

Il paziente con storia clinica di patologia tumorale ipotalamo-ipofisaria Gestione del trattamento sostitutivo con rhGH in caso di presenza di residuo tumorale

Emanuele Varaldo, Daniela Cuboni, Michela Sibilla, Valentina Gasco

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

Autore corrispondente: Valentina Gasco 348 9289420

*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

E' noto che il GH e l'IGF-I svolgono un ruolo fondamentale nella regolazione della proliferazione e senescenza cellulare [1]. Per questo, la terapia con rhGH è ad oggi controindicata in caso di neoplasia maligna attiva e l'indicazione al trattamento deve essere attentamente valutata in presenza di forte familiarità per neoplasia [2-5], soprattutto per quanto riguarda tumori in cui è stata osservata in vitro l'attivazione di vie di segnale GH dipendenti, tra cui prostata, mammella, fegato, tiroide, colon. [6]

Tra le cause principali di deficit di GH (GHD) nell'adulto riveste un ruolo primario la patologia tumorale sellare ed il suo trattamento. Appare quindi chiaro quanto sia importante definire una strategia che ottimizzi i rischi e benefici in caso di GHD in paziente con residuo tumorale.

Razionale del trattamento con rhGH nel GHD dell'adulto.

Il GHD dell'adulto rappresenta ancora oggi una sfida per l'endocrinologo clinico e la realizzazione della terapia sostitutiva con rhGH nella pratica quotidiana presenta ancora numerose difficoltà e incertezze. Il quadro clinico del GHD nel soggetto adulto mostra un'analogia fortissima con la sindrome metabolica, caratterizzandosi per un aumento dei fattori di rischio cardiovascolare ed una chiara alterazione della composizione corporea con aumento della massa grassa, riduzione della massa magra e conseguente ridotta performance fisica. Anche la qualità di vita è nel complesso compromessa [2-5].

È stato ipotizzato che un appropriato trattamento sostitutivo giovi al paziente in termini di normalizzazione delle alterazioni sopra descritte e, sebbene ad oggi non vi siano chiare evidenze in letteratura a riguardo, è atteso che la terapia con rhGH possa anche ridurre l'aumentata mortalità da cause cardiovascolari osservata nei pazienti ipopituitarici [2-5].

Il trattamento sostitutivo richiede dosi minime di rhGH da definirsi sul piano individuale e, in accordo con le linee guida, è consigliabile iniziare il trattamento con dosi di rhGH di 0.1-0.5 mg/giorno [2-5]. Successivamente la terapia deve essere titolata (*titration model*) ricercando la dose sostitutiva che permetta di determinare la remissione di sintomi e segni clinici [2-5] a fronte di livelli di IGF-I nei limiti di norma per età (valori ottimali compresi tra 25° e 75° centile) al fine di ridurre al minimo il rischio di effetti collaterali.

Gestione del trattamento sostitutivo con rhGH in caso di presenza di residuo tumorale.

Il rischio di recidiva o espansione della lesione tumorale della regione ipotalamo-ipofisaria durante terapia a lungo termine con rhGH è una delle principali preoccupazioni dei clinici. I dati relativi alla sicurezza del trattamento sostitutivo in questi pazienti provengono da studi osservazionali caso-controllo in cui non si sono evidenziate differenze statisticamente significative in termini di progressione di malattia tra pazienti in trattamento sostitutivo e pazienti non sottoposti a terapia con rhGH, indipendentemente dalla pregressa esecuzione di un trattamento radioterapico [6].

Tuttavia, la generalizzazione di tali osservazioni è limitata da alcune problematiche metodologiche. In primo luogo, la breve durata del follow-up potrebbe aver determinato una sottostima del rischio di espansione o recidiva tumorale, considerando l'andamento indolente che queste lesioni frequentemente presentano. Inoltre, a causa della natura osservazionale di questi studi, non è possibile escludere un bias di selezione, con una propensione ad iniziare la terapia con rhGH nei pazienti con tumori giudicati clinicamente meno aggressivi.

Nonostante questi limiti, le linee guida stabiliscono chiaramente che la presenza di residuo di neoplasia ipofisaria stabile nel tempo, in particolare se questa presentava all'esame istologico indici di proliferazione sotto la soglia di rischio, non costituisce una controindicazione al trattamento sostitutivo con rhGH. Tuttavia, si raccomanda un follow-up a lungo termine con esami appropriati di *imaging* della regione ipofisaria a intervalli inizialmente semestrali e successivamente annuali [2-5]. A tal proposito, si riporta la tempistica di follow-up mediante RMN ipotalamo-ipofisi attualmente applicata c/o la Divisione di Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, in funzione della presenza o meno di residuo tumorale postoperatorio (Tabella 1); lo schema è passibile di modifiche personalizzate sulla base dell'evoluitività della lesione e delle caratteristiche cliniche ed anatomopatologiche.

Conclusioni

Il GHD nell'adulto è un'entità clinica ben conosciuta e caratterizzata, associata ad anomalie metaboliche, fisiche e psicosociali, per la maggior parte migliorabili mediante terapia sostitutiva con rhGH. La presenza di residuo tumorale dell'area ipotalamo-ipofisaria non costituisce di per sé controindicazione all'inizio della terapia con rhGH, ma è sempre necessaria una sorveglianza data la lenta crescita di tali lesioni; è quindi raccomandato un attento e periodico follow-up con esami appropriati di *imaging* della regione ipofisaria, che tuttavia non necessitano di una maggior frequenza rispetto alla normale pratica clinica.

Tabella 1 Frequenza di esecuzione di imaging ipofisario per follow-up di pazienti con storia di patologia tumorale ipotalamo-ipofisaria affetti da GHD ed in terapia con rhGH in funzione della presenza o meno di residuo tumorale.

	1-5 anni di follow-up	5-10 anni di follow-up	10-20 anni di follow-up	> 20 anni di follow-up
Assenza di residuo tumorale	annuale	2 anni	5 anni	5-10 anni
Presenza di residuo tumorale	annuale	annuale	2-5 anni	5 anni

Conflitto 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 di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali

Competing Interests The authors declares no competing interests.

Bibliografia

1. Chesnokova V, Melmed S (2021) GH and Senescence: A New Understanding of Adult GH Action. *J Endocr Soc* 6: bvab177. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab177>
2. Ho KK, GH Deficiency Consensus Workshop Participants (2007) Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol* 157(6):695-700.
3. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, et al Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 96(6):1587-1609.
4. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, et al (2016) Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 101(11): 3888-3921.
5. Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S, et al (2019) American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for management of Growth Hormone deficiency in adults and patients transitioning from pediatric to adult care. *Endocr Pract* 25(11):1191-1232.
6. Boguszewski MCS, Boguszewski CL, Chemaililly W, et al (2022) Safety of growth hormone replacement in survivors of cancer and intracranial and pituitary tumours: a consensus statement. *Eur J Endocrinol* 186(6): P35–P52.