



Bari,
7-10 novembre 2013

Consensus statement on the diagnosis, treatment, and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency

**ES Husebye, B Allolio, W Arlt, K Badenhoop, S Bensing, C
Betterle, A Falorni, EH Gan, A-L Hulting, A Kasperlik-Zaluska,
O Kämpe, K Løvås, G Meyer, SH Pearce**

Journal of Internal Medicine (in press)



Caso clinico 1



Bari,
7-10 novembre 2013

Daniele, 34 anni. Ha goduto di buona salute fino al gennaio 2011: astenia ingravescente, inappetenza, dimagrimento, melanodermia, rapido sviluppo di numerosi nuovi nevi.

Ricovero ospedaliero Marzo 2011: diagnosi di dimissione “Piramidalizzazione arti inferiori di nnd”

Secondo ricovero Aprile 2011: diagnosi di “M. Addison”

Dimesso con terapia: Prednisone 5 mg ore 8.00; Cortone Acetato 1 cpr ore 8, 1 cpr ore 18.00

TPOAb-, tTGAb-, Ecotiroide nei limiti di norma

Nel Maggio 2011 diagnosi di melanoma in situ (negativo il follow-up successivo fino ad oggi)

Prima visita presso il ns. ambulatorio: Giugno 2011. Porta in visione esami recenti: Na⁺: 130 mEq/L, K⁺: 5.6 mEq/L



