Un raro caso di ipofisite in una paziente sottoposta a terapia combinata anti-PD-1/TKI associata a diabete mellito di tipo 1 e tiroidite

C. Cito[1], S. A. De Sancits[1], A. Giampietro[1], L. De Marinis[1], A. Bianchi[1], O. Martelli[2], A. Fagotti[3], S. Chiloiro[1], A. Pontecorvi[1]

1. *Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Dipartimento di Endocrinologia e Diabetologia, Roma, Italia.*
2. *Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Dipartimento di Oncologia, Roma, Italia*
3. *Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Dipartimento di Ginecologia e Ostetricia, Roma, Italia*

Introduzione

Il continuo sviluppo delle terapie target e dell'immunoterapia ha portato a un significativo miglioramento prognostico in diverse malattie oncologiche. Parallelamente è aumentata l'incidenza di effetti avversi endocrini immuno-mediati, specie in pazienti sottoposti a protocolli con farmaci in combinazione, per i quali vi sono limitate evidenze riguardo il rischio di endocrinopatie e la loro gestione. Presentiamo il caso di una paziente in trattamento combinato anti-PD-1/TKI che ha sviluppato, in successione, tre complicanze endocrinologiche a patogenesi autoimmune: tiroidite, diabete mellito di tipo 1 e ipofisite.

Presentazione del caso

Una donna di 66 anni affetta da carcinoma endometroide dell'endometrio veniva sottoposta nel 2019 a istero-annessiectomia e, a seguito di recidiva di malattia, a trattamento combinato con Lenvatinib e Pembrolizumab da novembre 2021. Circa quattro mesi dopo, a seguito di approfondimenti diagnostici per comparsa di tachicardia e insonnia, veniva riscontrato un quadro di tireotossicosi, evoluto poi in ipotiroidismo. Veniva quindi intrapresa terapia L-tiroxinica sostitutiva con conseguente normalizzazione dei valori ormonali. Nello stesso periodo veniva posta diagnosi di diabete mellito di tipo 1 e veniva impostata terapia insulinica basal-bolus con buon compenso glico-metabolico. Successivamente veniva riscontrato un quadro di insufficienza surrenalica centrale. Inoltre la RM ipofisaria evidenziava reperti compatibili con ipofisite. Veniva dunque avviata terapia sostitutiva con cortone acetato. Dopo sei mesi vi era regressione delle alterazioni infiammatorie precedentemente presenti all'imaging con un un buon controllo clinico e biochimico di malattia.

	Marzo 2022	Settembre 2022	Maggio 2024
Test di laboratorio	TSH<0.1 mcU/ml fT4 2.12 ng/dl	TSH 25 mcU/ml, fT4 1 ng/dl, glicemia 301 mg/dl, HbA1c 8%, C-peptide indosabile, anti-GAD, anti-IA2, anti-ZnT8 negativi	ACTH indosabile, cortisolo 3 ng/ml, Na 132 mEq/L, K 5 mEq/L, TSH 10.5 microIU/mL, fT4 1.75 ng/dL, PRL 8.4 ng/mL, FSH 42.7 mIU/mL, IGF-1 67 ng/mL
Terapia	Beta-bloccante	LT-4 100 mcg/die Glargine 18 UI Glargine 6 UI ai pasti	Cortone Acetato 10 mg la mattina + 5 mg dopo pranzo

Terapia

Generalmente la terapia di scelta in caso di insufficienza ghiandolare immuno-mediata è di tipo sostitutivo. In questo specifico caso, la paziente è stata trattata con Levotiroxina, Insulina secondo lo schema basal-bolus e Cortone Acetato per sopperire alla riduzione della funzione, rispettivamente, tiroidea, insulare e surrenalica.

Nei pazienti con ipofisite immuno-mediata la terapia di scelta è di tipo sostitutivo. L'impiego di glucocorticoidi ad alte dosi, non associati al recupero della funzione ipofisaria, è riservato ai casi con sintomi compressivi o interessamento neurologico.

Discussione

L'effetto endocrino più comune in pazienti sottoposti a immunoterapia e TKI è l'ipotiroidismo e può essere preceduto da una fase di tireotossicosi. Il diabete mellito tipo 1 costituisce invece un evento raro ma ben descritto durante trattamento con anti-PD-1. L'ipofisite è tipicamente associata alle terapie anti-CTLA-4, con incidenza fino al 10%, ma è molto raro il suo riscontro in pazienti sottoposti ad altri immunoterapici o a TKI. I dati in letteratura riguardanti trattamenti combinati anti-PD-1/TKI sono limitati e non vi sono delle raccomandazioni precise riguardo la gestione delle complicanze endocrinologiche in corso di TKI.

Conclusioni

Questo caso evidenzia una rara associazione di tre endocrinopatie immuno-mediate, tiroidite, diabete mellito tipo 1 e ipofisite, insorte in corso di terapia combinata anti-PD-1/TKI. Effettuare un monitoraggio sistematico in pazienti sotto trattamento, specie se combinato, è fondamentale per una diagnosi precoce e per una tempestiva introduzione della terapia ormonale sostitutiva. È perciò fondamentale un approccio multidisciplinare per ottimizzare la gestione clinica di questi pazienti.

Bibliografia

Wright JJ, Powers AC, Johnson DB. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors. Nat Rev Endocrinol. 2021 Jul;17(7):389-399. doi: 10.1038/s41574-021-00484-3. Epub 2021 Apr 19. PMID: 33875857; PMCID: PMC8769055.

Mizukoshi T, Fukuoka H, Takahashi Y. Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2022 May;36(3):101668. doi: 10.1016/j.beem.2022.101668. Epub 2022 May 6. PMID: 35562229.

Shao W, Yang K, Lu D, Gao Y, Zhang J, Zhang Y. Endocrine Adverse Reactions of Tyrosine Kinase Inhibitors in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors. J Clin Endocrinol Metab. 2025 Oct 16;110(11):e3857-e3865. doi: 10.1210/clinem/dgaf117. PMID: 39986331.