

H02AB - Glicocorticoidi

Si tratta di steroidi secreti dalla corteccia surrenale (cortisolo) o di composti di sintesi. Hanno azioni complesse e varie, pertanto il campo di utilizzazione terapeutica è molto ampio. Si differenziano per la loro potenza ed emivita plasmatica.

Betametasone – H02AB01

Isomero del desametasone. Brevettato nel 1961. Per uso inalatorio vedi R03BA04.

Scheda tecnica : "Poichè i corticosteroidi attraversano la barriera placentare, segni di iposurrenalismo vanno accuratamente ricercati nei neonati di madri che hanno ricevuto dosi significative di corticosteroidi durante la gravidanza. ...I neonati e i bambini piccoli vanno, inoltre, attentamente esaminati per la possibilità di comparsa della rarissima cataratta congenita. ... Un'eventuale gravidanza deve essere sempre esclusa prima dell'inizio del trattamento e durante il trattamento stesso deve essere assicurata un'efficace copertura anticoncezionale. ... Il betametasone fosfato disodico si è dimostrato teratogeno nel ratto e nel coniglio per somministrazione parenterale di dosi pari o doppie di quelle umane. La malformazione predominante era costituita da palatoschisi che è del resto un ben noto effetto dei corticosteroidi in numerose specie animali. Nel ratto e nel coniglio il betametasone fosfato disodico è risultato embriocida a dosi fra quattro e otto volte la dose umana".

Desametasone – H02AB02

Utilizzato nel primo trimestre per il trattamento della virilizzazione associata all'iperplasia congenita surrenalica, per sopprimere la funzione surrenalica materna. Brevettato nel 1970.

Scheda tecnica: "... I bambini nati da madri che in corso di gravidanza siano state trattate con dosi considerevoli di corticosteroidi dovrebbero essere sottoposti ad accurati controlli atti ad accertare eventuali segni di iposurrenalismo".

Flucortolone – H02AB03

Brevettato nel 1967.

Scheda tecnica : "... è consigliabile mantenere la posologia su livelli i più ridotti possibili e limitare al massimo la durata del trattamento, poiché non è da escludere un influsso dannoso sulla struttura corporea e le funzioni organiche del feto".

Metilprednisolone – H02AB04

Brevettato nel 1957.

Scheda tecnica: "Alcuni studi condotti nell'animale da laboratorio hanno mostrato che i corticosteroidi, somministrati alle madri in dosi elevate, possono indurre malformazioni fetali.... Qualora fosse improrogabile il trattamento prolungato o ad alte dosi con corticosteroidi durante la gravidanza, il neonato dovrà essere attentamente controllato per escludere la presenza di iposurrenalismo in quanto i corticosteroidi attraversano la placenta. Gli studi di teratogenesi hanno evidenziato nel coniglio alterazioni comunemente osservate con i corticosteroidi (palatoschisi, encefalocele e idrocefalo)".

Prednisolone - H02AB06

E' la forma più attiva del prednisone. La placenta è in grado di ossidarla in prednisone o in cortisone. Raggiunge la circolazione fetale in concentrazioni 8-10 volte inferiori a quelle materne. Brevettato nel 1954.

Prednisone - H02AB07

Raggiunge la circolazione fetale in concentrazioni 8-10 volte inferiori a quelle materne. Brevettato nel 1952.

Scheda tecnica: "... i risultati delle prove di tossicità fetale condotte durante il periodo di organogenesi nel topo per via sottocutanea (dosi da 3,3 a 13 mg/kg), nel ratto per via orale (da 1 a 60 mg/kg) e nel coniglio per via orale (da 1 a 30 mg/kg) ed intramuscolare (0,625 mg/kg) hanno permesso di rilevare che le alterazioni indotte al prodotto del concepimento risultano paragonabili a quelle abitualmente osservate con altri glucocorticoidi, nelle stesse condizioni sperimentali".

Triamcinolone - H02AB08

Brevettato nel 1956.

Idrocortisone – H02AB09

Derivato del cortisone, corticosteroide prodotto dalla corteccia del surrene. Brevettato nel 1950.

Scheda tecnica: "... Come i glucocorticoidi in generale, anche l'idrocortisone esercita degli effetti tossici fetali che si manifestano nell'animale con la comparsa di una aumentata incidenza di malformazioni. L'azione teratogena che può variare in rapporto alla specie animale ed ai dosaggi impiegati è stata, infatti, evidenziata per una serie di glucocorticoidi come cortisone, desametasone, idrocortisone, triamcinolone".

Cortisone - H02AB10

Corticosteroide inattivo prodotto dalla corteccia del surrene e trasformato in idrocortisone dal fegato. E' stato utilizzato nel trattamento dell'iperemesi gravidica. Brevettato nel 1950.

