



Adrenal Insufficiency in Critical Illness

APIRADEE SRIWIJITKAMOL

DIVISION OF ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM

DEPARTMENT OF MEDICINE

FACULTY OF MEDICINE SIRIRAJ HOSPITAL



Adrenal Insufficiency in Critical illness

- Adrenal Insufficiency in Patient who have known Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis suppression
- Critical Illness Related Corticosteroid Insufficiency

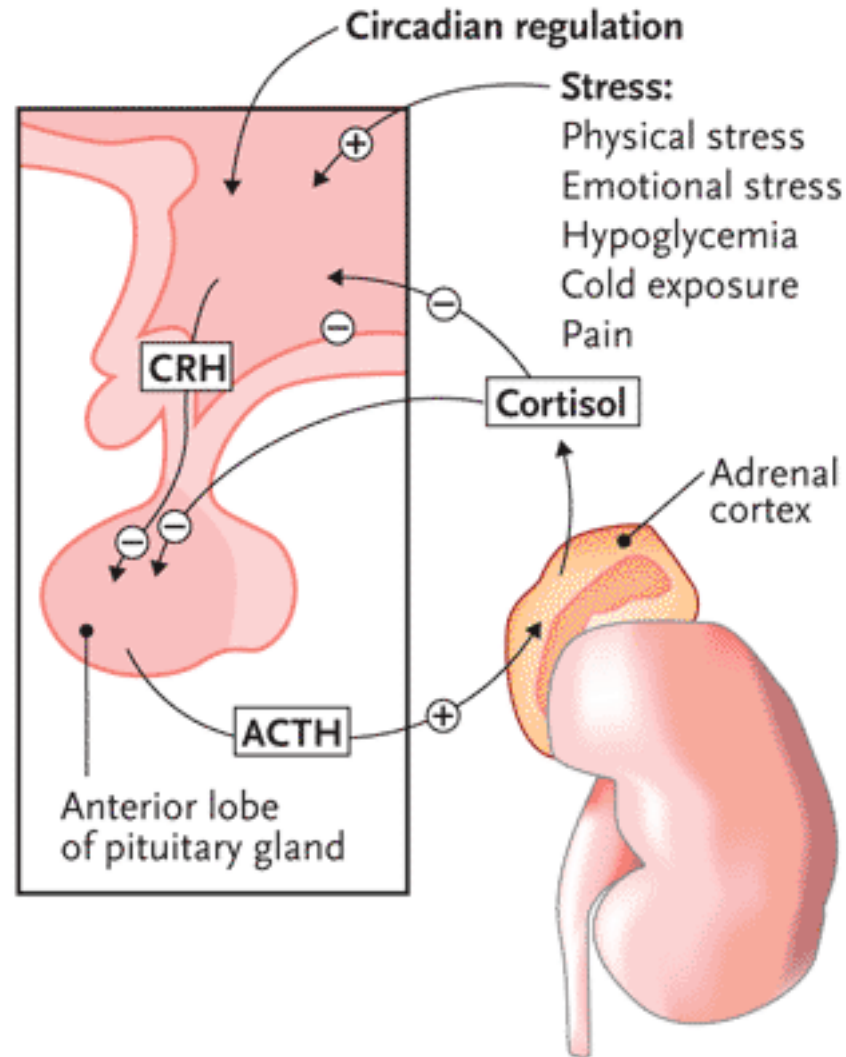


Adrenal Insufficiency in Critical illness

- Adrenal Insufficiency in Patient who have known Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis suppression
- Critical Illness Related Corticosteroid Insufficiency



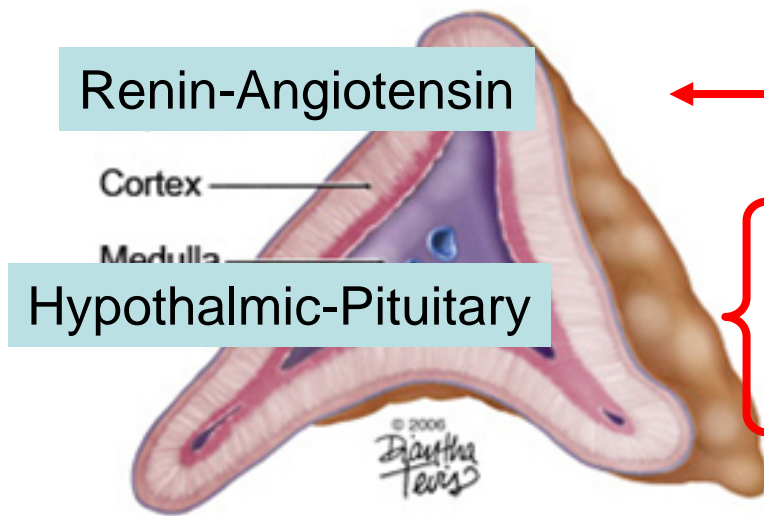
Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis



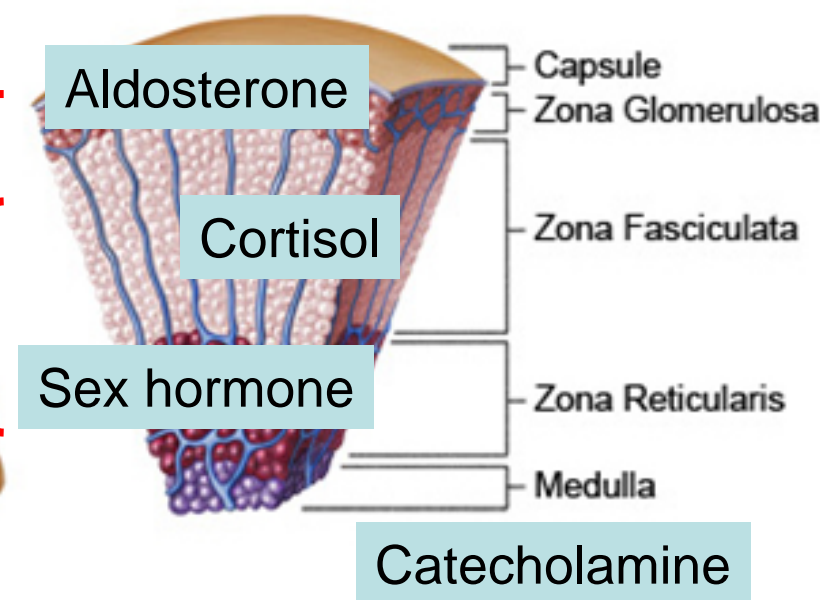


Adrenal gland

Transverse Section



Microscopic Section





1. ข้อไหนไม่เข้าพวก?

- A. Fatigue nausea vomiting weight loss
- B. ผิวดำ
- C. Cushingoid appearance
- D. Hyperkalemia
- E. Hyponatremia

