

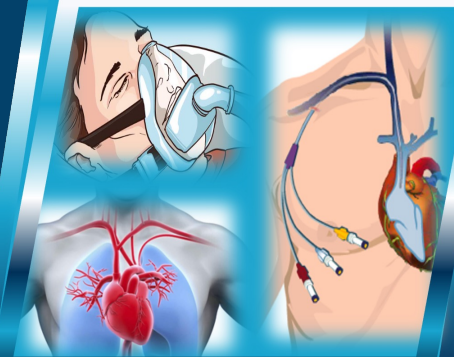
**Dr. Mario Monachesi**  
**ASL 2 Savonese**

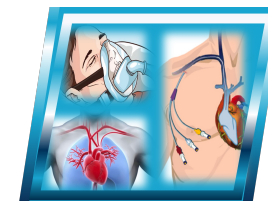
**Insufficienza  
corticosurrenalica acuta**

**2° Edizione**

**Area Critica in  
Medicina Interna**

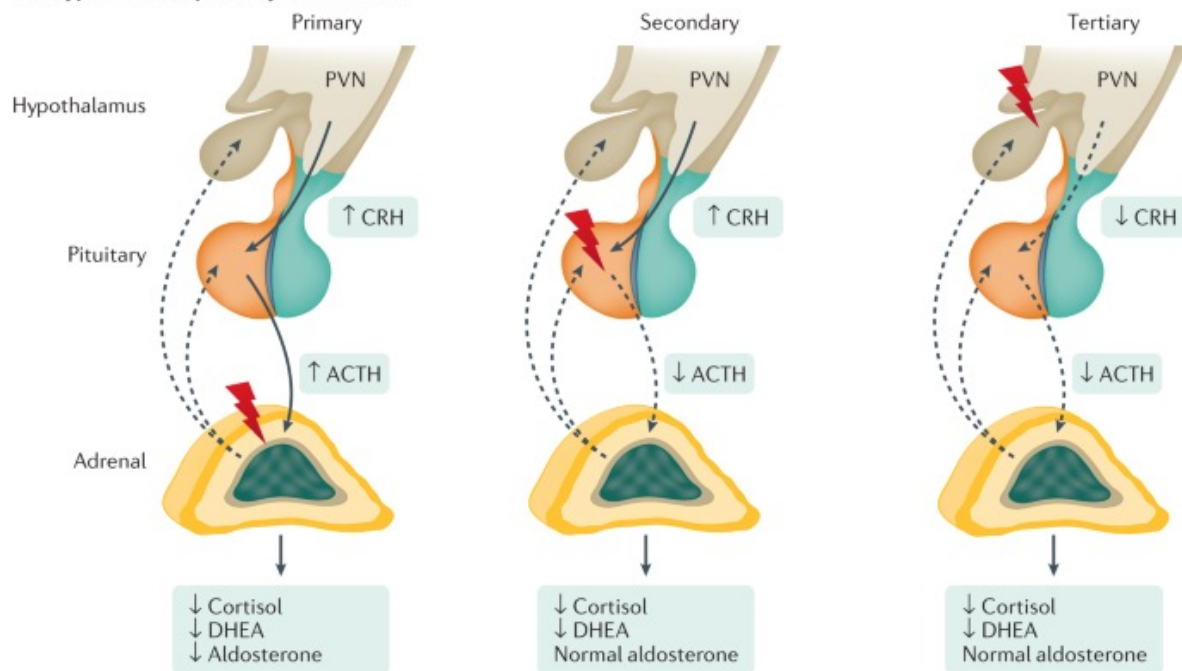
**13 Aprile 2024**  
**Savona**





# Insufficienza surrenalica

The hypothalamic-pituitary-adrenal axis



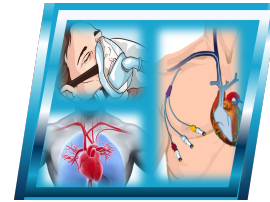
Malattia cronica rara (prevalenza 0,03%)

Quadro clinico graduale e aspecifico

Diagnosi frequentemente ritardata:  
possibile esordio con crisi surrenalica

Condizione potenzialmente severa con  
mortalità elevata

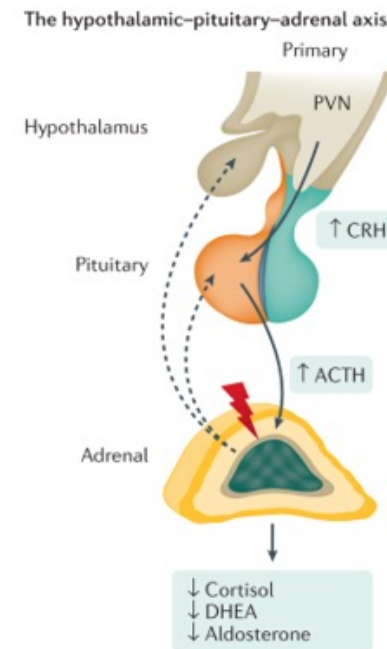
Corretto inquadramento diagnostico e  
terapeutico

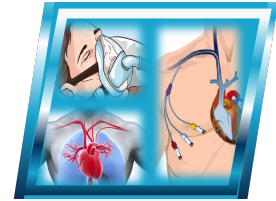


# Insufficienza surrenalica primitiva

---

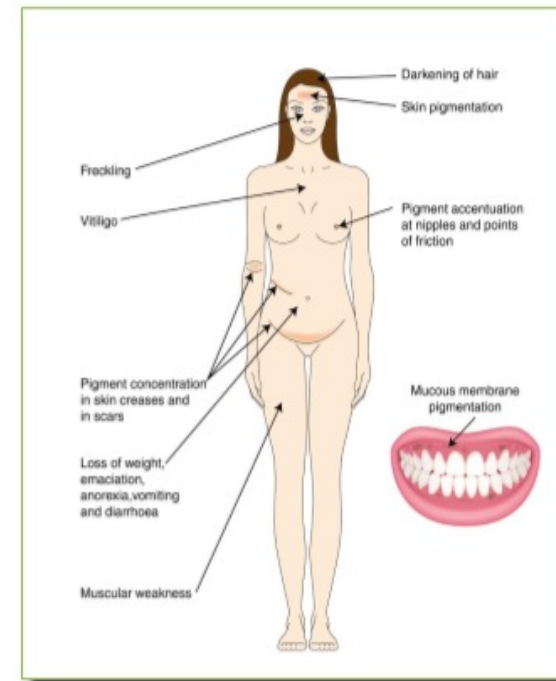
- Basso cortisolo con ACTH alto
- Deficit aldosterone con renina elevata
- Significativa disonia: iponatriemia nel 90% dei casi
- Clinica suggestiva
- background di autoimmunità (ACA anti corteccia e Anti 21 idrossilasi)

