



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
Instituția Medico-Sanitară Publică
SPITALUL CLINIC REPUBLICAN „Timofei Moșneaga”



PROTOCOL CLINIC INSTITUȚIONAL

Insuficiență corticosuprarenală PCN-420

2024

APROBAREA PROTOCOLULUI CLINIC INSTITUȚIONAL „INSUFICIENȚA CORTICOSUPRARENALĂ”

Şedința Consiliului Calității din 21.12.2023, proces verbal nr.11

Acest protocol este elaborat de grupul de lucru al IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” conform ordinului nr.71 din 17.05.2023 „Cu privire la elaborarea Protocolelor Clinice Naționale” în baza PCN (ediția I) – 420 „Insuficiența corticosuprarenală”

Nr.	Nume, prenume	Subdiviziunea
	Natalia Porcereanu	Şef interimar Secția endocrinologie
	Victoria Babinețchi	Medic farmacolog clinician
	Irina Croitor	Farmacist diriginte
	Svetlana Franco	Şef interimar Departamentul investigații de laborator
	Tatiana Guțan	Medic statistician, Secția statistică medicală
	Mihai Ouș	Şef Secția de internare
	Vasile Godoroja	Şef Secția consultativă

CUPRINS

SUMARUL RECOMANDĂRILOR.....	4
ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT	5
PREFATĂ	5
A. PARTEA INTRODUCTIVĂ.....	5
A.1. DIAGNOSTICUL. EXEMPLE DE FORMULARE A DIAGNOSTICULUI CLINIC:	5
A.2. CODUL BOLII (CIM 10):	6
A.3. UTILIZATORII	6
A.4. OBIECTIVELE PROTOCOLULUI	6
A.5. DATA ELABORĂRII PCN	6
A.6. DATA REVIZUIRII PROTOCOLULUI	6
A.7. LISTA CU INFORMAȚII DESPRE AUTORII ȘI PARTICIPANȚII LA ELABORAREA PROTOCOLULUI	6
A.8. DEFINIȚIILE FOLOSITE ÎN PROTOCOL	7
A.9. EPIDEMIOLOGIE.....	7
B. PARTEA GENERALĂ. NIVELURI DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ.....	8
B.2. NIVEL DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ SPECIALIZATĂ DE AMBULATORIU (SECȚIA CONSULTATIVĂ SCR „TIMOFEI MOŞNEAGA”)	8
B.3. NIVEL DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ SPITALICEASCĂ (SECȚIILE SCR „TIMOFEI MOŞNEAGA”).....	9
B.4. CONDUITA STĂRILOR DE URGENȚĂ (CRIZEI ADDISONIANE)	9
C.1. ALGORITMII DE CONDUITĂ.....	11
C.1.1. ALGORITMUL DE DIAGNOSTIC AL INSUFICIENȚEI CORTICOSUPRARENALE CRONICE	11
C.1.2. ALGORITMUL ETAPELOR DIAGNOSTICĂRII ICS.....	12
C.1.3. ALGORITMUL DE CONFIRMARE A ETIOLOGIEI ICS-1	13
C.1.4. ALGORITMUL DE ACȚIUNE ALE MEDICULUI ENDOCRINOLOG	
C.2. DESCRIEREA PATOLOGIEI, METODELOR , TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR.....	ОШИБКА! ЗАКЛАДКА НЕ ОПРЕДЕЛЕНА.
C.2.1. CLASIFICAREA ȘI ETIOLOGIA INSUFICIENȚEI CORTICOSUPRARENALE CRONICE.....	14
C.2.3. CONDUITA PACIENTULUI	16
C.2.3.1 <i>Anamneza</i>	16
C.2.3.2 <i>Examenul fizic</i>	16
C.2.3.3. <i>Investigații paraclinice</i>	17
C.2.3.4. <i>Diagnosticul diferențial al ICS</i>	18
C.2.3.5. <i>Prognosticul</i>	19
C.2.3.6. <i>Criteriile de spitalizare și externare</i>	19
C.2.3.7. <i>Criterii de transfer de la un nivel de asistență medical la alt nivel</i>	20
C.2.3.8. <i>Tratamentul ICS</i>	20
C.2.4. INSUFICIENȚA CORTICOSUPRARENALĂ ACUTĂ (CRIZA ADDISONIANĂ).....	25
D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU ÎNDEPLINIREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI.....	27
D.3. INSTITUȚIA REPUBLICANĂ DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ SPECIALIZATĂ AMBULATORIE ..	27
D.4. INSTITUȚII DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ SPITALICEASCĂ: SECȚII DE TERAPIE ALE SPITALELOR RAIONALE ȘI MUNICIPALE, SECȚII DE ENDOCRINOLOGIE ALE SPITALELOR MUNICIPALE ȘI REPUBLICANE	27
E. INDICATORII EFICACITĂȚII TERAPEUTICE ÎN ICS.....	28
F. ASPECTE MEDICO-ORGANIZAȚIONALE	28

ANEXE.....	32
ANEXA 1. GRADE DE RECOMANDARE (SISTEMUL GRADE)	32
ANEXA 2. ECHIVALENTELE DOZELOR HOMONILOM GLUCOCORTICOIZI.....	32
ANEXA 3. CARACTERISTICI COMPARATIVE ALE PREPARATELOR GLUCO- ȘI MINERALOCORTICOIZI.....	32
ANEXA 4. FIŞA STANDARTIZATĂ DE AUDIT BAZATĂ PE PCN – 420 „INSUFICIENTĂ CORTICOSUPRARENALĂ”	33
ANEXA 5. MATERIALE INFORMAȚIONALE PENTRU PACIENȚI.	36
<i>NOTIUNI DE BAZĂ DESPRE GLANDELE SUPRARENALE.....</i>	36
<i>BOALA ADDISON.....</i>	36

SUMARUL RECOMANDĂRILOR

1. Pentru profilaxia primară a insuficienței corticosuprarenale se va consolida imunitatea organismului, se vor evita îmbolnăvirile de boli autoimune, tuberculoză, tumori și traumatisme suprarenaliene, intoxicaările cu medicamente și substanțe toxice și se va face tratamentul precoce și complet al acestor stări (*Tabel 1,3, Caseta 2*).
2. Se vor preveni agravările insuficienței corticosuprarenale și a instalării complicațiilor cu risc vital pentru pacient cu corectarea modului de viață și cu instruirea pacientului cu motivarea de a se investiga și trata pe parcursul restului vieții (*Casete 14-15, 26*), de a mări dozele administrate de glucocorticoizi în condiții de stres (*Tabel 7, Casete 16-22*),
3. Recunoașterea semnelor clinice și paraclinice la pacienții suspecți de insuficiență corticosuprarenală în timpul controalelor la medicii de diferit profil cu trimitere la consultația endocrinologului (*Casete 4 – 6, 23*).
4. Investigațiile paraclinice necesare (*Algoritm C1.1, Tabel 4, Casete 6 – 8*) sunt recomandate pentru confirmarea diagnosticului, a gradului de compensare, a necesarului de spitalizare și optimizare a tratamentului (*Casete 11 – 13*).
5. Endocrinologul va analiza starea sănătății pacientului și va decide necesitatea și secția unde va fi spitalizat (*Caseta 11*),
6. În timpul aflării pacientului în staționar se recomandă precizarea diagnosticului în baza modificărilor clinice și paraclinice înregistrate, inițierea tratamentului hormonal de substituție (*Caseta 15, Anexe 1, 2*), selectarea substituției hormonale adecvate (*Caseta 15, Anexe 1, 2*), corectarea dereglațiilor metabolice și hidroelectrolitice, tratamentului bolilor concomitente (*Caseta 19*), tratamentului cauzei care a determinat instalarea sau agravarea insuficienței corticosuprarenale, tratamentului complicațiilor asociate (*Tabel 7, Casete 16 -19*).
7. Medicul endocrinolog va aprecia criteriile de externare (*Caseta 12*) și criteriile de transfer de la un nivel de asistență medicală la altul (*Caseta 13*).
8. La externare, în extrasul din foaia de observație de inclus diagnosticul, complicațiile, rezultatele investigațiilor, tratamentul administrat în staționar, recomandările pe termen scurt și lung, prognosticul (*Tabel 7, asete 10, 26*).
9. Toți pacienții cu insuficiență corticosuprarenală vor fi la evidență la endocrinolog care inițiază tratamentul hormonal de substituție (*Caseta 15, Anexe 1, 2*), selectează dozele adecvate de gluco- și mineralocorticoizi (*Caseta 15, Anexe 1, 2*), școlarizează pacientul privind necesitatea respectării regimului alimentar special (*Caseta 14*), evitarea factorilor de agravare a bolii (*Casete 22, 26*) și tratamentul situațiilor speciale (*Tabel 7, Casete 16 - 19*);
10. Control pentru evaluarea manifestărilor clinice și aprecierea eficienței tratamentului este realizat de endocrinolog:
 - La adulți și copii - cel puțin 1 dată/6 luni (la necesitate - mai frecvent)
 - La gravide – cel puțin 1 dată/trimestru (la necesitate - mai frecvent)
 - La sugarii cel puțin la fiecare 3 - 4 luni (la necesitate - mai frecvent)
(*Algoritm C.1.4, Tabel 7, Casete 4 - 8,15,20,26,27, Anexa 4*).

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

17-OHP	17 hidroxiprogesteron
17-OHCS	17- hidroxicetosteroizi
17-CS	17- cetosteroizi
Ac	Anticorpi
ALD	Aldosteronul
ACTH	Hormonul adrenocorticotrop
SAP	Sindrom autoimun poliendocrin (poliglandular)
ARP	Activitatea reninei plasmatice
CA	Criză Addisoniană
CMC	Candidoză mucocutanată
CRH	Corticoliberină
CT	Tomografie computerizată
CTLA-4	Gena pentru proteina asociată limfocitului T citotoxic
DHEA	Dehidroepiandrosteron
DHEA-S	Dehidroepiandrosteron sulfat
DOCA	Dezoxicorticosteron acetat
FSH	Hormonul foliculostimulant
GC	Glucocorticoizi
HCC	Hiperplazie corticosuprarenală congenitală (sindrom adrenogenital)
HTA	Hipertensiune arterială
ICSC	Insuficiență corticosuprarenală cronică
ICSA	Insuficiență corticosuprarenală acută
ICS-1	Insuficiență corticosuprarenală cronică primară
ICS-2	Insuficiență corticosuprarenală cronică secundară
ICS-3	Insuficiență corticosuprarenală cronică terțiарă
LH	Hormonul luteinizant
MCS	Mineralcorticoizi
RMN	Rezonanță magnetică nucleară
STH	Hormonul somatotrop
TA	Tiroïdită autoimună
TSH	Hormonul tireotrop
VLCFA	Acizi grași cu lanț foarte lung

PREFĂȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova (MS RM), constituit din specialiștii Catedrei de endocrinologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Protocolul clinic național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind insuficiența corticosuprarenală la persoanele adulte și va servi drept bază pentru elaborarea protoalelor clinice instituționale. La recomandarea MS RM pentru monitorizarea protoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

A. PARTEA INTRODUCTIVĂ

A.1. Diagnosticul. Exemple de formulare a diagnosticului clinic:

- **Insuficiență corticosuprarenală primară cronică (boala Addison), compensată sau decompensată.**
- **Insuficiență adenohipofizară cu deficit de ACTH. Insuficiență corticosuprarenală centrală (hipocorticism secundar), compensată sau decompensată.**

A.2. Codul bolii (CIM 10):

- E27.1** – Insuficiență adrenocorticală primară.
- E27.2** – Criza addisoniană.
- E27.3** – Insuficiență adrenocorticală primară indusa medicamentos.
- E27.4** – Insuficiență adrenocorticală, alta și nespecificată.
- E24.1** – Sindromul Nelson.
- E23.0** – Hipopituitarism.
- E89.3** – Hipopituitarism postprocedural.
- E89.6** – Hipofunctiunea adrenocorticală (medulară) postprocedurală.

A.3. Utilizatorii

- Medicii din secția consultativă republicană (endocrinologi)
- Medicii din Secția de internare
- Medicii din Secția endocrinologie
- Medicii din secțiile de terapie intensivă

Notă: Protocolul, la necesitate, poate fi utilizat și de alții specialiști.

A.4. Obiectivele protocolului

1. Ameliorarea calitatii examinării clinice, paraclinice pacienților cu insuficiență corticosuprarenală.
2. Optimizarea stabilirii diagnosticului de insuficiență corticosuprarenală, cu identificarea formei clinice (primară sau secundară), stării de compensare/decompensare și etiologiei bolii.
3. Optimizarea tratamentului insuficienței corticosuprarenale.
4. Ameliorarea calitatii vieții pacientului, reducerea ratei complicațiilor insuficienței corticosuprarenale și prevenirea mortalității în cazul crizei addisoniene.

A.5. Data elaborării PCN - 2022

A.6. Data revizuirii protocolului

Nu mai târziu de 3 luni de la momentul ultimei revizuiri a PCN.

