

Clinica medicală Nr. II. din Tg-Mureș (cond.: prof. Horváth Endre)

## INDICAȚIILE ȘI PERICOLELE TRATAMENTULUI CU ACTH ȘI CU CORTIZON

Olosz Egon

În valorosul său studiu sintetic, apărut nu demult, despre „tratamentul cu steroizi”, R. A. Kern scrie următoarele: „Începînd din anul 1949 — cînd Hench și Kendall au descoperit cortizonul — proporția mortalității anuale a bolnavilor cu astm și artrite reumatoide a crescut în mod consternant”.

Fără îndoială că ACTH, cortizonul, hidrocortizonul și prednisonul suprimă acuzele bolnavilor cu astm și artrite reumatoide, dar după cîteva zile de la terminarea tratamentului, efectul medicamentului încetează, și de aceea bolnavii care prezintă aceste forme cu evoluție cronică, deseori aproape preîntînd continuarea tratamentului cu steroizi. Administrarea îndelungată de ACTH și cortizon implică numeroase primejdii, cauzînd moartea bolnavului. Cunoașterea acestora este absolut necesară pentru medicul practician, dat fiind faptul că în urma apariției preparatelor perorale, o bună parte a bolnavilor tratați cu cortizon, nu se mai află astăzi sub observație spitalicească, ci sînt tratați la domiciliu.

Administrarea îndelungată de ACTH și cortizon provoacă modificări adînci în echilibrul endocrin. Pentru a înțelege efectul exercitat asupra sistemului glandelor cu secreție internă, e absolut necesară lămurirea cîtorva noțiuni de fiziologie.

Lobul anterior al hipofizei produce zilnic în medie 0,75—1 mg (1 mg = 1 U. I.) de hormon adrenocorticotrop (ACTH). Acest fapt declanșează și stimulează secreția hidrocortizonului în „zona fasciculată” a scoarței capsulelor suprarenale. Capsulele suprarenale produc zilnic în medie 12—20 mg de hidrocortizon. Secreția de ACTH și hidrocortizon nu este uniformă: bolile febrile, infecțiile, traumatismele, intervențiile chirurgicale și a. măresc, prin intermediul sistemului nervos, secreția de ACTH și în mod secundar aceea de hidrocortizon. Producerea de glicocorticoid ce se intensifică datorită acțiunii „stress”-urilor este favorabilă organismului, deoarece mărește capacitatea de rezistență nespecifică.

După suprimarea acțiunii „stress”-urilor, producerea de ACTH și hidrocortizon, revine repede la nivelul inițial, de acalmie. Aceasta se asigură datorită unui mecanism specific, cunoscut și într-un alt domeniu al endocrinologiei: anume acțiunea reciprocă existentă între hormonii hipofizei și ai glandei subordonate. Nu numai ACTH își exercită efectul asupra capsulelor suprarenale, ci și hidrocortizonul influențează secreția de ACTH. Dacă nivelul plasmei în

hidrocortizon se ridică, aceasta împiedică producerea în continuare de ACTH, iar scăderea nivelului de hidrocortizon acționează ca un stimulent.

Dacă introducem în organism ACTH în scopuri terapeutice sau experimentale, funcțiunea corticalei suprarenalelor se intensifică, crescînd mai cu seamă secreția de hidrocortizon. În același timp însă, se micșorează și producerea de ACTH a bolnavului. Prin urmare, ACTH introdus frînează activitatea lobului anterior al hipofizei. Dacă doza de ACTH depășește valoarea fiziologică — adică 1 mg pe zi — secreția de ACTH a hipofizei încetează în timpul tratamentului. Tratamentul îndelungat cu ACTH atrage după sine hipertrofia corticalei suprarenalelor și atrofia de inactivitate a lobului anterior al hipofizei.

