

Resistenza e ipersensibilità ai corticosteroidi

Dalla clinica alle basi molecolari: andata e ritorno

ILENIA DRIGO¹, ALESSIA SACCARI², COSETTA BACCHIN¹, FIORA BARTOLI², EGIDIO BARBI², FLAVIA CESCHIN³, ALESSANDRO VENTURA², GIULIANA DECORTI¹

¹Dipartimento di Scienze Biomediche, Università di Trieste

²Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze della Riproduzione e dello Sviluppo, IRCCS "Burlo Garofolo", Università di Trieste

³Pediatra di famiglia, Pordenone

L'attività dei corticosteroidi è legata a una complessa interazione con un recettore nucleare, sequestrato però nel citoplasma, che a sua volta induce o reprime numerosi, differenti geni. Errori o isomorfismi molecolari sono alla base delle differenze nella sensibilità agli steroidi esogeni ed endogeni, con effetti clinici potenzialmente molto rilevanti.

FARMACI USATISSIMI: CONOSCENZA RUDIMENTALE

I corticosteroidi (CS) sono farmaci di uso assolutamente corrente per il pediatra sia quando utilizzati per via sistemica sia quando somministrati per via topica. Sono terzi in assoluto per utilizzo dopo gli antipiretici-antinfiammatori e gli antibiotici. In generale a questo uso molto ampio non corrisponde però una conoscenza altrettanto approfondita della farmacologia. Se infatti siamo genericamente preparati a pensare ai CS in termini di effetti collaterali, specialmente a lungo termine, siamo poco pronti a focalizzare la nostra attenzione ai diversi aspetti di farmacodinamica (resistenza e ipersensibilità) che pure hanno una sicura rilevanza non solo teorica ma anche clinica nella pratica quotidiana. Di fatto è stata descritta una notevole variabilità individuale nella risposta al trattamento con CS. Dati clinici evidenziano che il manifestarsi di effetti collaterali molto accentuati in alcuni pazienti e di nessuna rilevanza in altri non è un fenomeno esclusivamente dose-correlato, ma che può dipendere da una condizione di ipersensibilità costituzionale.

RESISTANCE AND HYPERSENSITIVITY TO STEROIDS

(*Medico e Bambino* 2006;25:241-247)

Key words

Steroids, Resistance, Hypersensitivity, Molecular mechanisms

Summary

Steroids are among the drugs of most common use in paediatric practice. This widespread use does not usually correspond to a thorough knowledge of the mechanisms underlying steroid pharmacology, especially of the steroid resistance and hypersensitivity. This paper reviews the molecular mechanisms underlying steroid resistance and hypersensitivity and reports a few related clinical cases which may be encountered in the every day clinical practice.

Di converso la non risposta e l'assoluta assenza di effetti collaterali in alcuni pazienti definiscono la possibilità di una vera e propria resistenza costituzionale ai CS. C'è poi una terza possibilità, che cioè un soggetto presenti un resistenza specifica o una ipersensibilità specifica per un particolare CS e non per un altro.

È in conseguenza anche di queste premesse che la dose appropriata per ottenere un effetto terapeutico viene spesso stabilita empiricamente, per tentativi.

Questo è vero anche per gli steroidi inalatori, che utilizziamo quotidianamente nel trattamento dell'asma. Sappiamo tutti che la dose di sicurezza è

