

## GESTIONE DELLA CRISI SURRENALICA

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

### STRESS E SURRENE

Ogni condizione di *stress* si riflette sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, stimolandone una risposta compensatoria. La **risposta biologica allo stress** può essere di 2 tipi:

- omeostatico, cioè adattativa con recupero del *set-point* basale;
- allostatico, cioè non adattativa, con variabilità e/o recupero incompleto del *set-point* iniziale.

Elementi rilevanti nel determinare il tipo di risposta sono la durata di esposizione all'evento stressante cui viene sottoposto l'organismo (acuto, singolo, ripetuto, prolungato, cronico), la severità dello *stressor* (lieve, moderato, severo, *life threatening*) e il *timing* in cui si verifica lo *stress* (prevedibilità, imprevedibilità, momento particolare della giornata, infanzia, età adulta, vecchiaia).

A seguito di un evento stressante, nel soggetto sano il cortisolo plasmatico aumenta, sia per incrementata secrezione che per ridotta *clearance*, mentre l'ACTH si riduce per *feed-back* inibitorio. Si stima che durante condizioni cliniche stressanti il tasso di produzione del cortisolo aumenti fino a valori di 75-150 mg/die, in maniera variabile in rapporto all'entità dello *stress*. Per esempio, a seguito di interventi chirurgici maggiori all'addome, la cortisolemia può raggiungere valori di picco > 30 µg/dL, ritornando alla norma in 72 ore. A seguito di traumi maggiori o poli-traumatismo, la cortisolemia può raggiungere livelli > 40-50 µg/dL e rimanere elevata per oltre una settimana, in maniera correlata con la gravità del trauma. Anche in corso di infarto del miocardio i valori di cortisolo aumentano già nelle prime 8 ore e si correlano con l'estensione della necrosi tissutale.

Se lo *stress* non è prolungato, alla fase adattativa segue una fase di **recupero funzionale**. Tuttavia, in alcuni casi i meccanismi di compenso non sono pienamente efficienti, per cui può verificarsi una condizione di **insufficienza surrenalica relativa**, seguita da una fase più lenta di recupero funzionale.

In altri casi, soprattutto a seguito di *stress* prolungato, la capacità di secrezione del corticosurrene può divenire inadeguata, pur persistendo una ridotta *clearance* del cortisolo, portando a un elevato rischio di insufficienza surrenalica conclamata (**Insufficienza Surrenalica Correlata a Malattie Critiche - CIRCI**), condizione che va prontamente riconosciuta e trattata proprio per la sua pericolosità.

### DIAGNOSI E TERAPIA DELLA CRISI SURRENALICA

Non vi sono ancora criteri diagnostici universalmente riconosciuti per la CIRCI e molto è demandato all'esperienza del centro medico (valore basale di cortisolemia in corso di malattia cronica, *cut-off* del cortisolo al test di stimolo con ACTH) e soprattutto al giudizio clinico (segni e sintomi, come l'ipotensione arteriosa refrattaria).

Il **quadro clinico** della crisi surrenalica è polimorfo e aspecifico:

- sintomi frequenti: severa astenia, sincope, dolori addominali con anche nausea e vomito che simulano quadri di addome acuto, dolori lombari, stato confusionale;
- segni tipici: ipotensione arteriosa, tensione addominale, difesa alla palpazione, riduzione dei livelli di coscienza, delirio;
- parametri di laboratorio: frequente iperkaliemia, iponatremia, ipoglicemia e ipercalcemia.

Possiamo pertanto **definire la crisi surrenalica** come una condizione caratterizzata da grave compromissione dello stato generale del paziente, con progressivo peggioramento delle condizioni cliniche e segni e sintomi di deficit gluco- e/o mineralcorticoideo, associati ad almeno due di queste condizioni:

- ipotensione (PA sistolica < 100 mm Hg);
- nausea o vomito;
- astenia severa;
- iposodiemia, iperpotassiemia o ipoglicemia;
- recupero a seguito di somministrazione parenterale di glucocorticoidi.



