

# Endocrinopatías por inmunoterapia oncológica

Ester Gabriela Scheinfeld, Soledad Lovazzano y María Fernanda Ramajo

## RESUMEN

La relación entre inmunidad y cáncer es compleja. Las células tumorales desarrollan mecanismos de evasión a las respuestas del sistema inmunitario. Esta capacidad permite su supervivencia y crecimiento.

La inmunoterapia ha transformado el tratamiento oncológico mejorando la respuesta inmunitaria contra la célula tumoral. Esta se basa en el bloqueo de los puntos de control inmunitario mediante anticuerpos monoclonales contra la molécula inhibidora CTLA-4 (antígeno 4 del linfocito T citotóxico [CTLA-4]) y la proteína 1 de muerte celular programada y su ligando (PD-1/PD-L1).

Aunque los inhibidores de los puntos de control inmunitario (ICIs) son fármacos bien tolerados, tienen un perfil de efectos adversos conocido como eventos adversos inmunorrelacionados (EAI). Estos afectan varios sistemas, incluyendo las glándulas endocrinas. Los eventos adversos endocrinos más frecuentes son la disfunción tiroidea, la insuficiencia hipofisaria, la diabetes mellitus autoinmune y la insuficiencia suprarrenal primaria.

El creciente conocimiento de estos efectos adversos endocrinos ha llevado a estrategias de tratamiento efectivo con el reemplazo hormonal correspondiente.

El objetivo de esta revisión es reconocer la incidencia de estas nuevas endocrinopatías, la fisiopatología, su valoración clínica y el manejo terapéutico.

**Palabras clave:** inmunoterapia, inhibidores de puntos de control inmunitario, efectos adversos inmunorrelacionados, endocrinopatías, insuficiencia suprarrenal, hipofisitis, diabetes autoinmune, hipotiroidismo, hipertiroidismo, tiroiditis.

## ENDOCRINOPATHIES BY ONCOLOGICAL IMMUNOTHERAPY

### ABSTRACT

The relationship between immunity and cancer is complex. Tumor cells develop evasion mechanisms to the immune system responses. This ability allows their survival and progression.

Immunotherapy has transformed cancer treatment by improving the immune response against tumor cells. This is achieved by blocking immune checkpoints with monoclonal antibodies against cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) and programmed cell death protein 1 and its ligand (PD-1 / PD-L1).

Although the immune checkpoint inhibitors (ICIs) are well tolerated drugs, they have a profile of adverse effects known as immune-related adverse events (irAES). These involve diverse systems, including the endocrine glands. The most frequent endocrine immune-related adverse events are thyroid and pituitary dysfunction, autoimmune diabetes mellitus and primary adrenal insufficiency.

The increasing knowledge of these irAES has led to effective treatment strategies with the corresponding hormonal replacement.

The objective of this review is to recognize the incidence of these new endocrinopathies, the physiopathology, their clinical evaluation, and the therapeutic management.

**Key words:** immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, immune-related adverse events(irAEs), endocrinopathies, adrenal insufficiency, hypophysitis, autoimmune diabetes, hypothyroidism, hyperthyroidism, thyroiditis.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2020; 40(3): 95-104.

## INTRODUCCIÓN

Durante la última década, el tratamiento oncológico ha experimentado cambios alentadores. Uno de los últimos desarrollos es la inmunoterapia, que se convierte cada vez más en un pilar para el tratamiento de los tumores malignos<sup>1</sup>.

La inmunoterapia se basa en el concepto de “bloquear los puntos de control inmunológico” para generar una respuesta antitumoral efectiva permitiendo al propio sistema inmunitario luchar contra las células tumorales. Esto se logra actuando en las vías inhibitorias que modulan la activación del sistema<sup>1</sup>.

Los puntos de control inmunitario son pequeñas moléculas presentes en la superficie celular de los linfocitos T. Estas desempeñan un papel crítico en mantener la homeostasis inmunitaria, la autotolerancia, y modular la duración y amplitud de la respuesta inmunitaria fisiológica<sup>2</sup>.

La inhibición de los puntos de control inmunitario por anticuerpos monoclonales incluye terapias exitosas que

inhiben la acción de la molécula inhibidora CTLA-4, permitiendo la activación del linfocito T citotóxico contra las células tumorales (Fig.1) y la vía de la proteína 1 de muerte celular programada y su ligando (PD-1/PD-L1). La molécula PD-1 es un punto de chequeo inmunológico que se expresa en la superficie de los linfocitos T activados, y sus ligandos son expresados por las células tumorales. Cuando PD-1 se une a su ligando, se produce la inhibición y apoptosis del linfocito T<sup>3,4</sup> (Fig. 2).

Muchos fármacos están en investigación y muchos otros han sido aprobados para el tratamiento de numerosos tumores (Cuadro 1).

Aunque estos fármacos son bien tolerados, tienen un perfil de efectos adversos distintos de aquellos de la quimioterapia convencional, conocidos como efectos adversos inmunorrelacionados<sup>1</sup>.

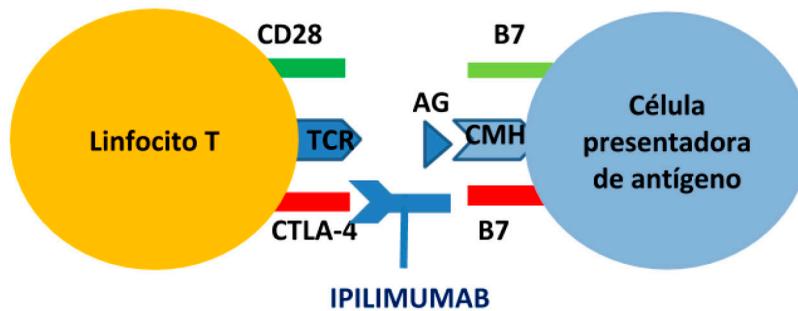
Como las moléculas de punto de control inmunitario son cruciales para mantener la tolerancia inmunológica a los antígenos propios, no debería sorprendernos que tengan un perfil de toxicidad caracterizado por manifestaciones similares a las autoinmunitarias contra múltiples órganos

sistémicos. Se han descrito eventos secundarios como dermatitis, colitis, hepatitis y neumonitis. La mayoría son manejables y reversibles, aunque algunos pueden requerir terapia con corticoesteroides e inmunosupresores e incluso suspensión de los ICIs<sup>1</sup>. Hay una creciente necesidad de aprender acerca de este perfil particular de efectos adversos. En diferentes trabajos se han informado eventos endocrinos como hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipopituitarismo, insuficiencia adrenal primaria, diabetes mellitus autoinmune e hipoparatiroidismo.

