotrope a Pit-1, e conseguente ipersecrezione di prolattina indipendentemente dalla presenza di estrogeni.

Inoltre, questa mutazione conduce ad un aumento della sopravvivenza cellulare con inibizione dell'apoptosi.[21]

Infine, diversi studi hanno escluso un coinvolgimento di oncogeni come ras e c-myc, nella maggior parte dei tumori ipofisari. Nonostante ciò, nelle neoplasie caratterizzate da invasività locale o metastatiche, sono state identificate mutazioni del gene RAS a livello dei codoni 12, 13 e 61. Pertanto, l'acquisizione di tali mutazioni potrebbe essere indice di trasformazione maligna.

#### **1.4.1 Prolattinomi associati a sindromi familiari**

La maggior parte dei prolattinomi sono di origine sporadica ma possono anche verificarsi nel contesto di sindromi familiari (rari casi, rappresentano l'1,5–3% [22]). Ad esempio, possono svilupparsi nei pazienti affetti dalla sindrome della neoplasia endocrina multipla di tipo 1 (MEN1). Fino al 15-60% dei pazienti con MEN1 può avere un adenoma ipofisario e la maggior parte di essi sono prolattinomi [17].

La sindrome MEN-1 si verifica quando il gene MEN1, localizzato sul cromosoma 11q13 e codificante la proteina Menin, subisce una mutazione. Circa il 22% delle persone affette da questa sindrome sviluppa un prolattinoma, il quale è generalmente di grandi dimensioni e presenta un comportamento invasivo, poco responsivo alle terapie convenzionali.

La sindrome MEN-4 ha un fenotipo simile, ma le mutazioni interessano il gene CDKN1B, situato sul cromosoma 12p13[2].

Altre possibili sindromi familiari caratterizzate dalla presenza di adenomi ipofisari sono: la MEN-4, la sindrome degli adenomi ipofisari isolati familiari (FIPA), complesso di Carney e raramente la sindrome familiare caratterizzata dalla co-presenza di adenomi ipofisari e feocromocitoma o paragangliomi (3PA) [2].

Nei pazienti affetti dal complesso di Carney, è possibile osservare una leggera iperprolattinemia e acromegalia subclinica a causa della crescita anomala e multifocale delle cellule somato-mammotrope dell'ipofisi anteriore.

Nella condizione familiare di FIPA si manifestano almeno due casi di adenomi ipofisari all'interno di una stessa famiglia senza altre evidenti caratteristiche sindromiche. Nel 20% dei pazienti affetti da questa condizione, può essere individuata una mutazione ereditaria del gene dell'aryl hydrocarbon receptor-interaction protein (AIP), la quale è associata ad una comparsa precoce o infantile degli adenomi che secernono l'ormone della crescita e/o la prolattina.

Infine, la 3PAs è una sindrome rara caratterizzata dalla combinazione di adenoma ipofisario e feocromocitoma/paraganglioma ed è associata a mutazioni dei geni della famiglia della succinato deidrogenasi (SDHx) [2].

## **1.5 Epidemiologia**

Gli adenomi ipofisari costituiscono il 10% di tutti i tumori intracranici. I prolattinomi sono il tipo più comune di adenomi ipofisari e corrispondono circa al 53% (41-66%) di essi. Tuttavia, per definizione, rappresenta una malattia rara con un'incidenza di 4-7 casi su 100.000 all'anno e una prevalenza di 75-115 casi su 100.000 all'anno, variabili con età e genere [2]. Si stima che la prevalenza media del prolattinoma sia di circa 10 su 100.000 negli uomini e di 30 su 100.000 nelle donne [17]. In età pre-menopausale, il rapporto di genere mostra una netta predominanza femminile (10:1). Tuttavia, dopo il quinto decennio di vita, la prevalenza dei prolattinomi diventa simile tra i due sessi [2] [23].

Tra i pazienti affetti da prolattinoma, il 60% dei maschi presenta macroprolattinomi, mentre il 90% delle femmine presenta microprolattinomi.

Mentre i prolattinomi giganti rappresentano solo l'1-5% dei prolattinomi, con un rapporto maschi e femmine di 9:1. [24][25]

## 1.6 Segni e sintomi

La presentazione clinica si caratterizza sia per la presenza di sintomi legati all'ipersecrezione ormonale, sia per quelli dati dalla massa, presente soprattutto nei casi di macroprolattinomi. Nelle donne l'iperprolattinemia può portare ad amenorrea/oligomenorrea, galattorrea, infertilità, secchezza vaginale, iperandrogenismo, irritabilità e depressione. Mentre nel sesso maschile i sintomi sono più sottovalutati e consistenti in calo della libido, disfunzione erettile, eiaculazione retrograda, ginecomastia e infertilità.

Negli uomini sono prevalenti le manifestazioni espansive della crescita tumorale, per tale motivo la diagnosi di iperprolattinemia è più tardiva rispetto al sesso femminile.

Segni comuni nei due sessi sono l'aumentata incidenza di osteoporosi e osteopenia legata all'ipogonadismo [26]. Pertanto, è raccomandata l'esecuzione di una DEXA basale in tutti i pazienti con riscontro diagnostico di prolattinoma e sospetto ipogonadismo di lunga durata (>6 mesi) o con altri fattori di rischio per l'osteoporosi (menopausa e precedente frattura vertebrale). Nel caso in cui si riscontri una densità ossea inferiore alla norma, è necessario avviare la terapia con farmaci antiosteoporotici. [23]

Inoltre è stata notata una possibile modifica della composizione corporea con incremento della massa grassa [26].

I sintomi legati all'effetto massa dovuto al tumore ipofisario comprendono: cefalea, deficit campimetrici, riduzione dell'acuità visiva, paralisi dei nervi cranici, ipopituitarismo parziale o totale.

Nella sintomatologia oculare bisogna fare un distinguo molto importante: se l'adenoma crea una compressione sul chiasma che non è duratura nel tempo e la cui entità non è elevata, si ha un'alterazione della campimetria visiva, ossia una emianopsia o una quadrantopsia; mentre se la compressione è maggiore e duratura, il nervo può ischemizzarsi con ipovisus. Questo è importante, perché l'alterazione campimetrica è reversibile se trattata in tempo, mentre l'ipovisus è generalmente irreversibile (questo vale per tutti i tipi di adenomi ipofisari, non solo per i prolattinomi).

## 1.7 Diagnosi

Nei pazienti con sospetto clinico di iperprolattinemia, per la diagnosi bisogna effettuare il dosaggio biochimico della prolattina basale. I livelli di prolattina sono generalmente correlati alle dimensioni del prolattinoma, come dimostrato da diversi studi, tra i quali lo studio di Irfan et al.[1].

Si può parlare di iperprolattinemia da valori superiori a 25 µg/l nelle donne e 20 µg/l negli uomini, con un valore limite inferiore di 5 µg/l per entrambi i sessi. La determinazione della prolattina sierica con il test dinamico con TRH e/o L-Dopa non si è dimostrata essere superiore alla determinazione basale, pertanto non trova impiego nella pratica clinica. [26]

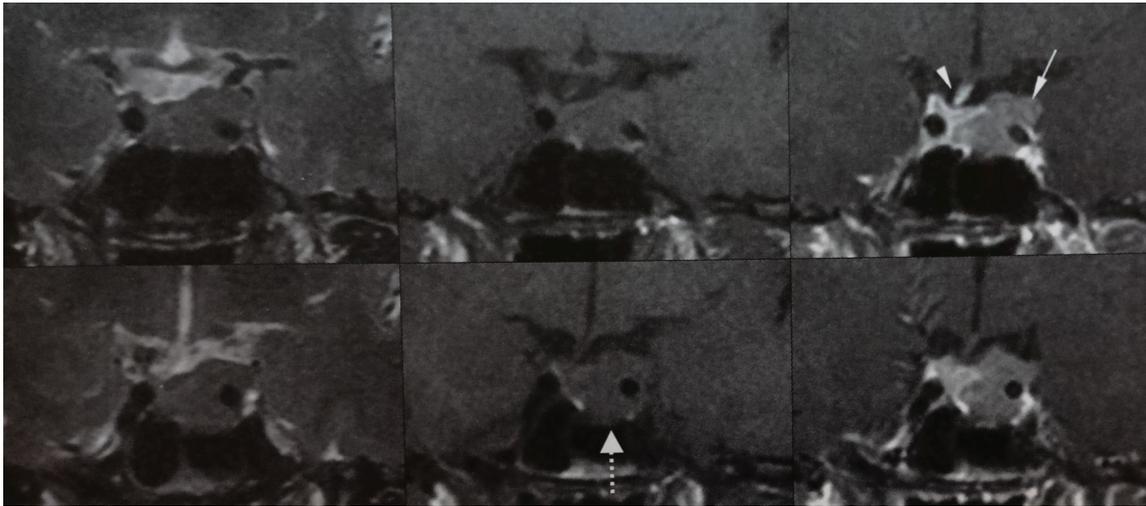
Il dosaggio della prolattina sierica può essere influenzato dallo stress dell'agopuntura del prelievo; tuttavia, generalmente è sufficiente una singola misurazione per la diagnosi, soprattutto nei casi di macroprolattinoma, con valori di prolattina che non lasciano dubbi. Infatti livelli di prolattina > 500 µg/l sono diagnostici di macroprolattinoma.

Nel caso in cui il risultato non sia dirimente, si dovrebbe ripetere il prelievo in un altro giorno, oppure eseguire un prelievo seriato valutando la prolattina al basale e dopo 30 minuti, mantenendo l'ago cannula in vena. [26]

Livelli > 250 µg/l di prolattina sono di solito indicativi di prolattinoma, però alcune terapie farmacologiche possono indurre aumento di oltre 200 µg/l in assenza di un adenoma evidente, pertanto è importante valutare l'anamnesi. [26]

Se il valore di iperprolattinemia è modesto, bisogna escludere le eventuali cause fisiologiche, farmacologiche e patologiche.

La diagnosi biochimica deve essere poi confermata dall'evidenza radiologica mediante un imaging della sella turcica, il gold-standard attuale è la risonanza magnetica (RM) dinamica con e senza mezzo di contrasto paramagnetico, il gadolinio. I prolattinomi solitamente appaiono ipointensi nelle immagini pesate in T1, mentre sono iperintensi in quelle T2 [2].



*Figura 2 Risonanza magnetica di un macroprolattinoma.[26].*

In Figura 2 si vede un macroadenoma in sezione coronale. A sinistra le sequenze sono FSE T2 dipendenti, al centro e a destra sono sequenze T1 dipendenti, rispettivamente prima e dopo iniezione di gadolinio (mezzo di contrasto paramagnetico). È presente del tessuto disomorfico patologico a livello intrasellare (freccia), che si estende lateralmente nella loggia cavernosa (freccia tratteggiata). Dopo l'infusione del gadolinio l'immagine appare disomogenea con una ipo-impregnazione dell'adenoma rispetto al tessuto sano. Inoltre, è presente una deviazione rispetto alla linea mediana del peduncolo (testa di freccia).” [26]

La PET con <sup>11</sup>C-metionina può essere utile come aggiunta alla risonanza magnetica per la localizzazione di prolattinomi e residui quando la RMN non risulta dirimente.[23]

In caso si identifichi un adenoma ipofisario all'imaging, è necessario andare a completare la diagnosi con indagini per una migliore caratterizzazione. In particolare, è necessario verificare il tipo di secrezione. Infatti, è possibile riscontrare una secrezione di tipo misto, pertanto bisogna dosare le tropine ipofisarie, in questo modo si riesce anche a escludere una eventuale ipopituitarismo secondario.

Inoltre, è utile eseguire l'esame del campo visivo per valutare o escludere la presenza di eventuali disturbi visivi, soprattutto nel caso di grandi adenomi. [26]

Se si riscontra una discordanza tra le dimensioni tumorali e i livelli di prolattina, è raccomandata la diluizione seriale dei campioni di siero per eliminare gli artefatti dei saggi

immunometrici, che possono falsare il dosaggio (effetto gancio). L'effetto gancio è un fenomeno che può riscontrarsi nell'uso della tecnica IRMA (Immunoradiometric Assay). Per alcuni tumori, dove la secrezione di prolattina è molto alta, l'anticorpo legante si lega ad una quantità massima di prolattina e la restante prolattina rimane libera perché l'ambiente è sovrassaturo di antigeni. Ciò comporta paradossalmente a un valore di prolattina normale appunto per l'effetto gancio [2]. Con le tecniche moderne è un fenomeno di raro riscontro poiché contengono concentrazioni maggiori di anticorpi rilevatori ed effettuano una diluizione automatica 1:10 del campione. Tuttavia, se si sospetta un effetto gancio, si deve richiedere al laboratorio una diluizione manuale del campione 1:100 [27].

Un altro caso in cui è possibile trovare discordanza tra dimensioni tumorali e livelli di prolattina può essere dato dall'assunzione di biotina, presente in diversi integratori, che comporta il riscontro di valori falsamente bassi di prolattina. In questa eventualità bisogna ripetere il dosaggio dopo diversi giorni dalla sospensione dell'integratore [22].

Inoltre, possono essere riscontrati valori di prolattina eccessivamente elevati senza corrispondenza né clinica, né volumetrica. È il caso della cosiddetta macroprolattinemia. La forma di prolattina circolante predominante (85%) è monomerica con una massa molecolare di 23 kDa, ma sono presenti anche dimeri legati covalentemente (big-PRL) con una massa molecolare di 48-56 kDa e forme polimeriche di prolattina e autoanticorpi IgG di dimensioni ancora maggiori >100 kDa (big-big-PRL). Questi complessi hanno un'attività biologica minima e nessuna funzione patologica, ma in alcuni saggi possono essere rilevati. Pertanto, si definisce macroprolattinemia la condizione in cui la maggior parte della prolattina circolante è costituita da queste molecole. Queste forme vanno sospettate quando l'iperprolattinemia si associa ad assenza o scarsa presenza di sintomi e/o segni della malattia e deve essere valutata mediante il dosaggio con metodica di precipitazione con polietilenglicole (PEG). [2][26][24]

## **1.8 Classificazione anatomica di Hardy-Wilson e Knosp**

Le classificazioni di Hardy-Wilson e di Knosp sono due sistemi utilizzati per catalogare gli adenomi ipofisari in base alla loro estensione e al coinvolgimento dei tessuti circostanti.

La classificazione di Hardy-Wilson è stata introdotta negli anni '60 e si compone di 5 gradi [28]:

- Grado 0: Adenoma intrasellare, l'adenoma rimane circoscritto nei confini anatomici della guaina osteoaponeurotica della sella turcica.
- Grado 1: Adenoma microadenomatoso, minore di 10 mm di diametro massimo, confinato alla sella turcica, la quale è focalmente espansa.
- Grado 2: Adenoma macroadenomatoso con diametro superiore a 10 mm e minima estensione extradurale. La sella turcica è ingrandita, ma il pavimento della sella rimane integro.
- Grado 3: Adenoma invasivo che attraversa la parete della sella turcica e può coinvolgere strutture circostanti come il seno cavernoso o il seno sfenoidale, con locale distorsione del pavimento.
- Grado 4: L'intero pavimento della sella è diffusamente eroso o distrutto.

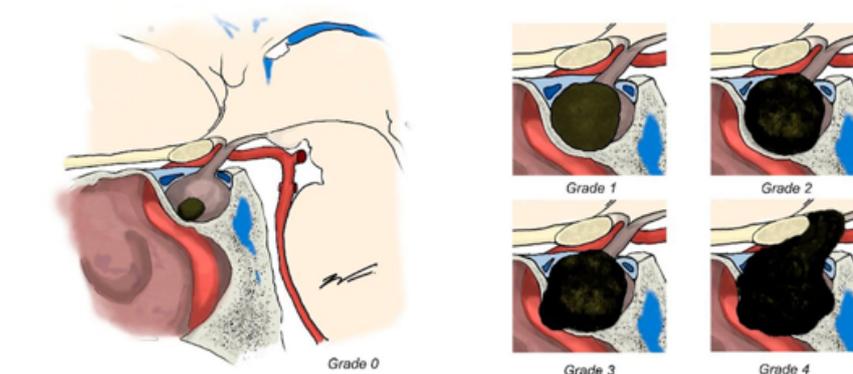


Figura 3. Hardy Classification. [28]

La classificazione di Knosp è invece più recente, e si concentra sul coinvolgimento del seno cavernoso, struttura localizzata ai lati della sella turcica e attraversata da importanti strutture vascolari e nervose. In particolare, il seno cavernoso dà il passaggio alle arterie carotidi interne, alle vene emissarie della ghiandola ipofisaria, vi è la congiunzione delle vene che trasportano il sangue refluo cerebrale, e infine alcuni nervi cranici ( III, IV, V e IV).

Knosp classifica gli adenomi nei seguenti gradi:

- Knosp 0: nessun coinvolgimento del seno cavernoso, l'adenoma si trova medialmente alla tangente.
- Knosp 1: coinvolgimento del seno cavernoso minimo, l'adenoma si estende nello spazio tra la tangente mediale e la linea intercarotidea.

- Knosp 2: moderato interessamento del seno cavernoso, con estensione dell'adenoma tra la linea intercarotidea e la tangente laterale.
- Knosp 3: l'adenoma si estende lateralmente rispetto alla tangente laterale, ma senza invadere la porzione intracavernosa delle arterie carotidi interne.
- Knosp 4: grave invasione del seno cavernoso nella porzione di passaggio delle carotidi interne.

Recentemente è stata introdotta un'ulteriore suddivisione del grado 3 in 3a con l'adenoma che si trova superiormente all'arteria carotidea e 3b in cui l'adenoma è localizzato al di sotto dell'arteria, estendendosi nel compartimento cavernoso inferiore.

I gradi 3 e 4 sono da considerarsi adenomi aggressivi. [28]

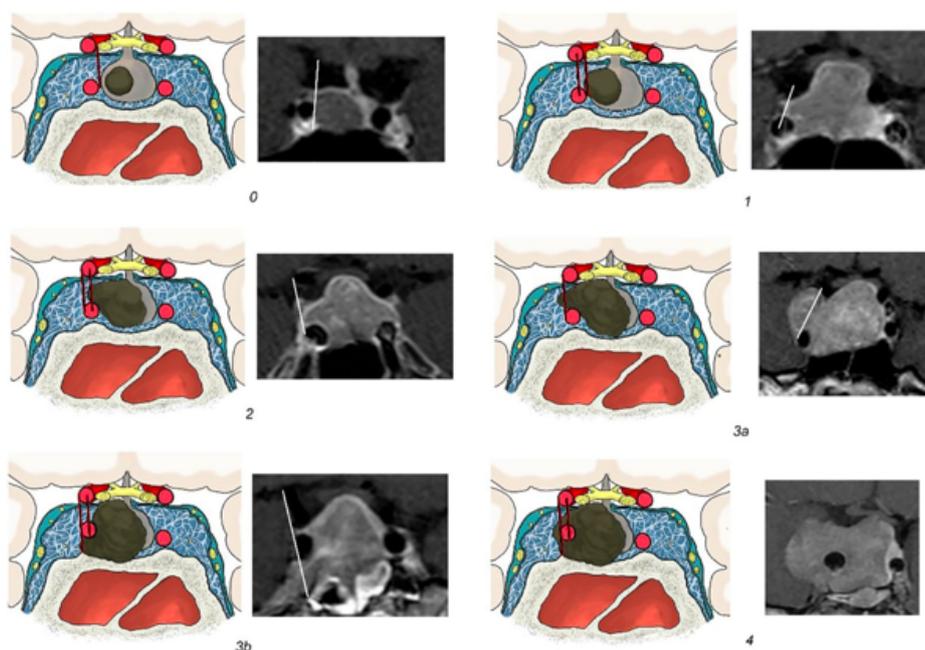


Figura 4. Knosp Classification. [28]

Entrambe le classificazioni sono necessarie per effettuare la migliore scelta terapeutica.

## 1.9 Adenomi plurisecernenti

Dopo la diagnosi di prolattinoma, è importante effettuare una valutazione di tutti gli assi ormonali, sia per il possibile ipopituitarismo secondario, che per la possibilità del riscontro di una secrezione di tipo misto da parte dell'adenoma stesso.

Una cellula ipofisaria ha solitamente una secrezione specifica, ma ne esistono alcune che esprimono e producono ormoni diversi, questo fenomeno è noto come "co-espressione

ormonale". Ad esempio, alcune cellule possono co-esprimere PRL con ACTH, TSH, FSH o LH. In particolare, il 50% delle cellule ipofisarie hanno registrato una co-espressione, seppur a volte minima, di PRL e TSH; mentre tra il 4 e il 15% co-esprimono PRL e LH, e il 34% PRL e ACTH. Esistono, inoltre, le cellule mammosomatotrope in grado di produrre sia GH che PRL. Quest'ultime sono delle cellule che possono trans-differenziarsi in somatotrope durante la crescita e lattotrope in caso di gravidanza. Pertanto, il fenomeno di co-espressione ormonale può essere la causa dell'esistenza di adenomi ipofisari plurisecernenti (PPA). [29] Infatti, secondo alcuni patologi, la co-espressione precede i fenomeni iperplastici ed adenomatosi, ritenendo che essa origini proprio a livello delle cellule staminali. [30]

Nonostante ciò, altri studiosi ritengono che ci siano geni probabilmente coinvolti nella patogenesi e progressione degli adenomi, tra cui HIGD1B, EPS8, ECT2, e BTG2, poiché la loro espressione è di frequente riscontro nei PPA. Negli adenomi GH-PRL, la maggior parte delle cellule tumorali ha particelle ormonali doppie, mentre altre contengono solo particelle GH, altre ancora solo PRL. Ciò sembra essere correlato alla possibilità di trans-differenziazione da un tipo di cellula ad un altro. [29]

La diagnosi di PPA è clinica e sierologica, ma alcuni studiosi raccomandano anche l'utilizzo di metodi immunoistochimici. Ciononostante, non sempre la positività immunoistochimica si correla all'aumento della concentrazione sanguigna di un determinato ormone, infatti a volte l'ormone secreto non è biologicamente attivo, o perde l'attività andando in circolo. Pertanto, l'immunoistochimica nella diagnosi di PPA non rientra attualmente nelle linee guida.[30]

I PPA si caratterizzano per un'aggressività spiccata e per l'alto tasso di recidiva post chirurgica. Il trattamento di scelta rimane comunque la chirurgia con approccio transfenoidale.

