

GIUSEPPE AMADORI (*)

PRESUPPOSTI FISIOPATOLOGICI ALL'USO DEI GLUCOCORTICOIDI IN TERAPIA

ABSTRACT - Physiopathological presuppositions to the therapeutic use of the glucocorticoids.

A generalized view on the mechanism of steroid hormone action is presented with special emphasis on glucocorticoids and their lymphocytolytic effects. Few therapeutic agents are as effective in such a variety of clinical situations as the glucocorticoids. While the powerful effects of glucocorticoids on immune function, leukemia and lymphoma have been recognized almost since their discovery in 1948, the mechanism of action of these drugs (or hormones) has been poorly defined. Physiologically, alterations of the interactions between the immune and central nervous system (cytokines - norepinephrine system- corticotropin-releasing-hormone) could produce the development of inflammatory syndromes, such as rheumatoid arthritis, and behavioral syndromes, such as depression. Most if not all physiologic and pharmacologic actions of glucocorticoids appear to be initiated through glucocorticoid receptors, protein molecules that the hormone encounters after traversing the cell membrane, and with which it initially forms complexes that are found in the cytosol after cell disruption. It is suggested that the clinical unresponsiveness to glucocorticoids in neoplastic cells, such as leukemic, was due to absence or mutation of receptors. Glucocorticoids have proved to be a group of drugs with potent effect on lymphatic tissue, such as block of proliferation and induction of cytolysis of certain cells, mediated by a block in the production of T cell growth factor (IL-2) and by DNA strand breaks. Their antiinflammatory and antiasthmatic activity is probably due to the inhibition of the release of arachidonic acid from membrane phospholipids and to the synthesis of macrocortin and lipomodulin. The most serious and frequent complications in glucocorticoids therapy are osteoporosis, osteonecrosis and diabetes.

KEY WORDS - Action of glucocorticoids, Glucocorticoids therapeutic-use, Glucocorticoids adverse effects, Leukocyte traffic effects, Psyconeuroimmunology.

RIASSUNTO - Presupposti fisiopatologici all'uso dei glucocorticoidi in terapia.

Viene presentata una rivista critica sugli ormoni steroidei e sul loro meccanismo di azione, con particolare riguardo ai glucocorticoidi e al loro effetto sull'apparato immunitario. Pochi farmaci sono dotati di effetti così eclatanti in svariate situazioni clini-

(*) Professore Associato di Ematologia dell'Università di Padova.

che, ma mentre la loro potente azione sulla funzione immunitaria, nelle leucemie e nei linfomi è ben nota fino dalla scoperta nel 1948, il meccanismo d'azione non è del tutto conosciuto. Sul piano fisiologico è ora evidente che disordini a carico delle reciproche comunicazioni e interazioni tra apparato immunitario e sistema nervoso centrale (citochine - norepinefrina - ormone rilasciante la corticotropina) possono favorire la comparsa di sindromi infiammatorie, quali l'artrite reumatoide, o alterazioni del tono dell'umore, quali la depressione. Quasi tutte le azioni fisiologiche e farmacologiche dei glucocorticoidi iniziano dopo contatto dell'ormone con il recettore, una molecola proteica situata nel citosol con la quale forma un complesso che agisce sul DNA. Si ritiene che la sindrome clinica di mancata risposta ai glucocorticoidi, talora osservata in cellule neoplastiche e leucemiche, sia dovuta ad assenza o mutazione del recettore. I glucocorticoidi posseggono potente effetto sul tessuto linfatico, quale blocco della proliferazione e induzione di lisi di certi tipi cellulari, mediato dall'arresto della produzione di fattore di crescita per i linfociti T (Il-2) e dalla rottura di eliche del DNA. La loro azione antiinfiammatoria e antiasmatica è dovuta probabilmente ad inibizione del rilascio di acido arachidonico dai fosfolipidi di membrana e a liberazione di macrocortina e lipomodulina. Le complicanze più serie e frequenti in corso di terapia cortisonica sono rappresentate dalla osteoporosi, osteonecrosi e dal diabete.

PAROLE CHIAVE - Meccanismo di azione dei glucocorticoidi, Terapia con glucocorticoidi, Effetti indesiderati dei glucocorticoidi, Effetto sul traffico leucocitario, Sistema immunitario e psiche.

ASPETTI GENERALI E NEUROENDOCRINI

Nonostante la sintesi del primo corticosteroide risalga a quasi 50 anni fa (1) e l'applicazione terapeutica sia divenuta estremamente vasta, molti dei presupposti fisiopatologici che sono alla base della loro corretta applicazione sono di recente acquisizione.

La secrezione del cortisolo, il principale glucocorticoide naturale, è stimolata dall'ACTH ipofisario, a sua volta liberato per stimolo del CRF proveniente da neuroni ipotalamici via il sistema venoso portale ipotalamo-ipofisario. In assenza dell'adenoipofisi la ghiandola surrenale va incontro ad atrofia con conseguente importante riduzione della secrezione di cortisolo e corticosterone.

Attualmente l'increzione di glucocorticoidi è vista come punto cruciale di un network funzionale che comprende sistema nervoso centrale, endocrino e immunitario. È infatti noto che citochine prodotte in periferia da monociti e linfociti nel corso della flogosi e della risposta immune promuovono la liberazione del CRF attivando da un lato un potente meccanismo di controregolazione della flogosi e dall'altro causando alcune variazioni comportamentali tipiche dell'adattamento allo stress (2, 3). Si comprende pertanto come anomalie dei rapporti funzionali tra apparato immunitario e cervello potrebbero favorire o causare

sia processi infiammatori, quali l'artrite reumatoide, sia disordini affettivi, quali la depressione.

Al riguardo è recente la dimostrazione che lo stress prodotto dall'imminenza di esami in studenti diminuisce l'espressione linfocitaria di mRNA per il c-myc ed il c-myb, oltre ai recettori per i glucocorticoidi ed il gamma- interferon (4).

Il cortisolo è normalmente prodotto e secreto nella quantità di 20 mg/24 h con punte maggiori nel primo mattino e livelli più bassi nel corso della notte. Variazioni individuali della concentrazione plasmatica dell'ormone, normalmente di 16 gamma/dl alle ore 8 e di 4 gamma/dl alle ore 16 sono frequenti, essendo possibili aumenti fino a 10 volte in corso di stress.

Ed appunto fattori di stress fisici, emotivi e metabolici attivano l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene attraverso molteplici vie nervose. La secrezione finale di ACTH è mediata da diversi secretagoghi, che comprendono il CRF, L'arginina-vasopressina, ossitocina e probabilmente l'adrenalina, dei quali il più potente è il primo. L'efficacia del feedback negativo esercitato dai glucocorticoidi dipende dal tipo di evento stressante e dalla natura della via nervosa che ha mediato l'attivazione iniziale. Molti studi suggeriscono che la risposta a certi stress fisici, quali l'emorragia, è resistente al classico feed-back, mentre la reazione a stimoli di tipo emotivo/cognitivo è facilmente sensibile al feed-back. Le caratteristiche funzionali generali dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene dell'organismo adulto risultano almeno in parte da esperienze neonatali e si è dimostrato che differenze di contenuto ipotalamico in mRNA per il CRF, di peptidi dell'eminenza mediana e della risposta dell'ipofisi allo stress possono essere correlati ad esperienze neonatali (5).

I glucocorticoidi sono ormoni deputati all'omeostasi dell'organismo rendendolo capace di affrontare condizioni avverse e stimoli nocivi. In assenza della corteccia surrenale la sopravvivenza è possibile solo in condizioni assolutamente stabili per quanto riguarda temperatura, alimentazione ed apporto di sodio.

L'azione del cortisolo si manifesta principalmente sull'apparato immunitario, sul tessuto adiposo, a carico del quale esercita effetto lipolitico solo in presenza di amine simpaticomimetiche, a livello epatico e muscolare, ove ha effetto rispettivamente glicogenogenetico e gliconeogenetico, e a livello renale, dove mostra azione sodio-ritentrica. È ormone glucocorticoide con limitata attività mineralattiva.

Concentrazioni fisiologiche di glucocorticoidi svolgono un ruolo importante nella differenziazione cellulare, tessutale e sullo sviluppo. Uno dei principali effetti è l'induzione del surfactante polmonare, il

secondo è l'induzione della glutamina-sintetasi retinica, ed inoltre possiede effetto favorente la mielinizzazione, lo sviluppo di tessuto mammario e pancreatico.

L'azione di questi ormoni presuppone il loro legame con recettori presenti nel citosol pressochè ubiquitariamente, la migrazione del complesso ormone-recettore al genoma cellulare, la conseguente attivazione di geni e trascrizione di mRNA, sintesi citoplasmatica di proteine e quindi espressione del diverso effetto sulla cellula bersaglio (6).

I glucocorticoidi interagiscono con due categorie di polipeptidi della famiglia dei recettori per gli steroidi, ormoni tiroidei, acido retinoico e «orfani» (7), il cosiddetto «tipo 1» (per i mineralcorticoidi, prevalentemente nucleare), ed il «tipo 2» (per i glucocorticoidi, citoplasmatico e nucleare). Il primo nell'uomo presenta simile affinità per aldosterone e cortisolo, ma mentre nel rene agisce esclusivamente come mineralcorticoide per la presenza a questo livello di elevata attività di 11-OHDS che inattiva il cortisolo a cortisone, nell'ippocampo non è aldosterone-selettivo e viene occupato prevalentemente dal cortisolo presente in circolo a concentrazioni molto più elevate (8). Il blocco dell'11-OHDS da parte del carbenoxolone o dell'acido glicirretinico favorisce il legame del recettore di tipo 1 anche nel rene. Nel legame con il DNA esiste antagonismo funzionale tra recettore di tipo 2 e l'oncoproteina *c/jun* e *c/fos* (9).

Diversi fattori influenzano l'espressione cellulare di questi recettori. Vi è incremento in rapporto con le varie fasi del ciclo cellulare e nei linfociti si osserva relazione lineare con i livelli di ATP. La loro espressione può essere influenzata da prolattina, insulina, tiroxina. Il piridossalfosfato sembra attenuare la capacità di interagire con la cromatina nucleare senza modificarne la concentrazione cellulare e di inibire la trascrizione (10). La densità dei recettori, che probabilmente hanno più di un sito di legame (11), è aumentata di due-tre volte in linfociti in vitro stimolati da mitogeni (12), i quali risultano più sensibili all'azione dell'ormone rispetto a cellule quiescenti. All'opposto dopo trattamento cortisonico la quantità dei recettori diminuisce per riduzione del corrispondente mRNA con meccanismo dipendente dal recettore stesso (13) sia in linfociti di soggetti normali (14, 15), che in cellule di leucemia linfatica e di linfoma; tuttavia non sempre la sensibilità è correlata con la densità dei recettori (16). Esaminando i rapporti esistenti tra livello di recettori, percentuali di remissioni ottenute e durata della prima remissione in bambini affetti da leucemia acuta linfoblastica e sottoposti a terapia combinata si è visto che la dotazione di recettori risultava direttamente correlata con la durata della remissione e che bassi livelli

di recettori erano associati a recidive più frequenti e più precoci. La chemioterapia, in associazione a brevi cicli di terapia steroidea in pazienti con linfomi e leucemie, selezionando cloni cellulari con bassi livelli recettoriali, può facilitare l'insorgenza di resistenza alla terapia steroidea.

La sindrome clinica di resistenza generalizzata compensata ai glucocorticoidi è caratterizzata da aumento della secrezione di cortisolo senza manifestazioni di ipercorticismo ma con segni di eccesso androgeno e/o mineralattivo. Il difetto familiare di glucocorticoidi, trasmesso in via autosomica recessiva, è stato attribuito a mutazione puntiforme nel gene per il recettore dell'ACTH (17). Sono state anche descritte resistenze primarie al cortisolo, spesso familiari, legate a mutazioni della struttura del recettore quali la sostituzione della valina in posizione 729 con isoleucina (18), o a delezione di 4 basi del gene per il recettore (19).

La risposta ai glucocorticoidi dipende qualitativamente e quantitativamente dalla natura del singolo composto, dalla sua farmacocinetica e dall'avidità per il recettore. Il legame non è tuttavia sufficiente di per sé ad evocare la risposta tipica ai glucocorticoidi in quanto esistono composti capaci di legare strettamente il recettore pur non producendo risposta (20).