Algunos autores sugieren un *screening* (tamizaje) hormonal antes de iniciar estos fármacos para confirmar resultados normales antes del tratamiento (tirotropina, tiroxina libre, cortisol matinal)<sup>5</sup>.

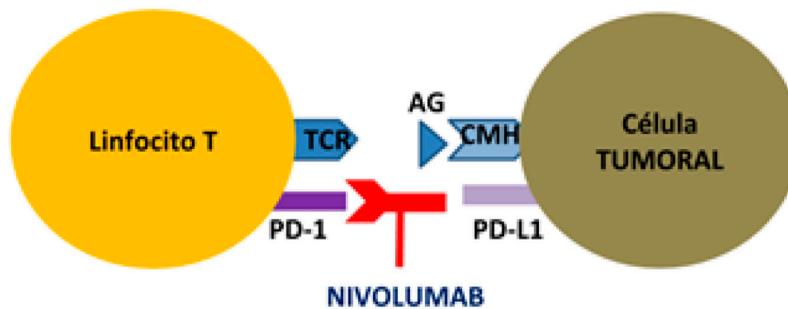
Estas endocrinopatías, si se manejan apropiadamente, en su mayoría no requieren suspensión de los ICIs aunque suelen ser irreversibles y necesitan un manejo a largo plazo<sup>4-8</sup>.

El objetivo de esta revisión es conocer la incidencia y fisiopatología, así como brindar recomendaciones sobre el manejo clínico, terapéutico y seguimiento de tales endocrinopatías.



La activación del linfocito T requiere la presentación de antígeno (AG) tumoral al TCR y la unión de CD28 a B7. CTLA-4 compite con CD 28 y se une a B7 inhibiendo la activación del linfocito T. IPILIMUMAB bloquea CTLA-4

**Figura 1.** Mecanismo de acción del anticuerpo monoclonal contra CTLA-4. TCR, receptor linfocito T; CMH, antígeno de histocompatibilidad; B7 ligando de CD28, IPILIMUMAB bloquea CTLA-4



La unión de PD1 con su ligando PD-L1 lleva a la inhibición y agotamiento del linfocito T. Nivolumab y pembrolizumab bloquean la unión de PD1 y su ligando.

**Figura 2.** Mecanismo de acción del anticuerpo monoclonal contra PD-1.

**Cuadro 1.** Fármacos en inmunoterapia e indicaciones terapéuticas aprobadas

	Fármacos	Indicaciones terapéuticas aprobadas por FDA
Ac anti CTLA-4	<i>Ipilimumab</i>	Melanoma, riñón
	<i>Tremelimumab</i>	-
Ac anti PD-1	<i>Nivolumab</i>	Melanoma, pulmón, riñón, LH, cabeza y cuello, urotelio, colorrectal, hepatocarcinoma
	<i>Pembrolizumab</i>	Melanoma, pulmón, LH, urotelio, cabeza y cuello, gástrico, cérvix
Ac anti PD-L1	<i>Atezolizumab</i>	Pulmón, urotelio
	<i>Durvalumab</i>	Pulmón, urotelio
	<i>Avelumab</i>	Carcinoma de Merkel. Urotelio

CTLA-4: antígeno 4 asociada a linfocito T citotóxico. PD-1: proteína 1 de muerte celular programada. PD-L1: ligando de proteína 1 de muerte celular programada. LH: Linfoma de Hodgkin. FDA: Food and Drug Administration.

## TRASTORNOS TIROIDEOS

### Incidencia

La disfunción tiroidea es un efecto secundario importante de los ICIs.

En un metanálisis reciente de 38 ensayos aleatorizados se encontró que el riesgo de disfunción tiroidea fue mayor en tratamientos combinados (anti-CTLA-4 - anti-PD-1) que en la monoterapia. El riesgo también fue superior para el tratamiento con anti-PD-1 que para anti-CTLA-4.

Según el fármaco utilizado, el esquema de tratamiento y las formas clínicas, la incidencia de tirotoxicosis fue del 3-16% y del 6-13% para hipotiroidismo<sup>5</sup>.

### Patogénesis

Varios estudios clínicos han sugerido que después del uso de estos agentes, tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo son manifestaciones de la misma entidad: una tiroiditis destructiva mediada por células T citotóxicas contra antígenos propios de la glándula tiroides<sup>6</sup>.

El mecanismo fisiopatológico que se propone es una tiroiditis linfocítica cuya presentación clínica es similar a la tiroiditis posparto (esta última por reactivación fisiológica del sistema inmunitario).

En el caso de los pacientes bajo inmunoterapia, los mecanismos fisiopatológicos propuestos serían:

- Desarrollo de una reacción inmunitaria citotóxica celular.
- Disminución de algunas de las células inmunosupresoras.
- Fuerte expresión de PD-L1 y PD-L2 en las células tiroideas, por lo que sería un objetivo preferido por los linfocitos T citotóxicos y explicaría la mayor frecuencia de disfunción tiroidea en pacientes en tratamiento con anti-PD-1/PD-L1.
- Débil expresión de CTLA-4 en linfocitos intratiroideos.

