GRAVIDANZA IN PORTATRICE DI ADENOMA A PROLATTINA: PROBLEMI TERAPEUTICI

A. VOLPE, G. MACCARRONE

Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Università
di Messina
(Direttore: Prof. G. D. Montanari)

INTRODUZIONE

La progressiva oligomenorrea che evolve verso l'amenorrea può essere il primo ed unico segno di un prolattinoma.

Negli stadi iniziali infatti l'adenoma, la cui crescita dura anche molti anni, può non alterare la struttura della sella turcica e non dare segni neurologici ed oftalmologici. Le pazienti con questa patologia ipofisaria sono quasi sempre sterili, ma la possibilità di indurre l'ovulazione con HMG, clomifene e soprattutto con bromocriptina ha migliorato la prognosi per questi soggetti ed ora la gravidanza è possibile. Ma la gravidanza, con le sue modificazioni ormonali, è capace di aggravare il potenziale evolutivo di questi tumori e può indurre delle complicazioni gravi. Sono stati a tale proposito descritti molti casi di complicazioni visive in gravidanza, che hanno portato ad una ipofisectomia d'urgenza ^(4, 5, 13, 18, 21, 30, 34).

Pertanto è da raccomandare la determinazione della prolattinemia ed un esame neuroradiologico prima di indurre l'ovulazione in donne amenorroiche. La prolattinemia molto elevata deve far sospettare sempre un prolattinoma e l'esame radiologico da eseguire in questi casi è la stratiografia sellare ipocicloidale, in quanto la semplice radiografia della sella molte volte non svela la presenza dei microadenomi.

Le caratteristiche radiologiche che sembrano patognomoniche per il microadenoma a prolattina sono la sede del processo espansivo nella regione antero-inferiore della loggia ipofisaria oltre la sua espansione laterale.

Nelle pazienti in cui è stato accertato un adenoma a prolattina molti non inducono l'ovulazione e la gravidanza prima che il tumore non sia stato operato ⁽¹⁶⁾ o irradiato dall'esterno ⁽³¹⁾ o trattato con impianto interno di ittrio ^(4, 5).

Questo principio non è però universalmente accettato ed Altri inducono l'ovulazione risolvendo i problemi ipofisari se e quando si presentano.

SUMMARY

Pregnancy in woman with prolactin secreting adenoma: therapeutic problems.

After having treated the clinical aspect of the prolactin secreting adenomas, the Authors consider their therapeutic possibilities and report two clinical cases which came to their observation, in which a pregnancy was established in course of antiprolactin therapy.

Tab. 1. — *Caso n. 1, G. T. 28 a.*

a) Prima della gravidanza

Amen.	Galat.	FSH ng/ml	LH ng/ml	E2 pg/ml	PRL ng/ml	FTI	Strat sell.	Test FSH	GnRH LH	Test TRH	Test CB154	Test arginina
da 8 a.	da 8 a.	1,5	2,9	63	110	N	micro-adenoma	N	N	risposta insufficiente	N	N

b) Durante la gravidanza:

HPL ripetuto	E3 ripetuto	PRL III trimestre	Sintomi oculari	Cefalea	Visite neurologiche	ostetriche	oculistiche
N	N	da 264 a 580	assenti	assente			N

c) Esito della gravidanza:

Parto spontaneo a termine	Neonato g 3000 sesso: femminile IA: 8-9 assenza di malformazioni	Inibizione lattazione con CB ₁₅₄ 5 mg die				
		Dolore lieve in II e III giornata	Tensione lieve in II e III giornata	Secrezione mammaria assente	Febbre assente	PRL

Lo scopo della presente comunicazione è quello di descrivere due casi da noi recentemente osservati, affetti da microadenoma a prolattina che hanno avuto una gravidanza in seguito alla terapia con bromocriptina.

CASISTICA CLINICA

Caso n. 1: G. T., a. 28 (tab. 1).

Affetta da amenorrea accompagnata da galattorrea dall'età di 20 anni. Ha praticato per due anni terapia con estrogeni.