La radioterapia può essere utilizzata solo nei casi in cui le dimensioni dell'adenoma o i livelli ormonali non sono sufficientemente soppressi dal trattamento chirurgico e/o farmacologico. Può essere anche usata come terapia adiuvante postoperatoria. Rimane fondamentale un costante monitoraggio della funzione ipofisaria, poiché circa il 50% dei pazienti sviluppa ipopituitarismo nei cinque anni successivi al trattamento radioterapico.

In caso di adenoma GH-PRL positivo a PIT-1 in cui la chirurgia non può essere curativa, è possibile optare per l'uso di inibitori di PD-1 in combinazione con radioterapia o

temozolomide. Infatti, il tessuto tumorale è caratterizzato da una grande presenza di linfociti e una cospicua espressione di PD-L1 e PD-1. [29]

## **1.10 Cause di iperprolattinemia, diagnosi differenziali**

Se i valori superano i 100, 150 o 200 mcg/L, è molto probabile che si tratti di un adenoma prolattino-secernente, più spesso microprolattinoma; se superiori a 250 mcg/L è in genere più significativo di macroprolattinoma. Se abbiamo un rialzo della prolattina di 30, 40 o 50 mcg/L è più probabile che la causa sia di altra natura.

L'iperprolattinemia può essere infatti presente in diverse situazioni, che possono essere divise in fisiologiche, farmacologiche e patologiche. È importante sottolineare che la principale causa di iperprolattinemia non legata a condizioni fisiologiche è di natura farmacologica, mentre tra le cause patologiche i prolattinomi risultano essere le più comuni.

### **1.10.1 Iperprolattinemia fisiologica**

La gravidanza rappresenta la causa più frequente di aumento dei livelli di prolattina associata ad amenorrea, con un incremento 10 volte superiore dei livelli ematici durante il terzo trimestre.

Altre situazioni fisiologiche che possono determinare un aumento della prolattina includono l'attività fisica, lo stress sia fisico che emotivo e la stimolazione del capezzolo. Tuttavia, in tali circostanze, i livelli di prolattina raramente superano i 40 mcg/L [2].

### **1.10.2 Iperprolattina da “stalk effect”**

La dopamina secreta dall'ipotalamo raggiunge l'ipofisi anteriore attraverso il peduncolo ipofisario ed è responsabile dell'inibizione del rilascio di prolattina. Pertanto, qualsiasi condizione che interrompe questo afflusso porta ad iperprolattinemia, il cosiddetto “stalk effect”. Altri adenomi ipofisari, in particolare quelli non funzionanti (NFPA), con espansione soprasellare, sono una causa comune di iperprolattinemia non tumorale, si identificano con il termine di “pseudoprolattinomi”.

Anche ipofisiti, la sindrome della sella vuota o le malattie infiltrative (quali sarcoidosi e istiocitosi) possono causare iperprolattinemia per l'interruzione dell'apporto di dopamina all'ipofisi. In tutti questi casi i livelli di prolattina sono generalmente inferiori a 100 mcg/L [2].

Altre possibili cause sono i craniofaringiomi, i meningiomi, i disgerminomi [17], le cisti di Rathke, le metastasi ipotalamiche o ipofisarie, l'irradiazione ipofisaria e/o cerebrale, i traumi sia iatrogeni che non.[23]

### **1.10.3 Iperprolattinemia da patologie sistemiche**

L'iperprolattinemia si può riscontrare in pazienti con ipotiroidismo clinico, ma in questo caso essa si risolve dopo la normalizzazione del TSH.

I glucocorticoidi sopprimono l'espressione della prolattina e il rilascio di prolattina, perciò si può avere iperprolattinemia in pazienti con insufficienza surrenalica.

L'insufficienza renale cronica, può portare ad accumulo di prolattina per la ridotta clearance dell'ormone.

Nei pazienti con cirrosi, l'iperprolattinemia è causata dall'aumento dei livelli di estrogeni, con valori direttamente proporzionali alla gravità del quadro epatico [2].

Altre possibili cause possono essere: malnutrizione, trauma toracico, chirurgia del seno e herpes zoster toracico.[23]

### **1.10.4 Iperprolattinemia ed epilessia**

L'iperprolattinemia può anche essere conseguenza di convulsioni, a causa della propagazione dell'attività epilettica dal lobo temporale all'asse ipotalamo-ipofisi, che si verifica più comunemente dopo crisi tonico-cloniche generalizzate [2].

### **1.10.5 Iperprolattinemia da causa farmacologica**

La causa più comune di iperprolattinemia non fisiologica è farmacologica. Pertanto, prima di procedere con le indagini, è importante fare un'accurata anamnesi farmacologica, escludendo tutti quei farmaci associati ad un aumento della prolattina (Tabella 1).

L'iperprolattinemia indotta da farmaci può raggiungere anche i 150 mcg/L.

I farmaci antipsicotici agiscono come antagonisti dei recettori D2 nel sistema tuberoinfundibolare ipotalamico e sui lattotrofi ipofisari. In particolare, aloperidolo e risperidone

causano un marcato aumento della prolattina. Anche farmaci procinetici antagonisti del recettore D2 (metoclopramide, domperidone, proclorperazina) possono indurre iperprolattinemia sintomatica.

Gli antidepressivi (triciclici e SSRI), gli anti-ipertensivi (verapamil e l'alfa-metildopa) e alcuni analgesici oppioidi (morfina e metadone) sono solitamente associati a lieve iperprolattinemia [17].

Tabella 1. Principali farmaci che causano iperprolattinemia. [26]

CLASSE	FARMACI
<b>Antipsicotici</b>	<b>Tipici:</b> aloperidolo, clorpromazina <b>Atipici:</b> risperidone, paliperidone, amisulpride, olanzapina, clozapina, quetiapina, aripiprazolo, ziprasidone
<b>Antidepressivi</b>	<b>SSRI:</b> paroxetina, fluoxetina, sertralina <b>Triciclici:</b> amitriptilina, clomipramina, desipramina
<b>Inibitori delle monoaminoossidasi</b>	Pargilina, clorgilina, tranilcipromina
<b>Procinetici</b>	Metoclopramide, domperidone
<b>H2-antagonisti</b>	Cimetidina, ranitidina
<b>Oppioidi</b>	Morfina
<b>Antipertensivi</b>	Reserpina, $\alpha$ -metildopa, verapamil
<b>Altri</b>	Fenfluramina, fisostigmina

Se il paziente sta assumendo uno di questi farmaci, se possibile, bisognerebbe sospenderlo per almeno 72 ore prima di procedere ad un nuovo test sierico della prolattina per confermare o escludere l'iperprolattinemia. Se ciò non è possibile, è necessario eseguire una RMN della sella turcica per escludere la presenza di un adenoma ipofisario.

#### 1.10.6 Altre cause di iperprolattinemia

La secrezione ectopica di prolattina è estremamente rara e dovrebbe essere presa in considerazione solo nei casi in cui i livelli di prolattina sono > 200 mcg/L, la RM della sella è normale e le cause secondarie combinate sono già state escluse.

Un'altra causa potrebbe essere una mutazione del gene del recettore della prolattina, in particolare una sostituzione di His188Arg, una mutazione di tipo loss of function.

Se non viene identificata alcuna causa, il paziente viene considerato affetto da iperprolattinemia idiopatica [2].

### **1.11 Trattamento degli adenomi prolattino-secernenti**

Gli obiettivi del trattamento consistono nel controllo e nella riduzione della massa tumorale e soprattutto nella soppressione dell'ipersecrezione ormonale, portando quindi alla risoluzione degli effetti dati dall'iperprolattinemia, preservando la funzione gonadica, la libido e la fertilità, ed eliminando la galattorrea e il possibile irsutismo [26].

Rispetto agli altri adenomi ipofisari, in questo caso si ottiene la riduzione della massa anche solo con la terapia medica, in particolare con i dopamino agonisti che rappresentano la prima linea di trattamento, con alcune eccezioni[31].

Non tutti i pazienti devono essere trattati, ad esempio nel caso di un microprolattinoma asintomatico può essere considerato valido l'approccio di vigile attesa con un follow up a cadenza annuale.

Nella scelta della terapia sono quindi da considerare la clinica, i desideri del paziente (come il desiderio di prole, che esclude la possibilità chirurgica per il rischio di andare a ledere porzioni sane di ipofisi), e le caratteristiche dell'adenoma.

#### **1.11.1 Trattamento medico**

La terapia medica costituisce la prima linea del trattamento degli adenomi ipofisari prolattino-secernenti ed è rappresentata dagli agonisti della dopamina (DA), di cui i due farmaci principali sono la cabergolina e la bromocriptina.

La cabergolina è il DA più usato nel trattamento dei prolattinomi. È un derivato dell'ergot ed è un agonista selettivo del recettore D2 della dopamina. La cabergolina è in grado di normalizzare i livelli di prolattina, ripristinare la funzione gonadica e ridurre le dimensioni

del tumore nel 95% dei microprolattinomi e nell'80% dei macroprolattinomi, inoltre in circa 1/3 dei casi si ottiene la completa scomparsa della massa [26]. La cabergolina è il DA meglio tollerato, con una lunga emivita che permette una somministrazione bi/mono-settimanale. La dose iniziale è di 0.25–0.50 mg a settimana, somministrati alla sera generalmente con una frequenza di una o due somministrazioni settimanali. Segue un periodo di follow up a intervalli di 1–3 mesi, che nel caso dei macroprolattinomi può essere più ravvicinato in considerazione di eventuali problematiche neurologiche come il danno visivo, fino a raggiungere una dose di mantenimento che varia da 0.5 a 2 mg a settimana [22]. Il trattamento con cabergolina è inoltre efficace e sicuro nei bambini e negli adolescenti con prolattinoma.

Un farmaco ormai utilizzato di rado per il trattamento dei prolattinomi è la bromocriptina, un agonista del recettore D2 e antagonista del D1. A differenza della cabergolina è un farmaco short-acting, per cui sono necessarie da 1 a 3 compresse al giorno ed è molto meno tollerato. La dose terapeutica è di 2.5-15 mg/die, ma il 30% dei pazienti può richiedere anche dosi di 20-30 mg/die [26]. La bromocriptina è da preferire nel caso di necessità di trattamento nella paziente gravida, a causa dei maggiori dati disponibili rispetto alla cabergolina [17].

Farmaci non più in uso sono la lisuride, e la quinagolide, un farmaco non-ergot derivato che non presenta gli effetti collaterali tipici degli altri agonisti dopaminergici, può quindi essere usato nei pazienti che hanno resistenza o non tollerano né la bromocriptina né la cabergolina [17].

#### **1.11.1.1 Efficacia terapeutica e criteri di sospensione della terapia**

Secondo i dati in letteratura, la cabergolina normalizza i livelli di prolattina nel 70-80% dei pazienti. La scomparsa della galattorrea raggiunge quasi il 100% nelle donne e la normalizzazione dei cicli mestruali l'80%. Tra gli uomini il miglioramento dell'ipogonadismo si registra in circa il 60% dei casi. La riduzione del volume tumorale varia dal 60 all'80% dei pazienti. [2]

La terapia mira a normalizzare i livelli di prolattina, ma è stato suggerito che puntare alla soppressione aumenti le probabilità di riduzione tumorale (specialmente nei macroprolattinomi). Tuttavia, le ultime evidenze indicano che la fertilità è maggiormente

ripristinata nei pazienti con normali livelli di prolattina rispetto a quelli con valori soppressi [2], e ci sono anche evidenze che l'ipoprolattinemia incrementi il rischio di sviluppo di patologie metaboliche. [32]

I principali predittori di sospensione di trattamento e di remissione a lungo termine sono:

- **Prolungata normalizzazione dei livelli di prolattina:** secondo le linee guida, pazienti che hanno mantenuto livelli di prolattina normali o soppressi per almeno 2 anni possono provare a sospendere il trattamento [2].
- **Le dimensioni iniziali del tumore:** i microprolattinomi hanno un andamento più favorevole. In particolare, a seguito della sospensione del trattamento, nonostante residui all'imaging, circa il 59% non registra più alcun incremento dimensionale [2].
- **Significativa riduzione delle dimensioni tumorali all'RMN:** si parla di shrinkage (restringimento) della lesione, parametro fondamentale soprattutto nel caso di macroadenomi [17].
- **Durata della terapia:** più è stata lunga, più è probabile che non ci sia una recidiva nel lungo termine.
- **Desiderio di prole:** nelle pazienti con microprolattinomi e macroprolattinomi intrasellari, dato il basso rischio di crescita tumorale durante la gestazione, le linee guida internazionali della Endocrine Society e della Pituitary Society, suggeriscono che il DA debba essere sospeso, indipendentemente dai valori di prolattina e dalle caratteristiche del tumore. Segue un follow up clinico trimestrale [33]. Mentre nelle pazienti con macroprolattinomi invasivi o con estensione extrasellare, il DA può essere mantenuto a discrezione del medico. In particolare si preferisce la bromocriptina, per la maggior sicurezza dimostrata [2].

In tutti i casi in cui si sceglie di sospendere il trattamento è opportuno effettuare un décalage graduale e impostare il follow up con monitoraggio trimestrale della prolattinemia nel primo anno e in seguito annuale.

Solitamente la recidiva si verifica entro 6-12 mesi dalla sospensione della terapia, ma l'incremento dei livelli di prolattina si associa a ricrescita tumorale in meno del 10% dei casi [26].

### **1.11.1.2 Resistenza al trattamento con DA**

La resistenza ai dopamino agonisti (DA) è definita come l'incapacità di normalizzare i valori di prolattina e di ottenere almeno il 20% di riduzione delle dimensioni tumorali o il riscontro di incremento dimensionale, nonostante 6 mesi di terapia massimale (della cabergolina è di circa 3.5 mg/settimana) [22]. La resistenza è riportata in circa il 20–30% dei casi con bromocriptina e nel 10% con cabergolina ed è più frequente nei macroprolattinomi, nei tumori invasivi e negli uomini [34].

A livello molecolare, la resistenza a DA è stata significativamente associata: alla diminuzione della trascrizione dell'mRNA DRD2 (gene codificante per il recettore dopaminergico D2) e/o ad alterazioni delle vie di segnalazione a valle[24]; a una ridotta trascrizione del gene della proteina PRDM2, coinvolta nella regolazione dell'espressione di DRD2 [35]; ad un alto indice proliferativo Ki67 (>3%) [15] a una ridotta produzione di Filamina-A (proteina del citoscheletro) con riduzione dell'espressione del DRD2 a livello della membrana.

Oltre a ciò, l'iperattivazione della via di segnalazione TGF- $\beta$ 1/Smad3 con produzione di cospicua fibrosi, pare anch'essa associata al meccanismo di resistenza al trattamento farmacologico. [35]

Solitamente un paziente che inizialmente risponde bene ai DA difficilmente svilupperà resistenza. La resistenza tardiva è pertanto un fattore prognostico negativo, indice di trasformazione maligna [26].

### **1.11.1.3 Effetti collaterali dei dopamino agonisti**

I DA sono generalmente ben tollerati, in meno di un terzo dei pazienti si verificano effetti collaterali. I più comuni includono ipotensione posturale (25% dei casi), nausea e vomito (20-30% dei casi), cefalea, sonnolenza. Difatti, i dopamino agonisti si somministrano la sera, al fine di evitare l'ipotensione e le vertigini [36][26].

Alcuni studi su pazienti affetti da morbo di Parkinson in terapia con DA hanno dimostrato un aumentato rischio di rigurgito valvolare. Mentre nei pazienti con prolattinoma non è stata ancora riscontrata un'analogia associazione significativa. Ciò nonostante, una recente meta-analisi ha confermato un aumentato riscontro di rigurgito tricuspide nei pazienti con iperprolattinemia trattati con cabergolina[37]. È quindi necessario effettuare un adeguato follow up ecocardiografico nei pazienti in terapia.

Inoltre, è stato descritto che nei macroprolattinomi di dimensioni iniziali elevate, una rapida apoplezia post terapia può comportare problematiche visive. In questi casi è necessario intervenire chirurgicamente.[23]

Altri effetti collaterali di più rado riscontro sono: la rinorrea, in questo caso per confermare la provenienza del liquido, bisogna dosare la  $\beta$ 2-transferrina o la proteina  $\beta$ -trace, e nel caso in cui si tratti di rinorrea è necessario un intervento chirurgico[23]; fibrosi polmonare; versamenti o addensamenti pleurici; fibrosi retroperitoneale.

Infine, un altro particolare effetto avverso che solo recentemente ha attirato l'attenzione, è lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi (ICD)[38], il quale verrà discusso meglio in seguito (paragrafo 1.15).

### **1.11.2 Altri trattamenti farmacologici**

Le donne in premenopausa che hanno come unici sintomi amenorrea secondaria ed eventualmente anche osteoporosi, che non cercano la fertilità, possono essere trattate fin da subito con contraccettivi ormonali per sopperire alla carenza di estrogeni e progesterone che sono conseguenza dell'iperprolattinemia [2][17].

La temozolomide (TMZ) è un chemioterapico orale, agisce come alchilante del DNA a livello della guanina con formazione di O6-metilguanina. Il suo utilizzo è riservato al trattamento degli adenomi ipofisari aggressivi, con un alto Ki67 (tasso di proliferazione) e non responsivi ad altre terapie. Il regime terapeutico standard consiste in cicli di 150-200 mg/m<sup>2</sup> per 5 giorni consecutivi ogni 28 giorni per 3 mesi. Poi si svolge una rivalutazione e in caso di buona risposta, il trattamento deve proseguire per altri 3 cicli. Tra gli effetti collaterali, il più importante è la tossicità ematologica, altri sono nausea e astenia.

Un possibile meccanismo alla base della resistenza alla TMZ è l'elevata espressione della O6-metilguanina-DNA metiltransferasi (MGMT), un enzima di riparazione del DNA. [35].

L'uso di analoghi della somatostatina di I generazione si è dimostrato inefficace. Viceversa, ci sono segnalazioni promettenti sull'efficacia del pasireotide, un analogo della

somatostatina di II generazione, ma solo in pazienti selezionati con prolattinomi aggressivi e resistenti ai DA [2].

Recentemente, sono stati svolti diversi trial randomizzati volti a valutare l'uso di everolimus (inibitore di mTOR, quindi antiproliferativo) in associazione o meno a lapatinib (inibitore di una tyrosin-kinasi coinvolta nel controllo della sopravvivenza cellulare), con risultati positivi in termine di overall survival.[39]

Le prospettive future includono anche la terapia radiometabolica recettoriale [2].

### **1.11.3 Terapia chirurgica**

L'intervento neurochirurgico rappresenta una strategia terapeutica di seconda linea, riservata attualmente ai casi di: mancanza di risposta (dopo 6 mesi di dosi massimali); intolleranza o controindicazioni al trattamento farmacologico con dopamino-agonisti (DA); compressione persistente e grave del chiasma ottico; perdita di liquido cerebrospinale dopo terapia farmacologica [26]; oppure nel caso di una paziente donna affetta da un prolattinoma di grandi dimensioni (oltre 3 cm) con desiderio di prole [17]; è infine una scelta possibile in situazioni acute come l'apoplezia ipofisaria.

L'approccio transfenoidale costituisce la tecnica di scelta, mentre l'approccio tramite craniotomia è limitato ai tumori non accessibili con endoscopia ed è impiegato in circostanze estremamente rare.

Dopo l'intervento neurochirurgico, si dovrebbe verificare un'istantanea regressione della malattia, con normalizzazione della prolattina entro 1-12 settimane [26]. La recidiva post-chirurgica è osservata fino al 18% dei casi a 5 anni [22].

A seguito della chirurgia si raccomanda una rapida valutazione della prolattina e della cortisolemia, seguita dopo 3-4 mesi dalla valutazione della restante funzionalità ipofisaria e da una RM [26].

Il tasso di complicanze è estremamente basso (1-4%): diabete insipido permanente (0-5%) o transitorio (7-28%), meningite (0-3%), rinoliquorrea (2-5%), SIAD (5-14%), ipopituitarismo (1-4%) [22].

#### **1.11.4 Radioterapia**

La radioterapia è indicata solo in caso di fallimento farmacologico e chirurgico, allo scopo di controllare la crescita tumorale soprattutto nei tumori altamente aggressivi e resistenti.

