

PANHIPOFISITIS ASOCIADA A INMUNOTERAPIA

EDITOR: LUCAS G. DE FEO

Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires, Argentina

E-mail: lgdefeo@gmail.com

Se presenta el caso de un varón de 82 años afectado por un carcinoma renal de células claras estadio IV. Consultó en guardia externa 2 días antes de la internación por astenia, inestabilidad de la marcha, cefalea holocraneana grave de una semana de evolución. Se constató hipotensión ortostática con natremia de 133 Meq/L y deterioro de la función renal con creatinina de 1.65 mg/dl. Se interpretó como un cuadro de deshidratación y se le administró fluidoterapia parenteral. Dado de alta, concurre a control, dos días después, con mejoría de la cefalea y agregando aumento del volumen miccional, náuseas y un episodio de vómito bilioso.

Antecedentes: nefrectomizado en 2014 por carcinoma renal, con metástasis pulmonares bilaterales diagnosticadas en 2018 y metástasis hepáticas en el 2020, inició tratamiento con pazopanib que debió suspenderse por toxicidad a un mes del inicio. Por progresión de las lesiones pulmonares inició tratamiento con nivolumab e ipilimumab cumpliendo 4 ciclos completos, el último una semana antes de la consulta en guardia. Es ex tabaquista, enfermo renal crónico (creatinina habitual de 1.3 mg/dl), adenoma suprarrenal izquierdo, hiperplasia prostática benigna y cardiopatía isquémica con colocación de un stent en 2007.

Al examen físico de ingreso se comprobó una tensión arterial 100/70 mm/Hg, frecuencia cardíaca de 100 latidos/min, frecuencia respiratoria 16/min, temperatura axilar 35.5 °C, con saturometría de 96% respirando aire ambiente. El score de Glasgow fue 14/15 a expensas de somnolencia. Presentó deshidratación cutánea, frialdad distal, relleno capilar a los 5 segundos y livideces en las rodillas.

En su análisis de laboratorio se observó plaquetopenia de 119 000, urea 40 mg/dl, creatinina 1.52 mg/dl, Na⁺ 118, K⁺ 4.1 y Cl⁻ 85 mEq/L. El coagulograma y parámetros de función hepática fueron normales. Para entonces el Na⁺ urinario fue de 117 mEq/L.

Se interpretó el cuadro como una hiponatremia grave, aguda y sintomática, hipotónica con osmolaridad urinaria mayor a 100 mOsm. Inició fluidoterapia. A las 12 horas la natremia fue de 121 mEq/L. Presentó hipotensión arterial y taquicardia sinusal. Se sospechó insuficiencia suprarrenal y se indicó una carga de 100 mg de hidrocortisona endovenosa para continuar con 200 mg/día. Se indicó aporte de solución hipertónica de NaCl al 3% e infusión continua hasta llegar a las 48 hs a 130 mEq/L de natremia. Evolucionó con mejoría sintomática.

Se solicitó una TAC y resonancia magnética cerebral y un laboratorio endocrinológico donde se informó un cortisol plasmático de 3.6 µg/dl (VN 5-25), ACTH 9 pg/ml (hasta 50), FSH normal, LH 0.6 (VN 1.8-8 mUI/ml), prolactina 2.5 ng/ml (2-17 ng/ml), testosterona < 0.4 nmol/l (0.4-2.8) TSH 1.9 uUI/ml, T4 libre < 0.3 ng/dl (0.9-1.08), STH 0.3 ng/ml.

