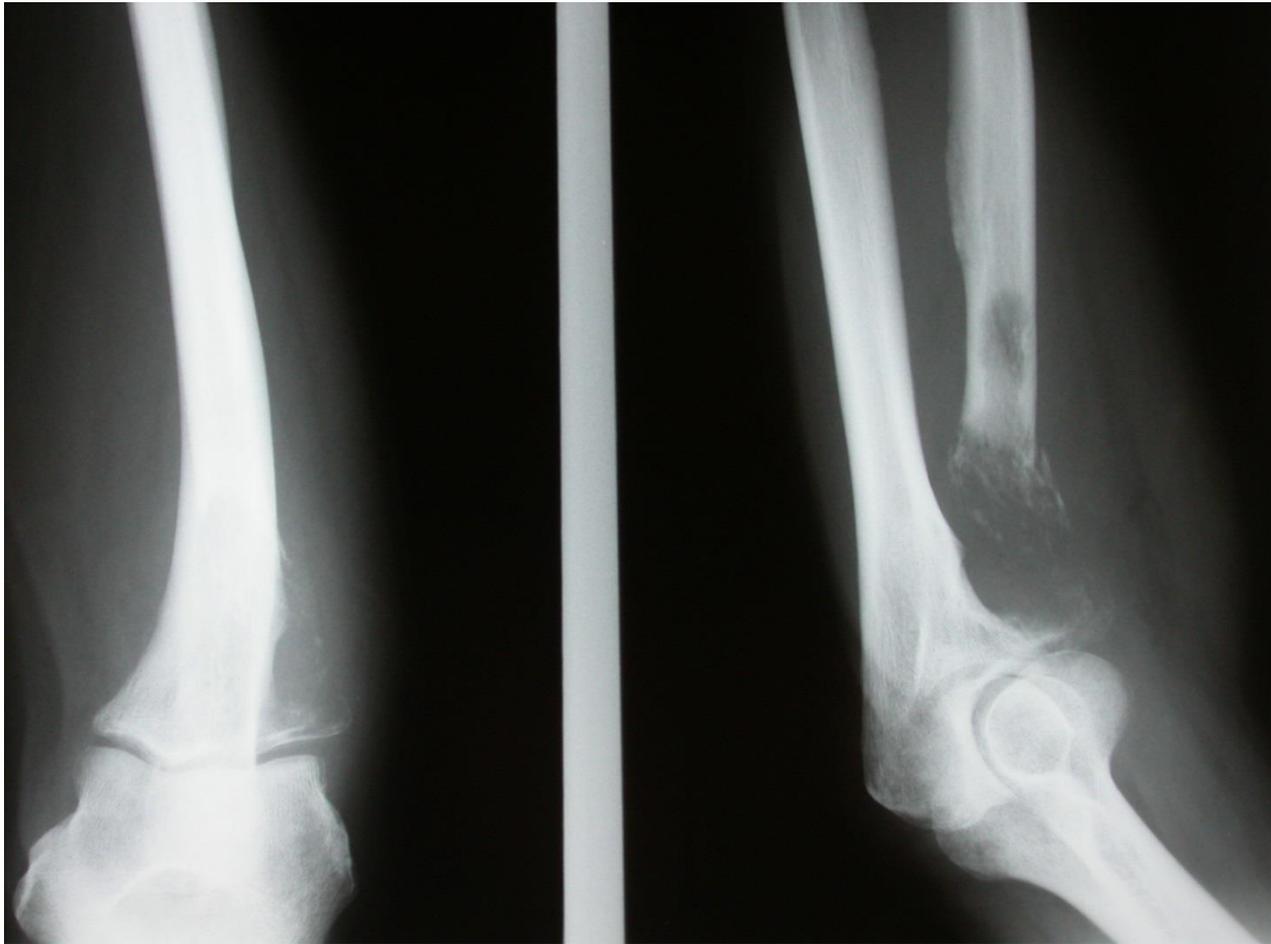


# Les complications métaboliques

# Hypercalcémie



# Tableau clinique

- Polyurie, polydipsie
- Nausées, vomissements
- Déshydratation
- Troubles du comportement
- Confusion
- Troubles de la conscience

# Principales causes chez le cancéreux

- paranéoplasique (PTHrP, cytokines)
- métastases osseuses
- immobilisation
- médicaments : vitamine D, vitamine A, thiazidiques ...
- hyperparathyroïdie primaire



# Bilan

- calcémie, phosphatémie, calcium ionisé, protéinémie, ionogramme, fonction rénale
- scintigraphie osseuse ou TEP, évt RX et TDM des aires osseuses suspectes

## Profil biologique des hypercalcémies en fonction de leur cause

Hypercalcémies	Malignes ou myélome	Hypercalcémie paranéoplasique	Hyperparathyroïdie primitive	Granulomatoses Intoxication vitamine D
<b>Calcémie</b>	↑	↑	↑	↑
<b>Phosphatémie</b>	N ou ↑	N ou ↑	↓	↑
<b>Calciurie</b>	↑	↑	↑	↑
<b>PTH</b> (parathormone)	↓	↓	↑	↓
<b>PTHrP</b> ( <i>parathyroid hormone related peptide</i> )	N ou ↑	↑	N	N
<b>1-25-(OH)<sub>2</sub>D*</b>	↓	↓	↑	↑ granulomatoses**

(\*) Le dosage du calcitriol n'est pas utilisé en pratique courante en dehors des granulomatoses car c'est le taux de 25 OH vitamine D qui est le reflet du stock de l'organisme.

(\*\*) En cas d'intoxication à la vitamine D autre que par les dérivés hydroxylés, c'est la 25-(OH) vitamine D qui est augmentée.

D'après Orcel P. In : Traité de thérapeutique rhumatologique. Eds Bardin T et Orcel P. Flammarion Médecine Sciences, Paris, 2007.

