

## Caso clínico

# Hipofisitis e insuficiencia suprarrenal secundaria asociada a pembrolizumab

Leonardo Javier Rojas Melo  <sup>1</sup>, Kelman Hanael Ojeda Rodríguez <sup>2</sup>,  
Alfonso Luis Kerguelen Villadiego <sup>1</sup>, Darío Alfredo Parra Prieto <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

<sup>2</sup>Centro Javeriano de Oncología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

**Cómo citar:** Rojas-Melo LJ, Ojeda-Rodríguez KH, Kerguelen-Villadiego AL, Parra-Prieto DA. Hipofisitis e insuficiencia suprarrenal secundaria asociada a pembrolizumab. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2021;8(4):e726. <https://doi.org/10.53853/encr.8.4.726>

Recibido: 30/Mar/2021

Aceptado: 6/Dic/2021

Publicado: 20/Dic/2021

## Resumen

**Introducción:** los inhibidores de puntos de control inmunológico (IPCI) hacen parte del arsenal terapéutico contra diferentes tipos de tumores sólidos, demostrando su utilidad contra melanoma metastásico, estadio III. En Colombia, para esta indicación se cuenta con la aprobación de anticuerpos contra el antígeno 4 de los linfocitos T citotóxicos (anti-CTLA-4) y de anticuerpos contra el receptor de muerte celular programada 1 (anti-PD-1).


Se han descrito eventos adversos inmunomediados, siendo las endocrinopatías uno de los más frecuentes. La hipofisitis se asocia comúnmente con terapia anti CTLA-4, siendo rara la presentación en pacientes con terapia con anti-PD-1, presentándose, en estos últimos, cuadros clínicos más larvados e inespecíficos, pero cuyas manifestaciones pueden ser graves.

**Objetivo:** presentar un caso clínico que ilustra un efecto adverso endocrinológico, asociado a tratamiento con inmunoterapia, en paciente con melanoma metastásico, para tener en cuenta cuando se use este grupo de medicamentos.

**Presentación del caso:** el presente artículo informa del caso de un paciente masculino de 81 años con cuadro de hipofisitis con reacción adversa grado 3, por insuficiencia suprarrenal secundaria al uso de pembrolizumab, como parte del tratamiento de un melanoma metastásico pulmonar. Debutó con síntomas generales de astenia, náuseas, hiporexia e hiponatremia hipotónica normovolémica con niveles bajos de cortisol y con ACTH (hormona adrenocorticotrópica) inapropiadamente normal. Requirió manejo intrahospitalario con glucocorticoides, con respuesta adecuada clínica y paraclínica al tratamiento.

**Discusión y conclusiones:** los tratamientos de inmunoterapia en pacientes con enfermedad neoplásica cada vez son más utilizados y pueden llevar al desarrollo de eventos adversos. Se presenta, en el caso clínico, un evento de toxicidad por pembrolizumab que causa una insuficiencia adrenal secundaria aislada. Esta es una situación poco común y suele presentarse con una clínica inespecífica por lo que debemos tener alto nivel de sospecha para brindar un adecuado manejo; la demora para iniciar el tratamiento con corticoides tiene consecuencias en el paciente.

**Palabras clave:** pembrolizumab, inhibidores de puntos de control inmunológico, anti-CTLA-4, anti-PD-1, hipofisitis, insuficiencia suprarrenal, efectos adversos endocrinos.

 **Correspondencia:** Leonardo Javier Rojas Melo, calle 41 #13-06, Unidad de Endocrinología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia. Correo e: [leonardorojasmd@yahoo.com](mailto:leonardorojasmd@yahoo.com)

## Hypophysitis and secondary adrenal insufficiency associated with Pembrolizumab

### Abstract

**Introduction:** Immune checkpoint inhibitors (ICI) are part of the therapeutic armamentarium against different types of solid tumors, demonstrating different usefulness in metastatic and stage III melanoma. In Colombia, for this indication, antibodies against antigen 4 of cytotoxic T lymphocytes (anti CTLA-4) and antibodies against programmed cell death receptor 1 (anti PD1) were approved.

Immune-mediated adverse events have been described, being endocrinopathies one of the most frequent. Hypophysitis is frequently associated with anti-CTLA-4 therapy, the presentation being rare in patients with anti-PD-1 therapy, presenting, in the latter, more larval and nonspecific clinical pictures, although consequences can be serious.

