

Caso clínico

Hipofisitis con insuficiencia adrenal secundaria a la terapia con inhibidores de punto de control inmunitario

Julián Barbosa Arana¹, José Luis Torres-Grajales²

¹Clínica El Rosario, Medellín, Colombia

²Clínica Las Américas AUNA, Medellín, Colombia

Cómo citar: Barbosa Arana J, Torres-Grajales JL. Hipofisitis con insuficiencia adrenal secundaria a la terapia con inhibidores de punto de control inmunitario: caso clínico. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(2):e817. <https://doi.org/10.53853/encr.11.2.817>

Recibido: 27/Mayo/2023

Aceptado: 04/Noviembre/2023

Publicado: 16/Mayo/2023

Resumen

Introducción: los inhibidores de puntos de control inmunitario (IPCI) son anticuerpos monoclonales con acción en contra de neoplasias sólidas y hematológicas (linfoma) de uso creciente, razón por la cual se han venido documentando diferentes efectos adversos, incluyendo la afectación del sistema endocrino. A continuación, se reporta el caso de un paciente tratado con anti-PD-1 que desarrolló una endocrinopatía.

Objetivo: presentar el caso de un paciente que presentó una endocrinopatía (hipofisitis) con compromiso adrenal secundario asociado al uso de IPCI, en una clínica de Medellín, Colombia.

Presentación del caso: paciente masculino de 75 años con antecedente de carcinoma escamocelular de pulmón mal diferenciado y sin invasión linfovascular, en tratamiento con nivolumab, que luego de seis meses de tratamiento consulta por dolor abdominal y múltiples episodios eméticos; al examen físico se encontraba hipotenso y se documentó una hiponatremia hipotónica con cortisol disminuido en dos muestras. Se solicitó un perfil hipofisario que mostró una ACTH disminuida, prolactina y LH bajas con TSH y T4 libre normales, adicionalmente se realizó una resonancia de hipófisis que no mostró alteraciones estructurales, por lo que se concluyó que se trataba de una hipofisitis con insuficiencia adrenal secundaria.

Discusión y conclusión: la terapia con IPCI ofrece un gran avance en el tratamiento del cáncer y el incremento en su uso permite observar y describir sus efectos adversos, de manera que se puedan entender sus mecanismos y posibles factores de riesgo. Este es el primer caso reportado en el país de hipofisitis secundaria a anti-PD-1 sin combinación con anti-CTLA-4. Es importante tener en cuenta cuáles son los posibles efectos adversos que pueden presentar los pacientes en tratamiento con inmunoterapia y tener un alto índice de sospecha clínica para realizar las pruebas adecuadas para una identificación temprana.

Palabras clave: hipofisitis, inmunoterapia, adrenal, nivolumab, inhibidores de puntos de control inmunitario, efectos adversos endocrinos.

Destacados

- La hipofisitis por nivolumab es una entidad poco frecuente que tiene una presentación clínica inespecífica, por lo que se debe tener un alto índice de sospecha clínica y poner en contexto la duración con la terapia y el momento de inicio de los síntomas.
- Existen otros efectos adversos endocrinológicos asociados a la terapia con inhibidores de los puntos de control inmunitario, por lo que se recomienda realizar una medición basal de pruebas de función tiroidea, entre otras.
- Los efectos adversos endocrinológicos son potencialmente graves e incluso mortales, sin embargo, se debe realizar un reemplazo hormonal, pero no se recomienda la suspensión de la inmunoterapia.

Correspondencia: Julián Barbosa Arana, carrera 20 # 2 sur - 185, Clínica El Rosario, sede Tesoro, El Poblado, Medellín, Colombia. Correo-e: jebarbosaa@gmail.com

Hypophysitis with adrenal insufficiency secondary to immune checkpoint inhibitors therapy

Abstract

Background: Checkpoint inhibitors are monoclonal antibodies with action against solid and hematologic neoplasia with increasing use, which is why there have been reports of adverse events including endocrine system compromise. We report the case of a patient treated with anti PD-1 who developed an endocrinopathy.