# Transfert en réanimation

- arythmies cardiaques
- calcémie  $> 14$  à  $15$  mg/dl
- insuffisance cardiaque
- troubles de la conscience

# Traitement

1. **Réhydratation** : au moins 3 l NaCl 0,9 % pendant 24 à 48 h
    - suivre la diurèse qui doit rester correcte (risque de surcharge hydrique)
    - suivre l'ionogramme (avec Ca et f. rénale) 4 x /jour avec correction hypernatrémie ou hypokaliémie
    - furosémide : à éviter tant que le patient n'est pas bien réhydraté
  2. **Biphosphonates** :
    - **acide zolédronique** 4 mg i.v. en 15 min dans 100 ml NaCl 0,9% ou glucosé 5%, à commencer après réhydratation
      - effets secondaires : syndrome grippal modéré, ostéonécrose de la mandibule
- alternative : **calcitonine** de saumon 2 à 4 U/kg/12h i.v. lent (ou IM)

## Principes thérapeutiques de l'hypercalcémie aiguë\*

### Hypercalcémies aiguës graves - Réanimation

- Réhydratation
- Anti-ostéoclastiques IV
  - bisphosphonates
  - calcitonine
- ± furosémide (diurèse avec compensation des pertes)
- ± épuration extrarénale

### Hypercalcémie > 2,75 mmol/L sans signes de gravité

- Réhydratation
- Anti-ostéoclastiques IV
  - Bisphosphonates
- Puis en fonction du contexte clinique
  - ± relais bisphosphonate per os
  - ± corticoïdes

### Hypercalcémie < 2,75 mmol/L sans signes de gravité

- Hydratation
- Modération des apports calciques
- Éviction des médicaments hypercalcémiants si possible
- Surveillance

\* D'après Orcel P. In : Traité de thérapeutique rhumatologique, Eds Bardin T et Orcel P. Flammarion Médecine Sciences, Paris, 2007.



# Hyponatrémie

# Tableau clinique

d'autant plus discret que l'hyponatrémie est chronique et d'installation lente

- asymptomatique
- nausées, vomissements, malaise
- céphalées, obnubilation, coma, convulsions, décès

# Diagnostic

en 3 étapes:

## *1. Mesurer l'osmolalité plasmatique*

- normale (280-290 mosmol/kg) :  
hyperprotidémie, hyperlipidémie
- élevée ( $> 290$  mosmol/kg) : hyperglycémie,  
mannitol
- basse ( $< 280$  mosmol/kg) : hyponatrémie  
hypoosmotique  $\rightarrow$  voir 2e étape

## 2. *Evaluer le compartiment extracellulaire cliniquement*

**augmenté** (oedèmes cliniques) : excès d'eau et de Na ( $\text{eau} > \text{Na}$ ) = hyperhydratation extracellulaire

- insuffisance cardiaque congestive
- cirrhose et insuffisance hépatocellulaire
- syndrome néphrotique
- insuffisance rénale

**normal** : excès d'eau isolé = hyperhydratation intracellulaire

- SIADH (syndrome de Schwartz-Bartter)
- hyperthyroïdie
- hypocortisolémie

**diminué** (signes cliniques de déshydratation) : déficit en eau et Na ( $\text{Na} > \text{eau}$ ) = déshydratation extracellulaire → voir 3e étape

# SIADH : principales étiologies

- tumeurs malignes (dont le CBPC)
- affections du SNC : infections, processus expansif (tumeur primitive, métastases cérébrales), douleur, stress émotionnel
- affections intrathoraciques : infections, IPPV, CPPV; ↓ Pression OG (pneumothorax, atélectasie,...)
- sécrétion peptide natriurétique auriculaire
- médicaments : VCR, VBL, CDDP, CPA, melphalan; lévamisole, aminogluthéthimide; sulfonyles, thiazides, carbamazépine, morphine, tricycliques, nicotine

*Table 1* Causes of SIADH.

---

Malignant tumours
Small-cell lung cancer
Other types
Intrathoracic disorders
Pulmonary infections
Positive pressure ventilation
Status asthmaticus
Cystic fibrosis
Pneumothorax
Central nervous system disorders
Brain tumours
CNS infections
Guillain–Barré syndrome
Vascular disorders
Drugs: cytotoxic agents
Cisplatin
Cyclophosphamide
Melphalan
Vinblastine
Vincristine
Drugs: others
Carbamazepime
Chlorpropamide
Clofibrate
Narcotics
Sulfonyl urea's
Thiazide diuretics
Tricyclic antidepressants
Exogenous vasopressin administration

---

### *3. Mesurer la natriurèse*

- **basse** ( $< 10$  mEq/l) : pertes digestives, pertes cutanées, 3e secteur
- **non basse** ( $> 20$  mEq/l) : pertes rénales, insuffisance surrénale

**Table 3** Causes of hyponatraemia in 104 assessable episodes (*SIADH* syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion)

Diagnosis of hyponatraemia	<i>n</i> (%)
SIADH	35 (30.4)
Depletional state	33 (28.7)
Diuretic use	16 (14)
Hypervolaemia	9 (7.8)
Renal failure	4 (3.5)
Hypotonic intakes	2 (1.7)
Miscellaneous	6 (5.2)
Undiagnosed	2 (1.7)
False positive	8 (7)
Mixed <sup>a</sup>	11 (9.6)
Total	115 (100)

<sup>a</sup> If two types of hyponatraemia occurred at the same time or during the same episode of hyponatraemia, the patient was classified in the "mixed" group

# Traitement: hyponatrémie aiguë

installée en moins de 36 h (il faut avoir une natrémie de départ normale datant de moins de 48 h)

- **risque d'œdème cérébral mortel**
- en cause : sécrétion aiguë de ADH suite à stress, nausées, hypoxie, hypotension ... souvent dans un contexte de perfusion hypotonique
- traitement : corriger la natrémie à raison de 1 à 3 mEq/l/h avec normalisation en 12 à 24 heures, par prescription de NaCl 3 % (hypertonique)

# Traitement : hyponatrémie chronique

installée en plus de 48 h

- **risque : myélinolyse centropontine** en cas de correction trop rapide car le cerveau s'est adapté à l'hypotonicité et une correction trop rapide va être toxique pour les oligodendrocytes et la myéline
- traitement : corriger la natrémie sans dépasser une vitesse de 15 mEq/l 24 h ou 0,5 mEq/l/h (10 mEq/l/24h en cas d'hypokaliémie associée qu'il conviendra de corriger également)
- en cas de correction trop rapide (évaluée par un dosage de natrémie toutes les 4 h): perfusion de glucosé 5 % (1 L en 4 h entraîne une chute de 0,5 mEq/L), évt associée à une injection de vasopressine (Minirin<sup>R</sup> : 1 amp. s.c.)
- évaluation de l'excès d'eau :  $60 \% \times \text{poids du corps} \times (\text{natrémie observée}/140)$

