

INSUFFICIENZA SURRENALICA DA STEROIDI: QUANDO E COME CERCARLA E TRATTARLA

Coordinatori

Vincenzo Toscano & Renato Cozzi

Editor

Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

I glucocorticoidi sintetici sono ampiamente utilizzati nella pratica clinica per le azioni anti-infiammatorie e immuno-soppressive. Un possibile effetto indesiderato è la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), con conseguente insufficienza surrenalica indotta da glucocorticoidi (GI-AI).

Nonostante la prevalenza dell'utilizzo dei glucocorticoidi orali sia dello 0.5-20%, le implicazioni cliniche della GI-AI rimangono scarsamente caratterizzate. La mancanza di linee guida basate sulle evidenze nella gestione della GI-AI riflette la grande variabilità dei dati clinici in letteratura, con eterogeneità nella selezione dei pazienti, nei regimi di trattamento con glucocorticoidi, nella scelta dei metodi biochimici diagnostici e nell'analisi dei risultati. Una recente revisione (1) ha portato una panoramica delle prove oggi disponibili, ha identificato le lacune nelle conoscenze e ha raccomandato indicazioni per la ricerca futura.

Diagnosi

Sebbene non esista un *gold standard* nella diagnostica della GI-AI, il **test rapido al Synacthen** (SST, 250 µg ev con prelievi per cortisolemia a 30 e 60 minuti) è il più comunemente usato nella pratica clinica. Il **cut-off** di cortisolemia utilizzato per definire un'alterata risposta è dipendente dalla metodica di laboratorio utilizzata (solitamente < 420 nmol/L = 16.3 µg/dL). La metodica di dosaggio più accurata è la cromatografia liquida – spettrometria di massa (LC-MS/MS), che evita la *cross-reattività* con altri steroidi interferenti. Tuttavia, l'uso dell'SST per diagnosticare la GI-AI ha delle **criticità**:

- non è nota l'accuratezza diagnostica del test in questo ambito;
- il test può produrre una risposta falsamente normale nella fase iniziale di qualsiasi insufficienza surrenalica non primaria.

Due grandi meta-analisi pubblicate nel 2015 e nel 2016 (2,3) hanno valutato gli studi sulla GI-AI definita biochimicamente: la percentuale mediana di **pazienti in terapia steroidea che sviluppava iposurrenalismo durante il trattamento o alla sua cessazione era intorno al 37%**, con prevalenza più alta tra i pazienti in terapia orale e intra-articolare. Il tempo intercorso tra l'ultima dose di glucocorticoidi e il primo test dinamico (SST) era compreso tra 0 e 30 giorni (entro la prima settimana dalla sospensione in 50/74 degli studi esaminati) (3).

Il problema chiave è il **tempo per il recupero dell'asse** HPA dopo l'interruzione del trattamento con glucocorticoidi: la percentuale di pazienti con insufficienza surrenalica diminuisce nel tempo, ma rimane fino al 40% dopo 6 mesi e intorno al 20% e al 5%, rispettivamente, dopo 2 e 3 anni (4).

Terapia

Mentre gli effetti salva-vita della terapia glucocorticoide sostitutiva nel paziente con iposurrenalismo primario sono evidenti, è più dibattuta la questione di tale terapia nel paziente con GI-AI che non risponde in modo sufficiente all'SST. Da un lato può essere conservata una certa funzione surrenalica residua e dall'altro il trattamento sostitutivo con idrocortisone potrebbe associarsi a effetti avversi da *overtreatment* e ritardare la ripresa dell'asse HPA. Tuttavia, un'insufficiente risposta all'SST predispone i pazienti a un elevato rischio di crisi surrenalica in caso di *stress*/infezione intercorrente, per cui nei pazienti in trattamento con basse dosi di glucocorticoide sarebbe indicato raccomandare una dose aggiuntiva di glucocorticoidi in caso di *stress*. Una porzione di pazienti, inoltre, pur rispondendo in modo eccellente all'SST, presenta comunque sintomi aspecifici, come anoressia, perdita di peso, nausea, vomito, cefalea, letargia, febbre, mialgie e artralgie, desquamazione cutanea e ipotensione posturale, riconducibili alla **sindrome da astinenza da glucocorticoidi**. Tale sintomatologia è considerata una conseguenza dello sviluppo di tolleranza e dipendenza agli steroidi, con conseguente impatto clinico ancora sconosciuto.

