

## LA TERAPIA STEROIDEA E IL SUO MONITORAGGIO NELL'INSUFFICIENZA SURRENALICA PRIMITIVA

### TERAPIA STEROIDEA DELL'INSUFFICIENZA SURRENALICA PRIMITIVA

La terapia steroidea dell'insufficienza surrenalica viene definita "sostitutiva", in quanto è finalizzata alla sostituzione del difetto ormonale sia di cortisolo che di aldosterone, ormoni prodotti dalla corteccia surrenalica.

Le **finalità** di tale terapia sono principalmente quelle di ridurre i segni e sintomi associati a insufficienza corticosurrenalica e di prevenire l'insorgenza di una crisi addisoniana, condizione di emergenza clinica che può portare a morte il paziente in 12-48 ore per shock ipovolemico, se non trattata prontamente ed adeguatamente.

La terapia sostitutiva steroidea dell'insufficienza corticosurrenalica prevede generalmente tre modalità differenti: la terapia cronica, la terapia di supporto in corso di eventi stressanti, finalizzata a ridurre il rischio di comparsa della crisi addisoniana, e la terapia della crisi addisoniana, una volta che questa si sia instaurata.

#### Terapia cronica

Il trattamento sostitutivo prevede l'impiego di steroidi ad attività mineralcorticoide, il fludrocortisone, e glucocorticoide, principalmente idrocortisone e cortisone acetato.

**Non dovrebbero essere utilizzati a scopo sostitutivo altri steroidi** che possiedono attività glucocorticoide superiore a quella dell'idrocortisone e lunga emivita (prednisone, prednisolone, metilprednisolone, desametasone e betametasone), in quanto determinano un aumento sovralfisiologico e prolungato dei livelli circolanti di cortisolo.

Per quanto riguarda i **mineralcorticoidi**, il fludrocortisone (Florinef<sup>®</sup>) viene usato a dosi di 0.025-0.15 mg in somministrazione unica, da assumersi al mattino per via orale. Il farmaco non è in commercio in Italia, ma è fornibile dall'ULSS di competenza su richiesta da parte dello specialista che ha in cura il paziente.

Per quanto riguarda i **glucocorticoidi**, le dosi impiegate attualmente derivano dall'evidenza che la quantità di cortisolo fisiologicamente prodotta dai surreni varia tra i 5 e i 10 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea al giorno, corrispondenti ad una dose media di cortisolo variabile tra 8 e 17 mg al giorno. Le dosi terapeutiche attuali sono pertanto:

- **idrocortisone** tra 10 e 20 mg/die;
- **cortisone acetato** (Cortone acetato<sup>®</sup>) tra 18.75 e 25 mg/die.

L'idrocortisone non è disponibile in commercio in Italia, ma è fornito dall'ULSS di competenza su richiesta da parte dello specialista che ha in cura il paziente.

Il cortisone acetato è un pro-ormone che richiede la conversione a idrocortisone da parte dell'enzima 11 $\beta$ -idrossi-steroido-deidrogenasi di tipo 1 durante il primo passaggio epatico. Il farmaco è disponibile in commercio in tutte le farmacie italiane ed è pertanto quello più usato nel nostro paese per la terapia sostitutiva dell'insufficienza corticosurrenalica.

La dose totale quotidiana di entrambi i farmaci può essere distribuita in due o tre somministrazioni al dì (tabella 1).

**Tabella 1**  
**Frazionamento quotidiano della dose totale di glucocorticoide**

Dose e orario	Schema a 2 dosi	Schema a 3 dosi
Prima (al risveglio mattutino)	2/3	1/2
Seconda (primo pomeriggio, tra le h 13 e le h 15)	1/3	1/4
Terza (verso le ore 19-20, e comunque circa 4 ore prima di coricarsi)	-	1/4

L'efficacia del trattamento con entrambi gli steroidi è limitata dalla difficoltà di mantenere livelli fisiologici di cortisolemia nell'arco delle 24 ore, e di riprodurre il fisiologico profilo nictemerale del cortisolo, con picco al risveglio, secondo picco di minore intensità nelle prime ore del pomeriggio e secrezione quasi assente durante le ore notturne. Inoltre, a causa della farmacocinetica di entrambi gli steroidi, il paziente necessita inevitabilmente di dosi totali giornaliere che sono quasi costantemente sovralfisiologiche. Di conseguenza, nonostante gli sforzi di ottimizzazione della terapia sostitutiva, i pazienti con insufficienza corticosurrenalica presentano inevitabilmente ampie oscillazioni della concentrazione sierica di cortisolo, con valori ampiamente sovralfisiologici tra 90 e 120' dopo l'assunzione e concentrazioni inferiori alla norma prima dell'assunzione del farmaco.

