



Svezamento del paziente in trattamento cronico con corticosteroidi

Alessio Mazziari¹ · Alberto Falorni¹

Accettato: 22 giugno 2022 / Pubblicato online: 22 luglio 2022
© The Author(s) 2022

Introduzione

Dalla loro introduzione in clinica negli anni '50, i corticosteroidi sono stati ampiamente utilizzati per il trattamento cronico di varie patologie e sono i più efficaci agenti antinfiammatori noti. Nei casi di trattamento prolungato e/o con dosi elevate, la loro sospensione in modo inappropriato può causare tre complicanze: insufficienza surrenalica secondaria (ISS) da soppressione dell'asse ipotalamo-ipofis-surrene (*hypothalamic-pituitary-adrenal axis*, HPA), riattivazione della malattia sottostante e sindrome da privazione steroidea (*steroid withdrawal syndrome*, SWS) [1].

La complicanza più temuta della scorretta interruzione steroidea è la soppressione dell'asse HPA, che porta all'ISS. La soppressione può essere parziale o totale, con possibile atrofia completa delle ghiandole surrenaliche, con necessità di adottare una terapia steroidea sostitutiva, talora a tempo indeterminato. L'ISS è caratterizzata da anoressia, vomito, astenia, mialgie e depressione; tale quadro clinico si estrema nei casi di crisi surrenalica con possibile exitus [1].

La recrudescenza della malattia sottostante, durante *tapering* steroideo, viene diagnosticata in base alla ricomparsa delle manifestazioni della patologia stessa. In questi casi può essere utile una gestione multi-disciplinare per l'adeguamento della terapia steroidea [1].

La SWS presenta gli stessi caratteri clinici dell'ISS (eccetto per la febbre [2]), ma in presenza di evidenza biochimica di integrità dell'HPA. Tale sindrome è autolimitante (durata 6–10 mesi) e si può trattare con un temporaneo aumento della dose steroidea, seguita da un lento *tapering* [1]. In questi casi risulta efficace, nonché sicuro, per il paziente intraprendere un percorso di psicoterapia al fine di alleviare il quadro astinziale da steroidi.

✉ A. Falorni
alberto.falorni@unipg.it

¹ Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia, Perugia, Italia

Rischio di ISS e follow-up nel *tapering*

Le principali variabili che influenzano la sospensione steroidea sono: 1) variabilità individuale; e 2) i caratteri della terapia corticosteroidica in atto (tipo di farmaco, durata, dose cumulativa).

I pazienti con fenotipo cushingoide hanno in genere un HPA soppresso e sono ad alto rischio di sviluppare complicanze correlate alla sospensione steroidea. I corticosteroidi sono classificabili a seconda della durata dell'effetto sulla soppressione dell'ACTH: azione breve (cortisone acetato, idrocortisone – HC) con soppressione <36 h; azione intermedia (prednisone, metilprednisolone) con soppressione ≈ 48 h; azione prolungata (desametasone, betametasone, triamcinolone) con soppressione >48 h. I pazienti sottoposti a corticosteroidi a lunga durata d'azione o a dosi >10–12 mg/m²/die HC-equivalenti o per periodi prolungati (>7–14 giorni), per via orale o parenterale, sono i soggetti più a rischio di sviluppare complicanze associate allo svezamento steroideo [1]. La dose cumulativa totale (soprattutto se nell'ordine di grammi prednisone-equivalenti) e la durata della terapia (soprattutto se molti mesi o anni) sono le due variabili principali che condizionano il rischio di ISS.

La sintomatologia dell'ISS non è specifica e deve essere documentata attraverso i risultati delle prove di laboratorio. La misurazione dell'ACTH mattutino è poco utilizzata per valutare l'ISS in considerazione della bassa precisione test-relata. È invece determinante la misurazione del cortisolo basale: valori <3–5 mcg/dL permettono una diagnosi di ISS; valori >10–15 mcg/dL indicano in genere una normale funzione. I valori intermedi suggeriscono la necessità di eseguire test dinamici, quali il test di stimolo con ACTH sintetico effettuato con dose bassa e.v. di 1 mcg, più sensibile rispetto al test con 250 mcg. Quando i risultati del test all'ACTH sono normali (cortisolo >18 mcg/dl), si può considerare che il recupero dell'HPA sia stato ristabilito. È importante che i saggi di cortisolo siano eseguiti dopo la sospensione della terapia steroidea o almeno 24–48 h dopo l'ultima dose (ad eccezione del desametasone, gli altri corticosteroidi interferiscono con i risultati). Nei casi in cui

non sia possibile valutare l'integrità dell'HPA, in casi di trattamenti steroidei prolungati e/o con dosi elevate, il rischio di complicanze deve essere considerato fino a 1 anno dalla sospensione della terapia [1].

Modalità di trattamento dell'ISS da sospensione di terapia steroidea cronica

Normalmente i segni e sintomi clinici di ISS insorgono quando la dose di corticosteroide è stata ridotta a 5–7,5 mg prednisone-equivalenti. Dosi maggiori, infatti, sono in grado di coprire ampiamente il fabbisogno fisiologico. In caso di prevista sospensione della terapia steroidea cronica, una volta raggiunta questa dose, è necessario avviare una terapia sostitutiva se il rischio clinico di ISS è molto alto o se i test diagnostici hanno documentato un ipocortisolismo. Un possibile approccio è quello di convertire il paziente a 20 mg HC quando ha raggiunto una dose di 5 mg prednisone-equivalente [3]. Tuttavia, questa strategia lascia aperto il rischio di una ripresa della malattia di base. In alternativa, è possibile combinare terapia anti-infiammatoria e terapia sostitutiva (es. 2,5 mg prednisone al mattino e 10 mg HC alle ore 13–14) fino a successivo completo passaggio alla terapia sostitutiva con HC 20 mg/die. Il successivo monitoraggio del cortisolo basale pre-assunzione di HC fornirà informazioni su quando sarà possibile sospendere la terapia sostitutiva. HC a rilascio immediato è la terapia più adeguata durante il switch da terapia anti-infiammatoria a terapia sostitutiva, sia per la generale transitorietà del problema, sia per la possibilità di effettuare graduali riduzioni del dosaggio. Il preparato di HC a doppio rilascio potrà essere eventualmente preso in considerazione successivamente, una volta che sia stata documentata una forma cronica, non reversibile di ISS.

Funding Note Open access funding provided by Università degli Studi di Perugia within the CRUI-CARE Agreement.

Dichiarazioni etiche

Conflitto di interesse Gli autori Alessio Mazzieri e Alberto Falorni dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Studi sugli animali Gli autori di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Bibliografia

1. Alves C, Vicente Robazzi TC, Mendonça M (2008) Withdrawal from glucocorticosteroid therapy: clinical practice recommendations. *J Pediatr (Rio J)* 84:192–202
2. Margolin L, Cope DK, Bakst-Sisser R, Greenspan J (2007) The steroid withdrawal syndrome: a review of the implications, etiology and treatments. *J Pain Symptom Manag* 33:224–228
3. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N et al (2016) Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 101:3888–3921

Nota della casa editrice Springer Nature rimane neutrale in riguardo alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.