

Terapia della malattia di Addison

La malattia di Addison è causata dalla distruzione delle cellule della corteccia surrenalica, più spesso a causa di una aggressione autoimmune. La terapia della malattia di Addison è finalizzata a ripristinare gli ormoni mancanti normalmente prodotti dalla corteccia surrenalica, come i mineralcorticoidi e i glucocorticoidi, somministrati sotto forma di compresse per uso orale. La corteccia surrenalica, inoltre, produce normalmente anche ormoni androgeni o, più precisamente, composti steroidei convertiti in androgeni da altri tessuti. Soprattutto le donne con malattia di Addison presentano bassi livelli di androgeni circolanti e, in alcuni casi, esse possono beneficiare di una terapia sostitutiva con deidroepiandrosterone (DHEA). Se viene intrapresa tempestivamente un'adeguata terapia ormonale sostitutiva, i pazienti con malattia di Addison vivono una vita normale ed hanno una normale aspettativa di vita.

Terapia sostitutiva con mineralcorticoidi

L'aldosterone, il principale ormone mineralcorticoide, riveste un ruolo chiave nel bilancio idrico e degli elettroliti. In carenza di aldosterone il corpo perde sodio (NaCl: sale da cucina) ed acqua e la pressione arteriosa scende. I sintomi della carenza di mineralcorticoidi, quindi, includono fame di sale, vertigini e confusione mentale, soprattutto nel passaggio dalla posizione sdraiata o seduta alla posizione eretta.

Nella pratica clinica, il fludrocortisone (Florinef®) è utilizzato per la terapia sostitutiva dei mineralcorticoidi. Se l'introito e la perdita di elettroliti sono in equilibrio, il fabbisogno giornaliero di fludrocortisone varia tipicamente da 0.05 a 0.20 mg. La compressa di fludrocortisone viene assunta al mattino. Durante i mesi estivi, e nei climi più caldi, può essere necessario incrementare la dose giornaliera per compensare l'aumentata perdita di sali ed acqua.

I pazienti con malattia di Addison che sviluppino ipertensione arteriosa necessitano di una rivalutazione specialistica per escludere che la dose di mineralcorticoidi assunta non sia eccessiva. In assenza dei segni di eccesso di mineralcorticoidi il paziente dovrà essere trattato con le terapie anti-ipertensive convenzionali, proseguendo la terapia sostitutiva con fludrocortisone.

Terapia sostitutiva con glucocorticoidi

I glucocorticoidi hanno numerosi effetti fisiologici i più importanti dei quali comprendono la regolazione del metabolismo energetico e del metabolismo osseo, la modulazione delle risposte immunitarie ed, infine, effetti neuropsichici. I livelli circolanti di cortisolo variano a seconda dell'ora del giorno: i livelli più alti si osservano, infatti, al mattino, al momento del risveglio, mentre i più bassi la sera al momento di coricarsi.

La terapia sostitutiva convenzionale dei glucocorticoidi è basata sull'uso dell'idrocortisone (cortisolo), alla dose di 20 mg + 10 mg/die, o del cortisone acetato, alla dose di 25 mg + 12,5 mg/die. Il cortisone acetato è convertito dall'organismo in cortisolo, con perdita di circa 1/5 della dose efficace. La posologia della terapia sostitutiva convenzionale supera ampiamente la quantità di cortisolo prodotta normalmente dalla corteccia surrenalica ed essa, inoltre, non è in grado di riprodurre il normale bioritmo giornaliero del cortisolo. Alla luce di ciò, recenti raccomandazioni suggeriscono di somministrare 10 mg di idrocortisone al risveglio, 5 mg al momento del pranzo e 5 mg nel tardo pomeriggio (o 12,5 mg + 6.25 mg + 6.25 mg, rispettivamente, di cortisone acetato). Nonostante ciò alcuni pazienti preferiscono ancora suddividere il trattamento in due somministrazioni giornaliere per la difficoltà di ricordare di assumere il farmaco al momento del pranzo. Altri pazienti, infine, preferiscono suddividere la dose giornaliera del farmaco in quattro somministrazioni, il che permette una migliore riproduzione del normale bioritmo.

Alcuni specialisti si oppongono all'uso del cortisone acetato, in quanto esso è, di fatto, un pro-farmaco e necessita, quindi, di essere convertito dall'organismo nell'ormone attivo (cortisolo). Non esiste, però, alcuna evidenza certa che questo rappresenti un reale problema clinico. Altri specialisti preferiscono utilizzare nell'insufficienza surrenalica glucocorticoidi sintetici, quali prednisone, prednisolone o desametasone, per ottenere un'azione glucocorticoide più stabile sia durante il giorno che durante la notte. Nella nostra esperienza questi farmaci sintetici causano più frequentemente effetti collaterali da eccesso di glucocorticoidi (ad esempio, il sovrappeso), ed il monitoraggio della terapia risulta più problematico di quello con cortisone acetato od idrocortisone.

