

## INSUFFICIENZA SURRENALICA PRIMARIA: GESTIONE DELLA TERAPIA SOSTITUTIVA MINERALCORTICOIDEA

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

La terapia sostitutiva mineralcorticoidea (MC) dei pazienti con insufficienza surrenalica primaria (PAI), introdotta oltre 60 anni fa, è necessaria per correggere ipovolemia, iperpotassiemia, iposodiemia e ipotensione arteriosa (1-3). Gli autori in questa revisione (1) analizzano i risultati di studi pubblicati in letteratura dal 1939 al 2017, condotti al fine di valutare la terapia MC nei pazienti adulti con PAI autoimmune, con particolare riferimento al suo possibile impatto sull'*outcome* dei pazienti stessi. Gli studi analizzati sono riassunti in tabella (4-11).

### Fisiologia e farmacologia

L'aldosterone esercita i suoi effetti attraverso l'interazione con il proprio recettore nucleare (MR), ampiamente espresso in vari tessuti. L'aldosterone esercita anche effetti rapidi (< 15 min) ubiquitari, in particolare a livello vascolare (vasodilatazione).

Il fludrocortisone (FC) ha una potenza MC 10 volte superiore all'aldosterone e non viene degradato dall'enzima 11 $\beta$ -idrossi-steroido-deidrogenasi tipo 2 (11 $\beta$ -HSD2).

Il FC si lega anche al recettore per i glucocorticoidi con elevata affinità. Studi in *vitro* hanno dimostrato che il FC ha una potenza glucocorticoide 10 volte superiore a quella del cortisolo; studi in vivo hanno dimostrato che il FC esercita un effetto inibitorio sull'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene nei soggetti normali, mentre nei pazienti con PAI la dose di 0.1 mg di FC non ha mostrato alcun effetto sulla secrezione di ACTH.

Il cortisolo, glucocorticoide endogeno, presenta alta affinità per i recettori MR, ma a tale livello è inattivato in cortisone dall'enzima 11 $\beta$ -HSD2, che quindi protegge i MR dagli effetti del cortisolo.

I vari glucocorticoidi esogeni presentano differente attività MC: considerando che 1  $\mu$ g di FC presenta una potenza pari a 1 unità MC (MCU), l'idrocortisone (HC) presenta una potenza circa 1/400 quella del FC (0.4 mg di HC = 1 MCU), il prednisolone presenta un'attività MC 4 volte inferiore all'HC e il desametasone non esercita alcuna attività MC.

### Clinica

La **dose iniziale di FC è 0.05 mg/die**, con successivi aumenti di 0.025-0.05 mg/die (4,5).

Sono **necessarie dosi più alte** (fino a 0.5 mg/die):

- **nei neonati e nei bambini**, in cui la sensibilità MC è inferiore rispetto agli adulti;
- **nell'ultimo trimestre di gravidanza**, per l'effetto di antagonismo MC del progesterone.

In alcune condizioni sono richiesti **aggiustamenti posologici** del FC:

- aumento del 50-100% in presenza di clima caldo e in condizioni che aumentano la sudorazione, come l'esercizio fisico prolungato;
- utilizzo di alcuni farmaci che possono interferire con l'efficacia della terapia con FC, come diuretici, acetazolamide, carbenoxolone, contraccettivi contenenti drospirenone (progestinico con attività anti-aldosteronica).

La liquirizia può potenziare l'effetto MC dell'HC, attraverso l'inibizione dell'attività dell'11 $\beta$ -HSD2, e andrebbe evitata.

Il **monitoraggio della terapia sostitutiva** con FC è clinico e biochimico (6-11).

Dal punto di vista **clinico**, occorre ricercare segni e sintomi di sotto-dosaggio (ipotensione arteriosa, ipotensione posturale con variazione posturale > 20 mm Hg, desiderio di cibi salati, perdita di peso, disidratazione) e sovra-dosaggio (ipertensione arteriosa, edema periferico, incremento ponderale).

