

# Hipofisitis inducida por pembrolizumab, a propósito de un caso

TEJEDOR TEJADA E, MARTÍNEZ VELASCO E

UGC Farmacia. Hospital Universidad Torrecárdenas. Almería (España)

Fecha de recepción: 25/02/2021 - Fecha de aceptación: 22/03/2021

## RESUMEN

La hipofisitis asociada a pembrolizumab es un evento adverso (EA) relacionado con el sistema inmunológico. En comparación con otros efectos no deseados, este acontecimiento ocurre con poca frecuencia tras recibir un tratamiento dirigido a la muerte celular programada 1 (PD-1). Las limitaciones en los criterios de terminología común existentes para eventos adversos (CTCAE), contiene múltiples categorías endocrinas

imprecisas<sup>1,2</sup>. Las descripciones clínicas de los pacientes diagnosticados con hipofisitis después del tratamiento con medicamentos anti-PD-1 son muy escasas y consisten en informes de casos y cartas con poca o ninguna información longitudinal. Hasta donde sabemos, no se ha publicado ningún estudio de cohorte que examine a estos pacientes. A continuación, presentamos un caso clínico de hipofisitis que se produce en un paciente tras recibir un medicamento anti-PD-1.

Palabras clave: **Hipofisitis, inmunoterapia, receptor de muerte celular programada 1.**

## *Pembrolizumab-induced hypophysitis, a case report*

### SUMMARY

Pembrolizumab-associated hypophysitis is a well-described immune-related adverse event (AE). Compared to other undesirable effects, this event occurs infrequently following treatment targeting program-

med cell death 1 (PD-1). Limitations in the existing common terminology criteria for adverse events (CTCAE) contain multiple vague and overlapping endocrine categories. Clinical descriptions of patients diagnosed with hypophysitis after anti-

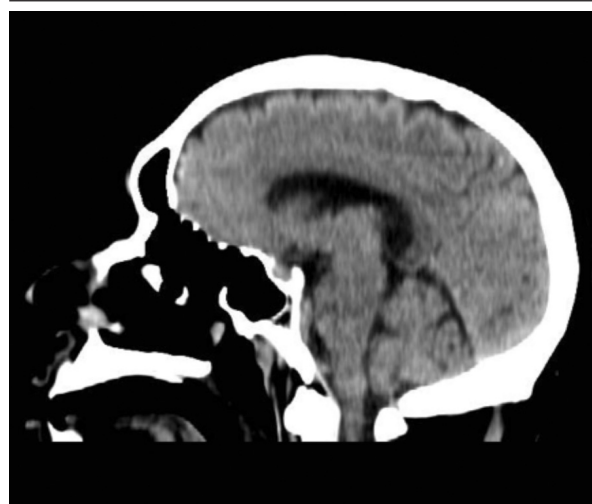
PD-1 drug treatment are very sparse and consist of case reports and letters with little or no longitudinal information. To our knowledge, no cohort study examining these patients has been published. Below, we present a clinical case of hypophysitis occurring in a patient after receiving anti-PD-1.

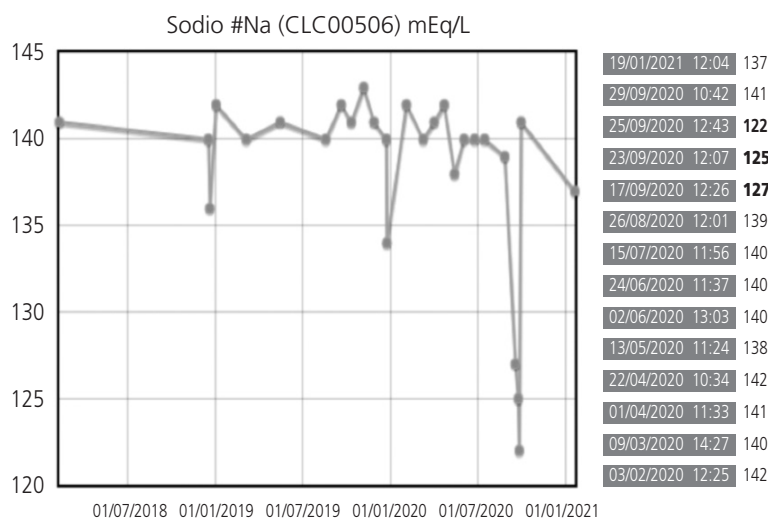
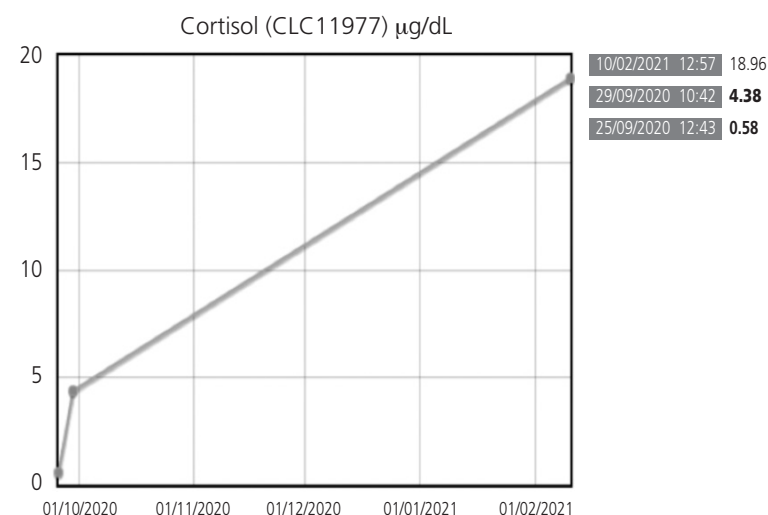
Key words: **Hypophysitis, immunotherapy, programmed cell death 1 receptor.**