La radioterapia frazionata porta al controllo tumorale in oltre l'80% dei casi e a normalizzazione della prolattina nel 20–30%. La tecnica attualmente più efficace ed usata è la radiochirurgia stereotassica (gamma-knife), che ha il vantaggio di irradiare un'area ben delimitata con un'alta dose in un'unica somministrazione [22]. Si è dimostrata migliore della medesima dose frazionata, tuttavia presenta anche maggiore tossicità a carico dei tessuti circostanti.

La radioterapia è limitata dai molteplici effetti collaterali, tra cui lo sviluppo di deficit su uno o più degli altri assi ipofisari. Altre complicanze possibili sono: danni al nervo ottico (fino al 7%), deficit neurologici e aumentato rischio di ictus e tumori cerebrali secondari [22]. Pertanto, è importante eseguire RM seriate (dal 2°-3° mese) e dosaggi di prolattina ogni 3–6 mesi nel primo anno e poi in base alla risposta negli anni successivi [2][22].

#### **1.12 Prolattinomi aggressivi e maligni**

I prolattinomi sono generalmente benigni con prognosi favorevole, la malignità è estremamente rara (<0,2%). L'unico criterio di malignità è il riscontro di metastasi cerebrospinali, meningee o a distanza [35]. Le vie di diffusione metastatica includono quella ematica, linfatica, i canali venosi durali e la disseminazione subaracnoidea nel contesto dell'intervento chirurgico, che sembra essere la causa più comune. [40]

L'età media dei pazienti alla diagnosi è tra i 40 e i 50 anni, con un rapporto maschi e femmine di circa 10:5, con un'OS inferiore nei maschi [40]. La sopravvivenza oscilla da 2 mesi a 22 anni, con una media di 4,7 anni. La prognosi è di circa 10 mesi dopo l'insorgenza di metastasi. [35]

Nelle fasi iniziali, sono indistinguibili dagli adenomi aggressivi (adenomi localmente invasivi, ma senza metastasi) e non esiste un biomarcatore predittivo specifico. Entrambi caratterizzati da una cospicua neoangiogenesi ed invasione vascolare [35]. Cinque geni (ADAMTS6, ASK, CCNB1, CINCE e CRMP1) sono frequentemente overespressi nei tumori aggressivi-invasivi [35]

Altri criteri di aggressività includono l'indice di proliferazione cellulare ( $Ki67 \geq 3$ ) [23], la mutazione di p53, un alto indice mitotico e l'iperespressione di ALK7. Inoltre, alti livelli di ALK7 e di Ki67 si associano ad una bassa espressione di PRL, pertanto i prolattinomi aggressivi sono in genere meno differenziati. [35]

La TC/PET con gallio-68 è l'opzione migliore per cercare la disseminazione cerebrale, mentre la TC/PET con 18F-FDG è più precisa per le metastasi sistemiche. [35]

I DA vengono dati come prima linea per ridurre la massa tumorale, ma se vi sono già metastasi, il trattamento è solo palliativo. La chirurgia di debulking allevia i sintomi compressivi, mentre la radioterapia non migliora la sopravvivenza. La TMZ è il chemioterapico di scelta dopo il fallimento delle altre linee, riduce le dimensioni tumorali fino al 47%, ma non migliora la sopravvivenza[35]. Infine, ultimamente l'immunoterapia con inibitori del checkpoint (ipilimumab, nivolumab) e l'uso combinato di everolimus e lapatinib stanno dando risultati speranzosi. [23].

### **1.13 PROLATTINOMA, DISPROLATTINEMIA E ALTERAZIONI METABOLICHE**

Recentemente, ha attirato l'attenzione l'associazione tra iperprolattinemia e alterazioni metaboliche. Nei pazienti con prolattinoma è stata riscontrata un'aumentata prevalenza di obesità, dislipidemia, intolleranza glucidica e sindrome da fegato grasso non alcolica (NAFLD). Si tratta comunque di fenomeni reversibili con la normalizzazione dei livelli di prolattina, in particolare dopo trattamento con DA [5] [41].

Le ragioni patofisiologiche dell'associazione tra prolattina e parametri metabolici includono effetti sul controllo dell'appetito, aumento di peso, alterazione della composizione corporea, nonché conseguenze sul metabolismo glucidico e lipidico.

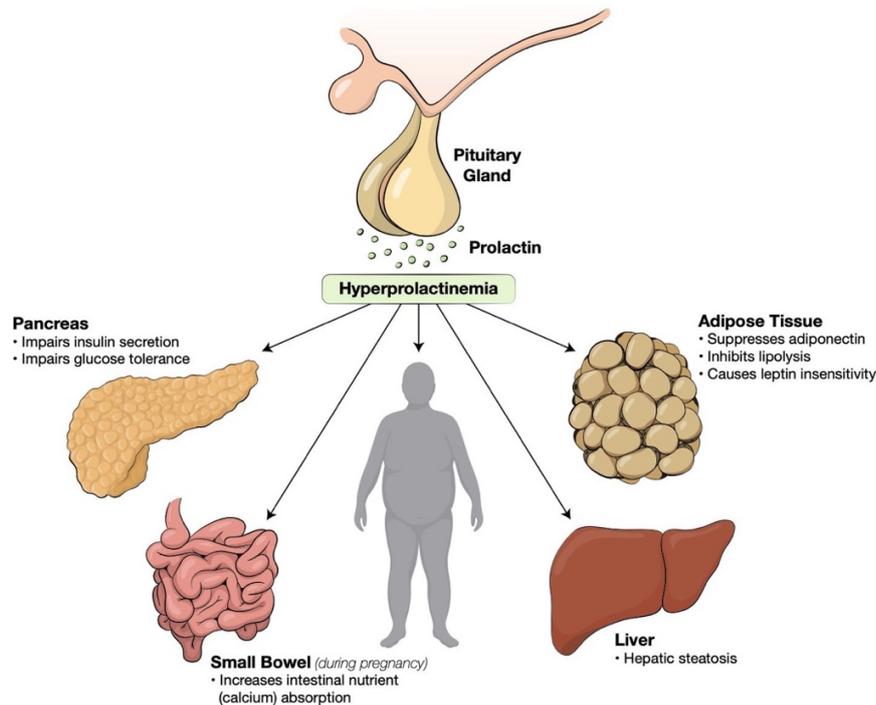


Figura 5. Effetti sistemici dell'iperprolattinemia. [42]

### 1.13.1 Prolattina e controllo dell'appetito

Il centro del controllo della fame si trova nell'ipotalamo a livello del nucleo arcuato. In particolare, vi sono i neuroni anoressigeni POMC che stimolano la sazietà e i neuroni oressigeni NPY e ArgRP che svolgono l'azione opposta. Sebbene i PRLR siano presenti a questo livello, la co-espressione di PRLR e NPY/ArgRP o POMC è minima, quindi la prolattina non sembra svolgere un'azione diretta su questi neuroni. È stato evidenziato, invece, un effetto diretto della prolattina sui nuclei dorso-mediali ipotalamici, in cui essa induce un aumento dell'espressione dell'mRNA di NPY, pertanto ha azione oressigenica [5].

Un altro meccanismo attraverso cui la prolattina esercita il condizionamento sull'appetito sembra essere la riduzione della sensibilità alla leptina [42]. La leptina è prodotta dagli adipociti e riduce la sensazione di fame, stimolando POMC e inibendo NPY/ArgRP. La resistenza alla leptina è fisiologica in gravidanza, per incrementare gli introiti calorici necessari alle aumentate richieste.

Inoltre, a livello dell'area preottica mediale, nei nuclei del tratto solitario ci sono cellule recettive sia alla leptina che alla prolattina e sembrano essere fondamentali nella regolamentazione del controllo dell'appetito. [5]

Uno studio su topi lacDrd2KO, una linea murina con delezione del recettore D2 sulle cellule lattotrope e quindi caratterizzati da iperprolattinemia cronica, ha evidenziato un incremento della fame rispetto al gruppo sano. Nei topi di sesso femminile lo sviluppo dell'insensibilità alla leptina sembra iniziare dopo i primi 10 mesi di vita, mentre prima sembra essere determinante l'aumento dell'espressione di mRNA del NPY a livello ipotalamico.[5]

In aggiunta, gli elevati livelli di prolattina comportano un blocco funzionale sul tono dopaminergico, e sembra essere anch'essa una causa della riduzione della spesa energetica e dell'aumento dell'introito calorico. In seguito alla terapia con dopamino agonisti, si riscontra in effetti una riduzione dell'appetito che precede la normalizzazione dei livelli di prolattina [43].

### **1.13.2 Effetti della prolattina sul metabolismo lipidico e sulla composizione corporea**

La prolattina è noto essere secreta direttamente dal tessuto adiposo e la sua sintesi dipende dalla sede, dallo stato di differenziazione e dal BMI.[8]

È stato dimostrato che la prolattina stimoli direttamente lo sviluppo e differenziazione del tessuto adiposo, sia bianco che bruno. Studi effettuati su modelli murini evidenziano un ridotto sviluppo di massa grassa nei soggetti PRLR-carenti [8].

La prolattina stimola la lipogenesi, riducendo sia la concentrazione della malonil-CoA, coinvolta nei primi step del processo, sia l'adiponectina, che svolge un importante ruolo inibitorio sull'adipogenesi. Di contro, la prolattina inibisce la lipolisi, inibendo la lipoproteina lipasi. Il risultato di questi stimoli opposti è quindi un incremento di tessuto adiposo. [42]

Durante la gravidanza, l'iperprolattinemia fisiologica serve infatti ad accumulare le riserve energetiche. Ma nei pazienti con iperprolattinemia patologica tutto ciò porta solo a un anomalo incremento di tessuto adiposo, di LDL e TAG e riduzione di HDL, con predisposizione all'obesità. [5]

I dati riguardanti l'influenza della prolattina sulla composizione corporea e la variazione dell'indice di massa corporea (BMI) sono ancora piuttosto contrastanti. In generale, al basale si sono riscontrati livelli di BMI maggiori rispetto ai controlli [43], con una maggiore

prevalenza di obesità e sovrappeso nei pazienti con prolattinoma rispetto alla normale popolazione generale [44]. Particolarmente evidente è la correlazione tra prolattinoma e obesità nel paziente pediatrico, con una prevalenza del 35%, ed essa tende a persistere anche a seguito del trattamento. [41]

Inoltre, la riduzione del BMI dopo trattamento con DA è stata riscontrata significativa solo nei pazienti maschi [45]. Sembra infatti che un ulteriore parametro da considerare sia l'ipogonadismo indotto dall'iperprolattinemia che potrebbe essere determinante nelle modifiche della composizione corporea soprattutto negli uomini, infatti è noto che la carenza di androgeni aumenta il grasso corporeo e facilita la riduzione della massa magra [43].

In uno studio caso-controllo di Posawetz et al., [43], il BMI si è dimostrato significativamente più elevato nei pazienti rispetto ai controlli. Per quanto riguarda la composizione corporea, solamente negli uomini si osservava una massa grassa significativamente più elevata rispetto ai controlli. Dopo 10 settimane di terapia, la composizione corporea e il BMI erano praticamente invariati, mentre il dismetabolismo lipidico trovava già miglioramento, con significativa riduzione soprattutto delle LDL.

Ci sono infatti risultati significativi sulla riduzione della lipoproteina a bassa densità (LDL) e del colesterolo totale dopo 6-12 mesi di trattamento con cabergolina. Inoltre, vi sono prove di riduzione dei livelli di trigliceridi e aumento dei livelli di HDL. Con una importante riduzione dello spessore intimale a livello delle arterie carotidi. [43] [46]

Sembra che i cambiamenti dei parametri biochimici siano quindi indipendenti dalla composizione corporea e dal BMI. Infatti, considerando l'attuale letteratura sull'argomento, è stato dimostrato che durante il trattamento con DA risulta più precoce il riscontro della normalizzazione del quadro lipidico rispetto alla riduzione ponderale [43]. A questo proposito, si pensa che il principale agente causale della risoluzione del metabolismo lipidico sia il trattamento con DA che sblocca l'inibizione sul tono dopaminergico causata dall'iperprolattinemia [42].

### **1.13.3 Prolattina e apparato gastro intestinale**

A livello epatico l'isoforma di PRL-R prevalente è quella short, una particolarità distintiva di quest'organo. La prolattina fisiologicamente protegge il fegato da NAFLD, dallo sviluppo di HCC e dall'infiammazione. Incrementa la sensibilità epatica all'insulina e riduce

l'accumulo di TAG [5]. Ciò nonostante, livelli significativamente elevati di prolattina fanno scomparire gli effetti protettivi dell'ormone, favorendo un aumento dell'accumulo di TAG e goccioline lipidiche, con un aumento del rischio di sviluppo di una patologia epatica [42].

Inoltre, nei topi della linea lacDrd2KO è stata riscontrata un'aumentata espressione di diversi citocromi (cyp3a41, cyp3a44, cyp3a16) con influenza sul catabolismo dei farmaci, pertanto in condizioni di iperprolattinemia è importante tenere presente questo aspetto, soprattutto nel paziente in politerapia. [5]

I PRL-R sono presenti anche sulle cellule epiteliali della mucosa del tenue. L'iperprolattinemia fisiologica in gravidanza induce un incremento dell'assorbimento dei nutrienti richiesti per aumentare la produzione di latte, in particolare del Ca<sup>2+</sup>, inducendo uno sviluppo della superficie intestinale. Nei topi femmine della linea lacDrd2KO, si è riscontrato proprio un aumento della lunghezza dell'intero intestino. Tuttavia, nell'uomo con iperprolattinemia patologica questo aspetto rimane ancora da studiare. [5]

#### **1.13.4 Prolattina e metabolismo glucidico**

Per quanto riguarda il metabolismo del glucosio in pazienti con prolattinoma i risultati degli studi non sono sempre concordanti.

In condizioni fisiologiche, la presenza di PRL-R, espressi principalmente dalle cellule acinari e a livello dotti pancreatici, induce un incremento del rilascio di insulina, stimola la replicazione delle  $\beta$ -cellule (in gravidanza si ha una fisiologica espansione per soddisfare l'aumento di richieste di insulina), aumenta l'attività degli enzimi chiave della glicolisi e incrementa l'esposizione di GLUT2 stimolando l'ingresso del glucosio nel pancreas. Inoltre, durante l'embriogenesi, la prolattina è fondamentale per lo sviluppo delle isole pancreatiche stesse. [5][8]

Studi sui modelli murini lacDrd2KO, hanno dimostrato che l'iperprolattinemia cronica conduce un aumento delle  $\beta$ -cellule ed un'inappropriata risposta al glucosio, con conseguente iperinsulinemia. [5]

Inoltre, è stato scoperto che la prolattina riduce l'espressione dell'mRNA del GLUT4 con conseguente insulino-resistenza periferica. La prolattina ha anche un'azione stimolante

lapiruvato deidrogenasi-chinasi 4 (PDK4) con inibizione dell'ossidazione del glucosio. Nel complesso, questi effetti possono essere la causa dell'iperglicemia. [8]

In diversi studi, l'insulina sierica è stata infatti riscontrata più elevata nei pazienti con prolattinoma rispetto ai controlli, così come l'insulino-resistenza (calcolata come HOMA-IR), con una riduzione a seguito del trattamento.

Nonostante ciò, il fatto che questo sia da considerare un fattore di rischio per lo sviluppo di DM2 è ancora dibattuto. Inoltre, la ridotta sensibilità all'insulina che può conseguire all'iperprolattinemia è un fenomeno prevalentemente reversibile al trattamento con DA [5].

In effetti, la dopamina stessa ha un'importante azione sull'omeostasi del glucosio, va da sé che in caso di blocco del tono dopaminergico da iperprolattinemia il metabolismo glucidico può risentirne [42][44].

### **1.13.5 Ipoprolattinemia e conseguenze metaboliche**

È importante sottolineare che anche livelli particolarmente bassi di prolattina sono stati associati a insulino-resistenza e iperglicemia, dislipidemia e ipertrofia del grasso viscerale.

Per valutare questo aspetto, è stato condotto uno studio da Krysiak et al. [32], in cui sono stati confrontati 3 gruppi di donne (tra i 18 e i 45 anni): gruppo A con pazienti con ipoprolattinemia (< 5 ng/mL) in trattamento con cabergolina, gruppo B pazienti in trattamento con cabergolina ma normoprolattinemiche e nel C pazienti controllo non in trattamento e normoprolattinemiche. Dallo studio, risulta che rispetto ai gruppi C e B, le donne con ipoprolattinemia (A) presentavano maggiori livelli di glicemia alla curva OGTT, emoglobina glicata, trigliceridi e valori più bassi di colesterolo HDL, testosterone totale e una ridotta sensibilità all'insulina. Non sono state trovate correlazioni tra le dosi di cabergolina e la variazione dei parametri metabolici, suggerendo che l'unico dato influente è la soppressione della prolattina.

Dopo la normalizzazione dei livelli di prolattina, il profilo metabolico delle pazienti del gruppo A non differiva da quello degli altri due gruppi. Perciò sono parametri reversibili alla normalizzazione del valore dell'ormone.

La relazione tra bassi livelli di prolattina e disturbi cardiometabolici potrebbe essere dovuto all'effetto inibitorio diretto della carenza di prolattina sulla produzione di testosterone e la regolazione alterata delle vie dopaminergiche implicate nella sensibilità all'insulina, produzione di lipidi, glucosio e infiammazione sistemica. [32]

Questo studio, in accordo con gli ultimi dati in letteratura [5][8], suggerisce che l'associazione tra prolattinemia e metabolismo glucidico e lipidico abbia un andamento a "U", in cui il mantenimento di normali livelli sierici è fondamentale per una corretta omeostasi metabolica.

## **1.14 PROLATTINOMA E ASPETTI PSICOLOGICI E COGNITIVI**

L'espressione di PRL-R a livello del SNC è stata descritta negli astrociti, microglia, oligodendrociti e neuroni di ipotalamo e amigdala mediale.

Oltre ad essere un tessuto target, il SNC è anche in grado di produrre la prolattina. Infatti, è stata rilevata la sintesi dell'mRNA della prolattina nell'ipotalamo, cervelletto, amigdala, corteccia e ippocampo. Un incremento della sintesi a questo livello è stato principalmente osservata durante l'allattamento, la gravidanza e in condizioni di stress. Inoltre, l'espressione della prolattina è stata descritta nei neuroni e nelle cellule gliali in condizioni di ischemia ed ipossia. [47]

Pertanto, le azioni principali della prolattina a livello cerebrale sono correlate a modifiche del comportamento materno, cambiamenti degli stati emotivi e alla neuroprotezione e neurogenesi. [7]

### **1.14.1 Prolattinoma e sintomi psichiatrici**

Recenti studi hanno descritto una significativa associazione tra iperprolattinemia e sintomi psichiatrici. Il più frequentemente riscontrato è l'ansia, altre manifestazioni descritte in letteratura nei pazienti affetti da iperprolattinemia sono stati depressione e ostilità. Tutti questi sintomi sembrano precedere lo sviluppo dell'ipogonadismo, risultando quindi indipendenti da questo. [48]

La depressione che si verifica nei pazienti iperprolattinemici rientra nei criteri di definizione di una vera e propria sindrome depressiva maggiore, e colpisce principalmente le donne. Data l'eziologia, i miglioramenti si verificano con la sola normalizzazione dei livelli sierici

di prolattina. Perciò, è importante considerare l'eventuale presenza di iperprolattinemia come possibile causa di una sindrome depressiva maggiore. [49]

Uno studio caso-controllo di MKars et al. [50], ha analizzato la qualità di vita in un gruppo di donne affette da microprolattinoma, utilizzando quattro questionari validati: Short-Form-36 (SF-36), Nottingham Health Profile (NHP), Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) e Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). I punteggi di ansia e depressione sono stati maggiori nel gruppo pazienti rispetto ai controlli. Inoltre, le pazienti con microprolattinoma hanno dimostrato una peggiore considerazione della loro vita sociale con diverse limitazioni legate a problemi fisici, una minor reattività emotiva e maggior tendenza all'isolamento. Si pensa che questo sia dovuto proprio ad un'azione diretta dell'iperprolattinemia sul sistema nervoso centrale. La mancata conoscenza di quest'aspetto può influire negativamente nella relazione medico-paziente. [50]

In generale, è stato dimostrato che l'uso di DA con riduzione dei livelli di PRL, porti un notevole miglioramento del benessere psicologico dei pazienti.[51]

#### **1.14.2 Prolattinoma e funzione cognitiva**

Alcuni studi hanno inoltre rivelato una compromissione della funzione cognitiva nei pazienti con adenomi ipofisari funzionanti, ipotizzando una probabile tossicità data dagli elevati livelli ormonali.

Diversi studi, attraverso l'uso di test neuropsicologici, hanno individuato una significativa relazione tra iperproduzione di prolattina e peggioramento dei processi cognitivi, soprattutto riguardanti la memoria e l'attenzione. [52]

Nello studio svolto da Aobo Chen et al. [52], pazienti con prolattinomi sono stati esaminati attraverso l'analisi dei potenziali evocati evento-correlati acquisiti con l'EEG (ERPs). I risultati hanno evidenziato un'alterazione dei processi cognitivi, direttamente correlata al livello di prolattina. In un studio simile, quello di Chenglong Cao et al. [53], sempre attraverso l'uso di ERPs hanno dimostrato una ridotta sincronizzazione a livello dei neuroni della corteccia fronto-parietale, con una ridotta flessibilità cognitiva nei pazienti affetti da prolattinoma. Anche in questo caso è stata dimostrata una correlazione negativa con i livelli di prolattina.

