

LE LINEE GUIDA DELL'ENDOCRINE SOCIETY PER L'INSUFFICIENZA SURRENALICA PRIMARIA

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Recentemente alcuni esperti mondiali hanno redatto, su indicazione dell'*Endocrine Society*, delle linee guida (1) sulla pratica clinica raccomandata per la diagnosi e la terapia di pazienti con insufficienza surrenalica primaria (PAI), sulla base del sistema GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation*) con raccomandazioni (livello di evidenza 1) e suggerimenti (livello di evidenza 2) e differenti qualità di evidenza (da molto bassa, ⊗○○○, a molto alta, ⊗⊗⊗⊗).

DIAGNOSI DI PAI

1.0 Chi testare e come testare?

- 1.1 Si raccomanda di testare per PAI pazienti con **sintomi e segni suggestivi** per PAI non diversamente spiegabili (ipovolemia, ipotensione, iposodiemia, iperpotassiemia, febbre, dolore addominale, iperpigmentazione cutanea o, soprattutto nel bambino, ipoglicemia) (livello di evidenza 1, qualità ⊗⊗⊗○).
- 1.2 Si raccomanda di utilizzare sempre il **test con ACTH** per confermare la diagnosi di PAI in pazienti con sintomi e segni suggestivi per PAI, quando possibile (livello di evidenza 1, qualità ⊗⊗⊗⊗).
- 1.3 In pazienti con gravi sintomi o con quadro di insufficienza surrenalica acuta si raccomanda di **iniziare prima possibile la terapia sostitutiva** con idrocortisone, facendola sempre precedere da un prelievo ematico per il dosaggio di ACTH e cortisolo ma senza attenderne l'esito (livello di evidenza 1, qualità ⊗⊗⊗○).

2.0 Qual è il test migliore?

- 2.1 **Il test migliore è quello con ACTH** (250 µg nell'adulto e nel bambino di età ≥ 2 anni; 125 µg nel bambino di età < 2 anni; 15 µg/kg nel neonato), con valutazione della risposta di cortisolo in termini di picchi a 30 o 60 minuti (considerata patologica se < 18 µg/dL, 500 nmol/L) (livello di evidenza 2, qualità ⊗⊗○○). L'interpretazione dell'ACTH test può essere influenzata da condizioni che aumentano la cortisolemia, per aumento della *Cortisol-Binding Globulin* (CBG) (estrogeni, gravidanza, mitotane), o ridurla per riduzione della CBG (sindrome nefrosica, epatopatia, periodo post-chirurgico o pazienti in terapia intensiva, infiammazione, disordini genetici rari). L'ACTH test con 1 µg è suggerito soltanto quando il farmaco per eseguire il test non è momentaneamente disponibile o per ragioni economiche (livello di evidenza 2, qualità ⊗⊗○○). Occorre ricordare le problematiche tecniche (errori di diluizione, contaminazione) legate alla diluizione delle fiale contenenti 250 µg di ACTH 1-24
- 2.2 Se il test con ACTH non è eseguibile, si suggerisce di impiegare come valutazioni preliminari di PAI il riscontro di una **cortisolemia mattutina** (tra le h 6 e le h 10) < **5 µg/dL** (140 nmol/L) e di un ACTH aumentato (fino a quando il test di conferma con ACTH non sia eseguibile) (livello di evidenza 2, qualità ⊗○○○). Non esiste alcuna evidenza circa l'utilità del cortisolo *random* per escludere una PAI.
- 2.3 Si raccomanda il **dosaggio dell'ACTH** plasmatico, effettuato sul basale dell'ACTH test, o al mattino insieme alla cortisolemia, per porre diagnosi di PAI. In pazienti con confermato iposurrenalismo, il riscontro di livelli di ACTH superiori al doppio del limite superiore del *range* del laboratorio di riferimento è diagnostico di PAI (livello di evidenza 1, qualità ⊗⊗⊗○).
- 2.4 Si raccomanda il **dosaggio simultaneo di renina e aldosterone** plasmatici in presenza di PAI (livello di evidenza 1, qualità ⊗⊗⊗○).
- 2.5 Una volta confermata la diagnosi di PAI, si suggerisce di **ricercarne l'eziologia** (migliore raccomandazione pratica, senza livello di evidenza o qualità). Occorre inizialmente procedere alla ricerca degli anticorpi anti-CYP21A2 mediante metodo valido. Quando gli anticorpi sono positivi, occorre escludere la presenza di altre patologie autoimmuni associate (sindrome poliendocrino-autoimmune, APS, tipo 1 o tipo 2). Nel sesso maschile senza positività anticorpale, occorre procedere allo *screening* per l'adreno-leucodistrofia, attraverso la misurazione degli acidi grassi a lunga catena. In tutti gli altri casi senza positività anticorpale, si praticherà TC delle logge surrenaliche per identificare una forma tubercolare o neoplastica. In età infantile e in casi selezionati di adulti occorre effettuare il dosaggio di 17OHP per escludere la sindrome adreno-genitale.