Il **trattamento** deve essere tempestivo e ben strutturato, in quanto, se non prontamente riconosciuta, tale condizione può portare il paziente al decesso. Vengono individuati 3 tipi di *setting* in cui graduare il trattamento medico in base alla gravità clinica:

1. ambulatoriale;
2. in regime di ricovero ordinario;
3. in regime di terapia intensiva.

Se è presente il forte sospetto clinico di crisi surrenalica, il trattamento deve essere tempestivo, senza ritardi per attendere i risultati delle valutazioni di laboratorio:

- somministrazione immediata per via ev di idrocortisone 100 mg e soluzione salina;
- nelle 24 ore successive infondere dai 100 ai 200 mg di idrocortisone im o ev + infusione continua di soluzione salina (inizialmente 1 litro/h);
- in relazione alle patologie concomitanti, disporre ricovero in reparto di terapia intensiva ed eventuale trattamento profilattico per ulcera gastrica da *stress*, eparinico a basse dosi e antibiotico.

## GESTIONE E PREVENZIONE DELLA CRISI SURRENALICA NEL PAZIENTE CON INSUFFICIENZA SURRENALICA CRONICA

L'insufficienza surrenalica è classificata in:

- **primaria**, quando è danneggiata la ghiandola surrenalica e il corticosurrene non è in grado di secernere gluco- e mineralcorticoidi;
- **secondaria**, quando è inadeguato lo stimolo ipofisario per carenza o alterato bioritmo secretivo dell'ACTH;
- **terziaria**, quando è insufficiente o inibita la produzione di CRH, come nel caso dei pazienti sottoposti a terapia steroidea per lungo tempo e a dosi elevate.

La forma primaria è rappresentata dal morbo di Addison. Ha una prevalenza attorno a 100-140 casi/milione. L'eziopatogenesi è prevalentemente autoimmune e in minor percentuale secondaria a infezione surrenalica tubercolare o a patologie genetiche o metaboliche come l'adrenoleucodistrofia. Anche neoplasie e localizzazioni metastatiche al corticosurrene possono essere responsabili di insufficienza surrenalica primitiva; tuttavia, la loro prevalenza non è ben definita, in quanto le manifestazioni cliniche rimangono misconosciute, a causa del trattamento con glucocorticoidi frequentemente praticato in corso di patologie oncologiche evolutive.

### Terapia

La terapia *standard* dell'insufficienza surrenalica cronica si può articolare in vari modi. In genere vengono utilizzati **cortisone acetato o idrocortisone**, somministrati in due o tre dosi al giorno. Più recentemente sono state introdotte formulazioni di idrocortisone a lento rilascio (per esempio, Plenadren), che con un'unica somministrazione giornaliera garantirebbero una migliore e più fisiologica copertura ormonale, con benefici anche in termini di *compliance* del paziente. Nelle forme primitive deve essere aggiunta una quota di **fludrocortisone**, che presenta una potente azione mineralcorticoide, mentre nelle forme secondarie ciò non è necessario, in quanto la produzione endogena degli ormoni mineralo-attivi è conservata.

Il trattamento sostitutivo *standard* non consente di compensare le aumentate esigenze ormonali indotte da un evento clinico stressante, per cui questi soggetti sono esposti a un elevato rischio di crisi surrenalica (stimato in 8.3 casi/100 pazienti all'anno, con prevalenza lievemente superiore nei pazienti con forme primitive rispetto a quelle centrali). L'evento stressante può verificarsi anche in un soggetto con insufficienza surrenalica pre-clinica, slantizzando un precario equilibrio ormonale che può evolvere in una crisi surrenalica conclamata.

