

Terapie ormonali sostitutive nella gestante ipopituitarica

Valeria Cambria, Chiara Bona, Valentina Gasco

SCDU Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino, Torino, Italia

Corrispondenza

Valentina Gasco

SCDU Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo

Dipartimento di Scienze Mediche

Città della Salute e della Scienza di Torino

c.so Dogliotti 14

10126 Torino

Tel 011.6334317

Fax 011.6647421

mail valentina.gasco@unito.it

Introduzione

Gli ormoni ipofisari sono essenziali per la fertilità e la gravidanza. Anche in presenza di un asse gonadico intatto, il deficit dei restanti assi ipofisari può influenzare la fertilità avendo un effetto diretto sulla funzione dell'ovaio [1] e correlando con una ridotta fertilità. Lo sviluppo di tecniche di riproduzione assistita ha incrementato la probabilità di gravidanza nelle donne ipopituitariche (47-76%) [1] con un tasso di natalità del 42% [2].

La gravidanza fisiologica si accompagna a variazioni ormonali indotte in massima parte dalla placenta, organo endocrino transitorio in grado di determinare variazioni morfo-funzionali nell'ipofisi materna [1] (Fig 1). Nella donna ipopituitarica la risposta adattativa dell'ipofisi non è sempre adeguata e ciò ha reso necessario affrontare il problema della terapia sostitutiva per assicurare i migliori esiti materno-fetali.

Ipocorticosurrenalismo secondario

La terapia sostitutiva surrenalica, imprescindibile per la sopravvivenza, deve proseguire in gravidanza, cercando un equilibrio tra le esigenze ormonali materne e la sicurezza del feto. L'idrocortisone (HC) è l'unica molecola raccomandata in gravidanza poiché non attraversa la barriera placentare [1,3].

Il regime di HC in gravidanza deve essere personalizzato e la dose va modulata monitorando segni e sintomi di *under- o overtreatment* [1].

Pur non esistendo un protocollo definito sulle variazioni posologiche di HC a trimestre, se ne stima un aumento del 20-40% almeno nel terzo [3]. Travaglio, parto ed eventuale taglio cesareo (TC) sono considerati stress che richiedono un aumento della dose di HC [1,3] (Tab 1).

Ipotiroidismo secondario

Gli ormoni tiroidei sono indispensabili per il fisiologico sviluppo neuro-cognitivo del feto e il benessere della madre. In gravidanza il fabbisogno ormonale tiroideo è incrementato e nella donna ipotiroidea questo si traduce nella necessità di un incremento posologico della terapia sostitutiva. Contrariamente a quanto osservato nel deficit primario, in quello secondario non si assiste ad un aumento standard della posologia di L-tiroxina in quanto la paziente ipopituitarica può rispondere, almeno in parte, alla stimolazione della gonadotropina corionica placentare [1], strutturalmente simile al TSH e pertanto in grado di stimolare la produzione di T3 e T4 da parte di una tiroide sana (Fig 1).

Resta comunque importante monitorare la FT4 ogni 4-6 settimane e mantenerne i livelli nel quartile superiore della norma (Tab 1).

Deficit di GH (GHD)

La terapia sostitutiva con GH nella donna con GHD in cerca di fertilità è una pratica clinica standard, mentre il suo proseguimento in corso di gravidanza è ancora controverso.

In condizioni fisiologiche la produzione di GH materno viene progressivamente soppressa per l'aumento, a partire dalla 20^a settimana, del GH placentare (Fig 1). Il feto non dovrebbe pertanto risentire degli effetti del GHD, almeno nella seconda metà della gravidanza [2,3] e, in quest'ottica, la terapia con GH potrebbe essere proseguita, almeno nel primo trimestre, per poi essere sospesa a partire dal secondo. [1]. Sono comunque segnalati casi in cui la terapia è stata proseguita oltre il primo trimestre, utilizzando regimi che simulano la fisiologia del GH ipofisario in gravidanza: riduzione della dose nel secondo trimestre e sospensione all'inizio del terzo. Con queste modalità è stato riportato che la terapia con GH è sicura, priva di eventi avversi di rilievo e complicanze ostetriche [2]. Tuttavia, gli studi a disposizione non permettono di avere dati conclusivi sulla sicurezza e l'efficacia nella gestante e nel feto [1,3]. Ad oggi, pertanto, la terapia con GH non è approvata in gravidanza [1,2] (Tab 1).