La importancia de los autoanticuerpos en la patogénesis de la disfunción tiroidea por inmunoterapia aún no está clara, pues no se encuentra asociación con el desarrollo de la toxicidad<sup>7</sup>.

### Presentación clínica

La presentación clínica clásica es una tiroiditis silente que comienza con una fase de tirotoxicosis secundaria a la destrucción celular. En este período, los pacientes pueden presentar palpitaciones, temblor, intolerancia al calor o pérdida de peso. En la mayoría de los casos es una tirotoxicosis subclínica y oligosintomática, que puede pasar sin ser diagnosticada<sup>7</sup>. La tormenta tiroidea por tirotoxicosis rara vez ha sido descrita; a menudo es secundaria a una combinación entre varios ICIs<sup>5,7</sup>.

La tiroiditis es un proceso autolimitado que lleva a un hipotiroidismo transitorio o permanente en 6 a 12 semanas<sup>8</sup>. La mayoría de los pacientes no recuperan la función tiroidea<sup>9</sup>. Se ha informado que la presentación clínica de la tirotoxicosis se da en un promedio de 21 días (rango 7 a 64 días) en tratamientos combinados y 47 días (rango 14 a 47 días) con inhibidores de PD-1<sup>2</sup>.

En la fase hipotiroidea, los pacientes también tienen pocos síntomas, pueden referir aumento de peso, constipación y astenia, o asociar esos síntomas a su enfermedad de base. En algunos casos, el hipotiroidismo es el modo inicial de presentación sin manifestaciones de una tirotoxicosis previa<sup>7</sup>. En general se instala a los 63 días (rango 24 a 141 días) en tratamiento combinado y a los 70 días (rango 27 a 475 días) con anti PD-1<sup>2</sup>. No es necesario suspender rutinariamente la terapia con ICIs en pacientes que desarrollan trastornos tiroideos relacionados con esta terapéutica<sup>7</sup>.

### Diagnóstico

La tirotoxicosis se confirma al documentar valores de tirotrópina (TSH) inhibida en asociación con una tiroxina

libre (T4L) por encima del valor de referencia. Niveles de TSH bajos con niveles de T4L normales requieren hacer el diagnóstico diferencial entre hipertiroidismo subclínico y el trastorno tiroideo asociado a la enfermedad general o síndrome de eutiroideo enfermo (SEE). En ese contexto, el nivel de TSH por encima de 0,1 uUI/mL y/o el nivel de triyodotironina (T3) por debajo de los valores de referencia sugieren este último diagnóstico.

Se establece el diagnóstico de hipotiroidismo con niveles de TSH por encima del valor de referencia asociado o no a un nivel bajo de T4L<sup>8</sup> (Cuadro 2)

Considerando que la tiroiditis inducida por ICIs es una tiroiditis destructiva, solicitar una prueba de captación con yodo no suele proporcionar un valor adicional en el diagnóstico de esta entidad<sup>6,8</sup>. Sin embargo, si un paciente con hipertiroidismo tiene otros signos clínicos (p. ej., oftalmopatía tiroidea o bocio difuso o polinodular) se plantea el diagnóstico de otras etiologías. Como en general la fase de hipertiroidismo asociada a ICIs es autolimitada, corta y de grado subclínico o clínico leve, la recomendación es repetir el estudio en 2 o 3 semanas. Si el cuadro se mantiene o si es clínicamente moderado o grave, se debe solicitar una curva de captación con yodo 131, teniendo en cuenta que no debe haberse realizado un estudio de imágenes con contraste yodado el mes anterior.

El uso rutinario de tomografías computarizadas con contraste intravenoso con yodo para el control de la enfermedad oncológica puede causar una captación tiroidea falsamente baja<sup>6</sup>.

No se sugiere la medición de rutina de autoanticuerpos tiroideos ya que no agregaría más valor en términos de diagnóstico y manejo terapéutico<sup>6</sup>. El dosaje de anticuerpos antirreceptor de TSH (TRAbs) solo serviría para apoyar el

diagnóstico de enfermedad de Graves y tiene la ventaja de ser fácilmente accesible con una extracción de sangre<sup>6,8</sup>. Está especialmente indicado si hay sospecha de hipertiroidismo de etiología autoinmunitaria, si el paciente ha realizado un estudio contrastado recientemente o persiste la clínica de hipertiroidismo más allá de lo previsto<sup>6</sup>.

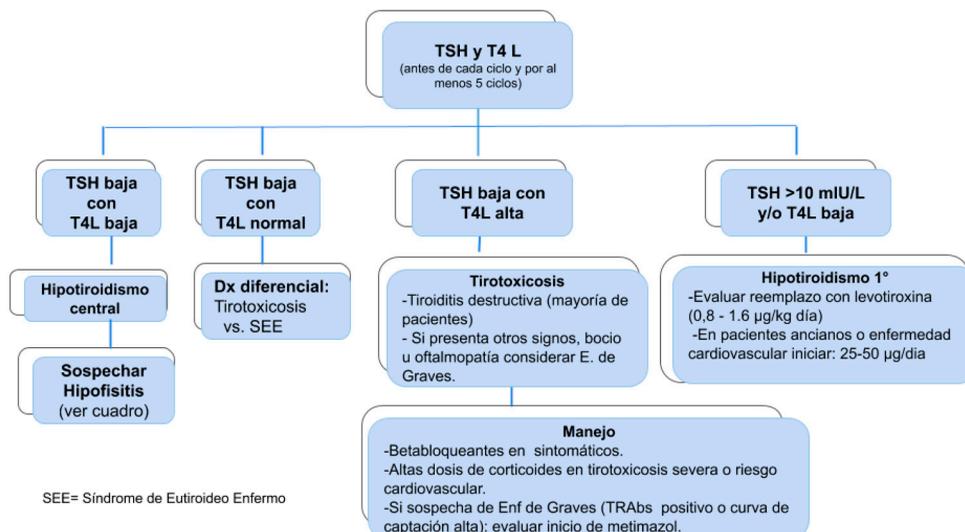
En caso de presencia en el laboratorio de T4L y TSH baja, la posibilidad de un hipotiroidismo central debe investigarse junto con la evaluación completa de otros ejes, ya que puede ser una forma de presentación de una hipofisitis inducida por ICIs, sobre todo en pacientes en tratamiento con anti-CTLA-4<sup>6</sup>.

