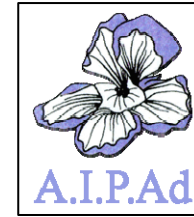


## **MALATTIA DI ADDISON: Quale terapia**

**[www.fisiokinesiterapia.biz](http://www.fisiokinesiterapia.biz)**

# NOTIZIE STORICHE SULLA MALATTIA DI ADDISON



- 1563 furono descritti i surreni a Padova dall'anatomico (**Bartolomeus Eustachius**).
- 1855 Thomas Addison che lavorava al Guy's Hospital di Londra descrisse per la prima volta i sintomi clinici di una malattia che colpendo i surreni portava i pazienti irrimediabilmente a morte.
- 1856 Trousseau definì l'insufficienza surrenalica "malattia di Addison"
- 1938 Fu introdotta la terapia con estratti surrenalici (**Simpson**)
- 1957 Furono descritti gli anticorpi anti-surrene (**ACA**) nei pazienti con malattia di Addison Autoimmune (**Anderson & Goudie**)
- 1983 Fu dimostrato che gli **ACA** possono essere presenti molti anni prima della comparsa della malattia e quindi sono in grado di predirla (**Betterle**)

# DESCRIZIONE DELLA MALATTIA DI ADDISON

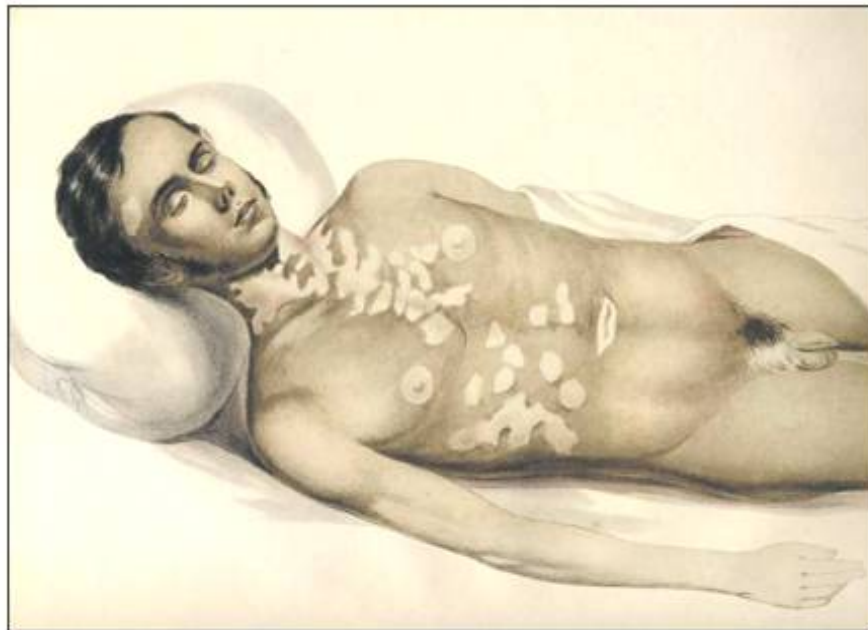
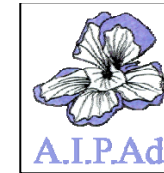


Figure 4: Patient with typical hyperpigmentation and vitiligo, as presented by Thomas Addison in his monograph<sup>1</sup>

Thomas Addison, **1855**, dimostrò che i surreni sono organi fondamentali per la vita e descrisse i sintomi che avevano avuto in vita 11 pazienti.