Purpose: To present the case of a patient with an endocrinopathy (hypophysitis) with secondary adrenal compromise associated with the use of checkpoint inhibitor therapy in a clinic in the city of Medellín, Colombia.

Case presentation: 75-year-old male patient with a history of poorly differentiated squamocellular carcinoma of the lung, without lymphovascular invasion, treated with nivolumab, who after 6 months of treatment seeks consultation due to abdominal pain and several emetic episodes. On physical examination, the patient was hypotensive, and hypotonic hyponatremia was documented with decreased morning and afternoon cortisol. A pituitary profile was requested, showing decreased ACTH, prolactin, and luteinizing hormone with a normal TSH. Additionally, a sella turcica MRI was performed without evidence of structural damage, which is why it was concluded to be hypophysitis with a secondary adrenal insufficiency.

Discussion and conclusion: Checkpoint inhibitor therapy offers a great advance in cancer treatment, and its increasing use allows us to watch and describe its adverse effects, making it possible to understand its mechanisms and possible risk factors. This is the first case of hypophysitis secondary to anti PD-1 alone without CTLA-4 reported in the country.

It is important to consider the possible adverse effects that patients undergoing immunotherapy treatment may experience, and to have a high index of clinical suspicion to perform appropriate tests for early identification.

Keywords: hypophysitis, immunotherapy, adrenal, nivolumab, immune checkpoint inhibitors, endocrine side effects.

Highlights

- Hypophysitis due to nivolumab is a rare entity, with a non-specific clinical presentation; a high index of clinical suspicion must be had and the duration of therapy and the time of onset of symptoms should be put into context.
- There are other endocrinological adverse effects associated with immune checkpoint inhibitors therapy, so it is recommended to perform a baseline measurement of thyroid function tests, among others.
- Endocrinological adverse effects are potentially serious and even fatal; however, hormone replacement should be performed but discontinuation of immunotherapy is not recommended.

Introducción

Los inhibidores de puntos de control inmunitario (IPCI) son anticuerpos monoclonales dirigidos al bloqueo de diferentes puntos en la regulación del sistema inmune, los cuales permiten que este pueda actuar en contra de neoplasias sólidas y hematológicas, además, estos actúan a través de dos vías: la del antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) y la del ligando 1 de muerte programada (PD-1 y PD-L1) (1). Gracias a su perfil favorable de toxicidad y a su actividad antitumoral, su uso se ha expandido, incluyéndose en el tratamiento de distintos tipos de cáncer como melanoma, cáncer de pulmón, gástrico y mama, entre otros.

Al tener esto en cuenta, se han documentado efectos adversos relacionados con su mecanismo

de acción, denominados eventos adversos asociados al sistema inmune (*irAEs*, según sus siglas en inglés) (2), que dada la ubicuidad de la regulación por el sistema inmune, se presenta una alteración en el balance este, resultando en la afectación de tejidos o sistemas que se encuentren sanos, como el hepático o el endocrino.

Aunque la mayoría de *irAEs* suelen ser leves, como los gastrointestinales (diarrea, colitis), algunos pueden amenazar la vida, como la insuficiencia suprarrenal o la hipofisitis (3); esta última condición suele presentarse con mayor frecuencia en pacientes que reciben tratamiento con ipilimumab (vía de señalización de CTLA-4), que cuando se compara con aquellos que reciben anti-PD-1 o anti-PD-L1 (4-6). La toxicidad suele clasificarse de acuerdo con lo indicado

por el Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos, donde se gradúa de 1 a 5 de acuerdo con su gravedad, siendo 1–2 una toxicidad leve y sin necesidad de hospitalización, 3–4 una toxicidad moderada a grave con requerimiento de manejo intrahospitalario y 5 la muerte del paciente (7).

A continuación se describe el caso de un paciente con diagnóstico de carcinoma escamocelular mal diferenciado de pulmón, en tratamiento con nivolumab, y quien consultó por dolor abdominal y vómito. Al paciente se le documentó una hipofisitis que se manifestó como una insuficiencia suprarrenal secundaria y como hipoprolactinemia.