Elementi predittivi di GI-AI e tempi di recupero

Sarebbe fondamentale identificare elementi predittivi di diagnosi, recupero e rischio di sviluppo di eventi avversi correlati, per stratificare i pazienti in categorie di rischio.



Fattori che influenzano il rischio di iposurrenalismo da steroidi (5)		
Modalità di somministrazione	Sistemica (inclusa orale, ev, intra-muscolare)	<p>Rischio umentato da:</p> <ul style="list-style-type: none"> • somministrazione giornaliera per > 2-4 settimane; • dosi multiple giornaliere frazionate; • somministrazione serale (al momento di andare a letto). <p>Rischio ridotto da:</p> <ul style="list-style-type: none"> • somministrazione a giorni alterni; • terapia pulsata (ev intermittente di dosi molto elevate in pochi giorni o settimane).
	Inalatoria	<p>Rischio umentato da:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alte dosi giornaliere somministrate per > 6-12 mesi; • trattamento con fluticasone propionato; • uso concomitante di steroidi orali (incluso l'uso intermittente nella BPCO); • basso BMI (bambini).
	Intra-articolare	<p>Rischio umentato da:</p> <ul style="list-style-type: none"> • iniezioni ripetute con alte dosi; • artropatie infiammatorie.
	Percutanea	<p>Rischio umentato da:</p> <ul style="list-style-type: none"> • uso frequente e a lungo termine di grandi quantità di steroidi ad alta potenza; • uso prolungato su pelle infiammata o con funzione alterata della barriera cutanea; • medicazioni occlusive; • uso su mucose, palpebre e scroto; • rapporto maggiore tra superficie corporea e peso corporeo (bambini).
Emivita e potenza	<p>L'uso di glucocorticoidi a lunga durata d'azione (come desametasone e betametasone) e di formulazioni con maggior potenza (cioè con legame più forte al recettore dei glucocorticoidi) predispone a soppressione dell'asse HPA più pronunciata a causa dell'effetto continuo.</p>	
Dose	<p>Dosi più elevate di glucocorticoidi sono correlate a maggiore inibizione ipotalamo-ipofisaria, specialmente se somministrate giornalmente per un periodo prolungato. È, tuttavia, limitata l'evidenza dell'effetto della dose di glucocorticoidi sistemici sulle manifestazioni di iposurrenalismo.</p>	
Inibitori del citocromo P450 3A4 (CYP3A4)	<p>Il CYP3A4 è la via principale per l'inattivazione della maggior parte dei glucocorticoidi, rendendo plausibile che i suoi inibitori aumentino l'esposizione sistemica ai glucocorticoidi sintetici.</p> <p>Forti inibitori: boceprevir, ceritinib, claritromicina, cobicistat, darunavir, idelalisib, indinavir, itraconazolo, ketoconazolo, lopinavir, mifepristone, nefazodone, nelfinavir, posaconazolo, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitrozomicinale.</p> <p>Inibitori moderati: amiodarone, aprepitant, cimetidina, conivaptan, crizotinib, ciclosporina, diltiazem, dronedarone, eritromicina, fluconazolo, fosamprenavir, fosaprepitant, succo di pompelmo, imatinib, isavuconazolo, netupitant, nilotinib, schisandra, ribociclib.</p>	
Induttori del CYP3A4	<p>Se gli induttori di CYP3A4 riducono l'esposizione sistemica ai glucocorticoidi sintetici, i pazienti con iposurrenalismo sottostante possono sviluppare segni e sintomi di carenza di cortisolo.</p> <p>Forti induttori: apalutamide, carbamazepina, enzalutamide, fenobarbital, fenitoina, fosfenitoina, ivacaftor, lumacaftor, mitotane, primidone, rifampicina.</p> <p>Induttori moderati: bexarotene, bosentan, cenobamate, dabrafenib, efavirenz, combinazioni di elagolix/estradiolo/noretindrone acetato, esclicarbazepina, etravirina, iperico, lorlatinib, modafinil, nafcillina, pexidartinib, rifabutina, rifapentina.</p>	
Uso concomitante di altri farmaci	<p>Il megestrolo acetato aumenta potenzialmente il rischio di soppressione surrenalica a causa dell'attività glucocorticoide.</p> <p>Il medrossiprogesterone acetato ad alte dosi può inibire il rilascio dell'ACTH ed esercita una debole attività glucocorticoide.</p>	