**Purpose:** This article reports the case of an 81-year-old male patient with hypophysitis with grade 3 adverse reaction with adrenal insufficiency secondary to the use of Pembrolizumab, part of the treatment of a metastatic pulmonary melanoma.

**Case presentation:** The patient presented with general symptoms, asthenia, nausea and hyporexia, normovolemic hypotonic hyponatremia with low cortisol levels and with inappropriately normal ACTH (adrenocorticotrophic hormone). He required in-hospital management with glucocorticoids with adequate clinical and paraclinical response to treatment.

**Discussion and conclusions:** Immunotherapy treatments in patients with neoplastic disease are increasingly used and can lead to the development of adverse events. We present, in the clinical case, a pembrolizumab toxicity event causing isolated secondary adrenal insufficiency. This is an uncommon situation and usually presents with a non-specific clinical presentation, so we must have a high level of suspicion to provide adequate management; the delay in initiating corticosteroid treatment has consequences for the patient.

**Keywords:** Pembrolizumab, Immune Checkpoint Inhibitors, anti CTLA-4, anti PD-1, hypophysitis, adrenal insufficiency, endocrine side effects.

### Destacados

- El cuadro clínico de hipofisitis por pembrolizumab suele tener una presentación clínica más inespecífica y requiere un alto nivel de sospecha.
- La terapia con inhibidores de puntos de control inmunológico usada en pacientes con neoplasias puede traer una gran variedad de eventos adversos endocrinos.
- La identificación oportuna de eventos adversos asociados a inmunoterapia y su adecuado tratamiento previene complicaciones e incluso según el nivel de severidad del cuadro no contraindica el reinicio de la terapia.

### Introducción

Los ICI son alternativas terapéuticas que han resultado beneficiosas en diferentes tumores sólidos. Su mecanismo de acción se basa en el aumento de la respuesta inmune contra las células tumorales, mostrando buenos resultados en desenlaces fuertes como supervivencia global, ausencia de recaídas y tasas de respuesta (1).

En Colombia, los ICI tienen aprobación en diferentes indicaciones como cáncer de pulmón, cabeza y cuello, melanoma, mama, y genitourinarios. Estos son ipilimumab, un anticuerpo contra el antígeno 4 de los linfocitos T citotóxicos (anti-CTLA-4); pembrolizumab y nivolumab, anticuerpos contra el receptor de muerte celular programada 1 (anti-PD-1); atezolizumab y durvalumab, anticuerpos contra el ligando del receptor de muerte celular programada 1 (anti-PD-L1) (2).

Con una mayor frecuencia de uso de ICI más los tiempos prolongados de exposición según patologías tratadas, aumenta el riesgo de toxicidad inmunomediada y la severidad de la misma (3).

Se ha descrito la afectación de diferentes sistemas con diferentes grados de severidad.

Se suele emplear el sistema de graduación de toxicidad endocrina acorde al Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), versión 4.0, de los institutos nacionales de salud y del Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos, con grados de severidad del 1 al 5, siendo las reacciones de nivel 1 asintomáticas o leves, aumentando en los grados intermedios en compromiso sistémico, requiriendo de hospitalización y con amenaza de la vida, siendo las de grado 5 las más graves con desenlace mortal. Para el caso del ipilimumab, se han reportado eventos adversos de grado 1 y grado 3-4 entre

60% y 85% y del 10% al 27%, respectivamente, observándose una relación dosis-dependiente (3).

Con el uso de los medicamentos anti-CTLA-4, las reacciones adversas que se presentan más frecuentemente son: toxicidad cutánea, gastrointestinal e hipofisitis (2). Por otra parte, con los anti-PD-1, los usualmente mencionados son fatiga, diarrea y disfunción tiroidea (3).

La hipofisitis es un evento adverso raro con la terapia anti-PD-1. Se han descrito incidencias del 0,5% y del 1,1% con el uso de nivolumab y pembrolizumab, respectivamente. Usualmente, se presenta en adultos mayores y con preferencia para el género masculino.

La hipofisitis secundaria al uso de la terapia con anti-CTLA-4 suele dar cuadros clínicos severos y de presentación temprana, con cefalea, visión borrosa hipocortisolismo e hipotiroidismo.