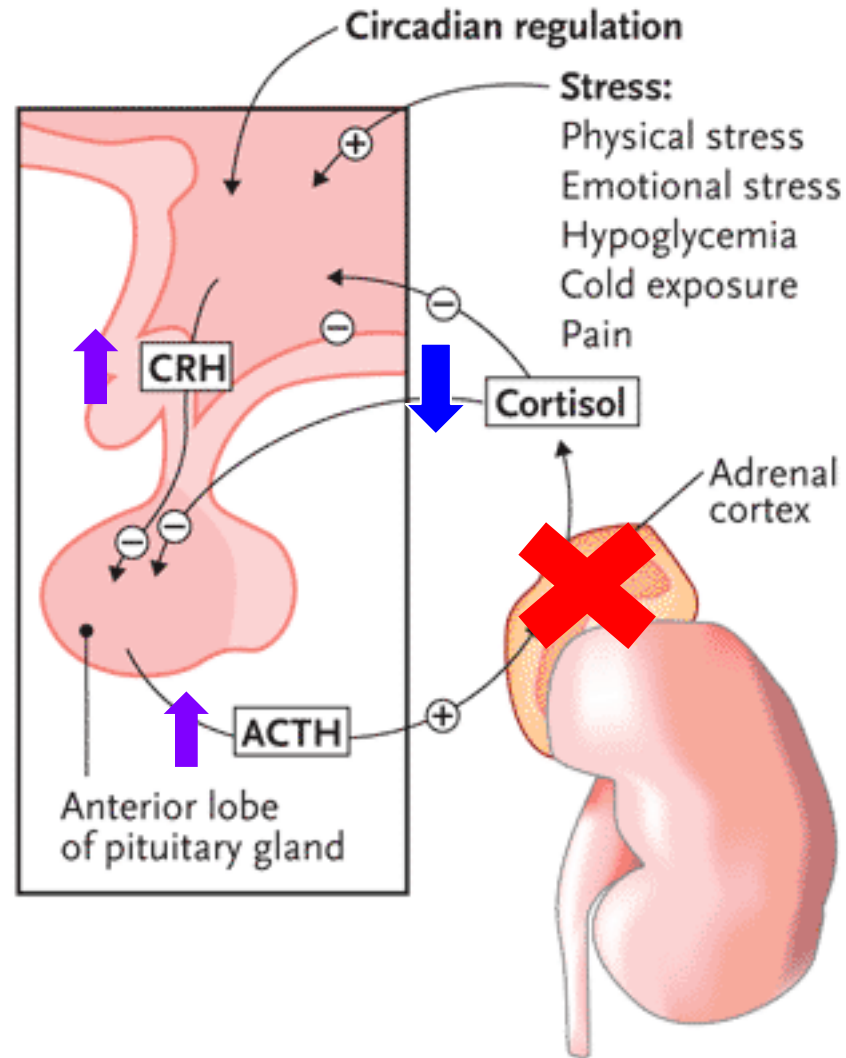


2. ข้อไหนไม่เข้าพวก?

- A. Fatigue nausea vomiting weight loss
- B. Amenorrhea
- C. Visual field defect
- D. Hyperkalemia
- E. Hyponatremia

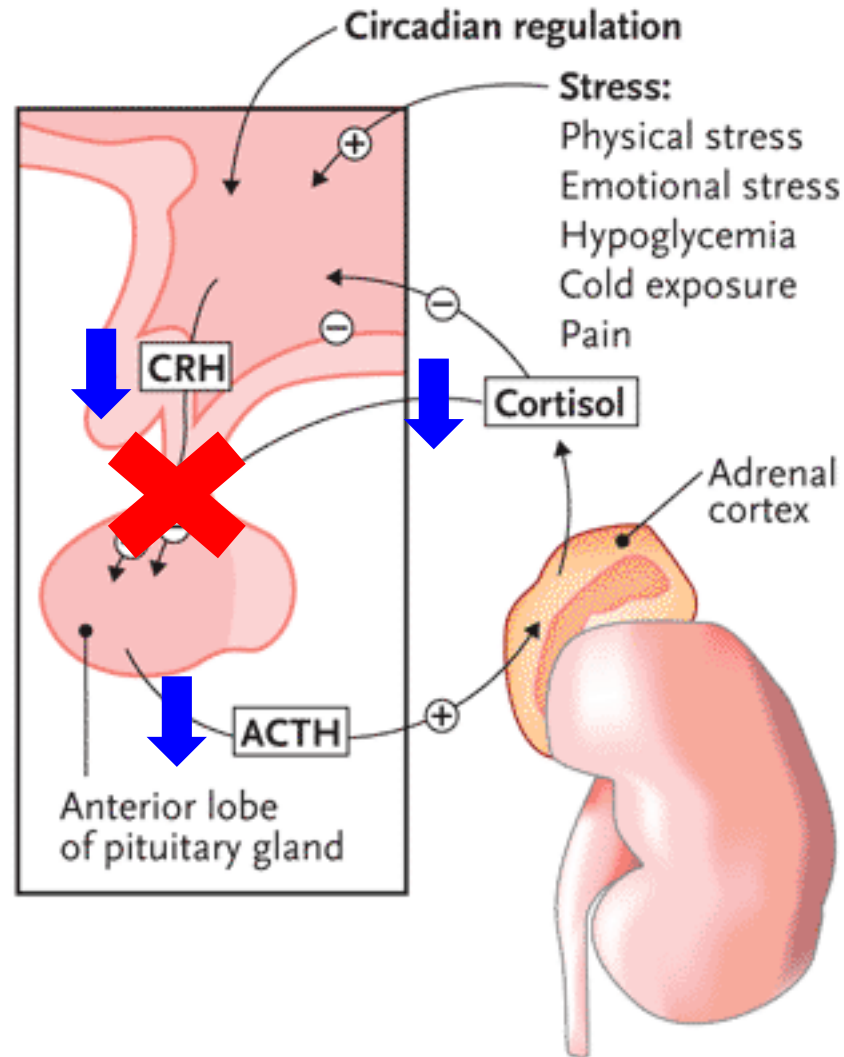


1° Adrenal Insufficiency





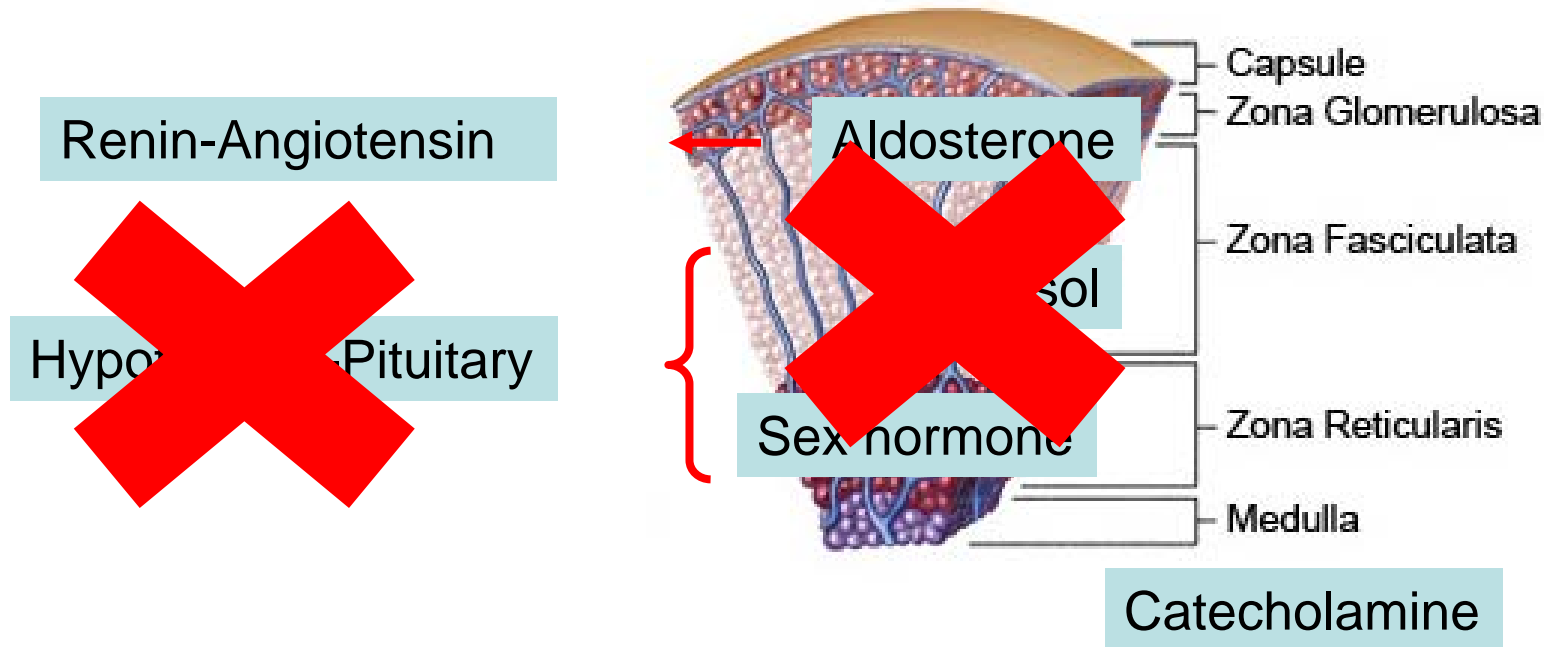
2° Adrenal Insufficiency





Adrenal Insufficiency

- Primary Adrenal Insufficiency
- Secondary Adrenal Insufficiency





1. ข้อไหนไม่เข้าพวก?

