

Insufficienza surrenalica, primaria (un disturbo in cui la corteccia surrenale non produce abbastanza cortisolo o aldosterone, causato direttamente dall'infiammazione surrenalica)

Valutazione

Osservazione:

Il paziente appare:

- Letargico?
- Irritabile?
- Dimagrito?
- Depresso?
- Debole?
- Iperpigmentato (brunza/colore scuro)?
- Più magro?
- Sudato?
- Sofferente per dolori diffusi (schiena, parte inferiore delle gambe, addome, testa)?
- Sincope?
- Pelle secca?
- Infreddolito?
- Smemorato?

Ascolto:

- Spossatezza
- Debolezza
- Sensazione perenne di freddo
- Perdita di appetito
- Dolore addominale
- Nausea/Vomito
- Diarrea
- Svenimento/vertigini se in posizione eretta
- Cambio dell'umore (irritabile/depresso)
- Desidera cibo salato
- Mal di testa ricorrenti o gravi
- Mestruazioni irregolari (donne)
- Perdita di libido
- Cambiamenti della pelle: secca, scura
- Febbre
- Deficit di memoria persistente o in peggioramento

Riconoscimento:

- Cortisolo mattutino, test di stimolazione con ACTH
- Insufficienza surrenalica primaria o secondaria (AI)
 - o AI primaria: Un cortisolo mattutino **basso** (<5 mcg/dL) più un **elevato** ACTH con o senza livelli e sintomi anomali di elettroliti (altri criteri: 30-60 minuti di cortisolo <18 mcg/dL dopo stimolazione con ACTH con i risultati sopra riportati)
 - o AI secondaria: cortisolo mattutino **basso** più livelli di ACTH **bassi** o **ritardati** (su test di stimolazione con ACTH)
 - o Elevata attività reninica plasmatica (primaria) vs normale (secondaria)
- Iponatriemia, iperkaliemia, ipoglicemia, ipercalcemia
- Ipotensione ortostatica
- Tomografia delle ghiandole surrenali e pituitarie coerente con insufficienza surrenalica primaria vs secondaria
- Febbre, che può scatenare crisi surrenali
- Sintomi e risultati di laboratorio della crisi surrenalica

Classificazione della tossicità

Insufficienza surrenalica primaria

Livello 1 (Lieve)

Asintomatico; solo osservazioni cliniche o diagnostiche

Livello 2 (Moderato)

Sintomi moderati

Livello 3 (Grave)

Ricovero indicato

Livello 4 (Potenzialmente letale)

È indicato un intervento urgente

Livello 5 (Morte)

Gestione

Livello 1 (Lieve)

- Continuare pembrolizumab, nivolumab, o ipilimumab
- Idrocortisone (20 mg al mattino e 10 mg nel pomeriggio, quindi titolare lentamente alla dose più bassa possibile per normalizzare i valori di laboratorio) OPPURE prednisone in dose* iniziale da 5 a 10 mg
- Fludrocortisone da 0,1 mg a giorni alterni
- Si consiglia una dieta ricca di sodio e un'adeguata assunzione di calcio/vitamina D.
- Informare il paziente in merito alla crisi surrenalica e ai requisiti per le dosi di corticosteroidi

Livello 2 (Moderato)

- Interrompere pembrolizumab, nivolumab, o ipilimumab
- Idrocortisone (20 mg al mattino e 10 mg nel pomeriggio, quindi titolare lentamente alla dose più bassa possibile secondo i valori di laboratorio) OPPURE prednisone in dose iniziale da 5 a 10 mg
- Fludrocortisone a 0,1 mg a giorni alterni; quindi titolare rispetto ai sintomi
- Si consiglia una dieta ricca di sodio e un'adeguata assunzione di calcio/vitamina D.
- Informare il paziente in merito alla crisi surrenalica e ai requisiti per dosi di corticosteroidi (in caso di grave malattia potrebbe essere necessario raddoppiare o triplicare la dose per le prime 24-48 ore)
- Riprendere gli inibitori dei checkpoint in pazienti che non sono più sintomatici (Livello da 0 a 1)

Livello 3/4 (Grave o potenzialmente letale)

