



I Reunión de manejo de los efectos secundarios inmunomediados
Córdoba, 13 de noviembre de 2019

Salón de usos múltiples del Edificio IMBIC, Hospital Universitario Reina Sofía.
- Avda. Menéndez Pidal s/n. 14004 Córdoba -

Caso clínico toxicidad endocrinológica

Dra. Victoria Eugenia Castellón Rubio



ANTECEDENTES PERSONALES

- ✓ Varón
- ✓ 31 años.
- ✓ Fumador activo de 1 paq/día.
- ✓ No antecedentes personales de interés.
- ✓ AF: Padre fallecido de Cáncer de pulmón a los 40 años.

Abril 2018: URGENCIAS



ión

icial bilateral

- ✓ **Exploración física:** BEG, eupneico en reposo. Sat basal 94%. Afebril.
ACR: MVC con crepitantes en base derecha. Resto de la exploración sin hallazgos patológicos.
- ✓ **Analítica general:** leucocitos 19.200 (NT 79%), PCR 7.31, resto dentro de la normalidad.
- ✓ **GSA:** pO₂ 66, pCO₂ 34, pH 7.44, Sat O₂ 93%
- ✓ **Hemocultivos:** negativos
- ✓ **Antígeno de legionella y neumococo:** negativo

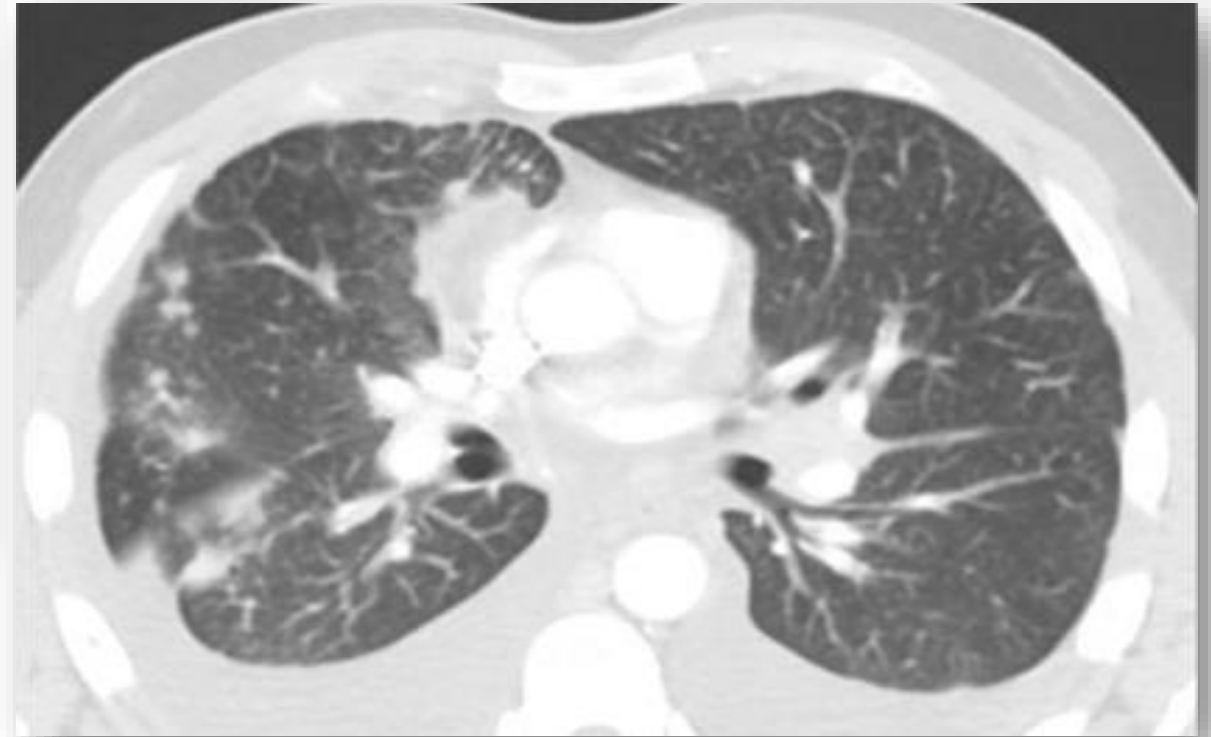


✓ TAC tórax-abdomen-pelvis:

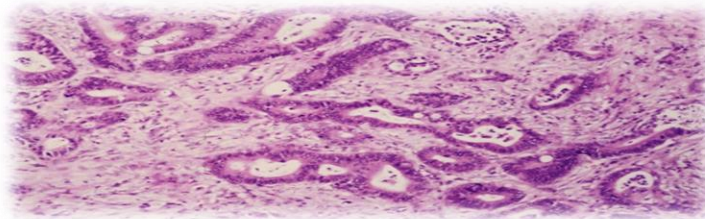
- Adenopatías patológicas de localización prevascular, paratraqueal derechas e izquierdas, subcarinal , hiliar izquierda, retrocural, paraesofagica inferior y diafragmáticas derechas.
- Derrame pleural bilateral moderado, con atelectasias compresivas asociadas en ambos LLII.
- Engrosamiento nodular de ambas cisuras mayores así como de cisura menor derecha. Engrosamiento lineal septal interlobulillar de predominio liso, bilateral.