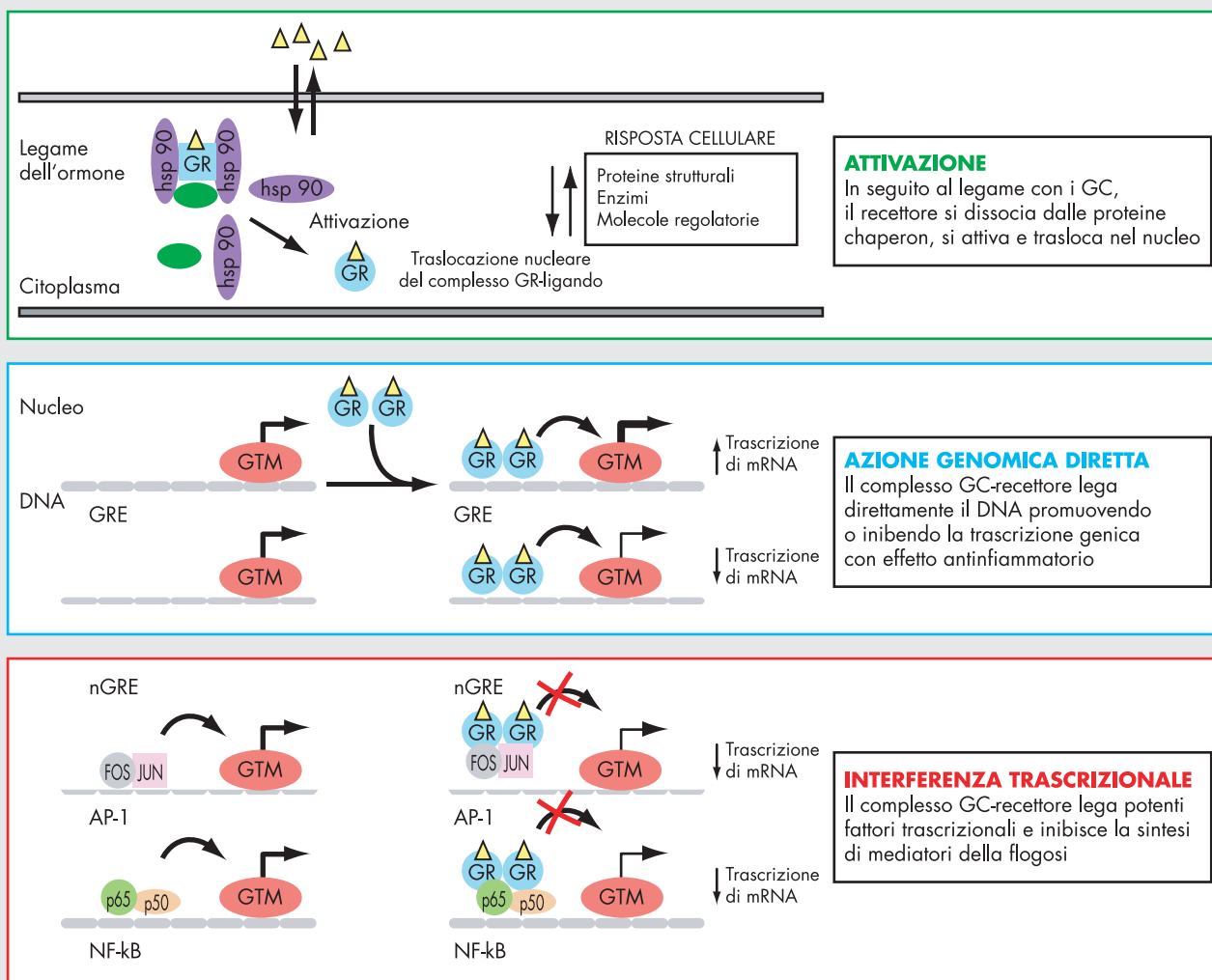
inferiore o uguale a 400 mcg/die di beclometasone equivalente ma occasionali pazienti ipersensibili possono manifestare effetti collaterali già a questa dose¹.

Entreremo in queste problematiche ricordando alcuni degli elementi essenziali della famiglia dei CS e calandoci poi nelle storie cliniche.

COME AGISCONO I CORTICOSTEROIDI

L'attività dei corticosteroidi è legata a una complessa interazione della molecola con un recettore nucleare "sequestrato" nel citoplasma, che, una volta legato, viene trasferito nel nucleo e

Box 1 - MECCANISMO D'AZIONE DEI GLUCOCORTICOIDI



È noto da tempo che i CS agiscono principalmente attraverso l'interazione con i loro recettori (hGR), che fanno parte della famiglia dei recettori nucleari^{2,3}. In assenza di ligando, il recettore si trova nel citoplasma in forma inattiva, sotto forma di un complesso multiproteico costituito dal recettore e da varie proteine "chaperon", tra cui hsp90, che aumentano l'affinità per il ligando e sequestrano il recettore nel citoplasma. In seguito al legame con i CS, il recettore si dissocia dalle proteine, viene attivato, e trasloca nel nucleo, dove si lega sotto forma di dimero a specifiche sequenze di DNA localizzate nel promotore dei geni bersaglio e induce l'induzione o la repressione della trascrizione genica. Il meccanismo d'azione è in realtà più complesso e ancora non del tutto definito, ma sinteticamente può essere schematizzato in tre modalità.

La prima è quella classica sopraesposta di un meccanismo genomico in cui i CS, dopo il legame con il recettore intracellulare, entrano nel nucleo e regolano direttamente la trascrizione di numerosi geni con possibile attivazione (trans-attivazione) o repressione (trans-repressione) degli stessi.

Questo meccanismo non spiega però in toto l'azione dei CS, e in particolare l'azione antinfiammatoria, in cui vengono rapidamente inibiti molti geni. In questa seconda modalità il recettore del glucocorticoide entra nel nucleo e si lega, inattivandoli, a potenti fattori di trascrizione (NF-kB e AP-1) che normalmente sono in grado di regolare l'espressione di geni che codificano per molecole regolatorie coinvolte nelle reazioni immuni e infiammatorie e di attivare la cascata di geni pro-infiammatori. L'azione inibitrice si svolge pertanto con un meccanismo indiretto che viene definito interferenza trascrizionale.

La terza modalità dà ragione dell'effetto antinfiammatorio pronto degli steroidi ("blanching", azione antinfiammatoria immediata nella laringite), talmente rapido da non poter essere spiegabile con un meccanismo di induzione e inibizione della trascrizione genica. In questo caso si ipotizza un meccanismo non genomico da interazione diretta dei CS con recettori espressi a livello della membrana cellulare, verosimilmente in gioco anche nell'azione modulatrice di segnali cellulari che gli steroidi esercitano, ad esempio a livello del sistema nervoso centrale.

I recettori per i CS sono ubiquitariamente espressi in quasi tutti i tessuti: tale varietà di bersagli spiega la complessità dell'effetto farmacologico a livello sia antinfiammatorio che metabolico generale.

regola l'attivazione e rispettivamente la repressione di differenti geni (meccanismo genomico) e/o la inattivazione di fattori di trasmissione (interferenza trascrizionale), ma anche esercitando una interazione diretta su recettori di membrana (meccanismo non genomico) (vedi e leggi attentamente il Box 1).