A.7. Lista cu informații despre autorii și participanții la elaborarea protocolului

Nume, Prenume	Loc de muncă, funcții
Gheorghe Caradja	USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra de endocrinologie, dr.șt.med., conf.univ.
Lorina Vudu	USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra de endocrinologie, dr.șt.med., conf.univ.
Larisa Zota	USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra de endocrinologie, dr.șt.med., conf.univ,
Dumitru Harea	USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra de endocrinologie, dr.șt.med., conf.univ.
Cristina Rizov	USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra de endocrinologie, dr.șt.med., conf.univ.
Stela Vudu	USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra de endocrinologie, asist. Univ..
Aristia Seremet	USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra de endocrinologie, asist. Univ..
Natalia Gaibu	IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, șef Departament terapie, medic endocrinolog

A.8. Definițiile folosite în protocol

Androgeni suprarenali – hormoni sexuali sintetizați de zona reticulară a cortexului suprarenal. Principalii androgeni suprarenali sunt: dehidroepiandrosteron (DHEA), care este sulfatat la sulfat de dehidroepiandrosteron (DHEA-S) și androstendionul.

Cortexul suprarenal – stratul extern a glandei suprarenale, situat deasupra stratului medular (interior), format din trei zone: glomerulară, fasciculară și reticulară.

Criza addisoniana, hipocorticism acut, insuficiență corticosuprarenală acuta (ICSA) este o stare clinică gravă, determinată de un deficit masiv, brusc instalat al nivelurilor hormonilor corticosteroizi (GC și sau MC).

Glucocorticoizii (GC) - hormoni care sunt produși de cortexul suprarenalelor, predominant în zona fasciculată, principalii fiind cortisolul, cortizonul și corticosteronul.

Hiperplazia congenitală a suprarenalelor (sindromul adrenogenital) - reprezintă un grup de afecțiuni cu transmitere autozomal recessivă, dată de anumite anomalii ale sistemelor enzimatici, care participă în sinteza hormonilor corticosuprarenalieni.

Hormonul adrenocorticotropic (ACTH) este sintetizat în adenohipofiză și stimulează sinteza glucocorticoizilor și a androgenilor în cortexul suprarenal.

Insuficiență corticosuprarenală cronică (ICSC) – consecința carentei cronice, progresive de hormoni corticosuprarenalieni.

Insuficiență corticosuprarenală primară (ICS-1, hipocorticism primar, boala Addison) - o patologie cu afectare primară a glandei suprarenale, de diferite origini, caracterizată prin incapacitatea cortexului suprarenalian de a produce cantități suficiente de GC, MC și androgeni.

Insuficiență corticosuprarenală secundară (ICS-2) – afectarea hipofizei cu deficit de ACTH, ceea ce determină o producere insuficientă de GC și androgeni.

Insuficiență corticosuprarenală terțiară (ICS-3) - afectarea hipotalamului endocrin cu deficit de CRH ceea ce determină o producere insuficientă de ACTH și, în consecință, scăderea secreției de GC și androgeni.

Insuficiență corticosuprarenală centrală – include toate cazurile de insuficiență corticosuprarenală secundară și terțiară

Mineralocorticoizi (MCS) - hormoni care sunt sintetizați de zona glomerulară a corticosuprarenalei, principalul fiind aldosteronul (ALD).

Renina (R) este o enzimă sintetizată de celulele juxtaglomerulare ale rinichilor care catalizează formarea angiotensinei I. Angiotensina I este convertită în angiotensina II care stimulează sinteza de ALD.

Sindromul poliglandular autoimun (APS) - leziune autoimună a două și mai multe glande endocrine.

21-hidroxilaza (P450c21, CYP21A2) - o enzimă a steroidogenezei suprarenale.

Anticorpi antisuprarenalieni - sunt markeri imunologici specifici ai formei autoimune a insuficienței corticosuprarenale primare și pot fi reprezentați frecvent de anticorpi anti 21-hidroxilaza și anti 17- alfahidroxilaza.

A 9. Epidemiologie

- Prevalența ICS-1 este estimată la 100 - 144/1 milion.
- Prevalența ICS-2 este estimată a fi între 150 - 280 /1 mln.
- Incidența ICS-1 constituie 4 – 6 oameni la 1 mln. de populație.
- Incidența ICSA constituie în Europa 6 – 8 cazuri / 100 pacienți / an cu ICS.
- Autoimunitatea este cea mai frecventă cauză a ICSC la adulții, dar cauzele genetice, în special defectele enzimatici, sunt cele mai frecvente la copii.
- Alți factori de risc pentru ICS sunt: sexul (predomină cel feminin), etnia (alb/caucasian) și vârstă (cel mai frecvent 30-50 de ani)
- Tiroidita autoimună și boala Graves apar la 50% dintre pacienții cu ICS, iar DZ tip 1 în 10-15%
- ICSC afectează calitatea vieții la peste 50% din pacienți.
- Rata mortalității ICS este de aproximativ 35,2%.
- Se raportează 1 deces la 200 pacienți cu ICSC/an determinat de ICSA.

- Cauza principală a mortalității constituie patologia cardiovasculară urmată de infecție.

B. PARTEA GENERALĂ. Niveluri de asistență medicală

B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu (secția consultativă SCR „Timofei Moșneaga”)		
Acțiuni,măsuri	Motive (Repere)	Pasi (Modalități și condiții de realizare)
1. Screening-ul pasiv	Depistarea precoce a pacienților cu ICSC și inițierea tratamentului pentru evitarea complicațiilor.	Obligator: <ul style="list-style-type: none"> Evaluarea persoanelor cu manifestări clinice sugestive pentru ICSC (<i>Algoritm C1.1, Tabele 1-3, Casete 3 - 6</i>). Grad de recomandare A.
2. Examenul clinic al pacientului.	Identificarea semnelor clinice care sugerează prezența ICS.	Obligator: <ul style="list-style-type: none"> Evidențierea semnelor clinice la pacienții suspecți de ICS (<i>Algoritm C1.2, Casete 4 - 6, 23, Anexa 4</i>). Grad de recomandare A..
3. Examenul paraclinic al pacientului	Acumularea rezultatelor care confirmă prezența ICS.	Obligator: <ul style="list-style-type: none"> Investigații paraclinice (<i>Algoritm C1.1, Tabel 4, Casete 6 - 8</i>). Grad de recomandare A.
4. Decizia asupra tacticii de tratament: staționar versus ambulator	Asigurarea diagnosticului complex și a tratamentului adecvat. Spitalizarea pacienților cu criză adisoniană în secția de terapie intensivă.	Obligator: <ul style="list-style-type: none"> Evaluarea de către endocrinolog a criteriilor de spitalizare (<i>Caseta 11</i>), a criteriilor de externare (<i>Caseta 12</i>) și a criteriilor de transfer de la un nivel de asistență medicală la altul(<i>Caseta 13</i>). Grad de recomandare A.
4. Tratament în condiții de ambulator	Înlăturarea manifestărilor clinice, îmbunătățirea calității vieții pacientului și prevenirea complicațiilor.	Obligator: <ul style="list-style-type: none"> Inițierea tratamentului hormonal de substituție (<i>Caseta 15, Anexe 1, 2</i>). Selectarea dozelor adecvate de GC și MC (<i>Caseta 15, Anexe 1, 2</i>); Scolarizarea pacientului privind: necesitatea respectării regimului alimentar special (<i>Caseta 14</i>), evitarea efortului fizic intens și îndelungat; evitarea stresului (infecții și intoxicații, durere), evitarea expunerii la temperaturi extreme, evitarea anulării tratamentului cu GC, majorarea dozelor de GC în condiții de stres (<i>Caseta 22, 26</i>). Asigurarea tratamentului cauzei care a determinat instalarea sau agravarea ICS, tratamentul situațiilor speciale (<i>Tabelul 7 Casete 16 - 19</i>). Grad de recomandare A.
5. Monitorizare Supraveghere	Menținerea stării compensate a ICS.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Control pentru evaluarea manifestărilor clinice și aprecierea eficienței tratamentului : adulți și copii - cel puțin 1 dată/6 luni (la necesitate - mai frecvent) gravide – cel puțin 1 dată/trimestru (la necesitate - mai frecvent)

		<ul style="list-style-type: none"> • (Algoritm 1.4, Tabel 7, Casete 4-8, 15, 20, 26, Anexa • Grad de recomandare A.
--	--	--

B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească (secțiile SCR „Timofei Moșneaga”)

Acțiuni, măsuri	Motive (Repere)	Pași (Modalități și condiții de realizare)
1. Spitalizarea	Stabilirea corectă a diagnosticului, decizia managementului bolii.	<p>Obligator:</p> <ul style="list-style-type: none"> Evaluarea de către endocrinolog a criteriilor de spitalizare (Caseta 11), • Grad de recomandare A.
2. Examenul clinic al pacientului	Identificarea semnelor clinice care sugerează prezența ICS.	<p>Obligator:</p> <ul style="list-style-type: none"> Evidențierea semnelor clinice la pacienții suspecți de ICS (Algoritm C1.2, Casete 4 - 6, 23, Anexa 4). • Grad de recomandare A.
3. Examenul paraclinic al pacientului	Acumularea rezultatelor care confirmă prezența ICS.	<ul style="list-style-type: none"> Obligator: Investigații paraclinice (Algoritm C1.1, Tabel 4, Casete 6 - 8). • Grad de recomandare A.
4. Tratament în condiții de staționar	Înlăturarea manifestărilor clinice, îmbunătățirea calității vieții pacientului și prevenirea complicațiilor.	<p>Obligator:</p> <ul style="list-style-type: none"> Inițierea tratamentului hormonal de substituție (Caseta 15, Anexe 1, 2). Selectarea dozelor adecvate de GC și MC (Caseta 15, Anexe 1, 2). Corecția dereglațiilor metabolice și hidroelectrolitice. Tratamentul bolilor concomitente. (Caseta 19) Asigurarea tratamentului cauzei care a determinat instalarea sau agravarea ICS, tratamentul situațiilor speciale (Tabel 7, Casete 16, 17, 18, 19). Scolarizarea pacientului privind: necesitatea respectării regimului alimentar special (Caseta 14), evitarea efortului fizic intens și îndelungat; evitarea stresului (infectii și intoxicații, durere), evitarea expunerii la temperaturi extreme, evitarea anulării tratamentului cu GC, majorarea dozelor de GC în condiții de stres. (Casete 21, 26) • Grad de recomandare A.
6. Externarea pacientului	Aprecia eficacității tratamentului cu optimizare la necesitate.	<p>Obligator:</p> <ul style="list-style-type: none"> Aprecierea criteriilor de externare (Caseta 12) și a criteriilor de transfer de la un nivel de asistență medicală la altul (Caseta 13). Menționarea în extras a diagnosticului, complicațiilor, rezultatelor investigațiilor, tratamentului, recomandărilor, prognosticului. (Tabel 7, casete 10, 26) • Grad de recomandare A.

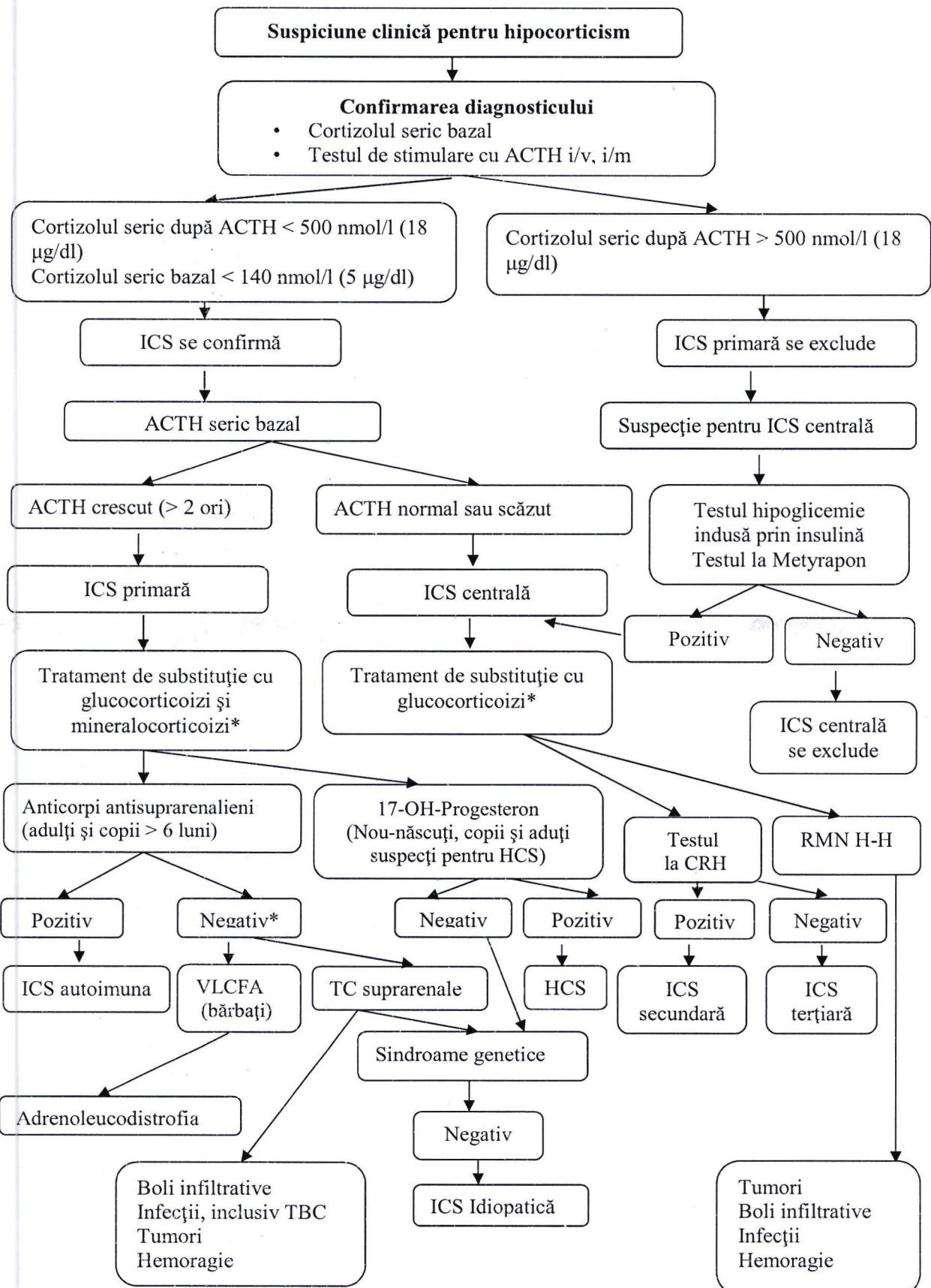
B.4. Conduita stărilor de urgență (crizei addisoniane)

