

## TERAPIA INALATORIA CORTICOSTEROIDEA NELL'ASMA BRONCHIALE E FUNZIONE SURRENALICA: COSA DOBBIAMO ASPETTARCI?

Responsabile Editoriale  
**Vincenzo Toscano**

L'**inibizione dell'asse** ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), uno fra i potenziali effetti negativi della terapia inalatoria con corticosteroidi (ICS), è stata riscontrata **nel 20-40% dei bambini asmatici in terapia con ICS** (1). Per ottimizzare il rapporto rischio-beneficio, per la terapia dell'asma è raccomandato l'utilizzo della dose minima efficace di ICS (2), ma in molti casi il controllo della sintomatologia viene ottenuto solo con dosi elevate di ICS o con l'uso di glucocorticoidi per os.

In questi casi per la soppressione dell'asse HPA si può manifestare **insufficienza surrenalica (IS)**, che può essere **asintomatica**, o associarsi a **sintomi lievi** (con ipoglicemia, letargia, calo ponderale) o presentarsi come **crisi iposurrenalica acuta** (3).

Anche in età pediatrica **per studiare la riserva surrenalica** vengono utilizzati **test di stimolo**. Quelli più frequentemente utilizzati dosano la cortisolemia basale e al picco dopo ACTH test:

- a dose standard (250 µg, SDSST);
- a bassa dose (500 ng/1.73 m<sup>2</sup>, LDSST).

Nonostante che l'LDSST sia ritenuto più fisiologico dello SDSST, in realtà vi sono pochi dati normativi in età pediatrica, estrapolati da quelli delle popolazioni adulte o su piccole coorti di bambini.

Sebbene alcuni studi abbiano dimostrato un effetto trascurabile della terapia con ICS sulla funzione surrenalica (4), sintomi imputabili a IS sono stati descritti con ICS con beclometasone 200 µg/die (la dose per il controllo dell'evoluzione della malattia asmatica e delle condizioni di broncostenosi nei bambini è abitualmente di una inalazione da 100 µg per 2-4 volte/die). La segnalazione di crisi iposurrenaliche acute in alcuni di questi pazienti ha suggerito uno studio approfondito della questione (3). Il recente studio PASS (*Pharmacogenomics of Adrenal Suppression with Inhaled Steroids Study*) ha esaminato i **possibili fattori predittivi** della cortisolemia basale e dopo stimolo con LDSST in una popolazione di 525 soggetti asmatici (età 15-18 anni, in terapia con ICS da almeno 6 mesi) (5).

I pazienti sono stati sottoposti a LDSST (500 ng/1.73 m<sup>2</sup>) in temporanea sospensione da ICS o da corticosteroidi per os. È stato considerato patologico il picco di cortisolo < 500 nmol/L (18.1 µg/dL).

La dose di corticosteroidi assunta dai pazienti è stata espressa in µg/die, come dosi equivalenti di beclometasone dipropionato (BD), nella proporzione di 1:1 per Budesonide, 2:1 per Fluticasone e Mometasone e 1:3.9 per Prednisolone.

La **posologia** di BD è stata definita bassa (200-500 µg/die), media (501-1000 µg/die) o alta (> 1000 µg/die).

La **dose cumulativa** di corticosteroidi assunto **nei 6 mesi precedenti** al test è stata calcolata come:

- media della dose giornaliera inalata (DMI) nei 6 mesi precedenti (escluse dosi di emergenza ed escludendo i pazienti in terapia corticosteroidica orale in cronico);
- numero di riacutizzazioni bronchiali (RB) che abbiano richiesto dosi di corticosteroidi orali aggiuntive nei 6 mesi precedenti;
- media della dose giornaliera totale (DMT) di corticosteroidi assunta nei 6 mesi precedenti (comprese la dose media giornaliera inalata, la terapia corticosteroidica orale in cronico e le dosi di emergenza).

Dall'analisi dei dati sono emersi i seguenti **risultati**.

L'aderenza media alla terapia è risultata del 33%, con una **possibile sottostima** quindi della prevalenza di iposurrenalismo biochimico.