I recettori per i glucocorticoidi di base sono fosforilati in assenza dell'ormone e diventano iperfosforilati dopo trattamento con glucocorticoidi, indipendentemente dal fatto che abbiano legato molecole ormonali o meno (21).

Quindi, sulla base dell'attività biologica, conviene dividere gli steroidi in quattro categorie:

- 1) Steroidi con attività ottimale. Sono quelli che, se presenti in sufficiente quantità per saturare il recettore, provocano risposta massimale. Tra questi vi è il cortisolo, considerato in genere composto dotato di debole attività. In realtà, se presente in sufficiente concentrazione, dà la stessa risposta del desametasone;
- 2) Steroidi con attività subottimale. Anche se presenti in quantità sufficiente per saturare il recettore danno risposta glucocorticoide di grado intermedio;
- 3) Steroidi antiattivi. Si tratta di composti in grado di legare il recettore senza dare risposta di tipo glucocorticoide. Essi peraltro hanno influsso sui glucocorticoidi attivi in quanto competono con essi riguardo al legame con il recettore.

Sebbene composti sub-ottimali ed antiattivi siano stati più volte studiati in vitro, la loro esistenza nell'uomo non è definitivamente dimostrata.

- 4) Steroidi inattivi. Non legano il recettore e non hanno influenza sulla risposta glucocorticoide. È da sottolineare che nell'uomo si trovano in circolo steroidi subottimali ed antiattivi ma a concentrazioni inferiori di quelle richieste per occupare un significativo numero di recettori.

Va osservato che l'ipertermia induce da un lato sintesi di proteine dello shock termico e dall'altro induce degradazione dei recettori per i glucocorticoidi (22).

Si ritiene che i glucocorticoidi di sintesi, quali il prednisone e prednisolone, abbiano nell'uomo debole attività sodio-ritentrica; sul bilancio idrico essi esercitano peraltro due altre importanti azioni:

- a) aumentano il filtrato glomerulare ed il flusso renale plasmatico;
- b) frenano la secrezione dell'ormone antidiuretico o, in alternativa, ne diminuiscono l'effetto.

Quest'ultima azione spiega l'aumentata clearance dell'acqua libera dopo terapia con glucocorticoidi ed il fatto che pazienti con ipopituitarismo e sistema renina - angiotensina - aldosterone integro talvolta hanno problemi di intossicazione d'acqua per iponatriemia da diluizione più che per la vera iponatriemia propria dell'Addison. Queste azioni dei glucocorticoidi antagonizzano, in un certo senso, quelle dell'aldosterone.

Per quanto riguarda il principale glucocorticoide naturale, il cortisolo, esistono alcune condizioni facilitanti una sua azione mineralattiva. Ad esempio la riduzione della 11-beta-OHDS permette il legame del cortisolo al recettore di tipo 1 (mineralcorticoide) producendo ritenzione di sodio inibita dallo spironolattone, ipopotassiemia, ipertensione; ma anche il blocco dei recettori sia 1 che 2 (glucocorticoide) con spironolattone e RU-486 rispettivamente, non abolisce del tutto l'effetto del cortisolo sullo stress e sulla ritenzione di sodio e nel provocare ipertensione suggerendo l'esistenza di un altro diverso recettore. Inoltre l'aumento dell'idrossilazione in 6-beta del cortisolo può avere un ruolo eziologico in certe sindromi ipertensive, e d'altra parte sia la diminuzione dell'11-OHDS che la riduzione della 6-beta-idrossilasi sono candidate come fenotipo intermedio del più remoto fenotipo dell'ipertensione essenziale (23).

L'11-beta-OHDS è bene rappresentata nel tubulo renale distale dove trasforma il cortisolo nella molecola inattiva cortisone proteggendo in tale maniera i recettori per i mineralcorticoidi dal contatto con il cortisolo stesso. In carenza di azione dell'enzima, come nel difetto congenito o in caso di inibizione esercitata da carbenoxolone o liquirizia, si osservano ipokaliemia ed ipertensione.

Nella funzione sodio-ritentrica vi sono complesse interazioni con altri ormoni in cui ha importanza la condizione di idratazione. Si è così dimostrato che stimoli intensi provenienti da barocettori aumentano l'angiotensina II, vasopressina e i glucocorticoidi (ma non l'ACTH) più in condizioni di disidratazione che in stato di replezione idrica, che il blocco dell'azione dell'angiotensina II con Saralasin frena la risposta dell'ACTH e dei glucocorticoidi all'ipotensione in condizioni di disidratazione ma non di idratazione mentre il blocco della vasopressina con V1 riduce la risposta dell'ACTH solo in stato di disidratazione, che il blocco della vasopressina, da sola o assieme all'angiotensina II riduce i livelli plasmatici di glucocorticoidi in rapporto con un calo della pressione arteriosa o con un aumento dell'ACTH come nella replezione idrica, ed infine che sia nella disidratazione che nella replezione il blocco dell'angiotensina e/o della vasopressina aumenta la risposta reninica all'ipotensione. La secrezione reninica, dell'ACTH e dei glucocorticoidi è quindi regolata dall'angiotensina II e dalla vasopressina (24).

Nell'insufficienza corticosurrenalica si verificano alterazioni del trasporto jonico in senso opposto anche in molte altre cellule secretorie oltre al rene, quali ghiandole salivari, sudoripare, pancreas esocrino e mucosa gastroenterica, le quali elaborano fluidi ad alta concentrazione di sodio e a bassa concentrazione di potassio.

Nell'interazione immuno-neuroendocrina l'Il-1 ed in misura minore l'Il-6 ed il TNF stimolano la secrezione di ACTH in modo additivo a quello del CRF e modulato in senso negativo dai glucocorticoidi (25). Mentre normalmente l'aumento dei glucocorticoidi causa iperglicemia, l'aumento delle tre precedenti citochine (e di altre) indotto da lipopolisaccaridi batterici si accompagna ad ipoglicemia. In tale fenomeno sembra giochi un ruolo essenziale l'Il-1 e che esista almeno in parte integrazione a livello di CNS (26). Riguardo alle variazioni glicemiche ai glucocorticoidi è attribuita azione protettiva nei confronti del sistema nervoso centrale in quanto, stimolando la formazione di glucosio ed inibendo la sua utilizzazione periferica, mettono il cervello al riparo dall'ipoglicemia.

La secrezione di CRF è stimolata anche dall' Il-2 e potenziata dalla presenza di Il-1, con controllo di feedback negativo da parte dei glucocorticoidi (27). Nel ratto la secrezione di CRF stimolata da Il-1 avviene da parte di cellule ipotalamiche vasopressina-deficienti non strettamente attivate da alcuni tipi di stress (28), a riprova del fatto che i mediatori infiammatori possono attivare la secrezione di ACTH in modo diverso da quanto si osserva nella risposta allo stress.

EFFETTI SUI FATTORI DELLA FLOGOSI E SULLE CELLULE DEL SANGUE

La maggior parte dei tessuti sono bersaglio per i glucocorticoidi, altri sono influenzati solo indirettamente. La risposta fisiologica è diversa; in alcuni si verifica importante catabolismo ed antianabolismo, in altri solo anabolismo, in altri ancora, come il rene, non si nota importante influenza sulla funzione ma ampie variazioni quantitative del contenuto cellulare in proteine e RNA. La somma delle azioni specifiche dei glucocorticoidi sui vari tessuti configura l'effetto globale sull'intero organismo. Organi essenziali quale cuore, cervello, rene e cellule sanguigne sono relativamente risparmiati e possono anzi utilizzare il glucosio non assunto da altri tessuti e prodotto in maggiore quantità dal fegato.

La somministrazione di glucocorticoidi corregge il difetto del metabolismo nell'animale adrenalectomizzato aumentando l'escrezione azotata, incrementando le scorte di glicogeno nel fegato, abbassando la sensibilità all'insulina, favorendo la conversione di aminoacidi in glucidi. Un prolungamento di tali effetti può portare ad uno stato di diabete. Il meccanismo con il quale i glucocorticoidi inibiscono l'utilizzazione del glucosio nei tessuti periferici non è del tutto noto; in conseguenza della loro somministrazione è stata tuttavia documentata minore captazione di glucosio da parte del tessuto adiposo, pelle, fibroblasti e timociti. Essi favoriscono la gluconeogenesi agendo sia sul fegato che sui tessuti periferici dai quali mobilizzano aminoacidi. La loro azione catabolica è dimostrata dall'atrofia del tessuto linfatico, dalla riduzione delle masse muscolari, dall'osteoporosi, dall'assottigliamento della pelle e dalla negativizzazione del bilancio azotato. L'acidosi metabolica accelera il turn-over proteico generale e riduce l'efficienza dell'utilizzazione proteica accelerando l'ossidazione degli aminoacidi, probabilmente attraverso un meccanismo che richiede intatto l'asse ipofisi-surrene (29). Tale effetto si verifica dopo somministrazione prolungata che causa inoltre aumento del glucagone plasmatico (30).

L'aumento del glicogeno epatico dopo glucocorticoidi è ritenuto almeno in parte conseguenza dell'aumentata insulinemia, secondaria a sua volta all'iperglicemia.

A carico del metabolismo lipidico sono noti due effetti principali: la redistribuzione del grasso corporeo con accumulo al dorso, zone sopraclavicolarie e viso, e la facilitazione della lipolisi.

Sembra che il cortisolo agisca facilitando la risposta lipolitica all'AMP ciclico piuttosto che favorendo l'accumulo; la mobilizzazione adiposa causata da adrenalina, noradrenalina e peptidi adipocinetici è molto

diminuita in assenza di glucocorticoidi. Essi non sembrano influenzare sensibilmente i lipidi plasmatici, per quanto l'uso protratto di piccole quantità favorisca l'iperlipoproteinemia di tipo IV (31).

Alcuni corticosteroidi, in particolare il cortisolo, il corticosterone ed i glucocorticoidi di sintesi, sopprimono la secrezione di ACTH, ne riducono la riserva ipofisaria e causano alterazioni morfologiche della ghiandola, come jalinizzazione delle cellule basofile, espressione di danno funzionale. Con terapia prolungata anche la corteccia surrenalica va incontro ad atrofia. La secrezione di ACTH è quindi sotto controllo da un lato della concentrazione plasmatica di alcuni corticosteroidi e dall'altro del sistema nervoso centrale. Sebbene i corticosteroidi si leghino a strutture ipofisarie, ipotalamiche e di altre regioni cerebrali non è ancora noto il meccanismo attraverso il quale essi inibiscono la secrezione della corticotropina. Il fatto che causino abbassamento dell'attività del mRNA per l'ACTH nelle cellule ipofisarie starebbe ad indicare un meccanismo a livello trascrizionale (32).

I glucocorticoidi aumentano in brevissimo tempo l'AMP del citoplasma linfocitario ed interferiscono con i meccanismi della flogosi con più azioni, in parte interdipendenti. Incrementano il tono vascolare delle arteriole con successiva dilatazione della rete capillare, aumentando la risposta pressoria dei vasi periferici all'epinefrina (33), e modulano la permeabilità vascolare (34) con conseguente calo dell'essudazione plasmatica. Inibiscono l'anafilassi cutanea passiva nell'animale in almeno due modi, frenando cioè il rilascio di mediatori dalle mast-zellen attraverso un meccanismo indipendente dalla sintesi di proteine, come osservato in presenza di Actinomicina D, inibitore della sintesi proteica (35), e limitando la permeabilità vascolare causata dai mediatori stessi (36) con meccanismo che presuppone sintesi proteica. Riducono l'azione del C3a e del C5a derivati dall'attivazione della via classica ed alternativa del complemento sulla permeabilità capillare e sull'adesività granulocitaria (37), frenano la formazione di bradichinina dal chinogeno ad opera della callicreina, la cui sintesi a partire dalla precallicreina è stimolata dal fattore di Hageman (38); diminuiscono le scorte di istamina delle Mast-Zellen (39) e ne bloccano il rilascio attraverso l'induzione della sintesi di vasocortina (40). Riducono la liberazione di SRS-A (41).

