



## :: Insufficienza surrenalica

! Queste raccomandazioni, tratte dalla versione francese pubblicata nel 2012, sono state adattate da Orphanet-Italia in collaborazione con la Dr.ssa Francesca Clementina Radio – Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma.

- ▶ Termini che possono associarsi a questa condizione:
  - insufficienza surrenalica primitiva/cronica/periferica
  - insufficienza surrenalica secondaria/acuta/centrale, insufficienza corticotropa
  - malattia di Addison
  - blocco o deficit enzimatico surrenalico, deficit di 21-idrossilasi, iperplasia congenita dei surreni

### Definizione:

**L'insufficienza surrenalica (IS) determina l'ipofunzione della corteccia surrenale**, che sintetizza il cortisolo (glucocorticoide principale), l'aldosterone (mineralcorticoide principale) e il deidroepiandrosterone, DHEA (androgeno surrenalico principale). Si riporta il deficit di cortisolo e talvolta di aldosterone; gli androgeni surrenalici possono essere normali, ridotti o in eccesso, a seconda della causa dell'IS.

Si distingue:

- l'IS da coinvolgimento primitivo delle ghiandole surrenali (la cosiddetta IS "primaria", "primitiva", "periferica"). Il deficit può interessare i tre ormoni corticosurrenalici in modo differente, a seconda della causa dell'IS. In caso di deficit a rapida insorgenza, si parla di malattia di Addison.
- L'IS da coinvolgimento dell'asse ipotalamo-ipofisi (la cosiddetta IS "secondaria", "centrale", denominata anche "insufficienza corticotropa"). Può presentarsi il deficit o l'iperfunzione di ormoni non surrenalici, in particolare tiroidei e ipotalamici (ADH).

L'insufficienza surrenalica può associarsi a più di **20 malattie rare differenti**, in un quadro distinto a seconda della causa (autoimmune, tubercolare, post-chirurgico, genetico, ecc.), dell'/degli ormone/i deficitario/i, dell'età di esordio. La causa più frequente dell'IS secondaria è la brusca interruzione della corticoterapia a lungo termine. Il trattamento standard dell'IS prevede l'idrocortisone (o eventualmente, in casi eccezionali, il prednisolone o il prednisone) e, talvolta, il fludrocortisone.

### Ulteriori informazioni:

[Consulta la scheda di Orphanet](#)

## Menu

### Raccomandazioni per la presa in carico pre-ospedaliera

[Termini che si associano alla condizione](#)

[Meccanismi](#)

[Rischi particolari in situazioni di urgenza](#)

[Terapie a lungo termine prescritte di frequente](#)

[Insidie](#)

[Caratteristiche della presa in carico medica pre-ospedaliera](#)

[Ulteriori informazioni](#)

### Raccomandazioni per le emergenze ospedaliere

[Problematiche in caso di urgenza](#)

[Raccomandazioni in caso di urgenza](#)

[Orientamento](#)

[Interazioni farmacologiche](#)

[Precauzioni per l'anestesia](#)

[Misure preventive](#)

[Misure terapeutiche complementari e ricovero](#)

[Donazione di organi](#)

[Numeri in caso di urgenza](#)

[Riferimenti bibliografici](#)

# Raccomandazioni per la presa in carico pre-ospedaliera

## Informazioni per il paziente affetto da insufficienza surrenalica

### Termini che si associano alla condizione

- ▶ malattia di Addison
- ▶ blocco o deficit enzimatico surrenalico
- ▶ deficit di 21-idrossilasi, iperplasia congenita dei surreni

### Meccanismi

- ▶ l'insufficienza surrenalica acuta (AAI) si presenta quando la produzione di steroidi surrenalici non è sufficiente a coprire un aumentato fabbisogno in situazioni di stress.

### Rischi particolari in situazioni di urgenza

- ▶ l'insufficienza surrenalica acuta compromette la prognosi di vita (shock ipovolemico, squilibri idroelettrolitici, ipoglicemia)
- ▶ segni che indicano la gravità della condizione: iponatriemia/iperkaliemia/ipoglicemia gravi, disidratazione, disturbi neurologici.