# En pratique

- **hyperhydratation extracellulaire** : restriction hydrique (500 mL/j) et sodée et diurétique (furosémide )
- **hyperhydratation intracellulaire** : injection de 1 g de NaCl/h (1 g = 17 mEq Na) avec évt furosémide, à adapter à la variation de la natrémie, ou urée 30 (60) g/j d'urée cristallisée dans 200 ml d'eau avec un antiacide per os en laissant boire le patient (pas de restriction hydrique car induit une diurèse osmotique)
- **déshydratation extracellulaire**: perfusion de NaCl isotonique (1 L par 24 heures)

## New Drug Class

# Non-peptide arginine-vasopressin antagonists: the vaptans

*Guy Decaux, Alain Soupart, Gilbert Vassart*

*Lancet* 2008; 371: 1624–32

Department of Internal  
Medicine, Erasmus University  
Hospital, Brussels, Belgium  
(Prof G Decaux MD);

Department of Internal  
Medicine, Tubize-Jolimont  
Hospital, Tubize, Belgium  
(A Soupart MD); and Institut de  
Recherche Interdisciplinaire  
(IRIBHM) and Department of  
Medical Genetics, Free  
University of Brussels, Campus  
Erasme, Brussels, Belgium

Arginine-vasopressin is a hormone that plays an important part in circulatory and water homeostasis. The three arginine-vasopressin-receptor subtypes—V1a, V1b, and V2—all belong to the large rhodopsin-like G-protein-coupled receptor family. The vaptans are orally and intravenously active non-peptide vasopressin receptor antagonists that are in development. Relcovaptan is a selective V1a-receptor antagonist, which has shown initial positive results in the treatment of Raynaud's disease, dysmenorrhoea, and tocolysis. SSR-149415 is a selective V1b-receptor antagonist, which could have beneficial effects in the treatment of psychiatric disorders. V2-receptor antagonists—mozavaptan, lixivaptan, satavaptan, and tolvaptan—induce a highly hypotonic diuresis without substantially affecting the excretion of electrolytes (by contrast with the effects of diuretics). These drugs are all effective in the treatment of euvolaemic and hypervolaemic hyponatraemia. Conivaptan is a V1a/V2 non-selective vasopressin-receptor antagonist that has been approved by the US Food and Drug Administration as an intravenous infusion for the in-hospital treatment of euvolaemic or hypervolaemic hyponatraemia.



# Acidose lactique

*Eur J Cancer Clin Oncol*, Vol. 19, No. 5, pp. 597-601, 1983.  
Printed in Great Britain.

0277-5379/83/050597-05\$03.00/0  
© 1983 Pergamon Press Ltd.

## Lactic Acidosis: a Metabolic Complication of Extensive Metastatic Cancer

J. P. SCULIER, C. NICAISE and J. KLASTERSKY

*Service de Médecine et Laboratoire d'Investigation Clinique H. J. Tagnon, Institut Jules Bordet, Centre des Tumeurs de l'Université Libre de Bruxelles, 1, rue Héger-Bordet, 1000 Bruxelles, Belgium*

*Table 1. Classification of lactic acidosis*

---

**Type A**

Tissue hypoperfusion, hypoxemia

**Type B**

1. Various common disorders

Diabetes

Renal failure

Liver disease

Infection

Leukemia and neoplasia

2. Drugs and toxins

Biguanides (phenformin)

Ethanol

Fructose

3. Hereditary forms

Glucose-6-phosphatase deficiency

Fructose-1-6-diphosphatase deficiency

Others

---



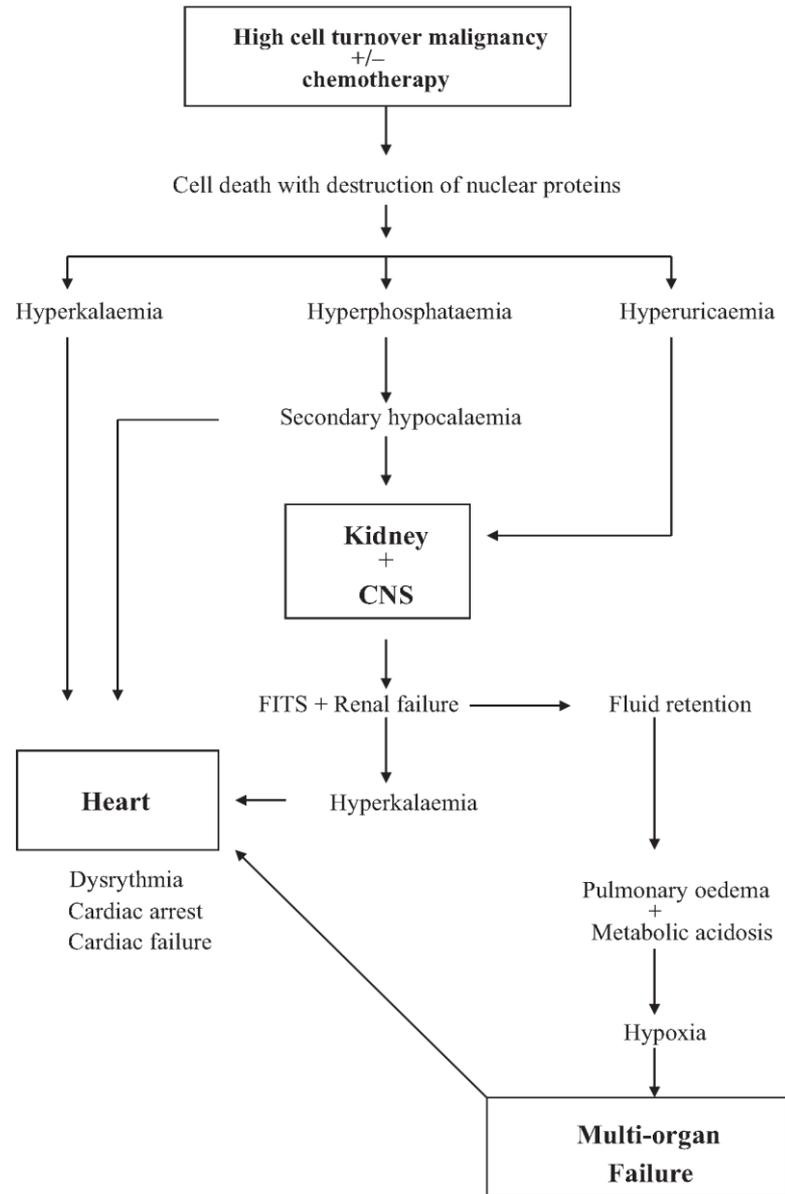
# Syndrome de lyse tumorale

# Tableau

- hyperkaliémie
- hyperuricémie
- hyperphosphatémie avec hypocalcémie
- augmentation du taux des LDH