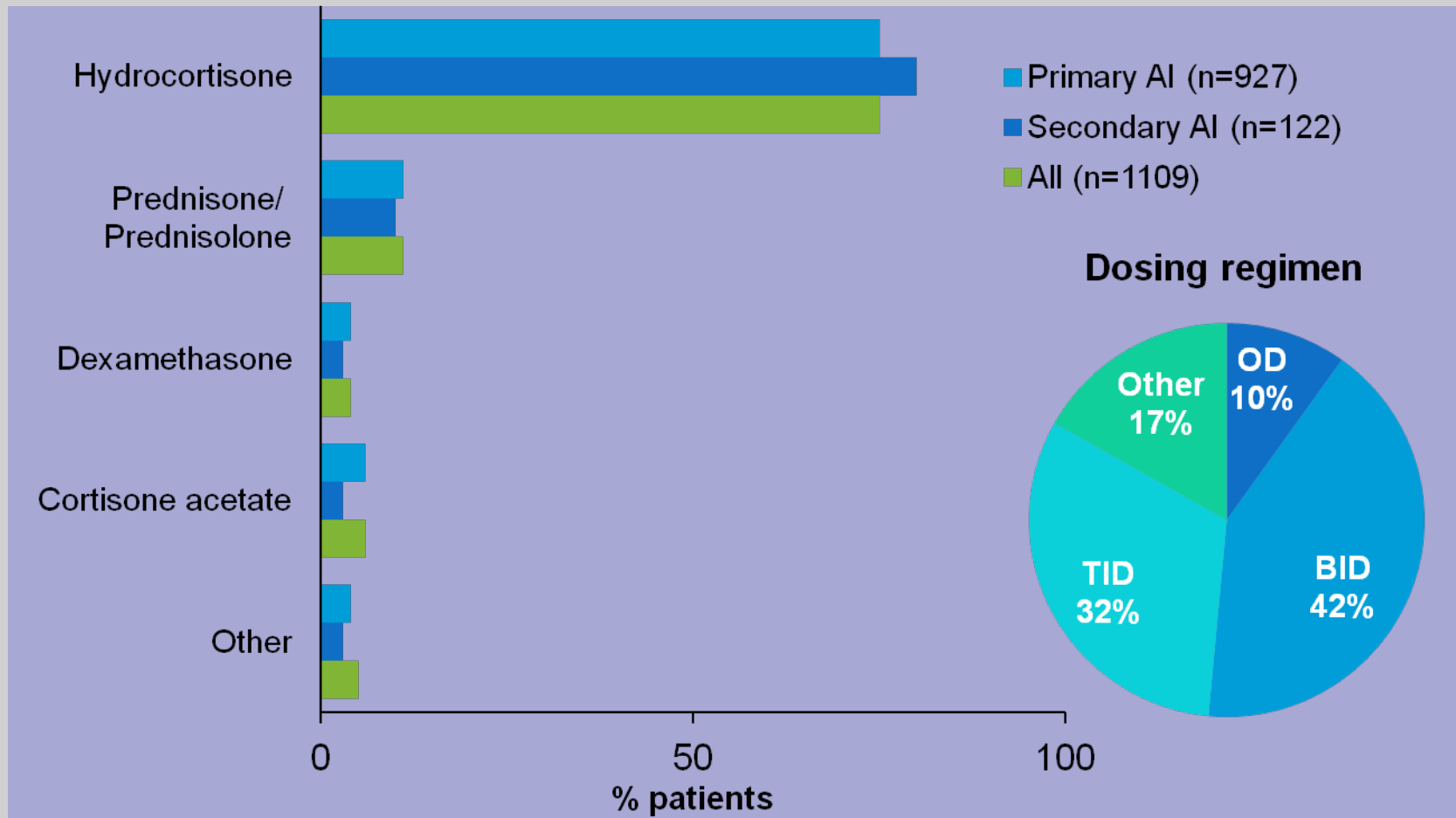
Bari,
7-10 novembre 2013

- **DOMANDA 1:**

Nella vs. esperienza, quanti pz. assumono prednisone per la terapia dell' insufficienza corticosurrenalica (NON COME ANTI-Infiammatorio per patologie concomitanti)?

- 1. < 1%**
- 2. 10-20%**
- 3. 20-50%**
- 4. >50%**

Glucocorticoid replacement in the treatment of AI: current practice



Results from a questionnaire survey of 1245 patients with primary (84%) or secondary (11%) AI from 34 countries conducted during 2008 (~20% of survey respondents from were from Europe; ~60% were from the USA)



Consensus statement on the diagnosis, treatment, and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency



Bari,
7-10 novembre 2013

Recommendation no. 9

“Most patients with primary adrenal insufficiency should take 15-25 mg of HC (18.75- 31.25 mg of CA) daily in split doses; first dose immediately after waking, and the last dose not less than 6 h before bedtime. HC in children should be 6-10 mg/m² of body surface area. The lowest dose compatible with health and a sense of wellbeing should be used.”

Journal of Internal Medicine (in press)



Daniele



Bari,
7-10 novembre 2013

Si effettua prelievo per anti-21-idrossilasi, risultati **fortemente positivi**, si conferma normalità dell' ecografia tiroidea, PA: 110/60 mmHg, Peso 71 kg, altezza cm 173, BMI: 23,7, circonferenza vita: 85 cm.

Si effettua indagine MOC-DEXA:

T-score Colonna lombare: -0,5; Femore: -0,2 femore

Si consiglia graduale riduzione fino a sospensione del prednisone e successiva graduale riduzione del cortone fino a: Cortone Acetato 3/4 cpr ore 8.00, 1/2 cpr ore 13.00, 1/4 cpr ore 19.00

Si introduce fludrocortisone 0.1 mg: 1/2 cpr ore 8.00

Si programma controllo dopo 5-6 mesi con Day Service endocrinologico



Bari,
7-10 novembre 2013

- **DOMANDA 2:**

Nella vs. esperienza, quanti pz. con Morbo di Addison assumono fludrocortisone?

1. < 10%

2. 10-30%

3. 30-60%

4. >60%



Consensus statement on the diagnosis, treatment, and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency



Bari,
7-10 novembre 2013

Recommendation no. 10

“Most patients with primary PAI should take 50-200 μg fludrocortisone as a single daily dose. Children and younger adults may require higher doses. If essential hypertension develops, the dose of fludrocortisone should be reduced, but not stopped. Patients should be advised to take salt and salty foods ad libitum, and avoid liquorice and grapefruit juice”.

Journal of Internal Medicine (in press)



Bari,
7-10 novembre 2013

- **DOMANDA 3:**

Nella vs. esperienza, quanti pz. con Morbo di Addison assumono il cortone/idrocortisone in 3 dosi giornaliere?