Inibiscono la liberazione di enzimi lisosomiali da parte di cellule fagocitiche (42) in vitro, riducono la produzione di pirogeni di origine leucocitaria e la produzione dell'attivatore del plasminogeno da parte dei monociti (43). Nei neutrofili inducono la sintesi di un fattore proteico, la lipocortina, che blocca la fosfolipasi A2 (44) indotta dal TNF alfa (45); ne consegue inibizione della sintesi di trombossano A2 da

parte dell'endotelio (46), di prostaglandine e quindi soppressione della flogosi. In vitro bloccano la liberazione di trombossano A2 dai monociti ma tale effetto non è dimostrato in vivo, anche se appare probabile che l'inalazione di budesonide riduca il metabolismo dell'acido arachidonico nei monociti circolanti con conseguenze nel corso del loro passaggio attraverso i polmoni (47). In cellule mesangiali il desametasone frena la formazione di cicloossigenasi, fosfolipasi A2 e prostaglandine indotta da Il-1 e TNF, anche se i livelli di cicloossigenasi non scendono sotto i livelli basali (48), e di NO, implicata nello sviluppo della glomerulonefrite e liberata in seguito ad azione di parecchie citochine quali Il-1 e TNF alfa (49).

Nel polmone di cavia sono inoltre in grado di indurre la sintesi di due proteine, macrocortina e lipomodulina, le quali interferiscono con la produzione di acido arachidonico dalle membrane cellulari causando quindi minore possibilità di produzione di leucotrieni e prostaglandine (48). Bloccano l'azione, ma non la sintesi e la liberazione, di MIF e MAF (50) interferendo in tale modo con la funzione macrofagica. A carico dei macrofagi modulano la produzione di mediatori della flogosi quali citochine, fattori derivati da fosfolipidi, proteasi, metaboliti dell'ossigeno (51). Inibiscono in vitro la produzione di interleuchina 1 da parte dei macrofagi e di interleuchina 2 da parte dei linfociti T e la linfolisi che ha luogo in culture leucocitarie miste. Modulano la febbre indotta da endotossine iniettate in peritoneo di ratti, dei quali aumentano la sopravvivenza (52), inibendo appunto la sintesi di citochine infiammatorie (53).

L'Il-6 partecipa alla flogosi con ruolo importante. Nel fegato l'espressione del gene per la citochina è potentemente soppressa oltre che dai glucocorticoidi anche dall'aspirina (54). Il trascritto per l'Il-6 e la citochina aumentano rapidamente dopo somministrazione di lipopolisaccaridi batterici nella milza, ipofisi, surrene ma tale effetto risulta completamente bloccato dal pretrattamento con corticosterone (55).

Inibiscono l'espressione del gene per l'Il-6 bloccando strutture enhancer e promoter, come si può vedere in corso di rigetto acuto di rene, una delle condizioni in cui si nota aumento della citochina (56). Frenano anche il gene per l'Il-2 attraverso blocco dell'enhancer trascrizionale, per il quale è indispensabile l'estremità NH2 del recettore per i glucocorticoidi (57).

I glucocorticoidi in piccole dosi causano chiaro aumento della frazione C1 e dell'attività complementare emolitica totale (58) e lieve aumento delle altre componenti della via classica. Alti dosaggi sono invece seguiti da riduzione della sintesi di C4, C5, C6, C7, C8, C2, C3 di

circa il 50% senza influsso su C1 e C9. Tali effetti fanno parte dell'azione globale degli ormoni sui macrofagi deputati alla sintesi delle frazioni complementari.

Producono granulocitosi neutrofila con picco a 4-6 ore e ritorno ai valori di partenza verso la 24^a ora (59) e successivo abbassamento degli eosinofili e basofili (60) con nadir all'8^a ora e recupero alla 72^a. Per quanto riguarda la serie rossa esercitano un effetto di generale antagonismo all'eritropoietina, frenando ad esempio l'assunzione di glucosio da parte di precursori rossi (61). La neutrofilia dipende da almeno due cause: 1) accelerato rilascio della riserva midollare; 2) rallentato accesso ai tessuti.

L'effetto è potente e costante tanto che l'infusione di 200 mg di idrocortisone preceduta e seguita dalla conta dei neutrofili circolanti è usata come test per la valutazione della riserva midollare (62). Valutando in 80 soggetti il grado di leucocitosi indotto con la terapia con prednisone si è dimostrata estrema variabilità della risposta con livelli correlati in genere al dosaggio. Nella maggioranza dei casi i valori più alti, anche superiori ai 20.000/mm³, si sono ottenuti entro due settimane dopo le quali i leucociti tendono a calare, senza raggiungere i valori di partenza. Raramente si osserva deviazione a sinistra dello schema di Arneth e comparsa di granulazioni tossiche che, se presenti, depongono per la presenza di infezione (63).

Frenano la migrazione e l'accumulo dei granulociti nei punti di flogosi (64). L'endotelio gioca un ruolo critico nella flogosi guidando la migrazione extravascolare dei leucociti attraverso l'espressione di molecole di aderenza quali l'ELAM-1 e l'ICAM-1, stimolata dal lipopolisaccaride batterico ed inibita dai glucocorticoidi (65).

Inibiscono l'aggregazione leucocitaria mediata dal complemento e dalla chemotassina sintetica f-metionina-leucina-fenilalanina. Dopo 5 ore dalla somministrazione di 60 mg. di prednisone è stata notata diminuzione del 72% dei linfociti periferici senza variazioni delle proporzioni tra CD3+, CD4+ e OKM1+ (66). Valutazioni cinetiche eseguite con linfociti autologhi marcati hanno dimostrato che la linfopenia da cortisonici è dovuta a deplezione transitoria e selettiva del pool intravascolare ricircolante costituito da linfociti T, i quali vengono spostati nello spazio extravascolare (67). Il pool non ricircolante, costituito prevalentemente da linfociti B, non subisce tale azione.

In corso di leucemia linfatica cronica di tipo B la somministrazione di glucocorticoidi in dosaggi elevati è seguita a distanza di 3-5 giorni da importante incremento dei linfociti circolanti, fino al raddoppio ed oltre, e diminuzione del volume di linfonodi e milza, più evidente con il prodotto sintetico Deflazacort rispetto a dosaggi di Prednisone rite-

nuti equivalenti. L'effetto sembra dovuto a variazioni indotte su molecole di adesione.

Anche la migrazione dei linfociti T nello spazio extravascolare avviene per variazione della configurazione molecolare a livello della membrana e per alterazioni della permeabilità capillare. Secondo alcuni sarebbero depleti dal circolo in modo particolare i CD4+ rispetto ai CD8+ (68). Calano anche i linfociti con il recettore per l'Fc delle IgE forse per il fatto che i corticosteroidi ne inibiscono l'espressione (69).

Nell'uomo dopo somministrazione di glucocorticoidi sembra che una quota di T-linfociti si stabilisca nel midollo emopoietico (70). Oltre ad essere causa di calo numerico dei monociti per potente effetto sulla redistribuzione, i glucocorticoidi ne frenano la capacità fagocitante e battericida (71), effetto esteso a tutto il RES, per blocco dei recettori di membrana per l'Fc ed il C3 (72); tali recettori sono soppressi a concentrazioni di cortisolo tra 10^{-3} e 10^{-4} M. Abbassano l'attività di soppressione dei monociti nella sarcoidosi (73).

La migrazione dei neutrofili indotta dall'Il-1 è potentemente frenata dal pretrattamento con glucocorticoidi e lo stesso effetto è esercitato dalla lipocortina 1 (74).

In vitro è stato osservato che metilprednisolone, idrocortisone e desametasone impediscono il legame della chemotassina a specifici recettori di membrana oltre a provocare la disaggregazione di granulociti aggregati (75). Un simile meccanismo di azione può stare alla base dell'efficacia degli steroidi nello shock endotossico e nella ARDS (76). Oltre a bloccare l'aggregazione indotta da fattori chemotattici frenano la liberazione della lattoferrina dai granuli secondari dei neutrofili (77), sostanza capace, a sua volta, di favorire l'aderenza all'endotelio e l'aggregazione (78). Il calo degli eosinofili è probabilmente in relazione a redistribuzione più che a lisi (79).

I glucocorticoidi sono molto più efficaci nei confronti dell'immunità cellulare rispetto a quella umorale. È noto, ad esempio, che sono in grado di bloccare lo sviluppo della reazione tubercolinica dopo immunizzazione con BCG a causa di un profondo influsso sul meccanismo di sensibilizzazione dei linfociti T e sulla presentazione dell'antigene da parte dei macrofagi (80). Sebbene si ritenga che i normali linfociti umani siano corticosteroidi-resistenti, tali ormoni causano transitoria riduzione degli elementi linfatici circolanti con nadir alla 4-6^a ora e recupero alla 24^a (81) ed involuzione timica (82).

L'idrocortisone, anche in quantità fisiologica, ed altri corticosteroidi lisano i linfociti T attivati in culture linfocitarie miste ed i linfociti attivati dalla sinovia reumatoide (83). Sempre riguardo a questa malat-

tia, si è visto che in essa i sinoviociti esprimono l'mRNA per il MCP-1 (proteina chemoattrattiva per i monociti) a dimostrazione che essa può esercitare un ruolo nel reclutamento dei monociti nella flogosi articolare (84). Tale proprietà è annullata dai glucocorticoidi. Nel liquido sinoviale di pazienti con artrite reumatoide si trova CRF in quantità apprezzabile, secreto localmente da cellule sinoviali, con funzione di mediatore autocrino e/o paracrino della flogosi (85).

I glucocorticoidi diminuiscono inoltre la proliferazione indotta da mitogeni, riducono la risposta proliferativa in vivo ad antigeni streptococcici ed al tossoide tetanico (86) ed in vitro ad antigeni dell'istocompatibilità (87) purchè presenti dall'inizio delle culture. Per bloccare la reazione di rigetto di organi trapiantati sono necessari dosaggi elevati in grado di inibire linfociti citotossici attivati oltre che l'effetto delle linfochine. Non sembrano influenzare la reazione trapianto-verso ospite in quanto i linfociti in essa interessati sarebbero resistenti (88).

Inducono morte cellulare attraverso frammentazione del DNA con meccanismo mediato da una PKC, similmente all'Il-2, inibito dall'Il-4 (89). L'apoptosi mediata dal desametasone è inibita dall'oncoproteina codificata dal bcl-2 mentre il desametasone mantiene la sua capacità di sopprimere la divisione cellulare (90).

L'Il-4 riduce la frammentazione del DNA dei timociti caratteristica dell'apoptosi mediata dai glucocorticoidi (91). Salva le cellule Th2 dall'apoptosi mediata dal desametasone con meccanismo mediato da chinasi proteiche. Mentre la Il-2 salva le Th1, la Il-1 non ha effetto (92).

I timociti ancora immaturi e sensibili all'apoptosi da glucocorticoidi, come i CD4+ e CD8+, esprimono dei geni peculiari che poi perdono tale particolarità, come il Tcl-30 del topo (93).

La selezione negativa nel timo si esercita prevalentemente con apoptosi delle cellule CD4+ CD8+. I timociti immaturi sono facilmente uccisi in vivo ed in vitro dai glucocorticoidi e da aumentati livelli intracellulari di cAMP, incrementato anche dalla stimolazione del TcR. L'apoptosi mediata dal TcR richiede una certa attività del recettore per i glucocorticoidi. Infatti l'uso di un suo antagonista (RU-486) preserva i timociti CD4+ CD8+ dalla morte dopo stimolo del TcR, mentre piccole dosi di glucocorticoidi potenziano l'effetto dell'anticorpo CD3 (94).

In generale i corticosteroidi frenano la crescita dei linfociti B e T meno maturi (95) ed ancora più dei linfoblasti della leucemia acuta, mentre sono meno sensibili gli elementi dei linfomi non-Hodgkin e della sindrome di Sjogren, del plasmocitoma e della malattia da catene pesanti. Recenti studi hanno dimostrato che anche in condizioni normali i glucocorticoidi sono linfocitotossici per protimociti, linfociti T im-

munoattivati e per linfociti T quiescenti che si trovino nelle vicinanze di siti immunoreattivi, prospettandosi così un preciso ruolo fisiologico immunoregolatore di tali ormoni. Sono inoltre in grado di lisare cellule della leucemia linfatica cronica e di circa la metà delle L.L.A (96).