### Terapie a lungo termine prescritte di frequente

- ▶ idrocortisone o altro glucocorticoide
- ▶ fludrocortisone
- ▶ soluzione salina

### Insidie



da tenere in considerazione: nel bambino, l'AAI è spesso sintomatica e può presentarsi sotto forma di gastroenterite grave o sepsi grave

### Caratteristiche della presa in carico medica pre-ospedaliera

- ▶ prelievi di sangue per il dosaggio di sodio, potassio, glucosio, cortisolo e ACTH
- ▶ fare riferimento a dei protocolli terapeutici prestabiliti
- ▶ principi terapeutici: idrocortisone emisuccinato, reintegro dei fluidi, vasopressori, glucosio, soluzione salina
- ▶ evitare l'utilizzo dell'etomidate
- ▶ trattamento del fattore scatenante
- ▶ **orientamento:**
  - dove? Pronto soccorso o reparto di rianimazione a seconda della gravità dei segni
  - come? Ambulanza o trasporto medicalizzato

### Ulteriori informazioni

- ▶ [www.orpha.net](http://www.orpha.net)

# Raccomandazioni per le emergenze ospedaliere

## Problematiche in caso di urgenza: insufficienza surrenalica acuta (AAI)

- ▶ **AAI che si presenta in un paziente trattato per un'IS cronica nota**, nelle seguenti circostanze:
  - interruzione della terapia sostitutiva
  - patologia concomitante (disturbi digestivi, febbre, infezione, accidente cardiovascolare, ipertiroidismo)
  - traumi, chirurgia o procedura invasiva
  - gravidanza
  - forte emozione
  - a volte, nessun fattore scatenante evidente
- ▶ **AAI sintomatica** di un'insufficienza surrenalica
- ▶ **IS subacuta:**
  - da necrosi o emorragia dei due surreni in un quadro di:
    - sepsi grave
    - trauma addominale
    - sindrome da antifosfolipidi
    - sovradosaggio di anticoagulanti
    - gravidanza, chirurgia.
  - da distruzione delle cellule corticotrope: ipofisite, necrosi e/o emorragia ipofisaria (gravidanza, trauma cranico)
- ▶ Nel bambino, l'AAI è spesso:
  - dovuta a un'IS primitiva (più di rado secondaria a un interessamento centrale)
  - suggestiva della diagnosi
  - scatenata da un evento intercorrente (disturbi digestivi, infezione acuta, chirurgia)

## Raccomandazioni in caso di urgenza

- ▶ **Misure diagnostiche di urgenza**
  - **Valutare la gravità:**
    - Elementi di gravità:
      - ripetuti episodi di vomito (più due in meno di 4 ore)
      - significativa diarrea
      - disidratazione
      - dolori addominali intensi
      - ipoglicemia grave (glicemia < 0,4 g/L)
      - crisi convulsive
      - turbe della coscienza (Glasgow < 14)
      - ipotensione sistolica < 110mmHg
      - tachicardia > 120/min, tachipnea > 30/min, temperatura > 39 °C o < 36 °C
      - sepsi grave o shock settico
      - squilibri elettrolitici gravi
    - elementi esacerbanti legati alla circostanza o alle comorbidity:
      - neonato, lattante
      - gravidanza
      - sindrome da antifosfolipidi
      - diabete mellito o insipido
      - ipoparatiroidismo

## ■ Esami urgenti

- IS acuta o subacuta iniziale, **dosaggi ormonali senza ritardare l'inizio del trattamento:**

- una provetta senza additivi (5 ml) per il dosaggio della cortisolemia
- una provetta di plastica con EDTA (5 ml) per il dosaggio dell'ACTH

Al di fuori degli orari lavorativi, conservare le provette in frigo.

Se la cortisolemia è stata misurata in un quadro di shock settico refrattario, un risultato <340 ng/mL deve indurre a riconsiderare la diagnosi in favore dell'AAI e giustifica la prosecuzione del trattamento con l'idrocortisone oltre i 7 giorni raccomandati per lo shock settico (diminuendo progressivamente le dosi fino a 30-40mg/die); la sua indicazione andrà rivalutata successivamente da un endocrinologo.

