

IPOSURRENALISMO E CAUSE DI INSUFFICIENZA SURRENALICA ACUTA

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

La crisi iposurrenalica acuta (AC) è un'emergenza clinica che può verificarsi in qualunque momento in pazienti con insufficienza surrenalica cronica (AI), nonostante la terapia sostitutiva. Tale condizione rappresenta una delle cause di mortalità nei pazienti con malattia di Addison (AD), con una percentuale che varia dall'8.3 al 15%.

Ci sono dati limitati relativi a incidenza, fattori di rischio e *outcome* di AC. Pochi studi, per lo più retrospettivi, hanno valutato l'incidenza di AC (4.9-9.3%). Come cause precipitanti, le infezioni gastro-intestinali sono state le principali. Come fattori di rischio, sono state identificate nella forma primaria le patologie concomitanti non endocrine e nella forma secondaria il diabete insipido e il sesso femminile.

Un recente **studio prospettico** in pazienti con AI ha valutato incidenza, cause precipitanti e potenziali fattori di rischio per AC. Ai pazienti reclutati, sono stati somministrati all'inizio dello studio, durato due anni, questionari per la valutazione di durata e causa dell'AI, terapie in atto, presenza di altri problemi di salute, scolarità, occupazione lavorativa, impatto dell'AI sulle attività quotidiane. Sono state indagate frequenza e cause di eventuali situazioni di emergenza che avevano richiesto terapia steroidea parenterale. I pazienti sono stati istruiti sulle **modalità di modifica della terapia steroidea** da mettere in atto durante il *follow-up*:

- in caso di *stress* minore, quali sintomi influenzali, raddoppio della dose;
- in caso di *stress* maggiori, quali intervento chirurgico, trauma o parto, o in presenza di vomito o diarrea, somministrazione di idrocortisone ev. In caso di irreperibilità del personale sanitario, i pazienti sono stati istruiti per iscritto su come autosomministrarsi la terapia ev.

Ai pazienti è stato richiesto di compilare ogni 6 mesi dei questionari di *follow-up* sui problemi insorti nel periodo precedente: problematiche cliniche e sintomi associati, modalità di trattamento ed eventuale ospedalizzazione, modifiche della dose glucocorticoidea in caso di necessità.

La **crisi iposurrenalica** è stata **definita** come:

1. un **peggioramento delle condizioni generali** con
2. **segni e sintomi di deficit steroideo e/o mineralcorticoideo** associati ad almeno due di queste condizioni:
 - a. ipotensione (PA sistolica < 100 mm Hg),
 - b. nausea o vomito,
 - c. astenia severa,
 - d. iposodiemia, iperpotassiemia o ipoglicemia,
 - e. successiva somministrazione parenterale di glucocorticoidi.

Sono stati definiti vari **gradi di AC**:

- I. trattamento ambulatoriale;
- II. trattamento in regime di ricovero ordinario;
- III. trattamento in regime di terapia intensiva;
- IV. morte per AC.

Sono stati arruolati 423 pazienti, 222 con forma primaria (PAI, 168 F/54 M) e 201 con forma secondaria (SAI; 114 F/87 M), di età media di circa 50 anni, con una media di 10 anni di durata di malattia. Nel *follow-up* sono stati persi 19 pazienti e ne sono deceduti 10.

Alla **valutazione iniziale** (5432 pazienti-anno) sono stati riscontrati retrospettivamente episodi di AC nel 44% dei casi (47% PAI; 41% SAI), con **incidenza di circa 15 casi/100 pazienti-anno**. I fattori più frequenti sono risultati:

- infettivi: gastro-enteriti (23%), febbre (22%) e infezioni del tratto urinario (3%);
- *stress*: emotivo (16%), intervento chirurgico (16%), attività fisica intensa (9%), incidenti (3.1%);
- problemi con l'assunzione della terapia: dimenticanza (4.3%) o sospensione (su indicazione medica, 1.7% o per scelta del paziente, 1.9%);
- altre cause (8.7%);
- fattori non noti (9.9%).



Durante il *follow-up* è stato riportato un **peggioramento dello stato di salute in un terzo dei pazienti** (PAI 33%, SAI 32%). I sintomi riportati con maggior frequenza sono stati astenia (70%), nausea (41%), diarrea (29%), alterazioni PA (20%), segni/sintomi di ipoglicemia (17%), vomito (16%), altri sintomi (20%) quali algie muscolari, convulsioni, cardiopalmo, mal di testa, sintomi depressivi. Tra i pazienti che sono peggiorati, il **53% non ha modificato la terapia, il 33% è stato trattato ambulatorialmente e il 12% è stato ricoverato in ospedale**. Fra gli aggiustamenti terapeutici praticati, il raddoppio della dose per *os* è stato il più frequente, seguito dalla somministrazione *ev* e dall'impiego di una supposta di glucocorticoidi.

