

Amenorrea primaria in una adolescente con iperprolattinemia: mancato riconoscimento di una sindrome di Turner

■ Mariella Valenzise¹, Teresa Arrigo¹, Carla Moscheo¹, Sabrina Cardile¹, Letteria Minutoli², Domenica Altavilla²

¹ UOC Pediatria, Dipartimento di Scienze Pediatriche Mediche e Chirurgiche, Università di Messina

² Dipartimento Clinico Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Sezione di Farmacologia, Università di Messina

ABSTRACT

We report a case of a 14-year-old girl with primary amenorrhoea and hyperprolactinaemia. One year treatment with cabergoline – a dopamine agonist – caused a significant reduction in serum prolactin (PRL) concentration without a normalisation of menstrual cycle. After our examination, Turner's syndrome (45X0/46XY mosaicism) was diagnosed. Turner's syndrome (TS) is characterised by short stature, streak gonads, infertility, and heart and kidney malformations. The presence of Y chromosome fragments in patients with TS is known to increase the risk of gonadoblastoma. The patient underwent prophylactic gonadectomy and received substitutive estrogenic therapy.

Keywords: hyperprolactinaemia, Turner's syndrome, missed diagnosis

Primary amenorrhoea with hyperprolactinaemia in an adolescent: missed diagnosis of Turner's syndrome
Pratica Medica & Aspetti Legali 2010; 4(2): 63-66

■ DESCRIZIONE DEL CASO

Descriviamo il caso di una adolescente di 14 anni e 11 mesi inviata alla nostra osservazione per amenorrea primaria ed eccesso ponderale. Dall'anamnesi emerge che la ragazza era stata seguita presso un altro Centro dove, a causa del riscontro di valori di prolattina lievemente al di sopra dei limiti superiori della norma, era stata avviata una terapia con cabergolina alla posologia di 1 cpr (0,5 mg) alla settimana, previa esecuzione di una risonanza magnetica (RMN) dell'encefalo, che non aveva documentato alterazioni delle strutture ipotalamo-ipofisarie. Cabergolina è un alcaloide sintetico dell'ergot con un prolungato effetto dopamino-agonista, proprietà di inibizione della prolattina ed effetto dopaminergico centrale esercitato attraverso la stimolazione del recettore D₂. Nel trattamento dell'iperprolattinemia, la normalizzazione dei livelli sierici di prolattina avviene generalmente nel giro di 2-4 settimane dal raggiungimento della dose terapeutica ottimale.

Dopo un anno di terapia, nonostante la normalizzazione dei livelli di prolattina, la paziente non mostrava comparsa dei cicli mestruali e veniva pertanto condotta presso il nostro Centro per un migliore inquadramento diagnostico. L'esame obiettivo effettuato presso la nostra UOC di Pediatria rilevava:

- bassa statura con sproporzione tronco/arti (alterato rapporto SH/H);
- cubito valgo;
- brachimetacarpia IV e V dito bilateralmente;
- segni clinici di iperinsulinismo (*acanthosis nigricans*);
- obesità viscerale (72,5% di eccesso ponderale);
- sviluppo puberale pressoché completo, ma scarsa rappresentazione della ghiandola mammaria (espressione, quest'ultima, di una scarsa estrogenizzazione).

La paziente veniva quindi sottoposta a specifiche indagini endocrinologiche, i cui esiti sono riassunti in Tabella I.

Esame	Esito
Test da carico orale di glucosio (OGTT)	Normale tolleranza glucidica a dispetto di un iperinsulinismo grave e protratto
Esame della funzione tiroidea	Livelli di TSH al di sopra dei limiti di norma, FT3 elevata e FT4 nei limiti di norma (valori compatibili con il grado di obesità e quindi non espressione di alterata funzionalità tiroidea)
Ecografia pelvica	Mancata visualizzazione delle ovaie con utero scarsamente estrogenizzato nonostante l'età cronologica di 14 anni e l'età ossea pressoché saldata

Tabella I. Indagini endocrinologiche a cui è stata sottoposta la paziente

Cause fisiologiche	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gravidanza, puerperio, stress, esercizio fisico ▪ Sonno ▪ Pasti ricchi di proteine ▪ Allattamento
Cause patologiche	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Adenoma dell'ipofisi [2,3], acromegalia, sindrome della sella vuota, sindrome di Cushing, meningiomi, disgerminoma, sarcoidosi, ipotiroidismo, insufficienza renale, cirrosi epatica

Tabella II. Principali cause che possono determinare l'insorgenza dell'iperprolattinemia

Nell'ipotesi di una sindrome di Turner veniva eseguito un cariotipo che evidenziava un mosaicismo 45X0/46XY. Infine, data la presenza del cromosoma Y, si sottoponeva la paziente a gonadectomia e si avviava terapia estrogenica sostitutiva.