## risques:

- précipitation de cristaux (urates, phosphates de calcium)
- insuffisance rénale aiguë
- néphrocalcinose
- lithiase urinaire
- troubles de la conduction, arrêt cardiaque



# Autres complications de la lyse tumorale aiguë

- troubles de l'hémostase secondaire à la libération d'activités procoagulantes (CIVD) ou protéolytiques (fibrinolyse primitive)
- atteintes rénales tubulaires et glomérulaires secondaires au taux élevé de lysozyme
- pneumopathies alvéolaires aiguës secondaires à la lyse blastique in situ
- perforation d'organes creux siège d'une infiltration tumorale massive

# Facteurs déclenchants

dans un contexte de cancer très sensible

a) lyse spontanée : anoxie, nécrose

b) traitement :

- chimiothérapie
- corticothérapie
- radiothérapie

Review

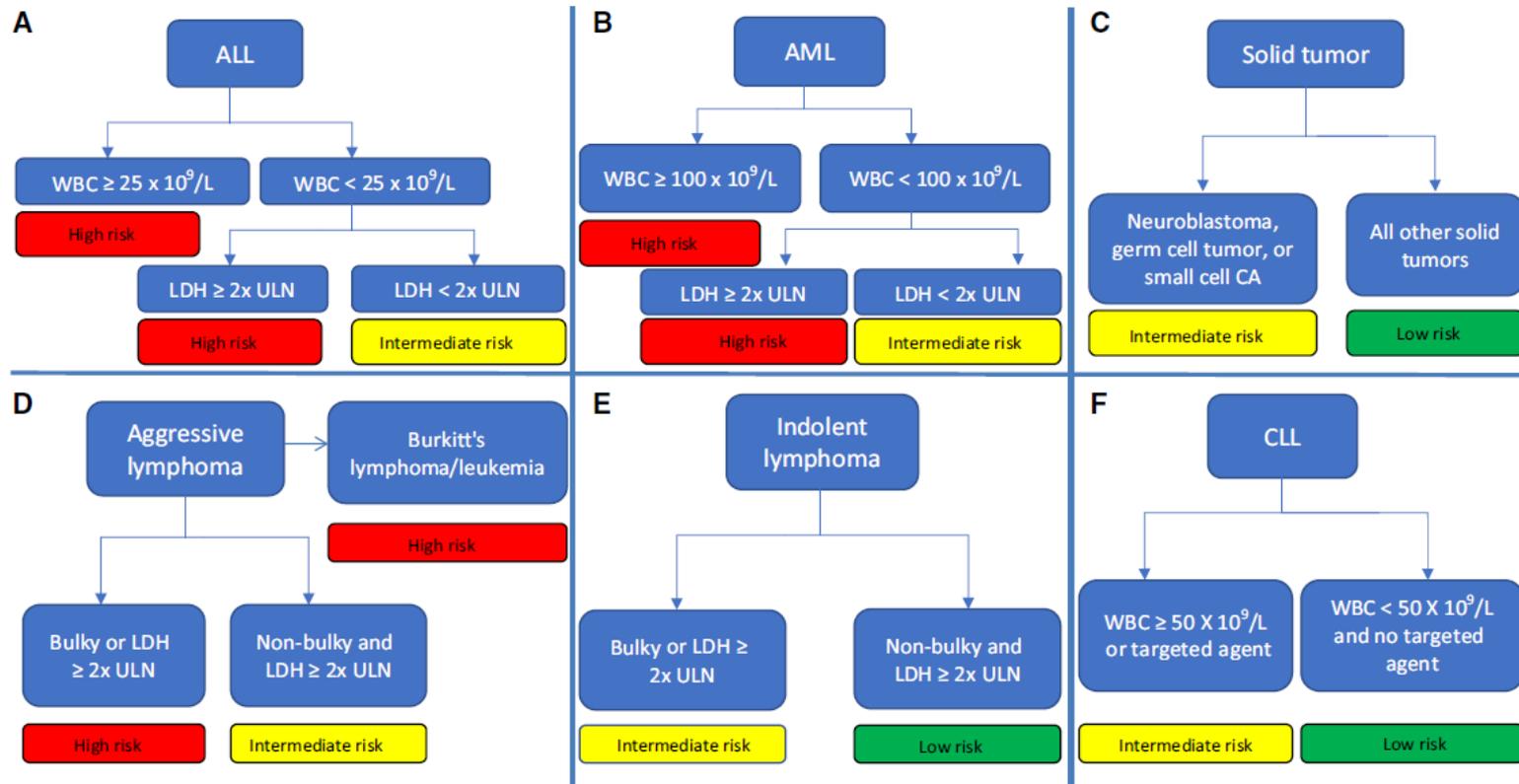


Fig 1. Risk stratification of TLS by tumour type and disease burden (adapted from Cairo *et al.*, 2010). (A) Acute lymphoblastic leukemia (B) Acute myeloid leukemia (C) Solid tumor (D) Aggressive lymphoma (E) Indolent lymphoma (F) Chronic lymphocytic leukemia. Chronic myeloid leukemia and multiple myeloma are very rarely associated with tumor lysis syndrome and thus not included.