- A. Fatigue nausea vomiting weight loss
- B. ผิวดำ
- C. Cushingoid appearance
- D. Hyperkalemia
- E. Hyponatremia



2. ข้อไหนไม่เข้าพวก?

- A. Fatigue nausea vomiting weight loss
- B. Amenorrhea
- C. Visual field defect
- D. Hyperkalemia
- E. Hyponatremia



Adrenal Insufficiency

Signs & Symptoms

- Weakness & fatigue
- Anorexia & weight loss
- Nausea & vomiting
- Lethargy, stupor
- Hyponatremia
- Hyperkalemia*
- Hyperpigmentation*

*Only in primary adrenal insufficiency



Adrenal Insufficiency Causes

- **Primary adrenal insufficiency**
 - Autoimmune adrenalitis
 - HIV infection
 - Systemic infections: fungal, tuberculosis
 - Acute hemorrhage/infarction
- **Secondary adrenal insufficiency**
 - Chronic steroid use
 - Pituitary surgery or radiation
 - HIV infection
 - Head trauma



Adrenal Insufficiency

History taking

- History
 - Unexplained weight loss, nausea, vomiting, orthostatic hypotension
 - Hyperpigmentation
 - Other hormonal axis
 - Hx labor
 - Hx medication
- Physical examination
- Basic investigation
- Special test



Adrenal Insufficiency

Physical examination

- History
- Physical examination
 - Orthostatic hypotension
 - Hyperpigmentation
 - Lymph node
 - Scar
 - Other hormonal axis: 2° sex, galactorrhea, signs of hypothyroidism
 - Visual field
- Basic investigation
- Special test



Adrenal Insufficiency

Physical examination





Adrenal Insufficiency

Laboratory investigation

- History
- Physical examination
- Basic investigation
 - BS, Electrolyte and Total calcium, CBC
 - Serum Cortisol level:
 - at 8AM: Normal > 14 ug/dl
 - during severe stress: Normal > 18 ug/dl
- Special test



Adrenal Insufficiency

Laboratory investigation

- History
- Physical examination
- Basic investigation
- Special test
 - Stimulation test
 - ACTH stimulation test
 - 250 ug ACTH IV: Serum cortisol at baseline, 30 and 60 min: Normal > 18 ug/dl
 - Insulin tolerance test
 - ACTH level
 - Other hormones in case of 2° AI



3. จงให้การรักษา

ชายอายุ 60 ปี มาด้วยอาการอ่อนเพลีย น้ำหนักลด 10 กก.
ในเวลา 1 ปี ตรวจร่างกายพบ BP 100/60,
hyperpigmentation at gum, skin crease and scar
ตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม cortisol (8AM) 0.9,
ACTH 790 (10-60) จงให้การรักษา

- A. Prednisolone 5 mg/D
- B. Cortone actate 10 mg tid
- C. Fludrocortisone 0.1 mg/D
- D. Dexamethasone 1 mg/D
- E. Hydrocortisone 300 mg/D



4. จงให้การรักษา

หญิงอายุ 40 ปี มาด้วยอาการอ่อนเพลีย น้ำหนักลด 10 กก. ในเวลา 1 ปี ไม่มีประจำเดือนมา 3 ปี หลังคลอดลูกคนสุดท้อง ตรวจร่างกายพบ BP 100/60, bitemporal hemianopia ตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม cortisol (8AM) 0.9, ACTH 17 (10-60) จงให้การรักษา

- A. Prednisolone 5 mg/D + Fludrocortisone 0.1 mg/D
- B. Cortone acetate 10 mg tid
- C. Dexamethasone 1 mg/D
- D. Prednisolone 7.5 mg/D
- E. Hydrocortisone 300 mg/D



Adrenal Insufficiency Management

- Treat cause
- Hormone replacement
 - 1° AI: glucocorticoid and mineralocorticoid replacement
 - 2° AI: glucocorticoid replacement
- Advice



Adrenal Insufficiency Management

Drug	glucocorticoid	mineralocorticoid
Prednisolone	✓	
Dexamethasone	✓	
Cortone acetate	✓	✓
Hydrocortisone	✓	✓
Fludrocortisone		✓



3. จงให้การรักษา

ชายอายุ 60 ปี มาด้วยอาการอ่อนเพลีย น้ำหนักลด 10 กก.
ในเวลา 1 ปี ตรวจร่างกายพบ BP 100/60,
hyperpigmentation at gum, skin crease and scar
ตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม cortisol (8AM) 0.9,
ACTH 790 (10-60) จงให้การรักษา

- A. Prednisolone 5 mg/D
- B. Cortone acetate 10 mg tid
- C. Fludrocortisone 0.1 mg/D
- D. Dexamethasone 1 mg/D
- E. Hydrocortisone 300 mg/D



4. จงให้การรักษา

หญิงอายุ 40 ปี มาด้วยอาการอ่อนเพลีย น้ำหนักลด 10 กก. ในเวลา 1 ปี ไม่มีประจำเดือนมา 3 ปี หลังคลอดลูกคนสุดท้อง ตรวจร่างกายพบ BP 100/60, bitemporal hemianopia ตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม cortisol (8AM) 0.9, ACTH 17 (10-60) จงให้การรักษา

- A. Prednisolone 5 mg/D + Fludrocortisone 0.1 mg/D
- B. Cortone acetate 10 mg tid
- C. Dexamethasone 1 mg/D
- D. Prednisolone 7.5 mg/D
- E. Hydrocortisone 300 mg/D



6. จงให้การรักษา

หญิงอายุ 40 ปี มาด้วยซึมลงมา 2 วัน ผู้ป่วยมีอาการอ่อนเพลีย น้ำหนักลด 10 กก. ในเวลา 1 ปี ไม่มีประจำเดือนมา 3 ปี หลังคลอดลูกคนสุดท้าย ตรวจร่างกาย พบ BP 70/55, P 60 ตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม cortisol ขณะนั้นได้ 7, ACTH ยังไม่ได้อผล จงให้การรักษา

- A. Prednisolone 5 mg/D + Fludrocortisone 0.1 mg/D
- B. Cortone acetate 10 mg tid
- C. Dexamethasone 1 mg/D
- D. Prednisolone 7.5 mg/D
- E. Hydrocortisone 300 mg/D



Adrenal crisis

Presenting symptom

- Hypotension or Hypotensive shock
- Alteration of Consciousness:
 - Hypoglycemia
 - Hyponatremia



Adrenal crisis

SUSPECTED IN PATIENT WHO:

- Known case of adrenal insufficiency
- Prior glucocorticoid therapy
- Patient with known autoimmune disease
- Those who display acute symptoms related to the disease known to cause adrenal insufficiency
 - Postsurgery Pituitary/adrenal
 - Bleeding disorder
 - History of postpartum hemorrhage
- **Not response to catecholamine administration**
- **Unexplained hypotension**