Conclusión: hallazgos compatibles con neoplasia de pulmón estadio IV (linfagitis carcinomatosa bilateral y derrame pleural bilateral)

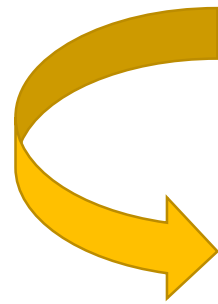
✓ TAC tórax-abdomen (6/04/18):



- ✓ **Toracocentesis hemitórax derecho:** extracción de 1300 ml de líquido serohemático.
- ✓ **Citología de líquido pleural:** proliferación epitelial atípica compatible con carcinoma, de tipo no oat-cell (probable adenocarcinoma).
- ✓ **Biopsia pleural:** Adenocarcinoma de origen pulmonar G3, TTF1+, CK 7+, Surfactante +. Pendiente mutaciones EGFR y reordenación ALK



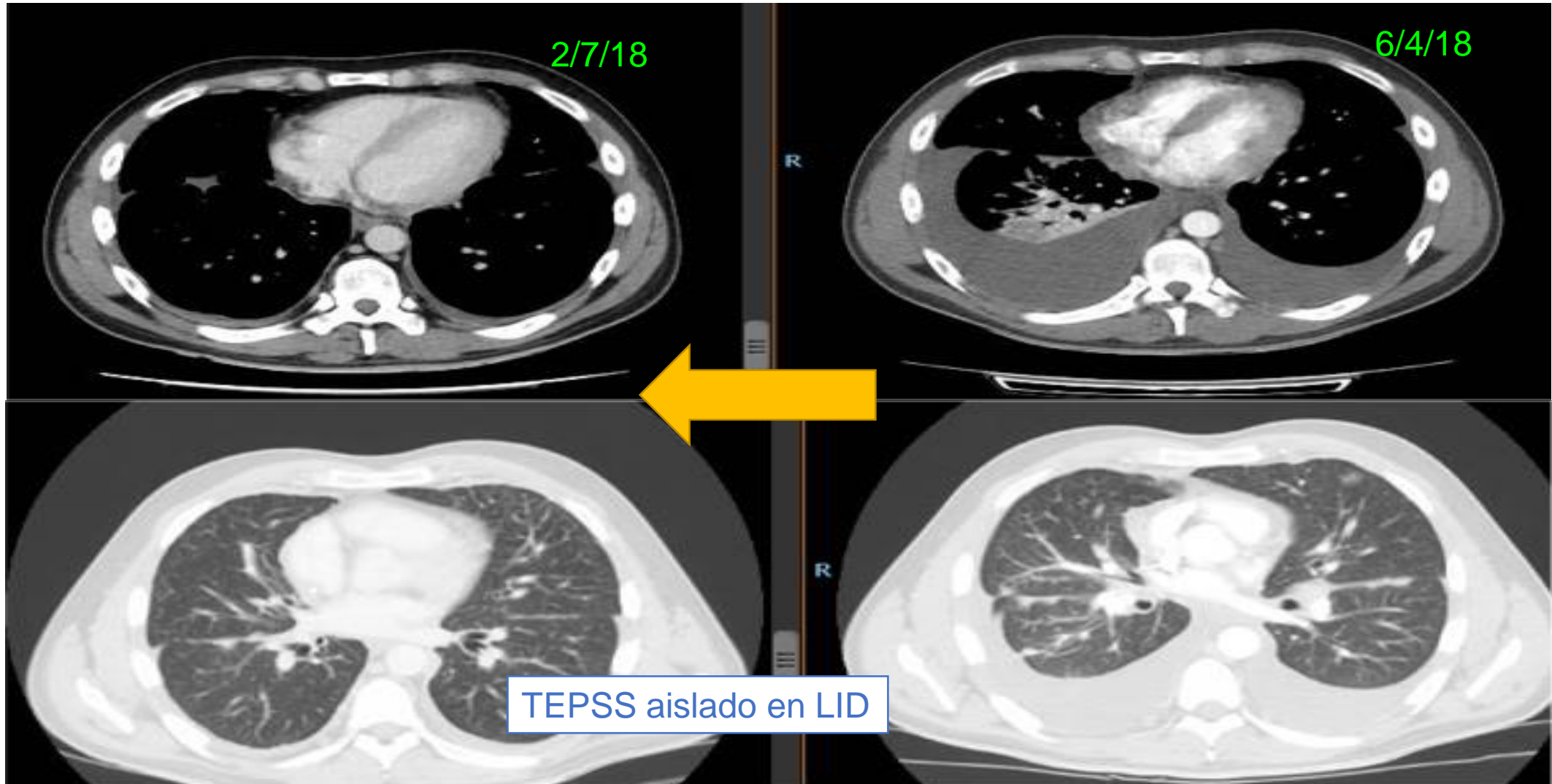
JC: Varón de 31 años con Adenocarcinoma de pulmón EIV (derrame pleural bilateral y linfangitis carcinomatosa). EGFR no mutado, ALK y ROS1 no traslocado. PDL-1 45%