Il meccanismo genomico è verosimilmente responsabile della gran parte degli effetti collaterali, in particolare la trans-repressione di geni sembra in gioco nella soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene mentre la trans-attivazione nella genesi del glaucoma e del diabete. Peraltro il meccanismo di altri effetti collaterali, come ad esempio l'osteoporosi, non è ancora del tutto spiegato.

L'effetto antinfiammatorio è invece in gran parte mediato dalla interferenza trascrizionale e si verifica a dosaggi più bassi di quello genomico. Si verifica attraverso un meccanismo complesso che include una ridotta sintesi di composti flogogeni derivati dal metabolismo dell'acido arachidonico (prostaglandine, prostaciline, trombossani, endoperossidi ciclici, leucotrieni), un effetto immunosoppressivo dipendente da un blocco citochinico, una ridotta sintesi di recettori per Fc e C3 (conseguente rallentata clearance degli immunocomplessi o di cellule già opsonizzate da anticorpi). Questa ampiezza e potenza di meccanismi antinfiammatori rendono gli steroidi i farmaci a tutt'oggi di gran lunga più usati nelle patologie su base flogistica e autoimmune.

Nella Tabella I sono elencate le principali azioni cliniche e biologiche dei glucocorticoidi.

IL PROBLEMA DELLA RESISTENZA, DELL'IPERSENSIBILITÀ E DELLA RESISTENZA SELETTIVA ATTRAVERSO STORIE VERE

Resistenza ai glucocorticoidi

Il caso di Giulia. Giulia è una ragazza di 16 anni che ci viene inviata con la diagnosi già fatta di arterite di Takayasu sospettata da un otorinolaringoiatra molto attento che, sulla base di una storia fortemente suggestiva (insorgenza

ATTIVITÀ CLINICA E BIOLOGICA DEI GLUCOCORTICOIDI

Antinfiammatoria

- Blocco della sintesi dei derivati dell'acido arachidonico attraverso la via ciclossigenasica (prostaglandine, prostaciline e trombossani) e della via lipossigenasica (leucotrieni)
- Blocco della sintesi di TNF- α e di altre citochine
- Linfocitopenia, monocitopenia, eosinopenia, neutrofilia e inibizione del reclutamento delle cellule macrofagiche
- Inibizione della proliferazione dei T helper, riduzione della risposta cellulare alle linfocine, diminuita espressione dei recettori di Fc e C3

Metabolica

- Catabolismo proteico a livello muscolare e osseo, da cui miopatia e osteoporosi in corso di trattamenti protratti
- Lipolisi e rilascio di acidi grassi e glicerolo dal tessuto adiposo e redistribuzione della localizzazione del grasso corporeo ("gobba di bufalo")
- Gluconeogenesi, ridotto utilizzo periferico di glucosio
- Attività mineralcorticoide con aumentato riassorbimento tubulare di sodio e perdita di potassio

Tabella I

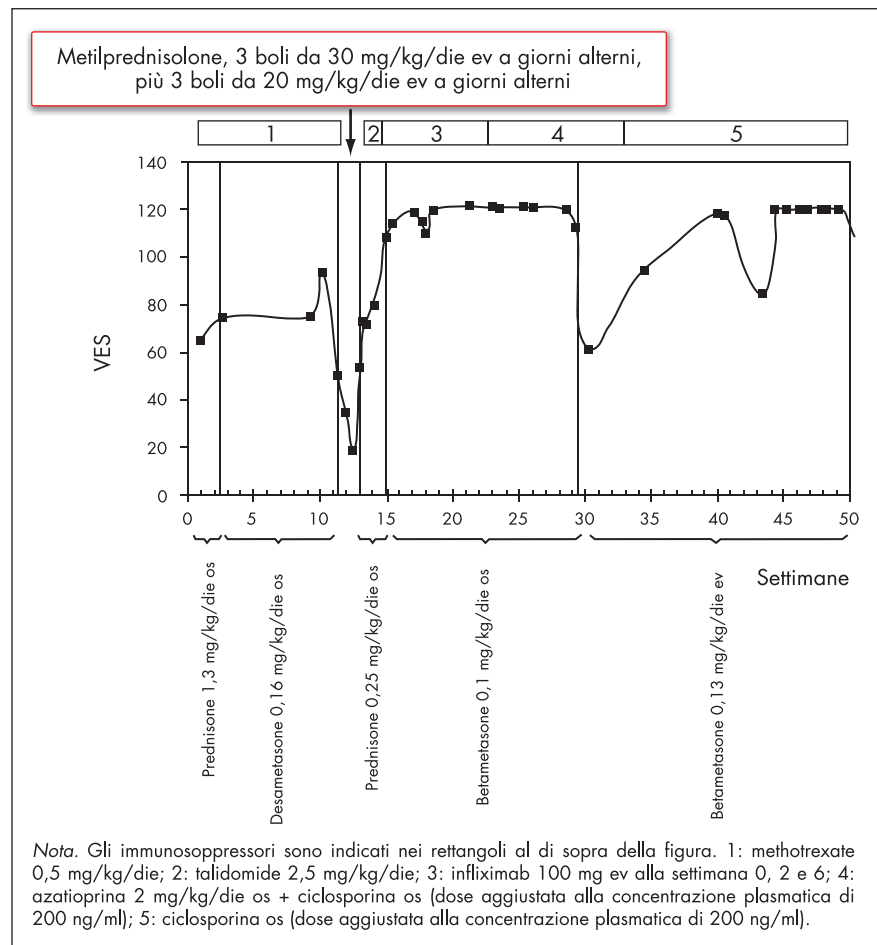


Figura 1. Andamento della VES in relazione alla terapia steroidea e al trattamento con altri immunosoppressori.