1. < 10%

2. 10-30%

3. 30-60%

4. >60%

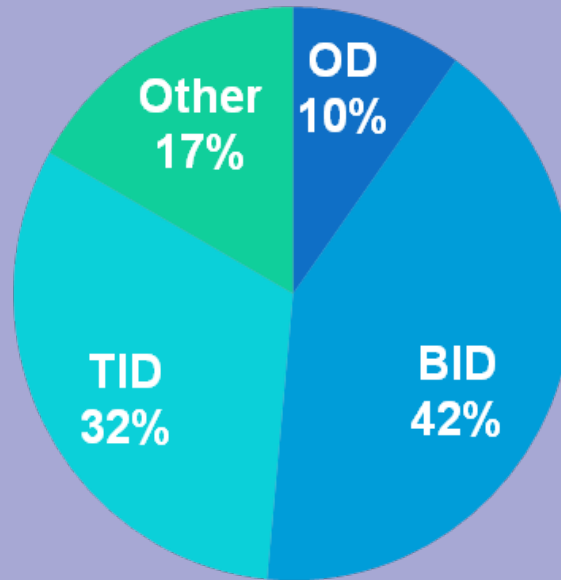


Glucocorticoid replacement in the treatment of AI: current practice



Bari,
7-10 novembre 2013

Dosing regimen



Results from a questionnaire survey of 1245 patients with primary (84%) or secondary (11%) AI from 34 countries conducted during 2008 (~20% of survey respondents from were from Europe; ~60% were from the USA)



Daniele



Bari,
7-10 novembre 2013

Il pz. si ripresenta per il Day Service dopo 2 anni (Luglio 2013). Riferisce di aver assunto **prednisone 25 mg/die a scalare nel 2012**, per asma bronchiale (ne aveva sofferto anche in passato), ridotto gradualmente, ma continuato per vari mesi, sospeso nell'ottobre 2012. **NON HA MAI SOSPESO CORTONE ACETATO.**



DOMANDA 4:

Nella vs. esperienza, quanti pz. continuano ad assumere cortone acetato, quando introducono prednisone come anti-infiammatorio per patologie concomitanti?

1. < 1%
2. 10-20%
3. 20-50%
4. >50%



Daniele



Bari,
7-10 novembre 2013

Dopo la sospensione del prednisone, il pz. ha spontaneamente incrementato la dose del cortone arrivando, al momento del Day Service, ad assumere **3 cpr/die di cortone acetato** dal Lunedì al Venerdì, **4 cpr/die** il sabato e la domenica: 1 cpr ore 8.00, 1 cpr ore 14.00, 1 cpr ore 19.00 (sabato e domenica: 1cpr +1/2 cpr ore 8.00, 1 cpr ore 14.00 e 1 cpr + 1/2 cpr ore 19.00). Perché??
Risposta: se riduce la terapia ricompare l'astenia, più accentuata agli arti inferiori.



Il pz. fa il pizzaiolo: turni di lavoro dalle 9.00 del mattino alle 23.00 nei giorni feriali (con picchi intensi di lavoro 19.00 alle 23.00), dalle 9.00 Sabato e la Domenica.



Daniele



Bari,
7-10 novembre 2013

EO: il pz. non ha segni di ipercortisolismo. Peso 72 kg (invariato rispetto al 2011), PA: 120/70 mmHg, circonferenza vita: 85 cm (invariata rispetto al 2011).

Assume anche **fludrocortisone 0,1 mg: 1 cpr/die**

Integra la disidratazione, legata al lavoro di ore con forni a legna, introducendo 3-4 litri di liquidi al giorno. Se non lavora, l' introduzione di liquidi è di 1.5-2.5 litri.



Daniele



Bari,
7-10 novembre 2013

- **Risultati Day Service**

Emocromo: nella norma (GB: 8180/mmc, Hb: 14,3 g/dl, PLT: 250000/mmc, MCV, MCH, MCHC nella norma)

Glicemia: 65 mg/dl

Azotemia: 35 mg/dl; creatinina: 0,79 mg/dl

Colesterolo totale: 167 mg/dl; TG: 83 mg/dl; HDL: 47 mg/dl;

LDL: 104 mg/dl

Bilirubina totale: 1,39 mg/dl, diretta: 0,48 mg/dl (**il pz. ha una Sindrome di Gilbert, nota da tempo**)

GOT: 21 UI/L, GPT: 25 UI/L, gammaGT: 11 UI/L, ALP: 101 UI/L, calcio 9,1 mg/dl (corretto per albumina: 8,9 mg/dl), fosforo: 3,5 mg/dl, CPK: 123 UI/L, Na⁺: 140 mEq/L, K⁺: 4,6 mEq/L, TSH: 3,48 mcUI/ml, anti-TPO: assenti.

Densità urinaria: 1.020

Renina orto: 30 pg/ml (VN: 5.4-34.5 pg/ml)

Ecotiroide nei limiti della norma

Domanda 5:

Che fate?