Scheda tecnica: "... I bambini nati da madri che in corso di gravidanza siano state trattate con dosi considerevoli di corticosteroidi dovrebbero essere sottoposti ad accurati controlli atti ad accertare eventuali segni di iposurrenalismo".

Deflazacort - H02AB13

Glucocorticoide di sintesi, derivato oxozalinico del prednisolone. Emivita di 2 ore. Dotato di minori effetti negativi sul metabolismo osseo e sul bilancio calcico e di minor azione iperglicemizzante. Disponibile in Italia dal 1985.

Gli studi disponibili in letteratura sull'uso nel primo trimestre di gravidanza considerano per lo più i corticosteroidi nel loro insieme, senza particolari distinzioni tra le varie sostanze.

Revisione sistematica

- Park-Wyllie et al (2000): revisione sistematica per eseguire una meta-analisi del rischio di malformazioni associato agli steroidi sistemici (esclusi i topici). Su 455 articoli identificati con i classici metodi sono stati esclusi 434 perché revisioni, case reports o simili, 8 non consentivano il calcolo della OR, 3 per dimensione del campione troppo piccola (<10 pazienti trattate). Sono stati quindi considerati 10 studi pubblicati tra 1962 e 1999: 6 di coorte (Popert 1962, Warrell e Taylor 1968, Heinonen et al 1977, Mogadam et al 1981, Mintz et al 1986, Park-Willie et al 2000), 4 caso-controllo (Robert et al 1994, Czeizel e Rockenbauer 1997, Rodriguez-Pinilla e Martinez-Frias 1998, Carmichael e Shaw 1999). I motivi del trattamento erano i più vari (es.: asma, LES, malattie intestinali infiammatorie), il dosaggio raramente riferito, il periodo di trattamento almeno nel 1° trimestre. OR cumulativa degli studi di coorte per malformazioni maggiori in generale = 3.0 (IC 95%: 1.1-8.5). Tra le 15 malformazioni osservate in questi studi spiccava la presenza di 3 palatoschisi. (3 su 390 esposti vs nessuno tra 708). La OR cumulativa degli studi caso-controllo per schisi facciali per esposizione nel 1° trimestre = 3.4 (IC 95%: 2.0-5.7) senza particolare distinzione tra LPS e PS. In entrambi i casi non era presente eterogeneità delle OR.

Segnalazioni di casi

- Kraus (1975): 1 nato, esposto per tutta la gravidanza a prednisone e cortisone con cataratta bilaterale.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- Rosa (1993), Michigan MSS: 222 esposti nel 1° trimestre a metilprednisolone, 14 nati con difetti maggiori, 9 attesi: RR = 1.6 (IC 95%:0.9-2.6); 143 esposti nel 1° trimestre, a prednisolone, 11 nati con difetti maggiori, 6 attesi: RR = 1.8 (IC 95%:0.9-3.3); 236 esposti a prednisone nel 1° trimestre, 11 nati con difetti maggiori, 10 attesi: RR = 1.1 (IC 95%:0.5-2.0).

Studi caso-controllo specifico "annidato" nella coorte prospettica di tutti i nati

- Kallen e Otterblad Olausson (2003): casi = 5.015 nati con *difetti cardiovascolari* (esclusi associati ad anomalie cromosomiche) tra cui 20 esposti a corticosteroidi sistemici nel 1° trimestre, 577.730 controlli tra cui 2.132 esposti. OR per difetti cardiovascolari = 1.1 (IC 95%: 0.7-1.7).
- Kallen (2003): casi: 1044 nati con LPS non sindromiche tra cui 7 esposti a corticosteroidi

sistemici nel 1° trimestre; Controlli (nati in totale) 576.873, tra cui 2.050 esposti. AOR = 1.0 (IC 95%: 0.8-4.0).

Studi caso-controllo specifici

- Pradat et al (2003), MADRE database: Studio caso – controllo con controlli che presentavano altre malformazioni. Casi : 645 LS(P) e 304 PS vs 10.168 controlli. OR per steroidi sistemici per LS(P) (7 casi) = 2.6 (IC95%: 1.2-5.7), per PS (2 casi) = 1.2 (IC 95% 0.3-4.9).

Effetti feto-neonatali: L'uso di corticosteroidi nel parto prematuro riduce l'incidenza e la gravità della sindrome da distress respiratorio nei prematuri (Liggins e Howie 1972, Howie e Liggins 1977, Tausch et al 1979, Crowley 1981, NHI 1995, Committee on Obstetric Practice 2002). Sono stati riportati come effetti negativi di un trattamento prolungato nell'ultimo periodo della gravidanza: calcificazioni renali (Blumenthal 1991; Kamitsuka e Peloquin 1991; Frank 1992), ritardo psicomotorio (Lajic et al 1998; Yeh et al 1998; Esplin et al 2000; Yeh et al 2004), ipertensione neonatale (Greenough et al 1992), retinopatia (Ehrenkranz 1992; Batton et al 1992).

