



Roma, 8-11 novembre 2018

17° Congresso Nazionale AME



ITALIAN CHAPTER



Joint Meeting with AAACE Italian Chapter
Update in Endocrinologia Clinica

Iposurrenalismo primitivo e secondario:

Gestione degli eventi acuti



Dott. Nicola Argese
UOC Medicina Interna
Ospedale SS Annunziata,
Taranto



Roma, 8-11 novembre 2018

Conflitti di interesse



ITALIAN CHAPTER



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni non ho avuto rapporti diretti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



1855, Thomas Addison:

prima descrizione dell'insufficienza surrenalica cronica

Quasi tutti i pazienti morivano nell'arco di circa 5 anni

1949, Hench, Kendall, Reichstein:

scoperta del cortisone

Aspettative di vita migliorano in maniera considerevole

Adrenal Crisis: Still a Deadly Event in the 21st Century



CrossMark

Troy H.K. Puar, MBBS, MRCP (UK),^{a,b} Nike M.M.L. Stikkelbroeck, MD, PhD,^a Lisanne C.C.J. Smans, MD, PhD,^c
Pierre M.J. Zelissen, MD, PhD,^c Ad. R.M.M. Hermus, MD, PhD^a

The American Journal of Medicine (2016) 129, 339.e1-339.e9



Roma, 8-11 novembre 2018

Crisi addisoniana



ITALIAN CHAPTER



Incidenza

6-10 casi/100 pazienti

Mortalità 0.5/100 pazienti

White K, Arlt W. Adrenal crisis in treated Addison's disease: a predictable but under-managed event. Eur J Endocrinol. 2010

Bias negli studi

- Pazienti già adeguatamente istruiti su gestione delle crisi
- Uso di differenti definizioni di crisi



Roma, 8-11 novembre 2018

Diagnosi



ITALIAN CHAPTER





Definizione



Bornstein [23]

A medical emergency with hypotension, marked acute abdominal symptoms, and marked laboratory abnormalities, requiring immediate treatment

Allolio [7, 10]

Definition: (A): Major impairment of general health with at least two of the following signs/symptoms: hypotension (sBP < 100 mmHg), nausea/vomiting, severe fatigue, fever, somnolence, hyponatraemia (<132 mmol/l) or hyperkalaemia, hypoglycaemia. (B): Parenteral glucocorticoid (hydrocortisone) administration followed by clinical improvement

Puar [24]

An acute deterioration in a patient with adrenal insufficiency

Smans [13]

An acute impairment of general health requiring hospital admission and administration of intravenous saline and glucocorticoids in patients with AI

Rushworth, Torpy and Falhammar

An acute deterioration in health that is associated with absolute (systolic BP < 100 mmHg) or relative (systolic BP < 20 mmHg lower than the patients usual BP) hypotension, the features of which resolve following parenteral glucocorticoid administration (demonstrated by a marked resolution of hypotension within 1 h and improvement of clinical symptoms over 2 h)



Roma, 8-11 novembre 2018

Ritardo nella diagnosi



ITALIAN CHAPTER



Segni e sintomi aspecifici e insidiosi

spesso scambiati per gastroenterite



Trattamento ritardato → shock refrattario a fluidi e inotropi



Roma, 8-11 novembre 2018

Sintomi



ITALIAN CHAPTER



- Astenia, ipotensione
- Dolori addominali con nausea, vomito, diarrea
- Turbe neuropsichiche (irritabilità, ansia, apatia)





Roma, 8-11 novembre 2018

Ipotensione



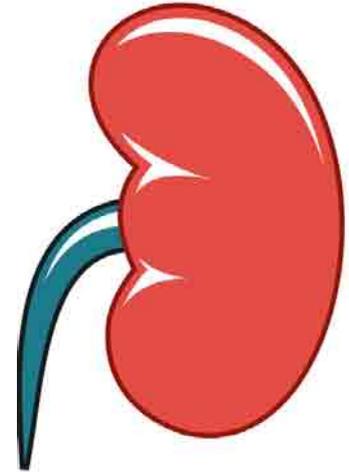
ITALIAN CHAPTER



Rene: ↓ Na ↑ K ↑ Ca ↓ Ph

↓ ADH: perdita di acqua libera

↓ adrenalina: cortisolo catalizza la conversione intramidollare della noradrenalina in adrenalina
(enzima eniletanolamina N-metiltransferasi)