Oncología Médica

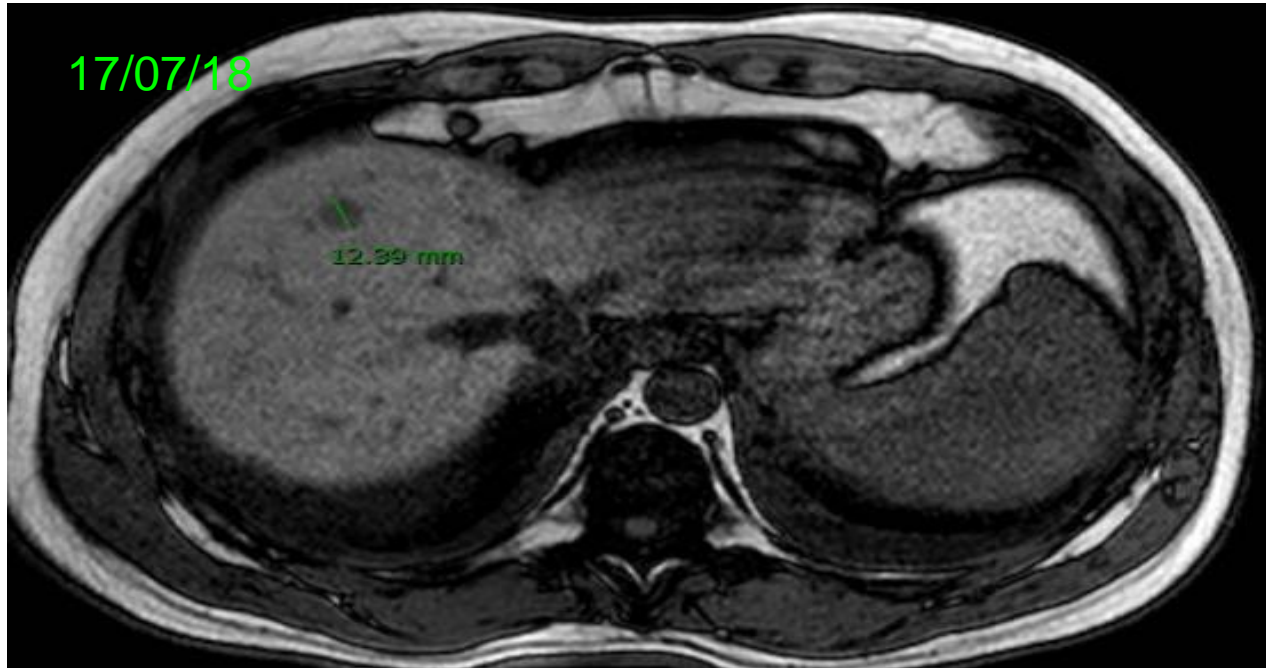
- ✓ **Taxol – Carboplatino – Bevacizumab** x 4 ciclos (abril-julio '18) con importante beneficio clínico.
- ✓ Tolerancia:
 - No toxicidad hematológica, no HTA, no epistaxis

Reevaluación tras 4 ciclos

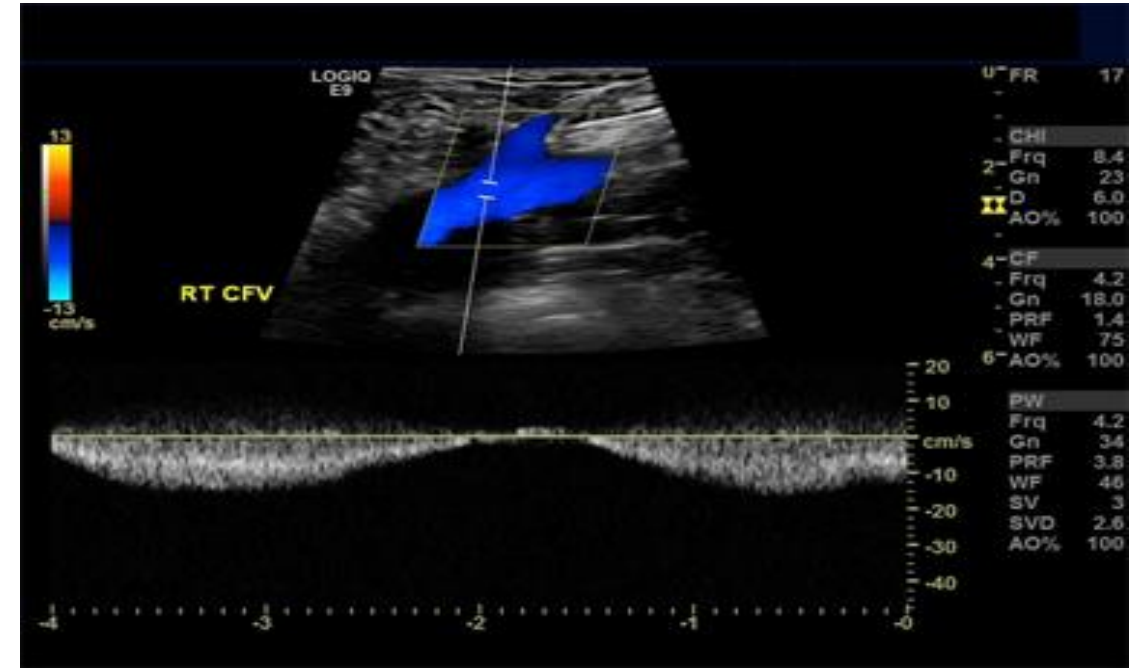


Lesión hipodensa de 10 mm en segmento VIII hepático de nueva aparición-----PT hepática??

RMN HEPÁTICA: PT HEPÁTICA

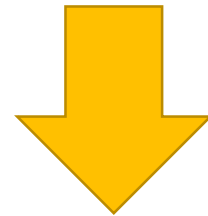


- ✓ Lesión de 12 mm en seg VIII. Varias lesiones focales de 5 mm compatibles con M1



- ✓ Eco-doppler de MMII: no evidencia de TVP

1º línea: Taxol - Carbo – Bevacizumab x 4 ciclos: RP
> a nivel pulmonar y gg con PT hepática y hallazgo
de TEPSS aislado: ILP: 3 meses



2ª línea: Nivolumab 3 mgr/kg cada 2 semanas

- ✓ **Clínica de astenia, anorexia, mialgias y vómitos. Cefalea leve de 24-48 horas de evolución. Afebril**
- ✓ **En tratamiento con Nivolumab (4 ciclos)**



Dx diferencial: Metástasis SNC, toxicidad inmunoterapia, GEA

✓ **Exploración física:** BEG, ECOG 1. Sat basal 96%. Afebril. **TA 90/60**

ACR: MVC con algún crepitante aislado en base derecha. Resto de la exploración sin hallazgos patológicos.

✓ **Rx tórax:** leve pinzamiento de seno costodiafrágico derecho, sin cambios respecto a previas.

