

Il ruolo del polimorfismo del recettore del GH come fattore prognostico di frattura vertebrale negli acromegalici resistenti agli SSA di prima generazione e trattati con Pegvisomant o Pasireotide Lar

Flavia Costanza¹⁻², Sabrina Chiloiro¹⁻², Antonella Giampietro¹⁻², Flavia Angelini², Amato Infante³, Alfredo Pontecorvi¹⁻², Laura De Marinis¹⁻², Antonio Bianchi¹⁻²

¹UOS di Medicina Interna, Endocrinologia e Diabetologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche Addominali ed Endocrino Metaboliche, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

² Dipartimento di Medicina Traslazionale, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

³ UOS di Neuroradiologia Diagnostica, Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Radioterapia Oncologica ed Ematologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Corresponding author: flavia.costanza.fc@gmail.com

Introduzione e scopo

L'acromegalia si associa a fragilità scheletrica e aumentata prevalenza di fratture vertebrali (FV). Nonostante numerosi studi abbiano cercato di individuare i marcatori predittivi del rischio di fragilità ossea nell'acromegalia, questi non sono stati ancora completamente chiariti. Il recettore del GH (GHR) è codificato dal gene del recettore dell'ormone della crescita, che si trova sul braccio corto del cromosoma 5. Sono state descritte due isoforme del GHR, che differiscono per la presenza o l'assenza di un trascritto dell'esone 3 del gene del GHR. Entrambe le isoforme producono un recettore funzionale, ma le isoforme con delezione dell'esone 3 (d3-GHR) hanno maggiore sensibilità al GH endogeno e ricombinante rispetto all'isoforma a lunghezza intera (fl-GHR). Questo studio nasce con l'obiettivo di indagare il ruolo del polimorfismo del GHR come fattore prognostico di FV incidentali (FV-I) negli acromegalici resistenti agli SSA di prima generazione e trattati con Pegvisomant o Pasireotide Lar.

Materiali e metodi

Abbiamo condotto uno studio longitudinale, retrospettivo e osservazionale, includendo 72 pazienti acromegalici: 28 portatori dell'isoforma d3-GHR (38,9%), 44 portatori dell'isoforma fl-GHR (61,1%). Alla prima valutazione tutti i pazienti erano affetti da acromegalia attiva; 46 sono stati trattati con Pegvisomant in combinazione con SSA di prima generazione (pg-SSA) e 26 con Pasireotide Lar. Al baseline 18 pazienti (25%) erano già portatori di FV prevalenti (FV-P). All'ultimo follow-up 58 pazienti raggiungevano il controllo biochimico dell'acromegalia (80,6%) e 14 avevano sviluppato FV-I.

Risultati

Del gruppo trattato con Pegvisomant in combinazione con pg-SSA, 32 pazienti erano portatori dell'isoforma fl-GHR (69,6%) e 14 dell'isoforma d3-GHR (30,4%). Al baseline, 10 pazienti erano portatori di FV-P (21,7%). Al follow-up, 8 pazienti sviluppavano FV (17,4%). Le FV-I si sono verificate più frequentemente nei pazienti portatori dell'isoforma fl-GHR rispetto a quelli portatori dell'isoforma d3-GHR ($p=0,04$) (figura1). Del gruppo trattato con Pasireotide Lar, 12 pazienti erano portatori dell'isoforma fl-GHR (46,2%), mentre 14 dell'isoforma d3-GHR (53,8%). Al baseline, 8 pazienti erano portatori di FV-P (30,8%). Al follow-up, 6 pazienti sviluppavano FV (23,1%). Al contrario dell'altro gruppo, le FV-I si sono verificate più frequentemente nei portatori dell'isoforma d3-GHR ($p=0,01$) e nei pazienti con FV-P ($p=0,05$) (figura1).

	Popolazione dello studio	Gruppo trattato con Pegvisomant	Gruppo trattato con Pasireotide Lar
Sesso			
Femminile n, (%)	50 (69.4%)	28 (60.9%)	22 (84.6%)
Maschile n, (%)	22 (30.6%)	18 (39.1%)	4 (15.4%)
Età, media (SD)	47.5 (14.6)	49.2 (15.3)	44.5 (12.8)
GH basale ng/mL, media (SD)	8 (10.5)	12 (13)	3.9 (2.9)
IGF-I basale ng/mL, media (SD) e ULN media (SD)	525 (270) 2.1 (1.2)	592.5 (264.9) 2.4 (1.2)	421.8 (249.5) 1.6 (0.9)
Polimorfismo del GHR			
Portatori isoforma d3 n, (%)	28 (38.9%)	14 (30.4%)	14 (53.8%)
Portatori isoforma fl n, (%)	44 (61.1%)	32 (69.6%)	12 (46.2%)
FV-P			
Assenti n, (%)	54 (75%)	36 (78.3%)	18 (69.2%)
Presenti n, (%)	18 (25%)	10 (21.7%)	8 (30.8%)
Acromegalia al follow-up			
Controllata n, (%)	58 (80.6%)	34 (73.9%)	24 (92.3%)
Attiva n, (%)	14 (19.4%)	12 (26.1%)	2 (7.7%)

Tabella 1: Dati relativi a sesso, età, GH e IGF-I al baseline, controllo dell'acromegalia al follow-up, polimorfismi del GHR, FV-P, confrontati tra l'intera popolazione inclusa nello studio e i due differenti gruppi di trattamento (Pegvisomant e Pasireotide Lar).