## INTRODUCCIÓN

La inmunoterapia consiste en bloquear los puntos de control inmunológico. La inhibición se realiza por medio de anticuerpos inmunomoduladores que funcionan bloqueando la regulación de la activación y la respuesta de las células T, aumentando la respuesta antitumoral. El pembrolizumab es uno de estos anticuerpos que funciona dirigiéndose a la proteína transmembrana del punto de control inmunitario muerte celular programada 1 (PD-1)<sup>3</sup>. Este mecanismo ha supuesto un gran avance en el tratamiento oncológico en los últimos años. A pesar de que estos fármacos son bien tolerados, tienen un perfil de efectos adversos distintos a la quimioterapia convencional. Los efectos adversos (EA) más frecuentemente documentados son leves e incluyen diarrea/colitis, toxicidad dermatológica e hipotiroidismo<sup>4</sup>. No obstante, se han descrito algunos EA más graves<sup>5</sup>. A continuación, describimos el caso de un paciente en tratamiento con pembrolizumab que presentó como un efecto adverso poco común, hipofisitis, la cual provocaba hipopituitarismo en forma de insuficiencia suprarrenal central.

**Figura 1. Imagen de la tomografía axial computerizada hipofisitis**



**Figura 2. Niveles sodio en los últimos meses, durante el acontecimiento y recuperación****Figura 3. Niveles cortisol desde el acontecimiento hasta recuperación****CASO CLÍNICO**

Paciente de 58 años diagnosticado en 2019 de cáncer de pulmón no microcítico T3N2M0 con estadio III-B. Tras realizar una tomografía axial computerizada (TAC) debido a su sintomatología respiratoria, se detecta una masa de 38,2 mm en el lóbulo superior derecho (figura 1). Se decide realizar una biopsia con el fin de detectar mutaciones y estadificar el tumor. Las mutaciones EGFR, ALK, ROS1 fueron negativas y el PDL-1 fue del 45%. Se presenta en el comité de tumores donde se decide realizar cirugía junto con tratamiento adyuvante, con intención de reducir la masa. Dicho tratamiento fue el régimen de gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup>, debido a sus comorbilidades (fibrilación auricular, disfunción sinusal, hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y por el riesgo de insuficiencia pulmonar (ECOG=2) se descartó el régimen de doblete de platinos. Después de 3 meses con buena tolerancia de gemcitabina, se realiza un TAC de reevaluación donde se observó imágenes de neumotórax y nue-

vas adenopatías a nivel del mediastino, que concuerdan con la sintomatología del momento en el paciente. Debido a los signos de progresión y al tratarse de una 2ª línea, se decidió iniciar inmunoterapia con pembrolizumab 200 mg cada 21 días. El paciente recibió un total de 11 ciclos de tratamiento con tolerancia aceptable, únicamente lesiones pruriginosas autolimitadas. En la revisión del ciclo nº 12, el paciente acude con cefalea a nivel temporo-parietal, inestabilidad en la marcha, vértigos, náuseas y vómitos con pérdida de apetito. Se ingresa en el hospital para un seguimiento estrecho, con una sospecha inicial de metástasis cerebrales. En la analítica durante ingreso se observa una hiponatremia marcada (figura 2) junto con unos niveles bajos de cortisol secundario a una insuficiencia suprarrenal por un probable hipofisitis, confirmado con un TAC que respalda el diagnóstico. Se realiza una búsqueda de información en las bases de datos (Pubmed®, Uptodate®) con los términos <<Hypophysitis>> <<Immunotherapy/ adverse effects>> <<Programmed Cell Death 1 Receptor>> sobre la correlación de hipofisitis con el tratamiento pembrolizumab. Según la bibliografía, es descrito como una reacción adversa al medicamento muy poco frecuente. Como tratamiento se prescribió hidrocortisona 100 miligramos/24horas junto con fluidoterapia para la reposición hidroelectrolítica hasta normalizar valores (figura 3) y proceder al alta hospitalaria. El algoritmo de Naranjo estableció como probable (puntuación de 6) la relación de causalidad. Este caso se ha notificado al Centro de Farmacovigilancia correspondiente.

*Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.*

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Faje A. Inmunoterapia e hipofisitis: presentación clínica, tratamiento y conocimientos biológicos. *Pituitaria* 2016;19.
2. Solinas C, Porcu M, De Silva P, Musi M, Asplagh S, Scartozzi M, Willard-Gallo K, Mariotti S, Saba L. Cancer immunotherapy-associated hypophysitis. *Semin Oncol*. 2018 Jun;45(3):181-186. doi: 10.1053/j.seminoncol.2018.09.002. Epub 2018 Oct 21. PMID: 30352754.
3. 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.
4. Lupi I, Brancatella A, Cosottini M, Viola N, Lanzolla G, Sgrò D, Dalmazi GD, Latrofa F, Caturegli P, Marocci C. Clinical heterogeneity of hypophysitis secondary to PD-1/PD-L1 blockade: insights from four cases. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2019 Oct 12;2019:19-0102. doi: 10.1530/EDM-19-0102. Epub ahead of print. PMID: 31610523; PMCID: PMC6790893.
5. A. Martínez García, I. Quiroga López, M.Á. Valero González, P. de Diego Poza y B. Blanco Samper. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*. Congreso SEEN Oct 2019. Caso clínico.



Este obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.