Por su parte, con el tratamiento de los anti-PDL-1 se presentan síntomas inespecíficos como astenia, adinamia, náuseas, hiporexia y, rara vez, cefalea. Suelen desarrollarse más tardíamente después del inicio de la terapia (de 52 a 56 semanas) (4).

El objetivo de este caso clínico es describir la presentación y el manejo de un evento adverso endocrino poco frecuente relacionado con pembrolizumab (anti-PD-1).

### Presentación del caso

Hombre de 81 años con antecedente de melanoma maligno en región malar derecha, diagnosticado y resecado en 2013, con posterior documentación de metástasis pulmonar en abril del 2019 por tomografía, quien consulta en un hospital universitario de cuarto nivel por cuadro clínico de tres días de evolución, caracterizado por astenia, adinamia, náuseas, hiporexia y por tres episodios de deposiciones diarreicas autolimitadas. A la revisión por sistemas no hubo hallazgos de importancia y se encontraron comorbilidades de base con hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, carcinomas basocelulares múltiples resecados e hipotiroidismo primario controlado.

En agosto del 2019 es llevado a resección en cuña pulmonar izquierda, confirmando metástasis

pulmonar de melanoma BRAF no mutado. Se inició la primera línea de manejo con pembrolizumab de 200 mg intravenoso el 31 de octubre del 2019, con esquema de cada tres semanas. En marzo del 2020, tras completar seis ciclos de terapia anti-PD-1, se documenta una respuesta parcial, alcanzado una reducción de más del 50% de lesiones pulmonares.

Luego, el 27 de abril del 2020, el estudio de cortisol AM ambulatorio previo fue de 17,1 µg/dl (3,7–19,4 mcg/dl). Al examen físico de ingreso el paciente se encontraba en aceptables condiciones generales, con signos vitales como: tensión arterial de 127/75 mm Hg, frecuencia cardiaca de 68 latidos por minuto y frecuencia respiratoria de 18 respiraciones por minuto, con saturación de oxígeno con FiO<sub>2</sub> de 21% de 90%, temperatura de 36 °C, sin hiperpigmentación y sin signos de deshidratación.

Se realizan paraclínicos (tabla 1), documentándose una hiponatremia hipotónica euvolémica con una osmolalidad sérica efectiva de 239 mOsm/L asociada con síntomas moderados sin deterioro neurológico agudo y sin mejoría de la natremia a pesar del manejo inicial en urgencias, donde administraron dos bolos de solución salina hipertónica, indicados por valores de sodio sérico (Na) bajos. El manejo posterior incluyó solución salina normal (SSN 0,9%) y restricción hídrica, sin mejoría de natremia, pero con estabilidad clínica.

Ante las posibilidades diagnósticas, se considera un posible síndrome de antidiuresis inapropiada por secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) y un cuadro de insuficiencia suprarrenal, por lo que se toman estudios de cortisol y ACTH, evidenciando un cortisol AM de 1,19 µg/dl (3,7–19,4 µg/dl), considerado bajo, un diagnóstico de insuficiencia suprarrenal para el momento de estrés y una ACTH de 14,4 pg/ml (5–46 pg/ml), inapropiadamente normal; hallazgos que apoyan el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal secundaria. La función tiroidea bajo suplencia de levotiroxina con 50 µg/día por hipotiroidismo primario, mostró TSH y T4 libre normales, descartando origen tiroideo como causa de hiponatremia.

Se realizó una resonancia magnética cerebral contrastada (figura 1) que descarta

enfermedad metastásica o infiltrativa a nivel del sistema nervioso central (SNC). También se descartaron otras causas de disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, incluyendo uso exógeno de corticoides, tumores cerebrales, hemorragias subaracnoideas y neuroinfección. Se atribuyó etiología de esta a evento adverso de la inmunoterapia con anti-PD-1 (pembrolizumab).

Se comenzó una suplencia únicamente con hidrocortisona intravenosa con aumento gradual de niveles de Na desde 117 mmol/L hasta 131 mmol/L (figura 2). Considerándose que la natremia estaba en un valor seguro, se realizó un cambio a prednisona oral para dosis de 7,5 mg/día con una adecuada evolución clínica y se dio egreso. En controles ambulatorios, el paciente se encuentra asintomático, con niveles de Na 138 (valores de referencia: 136–146 mmol/L) y una

evaluación del resto del eje hipofisario normal, del 1 de agosto del 2020 (tabla 3).