Ostacolano la formazione di fibre collagene da parte di fibroblasti inibendo così i processi di cicatrizzazione (97).

L'azione dei glucocorticoidi sulla sintesi delle Ig è modesta. Dosi relativamente alte somministrate a persone normali per 3-5 giorni riducono la concentrazione delle IgG mediamente del 22% dopo 2-4 settimane con minore effetto su IgM e IgA; causano anche aumento del catabolismo delle IgG. Dopo un ciclo di terapia cortisonica aumentano transitoriamente sia le IgE totali che quelle specifiche, forse per diminuzione di soppressione indotta dall'ormone.

La capacità di alterare le caratteristiche di membrana, in particolare del sistema Ia e del relativo recettore, degli antigeni dell'istocompatibilità e delle beta-2-microglobuline consente di ipotizzare perturbazione dei meccanismi di riconoscimento antigenico (98).

I glucocorticoidi deprimono in generale l'espressione del gene per la proteina MHC di classe II, alla quale spetta un ruolo essenziale nello sviluppo e nel mantenimento dell'apparato immunitario, sia in linfociti B, che presentano di per sé l'antigene, che in macrofagi, nei quali l'espressione avviene dopo azione dell'interferon gamma. Al di là dei geni MHC di classe II esistono almeno tre sequenze «cis-acting» essenziali per la regolare trascrizione degli stessi, chiamati W, X e Y, a ciascuno dei quali si legano fattori nucleari. Per il gene MHC di classe II IA beta questo tipo di regolazione negativa è stato messo in rapporto alla sequenza di DNA del box X, localizzata con il promoter per l'IA beta. È probabile che l'inibizione dell'espressione del gene beta IA da parte dei glucocorticoidi avvenga per interferenza nel legame con il DNA della proteina che lega il DNA del box X (99). La lipocortina o annessina 1, proteina mediatrice dell'azione antiflogistica dei glucocorticoidi, lega fosfolipidi in maniera calcio-dipendente (100).

AZIONI SULLO SCHELETRO E SULLA MUSCOLATURA SCHELETRICA

L'azione dei glucocorticoidi sullo scheletro è quella che maggiormente ne limita l'uso terapeutico prolungato. Essi ostacolano l'assorbimento intestinale del calcio e dei fosfati (101), ne aumentano l'escrezione renale (102), abbassano la calcemia alterando anche la ridistribuzione tra compartimento intracellulare ed extracellulare (103). Tali effetti

possono produrre iperparatiroidismo secondario e quindi sarebbe da aspettarsi osteomalacia, ma in realtà si osserva osteoporosi, in quanto non vi è evidente segno di difetto di mineralizzazione. Ciò si verifica perché i glucocorticoidi inibiscono anche la formazione di nuova matrice e favoriscono il riassorbimento di quella esistente. La riduzione di matrice ossea sarebbe diversa in differenti territori scheletrici con maggiore suscettibilità della rima anteriore dei corpi vertebrali rispetto all'osso corticale dell'avambraccio (104).

L'osteoporosi da glucocorticoidi può essere anche grave e talvolta si complica con necrosi ossea avascolare, in particolare della testa del femore (105). Si tratta per lo più di pazienti portatori di trapianto (106) o con affezioni dermatologiche in terapia steroidea cronica o talvolta con ipercorticismo endogeno (107). In corso di lupus sistemico o di artrite reumatoide, che di per sé possono dare necrosi avascolare, i glucocorticoidi sembrano possedere ruolo favorente (108). Le teorie patogenetiche più note sono quelle dell'embolia grassosa non traumatica, della frattura delle trabecole osteopeniche, di alterazioni coagulative e della vasculite (109). Sebbene più spesso la sua progressione si arresti con la sospensione della terapia, rimangono frequentemente alterazioni istologiche persistenti.

Il riassorbimento è quindi mediato dall'eccesso di ormone paratiroideo (110). In realtà la regressione degli effetti dell'iperparatiroidismo ottenuta con la somministrazione della vitamina D ormone, quali l'aumento dell'assorbimento intestinale e dell'escrezione urinaria del calcio, la diminuzione del PTH e dell'idrossiprolinuria, l'aumento della massa ossea, sono compatibili con quest'ultima ipotesi (111).

In vivo l'effetto più importante dei glucocorticoidi sull'osso sembra essere l'inibizione della neoformazione, mentre, in colture di tessuto, concentrazioni fisiologiche di glucocorticoidi causano aumento della sintesi di collagene osseo nelle prime 24-48 ore e poi progressivo calo della stessa (112); sulla base di questa constatazione si è avanzata l'ipotesi che i glucocorticoidi non inibiscano direttamente la sintesi di collagene da parte di osteoblasti ma che piuttosto essi siano necessari per la maturazione di questi ultimi, come sarebbe suggerito dall'azione favorente lo sviluppo del fenotipo osteoblastico (113, 114) e dal difetto di sviluppo scheletrico che si osserva nell'insufficienza surrenalica oltre che dalla migliore risposta all'insulina e ad altri fattori di crescita in presenza di glucocorticoidi (115). L'osteopenia da glucocorticoidi si caratterizza comunque per l'aumento della superficie sia d'assorbimento che d'apposizione ossea, sulla quale però di solito non vi sono osteoblasti attivi (116).

Lo studio morfologico dell'osso di pazienti con osteoporosi da glucocorticoidi suggerisce importante inibizione di precursori osteoblastici (117). In cultura i glucocorticoidi esercitano acuta inibizione della sintesi proteica nel periostio mentre stimolano la sintesi di collagene nel centro dell'osso, ricco di osteoblasti. Quando gli osteoblasti esistenti hanno completato il loro ciclo di sintesi di matrice e sono diventati osteociti devono essere rimpiazzati da nuovi elementi cellulari che si differenziano da precursori periostali; quindi se i glucocorticoidi diminuiscono il numero dei precursori riducono anche la crescita dell'osso.

È noto che i glucocorticoidi modulano alcune azioni dell'ormone paratiroideo sugli osteoblasti e che influenzano il metabolismo dell'acido arachidonico. Osteoblasti coltivati in vitro producono acido arachidonico in risposta al PTH solo se trattati con desametasone, suggerendo che i glucocorticoidi possono attivare una via di trasduzione di segnali per il PTH che in cellule non trattate è latente (118). La sintesi endogena di prostaglandine aumenta alla fine della fase G1 e precede la fase S di alcune ore. Concentrazioni ormonali elevate causano diminuzione della produzione endogena di PGE2 e della sintesi di DNA interferendo quindi con la proliferazione degli osteoblasti, oltre a causare collasso del citoscheletro actinico e variazioni della morfologia cellulare, reversibili dopo aggiunta di PGE2 esogena (119).

Su osteoblasti umani coltivati il desametasone aumenta il mRNA per le fosfatasi alcaline ma non quello per l'osteocalcina e anzi blocca l'induzione del mRNA per tale proteina indotta dal $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, aumenta l'mRNA del c-myc, c-fos e c-jun a sostegno dell'ipotesi che gli osteoblasti umani sono cellule bersaglio per i glucocorticoidi i quali soprattutto regolano l'espressione dell'oncoproteina nucleare fos/jun (120). I glucocorticoidi bloccano l'induzione del gene per la collagenasi esercitata dall'Il-1 attraverso il legame del complesso glucocorticoide-recettore con le proteine del c-jun e del c-fos (121). I meccanismi con i quali i glucocorticoidi inibiscono alcune azioni della $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ non sono ben noti. È stato però dimostrato che essi inducono diminuzione dei recettori di tale vitamina su cellule di osteosarcoma (122).

Nel ratto la somministrazione di $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ da sola non influenza i cambiamenti ossei indotti dal glucocorticoide e talvolta li peggiora. L'1-alfa-(OH) D_3 guarisce la maggior parte degli effetti deleteri del cortisone sull'osso, riduce le fosfatasi alcaline sieriche, aumenta la calcemia, il peso dell'osso. I risultati migliori si osservano con la combinazione di 1-alfa-(OH) D_3 e $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$; il primo agisce sull'intestino ed il secondo direttamente sull'osso favorendone formazione e mineralizzazione (123). Diminuiscono inoltre l'antagonismo sul riassorbimento

esercitato dalla tireocalcitonina (124). In linee cellulari di cellule C tiroidee il desametasone reprime la trascrizione del gene per la calcitonina/CGRP probabilmente inibendo l'attività di un fattore di trascrizione cellula-specifico (125).

La calcitonina di salmone somministrata al topo nella quantità di 1,5 u./kg/die assieme a glucocorticoidi attenua di molto la perdita di tessuto osseo dopo 48 settimane di trattamento (126) ma non interferisce sulla disfunzione osteoblastica causata dal prednisone.

I glucocorticoidi inibiscono il reclutamento e la differenziazione osteoclastica ma stimolano l'attività delle cellule già esistenti, anche nell'assorbimento di osso deficiente in osteocalcina (127). Sono in grado di controllare l'eccessiva formazione da parte dei monociti di $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ nella sarcoidosi e in altre malattie granulomatose (128).

I glucocorticoidi esercitano potente effetto inibente sulla crescita scheletrica (129) specialmente nei bambini, nei quali si osserva ritardo dello sviluppo staturale anche con bassi dosaggi, fino a 2,5 mg. giornalieri di metilprednisolone, e non sempre la somministrazione a giorni alterni elimina l'effetto (130). Ancora più deprimono la maturazione dell'osso, come si può dedurre dall'improvviso aumento di statura che si verifica dopo la loro sospensione. Sopprimono la secrezione del GH in risposta a vari stimoli (131) aumentando il tono della somatostatina endogena, in dipendenza ad una aumentata risposta beta-adrenergica dovuta ad essi stessi (132), ma soprattutto la sua azione periferica esercitando azione catabolica sui tessuti più direttamente interessati all'accrescimento (connettivo, muscolo, cartilagine, osso); aumentano tuttavia la sintesi ed il contenuto di GH in cellule ipofisarie in cultura ed incrementano significativamente la risposta secretoria di GH ipofisario allo stimolo con GH-RF (133). Soggetti in trattamento con glucocorticoidi mostrano ridotta secrezione di GH dopo stimolo con GHRF e con clonidina (134) mentre la liberazione di GHRF dall'ipotalamo dopo stimolo con L-dopa è normale suggerendo alterazione del tono somatostatinico (135). L'arginina normalizza la risposta del GH al GHRF esercitando effetto opposto sul tono somatostatinico (136). La terapia a giorni alterni non sembra arrestare la crescita. Il trattamento breve con rGH non interferisce con la secrezione di glucocorticoidi mentre causa ritenzione di sodio e potassio (137).

Il muscolo è uno dei principali tessuti bersaglio dell'azione dei glucocorticoidi, possedendo elevata densità di recettori, secondo solo a quella epatica (138). L'azione catabolica su di esso esercitata è la principale causa del bilancio azotato negativo. Con dosaggi elevati e con l'uso di preparati a lunga emivita biologica somministrati a lungo l'astenia muscolare

è comune in rapporto a miopatia prevalentemente a carico della muscolatura prossimale. È stato dimostrato sia aumentato efflusso che diminuito afflusso di aminoacidi, a dimostrazione dell'azione catabolica e antianabolica, diminuita captazione di glucosio ed iperglicemia con resistenza all'azione dell'insulina senza diminuzione di certi trasportatori di membrana quale il GLUT4 (139), diminuita conversione del glucosio in G-6-P (77); la AST, il CPK e le aldolasi sieriche sono normali mentre aumenta la creatinuria (140). Alterazioni funzionali interessano anche mitocondri e microsomi; diversamente da quanto si verifica nel fegato, a carico del muscolo si ha deplezione di glicogeno in quanto i glucocorticoidi mostrano azione permissiva sulla glicogenolisi indotta dall'adrenalina. Secondo osservazioni sul metabolismo di miofibre coltivate in vitro l'atrofia muscolare da glucocorticoidi sarebbe attenuata dall'esercizio muscolare (141).