- **Ionogramma e glicemia:** in presenza di un'**iponatriemia e/o un'iperkaliemia e/o un'ipoglicemia**, in un contesto clinico compatibile, **deve essere iniziato il trattamento.**
- Nel caso si sospetti una diagnosi differenziale (AAI iniziale) o per identificare un fattore intercorrente, **esami orientati dal quadro clinico:**
  - ecografia e/o TC addomino-pelvica
  - TC cerebrale, iniezione lombare
  - Identificazione di un focolaio infettivo (emocromo, PCR, emocolture, strisce reattive per l'analisi delle urine +/- ECBU, radiografia toracica, prelievi localizzati e/o diagnostica per immagini in funzione del/dei sito/i infettivi sospettato/i)
  - ECG
  - test di gravidanza
  - TSH, T4 libero
- se si sospetta la sepsi grave o lo shock:
  - valutare la disfunzione degli organi (lattatemia, piastrine, tassi di protrombina, creatininemia, transaminasi, bilirubina, emogasanalisi arteriosa)
  - prelievi a fini preterapeutici (gruppo sanguigno +/- test pretrasfusionale)
- in caso di sospetto di addome acuto che richiede un esame chirurgico esplorativo, **l'anestesia deve essere indotta solamente dopo l'inizio del trattamento dell'AAI.**

## ▶ Misure terapeutiche immediate

### 1. Nell'adulto

- **Monitoraggio:** pressione arteriosa (PA), frequenza cardiaca (FC), frequenza respiratoria (FR), pulsossimetria (SaO<sub>2</sub>), diuresi, glicemia capillare, coscienza
- **Accesso venoso** periferico (o centrale se in stato di shock)
- Correzione dell'**emodinamica:**
  - reintegro con soluzione fisiologica: **NaCl 0,9%: 500 mL in 15 minuti**
  - da ripetere se necessario (target di pressione arteriosa medio > 65 mmHg) in assenza di segni di edema polmonare
  - farmaci vasopressori (somministrazione tempestiva se l'ipotensione compromette la prognosi di vita)
- Eventuale correzione dell'**ipoglicemia:**
  - Glucosio 30%: 2 fiale EV in bolo, se necessario risomministrare dopo 5-10 minuti
- Correzione degli **squilibri idroelettrolitici** (soluzione salina e integrazioni glucidiche):
  - NaCl 0,9% o Glucosio 5% + NaCl 8g/L in caso di ipoglicemia e/o intolleranza alimentare assoluta
  - inizialmente iniezione di 20 mL/kg/4-6h, in seguito adattare in funzione dello stato di idratazione, della glicemia e dell'eventuale ripresa dell'assunzione per os
- **Idrocortisone emisuccinato EV**
  - 100 mg (1 fiala di 2 mL) in bolo EV
  - In seguito 25-50 mg/4-6h o 120-124 mg/24h EV con pompa per infusione a siringa
- **In caso di deficit di aldosterone** (CPAI, insufficienza surrenalica primitiva cronica) e di inefficacia del reintegro e dell'idrocortisone emisuccinato:
  - **desossicortone acetato (Syncortyl®) IM: 5-10 mg/die** (fiala di 1 mL = 10 mg, attenzione: contiene olio di arachidi)
- Iniziare il trattamento di un eventuale fattore concomitante

- Se necessario, antipiretici, analgesici, ossigenoterapia (target SpO<sub>2</sub> > 95%)

## 2. Nel bambino

- **Monitoraggio:** PA, FC, FR, SaO<sub>2</sub>, diuresi, glicemia capillare, coscienza
- **Accesso venoso** periferico (o centrale se in stato di shock)
- Correzione dell'**emodinamica**:
  - reintegro con soluzione fisiologica: **NaCl 0,9%: 20 mL in 20 minuti**, da ripetere se necessario
  - farmaci vasopressori (somministrazione tempestiva se l'ipotensione compromette la prognosi di vita)
- Eventuale correzione dell'**ipoglicemia**:
  - **Glucosio 10%: 2-3 mL/kg EV 5 min**, da ripetere se necessario
  - in seguito, ripetere con un'iniezione di 2-3 mL/kg/h
- Correzione degli **squilibri idroelettrolitici** (soluzione salina e integrazioni glucidiche):
  - Glucosio 5%: 120-150 mL/kg/die e soluzione salina: 10-15 mEq/Kg/die
- **Idrocortisone emisuccinato EV** (fiala di 2 mL = 100 mg):
  - 2 mg/kg EV ogni 4-6h
- **In caso di deficit di aldosterone** (CPAI):
  - **desossicortone acetato (Syncortyl®): 1 iniezione IM/die** (attenzione: contiene olio di arachidi): < 1 anno: 1 mg; 1-5 anni: 2 mg; 6-10 anni: 3 mg; > 10 anni = 4 mg
- Iniziare il trattamento di un eventuale fattore concomitante
- Se necessario, antipiretici, analgesici, ossigenoterapia (target SpO<sub>2</sub> > 95%)