↓ volume intravascolare, gittata cardiaca e perfusione renale



Roma, 8-11 novembre 2018

Ipoglicemia



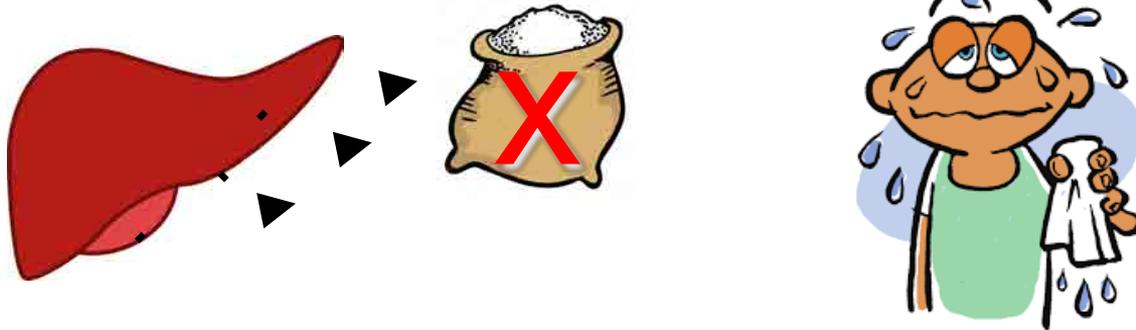
ITALIAN CHAPTER



↓ gluconeogenesi e glicogenosintesi epatica

↑ insulino-sensibilità

Deficit funzione neuromuscolare





Roma, 8-11 novembre 2018

Laboratorio



ITALIAN CHAPTER



Sodiemia	< 135 mEq/L
Potassiemia	> 5 mEq/L
Na:K	< 30:1
Calcemia	> 10 mg/dl
Glicemia a digiuno	< 50 mg/dL
Bicarbonato	< 15-20 mEq/L
Azotemia	> 20 mg/dL
Ematocrito	Elevato

Conta leucocitaria	Bassa
Linfociti	Linfocitosi relativa
Eosinofili	Aumentati





Roma, 8-11 novembre 2018

Laboratorio



ITALIAN CHAPTER



Cortisolo

> 20 mcg/dl



Esclusa

< 5 mcg/dl (*mattina in corso di stress*)



Probabile

ACTH

↑ ↑ insufficienza surrenalica primitiva

↓ insufficienza surrenalica secondaria / terziaria



Roma, 8-11 novembre 2018

Laboratorio



ITALIAN CHAPTER

ACTH test **250 mcg** (im o ev)

Tempi 0' e 30'

Cortisolo > 500 – 550 nmol/l (18-20 mcg/dl)

Costo 9.90 €





Roma, 8-11 novembre 2018

Fattori di rischio



ITALIAN CHAPTER



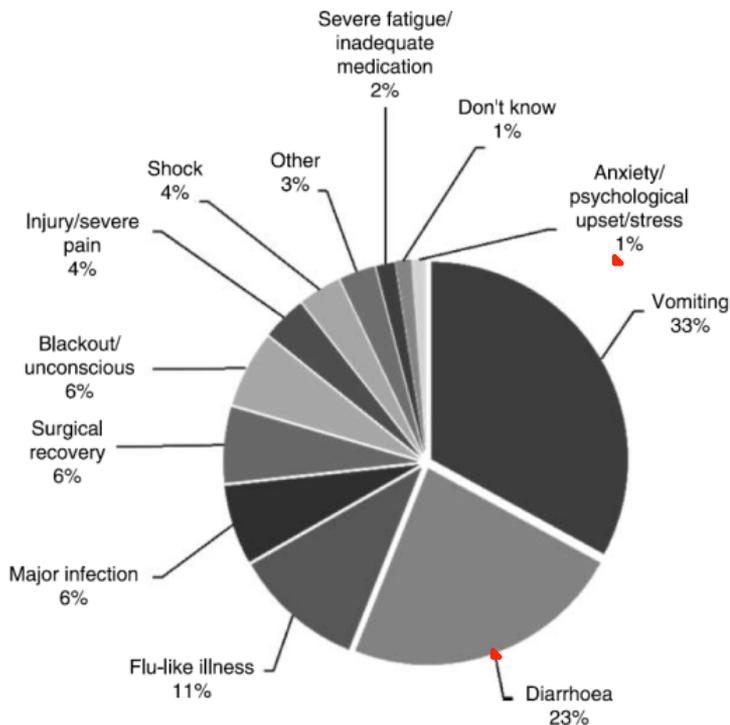


ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

~ 90% dei casi è individuabile una causa

J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(2):407-416.