# Traitement

- à instaurer si possible préventivement
- surveillance (2 à 4 x/j au moins) : K, P, Ca, ac. urique, urée, créatinine, pH artériel, LDH dans le sang

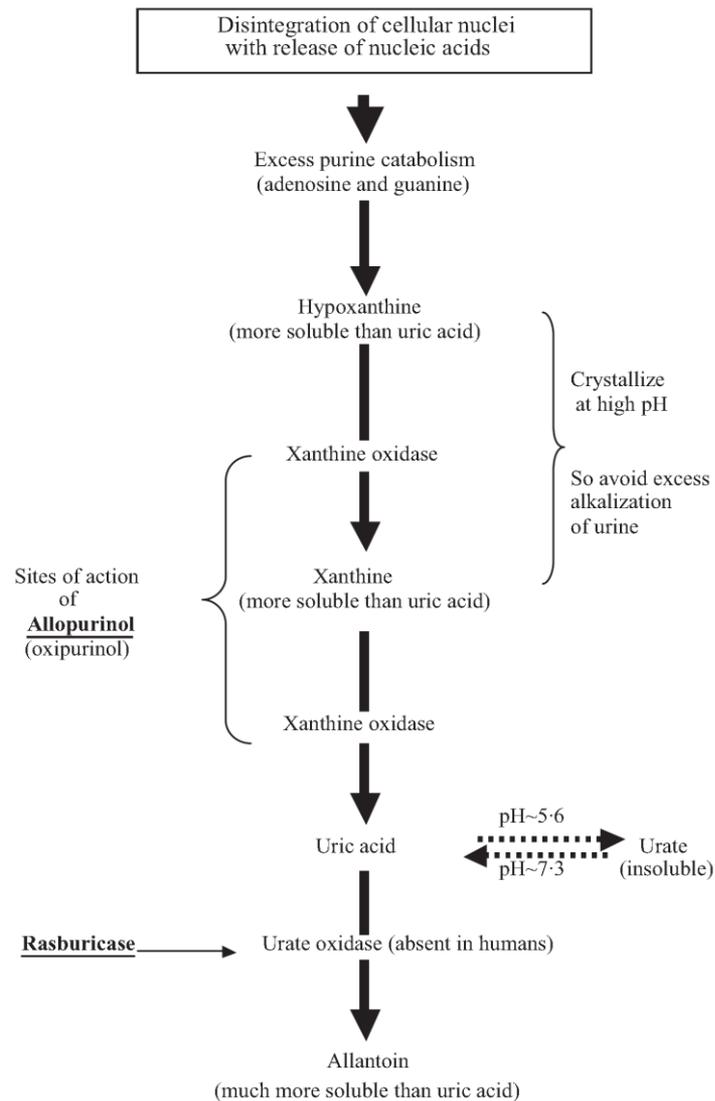


Fig 2. Mechanisms of action of xanthine oxidase inhibitors (allopurinol) and exogenous urate oxidases (rasburicase).

# 1. *Combattre l'hyperuricémie : phase initiale*

- **hyperdiurèse sodée** (NaCl 0,9 %)  
diurèse  $> 2,5 \text{ l /m}^2/24 \text{ h}$   
éviter l'alcalose systémique (**ne pas alcaliniser**)
- **hypouricémiant : urate-oxydase** (rasburicase ou Fasturtec<sup>R</sup> amp à 1,5 et à 7,5 mg)
  - effets secondaires potentiels: réactions d'hypersensibilité
  - 0,20 mg/kg une fois par jour iv
  - en Belgique: remboursé par la sécurité sociale uniquement en cas d'hémopathie maligne

## *2. Traitement cytotoxique (antitumoral)*

à débiter au mieux après contrôle de la situation métabolique initiale et obtention d'une hyperdiurèse correcte

### *3. Combattre l'hyperphosphaturie et l'hyperkaliémie*

en fin de traitement cytotoxique

- maintenir l'hyperdiurèse sodée, en ayant éventuellement recours au furosémide
- en cas d'hyperkaliémie ( $> 5$  mEq/L) :  
Kayexalate 15 g p.o. toutes les 6 à 8 h

## 4. *Épuration extrarénale*

indications :

- rétention hydrosodée
- hyperphosphatémie non rapidement réversible :  
produit  $[P \times Ca] < 4,6$  (en mmol/l)
- acidose
- hyperkaliémie
- insuffisance rénale aiguë
- hypocalcémie symptomatique

(la prise en charge sera **précoce**, avant l'apparition de l'**aplasie chimio-induite**)



# Crise carcinoïde

TABLEAU

## Bilan biologique conseillé des principales tumeurs neuro-endocrines en fonction du siège de la tumeur primitive

Siège de la tumeur	Marqueurs généraux	Peptides	Dérivés amines	Hormones glycoprotéiques	Association tumorale
Broncho-pulmonaire	Cg A	CT	5-HIAA	$\alpha$ GP	NEM1 < 5 %
Grêle	CgA	(Si duodénum : gastrine SMS)	5-HIAA (si duodénum : métanéphrines)	-	NEM1 si gastrinome (25%) NF1 si somatostatinoïde
Appendice	CgA	-	5-HIAA	-	-
Rectum	(CgA?)	-	-	-	-
Pancréas	CgA (sauf insulinome)	- Si fonctionnelle : insuline, gastrine, glucagon, SMS, PP, VIP, CT, ACTH, PTH-rp - Si non fonctionnelle : glucagon, SMS, PP, CT	(5-HIAA)	$\alpha$ GP	NEM 1 < 5-25 % (NEM1 et gastrinome : TNE gastrique) VHL

*CgA* : chromogranine A ; *CT* : calcitonine ; *ACTH* : hormone adrénocorticotrope ; *CLU* : cortisol libre urinaire ; *PTH rp* : parathormone related protein ; *SMS* : somatostatine ; *5-HIAA* : acide 5 hydroxy indol acétique ;  $\alpha$ GP : sous-unité  $\alpha$  des hormones glycoprotéiques ; *VIP* : vaso intestinal peptide, *PP* : polypeptides pancréatiques ; Il s'agit de dosages sériques, en dehors des 5-HIAA et métanéphrines, dosés dans les urines des 24 h. *NEM1* : néoplasie endocrine multiple de type 1 ; *NF1* : neurofibromatose de type 1 ; *VHL* : von Hippel-Lindau.