Di recente sono state proposte nuove strategie per realizzare una terapia sostitutiva con glucocorticoidi più fisiologica. Queste sono basate sull'uso di compresse di idrocortisone a rilascio modulato o sull'infusione continua sottocutanea di idrocortisone (CSHI). Per quanto promettenti questi trattamenti non rientrano nello standard terapeutico attuale della malattia di Addison, ma potrebbero diventare routine clinica nel prossimo futuro.

I criteri per valutare l'efficacia della terapia ormonale sostitutiva con glucocorticoidi restano poco definiti e difficili da applicare ai singoli pazienti. Fondamentalmente il medico curante dovrà basarsi soprattutto sui segni clinici per porre diagnosi di carenza (astenia, dolori muscolari, dolore addominale, iperpigmentazione cutanea) o di eccesso di cortisolo (incremento ponderale, debolezza muscolare, sintomi psichiatrici) ed adeguare di conseguenza la posologia della terapia sostitutiva.

Terapia sostitutiva con androgeni

La corteccia surrenalica secreta normalmente grandi quantità di DHEA che è convertito in steroidi sessuali in altri organi e tessuti. Una dose giornaliera di 25-50 mg di DHEA (o una dose talora anche minore) è normalmente sufficiente a ristabilire normali concentrazioni di DHEA, DHEA-S, androstenedione e testosterone in pazienti affetti da malattia di

Addison. Tuttavia, studi clinici controllati non hanno evidenziato un significativo miglioramento dello stato di benessere generale percepito dai pazienti trattati con DHEA rispetto ai pazienti non trattati o trattati con placebo.

Terapia sostitutiva in corso di insufficienza corticosurrenalica acuta

Un consiglio cardine nella vita del paziente affetto da malattia di Addison è quello di incrementare la posologia della terapia sostitutiva di almeno due-tre volte in corso di malattie minori intercorrenti, riducendo poi gradualmente la posologia in modo da tornare entro due-tre giorni, dopo che il disturbo è cessato, a quella iniziale. Una semplice regola è quella di raddoppiare o triplicare la dose in caso di febbre, dietro consiglio medico. Nel caso di malattie gravi o quando la corretta assunzione orale delle compresse è resa impossibile dalla coesistenza di vomito o diarrea, adatti preparati glucocorticoidi dovranno essere somministrati per via parenterale (intramuscolare o endovenosa) sotto forma di boli multipli o di infusione continua, in rapporto alla gravità della malattia e delle condizioni generali del paziente. E' poi importante ricordare di contattare con sollecitudine il medico curante di fiducia, dal momento che molti pazienti con insufficienza corticosurrenalica acuta richiedono il ricovero ospedaliero per le necessarie cure del caso.

E' di fondamentale importanza che i pazienti siano dotati, e portino sempre con sé, oltre che una tessera medica che fornisca istruzioni sul trattamento d'urgenza in caso di crisi addisoniana, un kit di emergenza per la somministrazione intramuscolare di idrocortisone. E' inoltre consigliato che i pazienti effettuino la vaccinazione anti-influenzale, oltre alle necessarie e specifiche vaccinazioni in caso di viaggi all'estero. Questa raccomandazione, tuttavia, non si basa su una chiara evidenza scientifica e, di conseguenza, l'indicazione all'adozione di queste procedure varierà da paziente a paziente e da caso a caso, a giudizio del medico curante.

I pazienti possono trarre beneficio da modici incrementi della posologia anche in corso di stress psicologico o di intensa attività fisica, dal momento che, in condizioni normali, i livelli di cortisolo in queste situazioni aumentano. E' esperienza comune che i pazienti imparano ad adeguare autonomamente la posologia dei glucocorticoidi a condizioni stressanti, a conferma del fatto che tali adeguamenti posologici forniscono un chiaro beneficio clinico, anche se questa indicazione è spesso poco seguita per timore di un sovradosaggio.

Gravidanza e parto

In linea generale durante la gravidanza si raccomanda di continuare l'abituale terapia con glucocorticoidi, senza sostanziali modificazioni della posologia. Durante il travaglio ed il parto è però necessario passare alla terapia endovenosa continua con idrocortisone. Dal momento che attualmente sono generalmente consigliate dosi sostitutive minori di glucocorticoidi, il rischio di un sotto-dosaggio è particolarmente alto in corso di gravidanza e richiede una

particolare attenzione da parte del medico curante, anche perché i sintomi di insufficienza surrenalica quali nausea, vomito, vertigini o iperpigmentazione, possono essere facilmente confusi con quelli dovuti alla gravidanza, rendendo così difficile la corretta valutazione dell'adeguatezza della posologia della terapia sostitutiva.

Le dosi di fludrocortisone spesso devono essere aumentate in corso di gravidanza. La dose di fludrocortisone può essere adeguata sulla base della pressione arteriosa, dell'eventuale presenza di edema e del dosaggio sierico degli elettroliti. La terapia sostitutiva con androgeni in gravidanza è probabilmente sicura, ma non è stata sufficientemente testata clinicamente in questa condizione e non è, quindi, raccomandata.