Departamento de imágenes

Dra. Eliana Morresi: En la tomografía de cerebro no se ven signos de extravasación de sangre ni de masa ocupante. Llama la atención una imagen periventricular derecha, espontáneamente densa. Este es un estudio sin contraste y no tenemos estudios anteriores y esto dificulta su interpretación. De allí el pedido de una resonancia, aunque no tenemos todavía acceso a

esas imágenes. Sin embargo en el informe preliminar no se la menciona. No es sangre. Tiene una densidad similar a la sustancia gris, ubicación subependimaria, se proyecta hacia el cuerno posterior del ventrículo lateral derecho. Pero insisto, no se describió en la resonancia magnética, si confiamos en esto, ¿no sería por ejemplo una metástasis?. Bien podría ser un meningioma intraventricular o un tumor de plexo coroideo. Pero insisto, creo que no deberíamos darle relevancia. La tomografía de tórax muestra las imágenes metastásicas en ambas bases y en la llingula. Tenía varias imágenes nodulares de bordes espiculados. En los cortes de abdomen se distingue una lesión compatible con adenoma en la glándula suprarrenal izquierda.

Clínica médica

Dra. Paula Monti: La Dra. Celeste Betaza, médica residente de clínica médica comentará los hallazgos más relevantes y los diagnósticos diferenciales que se plantearon cuando recibió en guardia al paciente.

Dra. Celeste Betaza: El paciente se internó luego del cuarto ciclo de inmunoterapia combinada, al comenzar con síntomas de astenia hiporexia y cefalea holocraneana intensa (8/10). Había consultado en guardia días previos cuando se observó hipotensión ortostática, signos de deshidratación y deterioro de la función renal. Tuvo mejoría sintomática luego de recibir fluidos endovenosos, se le otorgó el alta y se lo citó a control a las 24 horas. A su regreso, persistían los síntomas y se sumaron astenia extrema y vómitos. El laboratorio mostró mejoría de la función renal e hiponatremia grave. Tras el inicio de la hidratación parenteral el score de Glasgow fue normal y presentó mejoría sintomática pese a un Na^+ plasmático de 118 mEq/L. La grave hiponatremia correspondió con una osmolaridad plasmática baja, una natriuria desproporcionada a la natremia y un volumen urinario muy elevado. Teníamos claro que no recibía diuréticos y que el volumen de líquido extracelular estaba muy disminuido. Pensamos inicialmente en un “cerebro perdedor de sal” y también en la insuficiencia suprarrenal. Sorprendió que pese a la mejoría de un 9% de la natremia en 12 horas y ya con Na^+ de 121 mEq/L, estuviese peor. Notamos sudoración profunda, mayor somnolencia,

hipotensión arterial marcada y taquicardia. Esta evolución reforzó la idea de una insuficiencia suprarrenal. Le dimos una carga de hidrocortisona parenteral de 100 mg y luego 200 mg/ día. Ya en Terapia Intensiva se inició una carga de NaCl al 3% lo que se mantuvo con infusión continua 48 horas. Sin embargo, la hipotensión arterial persistió sin acompañarse de taquicardia. Pensamos que podía tener un componente hipotiroideo, alertados de la asociación de inmunoterapia con hipofisitis. Solicitamos entonces una resonancia magnética cerebral.

Dra. Paula Monti: Los servicios de oncología y endocrinología sospecharon de una hipofisitis inmunomediada y debería haberse solicitado una evaluación de la región selar. Sin embargo con las imágenes que tenemos en mano se puede descartar secundarismo, evento isquémico, lesión desmielinizante, etc.

La primera pregunta es si es una hipofisitis como efecto adverso a la inmunoterapia, cosa que en esta instancia parece bastante claro. Tuvo manifestaciones clínicas de insuficiencia adrenal aguda, asociadas a hiponatremia grave. Pero había síntomas y signos que excedían los de una hiponatremia. La astenia era muy marcada. “No me puedo sentar” nos decía. Cuando lo intentamos se volvió a acostar en la cama. Lo cuento para graficarlo. Eso sumado a esta hipotensión grave y taquicardia fija en 120 latidos /min fue lo que impulsó el diagnóstico de insuficiencia adrenal. Más allá de las náuseas, los otros síntomas eran más compatibles con la hiponatremia.

