

ACROMEGALIA E GRAVIDANZA

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Sebbene la fertilità sia ridotta nelle donne con acromegalia, la gravidanza sta diventando un'evenienza più comune, grazie al miglioramento del trattamento. Questo ha permesso la pubblicazione di diversi studi sul tema. Inoltre, lo sviluppo di dosaggi immunologici con specificità selettive per le diverse forme molecolari di GH ha migliorato le conoscenze sulle modificazioni dell'asse somatotropo in gravidanza. Recentemente è comparsa sull'*European Journal of Endocrinology* una revisione su invito su questo tema, firmata dal neuroendocrinologo brasiliano Julio Abucham con i suoi collaboratori.

Fisiologia

Il **GH** è presente in circolo in diverse **isoforme**. Il *locus* genetico del GH contiene 2 geni codificanti il GH, GH-N o GH1 e GH-V o GH2, e 3 geni codificanti la somatomammotropina corionica, nota anche come lattogeno placentare.

Il **GH-N** è espresso nelle cellule ipofisarie GH-secerenti e dà origine a due isoforme a diverso peso molecolare:

- il 22K è la forma principale prodotta dall'ipofisi nell'uomo, nella donna al di fuori della gravidanza e nell'acromegalia, ed è quello disponibile in forma ricombinante per la terapia sostitutiva;
- il 20K rappresenta meno del 10% del GH circolante nei soggetti normali, ma è leggermente aumentato nell'acromegalia.

Il **GH-V** è espresso solo nella placenta, ha un peso molecolare di 22K e una sequenza che differisce in 13 aminoacidi dal 22K derivante dal gene GH-N. Il GH-V si rileva nel sangue materno già all'8° settimana di gravidanza e aumenta progressivamente, con un **picco nel III trimestre**. Dopo la metà della gravidanza, il GH-V sostituisce progressivamente il GH ipofisario, con un meccanismo di *feed-back* negativo. A differenza del GH-N, che è secreto in maniera pulsatile sotto il controllo ipotalamico, il GH-V è secreto in maniera non pulsatile e **non è sotto il controllo dell'ipotalamo**. Anche la secrezione del GH-V, come quella del GH-N, è soppressa acutamente dall'aumento della glicemia.

Durante la gravidanza, la concentrazione del GH nel siero materno può risultare alta o bassa a seconda della reattività crociata degli anticorpi con il GH-V e del tipo di dosaggio utilizzato. Oggi sono disponibili anche dosaggi specifici per le diverse forme di GH.

Il legame del GH al suo recettore specifico a livello del fegato e di molti altri tessuti attiva la sintesi dell'IGF-1. Nella donna adulta la secrezione di GH è maggiore rispetto all'uomo, forse anche per compensare l'effetto inibitorio degli estrogeni sulla secrezione epatica di IGF-1.

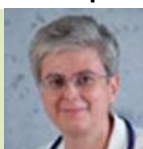
Durante la gravidanza fisiologica, i livelli elevati di estrogeni inducono uno stato di GH-resistenza, che si riflette in una riduzione dell'IGF-1. Nel I trimestre di gravidanza il GH-N è ancora la forma predominante nel sangue materno, non attraversa la placenta e non è essenziale per il normale sviluppo gestazionale. Successivamente, il GH-V placentare aumenta progressivamente e supera la resistenza al GH determinando un incremento dei livelli di IGF-1. Da metà gestazione il GH-N inizia a ridursi, probabilmente in risposta al *feed-back* negativo esercitato dalle concentrazioni in crescita di GH-V e IGF-1. Nel III trimestre GH-V e IGF-1 continuano a crescere, mentre il GH-N è ulteriormente soppresso.

