



EnGiol - Endocrinologia Giovane

Coordinatori Editoriali: Ilaria Messuti, Salvatore Cannavò

Coordinatori EnGiol: Katia Andreadi, Valentina Griseta, Mirko Parasiliti Caprino, Riccardo Pofi, Dario Tumino, Nunzia Verde

NOVITÀ IN ENDOCRINOLOGIA:

7/2024

NOVITÀ NELLA GESTIONE DELL'INSUFFICIENZA SURRENALICA INDOTTA DA GLUCOCORTICOIDI

A cura di:

Simona Jafaar

Dipartimento di Scienze
Biomediche, Humanitas
University, Milano



Maria Francesca Birtolo

Dipartimento di Scienze
Biomediche, Humanitas
University, Milano

Unità di Endocrinologia,
Diabetologia ed Andrologia,
IRCCS Humanitas Research
Hospital, Rozzano



Almeno l'1% della popolazione è esposta a un elevato rischio di **insufficienza surrenalica indotta da glucocorticoidi (GC)**, essendo tali farmaci ampiamente utilizzati per la loro azione antinfiammatoria e immunosoppressiva (1). Infatti, qualsiasi tipo di GC a un dosaggio superiore alla dose giornaliera fisiologica può determinare una soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA). Il rischio di insufficienza surrenalica, così come la persistenza della soppressione dell'asse dopo sospensione della terapia steroidea, dipendono da molteplici fattori, tra cui la potenza e il dosaggio del farmaco, la via di somministrazione, la durata della terapia e la suscettibilità individuale (Tabella 1) (2).

Nella pratica clinica la gestione dell'insufficienza surrenalica è talora complessa e non ben standardizzata. A tal proposito, European Society of Endocrinology e Endocrine Society hanno recentemente pubblicato le prime linee guida, con lo scopo di fornire indicazioni utili per la gestione di tali pazienti (2).

GESTIONE PRATICA

Terapie con GC di breve durata

Secondo il gruppo di esperti, *non è necessario effettuare il tapering* dei GC *né alcun test biochimico* in caso di terapie di breve durata (inferiori a 3-4 settimane), indipendentemente dalla dose. Infatti, non esistono in letteratura evidenze solide che brevi periodi di trattamento possano portare a una soppressione clinicamente rilevante dell'asse HPA.

Terapie con GC di lunga durata

In caso di terapie di lunga durata (oltre le 3-4 settimane), invece, *il tapering è raccomandato, sostituendo le formulazioni a emivita più lunga* (es. desametasone o betametasone) *con altre a emivita più breve* (es. idrocortisone o prednisone).

Il **dosaggio di GC** deve essere **progressivamente ridotto** fino a raggiungere l'equivalente dose giornaliera fisiologica (es. 15-25 mg di idrocortisone).

Durante questa fase di decalage è possibile che si verifichi la cosiddetta **“sindrome da astinenza da glucocorticoidi”**: si tratta di un insieme di sintomi che non sono dovuti né alla malattia di base per la quale i GC sono stati inizialmente prescritti né, per definizione, a un'insufficienza surrenalica non trattata, poiché la dose giornaliera totale di GC è ancora sovralfisiologica. Quando questa sindrome è grave, la dose di GC può essere temporaneamente aumentata a quella più recente che è stata tollerata e la durata del tapering può essere aumentata.

Nel momento in cui si raggiunge è raggiunta l'equivalente dose giornaliera fisiologica, le linee guida suggeriscono **due possibili approcci per l'interruzione della terapia**.

