










Caso clínico

Hipofisitis y adrenalitis asociadas al uso de inhibidores del punto de control inmunitario

Andrés Felipe García Ramos ¹, Santiago Saldarriaga Betancur ¹, Juanita González Arango ¹,
Valentina Estupiñán ¹, Claudia Monsalve ², Carolina Aguilar-Londoño ²,
Natalia Aristizábal Henao ², José Luis Torres ²

¹Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

²Clínica Las Américas AUNA, Medellín, Colombia

Cómo citar: García-Ramos AF, Saldarriaga-Betancur S, González-Arango J, Estupiñán V, Monsalve C, Aguilar-Londoño C, et al. Hipofisitis y adrenalitis asociadas al uso de inhibidores del punto de control inmunitario. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(3):e744. <https://doi.org/10.53853/encr.9.3.744>

Recibido: 01/Mayo/2022

Aceptado: 09/Agosto/2022

Publicado: 18/Agosto/2022

Resumen

Introducción: los inhibidores de punto de control inmunitario (IPCI) han revolucionado el tratamiento de los pacientes con cáncer, incrementando la supervivencia libre de enfermedad y son terapias con aval para el manejo de neoplasias sólidas. Entre los eventos adversos frecuentes se encuentran los que ocurren a nivel del sistema endocrino y se reporta el caso de una paciente tratada con anti CTLA-4 y anti PD-1 que desarrolló hipofisitis y adrenalitis.

Objetivo: describir el caso de una paciente que presentó endocrinopatías (hipofisitis y adrenalitis) asociadas al uso de IPCI, en una clínica en la ciudad de Medellín, Colombia.


Presentación del caso: mujer de 74 años con antecedente de carcinoma de células renales tratada con ipilimumab y nivolumab, suspendidos por neumonitis. Tres meses después acudió a urgencias por disminución de clase funcional y somnolencia, el examen físico mostró hipotensión y se evidenció hiponatremia, hipotónica y cortisol basal disminuido. Por ello, se solicitó perfil hipofisario, encontrando somatomedina y hormona foliculo estimulante (FSH) bajas y hormona adrenocorticotropa ACTH elevada, además, se realizó resonancia de silla turca sin alteración estructural y se concluyó hipofisitis con imagen normal e insuficiencia adrenal primaria secundaria a adrenalitis.

Discusión y conclusión: los inhibidores del punto de control inmunitario son medicamentos actualmente utilizados para diferentes tipos de neoplasias, estos medicamentos se asocian en un porcentaje significativo con endocrinopatías, sin embargo, encontrar la afectación de dos glándulas endocrinas es inusual, este es el segundo caso reportado en la literatura con hipofisitis y adrenalitis.

Se deben reconocer las manifestaciones clínicas de las endocrinopatías asociadas a la inmunoterapia, teniendo en cuenta el uso creciente de estas terapias para diferentes

Destacados

- La inmunoterapia se ha convertido en un pilar del tratamiento de algunos tipos de cáncer, pero es necesaria una mayor comprensión de las células tumorales y la interacción del sistema inmunológico.
- Las endocrinopatías asociadas con la inmunoterapia incluyen hipofisitis, disfunción tiroidea, insuficiencia suprarrenal y diabetes autoinmune.
- El riesgo de presentar endocrinopatías es variable con cada uno de los medicamentos que actúan en los diferentes puntos de control inmunológicos y aumenta el riesgo cuando se combinan.

 **Correspondencia:** Correspondencia: Andrés Felipe García Ramos, carrera 70 #1-141, Centro Médico Las Américas AUNA, sede Arkadia, piso 4, Medellín, Antioquia, Colombia. Correo-e: andresfelipegr10@gmail.com

neoplasias. El compromiso de más de una glándula endocrina es infrecuente, sin embargo, se debe sospechar y reconocer. Además, es importante establecer en cada centro un protocolo para el abordaje y el seguimiento de estos pacientes.

Palabras clave: hipófisis, hipofisitis, adrenalitis, inmunoterapia, silla turca.

Hypophysitis and Adrenalitis Associated with the Use of Immune Checkpoint Inhibitors "clinical Case Report"

Abstract

Introduction: Checkpoint inhibitors have revolutionized the treatment of cancer patients, increasing disease-free survival; These are therapies with endorsement for the management of solid neoplasms. Among the adverse events are those at the level of the endocrine system. We report the case of a patient treated with anti CTLA-4 and anti PD-1 who developed hypophysitis and adrenalitis.