Nivelul de asistență	Motive (Repere)	Pași (Modalități și condiții de realizare)
----------------------	-----------------	--

Unitățile primiri Urgente	Diagnosticare, tratamentul eficient al crizei addisoniene	<p>Obligator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Confirmarea prezenței crizei adisoniene ținând cont de acuzele din anamneză, datele clinice obiective, rezultatele investigațiilor paraclinice preexistente. • (<i>Algoritm C1.4, Casete 4-9</i>). • Tratamentul de substituție deficitului de hormoni GC, combaterea deregărilor metabolice și hidroelectrolitice, a hipotensiunii arteriale și prevenirea decesului pacientului (<i>Tabel 6, 7, Casete 21-26, Anexe 1, 2</i>). • Grad de recomandare A.
Secțiile specializate și ATI	Diagnosticare, tratamentul eficient al crizei adsisoniene și a complicațiilor	<p>Obligator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Confirmarea prezenței crizei adisoniene ținând cont de acuzele anamneza, datele clinice obiective, rezultatele investigațiilor paraclinice preexistente. • (<i>Algoritm C1.4, Casete 4-9</i>). • Terapia de substituție a deficitului de hormoni GC, combaterea deregărilor metabolice și hidroelectrolitice, a hipotensiunii arteriale și prevenirea decesului pacientului (<i>Tabel 6, 7, Casete 21-26, Anexe 1, 2</i>). • Grad de recomandare A.

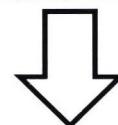
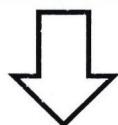
C.1. ALGORITMII DE CONDUITĂ

C.1.1. Algoritmul de diagnostic al insuficienței corticosuprarenale cronice



C.1.2. Algoritmul etapelor diagnosticării ICS

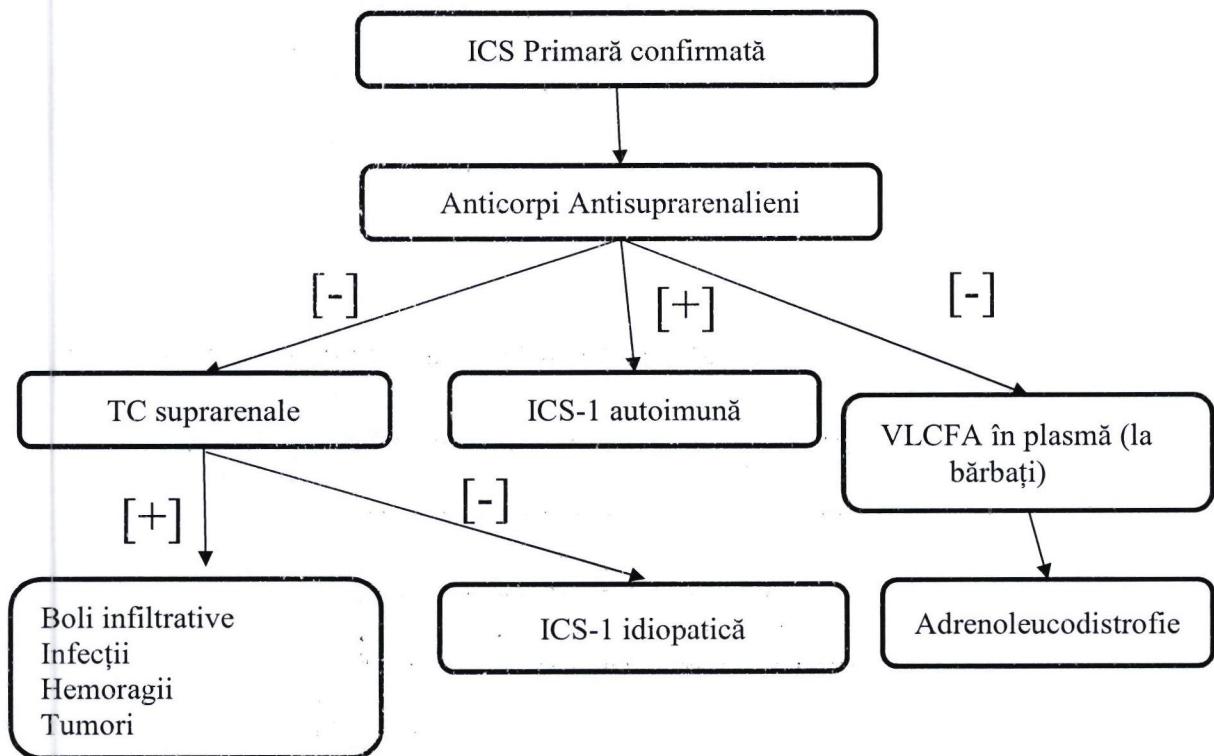
Semne si simptome clinice	
Hiperpigmentarea pielii și a mucoaselor Scădere ponderală Astenie, fatigabilitate Depresie Hipotensiune arterială Tulburări dispeptice	dureri abdominale difuze; - greață, vărsături; - anorexie; - diaree, constipație; - dependență de alimentele sărate Crize de hipoglicemie Decompensarea bolii – criza Addisoniana (insuficiență suprarenală acută).



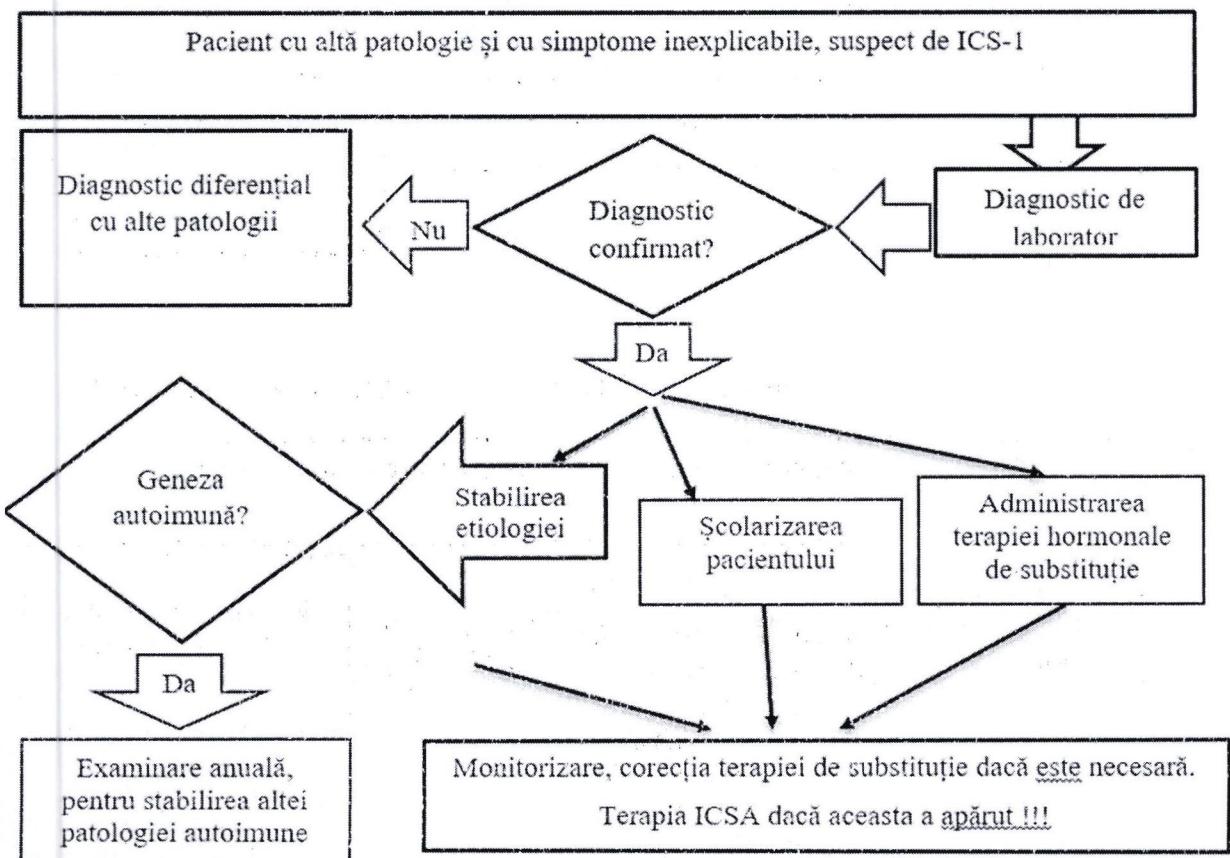
Diagnostic paraclinic
Diagnostic de laborator (hipocorticism)
Determinarea nivelului de cortizol din sânge
Determinarea excreției zilnice a cortizolului urinar
Testul cu 1-24-ACTH
Analiza generală de sânge și biochimia: hiperkaliemie; hiponatremie (mai puțin frecventă); anemie normocromă / hipocromă; leucopenie moderată; limfocitoză relativă; eozinofilie; activitate crescută a reninei plasmatici; niveluri crescute de ACTH
Diagnostic etiologic:
<i>ISC de etiologie tuberculoasă</i>
Radiografie toracică
Consultația ftiziatrului
<i>Boala Addison idiopatică (autoimună)</i>
Endocrinopatii autoimune concomitente (SAP)
Markeri specifici de distrugere autoimună a cortexului suprarenalian
<i>Adrenoleucodistrofia</i>
Simptome neurologice (neuropatie periferică).
Imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) a creierului (proces demielinizant)

Diagnostic diferential
<ul style="list-style-type: none"> Pierderea în greutate întâlnită în alte patologii Hipotensiune arterială, hipoglicemie, hiponatremie / hiperkaliemie de altă etiologie Hiperpigmentare de alta geneză
Recomandari clinice: Terapia de substituție: prescrierea medicamentelor combinate de glucocorticoizi și mineralocorticoizi

C.1.3. Algoritmul de confirmare a etiologiei ICS-1



C.1.4. Algoritmul de acțiune ale medicului endocrinolog.



C.2. DESCRIEREA PATOLOGIEI, METODELOR , TEHNICILOR ŞI PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea și etiologia insuficienței corticosuprarenale cronice

Casetă 1: Clasificarea ICSC.

După localizarea procesului patologic:

ICS primară

ICS secundară

ICS terțiară

}

ICS centrală

După evoluție:

acută

cronica

După eficiență tratamentului:

compensată

decompensată

Tabelul 1. Cauzele insuficienței corticosuprarenale primare.

Cauza	Deosebiri
1. Cauze dobândite ale ICS-1	
Autoimune	Poate fi izolată sau asociată cu alte boli autoimune în cadrul sindromului autoimun poliglandular. Este cea mai frecventă cauză a ICS-1 (peste 70% din toate cazurile). Markerii imunologici specifici sunt anticorpii antisuprarenalieni
Infectioase	Tuberculoză (7-20% din toate cazurile), infecția HIV, candidoză, histoplasmoză, citomegalovirus, sifilis, tripanosomiază africană
Metastaze	Cancer pulmonar, mediastinal, de colon, limfom, melanom
Hemoragii suprarenaliene	Asociat sepsisului, sindromului antifosfolipidic cu anticoagulant lupic, tratament cu anticoagulante
Adrenalectomie bilaterală	În cadrul sindromului Cushing sau feocromocitom bilateral
Adrenalectomie unilaterală cu atrofia suprarenalei contralaterale	În cadrul sindromului Cushing
Boli infiltrative	Hemocromatoza, Amiloidoza, Sarcoidoza
Medicamente induse	Mitotan, ketoconazoil, aminoglutemidă, metirapon, etomidat, rifampicină, inhibitorii CTLA-4
2. Cauze ereditare ale ICS-1	
Hiperplazia congenitală a suprarenalelor (cea mai frecventă cauză a ICS-1 la copii - 80%)	
Deficitul 21-hidroxilazei (defect al genei CYP21A2, CYP21B)	Cauza cea mai des întâlnită împreună cu hiperandrogenism.
Deficitul 11 beta-hidroxilazei (defect al genci CYP11B1)	Însotit de hiperandrogenism, hipertensiune

Deficit de 3 beta hidroxisteroid dehidrogenază II (defect al genei HSD3B2)	Deregări ale diferențierii sexuale la băieți, hiperandrogenism la fete
Deficitul enzimei de scindare al lanțului lateral (mutație în gena CYP11A1)	Reversia genului XY
Deficitul de oxidoreductază (mutația genei POR)	Deregări ale diferențierii sexuale, malformații scheletice.
Hiperplazie lipoidă congenitală al suprarenalelor (mutația genei STAR)	Reversia genului XY
Hipoplazia congenitală a suprarenalelor	
Mutatia genei NROB1	Hipogonadism secundar X-linkat
Deletia Xp21	Miodistrofia Duchenne
Mutatia SF-1	Reversia genului XY
IMAGe sindrom	Întârzierea dezvoltării intrauterine, displazie metafizără, hipoplazie suprarenală congenitală, hermafroditism
Insensibilitate congenitală la hormonul adrenocorticotrop (deficit izolat de glucocorticoizi):	
Tip 1	Mutația genei receptorului hormonului adrenocorticotrop (sinonim - receptor pentru melanocortina 2) MC2R.
Tip 2	Mutația genei receptorului de proteine auxiliare la melanocortină 2 MRAP.
Deficitul familial de GS	Mutația genelor MCM4 (controlează replicarea genomului), NNT (codifică transhidrogenaza NAD / NADP), TXNRD2 (reglează homeostaza redox).
Sindromul trei de A (S-m Olgrove)	Acalasia, boala Addison, alacrimia (AAAS)
3. Alte deregări de metabolism	
Adrenoleucodistrofia	Cel mai des afectează bărbații; acumularea în exces a acizilor grași saturati cu lanț lung, ce provoacă leziuni centrale a substanței albe a sistemului nervos, al cortexului suprarenalian și al testiculelor.
Boli mitocondriale (rar)	Diverse anomalii de dezvoltare
Boala Wolman	Dislipidemie, afecțiuni ale ficatului

Tabelul 2. Principalele boli endocrine autoimune componente ale SAP.