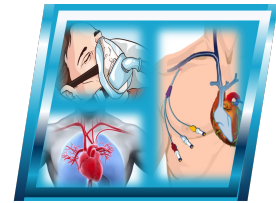




# Insufficienza surrenalica primitiva

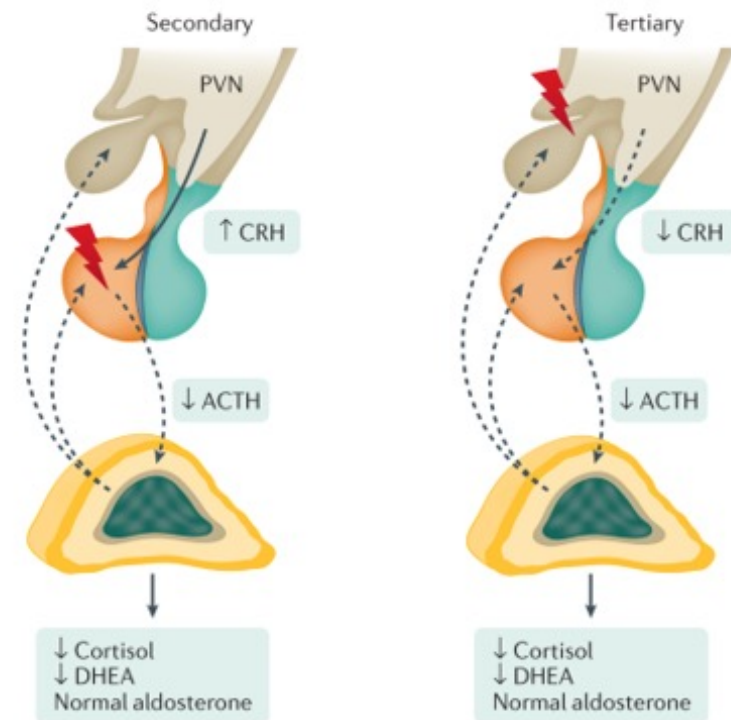
- astenia (84-95%)
- calo ponderale (66-76%)
- nausea, vomito, dolore addominale (35-40%)
- algie muscolari ed articolari (35-40%)
- iperpigmentazione (41-74%)
- salt craving (38-64%)
- sintomi psichiatrici (5-20%)
- ipotensione posturale (38-64%)

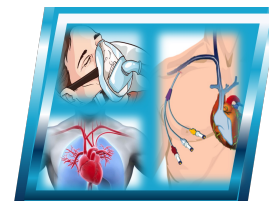




## Insufficienza surrenalica centrale

- Basso cortisolo con valore di ACTH inappropriatamente normale/basso
- Non significativa disionia
- Sintomatologia molto sfumata
- Alto rischio di crisi surrenalica acuta
- Possibile deficit di altre tropine ipofisarie





<b>Cause di iposurrenalismo centrale acquisite</b>	
<b>Iatrogene</b>	<b>Steroidi esogeni ( somministrati per qualunque via)</b> <b>Farmaci immuno-modulatori (ipilimumab e altri)</b> Post trattamento dell'ipercortisolismo Neurochirurgia ipofisaria Irradiazione cranica
<b>Tumoriali</b>	Craniofaringioma NFPA Adenomi secernenti Metastasi ipofisarie Altri tumori della regione ipotalamo-ipofisaria: germinoma, glioma, astrocitoma, meningioma
<b>Infiltrative</b>	Neurosarcoidosi Istiocitosi Emocromatosi
<b>Infiammatorie/infettive</b>	Ipofisite Post-meningite basale (soprattutto TBC)
<b>Varie</b>	Idiopatica Sindrome della sella vuota Apoplessia Trauma cranico Emorragia subaracnoidea



Collega Reumatologo



Collega Oncologo

Paziente in trattamento da qualche settimana con prednisone a basso dosaggio per PMR riacutizzata  
Cortisolemia in area grigia  
(3-15 $\mu$ g/dl)  
Elettroliti in ordine

Paziente in trattamento con con IPILIMUMAB-NIVOLUMAB per neoplasia avanzata  
Cortisolemia in area grigia  
(3-15 $\mu$ g/dl)  
Elettroliti in ordine



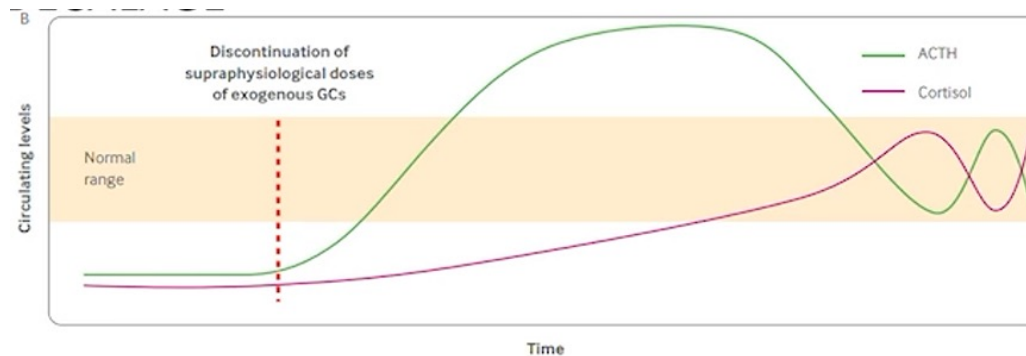
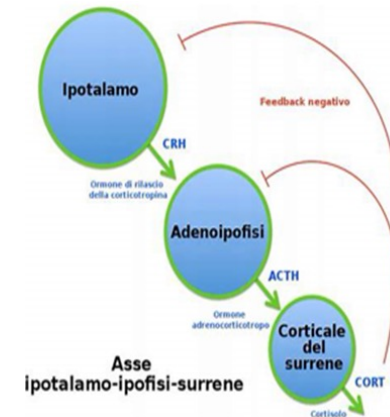
# 1% popolazione generale usa steroidi long-term Fardet et al, 2011

Il rischio assoluto di sviluppare insufficienza surrenalica in pazienti che assumono glucorticoidi orali è del 48,7%

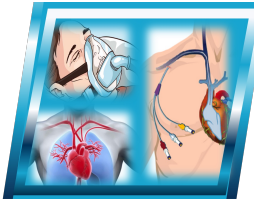
Broersen et al., JCEM 2015

Fattori predittivi:

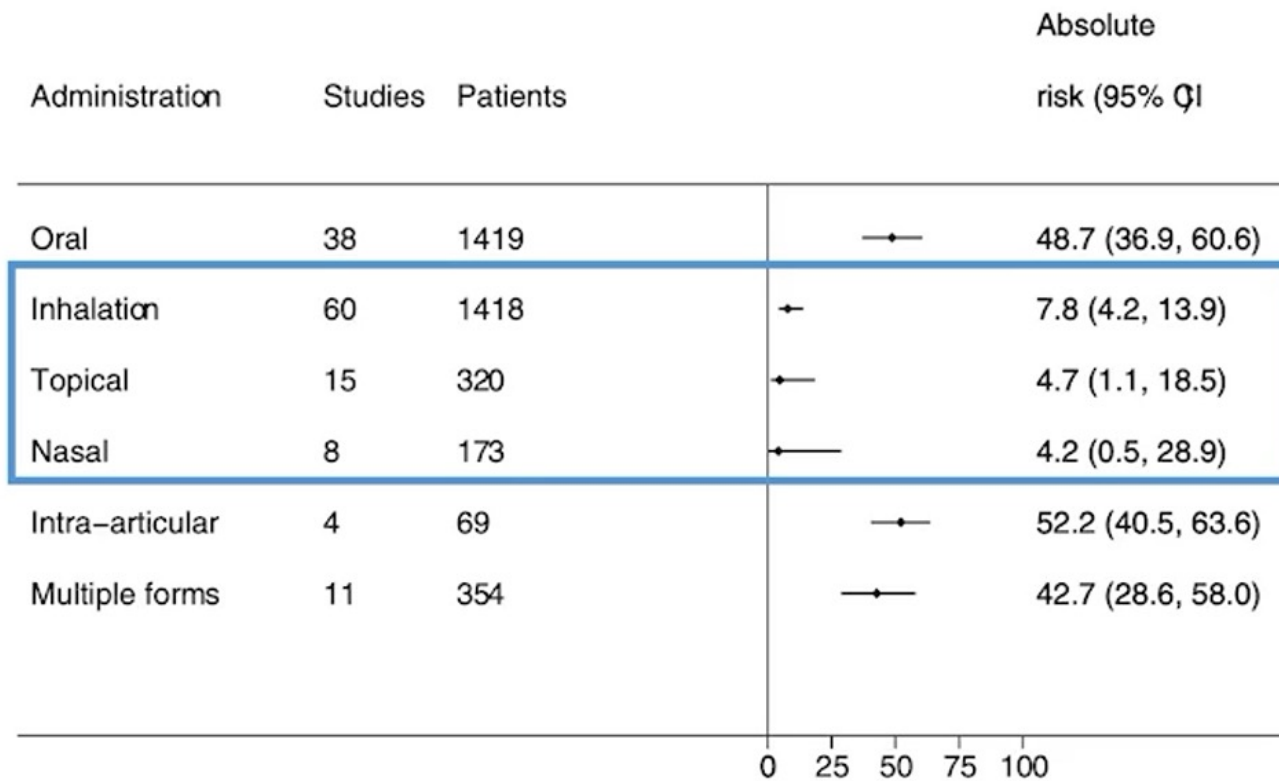
- Dose e durata della terapia
- Tipo di steroide (potenza, durata di azione, effetti sistemici)
- Somministrazione multipla e/o serale
- ACTH ridotto al decalage

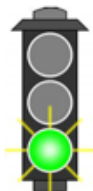






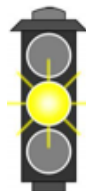
## Rischio di sviluppare IS rispetto alle diverse modalità di somministrazione degli steroidi





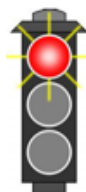
- Terapia steroidea a qualsiasi dosaggio per meno di 2 settimane
- Assunzione a giorni alterni di  $< 10$  mg di prednisone o equivalente

### IMPROBABILE SOPPRESSIONE DELL'ASSE



- Situazioni intermedie

### DUBBIO RISCHIO DI SOPPRESSIONE DELL'ASSE



- **$>20$  mg di prednisone o equivalente die per più di 2 settimane**
- **$> 5$  mg di prednisone o equivalente per 3-4 settimane**

### PROBABILE RISCHIO SOPPRESSIONE DELL'ASSE

Elevata prevalenza di iposurrenalismo *anche in corso* di terapia cronica con basse dosi di steroide con rischio di crisi surrenalica in corso di eventi acuti:  
istruzione ai pazienti ad utilizzare dosi supplementari di steroide

## Long-Term Usage of Oral Glucocorticoids Leading to Adrenal Insufficiency: A Comprehensive Review of the Literature

Ana G. Monge Chacón <sup>1</sup>, Chen Wang <sup>2</sup>, Danish Waqar <sup>3</sup>, Saba Amreen Syeda <sup>4</sup>, Rohan Kumar <sup>5</sup>, D Ragasri Meghana <sup>6</sup>

Cureus 2023; 15(5): e38948. DOI 10.7759/cureus.38948



### Si suggerisce

No tapering se terapia con glucorticoidi orali < 2 settimane

Tapering :

- dose >20 mg die con durata > 2 settimane
- Dose > 5mg con durata > 3-4 settimane

### Si raccomanda

Se dose prednisone > 20-40 mg/die :

riduzione graduale *rapida* di 5-10 mg/die a settimana fino a 20 mg/die  
successivamente

riduzione graduale *lenta* di 5 mg die ogni settimana /15 giorni

Nei pazienti che presentano sintomi di insufficienza surrenalica in corso di riduzione/sospensione della terapia steroide **indicato** il dosaggio del cortisolo plasmatico al risveglio (24 ore dopo l'assunzione dell'ultima dose).