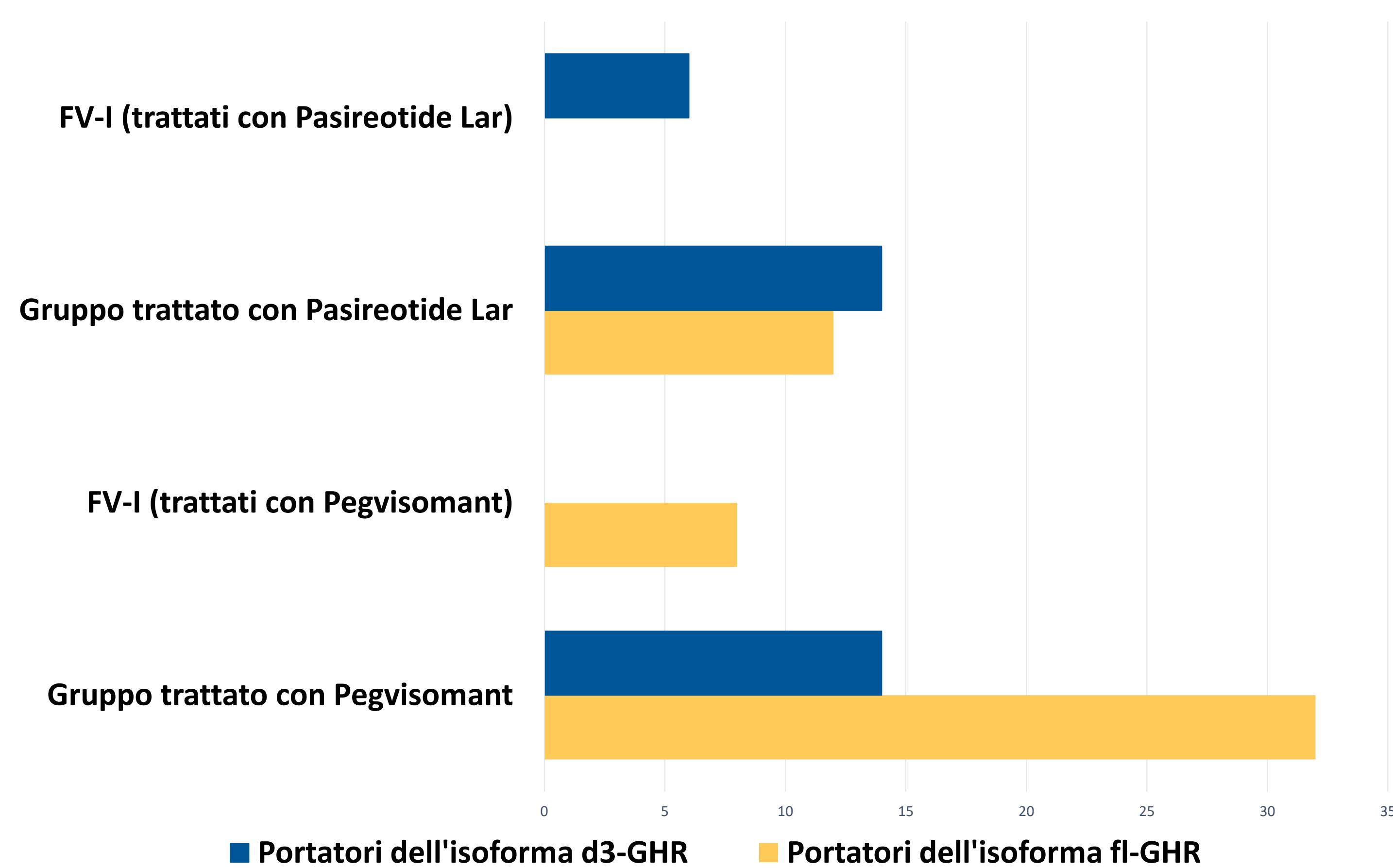


Figura 1: Le FV-I si sono verificate più frequentemente nel gruppo trattato con Pegvisomant (in associazione con SSA di prima generazione) nei pazienti portatori dell'isoforma fl-GHR, mostrati in giallo; al contrario, nel gruppo trattato con Pasireotide Lar nei pazienti portatori dell'isoforma d3-GHR, mostrati in blu.

Discussione

Diversi studi hanno esaminato la correlazione tra genotipi del GHR e comorbilità nell'acromegalia attiva, indicando una considerevole variabilità degli effetti delle differenti isoforme del GHR sui pazienti acromegalici. Date queste premesse, abbiamo condotto uno studio in una coorte retrospettiva e longitudinale di 72 soggetti affetti da acromegalia, considerando due gruppi di trattamento, il primo in trattamento con l'antagonista del recettore del GH (Pegvisomant) in combinazione con pg-SSA, il secondo in trattamento con l'analogo della somatostatina di seconda generazione (Pasireotide Lar), valutando la comparsa di FV in relazione all'isoforma del GHR del singolo paziente. Il periodo di follow-up è stato simile tra i diversi gruppi, dopo la stratificazione della popolazione in studio per l'esito del trattamento per l'acromegalia (tabella 1).

Questo studio ha dimostrato, per la prima volta, un aumento del rischio di FV in tutti i pazienti trattati con Pegvisomant in associazione a pg-SRL, portatori dell'isoforma fl-GHR, e in tutti i pazienti trattati con Pasireotide Lar, portatori dell'isoforma d3-GHR.

Conclusioni

Il polimorfismo del GHR potrebbe assumere maggiore rilevanza come fattore prognostico di FV nei pazienti con acromegalia. In futuro, la conoscenza del polimorfismo del GHR negli acromegalici potrebbe migliorare l'approccio terapeutico, adattandolo al singolo paziente, nel contesto della medicina personalizzata.