- Se il paziente, riducendo gradualmente la dose, non manifesta alcun sintomo, il **tapering prosegue fino alla sospensione dei GC**.
- In alternativa, i pazienti possono *eseguire un prelievo sierico del cortisolo mattutino* (campione raccolto tra le 8:00 e le 9:00), **dopo aver sospeso la terapia steroidea per almeno 24 ore**. I GC possono essere sospesi in modo sicuro se il cortisolo è $>10 \mu\text{g/dL}$ (o 300 nmol/L). La terapia sostitutiva con GC deve essere, invece, continuata se il cortisolo è $<5 \mu\text{g/dL}$ (o 150 nmol/L) e, in tal caso, il test va ripetuto dopo alcuni mesi. Esiste, infine, un'area grigia in cui il cortisolo è compreso tra $5 \mu\text{g/dL}$ e $10 \mu\text{g/dL}$ (o 150 nmol/L e 300 nmol/L) che indica un possibile recupero dell'asse HPA. Il gruppo di esperti raccomanda di continuare i GC e di ripetere il cortisolo mattutino dopo un breve periodo di tempo (da alcune settimane ad alcuni mesi).
In caso di valori di cortisolo persistentemente borderline, si può prendere in considerazione l'esecuzione di test dinamici, in base alla disponibilità, ai costi e all'accessibilità di ogni singolo centro. Il gruppo di esperti sconsiglia il test a basse dosi (ACTH $1 \mu\text{g}$), poiché non fornisce una

- migliore accuratezza diagnostica rispetto al test a dose standard (ACTH 250 µg) e non esistono preparazioni da 1 µg disponibili in commercio (3).

È importante, infine, sottolineare che **tali linee guida** sono **rivolte non solo agli endocrinologi** ma anche a tutte le figure mediche che prescrivono terapia steroidea cronica e che devono, pertanto, essere in grado di diagnosticare e gestire l'eventuale insufficienza surrenalica. Una **valutazione endocrinologica è raccomandata solo in caso di persistenza di insufficienza surrenalica oltre 12 mesi**, per indagare altre possibili cause.

Queste linee guida rappresentano un primo importante **tentativo di standardizzazione della gestione dell'insufficienza surrenalica indotta da GC**. Ulteriori studi epidemiologici sono necessari per meglio definire la reale prevalenza di tale condizione e i fattori di rischio associati, come predisposizione genetica, l'influenza ambientale, terapie intercorrenti e malattie sottostanti. Inoltre, sono necessari test biochimici e parametri di follow-up più specifici e predittivi (es., il cortisolo salivare e, potenzialmente, il monitoraggio continuo del cortisolo interstiziale) per **meglio identificare i pazienti a rischio**, in quanto i test biochimici attualmente utilizzati sovrastimano l'insufficienza surrenalica indotta da GC. Infine, i cutoff per escludere o confermare la diagnosi andrebbero uniformati in base alle diverse metodiche di dosaggio del cortisolo (immunoenzimatico vs. spettrometria di massa).

Tabella 1. Fattori di rischio per lo sviluppo di insufficienza surrenalica indotta da GC.

Fattori	Rischio di insufficienza surrenalica		
	Basso	Moderato	Alto
Potenza	Idrocortisone Cortone acetato Deflazacort	Prednisone Prednisolone Metilprednisolone	Desametasone Betametasone Fluticasone
Via di somministrazione	Nasale Topica Oftalmica	Inalatoria	Orale, intramuscolare, endovena Intra-articolare
Dose	Bassa	Media	Alta
Durata della terapia	<3-4 settimane	4 settimane – 3 mesi	>3 mesi
Body Mass Index	Normale	Sovrappeso	Obeso
Età	Giovani adulti		Anziani

BIBLIOGRAFIA

1. Overman RA, Yeh JY, Deal CL. *Prevalence of oral glucocorticoid usage in the United States: a general population perspective*. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013 Feb;65(2):294-8. doi: 10.1002/acr.21796. PMID: 22807233.
2. Beuschlein F, Else T, Bancos I, Hahner S, Hamidi O, van Hulsteijn L, Husebye ES, Karavitaki N, Prete A, Vaidya A, Yedinak C, Dekkers OM. *European Society of Endocrinology and Endocrine Society Joint Clinical Guideline: Diagnosis and Therapy of Glucocorticoid-induced Adrenal Insufficiency*. J Clin Endocrinol Metab. 2024 Jun 17;109(7):1657-1683. doi: 10.1210/clinem/dgae250. PMID: 38724043; PMCID: PMC11180513.
3. Ospina NS, Al Nofal A, Bancos I, Javed A, Benkhadra K, Kapoor E, Lteif AN, Natt N, Murad MH. *ACTH Stimulation Tests for the Diagnosis of Adrenal Insufficiency: Systematic Review and Meta-Analysis*. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Feb;101(2):427-34. doi: 10.1210/jc.2015-1700. Epub 2015 Dec 9. PMID: 26649617.