## Long-Term Usage of Oral Glucocorticoids Leading to Adrenal Insufficiency: A Comprehensive Review of the Literature

Ana G. Monge Chacón <sup>1</sup>, Chen Wang <sup>2</sup>, Danish Waqar <sup>3</sup>, Saba Amreen Syeda <sup>4</sup>, Rohan Kumar <sup>5</sup>, D Ragasri Meghana <sup>6</sup>

Cureus 2023; 15(5): e38948. DOI 10.7759/cureus.38948



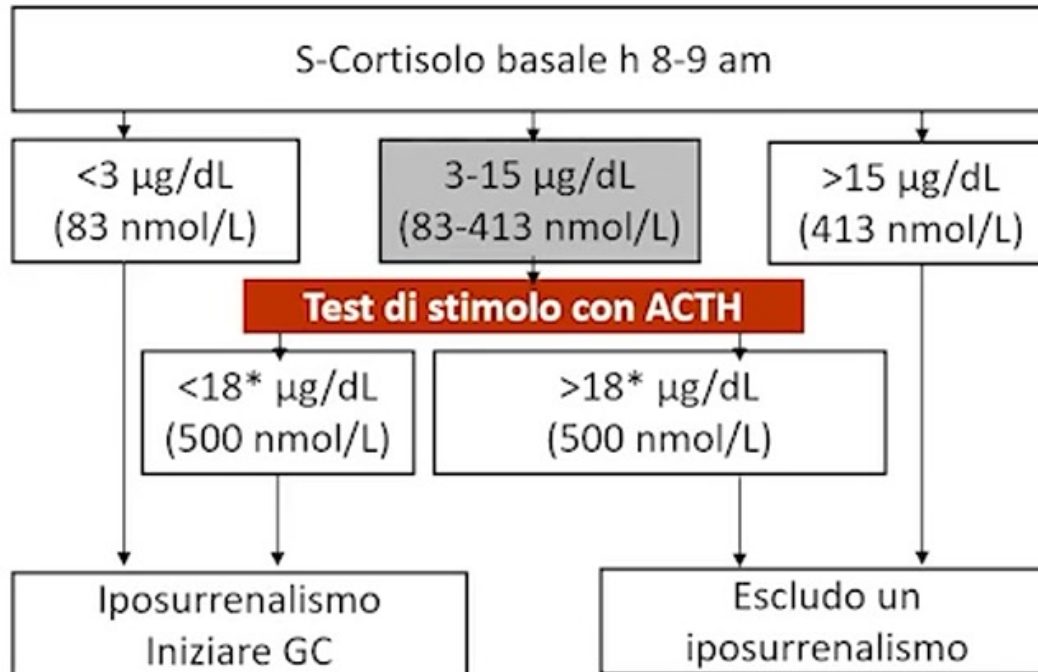
In caso di riscontro di bassi valori di Cortisolo plasmatico e/o paziente sintomatico

- proseguire GC in corso a dosaggio più elevato
- considerare passaggio a cortone acetato o idrocortisone
- rivalutazione cortisolo e ACTH e/o test dinamico dopo qualche settimana
- Il recupero dell'asse IIS può avvenire dopo settimane, mesi o non avvenire mai.

## Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Maria Fleseriu (chair), Ibrahim A. Hashim, Niki Karavitaki, Shlomo Melmed,  
M. Hassan Murad, Roberto Salvatori, and Mary H. Samuels 2016

**TEST ACTH INDICAZIONI**  
diagnosi di iposurrenalismo:  
- deficit di ACTH  
- malattia di Addison

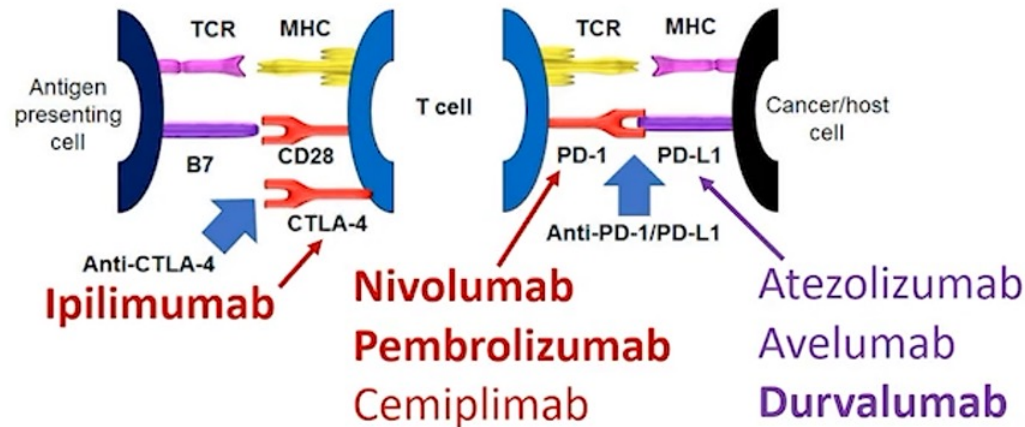


1mcg di ACTH EV  
Prelievo per cortisolo  
a 30 e 60'





## Ipofisite da inibitori dei CHECKPOINT IMMUNITARI



### Patologie autoimmuni endocrini

- Ipofisiti (17%)
- Ipotiroidismo/ipertiroidismo transitorio (<10%)
- Diabete autoimmune (<2%)
- Insufficienza surrenalica primitiva rara
- Ipoparatiroidismo raro
- Malattia poliendocrina (case report)

### IPOFISITI:

- Incidenza circa il 17% di pz trattati con ICI
- Correlazione all'uso di CTLA-4i nel 70% dei casi
- Meccanismo patogenetico poco chiaro:  
Ipotesi più accreditata attivazione immunologica specifica a livello ipofisario, con infiltrazione di linfociti e macrofagi e attivazione del complemento (reazione di ipersensibilità di tipo II)



## Ipofisite da inibitori dei CHECKPOINT IMMUNITARI : la clinica

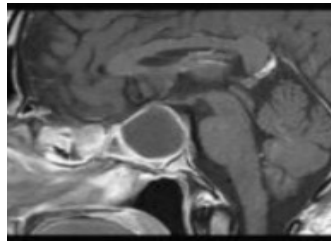
- Tempo di insorgenza : mediana 2-4 mesi
- deficit ipofisario multiplo: iposurrenalismo (95%), ipotiroidismo (85%), ipogonadismo (75%)
- segni e sintomi correlabili al deficit ipofisario, non a sintomi compressivi da iperplasia ghiandolare.
- Sintomi iniziali aspecifici (cefalea, astenia, nausea, vertigini) → rischio crisi surrenalica acuta
- Iponatriemia comune alla diagnosi (iposurrenalismo + ipotiroidismo)

*N.B Il deficit ormonale tiroideo può precedere quello surrenalico*

## LG ESE SUGLI EFFETTI ENDOCRINI DEGLI ICI



- Sorvegliare cortisolo – ACTH – sodio – potassio ogni 15 giorni nei primi sei mesi di terapia.
- In caso di valori dubbi e sintomi sospetti ACTH test e controllo imaging
- RM: ingrandimento ipofisi con diffusa presa di contrasto (ipofisite linfocitaria)



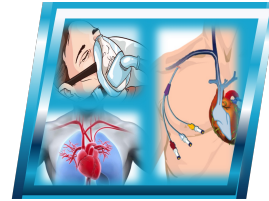
*Nel sospetto di ipofisite e iposurrenalismo secondario va iniziata immediatamente la terapia con idrocortisone*

