

Piccola storia della terapia antireumatica.

IV. I cortisonici

A short history of anti-rheumatic therapy.

IV. Corticosteroids

G. Pasero¹, P. Marson²

¹Università di Pisa;

²Unità di Aferesi Terapeutica, U.O.C. Immunotrasfusionale, Azienda Ospedale Università di Padova

SUMMARY

In 1948 a corticosteroid compound was administered for the first time to a patient affected by rheumatoid arthritis by Philip Showalter Hench, a rheumatologist at the Mayo Clinic in Rochester, Minnesota (USA). He was investigating since 1929 the role of adrenal gland-derived substances in rheumatoid arthritis. For the discovery of cortisone and its applications in anti-rheumatic therapy, Hench, along with Edward Calvin Kendall and Tadeusz Reichstein, won the 1950 Nobel Prize for Medicine. In this review we summarize the main stages that led to the identification of the so-called compound E, which was used by Hench. We also consider the subsequent development of steroid therapy in rheumatic diseases, through the introduction of new molecules with less mineralocorticoid effects, such as prednisone, and more recently, deflazacort.

Reumatismo, 2010; 62(4):292-299

Nel 1954 la rivista JAMA pubblicò una rassegna sulle variazioni nel tempo delle fortune di un farmaco (1). Lo scritto era corredato da una vignetta, in cui queste variazioni erano schematizzate da una linea, il cui andamento corrispondeva al complesso ventricolare di un tracciato elettrocardiografico. Così, l'annuncio della scoperta di un nuovo farmaco si accompagnerebbe spesso ad una piccola onda negativa Q di scetticismo, l'entusiasmo delle prime sperimentazioni cliniche all'onda R positiva, i limiti d'efficacia e l'emergenza di effetti indesiderati alla successiva onda S negativa, mentre quando pregi e difetti sono meglio conosciuti, il tracciato andrebbe ad assestarsi su di un tratto S-T, più o meno sopraslivellato, secondo il ruolo che il farmaco finisce per assumere nell'armamentario terapeutico.

Nel caso dei cortisonici queste fasi si possono identificare con i decenni successivi alla loro scoperta: gli ultimi anni '40 alla fase di sorpresa (in questo

caso lo scetticismo, se ci fu, durò pochissimo tempo), gli anni '50 alla fase d'entusiasmo, quando non ci fu quasi malattia in cui non sia stato fatto almeno un tentativo di terapia con i cortisonici, gli anni '60 alla crisi di fiducia e, infine, gli anni dopo il '70 alla fase d'assestamento definitivo. Pochi farmaci sono stati alternativamente così esaltati e così denigrati come i cortisonici, ma nessuno - forse solo gli antibiotici - ha cambiato in modo così radicale la terapia di molte malattie e lo stesse abitudini di prescrittore del medico. I cortisonici sono i farmaci che più spesso hanno avviato, in molte situazioni patologiche, un processo di "patomorfosi", termine con cui si designano le variazioni, frequentemente indotte dalla farmacoterapia stessa, del quadro clinico e della storia naturale di una malattia. Si può certo affermare che oggi molte malattie non sono più quelle che erano prima dell'avvento dei cortisonici.

Philip Showalter Hench (Fig. 1), il reumatologo della Mayo Clinic di Rochester che è stato il primo sperimentatore del cortisone nell'uomo (2), rievocava in un articolo del 1953 le vicende che avevano portato alla sua scoperta (3). Già negli anni '20 egli aveva osservato come certe manifestazio-

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Piero Marson

Via delle Melette, 8/1 - 35138 Padova

E-mail: piero.marson@sanita.padova.it



Figura 1 - Philip Showalter Hench (1896-1965).



Figura 3 - Tadeusz Reichstein (1897-1996).

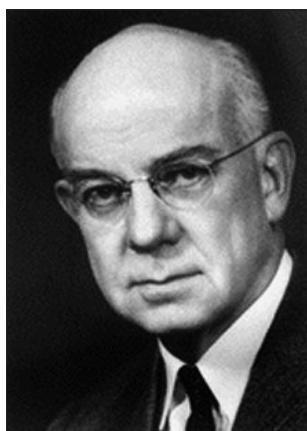


Figura 2 - Edward Calvin Kendall (1886-1972).

ni sistemiche dell'artrite reumatoide presentino qualche analogia con quelle dell'insufficienza surrenale ed aveva ipotizzato la possibile esistenza di un ormone surrenale ad azione antireumatica (sostanza X), che sarebbe stato carente nell'artrite reumatoide. Negli anni '30 Hench si interessò degli effetti favorevoli che la gravidanza (4) e l'ittero (5) hanno sul decorso della malattia - l'effetto "sospensivo" della gravidanza era stato messo in evidenza da Auguste François Chomel fin dal 1837 (6) - ma poiché tra ormoni femminili e iperbilirubinemia non vi era alcuna apparente analogia, pensò che vi dovesse essere qualche altro denominatore comune, forse un aumento di questa ipotetica sostanza X. Recentemente Crocker et al (7) hanno sottolineato come questa ipotesi di Hench, che poi si sarebbe rivelata così fortunata, in realtà non era corretta; tra l'altro, il meccanismo attraverso il quale la gravidanza e le sindromi itteriche determinino una remissione dell'artrite reumatoide non è ancora del tutto chiaro.