Presentación del caso

Paciente masculino de 75 años con antecedente de carcinoma escamocelular de pulmón mal diferenciado, sin invasión linfovascular, a quien se le realizó lobectomía en el año 2018 y que tiene tratamiento con quimioterapia con posterior recidiva en el año 2021, por lo que requirió radiocirugía y posteriormente tratamiento con

nivolumab. De base, el paciente tiene enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión arterial y prediabetes, todas adecuadamente controladas.

Después de seis meses de tratamiento, el paciente consultó al servicio de urgencias por un cuadro clínico de un día de evolución consistente en dolor abdominal, múltiples episodios eméticos y malestar general.

Al ingreso, el paciente presentó una presión arterial sistólica límite (105/88 mmHg), taquicardia (110 latidos por minuto) y signos de deshidratación; los exámenes mostraron una hiponatremia hipovolémica e hipoosmolar, además de hipoglucemia (tabla 1), con persistencia de varios episodios eméticos, a pesar del tratamiento adecuado, por lo que se consideró la posibilidad diagnóstica de una insuficiencia suprarrenal y, al segundo día de hospitalización, se realizaron las pruebas correspondientes. Previamente, el paciente tenía un cortisol basal normal que fue medido al comienzo del tratamiento con nivolumab y al interrogatorio negaba haber recibido dosis ambulatorias de esteroides.

Tabla 1. Resultados de laboratorio

Fecha	Laboratorio	Resultado	Valor de referencia
Día 1	Sodio	122 mEq/l	136–145 mEq/l
	Osmolalidad	253 mOsm/kg	275–295 mOsm/kg
Día 2	Sodio	113 mEq/l	136–145 mEq/l
	Glucosa	45 mg/dl	74–106 mg/dl
	Cortisol AM	0,32 mcg/dl	3,70–19,40 mcg/dl
	Cortisol PM	0,28 mg/dl	3–16 mcg/dl
	TSH	2,35 mUI/l	0,3–7 mUI/l
	T4 libre (tiroxina)	1,16 ng/dl	0,90–2,30 ng/dl
Día 3	ACTH	< 5 pg/ml	5–46 pg/ml
	Testosterona total	235 ng/dl	347–1197 ng/dl
	IGF-I	186 ng/ml	35–216 ng/ml
	Prolactina	< 1,40 ng/ml	4,6–21,40 ng/dl
	LH	1,14 mUI/ml	1,70–8,60 mUI/ml

Nota: TSH: hormona estimulante de la tiroides; ACTH: hormona adrenocorticotrópica; IGF-I: factor de crecimiento similar a la insulina 1; LH: hormona luteinizante.

Fuente: elaboración propia.

Se realizó una resonancia magnética nuclear (RMN) de hipófisis que solo identificó un quiste de la hendidura de Rathke, sin otras alteraciones ni aumento en el realce de la glándula (figura 1).

Estos hallazgos fueron sugestivos de hipofisitis con compromiso de los ejes corticotropo, lactotropo y gonadal, excluyendo el compromiso del eje tirotrópico y somatotropo.