Nel tentativo di somministrare l'idrocortisone in modo da riprodurre più fisiologicamente il pattern di secrezione del cortisolo, in uno studio clinico su 7 pazienti con insufficienza surrenalica sono stati utilizzati **microinfusori** analoghi a quelli normalmente utilizzati per la terapia insulinica. La somministrazione sottocutanea continua di idrocortisone ha permesso di ricostituire normali livelli sierici e una normale variazione circadiana del cortisolo, ottenendo allo stesso tempo una riduzione della dose giornaliera in molti pazienti, senza significative reazioni avverse. Tuttavia, questo approccio, per quanto interessante da un punto di vista di ricerca clinica, non appare avere, al momento, una facile applicazione nella pratica clinica, con la sola eccezione di quei rarissimi casi in cui non si riesca a migliorare la qualità della vita del paziente con la terapia orale e vi siano frequenti crisi addisoniane, a causa di malassorbimento intestinale del farmaco o altre condizioni che rendano problematica la terapia per via orale. Tale strategia terapeutica rimane comunque, al momento, solo sperimentale e richiede un maggior numero di studi, su una più ampia casistica, prima che possa essere presa in considerazione nella pratica clinica.

Negli ultimi anni sono stati sintetizzati **preparati a rilascio modificato dell'idrocortisone**. In particolare, sono stati studiati due tipi di composti impiegabili per via orale:

- un preparato a **rilascio modificato in due fasi**, con un rivestimento esterno che garantisce la liberazione immediata del farmaco ed un nucleo interno che permette una liberazione lenta, disponibile in forma di compresse da 5 o 20 mg (Plenadren®). Ha completato le fasi II e III ed è attualmente in fase di registrazione per uso clinico;
- un preparato a **rilascio ritardato**, che determina un incremento della cortisolemia a partire da 4 ore dopo l'assunzione orale e picco d'azione dopo 8 ore, disponibile in forma di compresse da 5 o 15 mg (Chronocort®) attualmente in fase II di sperimentazione.

Il composto a rilascio modificato in due fasi presenta il vantaggio di poter venir assunto una volta sola al giorno, al mattino, al risveglio, e presenta un profilo di rilascio simile a quello fisiologico del cortisolo, con bassi livelli sierici notturni. La disponibilità in due dosaggi da 5 o 20 mg permette, inoltre, la personalizzazione della dose e incrementi della posologia in occasione di eventi stressanti concomitanti. In un recente studio clinico, dopo 12 settimane di trattamento con tale farmaco sono stati osservati effetti cardiovascolari positivi, quali riduzione della pressione arteriosa, riduzione della HbA<sub>1c</sub> in pazienti con diabete mellito e miglioramento del quadro lipidico.

Il composto a rilascio ritardato richiede invece due somministrazioni giornaliere: la dose maggiore (circa 20 mg) deve essere assunta la sera (intorno alle h 22-23), in modo da garantire un fisiologico picco di cortisolo plasmatico al mattino (tra le h 6 e le h 7), al risveglio, ed una seconda dose minore (circa 10 mg) va assunta al mattino al risveglio, per garantire il fabbisogno giornaliero e mimare il secondo picco fisiologico di cortisolo delle prime ore pomeridiane. Tale composto, rispetto al precedente, sembra presentare una maggiore esposizione sistemica e dei tessuti al cortisolo nelle prime ore notturne. Entrambi i preparati non sono peraltro ancora in grado di garantire livelli costanti di cortisolemia nell'arco delle 24 ore, in particolare di impedire la caduta della cortisolemia durante la notte e i picchi nelle prime ore del mattino, e non sono ancora stati introdotti nella comune pratica clinica, in attesa della registrazione presso le autorità competenti dei singoli paesi.

### Terapia di supporto

In caso di **stress intercorrenti** la dose di glucocorticoidi deve essere potenziata, con incrementi della dose giornaliera differenti in funzione del tipo di evento stressante (tabella 2).