Sposata da quattro anni non aveva avuto gravidanze.

Dopo una ISG, che ha messo in evidenza una normale pervietà tubarica, è stata sottoposta a resezione ovarica bilaterale.

Persistendo l'amenorrea, ha praticato terapia con clomifene citrato ed HMG con saltuario ripristino del flusso mestruale ma con persistenza della sterilità.

Alla nostra osservazione i valori plasmatici delle gonadotropine, del 17-beta estradiolo, del T₃, T₄ e TSH sono risultati normali mentre è stata riscontrata una iperprolattinemia di 110 ng/ml.

La stratigrafia sellare ha messo in evidenza la presenza di un microadenoma.

Per valutare la riserva ipofisaria abbiamo effettuato tests dinamici con GnRH, bromocriptina ed

arginina, che sono risultati normali, mentre la risposta al test con TRH è stata insufficiente.

In attesa dell'intervento chirurgico per via transfenoidale abbiamo iniziato un trattamento con 5 mg/die di bromocriptina, ridotto poi a 2,5 mg/die in seguito all'abbassamento della prolattinemia. Benché avvertita dell'opportunità di evitare gravidanze, la paziente, durante il primo mese di trattamento, ha concepito e, persistendo l'amenorrea, ha proseguito la terapia con bromocriptina, presumibilmente per circa 20 giorni dopo l'inizio della gravidanza.

Durante la gestazione non vi sono stati segni di compressione chiasmatica e gli esami clinici e strumentali ostetrici, neurologici ed oculistici, ripetuti nell'ultimo trimestre inizialmente ogni quindici ed in seguito ogni sette giorni non hanno evidenziato nulla di patologico. La paziente ha partorito spontaneamente a termine una bambina del peso di 3000 g che non presentava alcuna malformazione.

La lattazione è stata inibita con successo con 5 mg/die di bromocriptina. A distanza di 80 giorni dal parto ripeteremo gli esami endocrinologici, neuroradiologici e clinici.

Caso n. 2: C. M., a. 27 (tab. 2).

Affetta da amenorrea senza galattorrea da nove anni, ha praticato per lungo tempo terapia con estrogeni; tale trattamento è stato sospeso all'età di 25 anni. Sposata da 2 anni non ha avuto gravidanze. I dosaggi ormonali da noi effettuati hanno messo in evidenza una normale funzionalità

Tab. 2. — Caso n. 2, C. M. 27 a.

a) Prima della gravidanza

Amen.	Galat.	FSH ng/ml	LH ng/ml	E2 pg/ml	PRL ng/ml	FTI	Strat sell.	Test FSH	GnRH LH	Test TRH	Test CB154	Test arginina
da 9 a.	assente	1,7	2,1	118	75	N	micro- adenoma	N	N	risposta insufficiente	N	N

b) Durante la gravidanza:

HPL ripetuto	E3 ripetuto	PRL	Cefalea Sintomi oculari	Visite neurologiche ostetriche oculistiche
N	N	da 78 a 282	assenti	N

c) Esito della gravidanza:

Aborto spontaneo alla 29^a settimana.

tiroidea e valori plasmatici normali di FSH e di LH; il dosaggio del 17-beta estradiolo ha mostrato invece valori superiori a quelli da noi riscontrati in soggetti normali in fase follicolinica. La prolattinemia, con valori 75 ng/ml, e la stratigrafia sellare hanno rivelato la presenza di un prolattinoma.

La paziente, che ha voluto rinviare l'intervento chirurgico, è stata trattata con 5 mg al giorno di bromocriptina.

Dopo 20 giorni dall'inizio della terapia è ricomparso il flusso mestruale ed in seguito la paziente, che aveva rifiutato la contraccezione meccanica, ha concepito. Ha abortito spontaneamente alla 29^a settimana.

