

# LES URGENCES EN ENDOCRINOLOGIE

par **Véronique KERLAN** (Brest)

- *Les urgences en endocrinologie, en dehors de la diabétologie, sont rares. Elles peuvent être gravissimes, mettant en jeu le pronostic vital et posent des problèmes diagnostiques, surtout chez les patients dont la pathologie endocrinienne n'était pas connue ou si elle est de survenue aiguë.*
- *L'apoplexie hypophysaire, dont le diagnostic est parfois uniquement évoqué par l'aspect de l'hypophyse sur l'imagerie dans un contexte neuro-ophtalmique nécessite une prise en charge endocrinologique urgente et une discussion vis-à-vis du traitement chirurgical. La crise aiguë thyrotoxique pose des problèmes thérapeutiques ; l'insuffisance surrénalienne aiguë, plus fréquente, implique une politique préventive d'éducation des patients et des professionnels de santé. L'hypercalcémie aiguë, le plus souvent liée à des cancers ou une hyperparathyroïdie nécessite une prise en charge thérapeutique adaptée.*
- *Le rôle de l'endocrinologue est essentiel dans le diagnostic, la décision thérapeutique, la surveillance et la prévention de ces urgences.*

**Mots-clés :** apoplexie hypophysaire - crise aiguë thyrotoxique - insuffisance surrénalienne aiguë - crise aiguë hypercalcémique - urgences endocrinologiques.

Les urgences en endocrinologie, en dehors de la diabétologie, sont rares. Elles peuvent être gravissimes, mettant en jeu le pronostic vital et posent des problèmes diagnostiques, surtout chez les patients dont la pathologie endocrinienne n'était pas connue ou si elle est de survenue aiguë.

Seront abordées l'apoplexie hypophysaire, la crise aiguë thyrotoxique, l'insuffisance surrénalienne aiguë et la crise aiguë hypercalcémique.

## 1 - APOPLEXIE HYPOPHYSAIRE

Complication non exceptionnelle (2 à 12 %) des adénomes hypophysaires, l'apoplexie hypophysaire est souvent révélatrice, surtout dans les adénomes non fonctionnels.

Elle est due à la nécrose ischémique ou hémorragique de la glande hypophysaire et entraîne souvent un tableau clinique sévère associant signes neurologiques, ophtalmologiques et endocriniens aigus, justifiant une prise en charge pluridisciplinaire urgente.

La prévalence est estimée à 6,2 cas sur 100 000 (1) et son incidence à 0,17 pour 100 000 par an (2). Elle est plus fréquente chez l'homme que chez la femme, avec un pic entre 50 et 60 ans.

La découverte sur l'IRM d'une hémorragie intratumorale subclinique ne sera pas évoquée dans ce texte car elle ne rentre pas dans le cadre de l'urgence.

### **Tableau clinique**

Le diagnostic est souvent retardé car l'apoplexie survient dans 80% des cas chez des patients sans antécédent hypophysaire connu et le tableau clinique peut évoquer d'autres situations neurologiques aiguës.

Le diagnostic doit être évoqué devant un patient présentant des céphalées aiguës sévères rétro-orbitaires ou frontales, de début brutal, persistantes malgré les antalgiques, avec des signes neuro-ophtalmiques. Les céphalées peuvent être accompagnées de nausées et de vomissements. Les signes ophtalmologiques sont de deux types. La moitié des patients se plaint d'une diplopie; le plus souvent, il existe une atteinte de la 3<sup>ème</sup> paire crânienne, avec ptosis, mydriase et diminution de l'adduction du globe oculaire ; parfois, l'atteinte concerne le VI, plus rarement le IV ; ces signes sont en rapport avec l'atteinte du sinus caverneux. Il y a aussi souvent une diminution de l'acuité visuelle et du champ visuel, le plus souvent une hémianopsie bitemporale, due à la compression du chiasma optique. Au maximum, l'atteinte peut conduire à la cécité. Parfois, une raideur méningée, une photophobie, de la fièvre, des troubles de la conscience allant de la simple torpeur jusqu'au coma peuvent orienter le diagnostic vers une hémorragie sous-arachnoïdienne par rupture d'anévrisme ou de malformation artério-veineuse ou bien vers une méningite ou une thrombose du sinus caverneux ou un accident vasculaire du tronc cérébral.

L'histoire récente retrouve parfois un facteur déclenchant : chirurgie, en particulier pontage coronarien, traumatisme crânien, traitement anticoagulant, y compris avec les nouveaux anticoagulants oraux, et il a été décrit des cas après explorations dynamiques pour stimulation hypophysaire ou traitement par agoniste de la GnRH.

L'évaluation ophtalmologique est essentielle et sera répétée.

### **Diagnostic**

Il est fait grâce à l'imagerie. De première intention, si l'adénome n'était pas connu, dans l'hypothèse des diagnostics différentiels, l'imagerie est souvent un scanner cérébral qui élimine une hémorragie méningée devant l'absence de saignement dans les espaces sous arachnoïdiens mais retrouve une masse de la région sellaire hyperdense ; une prise de contraste en anneau ou un niveau liquide de densité élevée est parfois visible.

L'IRM, dans les premières heures d'une apoplexie hémorragique, forme la plus fréquente, est d'interprétation difficile car en T1 l'hypersignal classiquement évocateur d'une hémorragie est absent mais certains signes sont évocateurs : masse à développement intra- et supra-sellaire d'aspect discrètement feuilleté ou brossé ou piqueté en T1, épaissement de la muqueuse sphénoïdale qui va s'accroître dans les heures et les jours suivants (3). Après 24 à 48h, du fait de la transformation de la déoxyhémoglobine en méthémoglobine, apparaît en périphérie un hypersignal en T1 qui progresse de manière centripète avec développement d'un hyposignal T2 hétérogène. Après injection de gadolinium, il existe un rehaussement minime en périphérie de la lésion mais une prise de contraste marquée de la dure mère péri-sellaire (4). L'IRM détermine aussi l'infiltration du sinus caverneux et la compression du chiasma optique.

Au niveau endocrinien, la plupart des patients (80%) ont un déficit hypophysaire au moment du diagnostic. Le déficit corticotrope, présent dans 70% des cas (5), peut mettre en jeu le pronostic vital, et peut être responsable d'une hypotension et ou d'hypona-

trémie, bien sûr sans hyperkaliémie, car il s'agit d'un déficit en cortisol sans atteinte de la fonction minéralocorticoïde.

L'hyponatrémie, présente dans d'autres atteintes neurologiques aiguës peut ne pas attirer l'attention. Un dosage de cortisol est à prélever en urgence et le résultat confirmera à posteriori l'insuffisance. Le seuil de la cortisolémie permettant d'affirmer en contexte aigu un déficit est généralement admis à 15 mcg/dl (414 nmol/l) (6). Quoique qu'il en soit, l'administration d'hydrocortisone est indispensable dès le diagnostic évoqué, sans attendre le résultat du dosage.

Les déficits thyroïdote et gonadotrope sont souvent observés, dans des proportions variables selon les différentes études reprises par l'excellente revue de Briet et al. (3), mais leur expression clinique est plus tardive, liée à la nécrose hypophysaire, sauf s'ils préexistaient à l'apoplexie et alors en rapport avec l'effet de masse de l'adénome sur l'hypophyse. De même il peut exister des signes d'hypersécrétion s'il s'agit d'un adénome sécrétant.