En las revisiones recientes se sugiere solicitar el dosaje de TSH y T4L antes de comenzar la inmunoterapia<sup>5,6</sup>. El objetivo de esta práctica es detectar disfunciones tiroideas preexistentes, ya que son muy prevalentes en la población general, muchas veces no son diagnosticadas y no contraíndican el tratamiento con inmunoterapia. Identificar a estos pacientes con anticipación impacta directamente en el abordaje y el pronóstico de la disfunción tiroidea de los que inician ICIs. Luego deben repetirse antes de cada ciclo durante los primeros 5 ciclos. Estas pruebas deberían ser repetidas al menos cada 3 meses<sup>6</sup>.

Se recomienda en cada ciclo la evaluación de síntomas y/o signos relacionados con trastornos tiroideos.

**Tratamiento**

En casos de tirotoxicosis, los pacientes deben ser tratados con betabloqueantes para disminuir los riesgos cardiovasculares y los síntomas de activación simpática. Los betabloqueantes se suspenden al normalizar los niveles hormonales o al desarrollar la fase de hipotiroidismo<sup>5,6,8</sup>. La tirotoxicosis severa es muy poco frecuente; en estos



**Cuadro 2.** Algoritmo sugerido para la evaluación y el manejo de la disfunción tiroidea después del uso de ICIs.

casos, podría ser útil el uso de terapia con corticoesteroides en dosis altas (1 mg/kg por día de prednisona o equivalente durante 1 a 2 semanas)<sup>6</sup> ya que conduciría a la supresión de la reacción autoinmunitaria contra el tejido tiroideo, así como también a la inhibición de la conversión periférica de tiroxina (T4) a triyodotironina (T3)<sup>8</sup>. Solo ante la sospecha de enfermedad de Graves (TRAbs positivos o curva de captación elevada con yodo 131) se sugiere evaluar el inicio de tratamiento con metimazol. Dado que la mayoría de los casos de tirotoxicosis progresan al hipotiroidismo en un período aproximado de 6 semanas, se sugiere controlar los niveles de TSH y T4L cada 2 a 3 semanas.

Los pacientes con hipotiroidismo deben recibir reemplazo de hormona tiroidea siguiendo las mismas normativas que indican las guías actuales, comenzando con dosis de 0,8-1,6 µg/kg por día. En pacientes de edad avanzada y en aquellos con enfermedad cardíaca se sugiere comenzar con una dosis más baja (25-50 µg) y aumentarla lentamente<sup>5,6</sup>. El objetivo del tratamiento de reemplazo con levotiroxina es lograr el estado eutiroideo. Se repite el laboratorio de TSH y T4L entre las 6 y 8 semanas de iniciado para titulación de la dosis.

### HIPOFISITIS

La hipofisitis autoinmune es una enfermedad infrecuente; sin embargo, con el uso de los ICIs pareciera estar en aumento<sup>4</sup>.

Se informa una incidencia del 4-20% con el uso de inhibidores de CTLA-4, en particular cuando se usan dosis elevadas<sup>6</sup> y un 5-8% en tratamientos combinados. La asociación de anti-CTLA-4 y anti-PD-1/PD-L1 está descripta como un factor de riesgo mayor para el desarrollo de hipopituitarismo<sup>5</sup>. Es poco común ver afectación hipofisaria con inhibidores de PD-1 (0,4%)<sup>4,10</sup>. En los pacientes con este tratamiento, si la desarrollan, se asocia con compromiso aislado del eje córtico-adrenal.

Es más frecuente en hombres mayores de 60 años con una relación 2,5 veces superior que en las mujeres<sup>4,5</sup>.

El antecedente de patología hipofisaria no contraindica el inicio de la inmunoterapia.

### Patogénesis

El verdadero mecanismo fisiopatológico es desconocido. Diversos estudios preclínicos y clínicos sugieren el daño basado en el desarrollo inflamatorio secundario a la autoinmunidad (hipofisitis linfocitaria)<sup>6</sup>.

Los mecanismos propuestos son: el daño por anticuerpos IgM e IgG directamente contra antígenos celulares ante la expresión de proteínas CTLA-4 en hipófisis normales y reacciones de hipersensibilidad tipo IV (dependiente de linfocito T citotóxico)<sup>5</sup>.

Está demostrada la existencia de anticuerpos antihipofisarios circulantes en el suero de estos pacientes<sup>5</sup>. La frecuencia elevada de hipofisitis, sobre todo con tratamientos combinados, refuerza el papel de diferentes mecanismos en la pérdida de la regulación de la respuesta inmunitaria<sup>6</sup>.

### Presentación clínica

Los síntomas son variables y a veces se retrasa el diagnóstico por superposición de estos en el contexto de pacientes oncológicos.

La cefalea y la astenia fueron los síntomas más frecuentemente relatados<sup>4,5,10</sup>.

Clínicamente se manifiesta con síntomas y signos de déficit hormonales aislados o múltiples (hipopituitarismo parcial o completo)<sup>11</sup>, siendo raros los efectos secundarios al agrandamiento de la glándula (efectos de compresión: cefaleas o alteraciones visuales o ambas)<sup>4,8</sup>.

El eje tiroideo es el más frecuentemente afectado seguido del gonadal y del córtico-adrenal. La presentación como una crisis suprarrenal es rara, pero es importante tener la sospecha clínica y hacer diagnóstico diferencial con sepsis, dada la gravedad del cuadro.