Proper investigation & management

Precipitating cause

SUSPICIOUS ADRENAL CRISIS

Investigation for diagnosis

- Cortisol \pm ACTH level

Hydrocortisone 100 mg IV stat

Cortisol level

>18 ug/dL

Unlikely

- Stop hydrocortisone
- Investigation for other causes

<18 ug/dL

Highly likely

Hydrocortisone
200-300 mg/D

Other metabolic disorders

Proper treatment



6. จงให้การรักษา

หญิงอายุ 40 ปี มาด้วยซึมลงมา 2 วัน ผู้ป่วยมีอาการอ่อนเพลีย น้ำหนักลด 10 กก. ในเวลา 1 ปี ไม่มีประจำเดือนมา 3 ปี หลังคลอดลูกคนสุดท้าย ตรวจร่างกาย พบ BP 70/55, P 60 ตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม cortisol ขณะนั้นได้ 7, ACTH ยังไม่ได้อผล จงให้การรักษา

- A. Prednisolone 5 mg/D + Fludrocortisone 0.1 mg/D
- B. Cortone acetate 10 mg tid
- C. Dexamethasone 1 mg/D
- D. Prednisolone 7.5 mg/D
- E. Hydrocortisone 300 mg/D



Adrenal Insufficiency in Critical illness

- Adrenal Insufficiency in Patient who have known Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis suppression
- Critical Illness Related Corticosteroid Insufficiency

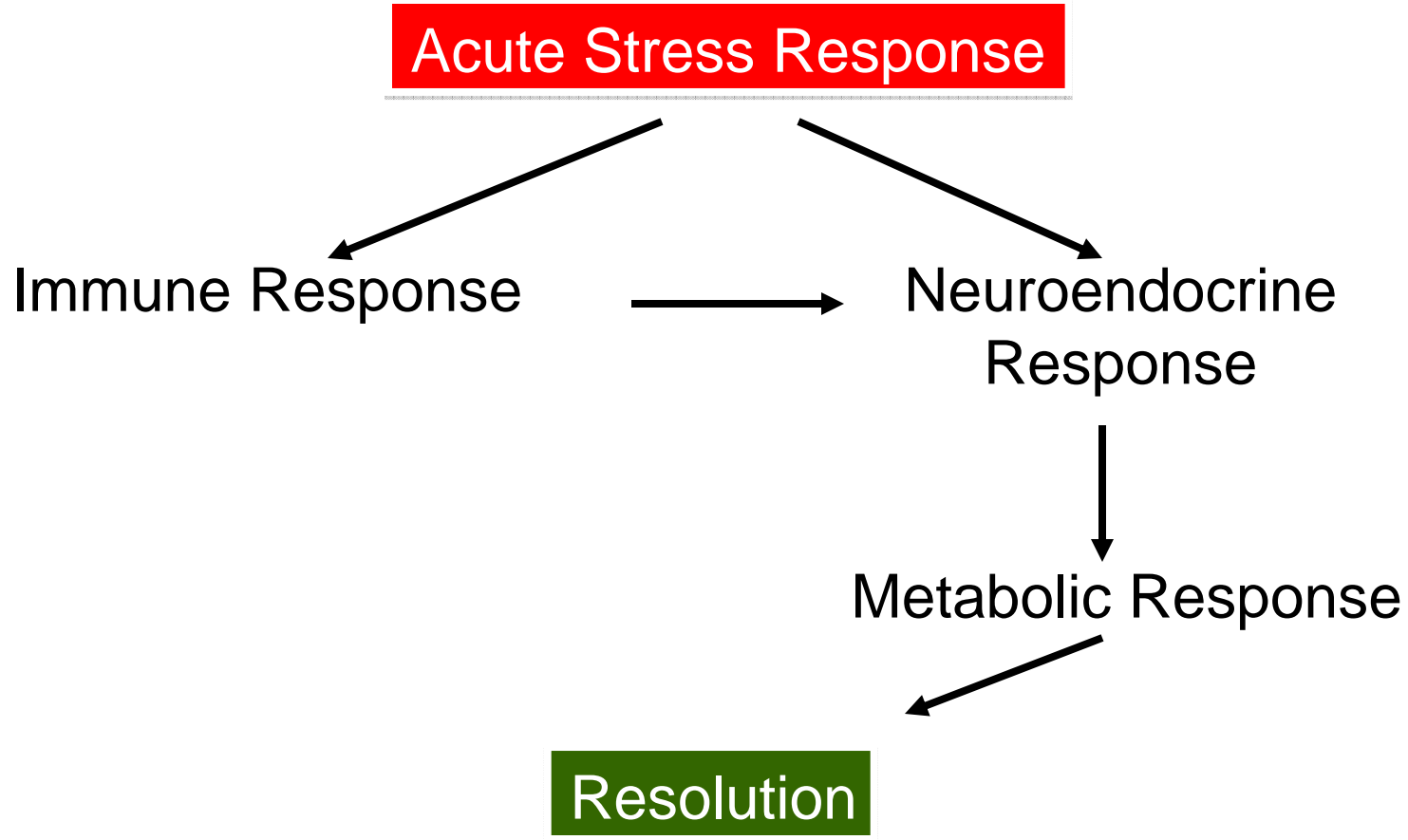


Critical Illness Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI)

- Inadequate corticosteroid activity for the severity of the patient's illness.
- In patient **without known** adrenal insufficiency