Le diabète insipide est très rare et ne se révèle parfois qu'au moment de la substitution en hydrocortisone. L'apoplexie hypophysaire peut s'accompagner d'une prolactinémie basse (7).

### **Prise en charge**

L'UK Pituitary Apoplexy Guideline Development Group a proposé un score d'apoplexie hypophysaire, basé sur le niveau de conscience, les signes ophtalmologiques comprenant l'acuité visuelle, les troubles du champ visuel et les atteintes oculomotrices (8,9).

En dehors des mesures visant à maintenir la stabilité hémodynamique un traitement par hydrocortisone doit être très rapidement mis en place: 100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone IV suivi par 2 à 4 mg/heure ou 50 mg toutes les 6 heures.

Le patient doit être adressé à une unité médico chirurgicale avec neurochirurgien, endocrinologue, neuroradiologue.

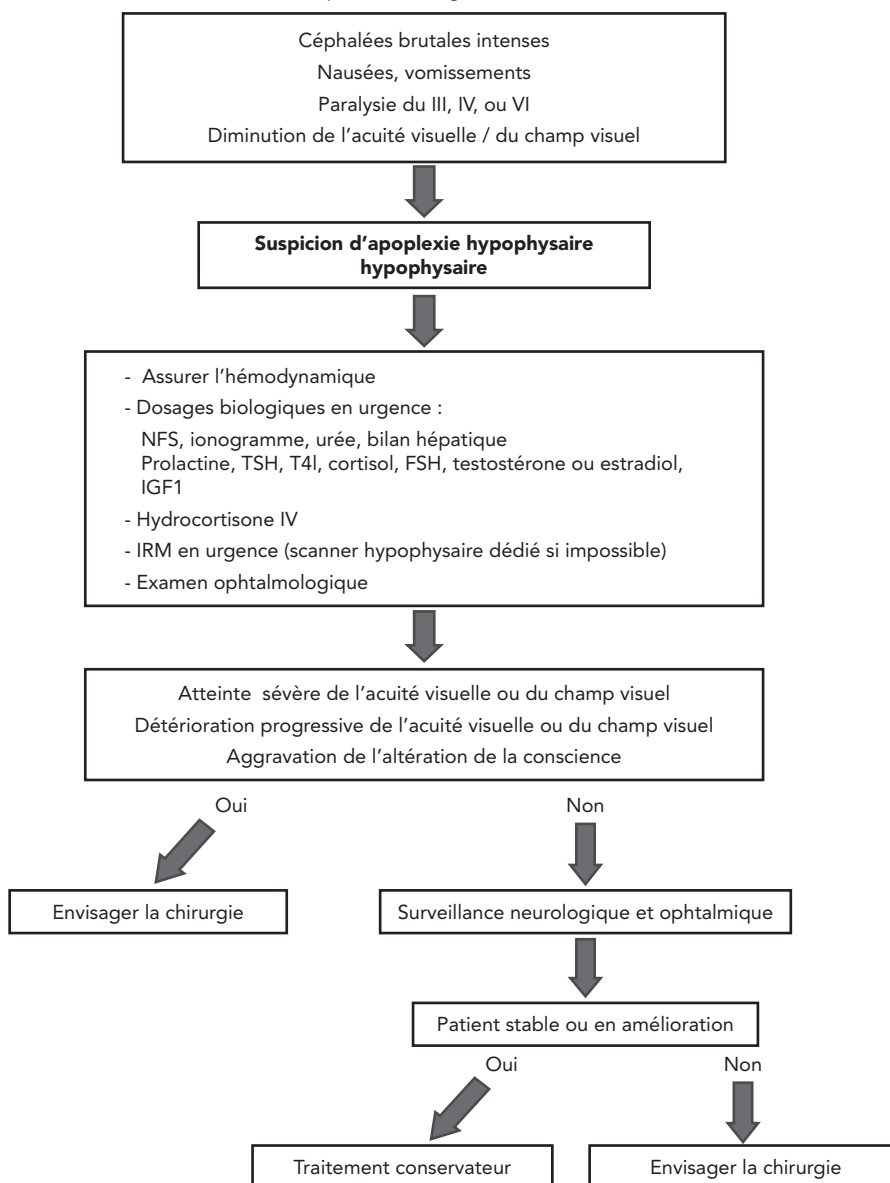
Le traitement est controversé. L'apoplexie hypophysaire a été longtemps considérée comme une urgence chirurgicale, mais l'intervention est non dénuée de risque. Certains auteurs ont décrit une récupération spontanée, avec parfois, en cas d'adénome sécrétant, la guérison de l'hypersécrétion hormonale sous des doses élevées de glucocorticoïdes. Plusieurs études rétrospectives ont comparé le traitement chirurgical et le traitement conservateur mais ces études sont biaisées car rétrospectives et le score visuel était moins bon dans le groupe chirurgical (10). Actuellement certains préconisent une attitude orientée en fonction des signes cliniques (11,12). Une proposition d'arbre décisionnel a été élaborée par l'UK Pituitary Apoplexy Guideline Development Group en 2016 (13) (**Figure 1**).

La décompression est recommandée s'il existe des signes neuro-ophtalmologiques significatifs ou des troubles de la conscience. Le délai de l'intervention est discuté : il semble que les résultats soient les mêmes si la chirurgie est faite dans les 3 jours ou au cours de la première semaine après le début de l'apoplexie (14). Par contre après une semaine, le pronostic fonctionnel est moins bon (15). L'objectif du traitement est d'améliorer les symptômes, de décompresser les structures locales et surtout les voies optiques. La chirurgie n'est pas dénuée de risque dans ce contexte et il faut éventuellement se méfier d'une

association avec une hémorragie subarachnoïdienne et certains recommandent la réalisation systématique préopératoire d'un angio-scanner pour exclure de principe un anévrisme intracrânien.

**Au total**, le diagnostic d'apoplexie hypophysaire peut être difficile ; il faut savoir y penser et traiter immédiatement par glucocorticoïdes à forte dose. Le scanner au début puis l'IRM

Figure 1. - **Arbre décisionnel devant une suspicion d'apoplexie hypophysaire**  
[d'après Baldeweg et al. (13)]



très vite confirmeront le diagnostic. L'évolution est variable et les signes neuro-ophtalmiques et les troubles éventuels de conscience guideront le traitement vers une option chirurgicale dans les premiers jours s'ils sont importants, sinon à discuter rapidement en fonction de l'évolution. Ultérieurement ces patients seront à réévaluer sur le plan morphologique et hormonal.

## 2 - LA CRISE AIGÜE THYROTOXIQUE

Urgence endocrinologique très rare, très grave, caractérisée par une défaillance organique multi-viscérale, le pronostic de la crise aiguë thyrotoxique dépend de la rapidité du diagnostic et du traitement intensif. L'incidence a été retrouvée à 0,2 pour 100 000 patients années dans l'étude nationale japonaise récemment publiée (16). De nouvelles recommandations spécifiques de l'Association Japonaise de la Thyroïde et la Société Japonaise d'Endocrinologie viennent d'être établies, en 2016 (17).