Sustentan el diagnóstico de hipofisitis los niveles plasmáticos disminuidos de cortisol y T4 libre, con TSH en el límite inferior normal (desproporcionadamente bajo para esa T4 libre) y finalmente el hipogonadismo. Así, con un tratamiento con inmunoterapia con ipilimumab y a sabiendas de que el 6% de los así tratados padece hipofisitis con afectación de los tres ejes: hipotiroidismo, hipogonadismo e hipoadrenalismo¹, abordamos su tratamiento. Sumemos al nivolumab con mucha menor incidencia de hipofisitis (menor al 1%) y que en general no genera hipogonadismo pero que en la asociación de estos dos inmunoterápicos generan pan hipopituitarismo en un 10% de los casos expuestos².

La resonancia es el patrón dorado para la evaluación con imágenes. Que no se encuentre el

aumento de tamaño de la glándula (leve a moderado, con aumento moderado de la captación de contraste) no descarta el diagnóstico dada su baja sensibilidad.

La cefalea que presentó es un síntoma que se ve en casi el 80% de las hipofisitis asociadas a ipilimumab. Hay un gran crecimiento de la glándula. Incluso pueden coexistir alteraciones visuales. Ese es otro dato importante a recabar.

Las reacciones adversas inmunomediadas vinculadas a inmunoterápicos, en general se clasifican por su gravedad en 4 grados crecientes. Esto tiene el fin de guiar la terapéutica y definir la continuidad o no del tratamiento. Nosotros lo tratamos como un esquema más orientado a suplir el déficit endocrino. Quizás en las endocrinopatías sea diferente, pero los algoritmos que siguen los oncólogos, proponen el tratamiento con altas dosis de corticoides, incluso con solumedrol endovenoso y después metilprednisolona en dosis de 1-2 mg/kg. Otros proponen que es excesivo, que no genera beneficio adicional a las dosis supletorias y además, tiene efectos adversos potenciales. En otros efectos adversos de la inmunoterapia oncológica, como la nefritis y las colitis, sí, está indicado el tratamiento con dosis altas de corticoides dado su comprobado beneficio. En cambio, el daño hipofisario resulta irreversible por secuela fibrótica. No hay justificación entonces para administrar corticoides en altas dosis. La excepción sería la presencia de síntomas de masa ocupante cerebral de gran tamaño secundaria a la hipofisitis

Dr. Alejandro Grinberg: Quiero remarcar respecto del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética como causa de hiponatremia, que para sostener el diagnóstico hay que descartar insuficiencia tiroidea e insuficiencia adrenal, insostenible entonces en este caso.

Oncología

Dr. Juan Cundom: Haré dos comentarios. Uno referido al paciente y luego voy a compartir con ustedes una presentación de efectos inmuno mediados secundarios a la inmunoterapia³. Estas manifestaciones son poco frecuentes y despiertan gran interés dado el uso cada vez más frecuente de tratamiento con inmunoterapia. Quiero explicar el mecanismo por el cual se dan estas manifestaciones. Nos costó a los oncólogos

poder entenderlo y tuvimos que generar un trabajo conjunto con los endocrinólogos. Una de las primeras cosas que hay que esperar con un paciente tratado con ipilimumab es la presencia de endocrinopatías.

Al paciente se le diagnosticó una enfermedad localizada en 2014, cáncer de riñón estadio 2, subtipo carcinoma de células claras, usual, típico y luego de 4 años de vigilancia desarrolla enfermedad metastásica en el pulmón, en forma bilateral con lesiones pequeñas. Una videotoroscopia confirmó la recurrencia y con el hallazgo de una enfermedad de muy poco volumen se optó por vigilancia activa, sin tratamiento farmacológico. Luego de dos años y medio de vigilancia activa, en junio de 2020 progresó a nivel hepático. Asumimos que había dejado de ser enfermedad de pequeño volumen y al haber afectado un territorio visceral distinto, optamos por iniciar tratamiento. Las estrategias de primera línea en cáncer de riñón, absolutamente todas, pasan por inmunoterapia que pueden ser combinadas con otras drogas o en combo (combinación de dos tipos de inmunoterapia). El esquema que elegimos para el paciente fue nivolumab e ipilimumab. Existen esquemas que combinan inmunoterapia con inhibidores de tirosina-quinasa, en general pembrolizumab + axitinib en donde también, las tasas de respuestas y la sobrevida han mejorado respecto de la respuestas que obteníamos solo con inhibidores de tirosina quinasa (sunitinib, pazopanib o sorafenib).