Gastrointestinal illness
Other infections
Peri-surgical
Physical stress/pain
Psychological stress
Inadequate medication
Accident
Unknown
Others

	White & Arlt, 2010 ¹⁷	Hahner et al, 2010 ¹⁶	Hahner et al, 2015 ¹⁸
Gastrointestinal illness	56%	29%	23%
Other infections	17%	22%	25%
Peri-surgical	6%	10%	16%
Physical stress/pain	8%	7%	9%
Psychological stress	1%	3%	16%
Inadequate medication	2%	12%	14%
Accident	NA	3%	3%
Unknown	1%	9%	10%
Others	9%	5%	9%
Blackout/unconscious		Severe migraine	Alcohol intoxication
			Dehydration/diuretics
			Chemotherapy
Dehydration from hot	Long-distance flight	Wasp sting	
	Incident atrial fibrillation	Medication-induced diarrhea	
	Hot weather	Pregnancy	
	Grand mal epilepsy		



- ✓ 50% dei casi **primo segno di presentazione** della malattia
A volte tuttavia il primo episodio può risultare fatale
- ✓ **A.I. primitiva**: ↑ rischio disidratazione/ipovolemia
(assenza sia di cortisolo che aldosterone)
- ✓ Se crisi surrenalica → 2x di averne un'altra



Comuni cause di Insufficienza Surrenalica

Insufficienza surrenalica Primitiva

surrenaliti autoimmuni, infezioni (tubercolosi, infezioni fungine sistemiche, aids), metastasi, linfomi, SAG, adrenomielloneuropatia, adrenoleucodistrofia, emorragie surrenaliche bilaterali, surrenectomia bilaterale

Insufficienza surrenalica Secondaria

Tumori ipofisari/metastasi/altri tumori, chirurgia ipofisaria, irradiazioni, ipofisite linfocitaria, apoplessia, malattie infiltrative, S. della sella vuota



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



Farmaci

Anti-coagulanti (eparina, warfarin), TKK inibitori

Emorragia

Aminoglutetimide

Inibitore del CYP19A1

Tiroxina

↑ metabolismo periferico dei GC

**Ketoconazolo, Fluconazolo, Etomidate,
Itraconazolo, Ritonavir**

Inibizione CYP3A

Fenobarbital

Induzione enzimatica del citocromo P450

Fenitoina, Rifampicina

Glucocorticoidi, Megesterololo, MAP

Soppressione di CRH e sintesi dei corticosteroidi

Mifepristone

↑ resistenza periferica ai GC

Anti-psicotici (clorpromazina, imipramina)



Check list



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Risk groups	Congenital abnormalities	Endocrine autoimmune disorders	Trauma	Chronic inflammatory disorders	Infectious diseases	Coagulation disorders	Liver disease	Tumors	Tissue infiltration	Mental disorders, addictions
Clinical signs and patient history	Short stature Disorders of sexual differentiation Hirsutism Obesity in congenital adrenal and pituitary disorders	Hashimoto's disease Diabetes mellitus type I Pernicious anemia Vitiligo in autoimmune polyglandular syndromes	Head trauma Bleeding Burns Pregnancy Surgical trauma Sports	Rheumatoid arthritis Asthma Crohn's disease Allergies	HIV-1–cytomegalovirus infection Tuberculosis Candidiasis Histoplasmosis	Waterhouse–Friderichsen syndrome in sepsis Thrombocytopenia Drug-related adrenal hemorrhage (e.g., with heparin) Antiphospholipid syndrome causing adrenal hemorrhage	Hepatitis Liver failure Liver transplantation with low lipoproteins and adrenal exhaustion syndrome	Pituitary and adrenal tumors Metastases (bilateral lymphoma, renal cancer) History of hypophysectomy History of bilateral adrenalectomy or removal of incidentaloma History of irradiation	Adrenal Amyloidosis Hemochromatosis Sarcoidosis Pituitary Histiocytosis Wegener's granulomatosis Sarcoidosis	Anxiety disorders Atypical depression Anti-depressants Alcohol



