

TERAPIA SOSTITUTIVA CON ALTE DOSI DI STEROIDI ASSOCIATA AD AUMENTATA MORTALITÀ NEI PAZIENTI CON ADENOMA IPOFISARIO

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

I pazienti con **ipopituitarismo** presentano **aumentata mortalità**, come dimostrato da molti studi retrospettivi e pochi studi prospettici, condotti in popolazioni eterogenee di pazienti con differenti patologie ipofisarie sottoposti a varie terapie (1).

Al fine di valutare il ruolo della terapia con glucocorticoidi sulla mortalità dei pazienti con ipopituitarismo, gli autori di questo lavoro svedese (2) hanno analizzato in uno **studio retrospettivo di coorte** un gruppo di **392 pazienti** con adenoma ipofisario non funzionante (NPPA, 140 femmine e 252 maschi):

1. 211 sottoposti a solo intervento neurochirurgico (53.8%),
2. 76 sottoposti a intervento neurochirurgico + radioterapia (19.4%),
3. 2 trattati con sola radioterapia (0.5%),
4. 103 non trattati in alcun modo (26.3%).

Tutti i pazienti sono stati seguiti dal gennaio 1997 al dicembre 2014 o fino al loro decesso. Dal registro nazionale svedese sono stati ottenuti i dati di mortalità espressa in termini di *Standardized Mortality Ratio* (SMR).

Trecentotredici pazienti (**80%**) erano affetti da **ipopituitarismo** in terapia sostitutiva, in particolare:

- 193/392 (49%) con insufficienza surrenalica secondaria (SAI, diagnosticata mediante cortisolemia mattutina e/o mancata risposta al test con ACTH e/o ITT), in terapia con idrocortisone (HC, 186 pazienti) o cortisone acetato (7 pazienti), a una dose media di HC pari a 20 ± 6 mg/die;
- 160/392 (41%) in terapia con rhGH;
- 272/392 (69%) in terapia con L-T4;
- 186/251 (74% dei pazienti con possibile indicazione) in terapia con ormoni sessuali;
- 46/392 (12%) erano affetti diabete insipido.

Settantacinque pazienti (19%) non erano in terapia ormonale sostitutiva.

Mortalità. Sono stati registrati 106 decessi, soprattutto per cause circolatorie. Non sono state osservate differenze di SMR tra pazienti con SAI e senza SAI (0.88 vs 0.87), neppure dividendoli per sesso. Tra i **pazienti con SAI**, è stata riscontrata una **mortalità maggiore** nei pazienti **in terapia con dosi di HC > 20 mg/die** rispetto a dosi ≤ 20 mg (SMR 1.42 vs 0.71). I pazienti in terapia con HC ≤ 20 mg/die hanno presentato mortalità simile ai pazienti senza SAI e alla popolazione generale. Alla regressione multipla, dopo aggiustamento per età, sesso e impiego di radioterapia, la dose di HC > 20 mg/die è risultata l'unico fattore predittivo importante nel condizionare la SMR.

Commento

I risultati di questo studio retrospettivo sono i primi pubblicati che mostrano l'importanza della dose giornaliera di terapia sostitutiva di glucocorticoidi nel condizionare la mortalità dei pazienti con SAI dovuta a NPPA, indicando come **dosi di HC > 20 mg/die siano associate ad aumento della mortalità**.

L'indicazione a impiegare dosi basse di glucocorticoidi nei pazienti con SAI è ben nota al clinico esperto e ribadita nel tempo da vari autori e dalle recenti linee guida (1, 3-5), seppure studi precedenti avessero indicato come maggiormente associate ad aumentata mortalità dosi di HC > 25-30 mg/die (6).

Occorre particolare **cautela nell'interpretazione** di questi risultati, in quanto la popolazione risulta estremamente eterogenea per concomitanza di altri deficit ormonali e altre terapie che possono avere un ruolo sulla mortalità, in particolare il deficit di GH e la terapia con steroidi sessuali (7,8). Inoltre, si tratta di risultati desunti da registri di mortalità, che non sempre possono aver correttamente indicato la co-presenza di altre patologie, responsabili del decesso del paziente.

Bibliografia

1. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2016, 101: 3888-921](#).
2. Hammarstrand C, Ragnarsson O, Hallén T, et al. Higher glucocorticoid replacement doses are associated with increased mortality in patients with pituitary adenoma. *Eur J Endocrinol* [2017, 177: 251-6](#).



Roberta Giordano (roberta.giordano@unito.it)

Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche e SCU Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo,
Dipartimento di Scienze Mediche; Università degli Studi di Torino

3. Crowley R, Argese N, Tomlinson J, Stewart P. Central hypoadrenalism. *J Clin Endocrinol Metab* [2014, 99: 4027-36](#).
4. Grossman AB. The diagnosis and management of central hypoadrenalism. *J Clin Endocrinol Metab* [2010, 95: 4855-63](#).
5. Filipsson H, Monson JP, Koltowska-Häggström M, et al. The impact of glucocorticoid replacement regimens on metabolic outcome and comorbidity in hypopituitary patients. *J Clin Endocrinol Metab* [2006, 91: 3954-61](#).
6. Sherlock M, Reulen RC, Alonso AA, et al. ACTH deficiency, higher doses of hydrocortisone replacement, and radiotherapy are independent predictors of mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* [2009, 94: 4216-23](#).
7. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. *Lancet* [2001, 357: 425-31](#).
8. Swords FM, Carrol PV, Kisalu J, et al. Effects of growth hormone deficiency and replacement on glucocorticoid exposure in hypopituitary patients on cortisone acetate and hydrocortisone replacement. *Clin Endocrinol* [2003, 59: 613-20](#).