

DOMANDE E RISPOSTE CON IL PROFESSOR PAUL DIMITRI

Obesità ipotalamica acquisita: il punto di vista degli esperti su diagnosi, impatto e gestione

Il professor Paul Dimitri è docente di Salute infantile e consulente in Endocrinologia pediatrica presso l'ospedale Sheffield Children's, nel Regno Unito, e vanta una vasta esperienza nella gestione di bambini e adolescenti affetti da tumori dell'asse ipotalamo-ipofisario.

L'obesità ipotalamica acquisita è un aumento di peso accelerato e sostenuto derivante da una lesione fisica o da un'anomalia strutturale dell'ipotalamo, con compromissione della via del pathway MC4R e altre compromissioni funzionali dell'ipotalamo.^{1,2} Può derivare da una serie di eziologie, tra cui tumori e relativi trattamenti, trauma cranico, infezioni, infiammazioni, ictus e difetti anatomici, tra gli altri.³⁻⁷ Oltre all'aumento di peso accelerato, le caratteristiche cliniche principali includono l'iperfagia (fame patologica, insaziabile) e il ridotto dispendio energetico, entrambi causati dall'interruzione del pathway MC4R.^{1,8}

In questa sessione di domande e risposte con un esperto, il professor Paul Dimitri illustra le caratteristiche cliniche, i meccanismi alla base e le sfide gestionali dell'obesità ipotalamica acquisita. Nella pratica clinica, aumenti accelerati e sostenuti dell'IMC in soggetti che hanno subito una lesione fisica o presentano un'anomalia strutturale dell'ipotalamo possono giustificare la considerazione dell'obesità ipotalamica acquisita.^{9,10} L'esordio è variabile: l'aumento di peso è stato segnalato in un arco di tempo che va da poche settimane a 3 anni dopo la lesione ipotalamica e, in alcuni casi, può essere osservato anche prima che venga diagnosticata l'eziologia sottostante.^{1,11-14}

La gestione è complessa, poiché la compromissione funzionale dell'ipotalamo può portare a una combinazione di difetti neuroendocrini che spesso richiedono una politerapia.^{10,15,16} Ciò evidenzia la necessità di una gestione olistica e multidisciplinare e di un supporto continuo per affrontare l'onere del trattamento e la gestione delle complicanze.¹⁷ Una maggiore consapevolezza e un riconoscimento precoce sono fondamentali per consentire un intervento tempestivo volto a limitare l'aumento di peso e a gestire le complicanze associate.^{1,18}

Di seguito, il professor Dimitri affronta alcune delle domande chiave che i medici potrebbero porsi quando si trovano di fronte a pazienti a rischio di obesità ipotalamica acquisita.

D: Che cos'è l'obesità ipotalamica acquisita e quali sono le principali eziologie di cui i medici dovrebbero essere a conoscenza?

L'obesità ipotalamica acquisita è un aumento di peso accelerato e sostenuto derivante da una lesione fisica o da un danno funzionale ai nuclei ipotalamici chiave responsabili dell'omeostasi energetica.^{1,2,10} Ciò la rende fundamentalmente diversa dall'obesità generale, che riflette complesse interazioni tra comportamento, ambiente e rischio poligenico.¹⁹

L'obesità ipotalamica acquisita è determinata da un'interruzione diretta delle vie neuroendocrine centrali che regolano la fame, la sazietà, l'attività autonoma e il tasso metabolico.²⁰⁻²² Il danno a regioni chiave quali il nucleo arcuato, l'ipotalamo ventromediale, l'ipotalamo dorsomediale e il nucleo paraventricolare compromette la segnalazione della melanocortina, la risposta alla leptina, il tono simpatico e la termogenesi del tessuto adiposo bruno.^{1,8} Il risultato è un fenotipo caratteristico di iperfagia, alterazione della segnalazione della sazietà, ridotta attività simpatica, riduzione del dispendio energetico a riposo e attività parasimpatica incontrollata, tutti fattori che favoriscono un aumento di peso accelerato e sostenuto.^{1,2,8}

