



Caso Clínico

Hipofisitis ocasionada por nivolumab

Hypophysitis caused by nivolumab

Anick Nadezhda Baca Yépez, Verónica Puerto Rumi, María Luisa Martínez Triguero, Amparo Alba Redondo, Begoña Laiz Marro

Unidad de Hormonas. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. València

Recibido: 13/11/2021
Aceptado: 13/03/2022

Correspondencia: Anick Nadezhda Baca Yépez. Unidad de Hormonas. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Avinguda de Fernando Abril Martorell, 106. 46026 València
e-mail: baca_anicknadezhdayep@gva.es

CASO CLÍNICO

Se expone el caso de un varón de 56 años remitido al Servicio de Urgencias por deterioro de su estado general. Se trata de un paciente en situación de indigencia que afirma encontrarse fatigado, con falta de apetito y sin ganas de vivir. Niega consumo reciente de alcohol o tóxicos. Sin clínica infecciosa.

Como antecedentes personales destaca el consumo de alcohol, de tabaco, de cocaína y de tetrahidrocanabinol (THC) en el pasado, trastorno esquizoafectivo, personalidad de tipo clúster y melanoma pretibial derecho en estadio IIIb con mutación en el gen BRAF en tratamiento con nivolumab adyuvante planteado para 12 meses, pero del que solo recibió 5 dosis, pues no volvió a consulta (la última, 8 meses antes del cuadro). En la exploración física destacan ligera hipotensión, con 91/53 mm Hg, hipoglucemia capilar (54 mg/dL) y signos de deshidratación y de caquexia. En la auscultación cardiopulmonar no se escucharon soplos ni ruidos sobreagregados ni se evidenció dificultad respiratoria. El abdomen se encontraba blando, depresible y sin masas ni visceromegalias. El resto del examen físico fue normal.

Se realizó una analítica de laboratorio, cuyos valores se recogen en la tabla I, en la que destacaron la glucosa (50 mg/dL) y el sodio (132 mEq/L).

Para corregir la hipoglucemia y la deshidratación, se administró glucosa al 33 %, fluidoterapia con suero fisiológico y alimentos y se decidió su ingreso para su estabilización y la evaluación del caso.

En planta se le realizó una nueva analítica (Tabla I), en la que destacó la tirotrópina (TSH), de 5,81 mU/L, la tiroxina libre (T4 libre), de 0,88 ng/dL, el cortisol, de 1,70 µg/d, la hormona adrenocorticotropa (ACTH), de < 5,0 pg/mL, y el deshidroepiandrosterona sulfato (DHEA sulfato), de 215 ng/mL.

Se le realizó una resonancia magnética (RM) hipofisaria en la que se evidenció realce de la hipófisis en secuencias potenciadas en T1. Tras la administración de contraste, presentó realce relativamente homogéneo (Fig. 1).

Tras los resultados de los análisis de laboratorio y la RM, el servicio de endocrinología concluyó como diagnóstico insuficiencia suprarrenal secundaria a hipofisitis linfocitaria por inmunoterapia con nivolumab, por lo que se pautó 20 mg de hidrocortisona por la mañana, 10 mg por la tarde y 10 mg por la noche. La mejora del paciente fue evidente en lo referente al cortisol, con 13,80 µg/dL, a la TSH, de 1,54 mU/L, y a la T4 libre, de 0,79 ng/dL. Persiste la alteración de ACTH: < 5,0 pg/mL (Tabla II).

Se dio el alta al paciente con tratamiento sustitutivo con hidrocortisona de 10 mg tres veces al día. Se citó al paciente para revisión en consultas externas.

Conflicto de intereses: las autoras declaran no tener ningún conflicto de interés.

DOI: 10.20960/revmedlab.00110

Baca Yépez AN, Puerto Rumi V, Martínez Triguero ML, Alba Redondo A, Laiz Marro B. Hipofisitis ocasionada por nivolumab. Rev Med Lab 2022;3(2):79-81

Tabla I.

Análisis de laboratorio en urgencias		
Ensayo	Valor obtenido	Valores de referencia
Glucosa (mg/dL)	50	75-110
LDH (U/L)	339	125-220
Sodio (mEq/L)	132	136-145
Hemoglobina (g/dL)	10,0	13,0-17,5
Hematocrito (%)	28,8	39,0-50,0
Leucocitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	12,43	3.5-10.5
Análisis de laboratorio en planta		
Ensayo	Valor obtenido	Valores de referencia
Glucosa (mg/dL)	92	75-110
Albúmina (g/dL)	3,0	3,2-5,2
PCR (mg/dL)	62,5	0-5
Hierro ($\mu\text{g/dL}$)	33	65-175
Capacidad de fijación total de Fe ($\mu\text{g/dL}$)	156	240-440
Ferritina (ng/ml)	347	22-275
Hemoglobina (g/dL)	9,5	13,0-17,5
Hematocrito (%)	27,9	39,0-50,0
VSG (mm/h)	33	0-20
TSH (mU/L)	5,81	0,350-4,940
T4 libre (ng/dL)	0,88	0,7-1,48
Cortisol ($\mu\text{g/dL}$)	1,70	3,7-19,4
ACTH (pg/mL)	<5,0	9,0-40,0
DHEA- sulfato (ng/mL)	215	486-3618

ACTH: hormona adrenocorticotropa; DHEA sulfato: deshidroepiandrosterona sulfato; LDH: lactato deshidrogenasa; PCR: proteína C reactiva; TSH: tirotrópina; T4 libre: tiroxina libre; VSG: velocidad de sedimentación globular.