Una delle principali cause del declino cognitivo si pensa essere l'inibizione del tono dopaminergico caratteristico dei pazienti con iperprolattinemia patologica. [52]

Un'altra possibile causa, potrebbe risiedere nel fatto che l'iperproduzione di prolattina stimola la formazione di anticorpi diretti contro una glicoproteina oligodendrocitaria mielinica. Questa proteina è espressa sugli oligodendrociti, che sono cellule adibite al supporto e isolamento degli assoni del SNC. Pertanto, una secrezione anomala di prolattina potrebbe portare a una loro riduzione, compromettendo le funzioni protettive e di supporto delle cellule del SNC e la comunicazione tra le diverse regioni cerebrali, con conseguente compromissione delle funzioni cognitive. [53]

### **1.15 DOPAMINO-AGONISTI e DISTURBI DEL CONTROLLO DEGLI IMPULSI (ICD)**

Un peculiare effetto avverso della terapia con DA, precedentemente associato solo a pazienti con parkinsonismi o schizofrenia, ma oggi riscontrato anche nei pazienti trattati per iperprolattinemia, è lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi (ICD)[38]. Manifestazioni di ICD sono il gioco d'azzardo, ipersessualità, alimentazione e shopping compulsivi. [54]

I DA bersagliano le isoforme DRD2 e DRD3 dei recettori della dopamina. DRD2 media l'inibizione del rilascio di prolattina, mentre DRD3, espresso nel sistema limbico e nello striato ventrale, è coinvolto nel controllo degli impulsi. Si ipotizza che i DA possano sovrastimolare queste aree, aumentando il rischio di ICD.[55]

L'insorgenza degli ICD nei pazienti con adenomi ipofisari in terapia con DA varia notevolmente a seconda della geografia, cultura e stato socioeconomico. Nei Paesi occidentali, la prevalenza è significativamente più alta, variando dallo 0 al 60%. [55]

Uno studio svolto su 20 pazienti con prolattinoma in trattamento con DA, utilizzando il Minnesota Impulse Disorder Interview (MIDI), ha rilevato ICD in due pazienti maschi (il 10%). [56]

Nello studio caso-controllo svolto da Bancos et al. hanno trovato ICD nel 24,68% del gruppo prolattinomi. La durata del trattamento e il tipo di DA non hanno dimostrato avere una significativa influenza. L'ipersessualità è stata il principale ICD (12,99 vs 2,87%). [56]

Barake et al. hanno valutato l'impulsività in 30 soggetti, utilizzando la Scala di Impulsività di Barratt (BIS-11). È risultato che l'impulsività era maggiore nei pazienti iperprolattinemici in trattamento con DA rispetto ai soggetti non in trattamento. [56]

Almalki et al. hanno rilevato una prevalenza di ICD del 52% valutando 200 pazienti, in particolare: shopping compulsivo 28,5%, il gioco d'azzardo 24,5% e l'ipersessualità circa 24,5% [54]. In linea con altri studi, l'ipersessualità è risultata essere più prevalente tra gli uomini che tra le donne, suggerendo un possibile effetto sinergico del testosterone.

Un livello di prolattina nadir elevato [38], l'età e lo stato civile sono fattori influenzanti lo sviluppo degli ICD: la prevalenza è maggiore se il livello di prolattina iniziale era più elevato, è ridotta con l'avanzare dell'età e nei soggetti non sposati. [55][54]

Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per chiarire la prevalenza reale, i meccanismi e i principali fattori di rischio associati agli ICD, come disturbi psicologici preesistenti, dose e durata della terapia.

In conclusione, è necessario considerare questi effetti avversi nei pazienti con iperprolattinemia per identificare e gestire rapidamente gli ICD. La sospensione o la riduzione della dose di DA sembra migliorare la situazione.[55][56]

## **2 Obiettivo dello studio**

L'obiettivo del presente studio prevede di dimostrare l'influenza dell'adenoma stesso, delle alterazioni dei livelli di prolattina e della terapia con cabergolina su una coorte di pazienti affetti da adenoma prolattino secernente.

Questo studio si propone di indagare l'aspetto metabolico di pazienti con prolattinoma mediante valutazione bioimpedenziometrica e di parametri ematochimici. Si intende quindi confrontare i dati con quelli di un gruppo di controllo formato da soggetti sani omogenei per età e sesso. In questo modo, si mira a evidenziare eventuali fattori di rischio determinanti nello sviluppo di complicanze sistemiche nel lungo termine.

Il secondo fine dello studio è quello di valutare, attraverso la somministrazione di questionari validati, l'aspetto psicologico, cognitivo e la qualità di vita dei soggetti in esame. Considerate le attuali discrepanze presenti nei dati in letteratura, si è data un'attenzione particolare riguardo la prevalenza di disturbi del controllo degli impulsi, un possibile effetto collaterale della terapia con dopamino agonisti.

Il riscontro di conseguenze metaboliche e psicologiche potrebbe far emergere degli aspetti cruciali nella gestione e follow-up di questi pazienti. In modo tale da effettuare diagnosi precoci, limitare lo sviluppo di eventuali complicanze sistemiche e migliorare l'aspetto psicologico, la relazione medico-paziente e la qualità di vita dei soggetti con prolattinoma.

## 3 Materiali e metodi

### 3.1 Popolazione e disegno dello studio

Lo studio presentato in questa tesi è uno studio retrospettivo caso-controllo, nel quale sono stati analizzati i parametri metabolici e psicologici di una popolazione di pazienti adulti con diagnosi di adenoma ipofisario prolattino-secernente, seguiti presso l'ambulatorio di Neuroendocrinologia della SCU di Endocrinologia dell'AOU "Maggiore della Carità" di Novara. È stata effettuata un'analisi comparativa con una popolazione di pazienti sani standardizzati per età e sesso. Questo studio è stato progettato e espletato in collaborazione con il servizio di Psicologia Clinica afferente alla Divisione di Neurochirurgia (dott.ssa Marta Sacchetti).

Il periodo di reclutamento dei pazienti ha avuto una durata di 1 anno e 2 mesi: da marzo 2023 a maggio 2024.

Criteri di inclusione della coorte pazienti:

- Diagnosi di prolattinoma;
- Età: dai 18 agli 80 anni;
- Terapia: cabergolina (nome commerciale, Dostinex).

Criteri di esclusione della coorte pazienti:

- Mancanza di esami ematochimici sufficienti a valutare il metabolismo;
- Diagnosi di patologia psichiatrica antecedente la diagnosi di prolattinoma.

La popolazione totale di pazienti si compone di 33 soggetti, 19 femmine e 14 maschi. L'età media è di 45,5 anni. Di questa popolazione è stata effettuata una valutazione di parametri metabolici attraverso la raccolta e l'analisi di esami ematochimici effettuati nel contesto del normale follow up, e ne è stata valutata la composizione corporea attraverso l'esecuzione di una bioimpedenziometria (BIA).

Il gruppo di controllo per lo studio metabolico è costituito da 33 soggetti sani, comparabili per età e sesso, selezionati da una raccolta dati di un precedente studio metabolico svolto

dallo stesso Dipartimento di Endocrinologia. Di essi si è tenuto conto dell'analisi bioimpedenziometrica e di alcuni parametri ematochimici.

In 23 dei 33 pazienti, 13 femmine e 10 maschi, è stata anche eseguita una valutazione neuropsicologica attraverso la somministrazione ed analisi di alcuni questionari validati (MMPI-2, SSP, QUIP-RS, BIS-11, EQ-5D-5L, LBNQ-Pituitary). I pazienti in cui è stato analizzato anche l'aspetto psicologico risultano di un numero inferiore poiché 3 pazienti sono stati esclusi a causa della barriera linguistica e altri 7 pazienti non hanno dato il loro consenso alla valutazione psicologica.

Come controlli per la valutazione psicologica sono stati arruolati 23 soggetti sani, abbinati per età e sesso, ai quali è stato chiesto di completare i questionari neuropsicologici precedentemente citati, eccetto il "LBNQ-Pituitary" poiché specifico per patologia. Il criterio di esclusione per la selezione dei controlli è stato l'assenza di una diagnosi di patologia psichiatrica.

### **3.2 Esami ematochimici**

Per quanto riguarda i parametri biochimici valutati, quelli considerati sono stati:

- Esami ormonali:
  - Prolattina alla diagnosi
  - Prolattina all'inclusione nello studio
- Parametri metabolici:
  - Profilo lipidico: colesterolo totale, TAG, HDL, LDL
  - Glicemia basale
  - Funzionalità renale: calcolo del filtrato renale stimato con formula dell'eGFR CKD-EPI
  - Funzionalità epatica: AST, ALT, GGT

Tutte le analisi biochimiche sono state effettuate dai pazienti nel contesto del follow-up di routine.

### **3.3 Antropometria**

L'altezza è stata misurata con uno stadiometro a parete. Il peso è stato ricavato dalla valutazione BIA (Tanita MC780). I valori di altezza sono stati registrati all'interno del software di composizione corporea Tanita per misurare automaticamente il BMI.

Inoltre è stato considerato il BMI al momento della diagnosi di prolattinoma. Per calcolarlo, è stato raccolto il peso iniziale presente nella cartella medica dei pazienti.

### **3.4 Analisi bioimpedenziometrica**

I pazienti in esame hanno tutti eseguito una BIA, una tecnica non invasiva che valuta la composizione corporea misurando la resistenza del corpo al passaggio di una corrente elettrica a bassa intensità. [57]

L'impedenza è l'analisi vettoriale della resistenza (opposizione al flusso di una corrente) e della reattanza (opposizione a un cambiamento di corrente), che variano in base alla diversa composizione del materiale attraversato dalla corrente elettrica. Quando una corrente viene inviata attraverso il corpo umano, i tessuti presentano diversi livelli di resistenza. L'acqua corporea, ricca di elettroliti, è altamente conduttiva, pertanto i muscoli, avendo un contenuto di acqua maggiore, opporranno minor resistenza rispetto ai tessuti relativamente anidri, come il tessuto adiposo. Al contrario, la reattanza aumenta proporzionalmente al numero di cellule e alla loro integrità. [58]

L'angolo di fase (PhA) è un importante parametro che mostra la relazione tra reattanza e resistenza. Maggiore è il numero di membrane cellulari che il segnale deve attraversare, maggiore sarà la reattanza e, di conseguenza, il PhA. Pertanto, un PhA elevato è coerente con una grande massa cellulare rispetto alla quantità di acqua presente, come si osserva negli individui sani. In genere, un PhA superiore a 6 è da considerare buono, ma è importante tenere conto di alcune variabili dipendenti come il sesso (il PhA è maggiore negli uomini) e l'età (a causa della perdita di massa magra negli anni). [58]

Per questo studio è stata usato il modello Tanita® MC780 (Figura 6), un dispositivo a multi-frequenza in grado di effettuare misurazioni precise e dettagliate della composizione

corporea attraverso un'analisi segmentale. Il macchinario è costituito da 8 elettrodi (2 per mano e 2 per piede) e una colonna a 3 frequenze con bilancia incorporata.



Figura 6. BIA modello Tanita ® MC780. [59]

I dati raccolti dalle misurazioni effettuate e presi in considerazione nello studio sono:

- **BMI (kg/m<sup>2</sup>):** indice di massa corporea
- **FM (%):** percentuale di massa grassa
- **FM (kg):** massa grassa in chilogrammi
- **FM (%) tronco:** percentuale di massa grassa del tronco
- **FM (kg) tronco:** massa grassa del tronco in chilogrammi
- **FFM (%):** percentuale di massa magra
- **FFM (kg):** massa magra in chilogrammi
- **ECW (%):** percentuale di acqua extracellulare sul totale di acqua corporea
- **BMR (Kcal/24h):** dispendio energetico basale
- **PhA°:** angolo di fase

### 3.5 Valutazione neuropsicologica

Per la valutazione psicologica i pazienti e i controlli hanno compilato i seguenti questionari, analizzati dal servizio di Psicologia Clinica afferente alla Divisione di Neurochirurgia (dott.ssa Marta Sacchetti).

### **1) MMPI®-2: Minnesota Multiphasic Personality Inventory®-2**

L'MMPI-2 è un test di personalità, autosomministrato, che si compone di 567 domande dicotomiche, a cui il soggetto risponde "vero" o "falso". Le risposte vengono poi analizzate per produrre un profilo di personalità basato su diverse scale, le principali sono: la scala di validità, scale cliniche, scale di contenuto e scale supplementari.

Le scale di validità sono utilizzate per valutare l'atteggiamento del soggetto verso il test e l'affidabilità delle risposte.

Le scale cliniche misurano vari aspetti della psicopatologia, e si dividono in: scale nevrotiche (Ipocondria, Depressione, Isteria, Psicastenia); scale psicotiche (Paranoia e Schizofrenia); scale di atteggiamento (Mascolinità/Femminilità, Psicopatia, Introversione sociale, Ipomania).[60]

Le scale di contenuto esplorano aree più specifiche di preoccupazione e comportamento, rafforzando i risultati ottenuti dalle scale cliniche.

Le scale supplementari indagano ancora più nel particolare, dando un'ulteriore conferma degli aspetti psicopatologici evidenziati con le altre scale. [61]

### **2) Scala per lo stress percepito (SSP)**

È un questionario che esplora i livelli di stress percepito da un individuo e la sua reazione ad eventi stressogeni. Si compone di 10 domande, ciascuna delle quali richiede al soggetto di assegnare un punteggio da 0 a 4 ("mai" - "estremamente spesso"), in base alla frequenza con cui ha vissuto l'esperienza descritta.

Vi sono 4 items positivi (4, 5, 7, 8), il cui punteggio si ottiene sommando i punti assegnati; e 6 items negativi (1, 2, 3, 6, 9, 10) in cui il punteggio è calcolato invertendo i valori come segue: "0"=4, "1"=3, "2"=2, "3"=1, "4"=0. [62]

Il totale viene quindi valutato in base al seguente range di valori:

- 0-13: lo stress non condiziona la vita della persona
- 14-26: la persona è condizionata in modo negativo dallo stress
- 27-40: vi è un sovraccarico di stress che influenza molto negativamente la vita della persona

### **3) QUIP-RS-tradotto: Questionnaire for impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease – Rating Scale**

Si tratta di un questionario che valuta il controllo e discontrollo di pensieri e comportamenti, misurando la presenza e la gravità dei disturbi compulsivi e impulsivi.

Si compone di diverse sezioni che valutano i seguenti comportamenti:

- Gioco d'azzardo patologico
- Iperfagia (alimentazione compulsiva)
- Shopping compulsivo
- Dipendenza dal sesso
- Ripetizioni di attività semplici
- Dipendenza dall'esecuzione di hobby o compiti

Per ogni domanda il paziente assegna un punteggio da 0 a 4, sulla base della frequenza e dell'intensità dei comportamenti descritti.

Le risposte vengono quindi sommate per ottenere un punteggio totale che va da 0 a 112 e un punteggio che valuta solo 4 items principali (gioco d'azzardo, sesso, acquisto compulsivo, iperfagia) che va da 0 a 64.[63]

Nel presente studio, si è scelto di concentrarsi specificamente sulla sezione relativa al gioco d'azzardo, poiché la letteratura suggerisce una possibile relazione tra i pazienti in trattamento con cabergolina e la tendenza al gioco d'azzardo.

#### **4) BIS-11**

Il BIS-11 (Barratt Impulsiveness Scale-11) è uno dei questionari più utilizzati a livello internazionale per misurare il grado di impulsività di un individuo.

Consiste in 30 affermazioni e restituisce 6 scale fattoriali: attenzione, impulsività motoria, autocontrollo, complessità cognitiva, perseveranza, impulsività cognitiva.

Da queste scale si estrapolano tre tratti di personalità:

- Impulsività Attentiva: difficoltà a mantenere l'attenzione su compiti specifici e una predisposizione alla distrazione.
- Impulsività Motoria: tendenza ad agire senza riflettere.
- Impulsività Non Pianificata: preferenza per l'azione immediata rispetto alla considerazione delle conseguenze a lungo termine.

La somma delle tre da un punteggio totale che va da 30 a 120 punti. Tra 40 e 50 vi è un grado di impulsività lieve, da 50 a 70 mediano e se superiore a 70 vi è un grave tratto impulsivo. [64]

### **5) EQ-5D-5L: Questionario sulla Salute**

L'EQ-5D-5L è uno strumento standardizzato che permette di valutare lo stato di salute globale.

Esplora cinque dimensioni: mobilità, cura della persona, attività abitudinali, dolore/disagio, ansia/depressione. Ogni dimensione ha cinque livelli di gravità (da “nessun problema” a “problemi estremi”).

È inoltre presente il “Termometro della salute” (EQ VAS), una scala visiva analogica (VAS) che va da 0 a 100, dove 0 rappresenta il peggior stato di salute immaginabile e 100 il miglior stato di salute immaginabile. I pazienti segnano un punto sulla scala che rappresenta lo stato di salute percepito. [65]

### **6) LBNQ-Pituitary: Leiden Bother and Needs Questionnaire for patient with Pituitary disease**

Il questionario LBNQ-Pituitary è uno strumento specificamente progettato per valutare la gravità dei sintomi e la qualità di vita di pazienti con tumori ipofisari.

Il questionario è composto da 33 domande, ciascuna delle quali esplora vari aspetti della salute e della qualità della vita. Ogni domanda è divisa in tre parti: presenza/assenza del sintomo, valutare l'influenza del sintomo sulla vita, dire quanto si pensi essere importante l'azione degli operatori sanitari sulla risoluzione di quello specifico problema.

Le dimensioni riguardano: sintomi fisici, psicologici (come ansia, sbalzi d'umore, irritabilità, senso di colpa, cambiamenti di personalità), funzione sessuale, qualità del sonno, fatigue, aspetti cognitivi (working memory, concentrazione), aspetti della sfera sociale, limitazioni della vita quotidiana date dalla patologia ipofisaria. [66]

I risultati di questo test sono soprattutto qualitativi, non vi sono cut-off specifici, ma si valuta la presenza del sintomo e il grado di influenza sulla qualità di vita del soggetto.

Per quanto riguarda il presente studio, si è voluto indagare in maniera più specifica, considerando i dati in letteratura, le seguenti dimensioni:

- libido
- fatigue (fisica e cognitiva)
- sbalzi d'umore
- difficoltà di attenzione e concentrazione
- cambiamenti di personalità

Il questionario in oggetto, è stato somministrato solamente al gruppo di pazienti con prolattinoma in quanto specifico per la patologia.

### **3.6 Analisi statistica**

Le analisi statistiche sono state fatte utilizzando il software SPSS versione 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Le caratteristiche descrittive sono state presentate come media  $\pm$  deviazione standard, mentre le proporzioni sono state riportate come frequenze percentuali (%). È stato eseguito il test t per campioni non appaiati, valutando per tutti i test il p-value. Abbiamo anche eseguito il test chi-quadro per comparare le prevalenze percentuali, valutando anche in questo caso il p-value per tutti i test. L'analisi delle correlazioni ha seguito le ipotesi del coefficiente di Pearson r (dati parametrici), con le correlazioni statisticamente significative espresse come r e valore  $p < 0.05$  o  $< 0.01$ . Per fare una completa valutazione, data l'esiguità del campione, abbiamo assunto che le varianze fossero tutte uguali, anche se l'analisi statistica si discostava dalle medie; il senso della significatività non variava.

## 4 Risultati

### 4.1 Valutazione descrittiva della popolazione in studio

La Tabella 2 mostra le principali caratteristiche demografiche, antropometriche e cliniche della popolazione studiata. La popolazione affetta da prolattinoma si compone di 33 individui attualmente in terapia con cabergolina. Inoltre, 4 pazienti hanno subito anche una resezione chirurgica dell'adenoma PRL-secernente per via transfenoidale con residuo postchirurgico di malattia.

I pazienti recanti un residuo tumorale visibile al neuroimaging mediante RMN all'atto dell'inclusione nello studio sono 23, mentre in 10 pazienti non risulta più alcuna presenza di adenoma al neuroimaging.

I soggetti che soffrono di deficit ipofisari (ipotiroidismo, ipocorticosurrenalismo e ipogonadismo) sono 13, di cui 5 con deficit multipli. I pazienti ipogonadici sono 7 maschi, tutti sono in trattamento con testosterone, e una donna (20 anni) che riferisce amenorrea.

Un'analisi comparativa fra sessi (Tabella 2) ha mostrato differenze relative all'età di diagnosi, maggiore nel gruppo maschile ( $p < 0.01$ ); nella prevalenza di macroadenomi e microadenomi, la maggioranza dei pazienti maschi all'esordio mostrava un macroprolattinoma (92.9%), viceversa la maggioranza dei pazienti di sesso femminile ha presentato all'esordio un microprolattinoma (68.4%) e, conseguentemente, ne è risultata una significativa differenza nei livelli di prolattina alla diagnosi iniziale, maggiori nel gruppo maschile ( $p < 0.01$ ). Tuttavia, non esistono differenze significative nei livelli di prolattina attuale.

Altre differenze riguardano il numero di deficit ipofisari ( $p < 0.001$ ), in particolare di ipogonadismo (ma è da dire che questo parametro risulta maggiormente valutabile nei pazienti maschi), e la dose media settimanale di cabergolina ( $p < 0.01$ ), risultati tutti maggiori nei maschi rispetto alle femmine.