Varie sono le condizioni cliniche, mediche o chirurgiche, causa di *stress* biologico, che determinano un aumentato fabbisogno di cortisolo. Le **cause più frequenti di crisi surrenalica** sono: gastro-enteriti (30-32%), malattie infettive/febbre (24%), interventi chirurgici (7-10%), sospensione/riduzione/omissione della terapia sostitutiva corticosteroidica (10%); in percentuale minore concorrono l'attività fisica intensa, lo *stress* emotivo, il dolore intenso da varia causa, l'intossicazione da alcool, la disidratazione o il sovradosaggio di diuretici, la depressione, la chemioterapia, le punture d'insetto, la gravidanza con stato edematoso e riduzione della terapia, la diarrea iatrogena.

Il paziente affetto da insufficienza surrenalica in trattamento sostitutivo con corticosteroidi, in cui vi sia il sospetto o l'evidenza di una crisi surrenalica, deve essere immediatamente trattato mediante somministrazione parenterale di 100 mg di idrocortisone (50 mg/m<sup>2</sup> nei bambini) e adeguato apporto di soluzione salina, seguito da una dose totale di idrocortisone pari a 200 mg nelle 24 ore successive (infusione continua ev o in dosi frazionate ogni 6 ore). Nel caso non sia disponibile l'idrocortisone, possono essere utilizzati in alternativa il prednisolone o il desametasone (nell'infanzia le dosi vanno aggiustate per età e superficie corporea). Così come è importante riconoscere e trattare tempestivamente la crisi surrenalica, è altrettanto importante praticare un'attenta prevenzione della stessa, **modificando la terapia ormonale sostitutiva in tutte le condizioni cliniche che determinano un aumentato fabbisogno di cortisolo**, cioè in corso di *stress* sia medico che chirurgico (tabella 1).

Tabella 1		
Linee guida per la supplementazione corticosurrenalica in condizioni di <i>stress</i>		
Stress medico o chirurgico		Dosaggio corticosteroidi
<b>Minimo</b>	Pratiche dentarie routinarie Biopsia cutanea Infezioni non febbrili vie respiratorie superiori	Abituale (+ 20 mg idrocortisone per os se sintomi)
<b>Minore</b>	Estrazioni dentarie Ernia inguinale Colonscopia Stati febbrili Infezioni urinarie non complicate Celluliti non complicate Malattie virali Bronchiti	Raddoppiare o triplicare la dose sostitutiva il giorno della procedura e/o mantenerla fino a persistenza dei sintomi
<b>Moderato</b>	Colecistectomia Emicolectomia Malattie febbrili severe Polmoniti Gastroenteriti Pielonefriti Parto naturale o cesareo	100 mg idrocortisone im o ev nel giorno della procedura o fino a persistenza dei sintomi
<b>Severo</b>	Chirurgia toracica maggiore Gastro-resezione Resezione epatica Pancreatiti Trauma maggiore Infarto del miocardio	100 mg idrocortisone bolo ev seguito da 50 mg ev o im ogni 6 ore il giorno della procedura o fino a stabilizzazione clinica
<b>Critico</b>	Sepsi inducente ipotensione o <i>shock</i>	100 mg idrocortisone bolo ev seguito da 50 mg ev ogni 6-8 ore o infusione continua 50 µg/kg/h; proseguire fino a stabilizzazione clinica e quindi riprendere la dose abituale per os

È necessario porre **attenzione a farmaci e alimenti che potrebbero interferire** con la terapia sostitutiva (tabella 2).

**Tabella 2**  
**Interferenze con la terapia sostitutiva**

	<b>Richiedono incremento di dose</b>	<b>Possono comportare riduzione di dose</b>
Glucocorticoidea	Anti-epilettici (barbiturici) Anti-fungini Anti-tubercolari Etomidate Topiramato	Succo di pompelmo Liquirizia Anti-fungini (chetoconazolo)
Fludrocortisone	Diuretici Acetazolamide Drospirenone (contenuto in alcuni contraccettivi)	Succo di pompelmo Carbenoxolone Liquirizia FANS

Va inoltre considerato che nei pazienti affetti da insufficienza corticosurrenalica, soprattutto quelli affetti da morbo di Addison autoimmune, possono coesistere patologie e condizioni cliniche in grado di modificare il fabbisogno dei farmaci utilizzati a scopo sostitutivo: ad esempio, il morbo di Basedow, la celiachia o la gastrite atrofica che possono alterare l'assorbimento dei farmaci, le terapie ormonali sostitutive per insufficienza ovarica precoce.