Roberta Giordano (roberta.giordano@unito.it)

Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche e SCU Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, Dipartimento di Scienze Mediche; Università degli Studi di Torino

Commento

È importante sottolineare come le linee guida dell'*Endocrine Society* presentano alcune differenze con precedenti raccomandazioni di esperti europei recentemente pubblicate (2).

Nelle attuali linee guida si raccomanda di confermare sempre la diagnosi di PAI con l'ACTH test 250 µg, mentre la valutazione della cortisolemia al mattino e dell'ACTH è considerata solo preliminare e non definitiva.

Inoltre, i valori di cortisolemia mattutina considerati diagnostici per PAI risultano inferiori (5 µg/dL = 140 nmol/L) rispetto alla *Consensus* Europea (9 µg/dL = 250 nmol/L), in quanto ritenuti dotati di maggior sensibilità.

Viene considerato come diagnostico di PAI un valore di ACTH > 2x il limite superiore del *range* del laboratorio di riferimento. Tale indicazione tiene conto del fatto che non è possibile indicare un *cut-off* preciso, perché i metodi di dosaggio dell'ACTH sono differenti e i limiti di normalità variabili in base al metodo impiegato, ed è sicuramente più standardizzabile rispetto alle precedenti indicazioni della *Consensus* Europea. Nelle linee guida si raccomanda il dosaggio simultaneo di renina e aldosterone, non raccomandati nella *Consensus* Europea, essendo tale valutazione necessaria per valutare il deficit di mineral-corticoidi, talvolta il primo presente nelle fasi iniziali di una forma autoimmune.

3.0 TERAPIA DELLA PAI

Le linee guida forniscono suggerimenti e raccomandazioni circa il trattamento cronico della PAI nel soggetto adulto, sia della terapia gluco-corticoidea che di quella mineral-corticoidea, e infine della terapia con DHEA.

Vengono inoltre fornite indicazioni circa il trattamento in gravidanza e in età pediatrica.

Terapia gluco-corticoidea

- 3.1 Si raccomanda l'impiego di tale terapia **in tutti i pazienti** con PAI confermata (livello di evidenza 1, qualità ⊗⊗⊗⊗).
- 3.2 Si suggerisce l'impiego di **idrocortisone** (15-25 mg) o **cortisone acetato** (20-35 mg) in 2-3 somministrazioni orali giornaliere, con una dose maggiore al mattino al risveglio, la successiva nel primo pomeriggio (2 h dopo pranzo) nel regime con **2 dosi** giornaliere, oppure a pranzo e nel pomeriggio (almeno 4-6 ore prima di andare a letto) nel regime con **3 dosi** giornaliere. In casi individuali possono essere presi in considerazione regimi a più dosi giornaliere o con dosi modificate secondo superficie o peso corporeo (livello di evidenza 2, qualità ⊗⊗○○).
- 3.3 In alternativa all'idrocortisone, è suggerito l'impiego del prednisolone (3-5 mg/dì), somministrato una o due volte al giorno, soprattutto nei pazienti con bassa *compliance* (livello di evidenza 2, qualità ⊗○○○).
- 3.4 È sconsigliato l'impiego del desametasone a causa del rischio di effetti collaterali cushingoidi e per la difficoltà a calibrare la dose (livello di evidenza 2, qualità ⊗⊗○○).
- 3.5 Il **monitoraggio** terapeutico va effettuato mediante attenta valutazione clinica di peso corporeo, pressione arteriosa in orto e clinostatismo, livello di energia, segni di franco ipercortisolismo (livello di evidenza 2, qualità ⊗⊗⊗○).
- 3.6 È sconsigliato il monitoraggio terapeutico mediante valutazioni ormonali, mentre è raccomandato l'**aggiustamento della terapia sulla base della risposta clinica** (livello di evidenza 2, qualità ⊗⊗⊗○).