Tabella 2. Analisi descrittiva della popolazione con prolattinoma in studio. Il p-value riportato è risultato dal test t di confronto tra genere.

VARIABILE	TOT (n.=33)	M (n.=14)	F (n.=19)	P value
<b>Età (aa)</b>	45.5 ± 13.7	52.8 ± 8.5	40.2 ± 14.1	<b>0.007</b>
<b>Alla diagnosi iniziale</b>				
<b>Macroadenoma</b>	19 (57.6%)	13 (92.9%)	6 (31.6%)	<b>0.001</b>
<b>Microprolattinoma</b>	14 (42.4%)	1 (7.1%)	13 (68.4%)	<b>0.001</b>
<b>Terapia chirurgica</b>	4 (12.1%)	3 (21.4%)	1 (5.3%)	<b>0.002</b>
<b>All'inclusione nello studio</b>				
<b>Durata di malattia (aa)</b>	7.9 ± 9	7.9 ± 8.7	8 ± 8.9	N.S.
<b>Durata terapia medica (aa)</b>	7.7 ± 8.8	7.7 ± 8.9	7.8 ± 8.8	N.S.
<b>Residuo tumorale alla RMN</b>	23 (69.7%)	8 (57.1%)	15 (79%)	0.06
<b>Dose cabergolina/sett</b>	1.5 ± 1	2.0 ± 1.1	1.5 ± 1	<b>0.008</b>
<b>Deficit ipofisari</b>	13 (39.4%)	9 (64%)	4 (21%)	<b>0.000</b>
- <i>Ipotiroidismo</i>	6 (18.2%)	4 (28.6%)	2 (10.5%)	<b>0.003</b>
- <i>Ipocorticosurrenalismo</i>	6 (18.2%)	3 (21.4%)	3 (15.8%)	0.35
- <i>Ipogonadismo</i>	8 (24.2%)	7 (50%)	1 (5.3%)	<b>0.000</b>
- <i>Deficit multipli</i>	5 (10.5%)	3 (21.4%)	2 (10.5%)	0.053
<b>PRL iniziale (µg/l)</b>	548.5 ± 490.7	836.6 ± 423.2	336.3 ± 409.1	<b>0.002</b>
<b>PRL attuale (µg/l)</b>	19.7 ± 30.5	14.7 ± 22.1	24 ± 34.9	0.5

aa= anni; F= femmine; M= maschi; N.S.= differenza non significativa; PRL= prolattina; sett= settimana; TOT= totale dei pazienti.

I risultati statisticamente significativi fra maschi e femmine sono riportati in **grassetto**.

All'inclusione nello studio attuale (Figura 7) l'analisi dei livelli di prolattina in corso di terapia cronica con cabergolina permette di suddividere la popolazione in pazienti normoprolattinemici ( $\geq 4 \mu\text{g/ml}$  e  $< 20 \mu\text{g/ml}$ - 45%), ipoprolattinemici ( $< 4 \mu\text{g/ml}$ - 27%) e pazienti persistentemente iperprolattinemici ( $> 20 \mu\text{g/ml}$  - 27%). Pertanto, nonostante la terapia, rimane comunque una quota di pazienti che presenta un eccesso di prolattina.

Inoltre, in una parte dei pazienti si osservano livelli soppressi di prolattina. Questo è uno degli obiettivi prefissati dalle linee guida, in quanto valori più bassi di prolattina si correlano a un'aumentata regressione tumorale. [23]

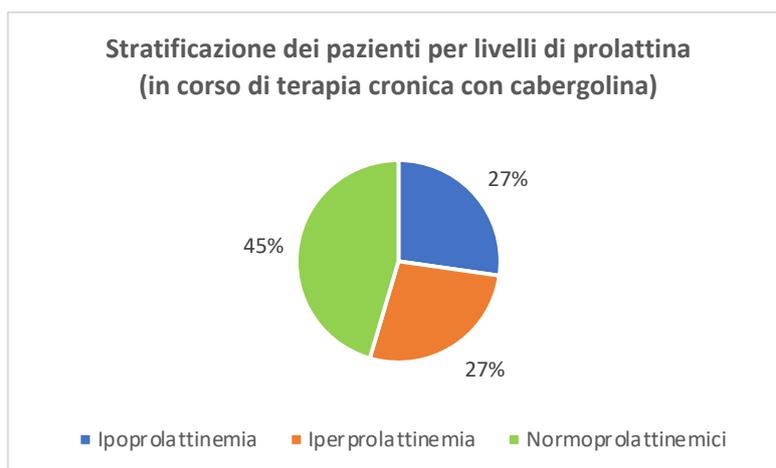


Figura 7. Stratificazione dei pazienti in base agli attuali livelli di prolattina

## 4.2 Valutazione metabolica e bioimpedenzometrica

### 4.2.1 Analisi nella popolazione con prolattinoma

La Tabella 3 descrive le principali caratteristiche metaboliche e bioimpedenzometriche della popolazione affetta da prolattinoma.

Considerando la valutazione biochimica, una significativa differenza di genere riguarda il valore di glucosio basale, risultato maggiore negli uomini ( $p < 0.01$ ).

Per quanto concerne il pannello lipidico, il profilo è risultato peggiore nella coorte maschile, con un valore medio di LDL maggiore ( $p < 0.05$ ) e di HDL minore ( $p < 0.01$ ) rispetto al gruppo femminile.

I valori degli enzimi epatici risultano maggiori nel gruppo maschile, con valori medi di ALT ( $p < 0.01$ ) e di GGT ( $p < 0.05$ ) maggiori negli uomini. Nell'interpretazione di questi dati, va comunque considerato che i valori di riferimento differiscono tra maschi e femmine a causa di diversi fattori fisiologici e biologici, essendo maggiori nei primi. In questa popolazione, solo due pazienti maschi e una femmina, registrano valori di GGT superiori alla norma, mentre per ALT e AST si rimangono tutti sotto il cut-off.

Sia il BMI alla diagnosi (iniziale) che quello attuale registrano una differenza di genere statisticamente significativa, risultando maggiore nei maschi che nelle femmine ( $p < 0.01$ ).

Dalla valutazione bioimpedenziometrica, confrontando la massa grassa del tronco e la massa grassa totale in chilogrammi, come atteso emerge come queste risultino maggiori nei

soggetti maschili rispetto a quelli femminili ( $p < 0.001$ ); tuttavia, non si raggiunge la stessa significatività paragonando le masse grasse in percentuali.

Il cut-off di riferimento della quantità di tessuto adiposo del tronco è 20% per gli uomini e 22% per le donne, superando questi livelli si incorre in un aumentato rischio cardiovascolare [67]. In questo studio, 10 pazienti maschi (70%) e 8 pazienti donne (40%) registrano un eccesso di tessuto adiposo a livello del tronco.

Inoltre, il gruppo maschile ha un dispendio energetico basale maggiore in misura della maggiore massa muscolare rispetto alle donne.

Tabella 3. Parametri metabolici nella popolazione con prolattinoma in esame. Il p-value riportato è risultato dal test t di confronto tra genere.

VARIABILE	TOT (n.=33)	M (n.=14)	F (n.=19)	P-value
Glicemia basale (mg/dl)	86.8 ± 13.3	93.7 ± 13.2	81.7 ± 10.4	<b>0.008</b>
Colesterolo tot (mg/dl)	178.6 ± 38.4	192.4 ± 47.3	170.9 ± 28.5	0.161
HDL (mg/dl)	59.4 ± 14.3	49.9 ± 12.8	64.7 ± 11.8	<b>0.006</b>
TAG (mg/dl)	111.2 ± 72.7	131.2 ± 83	99.7 ± 61	<b>0.260</b>
LDL (mg/dl)	99 ± 26.7	112.9 ± 26.3	90.2 ± 22.2	<b>0.019</b>
eGFR (ml/min)	98 ± 16.1	98.7 ± 14.5	97.5 ± 16.7	0.831
AST (U/L)	18.7 ± 4.6	20 ± 3.9	17.7 ± 4.8	0.168
ALT (U/L)	20.3 ± 6.7	23.8 ± 6.7	17.7 ± 5.3	<b>0.008</b>
GGT (U/L)	22 ± 13.3	28.1 ± 15.1	17.5 ± 9.2	<b>0.021</b>
BMI iniziale (kg/m <sup>2</sup> )	27 ± 5.4	29.9 ± 3.3	24.6 ± 5.4	<b>0.004</b>
BMI attuale (kg/m <sup>2</sup> )	26.3 ± 4.5	28.9 ± 3.2	24.4 ± 4.3	<b>0.003</b>
FM (%)	26.3 ± 7.3	24.1 ± 5.5	28 ± 7.9	0.132
FM (kg)	20.4 ± 7.9	22.8 ± 7	18.6 ± 7.8	0.133
FM (%) - tronco	23.2 ± 9.1	24.5 ± 8.8	22.2 ± 8.9	0.47
FFM (kg) - tronco	11.4 ± 6.4	15.8 ± 5.8	8.1 ± 4.3	<b>0.000</b>
FFM (%)	73.7 ± 7.3	75.5 ± 5.5	72 ± 7.9	0.064
FFM (kg)	56.9 ± 13.7	70 ± 6.4	47.2 ± 8.1	<b>0.000</b>
ECW (%)	42.6 ± 2.3	41.8 ± 1.1	43.2 ± 2.7	0.091
BMR (Kcal/24h)	1674.2 ± 370.8	2058.2 ± 212.9	1391.2 ± 96.9	<b>0.000</b>
PhA°	5.8 ± 0.6	6 ± 0.5	5.6 ± 0.6	0.067

ALT=alanina aminotransferasi; AST=aspartato transaminasi; BMI= body mass index; BMR (Kcal/24h)= dispendio energetico basale nelle 24 ore; eGFR= velocità di filtrazione glomerulare; ECW=extracellular water; F= femmine; FdR CV= fattori di rischio cardiovascolari; FM = fat mass; FFM= free fat mass; GGT = gamma glutamil transferasi; HDL= lipoproteine ad alta densità; M= maschi; N.S.= differenza non significativa; LDL= lipoproteine a bassa densità; PhA°= angolo di fase; TAG= trigliceridi; TOT= totale.

I risultati statisticamente significativi fra maschi e femmine sono riportati in **grassetto**.

Nella popolazione in studio, 17 su 33 pazienti (51. 5%) si caratterizzano per la presenza di almeno un fattore di rischio cardiovascolare. In particolare, 8 (57.1%) uomini e 9 (47.4%)

donne. Per fattori di rischio cardiovascolari, in questo studio, sono stati considerati ipertensione, dislipidemia e diabete mellito di tipo 2. In particolare, come si può vedere nella Figura 8, nella popolazione di pazienti valutati, 10 (30.3%) hanno ipertensione, 10 (30.3%) dislipidemia e 2 (6.1%) diabete.

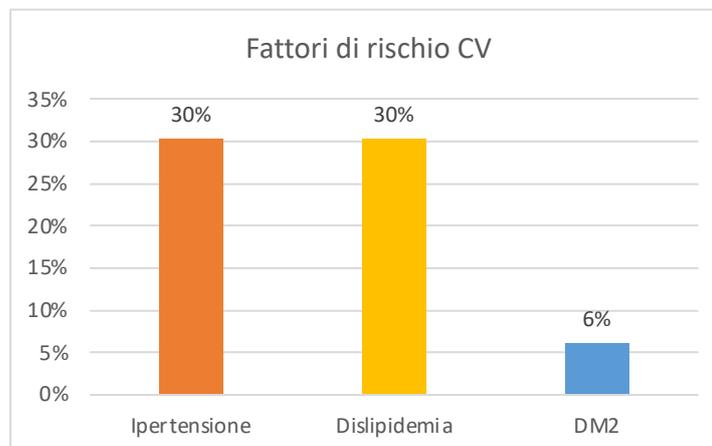


Figura 8. Valutazione delle prevalenze dei fattori di rischio cardiovascolare presenti nella popolazione in esame.

#### 4.2.1.1 Impatto individuale del BMI e delle dimensioni tumorali alla diagnosi

Retrospectivamente, abbiamo valutato la variazione del BMI ottenuto alla prima visita presso il nostro centro prima dell'inizio della terapia con cabergolina rispetto al valore registrato all'atto di inclusione nello studio attuale. In corso di terapia medica, per una durata media di 7.7 anni ( $\pm 8.8$ ), la variazione mediana ( $\Delta$ BMI medio) del BMI rispetto al valore iniziale è risultato essere pari a  $-0,8 \text{ kg/m}^2$  ( $\pm 2.5$ ). Considerando il genere, nel gruppo maschile  $-1 \pm 2.7$ , in quello femminile  $-0.8 \pm 2.5 \text{ kg/m}^2$ . Questi risultati non sono statisticamente significativi, possibilmente per l'ampia dispersione dei valori intorno alla media e per la ridotta dimensione campionaria. Un decremento di BMI si è osservato in 23 (69.7%) pazienti, mentre in 1 (3%) il BMI è rimasto invariato e i restanti hanno avuto un incremento di BMI. Il massimo calo di BMI registrato è stato di  $-6.1 \text{ kg/m}^2$ , il massimo incremento è stato di  $+4.4 \text{ kg/m}^2$  (Figura 9).

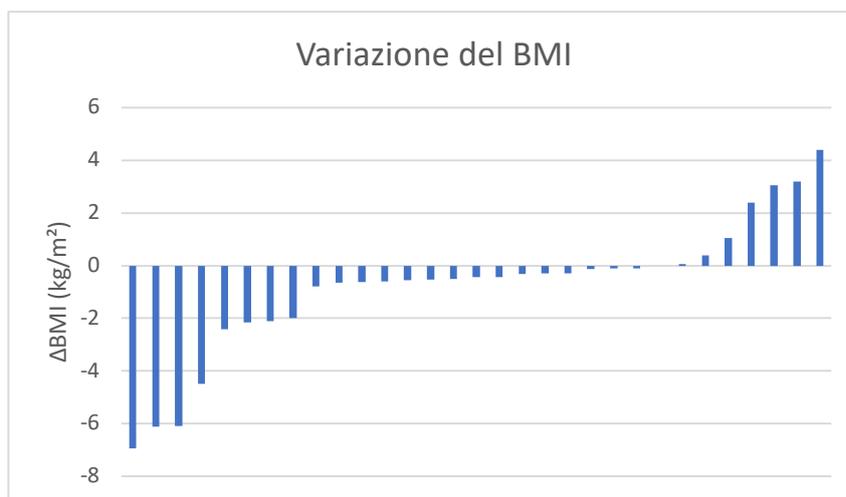


Figura 9.  $\Delta$ BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) individuale calcolato considerando il valore attuale rispetto al BMI basale pre cabergolina.

Abbiamo, inoltre, dicotomizzato il gruppo pazienti in base alle dimensioni tumorali alla diagnosi, in pazienti con microprolattinomi e pazienti con macroprolattinomi. La Tabella 4 riassume i risultati ottenuti dal confronto tra le due popolazioni.

Abbiamo notato che il BMI pre-cabergolina è risultato essere significativamente più alto nei pazienti con macroprolattinomi ( $p < 0.05$ ), mentre non si registra la stessa significatività riguardo al BMI attuale ( $p = 0.051$ ). Sembra quindi che la dimensione tumorale all'esordio possa essere determinante nello sviluppo di un eventuale dismetabolismo.

La massa grassa del tronco in chilogrammi è maggiore nei macroadenomi ( $p < 0.05$ ), ma non c'è differenza significativa considerando i valori in percentuale; la massa magra in chilogrammi è superiore nei macroadenomi ( $p < 0.05$ ).

Non sussiste alcuna differenza statisticamente significativa nel pannello metabolico. Unica eccezione è per il valore di glicemia basale che approssima la significatività statistica ( $p = 0.057$ ), risultando essere maggiore nei soggetti con macroadenoma.

Tabella 4. Analisi di confronto tra pazienti con macroprolattinomi e microprolattinomi. Il p-value riportato è risultato dal test t di confronto tra pazienti con micro e macroadenoma.

VARIABILE	TOT (n.=33)	MICRO (n.=14)	MACRO (n.=19)	P-value
Età (aa)	45.5 ± 13.7	34.9 ± 11	53.3 ± 9.7	<b>0.000</b>
Età alla diagnosi (aa)	37.6 ± 13.7	30.7 ± 11	42.6 ± 14	<b>0.011</b>
Durata di malattia (aa)	7.9 ± 9	4.1 ± 5.4	10.7 ± 10.2	<b>0.035</b>
Dose cabergolina/sett	1.5 ± 1	1.25 ± 0.9	1.6 ± 1	0.296
Terapia chirurgica	4 (12.1%)	0 (0%)	4 (21%)	<b>0.000</b>
N.ro deficit ipofisari	0.6 ± 0.9	0.1 ± 0.3	0.9 ± 1	<b>0.009</b>
N.ro FdR CV	0.5 ± 0.5	0.4 ± 0.5	0.6 ± 0.5	0.127
PRL iniziale (µg/l)	548.5 ± 490.7	206.6 ± 257.8	800.4 ± 471.3	<b>0.000</b>
PRL attuale (µg/l)	19.7 ± 30.5	28 ± 37.3	11 ± 20.2	0.118
Glicemia basale (mg/dl)	86.8 ± 13.3	81.6 ± 10.3	90.6 ± 14.3	0.057
Colesterolo tot (mg/dl)	178.6 ± 38.4	175.1 ± 19	182.1 ± 51.8	0.635
HDL (mg/dl)	59.4 ± 14.3	61.4 ± 11.1	57.4 ± 17.2	0.463
TAG (mg/dl)	111.2 ± 72.7	98.8 ± 65.4	122.1 ± 79	0.390
LDL (mg/dl)	99 ± 26.7	92.1 ± 18.3	104.7 ± 31.5	0.198
eGFR (ml/min)	98 ± 16.1	101.6 ± 14.3	95.4 ± 17.2	0.281
AST (U/L)	18.7 ± 4.6	17.6 ± 4	19.5 ± 5	0.267
ALT (U/L)	20.3 ± 6.7	19.1 ± 7.6	21.2 ± 6.1	0.403
GGT (U/L)	22 ± 13.3	17.7 ± 9.2	25.2 ± 15.2	0.112
BMI iniziale (kg/m <sup>2</sup> )	27 ± 5.4	24.2 ± 4	28.7 ± 5.4	<b>0.018</b>
BMI attuale (kg/m <sup>2</sup> )	26.3 ± 4.5	24.5 ± 4	27.6 ± 4.5	<b>0.054</b>
FM (%)	26.3 ± 7.3	27.2 ± 6	25.7 ± 8.2	0.548
FM (kg)	20.4 ± 7.9	18.6 ± 6.6	21.7 ± 8.7	0.277
FM -tronco(%)	23.2 ± 9.1	22 ± 7.3	24.1 ± 10.3	0.532
FM -tronco (kg)	11.4 ± 6.4	8.3 ± 4.1	13.6 ± 6.9	<b>0.017</b>
FFM (%)	73.7 ± 7.3	70.1 ± 8.2	74.4 ± 8.23	0.224
FFM (kg)	56.9 ± 13.7	50.4 ± 10.4	61.7 ± 14.1	<b>0.017</b>
ECW (%)	42.6 ± 2.3	42.7 ± 1.7	42.6 ± 1.7	0.898
BMR (Kcal/24h)	1674.2 ± 370.8	1456.8 ± 183.2	1834.4 ± 395.4	<b>0.002</b>
PhA°	5.8 ± 0.6	5.8 ± 0.7	5.7 ± 0.7	0.728

aa= anni; BMI= body mass index; BMR (Kcal/24h)= dispendio energetico basale nelle 24 ore; eGFR= velocità di filtrazione glomerulare; ECW=extracellular water; F= femmine; FdR CV= fattori di rischio cardiovascolari; FM = fat mass; FFM= free fat mass; GGT = gamma glutamil transferasi; HDL= lipoproteine ad alta densità; LDL= lipoproteine a bassa densità; M= maschi; N.S.= differenza non significativa; PhA°= angolo di fase; PRL= prolattina; TAG= triacilgliceridi; TOT= totale; sett= settimana.

I risultati statisticamente significativi fra pazienti con micro e macroprolattinomi sono riportati in **grassetto** e calcolati con test T di Student per dati non appaiati.

#### **4.2.2 Analisi di confronto con la popolazione di controllo**

La Tabella 5 riassume i risultati derivati dall'analisi di confronto dei parametri biochimici e bioimpedenziometrici tra i pazienti e i controlli.

L'analisi della glicemia a digiuno non ha mostrato differenze significative tra i due gruppi. È importante considerare che i due pazienti con diabete mellito di tipo 2, siano entrambi in terapia con ipoglicemizzanti orali e ambedue risultino attualmente in compenso glicemico adeguato.

Il valore di colesterolo totale risulta maggiore nel gruppo pazienti ( $p < 0.05$ ), così come il valore di LDL ( $p < 0.01$ ). Nell'interpretazione di questi risultati, è importante considerare la presenza di un importante bias, cioè che 10 pazienti siano in terapia ipolipemizzante, mentre i controlli sani non risultano assumere alcun farmaco. Nonostante ciò, paragonando il valore medio di trigliceridi, esso risulta maggiore nei pazienti rispetto ai controlli, ma questo dato appropria la significatività statistica senza raggiungerla ( $p = 0.06$ ).