■ ASPETTI CLINICI

L'iperprolattinemia identifica una condizione caratterizzata da un incremento dei livelli ematici della prolattina (ormone prodotto dall'ipofisi), che ha la funzione di stimolare la produzione di latte nelle donne gravide e di impedire un'ulteriore gravidanza durante le prime fasi dell'allattamento. L'incrementata secrezione ormonale determina varie alterazioni della funzione riproduttiva, fino alla mancanza di ovulazione nelle donne. Si calcola che circa il 15-30% delle amenorree secondarie, cioè non dovute a disordini dell'ovaio, sia dovuto a iperprolattinemia. L'amenorrea iperprolattinamica è caratterizzata dall'elevazione dei livelli di prolattina con un valore maggiore di 25 ng/ml. Nel 50% dei casi l'amenorrea è preceduta da irregolarità mestruali di vario tipo, come oligomenorrea, menorragie e metrorragie [1]. Altri sintomi legati all'iperprolattinemia, più rari, sono la cefalea e i disturbi visivi, riconducibili in genere alla presen-

za di processi espansivi endocranici. Le cause che possono determinare l'insorgenza di tale condizione sono molteplici (Tabella II). Si distinguono inoltre forme iatrogene e idiopatiche.

In considerazione delle molteplici cause, l'iter diagnostico da applicare in caso di iperprolattinemia assume un ruolo importantissimo. Il principale obiettivo è innanzitutto quello di differenziare le iperprolattinemie tumorali da quelle non tumorali. Per la determinazione della iperprolattinemia si deve procedere all'esecuzione di più dosaggi dell'ormone nel corso delle 24 ore e in giorni differenti, al fine di minimizzare eventuali errori dovuti alle variazioni della secrezione ormonale, legati al ritmo circadiano o a fattori stressanti (quali ad esempio il prelievo). In alternativa, dopo aver effettuato il dosaggio plasmatico degli ormoni tiroidei e del TSH, per escludere l'esistenza di ipotiroidismo, si può procedere all'esecuzione di tre dosaggi di prolattina, da effettuarsi nell'arco di un'ora e mezza, distanziati di 30 minuti uno dall'altro. Se tutti e tre i dosaggi evidenziano valori persistentemente elevati dell'ormone, ci si orienterà verso un adenoma dell'ipofisi. Quindi si effettueranno indagini neuroradiologiche quali una TC o una RMN. L'amenorrea primaria, se non è imputabile a iperprolattinemia, richiede un complesso iter diagnostico volto a investigare le cause di pubertà tardiva (cause ormonali o genetiche) ed eventuali quadri malformativi. Quando l'amenorrea si presenta in adolescenti con sfumate note fenotipiche, alterazioni ecografiche ovariche ("streak ovarico" o assenza delle ovaie) e renali (reni multicistici, reni a ferro di cavallo, aplasia renale) bisogna sospettare una sindrome di Turner. La sindrome di Turner colpisce circa 1/2.500 nate vive e la causa di tale patologia risiede nell'assenza totale o parziale di uno dei due cromosomi X [4]. Il quadro clinico è molto vario ed esiste una correlazione genotipo-fenotipo che va da una maggiore gravità del quadro nelle pazienti con monosomia a quadri più sfumati nelle pazienti con mosaicismo o con anomalie strutturali della X [5]. Oltre alle malformazioni di più organi e apparati (cardiopatie, anomalie renali, disgenesia gonadica, anomalie dell'apparato uditivo e oculare) esiste un maggiore rischio di malattie autoimmuni (tireopatie, diabete mellito, celiachia, artrite) e un rischio notevolmente aumentato di gonadoblastoma nei casi in cui sia presente una Y nel corredo cromosomico delle pazienti [6].

■ ERRORI NELLA GESTIONE E RESPONSABILITÀ DEL MEDICO

Tornando al caso della nostra paziente, il percorso espletato prima della nostra presa in carico merita

Età	Valutazioni
In tutti i pazienti, indipendentemente dall'età	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cardiovascolare (effettuata da uno specialista) ▪ Funzione renale ▪ Uditiva ▪ Scoliosi ▪ Crescita e stima dello sviluppo puberale ▪ Importante: è necessario valutare la conoscenza che paziente/familiari hanno della patologia e indirizzarli a gruppi di supporto
0-4 anni	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dislocazione dell'anca ▪ Esame della vista
5-10 anni	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Funzionalità della tiroide (T4, TSH) e celiachia (TTG Ab) ▪ Educazionale e psicosociale ▪ Ortodontica (se età > 7 anni)
11-18 anni	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Funzionalità della tiroide (T4, TSH) e celiachia (TTG Ab) ▪ Educazionale e psicosociale ▪ Ortodontica ▪ Funzione ovarica ed estrogeni ▪ LFT, FBG, lipidi, CBC, Cr, BUN

Tabella III. Screening alla diagnosi di sindrome di Turner in bambini e adolescenti. Modificata da [8]

BUN = Blood Urea Nitrogen; CBC = Complete Blood Count; Cr = creatinina; FBG = Fasting Blood Glucose; LFT = Liver Function Tests

delle critiche. In primo luogo la diagnosi di iperprolattinemia è stata posta basandosi su valori isolati di prolattina e non su almeno tre determinazioni come è doveroso eseguire. È vero che l'esecuzione di indagini strumentali (RMN encefalo, studio della regione ipotalamo-ipofisaria) ha escluso la presenza di lesioni organiche alla base della condizione, ma la mancata comparsa di ciclo mestruale dopo l'avvio della terapia con cabergolina e dopo la normalizzazione dei livelli ormonali meritava sicuramente un approfondimento diagnostico almeno mediante l'esecuzione di una ecografia pelvica.