recente di dolore bilaterale laterocervicale e febbre) e indici di flogosi elevati, richiede un eco-Doppler dei vasi del collo, valorizzando un reperto steto-acustico di soffio carotideo.

I successivi accertamenti mostrano un significativo interessamento dell'aorta toracica e addominale: la ragazza inizia subito un trattamento con prednisone a dose piena (1,3 mg/kg/die) senza risposta, per cui viene associato il methotrexate. A causa della scarsa risposta al trattamento vengono via via utilizzate diverse molecole di steroide, incluso il betametazone per via venosa per tempi lunghi, ma la situazione non cambia.

Anche l'associazione dello steroide con altri immunosoppressori, rispettivamente ciclosporina e talidomide, che si impone dopo un ulteriore aggravamento del quadro clinico, non controlla in maniera soddisfacente la malattia (Figura 1).

Quello che colpisce dopo un anno di terapia è che, nonostante un dosaggio elevato 1 mg/kg equivalente di metilprednisone, Giulia non ha nessun segno di cortisonismo: è molto magra, normotesa, ha un tono oculare normale, gli eosinofili periferici sono attestati stabilmente su un valore di 300/mm³. Un test all'ACTH non mostra una significativa soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.

La prima ipotesi è quella di una mancata compliance: la ragazza si offre per una assunzione di cortisone controllata dapprima per os e poi ev. Anche questo approccio non cambia le cose, e indici di flogosi e attività di malattia persistono inalterati.

Sospettando una resistenza ai CS, e con uno studio recettoriale, formalizziamo la diagnosi; per mezzo di un test di **radioligand binding** (valutazione del numero di recettori mediante utilizzo di un ligando radiomercato con isotopo radioattivo) con desametasone radioattivo, viene documentato un ridotto numero di recettori per cellula nei linfociti isolati da sangue periferico di Giulia, mentre l'affinità del recettore per i glucocorticoidi (Kd) è simile a quella di un gruppo di controlli sani e di pazienti in terapia con glucocorticoidi ma normoresponsivi. Per mezzo di tecni-

che di biologia molecolare (PCR-RFLP) non viene identificata nessuna delle mutazioni note del gene per il recettore; tuttavia, con esperimenti di RT-PCR viene messa in evidenza una iperespressione dell'mRNA della proteina hsp90.

La malattia di Giulia resterà negli anni molto severa; passerà attraverso l'associazione steroide, ciclosporina e azatioprina con risposta parziale e alla fine troverà una remissione dopo una immunoblazione con ciclo di chemioterapia simile a quella di un linfoma con reimpianto di cellule staminali eseguito in un centro di reumatologia dell'adulto a cui la ragazza è stata nel frattempo avviata per criterio d'età e per un rapporto di fiducia ormai purtroppo deteriorato.

Colpisce il fatto che la diagnosi di resistenza agli steroidi non ha avuto alcun risvolto terapeutico.

Infatti né noi né i colleghi della Reumatologia dell'adulto che hanno preso in carico la ragazza abbiamo tentato di superare la resistenza utilizzando dosi maggiori di cortisone. Con il senno di poi la rivalutazione della cartella clinica evidenzia un solo periodo di breve ma consistente calo della VES, associato a un tentativo con megadosi di steroidi ev (30 mg/kg di metilprednisone) per 3 giorni, non successivamente valorizzato.

I meccanismi molecolari

La resistenza ai CS è generalmente distinta in **resistenza acquisita** e **resistenza primaria**. La resistenza acquisita è un tipo di resistenza non ereditaria, tessuto-specifica, spesso associata ad alcune patologie come tumori ematologici e ipofisari. Alcuni studi hanno inoltre dimostrato che in pazienti con patologie ad alta componente infiammatoria (artrite reumatoide, asma e sepsi) la resistenza localizzata nella sede dell'infiammazione è