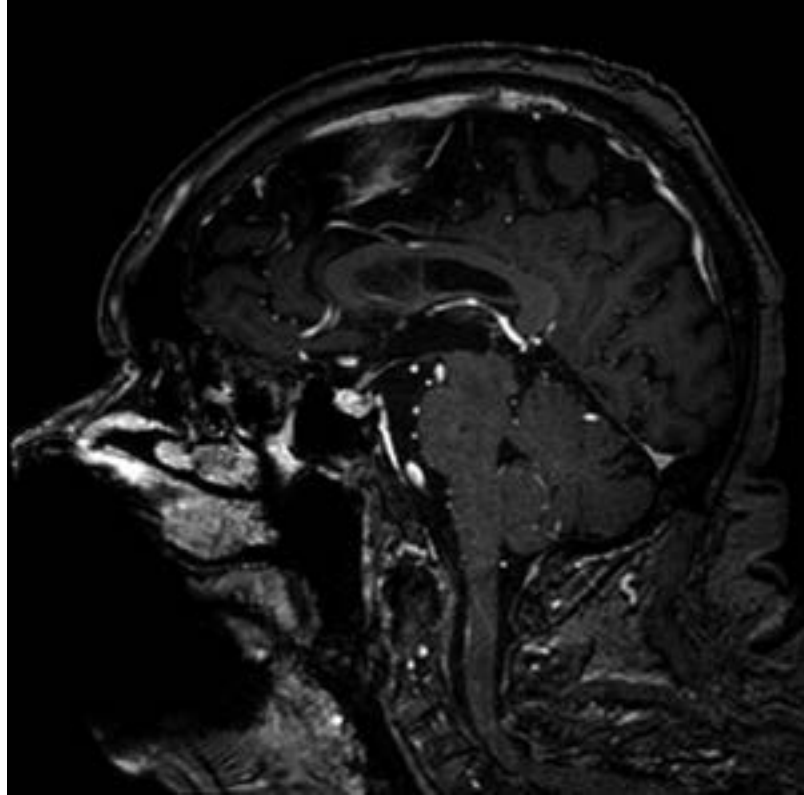
Se realizó una junta médica multidisciplinaria de Oncología Clínica y Endocrinología, considerándose insuficiencia suprarrenal secundaria por hipofisitis como evento adverso de inmunoterapia con anti-PD-1. Se decidió continuar tratamiento con pembrolizumab debido a la adecuada respuesta de enfermedad neoplásica metastásica y que, a pesar de evento adverso de grado 3, este fue fácil y completamente manejable con suplencia de glucocorticoide oral.

Al momento del reporte se completan 18 meses de tratamiento con pembrolizumab, alcanzado una respuesta completa de la enfermedad de acuerdo con estudios de enero del 2021. Se estima que, tras completar dos años de manejo y si se mantiene la excelente respuesta, dejar en observación de acuerdo con el estudio de (5).

**Tabla 1.** Paraclínicos

Paraclínico	Resultado
Na (sodio)	117 mmol/L (136–146 mmol/L)
Osmolalidad urinaria	411,7 mosm/kg (300–800)
Na urinario	120,6 mmol/L (40–220 mmol/L)
K (potasio)	4,4 mmol/L (3,5–5,1 mmol/L)
Glicemia	92 mg/dl (74–106 mg/dl)
Creatinina	0,82 mg/dl (0,72–1,18 mg/dl)
Hemograma	Leucocitos 5900, hb 15,3 Htco plaquetas 293,00 eosinófilos 11,8% (absoluto 700)
Uroanálisis	Densidad 1.017, sin glucosuria sin proteinuria
Coprocópico	Sin parásitos, no inflamatorio
ACTH	14,4 pg/ml (VN 5–46 pg/ml)
Cortisol sérico AM	1,19 µg/dl (3,7–19,4 µg/dl)
TSH	3,56 µU/ml (0,35–4,94 µU/ml)
T4L	1,47 ng/dl (0,7–1,48 ng/dl)