Gravidanza nella donna con acromegalia

Come nella gravidanza normale, si verifica un aumento delle concentrazioni di GH-V, unitamente a un aumento degli estrogeni e allo sviluppo di resistenza all'azione del GH. La peculiarità dell'acromegalia risiede nel fatto che i livelli di GH-N che derivano dalla secrezione da parte dell'adenoma non si riducono, perché sono secreti in maniera autonoma e non risentono del *feed-back* negativo da parte di GH/IGF-1 circolanti, quindi coesisteranno concentrazioni elevate di GH-V e di GH-N, specie nella seconda metà della gravidanza.

La concentrazione dell'IGF-1 dipenderà da quella di GH-N e di GH-V e dal grado di GH-resistenza indotto dai livelli elevati di estrogeni.

La determinazione del GH in gravidanza risente dell'interferenza e delle possibili reazioni crociate degli ormoni placentari e quindi dipende dal **grado di specificità del dosaggio utilizzato** per il GH ipofisario. Dal momento che l'**IGF-1** tende a salire normalmente solo dopo la metà della gestazione, un suo livello **elevato nella prima metà della gestazione è suggestivo di attività di malattia**.



Patrizia Del Monte (patrizia.del.monte@galliera.it)
SSD Endocrinologia, EO Ospedali Galliera, Genova

In gravidanza le **dimensioni dell'ipofisi** aumentano fisiologicamente e nel III trimestre il volume della ghiandola è circa raddoppiato. L'aumento in altezza è più pronunciato rispetto agli altri diametri e il profilo superiore della ghiandola tende a diventare convesso. L'aumento del volume ipofisario è dovuto sia all'ipertrofia che all'iperplasia delle cellule lattotrope; le cellule somatotrope e gonadotrope si riducono, mentre gli altri tipi cellulari rimangono costanti.

In una donna con adenoma ipofisario, la comparsa di disturbi visivi da compressione chiasmatica in gravidanza può anche non rappresentare l'effetto di una crescita dell'adenoma, ma essere causata dall'ingrandimento fisiologico dell'ipofisi nel limitato spazio intra-sellare, già occupato dalla presenza dell'adenoma.

La gravidanza non è considerata un fattore di stimolo alla crescita dell'adenoma GH-secernente.

Nella maggior parte dei casi descritti, la gravidanza nella donna con acromegalia si verifica dopo che l'adenoma è già stato trattato chirurgicamente oppure in corso di terapia farmacologica e quindi la malattia è in fase di controllo. In queste pazienti l'interruzione della terapia farmacologica una volta diagnosticata la gravidanza è ben tollerata e i livelli di IGF-1 restano sostanzialmente stabili, grazie alla GH-resistenza indotta dagli elevati livelli gravidici di estrogeni. L'IGF-1 risale invece dopo il parto.

Più raramente la diagnosi di acromegalia viene fatta durante la gravidanza oppure le pazienti entrano in gravidanza prima di un trattamento efficace. Anche in questi casi, comunque, l'attività della malattia è in parte controllata dall'effetto protettivo degli estrogeni che inducono GH-resistenza. Nel III trimestre è possibile che la GH-resistenza sia superata dall'incremento del GH-V placentare che si somma alla persistenza del GH-N prodotto all'adenoma.

Nelle donne con acromegalia che manifestano desiderio di gravidanza, la malattia va controllata con il trattamento prima del concepimento.

Gli effetti sullo sviluppo fetale dei farmaci utilizzati per il trattamento dell'acromegalia non sono sufficientemente conosciuti per raccomandarne un uso libero in gravidanza e la chirurgia aumenta il rischio di perdita del feto e quindi va posticipata a dopo il parto. Considerato che gli alti livelli di estrogeni gravidici hanno di per sé un qualche effetto "terapeutico" inducendo GH-resistenza e che non c'è evidenza che l'adenoma GH-secernente aumenti in gravidanza, **la terapia farmacologica in gravidanza deve essere sospesa.**

La linea guida del 2014 dell'*Endocrine Society* suggerisce di sospendere gli analoghi *long-acting* della somatostatina o il pegvisomant 2 mesi **prima dei tentativi di concepimento**, passando all'octreotide *short-acting* fino al concepimento. In pratica, è più comune che il concepimento avvenga in corso di terapia con analoghi *long-acting* della somatostatina e/o cabergolina e/o pegvisomant e il trattamento va prontamente interrotto una volta confermata la gravidanza. Per minimizzare l'esposizione fetale all'analogo *long-acting* della somatostatina nelle donne a rischio di gravidanza, è stato suggerito di fare un controllo della β -hCG prima dell'iniezione mensile.

