




Duchenne
Parent
Project
a p s



**Protocollo di PJ
Nicholoff per i pazienti
Duchenne e Becker
in terapia steroidea
per la prevenzione
dell'insufficienza
surrenalica acuta**



Questo documento è destinato al personale medico a cui si raccomanda la consultazione dell'articolo originale "Kinnett K, Noritz G. The PJ Nicholoff Steroid Protocol for Duchenne and Becker Muscular Dystrophy and Adrenal Suppression. PLoS Curr. 2017 Jun 27" da cui sono tratte le indicazioni riportate.



La secrezione normale basale di cortisone proveniente dalla ghiandola surrenale è approssimativamente 5-7 mg/m²/die o 8-10 mg/die per gli adulti. Questa quantità aumenta, durante malattie minori o un intervento chirurgico, ad approssimativamente 50 mg/die (5 volte la secrezione fisiologica normale). Questi piccoli aumenti ritornano a livelli base in 24 ore. È stato dimostrato che procedure che producono stress chirurgici più elevati aumentano le risposte di cortisone a 75-150 mg/die (10 volte la secrezione fisiologica normale), con ritorno a livelli base in circa 5 giorni.

I corticosteroidi sono prescritti per molteplici diagnosi ad un'ampia varietà di pazienti. Una somministrazione a lungo termine di corticosteroidi può indurre la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA). Una riduzione rapida o una brusca inter-

ruzione della terapia steroidea che è stata prolungata o assunta ad alte dosi può causare insufficienza surrenalica secondaria (soppressione dell'asse HPA) e sindrome da deprivazione o interruzione steroidea. La guarigione dalla soppressione dell'asse HPA, dopo l'interruzione degli steroidi, può essere prolungata (possibilmente da 6 a 12 mesi) e può cambiare a seconda delle dosi, i dosaggi programmati e la durata della terapia steroidea. Dal momento che c'è tantissima variabilità individuale nella suscettibilità alla soppressione dell'asse HPA dopo un uso cronico di steroidi esogeni, non è possibile predire con certezza quali pazienti saranno affetti. La pratica corrente è somministrare le dosi supplementari (da stress) di corticosteroidi a pazienti con sospetta soppressione dell'asse HPA, nel periodo pre-operatorio e durante malattie acute, per prevenire insufficienza surrenalica acuta o crisi surrenaliche.



Definire i pazienti con HPA soppressa

Non vi è un perfetto accordo fra le raccomandazioni di diversi esperti nel definire un paziente soppresso, ma di seguito vengono presentate delle linee guida generali (tabella 1):

Dose di Prednisone Equivalente/Giorno - Adulti	Dose di Prednisone Equivalente/Giorno - Bambini	Soppressione dell'asse HPA?
5mg/die o meno	3 mg/m ² /die o meno	Solitamente non soppresso.
5 – 20 mg/die	3-12 mg/m ² /die	Possibile soppressione. Si raccomanda test di stimolazione con ACTH o somministrazione di dose aggiuntiva.
20 mg/die per >10 giorni o più	12 mg/m ² /die di prednisone per > 10 giorni o più	Soppresso. Somministrare dose aggiuntiva.

I pazienti che ricevono dosi di corticosteroidi appropriate alla patologia (almeno 10 volte superiori alla dose steroidea fisiologica) generalmente non necessitano di dosi di stress se la dose giornaliera usuale viene continuata. I pazienti che ricevono una dose fisiologica di mantenimento di idrocortisone per la patologia primaria dell'asse HPA richiedono una terapia supplementare.

Un consulto endocrinologico è raccomandato per domande o consigli.

Le raccomandazioni per le dosi supplementari sono generalmente suddivise in base alla gravità dello stress che il paziente si trova a sopportare (medico o chirurgico). Le dosi steroidee supplementari sono quindi basate sul grado di stress.



Dosi steroidee di stress

Stress Medico/ Chirurgico	Dosaggio Steroideo DOS*	Regime di décalage postoperatorio
Minore (anestesia locale, < 1 ora) (es. ernia inguinale, estrazione di un dente, colonoscopia, lieve malattia febbrile, nausea/vomito non profuso, diarrea lieve)	25mg o 30-50 mg/m ² p.o. (se in grado di prendere pillole orali) o idrocortisone IV (HC) o equivalente	Nessuna
Moderato (es. multiple estrazioni di denti, frattura, polmonite)	50mg o 50-75 mg/m ² idrocortisone IV o equivalente	25 mg x 3 volte, o 50-75 mg/m ² /die suddivisi in 4 somministrazioni x 24 ore. Ridurre ai livelli base in 1-2 giorni.

