

Infezione da COVID-19: aggiornamento dell'Expert Opinion della Società Italiana di Endocrinologia sulla terapia ormonale sostitutiva con glucocorticoidi nell'insufficienza surrenalica¹

A. M. Isidori¹ • G. Arnaldi² • M. Boscaro³ • A. Falorni⁴ • C. Giordano⁵ • R. Giordano⁶ • R. Pivonello^{7*} • R. Pofi¹ • V. Hasenmajer¹ • M.A. Venneri¹ • E. Sbardella¹ • C. Simeoli^{7§} • C. Scaroni³ • A. Lenzi¹

1 Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sapienza Università di Roma, Roma, Italia

2 Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Università Politecnica delle Marche, Ancona, Italia

3 UOC Endocrinologia, Dipartimento di Medicina DIMED, Azienda Ospedaliera-Università di Padova, Padova, Italia

4 Dipartimento di Medicina, Università di Perugia, Perugia, Italia

5 Sezione di Diabetologia, Endocrinologia e Metabolismo, PROMISE, Università di Palermo, Palermo, Italia

6 Dipartimento di Scienze cliniche e biologiche, Divisione di Endocrinologia, Diabete e metabolismo - Dipartimento di Scienze mediche, Università di Torino, Torino, Italia

7 Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Sezione di Endocrinologia, Università Federico II di Napoli, Napoli, Italia; *Cattedra Unesco "Educazione alla Salute e allo Sviluppo Sostenibile"

§, Edizione Italiana a cura di Chiara Simeoli basata sul contributo scientifico in corso di pubblicazione sul **Journal of Endocrinological Investigations 2020** (accepted for publications on the 17 of April 2020).

Nel novembre 2019, la Società Italiana di Endocrinologia (SIE) ha pubblicato una *Consensus Nazionale* sulla personalizzazione della terapia ormonale sostitutiva con glucocorticoidi (GC)² nell'insufficienza surrenalica (IS) [1]. Pochi mesi dopo, una nuova sindrome respiratoria acuta grave, abbreviata in SARS-CoV2, è stata riconosciuta come responsabile dell' infezione COVID-19. L'epidemia è divenuta pandemia, con un alto tasso di mortalità globale [2]. Da Febbraio 2020, l'Italia ha registrato un aumento esponenziale del numero dei contagiati, che si stima raggiunga le duecentomila persone, con una letalità complessiva intorno al 10% [3]. Un recente studio cinese, condotto su quasi cinquantamila pazienti con infezione da COVID-19 confermata, ha evidenziato che circa un paziente su cinque (19%) evolve verso un quadro di polmonite grave (14%) o critica (5%) [4]. Numerosi studi clinici stanno ora valutando le diverse opzioni terapeutiche per il trattamento delle complicanze polmonari ed extra-respiratorie dell'infezione da SARS-CoV2. In attesa di una strategia di trattamento specifica, la *task force* SIE si è nuovamente confrontata per discutere l'adeguamento e la personalizzazione della terapia ormonale sostitutiva con GC nei pazienti affetti da IS, che affrontano lo stress correlato all'infezione da COVID-19.

¹ Basato sul lavoro : COVID-19 infection and glucocorticoids: update from the Italian Society of Endocrinology Expert Opinion on steroid replacement in adrenal insufficiency. Isidori AM, Arnaldi G, Boscaro M, Falorni A, Giordano C, Giordano R, Pivonello R, Pofi R, Hasenmajer V, Venneri MA, Sbardella E, Simeoli C, Scaroni C, Lenzi A. 2020. **Journal of Endocrinological Investigations 2020, in press.**

² **Elenco delle abbreviazioni:** Sindrome respiratoria acuta severa (SARS), glucocorticoide (GC), Insufficienza corticosteroidica correlata alla malattia critica (CIRCI), Insufficienza surrenalica (IS)