La valutazione **biochimica** prevede il dosaggio dei livelli di sodiemia, potassiemia e la valutazione della renina (come attività reninica plasmatica – PRA – o come concentrazione plasmatica – PRC). I dati pubblicati sui livelli ideali di PRA o PRC in pazienti con PAI o sulla migliore affidabilità di PRC vs PRA e vs elettroliti sono scarsi e talvolta contraddittori (6-11): alcuni studi hanno dimostrato la superiorità della PRA rispetto alla valutazione degli elettroliti (6), altri il contrario (7,9), altri il ruolo della PRC nel rivelare una condizione di sotto-dosaggio di FC (10) ma non di sovra-dosaggio, dove potrebbe invece avere un ruolo il dosaggio del peptide natriuretico atriale (ANP) (10).



**Roberta Giordano** ([roberta.giordano@unito.it](mailto: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

Dal momento che il trattamento prolungato con FC produce un fenomeno di *escape* dall'effetto sodio-ritentivo e l'equilibrio viene raggiunto dopo circa 1 settimana, **le valutazioni biochimiche andrebbero effettuate non prima di 1-2 settimane dall'inizio della terapia o dalla variazione di dose** di FC (10). Il momento della giornata in cui effettuare il dosaggio di PRA o PRC non è importante, in quanto tali parametri non presentano fluttuazioni circadiane (10).

Alcuni autori hanno indicato la misurazione della pressione venosa (PV) come parametro per valutare l'adeguatezza della terapia con FC (7,11).

Nelle ultime decadi sono stati fatti sforzi e condotti studi per ottimizzare la terapia sostitutiva GC (per es. ridurre l'esposizione giornaliera di cortisolo, mimare le variazioni giornaliere di cortisolo), mentre la terapia sostitutiva MC ha ricevuto pochissima attenzione. È ipotizzabile che la terapia sostitutiva MC eserciti un ruolo importante in alcuni esiti dei pazienti con PAI, in particolare condizionando il rischio CV. Sulla base dei risultati degli studi valutati nella revisione, gli autori ipotizzano che **molti pazienti con PAI siano sotto-trattati con la dose comunemente impiegata di FC**, assunta al mattino in unica somministrazione, in quanto circa il 24% dei pazienti continua a presentare desiderio di cibi salati e il 15% ipotensione posturale (5). Inoltre indicano come il sovra-dosaggio della terapia sostitutiva con GC possa sia ridurre il fabbisogno di terapia con FC sia essere conseguenza stessa di una terapia sostitutiva con FC inadeguata. Gli autori sottolineano che la maggior parte degli studi che hanno dimostrato aumentata morbilità, mortalità per cause cardio-vascolari (CV) e compromissione della qualità della vita (QoL) nei pazienti con PAI, non hanno completamente chiarito se tali alterazioni siano riconducibili a una terapia GC non fisiologica, a una terapia sostitutiva MC inadeguata o a entrambe le condizioni.

**In presenza di ipertensione arteriosa**, riportata nel 14% dei pazienti con PAI, è suggerita la riduzione o la sospensione temporanea della terapia con FC, ma non la sospensione definitiva, che può determinare una riduzione della PV, con conseguente incremento dell'angiotensinogeno II, che esercita a sua volta importanti effetti vaso-costrittori (che possono peggiorare l'ipertensione arteriosa stessa). Non va dimenticato che dosi sovra-fisiologiche di GC (HC 0.4-0.6 mg/kg) possono aumentare la pressione arteriosa. In presenza di ipertensione arteriosa, occorre ottimizzare la terapia sostitutiva MC e valutare anche quella GC. Solo successivamente, in caso di persistenza di ipertensione arteriosa, occorre aggiungere un farmaco anti-ipertensivo, evitando l'impiego di diuretici, in particolare antagonisti dell'aldosterone quali spironolattone o eplerenone, per i possibili effetti avversi sulla PV e sull'escrezione di potassio. **In corso di terapia con anti-ipertensivi**, quasi tutti in grado di esercitare effetti sul sistema renina-angiotensina, **il monitoraggio della terapia con FC mediante valutazione di PRA o PRC è di minor aiuto**.

