



Capo-Redattori: Barbara Pirali, Laura Rizza & Chiara Sabbadin

Redattori: Silvia Briganti, Elena Castellano, Simona Censi, Carmela Coccaro, Sara De Vincentis, Pina Lardo, Valerio Renzelli

Tutto il materiale è copyright AME ad uso esclusivo dei soci. È proibito qualsiasi altro utilizzo se non previa autorizzazione scritta

Coordinatori

Renato Cozzi & Patrizia Del Monte

Editor

Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

PRESENTAZIONE DEL MORBO DI ADDISON AL MMG

INTRODUZIONE

Per morbo di Addison si intende una condizione di insufficienza surrenalica primitiva, caratterizzata dall'incapacità della corteccia surrenalica di produrre quantità sufficienti di glucocorticoidi e mineralcorticoidi.

Epidemiologia

È una condizione rara, con incidenza stimata, nei paesi occidentali, di 0.8 casi per 100 000/anno e prevalenza di 4-11 casi per 100 000 abitanti.

Eziologia

In Europa, attualmente, l'eziologia principale del m. di Addison è autoimmune (> 75% dei casi), spesso associata ad altre malattie autoimmuni (tra le principali tireopatie, diabete mellito tipo 1, gastrite atrofica, celiachia, insufficienza ovarica precoce e vitiligine). Meno frequenti sono le forme genetiche, vascolari, neoplastiche o infettive, come quella secondaria a tubercolosi, ancora oggi forma ampiamente presente nei paesi in via di sviluppo.

Clinica

Frequentemente la clinica è subdola e aspecifica, per cui la patologia viene spesso misconosciuta per molto tempo. Le manifestazioni classiche sono debolezza e affaticamento, perdita di peso con diminuzione dell'appetito, ipotensione ortostatica, tachicardia, iperpigmentazione di cute e mucose, nausea, vomito, diarrea o dolori addominali ricorrenti, mialgie/artralgie e desiderio di cibo salato.

QUANDO SOSPETTARLO E COSA FARE

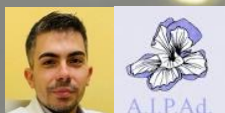
In presenza di uno o più dei precedenti segni clinici, deve essere sospettata una condizione di iposurrenalismo ed è pertanto opportuno indagare attraverso esami ematochimici.

Il morbo di Addison si caratterizza per valori di cortisolo bassi (o normali/bassi, visti i valori di riferimento dei nuovi kit di dosaggio) e valori di ACTH e di renina elevati, in associazione a iperkaliemia, iponatremia e – raramente – ipoglicemia.

NB: la valutazione della cortisolemia deve prendere in considerazione diversi fattori, in quanto esistono diverse condizioni in cui tali valori possono risultare falsamente bassi o elevati. In considerazione del ritmo circadiano, ACTH e cortisolo devono essere analizzati tramite prelievo alle ore 8.00 del mattino, quando il cortisolo presenta il suo picco. Effettuare il prelievo in altri orari (come tarda mattinata, pomeriggio o sera) potrebbe mettere in evidenza bassi valori di cortisolo, falsamente indicativi di iposurrenalismo. D'altra parte, valori falsamente elevati di cortisolo si possono riscontrare in presenza di elevati livelli estrogenici, tipici della gravidanza e dell'assunzione della pillola contraccettiva.

Il dosaggio del cortisolo libero urinario delle 24 ore non è consigliato per la diagnosi di iposurrenalismo.

In caso si osservino alterazioni di questi esami ormonali, è necessario richiedere una valutazione specialistica endocrinologica urgente, affinché un medico esperto in questo settore possa confermare o escludere una condizione di iposurrenalismo.