1. Si continua così
2. Si modifica la terapia
3. Si effettuano altre indagini





Daniele



Bari,
7-10 novembre 2013

- MOC-DEXA

Rispetto al 2011: Riduzione del 10,3% a livello lombare e del 3,1% a livello femorale

T-score Agosto 2013:

Colonna **-2,2** (varia da -1,7 a -2,6)

Femore intero **-0,2** (collo: -0,7)

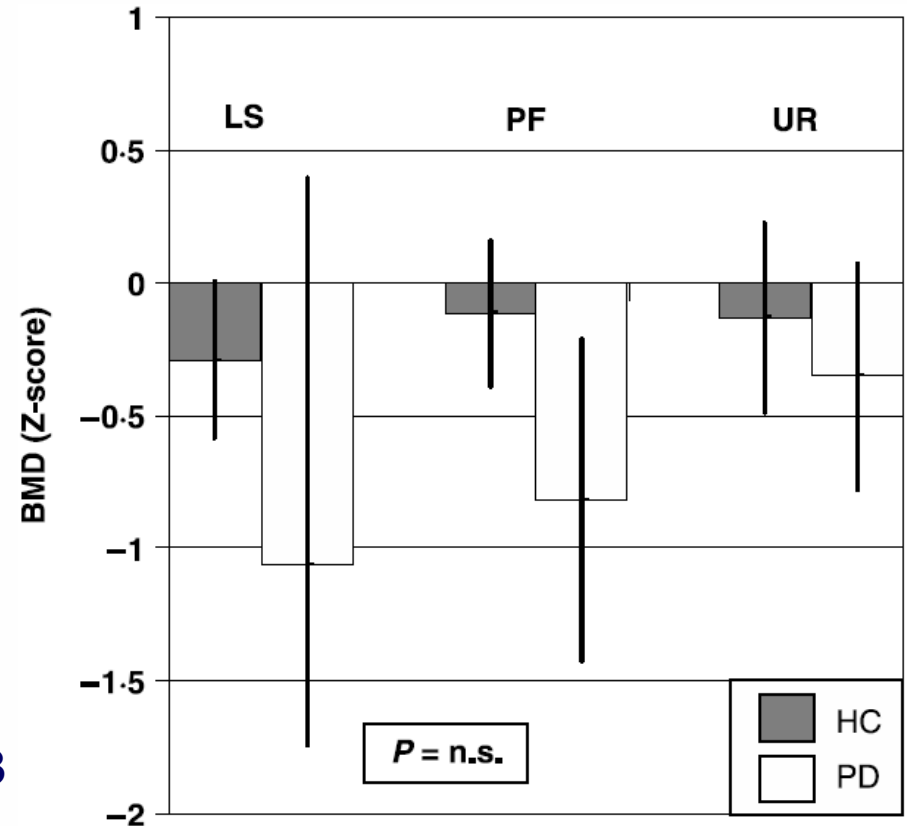
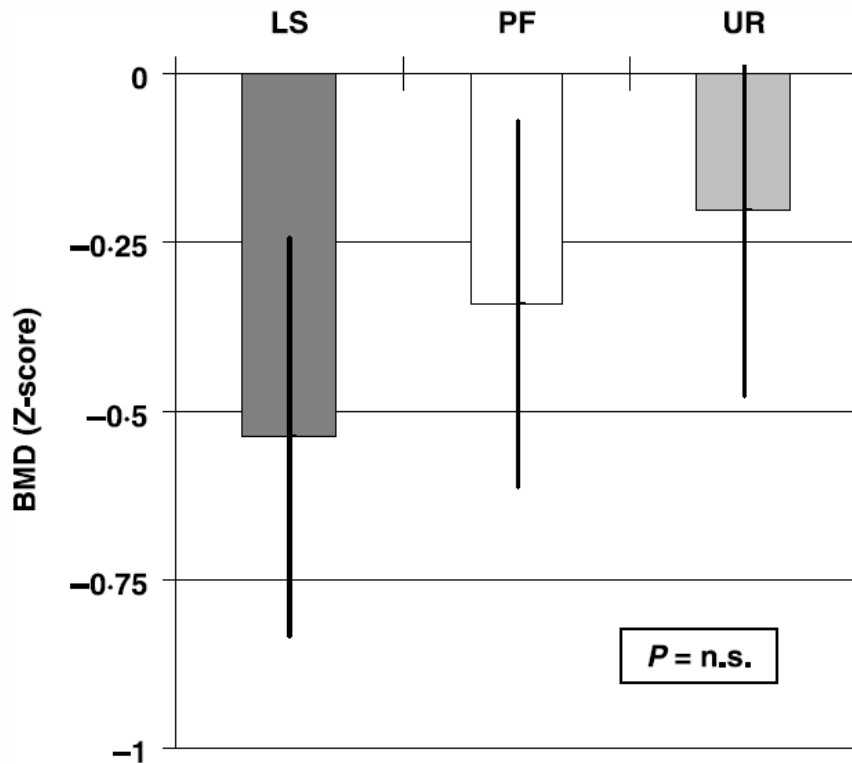
Non riferisce familiarità per fratture osteoporotiche. Non ha mai assunto farmaci per il trattamento di osteopenia/osteoporosi