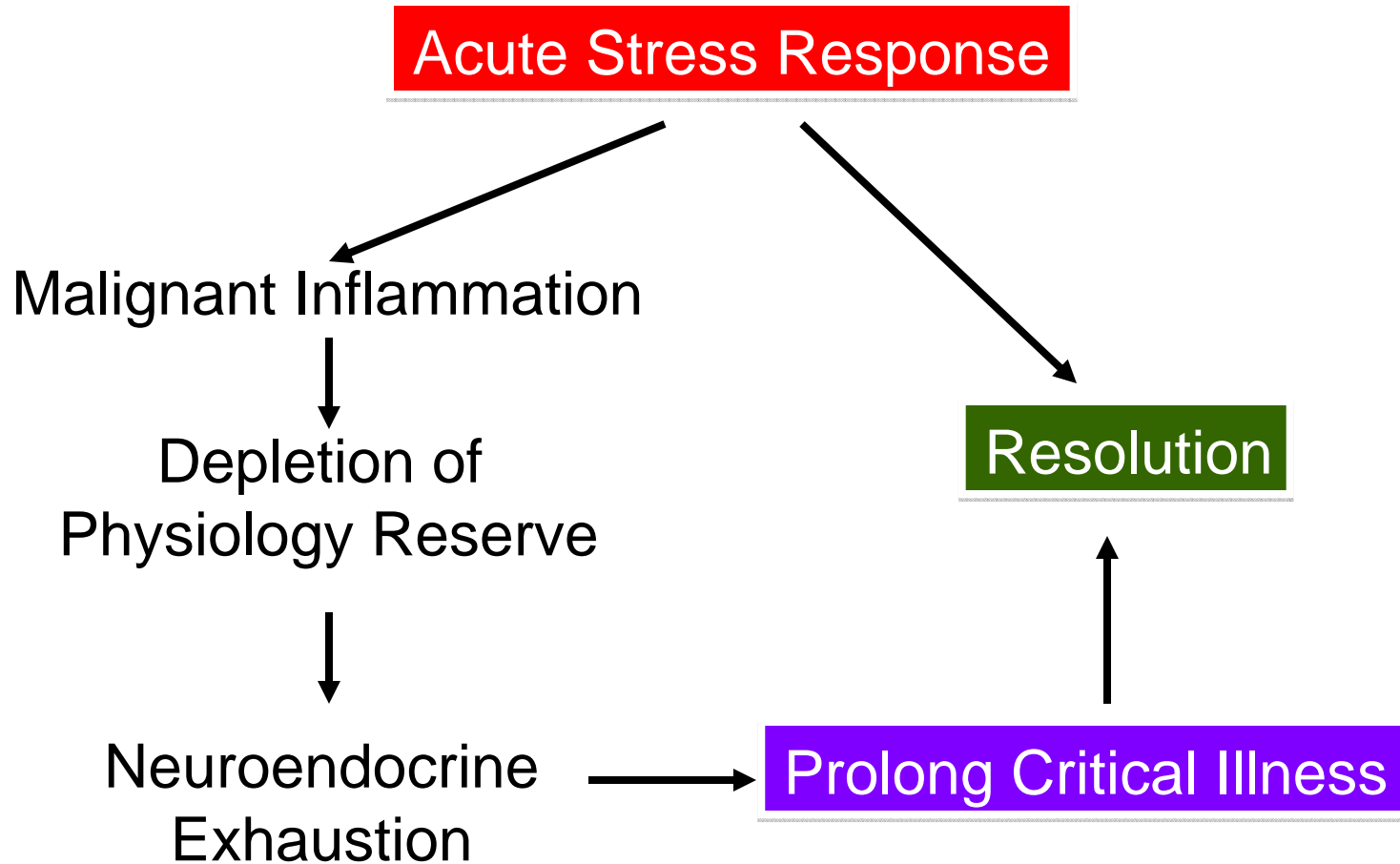


Critical Illness: Acute Phase





Critical Illness: Prolong Phase





Hypothalamic-Pituitary-Adrenal function during **Acute** Critical Illness

- HPA axis is highly activated during stressful events
 - Elevated plasma ACTH levels
 - Increased cortisol secretion
- Impaired glucocorticoid clearance
 - Increased serum cortisol concentrations
- Resistance to glucocorticoid action,
 - Stimulate cortisol secretion



Hypothalamic-Pituitary-Adrenal function during **Prolong** Critical Illness

- HPA axis is suppressed during prolonged stressful events
 - Decreased plasma ACTH levels
- Increased inflammatory marker directly activated cortisol secretion from adrenal gland
 - Increased serum cortisol concentrations



Causes of CIRCI

- **Reversible dysfunction of HPA axis**
 - Sepsis/systemic inflammatory response syndrome
 - Drugs: Corticosteroids, Ketoconazole, Etomidate
- Primary adrenal insufficiency
 - Autoimmune adrenalitis
 - HIV infection
 - Systemic infections: fungal, tuberculosis
 - Acute hemorrhage/infarction
- Secondary adrenal insufficiency
 - Chronic steroid use
 - Pituitary surgery or radiation
 - HIV infection
 - Head trauma



Clinical Clues of CIRCI

- Suspected in patient who:
 - Prior glucocorticoid therapy
 - Patient with known autoimmune disease
 - Those who display acute symptoms related to the disease known to cause adrenal insufficiency
 - Post-surgery Pituitary/adrenal
 - Bleeding disorder
 - History of postpartum hemorrhage
- Not response to catecholamine administration
- Unexplained hypotension



7. What is the proper management

หญิงอายุ 60 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็น Shehan's syndrome มาด้วยซึมลงมา 2 วัน ตรวจร่างกายพบ BP 60/55, P 60 จงให้การดูแลรักษาที่เหมาะสมที่ห้องฉุกเฉิน

- A. Blood for cortisol level
- B. Blood for cortisol level and hydrocortisone 100 mg IV stat
- C. Hydrocortisone 100 mg IV stat then 200 mg/D
- D. Dexamethasone 5 mg IV stat then 5 mg q 12 h



8. What is the proper management

หญิงอายุ 60 ปี no known underlying disease มาด้วยซึม
ลงมา 2 วัน ไม่มีไข้ ไม่มีถ่ายเหลว ตรวจร่างกายพบ BP
60/55, P 60 ที่ ER EKG: ปกติ แพทย์ให้ NSS 2 L free
flow BP ยังคง 60/50 urine คาสาย จึงให้ Norepinephrine
IV drip ต่อ จงให้การดูแลรักษาที่เหมาะสมที่ห้องฉุกเฉิน

- A. Blood for cortisol level and adjust dose norE
- B. Blood for cortisol level and hydrocortisone 100 mg IV stat
- C. Hydrocortisone 100 mg IV stat then 200 mg/D
- D. Dexamethasone 5 mg IV stat then 5 mg q 12 h



9. What is the proper management

หญิงอายุ 60 ปี no known underlying disease มีไข้สูง
หนาวสั่น ปัสสาวะขุ่นมา 1 สัปดาห์ ซ้ำอยากกินเองไม่ดีขึ้น มา
ด้วยซึมลงมา 2 วัน ไม่มีถ่ายเหลว ตรวจร่างกายพบ T 39,
BP 60/55, P 60 ที่ ER EKG: ปกติ แพทย์ให้ NSS 2 L free
flow BP ยังคง 60/50 urine คาสาย จึงให้ Norepinephrine
IV drip ต่อ แพทย์เจาะ cortisol และให้ hydrocortison
100 mg IV stat

ผล cortisol

1. 10 ug/dl

2. 28 ug/dl

3. 60 ug/dl

What is the proper management

A. Off hydrocortisone

B. Contⁿ hydro for 7 days

C. Contⁿ hydro until stable then
tail off and investigation for AI



Tests used to define adrenal function in critically ill patients

- Serum Total Cortisol

- Practical

- Normal adrenal function:

- Vary depend on study

- ≥ 35 ug/dl \rightarrow unlikely to have adrenal insufficiency

Ratanarat R, Promsin P, Srivijitkamol A, Leemingsawat C, Permpikul C. J Med Assoc Thai. 2010;93 Suppl 1:S187-95.

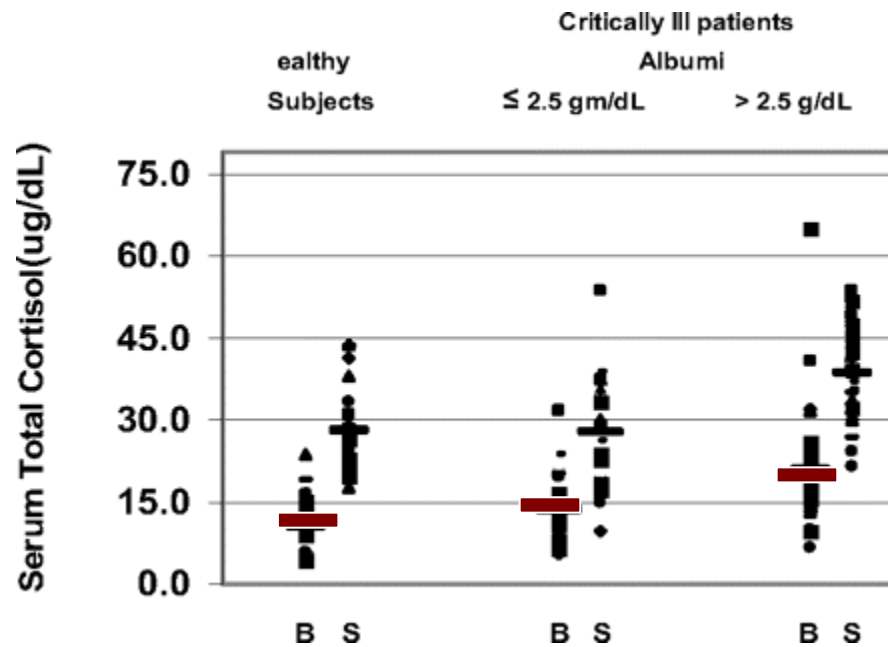
- Limitation: in patient with serum albumin

- < 2.5 mg/dl

Raghavan M. Semin Respir Crit CareMed 2006;27:274
Arafah BM. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:3275



