



Iperprolattinemia: vecchie e nuove insidie diagnostiche

Ludovica Aliberti¹ · Irene Gagliardi¹ · Maria Chiara Zatelli¹ · Maria Rosaria Ambrosio¹

Accettato: 7 gennaio 2020 / Pubblicato online: 1 luglio 2021
© The Author(s) 2021

L'iperprolattinemia è caratterizzata da valori di prolattina (PRL) persistentemente superiori al range di normalità dei metodi di dosaggio utilizzati (solitamente 25 ng/ml nelle femmine e 20 ng/ml nei maschi) [1–4]. Le manifestazioni cliniche dipendono dall'entità dell'iperprolattinemia, dall'età e dal sesso. La diagnosi è più agevole nelle donne in premenopausa nelle quali si riscontrano frequentemente amenorrea, oligomenorrea, galattorrea, riduzione della libido, infertilità [1–4]. Nei maschi la diagnosi è più tardiva per i sintomi più sfumati: disfunzione erettile, riduzione della libido, ginecomastia, infertilità [1–4]. L'aumento dei livelli di PRL circolante può trarre origine da cause fisiologiche, farmacologiche, patologiche che sono analiticamente riportate nella Tabella 1.

La diagnosi di iperprolattinemia presenta importanti insidie laboratoristiche, alcune ben descritte altre poco note, graficamente rappresentate nella Figura 1.

Di fronte a un valore inappropriatamente elevato di prolattina circolante si deve tenero conto di diversi fattori:

- lo stress (psicologico, esercizio fisico, patologia acuta o venipuntura) può determinare lieve rialzo della PRL (<40–60 ng/ml). Valori lievemente elevati vanno confermati tramite prelievi seriati a 15–20' di distanza con ago a dimora, evitando esercizio fisico intenso/stimolazione dei capezzoli almeno 30' prima del prelievo [1–4];
- la macroprolattina è da considerare in caso di discordanza tra dati clinici e laboratoristici. La prolattina circolante è presente prevalentemente in forma monomeric (65–85%) o dimerica (15–30%) mentre meno del 10% è legata a IgG (macroprolattina). La macroprolattina non si

associa a sintomatologia clinica e non necessita di trattamento. I metodi di dosaggio possono riconoscere la macroprolattina come vera iperprolattinemia determinando errori diagnostici/terapeutici, anche se alcuni kit presentano cross reattività inferiore per la macroprolattina [1–4]. Il gold standard per dosare la macroprolattina è la cromatografia su gel (tecnica poco utilizzata perché lunga e costosa), per cui si preferisce utilizzare il dosaggio della PRL monomeric nel sovratanante dopo precipitazione della macroprolattina con polietilenglicole: valori <40% e >60% suggeriscono rispettivamente macroprolattina e prolattina monomeric [2]:

- l'effetto gancio, sospettato in presenza di un macroadenoma ipofisario con livelli di PRL normali/lievemente aumentati e una sintomatologia compatibile con prolattinoma, viene smascherato tramite una diluizione del campione [1–4]. La presenza di un eccesso di antigene può saturare tutti i siti di legame su entrambi gli anticorpi rilevatori, impedendo la formazione del “sandwich” e determinando una lettura falsamente bassa dei livelli di PRL. I recenti metodi di dosaggio sono meno sensibili a tale effetto perché contengono concentrazioni maggiori di anticorpi rilevatori ed effettuano una diluizione automatica 1:10 del campione [2]. Tuttavia, in alcuni macroprolattinomi, la diluizione 1:10 non è sufficiente, ed è consigliabile richiedere al laboratorio una diluizione manuale del campione 1:100 [2];
- la presenza di anticorpi endogeni – anticorpi eterofili, anticorpi anti antigeni animali (HAMA) e autoanticorpi – può interferire con i dosaggi che utilizzano anticorpi per il dosaggio degli antigeni [5, 6]. La convivenza/lavoro con animali, la somministrazione di antisieri/immunoglobuline animali, vaccini o trasfusioni sono alcune fonti di anticorpi interferenti [5, 6]. La positività agli anticorpi endogeni può determinare falsi positivi o falsi negativi in base