- Raramente si può sospendere la terapia steroidea anche a distanza da sospensione di ICI
- Contrariamente a quanto riportato in passato, non è necessaria la sospensione permanente dell'immunoterapia.
- Non c'è indicazione all'uso sistematico di alte dosi di glucocorticoidi





# Terapia insufficienza surrenalica di tipo centrale



## Dosaggio sostitutivo medio 15-25 mg

**Cortone acetato\*** cpr 25 mg

3 somministrazioni die

½ mattino ¼ mezzogiorno ¼ fine pomeriggio

**Idrocortisone a rilascio immediato\*** cpr 10 mg

due somministrazioni die

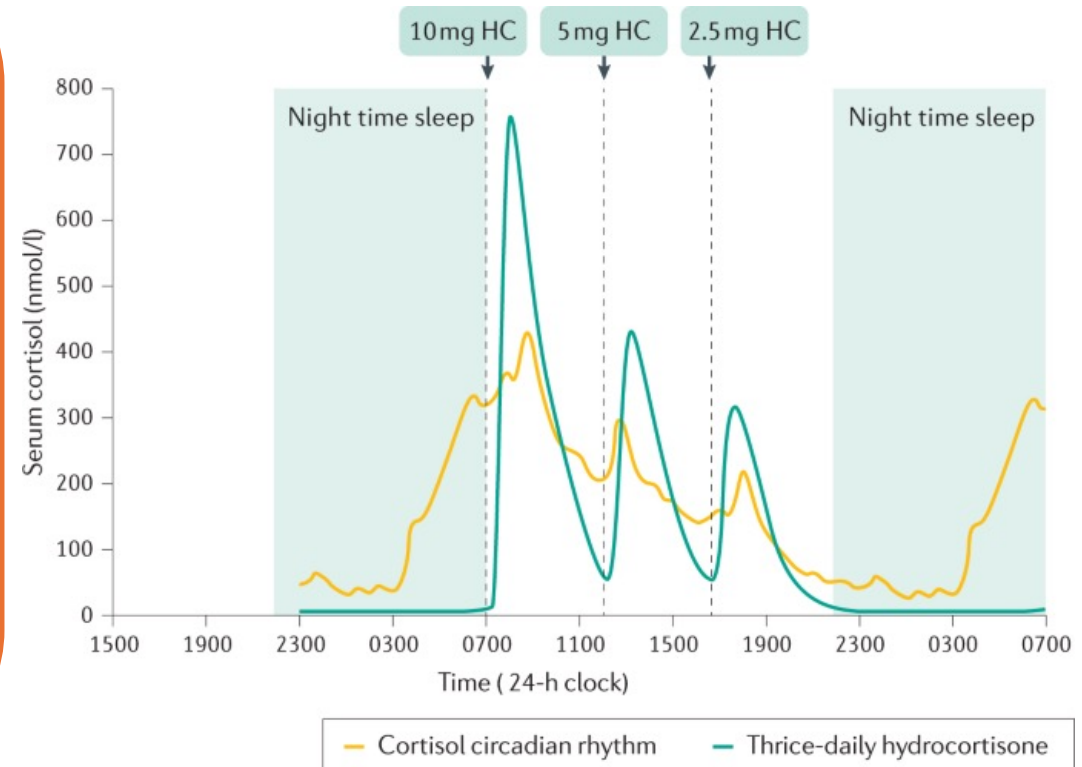
2/3 mattino 1/3 primo pomeriggio

**Idrocortisone a rilascio prolungato** cpr 5-20 mg

una volta al giorno al mattino

## Sconsigliato utilizzo

prednisone, prednisolone e desametasone



\*Fattore di conversione in vitro CA / HI 0,8

## Monitoraggio dell'adeguatezza della terapia sostitutiva



- *Nessun dosaggio ormonale* finora proposto (cortisolo al risveglio / un'ora dopo la terapia / random, CLU, ACTH) permette di stabilire con esattezza se la terapia sostitutiva glico- e mineralcorticoide è da considerare adeguata.
- *Parametri indiretti* (glicemia, elettroliti , conta leucocitaria) sono utili per prevenire gli effetti collaterali di un eventuale over-treatment.

Raccomandati:

- *Valutazione clinica* del benessere e della QOL del paziente mediante specifici questionari.
- *Ricerca di sintomi e segni* di:
  - *Sottodosaggio*: astenia, dolori addominali o muscolari, calo ponderale, ipotensione arteriosa, edemi declivi, melanodermia
  - *Sovradosaggio*: obesità, iperglicemia, dislipidemia, ipertensione arteriosa, osteoporosi.



## Iposurrenalismo nel paziente critico

Paziente con diagnosi di iposurrenalismo  
(Addison, iposurrenalismo centrale)

↓  
Stress maggiore (infezioni, trauma, etc.)

↓  
Aumentare la dose di glucocorticoidi  
(via orale o parenterale)