# Tableau clinique

- vasodilatation cutanée intense
- variations tensionnelles brutales : parfois poussée hypertensive, plus souvent hypotension d'installation rapide ( ↓ RVS avec ↓ DC)
- bronchospasme

# Circonstances

- spontanée (nécrose d'un nodule tumoral volumineux)
- déclenchée par des procédures invasives :
  - Investigation radiologique
  - Biopsie
  - Chimiothérapie
  - Intervention chirurgicale

# Traitement

- pas de catécholamines si collapsus (risque létal!)
- somatostatine retard : ex. octréotide (Sandostatine<sup>R</sup>) : 100 mg i.v. D
- remplissage vasculaire accéléré



# Tumeurs neuroendocrines

TABLEAU I

## Tumeurs neuro-endocrines du pancréas Caractéristiques épidémiologiques et sémiologiques

	Incidence annuelle*	Principaux symptômes cliniques	Principales anomalies biologiques	Épreuve dynamique
<b>Insulinome</b>	75-100	Hypoglycémie organique : triade de Whipple	Hypoglycémie Hyperinsulinémie	Épreuve de jeûne
<b>Gastrinome</b>	50-60	Ulcère + diarrhée**	Hypersécrétion gastrique acide	Test à la sécrétine
<b>Vipome</b>	3 - 5	Diarrhée aqueuse profuse	Hypervipémie Hypokaliémie Achlorhydrie	Épreuve de jeûne négative*** : elle confirme le caractère sécrétoire de la diarrhée
<b>Glucagonome</b>	1-2	Érythème nécrolytique migrateur Diabète, thrombose	Hyperglucagonémie	
<b>Somatostinome</b>	0,1	Lithiase vésiculaire Diabète Stéatorrhée Achlorhydrie	Hypersomatostatiniémie	Épreuve à la pentagastrine ou tolbutamide ou calcium***

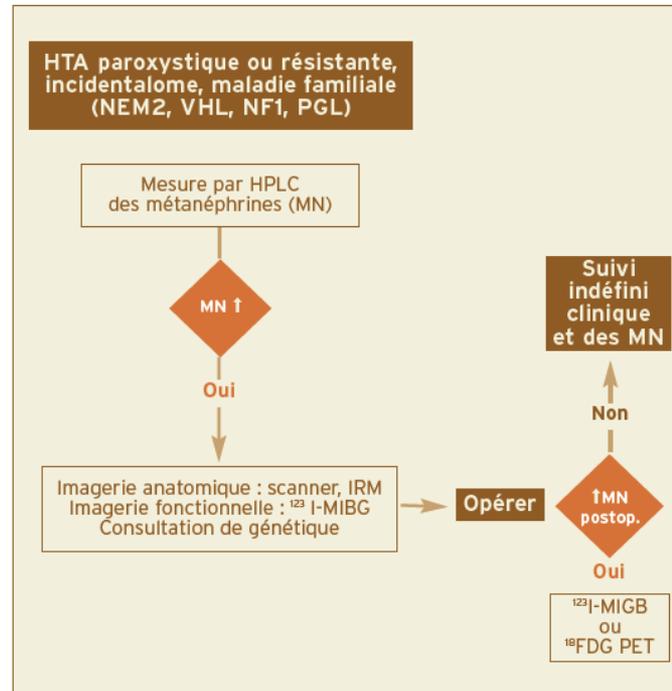
\* Rapportée à la population française

\*\* Syndrome de Zollinger-Ellison

\*\*\*Rarement utile en pratique



# Phéochromocytome



**Figure 4** Algorithme pour l'exploration et la surveillance des phéochromocytomes et des paragangliomes.  
**NEM2** : néoplasie endocrinienne multiple de type 2 ;  
**VHL** : maladie de von Hippel-Lindau ; **NF1** : neurofibromatose de type 1 ; **PGL** : paragangliomes ; **HPLC** : *high performance liquid chromatography* ; **MN** : métanéphrines ; **<sup>18</sup>FDG PET** : tomographie par émission de positons utilisant le 18-fluoro-desoxyglucose ; **<sup>123</sup>I-MIBG** : scintigraphie métaiodobenzyl-guanidine marquée à l'iode 123.

# Accidents tensionnels aigus

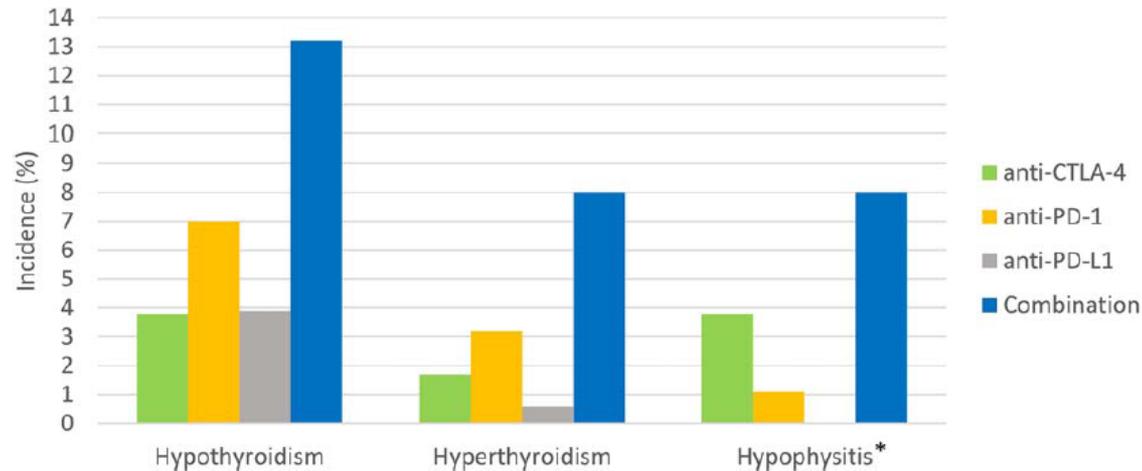
- Crise d'hypertension paroxystique ( $>18/10$  cmHg, parfois très élevée) spontanée ou déclenchée par un effort, un traumatisme, une palpation, un acte agressif !
- Accès hypertensif malin :  $> 150$  (D) /  $300$  (S) mm Hg !: tableau d'encéphalopathie hypertensive (amaurose, coma, convulsions)
- Choc adrénérgique : avec tachycardie très rapide ( $>200$ /min), secondaire à un traumatisme (ex. chute, manipulation brutale, anesthésie) suivi d'oscillations très rapides ( $80 \rightarrow 300$  mm Hg !)
- Collapsus vasculaire: après l'ablation de la tumeur (immédiat)
- Complications myocardiques :
  - insuffisance cardiaque
  - OPA
  - nécrose myocardique