SAP tip 1 (defect al genei AIRE)	SAP tip 2	SAP tip 3	SAP tip 4
<ul style="list-style-type: none"> • ICS-1* • Hipoparatiroidism * (+- CCM *, alte afecțiuni autoimune^) 	ICS-1 BAGT și / sau DZ tip 1 / LADA +/- alte afecțiuni autoimune^	<ul style="list-style-type: none"> • BAGT + alte afecțiuni autoimune^, exceptie: ICS-1 	ICS-1 + ^ - alte afecțiuni autoimune exceptie: BAGT, DZ tip 1/ LADA

* boli patognomonice, penetranță mai mică de 100%.

CCM – candidoza cutaneo-mucoasă.

BAGT – boli autoimune a glandei tiroide. LADA – diabet zaharat latent autoimun.

^ alte afecțiuni autoimune endocrine: hipogonadism hipergonadotrop, hipofizită, boala Hirata

Tabelul 3. Cauzele ICS-2 și ICS-3.

ICS -2	ICS - 3
Tumori ale regiunii selare și paraselare (adenom hipofizar, craniopharyngioma, meningioma, glioma, mucocel)	Distrucții ale tijei hipofizare (traumatice sau compresive).
Ischemie hipofizară: postpartum (sindromul Sheehan)	Disfuncții hipotalamice cu deficit de corticoliberină:
Hemoragie hipofizară	Iatrogenă (tratament chirurgical, radioterapie)
Iatrogen (postiradiere, postchirurgicale)	Tumori (primară, metastatică, limfoame); Boli infiltrative, inflamatorii, infecțioase
Șa turcească goală	Psihoneuroendocrine (anorexia nervoasă)
Hipofiziță limfocitară autoimună	Traume
Anevrism al arterei carotide interne	Medicamente (vincristina, vinblastina)
Tromboză sinusală cavernoasă	Toxice
Boli infecțioase (tuberculoză, sifilis, malarie, meningită)	Idiopatice sau genetice
Leziunile infiltrative (hemocromatoză, histiocitoză X)	Utilizarea prelungită a dozelor supresive de glucocorticoizi
Tulburări metabolice (insuficiență renală cronică)	
Idiopatic sau genetic	

C.2.3. Conduita pacientului

C.2.3.1. Anamneza

Casetă 4: Acuzele pacientului cu ICSC	Casetă 5: Anamneza personală
<p>Astenie, fatigabilitate</p> <p>Scădere ponderală</p> <p>Anorexie, discomfort abdominal (vome repetitive, gătă, diaree)</p> <p>Hipotensiune arterială</p> <p>Hiperpigmentarea tegumentelor și mucoaselor</p> <p>Hipoglicemie</p> <p>Preferințe pentru alimente sărate</p> <p>Vertig pozițional</p>	<p>Prezența unei boli autoimmune</p> <p>Prezența rудelor gradul I cu forme ereditare de ICS</p> <p>Boli infecțioase (tuberculoză, HIV-SIDA, citomegalovirus, candida, histoplasmoză)</p> <p>Amiloidoză în anamneză</p> <p>Administrarea unor medicamente (rifampicina, ketoconazol, mitotan, antitumorale)</p> <p>Intervenții chirurgicale la suprarenale</p> <p>Hemoragii în țesutul suprarenalian</p> <p>Prezența formațiunilor de volum în suprarenale</p>

C.2.3.2 Examenul fizic

Casetă 6: Datele obiective
<p>Hiperpigmentarea tegumentelor (în special a zonelor expuse la soare – față, gât, mâini, antebraje, gambe), pliurilor cutanate, cicatricelor postoperatorii (doar în ICSC-1)</p> <p>Hiperpigmentarea mucoaselor (doar în ICSC-1)</p> <p>Părul mai întunecat la culoare</p> <p>Uneori lipsa pilozității axilare și pubiene la femei</p> <p>Nutriție scăzută</p>

C.2.3.3. Investigații paraclinice

Tabelul 4. Investigații paraclinice la diferite nivele de asistență medicală.

Investigațiile		Semnele sugestive pentru ICS	Nivel de acordare a asistenței medicale		
			AMP	Nivel consul-tativ	Nivel staționar
Hemoleucograma		Anemie, leucopenie, eozinofilie, limfocitoză, majorarea hematocritului	O	O	O
Analiza biochimică a sîngelui	Glicemia	hipoglicemie	O	O	O
	Proteina serică totală	Crescută	R	O	O
	Ureea	Crescută	R	O	O
	Ionograma (K, Na)	K crește, Na scade	O	O	O
	Ca	Crescut	R	O	O
Examenul hormonilor serici	Cortizol	Scăzut	O	O	O
	ACTH	*	R	O	O
	Aldosteron**	Scăzut sau normal	R	O	O
	Renina**	Crescută sau normală	R	O	O
	TSH	*	R	O	O
	Selectiv: prolactina, FSH**, LH**, estrogenul**, progesteronul**, testosteronul, IGF-1	*	R	O	O
	Markerii proceselor autoimune	Pozitivi (ICS-1)	R	O	O
Testele funcționale	anticorticosuprarenali**	Crescut sau normal	R	O	O
	Anti-TPO, Anti-TG	*	R	O	O
ECG		PQ alungit, QT scurtat, QRS amplitudine redusă, ST normal, T simetric	O	O	O
Examenul ecografic al organelor interne		*	R	R	R
Examenul radiologic: Tomografia abdominală		*	R	O	O
RMN zonei hipotalamohipofizare (ICS-2 și ICS-3)		*	-	O	O
Osteodensitometria DEXA**		Osteopenie, osteoporoză	-	R	R

Notă: * Rezultatele pot fi diferite; O – obligatoriu; R – recomandabil; ** - indisponibile

Casetă 7: Diagnosticul paraclinic al ICS

- Cortizolul seric bazal se va colecta dimineața, pe foame, în intervalul orelor 07:00 – 09:00.
- Pacienților cu simptome clinice sugestive pentru ICS se recomandă determinarea cortizolului seric și ACTH seric bazal.
- Pacienților cu simptome clinice sugestive pentru ICS-1 se recomandă determinarea aldosteronului seric și reninei serice bazale.
- Diagnositicul de ICS-1 se va stabili dacă valoarea cortizolului seric bazal va fi sub 140 nmol/l (5mkg/dl) în combinație cu valoarea ACTH majorată de cel puțin 2 ori comparativ cu limita superioară de referință și valoarea crescută a reninei serice bazale în combinație cu valoarea scăzută sau la limita inferioară de referință a aldosteronului seric bazal.
- Valoarea cortizolului seric bazal > 500 nmol/l exclude prezența ICS.
- Pacinților cu semne clinice sugestive de ICS, ale căror rezultate de laborator nu se includ în criteriile menționate anterior pentru diagnosticul de ICS-1, dar nici nu exclud ICS, se recomandă de efectuat testul de stimulare cu ACTH sintetic (Synacten), în lipsa contraindicațiilor.
- Pentru testul de stimulare cu Synacten se recomandă administrarea ACTH intravenos lent (2 min) dizolvat în 5 ml Soluție NaCl de 0,9%, în doza standard (250 mkg pentru adulți și copii cu vârstă peste 2 ani, 15 mkg/kg pentru sugari și 125 mkg/kg pentru copii cu vârstă până la 2 ani) cu evaluarea cortizolului seric peste 30 sau 60 minute. Nivelul de cortizol la 30 sau 60 minute, mai mic de 500 nmol/L (18 mkg/dL) confirmă diagnosticul de ICS-1 și ICS-2 mai veche de 6 luni.
- Se recomandă testul de stimulare cu Synacten în doză mică de 1,0 mkg i/m doar când nu este disponibil cu Synacten în doză de 250 mkg. Seară la ora 21:00-22:00 se administrează i/m Synacten în doză mică de 1,0 mkg și a doua zi dimineața la orele 08:00-09:00 se va doza cortizolul seric. Nivelul de cortizol mai mic de 500 nmol/L (18 mkg/dL) confirmă diagnosticul de ICS-1 și ICS-2 mai veche de 6 luni.
- Cortizolul salivar matinal (ora 08:00) – poate fi utilizat ca și test de screening, dar nu a fost validata ca și metodă de diagnostic al ICS. Cortizolul salivar matinal > 5.8 ng/mL (16 nmol/L) – exclude ICS, iar valoarea < 1.8 ng/mL (5 nmol/L) sugerează ICS.
- Cortizolul urinar – este scăzut, dar nu este utilizat ca și test de screening pentru ICS.
- Se recomandă aprecierea etiologiei ICS la toți pacienții cu diagnosticul confirmat (*algoritmul C.1.3*).

Casetă 8: Investigații instrumentale în ICS

- **ECG** - semne de hiperkaliemie: PQ alungit, QT scurtat, QRS scund, T îngust și ascuțit.
- **Rx cutiei toracice** - în ICS-1 posibil semne de tuberculoză pulmonară, cord mic.
- **Radiografia lombară/abdominală** - calciferi suprarenale în ICS-1 de etiologia tuberculoasă.
- **Ecografie, TC, RMN abdominal** - în ICS-1 de etiologia tuberculoasă marchează suprarenale hipertrofice cu calcificări, dar în cazurile de etiologie autoimună suprarenalele sunt hipotrofiate. Uneori infarct al suprarenalelor, metastaze cancerioase în suprarenale (cel mai des din plămâni sau glandele mamare), amiloidoză.
- Se recomandă de efectuat TC suprarenale la toți pacienții cu ICS-1, la care nu au fost depistați anticorpi antisuprarenalieni.
- Se recomandă de efectuat RMN la hipofiză (hipotalamus) la toți pacienții cu diagnosticul de ICS centrală confirmată.
- **RMN cerebral cu contrast** – identifică cauza ICS-2 și ICS-3, adenomul hipofizar adrenocorticotrop din sindromul Nelson.

C.2.3.4. Diagnosticul diferențial al ICS**Casetă 9: Diagnostic diferențial între ICS și alte patologii**

ICS necesită diferențiere cu alte patologii care se manifestă prin: hipotensiune, scădere ponderală neexplicabilă, astenie cronică, anorexie, greață, vomă, diaree, hipoglicemie, deshidratare, hiperpigmentare.

Tabelul 5. Diagnostic diferențial dintre ICS primară și centrală.

Indicator	ICS-1	ICS centrală
Hipotonie	Caracteristic	Caracteristic, dar mai puțin severă
Scădere ponderală	Caracteristic	Caracteristic
Hipoglicemie	Caracteristic	Caracteristic
Astenie	Caracteristic	Caracteristic
Tegumentele și mucoasele	Hiperpigmentate	Depigmentate
Scădere/dispariția pilozitatii axilare și pubiene la femei	Caracteristic	Caracteristic
Semne clinice de deficit al altor hormoni tropi hipofizari	Nu este caracteristic	Caracteristic
Vitiligo	Frecvent (ICS-1 autoimună)	Nu este caracteristic
ACTH seric bazal	Majorat	Scăzut
Cortizolul seric bazal	Scăzut	Scăzut
Aldosteronul seric bazal	Scăzut	Normal
Renina serică bazală	Majorată	Normală

C 2.3.5. Prognosticul

Caseta 10: Prognosticul. Capacitatea de muncă.

Prognosticul:

Prognosticul pentru viață este favorabil la respectarea recomandărilor de viață și tratament;

Prognosticul este determinat de vârstă stabilirii diagnosticului: riscul de mortalitate este mai mare dacă ICS a fost depistată până la vîrstă de 40 ani.

Mortalitatea este mai mare la pacienții care dezvoltă criză addisoniană, infecții și dacă se asociază diabetul zaharat de tip 1.

Capacitatea de muncă:

Toți pacienții cu ICS necesită evaluarea capacității de muncă.