### Diagnostic

La plupart des cas surviennent sur une maladie de Basedow non traitée ou non contrôlée, mais elle a aussi été décrite dans les autres étiologies d'hyperthyroïdie. (18). Elle peut être déclenchée par une thyroïdectomie, une chirurgie non thyroïdienne, un traumatisme, une infection, un traitement par l'iode, ou l'ingestion d'hormones thyroïdiennes en excès, mais aussi par l'arrêt brutal d'un traitement par antithyroïdien de synthèse (19). La préparation des patients à la thyroïdectomie a diminué de façon notable la prévalence des crises aiguës thyrotoxiques liées à la chirurgie thyroïdienne. Dans l'étude japonaise, 20% des cas étaient liés à une maladie de Basedow non diagnostiquée. Certains médicaments ont été impliqués, comme le sorafenib (20) ou l'ipilimumab (21).

Le diagnostic n'est pas facile. Les patients ont des manifestations exacerbées d'hyperthyroïdie. Une des difficultés est d'attribuer les signes soit à la thyrotoxicose, soit au facteur déclenchant. Il n'y a pas de marqueur biologique. En 1993, le score BWPS (*Burch-Wartofsky Point Scale*) a été proposé, basé sur des signes cardiovasculaires (rythme cardiaque, signes

Figure 2. - Critères diagnostiques de la crise aiguë thyrotoxique [adapté d'après Burch et Wartofsky (22)]

Température	
37.2 - 37.7	5
37.8 - 38.2	10
38.3 - 38.8	15
38.9 - 39.4	20
39.4 - 39.9	25
> 40	30

Facteur favorisant	
non	0
oui	10

Signes gastro intestinaux	
Modérés (diarrhée, nausées, vomissements)	10
Sévères (ictère inexpliqué)	20

Signes cardiovasculaires	
Tachycardie	
99-109	5
110-119	10
120-129	15
130-139	20
>140	25
Fibrillation atriale	10
Insuffisance cardiaque	
Légère	5
Modérée	10
Sévère	15

Atteinte du SNC	
Légère (agitation)	10
Modérée (Délire, psychose, léthargie sévère)	20
Sévère (Convulsions, coma)	30

Score $\geq$ 45 : diagnostic très probable
Score 25 à 44 : diagnostic possible
Score <25 : diagnostic éliminé

d'insuffisance cardiaque congestive), des signes digestifs, une atteinte du système nerveux central, des troubles de la thermorégulation (22) (**Figure 2**). Un score supérieur à 45 est très en faveur du diagnostic de crise aiguë thyrotoxique, un score en dessous de 25 permet de l'éliminer. En 2012, l'Association Japonaise de la Thyroïde a proposé de nouveaux critères (16) peu différents.

Les manifestations neurologiques sont liées à l'hyperactivité du système nerveux adrénergique, à l'effet direct des hormones thyroïdiennes sur l'activité cérébrale, et parfois aussi au processus autoimmunitaire et à la sérotonine. Leur présence est un critère de gravité (23). Les signes digestifs à type de nausées, vomissements, douleurs abdominales sont rapportés à la faiblesse musculaire de l'œsophage, de l'estomac et du diaphragme.

L'hypothèse est confirmée par des taux élevés de T4 mais la T3 peut être normale du fait de la situation aiguë avec diminution de la conversion de T4 en T3, et le degré d'hyperthyroïdie biologique n'est pas un critère diagnostique. Il est possible d'observer une hyperglycémie modérée, une hypercalcémie modérée, des anomalies biologiques hépatiques.

La mortalité est de 10 à 30 % ; dans l'étude regroupant l'ensemble des cas japonais (18), elle est de 10,8 %. La moitié des décès est liée à l'insuffisance cardiaque ou la défaillance multiviscérale. La prise en charge doit se faire dans une Unité de Soins Intensifs.

### **Traitement**

La prescription d'antithyroïdiens de synthèse est recommandée sauf en cas de thyroïdite destructrice, subaiguë ou induite par des médicaments, car ils sont inefficaces et exposent à des effets secondaires. Le choix de l'antithyroïdien est discuté. *L'American Thyroid Association (ATA)* préconise l'utilisation préférentielle du propylthiouracile (PTU) (24). En théorie, l'action du PTU à forte dose (> 450 mg/j) sur l'inhibition de la deiodinase de type 1 et donc la diminution du niveau de T3, est en faveur de l'utilisation préférentielle du PTU (25), mais au moins une étude japonaise n'a retrouvé aucune différence sur le devenir en fonction de la molécule (18). En fait dans les situations sévères, il y a une diminution spontanée de la conversion de T4 en T3, limitant l'avantage du PTU.

L'étude prospective randomisée (26) menée par 303 patients traités pour une maladie de Basedow sans thyrotoxicose décompensée est en faveur d'une efficacité plus rapide du méthimazole (MMI) (30 mg) que du PTU (300 mg/j, et l'incidence moindre des effets secondaires a conduit l'Association Japonaise de la Thyroïde à recommander en première intention le PTU dans la crise aiguë thyrotoxique (17).

La posologie recommandée minimale est de 60 mg/jour de MMI et de 600 mg/jour de PTU, posologie qui peut être augmentée jusqu'à 100 et 1200 mg respectivement. Le traitement peut être administré par sonde nasogastrique. En cas de nécessité, il peut être administré par voie intraveineuse pour ceux qui en disposent, sinon par voie rectale (27).

En cas d'effets secondaires nécessitant l'arrêt des antithyroïdiens, l'utilisation de la cholestyramine est préconisée. En fixant les iodothyronines, elle supprime le recyclage entéro-hépatique des hormones thyroïdiennes, lequel est augmenté en cas d'hyperthyroïdie. La dose recommandée est de 4 g toutes les 6 à 8 h (28). Ce traitement est également préconisé dans les hyperthyroïdies secondaires à l'ingestion de doses massives d'hormones thyroïdiennes (thyrotoxicose factice).

Le traitement est surveillé par les dosages des hormones thyroïdiennes T4 et T3, et pas par celui la TSH bien sûr.

Le traitement par l'iode anorganique, en association avec les antithyroïdiens de synthèse est largement utilisé. L'efficacité repose sur l'inhibition de la synthèse des hormones thyroïdiennes par inhibition de l'organification de l'iode, effet Wolff Chaikoff, d'où une inhibition de la libération d'hormones thyroïdiennes. Son effet peut être rapide, plus que celui des antithyroïdiens et des corticoïdes, mais peut disparaître au bout d'une à deux semaines chez certains patients. L'ATA recommande son administration au moins 1 heure après une dose d'antithyroïdien de synthèse pour prévenir l'organification de l'iode (24). Les études qui ont porté sur des patients ayant une maladie de Basedow compensée ont retrouvé une efficacité plus rapide que celle des antithyroïdiens de synthèse sans effet rebond. Les recommandations de 2016 préconisent l'administration de doses très importantes (200 mg/j, par exemple Lugol 10 gouttes toutes les 8 heures, à raison de 6 mg par goutte), tenant compte du fait que l'absorption de l'iode est modifiée dans les conditions d'hyperthyroïdie. L'administration peut être orale, sublinguale, rectale ou par sonde gastrique.

Le lithium, dont le mécanisme permettant l'inhibition de la libération des hormones thyroïdiennes n'est pas connu, peut aussi être utilisé chez les patients allergiques à l'iode et ou aux antithyroïdiens, sous réserve de la surveillance de la lithémie.