25OH-vitamina D: 37,2 ng/ml (in assenza di supplementazione)

serum crosslaps: 0,64 ng/ml (VN 0,33 +/- 0,19)

BMD and prednisone

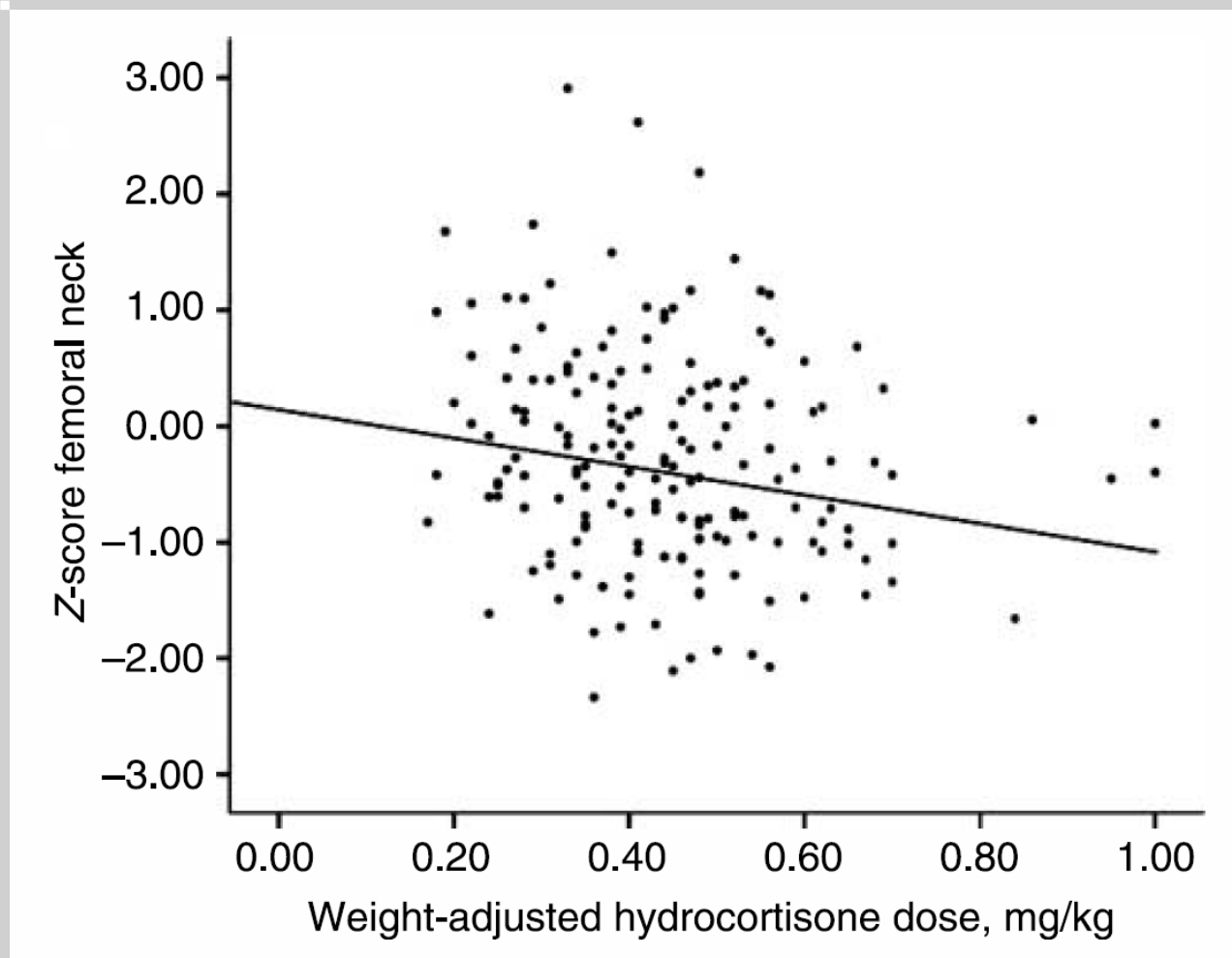
Bone Mineral Density in patients with long-term treated Addison's disease (n=25 patients)





Bari,
7-10 novembre 2013

Correlation between weight-adjusted glucocorticoid dose and femoral neck Z-scores in Norwegian patients





Consensus statement on the diagnosis, treatment, and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency



Bari,
7-10 novembre 2013

Recommendation no. 14

“.....Assessment for the complications of glucocorticoid therapy should include monitoring of bone mineral density every 3-5 years”

Journal of Internal Medicine (in press)



Bari,
7-10 novembre 2013

- Domanda 6:

Ora che fate?