Box 2 - I MECCANISMI DELLA RESISTENZA PRIMARIA AI GLUCOCORTICOIDI

- 1. Aumentata espressione di isoforme inattive del recettore.** hGR presenta numerose isoforme ma particolare attenzione merita l'isoforma β (hGR β); essa infatti sembra strettamente correlata al fenomeno della resistenza; tale proteina costituisce un recettore che si trova localizzato nel citoplasma e che non è in grado di legare il ligando e di attivare la trascrizione gene specifica. L'hGR β è soprattutto importante in quanto, quando espressa in quantità elevate, regola negativamente l'isoforma attiva andando a costituire con essa dei dimeri recettoriali trascrizionalmente inattivi o parzialmente attivi⁵⁻⁹.
- 2. Alterata espressione della proteina hsp90.** Hsp90 è una delle proteine che va a formare il complesso multiproteico in cui il recettore si trova in forma inattiva in assenza di ligando. Bronnegard e collaboratori¹⁰ hanno riscontrato, in pazienti con resistenza familiare ai glucocorticoidi, un significativo aumento dell'espressione dell'mRNA di hsp90 e hanno dimostrato l'esistenza di una correlazione tra lo stato del recettore e i livelli di mRNA di tale proteina. L'aumento della sintesi di hsp90 sembra impedire la degradazione dei recettori alterati e stabilizzare i complessi hsp90/GR instabili¹¹.
- 3. Aumento dell'efflusso del farmaco all'esterno della cellula.** Gli steroidi, grazie alla loro idrofobicità, entrano nella cellula passivamente, ma poiché sono anche substrati dei trasportatori attivi di membrana della famiglia ABC (ATP binding cassette), un'iperespressione di tali proteine potrebbe essere coinvolta nel fenomeno della resistenza¹².
- 4. Mutazioni del gene del GR.** Il meccanismo più importante alla base della resistenza è legato a mutazioni del gene per GR; sono state identificate varie mutazioni ma solo alcune, localizzate per lo più nella porzione del recettore che lega il ligando, sono finora state correlate alla resistenza clinica^{4,5,13-15}. Tali mutazioni possono determinare: la presenza di un numero ridotto di recettori a causa della produzione di mRNA o proteine instabili, oppure la presenza di recettori con affinità ridotta per il ligando o diminuita capacità di legame al DNA¹⁶.
- 5. Aumento di NF-kB.** L'alterazione di NF-kB, che ad esempio si osserva nella malattia di Crohn, può prevenire l'attività trascrizionale del recettore per gli steroidi, inibendone quindi l'attività antinfiammatoria¹⁷.

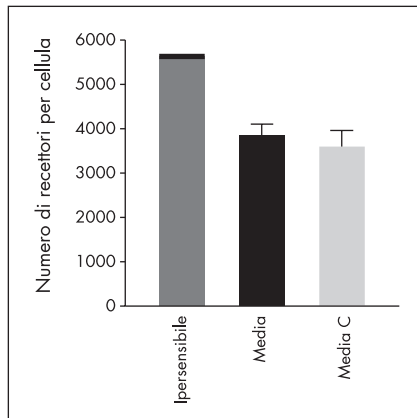


Figura 2. Variazione del numero di GR/cellula nel paziente ipersensibile, nei pazienti normoresponsivi e nei controlli (Media±ES).

dovuta a un'elevata produzione locale di citochine che interferiscono con l'azione dei CS e la cui attività non può essere contrastata neanche da un eccesso di glucocorticoidi esogeni⁴.

La sindrome della resistenza primaria ai CS è invece distinta in due forme: la prima rappresenta una patologia rara, ereditaria, generalizzata a tutti i tessuti e caratterizzata da ipercortisolismo con stanchezza cronica, alcalosi ipocloremica, ipertensione, acne, irsutismo, alterazioni del ciclo mestruale, senza peraltro l'aspetto somatico tipico della sindrome di Cushing. La seconda forma è più comune, non si accompagna a una sintomatologia evidente e si manifesta solamente con una mancata o ridotta efficacia degli steroidi che vengano assunti dal paziente, per la terapia di varie patologie. Le possibili cause in gioco nel secondo tipo di resistenza primaria agli steroidi sono riportate nel Box 2.

L'altra faccia della medaglia, ovvero l'ipersensibilità ai CS

Il caso di Maria. Maria arriva alla nostra osservazione a quasi due anni di vita per una sintomatologia complessa: lamenta un disturbo della deambulazione non ben definito con dolori agli arti inferiori e una camminata sui generis, associati a CPK (320 mg/dl) e transaminasi (nell'ordine delle 100 U/l) moderatamente elevate, fluttuanti. La bambina va inoltre frequentemente soggetta a infezioni respiratorie con broncospasmo. Ha un aspetto vagamente cushingoide, la restante obiettività d'organo è negativa.

Gli esami di laboratorio negano un ipotiroidismo o un Cushing. Tutti gli accertamenti in ambito immunologico

NUMERO DI RECETTORI PER CELLULA NEL PAZIENTE IPERSENSIBILE, IN UN GRUPPO DI PAZIENTI NORMORESPONSIVI AGLI STEROIDI E IN UN GRUPPO DI CONTROLLI (PAZIENTI NON TRATTATI CON STEROIDI)

	Bmax Media ± ES	N° recettori/cellula Media ± ES	Kd Media ± ES
Ipersensibile n=1	9.9 ± 0.9	5660.0 ± 0.49	3.2 ± 1.02
Normoresponsivi n=10	5.78 ± 1.6	3884.1 ± 305.8	3.4 ± 0.44
Controlli n=8	5.97 ± 0.8	3601.5 ± 355	2.54 ± 0.7

Tabella II

e un test del sudore risultano negativi e non spiegano le infezioni ricorrenti.

