

INSUFFICIENZA SURRENALICA: REVISIONE DEGLI “OUTCOME” CLINICI DURANTE L’ATTUALE TERAPIA SOSTITUTIVA GLUCOCORTICOIDEA

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Fino a non molti anni fa si riteneva che la sopravvivenza dei soggetti affetti da insufficienza surrenalica (AI) fosse sovrapponibile alla popolazione generale e che la terapia glucocorticoidea sostitutiva fosse priva di importanti effetti collaterali; negli ultimi anni diversi studi hanno invece dimostrato sia che la **qualità di vita dei soggetti affetti da AI è compromessa sia che mortalità che morbilità sono aumentate** (tabella). In una recente revisione (1) sono state analizzate le possibili cause di questi fenomeni, sia nei pazienti con AI primaria (PAI) che secondaria (SAI), e sono state analizzate nuove opportunità terapeutiche potenzialmente capaci di migliorare alcuni di tali parametri.

MORTALITÀ

Fra le cause più frequentemente descritte di **aumento di mortalità nei pazienti con PAI** sono state individuate (2-4):

- patologie cardiovascolari,
- neoplasie,
- infezioni.

Il rischio è maggiore nei pazienti affetti anche da diabete mellito, sindrome poliendocrina autoimmune tipo 1 o con lunga durata di malattia. Nei pazienti **di sesso maschile** e con diagnosi posta in **età giovanile** sono stati descritti anche crisi iposurrenaliche, infezioni e morte improvvisa (4).

Commento: è bene considerare che in alcuni di questi studi i pazienti erano trattati con terapia glucocorticoidea a dosaggi superiori a quelli attualmente in uso; inoltre, tali studi sono stati condotti analizzando i dati contenuti in registri di mortalità di pazienti ospedalizzati, con diagnosi conclusiva non sempre verificabile, comprendente cause differenti di insufficienza surrenalica.

Nei **pazienti con SAI** l’aumento di mortalità è stato messo in relazione:

- alla coesistenza di altri deficit ormonali non trattati, quali deficit di GH (5) e di gonadotropine (6);
- a cause particolari di SAI, quali il craniofaringioma (6).

Il deficit di ACTH non è stato chiamato in causa, a meno che non si verificano malattie infettive capaci di scatenare una crisi iposurrenalica. Quest’ultimo dato non viene confermato in uno studio condotto in pazienti acromegalici in cui l’impiego di idrocortisone a un dosaggio medio-alto (25 mg/die) non riduce il rischio di mortalità rispetto all’impiego di dosi più basse (7). In conclusione **gli Autori ritengono che la strategia di aumentare la terapia glucocorticoidea durante malattie intercorrenti, soprattutto di tipo infettivo, appare inadeguata, in quanto non modifica la mortalità dei pazienti con SAI.**

MORBILITÀ

Crisi iposurrenalica

In uno studio tedesco prospettico (8) è stata riscontrata un’**incidenza** di crisi iposurrenaliche nei pazienti con AI di **circa il doppio rispetto a quanto precedentemente ritenuto** (6.3 casi/100 pazienti/anno, 10.6% dei casi in pazienti con PAI e 7.4% in pazienti con SAI). Fra le **cause precipitanti** più frequenti sono state individuate **infezioni, febbre, dolore intenso, intervento chirurgico, stress emotivo e gravidanza** e fra i fattori di **rischio** il **diabete insipido e il sesso femminile**; in altri studi invece, per lo più di tipo retrospettivo, il deficit gonadico era ritenuto una delle cause principali di crisi iposurrenalica (9).



Roberta Giordano (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

A cura di:
Renato Cozzi

Commento: la diversità dei risultati presenti in letteratura circa il ruolo di fattori differenti scatenanti o favorenti la crisi iposurrenalica, è probabilmente da ricondurre alla differente tipologia degli studi, soprattutto retrospettivi. I risultati dello studio tedesco, avvalorati da uno ancora più recente del medesimo autore (10), appaiono più convincenti rispetto ai precedenti.

Metabolismo osseo

Mentre è noto che tutti i glucocorticoidi aumentano l'escrezione di calcio e riducono il rimodellamento osseo, con una riduzione dei marcatori sia di neo-apposizione che di riassorbimento osseo, **non è così chiaro l'effetto dei glucocorticoidi sulla densità minerale ossea (BMD) e sul rischio di frattura nei pazienti con AI** e i risultati degli studi esistenti non sono concordi. Alcuni hanno mostrato BMD ridotta e rischio fratturativo aumentato in pazienti con PAI, di sesso femminile in terapia con dosi sovra-fisiologiche di glucocorticoidi (corrispondenti a 30 mg/die di idrocortisone), mentre nella SAI un ruolo importante nel ridurre la BMD è stato attribuito alla coesistenza di altri deficit ipofisari, primo fra tutti quello di GH.

Commento: occorre ricordare che la BMD è influenzata da numerosi fattori, quali l'età, il genere e l'eventuale presenza di ipovitaminosi D; quest'ultimo fattore in particolare non viene mai valutato negli studi condotti in pazienti con insufficienza surrenalica, mentre è ben noto come tale condizione possa di per sé modificare la BMD.

