

## GESTIONE DEL PROLATTINOMA IN GRAVIDANZA

### PREMESSE

L'adenoma ipofisario PRL-secernente è la neoplasia ipofisaria più frequentemente riscontrata nelle donne in età fertile.

L'incremento dei valori plasmatici di PRL, determinato dall'adenoma PRL-secernente, ma anche da altri tipi di tumore della regione ipotalamo-ipofisi con meccanismo compressivo sul peduncolo ipofisario (pseudoprolattinoma), interferisce a vari livelli con l'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio (riduce la secrezione delle gonadotropine alterando la pulsilità del GnRH, interferisce con la formazione del corpo luteo e con la secrezione di progesterone), rendendosi responsabile di 1/3 dei casi di infertilità femminile. Pertanto, oltre ad avere come obiettivo la regolarizzazione del ciclo mestruale e la regressione dell'adenoma, la terapia del prolattinoma deve prendere in considerazione la gestione della gravidanza in tutti i suoi aspetti, dalla pianificazione all'allattamento.

### LA GRAVIDANZA COME FATTORE DI RISCHIO PER IL PROLATTINOMA

L'azione stimolante degli estrogeni di origine placentare sulla sintesi di PRL e sulla proliferazione delle cellule ipofisarie PRL-secernenti è nota fin dagli studi in vitro di Lieberman nel 1978. Successivamente, è stato confermato che l'ipofisi normale subisce un incremento volumetrico già nelle prime settimane di gestazione, fino a raggiungere oltre 12 mm di diametro, mentre i livelli di PRL subiscono un progressivo incremento fino a valori assai elevati nel periodo che precede il parto.

L'adenoma ipofisario PRL-secernente può anch'esso aumentare di volume durante la gravidanza, dal momento che le cellule tumorali possiedono i recettori per gli estrogeni, e l'aumento volumetrico è proporzionale al volume iniziale della neoplasia. Il **rischio di aumento volumetrico** è di:

- circa il 3% nei **microadenomi** (1.6-7% nelle varie casistiche; 1.4% dei 73 casi di gravidanza nella nostra esperienza);
- nei **macroprolattinomi** il rischio è del 30%. Tuttavia il pretrattamento del macroadenoma con terapia farmacologica, chirurgica o radiante riduce significativamente il rischio di espansione al 4-5% (16.7% nella nostra casistica di 12 pazienti). Pertanto, nel caso di macroadenoma è necessario che **la gravidanza sia pianificata dopo avere ottenuto un ridimensionamento dell'adenoma all'interno della sella turcica.**

È stata anche documentata la persistente normalizzazione della prolattinemia dopo una gravidanza, con **remissione dell'adenoma nel 25% dei casi** (11-35% nelle diverse casistiche; 25.5% nella nostra esperienza di 55 pazienti).

## TERAPIA DEL PROLATTINOMA IN CASO DI PIANIFICAZIONE DI GRAVIDANZA

Nel caso in cui una paziente desideri pianificare una gravidanza, è possibile un **pre-trattamento** mediante terapia radiante, chirurgica o farmacologica. È ormai accezione comune che la terapia di prima scelta sia medica, utilizzando agonisti dopaminergici (bromocriptina o cabergolina), riservando la terapia chirurgica nel caso di intolleranza o resistenza ai farmaci; tuttavia, anche l'opzione chirurgica può essere considerata e discussa in caso di microadenoma con pazienti che abbiano una ridotta compliance a trattamenti a lungo termine, ben sottolineando i possibili effetti collaterali (ipopituitarismo, rinoliquorrea, ecc.). Il trattamento radiante, utilizzato prima della disponibilità dei farmaci dopaminergici, è attualmente abbandonato, rimanendo in uso solo nei rari casi di adenomi resistenti particolarmente aggressivi.

La possibilità che l'esposizione del feto ai farmaci dopaminergici sia causa di aborto o alterazioni nello sviluppo post-natale è stata oggetto di alcune revisioni, che hanno evidenziato una sostanziale sicurezza della terapia. La percentuale di **aborti spontanei** osservati nel corso di terapia con bromocriptina (9.9-15% in letteratura; 18.4% nella nostra esperienza) e con cabergolina (9.1-11.7% in letteratura; 8.5% nella nostra esperienza) non è significativamente diversa da quella in gravidanze spontanee di soggetti normali (14-19%). Analoga osservazione è stata effettuata relativamente ad **alterazioni dello sviluppo post-natale**. Infatti, la presenza di malformazioni congenite in circa 6000 gravidanze condotte con l'uso di bromocriptina nella fase precoce di gestazione è stata sovrapponibile a quella dei soggetti normali (1.8% nelle pazienti trattate con bromocriptina vs 6% nei soggetti normali); inoltre il follow-up di bambini esposti in epoca gestazionale precoce ha dimostrato assenza di alterazioni sullo sviluppo post-natale fino all'epoca puberale. L'effetto teratogeno è assente anche nei casi di pazienti trattate con bromocriptina per l'intera gravidanza, anche se il numero è limitato ad un centinaio di osservazioni. L'esperienza sull'uso della cabergolina è più limitata (circa 400 casi con esposizione al farmaco nella fase iniziale di gravidanza), ma anche in questi casi le malformazioni congenite documentate (4.8-6.6%) sono sovrapponibili a quelle nei soggetti normali.