Dacă bolnavului i se administrează zilnic mai mult de 20 mg de hidrocortizon, atunci în capsulele suprarenale încetează secreția de glicocorticoid. De asemenea, hidrocortizonul introdus are un efect inhibitor și asupra lobului anterior al hipofizei, întrucît secreția de ACTH încetează. Din acest punct de vedere efectul cortizonului, hidrocortizonului, prednizonului, prednizolonului ș. a. este identic. Administrarea lor persistentă provoacă atrofie de inactivitate atît în lobul hipofizei cît și în corticala suprarenalelor.

După cum am amintit, în lobul anterior al hipofizei se secretează zilnic, în medie, 1 mg ACTH, iar în corticala suprarenalelor cel mult 20 g de hidrocortizon. În cele mai multe boli, de obicei aplicăm în scop terapeutic doze mult mai mari, deoarece dozele eficace sînt de zece ori, de patruzeci de ori mai mari decît valorile fiziologice. Așadar în timpul tratamentului, secreția de ACTH propriu, adică de ACTH și de cortizon, încetează în mod evident. Depinde deci de durata tratamentului dacă această inactivitate provoacă sau nu atrofie. Din acest punct de vedere, o cură care durează mai puțin de zece zile nu poate fi considerată periculoasă. În schimb, în cazul că administrarea de ACTH sau cortizon, hidrocortizon, prednizon durează mai mult de 10 zile, trebuie să ne gîndim la pericolul atrofiei. Date experimentale dovedesc că dacă unei persoane i se administrează timp de peste 3 luni o doză zilnică de ACTH mai mare de 1 mg, sau o doză de hidrocortizon mai mare de 20 mg (respectiv o doză de cortizon, prednizon corespunzătoare acestei cantități), funcțiunea hipofizo-cortico-suprarenală nu se restabilește decît după mult timp, redobîndindu-și valoarea inițială abia după 6 luni.

Ținînd seama de acest fapt, mulți cred că e mai favorabil să se administreze ACTH, întrucît sub efectul hormonului adrenocorticotrop corticala suprarenalelor se hipertrofiază, iar tratamentul îl privează pe bolnav numai de hipofiză. Din nenorocire, această părere nu e justă. În adevăr, corticala suprarenalelor se hipertrofiază, „bucătăria chimică” a glicocorticoidelor e gata să producă, dar în lipsa ACTH care declanșează secreția, rămîne neutilizată. Semnalăm analogia cu maladia Simmonds: zadarnic sînt intacte capsulele suprarenale dacă hipofiza care îi stimulează funcțiunea e atrofiată.

În general, boala lui Simmonds și boala lui Addison sînt rare. Azi, numărul sindromelor „iatrogene” cu caracter addisonian și simmondsian, provocate de mîdăci, se poate ridica în statele occidentale la cîteva mii, crescînd proporțional cu răspîndirea tratamentului cu steroizi. Iată un exemplu:

Surorii de caritate K. K., în vîrstă de 28 de ani, i se aplică pentru a cincisău oară un tratament cu cortizon, din cauza unei poliarterite nodoase. Prezentînd hipersensibilitate față de ACTH, acest medicament nu poate fi utilizat. După prima cură care a durat 4 săptămîni, bolnava a observat că buzele și pielea devin brune. De atunci, i s-a aplicat, cu mici intreruperi, de mai multe ori, tratamente cu cortizon care au durat cîteva săptămîni. Bolnava a devenit hipotonică, adinamică; atît pe buze cît și pe locul cicatricelor rămase în urma colecistectomiei, a biopsiei și a punctiilor pleurale, au apărut pigmentații addisoniene caracteristice.

Bolnavii suferinzi de această boală Addison „artificială“ manifestă aceeași sensibilitate pronunțată față de „stress“-uri ca și „adevărații addisonieni“. Orice infecție intercurrentă poate fi fatală, deoarece se extinde cu o ușeală atît de nimicitoare, încît bolnavul poate să moară înainte de a avea posibilitatea să-i administram doze mari de cortizon și de antibiotice. Asemenea apendicite, amigdalite, otite și pneumonii fulminante nu sînt rare nici în secțiile spitalelor.

