

Prolattinoma in gravidanza

Isabella Lupi

U.O. ENDOCRINOLOGIA, AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA,
OSPEDALE CISANELLO, PISA

ABSTRACT

{ITA} Il prolattinoma può presentarsi come micro (<10 mm), o come macroadenoma. L'iperprolattinemia provoca disturbi del ciclo mestruale e infertilità. La terapia medica con dopamino-agonisti è il trattamento di prima scelta e può normalizzare la prolattina, ripristinare la fertilità e ridurre le dimensioni dell'adenoma. Il rischio di aumento delle dimensioni del prolattinoma sono maggiori nel macroadenoma non in precedenza trattato (con terapia medica o chirurgica) rispetto al microadenoma e al macroadenoma trattato. Appena la gravidanza è confermata, è consigliabile sospendere la terapia eccetto nei casi in cui l'aumento di volume dell'adenoma possa determinare compressione sulle vie ottiche.

{ENG} Prolactinomas are the most frequent pituitary secreting tumors, and they are classified in microadenoma (<10 mm) or in macroadenoma. Hyperprolactinemia causes infertility and gonadal dysfunction. Medical therapy with dopamino-agonists is the treatment of choice that can normalize prolactin levels, restore fertility, and reduce tumor size. The risk of tumor enlargement during pregnancy is higher in macroadenomas not previously treated (medically or surgically), than in microadenomas and in treated macroadenomas. As soon as pregnancy is confirmed, it is advisable to stop therapy with dopamino-agonists except in those cases with large macroadenomas that can cause visual symptoms.

INTRODUZIONE

La prolattina (PRL), ormone prodotto dalle cellule lattotrope ipofisarie, ha come organo target principale la mammella su cui esercita il suo effetto iniziando e mantenendo la lattazione. La PRL svolge molteplici altre azioni agendo anche come fattore di crescita, neurotrasmettitore, immunoregolatore attraverso meccanismi sia autocrini che paracrini. La secrezione di PRL è sotto controllo tonico inibitorio da parte della dopamina secreta dall'ipotalamo. La dopamina, attraverso il legame al recettore D2 attiva una serie di segnali intracellulari, esercitando infine un effetto inibitorio sulla sintesi e sulla secrezione di PRL e sulla proliferazione delle cellule lattotrope.

Gli adenomi ipofisari PRL-secernenti, o prolattinomi, sono gli adenomi ipofisari secernenti più comuni (rappresentando il 40% dei casi), hanno una prevalenza di 60-100 casi per milione, e sono più comuni nella donna in età fertile. Possono presentarsi in forma di microadenoma (dimensioni <10 mm) o di macroadenoma e sono la causa più frequente di iperprolattinemia. Il rapporto F:M è di 20:1 per i microadenomi e di 1:1 per i macroadenomi [1]. Questi ultimi, se hanno una estensione extrasellare, possono determinare un effetto massa con sintomi da compressione quali cefalea (da compressione meningea) e disturbi visivi (da compressione del chiasma ottico).

PROLATTINA E FERTILITÀ NELLA DONNA

L'iperprolattinemia nella donna si manifesta con galattorrea, irregolarità mestruali (oligomenorrea o amenorrea) e infertilità. L'iperprolattinemia, attraverso la soppressione del GnRH ipo-

talamico, riduce la pulsatilità dell'ormone luteinizzante (LH) e follicolo-stimolante (FSH) [2]. Questo effetto sembra in realtà mediato da uno step precedente, ovvero dalla soppressione della generazione della kisspeptina, una proteina prodotta dai neuroni dei nuclei arcuato e periventricolare dell'ipotalamo, che a sua volta stimola il GnRH [3].

La PRL ha anche un effetto diretto sulle cellule della granulosa ovarica stimolando l'espressione della 3 beta-deidrogenasi di tipo 2 (enzima responsabile della catalizzazione dello step finale della sintesi del progesterone) [4] e la secrezione di IGF2 [5]. La PRL inoltre riduce i livelli di estrogeni sia attraverso un effetto diretto sull'aromatasi ovarica sia bloccando l'effetto stimolatorio dell'FSH [6, 7]. Sebbene la PRL a concentrazioni fisiologiche sia necessaria per la produzione del progesterone da parte delle cellule della granulosa, quando supera i valori normali (già a concentrazioni >20 ng/ml) svolge un'azione inibitoria a questo livello [8]. L'iperprolattinemia, determinando questa serie di effetti sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi provoca inizialmente un accorciamento della fase luteinica a cui segue il ciclo anovulatorio con oligomenorrea e infertilità.

