

15 Agosto

## Breve storia del Cortisone

Di Guglielmo Scala

I medici usano spesso cortisone. In particolare, gli Allergologi più spesso degli altri. Poco da fare, togli il cortisone all'allergologo, gli restano poche armi. Gli restano gli antistaminici, l'adrenalina e i suoi derivati e poco altro. Meno male che il cortisone c'è! Eppure pochi farmaci sono circondati da tanta diffidenza, se non da vera e propria paura, quanto lo è il cortisone. Nell'immaginazione popolare il cortisone fa male. Fa crescere i peli, fa ingrassare. La domanda che ci si sente porre ogni giorno è Dottore, ma è cortisone? Insomma, ognuno di noi lo sa bene, le prescrizioni di prodotti a base di cortisonici devono spesso essere contrattate con i pazienti e loro famiglie. Qualche volta l'opposizione al cortisone raggiunge punte fobiche e allora si chiama appunto corticofobia. Non si tratta di un problema da poco. La corticofobia è motivo di terapie abbandonate, di terapie cambiate, di cure fatte male. Tra colleghi se ne parla spesso. Come fai tu a convincerli? E tu cosa gli dici? Quello che posso dire io è che quando chiedono a me, di solito dico che il cortisone fa bene se usato con giudizio, e aggiungo che chi l'ha scoperto non è stato portato in galera, al contrario è stato premiato col premio Nobel. Chi ha scoperto il cortisone è un benefattore, non un criminale. C'è chi sorride, chi alza le spalle. Qualche volta, assai di rado in verità, qualcuno mi ha chiesto di raccontare com'era andata. Allora ho pensato che forse vale la pena di ricordarcelo tutti com'è andata, com'è stato scoperto questo cortisone. Chissà che non possa essere d'aiuto. Se così sarà, sarà stato un bene. Se no, fa niente, sarà stato giusto comunque ricordare e celebrare i geniali colleghi cui dobbiamo tanto.

La storia può iniziare negli USA negli anni '30. L'artrite reumatoide teneva nella dolorosa inabilità migliaia di pazienti e le terapie disponibili erano insoddisfacenti. L'etiologia dell'artrite reumatoide non era conosciuta. Le ipotesi erano molteplici e assai diverse tra loro. L'ipotesi maggiormente accreditata era quella infettiva, presumibilmente infezioni a *foci* multipli. Altra ipotesi popolare era il difetto di vitamina D (1,2) e in quel caso i pazienti, oltre che riempiti di sulfamidici, erano trattati con dosi massicce di vitamina D (vi ricorda niente?). Ci si era accorti tuttavia che in alcune condizioni il dolore articolare diminuiva e gli artritici potevano trovare un po' di requie alla loro sofferenza. Queste condizioni erano la gravidanza e l'ittero. Scriverà qualche anno dopo il dottor Philip S. Hench: *When patients with rheumatoid (atrophic, chronic infectious) arthritis or with primary fibrositis become definitely jaundiced a notable event usually occurs: their rheumatic symptoms are rapidly, markedly, and generally completely alleviated for some weeks or months.* (2) Insomma durante la fase di ittero intenso la tumefazione articolare si riduceva, il dolore si attenuava, e questo era verificato in una percentuale tra il 63 e il 100% dei pazienti osservati. Gli itteri lievi avevano un effetto trascurabile.

L'effetto era evidente per livelli di bilirubina superiore a 8 mg/dl (2). Hench è internista nella Mayo Clinic, nel Minnesota. Ha l'animo del ricercatore e non si limita a registrare il fenomeno, prova a riprodurlo. Seleziona un gruppo di artritici di alta severità e trasfonde in essi sangue di pazienti itterici. Il livello di bilirubina sierica dei donatori non doveva essere inferiore a 20 mg/dl. Per convincere i

pazienti itterici a partecipare come “donatori volontari” Hench promette loro 2 litri di sangue “sano” in cambio di ogni litro di sangue “itterico”. Zero comitati etici, zero consensi informati, nessun gruppo placebo... Altri tempi. Il risultato è eccellente. Hench ne deduce che nella bile degli itterici ci deve essere una sostanza (*Sostanza X*) con eccezionali capacità antireattive sulle articolazioni infiammate (3). Nell’esaminare i risultati (un’analisi *post-hoc* diremmo oggi) coglie un risultato inaspettato, di minore interesse, eppure curioso: *The patient was promptly relieved not only of his chronic rheumatic symptoms, but also of symptoms of severe hay fever* (4). Insomma, tra i pazienti con artrite ce n’erano alcuni con la febbre da fieno e questi ultimi erano molto migliorati anche per i sintomi nasali. In quei giorni Philip Hench ritrova un vecchio amico, **Edward C. Kendall**, erano stati al college insieme. Se Philip è un clinico Edward è uomo di laboratorio, un biochimico. Laureato *alla Columbia University, New Jersey*, dopo un periodo trascorso come impiegato della Parke-Davis, si era trasferito in Minnesota come Director of the Division of Biochemistry and Professor of Physiological Chemistry in the Graduate School of the Mayo Foundation, Rochester, dove appunto incontra Hench.