Objective: To describe the case of a patient who presented endocrinopathies (hypophysitis and adrenalitis) associated with the use of immunotherapy, in a clinic in the city of Medellín, Colombia.

Case presentation: 74-year-old woman with a history of renal cell carcinoma, treated with ipilimumab and nivolumab, that were suspended due to pneumonitis. Three months later, she presented to the emergency department due to decreased functional class and drowsiness. On physical examination with hypotension. Hypotonic hyponatremia, and low basal cortisol were evidenced. A pituitary profile was requested, finding low somatomedin, low Follicle-stimulating hormone (FSH) and high adrenocorticotrophic hormone (ACTH). MRI of the *sella turcica* showed absence of structural alterations. Hypophysitis with a normal image and primary adrenal insufficiency secondary to adrenalitis was concluded.

Discussion and conclusions: Immune checkpoint inhibitors are drugs currently used for different types of neoplasms, these drugs are associated in a significant percentage with endocrinopathies, however, finding the simultaneous involvement of two endocrine glands is unusual, being this the second reported case in the literature with hypophysitis and adrenalitis.

The clinical manifestations of endocrinopathies associated with immunotherapy should be recognized, considering the increasing use of these therapies for different neoplasms. The involvement of more than one endocrine gland is uncommon, however it should be suspected and recognized. It is important to establish in each center a protocol for the approach and follow-up of these patients.

Keywords: pituitary, hypophysitis, adrenalitis, immunotherapy, sella turcica.

Highlights

- Immunotherapy has become a pillar of cancer therapy; an understanding of cancer cells and immune system interaction is needed.
- Endocrinopathies associated with immunotherapy include hypophysitis, thyroid dysfunction, adrenal insufficiency, and autoimmune diabetes.
- The risk of presenting endocrinopathies is variable with each of the drugs that act on the different immune checkpoints and the risk increases when they are combined.

Introducción

Las primeras personas en asociar la respuesta inmune con el estado del cáncer fueron Wilhelm Busch y Friedrich Fehleisen, quienes en 1868 describieron la regresión espontánea de tumores luego del desarrollo de erisipela (1).

Gracias a esta descripción, en 1908, el doctor William Coley, quien es considerado el padre de la inmunoterapia, publicó una serie de casos de pacientes que tenían regresión tumoral luego de la aplicación de la toxina coley, la cual consistía en inyectar extracto de estreptococo (1).

En 1909, Paul Ehrlich planteó la hipótesis de que el cuerpo humano genera constantemente células neoplásicas que son erradicadas por el sistema inmunológico, concepto que se reforzó por la hipótesis de la "inmunovigilancia del cáncer", planteada por Lewis Thomas y sir Frank Macfarlane Burnet, la cual concibe que los antígenos cancerosos son reconocidos por el sistema inmunológico para prevenir la génesis del cáncer (2). Observaciones posteriores de regresión de melanoma en personas con enfermedades autoinmunes (3) y la presencia de una mayor progresión del cáncer en un contexto de inmunodeficiencia (4) apoyó aún más la correlación inversamente proporcional entre la actividad del sistema inmune con el cáncer.

Estas investigaciones dieron pie al estudio de la respuesta inmune tumoral, desarrollando tres enfoques inmunoterapéuticos para tratar el cáncer: bloqueo de puntos de control inmunológico, que tiene como objetivo desarrollar una respuesta más potente de las células T; terapias celulares adoptivas, que consisten en una infusión autóloga o alogénica de linfocitos T; y vacunas contra el cáncer, las cuales pueden diseñarse para tener actividad profiláctica o terapéutica.

Por su parte, existen reguladores negativos en la activación de las células T denominados "moléculas de control" y dos de los más potentes son: el antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA4) y la muerte celular programada 1 (PD1). Los dos puntos tienen el objetivo de asegurar que los linfocitos T preserven la autotolerancia mientras protegen eficazmente al cuerpo de patógenos y neoplasias (2). Varios grupos de investigación han estudiado estas moléculas y resaltan el grupo del doctor James P. Allison, con su trabajo con el CTLA4, y el doctor Tasuku Honjo, con su investigación de PD1 que dio paso al desarrollo de la inmunoterapia contra el cáncer, trabajos que los hicieron merecedores del premio Nobel de Medicina en el 2018 (2).