TRATTAMENTO DELL'IPERPROLATTINEMIA DA ADENOMA IPOFISARIO PRL-SECERNENTE

La terapia ottimale del prolattinoma deve mirare 1) alla normalizzazione della PRL e della sintomatologia ad essa correlata, 2) alla riduzione delle dimensioni dell'adenoma ipofisario e, quando presenti, dei sintomi compressivi locali.

La terapia medica con dopamino-agonisti (DA) rappresenta la terapia di prima scelta. I farmaci DA più utilizzati nella pratica

| Condizione precedente | Terapia con Bromocriptina n (%) | Terapia con Cabergolina n (%) | Popolazione normale % |
|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-----------------------|
| Totale gravidanze | 6239 | 968 | 100 |
| Nati vivi senza malformazioni | 5030 (98.2) | 801 (97.4) | 97 |
| Nati vivi con malformazioni | 93 (1.8) | 21 (2.4) | 3 |
| Aborti spontanei | 620 (9.9) | 73 (7.5) | 10-15 |

Tabella 1. Dati sulla sicurezza dei dopamino-agonisti quando somministrati nelle prime settimane di gestazione [10-14].

clinica sono la bromocriptina e la cabergolina. La cabergolina, rispetto alla bromocriptina, ha una più lunga durata di azione (può essere somministrata 1-2 volte/settimana vs una somministrazione quotidiana della bromocriptina), una maggiore potenza, minori effetti collaterali e maggior successo sia nel ripristinare l'ovulazione che nel determinare shrinkage dell'adenoma [9].

GRAVIDANZA NELLA DONNA CON IPERPROLATTINEMIA

Nella donna che sta programmando una gravidanza, la terapia con DA si rende necessaria per ripristinare la fertilità e dovrà pertanto essere continuata fino al momento in cui la gravidanza venga accertata.

Una volta che la gravidanza ha luogo, i due principali problemi che si pongono sono legati agli effetti dei DA sullo sviluppo fetale e agli effetti che gli elevati valori di estrogeni possono avere sulle dimensioni dell'adenoma.

1. Effetti dei dopamino-agonisti sullo sviluppo fetale

Per limitare il tempo di esposizione del feto ai dopamino-agonisti è utile monitorare il ciclo mestruale e sospendere la terapia con DA appena la gravidanza sia confermata. In questo modo la terapia con DA verrà data solo nelle prime 3-4 settimane di gestazione. I dati della letteratura sull'uso dei DA nelle prime settimane di gestazione sono più numerosi per la bromocriptina (6239 casi) che per la cabergolina (968 casi) e dimostrano che, rispetto alla popolazione generale, il rischio di aborto e malformazioni non è aumentato (Tabella 1, revisione dei dati della letteratura [10-14]).

Inoltre, uno studio condotto su 64 bambini di età compresa tra i 6 mesi e i 9 anni, le cui madri avevano assunto bromocriptina nelle prime settimane di gestazione, non ha mostrato effetti negativi sul loro sviluppo [15]. Per quanto riguarda la sicurezza dei DA somministrati durante tutta la gestazione, la bromocriptina è stata utilizzata in 100 donne (in cui sono state riportati due casi di lieve malformazione del neonato) [16-18] e la cabergolina in 15 donne (in cui è stato riportato un unico evento avverso, aborto alla 34a settimana per eclampsia) [19]. I dati della letteratura mostrano quindi che i due farmaci sono simili come profilo di sicurezza, tuttavia il maggior numero di casi riportati e la sua breve emivita confermano al momento la bromocriptina il farmaco di scelta in previsione di gravidanza.

2. Effetto della gravidanza sulle dimensioni dell'adenoma ipofisario PRL-secernente

L'iperestrogenismo della gravidanza rappresenta uno stimolo per le cellule ipofisarie PRL-secernenti che vanno incontro ad una marcata iperplasia per favorire la lattazione. A partire dal

secondo mese di gravidanza si osserva una iperplasia ipofisaria che ha un picco nella prima settimana post-partum e che porta la ghiandola ad un aumento del suo diametro fino al 130% [20,21].