Como su cobertura médica no acepta la inmunoterapia entre los esquemas de primera línea para cáncer de riñón, comenzó con una primera estrategia de tratamiento con pazopanib, un inhibidor de tirosina-quinasa, en el año 2020, intra pandemia COVID-19. Presentó una severa toxicidad gastrointestinal con hemorragia digestiva baja, suspendiéndose el tratamiento a los 20 días de iniciado. Quedó nuevamente en control, porque no tenía progresión hepática, estaba en muy buen estado clínico y tenía 81 años.

Hacia fines de 2021 desarrolla progresión pulmonar y hepática. Asumimos que podía beneficiarse con un esquema de inmunoterapia combinada (ipilimumab + nivolumab).

El esquema está basado en un estudio, el Checkmate-214⁴ En el mismo se testea nivolumab+ipilimumab versus sunitinib y de-

mostró beneficio global en la supervivencia, supervivencia libre de progresión, mejores tasas de respuesta y una tendencia a toxicidad más baja que sunitinib. Desde entonces es el esquema estándar de primera línea sobre todo en aquellos pacientes que tienen riesgo intermedio o alto según score de riesgo Heng. Completó 4 ciclos de tratamiento con una tolerancia muy buena y, si bien es cierto que hay una recomendación muy clara de solicitar un perfil endocrinológico antes del tratamiento con inmunoterapia, este paciente no lo realizó dado que debió costearse el tratamiento y consumió todos sus ahorros en pagarse el tratamiento.

Como toxicidad asociada a la inmunoterapia tuvo rash cutáneo grado 2 luego del primer ciclo de tratamiento. Se resolvió con dexametasona 4mg/día por 4 días y nunca más tuvo ningún evento adverso. El último ciclo lo había cumplido una semana antes de hacer la consulta actual.

El primer evento en este ciclo es la liberación de antígenos tumorales, existe primero un reclutamiento y acción de las células dendríticas, esto ocurre en general en el ganglio linfático. Luego hay una activación de las células T, un tráfico de estas células una vez activadas hasta el sitio efector (donde está ubicado el tumor y su microambiente) y a partir de ahí se desarrolla la respuesta inmunológica. El concepto importante es que el sistema inmunológico tiene sistemas de aceleramiento de la respuesta inmunológica y sistema que frenan estas respuestas (se llama inhibidores de punto de chequeo). Justamente este sistema de frenos está mediado por ciertas proteínas como CTLA-4 PD1 y PDL-1. Estas proteínas básicamente tienden a generar efecto negativo de la respuesta inmunológica y es en cierta forma el “mecanismo de engaño” que genera la célula tumoral al sistema inmune. El primer evento ocurre en el ganglio, con la célula presentadora de antígeno y el Linfocito T, que fijense en dónde está la imagen de CTLA4 que se conecta con la proteína b7. Entonces, el sistema desarrolla una cascada negativa sobre la respuesta inmunológica a nivel ganglionar. Es la fase *priming* (de cebado) de la respuesta inmunológica. La segunda acción es muy importante para nosotros. El Linfocito T presenta la proteína pd1 al receptor de la proteína pd1 y la célula tumoral tiene adherido el ligando de PD1 (PDL-1).

Esta fusión genera una respuesta inmunológica negativa. Por lo tanto si desactivamos esta respuesta inmunológica negativa a través de inhibidores del anticuerpo ya sea de anti-PD1 ó anti-PDL1, rápidamente se libera la acción negativa y el linfocito T se activa, ya listo para la respuesta contra la célula tumoral. Por tanto la respuesta puede ocurrir en dos sitios distintos del ciclo: una primaria con los inhibidores de CTLA4 (ipilimumab y tremelimumab, las dos drogas estudiadas y aprobadas hasta ahora), ocurren en la fase ganglionar o en la fase pre-efectora. Esta inhibición del CTLA4 con estos anticuerpos genera un gran desarrollo de respuesta inmunológica mediada entre Linfocito T y células presentadoras de antígeno/células dendríticas.