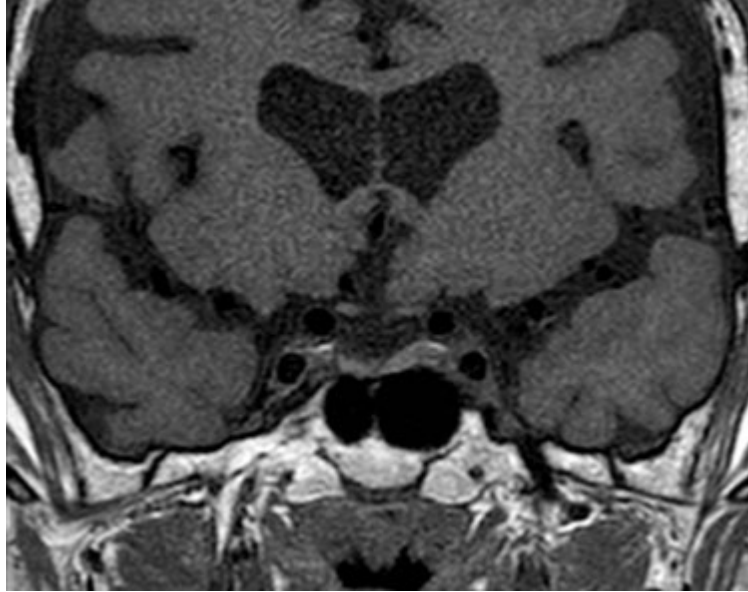


Figura 1. RMN de hipófisis contrastada, secuencia T1 que no mostró lesiones compresivas que explicaran las alteraciones hipofisarias

Fuente: elaboración propia.

Tratamiento

Al paciente se le inició tratamiento con hidrocortisona debido a la intensidad de sus síntomas, con lo cual su sodio mejoró a niveles normales y no se volvieron a presentar episodios eméticos, ni dolor abdominal. Posteriormente, se hizo transición a prednisolona de 5 mg en la mañana, una vez al día, y fludrocortisona de 0,1 mg, una vez al día.

Seguimiento

Al momento de la redacción de este caso clínico, el paciente continúa en seguimiento por Endocrinología y Medicina Interna, con un adecuado control de electrolitos, un nivel bajo de prolactina (1,7 ng/ml) y no ha vuelto a tener síntomas relacionados con insuficiencia suprarrenal secundaria a hipofisitis; por su parte, Oncología suspendió el tratamiento con nivolumab luego de encontrar una respuesta oncológica

completa en una tomografía por emisión de positrones de control.

Discusión

La terapia con IPCI ofrece un gran avance dentro de las opciones de tratamiento para pacientes con cáncer y su uso crece cada día más. Es por esto que ha crecido en la literatura la descripción de efectos adversos asociados al sistema inmune (*irAE*), al tener en cuenta que estos medicamentos favorecen una activación de la respuesta inmunitaria contra el cáncer (7), afectando así tejido sano por homología de receptores. Los *irAE* endocrinológicos ocurren con menor frecuencia y cuando se presentan suelen asociarse más a los medicamentos que actúan sobre el receptor CTLA-4 que sobre los receptores PD-1/PD-L1 (8); se cree que esto ocurre dado que la modulación a través del

receptor CTLA-4 sucede en etapas más tempranas de la respuesta inmune a través de las células T de memoria, mientras que la vía PD-1/PD-L1 limita la actividad de las células T, una vez que ya se ha instaurado una respuesta inflamatoria (9). Estos hallazgos sugieren que existe una mayor expresión de receptores CTLA-4 en el tejido hipofisario, lo cual aumenta la susceptibilidad a presentar daño luego de la administración de estos medicamentos (6). Hasta la fecha, los reportes en la literatura muestran una incidencia entre el 11% y el 17,2% de los pacientes que reciben anti-CTLA-4 (ipilimumab) (4, 10).

Por otro lado, la hipofisitis asociada a anti-PD-1/PD-L1 es incluso aún más rara, ocurriendo en < 1% de los pacientes que reciben esta terapia, de acuerdo con lo reportado en los estudios de seguridad en pacientes con cáncer avanzado (11), siendo más frecuentes las alteraciones tiroideas, bien sea hipo o hipertiroidismo (12). En una cohorte de pacientes con hipofisitis, se compararon los casos presentados luego de la terapia con anti-PD-1 (nivolumab/pembrolizumab), versus aquellos que la presentaron luego de la terapia con ipilimumab, encontrando que es un evento raro en el primer grupo de pacientes (0,5%), mientras que en el segundo grupo fue un evento más frecuente (13,6%) (4).

Además, los casos de hipofisitis en el grupo de pacientes con ipilimumab se presentaron más tempranamente durante el tratamiento, con una mediana de 9,3 semanas comparado con 25,8 semanas en el grupo de nivolumab/ipilimumab (4).

También se ha descrito una menor frecuencia de irAE en hombres al compararse con mujeres, esto se debe a que estas suelen tener respuestas inmunes más fuertes y sostenidas; sin embargo, se ha encontrado que los casos de hipofisitis se presentan con mayor frecuencia en hombres, aunque sin ser significativo (10, 13).