Anche il prolattinoma tende quindi a crescere durante la gravidanza per l'effetto stimolatorio degli estrogeni,

che probabilmente viene accentuato dalla contemporanea sospensione della terapia con DA. Una recente revisione della letteratura, sebbene svolta su una casistica eterogenea di 1150 adenomi prolattino-secernenti, riporta un rischio di accrescimento sintomatico del 2.4% (18/764) nei microadenomi, del 21% (20/238) nei macroadenomi non trattati e, dato molto interessante, del 4.7% (7/148) nei macroprolattinomi precedentemente trattati con DA (Figura 1) [12].

In uno studio condotto su 34 donne (12 con macroadenoma e 22 con microadenoma), che avevano sospeso la cabergolina all'inizio della gravidanza, è stata effettuata una RMN tra la 24a e la 32a settimana di gestazione. I dati ottenuti sono i seguenti: in 5 macro- (41%) e in 9 micro- (41%) non si osservava cambiamento delle dimensioni, in 3 macro- (25%) e in 8 micro- (36%) vi era un incremento <5 mm, in 4 macro- (33%) e in 2 micro- (9%) vi era un incremento >5 mm. Tra i microadenomi, si osservava inoltre una riduzione delle dimensioni in 8 casi (36%) [22]. Nei casi in cui si verificava ingrandimento sintomatico del tumore, la reintroduzione di un DA è risultata utile per ottenere la remissione dei sintomi ed evitare la chirurgia [22].

La PRL aumenta fisiologicamente, ma non in modo uniforme, durante le prime 6-10 settimane di gravidanza e non correla con le dimensioni dell'adenoma. Il dosaggio della PRL pertanto non deve essere effettuato perchè non è interpretabile a fini clinici [23].

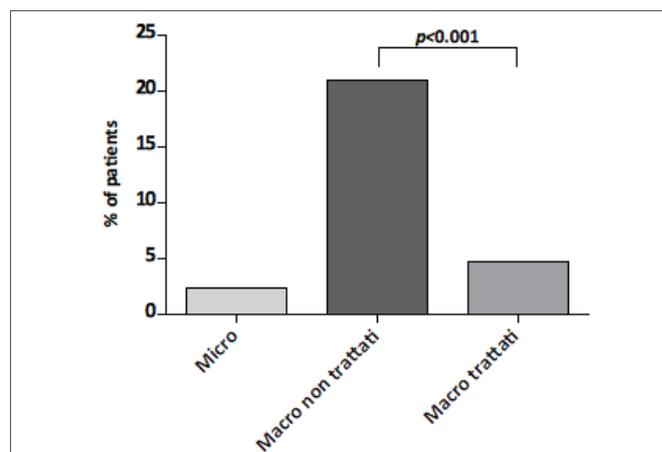


Figura 1. Dati della letteratura sulla prevalenza del rischio di accrescimento sintomatico degli adenomi ipofisari prolattino-secernenti durante la gravidanza: 764 microadenomi, 238 macroadenomi non trattati, 148 macroadenomi in precedenza trattati con terapia (medica, chirurgica, radioterapica) [12].

MICROADENOMA IPOFISARIO

Poichè è molto raro che il microadenoma in gravidanza aumenti di dimensioni, sono sufficienti controlli clinici periodici. La RMN non è necessaria a meno che non compaiano sintomi che possano far sospettare un ingrandimento dell'adenoma (cefalea e/o disturbi campimetrici). In caso di necessità, sebbene non vi siano dati che documentino danni al feto da parte della RMN e/o del gadolinio [24-25], si consiglia di effettuare la RMN solo quando si sospetti un significativo aumento delle dimensioni dell'adenoma e sia necessario decidere se intraprendere la terapia medica o la chirurgia.

MACROADENOMA IPOFISARIO

È noto dalla letteratura che il macroadenoma PRL-secernente ha un minor rischio di crescita durante la gravidanza se preventivamente trattato (con terapia medica o con radioterapia), pertanto in previsione di una gravidanza è necessario informare la paziente sulla necessità di normalizzare la prolattina e possibilmente ridurre le dimensioni dell'adenoma con la terapia medica.

La donna in gravidanza con adenoma ad estensione sovrasellare, che sospenda la terapia con DA, ha tuttavia un realistico rischio di sviluppare un aumento sintomatico delle dimensioni del tumore. La paziente dovrà quindi essere informata sul tipo di sintomi che possono comparire e sulla necessità di un urgente controllo clinico una volta che questi si manifestino. In caso di disturbi visivi e cefalea improvvisa e intensa è indicato procedere con esami strumentali e ormonali poichè si pone il sospetto di apoplezia ipofisaria. Questa condizione deve essere riconosciuta tempestivamente in quanto può richiedere anche la correzione dell'ipopituitarismo.