Le traitement par les corticoïdes est recommandé quelle que soit l'étiologie, 300 mg/jour d'hydrocortisone ou 8 mg/ jour de dexaméthasone. L'objectif est double : prévenir une insuffisance surrénale fonctionnelle en rapport avec l'état d'hypermétabolisme et l'inhibition de la synthèse des hormones thyroïdiennes et de la conversion périphérique de T4 en T3 (29). Les effets secondaires seront surveillés et l'arrêt du traitement nécessite la vérification du dosage du cortisol plasmatique.

La plasmaphérèse a été utilisée mais aucune étude prospective n'a été menée. Quelques cas ont été publiés, en faveur de résultats intéressants (30). C'est une piste thérapeutique à envisager si aucune amélioration clinique n'est notée malgré un traitement initial adapté et en fonction des signes de gravité.

### ***Autres traitements symptomatiques***

La fièvre élevée ne peut que majorer les manifestations cardiovasculaires et neurologiques. Le traitement de la fièvre repose sur l'association de moyens mécaniques (packs de froid) et de paracétamol. Selon les recommandations de l'ATA (24), les autres antipyrétiques interfèrent avec la fixation des protéines, au moins in vitro (31). Il s'agit plus d'une précaution qu'un fait établi. Il est bien sûr indispensable de rechercher une infection associée.

Le traitement des manifestations neurologiques centrales est compliqué par les modifications pharmacocinétiques des médicaments liées à la thyrotoxicose, à laquelle se surajoutent parfois l'insuffisance rénale et les perturbations hépatiques. L'administration de sérum glucosé en cas d'hypoglycémie, précédée par de la vitamine B1 est systématique (17).

Le traitement de la tachycardie et de la fibrillation atriale repose en premier lieu sur les bêtabloquants sélectifs, type bisoprolol oral ou esmolol, d'action rapide et courte, en intra-

veineux si la voie orale n'est pas adaptée (32). Le propranolol, 60 à 80 mg toutes les 4 à 6 heures, n'est pas contreindiqué mais n'est pas recommandé en première intention par les japonais. En cas d'asthme ou de BPCO, des précautions s'imposent vis-à-vis des bêtabloquants.

En cas de fibrillation atriale, les digitaliques peuvent être utilisés en l'absence d'insuffisance rénale sévère. L'utilisation des anticoagulants est basée sur le score CHADS, et préconisé dès qu'il est supérieur ou égal à 2 ; la cardioversion est parfois rendue nécessaire, en urgence. Oxygénothérapie et furosémide sont prescrits en cas d'insuffisance cardiaque congestive.

Pour les signes digestifs, qui sont liés à l'atteinte musculaire, les inhibiteurs de la pompe à protons sont recommandés du fait de la situation aiguë, mais il ne faut pas prescrire d'antiémétiques ni d'antidiarrhéiques.

L'atteinte hépatique est essentiellement liée à l'insuffisance cardiaque et peut être majorée par une maladie auto-immune sur-rajoutée (hépatite auto-immune, cirrhose biliaire primitive, cholangite sclérosante primaire). L'aphérèse peut être indiquée dans des insuffisances hépatiques aiguës.

**Au total**, tout patient avec une hyperthyroïdie présentant une fièvre supérieure à 38°, une tachycardie supérieure à 130 par minute, une fibrillation atriale, des troubles de la conscience ou des manifestations neurologiques (Glasgow inférieur à 14), une insuffisance cardiaque congestive ou des signes digestifs à type de nausées, vomissements ou un ictère doit faire évoquer le diagnostic de crise aiguë thyrotoxique.

Le facteur déclenchant le plus fréquent est la mauvaise observance du traitement et l'arrêt brutal des antithyroïdiens de synthèse, justifiant chez ce type de patients le traitement radical par chirurgie ou iode radioactif. Il est toujours recommandé de normaliser les hormones thyroïdiennes avant la chirurgie, en utilisant d'autres traitements si les antithyroïdiens ne sont pas supportés.

La description de cas liés à de nouveaux traitements anticancéreux justifie un avis endocrinologique rapide pour les patients développant une hyperthyroïdie sous ce type de thérapeutique, dont la prescription va probablement s'accroître.

### 3 - INSUFFISANCE SURRÉNALIENNE

L'insuffisance surrénalienne aiguë (ISA) est une urgence médicale pouvant mettre en jeu le pronostic vital et qui devrait être évitée dans de très nombreux cas par l'éducation des patients et des professionnels de santé. Le cas particulier de l'insuffisance corticotrope sera abordé à la fin de ce chapitre.

#### *Fréquence*

La prévalence de l'insuffisance surrénalienne primaire est estimée à 100 à 140 cas par million et l'incidence à 4 par million et par an (33,34) en augmentation, surtout chez les adolescents d'après une étude germanique (35).

L'insuffisance surrénalienne aiguë survient quand les glandes surrénales ne produisent pas la quantité suffisante de cortisol en réponse à l'augmentation des besoins. Le déficit



combiné en gluco- et minéralo-corticoïde provoque une fuite sodée, avec hyponatrémie, hyperkaliémie, augmentation de l'urée et hypoglycémie.

Dans une étude rétrospective sur 444 patients (36), la fréquence de l'ISA est de 6,6 crises pour 100 années patients. Les facteurs déclenchants sont les affections digestives (32,6 %) et les maladies infectieuses (24,3 %). D'autres auteurs sur une série multinationale de 1000 patients, retrouvent une décompensation annuelle chez 8 % d'entre eux (37). Une étude prospective sur 768 patients, a noté 3,3 crises pour 100 patients années (38). Dans une population de patients suivis pour une hyperplasie congénitale par bloc enzymatique en 21 hydroxylase, les auteurs relèvent 5,8 épisodes aigus pour 100 patients années, sans différence selon le sexe (39).

L'ensemble de ces données permet d'estimer qu'un patient sur 12 va présenter dans l'année une ISA, mettant potentiellement sa vie en danger. La surmortalité des insuffisants surrénaliens est liée aux décompensations aiguës (40). Le taux de mortalité par ISA est estimé à 0,5 / patients années. Le délai moyen entre les premiers symptômes et le diagnostic est de un jour.

Certains traitements peuvent aussi précipiter une ISA, justifiant une adaptation de la dose des glucocorticoïdes (41). L'initiation d'un traitement par la L-thyroxine peut induire une ISA en augmentant le métabolisme du cortisol (42). Les traitements inducteurs du CYP 3A4 (carbamazépine, mitotane) augmentent la clearance du cortisol, justifiant une augmentation de la posologie. Le remplacement par la dexaméthasone sans administration de fludrocortisone peut aussi engendrer une ISA car la dexaméthasone n'a aucun effet minéralocorticoïde, à la différence de l'hydrocortisone.

### **Diagnostic**

Chez un patient porteur d'une insuffisance surrénalienne connue, les symptômes sont très évocateurs, hypotension voire choc, signes digestifs à type d'anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, léthargie confusion, fièvre dans deux tiers des cas, nécessitant un traitement en grande urgence. Le diagnostic est plus difficile quand le diagnostic n'est pas connu ; alors, les signes biologiques associant hyponatrémie, hyperkaliémie, hypoglycémie, éventuellement hypercalcémie, acidose hyperchlorémique modérée, associés à une mélanodermie, due à l'hypersécrétion de POMC et donc de MSH, et dont le diagnostic est parfois compliqué selon l'origine, doivent faire évoquer immédiatement le diagnostic, chez un patient qui décrit depuis plusieurs mois une asthénie et une perte de poids. Chez la femme, il peut exister des signes d'hypoandrogénie. Mais il peut s'agir aussi d'une insuffisance surrénalienne aiguë d'emblée, par hémorragie ou infarctus surrénalien bilatéral d'emblée, chez un patient sous anticoagulant ou avec une coagulopathie ; le diagnostic étiologique est porté sur le scanner abdominal ; il n'y a alors pas de mélanodermie (43).