La activación del linfocito T (LT) induce la exocitosis del CTLA-4, que se une al B7-1 (CD80) y al B7-2 (CD86), produciendo la transendocitosis de estos, disminuyendo su disponibilidad para el coestimulador CD28, por lo cual disminuirá la concentración de PI3K, AKT y Bcl-xL, suprimiendo la IL-2 y la proliferación y la supervivencia de los LT. La activación por la vía de PD-1 también genera este efecto (2) (figura 1), es así como los bloqueadores de la vía CTLA-4 y PD-1 permiten la persistencia de la activación de los LT, atacando las células tumorales, pero también generando una respuesta inflamatoria en diferentes órganos.

Los IPCI desencadenan poderosos mecanismos de respuesta inmunitaria, lo que conlleva a un mayor riesgo de respuestas autoinmunes graves, afectando en gran medida a diferentes órganos endocrinos y estas endocrinopatías pueden causar una morbilidad y mortalidad significativa en pacientes que ya tiene una condición grave (2).

A continuación se describe un caso de hipofisitis y adrenalitis en una paciente que recibió tratamiento con ipilimumab (anti CTLA-4) y nivolumab (anti PD-1) como tratamiento para carcinoma de células renales con metástasis a páncreas.

Presentación del caso

Mujer de 74 años con antecedente de carcinoma de células renales con metástasis a páncreas tratada con ipilimumab y nivolumab por 10 meses, suspendidos por presentar neumonitis. Luego de tres meses de haber suspendido la inmunoterapia, la paciente consultó al servicio de urgencias por un cuadro clínico de dos semanas de evolución consistente en disminución en su clase funcional, acompañado de astenia y somnolencia.

Al examen físico se encontró hipotensión diastólica (100/30 mm Hg) y dentro de los exámenes paraclínicos destacó la presencia de