Michele Fosci (michele.fosci92@gmail.com) & Associazione Italiana Pazienti con Addison (AIPAD) & Commissione Surrene & Ipertensione Endocrina

Anna Pia (coordinatrice) (pia.anna.to@gmail.com)

Chiara Sabbadin, Lino Furlani, Valentina Morelli, Alessandro Piovesan, Alessandro Prete, Soraya Puglisi, Antonio Stigliano

CRISI SURRENALICA

È possibile che la patologia esordisca in maniera acuta, con la cosiddetta crisi surrenalica (o crisi addisoniana), emergenza medica caratterizzata da ipotensione (fino allo *shock* ipovolemico), sintomatologia addominale simil addome acuto con vomito e diarrea, e possibile alterazione dello stato di coscienza fino al coma. Se non riconosciuta tempestivamente, questa è una condizione caratterizzata da **mortalità non trascurabile** (5-6%) e richiede un **trattamento di emergenza** con somministrazione di glucocorticoidi e idratazione per via parenterale. Se il paziente non presenta già una diagnosi nota di iposurrenalismo, **la terapia è prioritaria rispetto all'inquadramento diagnostico**: se si sospetta m. di Addison e il soggetto presenta una crisi, è obbligatorio somministrare immediatamente idrocortisone per via parenterale (Flebocortid® 100 mg i.m., disponibile in Italia in fascia C e quindi prescrivibile da qualunque medico su ricetta bianca) e inviare il paziente in pronto soccorso.

TERAPIA CRONICA

Una volta posta diagnosi di m. di Addison, è necessario impostare una terapia sostitutiva con glucocorticoidi e mineralcorticoidi. Queste sono **terapie indispensabili** e da considerare come **salva-vita** e come tali **devono essere assunte cronicamente e senza dimenticanze**.

Terapia sostitutiva con glucocorticoidi

La terapia sostitutiva dei glucocorticoidi è rappresentata dall'idrocortisone a rilascio immediato (15-25 mg/die) o dal cortisone acetato (25-37.5 mg/die). Data la breve emivita, al fine di imitare il ritmo circadiano del cortisolo, è consigliata la duplice o triplice somministrazione giornaliera, con la dose maggiore assunta al risveglio e l'ultima nel pomeriggio.

Di più recente introduzione è la formulazione di idrocortisone a rilascio modificato (Plenadren®), che garantisce la copertura ormonale con un'unica somministrazione al mattino.

In Italia sono disponibili:

- cortisone acetato (**Cortone Acetato® cp 25 mg**), prescrivibile da qualunque medico del SNN in fascia A e ritirabile in qualsiasi farmacia;
- idrocortisone a rilascio modificato (**Plenadren cp 5 mg o 20 mg non divisibili**), che richiede la prescrizione da parte di centri ospedalieri o di specialisti endocrinologi.

L'idrocortisone a rilascio immediato (**Hydrocortisone Roussel® cp 10 mg**), non viene prodotto in Italia e deve essere importato dall'estero tramite apposito modulo compilato da un medico specialista del SSN.

Terapia sostitutiva con mineralcorticoidi

I mineralcorticoidi hanno un ritmo circadiano simile a quello del cortisolo e sono fondamentali per il mantenimento dell'omeostasi idrica ed elettrolitica e di conseguenza anche della pressione arteriosa.

La terapia sostitutiva è rappresentata dal fludrocortisone (0.05-0.2 mg/die), generalmente somministrato al mattino, nel momento in cui i livelli di aldosterone sono fisiologicamente più alti. Questo farmaco è importato dall'estero come **Florinef® cp 0.1 mg** e viene prescritto, su apposito modulo, dall'endocrinologo. Deve essere conservato in frigorifero (2-8°C).

Accorgimenti per un'ottimale gestione della terapia sostitutiva.

- La posologia della terapia con glucocorticoidi è sostitutiva. Non risulta pertanto necessario l'utilizzo di inibitori di pompa protonica, che vengono utilizzati quando lo steroide viene somministrato, a dose maggiore, con scopo anti-infiammatorio o immuno-soppressivo. Il farmaco va assunto appena svegli, indipendentemente dall'assunzione di alimenti, e non è pertanto necessario assumerlo a stomaco pieno.
- Non è necessario assumere la comune terapia sostitutiva con glucocorticoidi se il paziente deve assumere altra terapia steroidea con scopo anti-infiammatorio/immuno-soppressivo per altra patologia concomitante e la dose supera quella necessaria per la sostituzione steroidea (es. prednisone > 7.5 mg/die, metilprednisolone > 5 mg/die, betametasona o desametasona > 1 mg/die). Non appena possibile sospendere lo steroide a scopo anti-infiammatorio, il paziente può ritornare ai farmaci comunemente utilizzati nella terapia sostitutiva del m. di Addison (cortisone acetato o idrocortisone).