C 2.3.6. Criteriile de spitalizare și externare

Caseta 11: Criteriile de spitalizare

Criterii de spitalizare în secția de endocrinologie:

- Toți pacienții cu ICS primar depistată
- Confirmarea diagnosticului de ICS
- Decizia tactică de tratament a ICS
- Suspecția la insuficiență corticosuprarenala acută (criza addisoniană) – spitalizare urgentă
- Prezența semnelor de supradoxare cu GC și/sau MC
- Ineficiența tratamentului de substituție în condiții de ambulator

Criterii de spitalizare în secția de terapie intensivă:

- Insuficiența corticosuprarenala acută (criza addisoniană)

Criterii de spitalizare în alte secții de profil:

- Necesitatea efectuării unor investigații de diagnostic/tratament invazive: angiografie, coronarografie, colonoscopie, bronhoscopie (la decizia medicului), FEGDS (la decizia medicului)

- Intervenții chirurgicale (medii și majore). În cazul intervențiilor chirurgicale minore (ex panariciu, furuncul etc.) – la decizia medicului curant.
- Patologii asociate cu febră
- Toxicoinfecții alimentare, gastroenterită
- Infecții grave (pneumonii, infecții urinare etc.)
- Patologii severe non-infecțioase (infarct miocardic, pancreatită acută, traumatism etc.)

Casetă 12: Criteriile de externare

- Îmbunătățirea stabilă a stării generale a pacientului.
- Normalizarea nivelului seric al electrolitilor (sodiu, potasiu).
- Necesitatea transferului în altă instituție medicală.
- Încălcarea gravă a regimului.
- La solicitarea scrisă a pacientului/reprezentatului legal dacă externarea nu amenință viața pacientului.

C.2.3.7. Criterii de transfer de la un nivel de asistență medicală la alt nivel

Casetă 13: Criteriile de transfer de la un nivel de asistență medicală la alt nivel

Pacientul va fi transferat dintr-o instituție medicală de nivel raional, într-o instituție repubicană daca starea pacientului nu se ameliorează timp de 2-3 zile sau la pacient este prezentă o patologie concomitantă ce necesită tratament în cadrul unei instituții specializate.

C 2.3.8. Tratamentul ICS

C 2.3.8.1 Tratamentul nemedicamentos

Casetă 14: Tratament nemedicamentos

- Evitarea situațiilor stresante, infecțiilor, efortului fizic și a expunerii la temperaturi scăzute sau ridicate.
- Necessarul caloric la pacienții cu ICS este cu 20-25% mai mare, comparativ cu persoanele de aceeași vârstă, sex, activitate fizică.
- Este important asigurarea aportului proteic 1,5-2 g/kg. Carnea trebuie inclusă în diferite feluri de mâncare, preferabil - carne tocată, pârjoale pe aburi.
- Glucidele, inclusiv ușor asimilabile, trebuie administrate fracționat pe parcursul zilei pentru a evita hipoglicemiei.
- Se recomandă majorarea consumului de sare până la 10-15 g/zi.
- Se recomandă excluderea alimentelor bogate în K: caise, prune uscate, cartof copt, portocale, stafide, smochine, caise uscate.
- Loc important în alimentația pacienților revine vitaminelor, fructelor și legumelor proaspete.
- Este necesară asigurarea unui aport suficient de calciu și vitamina D.

C 2.3.8.2 Tratamentul medicamentos

Casetă 15: Tactica tratamentului ICS în condiții de ambulator

Tratamentul de substituție cu GC

- Toți pacienții cu ICS necesită tratament cu GC care se va administra toată viața, neîntrerupt.
- Eficiență tratamentului de substituție cu GC se va aprecia doar după manifestările clinice: lipsa semnelor de insuficiență (greață, pierderea poftei de mâncare, scădere ponderală, hipotensiune, somnolență etc.) sau supradoxozare cu GC (creșterea în greutate, edeme, insomnie etc.). Nu se recomandă determinare în dinamică a nivelului hormonilor (ACTH seric, cortizol seric, cortizol liber urinar, cortizol salivar).
- Pentru terapia hormonală de substituție se recomandă de utilizat hidrocortizon (20-30 mg pe zi) sau cortizon acetat (25-37,5 mg) peroral în două sau trei prize. În cazul administării în 2 prize: 2/3 din doză se va indica dimineața la trezire și 1/3 din doză în cursul zilei (la ora 14.00-15.00); în cazul administării în 3 prize: ½ din doza se va indica dimineața la trezire, ¼ din doză la prânz și ¼ la orele 17.00-18.00. Regimul de administrare mai frecvent și cu doze mai mari poate fi benefic în cazuri individuale.
- În calitate de alternativă a hidrocortizonului, în special pentru pacienții necomplianți cu ICSC, poate fi administrat prednisolonul (3-5 mg/zi) per os de 1 sau 2 ori pe zi.
- Nu se recomandă utilizarea dexametazonei pentru tratamentul de substituție a ICSC din cauza riscului crescut de efecte secundare cushingoide și dificultății de titrare a dozei.

Tratamentul de substituție cu MCS

- Pacienților cu insuficiență de aldosteron confirmată se recomandă tratament de substituție cu MCS (fludrocortizon, doza inițială 0.1-0.2 mg/zi) și să nu fie restricționat aportul de sare.
- Eficiență tratamentului de substituție cu MCS se va aprecia după manifestările clinice: foamea de sare, hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, edeme) și determinarea de potasiu și sodiu seric.
- Se recomandă micșorarea dozei de fludrocortizon la pacienții care dezvoltă HTA, deoarece HTA poate sugera supradoxozarea cu MCS. Dacă după micșorarea dozei de MCS HTA persistă, se recomandă inițierea tratamentului hipotensiv.

Tratamentul de substituție cu DHEA

- Se recomandă tratament de substituție cu DHEA doar la femeile cu ICSC care prezintă scăderea libidoului, stări depresive și/ sau lipsă de energie cu toate că administreaza tratament cu GC și MCS.
- Se recomandă tratament inițial pentru 6 luni. Dacă nu apar efecte benefice, tratamentul se anulează.
- Pentru monitorizarea tratamentului cu DHEA se recomandă dozare nivelului seric basal de DHEA-S înainte de administrarea dozei zilnice matinale de DHEA.
- Terapia hormonală la pacienții cu ICS secundară, care evoluează mai ușor, include doar glucorticoidi, deoarece secreția corticosuprarenală de aldosteron este pastrată.

Tabelul 6. Caracteristica preparatelor utilizate la tratamentul de substituție la pacienții cu ICS.

Denumirea preparatului (internațională)	Hydrocortisonum	Cortisonum acetas	Prednisoloni	Fludrocortisonum
Durata de acțiune	Scurtă	Scurtă	Medie	Medie
Timpul de înjumătățire în ser	90 minute	90 minute	200 minute	100 minute
Doza echivalentă	20 mg	25 mg	5 mg	2 mg

Timpul de înjunătărire biologic	6-12 ore	6-12 ore	12-36 ore	12-36 ore
--	----------	----------	-----------	-----------

C 2.3.8.3. Strategii terapeutice ale ICS în condiții particulare

Casetă 16: Particularități ale terapiei de substituție a ICS în sarcină și la naștere

- La femeile însărcinate cu ICS, se recomandă administrarea hidrocortizonului.
- Pot fi utilizate și: cortizon acetat, prednisolon sau prednisone.
- La femeile însărcinate cu ICS nu se recomandă utilizarea dexametazonei.
- Se sugerează ca pacientele gravide cu ICS să fie monitorizate pentru simptome clinice și semne de supradozare (adaos ponderal exagerat, hipertensiune arterială, hiperglicemie) sau insuficiență de GC (adaos ponderal insuficient, oboseală, hipotensiune, hipoglicemie), cu cel puțin o reevaluare pe trimestru de sarcină.
- Pentru toate gravidele cu ICS-1, se recomandă să se ia în considerare creșterea dozei de hidrocortizon, mai ales în al treilea trimestru de sarcină (după săptămâna 24).
- În timpul travaliului se recomandă administarea dozei de stres de hidrocortizon, similară cu cea utilizată în stresul chirurgical major (*casetă 19, tabelul 7*).

Casetă 18: Particularități ale terapiei de substituție a ICS în diferite situații clinice

- Dozele preparelor depind de nivelul compensării, starea bolnavului la moment și prezența factorilor agravanți.

În decompensare evidentă - de trecut la tratament cu injecții de Hidrocortizon intramuscular - nu mai puțin de 3-4 injecții/24 ore în doza de 75-100 mg cu scăderea dozei treptat în câteva zile și trecere la preparate per os.

- În caz de formă gravă sau intervenții chirurgicale cu anestezie generală, se indica i/v Hydrocortisonum (100 mg fiecare 8 ore) sau hydrocortisonum acetas 50 mg i/m în ajunul intervenției chirurgicale și la fiecare 4 - 8 ore.
- În cazul asocierii ICS și boala ulceroasă a stomacului și/ sau a duodenului se acordă preferință mineralocorticoizilor. În cazurile de efect terapeutic insuficient, se mai administrează și glucocorticoizi, începând cu doze mici sub acoperirea antiacidelor, obligator și steroizi anabolizanți. În cazul unor leziuni ulcerative severe - injecții i/m - forme prelungite (suspensie injectabilă) ale glucocorticoizilor (Methylprednisoloni acetas) în combinație cu preparate de misoprostol - analozi sintetici ai prostaglandinei E1. Acestea au efect citoprotector cu creșterea de mucus și a secreției de bicarbonat a mucoasei stomacului, crescând astfel rezistența la factorii nocivi.
- În cazul asocierii ICS cu diabet zaharat, este preferabil să se administreze mineralocorticoizi, care practic nu au efect asupra metabolismului glucidic. La eficacitate insuficientă – se vor recomanda și glucocorticoizi.
- În cazul unei combinații de ICS și hipertensiune arterială, în primul rând, sunt administrate glucocorticoizi cu acțiune mineralocorticoidă minimă. Se acordă preferință prednisolonului, care este prescris sub controlul tensiunii arteriale, starea generală, controlul electrolitilor și glicemiei.

Tabelul 7. Managementul tratamentului în diferite situații clinice

Situația clinică	Management
Situație de stres psihomotional	<p>Pe termen scurt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nu necesită suplimentare a dozei uzuale de GC • este posibilă administrarea a 10 mg de hidrocortizon suplimentar cu o oră înainte de situația stresantă <p>Stres prelungit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • doza zilnică se majorează cu 10 - 20 mg de hidrocortizon
Munca în gărzi	Adaptarea dozei de glucocorticoizi în conformitate cu regimul de somn și veghe.

Patologii asociate cu febră	<ul style="list-style-type: none"> • La $T > 38^{\circ}\text{C}$ doza de hidrocortizon se mărește de 2 ori, administrată la fiecare 6 ore în prize egale, până la normalizarea temperaturii corpului • La $T > 39^{\circ}\text{C}$ doza de hidrocortizon se mărește de 3 ori, administrată la fiecare 6 ore în prize egale, până la normalizarea temperaturii corpului • Se crește aportul de soluții și electrolizi (clorură de sodiu) în funcție de toleranță. <p>Revenirea la dozele inițiale de GC după recuperare:</p> <ul style="list-style-type: none"> • în 1 – 2 zile dacă doza a fost dublată • în 2 - 3 zile dacă doza a fost triplată
Toxicoinfecții alimentare, gastroenterită (vome, diaree)	sol. Hydrocortisonum 100 mg i/m sau i/v în zi, divizate în 50 mg dimineață, 25 mg la prânz și 25 mg seara (17:00 – 18:00)
Proceduri dentare	<p>Se recomandă:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dublarea dozei de hidrocortizon cu 2 ore anterior procedurilor dentare cu durată sub o oră, cu anestezie locală. În absența complicațiilor din a 2-a zi se revine la doza obișnuită de GC. • dublarea dozei de hidrocortizon sau administrarea de sol. Hydrocortisonum 25-50 mg i/v sau i/m cu 2 ore anterior procedurilor dentare cu durată peste o oră, cu anestezie locală. <p>În absența complicațiilor din a 2-a zi se revine la doza obișnuită de GC. Altfel - reducerea la dozele standard se realizează treptat în 2-3 zile.</p>
Intervenții minim invazive simple (bronhoscopie, FEGDS)	Administrarea intramusculară a sol. Hydrocortisonum 25 - 50 mg (de exemplu, 25 mg până la intervenție și, la necesitate 25 mg după intervenție).
Pregătirea pentru colonoscopie	<p>În ziua precedentă procedurii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dimineața se dublează doza obișnuită de hidrocortizon per os. • odată cu începutul pregăririi pentru colonoscopie se administrează sol. Hydrocortisonum 50 mg i/v sau i/m la fiecare 8 ore. <p>În ziua colonoscopiei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • imediat înainte de procedură - administrare sol. Hydrocortisonum 50 mg i/v sau i/m • sol. Hydrocortisonum 50 mg i/v sau i/m se va administra în continuare la intervale de 8 ore până la revenirea la alimentație obișnuită <p>După procedură:</p> <ul style="list-style-type: none"> • timp de 24 ore – doză dublă de hidrocortizon per os urmată de regim cu doze obișnuite de GC și MC.
Intervenții minim invazive complexe (arteriografie, coronarografie și.a.)	<p>Imediat înainte de procedură:</p> <ul style="list-style-type: none"> • administrare sol. Hydrocortisonum 100 mg i/v sau i/m <p>După procedură:</p> <ul style="list-style-type: none"> • timp de 24 ore – doză dublă de hidrocortizon per os urmată de regim cu doze obișnuite de GC și MC.
Infecții grave (pneumonii, infecții urinare)	sol. Hydrocortisonum 25 mg i/v sau i/m se va administra la intervale de 8 ore până la recuperare completă
Intervenții chirurgicale minore și medii	sol. Hydrocortisonum 75-100 mg/zi i/v sau i/m administrată (câte 25 mg la intervale de 6-8 ore) În absența complicațiilor în 1-2 zile se revine la doza obișnuită de GC și MC.
Intervenții chirurgicale majore cu anestezie generală, travaliu (inclusiv	Imediat înainte de intervenția chirurgicală / la începutul travaliului activ (dilatarea colului uterin cu 4 cm și/sau contracții la fiecare 5 minute timp de o oră)

intervenție cezariană	<ul style="list-style-type: none"> sol. Hydrocortisonum 100 mg i/v bolus, apoi administrare continuă i/v 200 mg/24h (perfuzomat) sau 50 mg la 6 ore i/v sau i/m soluții intravenoase continue (5% glucoză și 0,20% sau 0,45% clorură de sodiu). <p>Prima zi după intervenție chirurgicală:</p> <ul style="list-style-type: none"> sol. Hydrocortisonum i/v sau i/m 100 mg/zi (25 mg la fiecare 6 ore); la decompensare (hipotensiune) doza poate fi majorată cu 50-100%. În absența complicațiilor, de revenit treptat la dozele obișnuite (scădere cu 30% pe zi) timp 5-7 zile. <p>Odată cu reînîterea alimentației per os, de revenit la preparate orale de GC și MCS.</p> <p>Monitorizarea zilnică a nivelurilor de potasiu, sodiu, glucoză din sânge.</p>
Patologii concomitente care necessită terapie intensivă	sol. Hydrocortisonum administrare continuă i/v 200 mg/24h (perfuzomat) sau 50 mg la 6 ore i/v sau i/m
Patologii severe non- infectioase (infarct miocardic, pancreatită acută, traumatism sever)	sol. Hydrocortisonum 150-200 mg i/v pe zi, 50 mg la 6-8 ore i/v