**Nella pianificazione** di una gravidanza in una paziente con adenoma ipofisario PRL-secernente, è pertanto **preferibile l'uso della bromocriptina**, poiché ne esiste una maggiore documentazione sull'uso in gravidanza, essendo un farmaco impiegato da tempo più prolungato, anche se stanno aumentando le opinioni di esperti che indicano come l'uso dei due farmaci sia equivalente.

## FOLLOW-UP DI GRAVIDANZA IN PAZIENTE CON PROLATTINOMA

Nel caso di **microadenoma** PRL-secernente vi è uniformità di consensi che indicano la sospensione della terapia farmacologica all'atto dell'accertamento di gravidanza.

Nel caso di **macroadenoma** sono possibili invece due opportunità:

- nel caso di documentata regressione dell'adenoma ad opera del pretrattamento, è indicata la sospensione del farmaco, come nel caso del microprolattinoma;
- nel caso di mancata riduzione del volume tumorale o pretrattamento inadeguato è possibile il mantenimento della terapia. In questo caso è indicata la sola terapia con bromocriptina, in quanto la cabergolina non ha ancora una sufficiente documentazione di efficacia e sicurezza nel caso di utilizzo in corso di gravidanza.

Nel corso della gravidanza è necessario un **monitoraggio clinico mensile** per la ricerca di possibili segni e sintomi da espansione tumorale (cefalea, disturbi visivi, sintomi neurologici); inoltre, ogni 2-3 mesi andrà effettuato un controllo campimetrico. Nel caso di manifesta sintomatologia da incremento tumorale è possibile effettuare una RMN senza mdc. In questo caso andrà instaurata una terapia medica aggressiva con bromocriptina; quando questa si dimostri inefficace, deve essere considerato un intervento neurochirurgico, pur consapevoli di un elevato rischio di aborto e di effetti collaterali per la madre (emorragia, ipopituitarismo, resezione incompleta del tumore).

Visto l'incremento dei valori di PRL nella gravidanza normale, il loro monitoraggio nel corso della gravidanza della paziente con prolattinoma ha scarsissimo significato; non è pertanto richiesto alcun controllo, tranne che nel caso di sospetto incremento tumorale o apoplezia ipofisaria. Un controllo di **PRL** e di **RMN** ipofisaria andrà effettuato **2 mesi dopo il parto** o dopo il termine dell'allattamento al seno.

## ALLATTAMENTO AL SENO

Nelle pazienti con **microadenoma**, in cui gravidanza e parto sono stati privi di complicazioni, può essere proponibile l'allattamento al seno non prolungato.

Nelle pazienti con **macroprolattinoma** l'allattamento deve essere valutato caso per caso:

- nel caso di macroadenoma ben responsivo a terapia medica, che non ha richiesto trattamento nel corso di gravidanza e con decorso regolare che non richieda la ripresa del farmaco dopo il parto, il comportamento può essere sovrapponibile a quello consigliato nel microprolattinoma;
- l'allattamento deve essere invece sconsigliato in tutti i casi di macroprolattinoma con espansione tumorale o che abbiano richiesto trattamento nel corso di gravidanza.

## BIBLIOGRAFIA

1. Molitch ME. Pregnancy and the hyperprolactinemic woman. *N Engl J Med* 1985, 312: 1364-70.
2. Bronstein MD. Prolactinoma and pregnancy. *Pituitary* [2005, 8: 31-8](#).
3. Berinder K, Hulting AL, Granath F, Hirschberg AL, Akre O. Parity, pregnancy and neonatal outcomes in women treated for hyperprolactinaemia compared with a control group. *Clin Endocrinol* [2007, 67: 393-7](#).
4. Imran SA, Ur E, Clarke DB. Managing prolactin-secreting adenomas during pregnancy. *Can Fam Physician* [2007, 53: 653-8](#).
5. Schlechte JA. Long-term management of prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* [2007, 92: 2861-5](#).
6. Ono M, Miki N, Amono K, et al. Individualized high-dose cabergoline therapy for hyperprolactinemic infertility in women with micro and macroprolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* [2010, doi:10.1210/jc.2009-2605](#).
7. Karoca Z, Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kelestimur F. Pregnancy and pituitary disorders. *Eur J Endocrinol* [2010, 162: 453-75](#).