In caso di **stress fisico minore** (febbre, malattia acuta infettiva intercorrente, intervento chirurgico con anestesia locale), **stress psichico maggiore e prolungato, attività sportiva molto intensa** (es. mountain-bike ad alta quota) la dose va duplicata o triplicata. Tale incremento posologico non è unanimemente consigliato in corso di intervento odontoiatrico o interventi chirurgici con anestesia locale effettuati in regime ambulatoriale.

In caso di **stress fisico di media o alta entità** (trauma, interventi chirurgici con anestesia generale), se la via orale è impraticabile o sconsigliabile, come in presenza di vomito o diarrea, in previsione di manovre endoscopiche, si dovrà ricorrere alla somministrazione dello steroide per via parenterale a dosaggi variabili in funzione della situazione clinica, evitando di impiegare in maniera indiscriminata dosi troppo elevate, simili a quelle impiegate nella crisi addisoniana e soprattutto cercando di ritornare alla terapia abituale nel più breve tempo possibile.

In corso di **gravidanza** è da preferire l'idrocortisone: alcuni autori (non c'è unanimità) suggeriscono di raddoppiare la dose di idrocortisone per via orale durante il 3° trimestre e di ridurre la dose di fludrocortisone in base ai valori di potassiemia e di pressione arteriosa; durante il **travaglio** va utilizzato idrocortisone in infusione ev continua (100 mg/24 h).

**Tabella 2**  
**Terapia di supporto**

<b>Stress medico o chirurgico</b>	<b>Dose di idrocortisone ev</b>
<b>Minore</b> (colonscopia, chirurgia addominale in regime di Day-Surgery)	25-50 mg in bolo il giorno dell'evento
<b>Moderato</b> (chirurgia in regime di ricovero ospedaliero ordinario)	50 mg in bolo (pre-anestesia) poi 50-100 mg in infusione continua per 24 h
<b>Severo</b> (pancreatite, politrauma, chirurgia maggiore, inclusa cardiocirurgia e trapianti)	50-100 mg in bolo (pre-anestesia) poi 100-150 mg/die in infusione continua per 48-72 h
<b>Critico</b> (shock settico)	50-100 mg in bolo ogni 6-8 ore oppure 0.18 mg/kg/h in infusione continua per 48-72 h o fino a risoluzione

### Terapia della crisi addisoniana

Nell'insufficienza surrenalica acuta vanno immediatamente iniettati in bolo ev 100 mg di idrocortisone e successivamente 100-200 mg dello steroide nelle 24 ore. Questa dose può essere somministrata in infusione continua oppure in boli refratti di 25-50 mg ogni 6-8 ore (anche se i livelli di cortisolemia ottenuti sono superiori a quelli osservati nel soggetto normale in condizioni di stress).

Unitamente alla terapia steroidea, si dovrà correggere l'ipovolemia con un adeguato apporto idro-salino (soluzione fisiologica, per un totale di 500-1000 mL nella prima ora e di 500 mL/h nelle 2-3 ore successive).

La crisi viene generalmente superata nelle prime 24 ore e pertanto nei giorni successivi le dosi di idrocortisone potranno essere progressivamente ridotte fino ad instaurare la terapia orale di mantenimento. Si dovranno comunque mantenere dosi elevate di steroide fino alla rimozione della causa scatenante la crisi.

### MONITORAGGIO DELLA TERAPIA STEROIDEA NELL'INSUFFICIENZA SURRENALICA PRIMITIVA

Nessuno steroide oggi disponibile in commercio è capace di mantenere livelli fisiologici di cortisolemia nell'arco delle 24 ore e di riprodurre il fisiologico profilo nictemerale del cortisolo. **Non esiste alcun dosaggio ormonale in grado di valutare l'adeguatezza del trattamento:** tra tutte le valutazioni proposte in letteratura le curve giornaliere per la cortisolemia sierica permettono una stima, seppure imprecisa, dell'adeguatezza della terapia, aiutando il clinico ad identificare condizioni di sovra- e sotto-dosaggio terapeutico, ma non rappresentano una valutazione applicabile di routine.

Recentemente sono state proposte le curve di cortisolemia salivare quale parametro alternativo di valutazione, facilmente eseguibile al domicilio del paziente, ma tale dosaggio non è ancora disponibile in tutti i centri.