Ipogonadismo ipogonadotropo

Nella gravida ipopituitaria non è indicata terapia sostitutiva estro-progestinica [1] poiché la produzione è garantita da corpo luteo e placenta (Fig 1).

Diabete insipido (DI)

L'omeostasi idrica si modifica in gravidanza: si riducono la sodiemia, l'osmolalità plasmatica e la soglia osmolare per la secrezione di vasopressina (AVP), aumentano l'acqua corporea totale, la volemia, la clearance di AVP ad opera delle vasopressinasi placentari. Queste condizioni possono slantizzare forme parziali di DI o aumentare il fabbisogno di desmopressina (DDAVP) [1,3], sebbene la DDAVP, diversamente dall'AVP, non sia metabolizzata dalle vasopressinasi placentari.

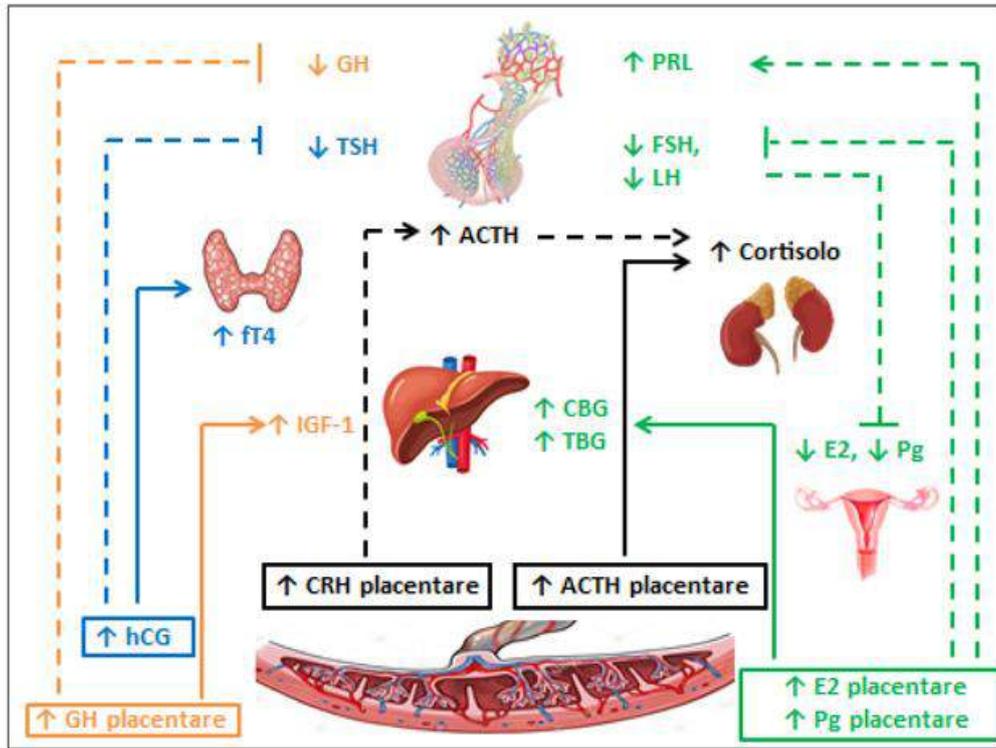
La DDAVP è sicura in gravidanza; si segnala un minimo rischio di aumentata contrattilità uterina dovuta alla struttura ossitocina (OXT)-simile del DDAVP, effetto correlato maggiormente alla somministrazione ev [2].

