

## Prof, sono guarita dal prolattinoma? sospendiamo la cabergolina?

Giovanna, 36 anni, precedentemente seguita in un'altra città, si presenta all'ambulatorio di endocrinologia, per essere presa in carico.

Nulla di rilevante in anamnesi familiare, fisiologica e patologica remota. Una gravidanza felicemente condotta a termine all'età di 25 anni.

Riferisce che un anno prima, dopo un periodo di irregolarità mestruali con comparsa di galattorrea le era stata fatta una diagnosi prolattinoma. Gli esami ormonali eseguiti allora mostravano in effetti in un primo prelievo random una concentrazione di PRL = 84 ng/ml (vn 5-25) ed in un secondo prelievo eseguito dopo 30 min di ago a dimora una PRL di 80 ng/ml con assenza di macroprolattinemia (recupero del 90% dopo precipitazione con PEG), normale funzione renale ed epatica, normali concentrazioni di freeT4, TSH ed IGF-1 per l'età. Alla RMN con mdc della sella turcica veniva segnalata una lesione di 8 mm di diametro massimo leggermente iperintensa in T2, compatibile con microadenoma, Knosp 0. Giovanna iniziava quindi terapia con cabergolina (CBG) alla dose iniziale di mezza compressa da 0.5 (0.25 mg) alla settimana, con aumento progressivo fino a 2 compresse (1 mg) settimana, necessario per arrivare a normalizzazione della PRL e della ciclicità mestruale. Una RMN effettuata a distanza di 6 mesi dall'inizio della terapia mostrava un quadro di lieve riduzione del microadenoma con un diametro massimo di 6.5 mm.

Attualmente Giovanna assume con regolarità cabergolina alla dose di 1 mg/settimana (0.5 mgx2). I cicli sono regolari con concentrazioni di progesterone in fase luteale (12 ng/ml) che testimoniano avvenuta ovulazione e valori di prolattina nella norma (6 ng/ml). Nulla di particolare all'esame obiettivo (BMI 23, waist 73 cm), con parametri vitali tutti nella norma. Non manifesta al momento intenzione di avviare una gravidanza. Non assume altre terapie oltre alla Cabergolina. Non ha avvertito alcun effetto collaterale ed è pienamente soddisfatta della terapia; tuttavia, pone il quesito sulla eventuale sospensione della cabergolina.

### Come si pensa sia corretto procedere?

- 1) *È possibile sospendere la terapia dopaminergica con buone probabilità di mantenere i risultati ottenuti*
- 2) *È consigliabile avviare la paziente al neurochirurgo per procedere a adenomectomia transsfenoidale per risoluzione definitiva del problema*
- 3) *È consigliabile raddoppiare la terapia con dopaminergico al fine di ottenere uno shrinkage dell'adenoma > 50%*
- 4) *È consigliabile continuare così per almeno un altro anno prima di effettuare nuovo imaging e controllo di PRL, sulla base dei quali decidere se è indicata una progressiva riduzione della dose settimanale di CBG*

La risposta esatta è la n4

È consigliabile continuare così per almeno un altro anno prima di effettuare nuovo imaging e controllo di PRL, sulla base dei quali decidere se è indicata una progressiva riduzione della dose settimanale di CBG

### Perché:

La sospensione della terapia dopaminergica in pazienti (donne) affette da adenoma ipofisario prolattino-secernte (microadenoma, in questo caso), dopo aver ottenuto il risultato sperato (normalizzazione dei valori di prolattina e della funzione gonadica, diminuzione volumetrica dell'adenoma) è ancora oggetto di discussione.

Recentemente sono stati pubblicati due eccellenti lavori di revisione che, fra gli altri, affrontano anche questo importante aspetto (1,2).

In linea generale si può affermare che la persistenza di normoprolattinemia (assenza di recidiva, remissione) mesi dopo la sospensione del farmaco dopaminergico (ed in particolare della cabergolina) è inferiore al 40 %. La sospensione dovrebbe peraltro essere attuata non in maniera brusca, ma tramite progressive riduzioni del dosaggio settimanale del farmaco (“*tapering*”).

Fattori predittivi favorevoli (3) sembrano essere: durata del trattamento superiore a due anni, raggiungimento di normalizzazione dei valori di prolattina, mantenimento del risultato ottenuto con un minimo dosaggio, comunque uguale o inferiore a 0.5 mg/settimana, marcata riduzione (superiore al 50%) delle dimensioni dell’adenoma.