Fetei D. I., în vîrstă de 19 ani, i se aplică un tratament de ACTH timp de 24 de zile, din cauza unei cardite reumatice. Pericardita ce domină tabloul clinic, se ameliorează spectaculos, bolnava devine alebriă. În ziua următoare încetării tratamentului survine o amigdalită. În ciuda dozelor masive de antibiotice ce s-au administrat, se dezvoltă un abces periamigdalian. Incizarea și drenarea abcesului sînt ineficace: tromboflebita venei jugulare interne și a sinusurilor cerebrale precum și o meningită purulentă incipientă cauzează moartea bolnavei. (În instalarea tromboflebitei a avut un rol și acțiunea steroizilor care au intensificat coagularea).

Acest caz tragic ne-a amintit următoarele cuvinte ale lui Salto: „Steroizii ilustrează și ei faptul că pentru o luptă e nevoie de două persoane. Organismul tratat cu ACTH sau cortizon nu reacționează la infecție prin simptome locale așa de grave, prin urmare nu există o „luptă“ între organism și agentul patogen, în schimb se constată o „înfîngere“, deoarece agentul patogen pătrunde nestingherit pînă în teritoriile îndepărtate ale organismului, și în cele din urmă învinge!“

De aceea e extrem de important să atragem atenția fiecărui bolnav căruia i se aplică tratament cu steroizi, să semnaleze orice simptom, orice fenomen neobișnuit, dureri în gît, tuse, coriză, dureri în regiunea apendiculară, sau chiar bolile infecțioase din mediul său ambiant. În caz de infecții intercurrente sau de abces format pe locul intervenției și al injecției (ceea ce se întîmplă mai des în asemenea cazuri), să nu suprimăm tratamentul cu steroizi, ci trebuie să administram cortizon (nu ACTH), pe lingă doze masive de antibiotice. Dacă totuși, datorită unui tratament hormonal de lungă durată, organismul e privat de apărarea ce o constituie secreția pronunțată de ACTH și hidrocortizon produsă sub efectul „stress“-urilor, atunci avem datoria ca în caz de infecție intercurrentă, operație, traumatism ș. a., să introducem pe cale artificială hormonul care deseori e salvator.

Cu cîțiva ani în urmă se credea că e o eroare să administrez cortizon în caz de infecție. Se arătase că steroizii împiedică reacția antigen-anticorp și producerea anticorpilor specifici. În ciuda acestui fapt, azi se recomandă administrarea de cortizon în numeroase boli infecțioase, relatîndu-se excelente rezultate. Ca să ieșim din labirintul contradicțiilor e nevoie să lămurim cîteva probleme fundamentale. Care sînt rezultatele pe care le putem aștepta administrînd cortizon în caz de infecție? Cortizonul micșorează permeabilitatea capilarelor și exudația proceselor inflamatorii, apoi frînează producerea de țesut conjunctiv și dezvoltarea fenomenelor alergice în legătură cu infecțiile. Așadar tratamentul cu steroizi suprimă sau atenuază simptomele infecției și reacția inflamatorie, dar nu acționează asupra agenților patogeni. Rezultă deci că administrarea cortizonului e justificată atunci cînd pericolul se datorește nu infecției, ci reacțiunii organismului față de infecție. Dar nici în aceste cazuri nu putem să administram întotdeauna cortizon, deoarece prin aceasta am lăsa ca infecția să se extindă fără a întîmpina nici un obstacol. În afară de indicație trebuie să existe și condițiile tratamentului cu steroizi, adică trebuie să cunoaștem agentul patogen și să dispunem de antibioticele cu care putem să suprimăm infecția. Aceste condiții sînt asigurate numai în institutele care dispun de laboratoare bacteriologice bine înzestrate.