Se han descripto casos aislados de diabetes insípida<sup>6,8</sup> (Cuadro 3).

**Cuadro 3.** Afectación hipofisaria por anti-CTLA-4

DÉFICIT Hormonas de ADENOHIPÓFISIS	
- Tirotrófina (TSH) (93%)	Fatiga, intolerancia al frío, constipación, piel seca, bradicardia
- Gonadotrofinas (FSH-LH) (86%)	Infertilidad, disminución de la libido
- Adrenocorticotrofina (ACTH) (75%)	Fatiga, anorexia, pérdida de peso
DÉFICIT Hormonas de NEUROHIPÓFISIS	
- Antidiurética (ADH)	Poliuria, polidipsia
EFEECTO de MASA	Cefaleas, alteraciones visuales

El tiempo de aparición de los síntomas es variable y depende del fármaco utilizado. La media es de 2 a 4 meses, 3,3 a 5,5 meses y 2,7 meses para ipilimumab, anti-PD-1 y la combinación, respectivamente<sup>6</sup>.

**Diagnóstico**

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica en todo paciente que esté usando ICIs, en el laboratorio y la resonancia magnética (RM)<sup>6,8</sup>.

La interpretación bioquímica puede resultar complicada por ser enfermos graves en tratamiento con otros fármacos que podrían alterar el eje hipotálamo-hipofisario. Para la evaluación debe solicitarse TSH, T4 libre, cortisol matinal, ACTH, FSH, LH, testosterona (hombres) y estradiol (mujeres)<sup>5,6,8</sup>.

Se completa con el dosaje de prolactina (PRL) y factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF 1) con el fin de descartar otras patologías<sup>5,8</sup>.

La prueba de estímulo con Synacthen® resulta poco útil, ya que puede ser normal ante la indemnidad de la glándula suprarrenal en estadios agudos. La alta sospecha clínica es fundamental y los pacientes inestables hemodinámicamente que reciban ICIs deberán asumirse con insuficiencia adrenal (IA) secundaria hasta que se demuestre lo contrario<sup>4</sup>. La RM puede ser normal o mostrar agrandamiento hipofisario leve a moderado o engrosamiento del tallo (mayor de 3,3 mm). Se deben descartar metástasis, ade-

nomas o procesos infecciosos-infiltrativos de la hipófisis<sup>11</sup>. Una RM normal no excluye el diagnóstico<sup>5,12</sup>. Si el paciente se encuentra en tratamiento con glucocorticoides se puede producir disminución del tamaño de la glándula enmascarando el cuadro.

En pacientes con cefalea o síntomas de efecto de masa debe realizarse una imagen en forma temprana<sup>5</sup>.

El déficit de uno o más ejes que involucre al eje córtico-adrenal o tiroideo y la RM de región selar alterada son altamente sugestivos (Cuadro 4).

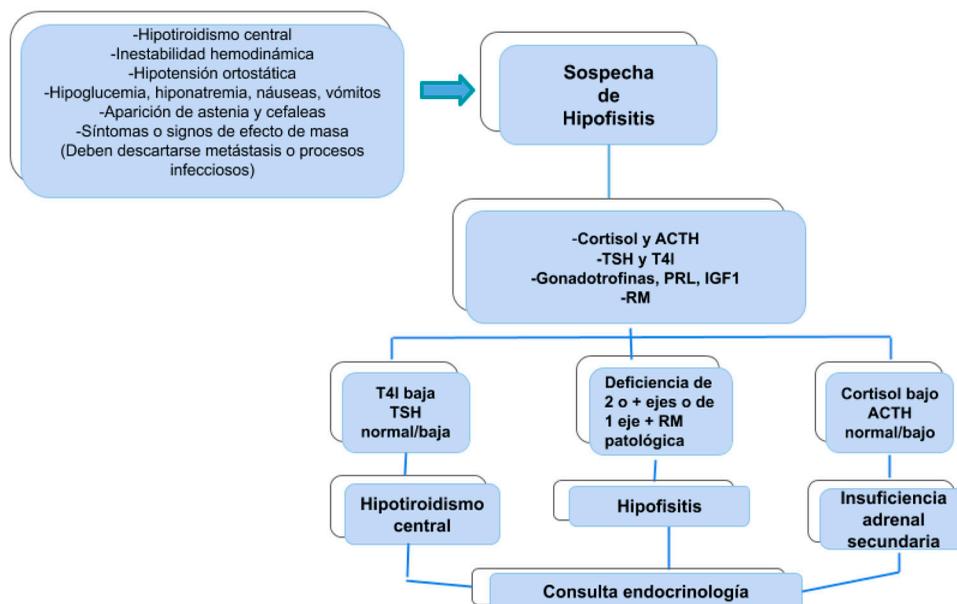
**Tratamiento**

Ante el diagnóstico de hipofisitis se recomienda la evaluación por un endocrinólogo<sup>8</sup>. Los pacientes asintomáticos, leves o moderados pueden manejarse ambulatoriamente y no requieren suspender el tratamiento oncológico.