Il valore di GGT è maggiore nel gruppo pazienti ( $p < 0.01$ ), mentre non si registra alcuna significativa differenza nel confronto caso-controllo degli altri enzimi epatici, AST e ALT.

Un importante dato emerso da questo studio è che il BMI attuale è significativamente maggiore nel gruppo pazienti rispetto ai soggetti sani ( $p < 0.01$ ).

Il confronto della valutazione bioimpedenziometrica ha anche evidenziato come i pazienti abbiano dei livelli di massa magra maggiore rispetto al gruppo controlli, ma questa differenza non esiste se si prende in considerazione il valore in percentuale.

Non è emersa alcuna differenza significativa né di massa grassa percentuale né di massa grassa in chilogrammi tra pazienti e controlli.

Inoltre, si registra anche una significativa differenza nel valore di acqua extracellulare, che risulta minore nei pazienti rispetto ai controlli ( $p < 0.001$ ).

Tabella 5. Analisi di confronto dei parametri metabolici con la popolazione controllo. Il p-value riportato è risultato dal test t di confronto tra gruppi.

VARIABLE	Pazienti (n.=33)	Controlli (n.=33)	P-value
Glicemia basale (mg/dl)	86.8 ± 13.3	86.1 ± 9.3	0.798
Colesterolo tot (mg/dl)	178.6 ± 38.4	200 ± 39.2	<b>0.038</b>
HDL (mg/dl)	59.4 ± 14.3	62.8 ± 20.8	0.467
TAG (mg/dl)	111.2 ± 72.7	83.5 ± 35	0.064
LDL (mg/dl)	99 ± 26.7	128 ± 34.5	<b>0.000</b>
eGFR (ml/min)	98 ± 16.1	98.1 ± 16.2	0.497
AST (U/L)	18.7 ± 4.6	17.8 ± 4.7	0.417
ALT (U/L)	20.3 ± 6.7	19.2 ± 11.3	0.616
GGT (U/L)	22 ± 13.3	13.4 ± 4.6	<b>0.001</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.3 ± 4.5	23.5 ± 1.8	<b>0.002</b>
FM (%)	26.3 ± 7.3	26.7 ± 7.5	0.842
FM (kg)	20.4 ± 7.9	17.7 ± 4.9	0.099
FFM (%)	73.7 ± 7.3	73.8 ± 8.1	0.642
FFM (kg)	56.9 ± 13.7	49.6 ± 10.6	<b>0.019</b>
ECW (%)	42.6 ± 2.3	48 ± 7.1	<b>0.000</b>
PhA°	5.8 ± 0.6	5.6 ± 1.1	0.367

ALT=alanina aminotransferasi; AST=aspartato transaminasi; BMI= body mass index; eGFR= velocità di filtrazione glomerulare; ECW=extracellular water; F= femmine; FM = fat mass; FFM= free fat mass; GGT = gamma glutamil transferasi; HDL= lipoproteine ad alta densità; M= maschi; N.S.= differenza non significativa; LDL= lipoproteine a bassa densità; PhA°= angolo di fase; TAG= trigliceridi; TOT= totale.

I risultati statisticamente significativi fra pazienti e controlli sono riportati in **grassetto** e calcolati con test T di Student per dati non appaiati.

### 4.3 Valutazione psicologica

#### 4.3.1 Analisi di confronto con il gruppo controllo

La Tabella 6 mostra le principali caratteristiche demografiche e i punteggi ottenuti dall'analisi dei questionari della popolazione di pazienti di cui è stato valutato l'aspetto psicologico in confronto a soggetti sani paragonabili per età e sesso.

L'analisi dei test psicometrici ha rivelato un tratto psicologico individuale degno di rilievo all'interno della coorte di pazienti. Un paziente con macroadenoma in terapia con cabergolina da 5 anni (0.5 mg/settimana) ha mostrato un livello di impulsività patologico, ottenendo un punteggio di 71 al questionario BIS-11. Considerando i risultati degli altri questionari, è emerso che questo paziente è anche l'unico a presentare disturbi della working memory.

Non sono stati riscontrati altri tratti psicologici individuali rilevanti all'interno della popolazione di pazienti.

Tabella 6. Analisi descrittiva della coorte di pazienti e di quella dei controlli di cui si è valutato l'aspetto psicologico.

VARIABILE	Pazienti (n.=23)	Controlli (n.=23)	P-value
Età (aa)	46.3 ± 14.3	46.3 ± 14.6	N.S.
Maschi	10 (43.5%)	10 (43.5%)	N.S.
Femmine	13 (56.5%)	13 (56.5%)	N.S.
<b>QUIP</b>	6.6 ± 5.5	4 ± 2.6	<b>0.05</b>
<b>BIS-11</b>	56.8 ± 7.8	50.4 ± 8.1	<b>0.019</b>
PSS	14.1 ± 7.3	11.9 ± 4.4	N.S.
<b>EQ-5D-5L</b>	76 ± 13.9	89.4 ± 5.1	<b>0.000</b>
<b>MMPI-2</b>			
• <b>Scale cliniche</b>			
<i>Hs (ipocondria)</i>	10 (43.5%)	2 (8.7%)	<b>0.000</b>
<i>D (depressione)</i>	3 (9%)	3 (9%)	N.S.
<i>Hy (isteria)</i>	3 (9%)	1 (3%)	N.S.
<i>PA (paranoia)</i>	2 (6.1%)	0 (0%)	<b>0.013</b>
• <b>Scale di contenuto</b>			
<i>ANX (ansia)</i>	1 (3%)	2 (6.1%)	N.S.
<i>FAM (problemi familiari)</i>	1 (3%)	1 (3%)	N.S.
<i>FRS (paure)</i>	2 (6.1%)	0 (0%)	<b>0.013</b>
<i>HEA (preoccupazione per salute)</i>	4 (12.1%)	1 (3%)	<b>0.019</b>
<i>ANG (rabbia)</i>	1 (3%)	1 (3%)	N.S.
<i>CYN (cinismo)</i>	2 (6.1%)	0 (0%)	<b>0.013</b>
<i>OBS (ossessività)</i>	2 (6.1%)	1 (3%)	N.S.
<i>SOD (disagio sociale)</i>	1 (3%)	2 (6.1%)	N.S.
<i>TRT (difficoltà alla terapia)</i>	1 (3%)	0 (0%)	N.S.
• <b>Scale di approfondimento</b>			
<i>AAS (tossicodipendenza)</i>	1 (3%)	1 (3%)	N.S.
<i>OH (ostilità)</i>	3 (9%)	1 (3%)	N.S.

aa= anni; BIS-11= Baratt Impulsive Scale; EQ-5D-5L= The EuroQol 5-Dimension 5-Level; MMPI-2= Minnesota Multiphasic Personality Inventory; PSS= Perceived Stress Scale; PRL= prolattina.

I risultati statisticamente significativi sono riportati in **grassetto**.

#### 4.3.1.1 QUIP-RS e BIS-11

Il punteggio medio ottenuto dal questionario QUIP-RS totale è stato maggiore nel gruppo pazienti rispetto ai controlli ( $p < 0.05$ ). Il punteggio medio risultante per la scala del gioco d'azzardo, valutata solo nei pazienti con prolattinoma, è di  $0.2 \pm 0.4$  su 64. Tale valore, poiché minimo, non ha significatività. Nessun paziente ha dimostrato di soffrire di questo disturbo.

Per quanto riguarda il BIS-11, sono stati considerati il punteggio medio e la prevalenza di ogni singolo range di gravità: lieve (40-50 pt), media (50-70 pt), grave (>70). Il punteggio medio del gruppo pazienti è stato maggiore rispetto a quello dei controlli ( $p<0.01$ ).

Nella Figura 10, viene rappresentata la distribuzione della prevalenza per gravità del gruppo pazienti, confrontata con quella dei controlli sani. Si può notare come in tutte le categorie (uomini, donne e popolazione totale) prese in considerazione, si abbiano delle differenze di gravità. In particolare, il gruppo pazienti è principalmente rappresentato nel range medio, mentre i controlli in un range lieve. Inoltre, un paziente maschio ha mostrato avere un grado di impulsività particolarmente grave.

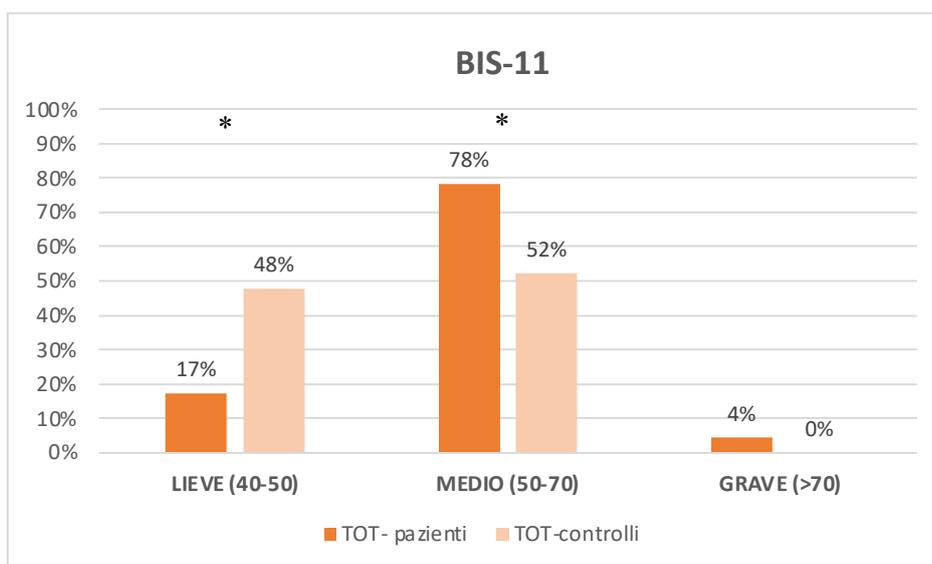


Figura 10. Distribuzione delle prevalenze del BIS-11 nei gruppi pazienti e controlli, divisi. \* indica  $p<0.05$

#### 4.3.1.2 PSS

Per quanto riguarda il PSS, che indaga l'indice di stress percepito dal soggetto, sono stati considerati il punteggio medio e la prevalenza di ogni singolo range di gravità: lo stress non influenza la vita del soggetto (0-13), lo stress influenza in modo negativo (14-26), vi è un sovraccarico di stress (27-40).

Sebbene il valore medio di stress sia maggiore nei pazienti, questo dato non raggiunge la significatività statistica. Questo potrebbe essere ascritto alla grande dispersione intorno alla media per le alte deviazioni standard e alla bassa numerosità campionaria.

Analizzando le differenze di prevalenza nei gruppi di gravità, come si può vedere dalla Figura 11, la maggior parte dei controlli rientra in un range di stress lieve, mentre la maggioranza del gruppo paziente, seppur la differenza sia minima (48% vs 52%), riferisce

un grado medio di stress. Perciò, sebbene nessun paziente riferisca valori di stress particolarmente impattanti, emerge comunque una lieve influenza della patologia sulla gravità di stress percepito.

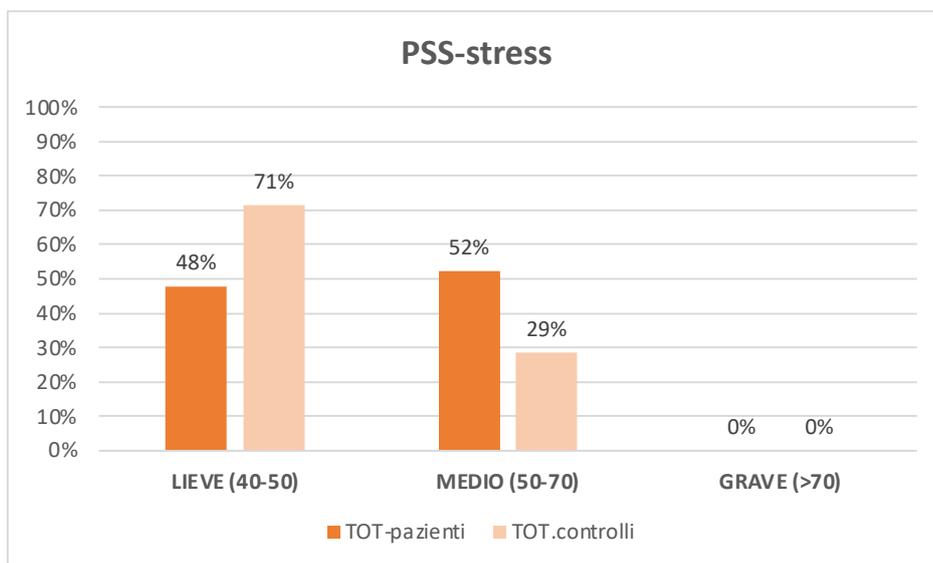


Figura 11. Descrizione delle prevalenze per gruppi di gravità PSS- pazienti vs controlli.

#### 4.3.1.3 EQ-5D-5L

Nella Figura 12 viene illustrato il confronto del punteggio medio ottenuto all'EQ-5D-5L (qualità di vita) tra le due coorti di soggetti in esame. La differenza tra i due gruppi, con il gruppo pazienti che mostra una qualità di vita inferiore rispetto a quella del gruppo controlli, è risultata essere statisticamente significativa ( $p < 0.001$ ).

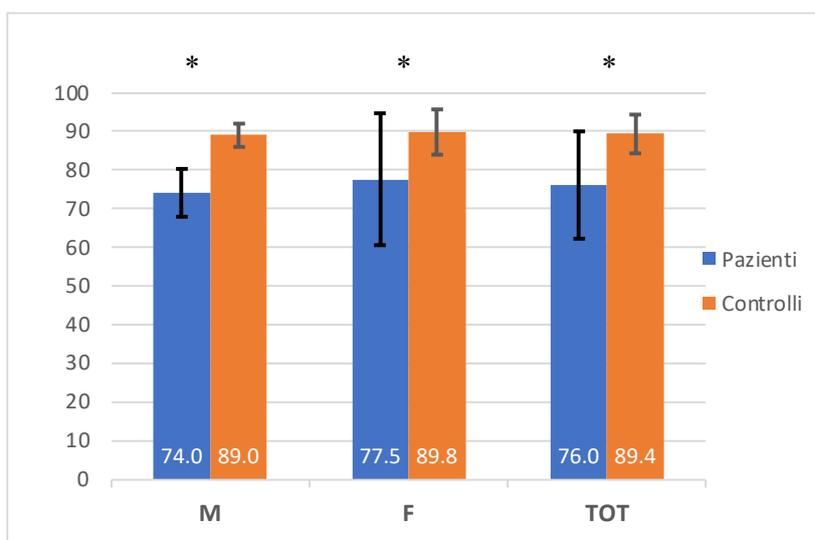


Figura 12. Confronto caso-controllo del punteggio medio dell'EQ-5D-5L diviso per sesso e totale. \* indica  $p < 0.05$

#### 4.3.1.4 MMPI-2

Dall'analisi dei questionari MMPI-2 (Tabella 6), tra le scale cliniche, quella che ha dimostrato avere una differenza più importante tra i due gruppi, è stata la scala Hs ( $p<0.001$ ), cioè quella che esplora l'ipocondria. In particolare, come si può notare dalla Figura 13 tra i pazienti maschi risulta che il 40% ha un tratto di personalità significativo di ipocondria, mentre questo tratto non è presente tra controlli. Nelle donne la differenza è meno marcata, ma comunque significativa.

In generale, si ha una differenza di prevalenza di +34,8% tra i due gruppi.

Le scale di contenuto, che approfondiscono i diversi aspetti della personalità già esplorati dalle scale cliniche, evidenziano come la preoccupazione per la salute e in generale la paura siano maggiori nel gruppo prolattonomi ( $p<0.05$ ), in linea con la maggior presenza di ipocondria nella medesima popolazione.

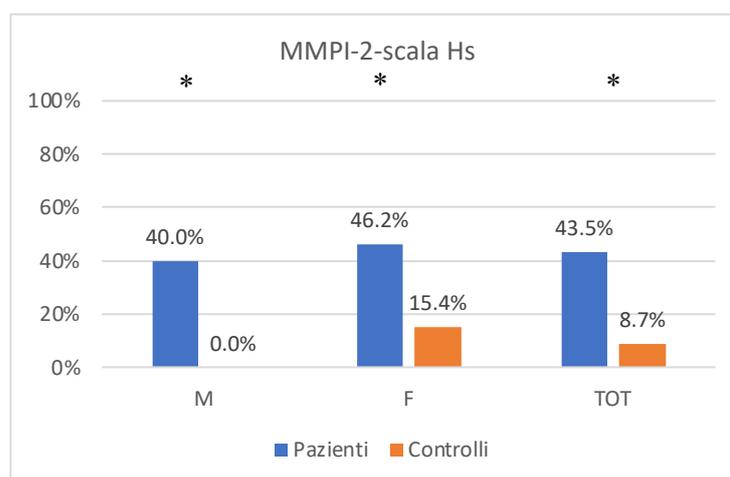


Figura 13. Confronto caso-controllo prevalenze scala Hs (ipocondria) significativa al MPPI-2. \* indica  $p<0.05$

Un'altra scala clinica che ha mostrato significative differenze tra i due gruppi, seppur meno marcate, è stata la scala della paranoia ( $p<0.05$ ).

Si è anche notata una minima differenza di prevalenza di cinismo, scala di contenuto, all'interno della coorte pazienti ( $p<0.05$ ).

Per quanto concerne le altre scale di contenuto, non sono state trovate altre significative differenze tra i due gruppi.

Mentre non è risultata alcuna differenza significativa nell'analisi delle scale di approfondimento.

### 4.3.2 Analisi psicologica specifica del gruppo pazienti, LBNQ-Pituitary

Nell'analisi del test LBNQ-P, svolto solo dal gruppo pazienti in quanto specifico per malattia, sono stati valutati cinque items: libido, fatigue, sbalzi d'umore, attenzione, personalità. I risultati emersi sono di seguito elencati e rappresentati nella Figura 14:

- Libido: il 43.5% dei pazienti riscontra problemi circa questo aspetto. In particolare il 50% degli uomini e il 38.5% delle donne.
- Fatigue: presente nel 43.5% dei pazienti, nel 40% dei maschi e 46.1% delle femmine.
- Sbalzi d'umore: riguarda il 56.5% della popolazione, il 60% del gruppo maschile e il 53.8% del gruppo femminile.
- Attenzione: i pazienti che riferiscono problemi circa questa dimensione sono il 39%, il 30% degli uomini e il 46.15% delle donne.
- Personalità: i disturbi caratterizzano il 26.1% della coorte di pazienti, il 30% del gruppo maschile e il 23.1% di quello femminile.

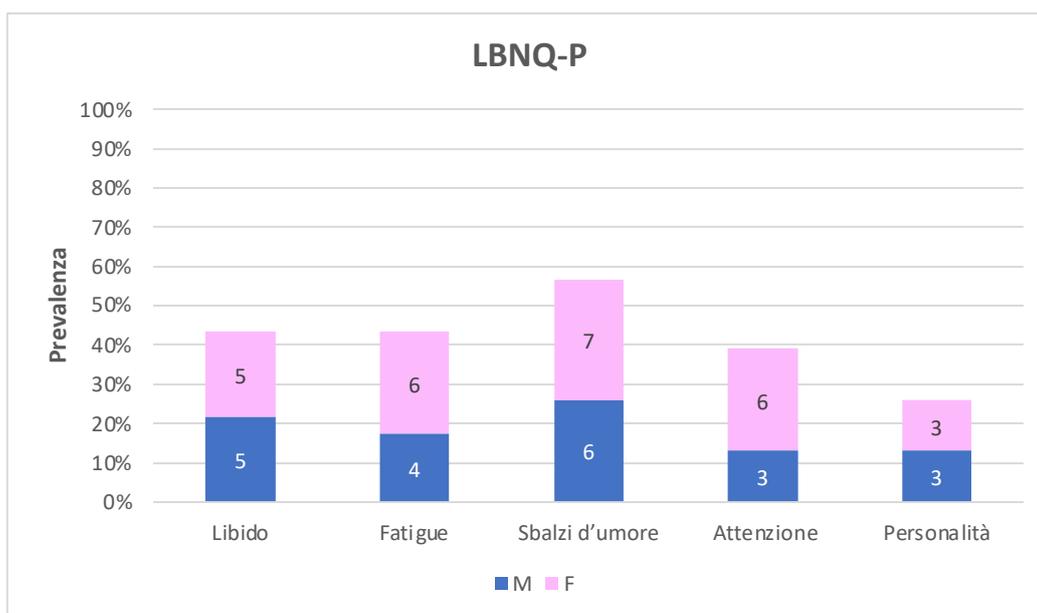


Figura 14. Distribuzione delle prevalenze per gruppi di dimensioni analizzate all'LBNQ-P.

## 4.4 Correlazioni

Sulla base del risultato ottenuto con il test di correlazione di Pearson, eseguito sulla popolazione di pazienti, abbiamo riscontrato una correlazione positiva tra il punteggio ottenuto al BIS-11 e la presenza di residuo tumorale ( $r=0.487$ ,  $p<0.05$ ). Comunque, non è

stata trovata alcuna correlazione tra l'impulsività e la dose o la durata di cabergolina . Ciò suggerisce che né la dose di dopamino agonista, né la durata della terapia, siano determinanti nello sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi.