1. Si continua così
2. Si modifica la terapia
3. Si effettuano altre indagini



Daniele



Bari,
7-10 novembre 2013

- **Risultati Day Service (II)**

Anticorpi anti-transglutaminasi: assenti

Anticorpi anti-endomisio: assenti

Anticorpi anti-cellule parietali gastriche: assenti

Esame chimico-fisico delle feci: nella norma

Esame parassitologico feci: negativo

Sideremia: 81 mcg/dl (VN: 75-170)

Ferritina: 114,3 ng/ml (VN: 24-336)

Vitamina B12: 324 pg/ml (VN: 180-914)

Acido Folico: 6,9 ng/ml (VN: 3-20)

Il pz. riferisce alvo regolare e nega intolleranze alimentari



Daniele



Bari,
7-10 novembre 2013

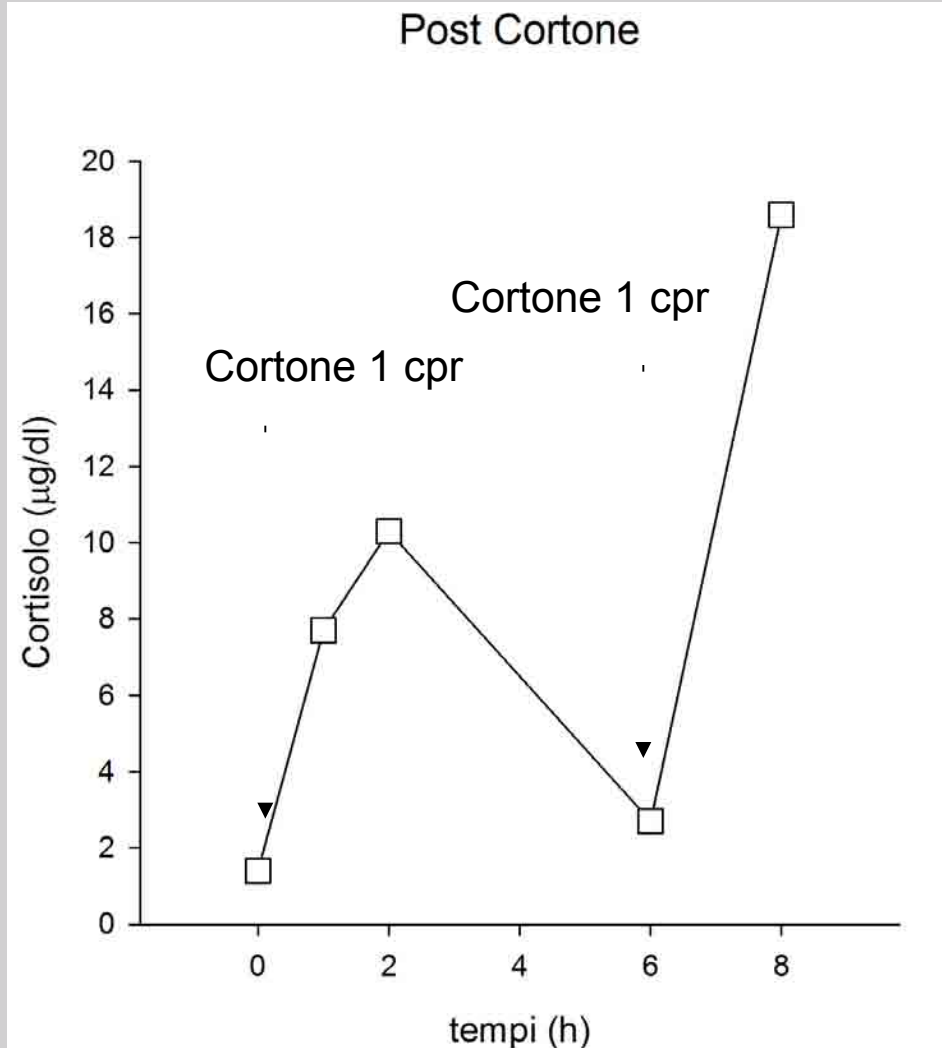
- **Risultati Day Service (III)**

DHEA-S: 43 mcg/dl (VN 106-464)

ACTH basale: 407 pg/ml (VN fino a 46)

Cortisolo basale: 1,4 mcg/dl (VN 6-22,6)

Cortisoluria delle 24 ore: 372,8 mcg/24h (VN: 58-403)



ACTH 2 ore post-cortone: 199 pg/ml

- Domanda 7:

e ora che fate?