Lo mismo ocurre con los anticuerpos Anti-PD1 pero ya en la fase efectora, es decir sobre el tumor. Por eso es que uno en general asume que cuanto mayor es el nivel de PDL-1 de la célula tumoral es probable que tenga mayor tasa de respuesta contra los anti PD1 y PDL-1. Pero claramente si uno inhibe tanto la fase inicial (*priming phase*) e inhibe la fase efectora por supuesto que logra una mayor tasa de sinergia sobre este mecanismo negativo. También genera que existan mayor frecuencia eventos adversos inmunomediados.

La inmunoterapia está en una clara expansión en oncología, hay hoy más de 20 indicaciones posibles tanto de Anti-PD1 o Anti-PDL1. El dato más importante es que cuando comparamos inmuno y quimioterapia claramente la inmunoterapia es menos tóxica que la quimioterapia al ver los datos de eventos adversos grado 3 o 4 por ejemplo. Se reporta 10-15% para nivolumab versus 50% para docetaxel y la tasa de discontinuación propia de eventos adversos 5% de los pacientes con inmunoterapia versus 15-20% de los pacientes con quimioterapia.

El gran problema no es la frecuencia de eventos adversos. El gran problema es la diversidad de los mismos cuando asociamos estas nuevas drogas. En una publicación del NEJM⁵ se identifican los posibles eventos o posibles procesos que pueden explicar los efectos adversos asociados a la inmunoterapia. Allí se describen 4 mecanismos, no obstante me centro en el de la hipofisitis: es probable que exista una inflamación exagerada mediada por complemento y por CTLA4.

Otro dato importante es que los eventos adversos vinculados a CTLA-4 y PD1-PDL1 pueden ser parecidos pero absolutamente diferentes en su frecuencia. Es muy común que el anti CTLA4 dé profusas lesiones cutáneas, gastrointestinales y muy probablemente sobre sistema endocrino. No así la neumonitis o el daño tóxico a nivel respiratorio cosa frecuentemente vinculada a Anti-PD1 (nivolumab/ pembrolizumab).

También pueden ser diferentes los momentos de aparición de los eventos adversos. En general las manifestaciones endocrinas se desarrollan después de la semana 10 de tratamiento. Entretanto, los eventos cutáneos, están asociadas más precozmente. Por supuesto la tasa de toxicidad inmunomediada aumenta exageradamente en esquemas combinados (nivolumab/ipilimumab).

Existen ciertos eventos adversos que pueden ser predictores clínicos de eficacia en inmunoterapia. Algunos trabajos retrospectivos publicados muestran asociación entre el desarrollo de vitiligo por nivolumab y pembrolizumab en tratamiento del melanoma, y están asociado a una mejor sobrevida y una mayor tasa de respuesta⁶.

Respecto de efectos adversos endocrinos, son variados, a saber, hipofisitis, tiroiditis, insuficiencia adrenal primaria y raramente diabetes tipo 1. Cuando hablamos de hipofisitis nos gustaría tener una imagen con agrandamiento hipofisario en la RNM. Cómo se mencionó, no es lo más común que ocurra y su ausencia no debe descartar el diagnóstico. Lo más importante es que el dato relevante de las hipofisitis es la sospecha clínica, al saber que el paciente está recibiendo ipilimumab ante un cuadro caracterizado fatiga, debilidad, hipotensión. Sucede que el tejido hipofisario es muy rico en CTLA-4. Sabemos que tiene dos componentes un componente anterior, que tiene una función básicamente endocrina y dónde la inhibición de este ctla-4 por los anticuerpos genera una hipersensibilidad tipo 2 asociada o activada por el complemento y tipo 4. Podría esta última explicar la hipofisitis aguda y de rápido desarrollo que nosotros vemos. Hay otra acción de CTLA4 sobre las células T periféricas que son las células T efectoras del tráfico a la respuesta tumoral. Es por esto que en general asociamos estos eventos adversos a una mayor respuesta tumoral al tratamiento. Hay varios es-

tudios que demuestran una mayor supervivencia en tal situación. Un ejemplo es la combinación de ipilimumab y nivolumab en cáncer de piel tipo melanoma. Incluso habiendo generado discontinuación del tratamiento, estos pacientes siguen en respuesta y son los que más beneficios tienen en términos de supervivencia.