Nei bambini e negli adolescenti, le eziologie più frequentemente segnalate sono i tumori sellari, in particolare i craniofaringiomi, che spesso invadono o comprimono le strutture ipotalamiche.^{1,23-26} Il danno ipotalamico può verificarsi anche in seguito alla resezione chirurgica del tumore, anche quando l'intervento è meticoloso.^{3,4} Alcuni di questi tumori richiedono inoltre la radioterapia cranica, oggi più comunemente la terapia con fasci di protoni, che può indurre una compromissione funzionale dell'ipotalamo ritardata a causa della dispersione delle radiazioni.^{3,4,27}

Meno comunemente, l'obesità ipotalamica acquisita può derivare da gravi traumi cranici, infezioni del sistema nervoso centrale, malattie infiammatorie o eventi vascolari che colpiscono l'ipotalamo.^{3,10}

D: Fattori quali la localizzazione o l'entità del danno ipotalamico influenzano la probabilità di sviluppare l'obesità ipotalamica acquisita?

Non vi è alcun dubbio che sia la localizzazione che l'estensione del danno ipotalamico influenzino il rischio di sviluppare l'obesità ipotalamica acquisita. Le specifiche vie ipotalamiche coinvolte nella regolazione della sazietà e dell'energia si trovano all'interno del nucleo arcuato, dell'ipotalamo ventromediale, dell'ipotalamo dorsomediale e del nucleo paraventricolare.^{1,8}

Quando il danno coinvolge le regioni mediali o posteriori dell'ipotalamo, il rischio di obesità ipotalamica acquisita è più elevato.^{4,7} Si osserva che lesioni più estese o bilaterali sono associate a un aumento di peso accelerato e sostenuto.⁷ Sebbene vi siano alcune evidenze che suggeriscono che le dimensioni del tumore da sole potrebbero non essere direttamente predittive, la mia esperienza mi dice che più il tumore è esteso, più esteso è il danno e maggiore è la probabilità di sviluppare l'obesità ipotalamica acquisita.⁷

Anche la modalità di trattamento è importante. La neurochirurgia in queste regioni sensibili può causare una lesione strutturale diretta all'ipotalamo, aumentando così il rischio di obesità ipotalamica acquisita. Inoltre, la radioterapia stessa può causare nel tempo una compromissione funzionale dell'ipotalamo ritardata.^{3,4,27}

È importante sottolineare che l'eziologia è meno rilevante dell'impatto sull'ipotalamo. Se un qualsiasi processo colpisce queste regioni e vie ipotalamiche chiave, molto probabilmente aumenterà il rischio di obesità ipotalamica acquisita.^{7,10}

D: Quali sono le caratteristiche cliniche principali dell'obesità ipotalamica acquisita?

Le caratteristiche cliniche principali dell'obesità ipotalamica acquisita sono un aumento di peso accelerato e sostenuto,¹⁰ che spesso ha inizio subito dopo il danno ipotalamico. In molti casi, tale aumento di peso è significativo e aggressivo.^{1,8,12-14} Tuttavia, osservo sempre più spesso pazienti con un esordio più insidioso dell'aumento di peso che in seguito accelera, il che suggerisce che l'obesità ipotalamica acquisita si manifesti lungo uno spettro.¹⁰ L'aumento di peso è determinato da due meccanismi principali. Il primo è l'iperfagia dovuta a una compromissione della sazietà e il secondo è una marcata riduzione del metabolismo basale e del dispendio energetico complessivo.^{1,2} Quando i circuiti ipotalamici che regolano la fame e la sazietà vengono interrotti, i pazienti provano una fame insaziabile difficile da reprimere.^{1,2} Possono avvertire fame poco dopo aver mangiato, svegliarsi durante la notte per cercare cibo e avere pensieri intrusivi costanti riguardo al cibo.²⁸