La media della cortisolemia basale è risultata di 246 ± 139 nmol/L (8.9 ± 5.03 µg/dL). I valori di **cortisolemia al mattino erano < 100 nmol/L (3.6 µg/dL) nell'8.9% dei pazienti**. La cortisolemia basale ha mostrato un aumento di 0.04 nmol/L per ogni anno di età in più, indipendentemente dal sesso (probabilmente per una maturazione dell'asse conseguente allo sviluppo puberale). Nessuna associazione è emersa fra i livelli di cortisolemia basale e DMI, RB, DMT.



Valentina Morelli ([morellivale@yahoo.it](mailto:morellivale@yahoo.it))

Dipartimento di Scienze Cliniche e Comunità, Università degli Studi di Milano,  
UO Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Fondazione IRCCS Cà Granda,  
Ospedale Maggiore Policlinico

A cura di:  
**Renato Cozzi**

La media della cortisolemia al picco è risultata di  $545 \pm 152$  nmol/L ( $19.7 \pm 5.5$  µg/dL) e distribuita normalmente. **Il 37.4% dei pazienti ha mostrato un'insufficiente risposta del cortisolo al test.** Il picco di cortisolemia dopo LDSST è risultato associato alla DMT: ogni aumento di dose giornaliera di beclometasone pari a 200 µg si associava a una riduzione del picco di cortisolemia di 0.73 nmol/L ( $p < 0.001$ ). Nessuna associazione è emersa fra il picco di cortisolemia dopo LDSST ed età del paziente, sesso, DMI, RB.

Confrontando i pazienti con risposta del cortisolo dopo LDSST normale e insufficiente, i due gruppi sono risultati paragonabili per età, sesso, DMI, percentuale di pazienti in terapia a basse, medie e alte dosi e DMT.

La percentuale dei pazienti con insufficiente risposta al LDSST è risultata maggiore tra quelli in terapia corticosteroidica cronica orale (66% vs 34%,  $p < 0.001$ ).

Tra i pazienti studiati, 324 soggetti assumevano fluticasone: il 36.6% di quelli che lo assumevano ad alte dosi (> 500 µg/die nel 59.9%) ha mostrato un picco di cortisolemia < 500 nmol/L (< 18 µg/dL).

### Conclusioni

**ICS per > 6 mesi** si associa a **una risposta insufficiente a LDSST nel 37.4%** dei pazienti, indipendentemente dalla posologia giornaliera di BD e dal tipo di formulazione, sebbene la percentuale di pazienti non responsivi al test sia più alta nei pazienti in terapia corticosteroidica orale.

Il **grado di inibizione dell'asse HPA** sembra essere **proporzionale alla dose cumulativa totale di corticosteroidi assunto.**

**Va chiarito se questi dati biochimici abbiano un risvolto clinico** e quale possa essere l'eventuale approccio terapeutico, in quanto non è stata riportata la presenza in questi pazienti di sintomi o crisi iposurrenaliche acute. È comunque necessario **considerare in tutti i bambini in corso di ICS l'eventuale insorgenza di sintomi, anche lievi, imputabili a ridotta riserva surrenalica** e in tal caso eseguire dei test appropriati.

### Bibliografia

1. Priftis KN, Papadimitriou A, Gatsopoulou E, et al. The effect of inhaled budesonide on adrenal and growth suppression in asthmatic children. *Eur Respir J* [2006, 27: 316-20](#).
2. Zhang LJ, Axelsson I, Chung M, et al. Dose response of inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: a systematic review. *Pediatrics* [2011, 127: 129-38](#).
3. Todd GR, Acerini CL, Ross-Russell R, et al. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Arch Dis Child* [2002, 87: 457-61](#).
4. Zhang L, Axelsson I, Chung M, Lau J. Dose response of inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: a systematic review. *Pediatrics* [2011, 127: 129-38](#).
5. Hawcutt DB, Jorgensen AL, Wallin N, et al. Adrenal responses to a low-dose short synacthen test in children with asthma. *Clin Endocrinol (Oxf)* [2015, doi: 10.1111/cen.12655](#).