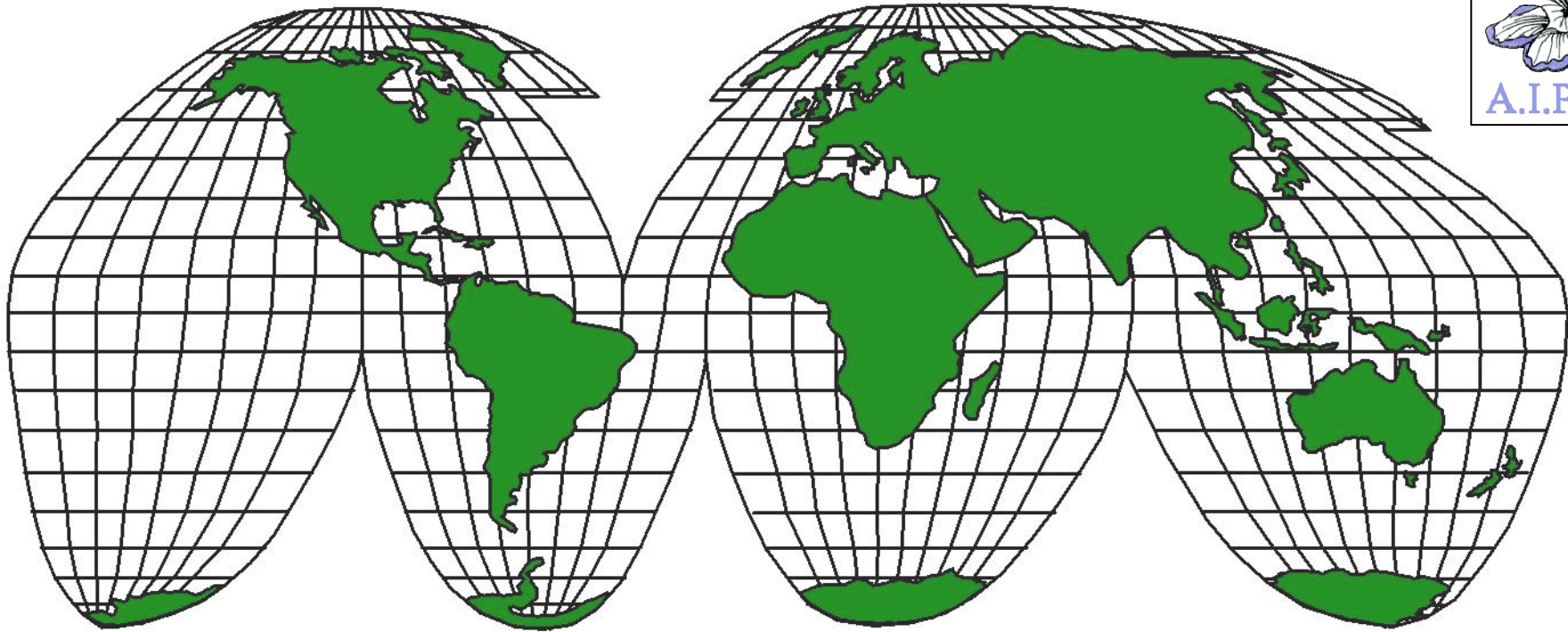
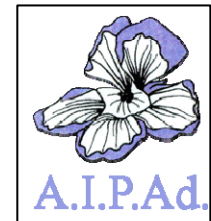
L'autopsia rilevò a livello del surrene:

- in 6 casi tubercolosi
- in 3 casi tumori
- in 1 caso emorragia
- in 1 caso atrofia di origine sconosciuta.

Quest'ultimo fu probabilmente il primo caso di una forma autoimmune di malattia di Addison.

Nel **1856**, l'insufficienza surrenalica fu chiamata "malattia di Addison" da Trousseau in onore del suo scopritore

