SU UN CASO DI GRAVIDANZA IN PORTATRICE DI ADENOMA IPOFISARIO PROLATTINO SECERNENTE

L. BECAGLI, D. PATERNOSTER,
M. GANGEMI

Clinica Ostetrica e Ginecologica
dell'Università di Padova
(Direttore: Prof. A. Onnis)

Abbiamo valutato la possibile induzione di una gravidanza mediante 2-Bromo-alfa-Ergocryptina (CB 154) e la sua evoluzione, in portatrice di adenoma ipofisario prolattino-secernente, dato la relativa difficoltà da parte di tali pazienti di iniziare una gravidanza ed i problemi clinici che si incontrano nel corso della gestazione. La maggior parte degli AA. è concorde infatti nell'indicare il trattamento chirurgico o radiante, prima di indurre la gravidanza, a causa dell'espansione del tumore ipofisario che si ha durante la gestazione e ai risvolti sintomatologici che ne conseguono (cefalee, disturbi visivi).

CASO CLINICO

G. T., di anni 30, giunge alla nostra osservazione il 6.1.1977 con diagnosi di insufficienza fetoplacentare in portatrice di adenoma ipofisario prolattino secernente. La paziente con menarca all'età di 12 anni dopo alcuni anni caratterizzati da irregolarità mestruali e periodi di amenorrea, notò all'età di 21 anni la comparsa di galattorrea. Ricoverata nell'agosto del 1974 presso l'Istituto di Patologia Medica di Ancona, si riscontrò la presenza di adenoma ipofisario prolattino secernente, diagnosi confermata dai dosaggi ormonali radioimmunologici, dai reperti radiologici e del campo visivo. La paziente, che rifiutò di sottoporsi ad intervento chirurgico, fu trattata con CB 154 che normalizzò i valori della prolattina, FSH, estrogeni e progesterone, ripristinando un normale ciclo mestruale. Il 5.9.1975 il test di gravidanza risultò positivo, la paziente continuò il trattamento con CB 154 fino al quarto mese, e a seguito di tale sospensione comparve cefalea di tipo gravativo accompagnata da galattorrea. Tale cefalea permase ed andò accentuandosi malgrado la somministrazione di analgesici. Durante il decorso del 6° mese, fu accertata tuttavia la morte intrauterina del feto per cui si indusse il travaglio con espulsione di un feto di 1600 grammi. Dopo alcuni mesi la paziente riprese il trattamento con CB 154, che sospese non appena si accertò la presenza di una nuova gravidanza.

Al ricovero presso la nostra Clinica (alla 28ª S. G) si riscontrò un'insufficienza fetoplacentare in base agli accertamenti ormonali (E3, E3/C, HPL, alfa-feto-proteina), mentre i valori della prolattina risultarono elevati. La paziente fu sottoposta allora a terapia con progesterone, tocolitici ad infusione continua e riposo assoluto. I valori di E3, E3/C, HPL e alfa-feto-proteina si riportarono nel range di normalità, solo la pro-

SUMMARY

Pituitary prolactin secreting adenoma and pregnancy: case report.

A case of pregnancy in a woman with a pituitary prolactin secreting adenoma with a previous intrauterine fetal death is described.

During the first pregnancy, the patient was treated with 2- α -bromoergokriptine (CB 154) with intrauterine fetal death at the 6th month of pregnancy. Both, the first and second pregnancy, were induced by CB 154, stopping this therapy as soon as the patient was pregnant.

The second pregnancy was complicated by a severe placental insufficiency, probably due to ergotamine administered for persistent headaches.

A neonate, weighted 2,180 grams, was delivered by caesarean section at the 37th week of gestation.

lattina continuò a salire. Alla 37^a S.G. un'improvvisa caduta dei tassi ormonali e la comparsa di galattorrea, ci indusse a sottoporre la paziente a taglio cesareo con estrazione di feto vivo e vitale di sesso femminile del peso di 2180 grammi.

DISCUSSIONE

Studi teratologici⁽⁴⁾ su topi e ratti non hanno messo in evidenza una specifica azione embriotossica o teratogena del CB 154. Varga L.⁽¹⁷⁾ riportò un caso di gravidanza in paziente trattata con CB 154 portata a termine con nascita di feto sano. Netter A. e Coll.⁽¹⁰⁾ hanno osservato due gravidanze con esito favorevole in due pazienti con amenorrea galattorrea, una per adenoma ipofisario prolattino-secernente, l'altra con Sindrome di A. de Castillo. Roland e al.⁽¹²⁾ riportarono un caso di gravidanza con esito favorevole. Infine Jaszmann L. e Sternthal V.⁽⁶⁾ riportarono tre gravidanze dopo trattamento con CB 154; una si interruppe precocemente e le altre due partorirono feti sani. Anche nella nostra esperienza la prima gravidanza si interruppe nel corso del 6° mese, peraltro l'esame autoptico del feto non mise in evidenza alterazioni di sorta e gli unici elementi patologici furono riscontrati a carico della placenta, che mostrava segni di immaturità ed alterazioni a carico del villo (zone di cellularità) che facevano pensare ad una infezione placentare (Listeriosi?). È da notare tuttavia che tutti gli AA. sospesero il trattamento con CB 154 non appena si dimostrò l'instaurarsi di una gravidanza, mentre la nostra paziente continuò il trattamento, nella prima gravidanza, fino al quarto mese.

Secondo alcuni AA.⁽¹²⁾ è opportuno evitare la gravidanza durante il trattamento con CB 154 sino a quando non sia fatta piena luce sull'innocuità del farmaco, o per lo meno, di cessare la somministrazione non appena si accerti la presenza di una gravidanza. Nella nostra paziente il trattamento fu sospeso immediatamente all'inizio della seconda gravidanza.