DISCUSIÓN

El melanoma de estadio III es una neoplasia que se ha propagado desde el origen a uno o más ganglios linfáticos primarios. En este estadio se recomienda el uso de fármacos tipo anticuerpos monoclonales, como el nivolumab, para prevenir la recurrencia de la enfermedad y disminuir el riesgo de recaída. Se ha observado que al cabo de 18 meses de tratamiento con nivolumab el 66 % de los pacientes están libres de la enfermedad y se logra un 35 % de reducción de riesgo de recaída (1).

El nivolumab se administra por vía intravenosa cada 2-4 semanas y es uno de los fármacos inhibidores

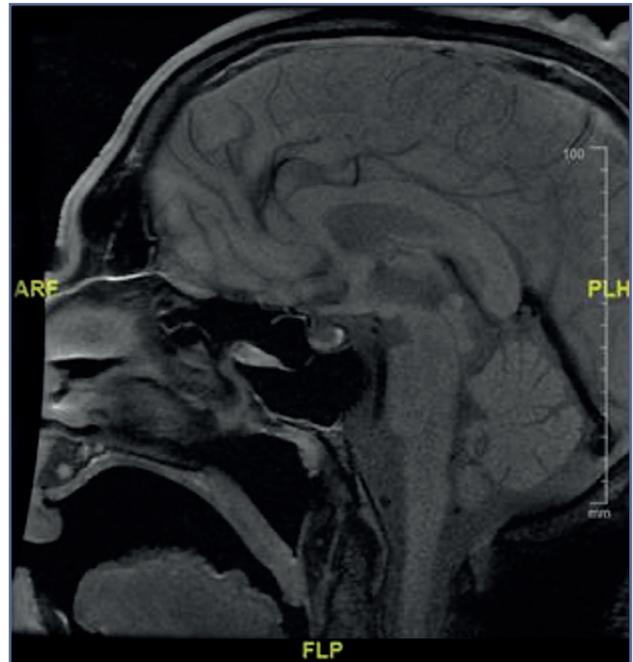


Figura 1 – Resonancia magnética. En el corte axial se aprecia el realce de la hipófisis.

Tabla II.

Análisis de laboratorio posteriores al tratamiento		
Ensayo	Valor obtenido	Valores de referencia
Cortisol ($\mu\text{g/dL}$)	13,80	3,7-19,4
TSH (mU/L)	1,54	0,350-4,940
T4 libre (ng/dL)	0,79	0,7-1,48
ACTH (pg/mL)	< 5,0	9,0 - 40,0

ACTH: hormona adrenocorticotropa; T4 libre: tiroxina libre; TSH: tirotrópina.

de los *checkpoints* inmunológicos (ICPI) que actúan estimulando los linfocitos T para que sean estos los que eliminen la célula maligna. El nivolumab actúa en el *checkpoint* inmunológico PD-1 (1-7), que tiene dos ligandos conocidos: PD1-L1 y PD1-L2. El PD1-L1 se expresa en muchos tumores sólidos y dentro del ambiente tumoral actúa inhibiendo la producción de citoquinas y la citólisis, lo que da a las células neoplásicas la capacidad de evadir el sistema inmunitario (4).

El mecanismo de acción del nivolumab es bloquear la interacción entre PD-1 y sus ligandos, con lo que consigue estimular la actividad citotóxica, inhibir el crecimiento tumoral (1-4,6-8) y limitar el daño tisular resultante de la activación inmunitaria (4).

Los efectos adversos relacionados con la inmunidad (EARI) se dan principalmente por la activación del sistema inmunológico y por su posible afectación a prácticamente todos los órganos. El porcentaje de pa-

cientes afectados es superior al 90 % (entre el 10 y el 20 % presenta toxicidad de grado 3-4) (2,4,6,9).

Las glándulas a las que que afecta con mayor frecuencia son la hipófisis y el tiroides (2,4,6-8). La afectación de la hipófisis es similar al cuadro clínico de la hipofisitis linfocitaria. De no reconocerse a tiempo, pone en serio peligro la vida y conlleva insuficiencia adrenal (4).

La afección tiroidea se manifiesta de manera silente, con una fase inicial y no siempre presente de hipertiroidismo seguida de hipotiroidismo (1,4,7).