Crisi surrenaliche

Durante tutto lo studio si sono verificate 64 crisi surrenaliche (**8.3/100 pazienti-anno**), **fatali nel 6.3% dei casi**. I sintomi riportati con maggior frequenza sono stati astenia (74%), nausea (57%), vomito (52%), diarrea (45%), alterazioni PA (22%) e algie addominali (22%). I **fattori di rischio** per AC sono stati maggior durata di malattia, sesso femminile e PAI. **Una precedente AC si associa maggiormente con il rischio di un nuovo episodio** durante il *follow-up* (OR 2.9). I **fattori precipitanti** più frequenti sono risultati soprattutto gastro-enteriti (34%), altre malattie infettive (32%) e *stress* emotivo (30%), seguiti in percentuali minori da dolore intenso, intervento chirurgico, attività fisica intensa, dimenticanza dell'assunzione della terapia, intossicazione da alcool, disidratazione o sovradosaggio diuretici, depressione, chemioterapia, puntura d'insetto, gravidanza con stato edematoso e riduzione della terapia, diarrea iatrogena.

Aggiustamenti terapeutici e kit di emergenza

I pazienti hanno **modificato la dose di glucocorticoidi** nelle seguenti condizioni: febbre (81%), prima di un intervento chirurgico (58%), dopo *stress* emotivo o lavorativo (46%), attività fisica (33%), altre condizioni (15%, viaggi, gravidanza, nascita figlio, vomito, diarrea, astenia, dolore, visite dentistiche, altri interventi medici, cambiamenti climatici).

La maggior parte dei pazienti (96%) possiede una **carta di emergenza**, mentre solo il 30% dei pazienti (37% PAI, 22% SAI) ha il **kit di emergenza** per la somministrazione rapida di idrocortisone (fiale per iniezione *ev* o supposte).

Durante il *follow-up* sono stati riportati 78 episodi di **vomito: soltanto nel 41% dei casi è stata effettuata la somministrazione ev**, nel 18% è stata impiegata una supposta glucocorticoidea, nel 30% è stata aumentata la dose per *os* e nel 12% non è stato fatto nessun aggiustamento.

I pazienti con AC durante il *follow-up* erano quelli più frequentemente in possesso del *kit* di emergenza rispetto a quelli che non avevano mai avuto AC (52% vs 26%). Questi pazienti avevano anche eseguito più aggiustamenti della terapia in caso di febbre (89% vs 63%) o altre condizioni di *stress*, ad eccezione di *stress* lavorativi o esercizio fisico.

Mortalità

Sono morti 10 pazienti (4 F/6 M; 5 PAI/5 SAI), in 4 dei quali è stata riconosciuta come causa di morte una condizione di insufficienza surrenalica o ipopituitarismo, associata a una malattia infettiva in 2 casi.

Commento

I risultati dello studio mostrano un'**alta incidenza di AC (8.3 casi/100 pazienti-anno), responsabile di morte nel 6.3% dei casi** (pari a 0.5 casi/100 pazienti totali-anno).

Gastro-enteriti e malattie infettive febbrili sono state tra i maggiori **fattori scatenanti** la AC, mentre nessun ruolo viene esercitato dalla dose di terapia sostitutiva gluco- e mineralcorticoidea. Questo risultato dimostra come la **pratica di impiegare terapie sostitutive a dosaggi sovra-fisiologici per evitare la AC non trova alcuna ragione e va evitata**.

Nel **42% dei pazienti con vomito la terapia sostitutiva** viene somministrata **per os** a dose **raddoppiata** ma **non per via ev**, a indicare la **necessità di una migliore educazione del paziente**.

Bibliografia

1. Hahner S, et al. High incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency – a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* [doi: 10.1210/jc.2014-3191](https://doi.org/10.1210/jc.2014-3191).
2. Aso K, Izawa M, Higuchi A, et al. Stress doses of glucocorticoids cannot prevent progression of all adrenal crises. *Clin Pediatr Endocrinol* [2009, 18: 23–7](https://doi.org/10.1007/s12019-009-9023-7).
3. Hahner S, Loeffler M, Bleicken B, et al. Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency: the need for new prevention strategies. *Eur J Endocrinol* [2010, 162: 597–602](https://doi.org/10.1016/j.eurj.2010.05.014).
4. Omori K, Nomura K, Shimizu S, et al. Risk factors for adrenal crisis in patients with adrenal insufficiency. *Endocr J* [2003, 50: 745–52](https://doi.org/10.1046/j.1445-0141.2003.00152.x).
5. Repping-Wuts HJ, Stikkelbroeck NM, Noordzij A, et al. A glucocorticoid education group meeting: an effective strategy for improving self-management to prevent adrenal crisis. *Eur J Endocrinol* [2013, 169: 17–22](https://doi.org/10.1016/j.eurj.2013.07.022).
6. White K, Arlt W. Adrenal crisis in treated Addison’s disease: a predictable but under-managed event. *Eur J Endocrinol* [2010, 162: 115–20](https://doi.org/10.1016/j.eurj.2010.05.014).
7. Giordano R. Iposurrenalismi primari. [Endowiki](https://www.endowiki.it/).