L'aumento di peso accelerato, in particolare entro il primo anno dal danno ipotalamico, dovrebbe essere considerato un campanello d'allarme, specialmente quando si verifica indipendentemente dall'apporto calorico.^{9,10}

Possono inoltre manifestarsi sintomi più sottili, tra cui una riduzione dei livelli di attività, un aumento dell'affaticamento e disturbi del sonno. Alcuni pazienti possono riferire una disregolazione della temperatura che, sebbene meno comune, riflette il ruolo dell'ipotalamo nella regolazione della temperatura corporea.^{8,29,30} e che l'obesità ipotalamica acquisita fa parte di una complicità più ampia nota come sindrome ipotalamica, sebbene classificata come entità clinica distinta.¹⁰

Il ridotto dispendio energetico continua a svolgere un ruolo importante nell'aumento di peso progressivo.¹ I pazienti presentano un metabolismo basale ridotto e un dispendio energetico ridotto, il che significa che bruciano meno calorie a riposo e durante il giorno.^{1,28} Ciò può rendere più difficile la gestione del peso.¹

D: In che modo caratteristiche cliniche quali l'iperfagia, il ridotto dispendio energetico e l'aumento di peso accelerato influenzano la vita quotidiana dei pazienti?

L'obesità ipotalamica acquisita è una malattia estremamente impegnativa e angosciante.³¹ Non si tratta solo di aumento di peso.³¹

I pazienti provano una fame patologica e insaziabile che domina la routine quotidiana e interferisce con il sonno. Il cibo diventa il pensiero dominante.^{28,32}

Per i bambini, ciò incide sulla vita scolastica, non solo in termini di rendimento scolastico ma anche di partecipazione alle attività fisiche ed extrascolastiche.^{28,33} Per gli adulti, influisce sul lavoro e sulla vita quotidiana.²⁸ Sia per i bambini che per gli adulti, ha un chiaro impatto sulle attività sociali, aggravato da affaticamento, riduzione della resistenza e limitazioni fisiche.^{28,33}

L'impatto emotivo è profondo e comprende frustrazione, angoscia e effetti significativi sulla salute mentale. La qualità di vita complessiva risulta notevolmente ridotta.³³⁻³⁵

La malattia comporta inoltre un onere considerevole per le famiglie e i caregivers.²⁸ Le attività quotidiane, come i pasti o gli eventi sociali, diventano difficili da gestire e prendersi cura di un bambino con un aumento di peso significativo può essere fisicamente impegnativo. Lo stress emotivo per le famiglie è notevole.^{28,33}

D: Tutti i pazienti presentano le stesse caratteristiche cliniche?

No, non è così.^{4,9} Alcuni pazienti manifestano iperfagia pronunciata, aumento dell'assunzione di cibo e comportamento persistente di ricerca del cibo, mentre altri aumentano di peso in modo sostanziale nonostante un apporto calorico normale o addirittura limitato, a causa di un dispendio energetico profondamente ridotto.^{1,3,9,28}

Nei casi più gravi, l'aumento di peso è accelerato e sostenuto, con un indice di massa corporea che sale vertiginosamente in un breve periodo.^{9,10} Tuttavia, vi è variabilità nel grado di aumento di peso accelerato, il che riflette probabilmente le differenze nell'entità del danno ipotalamico e nei nuclei ipotalamici specifici coinvolti.^{1,8}

Caratteristiche associate quali disturbi del sonno, cambiamenti comportamentali e disfunzione ipofisaria forniscono importanti indizi contestuali e dovrebbero indurre i medici a considerare un coinvolgimento ipotalamico.¹⁰

D: Perché gli interventi convenzionali sullo stile di vita hanno spesso un'efficacia limitata nell'obesità ipotalamica acquisita?

