

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Glucocorticoidi sintetici e asse ipotalamo-ipofisi-surrene

Premessa

Il trattamento cronico con glucocorticoidi (GC) viene ampiamente prescritto per diverse malattie, in considerazione della loro attività anti-infiammatoria e immuno-soppressiva, ma, se usato ad alte dosi per periodi prolungati, può determinare effetti sistemici. Si possono manifestare osteoporosi, atrofia cutanea, diabete, ipertensione, obesità addominale, acne, infezioni, ritardo di crescita e ipertensione oculare, fino a quadri di vera e propria s. di Cushing iatrogena.

Oltre ai segni e sintomi di ipercortisolismo, i pazienti in terapia cronica con GC sono a rischio di sviluppare insufficienza surrenalica terziaria dopo la riduzione o la sospensione di corticosteroidi o durante lo *stress* acuto. Questo effetto è mediato dal circuito di *feed-back* negativo sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), che coinvolge principalmente il CRH, il principale fattore di rilascio dell'ACTH. Infatti, dopo l'interruzione del trattamento cronico con GC, è necessaria la riattivazione della secrezione di CRH, pre-requisito per il recupero dell'asse HPA. La soppressione dell'ACTH endogeno, conseguenza del *feed-back* negativo dell'asse HPA, può provocare ipoplasia o atrofia surrenalica, che può durare anche per molto tempo dopo l'interruzione dei GC e dopo il completo ripristino della secrezione di ACTH. Possono passare settimane, mesi o addirittura anni: in una recente revisione sistematica si è dimostrato che l'iposurrenalismo persiste nel 15% dei pazienti ritestati tre anni dopo la sospensione dei GC.

Gli effetti dei GC sintetici sono mediati dal loro legame con i recettori per i glucocorticoidi (GR) e per i mineralcorticoidi (MR).

I GR sono più ampiamente espressi in molti tessuti periferici rispetto agli MR ed esistono più isoforme di GR generate dallo *splicing* alternativo. In qualche tessuto, come i tubuli distali del rene, l'azione dell'11-β-idrossisteroide-deidrogenasi tipo 2 (11β-HSD2), che converte il cortisolo attivo in cortisone inattivo, "protegge" gli MR dal cortisolo. Questo è il motivo per cui l'attività primaria nella regolazione del bilancio sodio-potassio e della pressione arteriosa nei tubuli distali viene esercitata dall'aldosterone, anche se la concentrazione di cortisolo nel siero è più alta. Tuttavia, questo meccanismo può essere sbilanciato in condizioni di sovraesposizione ai GC, che satura l'attività dell'11β-HSD2, come osservato nell'ipertensione correlata alla sindrome di Cushing.

L'espressione degli MR è maggiore nei classici organi bersaglio dell'aldosterone, come reni, colon, ghiandole salivari e regioni cerebrali specifiche, mentre è minore nel cuore, nei tessuti vascolari, negli adipociti e nelle cellule immunitarie.

Considerando l'ampio uso di GC sintetici, molti pazienti potrebbero essere potenzialmente a rischio di sviluppare insufficienza surrenalica. I saggi in *vitro* dimostrano che GR e MR rispondono a diversi livelli di GC, con una gamma dinamica di sensibilità a questi ormoni. La notevole variazione nella fisiologia individuale potrebbe spiegare perché alcuni pazienti mostrano cambiamenti nella funzione dell'asse HPA in corso di terapia con GC, mentre altri no. Evidentemente, oltre ai noti fattori che regolano il grado di inibizione dell'HPA durante la terapia GC sintetica (tipo di composto, metodo di somministrazione, dose cumulativa, durata del trattamento, farmaci concomitanti che possono aumentare la biodisponibilità dei GC), vi è una notevole variazione nella fisiologia individuale, probabilmente correlata a diversi profili genetici che regolano l'attività del recettore GC.

La tabella 1 riporta i GC sintetici più utilizzati e le loro caratteristiche.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Tabella 1				
Glucocorticoidi sintetici più utilizzati e loro caratteristiche				
Molecola	Dose equivalente di glucocorticoidi (mg)	Attività anti-infiammatoria (relativa a idrocortisone)	Attività mineral-corticoide (relativa a idrocortisone)	Emivita biologica (h)
Idrocortisone	20	1	1	8–12
Cortisone acetato	25	0.8	0.8	8–12
Betametasona	0.6	25	0	36–72
Deflazacort	5	4	1	< 12
Desametasona	0.75	30	0	36–72
Metilprednisolone	4	5	0.5	12–36
Prednisolone	5	4	0.3	12–36
Prednisone	5	4	0.3	12–36
Triamcinolone	4	5	0	12–36
Fludrocortisone	-	10	250	18–36

Glucocorticoidi per inalazione

All'inizio degli anni '70, il beclometasone dipropionato venne proposto come primo GC per inalazione: questa terapia rappresenta il pilastro del trattamento di mantenimento dell'asma persistente ed è raccomandata come opzione terapeutica iniziale, sia nei bambini che negli adulti. Da allora, sono stati sintetizzati diversi nuovi composti (ciclesonide, budesonide, fluticasone, mometasone).

L'introduzione di questi composti ha notevolmente ridotto la dose di GC richiesta per il trattamento sistemico dell'infiammazione, facendo ritenere che la somministrazione localizzata provochi meno effetti sistemici. Ciò non è completamente vero: dopo l'inalazione, la quantità che raggiunge i polmoni entra nel flusso sanguigno e, nella maggior parte dei casi, non viene metabolizzata in composti biologicamente inattivi dal tratto respiratorio. Inoltre, la parte rimanente del composto inalato viene di solito ingerita, assorbita dal tratto gastro-intestinale e quindi può rimanere biodisponibile dopo il primo passaggio nel fegato.