METODO

I livelli plasmatici di FSH, LH, e prolattina sono stati valutati con il metodo radioimmunologico usando il procedimento di separazione con doppio anticorpo secondo Wide (1969). I valori di FSH ed LH sono stati espressi µg/ml. Facendo riferimento agli standards internazionali 1 mg degli standards corrisponde a 169 ± 19 mg LER 907 per l'FSH ed a 66 ± 6 LER 907 per l'PH. I valori di prolattina sono stati espressi in ng/ml e riferibili allo standard tipo NIH #, l'estradiolo espresso in pg/ml è stato dosato radioimmunologicamente ed il metodo di separazione per assorbimento su charcoal-destrano.

Per i dosaggi sono stati utilizzati i Kits forniti dalla associazione CEA-IRE-SORIN.

Il test di stimolo gonadotropinico è stato eseguito iniettando endovena 25 mg di GnRH e dosando FSH ed LH ogni 15 min' per 90 min'.

Il test di stimolo prolattinico è stato effettuato con iniezione endovenosa di 200 mg di TRH e dosaggio della prolattina ogni 15 min' per 90 min'. La risposta acuta alla bromocriptina è stata determinata con il dosaggio della prolattinemia ogni 30 min' per 10 ore dopo somministrazione per via orale di 5 mg di bromocriptina.

DISCUSSIONE

Durante la gravidanza l'ipofisi normale raddoppia il suo volume ed il suo peso. Questo ingrossamento avviene soprattutto durante il terzo trimestre sia per l'ipertrofia delle cellule secernenti prolattina (17,25) sia per la presenza di una neovascolarizzazione. Questo si verifica anche nelle portatrici di prolattinoma o di altro tumore ipofisario. L'aumento di volume dell'ipofisi normale in gravidanza non provoca disturbi, mentre in presenza di un adenoma l'ipertrofia delle cellule responsabili della secrezione di prolattina o fenomeni emorragici che avvengono nel tessuto adenomatoso (8,26) possono portare a compressione del chiasma ottico e/o alla distruzione del tessuto ipofisario normale.

La responsabilità dell'ipertrofia e dell'iperplasia delle cellule prolattino-secernenti in gravidanza sembra debba attribuirsi agli estrogeni. Ciò è suffragato da numerose

constatazioni: la somministrazione cronica di estradiolo nei ratti induce un tumore ipofisario (12); il trattamento con estradiolo sempre nei ratti induce la trasformazione delle cellule HGH secernenti in cellule prolattino-secernenti (29); gli estrogeni dei contraccettivi (e specialmente alla dose contenuta nei preparati sequenziali) stimolano la secrezione di prolattina (1,11,28); nelle donne in menopausa la somministrazione di 25 mcg di etinilestradiolo stimola la produzione di prolattina; l'elevato tasso di estrogeni nelle donne in menopausa affette da adenocarcinoma endometriale si accompagna ad iperprolattinemia (24).

Poiché la gravidanza in pazienti con adenoma ipofisario può comportare improvvise complicazioni, è opportuno, come si è detto, trattare chirurgicamente o con terapia radiante il tumore prima di indurre l'ovulazione e la gravidanza, e praticare contemporaneamente una contraccezione non ormonale.

Nei casi di microadenomi l'intervento chirurgico eseguito per via transfenoidale è un buon presidio terapeutico ma non sempre porta alla guarigione biologica; la percentuale di insuccessi di tale trattamento è difficile da stabilire. I risultati riportati dalla letteratura sono discordanti; probabilmente l'intervento più radicale migliora la percentuale di successi ma più facilmente provoca un ipopituitarismo.

Per evitare la crescita tumorale in gravidanza è stato proposto di recente anche un trattamento con irradiazione esterna (4500 rads) (16,32), da iniziarsi almeno tre mesi prima di indurre l'ovulazione. Infatti la risposta ipofisaria alla terapia radiante è molto lenta (27). La percentuale di insuccessi della radioterapia sembra essere del 20% (2). Le complicazioni durante la gravidanza possono però verificarsi malgrado il pretrattamento con radiazioni o con bromocriptina; quasi sempre regrediscono però rapidamente dopo il parto (14). Per questo motivo e poiché l'adenectomia ipofisaria può essere effettuata in gravidanza (anche se non è senza rischi) (21) è stato

proposto alternativamente (20), un trattamento con desametazone (12 mg/die in più somministrazioni) in presenza di complicazioni visive durante la gravidanza. Questa terapia ridurrebbe almeno temporaneamente l'ingrossamento ipofisario e la compressione chiasmatica e consentirebbe il rinvio della ipofisectomia a dopo il parto. Un effetto secondario benefico di questa terapia può essere una accelerazione della maturità fetale.