Check list



Roma, 8-11 novembre 2018

ITALIAN CHAPTER

Additional considerations	Be aware of late onset of adrenal insufficiency	Be aware of thyroid hormone triggering adrenal crisis	Check for steroid use in elite athletes Consider pituitary apoplexy (Sheehan's syndrome) in pregnancy Check for use of perioperative etomidate	Check for intranasal, intraarticular, and topical use of steroids and novel selective glucocorticoid-receptor agonists	Check for antifungal therapies or rifampin or steroids	Be aware of non-meningococcal infections causing Waterhouse-Friderichsen syndrome	Consider masking by immunosuppressive steroid therapy	Check for craniospinal irradiation in leukemia and other brain tumors Consider palliation of breast and endometrial cancer with megestrol acetate or use of other steroid in tumor therapy	Consider additional suppression by steroid therapy	Be aware of HPA-axis dysregulation Rule out Addison's disease in patients with anorexia nervosa

Consider nonspecific symptoms: fatigue, hypotension, malaise, vomiting, abdominal pain, fever of unknown origin, failure to thrive, hemodynamic complications in patients in critical condition (fluid resistance in shock, poor response to vasopressors)

Suspect impaired HPA-axis; initiate diagnostic workup and hydrocortisone treatment



Roma, 8-11 novembre 2018

Terapia



ITALIAN CHAPTER





Insufficienza surrenalica nota e sintomi tipici



Iniziare immediatamente il trattamento senza ritardi

Pazienti senza diagnosi



Non ritardare il trattamento in attesa degli esami di laboratorio
(*ACTH test, cortisolo, ACTH, renina*)

Se possibile eseguirli prima della somministrazione dell'idrocortisone



Roma, 8-11 novembre 2018

Liquidi ed elettroliti



ITALIAN CHAPTER

Prima ora

Soluzione fisiologica 0.9% 1000 ml (12-15 ml/kg)

Poi, fino a 24-48 ore

Soluzione fisiologica 0.9% in base a clinica ed elettroliti

Non usare soluzioni ipotoniche (rischio diluizione Na)

Frequente ipokaliemia una volta corretta ipovolemia



Husebye ES, Allolio B, Arlt W, et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. J Intern Med. 2014;275(2):104-115



Roma, 8-11 novembre 2018

Attenzione



ITALIAN CHAPTER



Reintegro Glucocorticoidi (effetto acquaretico e soppressione di ADH)

+

Reintegro di Na



Possibile rapida correzione
dell'iponatriemia

Mielinolisi pontina



correggere il sodio < 10 mEq/l nelle prime 24 ore



Ipoglicemia



Roma, 8-11 novembre 2018

Sol. glucosata al 33%, 50 ml e.v. (= 15 g di glucosio)

Sol. glucosata al 20%, 80 ml

Infondere rapidamente (1-3 minuti) fino alla ripresa della **coscienza o comunque fino a > 70 mg/dl,**

quindi iniziare **sol. glucosata 5-10% a 80-100 ml/h**

Nota: Sol. Glucosata 5% 500 cc = 25 g di glucosio

In età pediatrica è consigliata una dose di 0.5-500 mg/kg

Glucagone 0.5 mg/ml in. o s.c. (0.025 – 0.1 mg/kg nei bambini)

Può causare vomito e risultare scarsamente efficace in caso di digiuno prolungato,

ipoglicemia alcolica, epatopatie, diabete, e in tutte le condizioni di scarsa riserva epatica di glicogeno

Sconsigliato se si sospetta crisi surrenalica!!



Roma, 8-11 novembre 2018

Idrocortisone im/ev



ITALIAN CHAPTER



A casa, prima di arrivare in ospedale:

Idrocortisone 100 mg 1 fl im

Ospedale

Idrocortisone ev o im: 100 mg in bolo seguito da 200 mg/die (50 mg ogni 6 ore o infusione continua) fino alla totale ripresa

Idrocortisone > 50 mg die

Sufficiente azione anche mineralcorticoide:

Non necessarie dosi addizionali di mineralcorticoidi





Se peggioramento delle condizioni cliniche generali



- ✓ Terapia antibiotica empirica
- ✓ Eparina a basso peso molecolare
- ✓ Unità di terapia intensiva