Comparison between serum total cortisol



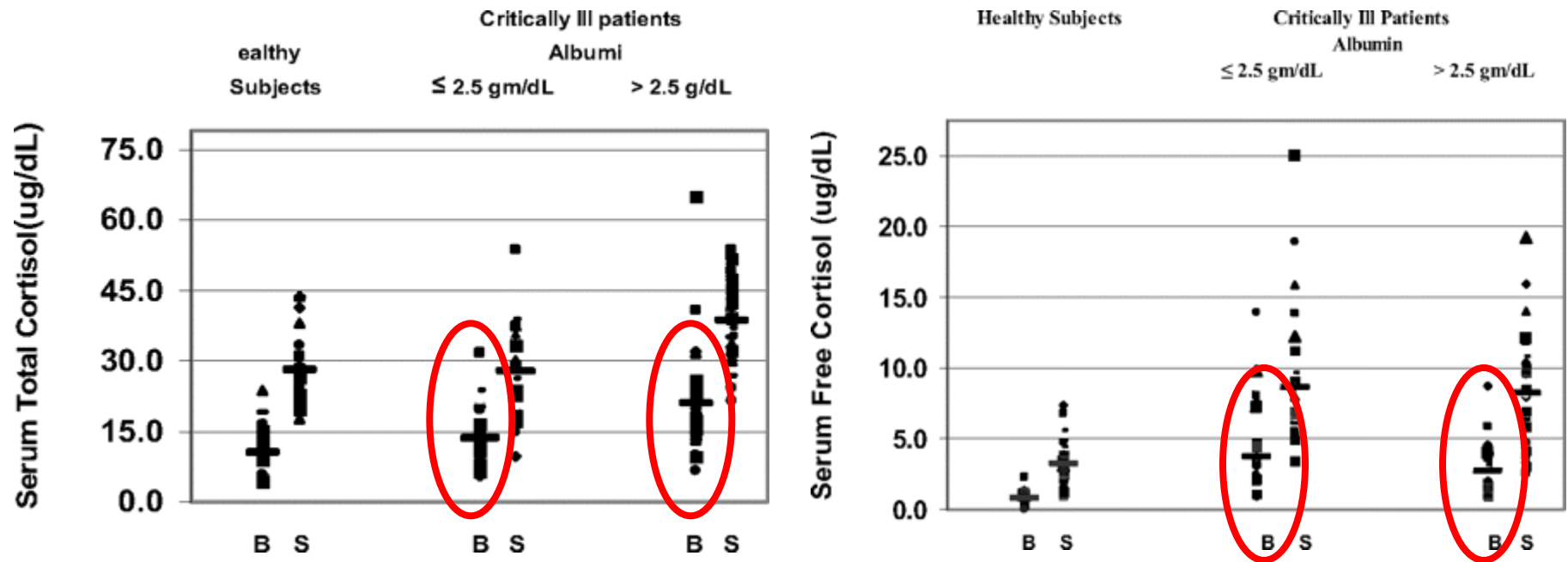


Tests used to define adrenal function in critically ill patients

- **Serum Free Cortisol**
 - The best,
 - Esp. in hypoalbuminemic patient (alb <2.5 mg/dl)
 - Limitation: performed at specialty laboratories
- **Saliva Cortisol**
 - Correlated well with serum free cortisol
 - Easy to measure in most laboratories
 - Limitation: ability to obtain saliva from some patients, particularly those who are intubated



Comparison between serum total cortisol and free cortisol



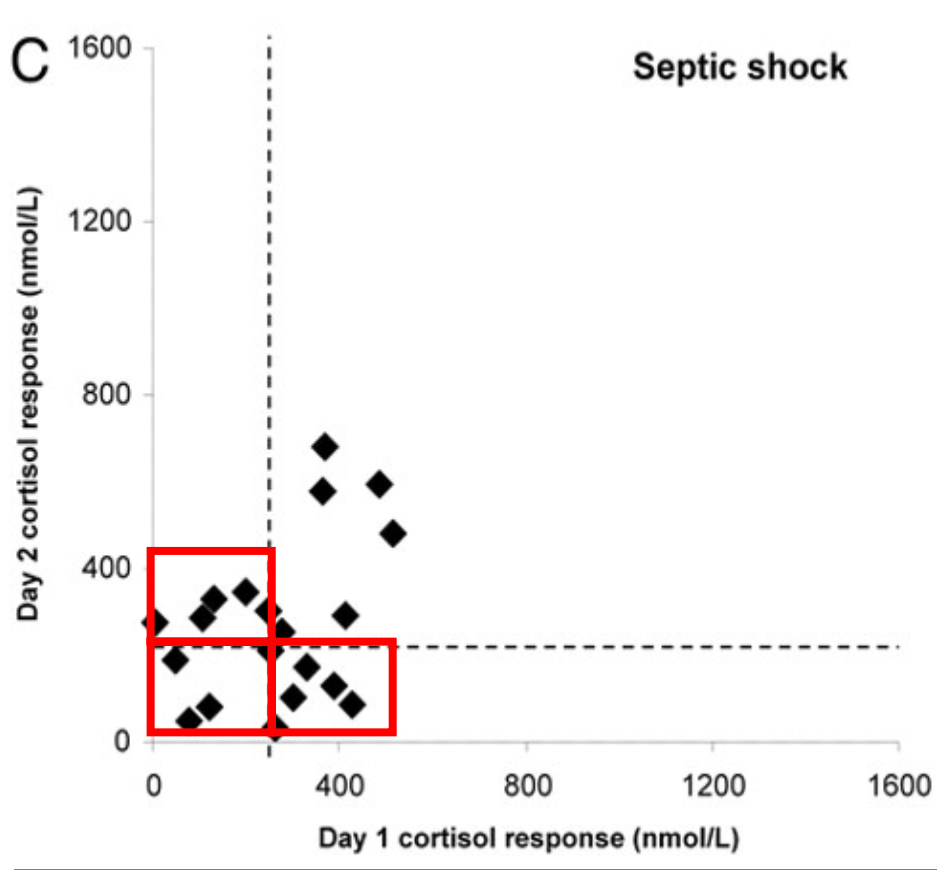


Tests used to define adrenal function in critically ill patients

- 250 mg ACTH stimulation test
 - Postcorticotropin cortisol concentrations should be
 - Peak cortisol response
 - Increment of cortisol response more than 9 mg/dl