Nel frattempo, nel 1936, Edward Calvin Kendall (8)¹ (Fig. 2), professore di chimica fisiologica alla

Mayo Clinic con il quale Hench aveva già iniziato a collaborare, e Tadeusz Reichstein (10)² (Fig. 3) in Svizzera avevano isolato e caratterizzato i vari ormoni della corteccia surrenalica. Tra questi, uno dei più interessanti appariva il composto E, che si dimostrava il più attivo nel mantenere in vita gli animali surrenectomizzati. Il composto E fu poi denominato "cortisone" (Kendall lo aveva inizialmente denominato "corstone" e sembra sia stato proprio Hench a scegliere la denominazione definitiva): è prodotto dalla zona fascicolata (in realtà, l'ormone naturale è il composto F o idrocortisone, di cui il cortisone è la forma ossidata) ed è attivo sul metabolismo intermedio, in particolare su quello glucidico, da cui la denominazione alternativa di "glicocorticoide".

Nel 1940 Ernest M. Watson (12) aveva anche segnalato qualche beneficio in malati di artrite reumatoide con l'impiego di estratti di corteccia surrenale. Nel corso della seconda guerra mondiale i servizi di *intelligence* americani erano poi venuti a

¹Edward Calvin Kendall (1886-1972), statunitense del Connecticut, era già noto in endocrinologia per avere isolato nel 1915 la tiroxina (9). Negli anni '30 lavorava alla Mayo Clinic ed è in quel periodo che cominciò ad interessarsi dell'isolamento degli ormoni della corteccia surrenale. A lui si deve la loro denominazione con le lettere dell'alfabeto: quello che poi sarà il cortisone era il composto E, mentre l'idrocortisone era il composto F e il desossicorticosterone il composto A.

²Tadeusz Reichstein (1897-1996) era nato in Polonia, ma dal 1914 era cittadino svizzero. Negli anni '30 aveva cominciato ad interessarsi degli ormoni surrenali, dei quali aveva stabilito in modo conclusivo la struttura steroidea: a lui si devono, tra l'altro, l'isolamento del desossicorticosterone e nel 1954 quello dell'aldosterone. Ormoni surrenali a parte, Reichstein si è interessato di altre materie: di vitamine (riuscì per primo ad ottenere per sintesi la vitamina C), di glicosidi vegetali (in particolare della digitale) e, addirittura, le sue prime ricerche sono sulla composizione delle sostanze organolettiche del caffè tostato (11).

conoscenza che la Germania importava dall'Argentina grossi quantitativi di ghiandole surrenali bovine, anche se non è chiaro se ai tedeschi interessasse di più la corticale o la midollare del surrene, che produce adrenalina e noradrenalina; ai piloti della *Luftwaffe*, infatti, venivano somministrati dei farmaci, tra i quali la cosiddetta "pillola Göring" a base di simpamina, per aumentare la loro resistenza ai voli in alta quota su aerei che in quel tempo non erano ancora o erano mal pressurizzati (13). In base a tutti questi elementi Hench, già nel 1941, ritenne di poter identificare quella che aveva denominato sostanza X con il composto E, ma non aveva ancora disponibili quantità sufficienti di questo ormone, che allora si poteva ottenere solo per estrazione dai surreni animali - tra l'altro Kendall tra il 1934 e il 1949 avrebbe utilizzato 150 tonnellate di surreni bovini (14) - per poter passare alla sperimentazione clinica.

Solo nel settembre 1948 Hench ottenne dalla Merck un quantitativo di cortisone sufficiente - complessivamente l'industria americana distribuì solo 9 grammi per trial clinici (15) - per poterne ini-



Figura 5 - Lewis Hastings Sarett (1917-1999).

ziare l'impiego nell'uomo. I risultati, per usare un termine tipico della lingua inglese, furono "drammatici": al *meeting* della Mayo Clinic in cui Hench, il 13 aprile 1949³, comunicò i primi risultati (16)⁴ (Fig. 4), una malata di artrite reumatoide dell'età di 29 anni, Mrs. Gardner (2), che fino a poche settimane prima era praticamente inchiodata a letto, poté accennare alcuni passi di danza nell'emiciclo. Nel 1950 Hench ottenne il premio Nobel per la medicina, insieme a Kendall e Reichstein, che avevano maggiormente contribuito all'isolamento e alla caratterizzazione del composto E. Non era mai accaduto e non accadrà in seguito che questo riconoscimento fosse ottenuto per una scoperta avvenuta da così poco tempo (19).