La presentación clínica depende usualmente del eje hormonal comprometido y suele ser inespecífica, comúnmente la fatiga o la cefalea predominan, pero en general los síntomas son diversos e incluyen náuseas, amenorrea o disfunción sexual (13). Asimismo, la cefalea suele presentarse con mayor frecuencia en pacientes con terapia combinada PD-L1 y CTLA-4 (46,8%),

siendo rara en pacientes con monoterapia (13). También son raros los casos en los que se presentan alteraciones visuales o diabetes insípida (14), por lo que cuando se presentan, sugieren un efecto compresivo de masa y debería estudiarse la posible presencia de metástasis (15).

La RMN de hipófisis simple o contrastada puede en ocasiones mostrar un aumento del tamaño de la hipófisis con un realce heterogéneo, sin embargo, esto suele ser un hallazgo temprano, por lo que es posible tener una imagen normal, sin que esto excluya el diagnóstico de hipofisitis (16).

Cuando existe la sospecha clínica, deben evaluarse todos los ejes hipofisarios. En caso de que se documente una alteración bioquímica o se sospeche un efecto de masa, debería realizarse una resonancia simple y contrastada de hipófisis (15).

Inicialmente en los primeros reportes de casos de hipofisitis se suspendió el tratamiento con IPCI, sin embargo, esto no se ha traducido en mejores desenlaces para los pacientes, por lo que el tratamiento se enfoca en la reposición del déficit hormonal que se presente, pero hasta el momento no hay un consenso claro (17). Un punto importante que se debe definir dentro del tratamiento es el uso de esteroides, estos (dentro de sus propiedades en el sistema endocrino) tienen un efecto inmunomodulador (dosis altas) y un efecto de reposición de cortisol (dosis bajas). En un estudio observacional de pacientes con melanoma e hipofisitis inducida por ipilimumab, tratados con dosis altas de glucocorticoides, no se documentaron mejores desenlaces o disminución de la mortalidad que cuando se comparó con dosis bajas (reposición) (18), por lo que las recomendaciones se basan únicamente en reemplazar los déficits hormonales, siempre que no haya una contraindicación para ello (12).

La dosis de reemplazo hormonal con corticoides suele ser entre 15 y 20 mg de hidrocortisona al día o una dosis equivalente, y en aquellos que presenten una crisis adrenal, hiponatremia o hipoglucemia refractarias, se debe dar una dosis de estrés inicial, decreciente en días posteriores en función de la evolución. Se les debe educar a los pacientes sobre las dosis de estrés que requieren en días de enfermedad, así como

informar al momento de consultar a un servicio de urgencias en situaciones agudas (19).

El déficit hormonal cuando se afecta el eje corticotropo suele ser crónico en la mayoría de los casos (bajo reporte de casos con recuperación), mientras que la afectación del eje tirotrópico puede ser transitoria, por lo que es necesario continuar un monitoreo de TSH y T4 libre para evaluar la recuperación de este (19).

Según la gravedad del impacto de la hipofisitis y sus posibles secuelas, es importante tener una

alta sospecha clínica para la identificación de tales eventos adversos. En algunos trabajos recientes se recomienda hacer pruebas de cribado en todos los pacientes en quienes se planea iniciar terapia con IPCI y se debe continuar con un monitoreo de estos, durante y después de la terapia (figura 2) (14); sin embargo, esto es solo una sugerencia de algunos autores y aún no hay unanimidad respecto a una recomendación concreta, por lo que debe primar el juicio clínico.