1. Si continua così
2. Si modifica la terapia
3. Si effettuano altre indagini





Daniele



Bari,
7-10 novembre 2013

- **Cosa abbiamo tentato:**

Switch da cortone acetato a idrocortisone in 3 dosi giornaliere con lieve riduzione della posologia giornaliera (da 60 mg/die a 50 mg/die): idrocortisone 10 mg: 1 cpr +1/2 cpr ore 8.00, 1 cpr ore 13.00, 1 cpr +1/2 cpr ore 18.30.

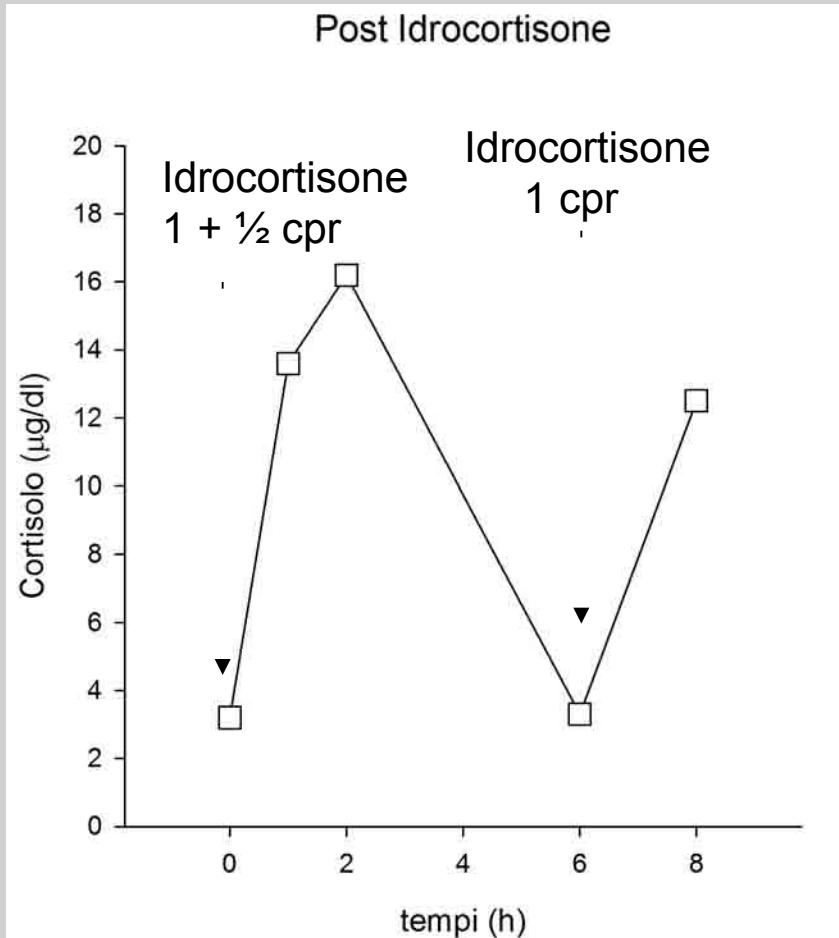
Continua fludrocortisone 0,1 mg: 1 cpr al mattino



Daniele



Bari,
7-10 novembre 2013



ACTH 2 ore post-
idrocortisone:
225 pg/ml



Daniele



Bari,
7-10 novembre 2013

- Ma il pz. come sta??

La prima settimana è stato MALE.
Peggioramento dell'astenia, della stanchezza agli arti inferiori, ma ha continuato la terapia.

Dopo un mese, continua a non sentirsi in forma al 100%, ma riferisce di stare meglio di prima, di quando assumeva cortone 3 cpr/die.



Daniele



Bari,
7-10 novembre 2013

- Ci credete?