La mancata ricerca delle alterazioni fenotipiche della paziente ha fatto sì che la diagnosi di sindrome di Turner venisse posta all'età di 15 anni con conseguenze psicologiche importanti per l'adolescente e con il rischio potenziale di gonadoblastoma, la cui incidenza è elevata nelle pazienti Turner con un cromosoma Y. Il gonadoblastoma può evolvere in neoplasie maligne, da cui deriva la raccomandazione per l'esecuzione della gonadectomia [7]. La tempestività dell'intervento di gonadectomia, eseguito dopo la nostra diagnosi, è stato fondamentale per la prevenzione del gonadoblastoma nella paziente in esame.

Il presente caso rimarca l'importanza dell'elaborazione rapida di una diagnosi al fine di incidere favorevolmente sull'evoluzione di un quadro clinico il cui esito è infausto.

Il ritardo diagnostico rimane ancora un problema consistente nella gestione della sindrome di Turner. In uno studio condotto negli Stati Uniti, rela-

tivo a 81 donne con sindrome di Turner, è emerso che il ritardo medio nello stabilire la diagnosi era di $7,7 \pm 5,4$ anni (media \pm SD) [8]. Lo studio ha inoltre evidenziato che la maggior parte dei pazienti aveva svariati segni clinici evidenti della malattia, segni che avrebbero potuto consentire una diagnosi più precoce. Di conseguenza la mancata diagnosi, o il ritardo diagnostico, non è sempre spiegabile con l'assenza di evidenti manifestazioni cliniche.

La responsabilità del curante nel diagnosticare la patologia il prima possibile è legata a svariati fattori.

In primo luogo dati clinici mostrano che, grazie a un trattamento adeguato e tempestivo, vi è una tendenza a un decremento della mortalità correlata alla sindrome di Turner. Una diagnosi precoce è fondamentale per poter indirizzare la paziente verso stili di vita adeguati e per valutare il rischio che il soggetto ha di sviluppare altre patologie associate alla sindrome di Turner, come ipertensione, osteoporosi, dislipidemia e diabete, e per sottoporre le pazienti agli screening necessari (Tabella III). Inoltre può consentire di prevenire l'infertilità in alcune delle ragazze colpite [8].

Un'altra considerazione importante riguarda le peculiarità della sindrome e la percezione della malattia da parte delle pazienti. Come ogni altra patologia ad andamento cronico e invalidante, la malattia è correlata a difficoltà di accettazione da parte dei malati; la sua cura, inoltre, può generare particolari ansie legate ad esempio al ritardo della cre-

scita staturale, alla terapia con estrogeni e alle conseguenze psicologiche del ritardo della pubertà. Nel caso dei pazienti in cui la diagnosi della malattia avviene nel periodo di passaggio tra la fanciullezza e l'età adulta queste problematiche sono ancora più accentuate. La diagnosi precoce permette invece di creare un contesto in cui la famiglia possa comprendere i problemi della ragazza e supportarla nel farvi fronte.

Il fatto che, allo stato attuale, vi siano ancora numerosi casi di mancata diagnosi o sia ancora elevato il rischio di diagnosi ritardata, porta a conclu-

dere che sia necessaria una maggiore vigilanza e una più approfondita conoscenza della patologia da parte dei curanti [9].

■ DISCLOSURE

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Kostrzak A, Warenik-Szymankiewicz A, Meczekalski B. The role of serum PRL bioactivity evaluation in hyperprolactinaemic women with different menstrual disorders. *Gynecol Endocrinol* 2009; 25: 799-806
2. Colao A. Pituitary tumours: the prolactinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 575-96
3. Fideleff HL, Boquete HR, Suárez MG, Azaretzky M. Prolactinoma in children and adolescents. *Horm Res* 2009; 72: 197-205
4. Sallai A, Sólyom J, Dobos M, Szabó J, Halász Z, Ságodi L et al. Y-chromosome Markers in Turner Syndrome - Screening of 130 Patients. *J Endocrinol Invest* 2009; Jul 21 [Epub ahead of print]
5. Bondy CA. Turner syndrome 2008. *Horm Res* 2009; 1: 52-6
6. Mazzanti L, Cicognani A, Baldazzi L, Bergamaschi R, Scarano E, Strocchi S et al. Gonadoblastoma in Turner Syndrome and Y-Chromosome-Derived Material. *American Journal of Medical Genetics* 2005; 135A: 150-4
7. Cools M, Drop SL, Wolffenbuttel KP, Oosterhuis JW, Looijenga LH. Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. *Endocr Rev* 2006; 27: 468-84
8. Bondy CA, Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 10-25
9. Stochholm K, Juul S, Juel K, Naeraa RW, Gravholt CH. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3897-902

CORRESPONDING AUTHOR

Prof.ssa *Domenica Altavilla*, e-mail: daltavilla@unime.it