Fisiopatologia della risposta immunitaria nell'infezione COVID-19

Crescenti evidenze hanno dimostrato che l'infezione da COVID-19 segue una progressione variabile ma stadio-specifica. La sindrome da *distress* respiratorio acuto (ARDS), osservata in una percentuale significativa di pazienti fragili, all'incirca dopo la seconda settimana, sembra non essere esclusivamente correlata alla replicazione virale incontrollata, ma piuttosto ad una incontrollata risposta dell'ospite. La risposta immunitaria iniziale, che coinvolge i recettori *Toll-like* (TLR), il gene I inducibile dall'acido retinoico (RIG-I), i recettori *NOD-like* (NLRs) ed altri sensori di virus nelle cellule epiteliali respiratorie, è fondamentale nel ridurre la carica virale e nell'allertare l'ospite [5]. La risposta inizia con l'attivazione dell'immunità innata. Se l'auto-replicazione virale non è limitata, il numero crescente di cellule epiteliali infette e detriti cellulari innescano un massivo rilascio di citochine - la cosiddetta "tempesta citochinica" - con iperinfiemmazione e immunosoppressione, caratterizzata dall'incremento dell'attività citotossica di Th17 e CD8 e dalla riduzione delle cellule della memoria ThCD4+ [6]. La risposta immunitaria antivirale rappresenta un atto di mediazione tra l'eliminazione del virus e il danno polmonare immuno-mediato. Gli studi di patologia hanno rivelato che il danno polmonare inizia all'interfaccia "epitelio-interstizio-endotelio" con l'aumento della permeabilità vascolare e lo stravasamento delle cellule immunitarie (principalmente macrofagi e granulociti). L'essudazione riduce la produzione di surfattante nello spazio alveolare, impedendo la pervietà alveolare e la diffusione gassosa [7]. Le cellule epiteliali infette e i detriti cellulari si legano ai recettori delle cellule immunitarie, innescando il rilascio di citochine infiammatorie (prevalentemente IL-6, IL-1 e TNF alfa) e attivando i fibroblasti. La seconda fase inizia quando la propagazione virale incontrollata induce la citotossicità diretta dall'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2), innescando un circolo vizioso che porta all'iperattivazione delle cellule immunitarie e al peggioramento dello stato di iperinfiemmazione. I pazienti mostrano anche linfopenia con riduzione delle cellule B, delle cellule T CD4 e CD8, e delle cellule *Natural Killer* CD16+, probabilmente a causa di un aumento dello stravasamento di linfociti disfunzionali e apoptosi indotta dall'infiammazione [8]. La tempesta citochinica induce un aumento della coagulazione, infiammazione vascolare, portando ad una tromboembolia diffusa e a shock ipotensivo [7,6]. Sebbene una risposta immunitaria equilibrata sembri tenere sotto controllo l'infezione virale, una piccola percentuale di pazienti evolve attraverso tutti gli stadi della malattia [9]. In questi casi critici, a seguito di un grave danno polmonare, la priorità è la riduzione dell'iperinfiammazione [6] e della tromboembolia, associate all'aumento della mortalità.

Glucocorticoidi nelle malattie critiche

I GC esogeni sono stati tradizionalmente associati alla soppressione immunitaria. Per questo motivo, il loro utilizzo è stato sconsigliato, nei primi giorni della pandemia, temendo che potessero favorire la replicazione virale, limitando la prima linea di difesa, l'immunità innata, che è anche la più sensibile ai GC. In tal caso, ci si aspetterebbe che i pazienti con malattia polmonare ostruttiva cronica, asma o disturbi reumatologici presentassero un rischio aumentato di sviluppare una presentazione clinica severa da infezione da COVID-19. Sorprendentemente, queste comorbidità appaiono sotto-rappresentate nei pazienti con infezione severa da COVID-19 [10,11,3,12]. Sebbene diversi fattori confondenti ed errori nei report possano giustificare tali risultati, l'utilizzo di GC non dovrebbe essere così sconsigliato. Inoltre, non si può escludere che i GC svolgano un ruolo nel modulare la presentazione clinica di COVID-19 [12] ed uno studio retrospettivo su duecento pazienti con ARDS ha apparentemente mostrato una mortalità inferiore tra coloro che assumono metilprednisolone [13]. Il numero di studi clinici registrati sull'uso di steroidi nella polmonite COVID-19 e correlata ARDS aumenta quotidianamente, allo scopo di valutare gli effetti di diverse

formulazioni, associazioni e dosaggi. A causa della loro comprovata efficacia in diverse malattie respiratorie, elevata biodisponibilità polmonare e forte efficacia antinfiammatoria, la maggior parte degli studi in corso si sta concentrando su metilprednisolone (NCT04263402, NCT04323592, NCT04343729, NCT04273321, NCT04244591), desametasone (NCT04327401, NCT04325061) e budesonide (NCT04331470) da soli o in combinazione con altre terapie che hanno come *target* l'infiammazione, come Siltuximab (NCT04329650) o Tacrolimus (NCT04341038).

Tuttavia lo scopo di questo documento di aggiornamento è quello di rivedere il ruolo fisiologico del cortisolo, carente nei pazienti affetti da IS, che affrontano l'infezione da COVID19.