Sistema cardiovascolare

Sebbene siano noti gli effetti dei glucocorticoidi sul sistema cardiovascolare (ipertensione arteriosa, ritenzione idro-salina e perdita di potassio), gli unici studi esistenti circa l'impatto del loro uso sul rischio cardiovascolare sono stati condotti in pazienti in terapia steroidea cronica ad alto dosaggio per differenti malattie infiammatorie, oppure in pazienti con PAI, nei quali **non è stata dimostrata un'evidenza certa** di un aumentato rischio cardiovascolare attribuibile all'impiego di glucocorticoidi.

Commento: finora sono stati valutati parametri indiretti (alterazioni della pressione arteriosa, del quadro glicolipidico, dello spessore intima-media a livello carotideo), ma nessuno studio ha analizzato un parametro in grado di quantificare in maniera diretta il rischio cardiovascolare (ad esempio il numero di decessi per eventi cardiovascolari maggiori) o il ruolo della concomitante terapia con fludrocortisone sul rischio cardiovascolare dei pazienti con AI.

Metabolismo glicidico e lipidico

Sebbene siano noti gli effetti dei glucocorticoidi sul metabolismo glicidico (aumento della gluconeogenesi epatica, inibizione dell'utilizzazione periferica di glucosio, stimolo della sintesi epatica di glicogeno, del catabolismo proteico e della lipolisi), gli studi relativi al loro ruolo nei pazienti con AI sono piuttosto scarsi. In un solo studio è stato dimostrato che dosi di idrocortisone ≥ 20 mg/die in pazienti con SAI si associano a un profilo metabolico sfavorevole (incremento dei livelli di colesterolo totale, trigliceridi ed LDL).

Nella PAI non esistono studi condotti allo scopo di valutare il ruolo dei glucocorticoidi sull'assetto metabolico, ma è noto che in tali pazienti:

- **è aumentato il rischio di sviluppare diabete mellito tipo 1 (DMT1)** nel contesto di sindrome poliendocrina autoimmune tipo 2;
- **il fabbisogno insulinico è spesso aumentato** in pazienti con PAI e DMT1, soprattutto al pomeriggio;
- **alti livelli di cortisolo pomeridiani e serali peggiorano l'omeostasi glicidica e lipidica.**

Commento: considerando che la somministrazione serale di glucocorticoidi è associata a un profilo metabolico più sfavorevole, è bene prediligere la somministrazione nel tardo pomeriggio piuttosto che alla sera. Tale indicazione però espone necessariamente i pazienti a ridotti livelli notturni di cortisolo e a un progressivo incremento dell'ACTH.

Composizione corporea

Gli studi esistenti relativi al ruolo dei glucocorticoidi su questo parametro sono stati condotti soprattutto in pazienti con SAI e dimostrano una **relazione diretta tra BMI e dose di steroide impiegata e tra circonferenza vita e presenza di deficit di ACTH**. L'unico studio che ha valutato peso corporeo e BMI nella PAI è quello che ha impiegato un nuovo composto di idrocortisone a rilascio modificato (Plenadren), dimostrando una riduzione di entrambi i parametri dopo 12 settimane di tale terapia rispetto alla terapia convenzionale con idrocortisone (11).

Commento: nessuno degli studi descritti valuta tale parametro in maniera specifica (ad esempio attraverso l'impiego della DXA), ma vengono soltanto forniti risultati sul peso e sul BMI, che non sono parametri relativi alla composizione corporea, e sulla circonferenza vita, un parametro misurabile che rappresenta un indice indiretto dell'adiposità viscerale.

Qualità di vita (QoL)

Numerosi studi sono concordi nel riportare **un'alterazione della QoL nei pazienti con AI**, evidenziando:

- ridotta vitalità e benessere;
- aumentata prevalenza di disordini affettivi e depressivi;
- necessità di cambiamenti del tipo di lavoro o pensionamento per disabilità (40% dei pazienti), di cambiamenti dell'attività fisica o della vita sociale.

Alcuni di questi studi mostrano una stretta relazione tra dose di glucocorticoide e alterazione della QoL (peggiore QoL per dosi maggiori di idrocortisone, > 25 mg/die nella SAI).

EFFETTI DI DIFFERENTI MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE DELLA TERAPIA GLUCOCORTICOIDEA

La terapia glucocorticoidea convenzionale viene solitamente somministrata a una dose totale equivalente a 15-30 mg/die di idrocortisone, ma in alcuni casi (come il malassorbimento gastro-enterico) sono necessarie dosi > 30 mg/die. La dose viene frazionata in somministrazioni giornaliere multiple: dose massima assunta al mattino al risveglio, dosi successive a mezzogiorno e nel tardo pomeriggio, preferibilmente non oltre le ore 17 (12).

