



Terapia estroprogestinica per il trattamento dell'acromegalia femminile: una case series

G. Grifoni¹, V. Favero^{1,2}, R. Cozzi², I. Chiodini^{1,2}

1 - Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia;

2 - SC di Endocrinologia, Azienda Socio Sanitaria Territoriale (ASST) Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano, Italia.

Introduzione e background

La terapia farmacologica nell'acromegalia è fondamentale nei casi di malattia persistente dopo un intervento non risolutivo o quando la chirurgia non è possibile. Il trattamento medico prevede l'uso di analoghi della somatostatina (SSA), dopaminoagonisti (DA) e pegvisomant. Fino al 40% dei pazienti non ottiene adeguato controllo biochimico. Allo stesso tempo, è noto che gli estrogeni (E) riducono la produzione epatica di IGF-1 e possano migliorare la sintomatologia acromegalia. In questo poster viene presentata una case series di quattro pazienti di sesso femminile in cui la **terapia estroprogestinica (EP)** si è associata a miglioramento del controllo ormonale.

Presentazione dei casi

CASO 1

Una paziente di 32 anni con macroPitNET invasivo GH-secrente veniva sottoposta ad asportazione parziale della lesione. Per persistenza di malattia, veniva iniziata terapia con DA e SSA di I generazione, quest'ultimo poi sostituito con SSA di II generazione per mancato controllo biochimico [Tabella 1 – Pre-EP]. Nonostante il miglioramento clinico, i valori di IGF-1 rimanevano patologici. Si optava per aggiungere EP, con successiva normalizzazione biochimica, mentre i livelli di GH non subivano variazioni di rilievo [Tabella 1 – in EP].

	Pre-EP (SSA I gen + DA)	Pre-EP (SSA II gen + DA)	In EP
IGF-1 (ng/ml)	958 (x3.85 ULN)	561 (x1.93 ULN)	79 (x0.28 ULN)
GH (ng/ml)	75	2.96 - 2.93	1.59

Tabella 1: andamento di IGF-1 e GH con diverse combinazioni di terapie mediche

CASO 2

Una donna di 41 anni recava in visita endocrinologica esami ematici indicativi per acromegalia [Tabella 2 - Diagnosi]. In attesa dell'intervento chirurgico, veniva impostata terapia con SSA di I generazione in associazione a DA, per concomitante lieve rialzo di prolattina (PRL); dopo breve tempo, la paziente andava incontro ad apoplessia ipofisaria, con riduzione dei valori ormonali e del volume della lesione: veniva dunque annullato l'intervento. Seguivano periodici esami ematochimici, fino a nuovo rialzo di IGF-1 [Tabella 2 – progressione post-apoplessia]. Dato il mancato controllo di malattia, si optava per implementare la terapia con EP: ai successivi esami, l'IGF-1 si normalizzava con contestuale atteso lieve rialzo di GH, in assenza di clinica [Tabella 2 – in EP].

	Diagnosi	Progressione post-apoplessia	In EP
IGF-1 (ng/ml)	687.3 (x2.57 ULN)	153.3 (x0.62 ULN); 566 – (x2.2 ULN)	234 (x0.91 ULN)
GH (ng/ml)	18.9	1.74 – 2.1	2.95
PRL (ng/ml)	34.8 (<23.3)	20.7 (<23.3)	20.0 (<23.3)

Tabella 2: variazioni di IGF-1, GH e PRL a seguito dell'episodio di apoplessia e dell'introduzione di EP

CASO 3

A seguito di diagnosi di acromegalia all'età di 26 anni e di exeresi radicale di macroPitNET GH+, una paziente giungeva in visita di controllo esibendo una risonanza magnetica sellare negativa per residui, ma esami ormonali che dimostravano una non completa normalizzazione dell'asse somatotropo [Tabella 3 – post-operatorio].

In considerazione della necessità di contraccezione espressa dalla paziente, veniva impostata terapia EP, ottenendo riduzione di IGF-1 fino a valori pressoché normali e contestuale aumento di GH [Tabella 3 – in EP]. Successivamente, la terapia EP è stata sospesa per sopraggiunto desiderio di gravidanza: si registrava immediato incremento di IGF-1 e contemporanea discesa di GH ai livelli post-operatori [Tabella 3 – sospensione EP].

	Post-operatorio	In EP	Sospensione EP
IGF-1 (ng/ml)	559 (x1.7 ULN)	282 (x1.0 ULN)	334.5 (x1.25 ULN)
GH (ng/ml)	4.9	8.58	4.8

Tabella 3: esempio di riduzione di IGF-1 e aumento di GH in ambito di periodo transitorio con terapia estroprogestinica a scopo anticoncezionale

CASO 4

Una paziente di 47 anni con gigantismo - operata e irradiata in età pediatrica -, per residua ipersecrezione di GH veniva trattata dapprima con DA e SSA, poi con pegvisomant a dosaggio incrementale, fino a raggiungimento del controllo biochimico.

Per ipogonadismo iatrogeno, ha sempre assunto EP. Gli esami ematochimici svolti nel tempo mostravano sensibili differenze nei livelli di IGF-1 dosate in corso di EP e durante le fasi di sospensione [Tabella 4].

	In EP	Off EP
IGF-1 (ng/ml)	153 (x0.61 ULN)	355 (x1.4 ULN)
GH (ng/ml)	8.58	4.8

Tabella 4: variazione di GH e IGF-1 in base all'assunzione o sospensione di EP nel tempo

Discussione

Gli EP mostrano un ruolo coadiuvante nella terapia delle pazienti acromegaliche in premenopausa per l'effetto inibitorio degli estrogeni (E) sulla sintesi epatica di IGF-1, in particolare con formulazioni orali per effetto di primo passaggio, intervenendo nel pathway intracellulare di sintesi della stessa IGF-1.

Tale meccanismo può determinare un aumento riflesso di GH; inoltre, gli stessi E presentano a livello ipotalamo-ipofisario un'azione secretagoga sul GH.

La terapia EP può rappresentare una valida aggiunta nella terapia per l'acromegalia in donne adulte fertili, soprattutto in caso di risposta subottimale alle prime linee e in contesti clinici che già ne prevedano l'impiego.

Take Home Messages

- Gli EP orali riducono la produzione epatica di IGF1.
- Gli EP possono rappresentare un'ulteriore opportunità terapeutica nelle pazienti acromegaliche in premenopausa.

Bibliografia

- «Role of Estrogen and Estrogen Receptor in GH-Secreting Adenomas.» Voltan G et al. 2023
- «Estroprogestinic pill normalizes IGF-I levels in acromegalic women.» Cozzi R et al. 2003