

Insufficienza surrenalica acuta

Dott.ssa **Claudia Signorino**, specializzanda di pediatria - Università di Firenze

Dott. **Franco Ricci**, pediatra specialista in endocrinologia - AOU Meyer IRCCS



L'insufficienza surrenalica comprende un gruppo eterogeneo di disordini caratterizzati da ridotta o assente produzione da parte della ghiandola surrenale di glucocorticoidi a cui si può associare o meno un deficit di mineralcorticoidi.

INTRODUZIONE

Il surrene è una ghiandola endocrina composta da una parte corticale esterna (corteccia surrenalica) e da una parte midollare interna. La parte corticale esterna è composta da 3 zone (vedi figura 1):

- **Zona glomerulare** (la più esterna), responsabile della produzione di **mineralcorticoidi** (di cui il principale l'aldosterone), controllata dal sistema renina-angiotensina. L'aldosterone agisce sui tubuli renali dove provoca il riassorbimento di sodio e acqua e la contemporanea eliminazione di potassio e ioni idrogeno. In tal modo esso determina l'aumento della volemia e di conseguenza contribuisce all'aumento della pressione arteriosa;

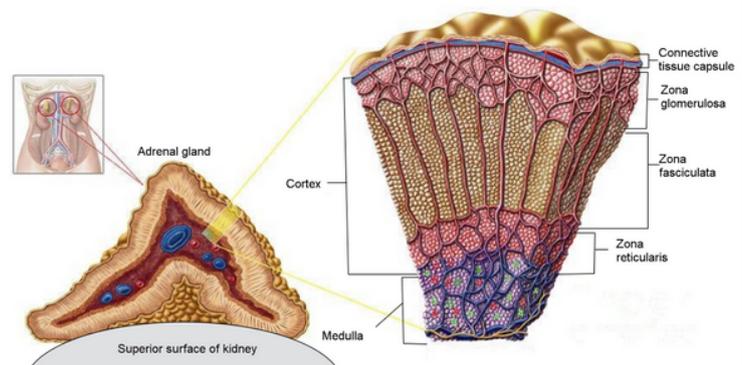


Figura 1. Rappresentazione schematica della struttura della ghiandola surrenalica (by Antinksčio sandara.png Author: EdgarasLe - https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Antinks%C4%8Dio_sandara_esp.png, CC BY-SA 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=127157804>)

- **Zona fasciolata**, responsabile della produzione dei **glucocorticoidi** (di cui il principale il cortisolo), sotto un controllo a feedback negativo da parte dell'asse ipotalamo-ipofisi (vedi figura 2). Il cortisolo è l'ormone dello stress la cui azione principale è indurre un aumento della glicemia soprattutto in fase di stress;

- **Zona reticolare** (la più interna) responsabile della produzione di **androgeni**, anch'essa sotto il controllo dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (vedi figura 2).

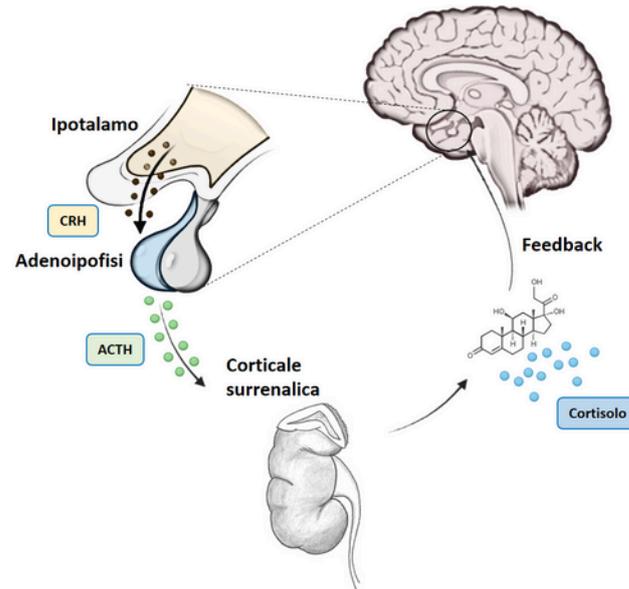


Figura 2. Asse ipotalamo-ipofisi-surrene (immagine realizzata da Serena Salvadei e Luca Vannucchi)

EZIOLOGIA

L'insufficienza surrenalica può essere classificata come primaria o secondaria e poi congenita o acquisita.

La **forma primaria** è causata da un'alterazione a livello della ghiandola surrenalica.

La **forma secondaria** è causata da una ridotta produzione dell'ACTH da parte dell'ipofisi o di CRH da parte dell'ipotalamo (e deve essere sospettata quando la funzione mineralcorticoide risulta preservata).