Casetă 19: Tratament suplimentar de substituție

- La pacienții cu orice formă de ICS înainte de o situație evident stresantă pentru organism, de exemplu, înainte de naștere, intervenții chirurgicale, Hydrocortisonum este injectat intramuscular la 25-50 mg. de 2 - 4 ori/zi, DOCA - 5 mg/zi.
- În ziua operației, doza de medicament crește cu aproximativ 2-3 ori. În timpul intervenției chirurgicale, se injectează intravenos 100-150 mg Hydrocortisonum și 50 mg de Hydrocortisonum intramuscular la fiecare 4-6 ore timp de 1-2 zile.
- Administrarea parenterală de hidrocortizon continuă după operație timp de 2-3 zile, apoi, acestea sunt transferate treptat la terapia de substituție per os cu Prednisolonum, Hydrocortisonum sau Cortisonum și Fludrocortisonum.
- După eliminarea stresului pacientului se administrează dozele anterioare de menținere, care garantează menținerea stării compensate.

C.2.3.9. Supravegherea pacienților cu ICSC

Casetă 20: Supravegherea pacienților cu ICSC

De către medicul de familie: control pentru evaluarea manifestărilor clinice și aprecierea eficienței tratamentului (caseta 4, 5, 6, 15):

- adulți și copii - cel puțin 1 dată/6 luni (la necesitate - mai frecvent)
- gravide – cel puțin 1 dată/trimestru (la necesitate - mai frecvent)
- sugarii cel puțin la fiecare 3-4 luni (la necesitate - mai frecvent)

De către medicul specialist endocrinolog: control pentru evaluarea manifestărilor clinice și aprecierea eficienței tratamentului (caseta 4, 5, 6, 15):

- adulți și copii - cel puțin 1 dată/6 luni (la necesitate - mai frecvent)
- gravide – cel puțin 1 dată/trimestru (la necesitate - mai frecvent)
- sugarii cel puțin la fiecare 3-4 luni (la necesitate - mai frecvent)

Pacienții cu ICSS-1 de geneză autoimună pot fi evaluați anual pentru screeningul asocierii altei boli autoimune: tiroidiene, diabet zaharat, hipogonadism, celiachie, gastrită autoimună, deficit de vit B12.

C 2.4. Insuficiență corticosuprarenală acută (criza addisoniană)

Casetă 21: Cauzele ICSA

- insuficiență corticosuprarenală cronică nef tratată și primar depistată
- suprarenalectomia unilaterală sau bilaterală fără tratament hormonal de substituție
- întreruperea bruscă a corticoterapiei îndelungate
- insuficiență hipofizară acută
- hemoragii suprarenaliene bilaterale (sindrom Waterhouse-Friederichsen, coagulopatii, tratament prelungit cu anticoagulante)
- tratament prelungit cu ketoconazol și aminoglutemid
- la nou-născuți și sugari – hiperplazia congenitală a suprarenalelor cu pierdere de sare, hiperplazia suprarenală congenitală, adrenoleucodisplazia

Casetă 22: Factori precipitanți ai ICSA

efort fizic, efort intelectual major	boli infecțioase
expunere la variații termice mari	boli digestive
tratament excesiv cu diuretice	traume accidentale sau chirurgicale, combustii
tratament cu rifampicină	

Casetă 23: Manifestările ICSA

În faza de prodrom:

- Astenie, hipo- sau adinamie, melanodermie, hipotensiune, greață, care cresc progresiv în intensitate.

Manifestările crizei:

- Slăbiciuni, atonie progresantă, foarte pronunțate cu pierdere ponderală evidentă;
- Tegumente hiperpigmentate (la insuficiență corticosuprarenală cronică), reci pe membre, deshidratate, transpirate, uneori cianoză și peteșii generalizate;
- Manifestări cerebrale: confuzii, somnolentă, în cazuri severe delir sau comă.
- Frecvență febră, chiar și în lipsa infecției. Hipotermie în stadiile finale.
- Crampe musculare, deseori dureri lombare.
- Contracții cardiace atenuate, hipotensiune arterială severă până la colaps, puls rapid, filiform, slab, pericol de deces prin insuficiență circulatorie acută.
- Apetit scăzut, greață, vomă, diaree, dureri epi-, hipogastrice uneori de tip „abdomen acut”
- Diminuarea filtrației glomerulare cu oligurie în absența setei

Casetă 24: Diagnosticul ICSA

Testele de laborator se prelevă concomitent cu punția venoasă necesară inițierii tratamentului:

Cortisolul seric scăzut

ACTH seric crescut în ICS – 1

Sodiu seric scăzut, potasiu crescut, calciu

Echilibru acidobazic

Glucoza serica scăzută

Urea, creatinina

Hemoleucogramă cu eritrocite, leucocite serice scăzute

Coagulogramă

Alte investigații:

ECG

Ecografie abdominală

Radiografia cutiei toracice

Analiza generală a urinăi

Casetă 25: Tratamentul insuficienței corticosuprarenale acute

- Pacienților cu suspecția la insuficiență corticosuprarenală acută (criza addisoniană) se recomandă inițierea de urgență a tratamentului parenteral, fără a aștepta rezultatele investigațiilor de laborator, asigurându-se abord venos cu un ac cu diametrul mare (G 22-23).

- Dacă nu este disponibil hidrocortizon hemisuccinat, se recomandă prednisolon hemisuccinat sau clorhidrat în doze echivalente ca și alternativă. Dexametazona în doza echivalentă este alternativa cea mai puțin preferată și se va utiliza doar în cazul absenței hidrocortizonului și prednisolonului.
- Terapie de substituție cu corticosteroizi**

I-a zi:

- Sol. Hidrocortizon hemisuccinat 100-150 mg i/v bolus, apoi timp de 3-4 ore administrare continuă i/v 100-150 mg Sol. Hidrocortizon hemisuccinat cu S. NaCl 0,9% - 500 ml. Administrarea continuă i/v pana la stabilizarea pacientului și TAs >100 mmHg.
- Concomitent - administrarea i/m Hidrocortizon acetat câte 50-75 mg fiecare 6 ore.
- Doza totală de Hidrocortizon primele 24 ore – 400-600 mg până la 800-1000 mg.

Următoarele 5-7 zile:

Se continuă administrarea S. Hidrocortizon acetat i/m cu reducerea dozelor și frecvenței administrărilor.

Schema reducerii dozelor de corticosteroizi la pacientul cu criză addisoniană după stabilizarea hemodinamicii

Perioada după stabilizare	Dozele și frecvența administrației
Ziua 1	50-75 mg i/m fiecare 6 ore
Ziua 2-a	50-75 mg i/m fiecare 8 ore
Ziua a 3-4-a	50 mg i/m fiecare 8 ore
Ziua a 5-7-a	50 mg i/m de 2 ori/zi + prednisolon per os 5 mg de 2-3 ori/zi
Începând cu ziua a 8-a	Transfer la terapie de substituție orală cu corticosteroizi

Asocierea mineralocorticoizilor (fluhidrocortizon) se permite după reducerea dozei de Hydrocortizon mai mică de 100 mg/zi (per os fluhidrocortizon 0,1 mg dimineață).

Terapie infuzională de hidratare, corijarea hipoglicemiei

- Infuzarea soluțiilor izotone de glucoză și clorură de sodiu. În primele 2 ore se infuzează 1000 ml S. Glucoză 5% și 1000 ml S. NaCl 0,9%. Volumul infuzat de soluții izotone de glucoză și soluție NaCl pe parcursul primelor 24 ore este 3000-4000 ml, în proporție de 1:2-1:3.
- Următoarele 2-3 zile volumul soluțiilor infuzate este adaptat stării pacientului și constituie 1000-3000 ml/zi.

Corecția dereglațiilor electrolitice

- În caz de hiperpotasiemie severă (>6,0 mmol/l) se administrează 20 ml S. Gluconat de calciu 10% și până la 30 ml S. Clorură de sodiu 10%.

Tratament simptomatic, tratamentul cauzei declanșatoare a crizei addisoniene (antibioticoterapie s.a.), corecția deficitului de albumină.

Este contraindicată administrarea preparatelor de potasiu, soluțiilor hipotone, diureticelor, glicozidelor cardiace!

Monitorizarea pacientului va include:

- TA, FCC, temperatură, diureza, volumul pierderilor digestive
- Ionograma (sodiu, potasiu, clor, calciu ionic), ureea, creatinina, glucoza, hemoleucograma.

Tratamentul ICSA la copii:

- Inițial i/v bolus sol. Hidrocortizon hemisuccinat 50 mg/m² suprafață corp.
- Continuă cu S. Hidrocortizon hemisuccinat 50-100 mg/zi i/v.
- Infuzie S. NaCl 0,9% 20 ml/kg corp în prima oră apoi s. NaCl 0,9%, doza poate fi majorată până la 60 ml/kg corp/oră.
- S. Glucoză 5% 0,5-1 g/kg corp perfuzie lentă 2-3 ml/min.

Casetă 26: Recomandări pentru prevenția ICSA

- Pentru prevenirea ICSA, se recomandă ajustarea dozei de GC în funcție de severitatea manifestărilor clinice sau factorul de stres.
- Se recomandă ca toți pacienții cu ICSC să posede un card de urgență care să conțină date privind maladia și necesitatea unui tratament parenteral imediat cu corticosteroizi în caz de urgență.

- Se recomandă ca toți pacienții cu ICSC să posede glucocorticoizi pentru administrarea parenterală de urgență și să fie educați privind auto-administrarea sau administrarea GC de către o persoană terță.

D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU ÎNDEPLINIREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

3. Instituția republicană de asistență medicală specializată ambulatorie

Personal	Aparataj, utilaj	Medicamente
<ul style="list-style-type: none"> • endocrinolog • ftiziatru • cardiolog • neurolog • nefrolog • ginecolog • medic imagist • medic de laborator • laborant cu studii medii • asistente medicale 	<ul style="list-style-type: none"> • Tonometru • Stetoscop • Glucometru • Taliometru • Panglica–centimetru • Cântar • Electrocardiograf • Ecocardiograf • Ultrasonograf • Laborator clinic standard • Laborator imunologic • Laborator pentru dozarea hormonilor serici și a markerilor autoimuni. • RMN (programat) • TC (programat) 	<ul style="list-style-type: none"> Sol. Hydrocortisone hemisuccinat sau Sol. Hydrocortisone succinat* Sol. Hydrocortisoni acetas* Tab. Hydrocortisonum* sau Tab. Cortisonum* Sol. Prednisoloni hemisuccinat sau Sol. Prednisoloni clorhidrat și Tab. Prednisoloni Sol. Dexamethasonum Sol. Glucosum 40%, Sol. Glucosum 5% Sol. Sodium Chloride 0,9% Sol. Vit gr. B, C.

* - indisponibile

4. Instituții de asistență medicală spitalicească: secții de terapie ale spitalelor raionale și municipale, secții de endocrinologie ale spitalelor municipale și republicane

Personal	Aparataj, utilaj	Medicamente
<ul style="list-style-type: none"> • endocrinologi certificați • specialiști în diagnostic funcțional • medici de laborator • asistente medicale • ftiziatru, oftalmolog, cardiolog, neurolog, nefrolog, 	<ul style="list-style-type: none"> • Tonometru • Fonendoscop • Taliometru • Glucometru • Cântar • Ciocănaș neurologic • Oftalmoscop • Electrocardiograf portabil • Ecocardiograf cu Doppler • Ultrasonograf cu Doppler • Laborator clinic standard pentru determinarea: de glicemie, coagulogramă, ionogramă, hemoleucogramă. • Laborator pentru determinarea hormonilor serici și a markerilor autoimuni • Laborator de investigații genetice – (contractat) • RMN • Tomografie computerizată 	<ul style="list-style-type: none"> Sol. Hydrocortisone hemisuccinat* sau Sol. Hydrocortisone succinat* Sol. Hydrocortisoni acetat* Tab. Hydrocortisonum* sau Tab. Cortisonum* Sol. Prednisoloni hemisuccinat sau Sol. Prednisoloni clorhidrat și Tab. Prednisoloni Sol. Dexamethasonum DOCA* Sol. Glucosum 40%, Sol. Glucosum 5% Sol. Sodium Chloride 0,9% Calcium gluconate Sol. Vit gr.B, C.