## 3. Procedura alternativa

Nell'impossibilità di una presa in carico presso il pronto soccorso entro 4 ore, può essere adottata dal paziente, o da chi lo assiste, la seguente procedura:

- **Idrocortisone emisuccinato IM** (1 fiala di 2 mL = 100 mg) :
  - adulto: 100 mg IM, poi 50 mg IM/6-8h
  - bambino: 2 mg/kg/6-8h IM
- Assunzione di liquidi zuccherati (soda o coca cola, succo di frutta) e salati (brodo, acqua di Vichy) a fasi alterne
- Trattamento del fattore scatenante
- Se necessario, antipiretici e analgesici

## Orientamento

### ▶ Dove?

- **Reparto di rianimazione o terapia intensiva in caso di:**
  - elementi di gravità clinica: punteggio di Glasgow < 14, ipotensione sistolica < 90mmHg, sospetto di sepsi grave o shock settico, squilibri idroelettrolitici gravi, esacerbazione secondaria
  - circostanza sfavorevole: neonato, lattante, gravidanza, sindrome da antifosfolipidi, fattore concomitante che giustifica la presa in carico in rianimazione (es. infarto)
  - impossibilità di una sorveglianza medica costante nelle 6 ore successive alla presa in carico
- Negli altri casi, **ricovero nel reparto di endocrinologia o medicina generale**
- **In casi eccezionali**, e dopo il consulto di uno specialista, possibile il **ritorno presso il domicilio**

### ▶ Quando?

- Una volta iniziato il trattamento, la tempistica deve essere adattata alla gravità clinica

### ▶ Come?

- Trasporto medicalizzato

### ▶ Casi specifici nella procedura alternativa:

- La permanenza presso il domicilio è possibile solamente in caso di un miglioramento significativo immediatamente successivo all'inizio del trattamento, per un paziente adulto assistito o un bambino con un'età superiore ai 2 anni, se il fattore scatenante è stata chiaramente identificato e trattato.
- Altrimenti, recarsi al pronto soccorso più vicino:
  - una volta iniziato il trattamento
  - in ambulanza o con l'autovettura personale (guidata da una persona diversa dal paziente)

## Interazioni farmacologiche

I prodotti indicati nella tabella che segue possono diminuire l'efficacia del trattamento con l'idrocortisone nei pazienti con IS nota.

<b>Antiepilettici</b>	carbamazepina (Tegretol®)
	oxcarbazepina (Trileptal®)
	fenobarbital (Alepsal®, Aparoxal®, Gardenal®, Kaneuron®)
	primidone (Mysoline®)
	fenitoina (Di-Hydan®, Dilantin®)
	fosfenitoina (Prodilantin®)
<b>Antitubercolari</b>	rifabutina (Ansatisipin®)
	rifampicina (Rifadin®, Rifater®, Rifinah®, Rimactan®)
<b>Antiretrovirali</b>	efavirenz (Sustiva®, Atripla®)
	nevirapina (Viramune®)
<b>Altri farmaci</b>	griseofulvina (Grisefuline®)
	mitotano (Lysodren®)
	ormone della crescita
	ormoni tiroidei
	mifepristone (Mifegyne®)
	etomidato (Hypnomidate®)
	ketoconazolo (per es.: Nizoral®)
	metirapone (Metopirone®)
	elevate dosi di megestrolo (Megace®)
	elevate dosi di medrossiprogesterone (per es.: Depo-Prodasone®, Faslutal®)
<b>Altri prodotti</b>	iperico (Arkogelules Millepertuis®, Elusanes Millepertuis®, Mildac®, Procalmil®, Prosoft®, ecc.)
	alcolismo cronico significativo