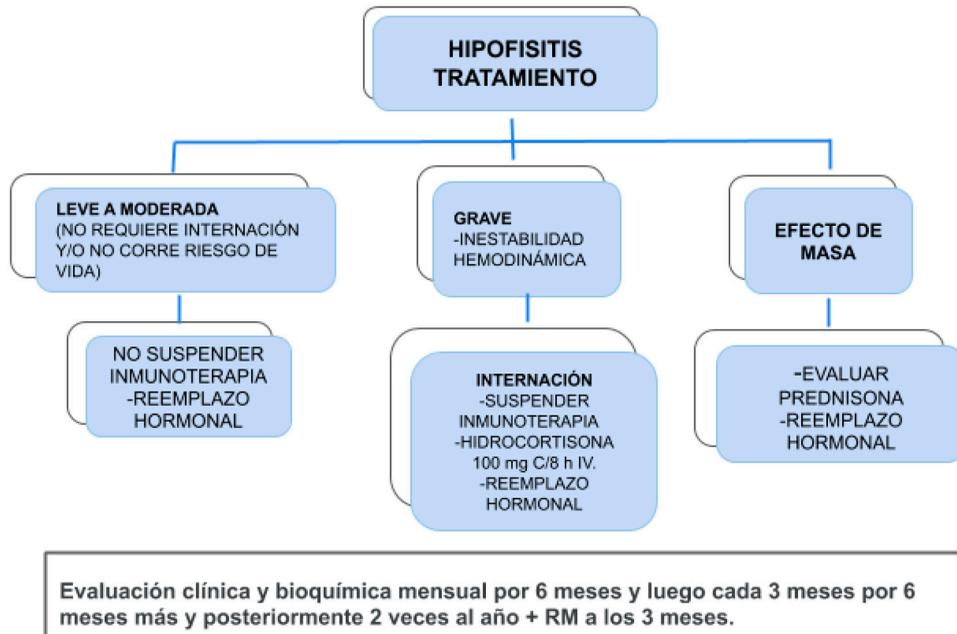
El manejo de los pacientes sintomáticos depende de la severidad y la presentación clínica.

La monitorización de los síntomas compatibles con algún déficit hormonal y de reciente aparición es crucial.

El tratamiento de reemplazo hormonal consiste en dosis de glucocorticoides (GC) habituales cuando hay IA secundaria (hidrocortisona 20 a 25 mg/d). En caso de inestabilidad hemodinámica se usarán dosis mayores de hidrocortisona (100 mg cada 8 horas IV) y en pacientes con síntomas y/o signos de efecto de masa (alteraciones del campo visual y cefaleas) está indicada prednisona 1 mg/kg/día o equivalente<sup>5</sup> (Cuadro 5).



Cuadro 4. Algoritmo sugerido para diagnóstico de hipofisitis



**Cuadro 5.** Algoritmo sugerido para tratamiento de hipofisitis

Deberá hacerse reemplazo con levotiroxina en caso de hipotiroidismo central, pero habrá que descartar la IA en primer término y comenzar con corticoides antes del inicio de la hormona tiroidea para evitar desencadenar una crisis suprarrenal. El reemplazo de otros ejes (como el gonadal) debe considerarse según la edad y si el cuadro clínico lo amerita.

En cuanto a la suspensión de la inmunoterapia solo se llevará a cabo en los pacientes descompensados hasta lograr su estabilidad.

En los pacientes graves se valorará en forma multidisciplinaria la suspensión a largo plazo considerando el riesgo-beneficio<sup>6</sup>.

### Evolución

La recuperación de los ejes afectados es variable. El eje corticotropo raramente revierte ya que la deficiencia de ACTH persiste en el 86-100% de los casos. Mientras que el 57% de los pacientes recuperan la funcionalidad del eje gonadal, el eje tirotrópico se recupera solamente en el 37-50% de los casos<sup>13</sup>. El aumento de tamaño de la glándula hipofisaria puede revertir en 1 a 8 semanas luego de la terapia con GC.

### ADRENALITIS AUTOINMUNE

#### Incidencia

La insuficiencia suprarrenal primaria (IAP) posterior a la terapia con ICIs ha sido raramente informada, con muy pocos casos descritos en la literatura desde el año 2011<sup>4</sup>.

Según la bibliografía, la incidencia es de 0,7%, aunque puede estar subestimada por el uso de GC como tratamiento del cáncer o por insuficiencia suprarrenal secundaria concomitante causada por hipopituitarismo<sup>14</sup>.

Es extremadamente importante saber de su ocurrencia dadas las potenciales consecuencias catastróficas que puede acarrear no reconocer una crisis suprarrenal<sup>4</sup>. Los casos descritos se relacionaron con tratamientos con ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab y avelumab<sup>4</sup>.

Los casos referidos mostraron que la IAP se desarrolló 10 semanas después de iniciado el tratamiento con anti-PD-1 y 16 semanas después de anti-CTLA-4<sup>14</sup>.

#### Patogénesis

La IAP inducida por ICIs puede producirse como resultado de la inflamación de las glándulas adrenales. A la fecha no hay evidencia histológica de esta situación en los casos comunicados<sup>14</sup>.

La patogénesis de la adrenalitis autoinmune es mediada por células T y otras células del sistema inmunitario que causan la destrucción de la corteza adrenal. Varios polimorfismos de genes contribuyen al riesgo genético de adrenalitis autoinmune, incluidos en los genes de CTLA-4 y PDCD1. Además los haplotipos HLA-DR3-DQ2 y HLA-DR4-DQ8 han sido asociados con esta condición<sup>6</sup>. En un informe de seis casos de IAP inducida por ICIs, la presencia de anticuerpos antiadrenales se hallaron en solo dos pacientes (anticuerpos anti-21 hidroxilasa)<sup>15</sup>.

La ausencia de anticuerpos no excluye el origen autoinmunitario de la IAP por ICIs<sup>15</sup>.

Se ha observado agrandamiento bilateral de las glándulas adrenales en tomografía computarizada de un paciente con adrenalitis. En otro caso se vio un aumento de la captación de 18-fluorodesoxiglucosa (FDG) en tomografía por emisión de positrones (PET/TC) y un tercer caso mostró atrofia de las adrenales durante el seguimiento luego del diagnóstico de insuficiencia suprarrenal<sup>14</sup>.

### **Presentación clínica**

Los síntomas y signos incluyen astenia, debilidad, pérdida de fuerza muscular, descenso de peso, anorexia, síntomas digestivos (náuseas, vómitos y diarrea), síntomas psiquiátricos (apatía, ansiedad y depresión), pérdida de la conciencia e hipotensión arterial<sup>6,14,16</sup>.