- Interrompere gli inibitori dei checkpoint per il Livello 3 e sospendere o considerare l'interruzione permanente del Livello 4
- I pazienti richiedono ricovero ospedaliero e cure potenzialmente intensive sotto la guida di un endocrinologo
- Per il Livello 3, le dosi di corticosteroidi doppie o triple per via orale devono essere iniziate per 24-48 ore
- Per il Livello 4, devono essere iniziati immediatamente gli steroidi ad alto dosaggio (idrocortisone 100 mg ev immediatamente seguito da idrocortisone 200 mg/giorno in infusione continua per 24 ore, ridotto a idrocortisone 100 mg/giorno il giorno seguente)
- Se emodinamicamente instabile, potrebbe richiedere liquidi aggiuntivi (ad es. Infusione rapida di 1000 mL di soluzione salina isotonica [o più se necessario entro la prima ora] o glucosio al 5% in soluzione salina isotonica, seguita da soluzione salina isotonica ev continua a seconda delle esigenze dei singoli pazienti)
- Riduzione delle dosi di attacco di corticosteroidi a dosi più fisiologiche sotto la guida dell'endocrinologo
- Se non interrotti definitivamente, riprendere gli inibitori dei checkpoint in pazienti che non sono più sintomatici (Livello da 0 a 1)

Esecuzione:

- **ATTENZIONE:** Iniziare corticosteroidi prima di qualsiasi altra terapia sostitutiva ormonale per evitare crisi surrenaliche
- Monitorare esami di laboratorio prima di ogni dose e controllare l'ACTH come indicato sulla base di esami di laboratorio o sintomi
- Considerare consulenza endocrinologica
- Escludere altre potenziali cause di insufficienza surrenalica primaria, tra cui infezione (TB), metastasi surrenali, amiloidosi, farmaci (antifungini) o riduzione inadeguata dei corticosteroidi
- Fornire al paziente/badante informazioni in merito a:
 - o Comprendere che i corticosteroidi sono destinati alla sostituzione fisiologica e continueranno indefinitamente
 - o **Necessità di dosi aggiuntivi di corticosteroidi per interventi chirurgici, lesioni gravi o malattie**
 - o Importanza di indossare un braccialetto di allerta medica e trasportare corticosteroidi in ogni momento in caso di crisi surrenalica, nonché di sapere come somministrarli

*Somministrazione di corticosteroidi:

Istruzioni/calendario di decalage degli steroidi sono un riferimento ma non una regola assoluta

- Il decalage dovrebbe considerare l'attuale profilo dei sintomi del paziente
- Attento follow-up di persona o per telefono, in base alle esigenze e alla sintomatologia individuale
- Gli steroidi causano eventi avversi gastrointestinali (ipercloridria); fornire quotidianamente una terapia antiacida come prevenzione dell'ulcera gastrica durante la somministrazione di steroidi (ad es. inibitore della pompa protonica o antagonista dell'H2 se il dosaggio di prednisone è >20 mg/giorno)
- Riesaminare gli effetti collaterali dei farmaci contenenti steroidi: cambiamenti dell'umore (rabbia, reattività, iperattività, euforia, maniacalità), aumento dell'appetito, insonnia, mugugno orale, ritenzione idrica
- Prestare attenzione ai sintomi ricorrenti durante il decalage e segnalarli (potrebbe essere necessario un decalage graduale)

Steroidi ad alto dosaggio a lungo termine:

- Prendere in considerazione la profilassi antimicrobica (sulfametossazolo/trimetoprim doppia dose tre volte a settimana (lun-mer-ven); singola dose se usata quotidianamente) o alternativa in caso di allergia (ad es. Atovaquone [Mepro@] 1500 mg PO al giorno)
- Prendere in considerazione un'ulteriore copertura antivirale e antimicotica
- Evitare l'alcool/il paracetamolo o altri farmaci epatotossici
- In caso di uso prolungato di steroidi, rischio di osteoporosi; avviare integratori di calcio e vitamina D

ALLARME ROSSO:

Crisi surrenalica:

- **Improvviso forte dolore nella parte bassa della schiena, nell'addome e nelle gambe**
- **Forte debolezza**
- **Forte vomito e diarrea**
- **Ipotensione grave**
- **Grave disidratazione**
- **Confusione, delirio**
- **Perdita di conoscenza**