La radiografia degli arti inferiori, evidenziata per definire l'eziologia della zoppia, mostra un quadro di osteonecrosi bilaterale dell'anca e delle linee trasversali di apposizione ossea come da ripetuti arresti della crescita, con successiva ripresa. All'elettromiografia si conferma il sospetto di miopatia ("tracciato da sofferenza miogena") e viene quindi eseguita una biopsia muscolare che risulta non significativa ("modesta miopatia secondaria") né dirimente in alcun senso.

Quello che colpisce è che il disturbo della deambulazione peggiora transitoriamente in coincidenza con le infezioni, che scatenano accessi broncostruttivi trattati con steroide.

È la mamma ad osservare la relazione tra l'assunzione di CS, anche solo inalatorio, e il peggioramento della sintomatologia e la segnala alla curante che sospetta la diagnosi di ipersensibilità al cortisone. A questo punto tutto torna: la miopatia "fluttuante", l'osteonecrosi bilaterale, le strie ossee di riapposizione, la relazione temporale tra episodi infettivi e disturbo della deambulazione e rialzo delle CPK. Ogni trattamento steroideo viene sospeso, con completa scomparsa della sintomatologia e normalizzazione definitiva degli enzimi muscolari.

L'esperimento di "radioligand binding" condotto sui linfociti di questa paziente ha confermato l'ipotesi di ipersensibilità, evidenziando un numero di recettori superiore di circa il

50% rispetto alla media dei pazienti normoresponsivi e dei controlli (Tabella II, Figura 2). Anche in questo caso l'affinità del recettore per i glucocorticoidi (Kd) non è variata.

I meccanismi molecolari

Gli unici studi condotti sull'ipersensibilità riguardano casi clinici di pazienti che, in seguito a trattamento con basse dosi di cortisonici, hanno sviluppato effetti collaterali gravi; in nessuno di questi casi, però, l'ipersensibilità è stata correlata a un'alterazione nel numero o nell'affinità del recettore per i CS. Numerosi casi di ipersensibilità sono stati documentati in pazienti affetti da AIDS; tale fenomeno è comunque localizzato solo in certi tessuti e sembra dovuto alla presenza di alcune proteine associate al virione, che sono in grado di aumentare la transattivazione di GR¹⁸. Huizenga e collaboratori¹⁹ hanno inoltre identificato un polimorfismo nel nucleotide 1220 del gene per il recettore dei glucocorticoidi che determina la sostituzione di una serina con una asparagina nel codone 363 (N363S). Tale polimorfismo è presente nel 6% della popolazione in studio e tutte le persone positive presentano un'aumentata sensibilità ai glucocorticoidi dimostrata attraverso test di soppressione con cortisolo.

La "terza faccia" della medaglia: sensibilità differenziata ai CS

I casi di Lorenzo, Emanuele e Benedetta. Sono tre bambini affetti da malattie croniche autoimmuni: l'IPEx (disturbo immunologico X-linked dovuto a una spiccata attivazione del sistema immune con manifestazioni cliniche che possono inizialmente simulare una grave allergia al latte o una immunodeficienza primitiva, ma che tendono a farsi progressivamente più gravi con coinvolgi-

**CONFRONTO TRA I VALORI MEDI DI EC₅₀
NEI CONTROLLI E NEI PAZIENTI RESISTENTI**

	Controlli	Paziente 1	Paziente 2	Paziente 3
Media N° recettori/cellula	3601 ± 355	4060 ± 132 (n=2)	—	—
Media EC₅₀	Cortisolo	46.5 ± 1.5	40 (n=2)	52 (n=1)
	Metilprednisolone	157.53 ± 32.8 8	413.6 ± 29 (n=2)	357.8 (n=1)

EC₅₀ = concentrazione di competitore in grado di inibire il 50% del legame del desametasone marcato al recettore per il cortisolo e il metilprednisolone

n = numero di determinazioni eseguite per campione

Il cortisolo è uguale per tutti i pazienti, mentre l'EC₅₀ per il metilprednisolone dei pazienti P1, P2, P3, è molto più alto, cioè il metilprednisolone è molto meno efficace nell'inibire il legame rispetto alla media dei controlli e rispetto al paziente P4, a testimonianza di una affinità selettiva differente

Tabella III

mento infiammatorio sistemico, distrofia e variabile spettro di malattie autoimmuni a esordio precoce), la dermatomiosite e la malattia di Crohn, caratterizzate tutte da esordio nei primi mesi di vita, particolare gravità di espressione clinica, necessità di trattamento steroideo praticamente *quoad vitam* e a tempo indefinito in associazione con altri immunosoppressori.

Sono tutti e tre in trattamento con betametasone per os, un farmaco a lunga emivita, non ideale in termini di profilo di sicurezza per trattamenti protratti. Questa scelta terapeutica è stata da sempre spiegata empiricamente in termini di maggiore efficacia, a parità di dosaggio equivalente, rispetto ad altri cortisonici in precedenza utilizzati. Ogni tentativo di convertire il betametasone a dosaggi equivalenti di metilprednisolone è sempre documentatamente fallito con ripresa di segni clinici e laboratoristici di attività delle rispettive malattie.