Se ha descrito también que origina adrenalitis autoinmune, pero de aparición más rara (1,2,4).

El paciente presenta criterios de hipofisitis: fatiga, apatía, hipotensión, hiponatremia, niveles bajos de ACTH y cortisol bajo, compatibles con insuficiencia suprarrenal y la RM es compatible con hipofisitis. Dicha patología se atribuye a la terapia recibida de nivolumab para el melanoma de estadio III. Según la clasificación de toxicidad, la afectación se encuentra en el grado 3: grave (3,6,9); es decir, que resulta médicamente significativa, limita las actividades de la vida diaria y requiere el ingreso del paciente, pero no pone en peligro su vida de manera inmediata. Llama la atención que la última dosis se haya administrado 8 meses antes del cuadro, aunque se ha descrito que podría existir un efecto acumulativo que explique la aparición de la hipofisitis hasta 11 semanas después de la infusión de otros medicamentos monoclonales, como ipilimumab (4).

Entre las recomendaciones para su administración están la monitorización de los biomarcadores de laboratorio antes y después de la administración de los medicamentos potencialmente tóxicos (2-4).

Ante este riesgo elevado de toxicidad, la colaboración y la intervención multidisciplinaria (oncólogos, endocrinólogos y analistas clínicos) en el seguimiento y en el tratamiento de estos pacientes resulta necesaria e indispensable, sobre todo para el diagnóstico y el tratamiento precoz de la insuficiencia adrenal (primaria o secundaria), que es, sin duda, uno de los EARI más graves (1-4). Por ello, se establecen ciertos puntos claves para tener en cuenta en aquellos pacientes sometidos a este tipo de tratamientos (2,4):

- Registrar las enfermedades autoinmunes previas.
- Realizar determinaciones analíticas antes del inicio del tratamiento con los ICPI y establecer una periodicidad en su monitorización.
- Tener en cuenta los signos y los síntomas para el reconocimiento prematuro de los EARI con el objetivo de determinar su gravedad y la necesidad de derivación al especialista.
- Revisar los criterios de retirada de los ICPI.
- Determinar los criterios de curación de EARI y los de la retirada de su tratamiento.

PUNTOS A RECORDAR

- Los EARI se presentan en más del 90 % de los pacientes tratados con medicamentos de tipo ICPI y entre el 10-20 % de ellos presentan toxicidad de grado 3-4.
- La hipófisis y el tiroides son los órganos más frecuentemente afectados.
- La adrenalitis autoinmune se presenta raramente y es uno de los EARI más graves.
- La colaboración y la intervención multidisciplinaria (oncólogos, endocrinólogos y analistas clínicos) es vital para la evaluación, el seguimiento y el tratamiento de los pacientes usuarios de medicación de tipo ICPI ante el riesgo elevado de toxicidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. AIM at Melanoma Foundation and Terranova Medica. Opciones para el melanoma en estadio III, claves para tomar la decisión correcta. Disponible en: http://aimwithimmunotherapy.org/wp-content/uploads/2019/12/Stage3MelanomaDiagnosis_Spanish_Final.pdf
2. Zafon Llopis C. Inmunoterapia oncológica y endocrinología: una nueva oportunidad para la colaboración multidisciplinaria. *Endocrinol Diab Nutr* 2017;64:461-3. DOI: 10.1016/j.endinu.2017.10.001
3. AIM at Melanoma Foundation and Terranova Medica. AIM with Immunotherapy Foundation. Cuidado paso a paso-Hipofisitis (inflamación de la glándula pituitaria). Disponible en: http://aimwithimmunotherapy.org/wp-content/uploads/2019/12/IOE-CSP5-hypophysitis_final_SPA.pdf
4. Torino F, Barnabei A, Paragliola RM, Marchetti P, Salvatori R, Corsello SM. Endocrine side-effects of anti-cancer drugs: mAbs and pituitary dysfunction: clinical evidence and pathogenic hypotheses. *Eur J Endocrinol* 2013;23:169:153. DOI: 10.1530/EJE-13-0434
5. Fernández Castro C, Rodelgo Jiménez L, Ruiz Ginés MÁ, Ruiz Martín G (coord.). El laboratorio clínico y la función hormonal. 1st ed. Servicio de Análisis Clínicos y Bioquímica. Hospital Virgen de la Salud. Toledo; 2011.
6. Koppolu V, Rekha Vasigala VK. Checkpoint immunotherapy by nivolumab for treatment of metastatic melanoma. *J Cancer Res Ther* 2018;14:1167-75. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_1290_16
7. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2016;44:51-60. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.02.001
8. Faje A, Reynolds K, Zubiri L, Lawrence D, Cohen JV, Sullivan RJ, et al. Hypophysitis secondary to nivolumab and pembrolizumab is a clinical entity distinct from ipilimumab-associated hypophysitis. *Eur J Endocrinol* 2019;181:211-9. DOI: 10.1530/EJE-19-0238
9. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE, et al. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018;4:173-82. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.3064