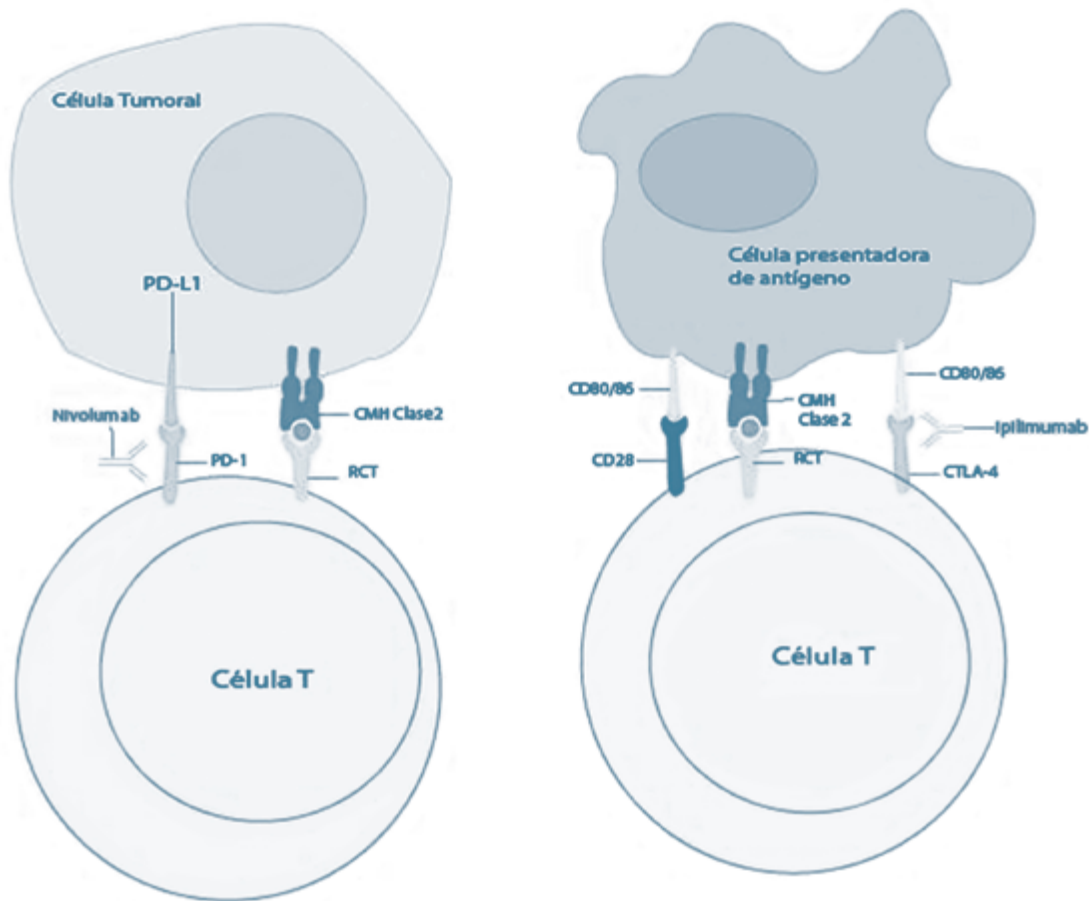


Figura 1. Mecanismo de acción de los inhibidores de punto de control

Notas aclaratorias: CMH: complejo mayor de histocompatibilidad, RCT: receptor de célula T

Fuente: elaboración propia.

hiponatremia profunda (106 mEq/L), hipotónica (236 mOsm/Kg) con sodio urinario elevado (36 mEq/L), cortisol basal disminuido (5 ug/dL), ACTH elevada (91,9 pg/mL), somatomedina C baja (35,69 ng/mL) y FSH baja para la edad (20,5 mUI/mL), tenía además pruebas de función tiroidea normales y no se encontraba recibiendo tratamiento previo con esteroides.

Se concluyó hipofisitis con compromiso de los ejes gonadotropo y somatotropo, además de adrenalitis secundaria al uso de la inmunoterapia. Por el compromiso hemodinámico, se inició manejo

con hidrocortisona con mejoría de la presión arterial y del sodio y se realizó una resonancia magnética de silla turca (imagen 1), la cual evidenció una irregularidad en la porción central del tallo hipofisario que no sobrepasaba los 1,8 mm de diámetro, conservando la intensidad de señal en todas las secuencias obtenidas, incluyendo las series contrastadas, no concluyente para el diagnóstico de hipofisitis. Con la suplementación con hidrocortisona, se logró que al egreso la paciente tuviera un adecuado perfil hemodinámico y sodio en rango de normalidad.

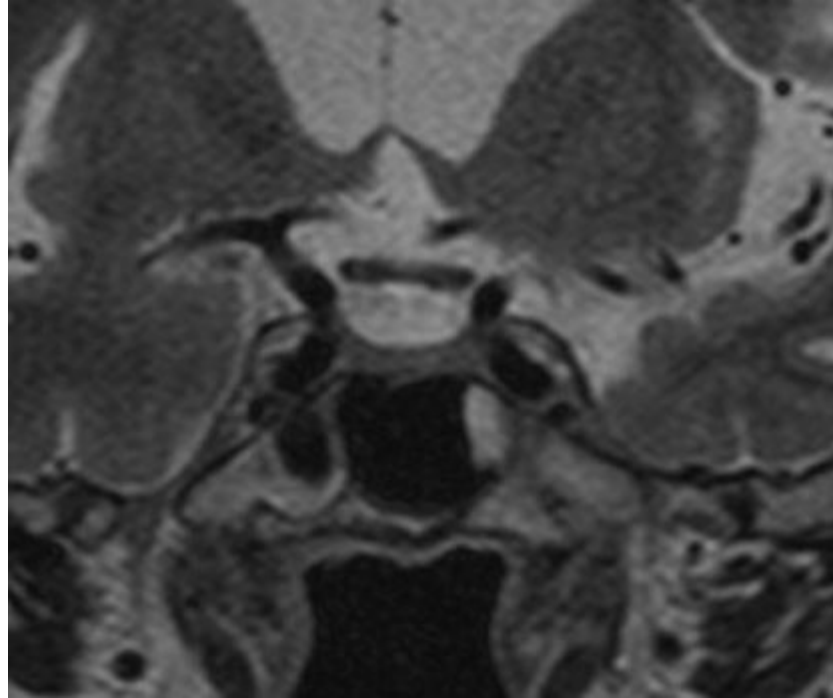


Imagen 1. Resonancia magnética de silla turca contrastada, en la cual se aprecia una irregularidad en la porción central del tallo hipofisario que no sobrepasa los 1,8 mm de diámetro

Fuente: elaboración propia.