Durante la gravidanza le pazienti andranno monitorate per lo sviluppo di possibili complicanze (diabete, ipertensione, ipopituitarismo, cefalea e disturbi del campo visivo). Il controllo di GH e IGF-1 e della RM (esclusivamente senza mezzo di contrasto) non è raccomandato di *routine* nelle pazienti asintomatiche, mentre viene consigliato in caso di comparsa di complicazioni. In tutte le pazienti con macroadenoma è raccomandato il controllo del campo visivo.

I dati sugli **esiti fetali** sono scarsi, ma non sembra che l'acromegalia materna influenzi negativamente lo sviluppo fetale. I bambini nati da madri acromegaliche che hanno sospeso il trattamento in gravidanza sono risultati normali. In caso di sviluppo di diabete o ipertensione materna, i bambini possono essere più a rischio per macro- o microsomia.

Per quanto riguarda i **dopamino-agonisti**, l'esperienza maturata nei prolattinomi non ha evidenziato effetti negativi per la bromocriptina, più limitata è l'esperienza con la cabergolina.

L'octreotide passa la barriera placentare e la placenta è dotata di recettori per la **somatostatina**; non sono state rilevate alterazioni fetali in circa 50 casi di esposizione transitoria all'octreotide (per lo più nel I trimestre) e nei pochi casi che hanno continuato il trattamento con octreotide e/o dopamino-agonisti in gravidanza. Qualche preoccupazione è insorta per il riscontro di basso peso alla nascita in alcuni casi di esposizione ad analoghi della somatostatina, che potrebbe essere legato a una riduzione di flusso nell'arteria uterina. Le esperienze con il lanreotide sono estremamente limitate e non ci sono dati sul pasireotide.

Per quanto riguarda il **pegvisomant**, i dati sono molto limitati; non sono state riportate malformazioni fetali, ma è stata riscontrata un'associazione con la nascita pre-termine.

Durante l'allattamento i dati sull'uso di analoghi della somatostatina sono molto scarsi; questi farmaci passano nel latte, ma il loro assorbimento gastro-intestinale e la loro attività biologica per via orale non sembrano rilevanti. Il pegvisomant passa solo in minima parte nel latte.

In conclusione:

1. prima della gravidanza è altamente raccomandato un buon controllo della malattia acromegalica;
2. il trattamento chirurgico deve essere preso in considerazione quando fattibile;
3. una volta insorta la gravidanza, la terapia farmacologica va sospesa e nessun farmaco per l'acromegalia ha attualmente un'indicazione all'uso in gravidanza;
4. la sospensione della terapia farmacologica sembra sicura, specie nelle pazienti con un buon controllo di malattia pre-gravidico, senza evidenza di una progressione di malattia o di crescita dell'adenoma;
5. la paziente va comunque controllata per lo sviluppo di eventuali complicanze.

Bibliografia

1. Abucham J, Bronstein M D, Dias ML. Acromegaly and pregnancy: a contemporary review. Eur J Endocrinol [2017, 177, R1-12](#).
2. Katznelson L, et al. Acromegaly: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab [2014, 99: 3933-51](#).
3. Muhammad A, Neggers S J, Van der Lely AJ. Pregnancy and acromegaly. Pituitary [2017, 20: 179-84](#).
4. Cozzi R, Attanasio R. Acromegalia in gravidanza. [Endowiki](#).