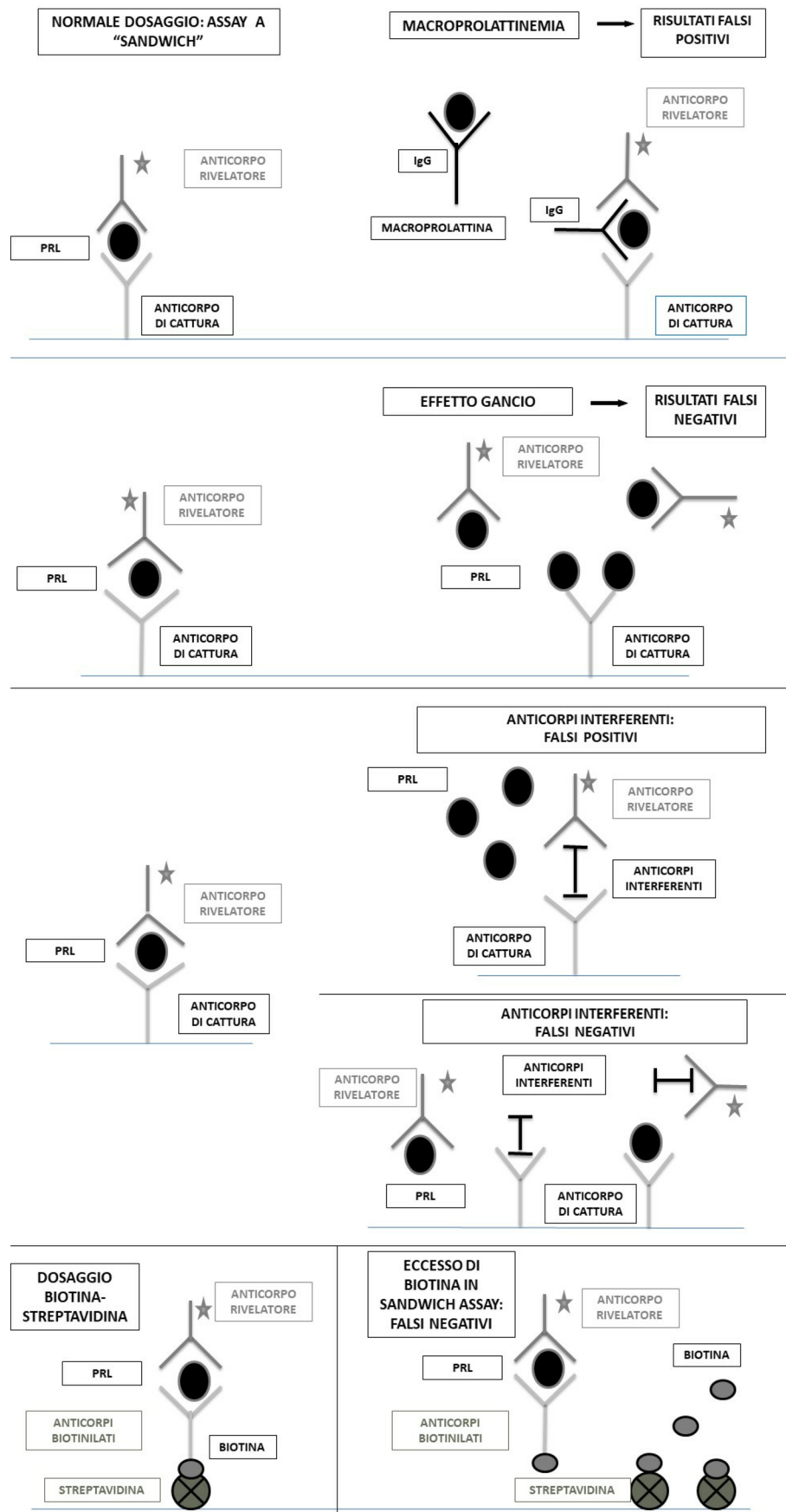
✉ M.R. Ambrosio
mbrmrs@unife.it

¹ Sezione di Endocrinologia e Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Ferrara, Ferrara, Italia

