

## IPOSURRENALISMO E TERAPIA CORTISONICA CRONICA: MITO O REALTÀ?

Responsabile Editoriale  
Vincenzo Toscano

Circa l'1% della popolazione generale assume oggi terapia cronica con cortisonici. L'uso prolungato di glucocorticoidi (per patologie croniche differenti) può inibire l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene ma, nonostante ciò, l'insufficienza surrenalica è spesso considerata in ambienti internistici un evento raro e non adeguatamente valutato. Nonostante la numerosità di persone in terapia steroidea cronica, non vi sono ancora linee-guida che indichino il comportamento da adottare al momento della sospensione della terapia. Recentemente autori Francesi <sup>(1)</sup> hanno condotto uno studio retrospettivo che ha valutato l'influenza del trattamento cortisonico cronico sulla funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene in pazienti trattati a lungo con steroidi per malattie infiammatorie croniche.

Il campione esaminato comprendeva 60 pazienti (40 donne e 20 uomini) con un'età media di  $55.8 \pm 17.6$  anni. I cortisonici assunti, e in valutazione di sospensione, erano: prednisone, prednisolone e metil-prednisolone. La "dose cumulativa" di prednisone andava da 1 a 132 g, e la "durata di utilizzo" da 4 mesi a 32 anni; il 41,7% dei pazienti assumeva anche altri farmaci immuno-soppressivi o immuno-modulatori. Tutti i soggetti, a 24 ore dall'ultima dose di cortisonico assunto, sono stati sottoposti a test di stimolo per la valutazione della riserva surrenalica (ACTH ad alte dosi, Synacthen® 250 µg ev) con determinazione della cortisolemia sierica basale e dopo 60 minuti. Al momento dell'ACTH-test la dose media di prednisone assunta dai pazienti era di  $7 \pm 1.6$  mg/die da almeno un mese. La funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene è stata valutata in relazione alla "esposizione cumulativa" al prednisone e precisamente:

- dose cumulativa (divisa in < 10 g, 10-19 g, 21-35 g e > 35 g);
- durata di utilizzo (divisa in < 5 anni, 5-9 anni, 10-18 anni e > 18 anni).

Gli autori hanno considerato come affetti da insufficienza surrenalica coloro che presentavano un valore basale di cortisolo inferiore a 100 nmol/L o un valore di picco di cortisolo a 60' < 550 nmol/L.

Nel 48.4% dei pazienti (29 pazienti) è stata diagnosticata un'insufficienza surrenalica, di questi:

- 13 (21.7%) presentavano un valore di cortisolo basale < 100 nmol/L e mancata risposta del cortisolo allo stimolo (range 49-385 nmol/L);
- 16 (26.7%), tutti con valori basali di cortisolo > 100 nmol/L, presentavano un valore di cortisolo dopo stimolo < 550 nmol/L.

I restanti 31 pazienti (51.6%) avevano una normale funzionalità surrenalica.

I valori di cortisolo a 60 minuti correlavano positivamente con i valori basali ( $R^2 = 0.78$ ,  $P < 0.0001$ ).

I pazienti che avevano insufficienza surrenalica diagnosticata da valori basali di cortisolo < 100 nmol/L avevano assunto una "dose cumulativa" maggiore rispetto a coloro con una normale funzione surrenalica e presentavano anche una durata media di terapia maggiore rispetto agli altri due gruppi.

La dose cumulativa di prednisone e la sua durata di utilizzo sono risultati predittivi di insufficienza surrenalica diagnosticata mediante valori di cortisolo basali < 100 nmol/L, mentre non sono predittivi quando l'insufficienza surrenalica è diagnosticata a seguito di ACTH-test.

