

LA FUNZIONE SURRENALICA NEI PAZIENTI CON MALATTIE “CRITICHE”

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Le malattie “critiche” sono importante fonte di stress acuto per l’organismo e si accompagnano a un aumento dei livelli di cortisolo di entità proporzionale alla gravità della patologia. Questo fenomeno è attribuito all’attivazione dell’asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), essenziale per l’adattamento alla malattia e allo stress e per il mantenimento dell’omeostasi corporea.

Il quadro clinico in corso di malattie “critiche” può essere vario: molti pazienti hanno ipotensione e ricevono farmaci inotropi o vasopressina, altri sviluppano una sepsi, mentre molti presentano una sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS). Tuttavia la risposta surrenalica a stress di tale entità può non essere sufficiente a garantire una buona prognosi. In una percentuale crescente di **pazienti con patologie “critiche”**, ricoverati presso le unità di terapia intensiva, si osserva infatti una **insufficienza surrenalica relativa**, dovuta probabilmente a danni strutturali (come una disfunzione endoteliale in un surrene riccamente vascolarizzato) imputabili a fenomeni emorragici, o a necrosi a livello di surrene, ipofisi o ipotalamo, condizioni che nella maggior parte dei casi sono **reversibili dopo risoluzione della fase critica**.

Nonostante siano **arbitrari e controversi i criteri diagnostici** per determinare quali pazienti abbiano una risposta surrenalica adeguata allo stress grave e quali invece presentino una risposta inadeguata, molti studi suggeriscono come la terapia corticosteroidica migliori la sopravvivenza in alcuni pazienti con insufficienza surrenalica. Sebbene quindi lo stress attivi generalmente l’asse HPA, è stata in realtà descritta da diversi autori una dissociazione tra i valori di ACTH e di cortisolo, caratterizzata da valori soppressi di ACTH con livelli di cortisolemia elevati. Non è chiara la causa di questa dissociazione, ma alcuni dati suggeriscono che in questo fenomeno possa essere implicata una risposta infiammatoria sistemica, mediata dall’elevazione di varie citochine, incluse IL-6 e TNF- α .

Un recente studio di Boonen et al ha cercato di chiarire quali siano i meccanismi alla base della disfunzione surrenalica in corso di malattia “critica”, ipotizzando che i livelli ridotti di ACTH siano da attribuire alla presenza di una ridotta eliminazione del cortisolo, più che ad un aumento della sua produzione, tenendo conto del fatto che il metabolismo del cortisolo avviene prevalentemente a livello epatico e a livello renale. I risultati dello studio mostrano come nei pazienti affetti da malattie “critiche” vi siano, rispetto ai controlli (soggetti normali paragonabili per età, sesso e BMI):

- una produzione di cortisolo maggiore dell’83% (P = 0.02);
- valori di cortisolo libero circolante più alti e valori di ACTH più bassi (P < 0.001 per entrambi i confronti);
- valori plasmatici di cortisolo aumentati di 3.5 volte (P < 0.001);
- una clearance del cortisolo ridotta di più del 50% per riduzione di attività enzimatica.

Queste alterazioni, riscontrate tanto nei pazienti sopravvissuti quanto in quelli non sopravvissuti alla malattia critica, sono indipendenti dalla durata e gravità della patologia e dall’assunzione dei farmaci impiegati. **L’inadeguato metabolismo del cortisolo è associato ad una ridotta inattivazione enzimatica a livello renale ed epatico**. Anche i valori di TNF- α e IL-6 si sono confermati significativamente più alti nei pazienti rispetto ai controlli, proporzionalmente alla quota di cortisolo prodotta. In linea con questo dato, i valori di cortisolemia sono risultati maggiori nei pazienti con SIRS rispetto ai pazienti senza SIRS e ai controlli.

È importante segnalare che la riduzione della clearance del cortisolo è risultata correlata ad insufficiente risposta del cortisolo allo stimolo con ACTH, mentre la produzione di cortisolo nei pazienti iposurrenalici (coloro che presentavano risposta del cortisolo al test di stimolo con ACTH 250 μ g < 21 μ g/dL) è risultata sovrapponibile a quella dei controlli sani ed elevata nei pazienti non iposurrenalici. Inoltre, la ridotta clearance del cortisolo dopo somministrazione di idrocortisone e la ridotta attività della 5 α -reduttasi sono risultati associati ad una prognosi peggiore.

In conclusione, gli autori hanno dimostrato come durante la malattia “critica” una ridotta eliminazione del cortisolo, conseguente ad inadeguata attività degli enzimi deputati al suo metabolismo, contribuisca all’aumento dei livelli di cortisolemia e alla riduzione dell’ACTH, fornendo un importante tassello per la comprensione delle alterazioni riscontrate nei pazienti sottoposti a cure intensive. Gli autori suggeriscono inoltre come **in questi pazienti una ridotta risposta del cortisolo allo stimolo con ACTH non necessariamente rappresenti un’insufficienza surrenalica, dal momento che la cortisolemia si mantiene elevata grazie alla riduzione della clearance e come la somministrazione di alte dosi di idrocortisone nei pazienti con insufficienza surrenalica relativa possa risultare addirittura dannosa.** Le implicazioni diagnostiche e terapeutiche rimangono da definire.

BIBLIOGRAFIA

1. Gomez-Sanchez CE. Adrenal dysfunction in critically ill patients. N Engl J Med [2013, 368: 1547-8](#).
2. Boonen E, Vervenne H, Meersseman P, et al. Reduced cortisol metabolism during critical illness. N Engl J Med [2013, 368: 1477-88](#).
3. Marik PE, Pastores SM, Annane D, et al; American College of Critical Care Medicine. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. Crit Care Med [2008, 36: 1937-49](#).