Pensé en hipofisitis en este caso dado que lo había visto una semana antes y estaba en perfectas condiciones. El notable cambio clínico orientó al diagnóstico. El abordaje del paciente en tratamiento con inmunoterapia debe ser necesariamente interdisciplinario. El abordaje terapéutico con corticoides se hace basado en una graduación de severidad. Para llegar a esta etapa, primero debemos descartar progresión de enfermedad (progresión tumoral) lo segundo es un evento inmune y la tercera es que tenga un evento no asociado a inmunoterapia.

Dr. Alejandro Grinberg: Una pregunta: ¿no es un contrasentido administrarle corticoides con acción linfocitolítica a pacientes bajo inmunoterapia oncológica? Entiendo la hidrocortisona a baja dosis lo cual no es linfocitotóxico. Pero me preguntó qué sucede con dosis altas de metilprednisona por ejemplo.

Dr. Juan Cundom: Existe gran controversia. Todos datos retrospectivos. Efectivamente se menciona en algunos que a dosis mayores de 10 mg de metilprednisona o equivalentes, los efectos benéficos de inmunoterapia se puedan dar. Sin embargo en los ensayos clínicos los pacientes trasplantados o con enfermedades reumatológicas requieren altas dosis de corticoide y fueron descartados de la inclusión⁷.

Ahora bien, no hay duda que si el paciente tiene un evento adverso de este tipo, bajo inmunoterapia se debe tratar con corticoides, lo que no va a impactar negativamente el resultado. Pero también hay que suspender el tratamiento con inmunoterapia hasta evaluar severidad y cuál es la perspectiva del paciente en términos de toxicidad. Ejemplo típico es la neumonitis. Ese paciente se discontinúa independientemente del grado. En las endocrinopatías en general se puede suplementar el déficit hormonal tan solo si el paciente obtiene beneficio. La idea es poder seguir adelante con el tratamiento. El paciente está en respuesta parcial actual, por lo que debería continuar con nivolumab porque el esquema

de tratamiento son cuatro ciclos de la combinación y luego continuar con mantenimiento solo con AntiPD1

Endocrinología

Dr. Daniel Rimoldi: Los datos del laboratorio endocrinológico fueron muy importantes para este caso. Sin una adecuada toma de muestras no habríamos podido documentar panhipopituitarismo con prolactina baja. Las referencias bibliográficas respecto de las imágenes hipofisarias son mayormente vinculadas a hipofisitis por IgG4. Son en general hipofisitis parciales. Pueden comprometer adenohipófisis, neurohipófisis o finalmente una panhipofisitis afectando al sistema túbulo infundibular. Las imágenes acompañan a lo que se observa en la clínica de los pacientes en un 75% de los casos. Existe efectivamente un 25% de los mismos que no tienen asociadas imágenes patológicas en resonancia magnética. Como se mencionó aquí, tenemos que ser muy precisos, ante la sospecha clínica, en documentar el déficit de las hormonas de origen hipofisario.

En el año 2020 la *Endocrinology Society* publicó que la secuela endocrinológica es la complicación más común en tratamiento inmuno oncológico. Lo hace a través de un estudio basado en tratamientos con ipilimumab en melanoma, donde se observaron las alteraciones hipofisarias por sobre el resto de las potenciales manifestaciones endocrinológicas. En estudios posteriores se observó que las alteraciones del territorio tiroideo son también prevalentes. En una publicación se estudiaron 188 pacientes en seguimiento desde 2013 al 2017 se observó que la patología residual más prevalente es la enfermedad tiroidea. Un 60% de hipotiroidismo, un 20% de hipertiroidismo y un 15% de los casos fueron hipofisitis⁸.