### **Diagnóstico**

El diagnóstico se basa en los hallazgos de laboratorio: bajos niveles de cortisol matinal con niveles normales o aumentados de ACTH en plasma y/o la disminución de la respuesta de cortisol a la prueba de estímulo con ACTH<sup>14</sup>. En caso de ACTH normal, descartar hipofisitis (véase Cuadro 4).

Puede observarse hiponatremia, hiperpotasemia e hipoglucemia<sup>14</sup>. Si se solicita actividad de renina plasmática (ARP), estará elevada.

Los estudios por imágenes no son específicos para apoyar el diagnóstico de la IAP por inmunoterapia.

### **Tratamiento**

Distinguir entre insuficiencia adrenal primaria y secundaria es importante para determinar el tratamiento, dado que en la primera deben agregarse mineralocorticoides<sup>4</sup>. La hidrocortisona (20-25 mg/día) debe administrarse ante la sospecha de la enfermedad. No se recomiendan altas dosis de glucocorticoides<sup>14</sup>. La fludrocortisona (0,05-0,2 mg/día) puede ser administrada combinada con glucocorticoides si el paciente tiene hiponatremia, hipotensión o síntomas de pérdida de sal<sup>14</sup>. El uso de ICIs en pacientes con insuficiencia adrenal primaria debe ser suspendido hasta que se encuentren estables para reiniciar el tratamiento<sup>14</sup>.

## **DIABETES AUTOINMUNE**

### **Incidencia**

Es una complicación poco frecuente.

La incidencia es baja (entre 0,4 y 2%) y se desarrolla habitualmente dentro del año de tratamiento.

Se asocia a los pacientes con tratamiento anti PD-1/PD-L1. No se encontró relación con el uso de anti CTLA-4. Esto se explica por la expresión en las células pancreáticas de PD-L1 y no de CTLA-4. Es conocido el papel protector del eje PD-1/PD-L1 en la diabetes mellitus tipo1(DM1)<sup>1</sup>.

### **Patogénesis**

La etiopatogenia responde a la destrucción de las células beta secundaria a la autorreactividad de las células T y donde el factor genético es determinante.

Los haplotipos HLA-DR3-DQ2 o HLA-DR4-DQ8 son de mayor riesgo. Los pacientes bajo tratamiento con ICIs y que además han recibido previamente otras inmunoterapias son más susceptibles a la diabetes autoinmune<sup>6,8</sup>.

### **Presentación clínica**

Se debe considerar este efecto adverso ante los síntomas y signos de hiperglucemia (poliuria, polidipsia y pérdida de peso)<sup>5,8</sup>.

Hay diferencias entre adultos y niños. Los niños presentan un cuadro más severo, mientras que los adultos pueden tener una expresión clínica más lenta.

A pesar de que los tratamientos con ICIs se asocian a diabetes tipo 1, se han descrito hiperglucemia y descompensación metabólica en pacientes con diabetes tipo 2, no pudiendo excluirse en estos casos la autoinmunidad previa (diabetes autoinmune latente del adulto [LADA]). La cetoacidosis se presentó en el 75% de los casos, la mayoría tenía bajo nivel de péptido C con hemoglobina glucosilada (HbA1c) moderadamente alta, lo que hace pensar en una evolución rápida.

El tiempo medio de aparición de los síntomas fue de 8,5 semanas<sup>6</sup>.

### **Diagnóstico**

La medición de glucemia previa a la administración de la inmunoterapia es de buena práctica.

La automonitorización ambulatoria de la glucemia no permite predecir qué pacientes desarrollarán la enfermedad; por lo tanto no estaría indicada en forma preventiva. Aunque la presencia de anticuerpos apoya la naturaleza autoinmunitaria de la enfermedad, los anticuerpos antiglutamato descarboxilasa (GADA) se observaron en el 52% de los pacientes con inmunoterapia<sup>12</sup>.

En los pacientes diabéticos tipo 2 con buen control metabólico, que empeoran los controles en forma aguda, se sugiere solicitar anticuerpos GADA<sup>12</sup>.

La medición del péptido C no es estrictamente necesaria para el diagnóstico.

Si bien suele estar disminuido, puede presentar fluctuaciones en el tiempo<sup>12</sup>.

Se sugiere la interconsulta a Endocrinología para el seguimiento de estos pacientes, a fin de poder evaluar si es un paciente con diabetes mellitus tipo 1, LADA o diabetes secundaria a ICIs.

### **Tratamiento**

Cuando se confirma el diagnóstico, el tratamiento es la insulina<sup>5,8,14</sup>.

Los ICIs deben discontinuarse en forma transitoria hasta que se logre compensar al paciente, pero no está recomendada la suspensión del tratamiento por este efecto adverso<sup>5</sup>. Las altas dosis de glucocorticoides fueron ineficaces en revertir o prevenir su desarrollo<sup>4</sup>.

## OTRAS

### Hipoparatiroidismo

Es un evento adverso infrecuente y con pocos casos informados.

Puede presentarse luego de 1 a 4 meses de iniciado el tratamiento.

Clinicamente puede haber síntomas de hipocalcemia aguda, leve o grave. Algunos pacientes presentaron convulsiones<sup>4</sup>.

Deberá suspenderse la medicación hasta lograr estabilizar al paciente.

El tratamiento consiste en la reposición de calcio oral o intravenoso, según la gravedad de la hipocalcemia, y vitamina D<sup>4,14</sup>.

### Síndromes poliglandulares

Puede existir el compromiso de varias glándulas.

Las asociaciones descritas con mayor frecuencia pueden ser: tiroiditis y diabetes tipo 1 e hipotiroidismo e insuficiencia suprarrenal<sup>17</sup>.

### Consecuencias endocrinas del uso de altas dosis de glucocorticoides

Alrededor de un tercio de los pacientes que reciben ICIs requerirán altas dosis de glucocorticoides como tratamiento para el manejo de los efectos adversos inmunorrelacionados no endocrinos con un mayor riesgo

de desarrollar hiperglucemia, osteoporosis y supresión del eje adrenal<sup>4</sup>.