# Traitement

- crise d'hypertension artérielle :  $\alpha$ -bloquant
  - phentolamine
  - labétalol
- collapsus vasculaire : expanseurs + corticoïdes
- choc adrénergique :  $\beta$ -bloquants (+hydrocortisone 100 à 200 mg i.v.)
  - ex. propranolol 5mg i.v. en 5 min, à répéter évt (but = réduire la tachycardie)

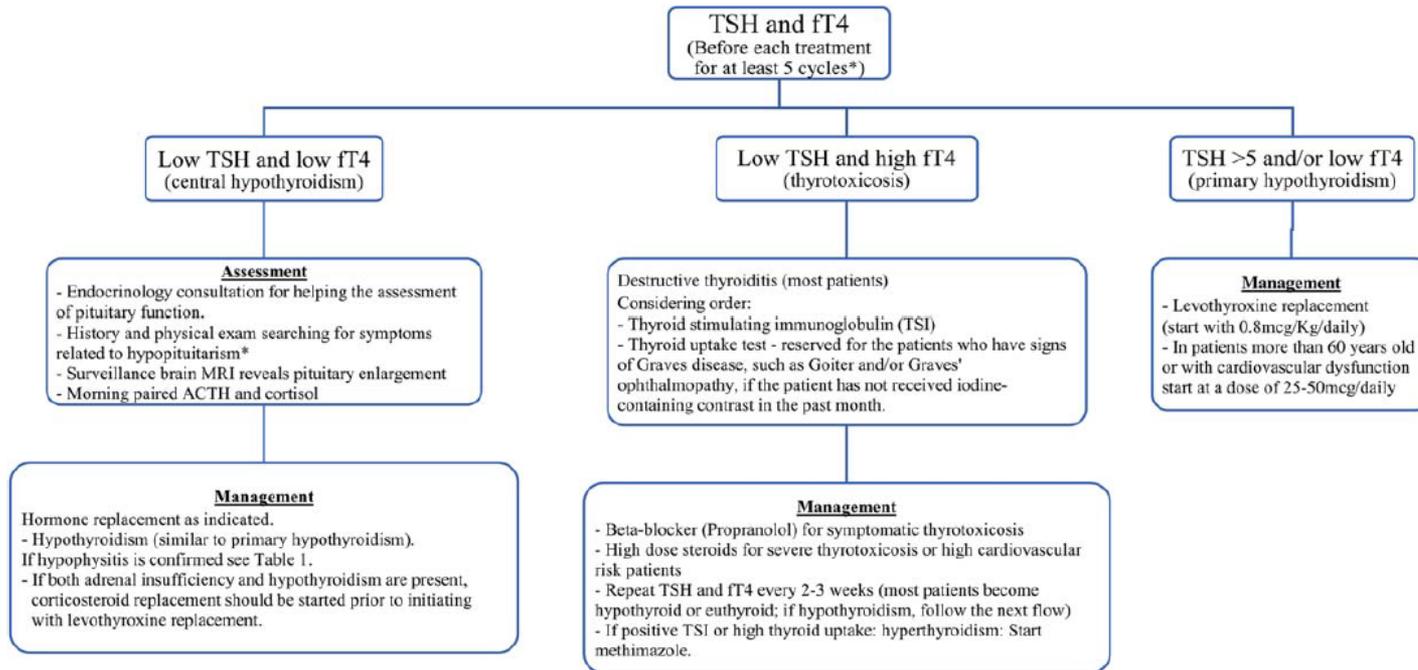


# Complications endocriniennes des immunothérapies



**Figure 1.** Incidence\* of hypothyroidism, hyperthyroidism, and hypophysitis<sup>#</sup> after the use of different immune checkpoint inhibitor regimens in patients with advanced solid tumors. The predicted incidence of hypothyroidism ranged from 3.8% (95% confidence interval [95% CI], 1.9%-7.8%) with anticytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4 (CTLA-4), 3.9% (95% CI, 1.7%-8.4%) with anti-programmed cell death-ligand 1 (PD-L1), 7.0% (95% CI, 3.9%-12.3%) with antiprogrammed cell death protein 1 (PD-1), and 13.2% (95% CI, 6.9%-23.8%) with combination therapy with nivolumab plus ipilimumab. The predicted incidence of hyperthyroidism was 0.6% (95% CI, 0.2%-1.8%) with anti-PD-L1, 1.7% (95% CI, 0.8%-3.8%) with anti-CTLA-4, 3.2% (95% CI, 1.7%-5.7%) with anti-PD-1, and 8.0% (95% CI, 4.1%-15.3%) with combination therapy with nivolumab plus ipilimumab. The predicted incidence of hypophysitis<sup>#</sup> was 1.1% (95% CI, 0.8%-1.6%) with anti-PD-1, 3.8% (95% CI, 2.7%-5.2%) with anti-CTLA-4, and 8.0% (95% CI, 5.9%-10.8%) with combination therapy with nivolumab plus ipilimumab. \*The incidence of endocrine dysfunction presented herein is based on the results of a published meta-analysis.<sup>9</sup> <sup>#</sup>Due to the low incidence in other diseases, meta-analysis models of drug-specific effects were restricted to studies in patients with advanced melanoma that reported the incidence of hypophysitis and did not include data from patients treated with PD-L1 inhibitors.