Nessuna differenza è stata riportata sulle alterazioni della QoL in base al tipo di glucocorticoide assunto né sul tipo di somministrazione giornaliera (due rispetto a tre volte/die). Nessuna variazione della pressione arteriosa è stata osservata dopo riduzione della dose di idrocortisone del 50%, mentre Plenadren si è dimostrato in grado di ridurre la pressione arteriosa sistolica e diastolica di circa il 20% rispetto alla terapia convenzionale (11).

CONCLUSIONI

Sebbene la terapia sostitutiva glucocorticoidea vada considerata "salva-vita" per i pazienti con AI, gli steroidi attualmente disponibili sono stati associati ad aspettativa di vita ridotta, morbilità aumentata e QoL ridotta, e si sono dimostrati incapaci di abolire il rischio di crisi iposurrenalica associato a malattie infettive o altre situazioni stressanti. Da qui la necessità di provare nuove terapie. Oltre all'idrocortisone a rilascio modificato (Plenadren), un altro farmaco, l'idrocortisone a rilascio ritardato (Chronocort, finora non utilizzabile nel nostro Paese), studiato finora nei soggetti sani e nella sindrome adreno-genitale congenita, potrebbe migliorare i parametri alterati dei pazienti con PAI e con SAI.

Voce biblio	N. totale decessi	N. eventi	Caratteristiche e cause mortalità RR/SMR/SIR (IC95%)
2	507	208 299 103 136 36 37 15 30 6 6 NR NR	Tutte le cause RR uomo 2.19 (1.91-2.51) RR donna 2.86 (2.54-3.20) Cardiovascolare RR uomo 1.97 (1.61-2.39) RR donna 2.31 (1.94-2.74) Neoplastiche RR uomo 1.61 (1.13-2.23) RR donna 1.47 (1.03-2.02) Respiratorie RR uomo 1.74 (0.97-2.87) RR donna 3.74 (2.52-5.34) Infettive RR uomo 6.57 (2.56-15.17) RR donna 5.57 (2.04-12.13) Concomitante DM RR uomo 1.82 (1.29-2.06) RR donna 1.52 (1.11-2.07)
3	1621	1621 653 968 1333 55 233 333 275 13 45	Tutte le cause SMR totale 2.7 (2.6-2.8) SMR uomo 2.5 (2.3-2.7) SMR donna 2.9 (2.7-3.0) SMR no APS 2.8 (2.6-2.9) SMR APS1 4.6 (3.5-6.0) SMR APS2 2.1 (1.9-2.4) Neoplasie SIR totale 1.3 (1.2-1.5) SIR no APS 1.4 (1.2-1.6) SIR APS1 2.3 (1.2-3.9) SIR APS2 0.9 (0.6-1.2)
4	132	132 55 77* NR 23 NR	Tutte le cause SMR totale 1.15 (0.96-1.35) SMR uomo 1.18 (0.92-1.44) SMR donna 1.10 (0.80-1.39) SMR diagnosi < 40 anni (tutti) 1.50 (1.09-2.01) SMR diagnosi < 40 anni (uomo) 2.03 (1.19-2.86) SMR diagnosi < 40 anni (donna) 1.23 (0.70-1.76)

NR = non riportato; RR= risk ratio; SIR = standardized incidence ratio; SMR = standardized mortality ratio;

* stimato sulla base di altri dati nella pubblicazione

BIBLIOGRAFIA

1. Johannsson J, Falorni A, Skrtic S, et al. Adrenal insufficiency: review of clinical outcomes with current glucocorticoid replacement therapy. *Clin Endocrinol* [2015, 82: 2-11](#).
2. Bergthorsdottir R, Leonsso-Zachrisson M, Oden A, et al. Premature mortality in patients with Addison's disease: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* [2006, 91: 4849-53](#).
3. Bensing S, Brandt L, Tabaroj F, et al. Increased death risk and altered cancer incidence pattern in patients with isolated or combined autoimmune primary adrenocortical insufficiency. *Clin Endocrinol* [2008, 69: 697-704](#).
4. Erichsen MM, Løvås K, Fougner KJ. Normal overall mortality rate in Addison's disease, but young patients are at risk of premature death. *Eur J Endocrinol* [2009, 160: 233-7](#).
5. Rosen T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* [1990, 336, 285-8](#).
6. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. *Lancet* [2001, 357: 425-31](#).
7. Sherlock M, Reulen RC, Alonso AA, et al. ACTH deficiency, higher doses of hydrocortisone replacement, and radiotherapy are independent predictors of mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* [2009, 94: 4216-23](#).
8. Hahner S, Loeffler M, Bleicken B, et al. Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency: the need for new prevention strategies. *Eur J Endocrinol* [2010, 162: 597-602](#).
9. Omori K, Nomura K, Shimizu S, et al. Risk factors for adrenal crisis in patients with adrenal insufficiency. *Endocr J* [2003, 50: 745-52](#).
10. Hahner S, Spinnler C, Fassnacht M, et al. High incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency – a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* [2015, 100: 407-16](#).
11. 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](#).
12. Falorni A, Minarelli V, Morelli S. Therapy of adrenal insufficiency: an update. *Endocrine* [2013, 43: 514-28](#).
13. Giordano R. Iposurrenalismi primari. [Endowiki](#).