

## MACROPROLATTINOMI: STUDIO SU 85 GRAVIDANZE

### Premessa

I prolattinomi sono la tipologia più frequente di adenoma ipofisario tra le donne nella 3° e 4° decade d'età. Il trattamento farmacologico con dopamino-agonisti (DA) è la terapia di prima linea, che permette la normalizzazione dei valori di PRL, la riduzione volumetrica dell'adenoma e il ritorno allo stato di eugonadismo in circa l'80% dei casi.

L'efficacia del trattamento ha, quindi, permesso un aumento del numero di gravidanze nelle pazienti affette da prolattinoma, nelle quali il rischio di crescita tumorale è aumentato dal fisiologico aumento degli estrogeni e dalla sospensione del trattamento con DA. Di fatto, le linee guida evidenziano come non sempre vi sia una gestione univoca in questi casi, che possono rappresentare una sfida per l'endocrinologo e richiedono pianificazione della gravidanza e adeguato *counselling*.

### Lo studio

Un recente **studio retrospettivo osservazionale**, condotto in due centri francesi, ha valutato il comportamento del macroprolattinoma durante la gravidanza e, secondariamente, identificato i fattori di rischio per la crescita tumorale e riportato l'esito gravidico.

Sono state incluse **46** pazienti affette da **macroprolattinoma** trattate con DA, che avessero avuto almeno una gravidanza. Le pazienti erano state seguite clinicamente e, in caso di comparsa di sintomi, con campo visivo e RM ipofisaria; l'eventuale trattamento con DA durante la gravidanza era stato deciso caso per caso.

La **PRL media** alla diagnosi era  $1012 \pm 1606 \mu\text{g/L}$  (*range* 60-7804); il *nadir* durante la terapia con DA pre-concepimento era  $12.7 \pm 14.6 \mu\text{g/L}$  (*range* 0-76).

Le **dimensioni medie** del macroprolattinoma alla diagnosi erano  $17.9 \pm 8.2 \text{ mm}$  (*range* 10-43) e nel 30.4% dei casi i tumori avevano diametro  $\geq 20 \text{ mm}$ . Il *nadir* del diametro dell'adenoma durante trattamento con DA e prima del concepimento era  $6.6 \pm 5.1 \text{ mm}$  e la riduzione della massa iniziale era stata  $\geq 50\%$  nel 68.9% delle pazienti. Al momento della gravidanza nel 17% non c'era residuo tumorale visibile e nel 35% dei casi il residuo era  $> 10 \text{ mm}$ .

Sono state incluse 105 **gravidanze: 85 a termine** (di cui una gemellare), 3 ectopiche, 2 aborti provocati e 15 aborti spontanei.

L'età media alla prima gravidanza era  $28.5 \pm 4.3$  anni (*range* 19-39). Il **concepimento** era avvenuto naturalmente nell'88.4% dei casi e nel 91.7% era concomitante al trattamento con DA.

È stata riscontrata **crescita dell'adenoma** (a seguito di sintomatologia clinica) in 12 gravidanze **in 9/85 pazienti** (pazienti in corso di diverse gravidanze successive) e sono stati registrati **3 casi di apoplessia** (in tutte e tre il trattamento con DA era stato sospeso al riscontro di gravidanza). In 3 pazienti il diametro dell'adenoma in gravidanza era maggiore di quello alla diagnosi e – nelle 6 gravidanze per le quali era disponibile il valore del diametro tumorale – la crescita tumorale era di  $9.0 \pm 3.3 \text{ mm}$  (diametro dell'adenoma durante la gravidanza  $20.3 \pm 6.3 \text{ mm}$ , *range* 14-33).

La **crescita tumorale** è stata **controllata farmacologicamente in 10 gravidanze** (con bromocriptina in 5 pazienti, cabergolina in 4 e quinagolide in 1; una paziente ha assunto tutti e tre i farmaci in diversi momenti di diverse gravidanze).

In due casi di apoplessia con deterioramento del campo visivo è stato necessario ricorrere a **terapia chirurgica d'urgenza** (in un caso al 4° mese di gestazione, nel secondo dopo taglio cesareo alla 36° settimana).

Il **rischio di progressione tumorale** era inversamente associato al minimo diametro raggiunto durante il trattamento nel periodo pre-concepimento, anche se in maniera non statisticamente significativa: la progressione non si è verificata nelle pazienti con residuo tumorale medio  $< 6 \text{ mm}$  in corso di terapia con DA e nel 75.7% di quelle che avevano ottenuto una riduzione del diametro tumorale  $> 50\%$  prima del concepimento.



Per quanto riguarda l'**esito fetale**, sono stati osservati 2 ritardi di crescita intra-uterina, 6 macrosomie, 6 nascite pre-termine e una malformazione (scoliosi congenita e malformazione di Chiari).

Il **parto** è avvenuto per via vaginale nel 78.7% dei casi (in un solo caso era stata data indicazione al cesareo per problematiche endocrine).

L'**allattamento** è stato portato a termine nel 23.3% dei casi e nell'82% dei casi è stata iniziata una contraccezione *post-partum*.

In **conclusione**, gli autori sottolineano che il 19.6% delle pazienti con macroprolattinoma ha avuto una crescita sintomatica dell'adenoma; questo rischio è stato tendenzialmente maggiore nei casi in cui il trattamento con DA prima della gravidanza aveva ottenuto una scarsa risposta volumetrica dell'adenoma. La progressione tumorale è stata generalmente ben controllata dalla sola terapia farmacologica.

### Commento

Le problematiche nella gestione della gravidanza nella paziente affetta da macroprolattinoma riguardano da un lato la possibile crescita tumorale e dall'altro l'esito fetale nel caso in cui si renda necessaria la somministrazione di DA.