**In caso di ipotiroidismo, la terapia con levo-tiroxina non deve mai essere iniziata prima di aver compensato la funzione corticosurrenalica.**

#### **Follow-up**

I pazienti affetti da insufficienza surrenalica in trattamento sostitutivo devono essere seguiti con un *follow-up* clinico periodico (ogni 6-12 mesi), che comprenda la valutazione di peso corporeo, pressione arteriosa in orto e clinostatismo, livello di energia (stato di benessere), edemi periferici, verificando la presenza di segni suggestivi di sovra- o sotto-dosaggio della terapia sostitutiva.

**Non è necessario testare l'adeguatezza della terapia sostitutiva mediante dosaggi ormonali** (ACTH, cortisolemia, attività reninica plasmatica), ma è sufficiente la valutazione di elettroliti sierici, glicemia e indici di funzionalità renale.

Nei pazienti con morbo di Addison autoimmune è utile anche uno **screening periodico** clinico/laboratoristico **per altre patologie autoimmuni** frequentemente associate (TSH, FT4, glicemia, HbA1c, vitamina B12, emocromo, sideremia). La frequenza ottimale di tale *screening* non è chiaramente indicabile, così come il numero e il tipo di marcatori da utilizzare. In ogni caso è preferibile ricercare i marcatori di autoimmunità per tiroiditi, diabete mellito, celiachia, gastrite atrofica, insufficienza ovarica precoce, soprattutto quando siano presenti elementi clinici che orientino verso uno specifico sospetto.

#### **EDUCAZIONE DEL PAZIENTE**

Tra le misure utili al fine di prevenire le crisi surrenaliche, riveste un ruolo prioritario l'educazione dei pazienti, dei familiari e del personale sanitario, in merito al comportamento e alle misure utili, sia preventive che di gestione dell'evento acuto.

Il paziente va educato a **conoscere gli eventi stressanti e/o le patologie intercorrenti potenzialmente rischiose**, che richiedano un adeguamento terapeutico e a riconoscere segni e sintomi indicativi di una crisi surrenalica imminente. Deve ricevere **indicazioni sulla gestione della terapia** orale ed eventualmente parenterale **in corso di eventi stressanti e crisi surrenalica**.

Si raccomanda pertanto che tutti i pazienti siano in possesso di un **kit di emergenza per la somministrazione parenterale di glucocorticoidi** e che siano istruiti al suo corretto uso (addestramento all'impiego nel momento del bisogno).

Si raccomanda, infine, che a tutti i pazienti sia fornita una **carta di emergenza** da portare sempre con sé, che consenta di identificare il soggetto come affetto da insufficienza surrenalica, garantendo una più tempestiva gestione terapeutica del paziente in condizioni critiche e di emergenza medica, in qualsiasi struttura sanitaria e paese del mondo.

#### **BIBLIOGRAFIA**

1. Boonen E, Van den Berghe G. New concepts to further unravel adrenal insufficiency during critical illness. *Eur J Endocrinol* [2016, 175: R1-9](#).
2. Jung C, Inder WJ. Management of adrenal insufficiency during the stress of medical illness and surgery. *Med J Aust* [2008, 188: 409-13](#).
3. Bornstein SR, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2016, 101: 364-89](#).
4. Husebye ES, et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *J Intern Med* [2014, 275: 104-15](#).
5. Giordano R. Iposurrenalismi primari. [Endowiki](#).