Nella tabella seguente sono riportate le principali cause delle varie forme:

| PRIMARIA | | SECONDARIA | |
|---|---|-------------------------------------|---|
| CONGENITA | ACQUISITA | CONGENITA | ACQUISITA |
| Iperplasia surrenalica congenita (la più frequente tra le forme primarie) | Autoimmune | Deficit CRH | Astinenza da steroidi dopo terapia prolungata (la più frequente tra le forme secondarie) |
| Ipoplasia surrenalica congenita | Emorragia/infarto (trauma, sindrome di Waterhouse-Frederickson, anticoagulanti) | Displasia setto-ottica | |
| Sindrome della tripla A (sindrome di Allgrove) | Farmaci (aminoglutetimide, metirapone, medrossiprogesterone, megestrol, fenitoina, barbiturici, rifampicina) | Aplasia-ipoplasia ipofisaria | Patologie infiltrative (sarcoidosi, istiocitosi) |
| Sindrome da resistenza all'ACTH | Infezioni (TBC, CMV, HIV, amebiasi, istoplasmosi, criptococchi, coccidiomicosi, blastomicosi) | Ipercortisolismo materno | Trauma |
| Resistenza ai glucocorticoidi | Patologie infiltrative (istiocitosi, sarcoidosi, emocromatosi, neoplasie, amiloidosi) | Deficit isolato ACTH | Chirurgia |
| Malattie metaboliche (adrenoleucodistrofia, S. di Zellweger, S. Smith-Lemli-Opitz; S. Wollman) | | Panipopituitarismo | Radioterapia |
| Malattie mitocondriali | | | Ipfosite autoimmune |
| | | | Tumori |

Tabella 1. Etiologia insufficienza surrenalica acuta

CLINICA

Esiste, ad oggi, un continuo dibattito nella letteratura pediatrica sui **criteri diagnostici** dell'insufficienza surrenalica e sulla difficoltà nella loro interpretazione. I sintomi spesso variano a seconda che l'insufficienza surrenalica si manifesti in forma acuta o in forma cronica.

Nelle forme acute i sintomi sono spesso aspecifici: febbre, astenia, malessere generale, confusione ed addominalgia sono quelli più comuni. A questi possono aggiungersi quelli **legati all'ipoglicemia** (pallore, sudorazione, disorientamento, sbalzi d'umore) o all'eventuale **deficit di mineralcorticoidi** (tipici di alcune delle forme primarie) come disidratazione, ipotensione, tachicardia, perdita di peso, vertigini.

Dai sintomi e segni sopra riportati si evince come la **diagnosi di insufficienza surrenalica acuta sia molto spesso insidiosa**. In letteratura è ampiamente riportato come due terzi dei pazienti si presentano al personale medico tre o più volte con sintomi di insufficienza surrenalica prima che venga fatta la diagnosi corretta.

Nelle forme croniche i sintomi appaiono meno marcati e pertanto spesso la diagnosi avviene a distanza di tempo dall'esordio degli stessi. Nelle forme primarie oltre ai sintomi sopra citati (presenti in minore misura), possono comparire iperpigmentazione cutanea, in particolare a livello delle areole mammarie, dei genitali, della mucosa orale e delle cicatrici che essendo un segno relativamente specifico rappresenta un elemento preziosissimo per l'orientamento diagnostico e terapeutico.

I pazienti con insufficienza surrenalica in caso di un inadeguato trattamento sostitutivo con steroidi soprattutto durante episodi di stress (vedi paragrafo "prevenzione delle crisi") possono andare incontro ad un evento ben più grave noto come **crisi surrenalica**. Tale condizione è caratterizzata dalla presenza dei sintomi della insufficienza surrenalica oltre a perdita di coscienza e/o convulsioni fino allo shock ipovolemico. **La crisi surrenalica costituisce pertanto un'EMERGENZA MEDICA** e rappresenta una potenziale causa di morte di questi pazienti.