Kendall è già noto per l’identificazione degli ormoni tiroidei e sta studiando gli effetti farmacologici della midollare del surrene. Ma, d’accordo con Hench, l’attenzione si sposta dalla midollare alla corteccia. Il motivo di questa scelta ci porta in Europa. Nel ‘39 la Germania nazista era in una fase di fortissima espansione militare, stava iniziando la catastrofe della II Guerra Mondiale. I piloti della Luftwaffe erano sottoposti a turni massacranti e il livello di concentrazione che dovevano mantenere erano altissimo. La Germania importava tonnellate di corteccia surrenale bovina dall’Argentina. La corteccia era destinata alla produzione di un estratto che, somministrato ai piloti ne migliorava le prestazioni. Anche gli estratti di midollare avevano un effetto notevole ma erano gravati da reazioni collaterali difficilmente controllabili. Kendall inizia a studiare la corteccia surrenale. Se la procura scambiandola con la midollare, di cui aveva un buon approvvigionamento.

Dal corticosurrene estrae 5 sostanze. Gli esperimenti di Kendall e Hench trovano che la quinta di queste sostanze, chiamata “**sostanza E**” è dotata di un forte e riproducibile effetto antiinfiammatorio (5). Il successo è clamoroso. L’estratto di corteccia surrenale è in grado di annullare i sintomi della artrite. La foto dell’ “artritico in bicicletta” fa il giro del mondo. La sostanza E prenderà in seguito il nome generico di Cortisone.

Nel frattempo **Tadeus Reichstein** lavora a Basilea. Nato in Polonia, formatosi a Jena, laureato a Zurigo, da poco è diventato Chair di Organic Chemistry. Era diventato famoso con la sintesi dell’acido ascorbico, vitamina C attraverso una procedura che aveva poi preso il suo nome, la metodica Reichstein. Collabora con Hench e Kendall, lavora sui prodotti dei loro esperimenti e riesce, nei laboratori Merck, a sintetizzare il cortisolo. Il Cortisone è diventato un farmaco.

Nel 1950 Philip S. Hench, Edward C. Kendall e Tadeus Reichstein vengono insigniti del premio Nobel per la medicina per la scoperta e l’applicazione clinica degli ormoni steroidei (7).

Noi dobbiamo molto a questi uomini geniali e coraggiosi. Noi che, immeritevoli eredi, oggi possiamo scrivere il nome di un cortisonico sul nostro foglio, e che saremo ringraziati per i miglioramenti dei nostri pazienti, come fosse stato merito nostro, noi dobbiamo loro qualcosa. Non dimenticarli e pur in

un mondo così profondamente cambiato ricordare che i valori assoluti dell'intelletto umano sono lì, non sono diversi. Non suggerisco a nessuno di farsi dei miti, è una pratica non esente da rischi, ma bisogna ammettere che Philip Hench, Edward Kendall e Tadeus Reichstag erano persone assai in gamba.



**Edward Calvin  
Kendall  
(1886 - 1972)**



**Tadeus Reichstein  
(1897 - 1996)**



**Philip Showalter  
Hench  
(1896 - 1965)**

- Hench PS. Effects of Spontaneous Jaundice on Rheumatoid (Atrophic) Arthritis. Attempts to reproduce the phenomenon. Br Med J. 1938;2(4050):328.
- Hench PS. Effect of Jaundice on Rheumatoid Arthritis. Br Med J. 1938 Aug 20;2(4050):394-8.
- Hench PS. JAMA,1937;109:1481-1484; (trasfusioni da itterici)
- Hench PS. Recent Researches On Arthritis And Rheumatism In The United States. Ann Rheum Dis. 1939;1(2):109-33.
- Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. 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. Ann Rheum Dis. 1949 Jun;8(2):97-104.
- Reichstein T, Reich H.,The chemistry of the steroids., Annu Rev Bio. 1946De Herder WW.
- Heroes in endocrinology: Nobel Prizes. Endocr Connect. 2014 September 1; 3(3): R94–R104.