Circa gli effetti della gravidanza sull'adenoma ipofisario va sottolineata la comparsa di crisi cefalgiche a tipo emicranico presenti durante il decorso delle due gravidanze, dopo alcuni giorni dalla sospensione del trattamento con CB 154. Tale sintomo viene riportato da altri AA.⁽¹⁹⁾ che attribuiscono la cefalea ad alti livelli di estrogeni presenti in gravidanza.

Varga L. e Coll.⁽¹⁸⁾ giustificano la cefalea e la sintomatologia neurovegetativa con l'iperplasia delle cellule cromofobe dell'adenoma ipofisario, legata all'incremento del flusso di ormoni di origine placentare. Peraltro nel caso da noi descritto, l'esame radiologico del cranio e del campo visivo non mostrarono segni di ulteriore espansione dell'adenoma nel corso delle due gravidanze. Questo grave sintomo persistente non viene riferito da altri AA.^(12, 6) che riferiscono casi di gravidanza in pazienti con amenorrea e galattorrea trattate con CB 154, non portatrici tuttavia di adenoma ipofisario. Le crisi di emicrania, nella nostra paziente, scomparivano solo dopo somministrazione di ergotamina tartrato 2 mg (Caffergot PB supposte) ogni 24-48 h. Tale terapia fu iniziata al quarto mese della seconda gravidanza quando la cefalea risultò insopportabile.

Per quanto riguarda l'insorgenza della insufficienza feto-placentare, confermata dall'esame istologico della placenta (400 gr) che mostrava ammassi cellulari sinciziali con proliferazione delle cellule di Langhans, infarti e cospicui depositi di materiale fibrinoide, essa è presumibilmente riconducibile alla continua somministrazione di ergotamina, i cui effetti furono solo parzialmente bilanciati dalla somministrazione di tocolitici e progestativi.

CONCLUSIONI

Anche in base alla nostra esperienza si è accertata l'utilità della somministrazione di CB 154 non solo per l'induzione della gravidanza, ma anche per la riduzione cospicua della sintomatologia clinica (crisi

cefalgiche, disturbi visivi) nelle pazienti portatrici di adenoma ipofisario prolattino-secernente. Tuttavia l'incertezza che vi è ancora da parte della maggioranza degli AA. per la possibile embriotossicità e teratogenicità di tale farmaco, ne limita fino a tutt'oggi l'uso indiscriminato.

Per questo riteniamo consigliabile in ogni caso la terapia chirurgica o radiante prima di un'eventuale gravidanza e nei casi non risolti chirurgicamente, riteniamo opportuno eseguire un monitoraggio accurato durante tutto l'arco gestazionale data la frequenza di parto prematuro e morte fetale.

RIASSUNTO

Abbiamo riportato un caso di gravidanza in paziente portatrice di adenoma ipofisario prolattino-secernente, già sottoposta a trattamento con 2-alfa-Bromo-Ergocriptina (CB 154) durante la prima gestazione che esitò sfavorevolmente nel corso del 6° mese con morte intrauterina del feto. Nella seconda gestazione si manifestò alla 28ª settimana un'insufficienza feto-placentare presumibilmente a seguito della somministrazione di ergotamina, allo scopo di attenuare le crisi cefaliche insorte dopo la sospensione di CB 154. La gravidanza esitò alla 37ª S.G. con taglio cesareo e nascita di feto vivo e vitale di gr 2180.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Brown J.B., Pepperel R.J., McBain J.C., Winstone S.M., Margery A. Smith: *Brit. J. Obst. Gyn.*, 84, 898, 1977.
- 2) Corbey R.S., Lequin R.L., Roland R.: *Proceedings of the Serono Symposia*, vol. II, Accademic Press, London, 71 (1977).
- 3) Espersen T., Ditzel J.: *Lancet*, 1, 985, 1977.
- 4) Fluckiger E., Wagner H.R.: *Experimentia*, 24, 1130, 1969.
- 5) Griffith R.W., Turckaij I., Braun P.: *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, 5, 227, 1978.
- 6) Jaszmann L., Sternthel V.: *Geburt. Frauenh.*, 34, 59, 1974.
- 7) Katsuyaschi Seki, Mitsunari Seki: *J. Clin. Endocr. Metab.*, 38, 508, 1974.
- 8) Hack M., Brish B., Seer D.M.: *J. Am. Med. Ass.*, 211, 791, 1970.
- 9) Modena G., Portioli I.: *Lancet*, 1, 558, 1977.
- 10) Netter A., Lambert Netter A., Gorins A.: *Gynécologie*, 25, 2, 1975.
- 11) Perry-Keene D.A., Warne G.L., Martin F.I.R.: *Med. J. Australia*, 2, 602, 1976.
- 12) Rolland R., Schellekens L.A., Leoquin R.M.: *Clin. Endocrinol.*, 3, 375, 1974.
- 13) Thomas C.M.G., Corbey R.S., Rolland R.: *Acta Endocrinol.*, 86, 405, 1977.
- 14) Thorner M.O., Bresser G.M., Jones A., Dacie J., Jones A.E.: *Brit. Med. J.*, 4, 694, 1975.
- 15) Toshihiro Aono M.D., Takenori Shioji M.D.: *Fertil. Steril.*, 27, 3, 1976.
- 16) Van Dalen J.T.W., Greve E.L.: *Brit. J. Ophthalmol.*, 61, 729, 1977.
- 17) Varga L., Wenner R., Del Polo E.: *Am. J. Obst. Gyn.*, 117, 1, 1973.
- 18) Varga R., Wenner R.: *Geburt. Frauenh.*, 53, 288, 1973.
- 19) Wolf L.M., Houdent J.P., Peugeot H., Courtois, Peillon F.: *Annal. Endocrinol.*, 36, 107, 1975.