La fièvre peut être majorée par l'hypocortisolisme mais elle nécessite toujours de rechercher une infection. L'association fièvre et douleurs abdominales peut conduire au diagnostic erroné d'une urgence abdominale, et à une intervention chirurgicale qui serait catastrophique.

Le diagnostic biologique est facile ; le prélèvement en urgence pour une cortisolémie chez le patient dont le diagnostic n'était pas connu ne doit en aucun cas retarder le traitement.

### **Traitement**

Il a fait l'objet de recommandations de l'*Endocrine Society* en 2016 (44), de la Société Française d'Endocrinologie, en cours de publication, et doit être immédiat, sans attendre les résultats : injection d'hydrocortisone 100 mg (50 mg/m<sup>2</sup> chez l'enfant), hydratation, sérum glucosé et électrolytes, puis hydrocortisone 200 mg/24 h (en continu ou 50 mg/ toutes les 6 heures). Il n'y a pas de publication étudiant la relation dose-réponse et la posologie est donc empirique. La prednisolone peut être employée si l'hydrocortisone n'est pas disponible (44) Le facteur déclenchant doit être traité.

### **Prévention de la décompensation dans les situations aiguës**

Les études ont mis en évidence une augmentation de la sécrétion endogène de cortisol dans les situations aiguës: chirurgie, traumatisme, maladies aiguës, mais il existe des variations interindividuelles importantes. Il n'y pas d'étude contrôlées randomisées évaluant la dose de glucocorticoïde nécessaire chez un insuffisant surrénalien dans ces périodes.

La sécrétion de cortisol quotidienne sécrétée par un adulte en réponse à une chirurgie majeure est estimée à 75 à 100 mg par jour, jusqu'à 200 mg au maximum et 50 mg par jour pour une chirurgie mineure (45). L'objectif est de couvrir les besoins mais aussi d'anticiper d'éventuelles complications non prévues. Il n'y a pas d'étude permettant d'affirmer que les doses préconisées seraient excessives et que des doses moindres seraient efficaces.

Par ailleurs le métabolisme du cortisol est diminué en situation aiguë chez les patients non insuffisants surrénaliens. Dans une étude qui a porté sur 158 patients en soins intensifs, il a été mis en évidence une diminution de plus de 50 % de la clairance du cortisol et une diminution de l'inactivation du cortisol en cortisone (46.) Par contre ces paramètres n'ont pas été étudiés chez l'insuffisant surrénalien traité.

L'ISA doit être prévenue chez les patients connus pour être atteints d'une insuffisance surrénalienne, par l'éducation du patient et l'administration de glucocorticoïdes ; en cas de fièvre, il est recommandé de multiplier par 2 ou par 3 la dose du patient, jusqu'à guérison, sur 2 ou 3 jours. En cas d'impossibilité de la voie orale, l'injection d'hydrocortisone 100 mg (IV, IM, SC) est indiquée. Puisque la posologie d'hydrocortisone dépasse 50 mg par 24 heures, il n'est pas utile de donner un minéralocorticoïde. Même si le délai pour obtenir le pic de cortisolémie est plus long avec la voie sous cutanée, c'est de toutes façons beaucoup plus rapide quand le patient réalise l'auto injection que d'attendre un professionnel de santé pour une administration IM ou IV (47). Dans certains pays, l'administration rectale de prednisolone est possible.

Ces recommandations justifient l'éducation thérapeutique des patients et de leur entourage sur les circonstances à risque et la conduite à tenir, ainsi que le port d'une carte d'insuffisant surrénalien et la vérification que le patient a bien compris et a bien à sa disposition le matériel nécessaire. Les recommandations américaines préconisent une consultation endocrinologique annuelle pour réévaluer le traitement et rechercher d'autres pathologies autoimmunes.

Et pourtant dans une étude internationale, où un tiers des urgences surviennent en dehors de la maison, seulement 12 % des patients se sont auto-injectés l'hydrocortisone. Le problème se pose aussi avec les services d'urgence, qui sont parfois insuffisamment formés.

### ***Insuffisance corticotrope aiguë***

Le risque de décompensation d'une insuffisance corticotrope est équivalent à celui de l'insuffisance surrénalienne périphérique, contrairement à des idées répandues (38). Les facteurs favorisant sont les mêmes que dans l'insuffisance surrénalienne périphérique et il faut savoir y penser chez un patient ayant eu une corticothérapie, quel que soit le mode d'administration. L'arrêt brutal d'une corticothérapie, pas forcément orale, peut induire une ISA.

La symptomatologie est proche mais habituellement moins intense. La baisse de la PA est souvent moins importante et il n'y a pas de déshydratation. L'hyponatrémie ne s'accompagne pas d'hyperkaliémie et le mécanisme est totalement différent. Il n'y a pas de perte de sel, puisque le secteur minéralocorticoïde surrénalien est conservé mais une hyponatrémie de dilution par sécrétion et action inappropriée de vasopressine (48).

Il y a souvent des déficits hypophysaires associés préexistants, sauf en cas d'apoplexie hypophysaire où le tableau est aigu, ou en cas d'insuffisance corticotrope post corticothérapie. Il y a plus souvent une hypoglycémie, en partie favorisée par un déficit associé en hormone de croissance, surtout chez l'enfant.

En cas d'insuffisance surrénalienne secondaire, des doses plus faibles d'hydrocortisone, de 25 à 75 mg ont été évoquées (49) pour encadrer une chirurgie.

**Au total**, l'insuffisance surrénalienne aiguë est fréquente, peut être grave, justifie une prévention par l'éducation des patients et des professionnels de santé.

## **4 - LA CRISE AIGUË HYPERCALCÉMIQUE**

L'hypercalcémie est une pathologie fréquente, mais la crise aiguë hypercalcémique l'est moins; dans 90% des cas, elle est en rapport avec une hyperparathyroïdie ou un cancer, préférentiellement une hyperparathyroïdie chez les patients en ambulatoire (50) et un cancer chez les patients hospitalisés.

### ***Tableau clinique***

L'hypercalcémie est le plus souvent asymptomatique en dehors de signes non spécifiques à type de constipation, fatigue, dépression. Une concentration plasmatique de calcium jusqu'à 120 à 140 mg/l (3 à 5 mmol/l) peut être assez bien tolérée cliniquement si elle est chronique mais si l'augmentation est brutale, les signes retrouvés habituellement au-delà de ce seuil apparaissent : polyurie, polydipsie, déshydratation, anorexie, nausées, faiblesse et troubles neurologiques et cardiaques.