Era iniziata l'era cortisonica, i cui inizi si svolsero tra entusiasmi e problemi. Anzitutto, la disponibilità di cortisone estrattivo era limitatissima e uno di noi (G.P.) ricorda che, quando non era ancora disponibile in Italia, ne fu proposto una sorta di surrogato autarchico, rappresentato dall'associazione tra desossicorticosterone (l'ormone mineraloattivo, già in commercio) e la vitamina C, nell'illusione che l'azione ossido-riduttiva dell'acido ascorbico potesse consentire l'idrossilazione in C₁₁

Proceedings of the
STAFF MEETINGS OF THE MAYO CLINIC

Published Fortnightly for the Information of the Members of the Staff and the Fellows of the Mayo Foundation for Medical Education and Research

CONTENTS

	Page
<i>The Effect of a Hormone of the Adrenal Cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: Compound E) and of Pituitary Adrenocorticotrophic Hormone on Rheumatoid Arthritis; Preliminary Report</i>	181
PHILIP S. HENCH, EDWARD C. KENDALL, CHARLES H. SLOCUMB AND HOWARD F. POLLEY	
<i>Cardiac Clinics. CXXVII. Congenital Communication Between the Left Ventricle and the Right Atrium: Co-existing Ventricular Septal Defect and Double Tricuspid Orifice</i>	198
EDWARD L. PERRY, HOWARD B. BURCHELL AND JESSE E. EDWARDS	
<i>Intraperitoneal Hemorrhage From the Coronary Vessels of a Uterine Leiomyoma</i>	207
WALTER F. HASSKARL	
Discussion: JOSEPH HYDE PRATT	
<i>Recent Publications by Members of the Staff</i>	212

THE EFFECT OF A HORMONE OF THE ADRENAL CORTEX (17-HYDROXY-11-DEHYDROCORTICOSTERONE: COMPOUND E) AND OF PITUITARY ADRENOCORTICOTROPIC HORMONE ON RHEUMATOID ARTHRITIS

Preliminary Report

Philip S. Hench, M.D., Sc.D., Division of Medicine, Edward C. Kendall, Ph.D., D.Sc., Division of Biochemistry, Mayo Foundation, Charles H. Slocumb, M.D., M.S. and Howard F. Polley, M.D., M.S. in Medicine, Division of Medicine: The adrenal cortical hormone 17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone, hereinafter called "compound E,"^{1,2} has been administered to 14 patients with severe or moderately severe rheumatoid arthritis. In each case improvement in clinical features and in sedimentation rates began to occur within a few days.

1. Mason, H. L., Hoehn, W. M. and Kendall, E. C.: Chemical Studies of the Suprarenal Cortex. IV. Structures of Compounds C, D, E, F and G. J. Biol. Chem. 124:459-474 (July) 1938.
2. Reichstein, T. and Shoppe, C. W.: The Hormones of the Adrenal Cortex. In Harris, R. S. and Thimann, K. V.: Vitamins and Hormones. New York, Academic Press, Inc., 1941, vol. 1, pp. 345-413.

Figura 4 - Frontespizio del lavoro originale di Hench (1949) sulla somministrazione di cortisone (composto E) nell'artrite reumatoide.

³Sulla data esatta, dall'analisi dei documenti, si rileva una discrepanza di una settimana: il 13 aprile corrisponde infatti alla data riportata sull'articolo di Hench et al (16), come segnalato in una rievocazione storica della Mayo Clinic del 2000 (17), mentre la data del 20 aprile viene citata dallo stesso Hench in occasione della Nobel Lecture, tenuta l'11 dicembre 1950, con il titolo "The reversibility of certain rheumatic and non-rheumatic conditions by the use of cortisone or of the pituitary adrenocorticotrophic hormone".

⁴Fra i coautori del lavoro di Hench, compagno, oltre a quello di Kendall, anche i nomi di Charles H. Slocumb, che somministrò la prima dose di cortisone alla paziente, e di Howard F. Polley, il più giovane ricercatore dell'équipe di Hench, poi destinato ad una brillante carriera di reumatologo: fu, tra l'altro, presidente dell'American Rheumatism Association (ARA) nel biennio 1964-65 e segretario generale dell'International League against Rheumatism (ILAR) nel periodo 1981-85 (18).

dell'anello steroideo. Il cortisone fu presto preparato per sintesi - Lewis Hastings Sarett (Fig. 5) aveva messo a punto una serie di procedimenti, peraltro molto complessi e costosi, già negli anni immediatamente precedenti (20-22) - con tecniche sempre più praticabili ed economiche e il problema fu risolto (23)⁵. Il cortisone entrò poi in commercio nel 1952.

Ma ve n'era già un altro. Il cortisone è il prototipo degli ormoni glicocorticoidi della corteccia surrenale, ma possiede anche un non trascurabile effetto mineralocorticoidi, con ritenzione di sodio e d'acqua. In quei primi tempi, tra gli effetti indesiderati del cortisone, vi erano soprattutto gli edemi e l'ipertensione arteriosa.