- Il cortisone acetato è un pro-farmaco, che necessita di attivazione epatica per essere trasformato nella forma attiva di cortisolo (idrocortisone); pertanto questo farmaco non deve essere somministrato nei pazienti che soffrono di grave insufficienza epatica.
- Nei pazienti in terapia con fludrocortisone che sviluppano ipertensione ed edemi, si consiglia di ridurre le dosi, monitorando la pressione e gli elettroliti.
- Attenzione nel momento in cui si prescrivono nuovi farmaci nel paziente già in terapia sostitutiva steroidea, in quanto bisogna verificare possibili interazioni:
 - può essere necessario aumentare le dosi del glucocorticoide se si introducono farmaci che accelerano il metabolismo di idrocortisone e cortisone acetato, come anti-epilettici/anti-nevralgici (barbiturici, fenitoina, carbamazepina) e anti-tubercolari (rifampicina);
 - può essere necessario ridurre le dosi di glucocorticoide se si introducono farmaci che rallentano il metabolismo di idrocortisone e cortisone acetato, come anti-retrovirali (ritonavir), alcuni antibiotici (claritromicina) e anti-fungini (itraconazolo);
 - può essere necessario adattare le dosi di fludrocortisone se si introducono farmaci che possono influenzare i livelli degli elettroliti, come anti-depressivi, anti-ipertensivi, diuretici, drospironone e alcuni antibiotici.
- In caso di carenza/indisponibilità di fludrocortisone, al fine di scongiurare le alterazioni elettrolitiche secondarie alla carenza dei mineralcorticoidi è possibile incrementare temporaneamente la posologia del glucocorticoide. Infatti, l'idrocortisone possiede anche un'azione mineralcorticoidica (100 mg di idrocortisone corrispondono a circa 0.5 mg di fludrocortisone), e per dosi di idrocortisone > 50 mg/die non è necessaria terapia sostitutiva con fludrocortisone.

PREVENZIONE DELLA CRISI SURRENALICA IN AMBITO TERRITORIALE

Al fine di evitare il sopraggiungere della crisi surrenalica, deve essere garantito un quantitativo di glucocorticoidi in circolo che soddisfi le richieste dell'organismo, sia che si tratti di condizioni di riposo sia eccezionali legate allo stress. È possibile quindi che si verifichi una crisi nelle condizioni sotto-elencate.

1. Mancata assunzione del farmaco

La terapia con glucocorticoidi e fludrocortisone ha uno scopo sostitutivo e deve essere assunta regolarmente e nei tempi stabiliti. Dimenticanze o mancata assunzione possono predisporre il paziente a conseguenze anche fatali, come la crisi surrenalica.

2. Mancato assorbimento del farmaco

In alcune condizioni il paziente assume regolarmente il farmaco, ma questo non viene assorbito. Oltre ai casi di malassorbimento legato ad altre patologie autoimmuni (come celiachia e gastrite atrofica), disturbi gastrointestinali intercorrenti con vomito e diarrea non permettono di garantire un adeguato assorbimento della terapia. Pertanto, in tali situazioni si consiglia di passare alla **somministrazione parenterale** di idrocortisone, eventualmente con un incremento della dose al fine di garantire una corretta risposta allo stress.

3. Eventi stressanti

In condizioni di stress il surrene normalmente incrementa la produzione di cortisolo. Questo non si può verificare nel paziente affetto da m. di Addison, che deve pertanto aumentare autonomamente la dose dei glucocorticoidi in condizioni potenzialmente stressanti.

Per quanto non sia sempre facile quantificare lo stress a cui va incontro il paziente e la corretta dose supplementare che dovrebbe assumere, il temporaneo aumento della dose di glucocorticoidi somministrati in questi casi non si associa a rischi e anzi può prevenire una possibile crisi surrenalica.

Di seguito riportiamo **consigli generali** che possono essere **utili per la gestione domiciliare/territoriale** di situazioni in cui il medico di medicina generale può essere chiamato a dare consigli sull'incremento della terapia. È bene tenere conto che le seguenti indicazioni rappresentano esclusivamente delle linee di indirizzo e come tali **non vanno applicate alla lettera, ma vanno adattate al singolo soggetto e alla specifica situazione.**

Le successive tabelle sono suddivise in base al tipo di stress (infezioni – procedure diagnostico-terapeutiche) e alla gravità e vi sono riportati esempi pratici e consigli su come modificare la terapia.