Les troubles neuropsychiques à type de léthargie, confusion, stupeur et même coma sont d'autant plus importants que la calcémie est élevée et d'augmentation rapide (51). Les nausées accompagnées d'anorexie et de constipation, associées à la polyurie, diminuent les apports hydriques et aggravent la déshydratation. Le raccourcissement de l'intervalle QT est classique (52) et la prévalence des arythmies ventriculaires et supraventriculaires est augmentée uniquement en cas d'hypercalcémie sévère (53). La pancréatite aiguë paraît plus liée à la chronicité de l'hypercalcémie dans l'hyperparathyroïdie qu'à l'importance de l'hypercalcémie, même si l'existence d'une pancréatite aiguë est souvent associée à un taux élevé de calcium (54).

### Étiologies des hypercalcémies sévères

L'histoire clinique, les signes associés, l'examen clinique, les traitements en cours orientent le diagnostic étiologique. Des prélèvements sont réalisés un ionogramme et le dosage du phosphore, de la PTH, du PTHrp, et de la vitamine D. En cas d'hypoalbuminémie, la concentration de calcium doit être corrigée, sauf si le laboratoire dispose d'un dosage de calcium ionisé. Il y a de nombreuses causes d'hypercalcémie (**Tableau 1**).

Tableau 1 - **Etiologies des hypercalcémies**

Hyperparathyroïdie
Hyperparathyroïdie primaire
Hyperparathyroïdie génétique
Hypercalcémie hypocalciurique familiale
Hyperparathyroïdie tertiaire
Non liée à une hyperparathyroïdie
Hypercalcémie des cancers PTH rP Métastases ostéolytiques et cytokines locales Activation extrarénale de la 1-alpha hydroxylase
Intoxication à la vitamine D
Granulomatoses
Médicamenteuses
Diurétiques thiazidiques
Lithium
Teriparatide
Excès de vitamine A
Autres
Hyperthyroïdie
Acromégalie
Insuffisance surrénale
Immobilisation
Nutrition parentérale
Phéochromocytome

### Traitement

Les patients avec une hypercalcémie asymptomatique ou peu symptomatique, une calcémie inférieure à 120 mg/l (3 mmol/l) ne nécessitent pas de traitement immédiat. Entre 120 et 130 mg/l (3 à 3,25mmol/l), bien tolérée, il n'est pas toujours nécessaire de mettre en route un traitement urgent. Par contre, si l'hypercalcémie est bien symptomatique, si l'élévation est brutale, et bien sûr si elle dépasse 130 mg/l, 140 mg/l pour d'autres (3,25 à 3,5 mmol/l), il est indispensable et urgent de traiter, du fait des risques d'arythmie et de coma (55).

La réhydratation par sérum salé est toujours recommandée. L'hypovolémie exacerbe l'hypercalcémie en diminuant la clearance rénale du calcium. La posologie initiale

proposée est de 200 à 300 ml/ heure (56). Il n'est plus recommandé de réhydrater au-delà de la restauration volémique et d'entraîner une diurèse forcée (57). En l'absence d'insuffisance rénale ou cardiaque, il n'y a donc pas lieu d'utiliser un diurétique de l'anse qui risque d'aggraver l'hypovolémie et d'induire une hypokaliémie.

Les bisphosphonates inhibent la libération du calcium en interférant sur la résorption osseuse médiée par les ostéoclastes. Ils sont utiles pour traiter l'hypercalcémie due à la résorption osseuse quelle que soit l'étiologie de l'hypercalcémie (55,58). Ils sont plus efficaces que la calcitonine et le sérum salé en cas d'hypercalcémie modérée à sévère et sont utilisés préférentiellement à la calcitonine, même si leur action est plus tardive (2 à 4 jours). L'administration d'acide zolédronique (4 mg IV sur 15 minutes) ou de pamidronate (60 voire 90 mg sur 2 heures) est préconisée dans les crises aiguës hypercalcémiques. Le risque d'ostéonécrose de la mâchoire n'est pas à considérer devant une hypercalcémie aiguë. En cas d'hypercalcémie néoplasique, le zolédronate semble plus efficace que le pamidronate. En cas d'insuffisance rénale la posologie de l'acide zolédronique est adaptée; le dénosumab peut être indiqué et au pire une dialyse. L'alendronate et le risédronate sont des bisphosphonates administrés per os mais n'ont pas été suffisamment évalués dans l'hypercalcémie sévère. Les bisphosphonates sont utilisés en préventif de l'hypercalcémie aiguë dans certains cancers.

L'utilisation de calcitonine (4 UI/kg) est préconisée en cas d'échec des bisphosphonates, sous vérification de son efficacité sur des calcémies horaires (55). La calcitonine peut être répétée toutes les 12 h chez un patient répondeur. L'administration nasale n'est pas efficace. La calcitonine à dose pharmacologique diminue la calcémie en augmentant l'excrétion rénale du calcium et en diminuant la résorption osseuse. Ce traitement entraîne peu d'effets secondaires : nausées modérées et risque de réaction d'hypersensibilité. Son efficacité est rapide avec diminution de la calcémie de 10 à 20 mg/ litre (0,3 à 0,5 mmol/l) dès 4 à 6 h mais limitée aux 48 premières heures, du fait d'une tachyphylaxie.

Le calcimimétique cinacalcet en augmentant la sensibilité du récepteur sensible au calcium extracellulaire diminue le calcium extracellulaire, et diminue la sécrétion de PTH. Il a montré son efficacité dans les hypercalcémies induites secondaires à l'insuffisance rénale, chez des hyperparathyroïdiens non opérables et chez certains patients ayant un cancer parathyroïdien (59, 60, 61). L'efficacité sur le taux de calcémie n'est pas immédiate.

En cas d'échec de la réhydratation, des bisphosphonates, de la calcitonine, le dénosumab (60 mg en sous cutané, avec répétition des doses en fonction de la réponse) a été proposé.

Les corticoïdes ont leur place dans certaines étiologies (lymphomes, sarcoïdose, granulomatose).

En cas d'hyperparathyroïdie, le moment de la chirurgie parathyroïdienne n'est pas établi mais il paraît raisonnable de la réaliser dans les quelques jours, après traitement médical de l'hypercalcémie aiguë (58), par bisphosphonates (62) ou cinacalcet (63). Le risque d'hypocalcémie post opératoire est plus important chez ces patients s'il n'est pas prévenu. Dans l'hypercalcémie sévère liée à une hyperparathyroïdie, les adénomes sont plus souvent ectopiques (64) et il a été décrit plus de cancers parathyroïdiens (65) que dans les hyperparathyroïdies avec hypercalcémie modérée.

Dans le cas particulier du cancer parathyroïdien, le traitement repose sur la chirurgie parathyroïdienne mais en préopératoire ou en cas de récurrence non contrôlée, il peut être nécessaire d'utiliser les bisphosphonates ou les calcimimétiques (61).

**Au total**, l'hypercalcémie aiguë est le plus souvent en rapport avec un cancer ou une hyperparathyroïdie. Parallèlement à la recherche d'une étiologie, un traitement s'impose en urgence, dominé par la réhydratation et les bisphosphonates. Pour éviter une crise aiguë hypercalcémique chez les patients avec une calcémie inférieure à 120 mg/l (3 mmol/l), il est recommandé d'éviter les facteurs aggravant comme les diurétiques thiazidiques, le lithium, l'alitement prolongé.

**En conclusion**, dans certaines circonstances rares mais urgentes, les endocrinologues sont confrontés à des situations pouvant mettre en jeu le pronostic vital à court terme, nécessitant de connaître les signes permettant d'évoquer ou confirmer le diagnostic ainsi que les thérapeutiques urgentes à débiter, souvent en collaboration avec d'autres spécialistes. La prévention des épisodes aigus est essentielle par l'éducation des patients et la formation des professionnels.