FEGATO E TUBO DIGERENTE

Il fegato è l'unico organo bersaglio in cui si ha un effetto anabolico dei glucocorticoidi (142), con conseguente ipertrofia per aumento del contenuto proteico globale, senza variazioni della quota di DNA. Oltre agli enzimi coinvolti nella gluconeogenesi e nell'accumulo di glicogeno aumentano anche quelli che partecipano alla biosintesi dell'urea e a numerose altre vie biochimiche. La maggior parte di questi effetti dei glucocorticoidi sono evidenti anche in assenza di insulina; alcuni, anzi, sono da essa inibiti (143). Lo stimolo alla gluconeogenesi, difficile da osservare nel fegato isolato perfuso, è documentabile in sezioni d'organo di animali trattati con glucocorticoidi (144). Probabilmente ogni fase «rate limiting» della gluconeogenesi aumenta in risposta ai glucocorticoidi, anche se qualche tappa può risultare accelerata in conseguenza dell'iperglicemia (145).

Non è ben chiara la misura nella quale la gluconeogenesi da glucocorticoidi sia in rapporto solo ad azione diretta sul fegato o anche su altri tessuti con conseguente variazione dei substrati che perfondono l'organo. Il rapporto tra glucocorticoidi e deposizione di glicogeno rappresenta un punto cruciale dell'effetto degli ormoni sul metabolismo. L'animale adrenalectomizzato non è in grado di mantenere normali livelli di glicogeno epatico, che aumenta già dopo poche ore dalla somministrazione dell'ormone; più tardi aumenta anche quello muscolare, mentre quello renale non subisce variazioni (146).

La conversione da 6-GP a UDPG e a glicogeno è stimolata da una

glicogeno-sintetasi; l'attivazione di questo enzima è stimolata dall'insulina, dal glucosio e dai glucocorticoidi, mentre la sua inattivazione è accelerata dall'AMP ciclico.

Nella deposizione di glicogeno indotta da glucocorticoidi probabilmente sono coinvolti parecchi meccanismi. Questi ormoni attivano una glicogeno-sintetasi indirettamente, attraverso l'attivazione della sintesi di una fosfatasi (147); la deposizione di glicogeno è incrementata dall'iper-glicemia indotta dai glucocorticoidi attraverso l'inattivazione della sintetasi; la glicogeno-sintetasi, infine, è attivata dall'insulina che aumenta in conseguenza dell'iper-glicemia.

Sebbene questi meccanismi siano dimostrati, non è nota l'importanza di ciascuno di essi. Ancora prima che fosse conosciuto che l'induzione enzimatica esercitata dai glucocorticoidi richiede la sintesi di RNA, è stato visto che questi steroidi influenzano il metabolismo nucleotidico e favoriscono l'incorporazione di ^{32}P nel RNA epatico. Entro 10' dalla somministrazione di glucocorticoidi si verifica in vivo un aumento della sintesi di vari RNA; ciò può essere in rapporto a più fattori. C'è aumentata captazione di precursori del RNA, c'è aumentata produzione di precursori di nucleotidi. Si avanza l'ipotesi che le transaminasi indotte dai glucocorticoidi causino aumento della conversione di acido alfa-chetoglutarico in acido glutammico il quale partecipa alla biosintesi dei nucleotidi purinici. Alcuni hanno anche notato aumento della RNA-polimerasi ed aumento della capacità di template (148). I glucocorticoidi aumentano le LDL favorendo la sintesi delle Apo A-1 in modo dose-dipendente e diminuendo le Apo B (149).

L'efficacia terapeutica dell'acido ursodeossicolico nella cirrosi biliare primitiva suggerisce una sua attività immunomodulatoria. Si è in realtà dimostrato che tale composto attiva il recettore citoplasmatico per i glucocorticoidi (150).

Mentre è noto che essi influenzano l'andamento clinico dell'epatite cronica B, poco si conosce del loro effetto sulla replicazione virale in vitro. Si è recentemente dimostrato stimolo alla produzione di HBsAg e HBeAg, bloccato da antagonisti specifici (151).

Per quanto riguarda stomaco e duodeno, la presenza di ulcera peptica attiva o più semplicemente la storia di ulcera sono considerate controindicazioni alla terapia corticosteroidea, in quanto si è sempre sostenuto un rapporto causale tra ormone e comparsa, aggravamento e complicanze della malattia ulcerosa (152). Tale affermazione è oggi ritenuta incerta o anche non valida. L'ulcera da corticosteroidi, descritta dai radiologi come superficiale, spesso multipla, è abitualmente situata nell'antro pilorico, tanto che essa sembra in realtà non essere lesione carat-

teristica dell'ipercorticismo, come d'altra parte il trattamento con corticosteroidi o ACTH non sembra essere accompagnato da sicuro aumento di comparsa di ulcera. CONN & BLITZER (153) riassumendo 42 studi, dei quali 26 in doppio cieco e 16 non, su 5331 pazienti, descrissero comparsa di ulcera peptica nell'1% di 1491 pazienti di controllo e nell'1,4% di 2067 pazienti trattati con corticosteroidi nelle indagini a doppio cieco, con numero di emorragie e perforazioni simili nei due gruppi, mentre nei pazienti compresi nelle indagini non a doppio cieco l'ulcera è descritta nel 1,1% dei pazienti in terapia e nello 0,4% dei controlli; in entrambi i casi la differenza non è statisticamente significativa.

Studi nell'animale, invece, documentano aumento della secrezione acida e quindi ulcera.

Poiché l'assunzione di glucocorticoidi diminuisce l'incorporazione di timidina nel DNA delle cellule della mucosa a gastrica, ma non in quella duodenale, sembra corretto pensare che tale effetto catabolico favorisca l'insorgenza di ulcerazioni.

Raramente con terapia corticosteroidica si verifica perforazione intestinale (154), particolarmente temibile nei pazienti in terapia con oltre 20 mg. giornalieri di prednisone, a carico dei quali è prevedibile mortalità nell'80-100%. I sintomi clinici sono inizialmente sfumati o assenti, quindi ogni disturbo addominale in tali soggetti va valutato con estrema cautela (155).

Alla terapia con corticosteroidi è stata talvolta attribuita la pancreatite, senza che sia chiaro il nesso patogenetico. In una casistica anatomo-patologica è stata riportata frequenza di oltre il 30% di pancreatiti focali in pazienti trattati con dosi modeste di corticosteroidi (156).

I glucocorticoidi possono accelerare l'utilizzazione intestinale della glutamina aumentando l'espressione della glutaminasi, una risposta adattativa che può fornire maggiore energia per le cellule mucose in condizione di stress (157).

CUORE E CIRCOLO

Il cuore contiene recettori per i glucocorticoidi i quali favoriscono il recupero dell'attività batmotropa di cellule cardiache in vitro. Mentre nel normale è stato descritto aumento della portata cardiaca e diminuzione delle resistenze periferiche, nell'insufficienza cortico-surrenale il cortisolo aumenta la pressione sanguigna ma contemporaneamente diminuisce la portata cardiaca (158). Il Cushing naturale tende ad accompagnarsi ad ipertensione mentre nella forma iatrogena questa si osserva

più raramente, anche per aumento della concentrazione plasmatica di angiotensinogeno (159). I glucocorticoidi inoltre aumentano la reattività vascolare nei confronti di sostanze pressorie e mantengono l'integrità e la normale reattività del microcircolo (160). L'effetto permissivo dei glucocorticoidi sul tono vascolare e sulla pressione arteriosa è probabilmente in rapporto anche all'inibizione della sintesi di prostaciclina da parte di cellule endoteliali, miociti vascolari ed adipociti (161).

Sperimentalmente è stata notata diminuzione della quantità di collagene che si deposita nella parete aortica di coniglio dopo danno causato da dilatazione meccanica ma non della quantità di collagene della parete di un vaso normale, mentre dopo due settimane di trattamento il collagene della cute è significativamente ridotto. Somministrazioni prolungate per oltre 9 settimane abbassano anche il contenuto di glicosaminoglicani di parete vascolare e cute (162). Nell'animale da esperimento aumentano la pressione arteriosa sistolica dopo 1 settimana di trattamento, effetto che non si nota se si è somministrato contemporaneamente e nelle settimane precedenti olio di pesce. Esaminando la resistenza dei vasi mesenterici perfusi si è visto che la sensibilità alla noradrenalina era diminuita dopo assunzione di olio di pesce (163).

L'ipertensione è presente in circa il 20% dei pazienti trattati con glucocorticoidi orali, indipendentemente dalla quantità di sale assunto e non è sensibile allo spironolattone mentre è inibita da antagonisti quali il RU486. Essa è associata ad aumento della portata cardiaca, caduta delle resistenze periferiche, aumento della risposta alla noradrenalina ma non a variazioni del tono simpatico generale e le variazioni circadiane della pressione sono perdute. Gli effetti vascolari dei glucocorticoidi possono essere dovuti ad attivazione di specifici recettori cardiovascolari, o ad alterato metabolismo di catecolamine o prostaglandine o da azione mineralcorticoide (164). È stato di recente osservato che sia i glucocorticoidi che i mineralcorticoidi potenziano la risposta vascolare all'adrenalina ma che nella muscolatura liscia dei vasi è presente L'11-OHDS che evidentemente può influenzare il tono vascolare, come si nota nella vasocostrizione dermica esercitata dall'applicazione topica di glucocorticoidi in presenza o meno di blocco dell'11-OHDS (165).

Nel difetto di 17-idrossilasi i glucocorticoidi normalizzano la pressione arteriosa e la potassiemia ed abbassano i tassi plasmatici di aldosterone, corticosterone, e desossicorticosterone (166).

Abbassano la densità dei recettori per l'endotelina sulle cellule muscolari lisce di parete arteriosa (167).

SISTEMA NERVOSO

Il cervello è importante organo bersaglio per i glucocorticoidi. Sebbene si ritenga che a questo livello il numero dei recettori, specialmente di quelli di tipo II, sia regolato dal livello di corticosterone circolante, essi possono essere anche sotto diretto influsso neuronale (168). La maggiore concentrazione si trova nell'ippocampo, la più bassa nell'amigdala e nella corteccia (169). Nel sistema nervoso sono stati inoltre rinvenuti altri recettori per il corticosterone, cortisolo ed altri glucocorticoidi di sintesi. Il sistema noradrenergico stimola l'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-rurrene.

L'ippocampo, nesso tra cognizione ed emozione, esprime la più alta densità di recettori di tipo I ed esercita un ruolo speciale nel feedback degli steroidi surrenali nel ritmo circadiano e nella risposta allo stress (170).

Influenzano inoltre il comportamento cognitivo e l'attività neuronale di questa regione modificando la velocità di perdita cellulare età-dipendente in questa regione cerebrale. L'attivazione dei recettori citoplasmatici dell'ippocampo, specialmente di quelli di tipo II, può aumentare la conduttanza per il Ca^{++} voltaggio-dipendente nei neuroni e portare a peggioramento funzionale e alla fine a perdita di neuroni (171).

Poco si conosce sulle specifiche reazioni biochimiche indotte a livello cerebrale. Secondo recenti osservazioni i glucocorticoidi, per lo meno in vitro, sarebbero in grado di peggiorare il danno da ipossia e da ipoglicemia su cellule di ippocampo, forse influenzando negativamente la funzione delle cellule della glia (172).

Sono stati descritti aumento della glicerolo-fosfato-deidrogenasi, della triptofano-idrossilasi, deplezione di GABA, inibizione della mielinizzazione.

Si ritiene che la perossidazione lipidica mediata dai radicali di ossigeno sia importante nella degenerazione neuronale post-traumatica. Il metilprednisolone si è mostrato un efficace antiossidante con attività indipendente dal recettore per i glucocorticoidi (173). Come rara complicanza della terapia corticosteroidica è noto il pseudotumor cerebri.

Disturbi psichici si possono verificare sia in eccesso che in difetto di glucocorticoidi. In corso di sindrome di Cushing si manifestano spesso varie forme di psicosi, tra le quali prevale la depressione, mentre nell'iper-corticismo iatrogeno è più comune l'euforia (174). In realtà si possono osservare alterazioni psicologiche assai diverse come pure sindromi cerebrali organiche acute di vario grado, difficilmente differenziabili da altri tipi di affezioni similari. Apparentemente le alterazioni non sono

in rapporto necessariamente con personalità premorbose, così che l'eventuale precedente malattia mentale non consente previsioni (175).