Stress Medico/ Chirurgico	Dosaggio Steroideo DOS*	Regime di décalage postoperatorio
<p>Maggiore (es. shock settico, trauma/fratture multipli o bruciature gravi, infezioni sistemiche gravi, intervento maggiore, pancreatite, intervento incluso riduzione cruenta di frattura, fusione spinale, etc.)</p>	<p>100mg o 100 mg/m²/dose idrocortisone IV o equivalente</p>	<p>50 mg IV x 3 volte o 100 mg/m²/die suddivisi in 4 somministrazioni x 24-48 ore. Diminuire a livelli basali in 1-3 giorni (continuare la dose di stress se continua lo stress fisico, es. febbre o dolore).</p>

* DOS- Giorno di intervento



Programma per pazienti che assumono dosi elevati due volte a settimana del dosaggio di corticosteroidi

- Se i pazienti che usano un dosaggio programmato bisettimanale sono incapaci di assumere corticosteroidi per bocca durante un periodo in cui dovrebbero prendere corticosteroidi (a causa della nausea, vomito, diarrea, ecc.), i pazienti dovrebbero assumere dosi di stress intravena come indicato sopra.
- Se i pazienti che assumono un dosaggio programmato bisettimanale stanno intraprendendo/sperimentando un fattore di stress medico/chirurgico moderato o maggiore nella loro vita, i livelli di cortisone dovrebbero essere pareggiati, ed è raccomandato che seguono le raccomandazioni del dosaggio di stress nella tabella sopra.
- Non esiste alcuna letteratura per queste raccomandazioni. Le raccomandazioni sono basate sulle opinioni e l'esperienza di esperti.



Raccomandazioni per l'interruzione della terapia steroidea

Di seguito una raccomandazione per la diminuzione degli steroidi cronici (generalmente gestiti in regime ambulatoriale):

- Iniziare il Lunedì, dando il 20-25% in meno della dose steroidea per 2 settimane (o più)
- Se vengono assunte dosi multiple, iniziare prima a ridurre le dosi multiple quotidiane fino ad una singola dose la mattina
 - ridurre la dose del 20-25% ancora per 2 settimane (o più); continua questo programma.
 - continuare fino alla dose più vicina alla dose fisiologica (3mg/m²/die di prednisone o 3.6mg/m²/die di Deflazacort)
- Quando è vicino alla dose fisiologica, sostituire il cortisone con una forma di cortisone temporaneo o di idrocortisone (12mg/m²/die di idrocortisone)
- Questo permetterà anche al paziente di

avere disponibile un supplemento di idrocortisone da usare per le dosi di stress.

- Continua a diminuire di 20-25% ogni settimana (o più)

- Assumerlo a giorni alterni per 2 settimane (o più)

- Interrompere

- OSSERVARE MOLTO ATTENTAMENTE
EVENTUALI SINTOMI DI CRISI
SURRENALICA (vedi sotto)

- Istruire i genitori al riconoscimento di segni/sintomi di crisi surrenalica
- Se i pazienti hanno sintomi di insufficienza surrenalica durante il *décalage*, dovrebbe essere mantenuta più a lungo la dose steroidea precedente alla riduzione



SE IL PAZIENTE HA UNA MALATTIA/TRAUMA GRAVE DURANTE LA RIDUZIONE, PUÒ ESSERE NECESSARIA UNA “DOSE DI STRESS” DI CORTICOSTEROIDI

- Incoraggiare i genitori a continuare a portare all'attenzione medica qualsiasi evento serio fino ad un anno dopo la diminuzione
- Il dosaggio da stress di idrocortisone è 30-50 mg/m²/die, o più elevato per stress maggiore (vedi tabella 2)
- I pazienti devono andare al pronto soccorso se hanno segni o sintomi di crisi surrenale. Si dovrebbero controllare gli elettroliti sierici insieme a glucosio e livelli di cortisone.
- I pazienti dovrebbero essere visitati da un endocrinologo pediatra per valutare l'asse HPA durante il processo di riduzione della terapia steroidea.



Programma per pazienti che usano un dose elevata di corticosteroidi due volte a settimana

- È raccomandabile che i pazienti che interrompono l'uso di steroidi due volte a settimana, lo facciano sotto il controllo di un medico neuromuscolare e/o endocrinologo.
- Non esiste alcuna letteratura per queste raccomandazioni. Le raccomandazioni sono basate sull'opinione e l'esperienza di esperti.

Verificare l'asse HPA

- Dopo aver raggiunto metà della dose fisiologica (5-6 mg/m²/die di idrocortisone o 1-1.5 mg/m²/die di prednisone), mensilmente dovrebbero essere analizzati il cortisone sierico e ACTH delle ore 8, fino a che non raggiungono i livelli normali (si può fare anche meno frequentemente)
- Quando i livelli basali mattutini di ACTH sierico e cortisone raggiungono livelli normali, interrompere lo steroide ed effettuare il test di stimolazione rapida con ACTH men-



silmente, fino a che la risposta al cortisone post-stimolazione diventi normale (livelli di post-stimolazione >20 mcg/dL). Quando viene raggiunto questo punto, l'asse HPA si può considerare recuperato.