In corso di gravidanza la necessità di eventuali aggiustamenti posologici va valutata clinicamente e biochimicamente [1] (Tab 1).

Prolattina e OXT

La letteratura è scarsa sul ruolo di prolattina (PRL) e OXT nella gravida ipopituitaria. La produzione di lattogeno placentare, a partire già dallo stadio di sinciotrofoblasto, sovrappone all'eventuale mancato incremento della PRL.

In una serie di casi di donne ipopituitariche, la mancata somministrazione di OXT non ha modificato l'avvio del travaglio e la prima fase del parto [4].



CBG= proteina legante il cortisolo, TBG= proteina legante la tiroxina.

Legenda della Figura

Figura 1. Variazioni ormonali degli assi ipotalamo-ipofisari in gravidanza. Gli ormoni placentari (*nei rettangoli*) sono in grado di influenzare positivamente (freccia) o negativamente (tratto) la produzione ormonale e la sintesi epatica in una gravida sana. L'hCG (*azzurro*) agisce sull'asse tiroideo, il CRH e l'ACTH placentare (*nero*) sulla funzionalità corticosteroidica, il GH placentare (*arancione*) sull'attività somatotropa, gli steroidi sessuali placentari (*verde*) sull'asse gonadotropo, sulla produzione di prolattina e la sintesi di proteine di trasporto ormonale.

Alcune di queste fisiologiche variazioni vengono meno nella gravida ipopituitarica (*linee tratteggiate*).

Tabella 1. Terapia sostitutiva dei deficit ipofisari e relativo monitoraggio in gravidanza.

Deficit ipofisario	Terapia in gravidanza	Principio attivo	Modifica posologia	Parametri riferimento	Note
Ipocorticosurrenalismo	Sì	HC	12-15 mg/m ² /die + ↑ 20-40% al III trimestre	sintomi, peso, PAO	HC unica molecola raccomandata in gravidanza poiché non passa la barriera placentare per azione dell'11βHSD2 Stress dose nel travaglio/parto: 50 mg ev di HC nella seconda parte del travaglio/parto e, in caso di TC, 50-100 mg ev in fase perioperatoria e ogni 6-8 ore nel post-operatorio
Ipotiroidismo	Sì	L-T4	Incremento non standardizzato	FT4 ogni 4-6 settimane	Riduzione a posologia pregravidica dopo il parto
Deficit di GH	No	NA	NA	NA	Casi di utilizzo della terapia con GH nel I trimestre di gestazione; sospensione al II-III trimestre
Diabete insipido	Sì	DDAVP	Incremento non standardizzato	sintomi, Na, pOsm	Possibile aumento contrattilità uterina
Ipogonadismo	No	NA	NA	NA	/

HC= idrocortisone, L-T4= levo-tiroxina, DDAVP= desmopressina, PAO= pressione arteriosa omerale, FT4= tiroxina libera, Na= sodiemia, pOsm= osmolarità plasmatica, 11βHSD2= 11β-idrossisteroide deidrogenasi 2, TC= taglio cesareo, NA= non applicabile, ev= endovena,

Conflitti di interesse. Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana

Studi sugli animali. Gli autori non hanno eseguito studi sugli animali

Lecture Consigliate

1. Vila G, Flaseriu M (2020) Fertility and Pregnancy in Women With Hypopituitarism: A Systematic Literature Review. *J Clin Endocrinol Metab* 105(3): 1-13.
2. Karaca Z, Kelestimur F (2011) Pregnancy and other pituitary disorders (including GH deficiency). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 25: 897-910.
3. Flaseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, Samuels MH (2016) Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 101(11): 3888-3921.
4. Shinar S, Many A, Maslovitz S (2016) Questioning the role of pituitary oxytocin in parturition: spontaneous onset of labor in women with panhypopituitarism - a case series. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 197: 83-85.