Inoltre, abbiamo trovato una relazione significativa inversa tra il punteggio ottenuto al PSS e il BMI ( $r=-0.453$ ,  $p<0.05$ ), il che denota come un maggior BMI sia correlato ad un minor stress percepito.

Non si sono notate altre correlazioni significative fra tutte le altre variabili studiate.

## 5 Discussione

Il presente studio retrospettivo si propone di esplorare le caratteristiche metaboliche, di composizione corporea, di comportamento psicologico e della qualità di vita in una coorte di 33 pazienti affetti da prolattinoma ed in trattamento cronico con cabergolina. Il fine è stato quello di investigare il pattern metabolico e psico-comportamentale legato alla presenza di un tumore ipofisario e delle sue caratteristiche in corso di terapia con cabergolina, paragonandola a quello documentato in un gruppo controllo sano omogeneo per età e sesso.

Nel 27% dei pazienti trattati abbiamo riscontrato iperprolattinemia. Il dato concorda con la letteratura, infatti, nonostante il trattamento farmacologico, nel 30% dei pazienti permangono alti livelli di prolattina.[2]

L'analisi delle caratteristiche tumorali della popolazione di pazienti inclusa nello studio ha rivelato come il 69,7% dei pazienti presenta residui tumorali al neuroimaging, mentre solo il 30,4% registra la completa scomparsa tumorale; evidenziando una maggiore difficoltà di ottenere la completa risoluzione rispetto a quanto riportato in letteratura, dove si osserva una totale regressione nel 60% dei casi.[68][2]

Il gruppo maschile si caratterizza per una prevalenza di macroprolattinomi (92.9%), viceversa nel gruppo femminile la maggioranza presentava alla diagnosi un microprolattinoma (68.8%). Questi risultati concordano con i dati in letteratura, che riportano una prevalenza di macroadenomi del 90% nei maschi e una prevalenza di microprolattinomi del 60% nelle femmine [24][25].

Il 39.7% dei pazienti presenta deficit ipofisari, suddivisi in ipotiroidismo (18.2%), ipocorticosurrenalismo (18.2%) e ipogonadismo (24.2%). Solitamente, si riscontra una prevalenza di ipotiroidismo secondario nel 17.9% dei pazienti e di ipocorticosurrenalismo secondario in circa il 6.9% [23]. Pertanto, in questa popolazione, si ha una maggior prevalenza di deficit di ACTH rispetto a quanto riportato dalla letteratura. Generalmente, alla diagnosi, il 70.6% maschi presenta ipogonadismo, mentre l'amenorrea risulta in circa il 57% delle donne in età pre-menopausale [69]. Inoltre, è riportato come la normalizzazione della funzione gonadica si realizzi in più dell'80% delle pazienti donne dopo l'inizio della

terapia con cabergolina [2], mentre ciò avviene solo nel 30–50% dei pazienti maschi [70]. In questo studio, tutti i soggetti sono in trattamento con cabergolina e l'amenorrea è riferita solo dal 5.3% delle pazienti donne in età premenopausale, mentre l'ipogonadismo permane nel 50% degli uomini, il che concorda con i dati in letteratura.

La popolazione maschile presenta un'età alla diagnosi superiore rispetto a quella femminile, suggerendo che le donne tendono a sviluppare la malattia in età più giovane rispetto agli uomini. Questo è in linea con la letteratura, infatti in età premenopausale il rapporto di genere mostra una netta predominanza femminile, mentre dopo il quinto decennio di vita, la prevalenza dei prolattinomi diventa simile tra i due sessi [2] [23]. Questo può essere dovuto al coinvolgimento degli estrogeni nella patogenesi di questo adenoma, come riportato da Melmed et al. [18].

Nel gruppo di pazienti, oltre la metà presenta almeno uno dei fattori di rischio cardiovascolare esaminati (ipertensione, dislipidemia, diabete mellito di tipo 2). La prevalenza del diabete mellito di tipo 2 (DM2) corrisponde a quella della popolazione italiana (circa il 6% - dati ISTAT 2021 [71]). Tuttavia, per quanto riguarda l'ipertensione e la dislipidemia, la prevalenza riscontrata è maggiore rispetto alla popolazione generale (ipertensione 30% vs 18% - dati del Ministero della Salute[72]; dislipidemia 30% vs 23-22% - dati del ISS [73]).

Un fattore esplorato attraverso l'analisi bioimpedenziometrica è la quantità di massa grassa a livello del tronco, la quale è associata a un incremento del rischio cardiovascolare se superiore al 20% negli uomini e al 22% nelle donne [67]. In questo studio, sia il valore medio maschile che quello femminile risultano superiori al cut-off di rischio.

Queste evidenze suggeriscono una possibile correlazione tra l'aumentato rischio cardiovascolare e la presenza di prolattinoma. A supporto di ciò, uno studio condotto in Pomerania (Polonia) ha riportato un'associazione positiva indipendente tra le concentrazioni di prolattina e la mortalità cardiovascolare in 3929 pazienti [43]. Questo aspetto dovrebbe essere esplorato ulteriormente attraverso studi su una popolazione più ampia di soggetti con prolattinoma, per ottenere una maggiore valenza statistica.

Durante la gravidanza, l'iperprolattinemia fisiologica è un fattore importante per l'accumulo di riserve energetiche, preparando la donna a soddisfare anche le esigenze del bambino.

Modifiche di peso e composizione corporea, con un anomalo incremento di tessuto adiposo, sono state riscontrate anche in pazienti con iperprolattinemia da prolattinoma [5][74]. Nel nostro studio, l'analisi caso-controllo ha mostrato che il gruppo di pazienti presenta un BMI significativamente maggiore rispetto al gruppo di controllo sano ( $p < 0,01$ ).

Inoltre, il confronto tra pazienti con microprolattinomi e macroprolattinomi ha evidenziato differenze significative riguardo il BMI pre-trattamento con cabergolina, risultato più elevato nei pazienti con macroadenomi. Mentre, non vi sono differenze significative circa il BMI attuale. Questo potrebbe indicare che la presenza di una massa tumorale maggiore, caratterizzata da livelli di prolattina più alti [23], comporti un maggiore accumulo di peso, favorendo così il dismetabolismo. Questo risultato trova sostegno dai dati in letteratura, in cui sembra esserci una correlazione tra livelli maggiori di prolattina e una maggior tendenza all'accumulo di peso [45].

Abbiamo inoltre condotto una valutazione retrospettiva del BMI pre-trattamento con quello attuale in terapia con cabergolina, rilevando una riduzione nel 74,2% dei pazienti, sia nel gruppo maschile che in quello femminile. Sebbene le differenze pre/post cabergolina fra valori di BMI non fossero significative, i nostri dati si inseriscono in una letteratura dibattuta che ha mostrato differenze soprattutto in popolazioni maschili [45], oppure che ha evidenziato differenze dopo 6 [44] ma non dopo 10 mesi di trattamento [43]. Queste discrepanze potrebbero dipendere pertanto dal nostro lungo periodo di osservazione.

Una successiva analisi di confronto con i dati ottenuti retrospettivamente in un gruppo di controllo ha mostrato valori medi di LDL e di colesterolo totale inferiori nel gruppo dei pazienti rispetto a quello dei controlli. Questi dati trovano la spiegazione più plausibile nel fatto che fra tutti i pazienti valutati in terapia con cabergolina, che di per sé si associa a una diminuzione di LDL e colesterolo totale [43][46], dieci erano in terapia ipolipemizzante.

Per quanto riguarda la composizione corporea, le percentuali di FFM e FM non hanno mostrato significative differenze tra pazienti e controlli. Questo potrebbe essere sempre dovuto al fatto che i pazienti sono già tutti in terapia; pertanto, la FM% che in alcuni studi è descritta come maggiore nel gruppo maschile pre-terapia [43] si tende a normalizzare dopo l'inizio della terapia con dopamino agonisti, sia per la scomparsa dell'iperprolattinemia che per il ripristino del tono dopaminergico.

I pazienti con prolattinomi presentano una percentuale di acqua extracellulare significativamente minore rispetto ai soggetti di controllo ( $p < 0.001$ ). Ciò suggerisce che i pazienti potrebbero avere alterazioni nella distribuzione dell'acqua corporea. Questo dato può avere diverse implicazioni cliniche, ad esempio si può correlare ad alterazioni della funzionalità renale, che però nei pazienti in studio non dimostra sostanziali differenze rispetto ai controlli. Oppure, può essere dovuto alla presenza di uno stato di infiammazione o alterazioni nutrizionali. Sarebbe quindi importante eseguire ulteriori studi per comprendere meglio le cause di questa riduzione e le sue implicazioni nel lungo termine per la salute dei pazienti con prolattinoma.

Nell'analisi psicométrica, ci siamo concentrati su una serie di parametri relativi alle caratteristiche della popolazione di pazienti e al trattamento cui è precedentemente stata ed è tutt'ora sottoposta. La terapia con agonisti dopaminergici (DA), oltre ad agire selettivamente sul sistema tuberoinfundibolare, influenza anche i recettori D2 e D3 in diverse vie cerebrali, come quelle striatali e mesolimbiche. Si ritiene che questa mancanza di specificità nel targeting dei recettori contribuisca allo sviluppo di vari effetti collaterali neuropsichiatrici. In particolare, una recente revisione della letteratura [56] ha evidenziato che i DA possono contribuire allo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi (ICD), di tratti di personalità paranoici, oltre che favorire l'insorgenza di ansia, depressione, sbalzi d'umore e fatigue. Pertanto, è importante considerare che le risposte ai test psicometrici potrebbero essere state influenzate dagli effetti della cabergolina, oltre che dalla patologia stessa.

Per quanto riguarda lo sviluppo di ICD, inizialmente era stato osservato solo nei pazienti trattati con DA per parkinsonismi o schizofrenia, ma ora è stato riscontrato anche nei pazienti trattati per iperprolattinemia, nonostante le minori dosi di farmaco.[56] [54]

Per esplorare l'impulsività tra i pazienti oggetto di studio, sono stati impiegati due diversi questionari validati, il QUIP-RS tradotto e il BIS-11.

La valutazione specifica del gioco d'azzardo non ha identificato alcun paziente affetto da questo disturbo. Questo aspetto è in disaccordo con la letteratura, come evidenziato, ad esempio, da Almalki et al in cui il 24.5% dei pazienti in trattamento risultava affetto da questo disturbo [54]. Questa discrepanza potrebbe essere attribuita a diversi fattori. Tra questi, due possibili ipotesi sono il ridotto numero di pazienti valutati e il fatto che il

questionario non sia stato anonimo, e che quindi i pazienti possano aver avuto difficoltà nell'esprimersi con piena sincerità sull'argomento. Inoltre, un'altra possibile spiegazione può derivare dal confronto con i dati provenienti da studi condotti su pazienti in terapia con agonisti dopaminergici per diverse patologie, che evidenziano come l'età mediana di insorgenza di questo particolare ICD sia più avanzata rispetto a quella dei pazienti valutati nel presente studio, con una differenza di circa dieci anni. [75]

Mentre, se si prendono in considerazione i punteggi globali sia del QUIP-RS che del BIS-11, emergono significative differenze di impulsività tra pazienti e controlli, con livelli maggiori nel gruppo pazienti. La maggior parte del gruppo in trattamento rientra nel range di impulsività media.

Un paziente maschio ha addirittura dimostrato di avere una grave impulsività, ottenendo un punteggio patologico al BIS-11. Si è notato come questo paziente sia anche l'unico a presentare disturbi della working memory, ossia la funzione esecutiva che permette di memorizzare e nel contempo manipolare le informazioni. Si sottolinea quindi una possibile relazione tra difetti della working memory e lo sviluppo di ICD, il che è in linea con le conclusioni dello studio di Samiefard et al. [76] che ha evidenziato come disturbi di questa funzione cerebrale predispongano allo sviluppo di tratti impulsivi. Il paziente in questione, presentava alla diagnosi un macroprolattinoma e da cinque anni è in trattamento con cabergolina (0.5 mg/settimana). Nonostante abbia raggiunto una corretta inibizione della prolattina e progressivo shrinkage della lesione, rimane comunque un parziale residuo tumorale visibile all'ultima RMN. In effetti, abbiamo trovato una correlazione con la presenza di residuo tumorale e sviluppo di ICD. Mentre, è interessante notare che non sembra esserci una correlazione tra la dose o la durata della terapia con cabergolina, rafforzando ciò che era già stato riscontrato in precedenti studi. [55].

Pertanto, nella gestione globale del paziente, è cruciale considerare il possibile sviluppo di ICD nei soggetti iperprolattinemici trattati con agonisti dopaminergici. È essenziale individuare precocemente la presenza di tali disturbi al fine di poter eventualmente regolare la dose o modificare la terapia. Studi precedenti hanno infatti dimostrato come la riduzione o sospensione degli agonisti dopaminergici porti ad un miglioramento dei sintomi correlati. [55][56]

L'analisi del questionario PSS mostra che i pazienti con prolattinoma percepiscono livelli di stress leggermente più alti rispetto ai controlli, ma senza significatività statistica,

probabilmente a causa della grande variabilità e della bassa numerosità campionaria. Questi dati evidenziano la necessità di strategie mirate per gestire lo stress nei pazienti, migliorandone il benessere e ottimizzando i risultati clinici, poiché lo stress cronico è noto per esacerbare i sintomi e ridurre l'aderenza al trattamento e aumentare il rischio di comorbidità. [77]

Inoltre, è stata osservata una correlazione inversa tra il punteggio PSS e il BMI: i pazienti con un BMI più elevato riportano livelli di stress minori. Questa correlazione potrebbe essere spiegata dal fatto che lo stress influenzi il comportamento alimentare, aumenti la reattività e l'attività fisica, e può alterare il metabolismo e la distribuzione del grasso corporeo attraverso l'asse HPA [77]. Tuttavia, ulteriori indagini sono necessarie per comprendere meglio le cause specifiche di questa correlazione.

Un risultato importante è che la qualità di vita, esplorata con il questionario EQ-5D-5L, sia risultata significativamente peggiore nei pazienti rispetto ai soggetti sani ( $p < 0.001$ ), senza differenze di genere. Questo dato concorda e rafforza i dati in letteratura, in particolare con lo studio di MKars et al [50] in cui hanno analizzato la qualità di vita in donne con prolattinoma, confrontandola con quella di pazienti sane. Essi hanno riscontrato la presenza di diverse limitazioni legate a problemi fisici, una minor reattività emotiva e maggior tendenza all'isolamento.

Alcuni studi sono arrivati alla conclusione che esista una correlazione negativa tra i livelli di prolattina e la qualità di vita riportata [78], mentre altri studi non hanno trovato alcuna associazione con l'iperprolattinemia [79]. Sulla base dei risultati del nostro studio, non è stata riscontrata alcuna relazione lineare significativa tra i valori di prolattina e la qualità di vita.

In conclusione, nonostante le maggiori compromissioni sulla qualità di vita siano da riferire alla fase attiva della malattia, con un miglioramento dopo l'inizio della terapia, la qualità di vita riportata dai pazienti con prolattinoma sembra comunque permanere inferiore rispetto a soggetti sani [79]. Il presente studio conferma tale evidenza, in quanto tutti i soggetti valutati sono attualmente in trattamento con cabergolina.

La valutazione neuropsicologica, svolta attraverso i questionari MMPI-2, ha rivelato risultati significativi in riferimento alla scala dell'ipocondria (Hs), con una marcata differenza tra pazienti (43.5%) e controlli (8.7%). Queste evidenze si discostano dalle conclusioni dello

studio di Lee y et al [68], che non ha riportato alcun tratto patologico nei pazienti iperprolattinemicici analizzati con il medesimo questionario.

I risultati ottenuti dalle scale di contenuto, che sono state create per rafforzare quanto emerso dalle scale cliniche, evidenziano come la preoccupazione per la salute e la paura in generale, siano anch'esse maggiori nel gruppo pazienti. Ciò suggerisce come la condizione medica e il trattamento cronico, possano influenzare negativamente la percezione della salute nei pazienti analizzati.

Altri aspetti significativi emersi dal confronto caso-controllo di MMPI®-2, sono che i pazienti caratterizzati da tratti paranoici e cinici siano maggiori rispetto ai controlli. Questi risultati possono essere correlati a squilibri dati dall'iperprolattinemia, allo stress cronico generato dalla malattia [79], ma anche alla terapia con cabergolina. Infatti, è stata già stata precedentemente dimostrata una correlazione tra lo sviluppo di tratti paranoici e il trattamento con agonisti dopaminergici. [56]

È quindi importante che i medici siano consapevoli di questi tratti patologici nei pazienti con prolattinoma in terapia con DA, e che considerino strategie di trattamento che affrontino non solo gli aspetti fisici della malattia, ma anche quelli psicologici per migliorare il benessere complessivo dei pazienti.

L'analisi del questionario LBNQ-P, specifico per il gruppo pazienti, ha rivelato diverse problematiche psicologiche, cognitive, disfunzione sessuale e fatigue. La disfunzione della libido è la problematica più comune, con una lieve differenza di genere, maggiormente evidente negli uomini, il che potrebbe riflettere come la percezione e il reporting dei sintomi siano più oggettivabili negli uomini. Tra i 7 pazienti maschi con ipogonadismo, 5 hanno completato il questionario e 4 di questi riferiscono problemi sessuali, tutti senza adeguato compenso gonadico, concordando con l'effetto inibitorio della prolattina sull'asse riproduttivo. [13]

La fatigue è diffusa tra i pazienti, con impatto significativo sulla qualità della vita e simile distribuzione tra i sessi. Gli sbalzi d'umore e i disturbi di personalità sono elevati in entrambi i sessi. Questi disturbi possono essere legati sia all'iperprolattinemia [7] che, come evidenziato da alcuni studi, alla terapia con dopamino agonisti [78][56].

Studi di Aobo Chen et al [52] e Chenglong Cao et al [53] evidenziano una correlazione tra alti livelli di prolattina e alterazioni cognitive, dovute all'inibizione del tono dopaminergico e alla formazione di auto-anticorpi che compromettono la comunicazione cerebrale. Il nostro

studio ha rilevato problemi di attenzione e concentrazione nel questionario LBNQ-P, con una prevalenza maggiore nelle donne (46,15%) rispetto agli uomini (30%). Questi risultati indicano la necessità di ulteriori ricerche sul deterioramento cognitivo nei pazienti con prolattinoma.

## **5.1 Limiti**

Questo studio presenta alcuni limiti che devono essere considerati nell'interpretazione dei risultati. In primo luogo, la ridotta numerosità campionaria rappresenta un significativo vincolo, limitando la generalizzabilità dei risultati ottenuti. In aggiunta, la disomogeneità della popolazione studiata in termini di valori di prolattina e della durata della terapia con cabergolina costituisce un ulteriore fattore di variabilità che potrebbe aver influenzato i risultati. Inoltre, per alcuni parametri è stata osservata una notevole dispersione dei dati attorno alla media, il che potrebbe spiegare la mancata significatività statistica. Infine, il fatto che i questionari non fossero anonimi potrebbe aver indotto i pazienti a omettere certi aspetti e a non essere completamente sinceri nelle risposte, introducendo un potenziale bias di risposta.

Nonostante queste limitazioni, lo studio ha prodotto evidenze importanti che possono fungere da base per futuri studi con popolazioni più numerose ed omogenee. Le conclusioni raggiunte evidenziano aspetti cruciali nella gestione del paziente con prolattinoma, sia riguardo alle possibili complicanze sistemiche che psicologiche. Quanto emerso sottolinea la necessità di ulteriori ricerche a conferma dei risultati ottenuti.

## 6 Conclusioni

Questo studio retrospettivo ha analizzato caratteristiche metaboliche, composizione corporea, comportamento psicologico e qualità di vita di 33 pazienti con prolattinoma trattati con cabergolina, confrontandoli con un gruppo controllo sano.

I risultati mostrano una quota di pazienti in terapia che presenta residui tumorali al neuroimaging maggiore rispetto a quanto indicato dalla letteratura (69.7% vs 40%).

La differenza di genere nell'età alla diagnosi, minore nelle donne, supporta l'ipotesi del coinvolgimento degli estrogeni nella patogenesi del prolattinoma.

Dal punto di vista metabolico, le prevalenze di ipertensione e dislipidemia dei pazienti risultano superiori a quelle della popolazione generale. La percentuale di massa grassa a livello del tronco dei pazienti è superiore ai cut-off di rischio. Questi dati suggeriscono una correlazione tra prolattinoma e rischio cardiovascolare.

Sembra esserci una relazione positiva tra la dimensione dell'adenoma alla diagnosi e il BMI pre-cabergolina. Inoltre, dal confronto con la popolazione sana, è emerso come il BMI attuale sia maggiore nel gruppo pazienti, ma non ci sono differenze nelle percentuali di massa grassa o massa magra. Ciò indica una possibile influenza del prolattinoma nel favorire l'accumulo di peso.

I pazienti presentano una percentuale di acqua extracellulare significativamente minore, suggerendo possibili alterazioni nella distribuzione dell'acqua corporea.

Il comportamento psicologico dei pazienti evidenzia una maggiore impulsività rispetto ai controlli, da riferire alla terapia dopamino agonista. Inoltre, un paziente ha dimostrato di avere un'impulsività di grado patologico. È anche emersa una correlazione tra impulsività e la presenza di residuo all'imaging.

L'analisi della qualità di vita indica un peggioramento significativo nei pazienti rispetto ai soggetti sani, senza differenze di genere e non esiste alcuna correlazione con il valore di prolattina alla diagnosi.