ADDIQoL – Questionario qualità della vita (30 domande)

	Cortone	Idrocortisone
Le normali attività quotidiane mi stancano	SEMPRE	QUASI SEMPRE
Mi devo forzare per fare le cose	SEMPRE	IL PIU' DELLE VOLTE
Mi sento rilassato	QUASI MAI	QUALCHE VOLTA
Mi sento nervoso o irritabile	SEMPRE	IL PIU' DELLE VOLTE
Mi sento stordito confuso	QUASI SEMPRE	QUALCHE VOLTA
Ho bisogno di mangiare salato	SEMPRE	QUASI SEMPRE
Ho mal di schiena	QUASI SEMPRE	IL PIU' DELLE VOLTE



Bari,
7-10 novembre 2013

- Domanda 8

Cosa consigliate ora?

Il pz. sta assumendo da 6 settimane:

idrocortisone 10 mg: 1 cpr +1/2 cpr ore 8.00

1 cpr ore 13.00

1 cpr +1/2 cpr ore 18.30

1. Continua così
2. Modifica lo schema giornaliero
3. Modifica la dose



Daniele



Bari,
7-10 novembre 2013

- **Cosa abbiamo consigliato:**

Mantenimento, per ora, della dose giornaliera; ripartizione in 4 dosi più ravvicinate, cercando di riprodurre meglio il ritmo circadiano:

Idrocortisone 10 mg:	2 cpr ore 8.00
	1 cpr ore 12.00
	1 cpr ore 16.00
	1 cpr ore 20.00

In previsione di tentare successiva, ulteriore riduzione della posologia. La dose delle ore 20.00 è basata sull'attività lavorativa prevista fino alle ore 23.00-1.00



Consensus statement on the diagnosis, treatment, and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency



Bari,
7-10 novembre 2013

Recommendation no. 9

“Most patients with primary adrenal insufficiency should take 15-25 mg of HC (18.75- 31.25 mg of CA) daily in split doses; first dose immediately after waking, and the last dose not less than 6 h before bedtime. HC in children should be 6-10 mg/m² of body surface area. The lowest dose compatible with health and a sense of wellbeing should be used”

Journal of Internal Medicine (in press)



Consensus statement on the diagnosis, treatment, and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency



Bari,
7-10 novembre 2013

“Routine laboratory analyses include serum sodium and potassium determinations; serum and urine cortisol measurements are usually impossible to interpret.

When suspecting HC under-replacement, a morning test of HC absorption and elimination could be useful, either as a cortisol serum or saliva day curve (before and 2, 4, and 6 h following the morning dose).

In patients with rapid disappearance of cortisol, more frequent dosing of HC is reasonable. Assessment of PRA can be of value in patients with features of mineralocorticoid deficiency”.

Journal of Internal Medicine (in press)



Caso clinico 2



Bari,
7-10 novembre 2013

Siete contattati telefonicamente da un collega cardiologo della semintensiva cardiologica del vostro ospedale che vi presenta, per un Vs. consiglio, il caso di Umberto, 68 anni, con recente IMA (patologia coronarica monovasale) sottoposto a rivascularizzazione, con ottimo decorso, che **presenta una ipotensione arteriosa che il collega cardiologo non sa giustificare.**

Non ci sono patologie degne di nota all'anamnesi patologica remota. Il collega cardiologo vi informa di aver già effettuato il dosaggio del TSH: 1,45 mcUI/ml.



Caso clinico 2



Bari,
7-10 novembre 2013

Informazioni ulteriori raccolte durante la conversazione telefonica: Na⁺: 131 mEq/L, K⁺: 4,5 mEq/L. Glicemia: 85 mg/dl. Esame emocromocitometrico nella norma.

Il pz. non è iperpigmentato. La PA è di 85-90/50-55 mmHg, FC: 62 bpm ritmica.

Il pz. non assume diuretici, né terapia anti-ipertensiva.

Il Medico di Guardia del reparto cardiologico ha somministrato, due pomeriggi prima, idrocortisone 100 mg e.v. in bolo.



Umberto



Bari,
7-10 novembre 2013

Cosa consigliate?

1. Follow-up (wait and see)
2. Esami di approfondimento diagnostico
3. Avviate una terapia





Consensus statement on the diagnosis, treatment, and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency



Bari,
7-10 novembre 2013

Recommendation no. 1

"The diagnosis of PAI should be considered in all patients presenting with unexplained collapse, hypotension, vomiting, or diarrhoea. Hyperpigmentation, hyponatraemia, hyperkalaemia, acidosis, and hypoglycaemia increase clinical suspicion of PAI."

Journal of Internal Medicine (in press)