Uno di noi (G.P.) ricorda ancora il primo caso in cui fu utilizzato nel suo Istituto: si trattava di una giovane collega, affetta da sindrome nefrosica e ci fu una certa sorpresa quando, all'inizio della terapia, gli edemi, anziché diminuire, come ci si attendeva, tendevano ad aumentare. Fu però presto accertato che l'inserimento di un doppio legame tra gli atomi C₁ e C₂ dell'anello steroideo potenziava gli effetti glicocorticoidi (e quelli antireattivi), senza modificare quelli mineralocorticoidi (25).

Nasceva così il "prednisone", il primo dei derivati semisintetici del cortisone, che divenne disponibile nel 1955 (26).

Nel volgere di pochi anni si aggiunse tutta una serie di altri derivati del cortisone, detti nel loro complesso "prednisonici", in quanto tutti dotati del doppio legame in C₁-C₂. Ma, mentre il prednisone possiede 1/5 dell'effetto mineralocorticoidi del cortisone, gli altri ne erano del tutto privi, sì che la comparsa di edemi e di ipertensione arteriosa non rappresentò più un problema.

Inizialmente risultò difficoltosa anche l'identificazione della posologia ottimale: Hench et al (16) avevano utilizzato 100 mg/die di cortisone nella fase di attacco e 25-50 mg/die in quella di mantenimento (queste posologie corrispondono rispettivamente a 20 e 5-10 mg/die di prednisone), ma c'è da tenere presente che in quel tempo vi era ancora una notevole difficoltà per l'approvvigionamento del farmaco.

Nell'edizione del 1953 del *Trattato di Reumatologia* di Hollander (27) la dose consigliata per l'artrite reumatoide era di 100-200 mg/die nella fase di attacco e di 37,5-50 mg/die in quella di mantenimento; si trattava di posologie che oggi riteniamo anche eccessive per il trattamento di un'artrite reumatoide non complicata. Naturalmente per malattie più gravi come le connettiviti o per brevi pe-

riodi di tempo s'impiegano ancor oggi delle dosi più elevate, per non parlare della somministrazione *in bolo*, che fu però adottata molti anni dopo: il primo esempio sembra risalire al 1976 (28). Tuttavia, in quegli anni d'entusiasmo per i cortisonici (si era nella fase dell'onda R!) queste posologie venivano anche largamente superate per malattie in cui non sarebbero state necessarie.

Ciò non poteva non indurre la comparsa di un ipercorticismo iatrogeno e tutti i medici di quella generazione ricordano i quadri cushingoidi che si potevano osservare allora e che purtroppo hanno continuato a lungo ad essere indotti. La produzione endogena di cortisolo è di 8-25 mg/die (29), onde queste posologie sono ben al di là del fabbisogno fisiologico. In realtà, le cose non stanno esattamente così, perché la somministrazione di cortisone esogeno mette, per così dire, a riposo i surreni, che vanno rapidamente in atrofia. La soppressione dell'attività incretorica e di conseguenza l'atrofia surrenale era stata messa in evidenza già nel 1953 (30)⁶, ma all'inizio non fu presa in seria considerazione, o fu ritenuta un problema irrisolvibile. Non si conoscevano ancora bene, infatti, né l'effetto soppressivo degli alti livelli di cortisolemia sull'incremento di *corticotropin releasing factor* (CRF) da parte dell'ipotalamo (32), né le variazioni circadiane dell'attività surrenalica (33), che hanno poi portato all'uso dei cortisonici in dose unica al mattino. In quei tempi i cortisonici erano utilizzati, anzi, in dosi frazionate e nell'artrite reumatoide ne era addirittura suggerita la somministrazione serale, per prevenire la *morning stiffness*. Sempre allora si resero disponibili gli esteri dei cortisonici ad azione prolungata, che di conseguenza inibiscono più a lungo l'attività ipotalamo-ipofisaria, e vi fu quasi una gara tra le industrie farmaceutiche a chi riusciva ad immettere sul mercato i preparati i cui effetti erano più persistenti nel tempo.

Tutte queste problematiche, tuttavia, non sembrano influenzare più di tanto il comportamento dei medici e l'impiego dei cortisonici nel trattamento

⁵Fra quanti si adoperarono per promuovere metodiche di sintesi del cortisone, va ricordato Percy Lavon Julian, chimico afro-americano, che nel 1949 sviluppò una tecnica per estrarre il farmaco da semi vegetali, e che fu vittima, l'anno successivo, di un grave episodio d'intolleranza razzista: gli fu infatti bruciata la casa di Oak Park, Chicago (24).