# Epidemiologia della Malattia di Addison



## In Europa:

Prevalenza: 93-140 casi/milione

Incidenza: 6.2 nuovi casi/milione/anno

## In Italia si calcola che:

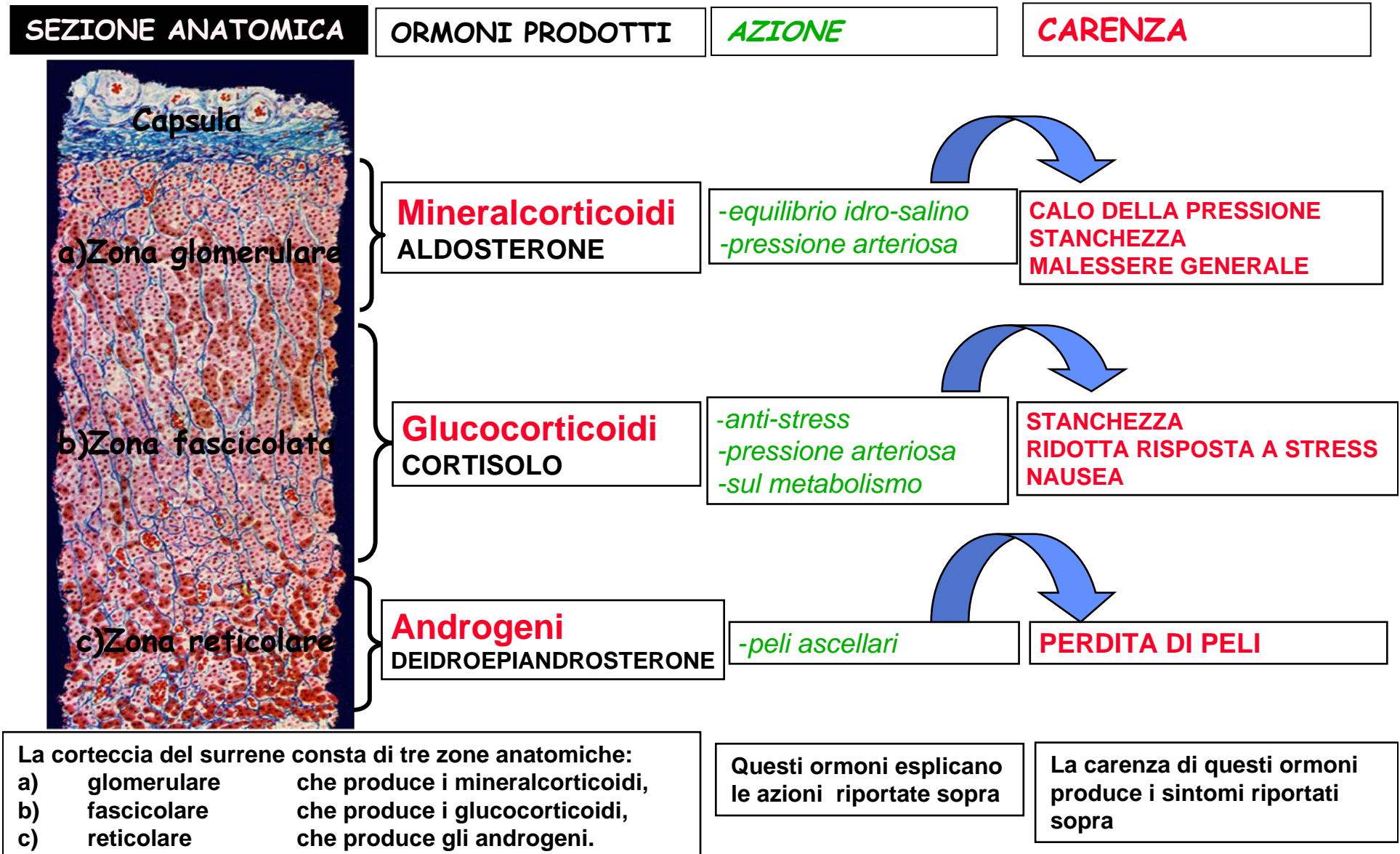
– esistono 6.000-7.000 casi

– compaiono 300 nuovi casi/anno

## CAUSE DI MALATTIA DI ADDISON

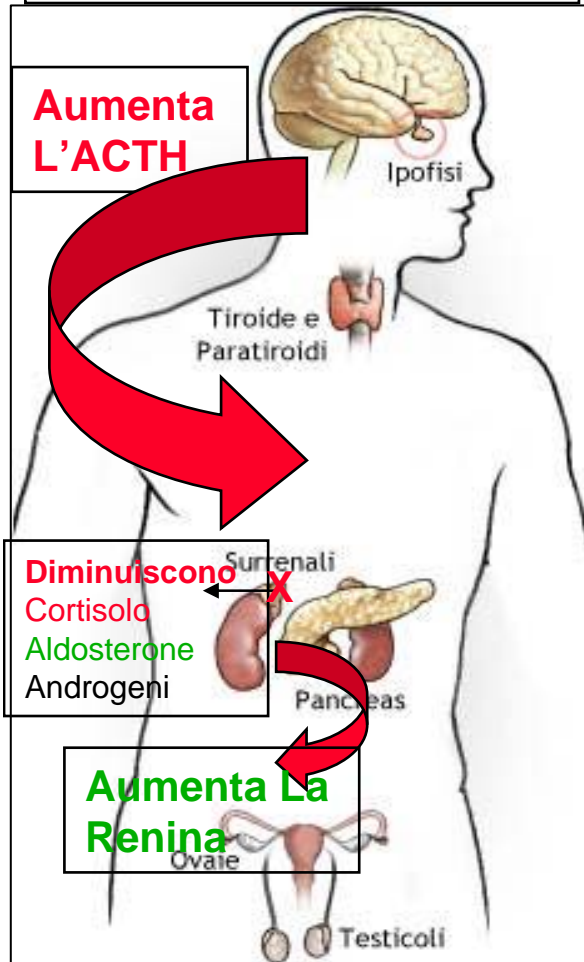
- |               |        |
|---------------|--------|
| • AUTOIMMUNI  | 75-80% |
| • Tubercolosi | 15-17% |
| • Altre cause | 2-5%   |