* - indisponibile

E. INDICATORII EFICACITĂȚII TERAPEUTICE ÎN ICS

Caseta 27: Criterii de eficacitate terapeutică a pacienților cu ICS.

Eficiență terapeutică optimală:

Lipsa acuzelor caracteristice ICS

Tegumente și mucosae neschimbate

Masa corporală se menține în limite normale

Tensiunea arterială constant în limite admisibile

Nivelurile serice de Na, K serici determinate 2 ori/an - în limitele optimale admise

Capacitatea de muncă păstrată.

Eficiență terapeutică satisfăcătoare:

Uneori slăbiciune generală

Tegumentele și mucoasele nemodificate

Masa corporală normală, rareori spre limita inferioară recomandată

Tensiunea arterială în limitele normale

Nivelurile serice de Na, K serici determinate 2 ori/an - în limitele optimale admise

Eficiență terapeutică minimală:

Deseori slăbiciune generală, scăderea apetitului

Tegumentele și mucoasele cu nuanțe de hiperpigmentare

Masa corporală la limita de jos a normalului sau puțin scăzută

Tensiunea arterială uneori sub 100/60 mm Hg

Uneori greață, diaree, dureri abdominale

Nivelurile serice de Na scad, iar de K cresc

Hipoglicemii periodice

Terapie ineficientă

Slăbiciune generală permanentă, lipsa apetitului și a setei

Tegumentele și mucoasele total hiperpigmentate

Masa corporală evident scăzută

Tensiunea arterială sub 100/60 mm Hg

Greață, diaree, dureri abdominale

Nivelurile serice de Na evident scăzute, iar de K crescute

Semne de hipoglicemie frecventă

Semne de hiperkaliemie la EKG

F. ASPECTE MEDICO-ORGANIZAȚIONALE

Tratamentul pacienților cu Insuficiență corticosuprarenală cronică se efectueză în IMSP SCR „Timofei Moșneaga” în cadrul Secției endocrinologie. Pacienții cu ICS care nu intrunesc criteriile pentru spitalizare vor fi consultați de către specialistul endocrinolog în Secția consultativă republicană și vor fi recomandate investigațiile și tratamentul ambulator conform PCN.

Tratamentul se va aplica în Departamentul Anestezie și Terapie Intensivă în cazul pacienților cu diagnosticul la internare de Insuficiență corticosuprarenală acută (criza addisoniană) sau agravarea stării generale a pacienților spitalizați cu Insuficiență corticosuprarenală cronică cu declanșarea crizei addisoniene, sau dezvoltarea Insuficienței suprarenale acute la alte categorii de pacienți (după adrenalectomie; infarcte în suprarenale bilaterale – sindrom Waterhouse-Friedrichsen; cu insuficiență hipofizară acută).

Tabel 1. Indicațiile de transfer/spitalizare a pacientului cu ICS

Criterii pentru spitalizare	Secție	Personal responsabil, telefoane de contact
<ul style="list-style-type: none"> - Pacienții cu ICS primar depistată - Confirmarea diagnosticului de ICS - Decizia tactică de tratament a ICS - Prezența semnelor de supradozare cu GC și/sau MC - Ineficiența tratamentului de substituție în condiții de ambulator 	Secția endocrinologie	3-42 (022) 403516 3-41 (022)403-517 Medic de gardă 079-96-61-81
<ul style="list-style-type: none"> - Agravarea stării pacientului cu ICS - Insuficiență corticosuprarenala acută (criza addisoniană) - Patologii severe non-infectioase (infarct miocardic acut, insuficiență acută de organe, traumatism etc.) - Infectii grave și patologii asociate cu febră (pneumonii, infectii urinare etc.). 	Secția Terapie intensivă chirurgie generală și toracică	Medici reanimatologi de gardă 067-73-41-04 022-403-549
<ul style="list-style-type: none"> - Necesitatea efectuării unor investigații de diagnostic/tratament invazive: angiografie, coronarografie, colonoscopie, bronhoscopie (la decizia medicului), FEGDS (la decizia medicului) - Intervenții chirurgicale (medii și majore). 	Alte secții de profil Secție chirurgie	Medici chirurgi de gardă 079-96-61-75 079-96-61-73
Toxicoinfecții alimentare, gastroenterită	Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”	022-242-480
Accident vascular cerebral, ischemic sau hemoragic	IMSP INN “Diomid Gherman”	
Caz suspectat/confirmat de TB la pacient cu ICS	IMSP SCM Ftiziatrie și Pneumologie	022-723-725

Procedura generală de transfer al pacientului cu ICS

1. Medicul curant informează șeful secției despre evoluția stării pacientului, agravarea stării sau necesitatea transferului pacientului din alte motive (complicații, patologii concomitente).
2. Șeful secției consultă pacientul în comun cu medicul curant.
3. Pacientul este consultat de către șeful clinicii sau conferențiarii catedrei responsabili de secția respectivă.
4. În caz de transfer intern, este solicitat consultul specialistului din secția respectivă pentru a lua decizia cu privire la transfer.
5. În caz de transfer în altă instituție, prin intermediul șefului secției se informează vicedirectorul medical despre cazul respectiv.
6. Vicedirectorul medical invită consultantul din instituția competență externă pentru determinarea tactică ulterioare de tratament sau transfer în altă instituție, la necesitate.
7. Se convoacă consiliul medical în componență: șeful clinicii, vicedirectorul medical, șeful secției, medicul curant, consultantul invitat și alți specialiști de profil (la necesitate).
8. În cazul transferului intern (în altă secție în cadrul instituției) medicul curant completează epicriза de transfer intern. În cazul transferului extern medicul curant completează biletul de trimitere (f 027e).
9. Biletul de trimitere (f 027e) la transferul extraspitalicesc al pacientului va include obligatoriu: datele de pașaport, diagnosticul, date despre starea pacientului, date despre

evoluția bolii, rezultatele investigațiilor, tratamentul administrat, concluzia consiliului cu argumentarea necesității transferului, recomandări.

10. Pentru transportarea pacientului în altă instituție medicală (transfer extern) va fi utilizat transportul IMSP SCR „Timofei Moșneaga” sau AMU.

Cerințele privind necesitatea investigațiilor diagnostico-curative a pacientului în alte subdiviziuni medicale (centre/instituții) și modalitatea pregăririi către investigațiile respective

Pentru pacienților spitalizați se vor efectua analizele în Laboratorul planic și Laboratorul de urgență în cadrul instituției medicale.

Examinările electrocardiografice și echocadioagrafie se vor efectua în Secția diagnostic funcțional, iar examinarea ecografică a organelor interne – în Secția endoscopie.

Examinările prin radiografie, tomografia computerizată și RMN se vor efectua la „Euromed Diagnostic” SRL

Investigațiile genetice, analizele de laborator care nu pot fi realizate în cadrul instituției medicale (din cauza lipsei consumabilelor) vor fi efectuate în alte instituții medicale în baza contractelor încheiate între IMSP SCR „Timofei Moșneaga” și instituțiile prestatoare de servicii.

Tabel 2. Investigații diagnostico-curative a pacientului în alte subdiviziuni medicale (centre/instituții)

Investigația	Instituția unde se efectuează	Date de contact
Investigații de laborator: ✓ Aldosteron ✓ Renina ✓ FSH, LH ✓ Estrogen ✓ Progesteron ✓ Anticorpi anticorticosuprarenali	Adresare la DIL	
Examen radiologic	„Euromed Diagnostic” SRL	Tel.intern – 2-52
Tomografia abdominală (suprarenale)	„Euromed Diagnostic” SRL	Tel.intern – 2-52
RMN (cu contrast) a zonei hipotalamohipofizare	„Euromed Diagnostic” SRL	Tel.intern – 2-52
GeneXpert, BACTEC	MSP Institutul de Fiziopneumopogie „Chiril Draganiuc”; Laboratorul Microbiologie și Morfologia tuberculozei	str. C. Vârnava, 13 tel.: (+373 22) 73 82 50

Cerințele privind realizarea investigațiilor diagnostico-curative de înaltă performanță

1. Investigațiile imagistice (RMN, CT) se efectuează după examinarea în consiliu medical în următoarea compoziție: sef departament, sef secție, sef clinică, medic curant.
2. Pacientul se prezintă pentru efectuarea investigației prezentând concluzia consiliului medical și ticketul pentru investigație (cu semnăturile și parafele membrilor consiliului), fișa medicală a bolnavului de staționar.

Cerințele fata de conținutul, perfectarea și transmiterea documentației medicale pentru examinarea pacientului și/sau probelor de laborator în altă instituție

- Pentru efectuarea investigațiilor în altă instituție (care necesită prezența pacientului), medicul curant eliberează îndreptarea care va include obligatoriu diagnosticul, argumentarea procedurii, datele personale ale pacientului și numărul poliței de asigurare (forma 027e).
- Pentru efectuarea investigațiilor în alte instituții (care nu necesită prezența pacientului) materialul biologic va fi însoțit de forma standardă de întreptare (forma 027e) și va fi transportat de către colaboratorii IMSP SCR „Timofei Moșneaga”.
- Pentru consultații în alte instituții, medicul curant argumentează necesitatea efectuării consultației. Consultația preventiv se coordonează prin șeful secției sau vice director medical. Pacientului se eliberează forma standard (f 027e) și este însoțit de către personalul medical care este responsabil de documentația medicală.

Ordinea de asigurare a circulației documentației medicale, inclusiv întoarcerea în instituție la locul de observare sau investigare

În contract cu instituțiile subcontractate este menționată modalitatea de expediere și recepționare a rezultatelor.

Ordinea instruirii pacientului cu privire la scopul transferului la alt nivel de asistență medicală

Pacientul este informat de către medicul curant despre necesitatea transferului la alt nivel de asistență medicală (transfer extern sau intern). Transferul se efectuează cu acordul informat al pacientului.

Ordinea instruirii pacientului cu privire la acțiunile necesare la întoarcere pentru evidența ulterioară (de exemplu: după externarea din staționar) etc.

Extrasul obligatoriu va include recomandări pentru pacient. De asemenea pacientul va beneficia de Ghidul pacientului cu PCS (Anexa 5).

Tabel 3. Telefoanele de contact ale subdiviziunilor din IMSP SCR „Timofei Moșneaga”

Funcția	Telefon de contact
Vicedirector medical	(022) 403694
Vicedirector medical	(022) 403550
Şef Secție internare	(022) 728369
Sef Departament ATI	(022) 403657
Şef Departament chirurgie	(022) 403534
Şef Secție TI chirurgie generală și toracică	(022) 403549
Cabinetul de transfuzie a sângei	(022) 403569
Endoscopie	(022) 728707
Medicină nucleară	(022) 403574
Registratura Secția Consultativă	(022) 403611
Şef farmacie	(022) 403593
Şef laborator	(022) 403579
Şef Departament de inginerie biomedicală și gaze speciale	(022) 403601
Şef secție Diagnostic funcțional	(022) 403636
Şef secție endoscopie	(022) 403597
Secția internare	(022) 728314
Registratura	(022) 403611
Paza	5-15
Serviciul tehnic	7-77
Laborator planic	5-62
Laborator de urgență	4-86

ANEXE

Anexa 1. Grade de recomandare (Sistemul GRADE)

Gradul A	Echivalent cu „Acesta-i tratamentul!!!!”): studii de nivel 1.
Gradul B	Echivalent cu „Poți aplica acest tratament”- studii nivel 2 sau nivel 3 sau extrapolări de nivel 1
Gradul C	Echivalent cu „Ar fi mai bine sa nu...”): studii nivel 4 sau extrapolări de la nivel 2 sau 3
Gradul D	Echivalent cu „Nu trata”, sau, mai corect: „nu există nici o dovdă că tratamentul e bun de ceva”- dovezi de nivelul 5 sau studii neconcluzente de orice nivel.

Anexa 2. Echivalentele dozelor homonilor glucocorticoizi.

Durata de acțiune	Denumirea preparatului	Doza echivalentă (mg)
Durată scurtă	Hydrocortisonum	20
	Cortisonum	25
	Prednisonum	5
	Prednisolon	5
	Methylprednisolonum	4
Durată medie	Triamcinolonum	4
	Paramethasonum	2
Durată lungă	Dexamethasonum	0,75
	Betamethasonum	0,6

Notă: Preparatele Hidrocortizon și Cortizon pe lângă efectul glucocorticoid posedă și activitate mineralcorticoidă dar mai slab pronunțată decât mineralcorticoizii adevărați.

Glucocorticoizii semisintetici nefluorurați (prednison, prednisolon, metilprednisolon) de asemenea au efect mineralcorticoid efectul cărora este mai slab în comparație cu al glucocorticoizilor naturali. La cei fluorurați efectul mineralocorticoid (triamcinolon, dexametazon și betametazon) lipsește.