La valutazione dei livelli di ACTH al mattino viene impiegata per identificare un sovra-dosaggio terapeutico caratterizzato da livelli soppressi dell'ormone; dal momento che la secrezione di tale ormone avviene in maniera pulsatile, un prelievo puntiforme di ACTH presenta un limitato valore clinico. Va inoltre sottolineato che, diversamente da quanto avviene per l'ipotiroidismo primario, **l'obiettivo della terapia sostitutiva non deve essere la normalizzazione dei livelli di ACTH**, perché, a causa della resistenza dell'ACTH al feed-back negativo da parte degli steroidi esogeni, ciò comporterebbe frequentemente l'impiego di dosi farmacologiche e non fisiologiche di corticosteroidi.

Nessuna utilità in termini di monitoraggio hanno la valutazione della cortisolemia delle 24 h e del cortisolo sierico random, che possono invece trovare limitata indicazione per valutare rispettivamente l'assorbimento e l'eliminazione della terapia steroidea.

I parametri indiretti relativi all'azione degli steroidi (elettroliti, conta leucocitaria, glicemia, colesterolemia, marcatori di citolisi e colestasi epatica) sono utili soprattutto nel prevenire gli effetti collaterali di un sovradosaggio terapeutico, ma non sempre permettono di esprimere un giudizio corretto sulla terapia sostitutiva in corso.

A tutt'oggi il mezzo migliore per esprimere un giudizio di adeguatezza della terapia sostitutiva è la valutazione clinica del benessere soggettivo del paziente, della sua qualità di vita mediante specifici questionari, associata alla ricerca di sintomi e segni di sottodosaggio (astenia, algie addominali o muscolari, calo ponderale, ipotensione arteriosa, edemi declivi) o sovradosaggio (obesità, osteoporosi, iperglicemia, dislipidemia, ipertensione arteriosa).

**Tabella 3**  
**Principali farmaci per la terapia dell'insufficienza surrenalica primitiva**

Principio attivo	Formulazione	Nome commerciale e dosaggio
Fludrocortisone	compresse	Florinef 0.1 mg
Idrocortisone	compresse	Hydrocortisone 10 mg
Idrocortisone emisuccinato sodico	fiale	Cortop (100 mg, 500 mg) Flebocortid (100 mg, 500 mg, 1 g) Solucortef (100 mg, 250 mg, 500 mg)
Cortisone acetato	compresse	Cortone acetato 25 mg
Betametasone	compresse	Bentelan (0.5 mg, 1 mg)
	fiale	Bentelan (1.5 mg, 4 mg) Betametasone LFM (4 mg) Celestone (6 mg)
Desametasone	compresse	Decadron (0.50 mg, 0.75 mg)
Desametasone 21-fosfato disodico	fiale	Decadron (4 mg, 8 mg) Desametasone Fosf (4 mg, 8 mg) Megacort (4 mg) Soldesam (4 mg, 8 mg)
	gocce	Soldesam (0.2%, 1 mg = 16 gocce)
Prednisone	compresse	Deltacortene (5 mg, 25 mg)
	compresse a rilascio prolungato	Lodotra (2 mg, 5 mg, 25 mg)
Prednisolone emisuccinato sodico	fiale	Deltacortenesol (10 mg, 25 mg)
Metilprednisolone	compresse	Urbason (4 mg)
	fiale	Urbason (20 mg, 40 mg, 250 mg) Solumedrol (40 mg, 125 mg, 500 mg, 1 g, 2 g)

#### **BIBLIOGRAFIA**

1. Debono M, Ghobadi C, Rostami-Hodjegan A, et al. Modified-release hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles. *J Clin Endocrinol Metab* [2009, 94: 1548-54](#).
2. Johannsson G, Bergthorsdottir R, Nilsson AG, et al. Improving glucocorticoid replacement therapy using a novel modified-release hydrocortisone tablet: a pharmacokinetic study. *Eur J Endocrinol* [2009, 161: 119-30](#).
3. Johannsson G, Nilsson AG, Bergthorsdottir R, et al. Improved cortisol exposure-time profile and outcome in patients with adrenal insufficiency: a prospective randomized trial of a novel hydrocortisone dual-release formulation. *J Clin Endocrinol Metab* [2012, 97: 473-81](#).
4. Løvås K, Husebye ES. Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion in Addison's disease. *Eur J Endocrinol* [2007, 157: 109-12](#).
5. Quinkler M, Hahner S. What is the best long-term management strategy for patients with primary adrenal insufficiency? *Clin Endocrinol* [2012, 76: 21-5](#).