Discusión

La hipofisitis es la inflamación de la hipófisis o del tallo hipofisario (5) y puede ser primaria o secundaria, como es el caso presentado, por uso de los inhibidores de puntos de control, la cual se produce por una reacción de hipersensibilidad tipo II y tipo IV (6, 7), dependiendo del tipo de medicamentos será el riesgo de desarrollar hipofisitis (tabla 1).

La hipofisitis puede presentarse poco después del inicio hasta seis meses después de suspender

la inmunoterapia (5). Por su parte, la cefalea, la disfunción de la hipófisis anterior y el agrandamiento leve de la hipófisis con engrosamiento del tallo hipofisario son características clave, mientras que la diabetes insípida y los cambios en la visión son poco frecuentes (5).

La recuperación de la función hipofisaria es variable y la deficiencia de ACTH suele persistir (5). Es así como los hombres tienen mayor riesgo de desarrollar hipofisitis con una relación 4:1 (5).

Tabla 1. Incidencia de hipofisitis con inhibidores de puntos de control

Diana terapéutica	Medicamento	Incidencia de hipofisitis (%)
CTLA-4	Ipilimumab	1,8 - 17
	Tremelimumab	0 - 0,4

PD-1	Nivolumab	0 – 1
	Pembrolizumab	1
PD-1L	Atezolizumab	< 0,1
	Avelumab	< 1
	Durvalumab	< 0,1
CTLA-4 + PD-1	Ipilimumab + nivolumab	8

Fuente: elaboración propia.

La presentación clínica, bioquímica e imagenológica difiere entre la etiología primaria vs. la secundaria de los ejes hormonales hipofisarios, como ocurre por inmunoterapia (CTLA-4), (tabla 2) (6). Es de resaltar que el tener una

resonancia magnética normal no excluye el diagnóstico de hipofisitis, pues hasta en el 23% de los pacientes que desarrollan hipofisitis por inhibidores de punto de control pueden tener una resonancia sin alteración (6).

Tabla 2. Presentación clínica, bioquímica e imagenológica de la hipofisitis según etiología

Ítem		Primaria (%)	Inhibidores CTLA-4 (%)
Clínica	Cefalea	47	60
	Polidipsia y poliuria	35	0,9
	Alteración visual	31	3
Bioquímica	Hipocortisolismo	60	91
	Hipotiroidismo	52	84
	Hipogonadismo	55	83
	Diabetes insípida central	39	1
	Hiperprolactinemia	37	9
	Disminución de GH	38	43
Resonancia magnética	Anormal	98	77
	Normal	2	23

Fuente: elaboración propia.

Dadas las alteraciones endocrinológicas que se pueden producir durante el tratamiento con inmunoterapia, se recomienda realizar una tamización bioquímica hormonal antes del inicio y durante el tratamiento con los inhibidores de puntos de control (figura 2) (6). El tratamiento de la

hipofisitis dependerá de la gravedad de presentación y del eje comprometido (tabla 3) y el agrandamiento de la hipófisis se resuelve en el 83–100% de los pacientes, con una recuperación variable del eje gonadal y tiroideo y, por lo general, el compromiso del eje corticotropo es permanente (6).

Antes de iniciar la inmunoterapia:	Durante la inmunoterapia*
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Glucemia en ayunas ▪ Na, K en suero ▪ TSH y T4L ▪ Cortisol 8 am ▪ LH, FSH, Testosterona/estradiol 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Glucemia en ayunas ▪ Na, K en suero ▪ TSH y T4L ▪ Cortisol 8 am ▪ Testosterona (hombres)

Figura 2. Tamización bioquímica antes y durante de la inmunoterapia

Notas aclaratorias: *de forma sistemática se debe realizar la tamización bioquímica luego de cada ciclo de inmunoterapia en los primeros seis meses de tratamiento, luego cada dos ciclos por los próximos seis meses y luego según la clínica (6).

Fuente: elaboración propia.