⁶Uno degli autori di questo studio è Randal G. Sprague, endocrinologo della Mayo Clinic, che nel 1948 ottenne dalla Merck 2 grammi di cortisone da somministrare a pazienti con malattia di Addison (31), e che più volte contestò l'utilizzo "non endocrinologico" del farmaco da parte dell'équipe di Hench (15).

delle malattie più diverse aumentò in modo imprevedibile. Prima che ci si rendesse conto che, in definitiva, i cortisonici esercitano semplicemente effetti sintomatici - anche se "sintomatico" va preso nel senso migliore del termine - lo stesso Hench parlò all'inizio di "reversibilità" dell'artrite reumatoide (34). In ogni caso, la possibilità di eliminare prontamente febbre, dolore e altri segni clinici della flogosi, spesso purtroppo senza neppure approfondire l'approccio diagnostico, era troppo suggestiva per impedire che i cortisonici venissero utilizzati in modo indiscriminato, anche in condizioni in cui il loro impiego non aveva alcuna base razionale. Il tutto aggravato dal fatto che le modalità d'impiego non erano allora corrette: abbiamo già citato le posologie troppo elevate, la somministrazione frazionata nel corso delle 24 ore, l'uso di preparati ad azione ritardata.

Il passaggio dall'onda R all'onda S - per rifarsi alla vignetta menzionata all'inizio di questa rassegna - avvenne alla fine degli anni '50. Il decennio successivo, infatti, si aprì nell'attesa di una reale alternativa ai cortisonici. L'attesa fu vana, perché una vera alternativa non fu mai trovata. I farmaci antiflogistici "non" steroidei (questa denominazione nacque, appunto, in quegli anni) costituivano un'alternativa solo per le loro indicazioni reumatologiche, ma ci si accorse ben presto che anche questi farmaci (a parte la loro efficacia indubbiamente minore nei casi nei quali la flogosi è molto acuta) non sono privi di effetti indesiderati, anche di una certa gravità. Gli immunosoppressori, il cui impiego in molte delle indicazioni, reumatologiche e non, rispetto ai cortisonici, prese sempre più piede (anche se, per la verità, qualche anno più tardi), non potevano rappresentare un'alternativa valida, perché la riduzione delle difese immunitarie, ben più marcata di quella indotta dai cortisonici ed i loro effetti indesiderati, soprattutto quelli ematologici, non ne consentivano un uso estensivo.

Non rimaneva, quindi, che trovare il modo di prevenire o limitare la soppressione ipotalamo-ipofiso-surrenalica, che certamente appariva come il più negativo tra gli effetti indesiderati dei cortisonici. Un primo tentativo di ovviare a questo inconveniente fu la somministrazione intermittente di ACTH (una fiala ogni 5-7 giorni), per stimolare il surrene a mantenere la sua attività incretorica e il suo trofismo (35): ma l'effetto soppressore dei cortisonici si rivelò più efficace di quello stimolante dell'ACTH, per cui i risultati furono deludenti.

Ben maggiore efficacia dimostrò, invece, la somministrazione dei cortisonici in dose unica al mat-

tino (36) o a giorni alterni (37)⁷. Al mattino i livelli di cortisolemia endogena sono più elevati e, di conseguenza, l'increzione ipotalamica di CRF è già fisiologicamente soppressa. L'emivita plasmatica del cortisone e dei prednisonici è piuttosto breve, dell'ordine di poche ore (39), onde la cortisolemia si riduce nelle ore serali, quando di norma è più elevata l'increzione di CRF, consentendo quindi il mantenimento della regolazione ipotalamo-ipofisaria del surrene. La somministrazione dei cortisonici a giorni alterni fu poi abbandonata, in quanto inadeguata ad assicurare il controllo della malattia di base nel giorno *off*, soprattutto nel caso delle malattie reumatiche, nelle quali lo stesso controllo è testimoniato dalla scomparsa del dolore. Invece, la somministrazione in dose unica al mattino apparve ben presto la più razionale ed è abbastanza strana come abbia richiesto tanto tempo ad imporsi, al punto che ancor oggi non viene applicata in modo sistematico. La somministrazione in dose unica al mattino pone, però, il problema della scelta del cortisonico, in quanto è necessario che questo, pur allontanandosi dal circolo, mantenga a livello tissutale un'efficacia tale da consentire il controllo della sintomatologia fino al mattino successivo. La durata dell'effetto clinico di una dose singola è diversa nei singoli preparati cortisonici (40): quelli il cui effetto è di breve durata (prednisone e lo stesso cortisone) si dimostrano inadeguati per il controllo della malattia di base con un'unica somministrazione giornaliera; al contrario, quelli il cui effetto si protrae per più di 24 ore (desametazone, betametasona) determinano, per un fenomeno di accumulo, una maggiore incidenza di fenomeni d'ipercorticismo, a prescindere dal fatto che, trattandosi di steroidi fluorurati, c'è un maggiore rischio di atrofia muscolare (41). Per tale motivo la preferenza, ormai pressoché unanime, va agli steroidi con durata d'azione intermedia⁸ e in primo

⁷In realtà, furono due dermatologi, fra i quali spicca il nome di Albert Montgomery Kligman (38), i primi ad utilizzare la somministrazione a giorni alterni. Essi non proposero questa modalità per rispettare le variazioni circadiane dell'increzione cortisonica, che erano state messe in evidenza solo da pochissimo tempo, ma semplicemente perché, dal momento che i cortisonici si concentrano nei siti di infiammazione, non sembrava loro necessario mantenere la cortisolemia stabilmente elevata.