# ANATOMIA E FISIOLOGIA DELLA CORTECCIA DEL SURRENE



# MALATTIA DI ADDISON

## M. di Addison primaria



## 1) Malattia di Addison primaria

(rappresentata a sinistra)

In questa malattia i surreni vengono colpiti da una malattia (autoimmune, tubercolare, infettiva, genetica, vascolare, neoplastica). Come conseguenza non producono più:

il **cortisolo**,  
l'**aldosterone**,  
gli **androgeni**.

In conseguenza del calo del **cortisolo** si ha un **aumento dell'ACTH** da parte dall'ipofisi.

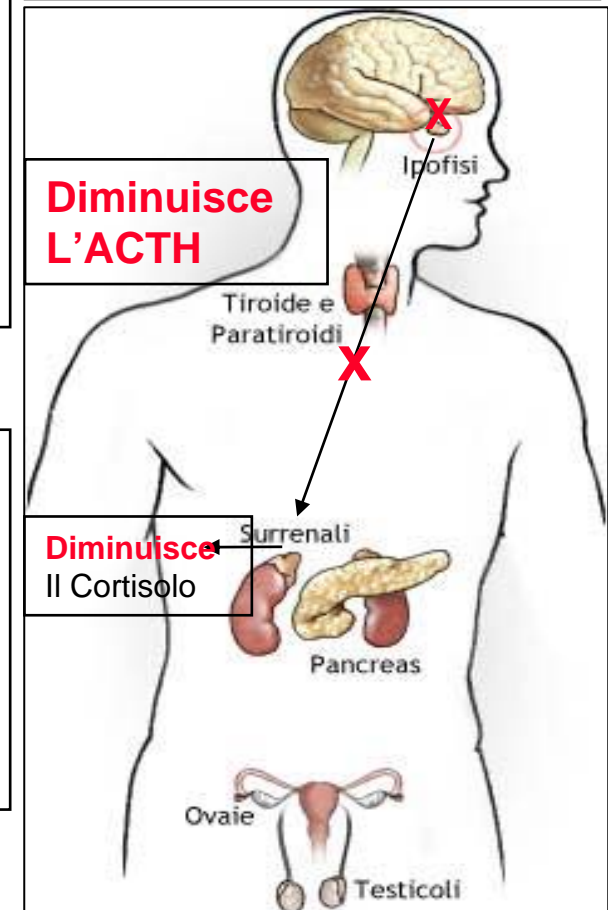
In conseguenza del calo dell'**aldosterone** si ha l'aumento della **renina** prodotta dal rene.

## 2) Malattia di Addison secondaria

(rappresentata a destra)

In questa malattia la patologia (autoimmune, infettiva, tumorale, vascolare) colpisce inizialmente l'**ipofisi** che non produce più l'**ACTH**, come conseguenza il surrene non viene stimolato e non produce il **cortisolo**.