Commento

Così come nella precedente *Consensus* Europea, vengono consigliate dosi di glucocorticoidi variabili e leggermente più elevate di quanto raccomandato in precedenza da altri autori (3-5), variabili tra 15 e 25 mg/dì per idrocortisone e tra 20 e 35 mg/dì per cortisone acetato.

Emerge anche in queste linee guida la possibilità e la necessità di individualizzare la terapia da parte dell'endocrinologo curante di ogni singolo paziente, senza schemi troppo fissi e sulla base del giudizio clinico, non essendo disponibili marcatori biologici adeguati di monitoraggio. Tale modalità è sicuramente esposta a elevata soggettività e richiede una grande esperienza nel trattare il paziente con PAI. La disponibilità di biomarcatori oggettivi renderebbe sicuramente molto più semplice la pratica clinica.

Seppure gli esperti mondiali ribadiscano il concetto che **aggiustare la terapia cercando di normalizzare l'ACTH presenta un alto rischio di sovra-dosaggio** e che **il dosaggio dell'ACTH non ha alcun significato**, occorre ricordare come alcune pubblicazioni suggeriscano che la valutazione del profilo di ACTH, e non una singola determinazione, possa essere di supporto nella valutazione di un'adeguata terapia gluco-corticoidea (6).

Terapia mineral-corticoidea

- 3.7 Si raccomanda l'impiego della terapia con **fludrocortisone** (dose iniziale, 50-100 µg nell'adulto) in tutti i pazienti con deficit di aldosterone e di non ridurre l'apporto di sale (livello di evidenza 1, qualità ⊗⊗⊗⊗). Si consiglia un **incremento temporaneo** della dose del 50-100% o l'incremento dell'apporto di sale in presenza di clima caldo o in condizioni che aumentino la sudorazione.
- 3.8 Il **monitoraggio** terapeutico va effettuato principalmente mediante valutazione clinica (desiderio di cibi salati, ipotensione posturale o edema) e misurazioni degli elettroliti (livello di evidenza 1, qualità ⊗⊗⊗○). Seppure non suggerita come valutazione aggiuntiva tra le raccomandazioni, il riscontro di attività reninica (o renina) plasmatica al di sopra del limite di normalità può essere considerata come marcatore utile per correggere la dose di fludrocortisone.
- 3.9 In pazienti che sviluppano **ipertensione arteriosa**, è consigliabile ridurre la dose di fludrocortisone prima di iniziare una terapia anti-ipertensiva (livello di evidenza 2, qualità ⊗○○○).
- 3.10 In pazienti con ipertensione arteriosa, occorre iniziare una terapia anti-ipertensiva soltanto qualora la pressione arteriosa rimanga mal controllata nonostante la riduzione della dose di fludrocortisone (livello di evidenza 2, qualità ⊗○○○). Come farmaci anti-ipertensivi sono preferibili in prima linea quelli che agiscono riducendo l'angiotensina II e in seconda linea i calcio-antagonisti; andrebbero evitati diuretici e anti-aldosteronici.

Commento

Rispetto alla *Consensus* Europea, in queste linee guida ritorna l'indicazione della renina plasmatica come indice indiretto di sotto-dosaggio. Inoltre, in caso di ipertensione arteriosa, a differenza della *Consensus* Europea, si consiglia di valutare prima una riduzione della terapia con fludrocortisone e solo successivamente di aggiungere un farmaco anti-ipertensivo.

Terapia con DHEA

- 3.11 Si suggerisce una terapia con DHEA in donne con PAI in pre-menopausa e ridotta *libido*, sintomi depressivi e/o bassi livelli di energia nonostante l'ottimizzazione della terapia gluco-corticoidea e mineral-corticoidea (livello di evidenza 2, qualità ⊗⊗○○).
- 3.12 Si consiglia un iniziale periodo di terapia con DHEA (25-50 mg/dì al mattino) di non oltre 6 mesi, da non proseguire qualora la paziente non presenti un beneficio (livello di evidenza 2, qualità ⊗⊗○○).
- 3.13 Si suggerisce di monitorare la terapia con DHEA mediante misurazione dei livelli mattutini di DHEAS, prima dell'assunzione della terapia, con l'obiettivo di mantenerli entro il limite medio della norma per l'età pre-menopausale (livello di evidenza 2, qualità ⊗⊗○○).