⁸Le prime indagini sulla somministrazione dei cortisonici in dose unica al mattino o a giorni alterni furono, infatti, eseguite con il triamcinolone, uno steroide fluorurato - e per tale motivo successivamente assai meno utilizzato - la cui durata "clinica" di azione è molto vicina alle 24 h. Il 6-metilprednisolone ha una durata di azione un po' inferiore, ma ha il vantaggio, appunto, rispetto al triamcinolone di non essere fluorurato.

luogo al 6-metilprednisolone. Va sottolineato che in questa scelta ha avuto un ruolo determinante l'esperienza clinica dei reumatologi.

Ebbero invece una fortuna effimera altre due modalità per evitare o limitare l'effetto CRF-soppressore dei cortisonici utilizzati a scopo terapeutico. Il primo tentativo, cioè l'impiego dell'ACTH, richiede un passo indietro nella storia.

Fin dalle sue prime esperienze Hench et al (16), in alternativa al cortisone, avevano usato l'ACTH. Dopo una breve esperienza, tuttavia, l'ACTH fu abbandonato: si trattava, infatti, di un polipeptide d'origine estrattiva e, poiché vi sono differenze specie-specifiche nella sequenza aminoacidica, i preparati allora disponibili inducevano con una certa frequenza reazioni indesiderate e la rapida comparsa di una resistenza di verosimile natura immunitaria (42).

Nel 1961 (43) fu preparato per sintesi un "nuovo" ACTH: il tetracosactide, che fu introdotto in terapia nel 1966, come sostituto dei cortisonici. Esso rappresentava la sequenza attiva e non immunogena dell'ACTH naturale e, ovviamente, non induceva atrofia surrenalica, anche se interferiva sempre con la funzione ipotalamica. Ma si erano fatti i "conti senza l'oste": l'ACTH agisce in quanto determina la produzione endogena di cortisone (cortisolo), steroide abbandonato da più di un decennio, perché induceva edemi ed ipertensione arteriosa, effetti che ricomparvero puntualmente con il tetracosactide.

Corse anche voce che la morte di un noto ciclista inglese al Tour de France del 1967, per edema polmonare acuto, fosse collegata alla ritenzione idrica da ACTH, assunto come "doping".

Anche l'altro tentativo ebbe vita abbastanza breve. Si trattava di una semplice variante della somministrazione in dose unica al mattino e consisteva in un preparato, introdotto nel 1974 (44) che prevedeva una duplice somministrazione di cortisonici: una al mattino alle 8 e l'altra nel primo pomeriggio alle 15.

Per consentire il rapido allontanamento dal circolo della dose pomeridiana, tuttavia, si fece ricorso allo steroide ad emivita più breve e cioè al cortisolo (la dose mattutina era rappresentata, invece, dal prednisone), per cui sorse di nuovo il problema della ritenzione idro-salina con edemi ed ipertensione arteriosa.

Se il breve periodo di fortuna di questo preparato ebbe un merito, fu quello di familiarizzare i medici con le problematiche relative ai ritmi circadiani dell'increzione surrenalica.

Il progresso relativamente più recente nella terapia cortisonica è stata l'introduzione del deflazacort, uno steroide sintetizzato nel 1967 (45), sperimentato nell'uomo nel 1979 (46), ma commercializzato solo nel 1985.

Con l'avvento del prednisone e dei prednisonici era stato possibile, fin dagli anni '50, scindere gli effetti antireattivo e glicocattivo di uno steroide da quello mineraloattivo. Edemi ed ipertensione arteriosa scomparvero, ma effetti indesiderati come diabete ed osteoporosi rappresentavano ancora un grave ostacolo ad una terapia cortisonica di lunga durata. A parità d'azione antireattiva il deflazacort ha, invece, una minore influenza sul metabolismo glucidico e su quello dell'osso.

Il suo inconveniente è la durata di azione simile a quella del prednisone e sensibilmente più breve rispetto al 6-metilprednisolone, il che rende problematica la possibilità di somministrarlo in dose unica al mattino.

Per tale motivo il deflazacort sarebbe preferibile nei diabetici, negli osteoporotici o nei soggetti con maggiore rischio di comparsa di queste conseguenze, ma non è riuscito a detronizzare il 6-metilprednisolone. In particolare, mentre è ancora possibile utilizzarlo fin dall'inizio, è di regola più difficile trasferire a deflazacort un malato già in trattamento con il 6-metilprednisolone.

Negli ultimi anni non è accaduto niente di nuovo sotto il profilo pratico, mentre invece le ricerche sperimentali su preparati steroidei dalle caratteristiche innovative sono molto vivaci (47).