Tabla 3. Tratamiento de la hipofisitis

Compromiso	Tratamiento		Notas
Síntomas compresivos	Prednisolona 1 mg/kg/día		O equivalente
Insuficiencia adrenal	Fase inicial:	Bolo de 100 mg de hidrocortisona	IV, IM o subcutáneo
	Fase de continuación:	Infusión de hidrocortisona a 100 mg al día	Hasta mejoría clínica y bioquímica
	Fase mantenimiento:	Hidrocortisona 20 mg/día	Vía oral
Hipotiroidismo	Reemplazo hormonal		Individualizado según clínica y bioquímica al mes de seguimiento
Hipogonadismo	Reemplazo hormonal		Iniciar según monitorización en los primeros tres meses
Déficit de GH	No se utiliza reemplazo hormonal por contexto oncológico		
Diabetes insípida	Tratamiento de forma sistemática		

Fuente: elaboración propia.

La incidencia de adrenalitis con el uso de ipilimumab + nivolumab es menor que la incidencia de hipofisitis, siendo esta de 2,6% (9). No hay signos específicos de insuficiencia adrenal primaria inducida por inhibidores de puntos de control, sin embargo, se han descrito dos escenarios que son:

1. La presentación típica aguda de una insuficiencia adrenal primaria (fatiga, pérdida de peso, deshidratación, hipotensión, fiebre, dolor abdominal, náuseas, vómito, diarrea y mialgias).
2. Una presentación subaguda que puede ser más progresiva y manifestarse solo como hiponatremia aislada (9).

En el primer escenario de la manifestación aguda se debe medir de forma urgente el cortisol sérico (con ACTH si está disponible) e iniciar el reemplazo de forma inmediata con hidrocortisona a dosis de 100 mg intravenoso (IV), intramuscular (IM) o subcutáneo (SC), sin esperar el resultado del cortisol y continuar con una infusión de 100 mg de hidrocortisona por día, con una adecuada terapia de hidratación; cuando mejoren los parámetros clínicos y bioquímicos, se debe continuar con hidrocortisona por vía oral (VO) a dosis de 60 mg al día (20 mg tid) con desmonte paulatino hasta llegar a la dosis sustitutiva (9). Si el cortisol sérico es $> 18 \mu\text{g/dL}$ se excluye el diagnóstico de insuficiencia adrenal (9).

En el segundo escenario, el enfoque diagnóstico incluye la medición de cortisol sérico a las 08:00 am y se confirma el diagnóstico con un punto de corte $< 5,0 \mu\text{g/dL}$ con ACTH elevada y se debe brindar suplencia con hidrocortisona 15–30 mg al día (9). Si el cortisol se encuentra entre $5\text{--}18 \mu\text{g/dL}$, se debe realizar una prueba de estímulo con Synacthen de 250 μg , considerando el diagnóstico de insuficiencia adrenal primaria con cortisol $< 18 \mu\text{g/dL}$ luego del estímulo (9).

En el caso de considerar el diagnóstico de insuficiencia adrenal primaria en un paciente que se encuentra en tratamiento con inhibidores de puntos de control, se recomienda excluir el diagnóstico diferencial autoinmune con

medición de anticuerpos anti-21 hidroxilasa (9); además, se recomienda la realización de una tomografía adrenal para valorar la morfología adrenal sugestiva de adrenalitis o atrofia y para descartar el diferencial de metástasis adrenal o etiología infecciosa como la tuberculosis (9). Los pacientes con adrenalitis deben tener un seguimiento estrecho por Endocrinología, valorando la necesidad de introducir al manejo fludrocortisona 50 μg al día con valoración de la presión arterial, el potasio sérico y la renina plasmática (9).

Por lo general, el desarrollo de hipofisitis y adrenalitis con inmunoterapia no contraindica el reintroducir esta terapia cuando se logre la estabilidad clínica y bioquímica, pero cada decisión debe ser tomada de forma individualizada y multidisciplinaria entre Endocrinología y Oncología (9).

La paciente del caso reportado tuvo bloqueo doble (anti CTLA-4 y PD-1) de los puntos de control de la respuesta inmune, manejo con el cual desarrolló hipofisitis y adrenalitis. Se hizo medición de los ejes adenohipofisarios, confirmando hipofisitis con compromiso gonado-tropo y somatotropo, a pesar de que en la imagen por resonancia magnética no se demostró una alteración concluyente y la imagen en este contexto puede ser normal o no diagnóstica hasta en el 23% de los casos, por lo cual no se excluye el diagnóstico. Por la manifestación clínica de compromiso hemodinámico con hipotensión e hiponatremia se midió cortisol sérico, el cual se encontró en $5,0 \mu\text{g/dL}$, con ACTH francamente elevada (91,9 pg/mL), por lo cual concluimos que a pesar de un buen estímulo adenohipofisario no había respuesta adrenal, enmarcando un perfil bioquímico de insuficiencia adrenal primaria con manifestación aguda, instaurando de esta forma manejo con hidrocortisona 100 mg IV como bolo inicial y mantenimiento de 100 mg IV al día, con lo cual mejoraron dichos parámetros. Al egreso se brindó soporte con hidrocortisona y fludrocortisona, y actualmente se continúa haciendo seguimiento de la paciente de forma ambulatoria.