↓  
Prevenzione di crisi surrenalica

Paziente senza diagnosi di iposurrenalismo

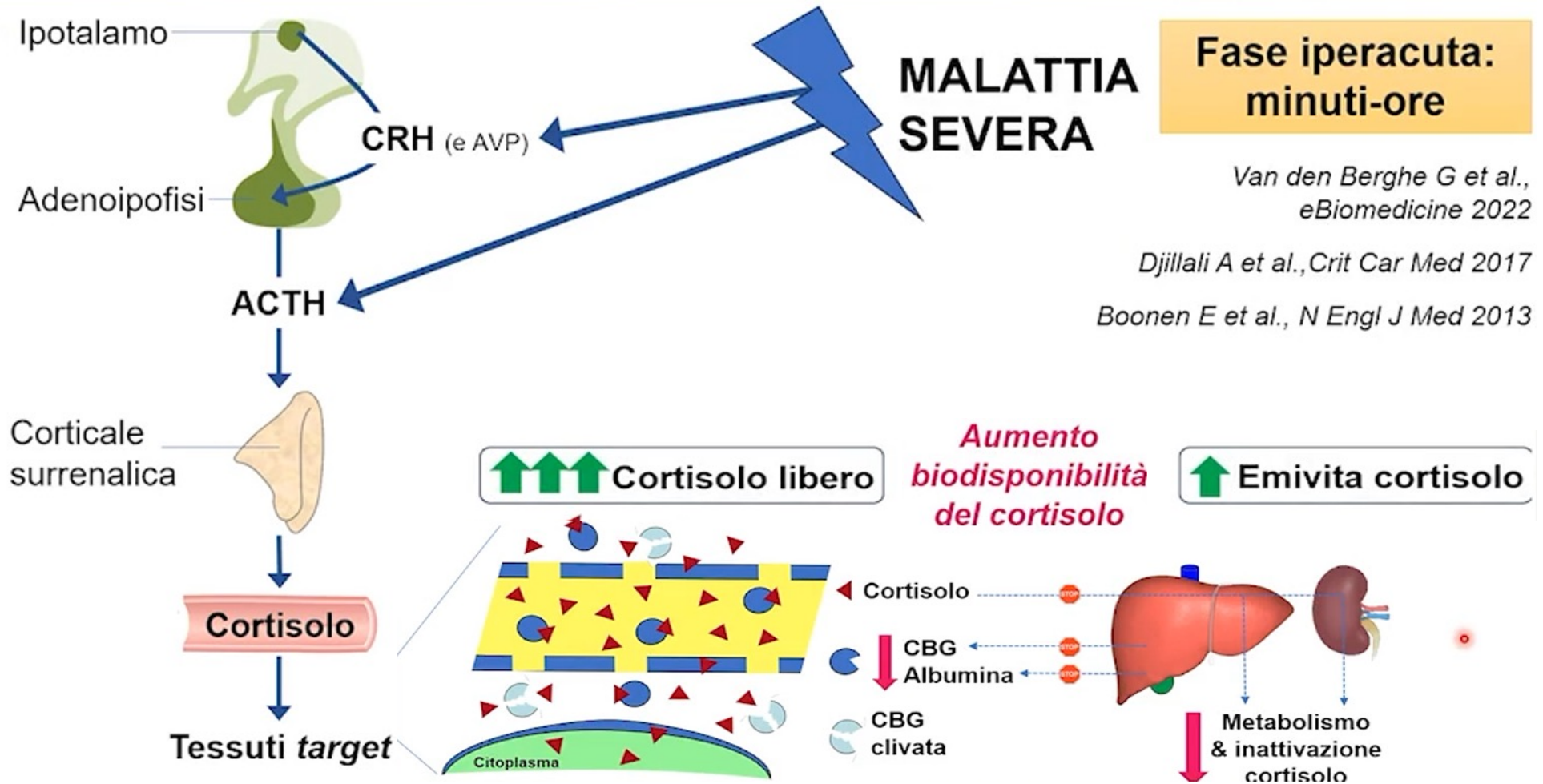
↓  
Malattia severa (sepsi, ARDS...)

↓  
Deregolazione asse ipotalamo-ipofisi-surrene:  
iposurrenalismo legato a malattia severa  
(*critical illness-related corticosteroid  
insufficiency, CIRCI*)

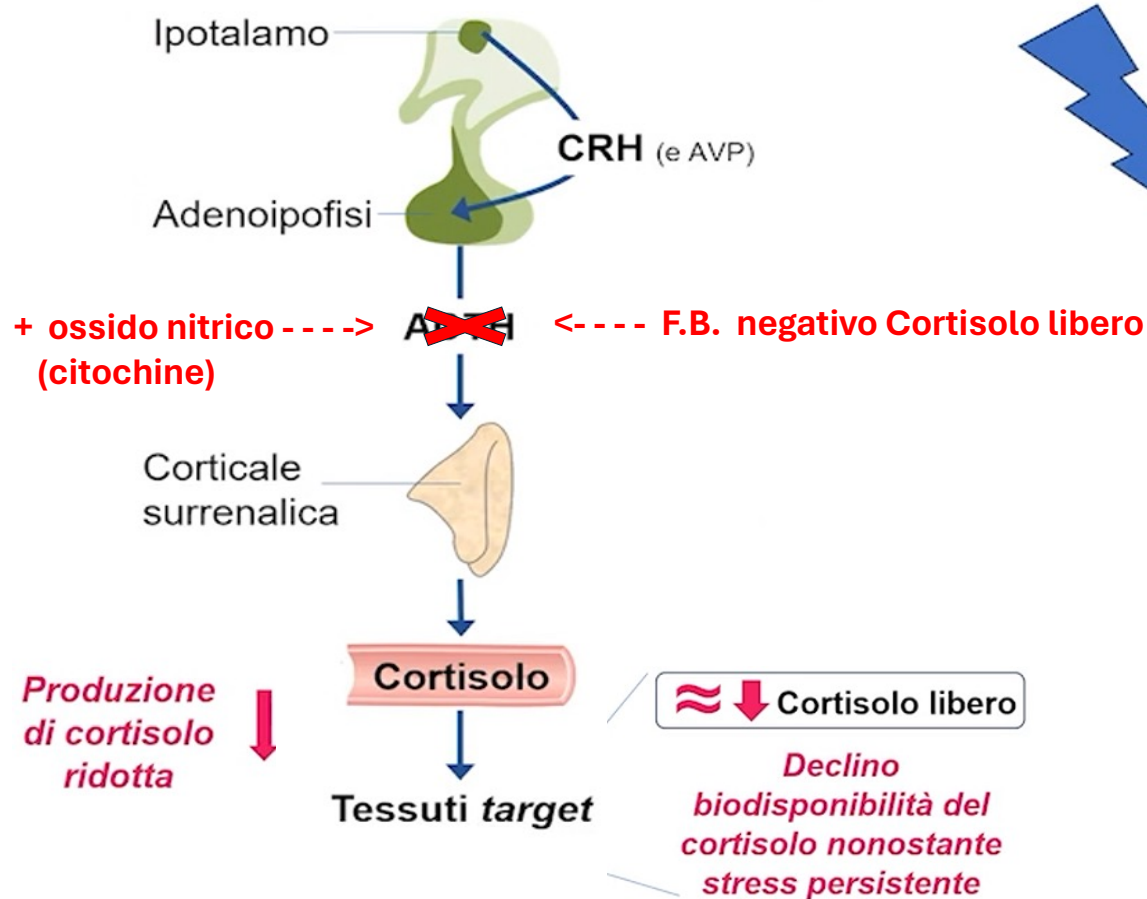
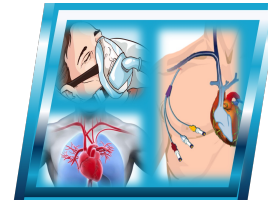
↓  
Come diagnosticare?  
Trattare o non trattare?