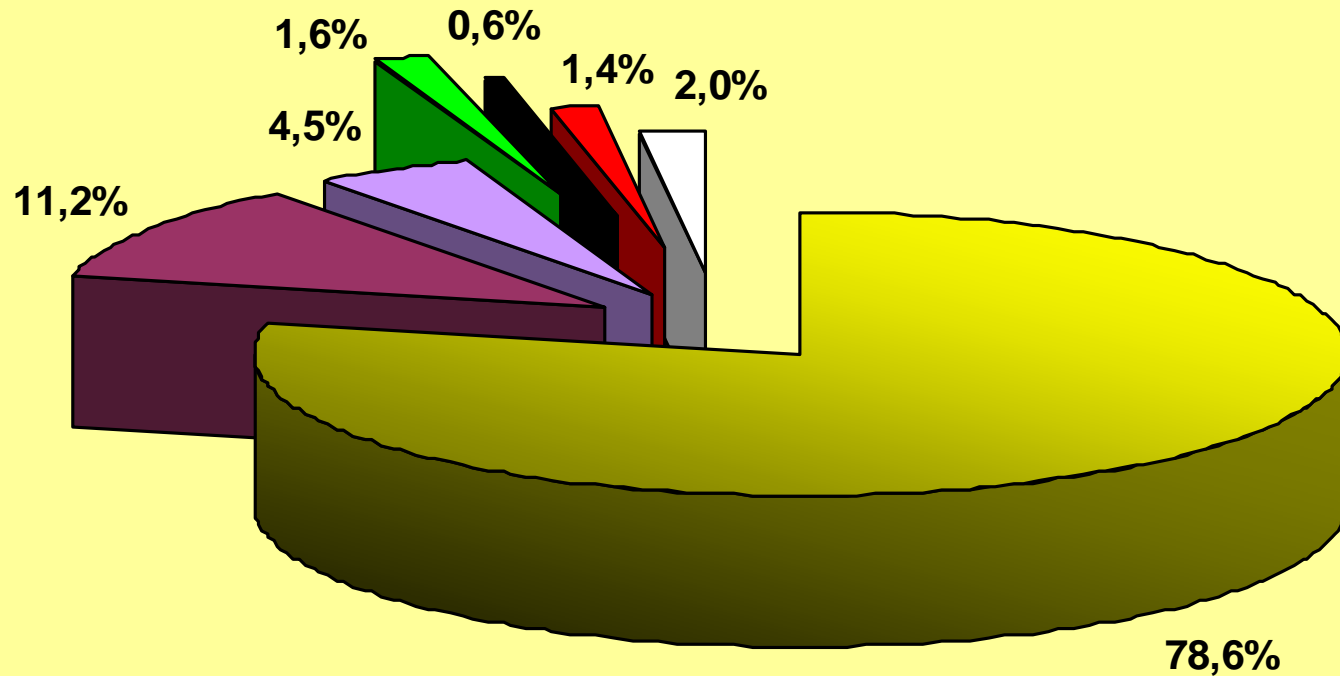
## M. di Addison secondaria



# MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA MALATTIA DI ADDISON

Sintomi	Incidenza %
Debolezza e fatica	100
Mancanza di appetito	100
Nausea, vomito, alterazioni dell'intestino	50
Bisogno di mandare sale	20
Dolori muscolari, articolari, addominali	10
Vertigini quando il paziente si mette in piedi	10
Depressione	10
Segni	Incidenza %
Calo di peso	100
Bassa pressione	90
Pigmentazione della cute (mucose, palme)	90
Perdita dei peli ascellari e pubici	20