Pertanto deve essere posta particolare attenzione alle cosiddette **RED FLAGS che sono spia di una possibile insufficienza surrenalica acuta:**

- Neonato con mancato recupero del calo fisiologico del peso +/- iperpigmentazione dei genitali
- Paziente con vomito e/o diarrea e/o dolore addominale con riscontro di iposodiemia ed iperkaliemia
- Paziente con disidratazione scarsamente responsiva all'infusione di liquidi
- Paziente con ipoglicemia grave difficilmente correggibile mediante somministrazione di bolo di soluzione glucosata
- Paziente con sintomatologia compatibile e recente sospensione di trattamento con corticosteroidi
- Paziente con sintomatologia compatibile e recente trattamento chirurgico della regione ipotalamo-ipofisaria
- Paziente noto con insufficienza surrenalica cronica con recente storia di trauma e/o infezioni

APPROCCIO AL PAZIENTE

In caso di sospetta insufficienza surrenalica acuta:

- Monitorare pressione arteriosa, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, Saturazione periferica dell'ossigeno (Sat.O₂), stato di coscienza, diuresi;
- Posizionare un accesso venoso periferico (2 accessi venosi periferici o accesso intraosseo se stato di shock);
- Eseguire stick glicemico capillare;

- Eseguire esami ematici:
 - Esami di base urgenti (volti anche ad escludere un danno d'organo ed individuare eventuali fattori causali): glucosio, sodio e potassio, EGA venoso, emocromo, proteina C reattiva, procalcitonina, coagulazione, creatinina, transaminasi, bilirubina.
 - Dosaggi ormonali (da eseguire solo in caso di sospetto di insufficienza surrenalica acuta prima di iniziare il trattamento; non sono necessari in caso di insufficienza surrenalica cronica nota): cortisolo (provetta senza additivi), ACTH (provetta con EDTA, da inviare in ghiaccio), aldosterone, renina e rapporto aldosterone/renina. Non c'è indicazione ad attendere i risultati dei dosaggi ormonali per la somministrazione di idrocortisone che è un trattamento salvavita. I dosaggi ormonali, verranno valutati in un secondo momento dallo specialista endocrinologo.
- Eseguire ECG in caso di iperkaliemia;
- Predisporre il ricovero in regime ospedaliero per eseguire ulteriori approfondimenti diagnostici e proseguire la terapia, con l'ausilio dello specialista endocrinologo;

TRATTAMENTO

In caso di insufficienza surrenalica acuta, o di crisi surrenalica, il trattamento si distingue in **specifico** (con idrocortisone) e **sintomatico** (con interventi di supporto secondo la sequenza ABCDE).

Per qualsiasi paziente in cui viene sospettato un quadro di insufficienza surrenalica acuta, o crisi surrenalica, è indicato **eseguire in modo prioritario la terapia specifica**, considerata terapia salvavita, senza la quale la terapia sintomatica risulterebbe inefficace. Idealmente, entrambe le terapie devono essere iniziate il più rapidamente possibile, visto il carattere di emergenza e la probabilità di un'evoluzione infausta.

Terapia specifica:

La terapia specifica con Idrocortisone emisuccinato endovenoso deve essere avviata quanto prima e proseguita fino al termine dell'evento stressante secondo i seguenti dosaggi:

- Bambini <10 kg: 25 mg ev in bolo, seguiti da 25 mg/die in infusione continua o divisi in boli da effettuare ogni 6 ore
- Bambini di 10-25 kg: 50 mg ev in bolo, seguiti da 50 mg/die in infusione continua o divisi in boli da effettuare ogni 6 ore
- Bambini >25 kg: 100 mg ev in bolo, seguito da 100 mg/die in infusione continua o divisi in boli da effettuare ogni 6 ore

Questa terapia rappresenta il cardine del trattamento e deve essere eseguita in tutti i casi di certa o sospetta insufficienza surrenalica acuta.

In corso di terapia con idrocortisone, può essere sospesa l'eventuale terapia con fludrocortisone, perché le elevate dosi di idrocortisone ev svolgono una sufficiente azione mineralattiva.

Terapia Sintomatica:

Correzione dell'ipotensione:

- in presenza di shock: bolo ev di 10 ml/kg di cristalloidi isotonici (es. ringer lattato), in 10 minuti, ripetibile in caso di persistenza di shock, dopo valutazione del precarico;
- in assenza di shock: infusione ev di soluzione infusione glucoelettrolitica isotonica alla dose di mantenimento (da calcolare con formula di Holliday-Segar) aggiungendo le perdite idriche.

Correzione dell'ipoglicemia: bolo di glucosata 10% ev 3 ml/kg, ripetibile se necessario.

Correzione dell'iperkaliemia:

- se iperkaliemia senza alterazioni dell'ECG la terapia reidratante e cortisonica riescono a normalizzarla.

- se iperkaliemia > 7 mEq/L associata ad alterazioni del ritmo cardiaco, sotto monitoraggio ECG, avviare la terapia ev con calcio gluconato 10% (fl 1gr/10ml), 0.5 ml/kg (max 20 ml) da diluire in NaCl 0,9% oppure soluzione glucosata al 5%, da infondere in 5-10 minuti; a seguire, Insulina Rapida 0.1 U/kg (max 10 U) + soluzione glucosata 10%, 5 ml/kg EV in almeno 30 minuti; eseguire controlli clinici, ECGrafici ed ematici ripetuti per valutare prosecuzione della terapia.