# Asse ipotalamo-ipofisi-surrene durante stress



# Asse ipotalamo-ipofisi-surrene durante stress



**MALATTIA SEVERA**

**Fase prolungata: settimane**  
**ÇIRCI**

*Van den Berghe G et al., eBiomedicine 2022*

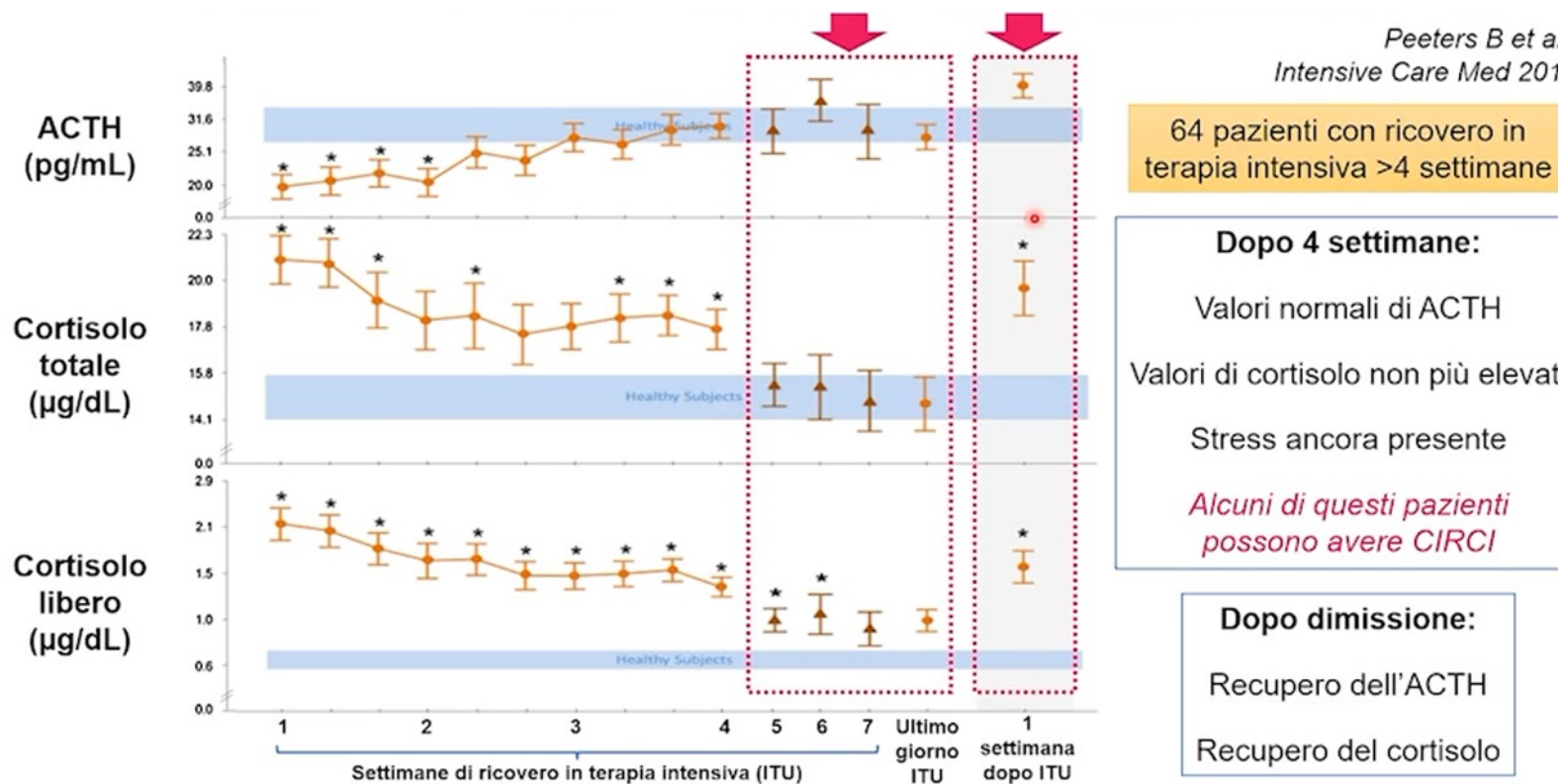
*Djillali A et al., Crit Car Med 2017*

Iposurrenalismo centrale acquisito in pz con malattia severa prolungata





## Asse ipotalamo-ipofisi-surrene durante stress



## Sintomi e segni di CIRCI



10-20% dei pazienti critici con ricovero prolungato in terapia intensiva

Fino al 60% dei pazienti con shock settico

CIRCI correlata a morbidità, durata della degenza e mortalità



Ipotensione refrattaria a fluidi endovena

Bisogno continuo e inspiegato di farmaci inotropi / vasopressori



Diarrea

Vomito



Encefalopatia

Delirio

Coma

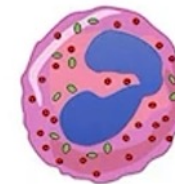
Astenia



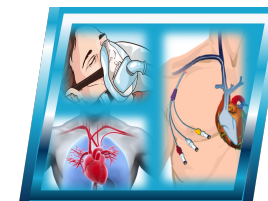
Iponatriemia



Ipercalcemia



Eosinofilia



## Diagnosi e terapia di CIRCI

### «Test obsoleti»

Cortisolo sierico totale random  
< 10 mcg/dl

Risposta sub-massimale del  
cortisone sierico all'ACTH TEST  
250 mcg I.V.

NON DIAGNOSTICI

### «Test utili»

ACTH normale-basso

Declino del cortisolo  
sierico progressivo

### «Test con potenzialità»

ACTH test 250 mcg I.V.  
per cortisolo libero

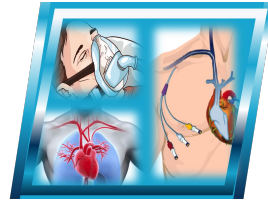
Cortisolo salivare

Malattia severa  
protratta (settimane)  
con segni e sintomi  
compatibili con CIRCI

Considerare dose  
«sostitutiva»  
di idrocortisone  
(60 mg/24h)