Sebbene gli effetti psichiatrici si manifestino più comunemente in donne di media età con possibilità di modica euforia, ipomania, depressione, demenza, psicosi, l'incidenza degli effetti è correlata al dosaggio. I meccanismi sono probabilmente multifattoriali comprendendo effetti diretti ed indiretti sul cervello. I sintomi psichiatrici si risolvono abitualmente con la riduzione dei dosaggi o con la sospensione, ma talvolta sono indicati farmaci antipsicotici (176).

Nella malattia di Addison invece si rinvencono frequentemente apatia, depressione, affaticabilità, scarsa iniziativa con note psicologiche di irritabilità, negativismo, difetti della memoria e talvolta franca psicosi. Vi è anche abbassamento della soglia della percezione del gusto, dell'olfatto e dell'udito.

CUTE E MUCOSE

A carico della cute il trattamento prolungato con glucocorticoidi, anche a basso dosaggio, causa spesso ipotrofia e facilità a ferite per traumi minimi (177). L'uso libero da parte di pazienti di potenti preparati per applicazioni cutanee, che consente dosi eccessive, può essere causa di effetti collaterali sistemici e locali. Essi possono rimanere nello strato corneo anche per 30 giorni per passare quindi lentamente in circolo ed esercitare effetti sistemici. Questo vale in primis per i composti fluorurati (178).

A livello locale favoriscono il progredire di infezioni batteriche, virali e soprattutto fungine, le quali possono assumere l'aspetto tipico e difficilmente riconoscibile chiamato «tinea incognito» (179).

L'azione antiproliferativa degli steroidi fluorurati limita la rigenerazione dei fibroblasti dermici così che vi è possibilità di assottigliamento della pelle, teleangiectasie, ecchimosi, specialmente al viso, e di strie alle pieghe cutanee. La terapia corticosteroidica cronica di certi eczemi, della rosacea e della dermatite periorale si configura spesso in dipendenza del farmaco, con uso quindi di dosaggi progressivamente crescenti che provocano danno cutaneo che talvolta di per sé stesso simula la dermatosi originaria (180); in caso di sospensione si verifica netto peggioramento, particolarmente nella psoriasi.

A livello oculare l'applicazione topica può attivare processi di cheratite erpetica e favorire inoltre lo sviluppo di ipertensione oculare e cataratta (181).

All'uso di spray nasali contenenti 9-alfa- fluoroprednisone è stata attribuita ipertensione arteriosa con ipokaliemia e soppressione dell'attività reninica (182). Sebbene nell'animale da laboratorio si documenti suscettibilità alle infezioni sicuramente aumentata dopo trattamento cortisonico, tale osservazione è più difficilmente verificabile nell'uomo. Tuttavia si ritiene che questa terapia se sufficientemente prolungata aggravi infezioni batteriche, micobatteriche, virali, fungine e protozoarie (183); il rischio di contrarre infezioni sembra aumentato con dosaggi di prednisone superiori ai 20 mg. giornalieri, come è stato accertato in portatori di trapianto renale (184) ma anche in asmatici che facevano uso di corticosteroidi per via inalatoria (185).

IL PROBLEMA DELL'ASMA E DELLA POSSIBILE RIACCENSIONE DI INFEZIONI POLMONARI

L'efficacia dei glucocorticoidi nel trattamento dell'asma bronchiale è documentata da un uso ormai quarantennale, anche in forme refrattarie ad altre terapie. Meno chiaro è il loro effetto in caso di esacerbazioni acute.

Dopo trattamento prolungato con glucocorticoidi la percentuale dei linfociti nel liquido di broncolavaggio diminuisce molto più in asmatici steroide-dipendenti rispetto a steroide-indipendenti, mentre aumentano i neutrofili (186). La terapia orale diminuisce anche l'infiltrazione linfocitaria della parete bronchiale, in particolare dei CD3+, CD4+, CD8+, CD57+ CD25+ (187).

Si ritiene che un aumento dell'espressione della molecola di adesione ICAM-1 sulle cellule respiratorie giochi un ruolo nella patogenesi dell'asma facilitando la flogosi respiratoria. Il desametasone inibisce l'espressione di ICAM-1 sia nelle cellule epiteliali respiratorie che nei monociti (188).

L'Il-2 induce in fibroblasti polmonari produzione di grandi quantità di fosfolipasi A2 e PGE2 mentre il livello della cicloossigenasi rimane invariato. La produzione di PLA₂ è bloccata dai glucocorticoidi (189).

Sebbene per i soggetti tubercolino-positivi in trattamento steroideo cronico sia stata più volte raccomandata la chemiopprofilassi con isoniazide, il problema della riaccensione dei vecchi processi tubercolari in corso di terapia cortisonica è argomento ancora discusso, da valutare caso per caso. Essendo d'altra parte certo che tali terapie abbassano l'efficienza dell'immunità cellulo-mediata e spesso negativizzano la cutireazione, si impone sempre cautela e stretto controllo (190).

Complicanze infettive sono state raramente notate con il regime di terapia a giorni alterni (191). Tuttavia nel corso di determinate malattie infettive l'uso di cortisonici per brevi periodi può risultare vantaggioso allo scopo di eliminare componenti flogistiche dannose, come nelle sierositi tubercolari e nella neuralgia post-erpetica. Nell'insufficienza corticosurrenale le malattie infettive hanno decorso più grave.

GLUCOCORTICOIDI E TUMORI

La terapia con corticosteroidi sembra favorire l'insorgenza e la diffusione di molte neoplasie probabilmente a causa dell'immunodepressione. In corso di neoplasie si trova abitualmente aumento del cortisolo plasmatico come espressione dello stress cui l'organismo è sottoposto. È stato comunque dimostrato che gli steroidi surrenalici facilitano la crescita e la metastatizzazione di tumori.

In vitro favoriscono la crescita di certi virus tumorali; d'altra parte è nota la maggiore incidenza di neoplasie in soggetti sottoposti a terapia steroidea in quanto portatori di trapianto.

In corso di carcinoma prostatico è stato dimostrato che quanto più alto è il cortisolo plasmatico tanto peggiore è la prognosi (192).

All'opposto tale categoria di farmaci rappresenta uno dei principali mezzi terapeutici nel trattamento delle neoplasie linfatiche, in particolare della leucemia linfoblastica.

Valutando l'espressione e l'azione di due forme di TGF (il beta-1 ed il beta-2) su due linee cellulari mielomatose, entrambe contenenti il recettore per i glucocorticoidi, di cui solo la seconda è inibita dal desametasone, si è visto che la crescita della seconda è inibita dal TGF-beta, più da quello di tipo 1, e che questo agiva in modo sinergistico con il desametasone. Nella prima linea non vi era espressione del mRNA per il TGF-beta. Sembra pertanto che gli effetti dei glucocorticoidi sul mieloma siano almeno in parte mediati dal TGF-beta-1 (193).

Il trattamento in vitro di cellule neoplastiche con bleomicina o clorambucile aumenta la frequenza di cloni resistenti al desametasone per delezioni parziali a livello del gene per il recettore in rapporto alla traslocazione q(5;15) (194).

GLUCOCORTICOIDI E GRAVIDANZA

Alla somministrazione di corticosteroidi nel primo trimestre di gravidanza è stata ripetutamente attribuita la fissurazione del palato del

feto (195). Ciò sembra imputabile agli alti dosaggi, mentre con quelli comuni tale osservazione è rara, di poco più frequente rispetto a quella dei controlli (196).

È stata riscontrata maggiore frequenza di malformazioni generiche nei figli di donne asmatiche in terapia corticosteroidica (2,5-30 mg./die di prednisona) (197), ma secondo altri tale frequenza pur essere ancora più alta per le donne asmatiche che non assumono corticosteroidi (198). Quindi il rapporto tra malformazioni fetali e terapia cortisonica non è definitivamente accertato. Questi ormoni non sono tuttavia da somministrare in caso di ritenzione di liquidi e di preeclampsia o gestosi. La possibilità che nel feto umano dopo la nascita si sviluppi insufficienza surrenalica per trattamento della madre ha scarso fondamento in quanto la placenta trasforma il cortisolo in cortisone, il quale non inibisce l'asse ipofisi-surrene fetale. In corso di gravidanza avanzata sono causa di maggiore rischio di infezioni del feto, ad esempio da cytomegalovirus (199). Secondo alcuni la somministrazione di glucocorticoidi 24 ore prima del parto favorisce la maturazione del polmone fetale e riduce la ARDS del neonato prematuro (200).

Il loro passaggio nel latte materno è infine irrilevante (201).

BIBLIOGRAFIA

- (1) SARETT L. H.: *J. Biol. Chem.* 1946; 162:601.
- (2) WOLOSKI B. M., SMITH E. M., MEYER W. J. et al.: *Science* 1985; 230:1035-1037.
- (3) BREDER C. D., DINARELLO C. A. & SAPER C. B.: *Science* 1988; 240:321-324.
- (4) GLASER R., LAFUSE W. P., BONNEAU R. H. et al.: *Behav. Neurosci.* 1993; 107:525-529.
- (5) PLOTSKY P. M., THIRIVIKRAMAN K. V. & MEANEY M. J.: *Ciba Found. Symp.* 1993; 172:59-75.
- (6) THOMPSON E. B., SMITH J. R., BOURGEOIS S. et al.: *Klin. Wschr.* 1985; 63:689-698.
- (7) KROZOWSKI Z. & FUNDER J. W.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1983; 80:6056-6060.
- (8) EDWARDS C. R., STEWART P. M., BURT D. et al.: *Lancet* 1986; 2:986.
- (9) SCHULE R., RANGARAJAN P., KLIEWER S. et al.: *Cell* 1990; 62:1217-1226.
- (10) ALLGOOD V. E., POWELL-OLIVER F. E. & CIDLOWSKI J. A.: *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 1990; 585: 452-465.
- (11) SRIVASTAVA D. & THOMPSON E. B.: *Endocrinology.* 1990; 127:1770-1778.
- (12) CRABTREE G. R., BLOOMFIELD C. D., SMITH K. A. et al.: *Cancer Res.* 1981; 41:4853-4856.
- (13) BURNSTEIN K. L., JEWELL C. M. & CIDLOWSKI J. A.: *J. Biol. Chem.* 1990; 265:7284-7291.
- (14) SHIPMAN G. F., BLOOMFIELD C. D., GAJIL-PECZALSKA K. et al.: *Blood* 1983; 61:1086-1090.
- (15) SHIPMAN G. F., BLOOMFIELD C. D., SMITH K. A. et al.: *Blood* 1981; 58:1198-1202.
- (16) LIPPMAN M. E., PERRY S. & THOMPSON E. B.: *Am. J. Med.* 1975; 59:224-227.
- (17) CLARK A. J., MCLOUGHLIN L. & GROSSMA A.: *Lancet* 1993; 1:461-462.
- (18) MALCHOFF D. M., BRUFKY A., REARDON G. et al.: *J. Clin. Invest.* 1993; 91:1918-1925.