E' ben noto che i GC abbiano effetti sia stimolanti che inibitori sulla risposta immunitaria in base al *timing* della loro somministrazione e ai livelli circolanti [14]. Nelle prime fasi delle infezioni, i livelli fisiologici di GC sono necessari per innescare il sistema immunitario. Questo, a sua volta, attiva l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) per aumentare il rilascio di GC dalle ghiandole surrenaliche, allo scopo di raggiungere concentrazioni più elevate, responsabili di una lieve immunosoppressione, riducendo infine l'autoimmunità e la tossicità delle citochine. Questa capacità di ridurre l'infiammazione e, idealmente la fibrosi, ha rappresentato finora il razionale per l'utilizzo dei GC nel danno polmonare, ma le complicanze associate e la mancanza di un reale beneficio in termini di sopravvivenza globale - con possibili danni, come il sanguinamento gastrointestinale, l'insufficienza epatica e la tromboembolia - hanno relegato il loro utilizzo nello shock refrattario o, da alcuni autori, nella ARDS, quando il danno polmonare si avvicina ad una soglia di irreversibilità [15]. Allo stesso modo, gli studi sull'utilizzo dei GC ad alte dosi nella sepsi sono contraddittori: il trial REGARDS [16] e il più recente trial ADRENAL [200 mg di idrocortisone al giorno vs placebo] non hanno mostrato effetti benefici sulla mortalità a 90 giorni [17], mentre il trial APROCCHS, ha mostrato una riduzione a 28 giorni della mortalità nei pazienti settici trattati con idrocortisone e fludrocortisone [18].

Una delle motivazioni alla base dei risultati contrastanti, fino ad oggi pubblicati, sulla terapia steroidea nelle infezioni respiratorie virali e nella polmonite, potrebbe essere ascrivibile all'eterogeneità degli studi inclusi nella meta-analisi che valuta i risultati misti degli effetti delle diverse formulazioni di GC (sia a breve che a lunga durata di azione), senza considerare le due diverse fasi fisiopatologiche dell'infezione. Infatti, se da un lato è stato dimostrato che dosi sovra-fisiologiche di GC esogeni esercitano effetti dannosi nella fase iniziale (aumentando la carica virale plasmatica), si può sostenere, d'altro canto, che il trattamento con steroidi potrebbe frenare la tempesta citochinica della seconda fase, ancor più dannosa, sopprimendo la over-reazione immunitaria [19].

Inoltre, nei pazienti in condizioni critiche l'asse HPA potrebbe non essere in grado di produrre una quantità sufficiente di corticosteroidi, determinando un'insufficienza corticosteroidica correlata alla malattia critica (CIRCI) [20]. Sebbene le caratteristiche patologiche e la progressione clinica dell'infezione COVID-19 assomiglino a quelle osservate in altre infezioni da coronavirus, per le quali sono stati proposti vari protocolli standardizzati con steroidi, le recenti indicazioni dell'OMS sulla gestione clinica di COVID-19 sconsigliano i corticosteroidi, se non sono presenti specifiche indicazioni [21].

L'IS rappresenta una possibile indicazione, in cui il razionale di un tempestivo adeguamento della terapia con GC, non è finalizzato al trattamento della malattia polmonare, ma piuttosto ad integrare la funzione surrenalica anormale e, quindi, a salvare la vita dei pazienti. Tuttavia, mancano indicazioni specifiche e gli attuali standard di cura suggeriscono effettivamente di aumentare la dose di GC, se si sospetta un'infezione da COVID-19, applicando le "regole dei giorni di malattia" [22].

COVID-19 nell'insufficienza surrenalica: occorre adeguare la terapia con glucocorticoidi?

I pazienti con IS corrono un aumentato rischio di infezione a causa di una inefficiente risposta dell'immunità innata, caratterizzata da un aumento dei monociti "classici" e da una riduzione delle cellule NK citotossiche, con fallimento dell'attivazione IgG-mediata, dovuta alla perdita del suo recettore di superficie (CD16) [23]. L'alterata risposta immunitaria potrebbe anche contribuire al peggioramento dell'infezione da COVID-19 in grave ARDS per la ridotta difesa immunitaria di prima linea. Inoltre, come accennato in precedenza, l'asse HPA svolge un ruolo significativo nell'innescare la risposta immunitaria in corso di stress e la mancanza di un aumento fisiologico della secrezione di GC nei pazienti con IS, in caso di malattia lieve, li espone intuitivamente ad un rischio maggiore di progredire verso gli stadi più critici della malattia, soprattutto se la terapia ormonale sostitutiva non viene correttamente adeguata.