Il fatto che dopo il prednisone, che aveva un effetto mineraloattivo minore di quello del cortisone, ma non ne era completamente privo, si erano resi disponibili altri derivati prednisonici senza alcun effetto di ritenzione idrosalina poteva far sperare che qualcosa di simile si verificasse per il deflazacort. Finora, tuttavia, non si è reso disponibile nessun derivato deflazacort-simile del tutto privo di influenza sul metabolismo glucidico e su quello dell'osso.

Oggi, comunque, abbiamo imparato ad utilizzare i cortisonici in modo corretto, abbiamo potuto eliminare molti dei loro effetti indesiderati ed a limitare quelli che non è stato ancora possibile eliminare. Se la memoria torna indietro di alcuni decenni, vengono alla mente i casi più clamorosi di patologia iatrogena da cortisonici: quei malati con gravi quadri cushingoidi, condizionati, anche psicologicamente, al loro impiego continuativo e praticamente impossibilitati a interromperlo. Per fortuna, questi quadri oggi non si vedono più.

RIASSUNTO

Nel 1948 un preparato cortisonico venne per la prima volta iniettato in una paziente con artrite reumatoide da Philip Showalter Hench, medico della Mayo Clinic di Rochester (USA), che da quasi vent'anni indagava sui rapporti e sugli effetti di composti di derivazione surrenalica in questa malattia. Per la scoperta del cortisone e le sue applicazioni in terapia antireumatica Hench, assieme ad Edward Calvin Kendall e a Tadeusz Reichstein, ottenne nel 1950 il premio Nobel per la Medicina.

In questa rassegna sono state analizzate le principali tappe che hanno portato all'identificazione del cosiddetto composto E, utilizzato da Hench, ed i successivi sviluppi della terapia steroidea nelle malattie reumatiche, attraverso l'introduzione di nuove molecole con scarsi effetti mineralcorticoidi, e quindi gravati da minor tossicità, come il prednisone e, più recentemente, il deflazacort.

Parole chiave - Storia della reumatologia, cortisone, corticosteroidi, artrite reumatoide, Philip Showalter Hench.

Key words - *History of rheumatology, cortisone, corticosteroids, rheumatoid arthritis, Philip Showalter Hench.*

BIBLIOGRAFIA

- Williams RH. The clinical investigator and his role in teaching administration and the care of patient. *JAMA* 1954; 156:127-36.
- Lloyd M. Philip Showalter Hench, 1886-1965. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41:582-4.
- Hench PS. A reminiscence of certain events before, during and after the discovery of cortisone. *Minnesota Med J* 1953; July:705-11.
- Hench PS. The ameliorating effect of pregnancy on chronic atrophic (infectious rheumatoid) arthritis, fibrositis, and intermittent hydrarthrosis. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1938; 13:157-62.
- Hench P. Effect of jaundice on rheumatoid (atrophic) arthritis and on primary fibrositis: further observations: attempts to reproduce the phenomenon. *Br Med J* 1938; ii:394-8.
- Chomel AF. *Leçons de Clinique Médicale*. Paris, Baillière, 1837-40. Citato da : Lièvre JA, Delbarre F. La part de la France dans l'histoire de la rhumatologie. *Rév Rhum Mal Ostéoartic* 1953; 20:71-9.
- Crocker I, Lawson N, Fletcher J. Effect of pregnancy and obstructive jaundice on inflammatory diseases: the work of PS Hench revisited. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:307-10.
- Mason HL, Myers CS, Kendall EC. The chemistry of crystalline substances isolated from the suprarenal gland. *J Biol Chem* 1936; 114:613-31.
- Kendall EC. The isolation in crystalline form of the compound containing iodine which occurs in the thyroid: its chemical nature and physiologic activity. *JAMA* 1925; 64:2042-3.
- Reichstein T. Constituents of the adrenal cortex. *Helv Chim Acta* 1936; 19:402-12.
- Rothschild M. Tadeus Reichstein. *Biogr Mem Fellow R Soc* 1999; 45:451-67.
- Watson EM. The effect of adrenal cortex extract on the serum phosphatase in chronic arthritis. *Endocrinology* 1940; 27:521-2.
- Le Fanu J: The rise and fall of modern medicine. London, Little Brown, 1999. Citato da (2).
- Ingle DJ. Edward C. Kendall. *Biogr Mem Natl Acad Sci* 1974; 47:249-90.
- Glyn J. The discovery and early use of cortisone. *J R Soc Med* 1998; 91:513-7.
- Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. The effects of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: Compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis (Preliminary report). *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1949; 24:181-97.
- Lantz JC. The 1950 Nobel Prize in Physiology or Medicine. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 1232.
- Plotz CM. Fifty years of cortisone. *J Rheumatol* 2002; 29:853-4.
- Rayu TN. The Nobel chronicles 1950: Edward Calvin Kendall (1886-1972), Philip Showalter Hench (1896-1965) and Tadeusz Reichstein (1897-1996). *Lancet* 1999; 353: 1370.
- Sarett LH. Partial synthesis of pregnene-4-triol-17(beta),20(beta),21-dione-3,11 and pregnene-4-diol-17(beta),21-dione-3,11,20 monoacetate. *J Biol Chem* 1946; 162:601-32.
- Sarett LH. The partial synthesis of dehydrocorticosterone acetate. *J Am Chem Soc* 1946; 68:2478-83.
- Sarett LH. A new method for the preparation of 17alpha-hydroxy-ketopregnanes. *J Am Chem Soc* 1948; 70:1454-8.
- Hirschmann R. The cortisone era: aspects of its impact. Some contributions of the Merck Laboratories. *Steroids* 1992; 57:579-92.
- Weissmann G. Cortisone and the burning cross. The story of Percy Julian. *Pharos Alpha Omega Alpha Honor Med Soc* 2005; 68:13-6.
- Bunim JJ, Pechet MM, Bollet AJ. Studies on metacortandrolone and metacortandracin in rheumatoid arthritis: antirheumatic potency, metabolic effects, and hormonal properties. *JAMA* 1955; 157:311-8.
- Dordick JR, Gluck EJ. Preliminary clinical trials with prednisone (meticcorten) in rheumatic diseases. Comparative antirheumatic potency, metabolic activity, and hormonal properties. *JAMA* 1955; 158:166-70.
- Freyberg RH. Corticotropin, cortisone and hydrocorti-