INFEZIONI	Esempio	Modifica terapia
Febbre > 38°C		Assumere subito una dose extra e raddoppiare la dose giornaliera per almeno 48-72 h, o comunque fino alla risoluzione dei sintomi. Valutare nei casi più gravi la somministrazione intramuscolo di idrocortisone 50-100 mg.
Infezioni lievi	In assenza di febbre e non particolarmente debilitanti: influenza, raffreddore, infezioni delle vie urinarie non complicate, tracheite, ...	Solitamente, non è necessario modificare la dose. Tuttavia, in caso di sintomatologia particolarmente debilitante, può essere aggiunta una dose extra di glucocorticoidi.
Infezioni moderate	Polmonite, pielonefrite	Somministrare immediatamente idrocortisone 50-100 mg i.m. (o e.v. se in ospedale). A seguire, somministrare idrocortisone 50 mg i.m. o e.v. ogni 6 ore, fino a miglioramento clinico (= 200 mg nel corso delle 24h). A seguire, passare a doppia dose orale per qualche giorno. Ritornare alla dose normale alla risoluzione dei sintomi. NB: valutare ospedalizzazione nei casi più gravi e in paziente defedato.
Vomito e diarrea prolungati e/o impossibilità a tollerare terapia orale		Somministrare immediatamente idrocortisone 50-100 mg i.m. (o e.v. se in ospedale). A seguire, somministrare idrocortisone 50 mg i.m. o e.v. ogni 6 ore, fino a miglioramento clinico (= 200mg nel corso delle 24h). A risoluzione di vomito e diarrea, passare a doppia dose orale. Ritornare alla dose normale alla risoluzione dei sintomi. NB: valutare ospedalizzazione nei casi più gravi e in paziente defedato.

PROCEDURE DIAGNOSTICO-TERAPEUTICHE	Esempio	Modifica terapia
Procedura odontoiatrica minore	Otturazioni, pulizia dei denti	Nessuna modifica della terapia + eventuale dose extra dopo la procedura se sintomi da iposurrenalismo (come astenia e ipotensione).
Procedura odontoiatrica moderata	Devitalizzazione con anestesia locale	Dose orale doppia da assumere 60' prima dell'intervento; tenere doppia dose orale per 24 h, poi tornare alla dose normale.
Intervento odontoiatrico maggiore	Estrazione dentale con anestesia locale/generale	100 mg idrocortisone i.m. prima dell'anestesia + doppia dose orale per 24 h, poi tornare alla dose normale.
Procedure invasive	Endoscopia, prelievo biptico di organi interni	Prima della procedura 50 mg idrocortisone e.v., poi dose doppia per 24 ore e successivo ritorno alla dose <i>standard</i> . In caso di procedure che necessitano di preparazione con lassativi (come colonscopia), può essere necessario, il giorno precedente l'esame, effettuare terapia per via parenterale con idrocortisone im 50 mg ogni 6 ore associata ad abbondante idratazione. In caso di procedure che necessitano di digiuno , è solitamente possibile assumere la terapia glucocorticoide per

		bocca con un piccolo quantitativo d'acqua (consultare il <i>team</i> che deve eseguire la procedura). In base alle condizioni cliniche del paziente, valutare eventuale ricovero ospedaliero preventivo.
Piccola chirurgia in regime di <i>day surgery</i>	Cataratta, ernia addominale, rimozione formazioni benigne superficiali	Prima dell'anestesia 50 mg idrocortisone e.v., poi doppia dose per 24 ore e successivo ritorno a dose <i>standard</i> .
Interventi di chirurgia maggiore	Chirurgia toracica, addominale, protesica, parto cesareo.	Prima della procedura, 100 mg idrocortisone e.v., poi 200 mg nelle 24 ore in infusione continua, per almeno 24-48 ore (o fino a quando il paziente è in grado di alimentarsi). Poi doppia dose orale per almeno 48 ore e successivamente ritorno alla dose <i>standard</i> . In caso di complicanze post-operatorie (febbre, infezioni, dolore intenso), continuare a somministrare dosi da <i>stress</i> di glucocorticoidi e ritardare il ritorno alla dose <i>standard</i> .

