

## CUSHING IN UNA FOGLIA

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

L'ipercortisolismo iatrogeno da utilizzo cronico di glucocorticoidi con i segni clinici tipici della sindrome di Cushing è di frequentissimo riscontro nella pratica clinica: dall'assunzione di cortisonici per via orale alla somministrazione degli stessi per via topica (inalatoria, cutanea, intra-articolare).

Nei Paesi Occidentali è da tempo ben documentato l'aumento del ricorso a terapie alternative a base di prodotti naturali e di erbe (fito-terapia), partendo dal principio che "naturale è più sicuro".

Non è sempre così ... sono stati, infatti, descritti numerosi casi di ipercortisolismo da utilizzo di prodotti a base di erbe ma adulterati con glucocorticoidi sintetici. Recentemente è stato descritto un caso in cui il "colpevole" è proprio e direttamente l'estratto delle foglie di una pianta rampicante sub-tropicale, il *Cardiospermum Halicacabum* (CH) (1). Il CH è utilizzato e commercializzato in Europa in unguenti e creme per il trattamento di psoriasi, eczemi, dermatite atopica.

Viene descritto il caso di una donna di 65 anni, con manifestazioni cliniche tipiche della sindrome di Cushing (obesità centrale, striae *rubrae*, gibbo, *facies* lunare, ipertensione arteriosa, diabete) e parametri di laboratorio tipici della soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, come da ipercortisolismo iatrogeno in assenza di lesioni surrenaliche e ipofisarie. La donna da tre anni applicava quotidianamente sulla cute una crema al 10% di CH per un eritema sotto-mammario. Dopo la sospensione della crema, la paziente ha mostrato segni clinici e biochimici di iposurrenalismo, per cui è stata trattata con cortone acetato, con progressivo miglioramento e poi "guarigione" dopo tre anni.

Gli autori dimostrano in maniera estremamente elegante l'effetto simil-glucocorticoide del CH.

1. Mediante analisi con spettrometria di massa ad alta risoluzione hanno escluso la presenza di glucocorticoidi sintetici nella crema utilizzata.
2. L'incubazione di cellule murine di adenoma ipofisario ACTH-secernente con l'estratto di CH (e con desametasone per controllo) ha dimostrato che l'estratto di questa pianta riduce la secrezione di ACTH basale e dopo stimolo con CRH.
3. Nelle stesse colture cellulari in vitro, il CH riduce l'espressione dei recettori per i glucocorticoidi, effetto antagonizzato dalla contemporanea presenza di mifepristone.
4. Su cellule transfettate con un vettore sensibile ai glucocorticoidi, il CH si lega direttamente e in maniera specifica ai recettori per i glucocorticoidi.

In conclusione, questi dati dimostrano che l'estratto di CH agisce sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene con un meccanismo simil-glucocorticoide, mediante legame diretto con i recettori per i glucocorticoidi.

Come mai questo effetto non era mai stato segnalato in passato, nonostante il diffuso utilizzo di prodotti a base di CH? Gli autori ipotizzano che la comparsa delle manifestazioni cliniche nella paziente possa essere dovuta al lungo tempo di applicazione della crema o a una particolare suscettibilità agli effetti dei glucocorticoidi dovuta alla presenza di polimorfismi recettoriali.

**Non bisogna, quindi, sottovalutare i possibili effetti indesiderati** derivanti dall'utilizzo di **prodotti a base di erbe** e noi endocrinologi dovremmo migliorare le nostre conoscenze sulle proprietà farmaco-dinamiche degli stessi, considerando che l'utilizzo di questi prodotti è estremamente diffuso e non regolamentato.

### Bibliografia

1. Martini C, Zanchetta E, Di Ruvo M, et al. Cushing in a leaf: endocrine disruption from a natural remedy. *J Clin Endocrinol Metab* 2016, doi: [10.1210/jc.2016-1490](https://doi.org/10.1210/jc.2016-1490).