Inoltre, come notato in altre malattie critiche, la polmonite da COVID-19 può influenzare la funzione surrenalica residua [20] attraverso il rilascio di citochine, peggiorando le condizioni dei pazienti affetti da IS secondaria. Ciò vale anche per l'IS terziaria, causa più comune di IS nella popolazione generale, determinata dal trattamento steroideo a lungo termine (per più di 4 settimane) con dosi pari o superiori a 5 mg di prednisolone al giorno, specialmente se somministrate in un modalità non circadiana (ad es. dosi notturne).

Questo problema è di particolare importanza, poiché le "regole dei giorni di malattia" per la terapia GC durante le infezioni sono ancora in gran parte empiricamente applicate sulla base di pochi casi clinici aneddotici [24], trascurando il *timing* e le dosi [1], e la maggior parte dei pazienti con IS terziaria è inconsapevole o non preparata a gestire le dosi di stress. Va tenuto in considerazione che i sintomi lievi da COVID-19 come affaticamento, malessere, sintomi gastrointestinali, si sovrappongono ai comuni sintomi riscontrati nei pazienti affetti da IS, anche indipendentemente dalle crisi surrenaliche. Ciò rende difficile stabilire quando sia effettivamente necessario un aumento della terapia con GC e le paure dei pazienti potrebbero indurli ad aumentare la loro dose, quando non necessario.

Nonostante i dati sopra citati di un numero inferiore di soggetti che assumono GC a basso dosaggio tra quelli con infezione da COVID-19 più gravemente sintomatica [10,11,3,12], ad oggi non ci sono evidenze a sostegno di un ruolo né benefico né dannoso dei corticosteroidi nella prevenzione dell'infezione o diffusione virale. Inoltre, considerando che il 60-80% dei soggetti infetti rimane completamente asintomatico [4] non vi sono indicazioni per aumentare la terapia con GC nei pazienti asintomatici con IS.

Al contrario, nell'infezione da COVID-19, è di fondamentale importanza, per i pazienti sintomatici, stabilire il corretto *timing* della somministrazione di una *stress dose* in relazione al grado del danno infiammatorio e all'effetto desiderato sul sistema immunitario. Pertanto, non vi è dubbio che dobbiamo essere pronti ad aumentare la dose di GC nei pazienti con IS. La decisione su come, quando, quanto fare, richiede attenzione e non può essere lasciata a vaghe indicazioni.

Gestione della terapia con glucocorticoidi in pazienti con insufficienza surrenalica ed infezione da COVID-19

Studi recenti hanno fornito ulteriori approfondimenti sul metabolismo dei GC in condizioni di stress. La *clearance* dell'idrocortisone (HC) diminuisce significativamente in condizioni di stress. In uno stress moderato, 100 mg seguiti da 60 mg / 24 h di infusione di HC generalmente mantengono livelli di cortisolo al di sopra del *range* di normalità nella maggior parte dei pazienti con IS [24]. Pertanto, nella fase iniziale dell'infezione, in cui i pazienti potrebbero sviluppare solo lieve patologia correlata a COVID-19, caratterizzata da sintomi del tratto respiratorio superiore non complicati (mal di gola, congestione nasale,

lieve tosse intermittente), con o senza affaticamento, malessere, anoressia, dolore muscolare, mal di testa, lieve nausea o diarrea, febbre $<38^{\circ}\text{C}$ e nessun segno di compromissione respiratoria, sembra sufficiente trattare i pazienti con IS con basse-intermedie dosi aggiuntive (raddoppiare la dose abituale o aggiungere 20-40 mg di HC per via orale), per sostituire il mancato aumento di cortisolo indotto dallo stress (Figura 1).