Non ancora sicuramente accertata è l'efficacia della bromocriptina in pazienti affette da prolattinomi. In letteratura sono stati descritti solo pochi casi di tale trattamento (7); sembra comunque che l'azione della bromocriptina, oltre che temporanea, sia insufficiente sulle cellule tumorali. Infatti è stato ipotizzato che i derivati della ergotamina inibiscano il rilascio ma non la sintesi dell'ormone (6,19,35). A questo proposito però, prima di trarre delle conclusioni definitive, bisognerebbe sperimentare il farmaco a più alte dosi e per periodi più lunghi di quanto sia stato fatto fino ad ora.

È stato descritto (7) un caso di adenoma ipofisario trattato con bromocriptina per oltre sei anni senza evidente progressione del processo tumorale. Da studi condotti su animali è evidente che la bromocriptina riduce l'attività mitotica delle cellule prolattino-secernenti (22) ed inibisce la crescita di adenomi ipofisari a prolattina indotti sperimentalmente (23). Interessanti prospettive presenta la terapia con bromocriptina anche durante la gravidanza. Il farmaco non sembra avere effetti teratogeni, anche se in assenza di una vasta documentazione è da evitarne l'uso durante la gestazione. Oltre al caso da noi descritto in cui l'assunzione della bromocriptina è stata limitata ai primi 20 giorni circa dal concepimento, sono stati illustrati tre casi (due nello stesso soggetto) in cui il farmaco è stato assunto per tutta la durata della gestazione (3,9,10) senza provocare effetti teratogeni.

Ulteriori sperimentazioni potranno stabilire se il trattamento con bromocriptina riduca le dimensioni del tumore o almeno

limiti il suo accrescimento e se questa terapia può essere effettuata anche in gravidanza.

CONCLUSIONI

In sintesi, a nostro parere, nella prospettiva di gravidanza i presidi terapeutici nei casi di microadenomi a prolattina sono i seguenti:

1) una paziente amenorrea, sterile richiede un dosaggio della prolattina ed una stratigrafia sellare prima della induzione della ovulazione;

2) se vi è adenoma sarà trattata con terapia chirurgica o radiante o con entrambi prima di indurre l'ovulazione; alternativamente può essere sottoposta a terapia radiante seguita da trattamento con bromocriptina;

3) se il tumore è sospettato ma non provato (le iperprolattinemie possono evolvere verso l'adenoma) e sopravviene una gravidanza è indispensabile una sorveglianza intensiva con controlli neurologici ed oculistici;

4) in caso di segni di compressione chiasmatica in gravidanza è indispensabile ospedalizzare la paziente e tentare un trattamento medico con desametasone (forse in futuro con bromocriptina) pur essendo pronti ad intervenire d'urgenza nei casi in cui le complicazioni lo richiedano.