Per quanto riguarda la **crescita dell'adenoma**, il volume ipofisario aumenta fisiologicamente durante la gravidanza, per effetto dello stimolo estrogenico che provoca un'iperplasia lattotropa. Nelle pazienti affette da macroprolattinoma diverse casistiche hanno analizzato la percentuale di crescita dell'adenoma in corso di gravidanza, riportando il 4.7% nelle pazienti che avevano eseguito trattamento neurochirurgico e radiante pre-concepimento e il 18.1% in quelle trattate solo con DA, percentuale simile a quella riscontrata nel presente lavoro.

Per quanto riguarda invece i **fattori predittivi della crescita** dell'adenoma in corso di gravidanza, seppur senza riuscire a raggiungere una significatività statistica, gli autori hanno evidenziato l'importanza della dimensione minima dell'adenoma raggiunta durante trattamento medico con DA pre-concepimento e la dimensione dell'adenoma prima della gravidanza. Tali fattori si aggiungerebbero alla **durata del trattamento medico prima della gravidanza** che, dai dati disponibili, **per essere protettivo dovrebbe essere > 12 mesi**.

In caso di **crescita accertata del macroprolattinoma** in gravidanza, le linee guida suggeriscono il trattamento farmacologico con **bromocriptina in prima linea** (unico farmaco approvato per la somministrazione in gravidanza), seguita, in caso di mancata risposta, dalla cabergolina. I DA appartengono alla categoria FDA B (non ci sono studi validi e controllati nelle donne in gravidanza, non è noto se vi sia un passaggio placentare e se vi sia una attività sul feto) e si consiglia la loro sospensione se la donna è in gravidanza, con l'eventuale possibilità di continuarli in caso di tumori vicini al chiasma ottico.

Numerosi studi hanno indagato l'esito fetale sia nel caso di esposizione nel I trimestre che di utilizzo della terapia con DA durante la gravidanza e i principali risultati sono riassunti in tabella.

Numerose casistiche hanno evidenziato che l'allattamento in pazienti affette da prolattinoma è sicuro e non comporta importante aumento dei livelli di PRL o sintomi suggestivi di crescita tumorale. Pertanto, l'allattamento può essere consentito nelle pazienti asintomatiche per espansione tumorale, se non vi sono stati problemi in gravidanza, o qualora non sia necessario l'utilizzo di farmaci, considerando la successiva ripresa del trattamento con DA (4-6).

Esito fetale dopo esposizione e/o terapia con DA		
Farmaco	Esposizione nel breve termine	Terapia durante gravidanza
Bromocriptina	6000 gravidanze analizzate: <ul style="list-style-type: none"> <li>• non aumento di aborti spontanei, gravidanze ectopiche, malattia trofoblastica, gravidanze multiple;</li> <li>• malformazioni nell'1.8% (frequenza sovrapponibile alla popolazione generale).</li> </ul> 988 bambini fino all'età di 9 anni: nessun effetto sullo sviluppo. 70 ragazzi fino all'età di 20 anni: 1 idrocefalo idiopatico, 1 sclerosi tuberosa e 1 pubertà precoce.	100 gravidanze analizzate: 1 criptorchidismo e 1 piede equino.

Cabergolina	<p>900 gravidanze analizzate:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• non aumento di aborti spontanei, gravidanze pre-termine e nascite multiple;</li> <li>• malformazioni fetali nel 2.4% (frequenza sovrapponibile alla popolazione generale).</li> </ul> <p>32 gravidanze analizzate: non evidenziate malformazioni.</p>	<p>15 gravidanze analizzate: 1 morte fetale da pre-eclampsia.</p> <p>25 gravidanze analizzate: 3 malformazioni con difetti del tubo neurale.</p> <p>6 gravidanze analizzate: non malformazioni.</p> <p>5 bambini con <i>follow-up</i> fino a 3 anni: non alterazioni di sviluppo.</p> <p>83 bambini con <i>follow-up</i> fino a 12 mesi: non alterazioni di sviluppo.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 88 bambini: 2 casi di ritardo della fluenza verbale, 1 di incontinenza.</li> <li>• 61 bambini: 2 casi di epilessia, 2 ritardi di sviluppo.</li> </ul>
Quinagolide	<p>176 gravidanze analizzate: 24 aborti spontanei, 9 malformazioni fetali, 1 gravidanza extra-uterina e 1 nascita a 31 settimane.</p>	

In **conclusione**, la **gravidanza** in pazienti affette da macroprolattinoma non è un evento raro e, alla luce delle possibili complicanze, dovrebbe essere **pianificata e gestita da un gruppo multi-disciplinare**, in maniera da ottimizzare la risposta alla terapia prima ed eventualmente durante la gravidanza.

#### Bibliografia

1. 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](#).
2. Barraud S, Guédra L, Delemer B, et al. Evolution of macroprolactinomas during pregnancy: a cohort study of 85 pregnancies. *Clin Endocrinol* [2020, 92: 421-7](#).
3. Huang W, Molitch ME. Pituitary tumor in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* [2019, 48: 569-81](#).
4. Molitch ME. Endocrinology in pregnancy: management of the pregnant patient with a prolactinoma. *Eur J Endocrinol* [2015, 172: R205-13](#).
5. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas in pregnancy: considerations before conception and during pregnancy. *Pituitary* [2020, 23: 65-9](#).
6. Cocks Eschler D, Javanmard P, Cox K, Geer EB. Prolactinoma through the female life cycle. *Endocrine* [2018, 59: 16-29](#).