Conclusioni classe H02AB: I corticosteroidi determinano palatoschisi negli animali di laboratorio (Shepard 2001). Numerosi case reports avevano suggerito la possibile associazione tra steroidi e schisi orali. La metanalisi di Park-Wyllie et al (2000) e lo studio caso controllo del MADRE database (Pradat et al 2003), evidenziano un lieve incremento del rischio di schisi orali in seguito ad uso sistemico di corticosteroidi nel primo trimestre di gravidanza. Data la modestissima dimensione del rischio e la scarsa potenza degli studi è impossibile definire se tale rischio è differenziato per LPS e PS. La stima massima del rischio assoluto individuale potrebbe essere intorno al 5 per mille di schisi orali (contro un rischio di base dell'1 per mille). Su tali considerazioni sembra prudente limitare l'uso di steroidi sistemici ai casi di effettiva necessità nelle prime settimane di gravidanza. In caso di avvenuta esposizione è indispensabile sottolineare l'incertezza esistente, qualificare e quantificare il rischio.

Un'ulteriore attenzione va posta nei neonati esposti durante la gestazione per la possibile presenza di cataratta (rischio assoluto comunque molto basso). Si tratta di un effetto collaterale noto degli steroidi negli adulti, e le segnalazioni cliniche presenti in letteratura suggeriscono che anche il neonato potrebbe esserne affetto.

Bibliografia

- Batton DG, Roberts C, Trese M, Maisels MJ. Severe retinopathy of prematurity and steroid exposure. *Pediatrics* 1992; 90:534-536.
- Blumenthal I. The incidence of renal calcification in preterm infants. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1102.
- ACOG committee opinion. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Committee on Obstetric Practice. Obstet Gynecol* 2002; 99:871-873.
- Crowley P. Corticosteroids in pregnancy. The benefits outweigh the cost. *J Obstet Gynaecol* 1981; 1:147-150.
- Ehrenkranz RA. Steroids, chronic lung disease, and retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1992; 90:646-647.
- Frank L. The use of dexamethasone in premature infants at risk for bronchopulmonary dysplasia or who already have developed chronic lung disease: a cautionary note. *Pediatrics* 1991; 88:413-416.
- Greenough A, Emery EF, Gamsu HR. Dexamethasone and hypertension in preterm infants. *Eur J Pediatr* 1992; 151:134-135.
- Howie RN, Liggins GC. Clinical trial of antepartum betamethasone therapy for prevention of respiratory distress in preterm infants. in Anderson A et al Ed: *Preterm Labour. Proceedings of the Fifth Study Group of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, London 1977.*
- Kallen B. Maternal drug use and infant cleft /palate with special reference to corticoids. *Cleft Palate Craniofac J* 2003; 40:624-628.

- Kallen B, Olausson P. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reproductive Toxicology* 2003;17: 255-261.
- Kamitsuka MD, Peloquin D. Renal calcification after dexamethasone in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Lancet* 1991;337:626.
- Kraus AM. Congenital cataract and maternal steroid ingestion. *J Pediatr Ophthalmol* 1975;12: 107-108.
- Lajic S, Wedell A, Bui TH, et al. Long-term somatic follow-up of prenatally treated children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83: 3872-3880.
- Liggins GS, Howie RN. Clinical trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972;50: 515-525.
- NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *JAMA* 1995;273: 413-418.
- Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000;62: 385-392.
- Pradat P, Robert-Gnansia E, Di Tanna GL, et al. First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2003;7: 968-970.
- Rosa FW. Michigan Medicaid Surveillance Study 1993; in Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Ed Williams & Wilkins 2002.
- Shepard TH. *Catalog of Teratogenic Agents*. 8th ed. Baltimore, MD: The Johns Hopkins University Press 2001.
- Taeusch HW, Frigoletto F, Kitzmiller J et al. Risk of respiratory distress syndrome after prenatal dexamethasone treatment. *Pediatrics* 1979;63: 64-72.
- Yeh TF, Lin YJ, Huang CC, et al. Early dexamethasone therapy in preterm infants: a follow-up study. *Pediatrics* 1998;101:E7.
- Yeh TF, Lin YJ, Lin HC, et al. Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity. *N Engl J Med* 2004;350: 1304-1313.

Rivisto – giugno 2005

Blumenthal 1991- Kamitsuka e Peloquin 1991 - Frank 1991 - Greenough et al 1992 - Ehrenkranz 1992 - Batton et al 1992 - Lajic et al 1998 - Yeh et al 1998 - Esplin et al 2000 - Yeh et al 2004.