Anche se il maggior rischio di GI-AI è associato al trattamento con glucocorticoidi orali e intra-articolari, nessuna via di somministrazione può essere considerata completamente scevra da questo rischio. Anche la dose, la durata del trattamento, l'emivita e la potenza del glucocorticoide utilizzato e le eventuali terapie concomitanti incidono sul rischio di GI-AI. Una recente revisione ha cercato di stilare una guida per stabilire il rischio individualizzato di sviluppare insufficienza surrenalica (tabella) (5).

Biomarcatori e genotipi: prospettive future

Attualmente, non esistono biomarcatori per predire la diagnosi o il decorso clinico della GI-AI, ma potenziali candidati sono (1):

- lo studio del metaboloma degli steroidi nelle urine delle 24 ore, che riflette la biosintesi e il metabolismo degli steroidi e potrebbe fungere da fattore predittivo diagnostico e prognostico;
- CD16, ADAM17 e CDF15, che risultano aumentati in corso di insufficienza surrenalica.

Anche lo studio del genotipo potrebbe aiutare a comprendere la diversa suscettibilità individuale allo sviluppo della GI-AI. I candidati genici sono tutti i componenti dell'asse HPA e le vie di segnale dei glucocorticoidi. Quelli maggiormente responsabili della diversa risposta individuale ai glucocorticoidi sembrano i geni che codificano per il recettore dei glucocorticoidi e per l'enzima 11 β -HSD.

Conclusioni

La maggior parte delle linee guida disponibili raccomanda di utilizzare la minor dose efficace di glucocorticoidi e di ridurre la durata del trattamento, per ridurre i possibili effetti avversi, tra cui la GI-AI. Sono necessari studi randomizzati controllati con *placebo* per valutare il beneficio del passaggio a dosi sostitutive di idrocortisone nei pazienti con GI-AI moderata o *borderline* dopo SST. Resta, inoltre, da indagare se tali pazienti necessitino di una terapia sostitutiva quotidiana o solo in caso di emergenza. Alcuni studi suggeriscono di introdurre comunque l'idrocortisone durante la fase in cui il dosaggio viene scalato, in quanto potrebbe ridurre il tempo per il recupero dell'asse HPA (a parità di dose equivalente) e facilitare il monitoraggio in relazione all'interpretazione dei dati di laboratorio.

Sono necessarie ulteriori ricerche per migliorare la diagnosi di GI-AI nel pieno interesse della sicurezza del paziente e per supportare un processo decisionale clinico basato sull'evidenza, con lo scopo di fornire un monitoraggio efficace, uniforme ed economico.

Bibliografia

1. Laugesen K, Broersen HAL, Hansen SB, et al. Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency: replace while we wait for evidence? *Eur J Endocrinol* [2021, 184: R111-22](#).
2. Broersen LH, Pereira AM, Jorgensen JO, Dekkers OM. Adrenal insufficiency in corticosteroids use: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* [2015, 100: 2171-80](#).
3. Joseph RM, Hunter AL, Ray DW, Dixon WG. Systemic glucocorticoid therapy and adrenal insufficiency in adults: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* [2016, 46: 133-41](#).
4. Jamilloux Y, Liozon E, Pugnet G, et al. Recovery of adrenal function after long-term glucocorticoid therapy for giant cell arteritis: a cohort study. *PLoS One* [2013, 8: e68713](#).
5. Prete A, Bancos I. Glucocorticoid induced adrenal insufficiency. *BMJ* [2021, 374: n1380](#).