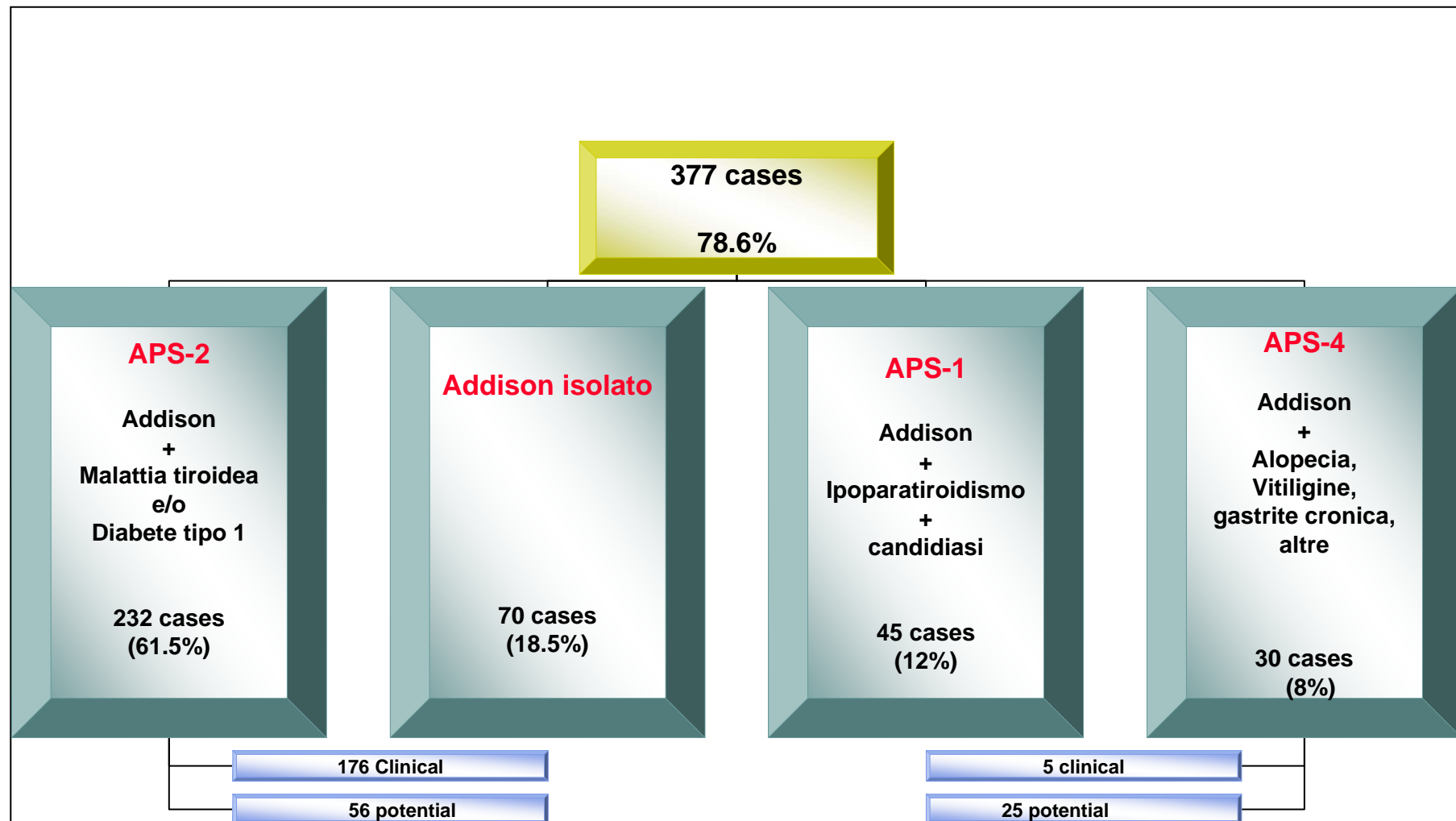
# MALATTIA DI ADDISON IN PADOVA: Cause di malattia in 481 Pazienti



- |                               |                                |
|-------------------------------|--------------------------------|
| ■ Autoimmune AD (377pz)       | ■ Tuberculosis AD (54pz)       |
| ■ Adrenoleucodystrophy (22pz) | ■ Neoplastic AD (8pz)          |
| ■ Vascular AD (3pz)           | ■ AD of other etiologies (7pz) |
| ■ Undefined AD (10pz)         |                                |



# FORME DI MALATTIA DI ADDISON AUTOIMMUNE in PADOVA



# TERAPIA DELLA MALATTIA DI ADDISON

## 1. Terapia per la deficienza di glucocorticoidi

**Idrocortisone 15–25 mg dì,**

**oppure**

**Cortisone acetato 25–37.5 mg dì**

**in due o tre dosi,**

**(assumendo la dose maggiore al mattino)**

## 2. Terapia per deficienza di mineralcorticoidi

**(solo nella forma primaria di Addison)**

**Fludrocortisone (florinef) 0.05–0.2 mg dì in dose unica**

**(assunto al mattino)**

## 3. Deidroepiandrosterone (opzionale)

**DEHA 25–50 mg dì in dose unica**

**(assunto al mattino)**

## Proprietà e potenza biologica dei composti corticosteroidi

Composto	Attività Glucocorticoide	Attività Mineraloattiva	Emivita Ore	Dose equivalente mg
Idrocortisone	1.0	1.0	8-12	20.0
Cortisone acetato (Cortone)	0.8	0.8	8-12	25.0
Prednisone	4.0	0.8	12-36	5.0
Prednisolone	4.0	0.8	12-36	5.0
6-metilprednisolone	5.0	0.5	12-36	4.0
Desametasone	25.0	0.0	36-72	0.75
Betametasone	25.0	0.0	36-72	0.75
9 $\alpha$ -fluoroidrocortisone (Florinef)	0.0	125.0	12-36	0.75