Numeroase observații confirmă pericolul pe care îl prezintă infecțiile ce survin timpul tratamentului. În ultimul sfert de an, în clinica noastră am observat în 3 cazuri abcese care s-au produs pe locul injecțiilor intramusculare. Toate trei au survenit la bolnavi tratați persistent cu ACTH-cortizon: unul suferind de periarterită nodoasă, altul de sclerodermie, iar al treilea de dermatomiozită. Același pericol îl ilustrează și următoarele cazuri:

Bolnava G. I., în vîrstă de 29 de ani, se internează în clinică pentru a treia oară, din cauza unui astm bronșic. De fiecare dată tratamentul cu cortizon a fost eficient. Examenul radiologic al toracelui efectuat la internare a fost negativ. La a treia internare, în cea de a patra zi de tratament cu cortizon, apar frisonale și o infiltrație bronhopneumonică care în ciuda dozelor masive de antibiotice administrate se colicvează repede, dezvoltîndu-se abcese multiple.

Probabil, în același fel trebuie interpretat și cazul bolnavei M. M., în vîrstă de 25 de ani, căreia, ca tratament al pleureziei exsudative, i se administrează zilnic pe lingă 1 g de streptomycină, 20 U. I. de ACTH în infuzie. În cea de a zecea zi de tratament, se observă în regiunea subclaviculară dreaptă apariția unei caverne pe locul unui infiltrat mai vechi, ce părea inactiv. Înainte și în primele zece zile de tratament, la examenul radiologic al toracelui efectuat de patru ori, această cavernă nu s-a observat.

Din cele spuse rezultă deci în mod evident, că în cazul tratamentului cu ACTH-cortizon, infecțiile pot deveni periculoase în două feluri: 1. din cauza diminuării apărării *specifice* (immunobiologice) și a reacțiunii tisulare — diminuare ce apare în cursul tratamentului; 2. după suprimarea tratamentului îndelungat cu steroizi, atrofia hipofizei și a corticalei suprarenale, privează organismul de reacțiunea de apărare *nescpecifică*, ceea ce face ca acțiunile „stress”-urilor să prezinte uneori un pericol mortal.

Tratamentul îndelungat cu ACTH și cortizon poate să provoace hipercorticism pasajer o stare asemănătoare bolii lui Cushing. Nu e rară nici instalarea hipertoniiei și a retenției de apă — sau mai cu seamă la bolnavii în vîrstă suferind de cardio-scleroză sau de afecțiuni valvulare — dezvoltarea unei insuficiențe circulatorii. De asemenea pot surveni tulburări ale sistemului nervos central, îndeosebi dacă se administrează doze foarte mari. (În caz de lupus eritematos acut, *Rose* a dat zilnic 2.000 mg, iar *Dubois* 4.000!) Pot să mai survină apoi insomnia, accese depresive, stări euforice schimbătoare, contracții epileptiforme ca urmare a edemului sistemului nervos central. Un tratament îndelungat poate să cauzeze osteoporoză, glicozurie sau eventual hipertrichoză. Desigur, în asemenea cazuri asemănătoare bolii lui Cushing poate să survină ușor o hipocalemie, care dacă nu e identificată poate constitui un pericol mortal.

Suferind de miocardită reumatică, bolnavei D. B. în vîrstă de 32 de ani, fiica unui farmacist, i s-a administrat în total 450 mg ACTH și 500 mg cortizon. Iară a fi ținută sub observație spitalicească. E internată în clinică într-o stare de adinamie extrem de pronunțată. Am constatat un hirsutism pronunțat, hipertonie și o curbă EKG caracteristică hipotasiemiei, iar valorile de ser Ca au fost foarte ridicate (14,6 mg%). Administrînd potasiu, starea gravă a bolnavei s-a ameliorat spectaculos.

Cortizonul intensifică secreția acidului gastric. Probabil că aceasta este cauza faptului că tratamentul cu steroizi influențează defavorabil boala ulceroasă, putînd să cauzeze hemoragii, perforații. În cursul tratamentului cu cortizon aplicat într-un caz de cardită reumatică, am observat că se dezvoltă un ulcer duodenal. La scurt timp, după suprimarea tratamentului cu steroizi, ulcerul a dispărut.



