

Uso della semaglutide nell’obesità ipotalamica: un caso clinico

L. Lener ¹, M. Cicia ¹, C. La Sorella ¹, R. M. Paragliola ², A. Pontecorvi ¹, P. Locantore ¹

- ¹. Unità di Endocrinologia, Università Cattolica del Sacro Cuore-Fondazione Policlinico "A. Gemelli" IRCCS
- ². Unicamillus, Saint Camillus International University of Medical Sciences

Introduzione

L’obesità ipotalamica (HO) è una forma di obesità secondaria ad alterazioni del metabolismo energetico regolato a livello ipotalamico. Alterazioni strutturali ipotalamiche compromettono l’equilibrio, causando iperfagia, ridotto dispendio energetico e incremento ponderale, con gravità variabile a seconda della sede della lesione. L’HO può essere congenita, dovuta a mutazioni genetiche, o acquisita, dovuta a danni a livello ipotalamico; in questo ultimo caso, eventuali deficit ormonali possono contribuire in modo indipendente all’incremento ponderale, se non adeguatamente corretti. I craniofaringiomi (1.2-4% delle neoplasie cerebrali) sono tumori istologicamente benigni localizzati nella regione sellare o parasellare e originano da malformazioni cistiche di origine embrionale. Il craniofaringioma è attualmente la causa più comune di HO, per coinvolgimento diretto delle strutture da parte della neoplasia o a seguito della chirurgia (fino al 50% dei pazienti). Al momento non esistono trattamenti specifici per l’HO.

Caso clinico

Donna di 42 anni sottoposta a resezione di craniofaringioma nel 2015 e di successiva recidiva nel 2023. Agli esami preoperatori del 2023, la funzione ipofisaria era nella norma. A seguito del secondo intervento (2023) la paziente sviluppava ipovisione monolaterale e panipopituitarismo . Iniziava pertanto terapia sostitutiva con idrocortisone, levotiroxina, tibolone,

DATA	PESO (Kg)	INCREMENTO RISPETTO AL T0 (Kg)	INCREMENTO RISPETTO AL T0 (%)	BMI (Kg/m²)
MARZO 2023 (IC)	50	0	0	20.55
SETTEMBRE 2023	70	20	40	28.76
GENNAIO 2024	75	25	50	30.81
SETTEMBRE 2024	84	34	68	34.51
MAGGIO 2025	72	22	44	29.59
OTTOBRE 2025	66	16	32	27.12

cabergolina e desmopressina al bisogno. Si posizionava inoltre derivazione ventricolo-peritoneale. Alla risonanza magnetica di gennaio 2024 si evidenziava persistenza di minimo residuo che veniva trattato con radioterapia (50 Gy). Dal secondo intervento, la paziente sviluppava iperfagia non controllabile con modifiche dello stile di vita, con progressivo rapido incremento ponderale (vedi immagine). Per tale motivo a settembre 2024 la paziente iniziava terapia con semaglutide da titolare fino a 2.4 mg/settimana. Attualmente, con 2.4 mg/settimana, la paziente riferisce riduzione dell’iperfagia, un calo ponderale di 18 kg non ancora a plateau e un miglioramento generale della qualità della vita.

Discussione

I pazienti con HO sviluppano quadri di obesità severa, maggiore disattenzione verso il cibo e ridotta sazietà, probabilmente a seguito di danni al sistema del rewarding [1]. Semaglutide è un agonista del recettore del GLP-1 (GLP1-RA). Questi farmaci inducono un importante calo ponderale tramite una doppia azione, periferica e centrale. Agendo sul tratto digerente, rallentano lo svuotamento gastrico e la secrezione acida; sul sistema nervoso centrale (SNC), agiscono sulle aree ipotalamiche di fame e sazietà, sulle aree cerebrali del circuito della ricompensa e a livello del tronco encefalo e del nervo vago. In particolare, semaglutide ha un’emivita settimanale che ne rafforza gli effetti sul SNC, dove penetra attraverso gli organi circumventricolari raggiungendo concentrazioni maggiori rispetto al peptide nativo. Ipotizzando che l’azione centrale possa almeno in parte contrastare i meccanismi dell’HO, la terapia con GLP1-RA è stata proposta in questi pazienti [2]. Nei casi di HO acquisita è tuttavia improbabile che i recettori ipotalamici del GLP-1 rimangano intatti. L’effetto osservato nei pazienti con HO potrebbe dipendere da una minima risposta residua ipotalamica, specialmente in presenza di dosaggi sovralfisiologici di GLP-1 RA, come avviene con semaglutide, o alle azioni sulle aree extra ipotalamiche del rewarding. La nostra paziente ha ottenuto un importante calo ponderale in corso di terapia con semaglutide (-21%) a dosaggio non ancora massimale, con miglioramento del quadro caratteristico dell’HO. Sono necessari trial mirati per studiare l’efficacia, il meccanismo specifico di azione e appropriati schemi terapeutici di semaglutide, e dei doppi e tripli agonisti in corso di sviluppo, nel trattamento dell’HO.

[1] M. Lee et Al, “Obesity mechanism after hypothalamic damage: Cohort analysis of neuroimaging, psychological, cognitive, and clinical phenotyping data,” *Front Endocrinol (Lausanne)*, vol. 14, Mar. 2023, doi: 10.3389/fendo.2023.1114409.

[2] M. Svendstrup et Al “Semaglutide treatment of hypothalamic obesity - a real-life data study,” *Pituitary*, vol. 27, no. 5, pp. 685–692, Oct. 2024, doi: 10.1007/s11102-024-01429-5.