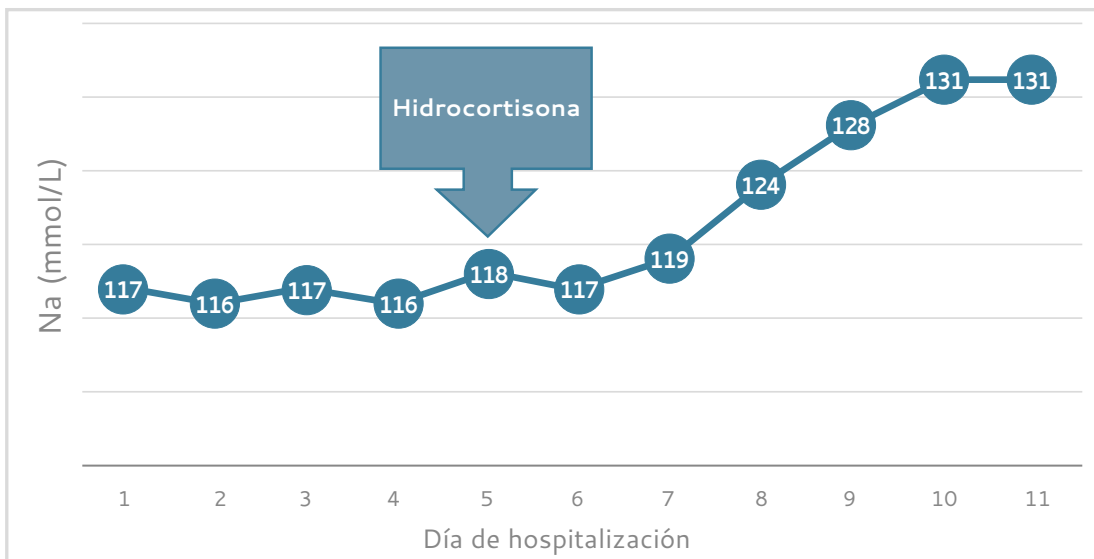
**Fuente:** elaboración propia.



**Figura 1.** Resonancia magnética nuclear cerebral contrastada

**Nota aclaratoria:** enfermedad de pequeño vaso en la sustancia blanca supratentorial. (Fazekas I). No se identifican lesiones intracraneanas sugestivas de proceso neoplásico secundario.

**Fuente:** elaboración propia.



**Figura 2.** Evolución del sodio sérico durante la hospitalización

**Fuente:** elaboración propia.

Tabla 3. Estudios hormonales

Paraclínico	Resultado
FSH	22,8 mUI/ml (1,5–12,40 mUI/ml)
LH	8,57 mUI/ml (1,7–8,6 mUI/ml)
Testosterona total	2,89 ng/ml (1,93–7,9 ng/ml)
Prolactina	8,02 ng/ml (4,04–15,2 ng/ml)
Somatomedina C (IGF-1)	118 ng/ml (30,6–208 ng/ml)

Fuente: elaboración propia.

## Discusión

La toxicidad inmunomediada para el cáncer puede afectar casi cualquier órgano y tejido. Se han descrito eventos adversos con anti-CTLA-4 y anti-PD-1 como colitis, neumonitis, reacciones dermatológicas y, en lo que compete a órganos endocrinos, se destacan: hipofisitis, tiroiditis, insuficiencia adrenal primaria y secundaria, entre otros. (2,6). Usualmente se ha descrito una mayor asociación de colitis e hipofisitis con medicamentos como el ipilimumab, mientras que los anti-PD-1 se han relacionado mayormente con alteración tiroidea (7).

Los mecanismos fisiopatológicos de las reacciones adversas no están del todo dilucidados, se han propuesto como explicaciones un aumento en la actividad de las células T contra antígenos de células tumorales y tejido sano, aumento de anticuerpos preexistentes (como anticuerpos antiperoxidasa) o en el caso de la hipofisitis, destrucción de la hipófisis mediada por linfocitos T de forma directa o activación del complemento luego de la unión de anti-CTLA-4 con CTLA-4, expresado en el tejido hipofisiario, como ocurre con el ipilimumab. En los anti-PD-1, como el pembrolizumab, es menos comprendido el mecanismo fisiopatológico de la hipofisitis. (2,4).

La incidencia de hipofisitis varía dependiendo del tipo de medicamento, se ha descrito de 6,4% para terapia combinada (anti-CTLA-4 y anti-PD-1), de 3,2% para anti-CTLA-4 y de 0,4% para

anti-PD-1. En un metaanálisis, se documentaron en total 85 casos de hipofisitis de 6472 evaluados en tratamiento con inmunoterapia, 76 de estos 85 casos fueron en pacientes con melanoma, y en un total de 34 casos la hipofisitis fue catalogada como grado 3 (0,5%) (8).