## CONCLUSIONES

Existe un elevado riesgo de efectos adversos endocrinos inmunorrelacionados durante el tratamiento con inhibidores de los puntos de control inmunitario, particularmente cuando se implementa terapia combinada.

Los pacientes tratados con anticuerpos anti CTLA-4 tienen un mayor riesgo de hipofisitis, mientras que los tratados con anticuerpos anti PD-1/PD-L1 tienen mayor riesgo de disfunción tiroidea primaria y diabetes.

Raramente los pacientes desarrollan diabetes mellitus tipo 1, diabetes insípida, insuficiencia suprarrenal primaria o hipoparatiroidismo. El reconocimiento temprano de estas endocrinopatías permite desarrollar estrategias terapéuticas con reemplazo hormonal.

El riesgo de desarrollar una endocrinopatía es mayor al inicio de tratamiento, lo que justifica la monitorización clínica y bioquímica antes de cada ciclo los primeros 6 meses, seguido de una monitorización regular los siguientes 6 meses y posteriormente si existe sintomatología.

En muy pocos casos está indicada la suspensión de la inmunoterapia.

Tanto los ejes tiroideos como el gonadal pueden recuperarse. No es común la recuperación del eje adrenal y la diabetes, lo que lleva a la necesidad permanente de terapia de reemplazo.

La comunicación y la coordinación entre oncólogos y endocrinólogos pueden facilitar el manejo óptimo de estos pacientes que desarrollan endocrinopatías relacionadas con ICIs.

Serán necesarios más estudios para predecir qué pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar estos efectos adversos.

---

**Conflictos de interés:** los autores declaran no tener conflictos de interés.

---

## REFERENCIAS

1. Barquín-García A, Molina-Cerrillo J, Garrido P, et al. New oncologic emergencies: What is there to know about immunotherapy and its potential side effects?. *Eur J Intern Med.* 2019; 66:1-8.
2. Chang LS, Barroso-Sousa R, Tolaney S, et al. Endocrine Toxicity of Cancer Immunotherapy Targeting Immune Checkpoints. *Endocrinopathy. Endocrine Reviews.* 2019; 40:17-65.
3. Vargas-Rojas M, Jiménez-Álvarez L, Ramírez G y cols. PD-1 y sus ligandos como reguladores de la respuesta inmune. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex.* 2008; 21:272-9.
4. Nogueira E, Newsom-Davis T, Morganstein D. Immunotherapy-induced endocrinopathies: assessment, management and monitoring. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2019; 10:1-10.
5. Castinetti F, Albarel F, Archambeaud F, et al. French Endocrine Society Guidance on endocrine side effects of immunotherapy. *Endocr Relat Cancer.* 2019; 26:1-18.
6. Barroso-Sousa R, Ott P, Hodi F, et al. Endocrine Dysfunction Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: Practical Recommendations for Diagnosis and Clinical Management. *Cancer.* 2018; 124:1111-21.
7. Jannin A, Penel N, Ladsous M, et al. Tyrosine kinase inhibitors and immune checkpoint inhibitors-induced thyroid disorders. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019; 141:23-35.
8. Del Rivero J, Cordes L, Klubo-Gwiedzinska J, et al. Endocrine-Related Adverse Events Related to Immune Checkpoint Inhibitors: Proposed Algorithms for Management. *The Oncologist.* 2019; 24:1-11.
9. Lyster PC, Cabanillas ME, Waguespack SG, et al. Immune-Related Thyroiditis with Immune Checkpoint Inhibitors. *Thyroid.* 2018; 28:1243-51.
10. Malikova H, Holesla M, Fialova A, et al. Hypophysitis and other autoimmune

complications related to immune checkpoints inhibitors treatment: Spectrum of imaging appearances. *Neuro Endocrinol Lett.* 2018; 39:196-204.

11. Chodakiewitz Y, Sanford Brown JL, Boxerman JM, et al. Ipilimumab treatment associated pituitary hypophysitis: Clinical presentation and imaging diagnosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014; 125:125-30.

12. de Filette JMK, Pen JJ, Decoster L, et al. Immune checkpoint inhibitors and type 1 diabetes mellitus: a case report and

systematic review. *Eur J Endocrinol.* 2019; 181:363-74.

13. Valecha G, Pant M, Ibrahim U, et al. Immunotherapy-induced autoimmune hypophysitis. *J Oncol Pharm Pract.* 2019; 25:217-20.

14. Hiroshi A, Shintaro I, Hidefumi I, et al. Management of immune-related adverse events in endocrine organs induced by immune checkpoint inhibitors: clinical guidelines of the Japan Endocrine Society. *Endocr J.* 2019; 66:581-86.

15. Grouthier V, Lebrun-Vignes B, Moey M, et

al. Immune Checkpoint Inhibitors Associated Primary Adrenal Insufficiency: WHO VigiBase Report Analysis. *The oncologist.* 2020;10.1634/theoncologist.2019-0555.

16. Ariyasu R, Atsushi H, Takahiro Y, et al. Adrenal Insufficiency Related to Anti-Programmed Death-1 Therapy. *Anticancer Res.* 2017; 37:4229-32.

17. Tan MH, Iyengar R, Mizokami-Stout K, et al. Spectrum of immune checkpoint inhibitors-induced endocrinopathies in cancer patients: a scoping review of case reports. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2019; 5:1-21.

Maestrías y Doctorado

POSGRADO IUHIBA

2020/2021

*Enseñamos lo que sabemos hacer.*

Maestrías y Doctorado

Abierta la  
inscripción

¡NUEVO! Modalidad Virtual



Instituto Universitario  
Hospital Italiano de Buenos Aires

HOSPITAL ITALIANO  
de Buenos Aires

maestriasydoctorados@hospitalitaliano.org.ar

Whatsapp: (+5411) 3135 5285