✓ **Rx abdomen:** sin hallazgos patológicos

✓ **TAC craneo CIV:** no evidencia de LOEs cerebrales

Identificar el trastorno hormonal

1	Insuficiencia SR	Astenia	Anorexia	↓ Peso	Naúseas	↓ TA	Mialgias
2	Hipo tiroidismo	Astenia	Estreñimiento	Frio	Edema facial	Torpeza mental	Mialgias
3	Hiper tiroidismo	Nerviosismo	Palpitaciones	↓ Peso	Calor	Astenia	
4	DM	Poliuria	Polidipsia	↓ Peso	Astenia	Náuseas	
5	Hipopara tiroidismo	Parestesias	Contracturas musculares	Convulsiones			



DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS ...			
↑	Glucosa	104.00	mg/dl 60.0 - 100.0
↓	Urea	14.00	mg/dl 21.0 - 50.0
	Creatinina	0.56	mg/dl 0.5 - 0.9
	Calcio	9.60	mg/dl 8.7 - 10.3
	Sodio	141.00	mmol/L 135.0 - 145.0
	Potasio	3.90	mmol/L 3.5 - 5.0

¿Función TIROIDEA?



Solicitar T4L (y TSH)

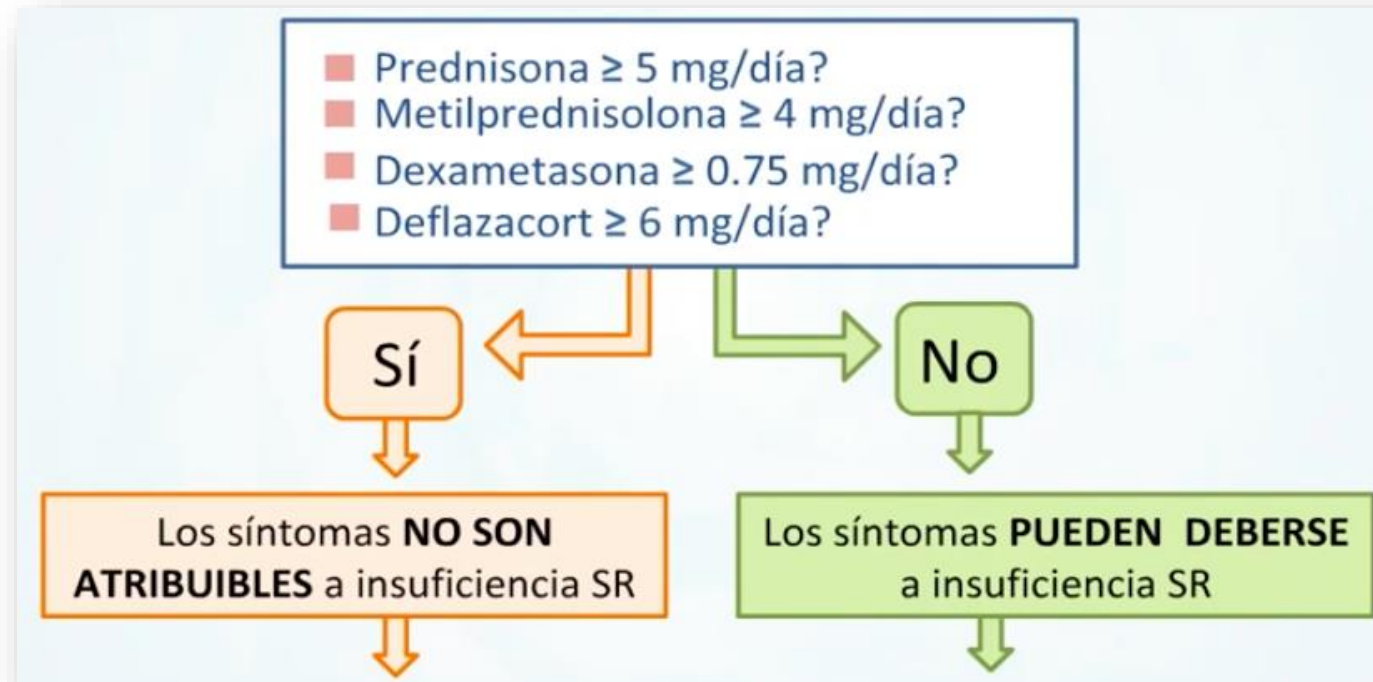
¿Función SUPRARRENAL?



Solicitar CORTISOL

Ojo!!!! Antes de pedir un cortisol...

¿El paciente está recibiendo GC a dosis > dosis sustitutiva?



No solicitar cortisol
Pensar en otras causas

Solicitar cortisol

No tratamiento con esteroides



Se solicita cortisol



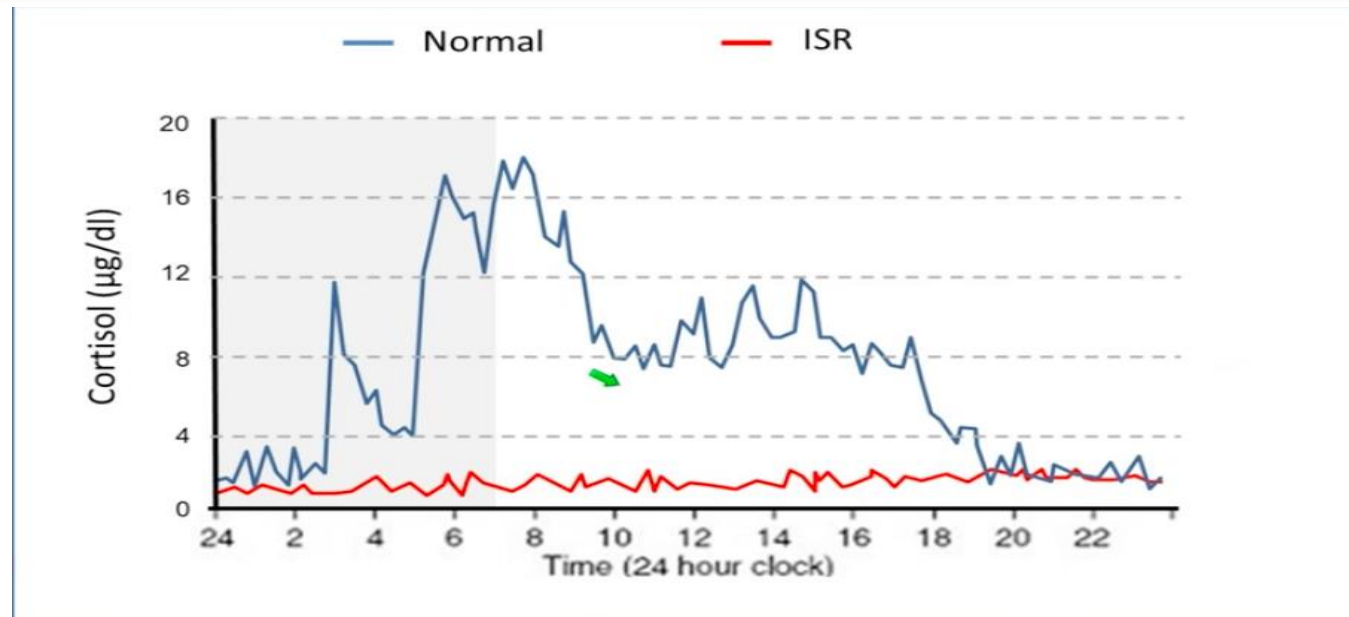
Si alta sospecha de ISR y paciente grave o inestable:

¡No esperar resultados e iniciar tratamiento con GC inmediatamente después de la extracción de la muestra!

PRUEBAS HORMONALES	-		
TSH	3.03	μIU/mL	0.35 - 5.0
T4 libre	0.81	ng/dl	0.7 - 1.98
Cortisol	2.60	μg/dL	4.3 - 22.4

¿Insuficiencia suprarrenal?

Precauciones en la interpretación de cortisol








08:00

Valores bajos
indican ISR

20:00

Valores bajos no
diferencian N vs ISR

Determinar el órgano afectado

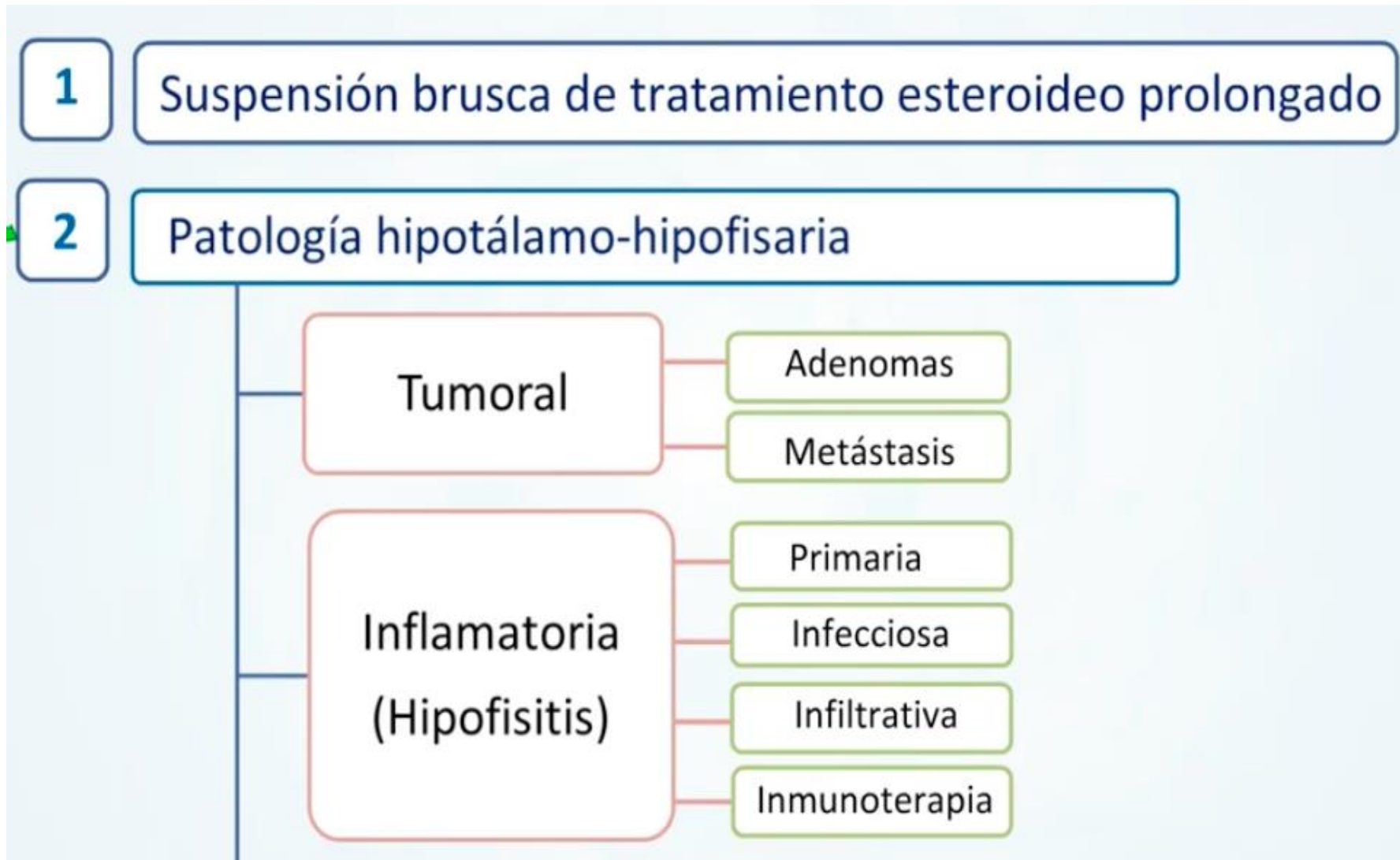
Órgano	Función	Trastorno hormonal
	↓	1 Insuficiencia SR 2 Hipotiroidismo
	↓↑	3 Hipertiroidismo 2 Hipotiroidismo
	↓	1 Insuficiencia SR
	↓	4 Diabetes insulínopénica
	↓	5 Hipoparatiroidismo