Antipiretici e/o analgesici, in caso di febbre e/o dolore.

Trattamento del fattore scatenante.

Una volta terminato l'evento stressante, riscontrabile con il miglioramento clinico e laboratoristico, le dosi di idrocortisone ev devono essere ridotte gradualmente in circa 2-3 giorni con passaggio alla terapia per via orale appena possibile.

In caso di insufficienza surrenalica cronica, l'idrocortisone verrà ridotto del 50% circa ogni giorno per 3-4 giorni, fino al dosaggio abituale per os (10-12 mg/mq in 2-3 somministrazioni).

L'eventuale terapia con fludrocortisone deve essere ripresa al dosaggio abituale (0.05 - 0.2 mg/die) solo nel momento in cui si passa al dosaggio abituale di idrocortisone.

In caso di insufficienza surrenalica acuta in paziente non noto, lo specialista endocrinologo valuterà il successivo iter diagnostico terapeutico.

PAZIENTI CON INSUFFICIENZA SURRENALICA IN CORSO DI MALATTIA INTERCORRENTE

Le malattie intercorrenti o gli interventi chirurgici per questo tipo di pazienti rappresentano dei periodi di stress durante i quali è necessaria una maggiore attenzione alla terapia con idrocortisone, poiché la dose va raddoppiata o triplicata a seconda dell'entità dello stress; mentre la dose di fludrocortisone può non essere modificata. **Questa è la strategia da attuare per PREVENIRE LA CRISI SURRENALICA**: questo genere di pazienti viene accuratamente istruito per avviare le modifiche terapeutiche già a domicilio.

L'aumento della dose di idrocortisone deve essere immediato e limitato al tempo di durata del quadro patologico, come in caso di:

- febbre > 38° C
- intervento chirurgico
- vomito
- trauma
- diarrea
- ustioni

In caso di impossibilità ad assumere la terapia per bocca (esempio: vomito, sedazione, trauma grave della bocca, ecc.) la somministrazione del farmaco deve essere eseguita per via intramuscolare o endovenosa.

Alcune linee guida promuovono una scheda di emergenza (vedi figura 3) da rilasciare al paziente ("**Steroid Card**") da parte del centro di riferimento, per aiutare il personale sanitario a identificare i pazienti con insufficienza surrenalica cronica e fornire informazioni sul trattamento di emergenza se il paziente è gravemente malato, ha subito traumi, interventi chirurgici o altri importanti fattori di stress.



Figura 3. Esempio di steroid card (<https://adrenals.eu/emergency-card/emergency-cards-for-children-the-pediatric-emergency-cards/>)

BIBLIOGRAFIA

- Endocrinology: *Adult and Pediatric (Seventh Edition)*, 2016
- Nisticò D, et al. *Pediatric Adrenal Insufficiency: Challenges and Solutions*. *Ther Clin Risk Manag* 2022 Jan 11;18:47-60.
- Boscherini B, Scirè G. *Prontuario di terapia per il pediatra endocrinologo*, 2018
- Patti G, et al. *Central adrenal insufficiency in children and adolescents*. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018; 32:425.
- Bosch I Ara L, et al. *Congenital Hypopituitarism During the Neonatal Period: Epidemiology, Pathogenesis, Therapeutic Options, and Outcome*. *Front Pediatr* 2020; 8:600962.
- Scavone M, et al. *L'insufficienza surrenalica: da emergenza endocrinologica a patologia cronica*, *AreaPed* 2018;19(1):14-19
- Miller BS, et al. *Emergency management of adrenal insufficiency in children: advocating for treatment options in outpatient and field settings*. *J Investig Med* 2020; 68:16.
- Lousada LM, et al. *Adrenal crisis and mortality rate in adrenal insufficiency and congenital adrenal hyperplasia*. *Arch Endocrinol Metab* 2021; 65:488.
- Ten S, et al. *Clinical review 130: Addison's disease 2001*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:2909-2922.

Designer - Gabriele Simonetti
Editor e responsabile editoriale - Serena Salvadei

**QUESTA NEWSLETTER NON INTENDE SOSTITUIRE UN PROTOCOLLO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO,
MA SEMPLICEMENTE ESSERE FONTE DI AGGIORNAMENTO E RIFLESSIONE SULL'ARGOMENTO**

Vai all'archivio
newsletter
SIMYoung



www.meyer.it/simulazione