I fattori alla base dell'obesità ipotalamica acquisita sono di natura fisiopatologica. L'iperfagia è causata da una compromissione della segnalazione del senso di sazietà a seguito di una compromissione ipotalamica, mentre il dispendio energetico e il metabolismo basale risultano profondamente ridotti.^{1,10,36}

Anche con la restrizione calorica e l'aumento dell'attività fisica, la perdita di peso è fisiologicamente molto difficile da ottenere.^{8,28} La disfunzione autonoma favorisce ulteriormente l'accumulo di energia piuttosto che la scomposizione dei grassi,⁸ mentre l'affaticamento e i disturbi del sonno riducono sia la capacità che la motivazione all'attività fisica.^{33,37}

Di conseguenza, gli interventi sullo stile di vita non hanno lo stesso impatto positivo che hanno nell'obesità generale.²⁸

D: Quali sono le lacune più significative negli attuali percorsi delle cliniche o nelle strutture di supporto?

Esistono diverse lacune significative. I protocolli di identificazione precoce e di monitoraggio di routine non sono applicati in modo coerente; occorrono protocolli di monitoraggio di routine per garantire che l'obesità ipotalamica acquisita venga individuata tempestivamente, in modo da poter avviare gli interventi appropriati in una fase molto più precoce.^{1,10,18} L'accesso a team di assistenza multidisciplinari specializzati varia spesso e i pazienti affetti dai cosiddetti tumori cerebrali benigni spesso non ricevono lo stesso livello di assistenza coordinata di cui beneficiano coloro che vengono trattati nei servizi oncologici,³⁸ che comprende l'intervento di uno psicologo o neuropsicologo, un dietista, un fisioterapista, un terapeuta occupazionale e il supporto dei servizi di assistenza sul territorio.³⁹

È inoltre necessario garantire un sostegno psicologico e sociale adeguato, continuo e a lungo termine alle famiglie, con un supporto intensivo e mirato nei primi 6-12 mesi, data la gravità e la durata del carico che devono sostenere.³³ L'obesità ipotalamica acquisita è attualmente estremamente difficile da trattare e la sua gestione rappresenta un percorso lungo.^{8,28} Anche il passaggio dall'assistenza pediatrica a quella per adulti rappresenta un periodo delicato che richiede una pianificazione strutturata e continuità.⁴⁰

Infine, permane la necessità di opzioni farmacologiche più efficaci e basate sull'evidenza per sostenere la gestione a lungo termine.^{3,4,28,36}

D: Esiste un malinteso diffuso tra i medici riguardo all'obesità ipotalamica acquisita che ritiene particolarmente importante sfatare o chiarire?

Uno dei pregiudizi più diffusi è che l'obesità ipotalamica acquisita possa essere facilmente gestita con interventi sullo stile di vita. Ma non è affatto così.²⁸ Si tratta di una malattia incredibilmente difficile da gestire, e c'è l'aspettativa che, semplicemente mangiando meno e facendo più esercizio fisico, si riesca a perdere peso.²⁸

I pazienti e le famiglie spesso stanno già facendo tutto il possibile. Molti bambini seguono diete fortemente ipocaloriche e, nonostante ciò, l'aumento di peso accelerato continua.²⁸ Non si tratta di un comportamento scorretto o di un'alimentazione eccessiva nel senso convenzionale del termine. Si tratta di una disregolazione energetica causata da un danno ipotalamico.^{1,28}

Un altro malinteso è che le famiglie o i caregiver li stiano sovralimentando. In realtà, le famiglie spesso cercano disperatamente di controllare l'apporto calorico, ma l'aumento di peso accelerato si verifica comunque.²⁸

C'è anche la percezione che i pazienti non siano motivati a fare esercizio fisico. Molti pazienti non sono in grado di fare esercizio a causa di un profondo affaticamento, di un ridotto dispendio energetico, di disturbi del sonno, di disfunzioni ipofisarie o di limitazioni fisiche dovute all'aumento di peso.^{1,28}

L'obesità ipotalamica acquisita non è un problema legato allo stile di vita. Si tratta di una malattia neuroendocrina e riconoscerlo è essenziale per gestirla in modo appropriato e sostenere efficacemente i pazienti e le famiglie.^{1,10,28}

D: Perché aumentare la consapevolezza sull'obesità ipotalamica acquisita è fondamentale per migliorare gli esiti clinici dei pazienti?