RIASSUNTO

Gli Autori, dopo aver trattato della clinica degli adenomi prolattino-secernenti, ne considerano le possibilità terapeutiche e riferiscono di due casi clinici giunti alla loro osservazione in cui si instaurò una gravidanza in corso di terapia antiprolattinematica.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Abu-Fadil S., De Vane G., Siler T., Yen S.: *Contraception*, 13, 79, 1976.
- 2) Archer D.: *Fertil Steril*, 28, 125, 1977.
- 3) Besser G., Parke L., Edwards C., Forsyth I., McNeilly A.: *Brit. med. J.*, 3, 669, 1972.
- 4) Child D. F., Gordon H., Mashiter K., Joplin G.: *Brit. med. J.*, 4, 87, 1975.
- 5) Child D. F., Nader S., Mashiter K., Kzeld M., Banks L., Russel Fraser T.: *Brit. med. J.*, 1, 604, 1975.
- 6) Clemens J., Swalstig E., Shaar C.: *Acta Endocr. (Copenh.)*, 79, 230, 1975.
- 7) Copinschi G., L'Heremite M., Pasteels J., Robyn C.: *Gyn. Invest.*, 2, 128, 1972.
- 8) David M., Philippon J., Bernard-Weil E.: *Press med.*, 77, 1887, 1969.
- 9) Del Pozo E., Brun del Re R., Varga L., Friesen H.: *J. clin. Endocrinol.*, 35, 768, 1972.
- 10) Del Pozo E., Fluckiger E.: in Pasteels J., Robins J.: *Excerpta medica*, Ed., Amsterdam, 1973.
- 11) Dericks-Tan J., Taubert H.: *Contraception*, 14, 1, 1976.
- 12) El Etreby M., Gunzel P.: *Drug Res.*, 23, 1768, 1973.
- 13) Empéaire J. C., Riemens V., Dubecq J. J., Palmade J., Leuret J. Ph.: *Bordeaux med.*, 5, 1901, 1972.
- 14) Falconer M. A., Stattford-Bell M. A.: *J. Neur. Neurosurg. Psychiatry*, 38, 919, 1975.
- 15) Franks S., Pacobs H., Hull M., Steele S., Nabarro J.: *Brit. J. Obst. Gyn.*, 84, 241, 1977.
- 16) Franks S., Jacobs H., Nabarro J.: *Clin. Endocrinol.*, 5, 63, 1976.
- 17) Goluboff L. G., Ezrin C.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 29, 1533, 1969.
- 18) Hevert E., Barrat J., Pigne A., Darbois J., Faguer C.: *Nouv. Presse Med.*, 4, 2393, 1975.
- 19) Hill-Samli M., McLeod R.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 149, 511, 1975.
- 20) Jewelewicz R., Zimmerman E., Carmel P.: *Fertil. Steril.*, 28, 35, 1977.
- 21) Kajtar, Tomkin: *Brit. Med. J.*, 4, 88, 1971.
- 22) Llyod H., Meares J., Jacobi J.: *Nature*, 255, 497, 1975.
- 23) McLeod R., Lehmeier J.: *Endocrinology*, 94, 1077, 1974.
- 24) Montanari G. D., Volpe A., Grasso A., Oliva A., Baviera G., Mancuso A.: *Attual. Ost. Gin.*, 23, 1, 1977.
- 25) Pasteels J. L., Gausset P., Danguy A., Ectors F., Nicoll C., Varavudhi P.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 34, 959, 1972.

- 26) Peillon F., Vila-Porcile E., Olivier L., Racadot J. A.: *Am. Endocrinol.*, 31, 259, 1970.
- 27) Reyes F., Gomez F., Faiman C.: in Crosignani P.: *Prolactin and Human Reproduction*, Academic Press Ed., London, 1976.
- 28) Reymond M., Lemarchand-Berand T.: *Clin. Endocrinol.*, 1976.
- 29) Statmann I., Ezrin E., Seller E.: *Cell. Tiss. Res.*, 152, 229, 1974.
- 30) Swyer G., Little V., Harries B.: *Brit. Med. J.*, 4, 90, 1971.
- 31) Thorner M. O., Besser G. M., Jones A., Dacie J.: *Brit. Med. J.*, 4, 694, 1975.
- 32) Thorner M. O., Besser G. M.: in Crosignani P.: *Prolactin and Human Reproduction*, Academic Press. Ed., London, 1976.
- 33) Wide L.: *Acta Endocrinol.*, 142, 63, 1975.
- 34) Wolf L., Haudent C., Peugnet J., Courtois H., Peillon F.: *Ann. Endocrinol. Metab.*, 41, 485, 1975.
- 35) Yanai R., Nasawa H.: *Horm. Res.*, 5, 1, 1974.