Anexa 3. Caracteristici comparative ale preparatelor gluco- și mineralocorticoizi

Denumirea Preparatului	Timpul de înjumătărire (min)	Legarea de proteină %	Activitatea glucocorticoidală	Activitatea mineralcorticoidală
Hydrocortisonum	80	80	1,0	1,0
Cortisonum	30	75	0,8	0,6
Prednisonum	60	72	3,5	0,4
Prednisolon	200	73,5	4,0	0,6
Methylprednisolonum	160	60	5,0	0,5
Dexamethasonum	240	61,5	30	0
Aldosteroni	50	67	0,3	750

Notă: Hidrocortizon reprezintă unicul glucocorticoid care corespunde la toate cerințele pentru terapia de substituție în ICS. Hidrocortizonul are activitate glucocorticoidală de 4x mai slabă decât prednisolonul, dar îl întrece după activitatea mineralocorticoidală. De aceea, în ICS și în criza Addisoniană și alte situații urgente, preparatele de hidrocortizon sunt de elecție.

Anexa 4. Fișă standartizată de audit bazată pe PCN – 420 „Insuficiență corticosuprarenală”

Criteriu	da	nu	notă
Secția			
Nr. FMBS			
bărbat			
femeie			
MEDICUL			
1			
2			
3			
Alții			
REZIDENT			
1			
2			
3			
Altii			
VÂRSTA PACIENTULUI			
18-30 ani			
31-40 ani			
41-50 ani			
51-60 ani			
61- 70 ani			
71> ani			
INTERNAT			
De urgență			
Programat			
În Secție endocrinologie			
În Secție terapie intensivă			
A AVUT BILET DE TRIMITERE?			
Bifați originea biletului de trimitere			
De la medicul de familie			
De la secția consultativă din teritoriu			
De la secția consultativă IMSP SCR „T. Moșneaga”			
Serviciul 112			
La cerere			
ALTELE			
DIAGNOSTICUL PRINCIPAL LIBER ACADEMIC			
Insuficiență corticosuprarenală cronică			
Insuficiență suprarenală acută			
CRITERIILE DE INTERNARE AU FOST RESPECTATE?			
Bifați, care din criterii au fost prezente la pacient			
ICS primar depistată			
Confirmarea diagnosticului de ICS			
Decizia tactică de tratament a ICS			
Suspectia la insuficiență corticosuprarenala acută (criza addisoniană) – spitalizare urgentă			
Prezența semnelor de supradozare cu GC și/sau MC			
Ineficiența tratamentului de substituție în condiții de ambulator			

• Insuficiență corticosuprarenala acută (criza addisoniană) - <i>Criteriu de spitalizare în secția de terapie intensivă</i>			
ALTELE			
ESTE RESPECTAT ALGORITMUL DE DIAGNOSTIC?			
Sunt prezente semnele clinice caracteristice patologiei?			
Sunt prezente datele anamnestice caracteristice patologiei?			
Sunt prezente investigațiile paraclinice obligatorii?			
Sunt prezente investigațiile paraclinice recomandabile?			
Bifați, care set de analize este prezent la pacient			
Set de analize generale efectuat în teritoriu			
Set de analize generale repetat în instituție în primele zile de internare			
Set de analize specifice obligatorii efectuat în teritoriu Hemoleucograma, glucóza, K, Na, cortisol; ECG			
Set de analize specifice obligatorii efectuat în instituție			
Bifați, care sînt cauzele absenței investigațiilor de laborator obligatorii			
Analizele obligatorii nu au fost efectuate din cauza defecțiunii aparatului			
Analizele obligatorii nu au fost efectuate din cauza lipsei contractului cu alte centre			
Analizele obligatorii nu au fost efectuate din cauza lipsei consumabilelor			
ALTELE			
Au fost efectuate investigații instrumentale obligatorii ?			
Bifați care investigații instrumentale obligatorii au fost efectuate în instituție			
Tomografia computerizată a abdomenului (suprarenale)			
• RMN zonei hipotalamohipofizare (în ICS-2 și ICS-3)			
A fost efectuat diagnosticul diferențial ?			
Au fost efectuate investigații recomandabile			
Bifați care investigații instrumentale recomandabile au fost efectuate în instituție			
Ecografia organelor interne			
DEXA			
A FOST RESPECTAT ALGORITMUL DE TRATAMENT ?			
Bifați tipul de tratament administrat pacientului			
Tratamentul nemedicamentești (școlarizarea)			
Tratamentul hormonal de substituție			
Corecția dereglațiilor metabolice și hidroelectrolitice			
Tratamentul bolilor concomitente			
Asigurarea tratamentului cauzei care a determinat instalarea sau agravarea ICS, tratamentul situațiilor speciale			
ALTELE			
A fost evaluat răspunsul la tratamentul administrat?			
A fost transferat în TI?			

Au fost respectate criteriile de transfer în TI?		
Bifați care criterii de transfer în TI au fost prezente la pacient		
Puls <40 sau> 150 bătăi pe/min		
Presiunea arterială sistolică < 80 sau presiunea arterială medie <60		
frecvența respiratorie >35 respirații/min;		
sodiu seric < 110 mmol/l și > 170 mmol/l		
potasiu seric < 2 mmol/l sau> 7,0 mmol/l;		
PaO ₂ < 50 mm Hg		
Ph< 7,1 și >7,7		
glucoză serică >800 mg/dl (>44,4 mmol/l)		
calcium seric >15 mg/dl (>3,75 mmol/l);		
anurie; comă.		
ALTELE		
AU FOST RESPECTATE CRITERIILE DE EXTERNARE A PACIENTULUI?		
CRITERII DE EXTERNARE		
Îmbunătățirea stabilă a stării generale a pacientului, normalizarea nivelului seric al electrolițiilor (sodiu, potasiu)		
Necesitatea transferului în altă instituție medicală		
La solicitarea scrisă a pacientului/reprezentatului legal dacă externarea nu amenință viața pacientului		
ALTELE		
PREZENȚA EXTRASULUI CU RECOMANDĂRI PENTRU MEDICUL DE FAMILIE ȘI PACIENT		
• Menționarea în extras a diagnosticului, complicațiilor, rezultatelor investigațiilor, tratamentului, recomandărilor, prognosticului		

Anexa 5. Materiale informaționale pentru pacienți.

NOȚIUNI DE BAZĂ DESPRE GLANDELE SUPRARENALE

Glandele suprarenale sunt două organe secretoare de hormoni localizate la polul superior al rinichilor. Sunt învelite de o capsulă adipoasă proprie și de fascia renală. Din punct de vedere structural și funcțional, glandele suprarenale include 2 straturi: cortical (extern) și medular (intern).

Stratul cortical (corticosuprarenala) este divizat în 3 zone:

- **Zona glomerulară**, externă secretă hormoni **mineralocorticoizi** (cel mai important fiind aldosteronul), care rețin natriul și apă din rinichi, eliminând kaliul;
- **Zona fasciculată**, cea mai groasă, se află sub zona glomerulară, produce hormoni **glucocorticoizi** (cel mai important este **cortizolul**), care crește nivelul de glucoză în sânge, formarea și coagularea săngelui, produgerea proteinelor, grăsimilor, influențează imunitatea, crește tensiunea arterială, secreția de insulină;
- **Zona reticulară**, sub cea fasciculată, sintetizează hormoni sexuali (**androgeni** mai puțin estrogeni), stimulând maturizarea sexuală, creșterea părului axilo-pubian, interesul sexual.

Activitatea zonelor fasciculate și reticulare, producătoare respective de **cortisol** și **testosteron**, este stimulată de hormonul adrenocorticotropic (ACTH) din hipofiză. Stratul medular se află în profunzimea suprarenalelor, constituind miezul suprarenalelor și produce hormoni numiți **catecolamine**: **adrenalină** și **noradrenalină**, care în special cresc activitățile inimii în special tensiunea arterială. Mai provoacă și creșterea secreției sucului gastric, contracții musculare, dureri de cap, stări stresante, nervozitate, transpirații, neliniște, frică și.a..

Scăderea progresivă a activității cortexului suprarenalian conduce la insuficiență corticosuprarenaliană. Sunt cunoscute insuficiență corticosuprarenală primară, cauzată de corticosuprarenale slab active; secundară determinată de hipofiza care stimulează insuficient corticosuprarenale și terțiară, când hipotalamusul stimulează slab hipofiza și corespunzător corticosuprarenalele.

BOALA ADDISON

Boala Addison este o **insuficiență corticosuprarenală primară bilaterală cronică** determinată de:

- Modificări de imunitate (în circa 80% cazuri) care distrug țesutul corticosuprarenal, fiind incapabil de a produce suficient cortisol, aldosteron, testosteron;
- Tuberculoză în circa 15% cazuri;
- Alte boli infecțioase;
- Intoxicări de lungă durată, grave;
- Cancere, metastaze, hemoragii, infarcte în suprarenale;
- Medicamente cu efecte distructive asupra suprarenalelor.

Insuficiența corticosuprarenaliană secundară este determinată de scăderea secreției de ACTH de către hipofiză urmată de scăderea sintezei hormonilor corticosuprarenali.

Insuficiența corticosuprarenală terțiară este rezultatul producerii insuficiente de corticoliberină (hormon produs în hipotalamus care stimulează producerea ACTH-ului). Din acest motiv scade sinteza de ACTH și scade stimularea, activitatea corticosuprarenalelor.

Simptome determinate de deficit de secreție de mineralocorticoizi:

- Scade natriul, crește kaliul din sânge, de aceea apare pofta de sărat;
- Se elimină mult lichid, de aceea scade evident masa corporală;
- Ameteli, slăbiciuni, scade tensiunea arterială la ridicarea bruscă;
- Dureri abdominale, greață, vârsături.

Simptome determinate de deficit de glucocorticoizi:

- Oboseală permanentă, lipsă de energie
- Lipsa apetitului, setei cu pierderi în greutate
- Dureri în mușchi, în articulații;
- Scade sau crește temperatura corpului;
- Scade natriul și glucoza din sânge cu transpirații, tremor;

- Scade numărului de eritrocie, hemoglobină (anemie), cresc limfocitele, eozinofilele;
- Simptome determinate de insuficiența producției de hormoni sexuali:**

- Lipsă de energie, slăbociune, depresie;
- Pierderea interesului sexual, în special la femei, cădere părului axilar și pubian.

Întunecarea culorii pielii și a mucoaselor (hiperpigmentarea) cu început în zonele expuse la soare, articulații, mameoane, cicatrice apoi pe tot corpul (din cauza creșterii de ACTH). **Pete de pierdere a culorii pielii depigmentare, numită și „vitiligo”**, presupune cauza autoimună a bolii, uneori asociată și cu alte modificări de imunitate – alergii, rematism și.a.. **Insuficiență corticosuprarenală acută** (criza addisoniană) este un deficit grav de hormoni corticosuprarenali, determinat de lipsa sau întreruperea bruscă a tratamentului cu hormoni corticosuprarenali a pacienților cu boala Addison, de înlăturarea suprarenalelor fără a fi urmată de tratament permanent, adecvat cu hormoni corticosuprarenali, de situații stresante (stresuri, dureri, intervenții chirurgicale, intoxicații, infecții grave, arșiță, frig etc.).

Se agravează toate simptomele bolii Addison: pierderea rapidă a masei corporale, scădere evidentă a tensiunii arteriale, greață, dureri abdominale, pierderi de lichid, slăbiciuni pronunțate cu amețeli, transpirații pronunțate cu sezații de frig, tremurături (frisoane), respirații și bătăi de inimă frecvente, confuzie, colaps cu tensiune spre „zero”, comă, deces în lipsa tratamentului urgent.

Tratamentul bolii Addison

- Are scop de a exclude cauza bolii, de a substitui deficitul corticosuprarenal.
- Înlăturarea cauzei care provoacă boala Addison: TBC, alergozelor etc.
- Evitarea efortului fizic și a expunerii la temperaturi scăzute sau ridicate.
- De sărat mâncarea, de crescut aportul de proteină, glucoză, vitamine.
- De evitat surplusul de kaliu, intoxicațiile cu conserve, fermentate, alcool.
- La deficit de cortizol se va administra hidrocortizon sau cortizon, sau prednizolon, rareori dexametazon, după mâncare, după dejun sau după dejun și după prânz, sau 3 ori în zi.
- Doza maximală se administrează dimineață, mai mică – după prânz, cea mai mică – seara.
- În ajunul și pe parcursul stărilor stresante se recomandă de administrat doze mai mari.
- La o insuficiență de mineralocorticoizi (de aldosteron) cu pierdere de lichid din organism se recomandă de administrat mineralocorticoizi - fludrocortizon, DOCA.
- Starea pacientului și dozele administrate vor fi monitorizate strict de endocrinolog.

Tratamentul crizei addisoniene

- Include administrarea urgentă intravenoasă, intramusculară a soluțiilor de Hidrocortison Succinat sau Cortison sau Prednisolon sau dexametason, mineralocorticoizi de câteva ori în zi, în doze de câteva ori mai mari decât în boala Addison. La restabilirea stării bune a pacientului, se va trece, în câteva zile, la tratamentul de substituție cu tablete.
- Sol Glucoză 5%, perfuzii intravenoase în cazuri cu niveluri scăzute de glucoză în sânge. Sol. NaCl 0,9% cu acid ascorbinic, Vit.gr.B, la tensiune arterială și masă corporală scăzute.
- Sol Calciu Gluconat intravenos la kaliu seric foarte crescut.
- Tratamentul se va face în staționar sub îndrumarea endocrinologului.