In questa fase di malattia lieve, il ritmo circadiano del cortisolo dovrebbe ancora essere mimato. I disturbi del ritmo circadiano, infatti, aumentano la risposta infiammatoria ai patogeni esogeni [25] e, anche in assenza di una sfida patogena, promuovono il passaggio ad uno stato pro-infiammatorio e all'esaurimento del meccanismo contro-regolatorio, necessario per guidare la risposta dell'ospite [26]. Nei pazienti con trauma o infezioni batteriche, la perdita della ritmicità dei geni circadiani e il cambiamento dei livelli di cortisolo in acrofase favoriscono lo sviluppo di shock [27]. L'indicazione è ulteriormente rafforzata dall'osservazione che i pazienti sottoposti a cardiocirurgia maggiore mantengono una certa ritmicità circadiana, poiché viene preservata la secrezione congiunta di ACTH e cortisolo, sebbene ridotta per una più alta secrezione basale di cortisolo [28]. Infine, l'eccesso di GC è associato ad un'alta prevalenza di disturbi psichiatrici (depressione, mania, ansia) e neurocognitivi [29]. Questi possono sovrapporsi all'impatto psicologico che le misure di *lockdown* hanno causato in molti diversi contesti socio-economici; quindi, se non necessario, appare ragionevole evitare un carico eccessivo di GC. Tuttavia, in una percentuale significativa (20%) di soggetti con infezione da COVID19 e normale funzione surrenalica, la malattia progredisce in forma moderata o grave. Ad oggi, non sono ancora disponibili dati nei pazienti affetti da IS, pertanto è obbligatorio che i parametri vitali come la pressione arteriosa (di massima importanza, poiché l'ipotensione si sviluppa nelle fasi tardive), la frequenza cardiaca e respiratoria e la saturazione di ossigeno periferico a riposo, vengano monitorate quotidianamente. In caso di comparsa di vomito (più di un giorno e soprattutto entro 3 ore dall'ultima dose di steroidi) e/o diarrea, l'iniezione parenterale è obbligatoria. Se la febbre aumenta o persiste, i sintomi peggiorano (compresi i segni e sintomi specifici dell'IS, come la comparsa di ipotensione) o il danno respiratorio progredisce con comparsa di tosse persistente, aumento della frequenza respiratoria (>30 respiri al minuto) e/o riduzione della $\text{SpO}_2 < 93\%$ (per l'attuale definizione di malattia moderata da COVID-19, vedere la Figura 1), la terapia con GC dovrebbe essere immediatamente aumentata a 100 mg (preferibilmente per somministrazione parenterale in base allo stato clinico) ed è necessaria l'ospedalizzazione, per essere pronti ad affrontare una crisi surrenalica ed iniziare il trattamento per limitare l'iperattivazione immunitaria (Figura 1). Contrariamente alla popolazione generale, la soglia per l'ospedalizzazione dovrebbe essere abbassata in caso di peggioramento dei sintomi nei pazienti con IS, considerando il loro rischio di crisi surrenalica.

In ospedale, se le condizioni cliniche peggiorano e progrediscono verso l'ARDS, va iniziata una dose più elevata di GC. In questo contesto, Prete et al. hanno recentemente identificato un bolo iniziale di 50-100 mg di HC, seguito da un'infusione endovenosa continua di 200 mg (al giorno?) come protocollo di terapia sostitutiva della dose di stress più appropriata nei pazienti con IS e sepsi [30]. Questo protocollo è in grado non solo di coprire la quantità di steroidi necessaria per far fronte all'infezione, ma anche di ridurre gli effetti dannosi che i picchi e le deflessioni della terapia con GC causano sul sistema immunitario [30]. In questa fase di malattia e per questi livelli di steroidi, il ritmo circadiano non è più rilevante. Una *consensus* molto recente sulla gestione di pazienti adulti affetti da COVID-19 in condizioni critiche, ha approvato lo stesso protocollo nei pazienti con shock refrattario, in quanto capace di ridurre i tempi di risoluzione e la durata della degenza in terapia intensiva [31]. Ha inoltre raccomandato l'uso dell'HC piuttosto che di altri composti di GC sintetici (spesso usati nelle unità di terapia intensiva). Sebbene una dettagliata descrizione delle caratteristiche delle diverse formulazioni di steroidi esuli dallo scopo di questo documento, si dovrebbe tenere presente la diversa potenza antinfiammatoria tra i diversi composti disponibili.

L'idratazione e l'equilibrio elettrolitico dovrebbero essere monitorati e corretti tempestivamente, poiché al secondo stadio di malattia lo shock periferico può causare grave ipotensione, richiedendo un intervento farmacologico. In condizioni critiche, non è richiesta un'ulteriore terapia con mineralcorticoidi per i pazienti con IS primaria, poiché dosi di HC superiori a 50 mg al giorno svolgono un'azione sufficiente sul recettore dei mineralcorticoidi [32], sebbene un aumento a 100 µg al giorno di fludrocortisone sia suggeribile in caso di severa ipotensione.

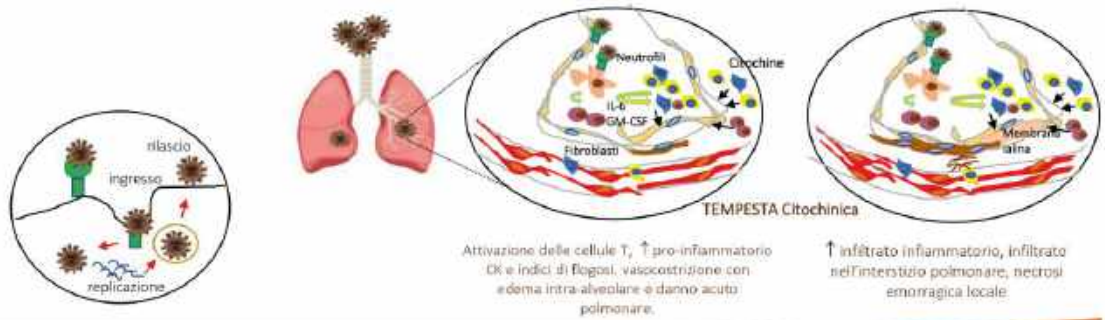
Non appena le condizioni cliniche lo consentano, l'infusione di steroidi deve essere conseguentemente ridotta, al fine di evitare effetti dannosi indesiderati.