Modificazione del protocollo sopra

- Tralasciare il controllo mensile di cortisolo e ACTH mattutini, ed eseguire un test di stimolazione con ACTH nei tre mesi dopo l'interruzione degli steroidi.
- Durante questo periodo (3 mesi prima aver effettuato il test di stimolazione), i pazienti avranno bisogno di assumere una dose di stress se necessario.
- Se il test di stimolazione con ACTH non è normale (picco steroideo <20), i pazienti avranno bisogno di continuare a prendere dosi di stress di idrocortisone al momento dello stress. Il paziente dovrebbe ripetere il test di stimolazione con ACTH ancora nei 1-2 mesi dopo, e le famiglie dovrebbero ricevere adeguate informazioni.

Alternativamente, quando i test di laboratorio non possono essere effettuati:

- I pazienti che hanno assunto gli steroidi per periodi di tempo prolungati possono considerare di avere una soppressione dell'asse HPA fino ad un anno dopo l'interruzione della terapia steroidea, e dunque necessitano della dose di stress di copertura di idrocortisone durante periodi di stress.

I fattori di rischio per crisi surrenali includono:

- Disidratazione
- Infezione ed altri stress fisici
- Danno alla ghiandola surrenale o pituitaria (ipofisi)
- Interruzione troppo improvvisa del trattamento con glucocorticoidi come idrocortisone, prednisone
- Intervento chirurgico
- Trauma

I sintomi di crisi surrenale possono includere

- Dolore addominale
- Shock
- Confusione o coma



- Disidratazione
- Vertigini o capogiri
- Stanchezza
- Dolore al fianco
- Mal di testa
- Febbre alta
- Perdita di appetito
- Perdita di coscienza
- Bassa pressione del sangue
- Nausea
- Debolezza profonda
- Rapida frequenza cardiaca
- Rapida frequenza respiratoria (o tachipnea)
- Rallentamento motorio, astenia
- Sudorazione inusuale ed eccessiva su viso o palmo
- Vomito

Esami e Test

I test che possono essere prescritti per aiutare la diagnosi di crisi surrenalica acuta includono:

- Test di stimolazione con ACTH (corticotropina)
- Livelli di cortisone
- Glucosio ematico
- Potassio sierico
- pH del siero



Tabella di conversione steroidea:

Farmaco	Dose equivalente
Cortisone	25 mg
Idrocortisone	20 mg
Deflazacort	6 mg
Prednisone	5 mg
Metil prednisone	4 mg
Triamcinolone	4 mg
Betamethasone	0.75 mg
Dexamethasone	0.75 mg

Bibliografia

1. Hallman MR, Head DE, Coursin DB, Joffe AM. (2013) When and why should perioperative glucocorticoid replacement be administered? Evidence-Based Practice of Anesthesiology. Philadelphia, PA. Elsevier.
2. Marik PE, Varon J. Requirement of perioperative stress doses of corticosteroids. Arch Surg. 2008;143(12):1222-1226.
3. Kohl BA, Schwartz S. Surgery in the patient with endocrine dysfunction. Med Clin N Am. 2009;93:1031-1047.
4. Jaffer AK, Grant PJ. Perioperative Medicine: Medical Consultation and Comanagement. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc.;2012
5. Hamrahian AH, Roman S, Milan S. The surgical patient taking glucocorticoids. In: UpToDate, Martin KA, Collins KA (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2014.
6. Stewart PM. The adrenal cortex. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, eds. Williams Textbook of Endocrinology. 10th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2003:491-551
7. Patient/Parent information: Acute adrenal crisis. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000357.htm>

Ringraziamenti

St. Vincent's Hospital, Indianapolis, IN

Dr. Philip Zeitler, *Children's Hospital Colorado, Aurora, CO*

Dr. Sasigarn Bowden, *Nationwide Children's Hospital, Columbus, OH*

Dr. Doug Biggar, *Holland Bloorview Kids Rehab, Toronto, ON*

Dr. Jerry Mendell, *Nationwide Children's Hospital, Columbus, OH*

Dr. Anne M. Connolly, *St. Louis Children's Hospital, St. Louis, MO*

Non passa giorno in cui non penso o non faccio qualcosa per il Protocollo di PJ, perché so che sta aiutando tante persone. Per me PJ continua a vivere in questo modo. Questo è ciò che mi fa sorridere ancora quando penso a mio figlio.

(Brian Nicholoff)





**Duchenne
Parent
Project**
a p s



**Protocollo di PJ Nicholoff per
i pazienti Duchenne e Becker
in terapia steroidea per la
prevenzione dell'insufficienza
surrenalica acuta**

PARENT PROJECT APS

Via Pietro de Francisci, 36 - 00165 Roma

Email: info@parentproject.it

Tel. 0666182811 - Fax 0666188428

Codice Fiscale 05203531008