- sone. In: *Arthritis and allied conditions* (Hollander JL, ed). Philadelphia, Lea & Febiger, 5th ed, 1953.
28. Cathcart ES, Idelson BA, Scheinberg MA, Coser WG. Beneficial effects of methylprednisolone "pulse" therapy in diffuse proliferative lupus nephritis. *Lancet* 1976; i:163-70.
 29. Baxter JD, Tyrrell JB. The adrenal cortex. In: *Endocrinology and Metabolism* (Felig P et al, eds), New York, McGraw-Hill, 2nd ed, 1987.
 30. Salassa RM, Bennett WA, Keating FR, Sprague RG. Post-operative adrenal cortex insufficiency: occurrence in patients previously treated with cortisone. *JAMA* 1953; 152: 1509-15.
 31. Sprague RG, Power MH, Mason HL, Cluxton HE. Metabolic effects of synthetic compound E (17-hydroxy-II-dehydrocorticosterone) in two patients with Addison's disease and in one with coexisting Addison's disease and diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1949; 28:812.
 32. Paris J. Pituitary-adrenal suppression after protracted administration of adrenal cortical hormones. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1961; 36:305-17.
 33. Halberg F. Physiologic 24-hour periodicity; general and procedural considerations with reference to the adrenal cycle. *Z Vitam.-Horm Forsch* 1959; 10:225-96.
 34. Hench PS, Boland EW. The potential reversibility of rheumatoid arthritis. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1949; 24:167-78.
 35. Young II, De Filippis V, Meyer FL, Wolfson WQ. Maintenance of adrenal cortical responsiveness during prolonged corticoid therapy. *Arch Intern Med* 1957; 100:1-10.
 36. Dubois EL, Adler DC. Single-daily dose oral administration of corticosteroids in rheumatic disorders. An analysis of its advantages, efficacy and side effects. *Curr Ther Res* 1963; 5: 43-56.
 37. Reichling GH, Kligman AM. Alternate-day corticosteroid therapy. *Arch Dermatol* 1961; 83:980-3.
 38. Stanley JR, Albert M, Kligman: 90 years old on March 17, 2006. *J Invest Dermatol* 2006; 126:697-8.
 39. Axelrod L. Glucocorticoid therapy. *Medicine (Baltimore)* 1976; 55:39-65.
 40. Harter JG. Corticosteroid: their physiologic use in allergic disease. *NY State J Med* 1966; 66:827-40.
 41. Braunstein PW, De Girolami U. Experimental corticosteroid myopathy. *Acta Neuropathol (Berlin)* 1981; 55:167-72.
 42. West HF. Ten years of ACTH therapy. *Ann Rheum Dis* 1962; 21:263-71.
 43. Kappeler H, Schwyzer R. The synthesis of a tetracosapeptide with the amino acid sequence of a highly-active degradation product of b-corticotropin (ACTH) from pig hypophyses. *Helv Chim Acta* 1961; 44:1136-41.
 44. Ceresa F. Chronopharmacological attempt to avoid the inhibitory corticoid effect during long-term treatment. *Chronobiologia* 1974; 1(suppl. 1):271-8.
 45. Nathanson G, Winters G, Testa E. Steroids possessing nitrogen atoms. 3. Synthesis of new highly active corticoids [17-alpha,16-alpha-d] oxazolino steroids. *J Med Chem* 1967; 10:799-802.
 46. Buniva G, Dubini A, Sassella D. Human bioassay of corticotropin-suppressing, eosinopenic and hyperglycaemic potencies of deflazacort and prednisone. *Curr Ther Res* 1979; 26:69-81.
 47. Stahn C, Buttergereit F. Genomic and non-genomic effects of glucocorticosteroids. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4:525-33.