Infine, una raccomandazione molto importante viene dalla crescente preoccupazione per la malattia tromboembolica disseminata osservata nella infezione da COVID-19 grave. Date le anomalie della coagulazione associate all'uso di GC [33], aggiunte a quelle dovute all'iperattivazione immunitaria, alla disfunzione endoteliale e alla compromissione epatica osservate in COVID19, si consiglia vivamente di introdurre l'eparina precocemente nei pazienti affetti da IS [34], non appena i sintomi evolvono da lievi in moderati o severi (4000 U ogni 12 ore).

La pandemia di SARS-CoV2 ha riaperto il dibattito sulla terapia con GC nella lesione polmonare e molti gruppi di esperti scientifici stanno lavorando in queste faticose ore per indagare sulla loro efficacia nel trattamento della polmonite da COVID-19. Indipendentemente da ciò, e data la severità della sindrome da COVID-19, questa *Expert Opinion* mira a ribadire che i medici non devono trascurare il fatto che i pazienti con IS dipendano dalla terapia con GC esogeni per un'adeguata risposta allo stress, anche in presenza di malattia lieve.

In sintesi, le evidenze disponibili sulla personalizzazione del regime con GC in caso di stress da COVID-19 sono ancora scarse ed un approccio maggiormente basato sulle evidenze è necessario per elaborare un definitivo protocollo standardizzato. La fisiopatologia della risposta immunitaria e le complicanze sistemiche associate all'infezione dettano il passo, e la strategia di trattamento dovrebbe essere adattata allo stadio clinico del paziente. Per i pazienti con IS, in cui si sospetta infezione da COVID-19, che presentino lievi sintomi del tratto respiratorio superiore, in assenza di malattia polmonare, raddoppiare la dose abituale di HC secondo un ritmo circadiano, in associazione ad una adeguata sostituzione dei liquidi, sembra essere una strategia terapeutica efficace per preservare l'attivazione precoce della risposta immunitaria, considerando che i sintomi non sono specifici e possono durare, anche se minori, per due settimane o più. Tuttavia, non appena i sintomi peggiorano, è consigliabile aumentare ulteriormente la dose fino a 100 mg, iniziare la profilassi tromboembolica e prendere in considerazione una pronta ospedalizzazione, poiché la condizione potrebbe deteriorarsi entro poche ore. In ospedale, il trattamento parenterale con alte dosi (200 mg) di HC endovenoso in infusione continua è richiesto solo dopo l'evoluzione verso uno stadio critico (calo rapido dei livelli di ossigenazione) o crisi surrenalica (Figura 1).

COVID-19 – Fisiopatologia



TRIGGER VIRALE		TRIGGER INFIAMMATORIO	
Asintomatico -> MALATTIA LIEVE		SOSPETTA POLMONITE	ARDS
Sintomi non complicati del tratto respiratorio superiore Affaticamento, anoressia, malessere, dolore muscolare, mal di gola, congestione nasale o mal di testa, nausea o diarrea * Nessun segno di polmonite – Mancanza di respiro corto- Non è necessario ossigeno supplementare		Febbre, segni e sintomi del tratto respiratorio inferiore (TRI) ➤ tosse persistente ➤ frequenza respiratoria > 30 atti/min ➤ severo distress respiratorio ➤ SpO2 ≤ 93% a temp. ambiente ➤ ipotensione	Diagnosi della sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) basata su: ➤ insorgenza ➤ imaging del torace ➤ origine degli infiltrati polmonari ➤ alterazione dell'ossigenazione
Assenza di febbre	Febbre (≥37.5) o tosse	Febbre >38° + TRI	ARDS, Severa ipotensione, Crisi surrenaliche
NESSUN AUMENTO DI DOSE *considerare i.m.	RADDOPPIARE LA DOSE Mantenere ritmo circadiano *considerare i.m.	Ospedalizzazione Aumentare a 300 mg HC considerare via e.v.	STRESS DOSE: 200 mg HC/die infusione continua
Considerare Eparina 4000 UI ogni 12 ore			

Figura. Proposta per l'adeguamento, stadio-specifico, della terapia con glucocorticoidi in pazienti affetti da insufficienza surrenalica ed infezione da COVID-19.