Respecto a la hiponatremia grave se la podría asociar a la endocrinopatía. En este punto se puede hablar de una sumatoria de situaciones que llevan a la hiponatremia: déficit de glucocorticoides, el déficit de hormona tiroidea y la segura alteración hemodinámica a nivel renal ligada a la hipotensión. Además, ante el déficit de corticoides la hormona antidiurética se libera contra regulatoriamente brindando un estado dilucional que potencia la hiponatremia. Enton-

ces tenemos que la insuficiencia hipofisaria se debe vincular directamente a la hiponatremia la que generalmente se describe como hipotónica y euvolémica (cosa que no pareció darse en este caso). En mi experiencia personal con dos pacientes seguidos bajo tratamiento inmuno oncológico, ambos padecen hipotiroidismo. Uno agravó el preexistente y el otro resultó secundario al tratamiento.

Finalmente voy a resaltar algo que ya se dijo. En estos casos hay que jerarquizar fundamentalmente la clínica del paciente y corroborar luego en el laboratorio.

Auditorio: ¿es de utilidad en estos casos un test de TRH?

Dr. Daniel Rimoldi: Puedo contestar de dos maneras. La TRH es el precursor hipotalámico. Primero hago una prueba de TRH, que se hacía antiguamente para evaluar el estímulo sobre la hipófisis de los tirotropos hipofisarios. En tal caso no encontraríamos respuesta alguna. Luego debo decir que con este nivel tan pobre de T4 libre uno debería encontrar una TSH inusualmente alta, cosa que no sucede. Esto es probable que corresponda a un déficit de efector al estímulo hipotalámico (TRH). Interesantemente TRH tiene acción sobre la producción de prolactina. Fíjense que la hiperprolactinemia se observa también en este caso. El hipotálamo no parece ser un sitio afectado como efecto adverso de inmunoterapia.

Dra. Dolores Clifton: La afección tiroidea es mucho más frecuente con los anti PD 1 y anti PDL1 por lo cual ahora que va a quedar con nivolumab tiene que seguir con el control⁹⁻¹¹. De hecho, el hipotiroidismo es reversible en la gran mayoría de los casos e inclusive lo que describen en la serie es que uno puede tratar la insuficiencia adrenal aguda de inmediato sin dudarle ante la sola sospecha diagnóstica. Sin embargo en ocasiones el reemplazo tiroideo lo esperan un mes¹⁰. Con valores tan bajos de T4 libre se decidió tratarlo con dosis más baja de T4 que las habituales en hiperparatiroidismo primario o secundario a cirugía central, porque los déficits suelen ser parciales y transitorios. Cuando se decide no tratar el déficit tiroideo, reevaluamos el eje al mes y se decide cómo seguir. La razón por la cual se afecta tanto hipófisis y tiroides en

inmunoterapia, es por la alta expresión de PD1 además de ser altamente vascularizados. Tienen prolifera expresión de CTLA4. Esto es lo que permite a la hipófisis tener mayor tolerancia a la presencia de autoanticuerpos. Sí esta tolerancia no existiese viviríamos expuestos a catástrofes inmunoendocrinológicas.

Desde el punto de vista endocrinológico podemos decir que las complicaciones de este tipo no contraindican continuar con el tratamiento, a lo sumo se suspende por un breve periodo de tiempo. Y por último remarcar que los estudios contrastados de cerebros son siempre fundamentales. En estos casos así de complejos para descartar otras manifestaciones que pueden llevar a la hiponatremia grave, como por ejemplo las metástasis cerebrales que bien podrían haber sido causa en este caso.

Una interesante pregunta sería ¿por qué ante semejante déficit hormonal puede no verse imágenes patológicas? Se dice que en general cuando se hace el estudio la agresión aguda ya pasó. Sería un evento inicial que cuando se reconoce clínicamente, el estudio por imágenes puede ser tardío. De tal forma que las imágenes tan sutiles, pueden pasar desapercibidas.