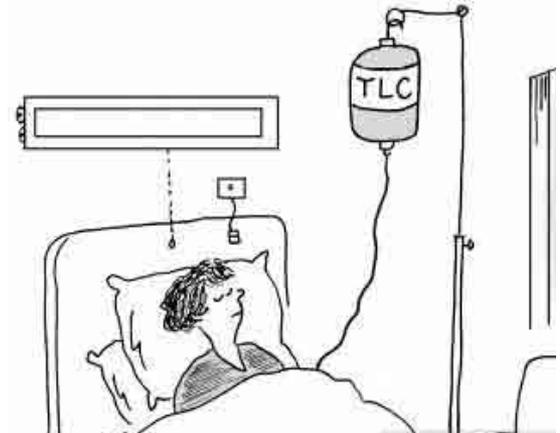
Husebye ES, Allolio B, Arlt W, et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. J Intern Med. 2014;275(2):104-115



Continuare GC fino ad ACTH test di conferma

ACTH test → prima possibile

- Somministrazione protratta di GC comporta essa stessa soppressione dell'asse





Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



Prevenzione





■ **Stress** → adeguamento dose sostitutiva di GC

Stress Chirurgici

Dose necessaria tuttora dibattuta



Adulto normale

Intervento di chirurgia minore (< 1 ora): ↑ 10 - 50 mg/die

Intervento di chirurgia maggiore: ↑ 75-200 mg/die

In entrambi i casi dopo 48/72 ore il cortisolo ritorna nei valori alti della norma



Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *J Intern Med.* 2014;275(2):104-115



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

■ Major surgery with long recovery time (eg, open heart surgery, procedures requiring stay in intensive care)	100 mg IM or 50-100 mg IV HC just before anesthesia	Continuous IV infusion 200 mg/24 h, or 100 mg ^c IM or IV every 6 h until able to eat and drink Then double oral dose for 48+ h, then taper to normal dose
■ Major surgery with rapid recovery (eg, joint replacement)	100 mg IM or 50-100 mg IV HC just before anesthesia	Continuous IV infusion 200 mg/24 h, or 100 mg IM or IV every 6 h for 24-48 h Then double oral dose for 24-48 h, then taper to normal dose
■ Labor and vaginal birth	100mg IM HC at onset of active labor	Double oral dose for 24-48 h after delivery, then ^c taper to normal dose
■ Minor surgery and major dental surgery (eg, hernia repairs, dental extraction under general anesthesia)	100 mg IM HC just before anesthesia	Double oral dose for 24 h, then return to normal dose
■ Invasive bowel procedures requiring laxatives (eg, colonoscopy)	Admission overnight with 100 mg IM HC and IV fluids during purgative preparation 100 mg IM HC at commencement	Double oral dose for 24 h, then return to normal dose
■ Other invasive procedures (eg, gastroscopy)	100 mg IM HC just before start of procedure	Double oral dose for 24 h, then return to normal dose
■ Dental surgery (eg, root canal work under local anesthesia)	Double dose (up to 20 mg HC) 1 h before surgery, or 50-100 mg IM HC just before anesthesia	Double oral dose for 24 h, then return to normal dose.
■ Minor procedure (eg, dental filling replacement, skin biopsy)	Usually not required	Extra dose if hypoadrenal symptoms occur afterwards



Variabilità interindividuale e stress atteso

Interventi chirurgici senza complicanze:

riportare dosaggio sostitutivo ai valori iniziali entro 3 giorni

GC in eccesso possono predisporre a iperglicemia, infezioni e ritardo nella cicatrizzazione

Rischio psicosi acute con idrocortisone per via ev protratto oltre il 4° giorno



Roma, 8-11 novembre 2018

Stress medici



- ✓ Raccomandazioni molto più variabili
- ✓ Decorso clinico più variabile



Gastroenteriti (*frequenti cause precipitanti o di presentazione delle crisi surrenaliche*)

Aumento della dose orale di GC spesso non evita la crisi

Necessaria integrazione con via parenterale



Roma, 8-11 novembre 2018

Stress medici



ITALIAN CHAPTER



Febbre > 37.5°/ infezione che richiede antibiotico:
raddoppiare la dose sostitutiva fino al ristabilimento

Nausea severa, stress fisico:
assumere subito idrocortisone 20 mg 1 cp

Vomito:
assumere idrocortisone 100 mg im e contattare immediatamente il proprio medico curante

Husebye ES, Allolio B, Arlt W, et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. J Intern Med. 2014;275(2):104-115



Roma, 8-11 novembre 2018

Educazione



ITALIAN CHAPTER



Paziente, membri della famiglia/amici devono essere pronti ad effettuare una iniezione di cortisonico nelle seguenti occasioni:

- episodio di nausea e vomito se terapia orale non può essere mantenuta
- segni e sintomi di iposurrenalismo rapidamente ingravescenti
- trauma maggiore con importante perdita di sangue e fratture
- se persona affetta viene trovata incosciente



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



Promuovere incontri tra infermieri/personale sanitario e di gruppi di pazienti e familiari/amici per migliorare la capacità di gestire i momenti di malattia acuta

Hahner S, Spinnler C, Fassnacht M, et al. High incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency: a prospective study. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(2):407-416.