**Service d'endocrinologie  
Université de Bretagne Occidentale  
CHU Hôpital de la Cavale Blanche  
Boulevard Tanguy Prigent  
29609 Brest cédex**

**Adresse pour la correspondance** : Professeur Véronique Kerlan, adresse ci-dessus.

**E-mail** : veronique.kerlan@chu-brest.fr

## ENDOCRINE EMERGENCIES

by **Véronique KERLAN** (Brest, France)

### ABSTRACT

Except diabetic emergencies, endocrine emergency is a rare condition but sometimes life threatening and particularly if the underlying endocrine disease is unknown, the diagnosis is sometimes difficult.

Pituitary apoplexy is sometimes only evocated in front of abnormal pituitary imaging in a patient with neurologic signs but this situation requires endocrine treatment in emergency and a multi professional decision towards neurosurgery. Thyroid storm is a very rare but extremely severe condition, and the treatment is sometimes very difficult. Adrenal crisis is more frequent and the main role for the endocrinologist is to prevent it by specific education of the patients. Acute hypercalcemia occurs mostly in malignancy but also in hyperparathyroidism. The degree of hypercalcemia determines the therapeutic modalities.

**Key-words**: endocrine emergencies- pituitary apoplexy- thyroid storm- adrenal crisis- acute hypercalcemia.

### BIBLIOGRAPHIE

**1. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH.** Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010; **72(3)**: 377–82. - **2. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirilä T.** Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; **95(9)**: 4268–75. - **3. Briet C, Salenave S, Bonneville J-F, Laws ER, Chanson P.**

Pituitary Apoplexy. *Endocr Rev.* 2015; **36(6)**: 622–45. - **4. Piotin M, Tampieri D, Rüfenacht DA, Mohr G, Garant M, Del Carpio R, et al.** The various MRI patterns of pituitary apoplexy. *Eur Radiol.* 1999; **9(5)**: 918–23. - **5. Sibal L, Ball SG, Connolly V, James RA, Kane P, Kelly WF, et al.** Pituitary apoplexy: a review of clinical presentation, management and outcome in 45 cases. *Pituitary.* 2004; **7(3)**: 157–63. - **6. Cooper DM, Bazaraal MG, Furlan AJ, Sevilla E, Ghattas MA, Sheeler LR, et al.** Pituitary apoplexy: a complication of cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 1986; **41(5)**: 547–50. - **7. Vargas G, Gonzalez B, Guinto G, Mendoza V, López-Félix B, Zepeda E, et al.** Pituitary apoplexy in nonfunctioning pituitary macroadenomas: a case-control study. *Endocr Pract.* 2014; **20(12)**: 1274–80. - **8. Reddy NL, Rajasekaran S, Han TS, Theodoraki A, Drake W, Vanderpump M, et al.** An objective scoring tool in the management of patients with pituitary apoplexy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011; **75(5)**: 723. - **9. Jho DH, Biller BMK, Agarwalla PK, Swearingen B.** Pituitary apoplexy: large surgical series with grading system. *World Neurosurg.* 2014; **82(5)**: 781–90. - **10. Tu M, Lu Q, Zhu P, Zheng W.** Surgical versus non-surgical treatment for pituitary apoplexy: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2016; **370**: 258–62. - **11. Albani A, Ferrau F, Angileri FF, Esposito F, Granata F, Ferreri F, et al.** Multidisciplinary Management of Pituitary Apoplexy. *Int J Endocrinol.* 2016; 2016:7951536. - **12. Capatina C, Inder W, Karavitaki N, Wass JAH.** Management of endocrine disease: pituitary tumour apoplexy. *Eur J Endocrinol.* 2015; **172(5)**: R179-190. - **13. Baldeweg SE, Vanderpump M, Drake W, Reddy N, Markey A, Plant GT, et al.** SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY ENDOCRINE EMERGENCY GUIDANCE: Emergency management of pituitary apoplexy in adult patients. *Endocr Connect.* 2016; **5(5)**: G12–5. - **14. Turgut M, Ozsunar Y, Başak S, Güney E, Kir E, Meteoglu I.** Pituitary apoplexy: an overview of 186 cases published during the last century. *Acta Neurochir (Wien).* 2010; **152(5)**: 749–61. - **15. Randeve HS, Schoebel J, Byrne J, Esiri M, Adams CB, Wass JA.** Classical pituitary apoplexy: clinical features, management and outcome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999; **51(2)**: 181–8. - **16. Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T, et al.** Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys. *Thyroid.* 2012; **22(7)**: 661–79. - **17. Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T, Tsuboi K, et al.** 2016 Guidelines for the management of thyroid storm from The Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society (First edition). *Endocr J.* 2016; **63(12)**: 1025–64. - **18. Isozaki O, Satoh T, Wakino S, Suzuki A, Iburi T, Tsuboi K, et al.** Treatment and management of thyroid storm: analysis of the nationwide surveys: The taskforce committee of the Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society for the establishment of diagnostic criteria and nationwide surveys for thyroid storm. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016; **84(6)**: 912–8. - **19. Swee DS, Chng CL, Lim A.** Clinical characteristics and outcome of thyroid storm: a case series and review of neuropsychiatric derangements in thyrotoxicosis. *Endocr Pract.* 2015; **21(2)**: 182–9. - **20. Haraldsdottir S, Li Q, Villalona-Calero MA, Olencki TE, Kendra K, Ing SW.** Case of sorafenib-induced thyroid storm. *J Clin Oncol.* 2013; **31(16)**: e262-264. - **21. Yu C, Chopra IJ, Ha E.** A novel melanoma therapy stirs up a storm: ipilimumab-induced thyrotoxicosis. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2015; 2015:140092, doi: 10.1530/EDM-14-0092. Epub 2015 Feb 1. - **22. Burch HB, Wartofsky L.** Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1993; **22(2)**: 263–77. - **23. Angell TE, Lechner MG, Nguyen CT, Salvato VL, Nicoloff JT, LoPresti JS.** Clinical features and hospital outcomes in thyroid storm: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; **100(2)**: 451–9. - **24. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al.** 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016; **26(10)**: 1343–421. - **25. Abuid J, Larsen PR.** Triiodothyronine and thyroxine in hyperthyroidism. Comparison of the acute changes during therapy with antithyroid agents. *J Clin Invest.* 1974; **54(1)**: 201–8. - **26. Nakamura H, Noh JY, Itoh K, Fukata S, Miyauchi A, Hamada N.** Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; **92(6)**: 2157–62. - **27. Zweig SB, Schlosser JR, Thomas SA, Levy CJ, Fleckman AM.** Rectal administration of propylthiouracil in suppository form in patients with thyrotoxicosis and critical illness: case report and review of literature. *Endocr Pract.* 2006; **12(1)**: 43–7. - **28. Tsai W-C, Pei D, Wang T-F, Wu D-A, Li J-C, Wei CL, et al.** The effect of combination therapy with propylthiouracil and cholestyramine in the treatment of Graves' hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005; **62(5)**: 521–4. - **29. Bianco AC, Nunes MT, Hell NS, Maciel RM.** The role of glucocorticoids in the stress-induced reduction of extrathyroidal 3, 5, 3'-triiodothyronine generation in rats. *Endocrinology.* 1987; **120(3)**: 1033–8. - **30. Carhill A, Gutierrez A, Lakhia R, Nalini R.** Surviving the storm: two cases of thyroid storm successfully treated with plasmapheresis. *BMJ Case Rep.* 2012; 2012. pii: bcr2012006696. doi: 10.1136/bcr-2012-006696. - **31. Larsen PR.** Salicylate-induced increases in free triiodothyronine in human serum. Evidence of inhibition of triiodothyronine binding to thyroxine-binding globulin and thyroxine-binding prealbumin. *J Clin Invest.* 1972; **51(5)**: 1125–34. - **32. Brunette DD, Rothong C.** Emergency department management of thyrotoxic crisis with esmolol. *Am J Emerg Med.* 1991; **9(3)**: 232–4. - **33. Laureti S, Vecchi L, Santeusano F, Falorni A.** Is the prevalence of Addison's disease underestimated? *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; **84(5)**: 1762. - **34. Willis AC, Vince FP.** The prevalence of Addison's disease in Coventry, UK. *Postgrad Med J.* 1997; **73(859)**: 286–8. - **35. Meyer G, Neumann K, Badenhoop K, Linder R.** Increasing prevalence of Addison's disease in German females: health insurance data 2008-2012. *Eur J Endocrinol.* 2014; **170(3)**: 367–73. - **36. Hahner S, Loeffler M, Bleicken B, Drechsler C, Milovanovic D, Fassnacht M, et al.**

Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency: the need for new prevention strategies. *Eur J Endocrinol.* 2010; **162**(3): 597–602. - **37. White K, Arlt W.** Adrenal crisis in treated Addison's disease: a predictable but under-managed event. *Eur J Endocrinol.* 2010; **162**(1): 115–20. - **38. Hahner S, Spinnler C, Fassnacht M, Burger-Stritt S, Lang K, Milovanovic D, et al.** High incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; **100**(2): 407–16. - **39. Reisch N, Willige M, Kohn D, Schwarz H-P, Allolio B, Reincke M, et al.** Frequency and causes of adrenal crises over lifetime in patients with 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2012; **167**(1): 35–42. - **40. Bensing S, Hulting A-L, Husebye ES, Kämpe O, Løvås K.** MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Epidemiology, quality of life and complications of primary adrenal insufficiency: a review. *Eur J Endocrinol.* 2016; **175**(3): R107–116. - **41. Bancos I, Hahner S, Tomlinson J, Arlt W.** Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; **3**(3): 216–26. - **42. Fonseca V, Brown R, Hochhauser D, Ginsburg J, Havard CW.** Acute adrenal crisis precipitated by thyroxine. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986; **292**(6529): 1185–6. - **43. Rao RH, Vagnucci AH, Amico JA.** Bilateral massive adrenal hemorrhage: early recognition and treatment. *Ann Intern Med.* 1989; **110**(3): 227–35. - **44. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al.** Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; **101**(2): 364–89. - **45. Salem M, Tainsh RE, Bromberg J, Loriaux DL, Chernow B.** Perioperative glucocorticoid coverage. A reassessment 42 years after emergence of a problem. *Ann Surg.* 1994; **219**(4): 416–25. - **46. Boonen E, Vervenne H, Meersseman P, Andrew R, Mortier L, Declercq PE, et al.** Reduced cortisol metabolism during critical illness. *N Engl J Med.* 2013; **368**(16): 1477–88. - **47. Hahner S, Burger-Stritt S, Allolio B.** Subcutaneous hydrocortisone administration for emergency use in adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol.* 2013; **169**(2): 147–54. - **48. Oelkers W.** Hyponatremia and inappropriate secretion of vasopressin (antidiuretic hormone) in patients with hypopituitarism. *N Engl J Med.* 1989; **321**(8): 492–6. - **49. Glowniak JV, Loriaux DL.** A double-blind study of perioperative steroid requirements in secondary adrenal insufficiency. *Surgery.* 1997; **121**(2): 123–9. - **50. Edelson GW, Kleerekoper M.** Hypercalcemic crisis. *Med Clin North Am.* 1995; **79**(1): 79–92. - **51. Inzucchi SE.** Management of hypercalcemia. Diagnostic workup, therapeutic options for hyperparathyroidism and other common causes. *Postgrad Med.* 2004; **115**(5): 27–36. - **52. Ahmed R, Hashiba K.** Reliability of QT intervals as indicators of clinical hypercalcemia. *Clin Cardiol.* 1988; **11**(6): 395–400. - **53. Rosenqvist M, Nordenström J, Andersson M, Edhag OK.** Cardiac conduction in patients with hypercalcaemia due to primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992; **37**(1): 29–33. - **54. Cannon J, Lew JI, Solórzano CC.** Parathyroidectomy for hypercalcemic crisis: 40 years' experience and long-term outcomes. *Surgery.* 2010; **148**(4):807–812; discussion 812–813. - **55. Walsh J, Gittoes N, Selby P,** Society for Endocrinology Clinical Committee. SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY ENDOCRINE EMERGENCY GUIDANCE: Emergency management of acute hypercalcaemia in adult patients. *Endocr Connect.* 2016; **5**(5): G9–11. - **56. Maier JD, Levine SN.** Hypercalcemia in the Intensive Care Unit: A Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Modern Therapy. *J Intensive Care Med.* 2015; **30**(5): 235–52. - **57. LeGrand SB, Leskuski D, Zama I.** Narrative review: furosemide for hypercalcemia: an unproven yet common practice. *Ann Intern Med.* 2008; **149**(4): 259–63. - **58. Ahmad S, Kuraganti G, Steenkamp D.** Hypercalcemic crisis: a clinical review. *Am J Med.* 2015; **128**(3): 239–45. - **59. Shoback DM, Bilezikian JP, Turner SA, McCary LC, Guo MD, Peacock M.** The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in subjects with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; **88**(12): 5644–9. - **60. Marcocci C, Chanson P, Shoback D, Bilezikian J, Fernandez-Cruz L, Orgiazzi J, et al.** Cinacalcet Reduces Serum Calcium Concentrations in Patients with Intractable Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; **94**(8): 2766–72. - **61. Silverberg SJ, Rubin MR, Faiman C, Peacock M, Shoback DM, Smallridge RC, et al.** Cinacalcet hydrochloride reduces the serum calcium concentration in inoperable parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; **92**(10): 3803–8. - **62. Phitayakorn R, McHenry CR.** Hyperparathyroid crisis: use of bisphosphonates as a bridge to parathyroidectomy. *J Am Coll Surg.* 2008; **206**(6): 1106–15. - **63. Rostoker G, Bellamy J, Jankiewicz P.** Cinacalcet to prevent parathyrototoxic crises in hypercalcaemic patients awaiting parathyroidectomy. *BMJ Case Rep.* 2011; 2011 bcr1220103663. - **64. Schweitzer VG, Thompson NW, Harness JK, Nishiyama RH.** Management of severe hypercalcemia caused by primary hyperparathyroidism. *Arch Surg.* 1978; **113**(4): 373–81. - **65. Lew JI, Solorzano CC, Irvin GL.** Long-term results of parathyroidectomy for hypercalcemic crisis. *Arch Surg.* 2006; **141**(7): 696–699; discussion 700.