- (19) KARL M., LAMBERTS S. W., DATERA-WADLEIGH S. D. et al.: *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 1993; 76:683-689.
- (20) BAXTER J. D. & FORSHAM P. H.: *Am. J. Med.* 1972; 53:573-589.
- (21) ORTI E., HU L. M. & MUNCK A.: *J. Biol. Chem.* 1993; 268:7779-7784.
- (22) ALI M. & VEDECKIS W. V.: *Receptor* 1990-91 1;121-132.
- (23) CLORE J., SCHLOOLWERTH A. & WATLINGTON C. O.: *Kidney Int.* 1992; 42:1297-1308.
- (24) BROOKS V. L. & KEIL L. C.: *Am. J. Physiol.* 1992; 263:762-769.
- (25) CAMBRONERO J. C., RIVAS F. J., BORRELL J. et al.: *Neuroendocrinology* 1992; 55:648-654.
- (26) DEL REY A. & BESEDOVSKY H. O.: *Eur. J. Clin. Invest.* 1992; 22 (suppl.): 10-15.
- (27) CAMBRONERO J. C., RIVAS F. J., BORRELL J. et al.: *Endocrinology* 1992; 131:677-683.
- (28) WHITNALL M. H., PERLSTEIN R. S., MOUGEY E. H. et al.: *Endocrinology* 1992; 13:37-44.
- (29) MAY R. C., MASUD T., LOGUE B. et al.: *Miner. Electrolyte Metab.* 1992; 18:245-249.
- (30) MARCO J., CALLE C., ROMAN D. et al.: *N. Engl. J. Med.* 1973; 288:128-131.
- (31) EL-SHABOURY A. H. & HAYES T. M.: *Br. Med. J.* 1973; 2:85.
- (32) NAKANISHI S. et al.: *Proc. Natl. Aca. Sci. USA* 1977; 74:3283-3286.
- (33) PASTAN I. & PERLMAN R.: *Nature* 1971; 229:235.
- (34) ALLISON F., SMITH M. R., WOOD W. B.: *J. Exp. Med.* 1975; 102:669-676.
- (35) INAGAKI N., MIURA T., NAKAJIAMA T. et al.: *J. Pharmacology* 1002; 15:581-587.
- (36) BAXTER J. D. & FORSHAM P. H.: *Am. J. Med.* 1972; 53:573-589.
- (37) RUDDY S., GIGLI I. & AUSTEN K. F.: *N. Engl. J. Med.* 1972; 287:489-495.
- (38) CLINE M. J. & MELMON K. L.: *Science* 1966; 153:1135-1138.
- (39) GALLI S. J.: *N. Engl. J. Med.* 1993; 328:257-265.
- (40) SAUTEBIN L., CARNUCCIO R., IALENTI A. et al.: *Pharmacol. Res.* 1992; 25:1-12.
- (41) ORANGE R. P. & AUSTEN K. F., in: PORTER R. and BRICH J. (Eds.): Identification of asthma, Ciba Foundation, London, Churchill Livingstone, 1971, p. 99.
- (42) REINHART J. J., SAGONE A. L., BALCERZAK S. P. et al.: *N. Engl. J. Med.* 1975; 292:236-241.
- (43) RUSSO-MARIE F.: *J. Neuroimmunol.* 1992; 40:281-286.
- (44) GOPPELT-STRUEBE M. & REHFELDT W.: *Biochim. Biophys. Acta* 1992; 1127:163-167.
- (45) ARCONE R., ARPAIA G., RUOPPOLO M. et al.: *Eur. J. Biochem.* 1993; 211:347-355.
- (46) MANSO G., BAKER A. J., TAYLOR I. K. et al.: *Eur. Resp. J.* 1992; 5:712-716.
- (47) OYNE D. W., NICKOLS M., BERTRAND W. et al.: *Am. J. Physiol.* 1992; 263: 97-102.
- (48) NICOLSON A. G., HAITES N. E., MCKAY N. G. et al.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993; 193:1269-1274.
- (49) FLOWER R. J. & BLACKWELL G. J.: *Nature* 1979; 278:456-459.
- (50) ATKINSON J. P. & FRANK M. M.: *J. Clin. Invest.* 1974; 54:339-348.
- (51) VILLIGER P. M., TERKELTAUB R. & LOTZ M.: *J. Immunol.* 1992; 149:722-727.
- (52) OELHO M. M., SOUZA G. E. & PELA I. R.: *Am. J. Phys.* 1992; 263:423-427.
- (53) UCKERMAN S. H. & QURESHI N.: *Infect. Immun.* 1992; 60:2581-2587.
- (54) NAKAMURA A., KOHSAKA T. & KOBAYASHI N.: *Immunopharmacology* 1992; 24:31-36.
- (55) SCHOBITZ B., VAN DEN DOBBELSTEEN M., HOLSBOER F. et al.: *Endocrinology* 1993; 132:1569-1576.
- (56) RAY A. & SEHGAL P. B.: *J. Am. Soc. Nephrol.* 1992; 2 (suppl. 12): 214-221.
- (57) NORTHROP J. P., CRABTREE G. R. & MATTILA P. S.: *J. Exp. Med.* 1992; 175:1235-1245.
- (58) AKTINSON J. P. & FRANK M. M.: *J. Immunol.* 1973; 111:1061-1066.
- (59) DALE D. C., FAUCI A. S., GUERRY D. et al.: *J. Clin. Invest.* 1975; 56:808-813.
- (60) KELLGREN J. H. & JANUS O.: *Br. Med. J.* 1951; 2:1183-1187.
- (61) BILLAT C. & JACQUOT R.: *Exp. Hematol.* 1992; 20:925-929.
- (62) MASON B. A., LESSIN L. & SCHLECHTER G. P.: *Am. J. Med.* 1979; 67:201-205.

- (63) SCHOENFELD Y., GUREWICH Y., GALLANT L. A. et al.: *Am. J. Med.* 1981; 71:773-778.
- (64) FAUCI A. S., DALE D. C., BALOW J. E.: *Ann. Intern. Med.* 1976; 84:304-315.
- (65) CRONSTEIN B. N., KIMMEL S. C., LEVIN R. I. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992; 89:9991-9995.
- (66) SCHUYLER M. R., GERBLICH A.: *Arch. Intern. Med.* 1984; 144:973-975.
- (67) FAUCI A. S. & DALE D. C.: *J. Clin. Invest.* 1975; 55:22.
- (68) SPIEGELBERG H. L.: *J. Clin. Invest.* 1979; 64:714.
- (69) YODOJ J. et al.: *J. Immunol.* 1979; 127:471.
- (70) BEARDSLEY G. P. & COHEN J. H.: *Am. J. Hematol.* 1978; 4:255.
- (71) SCHER M. G., BELLER D. I. & UNANUE E. R.: *J. Exp. Med.* 1980; 152:1684-1688.
- (72) SCHREIBER A. D., PARSONS J., McDERMOTT P. et al.: *J. Clin. Invest.* 1975; 56:1189-1197.
- (73) KATZ P., FAUCI A. S., *Cell: Immunol.* 1979; 42:308.
- (74) PERRETTI M. & FLOWER R. J.: *J. Immunol.* 1993; 150:992-999.
- (75) SKUBITZ K. M., CRADDOCK P. R., HAMMERSCHMIDT D. E. et al.: *J. Clin. Invest.* 1981; 68:13-20.
- (76) FOWLER A. A., HAMMAN R. F., ZERBE G. O. et al.: *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132:472-478.
- (77) OSEAS R. S., ALLEN J., YANG H. H. et al.: *Blood* 1982; 59:265-269.
- (78) OSEAS R. S., YANG H. H., BAEHNER R. L. et al.: *Blood* 1981; 57:939-945.
- (79) ANDERSEN V., BRO-RASMUSSEN F. & HOUGGAARD K.: *Cell Tissue Kinet.* 1969; 2:139-146.
- (80) CASEY W. J. & McCALL C. E.: *Immunology* 1971; 21:225-231.
- (81) DALE D. C., FAUCI A. S. & WOLFF S. M.: *N. Engl. J. Med.* 1974; 291:1154.
- (82) CAFFEY J. & SIBLEY R.: *Pediatrics* 1960; 26:762-770.
- (83) CUPPUS T. R. & FAUCI A. S.: *Immunol. Rev.* 1982; 133-135.
- (84) VILLIGER P. M., TERKELTAUB R. & LOTZ M.: *J. Immunol.* 1992; 149:722-727.
- (85) CROFFORD L. J., SANO H., KARALIS K. et al.: *J. Immunol.* 1993; 151:1587-1596.
- (86) FAUCI A. S. & DALE D. C.: *J. Clin. Invest.* 1974; 53:240.
- (87) McDERMOTT R. P. & STACEY M. C.: *J. Immunol.* 1981; 126:729.
- (88) COHEN J. J. & CLAMAN F.: *Nature* 1971; 229:274-275.
- (89) MIGLIORATI G., PAGLIACCI M. C., D'ADAMIO F. et al.: *Pharmacol. Res.* 1992; 26:5-9.
- (90) MIYASHITA T., REED J. C.: *Cancer Res.* 1992; 52:5407-54011.
- (91) MIGLIORATI G., NICOLETTI I., PAGLIACCI M. C. et al.: *Blood* 1993; 81:1352-1358.
- (92) ZUBIAGA A. M., MUNOZ E. & HUBER B. T.: *J. Immunol.* 1992; 149:107-112.
- (93) BAUGHMAN G., LESLEY J., TROTTER J. et al.: *J. Immunol.* 1992; 149:1488-1496.
- (94) JONDAL M., OKRET S. & McCONKEY D.: *Eur. J. Immunol.* 1993; 23:1246-1250.
- (95) CLAMAN H. N.: *N. Engl. J. Med.* 1972; 287:388-397.
- (96) GALILI U.: *J. Steroid Biochem.* 1983; 19:483-490.
- (97) LORENZEN I.: *Acta Med. Scand.* 1969 (suppl); 500:17-21.
- (98) SNYDER D. S. & UNANUE E. R.: *J. Immunol.* 1982; 129:1803-1805.
- (99) CELADA A., McKERCHER S. & MAKI S.: *J. Exp. Med.* 1993; 177:691-698.
- (100) GOULDING N. J. & GUYRE P.M.: *Immunol. Today* 1992; 13:295-297.
- (101) KIMBERG D. V.: *N. Engl. J. Med.* 1969; 280:1369.
- (102) LUCKERT B. P. & RAISZ L. G.: *Ann. Intern. Med.* 1990; 112:352-364.
- (103) RASMUSSEN H., in: *Textbook of Endocrinology* 1974, pp. 29-36.
- (104) LAAN R. F., BUIJS W. C., VAN ERNING L. J. et al.: *Calcif. Tissue Int.* 1993; 52:5-9.
- (105) CRUICKSHANK R. L.: *J. Bone Surg.* 1977; 59B:308.
- (106) JULIAN B. A., LASKOW D. A., DUBOVSKY J. et al.: *N. Engl. J. Med.* 1991; 325:544-550.
- (107) MANDELL S. H. & FREEMAN L. M.: *Radiology* 1969; 83:1068.
- (108) SUTTON R. D.: *Drug Induced Diseases* 1968; 3:171.