Bibliografia

1. Isidori AM, Arnaldi G, Boscaro M, Falorni A, Giordano C, Giordano R, Pivonello R, Pozza C, Sbardella E, Simeoli C, Scaroni C, Lenzi A, Italian Society of E (2019) Towards the tailoring of glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency: the Italian Society of Endocrinology Expert Opinion. J Endocrinol Invest. doi:10.1007/s40618-019-01146-y
2. Baud D, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso D, Pomar L, Favre G (2020) Real estimates of mortality following COVID-19 infection. Lancet Infect Dis. doi:10.1016/S1473-3099(20)30195-X
3. Onder G, Rezza G, Brusaferro S (2020) Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. JAMA. doi:10.1001/jama.2020.4683
4. Wu Z, McGoogan JM (2020) Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. doi:10.1001/jama.2020.2648
5. Newton AH, Cardani A, Braciale TJ (2016) The host immune response in respiratory virus infection: balancing virus clearance and immunopathology. Semin Immunopathol 38 (4):471-482. doi:10.1007/s00281-016-0558-0

6. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, Bucci E, Piacentini M, Ippolito G, Melino G (2020) COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ*. doi:10.1038/s41418-020-0530-3
7. Sweeney RM, McAuley DF (2016) Acute respiratory distress syndrome. *Lancet* 388 (10058):2416-2430. doi:10.1016/S0140-6736(16)00578-X
8. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, Song S, Ma Z, Mo P, Zhang Y (2020) Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *J Infect Dis*. doi:10.1093/infdis/jiaa150
9. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395 (10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
10. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS, China Medical Treatment Expert Group for C (2020) Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. doi:10.1056/NEJMoa2002032
11. Figueroa-Parra G, Aguirre-Garcia GM, Gamboa-Alonso CM, Camacho-Ortiz A, Galarza-Delgado DA (2020) Are my patients with rheumatic diseases at higher risk of COVID-19? *Ann Rheum Dis*. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217322
12. Halpin DMG, Faner R, Sibila O, Badia JR, Agusti A (2020) Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *Lancet Respir Med*. doi:10.1016/S2213-2600(20)30167-3
13. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y (2020) Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
14. Chrousos GP (1995) The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 332 (20):1351-1362. doi:10.1056/NEJM199505183322008
15. Ruan SY, Lin HH, Huang CT, Kuo PH, Wu HD, Yu CJ (2014) Exploring the heterogeneity of effects of corticosteroids on acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 18 (2):R63. doi:10.1186/cc13819
16. Chaudhary NS, Donnelly JP, Moore JX, Baddley JW, Safford MM, Wang HE (2017) Association of baseline steroid use with long-term rates of infection and sepsis in the REGARDS cohort. *Crit Care* 21 (1):185. doi:10.1186/s13054-017-1767-1
17. Venkatesh B, Finfer S, Myburgh J, Cohen J, Billot L (2018) Long-Term Outcomes of the ADRENAL Trial. *N Engl J Med* 378 (18):1744-1745. doi:10.1056/NEJMc1803563
18. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot JP, Siami S, Cariou A, Forceville X, Schwebel C, Martin C, Timsit JF, Misset B, Ali Benali M, Colin G, Souweine B, Asehnoune K, Mercier E, Chimot L, Charpentier C, Francois B, Boulain T, Petitpas F, Constantin JM, Dhonneur G, Baudin F, Combes A, Bohe J, Loriferne JF, Amathieu R, Cook F, Slama M, Leroy O, Capellier G, Dargent A, Hissem T, Maxime V, Bellissant