Cele de mai sus explică într-o anumită măsură faptul că statisticele nord-americane arată, din anul 1949 încoace, o creștere îngrijorătoare a proporției mortalității bolnavilor suferinzi de artrită reumatoidă și astm bronșic. Este evident că situația aceasta se datorește aplicării pe scară largă a steroizilor, chiar dacă aceste cazuri nu figurează în rubrica „decesurilor cauzate de tratamentul cu cortizon” -- intrucit, așa cum spune Kern, „de obicei greșelile medicilor sînt îngropate în tăcere”. Probabil că tot aici trebuie să înșirăm o parte din decesele survenite în urma pneumoniei și a altor infecții. Prednisonul nu e cu nimic mai puțin periculos ca ACTH sau cortizonul, deoarece poliserusitele și hipertensiunea nu semnaleză medicului supradozarea.

Aceste considerente au făcut necesară revizuirea indicațiilor tratamentului cu steroizi. Ținînd seama, îndeosebi de cele stabilite de Kern, putem să grupăm indicațiile și contraindicațiile după cum urmează:

I. *Tratament de scurtă durată (mai puțin de 10 zile):*

a) *Reacțiuni alergice grave cauzate de alergeni cunoscuți și evitabili* (dermatite exfoliative de origine medicamentoasă, boala serului, trihinoză ș. a.).

b) *Boli acute ce pun în pericol viața bolnavului*, cauzate de agenți patogeni care pot fi combătuți cu antibiotice (sindromul Waterhouse-Friderichsen provocat de infecții meningococice, tuberculoză miliară, meningită tbc., febră tifoidă, pneumonii lobare grave, peritonite acute ș. a.). În aceste cazuri condițiile tratamentului cu steroizi sînt diagnosticul bacteriologic și determinarea în prealabil a sensibilității față de antibiotice.

c) *Agravarea unor boli cronice care pun în pericol viața bolnavului, dacă nu putem obține rezultate pe altă cale* (stare astmatică, pregătirea bronhografiiei, a bronhoscopiei și a operațiilor de polipi la bolnavii de astm ș. a.).

d) *Diferite boli care pe baza observațiilor reacționează bine la tratamentul cu steroizi* (febră reumatică acută, eritem exsudativ multiform, nefroză lipoidă, purpură trombopenică și de altă natură, paralizii consecutive vaccinului, șoc operator, pregătirea preoperatorie a extirpării suprarenanelor, colită ulceroasă, celiachie).

II. *Tratament îndelungat* a indicat numai în acele boli grave (cu pericol mortal) în care nu mai e posibil alt ajutor: panarteritele nodoase, lupus eritematos diseminat, dermatomiosite, sclerodermii, oftalmii simpatice, retinite însoțite de atrofie optică, pemfigus, cazuri grave de anemie hemolitică dobîndită, leucemii acute.

*Contraindicațiile tratamentului cu steroizi*: toate infecțiile acute dacă nu dispunem de antibiotice eficiente (de exemplu poliomielitele). Infecțiile cronice (de exemplu tbc., exceptînd tuberculoza meningeală și cea miliară, bruceleza ș. a.). Ulcerul peptic. Diverticulitele. Hipertonia gravă, insuficiența cardiacă. Osteoporozele. Diabetul grav. Psychozele.

*Contraindicațiile relative ale tratamentului cu steroizi*, vîrsta avansată, sarcina.

După cum vedem printre indicații nu figurează nici artrita reumatoidă și nici astmul bronșic, decît în condiții excepționale, cu toate că cei mai mulți consumatori de ACTH și cortizon se recrutează din rîndurile acestor bolnavi. Aceasta constituie într-o anumită măsură — și o problemă de etică medicală, deoarece în asemenea cazuri evident efectul e numai trecător. Prin urmare, tratamentul îndelungat cu steroizi se bazează pe principiul condamnatul potrivit căruia „trebuie să obții rezultate cu orice preț, fără să te mai gîndești la viitorul bolnavului”.

• *Sosit la redacție: la 21 iunie 1958.*