ACTH basal	9.66	pg/ml	9.0 - 55.0	15/09/2018 08:17
Cortisol	2.30	µg/dL	4.3 - 22.4	15/09/2018 08:17

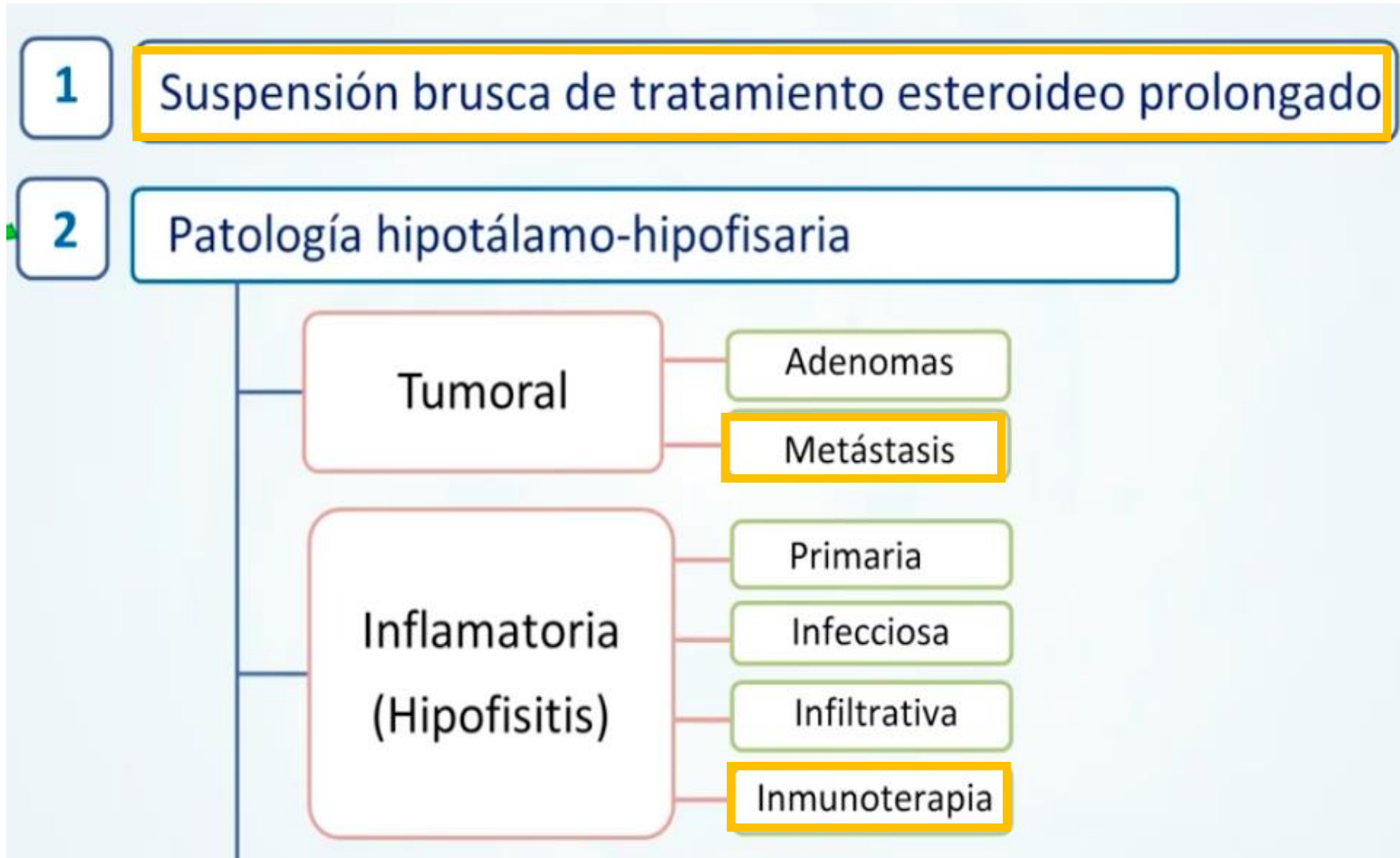


**INSUFICIENCIA SUPRARRENAL SECUNDARIA
POR DEFICIENCIA DE ACTH**

Causas de ISR secundaria



Causas de ISR secundaria



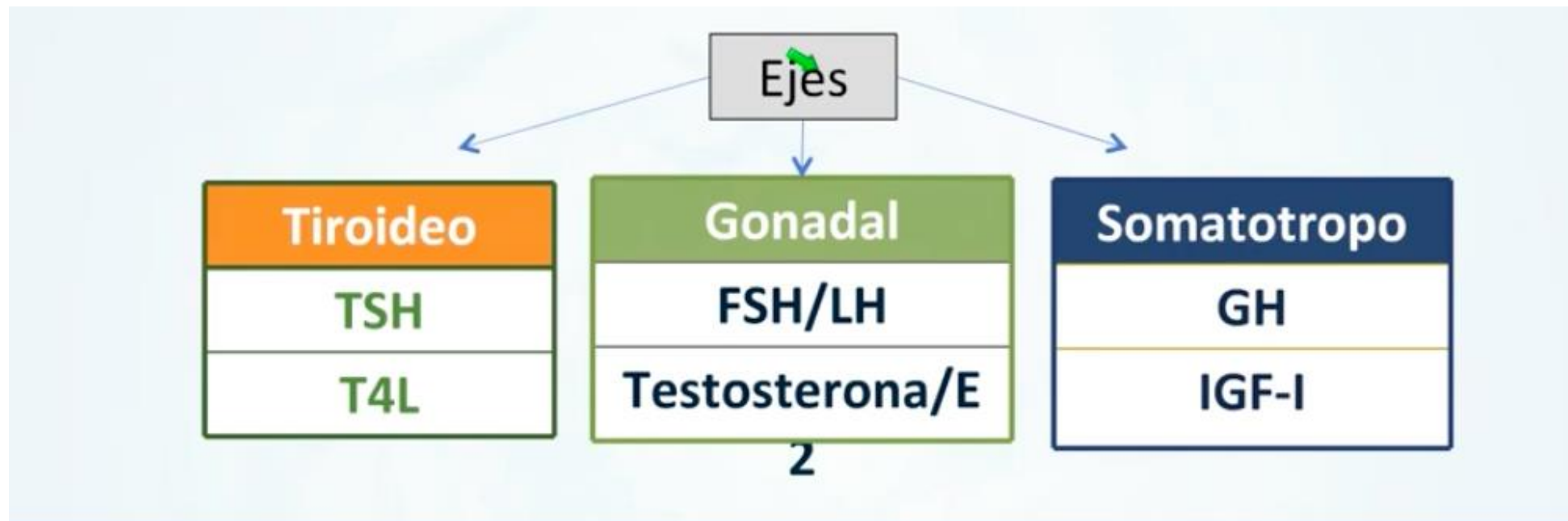
1.- Historia clínica dirigida:

- Interrupción reciente de tratamiento esteroideo?
- Síntomas locales?
- Síntomas de afectación de otros ejes de hipofisis anterior?
- Diabetes insípida?

2.- Estudio hormonal del resto de ejes hipofisarios

3.- RMN hipofisaria: siempre!!

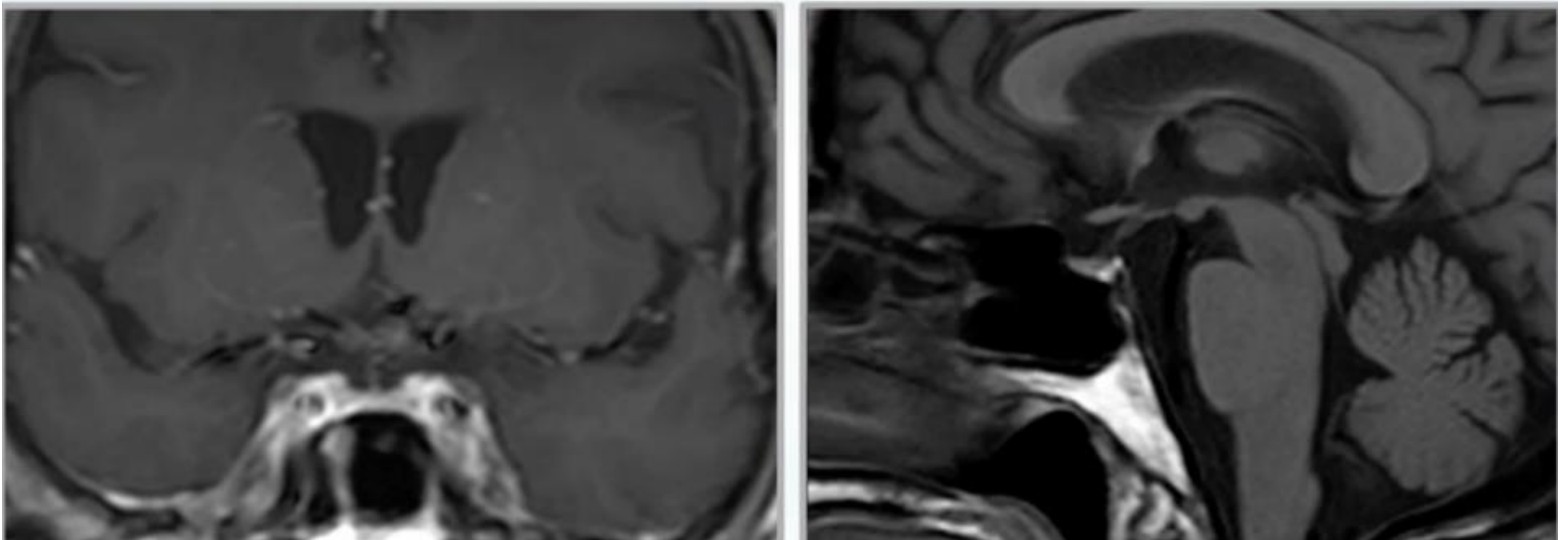
Evaluación funcional de los otros ejes hipofisarios



Analítica perfil hormonal

IGF-I (Somatomedina-C)	114	ng/ml	55.0 - 420.0
TSH	3.03	µIU/mL	0.35 - 5.0
T4 libre	0.81	ng/dl	0.7 - 1.98

RMN HIPOFISARIA (16/9/18)



RMN HIPOFISARIA Y CRANEAL NORMAL

Antecedente de tto esteroideo?	Sí. Interrumpido 4 meses antes del inicio de la clínica
Cefalea?	Si
Alteraciones visuales ?	No
Otros déficit hipófisis anterior?	No
Diabetes insípida?	No
RMN hipofisaria	Normal

	Hipofisitis inmunoterapia	Adenoma hipofisario	Metástasis hipofisaria	Interrupción esteroides
RM hipofisaria	Aumento difuso Normal	Masa hipofisaria	Masa hipofisaria	Normal
Cefalea	Sí/No	Sí/No	Sí/No	No
Alteraciones visuales	No	Sí/No	Sí/No	No
Otros déficits hipófisis anterior	Sí/No	Sí	Sí/No	No
Diabetes insípida (déficit de ADH)	No	No	Casi siempre	No
Ac antihipófisis	30-70 % *	0- 20 %	??	??