Alla luce di quanto riassunto, certamente la risposta numero 1 è sbagliata: quasi sicuramente la sospensione brusca del farmaco comporterebbe un immediato *rebound* (trattamento troppo breve, riduzione dell’adenoma solo del 20%, dosaggio di CBG necessario per mantenere normoPRL di 1 mg/settimana)

Per quanto riguarda l’invio alla chirurgia (risposta 2) se è vero che l’approccio neurochirurgico di un microadenoma senza invasione del seno cavernoso (Knosp 0) in mani esperte permette di ottenere una normalizzazione dei valori di prolattina nell’ 80-85% dei pazienti, ma con un rischio di recidiva che si attesta attorno al 20%, questa scelta, pur possibile e attualmente contemplata dalle linee guida (5,6), non appare essere quella più indicata in una paziente di 36 anni che ha risolto il suo problema normalizzando la ciclicità mestruale con basse dosi di dopaminergico, in assenza di effetti collaterali.

Per quanto riguarda la risposta 3, con un dosaggio di CBG sicuramente non massimale (molto < ai 4 mg/settimana massimali della LG italiana) e quindi incrementabile, la paziente ha raggiunto la completa normalizzazione della PRL ma uno shrinkage di solo il 20% circa del diametro massimo dell’adenoma. Purtroppo, non abbiamo i 3 diametri che ci permetterebbero una più precisa valutazione del volume, ma stando alla Consensus della Pituitary Society si definisce resistente un PRLoma che non raggiunga una riduzione del diametro massimo di almeno il 30% dopo almeno 6 mesi di CBG a 2 mg/settimana (5). Tuttavia va considerato che la RMN in nostro possesso è stata effettuata un po’ precocemente - trattandosi di micro e non di macroadenoma - a soli 6 mesi dall’inizio della terapia, probabilmente a non più di 2-3 dal raggiungimento della dose di 1 mg/settimana e della nomoPRLemia e, se è vero che nella maggior parte dei casi la riduzione volumetrica con la terapia dopaminergica si verifica nei primi tre mesi, è anche vero che questa può avvenire molto più lentamente in 12 -24 mesi ed è progressiva, proseguendo nell’arco di anni di trattamento (4, 5). Inoltre, non tutti i pazienti resistenti richiedono una modificazione della terapia, la nostra paziente è portatrice di un microadenoma intrasellare senza nessun rischio di crescita e di compressione chiasmatica per cui non abbiamo nessuna necessità clinica di ottenere un rapido ed importante shrinkage (5) (risposta 3 errata.)

La risposta 4 descrive l’opzione più adeguata: proseguire con la terapia in atto per ALMENO complessivi 24 mesi e rivalutare le dimensioni dell’adenoma ed i livelli di PRL. Il grado di shrinkage a questo punto raggiunto, assieme al monitoraggio della PRL in corso di successiva progressiva riduzione della dose di CBG - ricordando che la terapia con DA non va sospesa se i valori di PRL riaumentano dopo diminuzione della dose (5) -, ci guideranno nella scelta se sia opportuno o meno sospendere la terapia con CBG.

In conclusion:

*“Altogether, these findings guided the advice that, after therapy with DA for at least 2 years, a trial of progressive DA dose-lowering and discontinuation can be started if PRL levels are normal and the tumor volume is evidently shrunk” (1,5)*

## Bibliografia di riferimento

1. Auriemma RS, Pirchio R, Pivonello C. et al. Approach to the Patient with Prolactinoma the Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 108, 2400–2423, 2023
2. Cozzi R, Auriemma RS, De Menis E et al Italian Guidelines for the Management of Prolactinomas Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets, 23, 1459-1479, 2023
3. Souteiro P, Belo S, Carvalho D. Dopamine agonists in prolactinomas: when to withdraw? Pituitary 23:38-44, 2020
4. Bevan JS, Webster J, Burke CW, Scanlon MF Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage Endocr Rev, 13:220-40, 1992
5. Petersenn S, Fleseriu M, Casanueva FF et al . Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a Pituitary Society international Consensus Statement. Nat Rev Endocrinol, 19(12):722-740, 2023
6. Sistema Nazionale Linee Guida dell'ISS: Terapia dei prolattinomi. LG prodotta da AME in collaborazione con SIE ed altre Società Scientifiche, Roma 14 novembre 2022

### Autori

Prof Maurizio Gasperi

Cattedra di endocrinologia Università del Molise

[maugasperi@gmail.com](mailto:maugasperi@gmail.com)