EDUCAZIONE DEL PAZIENTE E STRUMENTI DI RICONOSCIMENTO

Durante la visita il medico deve periodicamente valutare il grado di consapevolezza del paziente sulla propria malattia e la capacità di gestione degli eventi stressanti. Il paziente deve essere invitato a sottoporsi a tutte le vaccinazioni previste dal calendario vaccinale nazionale, visto che le infezioni rappresentano il fattore scatenante principale delle crisi surrenaliche acute.

È utile, inoltre, verificare che il paziente sia in possesso di:

- *kit* di emergenza
- farmaci di scorta
- strumenti di riconoscimento.

Kit di emergenza e farmaci di scorta

Il trattamento della crisi surrenalica o la prevenzione della stessa deve essere immediato. Pertanto, il paziente deve sempre avere una scorta di farmaci, in modo tale da poter raddoppiare o triplicare la dose laddove indicato, e un *kit* di emergenza costituito da una confezione di Flebocortid® fiale da 100 mg (con verifica periodica della data di scadenza), siringhe con ago per iniezione intra-muscolare, cotone e disinfettante. Il paziente e i suoi familiari devono essere istruiti su come preparare la fiala e praticare l'iniezione. Al [link https://www.youtube.com/watch?v=nW0eoAze97E&ab_channel=AIPAdMorbodiAddison](https://www.youtube.com/watch?v=nW0eoAze97E&ab_channel=AIPAdMorbodiAddison) viene mostrato come somministrare e auto-somministrare la terapia cortisonica per via intra-muscolare.

Strumenti di riconoscimento

Il paziente deve essere in possesso di strumenti che possano evidenziare la sua condizione patologica nei casi in cui fosse incosciente e quindi impossibilitato a parlare. In tali avvisi deve essere riportata la condizione di cui soffre, il trattamento immediato che deve essere somministrato e i contatti di emergenza.

Tra questi segnaliamo:

- *SOS card*
- braccialetti, targhette o medagliette
- fasce per le cinture di sicurezza
- adesivi da apporre sul casco per ciclisti/motociclisti.

Alcuni di questi strumenti, come la *SOS card* e le fasce per cinture di sicurezza, possono essere richieste, direttamente, o tramite il proprio endocrinologo, all'Associazione Italiana Pazienti Addison – AIPAd (<http://morbodiaddison.org>), a cui il paziente può essere invitato a iscriversi per favorire il contatto con altri pazienti che soffrono della stessa problematica.



Questo che segue è il messaggio da inviare al MMG insieme alla stampa del documento

ALLA CORTESE ATTENZIONE DEL MEDICO CURANTE

il tuo assistito è affetto da **morbo di Addison** (insufficienza surrenalica primaria o iposurrenalismo primario), una rara condizione endocrinologica in cui la corticale delle ghiandole surrenaliche è incapace di produrre un quantitativo sufficiente di ormoni steroidei, in particolare il cortisolo e l'aldosterone.

Il tuo paziente **richiede quindi di terapia sostitutiva cronica con glucocorticoidi e mineralcorticoidi**. Questa è una terapia indispensabile, salva-vita e la sua gestione deve essere affidata a un endocrinologo esperto in questo settore.

In particolare, **in caso di stress intercorrenti**, come interventi chirurgici o infezioni, i surreni del paziente affetto da morbo di Addison non sono in grado di garantire una sufficiente produzione di cortisolo in risposta allo *stress* e la terapia *standard* risulta quindi non più sufficiente. Si può giungere così alla cosiddetta **crisi surrenalica (o crisi addisoniana)**, condizione rapidamente evolutiva e potenzialmente letale, caratterizzata da compromissione acuta dello stato di salute generale. Questa richiede idratazione e somministrazione di glucocorticoidi per via endovenosa e monitoraggio del paziente in ambiente protetto ospedaliero fino alla risoluzione della crisi.

È fondamentale che il paziente, i familiari e il medico curante abbiano consapevolezza di questa patologia e sappiano riconoscere le condizioni a rischio in cui è necessario aumentare la dose di terapia sostitutiva steroidea per prevenire l'insorgenza della crisi.

È stata pertanto creata questa breve guida, sperando che possa esserti di supporto per la gestione del paziente in ambito territoriale.

Cordiali saluti

L'endocrinologo

Dott (tel; mail)