*Parenti et al. l'Endocrinologo 7:128-132;2006*

# Caratteristiche della terapia con **Glucocorticoidi**

## **L'idrocortisone**

- è simile all'ormone finale prodotto dal surrene
- assunto in tre dosi giornaliere è il farmaco ideale
- è assorbito quasi completamente nello stomaco
- se si assume a stomaco vuoto, è attivo in circolo già dopo **30 minuti**
- può essere misurato nel sangue e nelle urine e ciò rende più semplice il monitoraggio della dose terapeutica

## **Problema:**

non è in commercio in Italia ma viene fornito dal Servizio Farmaceutico della propria ASL su prescrizione dello specialista.

## **Il cortisone (Cortone acetato)**

- è un po' meno prontamente assorbibile
- ha un'azione più lenta e dopo essere stato assorbito deve essere trasformato dal fegato nella forma attiva
- è in commercio regolarmente in Italia

## **Il prednisone ed il desametasone**

- sono steroidi ad azione prolungata
- necessitano di un tempo maggiore per iniziare ad agire
- devono essere assunti mattina e sera, a dosi più elevate.

**Terapia per la deficienza di mineralcorticoidi  
(solo nella forma primaria di Addison)**

**Fludrocortisone (florinef) c da 0,1 mg  
0·05-0·2 mg di**

**Assunto in dose unica al mattino**

**Attenzione: Deve essere conservato in frigo**

**[www.fisiokinesiterapia.biz](http://www.fisiokinesiterapia.biz)**

## Terapia per la carenza di androgeni (opzionale)

**Deidroepiandrosterone** 25-50 mg di  
(in dose unica al mattino)

effetti collaterali:

acne,

irsutismo

aumento transaminasi

## Scopo della Terapia

E' quello di assumere la dose ottimale di farmaco.

Qual'è la dose ottimale?

Quella in grado di controllare i **sintomi clinici** e di mantenere l'**equilibrio ormonale**.

Cosa provoca l'assunzione di una dose di farmaco eccessiva?

- aumento di peso,
- aumento della pressione,
- ritenzione idrica.

Cosa provoca l'assunzione di una dose di farmaco insufficiente?

- stanchezza,
- nausea,
- bassa pressione.

**ATTENZIONE:** L'assunzione a digiuno rende più rapido l'assorbimento e quindi l'effetto della terapia.

## Quali parametri utilizzare per il monitoraggio della terapia

- Stato soggettivo
- Peso corporeo
- Pressione arteriosa
- Ionemia (Na, K, Cl)
- Cortisolo urinario
- Reninemia (PRA)
- Cortisolo salivare

Ogni quanto tempo si devono controllare tali dati?

-all'inizio: ogni mese

poi

-ogni 6-12 mesi

-ogni volta che il paziente non si sente bene

**ATTENZIONE:** Il giorno in cui si vanno a fare i prelievi di controllo la terapia con idrocortisone (o cortone) e con il florinef va assunta regolarmente ed il prelievo di sangue deve essere fatto circa 1 ora dopo tale assunzione.





# TRATTAMENTO DELLA CRISI SURRENALICA

- **100mg idrocortisone [1]**, endovena (preferibile), o intramuscolo
- **ogni 6 ore circa**  
*o per infusione continua, es. 5 - 10mg/hr*
- Infusione continua di flebo **di NaCl 1500 ml ogni 24 h.**

**[1]** Hydrocortisone sodio fosfato o sodio succinato, l'idrocortisone acetato si libera lentamente e quindi non è indicato.

## **MALATTIE o PROCEDURE**

**che richiedono una terapia steroidea supplementare (orale o parenterale)**

### **MALATTIE**

1. Stati febbrili ( $>38^{\circ}\text{C}$ ) che durino più di 2 o più giorni
2. Diarrea che duri più di 1 giorno
3. Malattie che si accompagnino a vomito od a diarrea
4. Stati di shock o di incidenti gravi, di infarto, ustioni, etc.
5. Interventi odontoiatrici maggiori
6. Interventi chirurgici minori con anestesia locale (biopsie, etc)
7. Interventi chirurgici maggiori (compreso cesareo)