La valutazione neuropsicologica eseguita con l'MMPI-2 ha rilevato una maggior presenza di tratti ipocondriaci, paranoici e cinici nel gruppo pazienti, suggerendo l'influenza della malattia e del trattamento cronico sullo stress.

Infine, l'analisi del questionario LBNQ-P ha evidenziato problematiche psicologiche, cognitive, disfunzione sessuale e fatigue tra i pazienti.

In conclusione, lo studio sottolinea la complessità della gestione del prolattinoma in terapia con cabergolina, evidenziando la necessità di un approccio multidisciplinare che consideri sia gli aspetti fisici che psicologici della malattia per migliorare il benessere complessivo dei pazienti. La ricerca futura dovrebbe focalizzarsi su popolazioni più ampie per ottenere una maggiore valenza statistica e su studi a lungo termine per comprendere meglio le implicazioni della malattia e della terapia dopamino agonista.

## 7 Bibliografia e sitografia

- [1] H. Irfan *et al.*, “Prolactinoma: Clinical Characteristics, Management and Outcome,” *Cureus*, Oct. 2022, doi: 10.7759/cureus.29822.
- [2] L. E. Wildemberg, C. Fialho, and M. R. Gadelha, “Prolactinomas,” *Presse Med*, vol. 50, no. 4, p. 104080, Dec. 2021, doi: 10.1016/j.lpm.2021.104080.
- [3] C. Bole-Feysot, V. Goffin, M. Edery, N. Binart, and P. A. Kelly, “Prolactin (PRL) and Its Receptor: Actions, Signal Transduction Pathways and Phenotypes Observed in PRL Receptor Knockout Mice,” 1998. [Online]. Available: <https://academic.oup.com/edrv/article/19/3/225/2530791>
- [4] Patricia E. Molina, *Endocrine physiology*, 5th ed. 2018.
- [5] F. Lopez-Vicchi, C. De Winne, B. Brie, E. Sorianello, S. R. Ladyman, and D. Becu-Villalobos, “Metabolic functions of prolactin: Physiological and pathological aspects,” *Journal of Neuroendocrinology*, vol. 32, no. 11. Blackwell Publishing Ltd, Nov. 01, 2020. doi: 10.1111/jne.12888.
- [6] Y. Rasmi *et al.*, “The effects of prolactin on the immune system, its relationship with the severity of COVID-19, and its potential immunomodulatory therapeutic effect,” *Cytokine*, vol. 169. Academic Press, Sep. 01, 2023. doi: 10.1016/j.cyto.2023.156253.
- [7] E. A. Cabrera-Reyes, O. Limón-Morales, N. A. Rivero-Segura, I. Camacho-Arroyo, and M. Cerbón, “Prolactin function and putative expression in the brain,” *Endocrine*, vol. 57, no. 2. Humana Press Inc., pp. 199–213, Aug. 01, 2017. doi: 10.1007/s12020-017-1346-x.
- [8] N. Carré and N. Binart, “Prolactin and adipose tissue,” *Biochimie*, vol. 97, no. 1. pp. 16–21, Feb. 2014. doi: 10.1016/j.biochi.2013.09.023.
- [9] M. E. Freeman, L. A. Kanyicska, A. Lerant, G. Gyo, and G. Nagy, “Prolactin: Structure, Function, and Regulation of Secretion,” 2000. [Online]. Available: <http://physrev.physiology.org>
- [10] M. A. Camilletti, A. Abeledo-Machado, E. Y. Faraoni, P. Thomas, and G. Díaz-Torga, “New insights into progesterone actions on prolactin secretion and prolactinoma development,” *Steroids*, vol. 152. Elsevier Inc., Dec. 01, 2019. doi: 10.1016/j.steroids.2019.108496.

- [11] M. A. Camilletti *et al.*, “MPRs represent a novel target for PRL inhibition in experimental prolactinomas,” *Endocr Relat Cancer*, vol. 26, no. 5, pp. 497–510, 2019, doi: 10.1530/ERC-18-0409.
- [12] J. Donato and R. Frazão, “Interactions between prolactin and kisspeptin to control reproduction,” *Arch Endocrinol Metab*, vol. 60, no. 6, pp. 587–595, 2016, doi: 10.1590/2359-3997000000230.
- [13] R. S. Auriemma *et al.*, “The Interplay Between Prolactin and Reproductive System: Focus on Uterine Pathophysiology,” *Frontiers in Endocrinology*, vol. 11. Frontiers Media S.A., Oct. 09, 2020. doi: 10.3389/fendo.2020.594370.
- [14] F. Hashemian, F. Shafigh, and E. Roohi, “Regulatory role of prolactin in paternal behavior in male parents: A narrative review.,” *J Postgrad Med*, vol. 62, no. 3, pp. 182–7, 2016, doi: 10.4103/0022-3859.186389.
- [15] M. B. S. Lopes, “Pathology of prolactinomas: any predictive value?,” *Pituitary*, vol. 23, no. 1. Springer, pp. 3–8, Feb. 01, 2020. doi: 10.1007/s11102-019-00997-1.
- [16] S. L. Asa, O. Mete, A. Perry, and R. Y. Osamura, “Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors,” *Endocrine Pathology*, vol. 33, no. 1. Springer, pp. 6–26, Mar. 01, 2022. doi: 10.1007/s12022-022-09703-7.
- [17] R. K. R. Yatavelli and K. Bhusal, “Prolactinoma,” 2024.
- [18] S. Melmed, “Mechanisms for pituitary tumorigenesis: The plastic pituitary,” *Journal of Clinical Investigation*, vol. 112, no. 11. The American Society for Clinical Investigation, pp. 1603–1618, 2003. doi: 10.1172/JCI20401.
- [19] X. Zhang *et al.*, “Pituitary Tumor Transforming Gene (PTTG) Expression in Pituitary Adenomas,” 1999. [Online]. Available: <https://academic.oup.com/jcem/article/84/2/761/2864602>
- [20] G. A. Horwitz, I. Miklofsky, A. P. Heaney, S. G. Ren, and S. Melmed, “Human pituitary tumor-transforming gene (PTTG1) motif suppresses prolactin expression,” *Molecular Endocrinology*, vol. 17, no. 4, pp. 600–609, Apr. 2003, doi: 10.1210/me.2001-0006.
- [21] C. Li *et al.*, “Somatic SF3B1 hotspot mutation in prolactinomas,” *Nat Commun*, vol. 11, no. 1, Dec. 2020, doi: 10.1038/s41467-020-16052-8.
- [22] R. Cozzi *et al.*, “Linea guida per la terapia dei prolattinomi,” *L’Endocrinologo*, vol. 24, no. 4, pp. 400–411, Aug. 2023, doi: 10.1007/s40619-023-01327-1.

- [23] S. Petersenn *et al.*, “Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a Pituitary Society international Consensus Statement,” *Nat Rev Endocrinol*, vol. 19, no. 12, pp. 722–740, Dec. 2023, doi: 10.1038/s41574-023-00886-5.
- [24] S. Melmed *et al.*, “Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An endocrine society clinical practice guideline,” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 96, no. 2, pp. 273–288, Feb. 2011. doi: 10.1210/jc.2010-1692.
- [25] I. Shimon, “Giant Prolactinomas,” *Neuroendocrinology*, vol. 109, no. 1, pp. 51–56, Jul. 2019, doi: 10.1159/000495184.
- [26] Giuliano D, *Endocrinologia e malattie del metabolismo*, 5th ed. 2020.
- [27] L. Vilar, M. Fleseriu, and M. D. Bronstein, “Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia,” *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, vol. 58, no. 1, pp. 9–22, Feb. 2014, doi: 10.1590/0004-2730000003002.
- [28] M. Araujo-Castro, A. Acitores Cancela, C. Vior, E. Pascual-Corrales, and V. Rodríguez Berrocal, “Radiological Knosp, Revised-Knosp, and Hardy–Wilson Classifications for the Prediction of Surgical Outcomes in the Endoscopic Endonasal Surgery of Pituitary Adenomas: Study of 228 Cases,” *Front Oncol*, vol. 11, Jan. 2022, doi: 10.3389/fonc.2021.807040.
- [29] Y. Cai *et al.*, “Pathogenesis, clinical features, and treatment of plurihormonal pituitary adenoma,” *Frontiers in Neuroscience*, vol. 17. Frontiers Media SA, 2023. doi: 10.3389/fnins.2023.1323883.
- [30] R. Shi, X. Wan, Z. Yan, Z. Tan, X. Liu, and T. Lei, “Clinicopathological Characteristics of Plurihormonal Pituitary Adenoma,” *Front Surg*, vol. 9, Feb. 2022, doi: 10.3389/fsurg.2022.826720.
- [31] S. Petersenn and A. Giustina, “Diagnosis and management of prolactinomas: current challenges,” *Pituitary*, vol. 23, no. 1, pp. 1–2, Feb. 2020, doi: 10.1007/s11102-019-01025-y.
- [32] R. Krysiak, K. Kowalcze, and B. Okopień, “Cardiometabolic profile of young women with hypoprolactinemia,” *Endocrine*, vol. 78, no. 1, pp. 135–141, Oct. 2022, doi: 10.1007/s12020-022-03145-1.
- [33] R. S. Auriemma *et al.*, “Prolattinomi in gravidanza: gestione clinica,” *L’Endocrinologo*, vol. 24, no. 6, pp. 632–636, Dec. 2023, doi: 10.1007/s40619-023-01380-w.

- [34] D. Maiter, “Management of Dopamine Agonist-Resistant Prolactinoma,” *Neuroendocrinology*, vol. 109, no. 1, pp. 42–50, 2019, doi: 10.1159/000495775.
- [35] N. C. Olarescu *et al.*, “Aggressive and Malignant Prolactinomas,” *Neuroendocrinology*, vol. 109, no. 1, pp. 57–69, Jul. 2019, doi: 10.1159/000497205.
- [36] A. G. Ioachimescu, M. Fleseriu, A. R. Hoffman, T. B. Vaughan III, and L. Katznelson, “Psychological effects of dopamine agonist treatment in patients with hyperprolactinemia and prolactin-secreting adenomas,” *Eur J Endocrinol*, vol. 180, no. 1, pp. 31–40, Jan. 2019, doi: 10.1530/EJE-18-0682.
- [37] C. E. Stiles, E. T. Tetteh-Wayoe, J. P. Bestwick, R. P. Steeds, and W. M. Drake, “A Meta-Analysis of the Prevalence of Cardiac Valvulopathy in Patients With Hyperprolactinemia Treated With Cabergoline,” *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 104, no. 2, pp. 523–538, Feb. 2019, doi: 10.1210/jc.2018-01071.
- [38] D. Nucci, O. E. Santangelo, S. Provenzano, M. Nardi, A. Firenze, and V. Gianfredi, “Altered Food Behavior and Cancer: A Systematic Review of the Literature,” *Int J Environ Res Public Health*, vol. 19, no. 16, p. 10299, Aug. 2022, doi: 10.3390/ijerph191610299.
- [39] A. L. Lin *et al.*, “The treatment of aggressive prolactinomas with everolimus,” *Pituitary*, vol. 26, no. 4, pp. 474–481, Aug. 2023, doi: 10.1007/s11102-023-01340-5.
- [40] A. Popadic', A. Witzmann, M. Buchfelder, H. Eiter, and P. Komminoth, “Malignant Prolactinoma CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE,” 1999.
- [41] R. Pirchio, C. Graziadio, A. Colao, R. Pivonello, and R. S. Auriemma, “Metabolic effects of prolactin,” *Frontiers in Endocrinology*, vol. 13. Frontiers Media S.A., Sep. 27, 2022. doi: 10.3389/fendo.2022.1015520.
- [42] P. Kirsch, J. Kunadia, S. Shah, and N. Agrawal, “Metabolic effects of prolactin and the role of dopamine agonists: A review,” *Front Endocrinol (Lausanne)*, vol. 13, Sep. 2022, doi: 10.3389/fendo.2022.1002320.
- [43] A. S. Posawetz *et al.*, “Adverse body composition and lipid parameters in patients with prolactinoma: a case-control study,” *BMC Endocr Disord*, vol. 21, no. 1, p. 81, Dec. 2021, doi: 10.1186/s12902-021-00733-6.
- [44] C. M. Santos-Silva *et al.*, “BMI and Metabolic Profile in Patients With Prolactinoma Before and After Treatment With Dopamine Agonists,” *Obesity*, vol. 19, no. 4, pp. 800–805, Apr. 2011, doi: 10.1038/oby.2010.150.

- [45] N. A. Pala, B. A. Laway, R. A. Misgar, and R. A. Dar, “Metabolic abnormalities in patients with prolactinoma: response to treatment with cabergoline,” *Diabetol Metab Syndr*, vol. 7, no. 1, p. 99, Dec. 2015, doi: 10.1186/s13098-015-0094-4.
- [46] J. Krogh, “Editorial: The metabolic effect of prolactin,” *Frontiers in Endocrinology*, vol. 14. Frontiers Media S.A., 2023. doi: 10.3389/fendo.2023.1166172.
- [47] E. Ramos-Martinez, I. Ramos-Martínez, G. Molina-Salinas, W. A. Zepeda-Ruiz, and M. Cerbon, “The role of prolactin in central nervous system inflammation,” *Rev Neurosci*, vol. 32, no. 3, pp. 323–340, Apr. 2021, doi: 10.1515/revneuro-2020-0082.
- [48] J. Gomes, A. Sousa, and G. Lima, “Hyperprolactinemia: Effect On Mood?,” *European Psychiatry*, vol. 30, p. 714, Mar. 2015, doi: 10.1016/S0924-9338(15)30564-2.
- [49] O. Thienhaus and J. T. Hartford, “CASE REPORT Depression in hyperprolactinemia.”
- [50] M. Kars, A. A. van der Klaaw, C. S. Onstein, A. M. Pereira, and J. A. Romijn, “Quality of life is decreased in female patients treated for microprolactinoma,” *Eur J Endocrinol*, vol. 157, no. 2, pp. 133–139, Aug. 2007, doi: 10.1530/EJE-07-0259.
- [51] R. E. Lappohn, H. B. M. Van De Wiel, and J. Brownell, “The effect of two dopaminergic drugs on menstrual function and psychological state in hyperprolactinemia \*,” 1992.
- [52] A. Chen *et al.*, “Hyperprolactinemia Associated with Attentional Processing and Interference Control Impairments in Patients with Prolactinomas,” *Brain Sci*, vol. 12, no. 8, Aug. 2022, doi: 10.3390/brainsci12081091.
- [53] C. Cao *et al.*, “Neuropsychological Alterations of Prolactinomas’ Cognitive Flexibility in Task Switching,” *Brain Sci*, vol. 13, no. 1, Jan. 2023, doi: 10.3390/brainsci13010082.
- [54] M. H. Almalki *et al.*, “Impulse control disorders in patients with dopamine agonist-treated pituitary adenomas: a cross-sectional multicenter study,” *Pituitary*, vol. 27, no. 2, pp. 197–203, Apr. 2024, doi: 10.1007/s11102-024-01383-2.
- [55] A. Hamidianjahromi and N. A. Tritos, “Impulse control disorders in hyperprolactinemic patients on dopamine agonist therapy,” *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, vol. 23, no. 5. Springer, pp. 1089–1099, Oct. 01, 2022. doi: 10.1007/s11154-022-09753-6.

- [56] A. G. Ioachimescu, M. Fleseriu, A. R. Hoffman, T. B. Vaughan, and L. Katznelson, “Psychological effects of dopamine agonist treatment in patients with hyperprolactinemia and prolactin-secreting adenomas,” *Eur J Endocrinol*, vol. 180, no. 1, pp. 31–40, Jan. 2019, doi: 10.1530/EJE-18-0682.
- [57] M. Y. Jaffrin and H. Morel, “Body fluid volumes measurements by impedance: A review of bioimpedance spectroscopy (BIS) and bioimpedance analysis (BIA) methods,” *Med Eng Phys*, vol. 30, no. 10, pp. 1257–1269, Dec. 2008, doi: 10.1016/j.medengphy.2008.06.009.
- [58] H. P. F. X. Moonen and A. R. H. Van Zanten, “Bioelectric impedance analysis for body composition measurement and other potential clinical applications in critical illness,” *Curr Opin Crit Care*, vol. 27, no. 4, pp. 344–353, Aug. 2021, doi: 10.1097/MCC.0000000000000840.
- [59] “<https://tanita.eu/for-professionals/medical>.”
- [60] Abbate Luigi and Roma Paolo, *MMPI-2. Manuale per l'interpretazione e nuove prospettive di utilizzo*. 2014.
- [61] J. A. Lyons and T. Wheeler-Cox, “MMPI, MMPI-2 and PTSD: Overview of scores, scales, and profiles,” *J Trauma Stress*, vol. 12, no. 1, pp. 175–183, 1999, doi: 10.1023/A:1024710803042.
- [62] L. Messineo and C. Tosto, “Evaluation of the psychometric properties of the Italian version of the 10-item perceived stress scale in a sample of teachers,” *Front Psychol*, vol. 14, 2023, doi: 10.3389/fpsyg.2023.1330789.
- [63] G. Maggi *et al.*, “Validation of the Italian version of the Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson’s Disease-Rating Scale (QUIP-RS) in an Italian Parkinson’s disease cohort,” *Neurological Sciences*, 2024, doi: 10.1007/s10072-024-07304-2.
- [64] J. M. Hinojosa-Amaya *et al.*, “Depression and Impulsivity Self-Assessment Tools to Identify Dopamine Agonist Side Effects in Patients With Pituitary Adenomas,” *Front Endocrinol (Lausanne)*, vol. 11, Oct. 2020, doi: 10.3389/fendo.2020.579606.
- [65] M. Oemar and B. Janssen, “EQ-5D-5L User Guide Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument,” 2013.
- [66] C. D. Andela *et al.*, “The development and validation of the Leiden Bother and Needs Questionnaire for patients with pituitary disease: the LBNQ-Pituitary,” *Pituitary*, vol. 19, no. 3, pp. 293–302, Jun. 2016, doi: 10.1007/s11102-016-0707-4.

- [67] H. Bawadi *et al.*, “Age and gender specific cut-off points for body fat parameters among adults in Qatar,” *Nutr J*, vol. 19, no. 1, Jul. 2020, doi: 10.1186/s12937-020-00569-1.
- [68] A. Rocco *et al.*, “Effect of chronic bromocriptine treatment on psychological profile of patients with prl-secreting pituitary adenomas,” 1993.
- [69] Vilar L, Freitas M C, and Naves L A, “Diagnosis and management of hyperprolactinemia: Results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients,” *J. Endocrinol. Invest.*, 2008.
- [70] R. S. Ribeiro and J. Abucham, “Recovery of persistent hypogonadism by clomiphene in males with prolactinomas under dopamine agonist treatment.,” *Eur J Endocrinol*, vol. 161, no. 1, pp. 163–9, Jul. 2009, doi: 10.1530/EJE-09-0084.
- [71] Ministero della Salute, “Disposizioni per la prevenzione e la cura del diabete mellito,” Apr. 2022.
- [72] Ministero della Salute, “Ipertensione prevalenza ITA (M.Salute).” Accessed: Jan. 26, 2024. [Online]. Available: <https://www.salute.gov.it/portale>
- [73] Istituto Superiore della Sanità, “Aspetti epidemiologici Ipercolesterolemia in Italia-ISS.” Accessed: Jun. 06, 2024. [Online]. Available: <https://www.epicentro.iss.it/colesterolo/epidemiologia>
- [74] F. Al Sabie, Z. Tariq, D. Erickson, and D. Donegan, “Association Between Prolactinoma and Body Mass Index,” *Endocrine Practice*, vol. 27, no. 4, pp. 312–317, Apr. 2021, doi: 10.1016/j.eprac.2020.09.001.
- [75] T. J. Moore, J. Glenmullen, and D. R. Mattison, “Reports of pathological gambling, hypersexuality, and compulsive shopping associated with dopamine receptor agonist drugs,” *JAMA Intern Med*, vol. 174, no. 12, pp. 1930–1933, Dec. 2014, doi: 10.1001/jamainternmed.2014.5262.
- [76] M. Samiefard, J. S. Fadardi, H. Kareshki, and A. W. Stacy, “Validity and Reliability of a Revised S-UPPS-P Impulsive Behavior Scale: The Interplay between Impulsivity and Working Memory,” *J Pers Assess*, vol. 105, no. 2, pp. 174–186, Mar. 2023, doi: 10.1080/00223891.2022.2081922.
- [77] B. S. McEwen, “Neurobiological and Systemic Effects of Chronic Stress,” *Chronic Stress*, vol. 1. SAGE Publications Inc., 2017. doi: 10.1177/2470547017692328.

- [78] E. Cesar de Oliveira Naliato *et al.*, “Quality of life in women with microprolactinoma treated with dopamine agonists,” *Pituitary*, vol. 11, no. 3, pp. 247–254, Sep. 2008, doi: 10.1007/s11102-008-0091-9.
- [79] C. D. Andela, M. Scharloo, A. M. Pereira, A. A. Kaptein, and N. R. Biermasz, “Quality of life (QoL) impairments in patients with a pituitary adenoma: a systematic review of QoL studies,” *Pituitary*, vol. 18, no. 5. Springer New York LLC, pp. 752–776, Oct. 10, 2015. doi: 10.1007/s11102-015-0636-7.