

FEOCROMOCITOMA E GRAVIDANZA

Gli autori hanno condotto uno **studio** internazionale, multicentrico, **retrospettivo** (1) su donne affette da feocromocitoma/paraganglioma (PPGL) incluse tra il 1980 e il 2019 nell'*International Pheochromocytoma and Pregnancy Registry* e hanno condotto una **revisione sistematica** degli studi pubblicati tra il 2005 ed il 2019, cercando di identificare i fattori associati all'esito materno e fetale. Come esiti sono stati valutati la morte materna e fetale e lo sviluppo di severe complicanze cardio-vascolari materne dovute all'eccesso di catecolamine durante la gravidanza, al momento del parto o entro 3 giorni dal parto. Sono state incluse **232 pazienti e 249 gravidanze**. La maggior parte delle pazienti presentava una singola lesione surrenalica (62%), < 10% presentava lesioni secondarie e il 66% sono risultate positive all'analisi genetica. Quarantanove pazienti (25%) avevano familiarità positiva per PPGL. Come atteso in relazione alla sede prevalente delle lesioni, la maggior parte erano lesioni funzionanti (95%). Nella metà dei casi i livelli di catecolamine erano più di 10 volte sopra il limite superiore di riferimento (ULN). Quarantadue donne (18%) sono state sottoposte a intervento chirurgico durante la gravidanza (tabella 1).

Tabella 1

Diametro della lesione (n = 190): mediana 53 mm (range 13-310)		
Localizzazione (n = 230)	FEO unilaterale	142 (62%)
	FEO bilaterale	19 (8%)
	PGL testa-collo	5 (2%)
	PGL toracico	6 (3%)
	PGL addominale o pelvico	27 (12%)
	PPGL multipli	11 (5%)
	PPGL metastatico	20 (9%)
Secrezione (n = 232)	Non funzionanti	12 (5%)
	Funzionanti:	220 (95%)
	• noradrenergico (solo normetanefrina elevata)	103 (47%)
	• adrenergico (elevate sia nor- che metanefrina)	91 (41%)
	• dopaminergico (solo dopamina elevata)	3 (1%)
• non noto (elevate metanefrine totali)	23 (10%)	
Storia familiare per PPGL (n = 194)	Positiva	49 (25%)
	Negativa	145 (75%)
Eccesso di catecolamine (rispetto a ULN) (n = 178)	2 x	34 (19%)
	5 x	29 (16%)
	10 x	26 (15%)
	>10 x	89 (50%)
Chirurgia (n = 231)	Durante la gravidanza	42 (18%)
	Dopo la gravidanza	Mediana 20 (range 10-35) 161 (70%)
	Non chirurgia	Settimana post-partum Mediana 8 (range 0-224) 28 (12%)
Analisi genetica (n = 232)	RET: 28 (12%)	SDHA: 1 FH: 1 CDKN2B: 1 Triade di Carney: 2 (1%) Analisi negativa: 49 (21%) Analisi non eseguita: 88 (38%)
	SDHB: 27 (12%)	
	VHL: 18 (8%)	
	SDHD: 8 (3%)	
	NF1: 5 (2%)	
	MAX: 2 (1%)	
	SDHC: 2 (1%)	



In più della metà dei casi la diagnosi è stata posta durante la gravidanza (54%), mentre nel 31% dopo il parto. Circa la metà delle pazienti con malattia nota prima della gravidanza presentava metastasi (46%) e il 54% di queste non era stato precedentemente sottoposto a intervento chirurgico.

Più dell'80% delle pazienti con malattia funzionante presentava segni e sintomi riferibili agli alti livelli di catecolamine (83%), in particolare ipertensione (93%), palpitazioni (57%), cefalea (50%), sudorazione (42%).

In 11 casi si è verificato un aborto spontaneo (4%), mentre in 8 pazienti è stato necessario un aborto programmato (3%); 168 pazienti (74%) hanno portato a termine la gravidanza, la maggior parte delle quali con parto cesareo. Cinquantotto pazienti hanno avuto un parto pre-termine: cesareo (90%) o naturale (10%). Nelle pazienti con diagnosi pre-gravidanza, la scelta del parto cesareo è stata effettuata prevalentemente per coloro che presentavano sintomi da eccesso di catecolamine ($p = 0.014$) e livelli > 10 volte ULN ($p 0.0023$).

La maggior parte delle pazienti (161, 70%) è stata sottoposta a intervento chirurgico dopo il parto, 42 durante la gravidanza (40/42 con forma secernente). Solo 33/40 pazienti sono state preparate all'intervento con l'utilizzo di alfa-bloccanti.