### **PROCEDURE**

1. Procedure moderatamente stressanti  
(gastroscopie, broncoscopie, colonscopie, clisma opaco)
2. Attività fisica intensa e prolungata con sudorazione
3. Gravidanza

## TERAPIA PER PAZIENTI CON M. DI ADDISON IN SITUAZIONI PARTICOLARI O DI EMERGENZA:

Padova Lì 5/4/08

### 1) che debbono essere sottoposti ad interventi chirurgici maggiori:

Il giorno dell'intervento non assumeranno la terapia orale che verrà sostituita da:

**-Idrocortisone 100 mg i.m. o e.v. al mattino e 100 mg la sera, tale terapia dovrà essere continuata ogni 12 ore nei 2-3 giorni successivi.**

-Il paziente potrà ripassare alla terapia per via orale in 3 o 4 giornata dopo l'intervento.

### 2) in caso di shock, incidenti gravi, ustioni, infarto del miocardio:

**-Idrocortisone 100-300 mg i.m. o e.v. al mattino e 100-300 mg la sera a seconda della gravità della situazione, tale terapia dovrà essere continuata ogni 12 ore nei giorni successivi finchè la situazione non si risolve.**

### 3) che debbono essere sottoposti ad interventi chirurgici minori (compresi quelli odontoiatrici):

Il giorno dell'intervento non assumerà la terapia orale che verrà sostituita da:

**-Idrocortisone 50 mg i.m. o e.v. al mattino e 50 mg la sera.**

-Il paziente potrà ripassare alla terapia per via orale in 2a giornata.

### 4) in caso di vomito e/o diarrea che durino per più di un giorno:

**-Idrocortisone 100 mg i.m. o e.v. al mattino e 100 mg la sera, tale terapia dovrà essere continuata ogni 12 ore finchè dureranno la diarrea ed il vomito.**

-Il paziente potrà ripassare quindi alla solita terapia per via orale.

### 5) in caso di febbre (superiore a 38°C) per più giorni:

**-raddoppiare la terapia orale di idrocortisone o di cortone acetato.**

### 6) in caso di procedure moderatamente stressanti (broncoscopie, endoscopie, clisma opaco, biopsie in anestesia locale)

**-Idrocortisone 50 mg i.m. o e.v. al mattino ed eventualmente 50mg anche la sera.**

-Il paziente potrà ripassare dal giorno successivo alla solita terapia per via orale.

### 7) in caso di stress psico-fisico intenso, attività fisiche intense e prolungate con sudorazione (maratone, partite di basket o di pallone, escursioni in montagna, corse ciclistiche, etc) **è consigliabile assumere prima dell'evento 1 compressa di idrocortisone o di cortone acetato in aggiunta alla solita terapia.**

### 8) in caso di procedure odontoiatriche minori (otturazioni, avulsioni dentarie, pulizia dentaria)

-in genere non sono richieste variazioni terapeutiche anche se per alcuni pazienti andare dal dentista è molto stressante in questo caso la terapia può essere adeguata con ½ o 1 c. in aggiunta alla solita terapia orale.

### 9) la gravidanza

-in genere non richiede un aumento della terapia orale tuttavia in alcune donne nel 2 o 3 trimestre può essere necessario aumentare di ½ o 1 c la terapia orale con glucocorticoidi comunque durante la gravidanza è bene consultare il medico.

Al momento del parto **se cesareo** (vedi punto 1) **se per via naturale** (vedi punto 7).

Prof. Franco Mantero

Prof. Corrado Betterle

**TERAPIA PER PAZIENTI CON M. DI ADDISON IN  
SITUAZIONI PARTICOLARI O DI EMERGENZA:**

**\*\*Formulazioni dell'idrocortisone in fiale:**

<b>**Flebocortid fiale</b>	da	100 mg
	da	500 mg
	da	1.000 mg
<b>**Solu-cortef fiale</b>	da	100 mg
	da	250 mg
	da	500 mg
<b>**Cortop fiale</b>	da	100 mg
	da	500 mg

.....se la **malattia di Addison** non viene trattata in modo adeguato può essere una **malattia a rischio di vita**....., ma se viene trattata in modo adeguato vi permetterà:

.....di condurre una vita normale.

....potrete diventare Presidenti del Consiglio o Capi di Stato.

.....potrete avere gravidanze singole o multiple.

.....potrete raggiungere i 100 anni di età.