Sospettiamo una resistenza selettiva allo steroide, confermata da successive indagini molecolari: sui linfociti dei pazienti e di 7 controlli normoresponsivi, vengono condotti sia esperimenti di saturazione con 3H-desametasone sia esperimenti di competizione con cortisolo e prednisolone, metabolita attivo del prednisone.

La diversa efficacia dei farmaci viene valutata confrontando le loro EC₅₀,

cioè la concentrazione di competitore in grado di inibire il 50% del legame del desametasone marcato al recettore.

Come si può osservare in *Tabella III* e *Figura 3*, i tre pazienti presentano un EC₅₀ media per il prednisolone (439.93±53.57) notevolmente più alta di quella dei controlli (157±53); quindi il prednisolone, nei pazienti prednisone resistenti, inibisce con minor efficacia che nei controlli il legame del 3H-desametasone.

Per verificare se tali differenze sia-

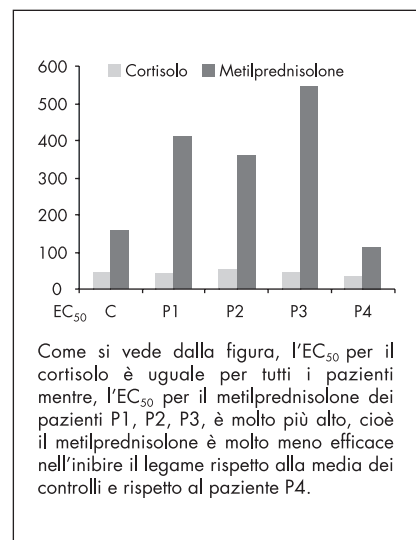


Figura 3. Variazione dell'EC₅₀ (nM) o concentrazione di competitore in grado di inibire il 50% del legame del radioligando al recettore del cortisolo e del metilprednisolone nei pazienti resistenti al prednisone e nei controlli.

no dovute a mutazioni del gene per il recettore dei glucocorticoidi si è proceduto al sequenziamento del DNA, indagine che non ha evidenziato nessuna delle mutazioni note come causa di resistenza, bensì l'inserzione di una base a livello dell'esone 6 dei pazienti 1 e 3. Tali risultati dovranno essere in ogni caso riconfermati attraverso un ulteriore sequenziamento.

MESSAGGI CHIAVE

- L'attività dei corticosteroidi è legata a una complessa interazione della molecola con un recettore nucleare "sequestrato" nel citoplasma, che, una volta legato, viene trasferito nel nucleo e regola l'attivazione e rispettivamente la repressione di differenti geni (meccanismo genomico) e/o la inattivazione di fattori di trasmissione (interferenza trascrizionale), ma anche esercitando una interazione diretta su recettori di membrana (meccanismo non genomico).
- Tutto questo spiega anche la complessità degli effetti biologici e le possibilità di ridotta sensibilità, ovvero di ipersensibilità, verso gli steroidi endogeni e/o esogeni oppure verso specifiche molecole di sintesi con attività corticosteroidica.
- Casi caratterizzati da importanti evidenze di ipo- o ipersensibilità sono rari (ne vengono presentati tre esempi), ma possono essere di notevole rilevanza clinica; ipersensibilità e resistenza riguardano anche l'uso degli steroidi per via topica (inalatoria).
- Diverse anomalie molecolari che sottendono queste situazioni sono state individuate, e altre sono oggetto di ipotesi di lavoro.
- I relativi meccanismi molecolari, ormai abbastanza ben definiti e conosciuti, aprono interessanti prospettive di ricerca farmacologica, con l'ipotesi di sviluppare nuove molecole con azione mirata, ad esempio privilegiando l'azione antinfiammatoria, limitando gli effetti metabolici, allo scopo di ottenere minori effetti indesiderati.

I meccanismi molecolari

È verosimile che la sensibilità differenziata ai CS altro non sia che una resistenza selettiva, specifica solo a una determinata molecola, con risposta conservata alle altre.

Indirizzo per corrispondenza:

Alessia Saccari
e-mail: a_saccari@libero.it

Bibliografia

- Goldberg S, Einot T, Algur N, et al. Adrenal suppression in asthmatic children receiving low-dose inhaled budesonide: comparison between dry powder inhaler and pressurized metered-dose inhaler attached to a spacer. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(6):566-71.
- Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids: new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005;353(16):1711-23.
- Buttgereit F, Burmester GR, Lipworth BJ. Optimised glucocorticoid therapy: the sharpening of an old spear. *Lancet* 2005;365(9461):801-3.
- Karl M, Lamberts SW, Koper JW, et al. Cushing's disease preceded by generalized glucocorticoid resistance: clinical consequences of a novel, dominant-negative glucocorticoid receptor mutation. *Proc Assoc Am Physicians* 1996;108(4):296-307.
- Shahidi H, Vottero A, Stratakis CA, et al. Imbalanced expression of the glucocorticoid receptor isoforms in cultured lymphocytes from a patient with systemic glucocorticoid resistance and chronic lymphocytic leukemia. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;254(3):559-65.
- Oakley RH, Jewell CM, Yudit MR, Bofetiado DM, Cidlowski JA. The dominant negative activity of the human glucocorticoid receptor beta isoform. Specificity and mechanisms of action. *J Biol Chem* 1999;274(39):27857-66.
- Lind U, Greenidge P, Gustafsson JA, Wright AP, Carlstedt-Duke J. Valine 571 functions as a regional organizer in programming the glucocorticoid receptor for differential binding of glucocorticoids and mineralocorticoids. *J Biol Chem* 1999;274(26):18515-23.
- De Lange P, Segeren CM, Koper JW, et al. Expression in hematological malignancies of a glucocorticoid receptor splice variant that augments glucocorticoid receptor-mediated effects in transfected cells. *Cancer Res* 2001;61(10):3937-41.
- DeRijk RH, Schaaf M, de Kloet ER. Glucocorticoid receptor variants: clinical implications. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002;81(2):103-22.
- Bronnegard M, Boos J, Marcus C, McGuire J, Werner S, Gustafsson JA. Expression of hsp90 beta messenger ribonucleic acid in patients with familial glucocorticoid resistance: correlation to receptor status. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995;52(4):345-9.
- Kojika S, Sugita K, Inukai T, et al. Mechanisms of glucocorticoid resistance in human leukemic cells: implication of abnormal 90 and 70 kDa heat shock proteins. *Leukemia* 1996;10(6):994-9.
- Bourgeois S, Gruol DJ, Newby RF, Rajah FM. Expression of an mdr gene is associated with a new form of resistance to dexamethasone-induced apoptosis. *Mol Endocrinol* 1993;7(7):840-51.
- Karl M, Lamberts SW, Detera-Wadleigh SD, et al. Familial glucocorticoid resistance caused by a splice site deletion in the human glucocorticoid receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76(3):683-9.
- Malchoff DM, Brufsky A, Reardon G, et al. A mutation of the glucocorticoid receptor in primary cortisol resistance. *J Clin Invest* 1993;91(5):1918-25.
- Ruiz M, Lind U, Gavvels M, et al. Characterization of two novel mutations in the glucocorticoid receptor gene in patients with primary cortisol resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55(3):363-71.
- Kino T, Stauber RH, Resau JH, Pavlakis GN, Chrousos GP. Pathologic human GR mutant has a transdominant negative effect on the wild-type GR by inhibiting its translocation into the nucleus: importance of the ligand-binding domain for intracellular GR trafficking. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(11):5600-8.
- Smoak KA, Cidlowski JA. Mechanisms of glucocorticoid receptor signaling during inflammation. *Mech Ageing Dev* 2004;125(10-11):697-706.
- Yanovski JA, Miller KD, Kino T, et al. Endocrine and metabolic evaluation of human immunodeficiency virus-infected patients with evidence of protease inhibitor-associated lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(6):1925-31.
- Huizenga NA, Koper JW, De Lange P, et al. A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene may be associated with and increased sensitivity to glucocorticoids in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(1):144-51.

La collana dei tascabili si allunga. Sono in preparazione:

- ABCD di neuroscienze per il pediatra e per le famiglie curiose - parte seconda di *F. Panizon*
- Dermatologia per il pediatra di famiglia di *M. Cutrone*
- Pediatria ambulatoriale per problemi di *F. Panizon*
- Ortopedia per il pediatra di famiglia di *G. Maranzana*

**5 ANNI DI NOVITÀ IN PEDIATRIA**

Una raccolta sugli ultimi 5 anni di novità in pediatria pratica. Seconda Edizione.

Prezzo di copertina Euro 12,00

**NEUROPSICHIATRIA QUOTIDIANA PER IL PEDIATRA DI FAMIGLIA**

Sintesi e completamento di due congressi, in un manuale d'uso di facile lettura

Prezzo di copertina Euro 15,00

**NEUROSCIENZE DELLO SVILUPPO****Abcd per il pediatra e la famiglia curiosa parte prima: IO ROBOT**

Un primo gradino di lettura, con agganci clinici, per capire le funzioni neurologiche superiori, dalla nascita in poi

Prezzo di copertina Euro 16,00

**FAI DA TE PER IL PEDIATRA**

Strumenti diagnostici e chiavi di lettura per le patologie ambulatoriali

Prezzo di copertina Euro 15,00

**REUMATOLOGIA PER IL PEDIATRA: OGGI**

Un manuale pratico, nato da un congresso, ragionevolmente completo, utilizzabile a 360 gradi anche nella pratica quotidiana

Prezzo di copertina Euro 20,00

PER ORDINARE Inviare ordine scritto a: • e-mail: tascabili@medicoebambino.com; • fax 040 7606590; • posta ordinaria: Medico e Bambino s.a.s. via S. Caterina da Siena, 3 - 34122 TRIESTE. Per eventuali chiarimenti: tel 040 3728911

MODALITÀ DI PAGAMENTO • assegno bancario intestato a Medico e Bambino s.a.s. (prezzo di copertina + Euro 1,50 per spese di spedizione) • versamento su c.c. postale n. 36018893 intestato a Medico e Bambino s.a.s. - via S. Caterina da Siena, 3 - 34122 TRIESTE (prezzo di copertina + Euro 1,50 per spese di spedizione) • pagamento in contrassegno - l'importo viene versato direttamente al postino (prezzo di copertina + Euro 3,50 per spese di spedizione)