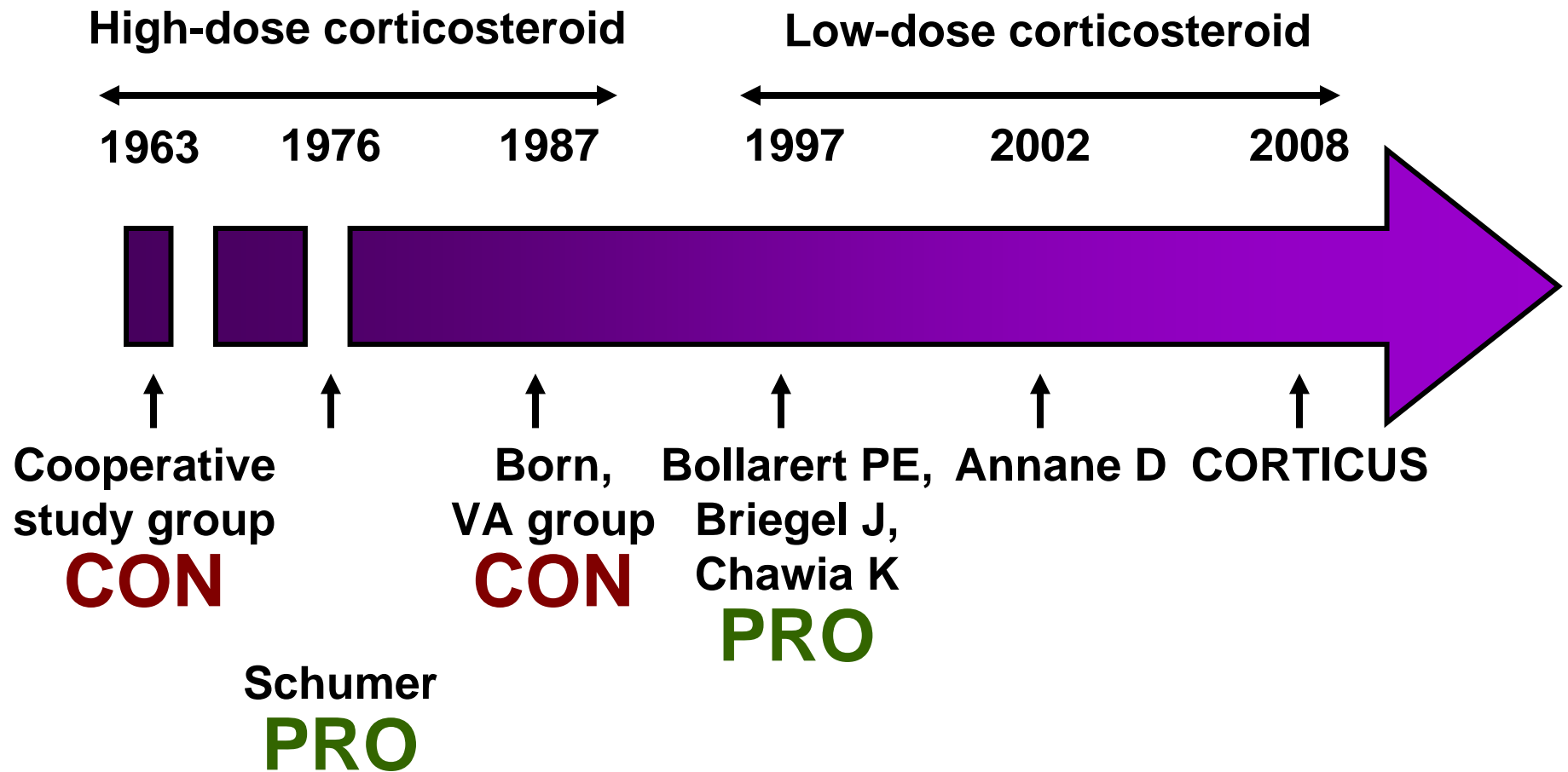
ACTH stimulation test are **poorly reproducible** in septic shock



- Two consecutive ACTH stimulation test within 24 h
- In 20 septic shock patients
 - 3 had AI in both days
 - 5 had AI in the 1st day
 - 6 had AI in the 2nd day



History of Clinical trial of corticosteroid in humans with sepsis





Corticosteroid treatment in Sepsis:

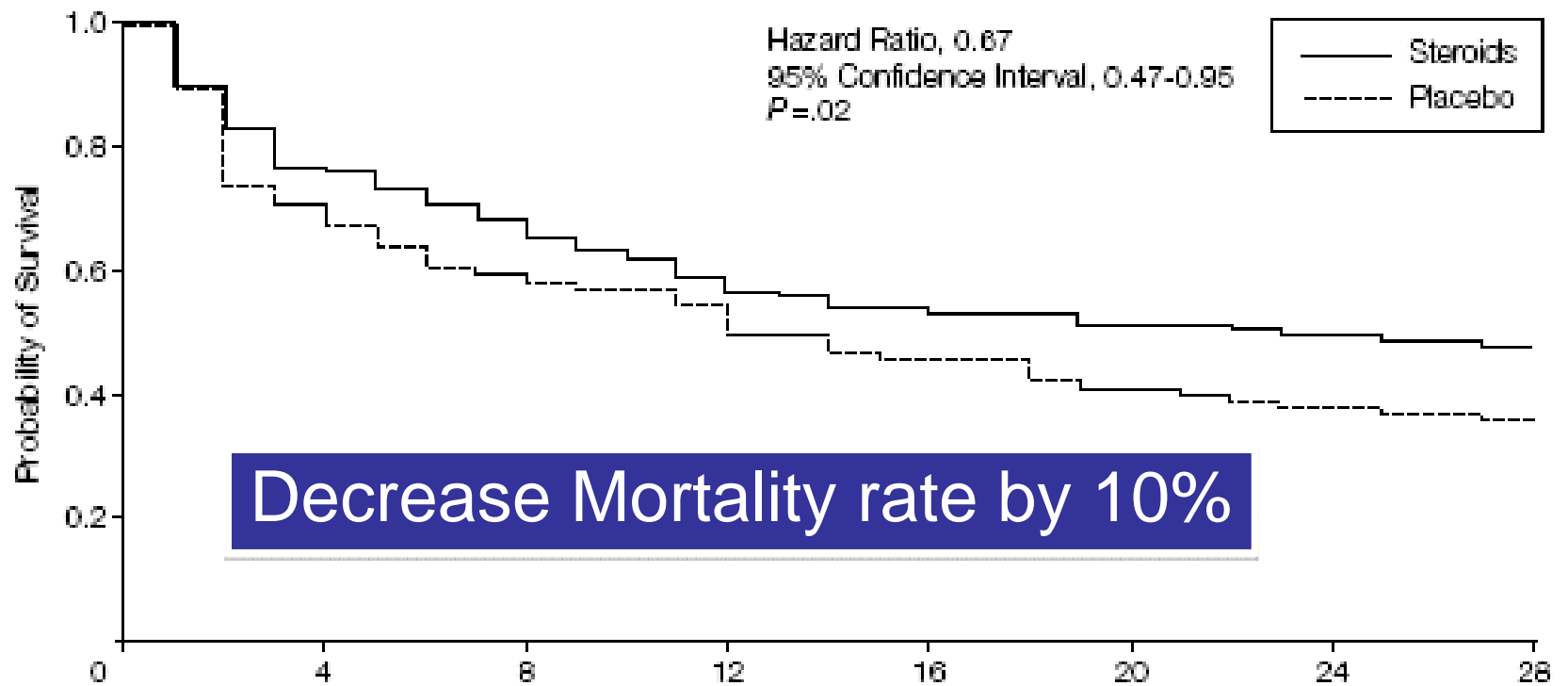
BENEFIT

- Annane D, et al (2002)
 - Design: Multicenter, RCT, Double-blinded
 - Subject:
 - 300 Septic Shock patients, with blood pressure unresponsive to vasopressor therapy
 - Within 8 hours of the onset of shock
 - Treatment: Hydrocortisone 50 mg q 6h for 7 days



Corticosteroid treatment in Sepsis: **BENEFIT**

Glucocorticoid treatment in Relative adrenal insufficiency





Corticosteroid treatment in Sepsis:

NO BENEFIT

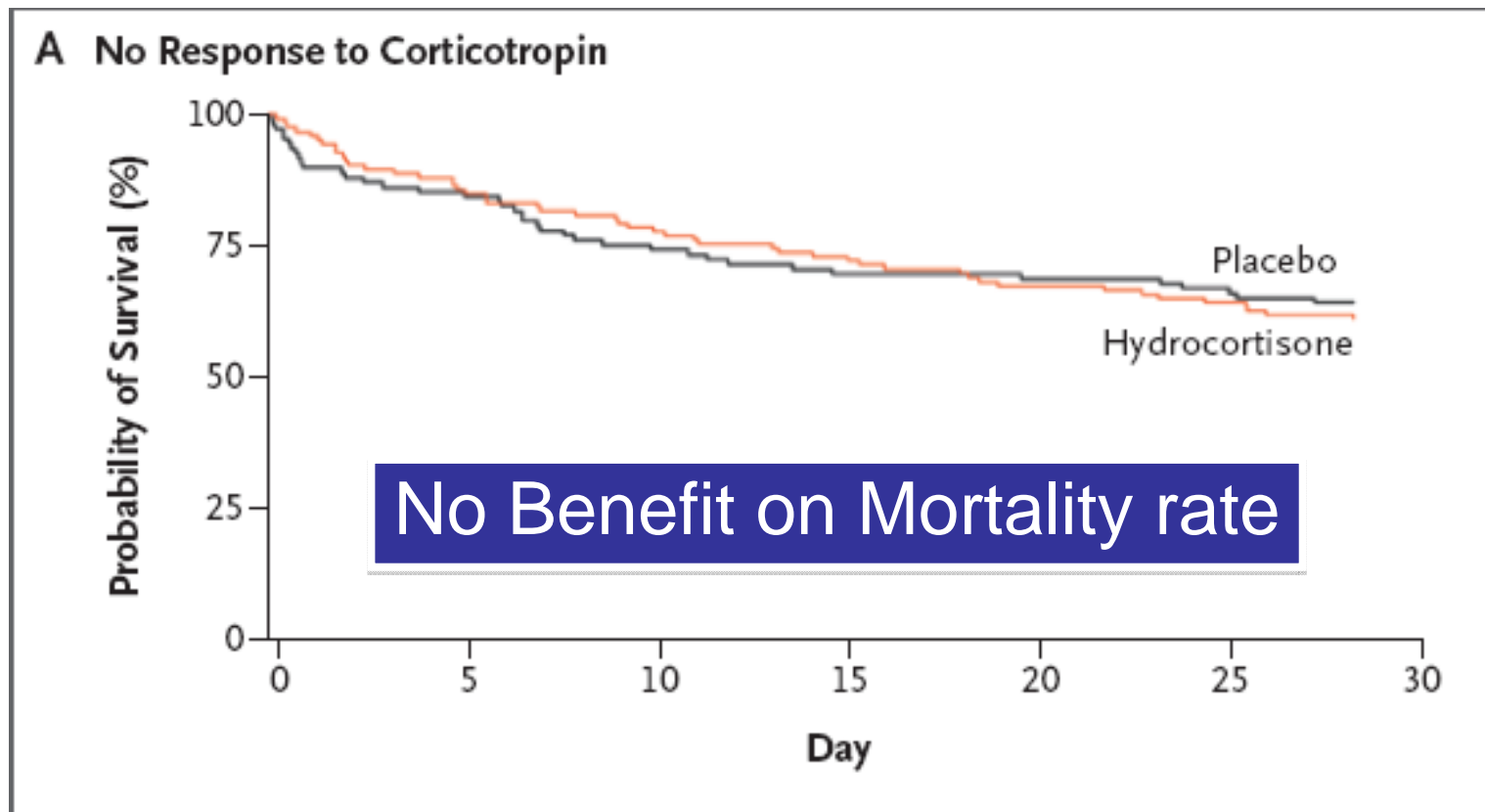
- CORTICUS (2008)
 - Design: Multicenter, RCT, Double-blinded
 - Subject:
 - 499 Septic Shock patients, **regardless**,
how blood pressure response to
vasopressor
 - **Within 72 hours** of the onset of shock
 - Treatment: Hydrocortisone 50 mg q 6h for D 0-5, then 50 mg q 12 h for D6-8



Corticosteroid treatment in Sepsis:

NO BENEFIT

Survival at 28 days





Corticosteroid treatment in Sepsis: MAYBE HARMFUL

Table 4. Adverse Events (Per-Protocol Population).*

Event	Hydrocortisone (N = 234)	Placebo (N = 232)	Relative Risk (95% CI)
	<i>no. of patients (%)</i>		
Superinfection	78 (33)	61 (26)	1.27 (0.96–1.68)
Catheter-related	3 (1)	3 (1)	0.99 (0.20–4.86)
Lung	34 (15)	30 (13)	1.12 (0.71–1.77)
Gastrointestinal	22 (9)	19 (8)	1.15 (0.64–2.06)
Urinary tract	11 (5)	10 (4)	1.09 (0.47–2.52)
Wound	9 (4)	7 (3)	1.27 (0.48–3.37)
Other	16 (7)	8 (3)	1.98 (0.87–4.54)
New sepsis	6 (3)	2 (1)	2.97 (0.61–14.59)
New septic shock	14 (6)	5 (2)	2.78 (1.02–7.58)
Hyperglycemia (glucose \geq 150 mg/dl on any day from day 1 to day 7) [†]	186 (85)	161 (72)	1.18 (1.07–1.31)
Hypernatremia (sodium \geq 150 mmol/liter on any day from day 1 to day 7) [‡]	67 (29)	42 (18)	1.58 (1.13–2.22)



Corticosteroid treatment in Sepsis

- The discrepancy findings between Annane's and CORTICUS may be related to
 - Accuracy of the diagnosis of adrenal insufficiency
- Thus, hydrocortisone cannot be recommended as general adjuvant therapy for septic shock
- Further studies are needed



International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008

- Vasopressor dependent septic shock patients
- Given in a physiologically meaningful fashion
- Dose should not exceed 300 mg/d given as a continuous iv infusion or as iv boluses every 4–6 h
- Long course: 7 days
- Not a permanent therapy
- Should be tapered quickly as clinically indicated



Critical illness patient

Unexplained shock
Not responded to fluid and vasopressor

Known adrenal
insufficiency

Septic shock?

Measured serum total cortisol

Hydrocortisone 100 mg
Then 200 mg in 24 h

NO

YES

Normal
adrenal
function

> 18
ug/dl

< 18
ug/dl

< 18
ug/dl

18-35
ug/dl

> 35
ug/dl

CIRCI

Normal
adrenal
function

Hydrocortisone
*Investigation for cause
of adrenal insufficiency*

Adrenal crisis

Hydrocortisone
*according to
septic
shock guideline*

Investigation
for
*other causes
of shock*



7. What is the proper management

หญิงอายุ 60 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็น Shehan's syndrome มาด้วยซึมลงมา 2 วัน ตรวจร่างกายพบ BP 60/55, P 60 จงให้การดูแลรักษาที่เหมาะสมที่ห้องฉุกเฉิน

- A. Blood for cortisol level
- B. Blood for cortisol level and hydrocortisone 100 mg IV stat
- C. Hydrocortisone 100 mg IV stat then 200 mg/D
- D. Dexamethasone 5 mg IV stat then 5 mg q 12 h



8. What is the proper management

หญิงอายุ 60 ปี no known underlying disease มาด้วยซึม
ลงมา 2 วัน ไม่มีไข้ ไม่มีถ่ายเหลว ตรวจร่างกายพบ BP
60/55, P 60 ที่ ER EKG: ปกติ แพทย์ให้ NSS 2 L free
flow BP ยังคง 60/50 urine คาสาย จึงให้ Norepinephrine
IV drip ต่อ จงให้การดูแลรักษาที่เหมาะสมที่ห้องฉุกเฉิน

- A. Blood for cortisol level and adjust dose norE
- B. Blood for cortisol level and hydrocortisone 100 mg IV stat
- C. Hydrocortisone 100 mg IV stat then 200 mg/D
- D. Dexamethasone 5 mg IV stat then 5 mg q 12 h



9. What is the proper management

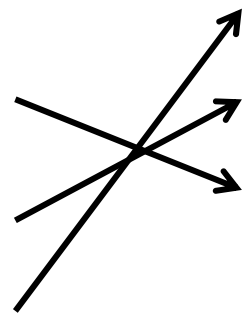
หญิงอายุ 60 ปี no known underlying disease มีไข้สูง
หนาวสั่น ปัสสาวะขุ่นมา 1 สัปดาห์ ซ้ำยากินเองไม่ดีขึ้น มา
ด้วยซึมลงมา 2 วัน ไม่มีถ่ายเหลว ตรวจร่างกายพบ T 39,
BP 60/55, P 60 ที่ ER EKG: ปกติ แพทย์ให้ NSS 2 L free
flow BP ยังคง 60/50 urine คาสาย จึงให้ Norepinephrine
IV drip ต่อ แพทย์เจาะ cortisol และให้ hydrocortison
100 mg IV stat

ผล cortisol

1. 10 ug/dl

2. 28 ug/dl

3. 60 ug/dl



What is the proper management

A. Off hydrocortisone

B. Contⁿ hydro for 7 days

C. Contⁿ hydro until stable then
tail off and investigation for AI



Thank You