## Precauzioni per l'anestesia

- ▶ Misure preventive:
  - **In caso di anestesia generale (per la chirurgia o una procedura invasiva), di parto, di rianimazione:**
    - procedura programmata: raddoppiare la dose di idrocortisone il giorno precedente
    - 30-60 minuti prima dell'induzione dell'anestesia (o dell'inizio del travaglio o fin dalla presa in carico in rianimazione), adottare la procedura per l'insufficienza surrenalica acuta precedentemente descritta
    - nei giorni successivi, prima della ripresa dell'alimentazione orale e in assenza di complicazioni:
      - nell'adulto: idrocortisone emisuccinato 25 mg EV/4-6h o 120 mg/24h EV con pompa per infusione a siringa
      - nel bambino: idrocortisone emisuccinato 1 mg/kg EV/4-6h
      - in caso di complicazioni, mantenere il dosaggio della procedura per l'insufficienza surrenalica
    - dopo la ripresa dell'alimentazione orale:
      - idrocortisone per os, a dosaggio raddoppiato o triplicato rispetto alla posologia abituale, in 3 dosi
      - in seguito diminuzione progressiva in 2-6 giorni fino a ritornare alla posologia abituale
      - in caso di deficit associato ai mineralcorticoidi, ripresa del fludrocortisone nel dosaggio abituale
  - **In caso di anestesia leggera o di un esame invasivo che richiede il digiuno (da eseguire preferibilmente di mattina):**
    - idrocortisone emisuccinato 30-60 min prima:

- nell'adulto: 100 mg EV
- nel bambino: 2 mg/kg EV
- da ripetere in base alla durata dell'anestesia o dell'esame:
  - nell'adulto: 50 mg/4-6h EV o 120-240 mg/24h EV con pompa per infusione a siringa
  - nel bambino: 2 mg/kg/4-6h EV
- **In caso di anestesia locale o di esame stressante che non richiede il digiuno:**
  - Raddoppiare il dosaggio di idrocortisone il giorno dell'esame (o addirittura il giorno precedente e quello ancora prima)

### Misure preventive

- ▶ Non interrompere mai il trattamento e non ridurre la soluzione salina
  - ▶ Raddoppiare o triplicare il dosaggio di idrocortisone in caso di:
    - febbre, infezioni, traumi, accidente cardio-vascolare, stress psicologico significativo, ecc. e trattare il fattore scatenante
    - disturbi digestivi (anoressia, nausea, vomito, dolori addominali, diarrea) e/o affaticamento intenso, sintomi che potrebbero essere ricondotti a un'AAI. In caso di disturbi digestivi che non permettono l'assunzione per os del trattamento, l'idrocortisone deve essere somministrato per via parenterale:
      - nell'adulto: idrocortisone emisuccinato 100 mg IM
      - nel bambino: 2 mg/kg IM
- In assenza di miglioramenti nelle 4 ore successive, il paziente deve recarsi al pronto soccorso più vicino
- Trattare il fattore scatenante
  - Raddoppiare o triplicare il dosaggio di fluodrocortisone in caso di temperature elevate

### Misure terapeutiche complementari e ricovero

- ▶ I segni e i sintomi che preannunciano l'insufficienza surrenalica acuta sono specifici per ciascun paziente: confrontarsi con il paziente e/o con la persona che lo assiste.
- ▶ Fare riferimento alla cartella clinica e a un'eventuale scheda per le emergenze di cui il paziente potrà disporre.
- ▶ Alimentazione normalmente salata: non limitare l'apporto salino, lasciare al paziente la possibilità di salare i pasti a proprio piacimento

### Donazione di organi



Tenere conto delle stesse indicazioni applicate nella popolazione generale.

### Numeri in caso di urgenza

Centri di Riferimento/Presidi, a livello regionale e nazionale, accreditati dal Ministero della Salute per la presa in carico dell'insufficienza surrenalica: dati disponibili su [Orphanet](http://www.orphanet.it).

### Riferimenti bibliografici

- ▶ Arlt W: **The approach to the adult with newly diagnosed adrenal insufficiency.** *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94:1059-67.
- ▶ Borstein SR: **Predisposing factors for adrenal insufficiency.** *N Engl J Med* 2009, 360: 2328-39.



Queste raccomandazioni sono state adattate da Orphanet-Italia in collaborazione con la Dr.ssa Francesca Clementina Radio; e sono tratte dalle linee guida francesi pubblicate da Orphanet: Bertherat J, Guignat L, Bouvattier C, Bagou G: Insuffisance surrénale. Orphanet Urgences, 2012, [https://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/Urgences\\_InsuffisanceSurrenale.pdf](https://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/Urgences_InsuffisanceSurrenale.pdf).

Data di realizzazione: maggio 2012

Data di validazione e aggiornamento: agosto 2015

Traduzione: Martina Di Giacinto, Orphanet-Italia