Ampliare la consapevolezza significa fondamentalmente comprendere il problema e intervenire tempestivamente.^{1,10} Quando i medici comprendono l'obesità ipotalamica acquisita, sono maggiormente in grado di riconoscerla, contestualizzare l'aumento di peso accelerato e identificarla in una fase precoce.^{1,10}

La consapevolezza favorisce la diagnosi precoce e l'intervento precoce.^{1,10} Quanto prima i medici riconoscono l'obesità ipotalamica acquisita, tanto maggiori sono le possibilità di avviare interventi che possano contribuire a limitare l'aumento di peso. Una volta che si è verificato un aumento di peso significativo, diventa molto più difficile gestirlo.^{1,10,18,28}

Comprendere la malattia permette inoltre ai medici di fornire una consulenza più efficace ai pazienti e alle famiglie. Se le famiglie

sanno a cosa prestare attenzione, sono più propense a segnalare precocemente le caratteristiche cliniche, favorendo così un'identificazione e una gestione tempestive.^{1,10,18,28}

In definitiva, una maggiore consapevolezza aumenta la probabilità che l'obesità ipotalamica acquisita venga riconosciuta tempestivamente, gestita in modo appropriato e supportata in modo da contribuire a preservare la qualità di vita dei pazienti e delle famiglie.^{1,10,18,28}

Sintesi e punti chiave

L'obesità ipotalamica acquisita è un aumento di peso accelerato e sostenuto derivante da una lesione fisica o da un'anomalia strutturale dell'ipotalamo, con compromissione della funzione del pathway MC4R e altre compromissioni funzionali dell'ipotalamo.^{1,2,10} Come osservato dal professor Paul Dimitri, essa è fisiopatologicamente distinta dall'obesità generale ed è determinata dall'iperfagia e da un ridotto dispendio energetico.^{10,19}

Aumenti accelerati e sostenuti dell'BMI dovrebbero indurre a considerare l'obesità ipotalamica acquisita, in particolare nelle popolazioni a rischio.^{9,10} L'insorgenza è variabile, con un aumento di peso che si verifica in un arco di tempo che va da poche settimane a 3 anni dopo il danno ipotalamico.^{1,11-14}

Gli interventi convenzionali sullo stile di vita sono in gran parte inefficaci a causa della fisiopatologia sottostante della malattia.²⁸ L'obesità ipotalamica acquisita comporta un notevole carico fisico, psicologico e sociale per i pazienti e per i caregiver, sottolineando la necessità di un riconoscimento tempestivo e di un sostegno adeguato.^{10,18,28,33}

Per ottimizzare i risultati è necessario garantire l'accesso a un'assistenza multidisciplinare coordinata, insieme all'attuazione di protocolli di monitoraggio di routine che consentano un'identificazione e un intervento precoci.¹⁰ Migliorare la consapevolezza tra le diverse specialità rimane fondamentale per colmare le attuali lacune nell'assistenza.