Il trattamento e il follow-up della paziente con macroprolattinoma dovranno quindi essere individualizzati con frequenti esami del campo visivo tenendo presente che la terapia con bromocriptina può e deve essere reintrodotta qualora si verifichi un aumento sintomatico delle dimensioni dell'adenoma. La bromocriptina è il farmaco di prima scelta e generalmente riduce i sintomi e le dimensioni dell'adenoma, la cabergolina può essere utilizzata come seconda scelta nel caso di non risposta alla bromocriptina. Poichè la chirurgia (di ogni genere) provoca un rischio di aborto di 1,5 volte nel primo trimestre e di 5 volte nel secondo trimestre, la chirurgia trans-sfenoidale è da considerarsi l'ultima opzione terapeutica.

Alle pazienti con macroadenoma gigante o ad estensione extrasellare dovrebbe essere consigliato di non intraprendere una gravidanza fino a quando il tumore non sia stato significativamente ridotto con la terapia medica oppure chirurgica. La chirurgia è inoltre la prima opzione terapeutica qualora sia stata dimostrata una resistenza alla terapia medica o qualora in una precedente gravidanza si sia verificato un incremento volumetrico del tumore. Rimane ovviamente da ponderare il rischio di un ipopituitarismo che può verificarsi in conseguenza dell'intervento chirurgico.

Nel caso il macroadenoma sia intrasellare e quindi non a ri-

| Microadenoma Macroadenoma intrasellare | Macroadenoma extrasellare |
|--|--|
| Sospensione dei DA non appena accertato lo stato di gravidanza | Considerare l'opzione chirurgica prima della gravidanza |
| Esame del campo visivo ogni 3 mesi | Esame del campo visivo frequente |
| RMN sella turcica dopo 6 settimane dal parto | Iniziare bromocriptina se compaiono disturbi visivi oppure continuare la terapia medica se macroadenoma sovrasellare a rischio compressione del chiasma ottico Considerare la terapia steroidea ad alte dosi o l'intervento chirurgico se compare emorragia RMN sella turcica dopo 6 settimane dal parto |

Tabella 2. Follow-up suggerito, durante la gravidanza e nel post-partum, della paziente con prolattinoma

schio di compressione sul chiasma, esso verrà trattato come il microadenoma ovvero con sospensione della terapia medica e follow-up con campo visivo.

POST-PARTUM E ALLATTAMENTO

I dati della letteratura dimostrano che il 66% delle pazienti con microadenoma e il 70% delle pazienti con macroadenoma presentano remissione dell'iperprolattinemia dopo la gravidanza [26]. Questo effetto, definito "effetto curativo della gravidanza" ha un meccanismo non del tutto noto ma probabilmente da mettere in relazione con l'infarto dell'adenoma.

L'allattamento non sembra determinare un aumento delle dimensioni dell'adenoma, pertanto non deve essere sconsigliato. Nel caso vi sia la necessità di riprendere la terapia medica con DA, l'allattamento dovrà invece essere sospeso.

Si riportano infine le raccomandazioni della Endocrine Society del 2011 sul follow-up delle pazienti con prolattinoma in gravidanza [23]:

1. Sospensione della terapia medica con DA non appena venga confermato lo stato di gravidanza. In alcune pazienti selezionate con macroadenoma ad estensione sovrasellare può essere necessario continuare la terapia con DA.
2. Il dosaggio della PRL plasmatica non riveste alcuna utilità clinica e non dovrà essere effettuato.
3. La RMN ipofisi non deve essere effettuata a meno che non vi sia il fondato sospetto che si stia verificando un aumento delle dimensioni dell'adenoma e/o una apoplezia ipofisaria.
4. Nelle donne con macroprolattinoma in cui, prima della gravidanza, non si verifichi una riduzione volumetrica in terapia con DA, e/o i valori di PRL rimangano elevati (indicando una resistenza alla terapia medica), è consigliabile discutere la possibilità di un eventuale intervento chirurgico di rimozione dell'adenoma.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Ciccarelli A, Daly AF, Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary*. 2005;8(1):3-6.
2. Winters SJ, Troen P. Altered pulsatile secretion of luteinizing hormone in hypogonadal men with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1984 Sep;21(3):257-63.
3. Brown RS, Herbison AE, Grattan DR. Prolactin regulation of kisspeptin neurones in the mouse brain and its role in the lactation-induced suppression of kisspeptin expression. *J Neuroendocrinol*. 2014 Dec;26(12):898-908
4. Feltus FA, Groner B, Melner MH. Stat5-mediated regulation of the human type II 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase/delta5-delta4 isomerase gene: activation by prolactin. *Mol Endocrinol*. 1999 Jul;13(7):1084-93.
5. Ramasharma K, Li CH. Human pituitary and placental hormones control human insulin-like growth factor II secretion in human granulosa cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987 May;84(9):2643-7.
6. Dorrington JH, Gore-Langton RE. Antigonadal action of prolactin: further studies on the mechanism of inhibition of follicle-stimulating hormone-induced aromatase activity in rat granulosa cell cultures. *Endocrinology*. 1982 May;110(5):1701-7
7. Hickey GJ, Krasnow JS, Beattie WG, Richards JS. Aromatase cytochrome P450 in rat ovarian granulosa cells before and after luteinization: adenosine 3',5'-monophosphate-dependent and independent regulation. Cloning and sequencing of rat aromatase cDNA and 5' genomic DNA. *Mol Endocrinol*. 1990 Jan;4(1):3-12.
8. McNatty KP. Relationship between plasma prolactin and the endocrine microenvironment of the developing human antral follicle. *Fertil Steril*. 1979 Oct;32(4):433-8
9. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med*. 1994 Oct 6;331(14):904-9.
10. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev*. 2006 Aug;27(5):485-534.
11. Krupp P, Monka C. Bromocriptine in pregnancy: safety aspects. *Klinische Wochenschrift* 1987 65 823-7
12. Molitch ME. Endocrinology in pregnancy: management of the pregnant patient with a prolactinoma. *Eur J Endocrinol*. 2015 May;172(5):R205-13. doi: 10.1530/EJE-14-0848. Review.
13. Auriemma RS, Perone Y, Di Sarno A, Grasso LF, Guerra E, Gasperi M, Pivonello R, Colao A. Results of a single-center observational 10-year survey study on recurrence of hyperprolactinemia after pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jan;98(1):372-9
14. Domingue ME, Devuyt F, Alexopoulou O, Corvilain B, Maiter D. Outcome of prolactinoma after pregnancy and lactation: a study on 73 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 May;80(5):642-8
15. Raymond JP, Goldstein E, Konopka P, Leleu MF, Merceron RE, Loria Y. Follow-up of children born of bromocriptine-treated mothers. *Horm Res*. 1985;22(3):239-46.
16. Canales ES, García IC, Ruíz JE, Zárate A. Bromocriptine as prophylactic therapy in prolactinoma during pregnancy. *Fertil Steril*. 1981 Oct;36(4):524-6
17. Konopka P, Raymond JP, Merceron RE, Seneze J. Continuous administration of bromocriptine in the prevention of neurological complications in pregnant women with prolactinomas. *Am J Obstet Gynecol*. 1983 Aug 15;146(8):935-8
18. Ruiz-Velasco V, Tolis G. Pregnancy in hyperprolactinemic women. *Fertility and Sterility* 1984 41 793-805
19. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas, cabergoline, and pregnancy *Endocrine* 2014 47 64-69
20. Rigg LA, Lein A, Yen SS. Pattern of increase in circulating prolactin levels during human gestation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1977 129 454-6
21. Scheithauer BW, Sano T, Kovacs KT, Young WF Jr, Ryan N, Randall RV. The pituitary gland in pregnancy: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 69 cases. *Mayo Clinica Proceedings* 1990 65 461-474
22. Lebbe M, Hubinont C, Bernard P, Maiter S. Outcome of 100 pregnancies initiated under treatment with cabergoline in hyperprolactinemic women. *Clinical Endocrinology* 2010 73 236-242
23. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA and Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011 96 273-288
24. De Wilde JP, Rivers AW, Price DL. A review of the current use of magnetic resonance imaging in pregnancy and safety implications for the fetus. *Progress in biophysics and molecular biology* 2005 87 335-53
25. Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK and Members of the Contrast media Safety Committee of European Society of Urogenital radiology. The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. *European Radiology* 2005 15 1234-40
26. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Di Somma C, Pivonello R, Lombardi G. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med*. 2003 Nov 20;349(21):2023-33