Questi composti sono generalmente abbastanza sicuri a dosi basse/moderate, ma dosi elevate, utilizzate per un periodo prolungato possono essere associate a un rischio di effetti sistemici.

La più forte dose-risposta soppressoria si osserva nei pazienti trattati con beclometasone, seguito da fluticasone e budesonide, mentre non è stata associata alcuna significativa soppressione del cortisolo urinario col trattamento con ciclesonide: sebbene non influenzi i livelli di cortisolo, la sua azione è dovuta alle sue particolari proprietà farmaco-cinetiche.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Tabella 2 Glucocorticoidi per via inalatoria				
Preparato	Affinità di legame del recettore (relativo a desametasone = 1)	Biodisponibilità orale (%)	Clearance sistemica (L/h)	Emivita (h)
Beclometasone dipropionato (Clenil®, Clipper®)	0.4	20	150	Sconosciuta
Budesonide (Aircort®, Cortiment®)	9.4	11	84	2.0
Ciclesonide (Alvesco®)	0.12	< 1	152	0.5
Flunisolide (Forbest®)	1.8	20	58	1.6
Fluticasone propionate (Flixotide®)	18	1	66	14.4
Mometasone furoato (Elocon®, Nasonex®)	23	< 1	53	Sconosciuta
Triamcinolone acetone (Kenakort®)	3.6	23	45	3.6

Glucocorticoidi intra-articolari

I composti più usati sono triamcinolone acetone (Kenacort®) e metilprednisolone acetato (Medrol®). Vengono abitualmente utilizzati per il trattamento localizzato del dolore articolare, in particolare a ginocchio e spalla. Questa terapia è generalmente indicata per il trattamento di artrite reumatoide, artrosi, artropatie da cristalli o altre artropatie infiammatorie dopo il fallimento della terapia anti-dolorifica convenzionale. Anche se la somministrazione dei GC è normalmente confinata nella cavità intra-articolare, è stato ampiamente dimostrato l'assorbimento sistemico, come confermato dagli effetti benefici su altre articolazioni non iniettate.

La vera prevalenza di iposurrenalismo terziario con l'uso di questi composti locali è in gran parte sconosciuta e basata principalmente su *case report*, mentre mancano linee guida riguardanti la frequenza e l'intervallo tra le iniezioni, anche se sarebbe bene non superare le 3 iniezioni in 1 anno, con intervalli di almeno 30 giorni. Una singola dose può essere sufficiente per causare una soppressione "biochimica" anche se non "clinica" dell'asse HPA. Il ripristino dell'asse HPA ai valori basali normalmente richiede 1-4 settimane, ma l'intervallo può essere più lungo in considerazione della dose e della frequenza delle iniezioni.

È importante sottolineare che una soppressione surrenalica non riconosciuta può essere estremamente pericolosa per la popolazione giovanile, che potrebbe non essere consapevole dei segni e dei sintomi, nonché per gli atleti e per coloro che praticano sport estremi a rischio di trauma, infezione e *stress* acuto.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Glucocorticoidi topici

I GC topici vengono normalmente assorbiti attraverso la pelle, specialmente nelle aree infiammate. Il clobetasol propionato è uno dei GC topici più potenti: si stima che la sua potenza sia 600 volte superiore all'idrocortisone e l'uso di 2 g/die di clobetasol propionato allo 0.05% può ridurre i livelli di cortisolemia mattutina dopo alcuni giorni, mentre con 100 g/settimana possono comparire sindrome di Cushing iatrogena e successivo iposurrenalismo.

Gli effetti possono essere causati dall'assorbimento diretto attraverso la pelle ulcerata, ma anche dalla mucosa orale o dall'ingestione involontaria, e sono più frequenti in età pediatrica, poiché il rapporto tra superficie e peso corporeo è maggiore nei bambini. Si dovrebbero quindi evitare GC topici potenti nei bambini < 12 anni.

Tabella 3 Potenza dei glucocorticoidi sintetici topici	
Bassa	Idrocortisone acetato 1%
	Alclometasone dipropionato 0.05%
	Acetato di metilprednisolone 0.25%
Media	Clobetasone butirrato 0.05%
	Idrocortisone butirrato 0.1%
	Flucortolone pivalato 0.5%
Alta	Beclometasone dipropionato 0.025%
	Betametasona dipropionato 0.05%
	Betametasona benzoato 0.025%
	Betametasona valerato 0.1%
	Difluocortolone valerato 0.1%
	Fluocinolone acetonide 0.025%
	Fluticasone propionato 0.05%
	Fluocinonide 0.05%
Molto alta	Clobetasol propionato 0.05%
	Difluocortolone valerato 0.3%
	Alcinonide 0.01%

Conclusioni

Gli steroidi sono efficaci per diverse condizioni patologiche (reumatiche, polmonari, gastro-enterologiche e cutanee), ma gli effetti collaterali indotti dai GC sintetici richiedono generalmente una riduzione del farmaco non appena la malattia di base sia sotto controllo. Tale riduzione deve essere eseguita con cura per evitare la riattivazione della malattia di base e l'eventuale carenza di cortisolo derivante dalla soppressione dell'asse HPA.

Bibliografia

1. Paragliola MR, Papi GP, Pontecorvi A, Corsello SM. Treatment with synthetic glucocorticoids and the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Int J Mol Sci* [2017, 18, 2201](#).