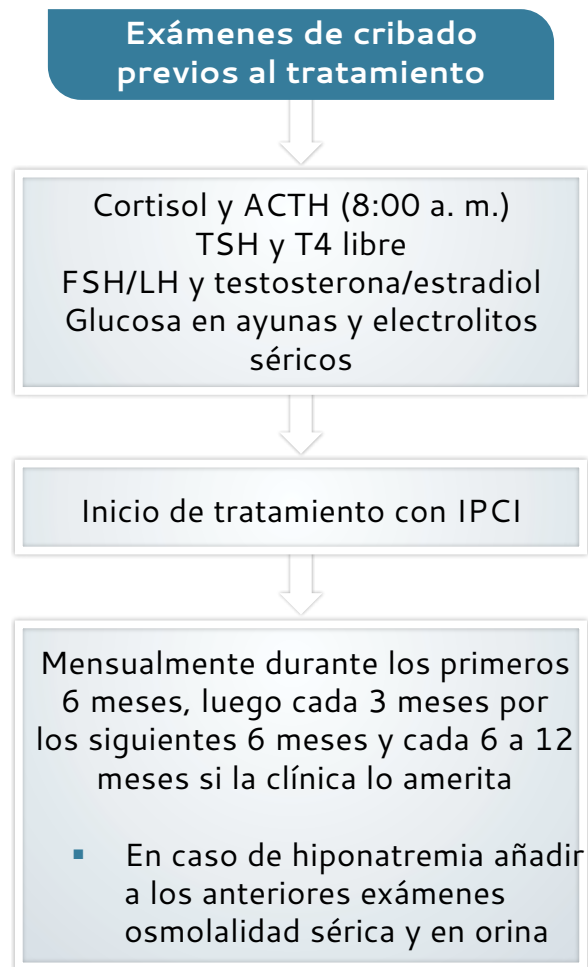


Figura 2. Exámenes de cribado bioquímico que se sugieren realizar antes de la inmunoterapia, durante el tratamiento y de acuerdo con la evolución clínica

Nota: ACTH: hormona adrenocorticotrópica; TSH: hormona estimulante de la tiroides; FSH: hormona foliculoestimulante; LH: hormona luteinizante; IPCI: inhibidores de puntos de control inmunitario.

Fuente: elaboración propia con base en (14, 15).

Conclusiones

El caso que se reportó es un ejemplo de un evento muy raro de hipofisitis inducida por nivolumab, el cual se manifestó como una insuficiencia suprarrenal secundaria con compromiso adicional del eje lactotropeo en un paciente, durante su tratamiento con inmunoterapia. Al realizar una búsqueda en la literatura se encontró que este es el primer caso descrito de hipofisitis inducida por nivolumab en el país y el segundo en el hemisferio occidental (3), previamente se había descrito otro caso de hipofisitis por anti-PD-1 en la literatura local (20), pero por pembrolizumab, con características clínicas similares al aquí reportado. El caso que se presentó es consistente entonces con la descripción de otros casos de hipofisitis que se manifiestan antes de 30 semanas en pacientes tratados con anti-PD-1/PD-L1 y que suelen darse más en hombres, contrario a la hipofisitis autoinmune que suele ser más frecuente en mujeres (21).

Es importante continuar contribuyendo con la descripción de estos casos en la literatura, para sensibilizar a todos los que brindan atención a pacientes que reciben inmunoterapia, incluso en pacientes que reciben medicamentos que, como en este caso, tienen una menor cantidad de reportes en la literatura.

Contribución de los autores

Julián Barbosa-Arana: conceptualización, investigación, metodología, análisis formal y escritura del borrador original; José Luis Torres-Grajales: supervisión, conceptualización, investigación, metodología, análisis formal y escritura del borrador original.

Implicaciones éticas

De acuerdo con el artículo 11 de la Resolución 008430 de octubre de 1993, el presente reporte de caso cumple con el inciso A, al ser una investigación sin riesgo.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran que no hubo ninguna fuente de financiación.