Terapia durante la gravidanza

- 3.14 Nelle pazienti con PAI gravide, si suggerisce **monitoraggio clinico**, ricercando sintomi e segni di sotto- e sovra-dosaggio (es. normale incremento corporeo, "*fatigue*", ipotensione posturale o ipertensione, iperglicemia), con almeno una valutazione ogni trimestre (migliore raccomandazione pratica, senza livello di evidenza o qualità).
- 3.15 Si suggerisce un **aumento della dose di idrocortisone** sulla base dell'andamento clinico della singola paziente, in particolare **durante il terzo trimestre** (migliore raccomandazione pratica, senza livello di evidenza o qualità).

- 3.16 Si suggerisce di preferire l'idrocortisone al cortisone acetato, prednisolone, o prednisone (livello di evidenza 2, qualità ⊗⊗○○), e di **evitare il desametasone** in quanto non inattivato dalla placenta (livello di evidenza 1, qualità ⊗⊗○○).
- 3.17 **Durante il parto** si raccomanda di impiegare **dosi di idrocortisone** adeguate, **simili a quelle impiegate per uno stress chirurgico maggiore** (livello di evidenza 1, qualità ⊗⊗○○). In particolare, all'inizio del travaglio (dilatazione > 4 cm e/o contrazioni ogni 5 minuti nell'ultima ora) va praticato un bolo di 100 mg di idrocortisone ev, seguito da un'infusione continua di 200 mg/24 h. Dopo il parto, si può ritornare alla dose orale assunta prima della gravidanza.

Commento

Rispetto alla *Consensus Europea*, gli aumenti di idrocortisone sono quantificati nell'ordine del 20-40% rispetto alla dose abituale, a partire dalla 24° settimana.

Nella discussione dell'evidenza gli esperti indicano inoltre i *cut-off* di risposta di cortisolo al test ACTH 250 µg per porre **diagnosi di PAI in gravidanza**, superiori rispetto alle non gravide, e variabili tra 25 µg/dL (700 nmol/L), 29 µg/dL (800 nmol/L) e 32 µg/dL (900 nmol/L), rispettivamente nel primo, secondo e terzo trimestre. Non viene raccomandata una variazione della dose di fludrocortisone, nonostante l'effetto anti-mineralcorticoideo del progesterone, in quanto l'incremento della terapia con idrocortisone è sufficiente a sopperire alla carenza di fludrocortisone.

Non viene raccomandato neppure l'incremento della dose orale per 24-48 h dopo il parto.

Terapia nell'età pediatrica

- 3.18 Si suggerisce di **preferire l'idrocortisone in 3-4 somministrazioni** giornaliere (dose totale di inizio pari a 8 mg/m² di superficie corporea) rispetto agli altri steroidi (livello di evidenza 2, qualità ⊗⊗○○).
- 3.19 Si suggerisce di evitare steroidi sintetici a lunga emivita, quali prednisolone e desametasone (livello di evidenza 2, qualità ⊗○○○).
- 3.20 Il **monitoraggio** terapeutico va effettuato mediante un'attenta valutazione clinica, che includa velocità di crescita, peso corporeo, pressione arteriosa e livello di energia (migliore raccomandazione pratica, senza livello di evidenza o qualità). Gli obiettivi principali della terapia steroidea sono, infatti, quelli di controllare i sintomi dell'insufficienza surrenalica con la dose minima di glucocorticoidi capace di consentire un adeguato accrescimento staturale e lo sviluppo puberale. In pazienti con sindrome adreno-genitale classica, la crescita staturale si riduce per dosi > 20 mg/m²/die nel bambino e 15-17 mg/m²/die nell'adolescente.
- 3.21 In tutti i pazienti con provato deficit di aldosterone, si raccomanda l'impiego della terapia con **fludrocortisone** (dose iniziale, 100 µg/di) e supplementi di cloruro di sodio (1-2 g/di) nel periodo neonatale e fino all'età di 12 mesi (livello di evidenza 1, qualità ⊗⊗○○).