Usualmente, el cuadro clínico de las hipofisitis es inespecífico y suele ser más dramático en terapias con anti-CTLA-4 con cefalea, visión borrosa y afectación de varios ejes hormonales, mientras que con el ipilimumab se observan cambios en los estudios de resonancia de hipófisis, como aumento del tamaño de la glándula o engrosamiento del tallo hipofisiario. A diferencia de lo mencionado anteriormente, estudios más recientes que evalúan casos de hipofisitis relacionada con nivolumab y pembrolizumab (anti-PD-1) han encontrado presentaciones clínicas insidiosas y tardías, que oscilan entre 1,4–11 meses desde el inicio de la terapia o entre los ciclos 4 y 33, con síntomas frecuentes de fatiga, náuseas, cefalea menos común y hallazgos frecuentes de hipoadrenalismo e hiponatremia con hallazgos imagenológicos poco frecuentes de hipofisitis (1, 9).

En un estudio retrospectivo de cinco casos relacionados con insuficiencia adrenal secundaria aislada por uso de anti-PD-1, solo se encontraron hallazgos imagenológicos anormales en la hipófisis en un paciente y en la revisión de casos previos reportados, las características de los

pacientes incluían principalmente: sexo masculino, deficiencia de ACTH aislada, sin alteraciones imagenológicas hipofisarias en la mayoría de los casos y algunos pacientes que cursaron con hiponatremia (10).

En este caso clínico, nuestro paciente presentaba sintomatología y hallazgos de laboratorio similares a los reportado en la literatura, la presencia de hiponatremia hipotónica euvoléica explicada en el contexto de una insuficiencia adrenal secundaria aislada, la ausencia de hallazgos imagenológicos importantes en la hipófisis como se observa en la terapia con anti-PD-1 y la resolución del cuadro clínico con la suplencia de glucocorticoides.

### Conclusiones

En conclusión, nos encontramos con un caso clínico que muestra un evento adverso poco frecuente de toxicidad con pembrolizumab, con una presentación clínica que suele ser inespecífica (dato en el que deseamos enfatizar y que debemos estar alerta) y hallazgos de laboratorio compatibles con hipofisitis e insuficiencia suprarrenal secundaria, donde se descartó razonablemente otras posibles causas etiológicas. Aunque no es completamente conocido el mecanismo fisiopatológico que conlleva al desarrollo de este evento adverso, el cuadro clínico y el paraclínico son compatibles con otros reportes descritos en la literatura.

### Financiación

El estudio presentado no recibió ningún tipo de financiación.

### Conflictos de interés

Los autores del presente estudio declaran que no tuvieron conflictos de interés en relación con la presente investigación.

### Referencias

[1] Cukier P, Santini FC, Scaranti M, Hoff AO. Endocrine side effects of cancer

immunotherapy. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(12):T331-47. <https://doi.org/10.1530/ERC-17-0358>

[2] Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2018;378(2):158-68. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1703481>

[3] Haanen JB, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, *et al.* Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(supl. 4):iv119-42. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx225>

[4] Castillero F, Castillo-Fern O, Jim G. Cancer immunotherapy-associated hypophysitis. 2019;15:3159-69. <https://doi.org/10.2217/fon-2019-0101>

[5] Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, *et al.* Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372:2521-32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503093>

[6] Elia G, Ferrari SM, Galdiero MR, Ragusa F, Paparo SR, Ruffilli I, *et al.* New insight in endocrine-related adverse events associated to immune checkpoint blockade. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(1). <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101370>

[7] Chang LS, Barroso-Sousa R, Tolaney SM, Hodi FS, Kaiser UB, Min L. Endocrine toxicity of cancer immunotherapy targeting immune checkpoints. *Endocr Rev*. 2018;40(1):17-65. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00006>

[8] 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(2):173-82. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.3064>

- [9] 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(3):211-9. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0238>
- [10] Ariyasu R, Horiike A, Yoshizawa T, Dotsu Y, Koyama J, Saiki M, *et al.* Adrenal insufficiency related to anti-programmed death-1 therapy. *Anticancer Res.* 2017;37(8):4229-32. <https://doi.org/10.21873/anticancerres.11814>