En el ejercicio clínico de este caso se tuvo una limitación en cuanto al enfoque diagnóstico de la insuficiencia adrenal primaria, pues por recomendación de expertos se deberían medir los anticuerpos contra la enzima 21 hidroxilasa para excluir etiología autoinmune (11) y no estuvo disponible dicha medición, sin embargo, por su perfil bioquímico y temporalidad con el tratamiento, se concluyó secundario a este.

Conclusiones

Informamos un caso muy poco usual de una hipofisitis más adrenalitis asociada al uso de inhibidoras del punto de control inmunitario, el cual se manifestó como una insuficiencia suprarrenal aguda en una paciente con suspensión reciente de la terapia. Hasta la fecha, luego de una extensa búsqueda de la literatura, concluimos que este es el segundo caso reportado de la coexistencia de hipofisitis y adrenalitis con el uso de estos medicamentos (10). Los médicos que tratan estos pacientes deben ser conscientes de la posibilidad de esta rara manifestación dual de hipofisitis y adrenalitis inducida por inmunoterapia, la cual puede presentarse con síntomas severos y un perfil de alteraciones bioquímicas que puede ser un reto diagnóstico.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés con este caso clínico.

Referencias

- [1] Oiseth SJ, Aziz M. Cancer immunotherapy: a brief review of the history, possibilities, and challenges ahead. *J. Cancer Metastasis Treat.* 2017;3:250–61. <https://doi.org/10.20517/2394-4722.2017.41>
- [2] Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nat Rev Immunol.* 2020 nov.;20(11):651–68. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0306-5>
- [3] Smith JL, Stehlin JS. Spontaneous regression of primary malignant melanomas with regional metastases. *Cancer.* 1965 nov.;18(11):1399–415. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(196511\)18:11%3C1399::AID-CNCR2820181104%3E3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/1097-0142(196511)18:11%3C1399::AID-CNCR2820181104%3E3.0.CO;2-R)
- [4] Chow MT, Möller A, Smyth MJ. Inflammation and immune surveillance in cancer. *Semin Cancer Biol.* 2012 febr.;22(1):23–32. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2011.12.004>
- [5] Fernandes S, Varlamov EV, McCartney S, Fleseriu M. A Novel Etiology of Hypophysitis: Immune Checkpoint Inhibitors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2020 sept.;49(3):387–99. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.05.002>
- [6] Caturegli P, Di Dalmazi G, Lombardi M, Grosso F, Larman HB, Larman T, et al. Hypophysitis Secondary to Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4 Blockade: Insights into Pathogenesis from an Autopsy Series. *Am J Pathol.* 2016 dic.;186(12):3225–35. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2016.08.020>
- [7] Sum M, Vallejo-García F. Immunotherapy-induced autoimmune diabetes and concomitant hypophysitis. *Pituitary.* 2018 oct.;21(5):556–7. <https://doi.org/10.1007/s11102-018-0880-8>
- [8] Castinetti F, Albarel F, Archambeaud F, Bertherat J, Bouillet B, Buffier P, et al. French Endocrine Society Guidance on endocrine side effects of immunotherapy. *Endocr Relat Cancer.* 2019 febr.;26(2):G1–18. <https://doi.org/10.1530/ERC-18-0320>
- [9] Sznol M, Postow MA, Davies MJ, Pavlick AC, Plimack ER, Shaheen M, et al. <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>

- al. Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management. *Cancer Treat Rev.* 2017 jul.;58:70-6. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.06.002>
- [10] Min L, Ibrahim N. Ipilimumab-induced autoimmune adrenalitis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:e15. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70031-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70031-7)
- [11] Haissaguerre M, Hescot S, Bertherat J, Chabre O. Expert opinions on adrenal complications in immunotherapy. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018 oct.;79(5):539-44. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.07.002>.