- (109) THORNE J. C., EVANS W. C., ALISON R. E. et al.: *Am. J. Med.* 1981; 71:751-757.
- (110) TEITELBAUM S. L., MALONE J. D. & KAHN A. J.: *Endocrinology* 1981; 108:795-799.
- (111) REID I. R.: *Clin. Endocrinol.* 1989; 30:83-103.
- (112) CHYUN Y. S. & RAISZ L. G.: *Calcif. Tissue Int.* 1982; 34:582.
- (113) SHALHOUB V., CONLON D., TASSINARI M. et al.: *J. Cell. Biochem.* 1992; 50:425-440.
- (114) RAISZ L. G. & KREAM B. E.: *N. Engl. J. Med.* 1983; 309:83-89.
- (115) LIBANATI C. R. & BAYLINK D. J.: *Chest* 1992; 102:1426-1435.
- (116) HAHN T. J., HALSTEAD L. R., TEITELBAUM S. L. et al.: *J. Clin. Invest.* 1979; 64:655-665.
- (117) RODAN G. A.: *Bone* 1992; 13 (suppl.1):3-6.
- (118) SUAREZ F. & SILVE C.: *Endocrinology* 1992; 130:592-598.
- (119) HUGHES-FULFORD M., APPEL R., KUMEGAWA M. et al.: *Exp. Cell. Res.* 1992; 203:150-156.
- (120) SUBRAMANIAM M., COLVARD D., KEETING P. E. et al.: *J. Cell. Biochem.* 1992; 50:411-424.
- (121) KRANE S. M.: *Br. J. Rheumatol.* 1993; 32 (suppl.) 3-5.
- (122) GODSCALK M., LEVY J. R., DOWNS R. W. et al.: *J. Bone Miner. Res.* 1992; 7:21-27.
- (123) TURNQUIST J., ORNOY A., EINI D. et al.: *Acta Anat. Basel* 1992; 145:61-67.
- (124) THOMPSON J. S., PALMIERI G. M. A. & ELOEL L. P.: *Endocrinology* 1974; 94; 799-801.
- (125) TVERBERG L. A. & RUSSO A. F.: *J. Biol. Chem.* 1992; 267:17567-73.
- (126) LYLES K. W., JACKSON T. W., NESBITT T. et al.: *Am. J. Physiol.* 1993; 264:E938-942.
- (127) DEFURCO D. J., LIAN J. B. & GLOWACKI J.: *Endocrinology* 1992; 131:114-121.
- (128) FUSS M., PEPPERSACK T., GILLET C. et al.: *Clin. Rheumatol.* 1992; 11:28-36.
- (129) CRIGLER J. F., IN: STEROID THERAPY, THORN G. W. (ED.), *Medicom, Kalamazoo* 1974, pp. 54-58.
- (130) AVIOLI L. V.: *Br. J. Rheumatol.* 1993; 32 (Suppl. 2) 27-30.
- (131) FRANTZ A. G. & RABKIN M. T.: *N. Engl. J. Med.* 1964; 271:1375.
- (132) LIMA L., ARCE V., DIAZ M. J. et al.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993; 76:439-444.
- (133) IRANMANESH A. & VELDHIJS J. D.: *Endocrinol. Metabol. Clin. North. Am.* 1992; 21:783-816.
- (134) GIUSTINA A., BUFFOLI M. G., BUSSI A. R. et al.: *Horm. Metab. Res.* 1992; 24:240-243.
- (135) TAKAHASHI H., BANDO H., ZHANG C. et al.: *Acta Endocrinol. Copenh.* 1992; 127:13-17.
- (136) GIUSTINA A., BOSSONI S., BODINI C. et al.: *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 1992; 74:1301-1305.
- (137) PRATT J. H., PEACOCK M. & HENRY D. P.: *Pharmacology* 1993; 47:36-42.
- (138) BALLARD P. L. & BALLARD R. A.: *J. Clin. Invest.* 1974; 53:477-486.
- (139) HABER R. S. & WEINSTEIN S. P.: *Diabetes* 1992; 41:728-735.
- (140) ASKARI A., VIGNOS P. J. & MOSKOWITZ R. W.: *Am. J. Med.* 1976; 61:485-492.
- (141) CHROMIAK J. A. & VANDENBURGH H. H.: *Am. J. Physiol.* 1992; 262:C1471-1477.
- (142) FEIGELSON P., YU F. L. & HANOUNE J., in: *The Human Cortex*, Christy N. P. (Ed.), *Harper and Row*, New York 1971, pp. 257-272.
- (143) WEBER G., SINGHAL R. L. & SRIVASTAVA S. K.: *Proc. Natl. Aca. Sci. USA* 1965; 53:96.
- (144) EINSTEIN A. B., BERG E., GOLDENBERG D. et al.: *Endocrinology* 1964; 74:123.
- (145) PILKIS S. J. & GRANNER D. K.: *Annu. Rev. Physiol.* 1992; 54:885-909.
- (146) FROESCH R. E., ASHMORE J. & RENOLD A. E.: *Endocrinology* 1958; 62:614.
- (147) DE WULF H., in: *The Control of Glycogen Metabolism in Liver*, Universite Catholique de Louvain, Faculti de Medicin, *Louvain, Vauler* 1971, p. 1.
- (148) DAHMUS M. E. & BONNER J.: *Proc. Natl. Aca. Sci. USA* 1965; 54:1370.
- (149) VARMA V. K., SMITH T. K., SORCI T. M. et al.: *Metabolism* 1992; 41:1075-1080.

- (150) TANAKA A. & MAKINO I.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1992; 188:942-948.
- (151) CHOU C. K., WANG L. H., LIN H. M. et al.: *Hepatology* 1992; 16:13-18.
- (152) MELTZER L. E.: *Gastroenterology* 1958; 35:351-356.
- (153) CONN H. O. & BLITZER L.: *N. Engl. J. Med.* 1976; 294:473.
- (154) REMINE S. G. & McILRATH F.: *Am. J. Surg.* 1981; 4:581.
- (155) KEHRL J. H. & FAUCI A. S.: *Ann. Allergy* 1983; 50:1983.
- (156) ADVERSE DRUG REACTION BULL., oct. 1974; p.162.
- (157) SARANTOS P., ABOUHAMZE A. & SOUBA W. W.: *Surgery* 1992; 112:278-283.
- (158) BAXTER J. D.: *Pharmacol. Ther.* (B) 1976; 2:605-659.
- (159) KRAKOFF L., NICOLIS G. & AMSEL B.: *Am. Med. J.* 1975; 58:216-220.
- (160) DAVID D. S., GRIECO M. H. & CUSHMAN P. J.: *J. Chron. Dis.* 1970; 22:637-711.
- (161) AXELROD L.: *Lancet* 1983; 1:904-906.
- (162) MANTHORPE R.: *Acta Endocrinol.* 1983; 103 (suppl.):259.
- (163) YIN K., CHU Z. M. & BEILIN L. J.: *Br. J. Pharmacol.* 1992; 106:435-442.
- (164) MANTERO F. & BOSCARO M.: *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 1992; 43:409-413.
- (165) WALKER B. R., CONNACHER A. A., WEBB D. J. et al.: *Clin. Sci.* 1992; 83:171-178.
- (166) PETER M., SIPPELL W. G. & WERNZE H.: *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1993; 45:107-116.
- (167) NAMBI P., PULLEN M., WU H. L. et al.: *J. Bio. Chem.* 1992; 267:19555-9.
- (168) MACCARI S., PIAZZA P. V., ROUGE-PONT F. et al.: *Brain Res.* 1992; 587:313-318.
- (169) MACCARI S., MORMEDE P., PIAZZA P. V. et al.: *Psyconeuroendocrinology* 1992; 17:103-112.
- (170) McEVEN B. S., GOULD E. A. & SAKAI R. R.: *Br. J. Psychiatry - Suppl.* 1992 18-23.
- (171) KERR D. S., CAMPBELL L. W., THIBAUT O. et al.: *Proc. Natl. Aca. Sci. USA* 1992; 15:8827-8831.
- (172) TOMBAUGH G. C., YANG S. H., SWANSON R. A. et al.: *J. Neurochem.* 1992; 59:137-146.
- (173) HALL E. D.: *Ann. Emerg. Med.* 1993; 22:1022-1027.
- (174) CHRISTY N. P., in: *The Human Adrenal Cortex*, Christy N.P. (Ed.), *Harper and Row*, New York 1971, pp. 395-425.
- (175) KLEIN J. F.: *Am. Fam. Physician* 1992; 46:1469-1474.
- (176) SPIEGEL W., McGEADY S. J. & MANSMANN H. C. JR: *Allergy Clin. Immunol.* 1992; 89:918-919.
- (177) DAVID D. J.: *Br. J. Med.* 1972; 2:614.
- (178) GREAVES M. S.: *J. Invest. Dermatol.* 1971; 57:100.
- (179) IVE F. A. & MARKS R.: *Br. Med. J.* 1968; 3:149.
- (180) EDITORIAL: *Lancet* 1977; 2:487-488.
- (181) FRANCOIS J.: *Ann. Ocul.* 1954; 187:805.
- (182) GHIONE S., CLERICO A., FOMMEI E. et al.: *Lancet* 1979; 1:1301.
- (183) DALE D. C., PETERDOLF R. G.: *Med. Clin. North Amer.* 1983; 57:1277-1287.
- (184) MYEROWITZ R. L., MEDEIROS A. A. & O'BRIEN T. F.: *Am. J. Med.* 1972; 53:308-314.
- (185) McALLEN C. et al.: *Br. Med. J.* 1974; 1:171-175.
- (186) SCHATZ M., PATTERSON R., KLONER R. et al.: *Ann. Intern. Med.* 1976; 84:261.
- (187) MCGREGOR B. R., SHEAGREN J. N., LIPSETT M. B. et al.: *N. Engl. J. Med.* 1969; 280:1427-1431.
- (188) TANIZAKI Y., KITANI H., OKAZAKI M. et al.: *J. Asthma* 1993; 30:309-318.
- (189) NAKAJIAMA H., FUKUDA T., ANDO N. et al., *Arerugi* 1993; 42:505-513.
- (190) VAN DE STOLPE A., CALDENHOVEN E., RAAIJMAKERS J. A., et al.: *Am. J. Res. Cell Mol. Biol.* 1993; 8:340-347.
- (191) LIN L. L., LIN A. Y. & DEWITT D. L.: *J. Biol. Chem.* 1992; 267:23451-23454.

- (192) BLACKARD C. E., BYAR D. P., SEAL V. S. et al.: *N. Engl. J. Med.* 1974; 291:751-755.
- (193) JOHNSON B. H., GOMI M., JAKOWLEW S. B. et al.: *Cell Growth Diff.* 1993; 4:25-30.
- (194) PALMER L. A., HUKKU B. & HARMON J. M.: *Cancer Res.* 1992; 52:6612-6618.
- (195) FAINSTAT T.: *Endocrinology* 1954; 55:502.
- (196) POPERT A.: *Br. Med. J.* 1962; 1:967.
- (197) WARRELL D. W. & TAYLOR R.: *Lancet* 1968; 1:117.
- (198) SCOTT J. K.: *Lancet* 1968; 1:208.
- (199) GRAJWER L. A., LILLEN L. D. & PILDERS R.: *Jama* 1977; 238:1279.
- (200) LIGGINS G. G. & HOWIE R. N.: *Pediatrics* 1972; 50:515.
- (201) RAYBURN W. F.: *Am. J. Reprod. Immunol.* 1992; 28:138-140.

ZUSAMMENFASSUNG - *Physiopathologische Voraussetzungen zur Anwendung von Glucocorticoiden in der Therapie.*

Es wird eine kritische Überprüfung der Steroidhormone und deren Wirkungsweise präsentiert, wobei besonders auf die Glykocorticoide und deren Wirkung auf das Immunsystem hingewiesen wird. Wenige Medikamente besitzen so eklatante Wirkungen in verschiedenen klinischen Fällen; doch während ihre starke Wirkung auf die Immunitätsfunktion bei Leukämie- und Lymphomkranken seit ihrer Entdeckung im Jahre 1948 wohlbekannt, ist die Wirkungsweise dieser Arzneien noch wenig bekannt. Auf physiologischer Ebene ist nun deutlich, daß Störungen bei der wechselseitigen Kommunikation sowie bei den Wechselwirkungen zwischen Immunsystem und Nervenzentralsystem (Zytochin, Norepinephrin, ein die Absonderung von Corticotropin stimulierendes Hormon) zur Auftretung von Entzündungssyndromen, wie rheumatismusartige Arthritis, oder von Änderungen des Gemütszustandes, wie Depression, beitragen können. Fast alle durch Glykocorticoide verursachten physiologische und pharmakologische Wirkungen beginnen nachdem das Hormon mit dem Rezeptor in Kontakt gekommen ist, einem im Zellinneren befindlichen Proteinmolekül, mit dem der Rezeptor einen Komplex bildet, der auf das DNA wirkt. Man glaubt, daß das Syndrom, das manchmal bei Neubildungs- und leukämischen Zellen infolge einer fehlenden Reaktion auf Glykocorticoide klinisch beobachtet wurde, auf das Fehlen oder auf eine Mutation des Rezeptors zurückzuführen sei. Glykocorticoide haben eine starke Wirkung auf das Lymphgewebe, sie stoppen z.B. die Proliferation ab und verursachen eine Lysis in gewissen Zellenarten; diese Wirkungen kommen durch die Unterbrechung der Produktion des Wachsfaktors für die T-Lymphozyten (IL-2) und durch Helix-Zerstörungen im DNA zustande. Daß Glykocorticoide gegen Entzündungen und Asthma wirken, ist vermutlich auf die Inhibierung der Absonderung von Arachidonsäure durch die Membranphospholipide sowie auf die Sekretion von Makrocortin und Lipomodulin zurückzuführen. Die schwersten und häufigsten Komplikationen im Laufe einer Therapie mit Cortison sind Osteoporose, Osteonekrose und Diabetes.

SCHLÜSSELWORTE - Wirkungsweise der Glykocorticoide, Therapie mit Glykocorticoiden, Nebenwirkungen, Wirkung auf die Lymphozytenzirkulation, Immunsystem und Psyche.

Indirizzo dell'autore:

prof. Giuseppe Amadori - Via Monaco Padovano 12 - 35128 Padova (Italia)