Anche se l'aldosterone e l'angiotensina II promuovono la fibrosi cardiaca per proliferazione dei miofibroblasti e accumulo di collagene, e i pazienti con iperaldosteronismo primario presentano un elevato rischio CV, sono scarsi gli studi relativi alla presenza di cardiopatia e **scompenso cardiaco** in pazienti con PAI e al ruolo della terapia sostitutiva GC e MC. Alcuni *case report* descrivono condizioni di scompenso cardiaco acuto in seguito a terapia con FC, con successiva normalizzazione dopo sospensione della terapia con FC. In presenza di scompenso cardiaco, in linea con le raccomandazioni internazionali, la gestione della terapia con FC nei pazienti con PAI prevede l'impiego di ACE-inibitori, antagonisti dell'angiotensina II o  $\beta$ -bloccanti.

**In conclusione**, la terapia sostitutiva MC comunemente impiegata nei pazienti con PAI risulta inadeguata in molti casi, dato che può contribuire a uno scarso *outcome* cardio-metabolico e all'incapacità di ripristinare il senso di benessere in tali pazienti. Sono pertanto necessari studi specifici per valutare l'ottimizzazione della terapia MC.

### Commento

Gli autori sottolineano la necessità di un monitoraggio clinico e biochimico e l'importanza della concentrazione di renina, parametro con migliore affidabilità diagnostica.

Oltre all'attenzione sulla terapia sostitutiva GC, chiamata più volte in causa per spiegare l'aumento della morbilità, mortalità e le alterazioni della QoL nei pazienti con PAI, viene suggerito come sia necessario valutare più attentamente il ruolo della terapia sostitutiva MC.

Va sottolineato che i dati riportati nella revisione derivano da studi condotti in casistiche eterogenee di pazienti, non sempre solo autoimmuni.

È ampiamente condivisibile la necessità di condurre studi più ampi, che valutino il ruolo della terapia sostitutiva con MC sull'*outcome* dei pazienti con PAI, oltre che i parametri migliori di monitoraggio biochimico di tale terapia.

Studi che hanno valutato la terapia sostitutiva MC in pazienti con PAI				
Ref	N	Età media	Eziologia PAI (%)	Risultati
Studi di popolazione				
4	660	51.5	Autoimmune (100)	FC impiegato dall'89% dei pazienti Dose mediana 0.1 mg/die ( <i>range</i> 0.014-1.0) Nessuna differenza in età e sesso nella prevalenza di impiego o dose/die di FC Nessuna associazione tra dose di FC e prevalenza di ipertensione, dislipidemia o DM2
5	426	53 (18-95)	Autoimmune (100)	Dose media 0.1 mg/die 24% e 15% dei pazienti riportano persistenza di desiderio di cibi salati e ipotensione posturale
Studi di monitoraggio della dose				
6	45	NA	Autoimmune (82), TBC (7), adreno-leucodistrofia (4)	PRA ed elettroliti usati nel monitoraggio di 15 pazienti, almeno 5 volte, sia in pazienti non trattati con FC che durante trattamento con HC e dopo incremento della dose di FC PRA correla meglio con la dose di FC rispetto ai livelli di sodio e potassio PRA deve essere mantenuta nel <i>range</i> alto di normalità per raggiungere la dose individuale migliore (3-10 ng/mL*h)
7	10	41 (26-65)	Autoimmune (90), surrenectomia bilaterale per m. di Cushing (1)	9 pazienti presentano bassi livelli di sodio e PV con alti livelli di PRA durante 0.05-0.1 mg/die di FC Quando la dose di FC viene aumentata a 0.3 mg/die, la PRA si riduce Molti pazienti richiedono dosi di FC di 0.2 mg/die per mantenere normali sodiemia e potassiemia
8	22	39.9	Autoimmune (82), surrenectomia bilaterale per m. di Cushing (13), Ipoaldosteronismo isolato (5)	La terapia ottimale di FC si associa con livelli mediamente elevati di PRA Il momento della giornata in cui effettuare il dosaggio di PRA non è importante
9	8	NA	Autoimmune (38), TBC (24), indeterminato (38)	La terapia con FC risulta inadeguata in 2 casi basandosi sui livelli di PRA. In 4 casi la PRA rimane normale anche dopo la sospensione di FC, suggerendo che tale farmaco non è necessario per il mantenimento del bilancio elettrolitico Il sovra-dosaggio di FC è indicato da livelli bassi di potassio La PRA non è in grado di discriminare l'adeguatezza della terapia con FC
10	14	43.5 (22-69)	NA	Dosi differenti di FC impiegate per almeno 4 periodi di 2 settimane ciascuno (0, 0.05, 0.1, 0.2 mg/die) PRC elevata in pazienti trattati con <i>placebo</i> rispetto a quelli con dosi di FC di variabili da 0.05 a 0.3 mg/die La PRC è utile nel valutare sotto-dosaggio di FC, mentre l'ANP è indice più sensibile di sovra-dosaggio