Riferimenti

1. Dimitri P. *Front Endocrinol (Losanna)*. 2022;doi:10.3389/fendo.2022.846880.
2. Gan HW, et al. *Endocrine Reviews*. 2024;45:309–342.
3. Hochberg I, et al. *Obes Rev*. 2010;11:709–721.
4. Roth CL, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26:34–45.
5. Cerbone M, et al. *E Clinical Medicine*. 2020;10.1016/j.eclim.2019.11.017.
6. Nannette G, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(2):323–330.
7. Roth CL, et al. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23:1226–1233.
8. Van Santen HM e Muller HL. *Endocr Rev*. 2025;doi:10.1210/endrev/bnaf025.
9. Muller HL, et al. *Endocr J*. 2026;73:341–353.
10. Van Santen HM, et al. *Diabet Obes Metab*. 2026;doi:10.1111/dom.70725.
11. Müller HL. *Alterazioni ipotalamiche correlate alla malattia e al trattamento nel craniofaringioma: quadro clinico, impatto prognostico e implicazioni per le strategie di trattamento*. In: Jouanneau E, Raverot G, a cura di. *Craniofaringiomi nell'adulto*. 1ª ed. Cham, Svizzera: Springer; 2020:157–186.
12. Fjalldal S, et al. *J Endocrinol Sci*. 2022;4:1–9.
13. Ashraf S, et al. *AACE Clinical Case Reports*. 2018;4:342–345.
14. Shoemaker AH, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(5):1236–1242.
15. Muller HL, et al. *Sci Rep*. 2025;doi:10.1038/s41598-025-85262.
16. Muller HL, et al. *Biomedicines*. 2025;13:1016.
17. Van Santen HM. *Horm Res Paediatr*. 2025;doi:10.1159/000543544.
18. Wiedemann UCH, et al. L'impatto a lungo termine dell'obesità infantile grave. Quantificazione dell'impatto dell'obesità a esordio precoce sui rischi di comorbidità e sull'aspettativa di vita mediante il modello Early-Onset of Obesity-Model. Presentato al Congresso europeo sull'obesità del 2024.
19. Loos RJF e Yeo GSH. *Nat Rev Gens*. 2022;23(2):120–133.
20. da Fonseca ACP, et al. *JDC*. 2017;31:1549–1561.
21. Baldini G e Phelan KD. *J Endocrinol*. 2019;241:R1–R33.
22. Rossi J, et al. *Cell Metab*. 2011;13:195–204.
23. Rose SR, et al. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26(11):1727–1732.
24. Witte J, et al. *J Neuroendocrinol*. 2024;36(12):e13439.
25. Steele CA, et al. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(4):501–507.
26. Madsen PJ, et al. *J Neurosurg Pediatr*. 2019;24(3):236–245.
27. Partin RE, et al. *J Neurooncol*. 2022;159:713–723.
28. Argente J, et al. *Rev Endocr Metab Disord*. 2025;doi:10.1007/s11154-025-09984-3.
29. Kayadjanian N, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(1):e76–e87.
30. Harz KJ, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5227–5231.
31. Van Roessel IMAA, et al. *Endocr Connect*. 2023;12(10):e230147.
32. Kleinendorst L, et al. *PLOS One*. 2020;15:e0232990.
33. Roth CL, et al. Esperienze riferite dai pazienti e dai caregiver relative a fame, peso ed energia nell'obesità ipotalamica acquisita prima e durante il trattamento con setmelanotide. Presentato al: Congresso annuale della Endocrine Society 2024; Boston, MA, USA.
34. Memmesheimer RM, et al. *Dev Med Child Neurol*. 2017;59:829–836.
35. Yano S, et al. *World Neurosurg*. 2016;85:153–162.
36. Roth CL, Zenno A. *Front Endocrinol*. 2023;doi:10.3389/fendo.2023.1256514.
37. Sterkenburg AS, et al. *Neuro Oncol*. 2015;17(7):1029–1038.
38. Boutry J, et al. *BBA Reviews on Cancer*. 2022;1877(1):188643.
39. Macmillan Cancer Support. Team multidisciplinare (MDT). Disponibile all'indirizzo: [https://www.macmillan.org.uk/cancer-information-and-support/trattamento/le-opzioni-terapeutiche/il-tuo-team-multidisciplinare-\(MDT\)](https://www.macmillan.org.uk/cancer-information-and-support/trattamento/le-opzioni-terapeutiche/il-tuo-team-multidisciplinare-(MDT)).
40. NHS England. Supportare i giovani nel passaggio ai servizi per adolescenti e adulti. 2026. Disponibile all'indirizzo: <https://www.england.nhs.uk/long-read/supporting-young-people-to-transition-into-adolescent-and-adult-services/>.