4.0 GESTIONE E PREVENZIONE DELLA CRISI SURRENALICA

- 4.1 Nei pazienti con sospetta crisi surrenalica acuta si raccomanda **trattamento immediato con idrocortisone** 100 mg ev in bolo (50 mg/m² per i bambini), **seguito da adeguata idratazione** (1000 mL di salina isotonica entro la prima ora o glucosata 5% in salina isotonica, seguita da salina isotonica in infusione continua) e 200 mg (50-100 mg/m² per i bambini) di idrocortisone nelle 24 ore successive (sia per infusione ev continua che in boli ev ogni 6 h), con aggiustamenti nei bambini in base a età e superficie corporea (idrocortisone 50-100 mg/m² bolo ev seguito da 50-100 mg/m² ogni 6 h) (livello di evidenza 1, qualità ⊗⊗⊗○).
- 4.2 Se l'idrocortisone non fosse disponibile, si suggerisce l'impiego del prednisolone come prima alternativa e del desametasone come ultima (livello di evidenza 2, qualità ⊗⊗○○).
- 4.3 Per la **prevenzione** delle crisi addisoniane, si suggerisce di aggiustare la dose di steroidi in base alla severità della patologia concomitante o della gravità dello *stress* (livello di evidenza 2, qualità ⊗⊗○○). Vengono forniti dettagli in tabella.

- 4.4 Si raccomanda l'**educazione del paziente** circa gli aggiustamenti della dose di steroidi necessari in caso di eventi stressanti e circa strategie di prevenzione della crisi surrenalica, tra cui la capacità di auto-somministrarsi l'idrocortisone per via parenterale (migliore raccomandazione pratica, senza livello di evidenza o qualità). Vengono forniti dettagli in tabella.
- 4.5 Si raccomanda che tutti i pazienti dispongano di una **carta di emergenza**, con la descrizione della patologia da cui sono affetti e della dose di steroide da somministrare in caso di *stress* o malattia intercorrente al fine di evitare la crisi surrenalica acuta (migliore raccomandazione pratica, senza livello di evidenza o qualità).
- 4.6 Si raccomanda che tutti i pazienti dispongano di **kit di emergenza** contenente siringhe e fiale di idrocortisone da auto-somministrarsi in caso di emergenza, previa corretta educazione all'utilizzo (migliore raccomandazione pratica, senza livello di evidenza o qualità).

Condizione	Azione suggerita
Malattia febbrile	Idrocortisone: dose raddoppiata (> 38°C) o triplicata (> 39°C) fino alla scomparsa della febbre (solitamente per 2-3 dì). Aumentare l'assunzione di fluidi ricchi di elettroliti se tollerati.
Gastro-enterite (vomito, diarrea)	Idrocortisone im (o anche sc negli adulti): <ul style="list-style-type: none"> • adulti: 100 mg • bambini: 50 mg/m²: <ul style="list-style-type: none"> ○ età pre-scolare 25 mg ○ età scolare 50 mg ○ adolescenti 100 mg
Intervento chirurgico minore o moderato	Adulti: idrocortisone 25-75 mg/24 h (solitamente per 1-2 dì) Bambini: idrocortisone 50 mg/m ² im o dose raddoppiata o triplicata
Intervento chirurgico maggiore con anestesia generale, trauma, parto o patologia che richieda ricovero in terapia intensiva	Adulti: idrocortisone 100 mg bolo ev seguito da 200 mg/24 h (o 50 mg ogni 6 h, ev o im). Bambini: idrocortisone 50 mg/m ² bolo ev seguito da 50-100 mg/m ² /dì ogni 6 h Entrambi: successiva rapida ripresa della terapia per os senza aggiustamenti della dose.

Commento

Le raccomandazioni consigliano l'impiego di dosi differenti in base al tipo di *stress* o patologia intercorrente, inferiori rispetto a quelle proposte dalla *Consensus* Europea, in linea con quanto raccomandato in precedenza da altri autori (3-5). Le dosi impiegate sono empiriche: **nella terapia della crisi iposurrenalica, dal momento che questa evenienza rappresenta ancora una causa non rara di mortalità (0.5/100 pazienti anno) nel paziente con PAI, le dosi utilizzate restano elevate, in quanto il primo obiettivo è ridurre la mortalità della crisi.**

Non è indicata dagli esperti nessuna raccomandazione in merito al comportamento terapeutico da adottare in presenza di *stress* psichico o di attività sportiva strenua, condizioni comuni nella pratica clinica e che generalmente vengono trattate con incrementi della dose per *os* abituale o con l'assunzione di una dose extra.