11	22	50 (28-17)	Autoimmune (77), TBC (23)	<p>La PRA media è risultata 3 volte superiore il limite alto di normalità e la PV media è risultata ridotta nonostante il trattamento convenzionale con FC e cortisone acetato</p> <p>Esiste correlazione inversa tra PRA e PV</p> <p>Non vi è correlazione tra PV e pressione arteriosa</p> <p>La PRA correla con pressione sistolica ma non con diastolica</p>
----	----	------------	---------------------------	--

### Bibliografia

1. Esposito D, Pasquali D, Johannsson J. Primary adrenal insufficiency: managing mineralcorticoid replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* [2017, DOI: 10.1210/jc.2017-01928](#).
2. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2016, 101: 364-89](#).
3. Husebye ES, Allolio B, Arlt W, et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *J Intern Med* [2014, 275: 104-15](#).
4. Dalin F, Nordling Eriksson G, Dahlqvist P, et al. Clinical and immunological characteristics of autoimmune Addison's disease: a nationwide Swedish multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* [2017, 102: 379-89](#).
5. Erichsen MM, Løvås K, Skinningsrud B, et al. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry. *J Clin Endocrinol Metab* [2009, 94: 4882-90](#).
6. Oelkers W, Diederich S, Bähr VJ. Diagnosis and therapy surveillance in Addison's disease: rapid adrenocorticotropin (ACTH) test and measurement of plasma ACTH, renin activity, and aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab* [1992, 75: 259-64](#).
7. Smith SJ, MacGregor GA, Markandu ND, et al. Evidence that patients with Addison's disease are undertreated with fludrocortisone. *Lancet* [1984, 1: 11-4](#).
8. Flad TM, Conway JD, Cunningham SK, McKenna TJ. The role of plasma renin activity in evaluating the adequacy of mineralocorticoid replacement in primary adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* [1996, 5: 529-34](#).
9. Thompson DG, Mason AS, Goodwin FJ. Mineralocorticoid replacement in Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* [1979, 10: 499-506](#).
10. Cohen N, Gilbert R, Wirth A, et al. Atrial natriuretic peptide and plasma renin levels in assessment of mineralocorticoid replacement in Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* [1996, 81: 1411-5](#).
11. Jadoul M, Ferrant A, De Plaen JF, Crabbé J. Mineralocorticoids in the management of primary adrenocortical insufficiency. *J Endocrinol Invest* [1991, 14: 87-91](#).