I dati relativi all'esito materno e fetale erano disponibili per 230 pazienti: decesso materno in 3 casi (1%), decesso fetale in 20 casi (9%), complicanze cardio-vascolari severe in 15 (7%) (tabella 2).

Tabella 2 (n = 249 gravidanze)

Età alla gravidanza		28 (15-46)*
Anno della gravidanza (n = 214)		2012 (1980-2019)*
Segni e sintomi da eccesso di catecolamine	Sì	206 (83%)
	No	43 (17%)
Diagnosi di PPGL	Prima della gravidanza	37 (15%)
	Durante la gravidanza	134 (54%)
	<i>Settimana di gestazione (n = 129)</i>	24 (2-38)*
	Dopo la gravidanza	78 (31%)
	<i>Settimane dopo il parto (n = 54)</i>	6 (0-52)*
Gestione durante la gravidanza (n = 146)	Chirurgia	42 (17%)
	<i>Settimana di gestazione</i>	20 (10-35)*
	Terapia medica (alfa-bloccante)	104 (42%)
	<i>Settimane di terapia</i>	8 (0-40)*
Tipo di parto	Parto cesareo	146 (59%)
	<i>Settimana di gestazione</i>	36 (25-41)*
	Parto naturale	76 (31%)
	<i>Settimana di gestazione</i>	38 (28-41)*
	Non noto	3 (1%)
	<i>Settimana di gestazione</i>	38 (36-39)*
	Parto naturale di urgenza	1 (< 1%)
	<i>Settimana di gestazione</i>	20**
	Interruzione di gravidanza programmata	8 (3%)
<i>Settimana di gestazione</i>	9 (3-22)*	
Aborto spontaneo	11 (4%)	
<i>Settimana di gestazione</i>	18 (8-37)*	
Gravidanza in corso	2 (1%)	
<i>Settimana di gestazione</i>	25, 26**	
Esito materno (n = 230)	Decesso	3 (1%)
	Complicanze cardio-vascolari severe	15 (7%)
	Nessuna complicanza	212 (92%)
Esito fetale (n = 230)	Decesso	20 (9%)
	Nessuna complicanza	210 (91%)

*mediana (range); **valori per le singole gravidanze

Fattori di rischio per un esito peggiore

L'esito sfavorevole ha interessato solo pazienti con forme funzionanti e con diagnosi durante o dopo la gravidanza: il mancato riconoscimento di malattia durante la gravidanza e la localizzazione addominale sono risultati fortemente associati alla comparsa di complicanze materne e fetali (OR 27, IC95% 3.5-3473 e OR 11.3, IC95% 1.5-1440). In particolare, sono risultati fattori prognostici sfavorevoli il **livello di catecolamine** > 10 volte ULN (OR 4.7, IC95% 1.8-13.8) e la **manca di terapia con alfa-bloccante** (OR 3.6, IC95% 1.1-13.2). La chirurgia durante la gravidanza non è risultata in grado di influenzare positivamente l'esito della gravidanza (OR 0.9, IC95% 0.3-3.9). Neanche l'età della madre, l'anno di gravidanza, le dimensioni del tumore e il tipo di parto sono risultate associate a esito migliore. Il numero di complicanze è stato maggiore nelle pazienti senza forme familiari note (OR 2.7, IC95% 1.1-6.6) e senza malattia metastatica (OR 9.9, IC95% 1.3-1268).

Da questo lavoro emerge che nel corso degli anni si è assistito a un miglioramento del decorso delle gravidanze in donne con malattia cromaffine. Gli autori hanno considerato diversi fattori come possibili responsabili dell'esito della gravidanza:

- la diagnosi di PPGL prevede il dosaggio dei metaboliti delle catecolamine sul plasma o sulle urine delle 24 ore. Poiché la gravidanza non ne altera la concentrazione, **gli intervalli di riferimento durante la gestazione non differiscono da quelli comunemente utilizzati** (3);
- visto che nella maggior parte dei casi le lesioni secernenti si localizzano a livello surrenalico, è indicato richiedere un'ecografia dell'addome superiore in quelle donne che durante la gravidanza presentino ipertensione o altra sintomatologia non altrimenti spiegabile (4);
- le **dimensioni tumorali** (mediana di circa 5 cm) spiegano come nella maggior parte delle pazienti i valori di catecolamine fossero > 10 volte ULN, anche se il diametro di per sé non è risultato associato a peggior esito, diversamente dalla localizzazione addominale della lesione (associato a lesioni di natura simpatergica e quindi funzionanti). Appare meno chiara la mancanza di sintomatologia nonostante valori così elevati di catecolamine;
- l'esito migliore in pazienti con forme sindromiche o metastatiche è verosimilmente legato al fatto che nella maggior parte dei casi si trattava di pazienti con diagnosi di malattia pre-gravidanza, quindi già sottoposte a *follow-up* e terapia medica quando necessaria;
- in molti casi i pazienti con **forme metastatiche** presentano un decorso di malattia indolente e le donne affette che decidono di cercare una gravidanza sono solitamente quelle con minor carico di malattia. Infatti, anche se circa la metà delle pazienti con secondarismi non erano state sottoposte a chirurgia, verosimilmente in relazione all'impossibilità di un intervento radicale, si trattava comunque di pazienti in buon controllo medico di malattia;
- meno chiaro è perché solo 33/40 pazienti sottoposte a chirurgia siano state preparate con **alfa-bloccanti**, visto che l'instabilità legata agli elevati livelli di catecolamine rappresenta la motivazione che più frequentemente induce all'intervento durante la gravidanza. L'utilizzo di alfa-bloccanti si è rivelato in grado di migliorare l'esito sia materno che fetale. Tali esiti sono risultati migliori rispetto a quanto riportato in precedenza (2), con la **mortalità** materna che è passata dal 48% all'1% e quella fetale dal 54% al 9%, verosimilmente in relazione al miglioramento delle conoscenze in campo ostetrico, chirurgico, anestesilogico e farmacologico;
- nelle donne che presentano un eccesso di catecolamine durante la gravidanza è necessario raggiungere un delicato equilibrio tra la riduzione degli effetti delle catecolamine che possono causare la compromissione del flusso placentare (vaso-costrizione) e l'utilizzo di una dose eccessiva di alfa-bloccante che potrebbe abbassare i livelli pressori a valori tali da compromettere la circolazione utero-placentare (5). I maggiori rischi per il feto derivano dalla vaso-costrizione da eccesso di catecolamine che può causare distacco placentare, ipossia, ritardo di crescita intra-uterina e morte fetale (6);
- non sono stati riportati effetti collaterali nei bambini nati da madri trattate con alfa-litico, in particolare **doxazosina** (7), nonostante questo farmaco attraversi la barriera placentare e potenzialmente possa indurre ipotensione fetale e depressione respiratoria (8). Il farmaco è classificato dall'FDA come classe C in gravidanza (non è possibile escludere che l'assunzione possa causare effetti collaterali; l'uso è indicato solo qualora i potenziali benefici superino i rischi);

- l'uso della doxazosina è controindicato in **allattamento**, perché è dimostrato che il farmaco si accumula nel latte di modelli murini (8).

Conclusione

È necessaria un'attenta valutazione clinica, biochimica e radiologica nelle pazienti affette da patologia cromaffine in previsione di una gravidanza. Non sono disponibili dati per consigliare la scelta di un particolare tipo di alfa-bloccante e il suo dosaggio, che deve avere lo scopo di raggiungere un adeguato controllo pressorio. L'intervento chirurgico durante la gravidanza non ne migliora l'esito. Non è possibile fare una raccomandazione specifica sul tipo di parto consigliato, anche se il parto naturale è considerato sicuro in pazienti selezionate (in buon controllo pressorio). La maggior parte delle gravidanze ha esito positivo.

Bibliografia

1. Bancos I, Atkinson E, Eng C, et al; International Pheochromocytoma and Pregnancy Study Group. Maternal and fetal outcomes in phaeochromocytoma and pregnancy: a multicentre retrospective cohort study and systematic review of literature. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2021, 9: 13-21](#).
2. Dong D, Li H. Diagnosis and treatment of pheochromocytoma during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* [2014, 27: 1930-4](#).
3. Mannelli M, Bemporad D. Diagnosis and management of pheochromocytoma during pregnancy. *J Endocrinol Invest* [2002, 25: 567-71](#).
4. Schenker JG, Chowder I. Pheochromocytoma and pregnancy. Review of 89 cases. *Obstet Gynecol Surv* [1971, 26: 739-47](#).
5. Iijima S. Impact of maternal pheochromocytoma on the fetus and neonate. *Gynecol Endocrinol* [2019, 35: 280-6](#).
6. Lenders JWM. Pheochromocytoma and pregnancy: a deceptive connection. *Eur J Endocrinol* [2012, 166: 143-50](#).
7. Wing LA, Conaglen JV, Meyer-Rochow GY, Elston MS. Paraganglioma in pregnancy: a case series and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* [2015, 100: 3202-9](#).
8. Versmissen J, Koch BC, Roofthoof DW, et al. Doxazosin treatment of phaeochromocytoma during pregnancy: placental transfer and disposition in breast milk. *Br J Clin Pharmacol* [2016, 82: 568-9](#).