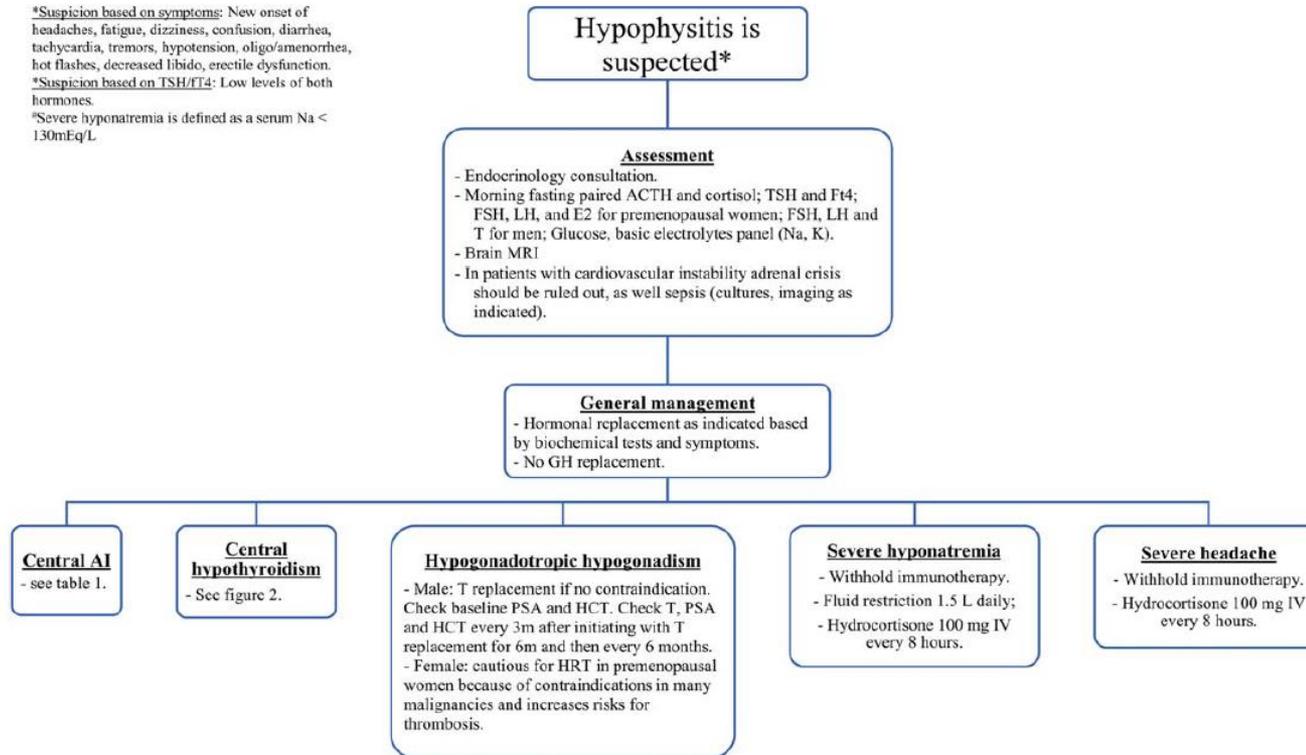
# Troubles thyroïdiens



**Figure 2.** Suggested algorithm for the assessment and management of thyroid dysfunction after the use of immune checkpoint inhibitors. ACTH indicates adrenocorticotrophic hormone; fT4, free thyroxine; MRI, magnetic resonance imaging; TSH, thyroid-stimulating hormone. Asterisk indicates adrenal crisis is a life-threatening endocrine dysfunction, and can be caused by either primary or secondary adrenal insufficiency.

# Hypophysitis auto-immune

\*Suspicion based on symptoms: New onset of headaches, fatigue, dizziness, confusion, diarrhea, tachycardia, tremors, hypotension, oligo/amenorrhea, hot flashes, decreased libido, erectile dysfunction.  
\*Suspicion based on TSH/FT4: Low levels of both hormones.  
\*Severe hyponatremia is defined as a serum Na < 130mEq/L.



**Figure 3.** Suggested algorithm for the assessment and management of hypophysitis after the use of immune checkpoint inhibitors. ACTH indicates adrenocorticotrophic hormone; AI, adrenal insufficiency; E2, estradiol; FSH, follicle-stimulating hormone; FT4, free thyroxine; GH, growth hormone; HCT, hematocrit; HDS, high-dose steroids; HRT, hormone replacement therapy; IV, intravenous; K, potassium; LH, luteinizing hormone; MRI, magnetic resonance imaging; NA, sodium; PSA, prostate-specific antigen; T, testosterone; TSH, thyroid-stimulating hormone.

# Adrénalite auto-immune

**TABLE 1.** Assessment and Management of AI

---

## Clinical Presentation

- Fatigue
- Weight loss
- Hyperpigmentation<sup>a</sup>
- Hypotension
- Hyponatremia/hyperkalemia

## Assessment

- Morning fasting paired ACTH and cortisol
- ACTH stimulation test if primary AI is suspected
- Glucose, electrolytes
- Rule out sepsis (cultures, imaging as indicated)

## Management

- Asymptomatic or vague symptoms
  - Continue immunotherapy
  - Hydrocortisone 10-30 mg in 2 oral doses per d (physiologic replacement dose)
  - Fludrocortisone 0.05 to 0.2 mg daily<sup>c</sup>
- Moderate symptoms without cardiovascular instability (fatigue, anorexia)
  - Withhold immunotherapy
  - Hydrocortisone 10-30 mg in 2 oral doses per d (physiologic replacement dose)
  - Fludrocortisone 0.05 to 0.2 mg daily<sup>c</sup>
- Adrenal crisis<sup>b</sup>
  - Hold next cycle of immunotherapy; rule out sepsis
  - Hydrocortisone 100 mg iv every 8 h
  - Fluid resuscitation according to hemodynamic status

## Follow-Up

- Monitor electrolytes and symptoms every treatment cycle
  - Adrenal teaching: discuss with patients the necessity of increasing the dose of hormone replacement in stress situations
- 

Abbreviations: ACTH, adrenocorticotropic hormone; AI, adrenal insufficiency; iv, intravenously.

<sup>a</sup> Hyperpigmentation is not present in patients with central AI.

<sup>b</sup> Adrenal crisis is a life-threatening endocrine dysfunction and can be caused by either primary or secondary AI.

<sup>c</sup> Fludrocortisone is required on in cases of primary AI.

## Adrenal crisis<sup>b</sup>:

- Hypotension/shock
- Dehydration
- Confusion
- Abdominal pain, nausea, vomiting, fever