Dose cumulativa di glucocorticoidi e risposta del cortisolo allo stimolo con ACTH				
Dose cumulativa (g)	Numero di pazienti	Risposta all'ACTH-test		
		T <sub>0</sub> cortisolemia < 100 nM/L	T <sub>60</sub> cortisolemia < 550 nM/L	Normale
< 10	9	0	2 (22%)	7 (78%)
10-20	25	5 (20%)	7 (28%)	13 (52%)
21-35	10	1 (10%)	4 (40%)	5 (50%)
> 35	16	7 (44%)	3 (19%)	6 (37%)
Tutti	60	13	16	31



Durata di utilizzo della terapia corticosteroidea e risposta del cortisolo allo stimolo con ACTH				
Anni di trattamento	Numero di pazienti	Risposta all'ACTH-test		
		T <sub>0</sub> cortisolemia < 100 nM/L	T <sub>60</sub> cortisolemia < 550 nM/L	Normale
< 5	30	3 (10%)	8 (27%)	19 (63%)
5-9	11	2 (18%)	4 (36%)	5 (46%)
10-18	15	4 (27%)	4 (27%)	7 (46%)
> 18	4	4 (100%)	0	0
Tutti	60	13	16	31

Fra i pazienti con normale funzione surrenalica, 29 di essi (il 93.5%) hanno poi interrotto la terapia con prednisone e nessuno ha successivamente avuto bisogno di terapia sostitutiva con idrocortisone. Di questi 29 pazienti, 7 hanno successivamente dovuto riassumere il cortisone a causa della patologia di base, 2 sono stati persi al *follow-up* e 20 non hanno presentato segni o sintomi da insufficienza surrenalica. In 27 dei 29 pazienti con insufficienza surrenalica (93.1%) la terapia con prednisone è stata sospesa ed è stata iniziata una terapia con idrocortisone (20 mg/die): 3 di essi hanno successivamente dovuto riassumere lo steroide a causa della patologia di base, 5 sono stati persi al *follow-up*; fra i rimanenti 19, 16 hanno proseguito l'idrocortisone, nonostante il prednisone fosse stato interrotto per un periodo medio di 14.8 ( $\pm$  5.4) mesi. Il test con ACTH è stato eseguito nuovamente solo in 9 pazienti durante il *follow-up*: in 3 casi è risultato normale, ed in quei pazienti la terapia con idrocortisone è stata sospesa, nei restanti 6 pazienti invece il test è nuovamente risultato alterato.

Va sottolineata la numerosità esigua del campione, il disegno dello studio (retrospettivo), la scarsa attenzione al contesto clinico e l'uso, nel test di stimolo, del solo valore del cortisolo sierico a 60 minuti senza valutazione di quello a 30.

In contrasto con questi dati, il maggior studio di riferimento <sup>(2)</sup> non aveva trovato una chiara correlazione fra dose, durata di terapia steroidea e incidenza di insufficienza surrenalica. Va però sottolineato come fossero differenti i metodi per valutare la funzione dell'asse (CRH vs ACTH-test) e come vi fosse un'eterogeneità maggiore nelle formulazioni e dosi di corticosteroidi assunte dai pazienti.

Possiamo quindi concludere come gli autori, sulla scorta dei risultati del loro lavoro, evidenzino che **sia la dose cumulativa che la durata di assunzione di terapia corticosteroidea incidano sul rischio di insufficienza surrenalica**. Questo sembra non trascurabile in pazienti trattati a lungo termine con prednisone per malattie infiammatorie croniche. Sembrerebbe, quindi, **sempre consigliabile valutare la funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene nei pazienti in cui si programmi una sospensione della terapia corticosteroidea**.

#### Bibliografia

1. Sacre K, Dehoux M, Chauveheid MP, et al. Pituitary-adrenal function after prolonged glucocorticoid therapy for systemic inflammatory disorders: an observational study. *J Clin Endocrinol Metab* [2013, 98: 3199-205](#).
2. Schlaghecke R, Kornely E, Santen RT, Ridderskamp P. The effect of long-term glucocorticoids therapy on pituitary-adrenal responses to exogenous corticotrophin-releasing hormone. *N Engl J Med* [1992, 326: 226-30](#).