5.0 ULTERIORI SUGGERIMENTI PER IL FOLLOW-UP

- 5.1 Si suggerisce che tutti i pazienti adulti e bambini con PAI vengano visitati da un endocrinologo o da medico con esperienza endocrinologica almeno una volta all'anno. I bambini di età < 2 anni dovrebbero essere visitati almeno ogni 3-4 mesi (migliore raccomandazione pratica, senza livello di evidenza o qualità).
- 5.2 È suggerito un **controllo annuale** del paziente, che includa la ricerca di sintomi e segni di sotto- o sovra-dosaggio (migliore raccomandazione pratica, senza livello di evidenza o qualità).

- 5.3 È suggerito un **periodico screening**, almeno annuale, per ricercare malattie **autoimmuni** in pazienti con forma autoimmune di PAI, quali patologia tiroidea, diabete mellito, insufficienza ovarica prematura, celiachia e gastrite autoimmune con deficit di vitamina B12 (livello di evidenza 2, qualità ⊗⊗○○). In particolare, è consigliabile un controllo annuale di TSH, fT4, HbA1c, anticorpi anti-CYP11A1 o SCC (anti cellule steroide-secerenti) nelle donne, emocromo, vitamina B12. Vista la relativa bassa prevalenza di celiachia nella PAI (5%), la ricerca di anticorpi anti-transglutaminasi e di IgA totali può essere fatta occasionalmente, anche in assenza di sintomi addominali.
- 5.4 Si suggerisce **l'educazione del paziente all'aumento della dose di steroidi in caso di malattie intercorrenti, febbre ed eventi stressanti** (migliore raccomandazione pratica, senza livello di evidenza o qualità).
- 5.5 Si suggerisce una valutazione genetica in pazienti con PAI dovuta a disordini monogenici (migliore raccomandazione pratica, senza livello di evidenza o qualità).

PROSPETTIVE FUTURE

Le linee guida concludono che le procedure diagnostiche e le strategie terapeutiche per la PAI sono ancora lontane dall'essere ottimali.

Per quanto riguarda la diagnosi, esistono ancora numerose questioni insolite riguardanti la validità dei *test* diagnostici in pazienti con patologie critiche, dove il cortisolo salivare, miglior espressione del cortisolo biologicamente attivo, troverebbe una maggiore utilità. L'introduzione di metodiche più specifiche, come la cromatografia liquida accoppiata a spettrometria di massa, consentirebbe una maggior standardizzazione del dosaggio della cortisolemia.

Per quanto riguarda la terapia, è ben noto come, nonostante la miglior terapia impiegabile, i pazienti con PAI presentino spesso alterazioni della qualità di vita, della vitalità, della capacità fisica (soprattutto nel sesso femminile), associate a complicanze metaboliche e cardio-vascolari.

Gli esperti riassumono pertanto le varie alternative proposte nel corso degli anni alla terapia tradizionale (formulazioni modificate di idrocortisone, somministrazione sc continua attraverso pompe da insulina) e ritengono che ci sia una grande necessità di ampi studi randomizzati per chiarire quale sia la migliore terapia sostitutiva gluco-corticoidea.

Infine, ricordano la possibilità di una terapia immuno-soppressiva in pazienti con diagnosi ex-novo di PAI autoimmune e di terapie geniche in forme monogeniche di PAI.

COMMENTO FINALE

L'interesse suscitato per la PAI negli ultimi anni ha prodotto queste linee guida che rappresentano l'inizio di successive ricerche e di sforzi multi-disciplinari tra medici, biologi, immunologi e ricercatori per una patologia fino a qualche anno fa poco considerata.

BIBLIOGRAFIA

1. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Med* [2016, 101: 364-89](#).
2. 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: 104-15](#).
3. Hahner S, Allolio B. Therapeutic management of adrenal insufficiency. *Best Pract Clin Endocrinol Metab* [2009, 23: 167-79](#).
4. Coursin DB, Wood KE. Corticosteroid supplementation for adrenal insufficiency. *JAMA* [2002, 287: 236-40](#).
5. Jung C, Inder WJ. Management of adrenal insufficiency during the stress of medical illness and surgery. *Med J Aust* [2008, 188: 409-13](#).
6. Ekman B, Blomgren J, Andersson PO, et al. Variable sensitivity to the glucocorticoid activity of cortisol in patients with primary adrenal insufficiency: assessment with ACTH profiles. *Horm Metab Res* [2010, 42: 961-6](#).
7. Giordano R. Iposurrenalismi primari. [Endowiki](#).