Tabella 1 Cause di iperprolattinemia

Cause di iperprolattinemia	
Fisiologiche	<ul style="list-style-type: none"> ● Gravidanza ● Allattamento ● Esercizio fisico ● Venipuntura ● Stress
Farmacologiche	<ul style="list-style-type: none"> ● Antipsicotici <ul style="list-style-type: none"> - Tipici: aloperidolo, clorpromazina, tioridazina - Atipici: risperidone, amisulpiride ● Antidepressivi <ul style="list-style-type: none"> - Triciclici: amitriptilina, clomipramina, desipramina, amoxapina - SSRI: sertralina, fluoxetina, paroxetina - MAO-I: pargilina, clorgilina ● Antipertensivi: <ul style="list-style-type: none"> verapamil, alfa-metildopa, reserpina ● Ansiolitici: <ul style="list-style-type: none"> bupirone, alprazolam ● Oppioidi ● Antagonisti recettore H2: <ul style="list-style-type: none"> cimetidina, ranitidina ● Altri: <ul style="list-style-type: none"> flenfuramina, chemioterapici, fisostigmina
Patologiche: ipotalamico ipofisarie	<ul style="list-style-type: none"> ● Prolattinomi ● Adenomi misti ● Adenomi ipofisari non secernenti ● Malattia di Cushing ● Cisti della tasca di Rathke ● Sella vuota ● Ipofisite linfocitaria ● Deviazione del peduncolo ipofisario da parte di masse ipotalamico/ipofisarie (craniofaringiomi, meningiomi, metastasi, ecc.) ● Trauma cranico ● Radioterapia cerebrale ● Malattie infiltrative granulomatoze (sarcoidosi, istiocitosi)
Patologiche: sistemiche	<ul style="list-style-type: none"> ● Insufficienza renale cronica ● Ipotiroidismo primario severo (rialzo TRH) ● Cirrosi epatica ● Lesioni toraciche (ustioni, ferite, <i>Herpes zoster</i>, piercing ai capezzoli, interventi di toracotomia) ● PCOS ● Insufficienza surrenalica primaria ● Idiopatica ● Produzione ectopica (carcinoma a cellule renali, tumori secernenti estrogeni, ecc.) ● Pseudociesi

Fig. 1 Insidie laboratoristiche nel dosaggio della prolattina



al sito dell'interferenza [5, 6]. In caso di sospetto, è necessario effettuare un pretrattamento con reagenti bloccanti gli anticorpi interferenti o utilizzare un dosaggio che risenta poco della presenza di questi, come la spettrometria di massa. Valori di gonadotropine compatibili con menopausa in donne con iperprolattinemia, un rialzo di PRL in assenza di manifestazioni cliniche, un'attività lavorativa a contatto con animali/prodotti animali (es. macellario) in assenza di sintomatologia, pongono il sospetto di interferenza;

- infine, deve essere considerato l'utilizzo di biotina. Anticorpi legati con biotina sono utilizzati in alcuni assay, sfruttandone l'affinità con la streptavidina. L'utilizzo di alte concentrazioni di biotina (es. per caduta di capelli o per rinforzare le unghie) può interferire con questo dosaggio, determinando falsi positivi negli assay competitivi e falsi negativi negli assay a sandwich [5, 6]. Anche se l'uso di multivitaminici contenenti alte dosi di biotina è poco comune in Italia, andrebbe richiesto ai pazienti se assumono biotina prima di effettuare indagini di laboratorio.

Conclusioni

È fondamentale il dialogo e il confronto tra clinico e laboratorio, al fine di evitare che risultati di laboratorio erronei determinino approfondimenti diagnostici o scelte terapeutiche non appropriate. È inoltre auspicabile che i referti di laboratorio riportino le metodiche utilizzate per i dosaggi, i valori di PRL fino ai quali non è atteso l'effetto gancio secondo i produttori, gli intervalli di normalità dei vari sistemi analitici e l'eventuale diluizione che viene effettuata sui campioni.

Funding Note Open access funding provided by Università degli Studi di Ferrara within the CRUI-CARE Agreement.

Conflitto di interesse Gli autori Ludovica Aliberti, Irene Gagliardi, Maria Chiara Zatelli e Maria Rosaria Ambrosio dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Consenso informato Lo studio è stato condotto conformemente alle linee guida del comitato etico locale e quindi conformemente alle norme etiche stabilite dalla Dichiarazione di Helsinki del 1964.

Studi sugli animali Gli autori di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali.

Nota della casa editrice Springer Nature rimane neutrale in riguardo alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Bibliografia

1. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR et al (2011) Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 96:273–288
2. Vilar L, Freseriu M, Bronstein MD (2014) Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 58(1):9–22
3. Petersenn S, Giustina A (2020) Diagnosis and management of prolactinomas: current challenges. *Pituitary* 23:1–2
4. Samperi I, Lithgow K, Karavitaki N (2019) Hyperprolactinaemia. *J Clin Med* 8:2203
5. Haddad RA, Giachero D, Barkan AL (2019) Interpretation of common endocrine laboratory tests: technical pitfalls, their mechanisms and practical considerations. *Clin Diabetes Endocrinol* 5:12
6. Aliberti L, Gagliardi I, Dorizzi RM et al (2020) Hyperprolactinemia: still an insidious diagnosis. *Endocrine*. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02497-w>