	Hipofisitis inmunoterapia	Adenoma hipofisario	Metástasis hipofisaria	Interrupción esteroides
RM hipofisaria	Aumento difuso Normal	Masa hipofisaria	Masa hipofisaria	Normal
Cefalea	Sí/No	Sí/No	Sí/No	No
Alt v	HIPOFISITIS POR INMUNOTERAPIA CON DEFICIENCIA AISLADA DE ACTH			
Otr hipóf				
Diabetes insípida (déficit de ADH)	No	No	Casi siempre	No
Ac antihipófisis	30-70 % *	0- 20 %	??	??

- ✓ **INTERCONSULTA CON ENDOCRINOLOGÍA**
- ✓ **Suero salino fisiológico 9% 2500 ml/24 horas**
- ✓ **Hidrocortisona 100 mgr iv en bolo seguido de:**
 - ✓ **Hidrocortisona 200 mgr iv cada 24 horas en IC en glucosado al 5% durante 3 días**
- ✓ **Dosis sustitutivas: Hidroaltesona 20 mgr / día oral (½ comp Desayuno y ½ comp en Almuerzo)**

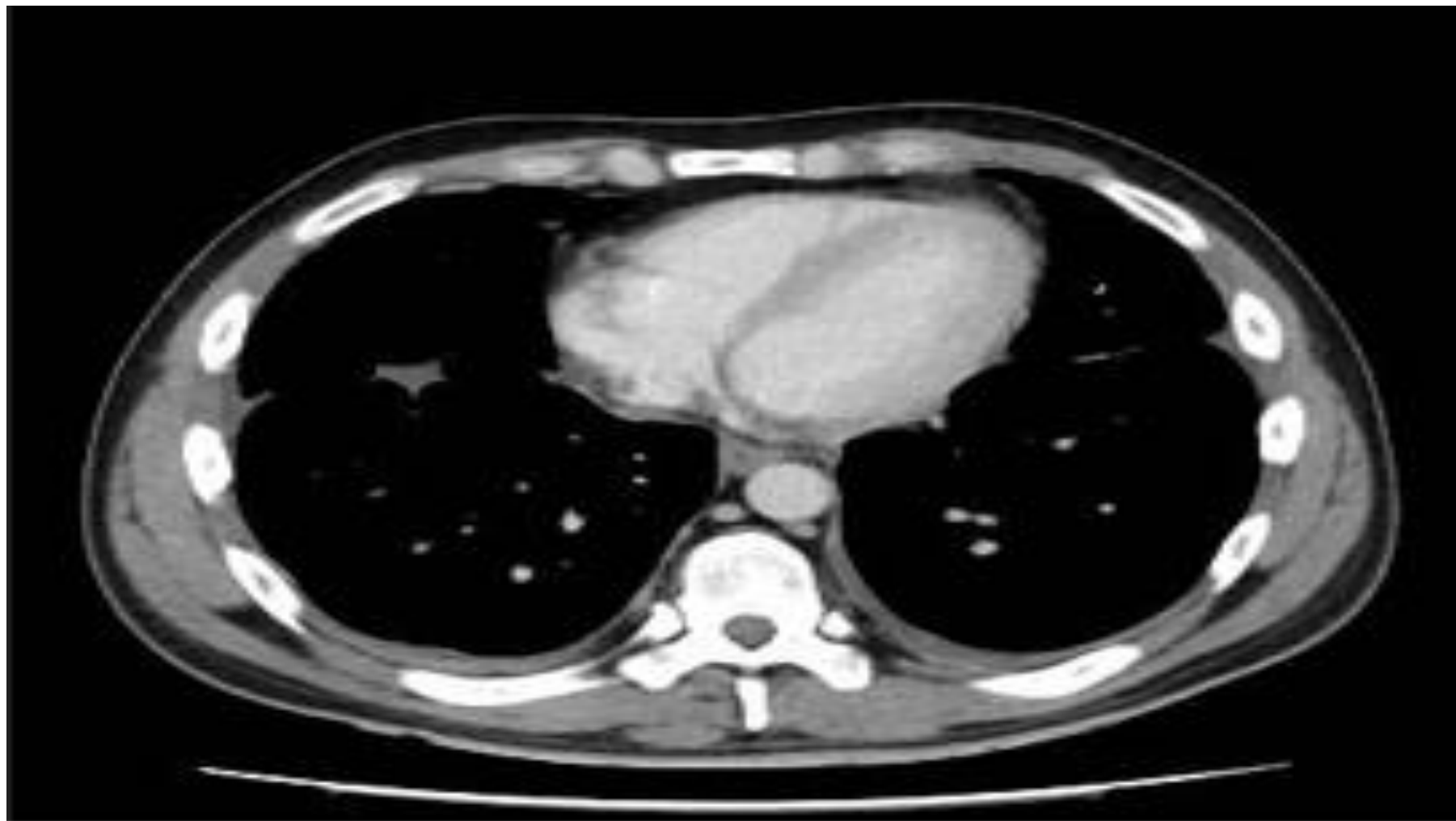


Se suspende Nivolumab

- ✓ Hidroaltesona 20 mgr / día oral
- ✓ Se reinicia tratamiento con Nivolumab (Noviembre 2018)
- ✓ Tras 3 meses....

PRUEBAS HORMONALES	-		
TSH	3.85	μIU/mL	0.35 - 5.0
T4 libre	0.99	ng/dl	0.7 - 1.98
IGF-I (Somatomedina-C)	188	ng/ml	55.0 - 420.0
Cortisol	 1.90	μg/dL	4.3 - 22.4

Reevaluación tras 25 ciclos (Octubre 2019)



ISR SECUNDARIA A HIPOFISITIS POR INMUNOTERAPIA

- Presentación rara (<1%) con anti-PD1
- Presentación sin síntomas locales: mas frecuente con anti-PD-1
- RMN hipofisaria: siempre!
- En caso de alta sospecha, iniciar tratamiento sin confirmar diagnóstico
- Consulta precoz con endocrinología
- Eje adrenal no recuperable habitualmente
- Iniciar IO tras instauración de tratamiento con GC dosis sustitutivas

Muchas gracias