- E (2018) Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med* 378 (9):809-818. doi:10.1056/NEJMoa1705716
19. Zhou YH, Qin YY, Lu YQ, Sun F, Yang S, Harypursat V, Tang SQ, Huang YQ, He XQ, Zeng YM, Li Y, Xu XL, Zhao T, Chen YK (2020) Effectiveness of glucocorticoid therapy in patients with severe novel coronavirus pneumonia: protocol of a randomized controlled trial. *Chin Med J (Engl)*. doi:10.1097/CM9.0000000000000791
20. Teblich A, Peeters B, Langouche L, Van den Berghe G (2019) Adrenal function and dysfunction in critically ill patients. *Nat Rev Endocrinol* 15 (7):417-427. doi:10.1038/s41574-019-0185-7
21. Russell CD, Millar JE, Baillie JK (2020) Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 395 (10223):473-475. doi:10.1016/S0140-6736(20)30317-2
22. Kaiser UB, Mirmira RG, Stewart PM (2020) Our Response to COVID-19 as Endocrinologists and Diabetologists. *J Clin Endocrinol Metab* 105 (5). doi:10.1210/clinem/dgaa148
23. Isidori AM, Venneri MA, Graziadio C, Simeoli C, Fiore D, Hasenmajer V, Sbardella E, Gianfrilli D, Pozza C, Pasqualetti P, Morrone S, Santoni A, Naro F, Colao A, Pivonello R, Lenzi A (2018) Effect of once-daily, modified-release hydrocortisone versus standard glucocorticoid therapy on metabolism and innate immunity in patients with adrenal insufficiency (DREAM): a single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6 (3):173-185. doi:10.1016/S2213-8587(17)30398-4
24. Arafah BM (2020) Perioperative Glucocorticoid Therapy for Patients with Adrenal Insufficiency: Dosing Based on Pharmacokinetic Data. *J Clin Endocrinol Metab* 105 (3). doi:10.1210/clinem/dgaa042
25. Castanon-Cervantes O, Wu M, Ehlen JC, Paul K, Gamble KL, Johnson RL, Besing RC, Menaker M, Gewirtz AT, Davidson AJ (2010) Dysregulation of inflammatory responses by chronic circadian disruption. *J Immunol* 185 (10):5796-5805. doi:10.4049/jimmunol.1001026
26. Polidarova L, Houdek P, Sladek M, Novosadova Z, Pacha J, Sumova A (2017) Mechanisms of hormonal regulation of the peripheral circadian clock in the colon. *Chronobiol Int* 34 (1):1-16. doi:10.1080/07420528.2016.1231198
27. Coiffard B, Diallo AB, Culver A, Mezouar S, Hammad E, Vigne C, Nicolino-Brunet C, Dignat-George F, Baumstarck K, Boucekine M, Leone M, Mege JL (2019) Circadian Rhythm Disruption and Sepsis in Severe Trauma Patients. *Shock* 52 (1):29-36. doi:10.1097/SHK.0000000000001241
28. Gibbison B, Keenan DM, Roelfsema F, Evans J, Phillips K, Rogers CA, Angelini GD, Lightman SL (2020) Dynamic Pituitary-Adrenal Interactions in the Critically Ill after Cardiac Surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 105 (5). doi:10.1210/clinem/dgz206
29. Pivonello R, Simeoli C, De Martino MC, Cozzolino A, De Leo M, Iacuniello D, Pivonello C, Negri M, Pellecchia MT, Iasevoli F, Colao A (2015) Neuropsychiatric disorders in Cushing's syndrome. *Front Neurosci* 9:129. doi:10.3389/fnins.2015.00129
30. Prete A, Taylor AE, Bancos I, Smith DJ, Foster MA, Kohler S, Fazal-Sanderson V, Komninos J, O'Neil DM, Vassiliadi DA, Mowatt CJ, Mihai R, Fallowfield JL, Annane D, Lord JM, Keevil BG, Wass JAH, Karavitaki N, Arlt W (2020) Prevention of adrenal crisis: cortisol responses to major stress compared to stress dose hydrocortisone delivery. *J Clin Endocrinol Metab*. doi:10.1210/clinem/dgaa133

31. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, Oczkowski S, Levy MM, Derde L, Dzierba A, Du B, Aboodi M, Wunsch H, Cecconi M, Koh Y, Chertow DS, Maitland K, Alshamsi F, Belley-Cote E, Greco M, Laundry M, Morgan JS, Kesecioglu J, McGeer A, Mermel L, Mammen MJ, Alexander PE, Arrington A, Centofanti JE, Citerio G, Baw B, Memish ZA, Hammond N, Hayden FG, Evans L, Rhodes A (2020) Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* doi:10.1007/s00134-020-06022-5
32. Arlt W, Society for Endocrinology Clinical C (2016) SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY ENDOCRINE EMERGENCY GUIDANCE: Emergency management of acute adrenal insufficiency (adrenal crisis) in adult patients. *Endocr Connect* 5 (5):G1-G3. doi:10.1530/EC-16-0054
33. Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, Newell-Price J, Biller BM, Colao A (2016) Complications of Cushing's syndrome: state of the art. *Lancet Diabetes Endocrinol* 4 (7):611-629. doi:10.1016/S2213-8587(16)00086-3
34. Isidori AM, Minnetti M, Sbardella E, Graziadio C, Grossman AB (2015) Mechanisms in endocrinology: The spectrum of haemostatic abnormalities in glucocorticoid excess and defect. *Eur J Endocrinol* 173 (3):R101-113. doi:10.1530/EJE-15-0308