Comentarios del Editor

Lucas G. De Feo: La inmunoterapia antitumoral consiste en un conjunto de diversos enfoques que incluyen la activación, la potenciación o la modificación de las células del sistema inmunológico del paciente afectado, así como también la administración de anticuerpos monoclonales inhibidores de puntos de control inmunológicos y citoquinas para mejorar y estimular la respuesta inmune antitumoral. Al bloquear

los puntos de control inmunológicos mediante anticuerpos, se inhibe la acción inhibitoria de la activación y la respuesta antitumoral de las células T comandada por los tumores. Son denominadas terapias “dirigidas”. Ipilimumab es un ejemplo de las mismas. Su acción se encuentra dirigida al CTLA4 proteína de origen tumoral que inhibe la actividad antitumoral de linfocitos T. Existen además las Inmunoterapias celulares: Estas terapias implican la extracción de Linfocitos T del paciente, su manipulación genética, su expansión y su activación ex vivo en el laboratorio y la re infusión en el paciente para así ejercer su acción antitumoral. Los ejemplos de inmunoterapias celulares incluyen entonces, las células T de receptor de antígeno quimérico (CAR-T) y la terapia celular con células T. Pembrolizumab es un anticuerpo que actúa sobre la proteína transmembrana del punto de control inmunitario de muerte celular programada 1 (PD-1) de células tumorales facilitando el reconocimiento y destrucción de células tumorales por parte de linfocitos T. Estos noveles tratamientos han promovido un notable progreso en el pronóstico y la calidad de vida de pacientes oncológicos¹¹.

La *Food and Drug Administration* ha autorizado más de 80 tratamientos antitumorales basados en inmunoterapia. Más de 2000 publicaciones científicas en los últimos 5 años son muestra de su notable y reciente expansión. Son fármacos en general bien tolerados y tienen un perfil de efectos adversos distinto a la quimioterapia convencional. Los más comunes son leves e incluyen diarrea/colitis, toxicidad dermatológica e hipotiroidismo. Se han descrito sin embargo algunos más graves, como lo que se ha presentado en este ateneo.

Bibliografía

1. de Filette J, Andreescu C, Cools F, Bravenboer B, Velkeniers B. A Systematic review and meta-analysis of endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors. *Horm Metab Res* 2019; 51: 145-56.
2. Wright JJ, Powers AC, DB. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Endocrinol* 2021; 17: 389-99.
3. Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, et al. Adverse effects of immune checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol* 2019; 16: 563-80.
4. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DE, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 378: 1277-90
5. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-

related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2018; 378: 158-68.

6. Hua C, Boussemart L, Mateus C, et al. Association of vitiligo with tumor response in patients with metastatic melanoma treated with pembrolizumab. *JAMA Dermatol* 2016; 152: 45-51.
7. Johnson DB, Jakubovic BD, Sibaud V, Sise ME. Balancing cancer immunotherapy efficacy and toxicity. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8: 2898-906.
8. Endocrine Society. March 31, 2020. Cancer treatment with immune checkpoint inhibitors may lead to thyroid dysfunction. En: <https://www.endocrine.org/news-and-advocacy/news-room/2020/cancer-treatment-with-immune-checkpoint-inhibitors-may-lead-to-thyroid-dysfunction>.
9. Castinetti F, Albarel F, Archambeaud F, et al. French endocrine society guidance on endocrine side-effects of immunotherapy. *Endocr Relat Cancer* 2019; 26: G1-G18.
10. Albare F, Castinetti F, Brue T. Management of endocrine disease: immune checkpoint inhibitors induced hypofisitis. *Eur J Endocrinol* 2019; 181: R107-R18.
11. Liang F, Zhang S, Wang Q, Li W. Clinical benefit of immune checkpoint inhibitors approved by US food and drug administration. *BMC Cancer* 2020; 20: 823.