Conflictos de interés

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

Referencias

- [1] Johnson DB, Nebhan CA, Moslehi JJ, Balko JM. Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022;19(4):254-67. <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00600-w>
- [2] Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, Lamine F, Maillard M, Fraga M, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management, and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(9):563-80. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0218-0>
- [3] Chang J, Tran J, Kamel D, Basu A. Nivolumab-induced hypophysitis leading to hypopituitarism and secondary empty sella syndrome in a patient with non-small cell lung cancer. *BMJ Case Rep*. 2019;12(3):e228135. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-228135>
- [4] 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 sept. 1;181(3):211-9. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0238>
- [5] Prete A, Salvatori R. Hypophysitis [Internet]. En: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editores. *Endotext*. South Dartmouth, Massachusetts: MDTtext.com,

- Inc.; 2021 [citado: 2023 abr. 17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519842/>
- [6] García-Ramos A, Saldarriaga-Betancur S, González-Arango J, Estupiñán V, Monsalve C, Aguilar-Londoño C, et al. Hipofisitis y adrenalitis asociada al uso de inhibidores del punto de control inmunitario. *Rev Colomb Endocrinol Diabetes Metab.* 2022;9(3):e744. <https://doi.org/10.53853/encr.9.3.744>
- [7] U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Estados Unidos: National Cancer Institute; 2017. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf
- [8] Lu J, Li L, Lan Y, Liang Y, Meng H. Immune checkpoint inhibitor-associated pituitary-adrenal dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med.* 2019;8(18):7503-15. <https://doi.org/10.1002/cam4.2661>
- [9] Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Curr Opin Immunol.* 2012 abr. 1;24(2):207-12. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2011.12.009>
- [10] Zhai Y, Ye X, Hu F, Xu J, Guo X, Zhuang Y, et al. Endocrine toxicity of immune checkpoint inhibitors: a real-world study leveraging US Food and Drug Administration adverse events reporting system. *J Immunother Cancer.* 2019 nov. 6;7(1):286. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0754-2>
- [11] Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med.* 2012 jun. 28;366(26):2455-65. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200694>
- [12] Mortensen MJ, Oatman O, Azadi A, Fonkem E, Yuen KC. An update on immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis. *US Endocrinol.* 2020;16(2):117-24. <https://doi.org/10.17925/USE.2020.16.2.117>
- [13] Fernandes S, Varlamov EV, McCartney S, Fleseriu M. A novel etiology of hypophysitis: immune checkpoint inhibitors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2020 sept. 1;49(3):387-99. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.05.002>
- [14] Dillard T, Yedinak CG, Alumkal J, Fleseriu M. Anti-CTLA-4 antibody therapy associated autoimmune hypophysitis: serious immune related adverse events across a spectrum of cancer subtypes. *Pituitary.* 2010 mzo. 1;13(1):29-38. <https://doi.org/10.1007/s11102-009-0193-z>
- [15] Chang LS, Barroso-Sousa R, Tolaney SM, Hodi FS, Kaiser UB, Min L. Endocrine toxicity of cancer immunotherapy targeting immune checkpoints. *Endocr Rev.* 2019 febr. 1;40(1):17-65. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00006>
- [16] Min L, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, Ott PA, Luke JJ, Donahue H, et al. Systemic high-dose corticosteroid treatment does not improve the outcome of ipilimumab-related hypophysitis: a retrospective cohort study. *Clin Cancer Res.* 2015 febr. 16;21(4):749-55. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2353>
- [17] Guaraldi F, Giordano R, Grottoli S, Ghizzoni L, Arvat E, Ghigo E. Pituitary autoimmunity. En: Savino W, Guaraldi F, editores. *Endocrine Immunology.* Karger; 2017. p. 48-68. <https://karger.com/books/book/113/chapter/5054982/Pituitary-Autoimmunity>
- [18] Faje AT, Lawrence D, Flaherty K, Freedman C, Fadden R, Rubin K, et al. High-dose glucocorticoids for the treatment of ipilimumab-induced hypophysitis is associated with reduced survival in patients with melanoma. *Cancer.* 2018;124(18):3706-14. <https://doi.org/10.1002/cncr.31629>
- [19] Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.*

- 2016 nov. 1;101(11):3888–921. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2118>
20. 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>
21. Prudêncio Jacques J, Pinto Valadares L, Castelo Moura A, Fernandes Oliveira MR, Naves LA. Frequency and clinical characteristics of hypophysitis and hypopituitarism in patients undergoing immunotherapy – A systematic review. *Front. Endocrinol.* 2023;14:1091185. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1091185>