18% dei pazienti sbaglia a correggere le dosi di terapia sostitutiva nonostante precedente educazione a riguardo

Kluger N, Matikainen N, Sintonen H, et al. Impaired health-related quality of life in Addison's disease—impact of replacement therapy, comorbidities and socio-economic factors. Clin Endocrinol. 2014;81(4):511-518.



Tutti i pazienti devono avere a casa idrocortisone im

anche se...

riluttanza dei pazienti nel passare da una somministrazione orale ad una im

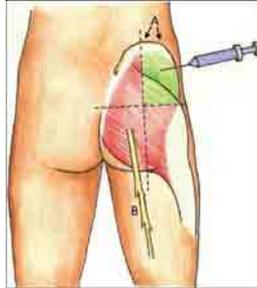
non tutti sono in grado di eseguire auto-somministrazione
(alterazioni del sensorio o incapacità tecnica/pratica)



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Sito Dorso Gluteo



M. Deltoide



M. Retto Femorale

M. Vasto Laterale





Roma, 8-11 novembre 2018

Subcutaneous hydrocortisone administration for emergency use in adrenal insufficiency

European Journal of Endocrinology (2013) 169 147–154

Stefanie Hahner*, Stephanie Burger-Stritt* and Bruno Allolio



ITALIAN CHAPTER



Penne per autosomministrazione di idrocortisone

Più facili da usare



Idrocortisone sc raggiunge gli stessi livelli ematici di quello im in 11 minuti.

Assorbimento può essere ridotto in caso di shock
Variabilità in base al BMI

Se tuttavia i pazienti sono in grado di somministrarlo in tempi rapidi, i benefici possono essere maggiori



Roma, 8-11 novembre 2018

In viaggio



- ✓ Portare **adeguate quantità di farmaco** con sè (*incluso a bordo dell'aereo*) in caso di ritardo/smarrimento dei bagagli
- ✓ Idrocortisone iniettabile: **temperatura tra 0 e 25°** (*a bordo dell'aereo senza ghiaccio*)
- ✓ **Informare** la linea aerea o i medici presenti
- ✓ Identificare prima di partire **numeri di emergenza** e ospedali dove andare
- ✓ **Vaccinazioni** appropriate dovrebbero essere eseguite e appropriate **precauzioni** per le gastroenteriti dovrebbero essere messe in atto



Roma, 8-11 novembre 2018

da non dimenticare ...



- ✓ La nuova **carta di emergenza europea** provvede a fornire informazioni sia in inglese che in 8 lingue differenti
- ✓ Indossare sempre il **braccialetto** di allerta medica o la **card** di emergenza
- ✓ La somministrazione di **GC ad elevate dosi** per un breve periodo di tempo è generalmente **sicura**
- ✓ Le conseguenze di una **mancata somministrazione** possono essere **disastrose**



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

Importanti informazioni mediche



Questo paziente ha bisogno quotidianamente della terapia ormonale sostitutiva con cortisolo.

Nel caso di una grave malattia, vomito o diarrea, deve essere **immediatamente** somministrato idrocortisone 100 mg ev/im e un'infusione salina ev.

Nome

Numero AVS / Data di nascita

European Society of Endocrinology





Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



AIPAd Associazione Italiana Pazienti Addison

<http://morbodiaddison.org/>

[Chi siamo](#) [Contatti](#) [Blog](#) [FORUM](#)

In queste pagine troverete informazioni sulla patologia del morbo di Addison e sulla nostra associazione di pazienti.



Dutch Adrenal Society. What is an Addison crisis?

<https://www.youtube.com/user/adrenalchannel>

Gruppo olandese di supporto ha creato una serie di video on line per tutte le età dai 4 anni in su



Roma, 8-11 novembre 2018

ITALIAN CHAPTER



Grazie per l'attenzione

