

GESTIONE DEGLI ADENOMI IPOFISARI IN GRAVIDANZA

Coordinatore

Vincenzo Toscano

Editors

Marco Caputo & Renato Cozzi

Modificazioni gravidiche nella donna normale

In gravidanza l'effetto stimolatorio esercitato dagli estrogeni sulle cellule lattotrope determina un significativo incremento delle **dimensioni e del peso dell'ipofisi** (fino al 75% e al 35% rispettivamente), la cui popolazione cellulare, al termine della gravidanza, è costituita per il 50% da cellule PRL-secernenti.

La gravidanza influisce anche sulla **fisiologica secrezione** ipofisaria. In particolare, è noto come in corso di gravidanza (1):

- PRL: i livelli possono raggiungere 100-400 ng/mL;
 - TSH (e FT4): i livelli richiedono un *range* di riferimento trimestre-specifico (per aumento dei livelli circolanti di TBG e dell'azione della desiodasi placentare tipo 3); da ricordare poi l'azione tireostimolante di hCG, importante soprattutto nel primo trimestre;
 - ACTH e cortisolo: la secrezione aumenta fino a raggiungere livelli sovrapponibili a quelli riscontrati in pazienti con ipercortisolismo endogeno (per aumentata secrezione di CRH e ACTH biologicamente attivo da parte della placenta, desensibilizzazione del *feed-back* negativo del cortisolo sull'ipofisi e aumentata responsività delle cellule ACTH-secernenti ipofisarie al CRH);
 - GH e IGF-I: dopo un'iniziale riduzione (da resistenza al GH mediata dall'incremento degli estrogeni circolanti), la secrezione di IGF-I aumenta per la produzione di GH placentare;
 - ADH: i livelli possono diminuire con comparsa di diabete insipido per effetto della vasopressinasi placentare.
- È quindi evidente come le modificazioni morfo-funzionali dell'adeno-ipofisi durante la gravidanza possano avere un impatto significativo sulla gestione degli adenomi ipofisari in questa fase della vita della donna.

Adenomi PRL-secernenti

Nel caso dei prolattinomi è indicata la **sospensione della terapia con dopamino-agonisti (DA)** e **non è di alcuna utilità il monitoraggio della PRL**, dal momento che la gravidanza per sé si associa ad un aumento della sua secrezione, i cui livelli, peraltro, non correlerebbero necessariamente con un aumento dimensionale dell'adenoma (1,2).

Nel caso dei micro-PRLomi e dei macro-PRLomi a **estensione intra-sellare** è indicata una periodica valutazione clinica, istruendo le pazienti a segnalare tempestivamente sintomi quali cefalee ricorrenti o insolite e alterazioni visive, che possano indicare una possibile espansione dell'adenoma (2).

Nel caso invece di macro-PRLomi a **estensione sovra-sellare** è indicata l'esecuzione dell'esame campimetrico a cadenza non superiore ai 3 mesi e l'esecuzione di RM della sella turcica qualora vi siano segni o sintomi suggestivi per un accrescimento dell'adenoma (2). In questi casi è ipotizzabile la re-introduzione della terapia con DA, che possono essere continuati senza interruzione in quei casi in cui l'adenoma sia a contatto con il chiasma ottico al momento del concepimento (2).

Adenomi GH-secernenti

Nelle pazienti con acromegalia è indicata la **sospensione della terapia** con analoghi della somatostatina o con antagonista recettoriale del GH (3). Nonostante l'interruzione della terapia, è stata dimostrata una stabilità clinica e biochimica della malattia durante la gravidanza, soprattutto nelle donne con un buon controllo di malattia prima del concepimento (1,3). Questo buon controllo minimizza i potenziali effetti negativi della malattia sia sulla gestante (quadro pressorio e compenso metabolico) che sul feto (peso alla nascita e complicanze neonatali) (1,3). È stato infine dimostrato come la sospensione della terapia medica non si associ a modificazioni significative delle dimensioni dell'adenoma (1,3). Le ultime linee guida dell'*Endocrine Society* sottolineano l'importanza di **monitorare clinicamente** la paziente acromegalica, per rilevare tempestivamente la comparsa di alterazioni visive o di altri sintomi potenzialmente riconducibili a un possibile accrescimento dell'adenoma (3). In tal senso va la raccomandazione di eseguire trimestralmente lo studio del campo visivo nelle pazienti con macroadenoma o in presenza di cefalea o alterazioni visive. Viene invece considerato **superfluo il dosaggio di GH ed IGF-I** (3). Nelle



pazienti con segni di crescita tumorale è indicata l'introduzione del trattamento farmacologico con DA o con analoghi della somatostatina (3). L'intervento chirurgico (che andrebbe eseguito nel secondo trimestre di gravidanza o rimandato dopo il parto) è indicato in caso di persistenza/peggioramento della sintomatologia neurologica nonostante la reintroduzione della terapia medica (3,4).

Adenomi ACTH-secrenti

È limitata l'esperienza nella gestione delle pazienti con malattia di Cushing, stante la compromissione della fertilità conseguente all'ipersecrezione di cortisolo. L'ipercortisolismo si associa a una **maggiore incidenza di complicanze** della gestante (ipertensione arteriosa, diabete, scompenso cardiaco, eclampsia e pre-eclampsia), con una significatività mortalità materna (4%) e neonatale (20-40%) (5). La terapia di scelta è quella chirurgica, che però è indicata nel secondo trimestre di gravidanza (4). La cabergolina è attualmente l'unico trattamento medico prescrivibile qualora l'opzione chirurgica non sia percorribile (5). Gli altri farmaci attualmente disponibili per il controllo dell'ipersecrezione di cortisolo (quali metirapone, ketoconazolo e pasireotide) non sono stati approvati dagli enti regolatori per l'uso in gravidanza (5).

In **conclusione**, appare evidente con ancora maggiore forza la necessità che le pazienti affette da adenoma ipofisario siano seguite da *equipe* multi-disciplinari esperte nella gestione di tale patologia.

Bibliografia

1. Huang W, Molitch ME. Pituitary tumors in pregnancy. Endocrinol Metab Clin North Am [2019, 48: 569-81](#).
2. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab [2011, 96: 273-88](#).
3. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, et al. Acromegaly: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab [2014, 99: 3933-51](#).
4. Graillon T, Cuny T, Castinetti F, et al. Surgical indications for pituitary tumors during pregnancy: a literature review. Pituitary [2020, 23: 189-99](#).
5. Brue T, Amodru V, Castinetti F. Management of Cushing's syndrome during pregnancy: solved and unsolved questions. Eur J Endocrinol [2018, 178: R259-66](#).
6. Congresso nazionale AME 2019. Minicorso 4: [Adenomi ipofisari in gravidanza e allattamento](#).