

Protocollo assistenziale: ipofisite (infiammazione della ghiandola pituitaria)

Valutazione

Osservazione:

- Il paziente appare affaticato?
- Il paziente sembra fiacco?
- Il paziente sembra malato?
- Il paziente appare a disagio?

Ascolto:

- Il paziente riferisce:
 - o Cambiamenti nel livello di energia?
 - o Mal di testa?
 - o Vertigini?
 - o Nausea/Vomito?
 - o Stato mentale alterato?
 - o Disturbi della vista?
 - o Febbre?
 - o Cambiamenti nella libido?

Riconoscimento:

- Bassi livelli di ormoni prodotti dalla ghiandola pituitaria (ACTH, TSH, FSH, LH, GH, prolattina)
- Risonanza magnetica cerebrale con sequenze ipofisarie: iperintensità e gonfiore della ghiandola pituitaria
- Ipotensione
- Insufficienza surrenalica diagnosi differenziale: cortisolo basso e ACTH alto
- Ipotiroidismo primario diagnosi differenziale: T4 libero basso e TSH alto

Tossicità di classificazione (complessiva)

Livello 1 (Lieve)

Assenza di sintomi o sintomi lievi; solo osservazione clinica o diagnostica (mal di testa, affaticamento)

Livello 2 (Moderato)

Moderata; indicato intervento minimo, locale o non invasivo; limitazione delle attività quotidiane strumentali adeguate all'età

Livello 3 (Grave)

Grave o significativo dal punto di vista medico ma non immediatamente pericoloso per la vita; ricovero o prolungamento di ricovero esistente indicati; limitazione delle attività quotidiane per la cura di sé

Livello 4 (Potenzialmente letale)

Necessario intervento urgente (atassia grave)

Livello 5 (Morte)

Gestione

Strategia generale:

- Considerare consulenza endocrinologica
- La procedura diagnostica dovrebbe essere avviata se non è già stata eseguita: Monitorare i livelli di ACTH, cortisolo mattutino, TSH, T4 e gli elettroliti
- La procedura diagnostica aggiuntiva per bassa libido, alterazioni dell'umore e affaticamento può includere LH, FSH, testosterone ed estradiolo
- Ipilimumab deve essere interrotto in caso di ipofisite sintomatica e sospeso in caso di reazioni sintomatiche persistenti per ≥ 6 settimane o in caso di incapacità di ridurre il dosaggio di steroidi a $\leq 7,5$ mg di prednisone o equivalente al giorno
- Nivolumab deve essere interrotto in caso di ipofisite di Livello 2/3 e sospeso definitivamente in caso di ipofisite di Livello 4. Pembrolizumab deve essere interrotto in caso di ipofisite di Livello 2 e bloccato o sospeso in caso di ipofisite di Livello 3/4.
- Somministrare quotidianamente*1 mg/kg di metilprednisolone (o equivalente) ev
 - o Se somministrato durante la fase acuta, può invertire il processo infiammatorio
- A seguire prednisone 1-2 mg/kg al giorno con riduzione graduale per almeno 4 settimane
- Si potrebbero interrompere gli inibitori dei checkpoint per qualsiasi sintomo sospetto di ipofisite e ricominciare dopo aver stabilizzato la terapia ormonale
- Spesso è richiesta una terapia sostitutiva a lungo termine dei deficit ormonali
 - o L'ipotiroidismo secondario richiede la terapia sostitutiva con levotiroxina
 - o L'ipocortisolismo secondario richiede la terapia sostitutiva con idrocortisone
 - Dosaggio tipico: 20 mg al mattino e 10 mg al pomeriggio
 - o Gli steroidi dovrebbero essere somministrati diversi giorni prima di qualsiasi terapia sostitutiva tiroidea per prevenire una crisi surrenalica
- Valutare il rischio di infezione opportunistica in base alla durata del decalage degli steroidi (e considerare la profilassi se necessario)
- Approccio di gestione collaborativa con endocrinologia (in particolare in caso di perdita permanente della funzione organica)
- È indicato un braccialetto di allerta medica

Esecuzione:

- L'ACTH e il pannello tiroideo devono essere confrontati con il valore basale e prima di ogni dose di ipilimumab
- Assicurarsi che la risonanza magnetica sia richiesta con sequenze ipofisarie o tramite protocollo ipofisario
- Prevedere il trattamento con corticosteroidi e bloccare immunoterapia
- Esaminare la corretta somministrazione di steroidi
 - o Assumere a stomaco pieno
 - o Assumere al mattino
- Informare il paziente sulla possibilità di perdita permanente della funzione organica (ipofisi; possibilmente altri se coinvolti [tiroide, ghiandole surrenali])
- Informare i pazienti su braccialetto di allerta medica, ecc., dosi aggiuntive di idrocortisone in caso di stress o infezione, ecc.

*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 antiacido 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 [Mepron®] 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:

- Sintomi di insufficienza surrenalica
- Nuova insorgenza di forti mal di testa o alterazioni della vista



ACTH = ormone adrenocorticotropo; FSH = ormone follicolo-stimolante; GH = ormone della crescita; LH = ormone luteinizzante; RM = risonanza magnetica; po = per bocca; TSH = ormone tireostimolante.