Monitorare  
clinicamente e  
individualizzare  
la terapia





## Insufficienza surrenalica acuta (ISA) o crisi addisoniana

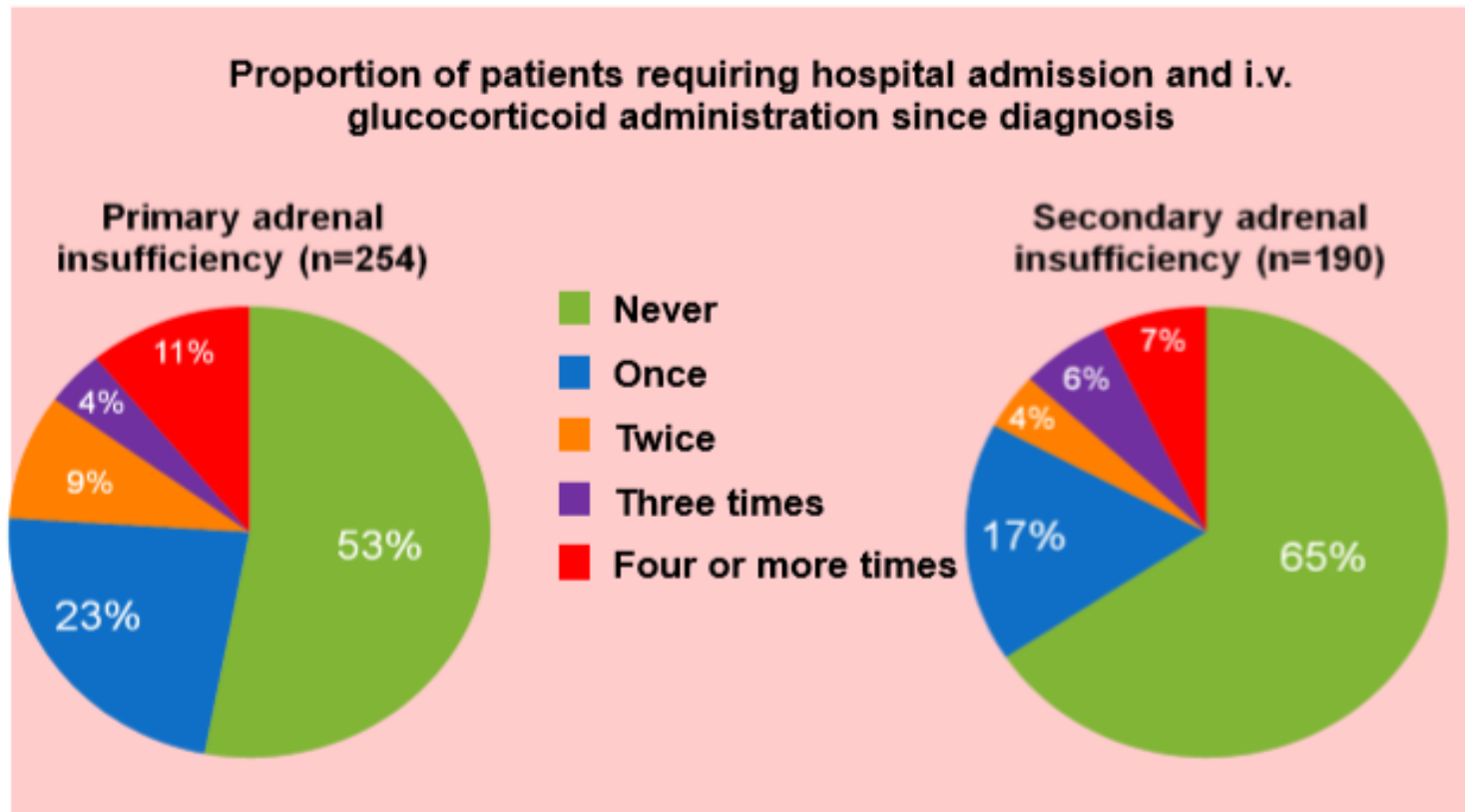
Patologia rara (1/10 000 abitanti) da considerare una emergenza terapeutica per elevata mortalità a breve termine.

Da sospettare:

- Insufficienza surrenalica cronica in corso di un episodio intercorrente acuto
- Precedente trattamento a lungo termine con corticosteroidi
- In corso di terapia con ICI
- Stato di shock inspiegabile



## Insufficienza surrenalica acuta (ISA) o crisi addisoniana



- Overall incidence of adrenal crisis: 6.3 per 100 patient-years

## Insufficienza surrenalica acuta (ISA) : prevenzione



Condizione	Azione suggerita
Malattia febbrile	Idrocortisone : dose raddoppiata (>38°C) dose triplicata (>39°C)
Gastroenterite (vomito/diarrea)	Idrocortisone : 100 mg IM ( 1-2 die)
Interventi chirurgici minori	Idrocortisone : dose raddoppiata o triplicata
Interventi chirurgici maggiori Trauma Parto Ricovero in terapia intensiva	Idrocortisone: 100 mg bolo EV seguito da 50 mg ogni 6 ore IM o EV

Per i pazienti affetti da patologia surrenalica cronica le LG raccomandano:

- educazione del paziente circa gli aggiustamenti della dose di steroidi in corso di eventi stressanti
- disponibilità di carta d'emergenza
- disponibilità di Kit d'emergenza



## Insufficienza surrenalica acuta (ISA) : la clinica

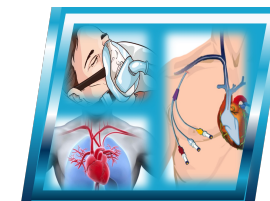
Accentuazione della sintomatologia già presente o comparsa improvvisa di:

- nausea e vomito
- dolore addominale che diventa rapidamente intrattabile
- febbre anche elevata (può essere assente)
- letargia e sonnolenza
- disidratazione cutaneo-mucosa
- ipotensione fino allo shock

I parametri ematochimici evidenziano spesso iponatriemia, iperpotassiemia e può essere presente ipoglicemia.

Se non trattata opportunamente la morte insorge per shock ipovolemico entro 12-48 ore

## Insufficienza surrenalica acuta (ISA): gestione



**Trattamento immediato con idrocortisone \*100 mg ev in bolo**

**Idratazione: 1.000 mL di soluzione salina isotonica / glucosata 5%  
seguiti da infusione continua per 24 ore**

**Idrocortisone 200 mg in infusione continua o attraverso boli EV ogni 6 ore per 24 ore**

**fluoro-idrocortisone in un'unica dose giornaliera di 0.1-0.2 mg nelle forme primarie**

★ Come 1° alternativa all'idrocortisone si suggerisce l'impiego del prednisolone e del desametasone come ultima

## Insufficienza surrenalica: conclusioni e prospettive future



- Ad oggi i casi più frequenti di insufficienza surrenalica cronica sono iatrogeni e questi rappresentano anche la principale causa di crisi surrenalica → conoscere il problema e ricercarlo.
- La crisi surrenalica presenta ancora una elevata mortalità → intervenire tempestivamente
- Le procedure diagnostiche e le strategie terapeutiche sono ancora lontane dall'essere ottimali:
  - il dosaggio del cortisolo salivare dovrebbe essere standardizzato e trovare una maggiore utilità
  - necessità di studi randomizzati per chiarire quale sia la migliore terapia sostitutiva gluco-cortidea (Cortone VS idrocortisone a rilascio immediato studi limitati, Idrocortisone a rilascio prolungato...)

**GRAZIE PER L'ATTENZIONE**

**2° Edizione**

**Area Critica in  
Medicina Interna**

**13 Aprile 2024  
Savona**

