

IPOFISITE DA INIBITORI DEI CHECKPOINT IMMUNITARI: STATO DELL'ARTE

Coordinatore

Vincenzo Toscano

Editors

Marco Caputo & Renato Cozzi

Introduzione

Negli ultimi anni si è affermata nella pratica clinica l'immuno-terapia oncologica con farmaci inibitori dei checkpoint immunitari (ICI). Questi promuovono la risposta delle cellule T verso i tumori, attraverso l'inibizione di vie metaboliche che bloccano l'azione dell'immunità cellulo-mediata. Tra le principali vi sono le vie CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4*) e PD-1/PD-1 ligando (*programmed cell death protein-1*). Sono oggi disponibili anticorpi monoclonali impiegati per la terapia dei pazienti affetti dalla maggior parte dei tumori solidi:

- anti-CTLA-4: ipilimumab e tremelimumab;
- anti-PD-1: nivolumab e pembrolizumab;
- anti-PD-1 ligando: atezolizumab, durvalumab e avelumab.

L'azione di questi farmaci può favorire l'insorgenza di patologie auto-immuni e un evento avverso comune è l'ipofisite, condizione altrimenti rara nella popolazione generale (1).

Prendendo spunto dalla descrizione di un caso clinico, è stata recentemente pubblicata una revisione su questa specifica condizione clinica (2).

Epidemiologia

In letteratura l'ipofisite da ICI è riportata nello 0.5-22% dei casi. È possibile che la frequenza di eventi avversi endocrini in generale, e di ipofisite in particolare, fosse sotto-stimata nei primi studi pubblicati, in considerazione del quadro clinico aspecifico e della mancanza di sistematiche valutazioni ormonali di laboratorio. **L'ipofisite è più frequente:**

- nei pazienti in terapia con ipilimumab (3.4%) rispetto a quelli in terapia con anticorpi anti-PD-1 (0.4%) e anti-PD-1 ligando (0.1%);
- per dosi maggiori di ipilimumab (frequenza almeno doppia per dosi di 10 mg/kg vs 3 mg/kg);
- in caso di terapia di combinazione (6.4%);
- nei maschi > 60 anni, contrariamente alla forma "classica" di ipofisite linfocitaria più frequente nelle donne; questo dato è tuttavia variabile in base al tipo di cancro considerato.

Tempo di insorgenza:

- ipilimumab: mediana 2-4 mesi (*range* 4 settimane-19 mesi);
- anticorpi anti-PD-1 o PD-1 ligando: mediana 3-6 mesi;
- terapia di combinazione: media 30 giorni.

Patogenesi

Il meccanismo patogenetico rimane poco chiaro. Sono state suggerite diverse ipotesi:

- attivazione immunologica specifica a livello ipofisario, con infiltrazione di linfociti e macrofagi e attivazione del complemento (reazione di ipersensibilità di tipo II);
- espressione di CTLA-4 in cellule ipofisarie normali (soprattutto lattotrope e tireotrope in modelli murini) e adenomatoze, con legame diretto degli anticorpi anti-CTLA-4 e attivazione di una cito-tossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente;
- sviluppo di anticorpi anti-ipofisi diretti principalmente contro le cellule lattotrope e corticotrope.

Clinica e diagnosi

La sintomatologia può essere legata all'aumento volumetrico dell'ipofisi o all'ipopituitarismo anteriore. Il diabete insipido è raro e può essere sia transitorio che permanente; è stato riportato anche nei pazienti in terapia con anticorpi-anti-PD-1 e PD-1 ligando.

La diagnosi può essere inizialmente difficile perché i sintomi sono aspecifici (cefalea, astenia, nausea, vertigini); i disturbi legati all'effetto massa sono moderati e i disturbi visivi sono eccezionali.



Per tale motivo, è utile **eseguire dosaggi ormonali seriati** per monitorare questi pazienti, specialmente **nelle prime 12 settimane di trattamento**.

Nei principali studi di coorte longitudinali sono riportate queste percentuali di **interessamento dei vari assi**:

- ipotiroidismo secondario: 84%;
- iposurrenalismo secondario: 80%;
- ipogonadismo ipogonadotropo: 76%;
- deficit di GH: 29%;
- ipo e iperprolattinemia: 61% e 6%.

L'ipotiroidismo centrale può essere il primo segno biochimico e precedere l'ipofisite di qualche settimana; anche l'iponatremia è comune alla diagnosi, potendo essere legata sia all'ipocortisolismo che all'ipotiroidismo.

Alcuni autori hanno descritto un progressivo ingrandimento dell'ipofisi alla RM come primo segno dell'ipofisite, prima dello sviluppo dei sintomi e delle alterazioni ormonali. I **reperti neuroradiologici** di più comune riscontro comprendono:

- modesto ingrandimento dell'ipofisi;
- diffusa presa di contrasto con aspetto convesso del margine ipofisario superiore;
- ingrandimento dell'infundibolo (infrequente).

La RM è importante per confermare la diagnosi e nella **diagnosi differenziale con** ascesso, apoplezia ipofisaria, patologie infiltrative e – soprattutto – metastasi ipofisarie, non rare dato lo specifico contesto clinico.

Essendo l'infiammazione ghiandolare rapidamente reversibile, un aspetto normale alla RM non esclude di principio la diagnosi, che deve basarsi sulla valutazione clinica e biochimica.

Non è richiesta la conferma istologica per la diagnosi.

Terapia

Nel sospetto di ipofisite e iposurrenalismo secondario, va **iniziata immediatamente la terapia con idrocortisone**, possibilmente dopo aver eseguito un prelievo ematico per il dosaggio di ACTH e cortisolo, indipendentemente dall'ora del giorno e senza aspettare il risultato. Può essere usata la via orale o parenterale, in base alla gravità del quadro clinico e allo specifico contesto clinico.

Non c'è indicazione all'uso sistematico di alte **dosi** di glucocorticoidi (prednisolone 1 mg/kg/die o dosi equivalenti di altri steroidi), contrariamente a quanto veniva raccomandato in passato. Infatti, le alte dosi di glucocorticoidi non hanno mostrato vantaggi in termini di frequenza e tempo di risoluzione delle anomalie morfologiche e biochimiche dell'ipofisite; al contrario, è possibile un aumento del rischio di intolleranza glucidica e iposurrenalismo acuto dopo diminuzione della dose o sospensione della terapia. Tuttavia, la terapia con glucocorticoidi ad alte dosi trova indicazione in caso di:

- sintomi severi legati all'effetto massa (cefalea refrattaria e disturbi del campo visivo);
- concomitanti eventi avversi immuno-mediati legati alla terapia con ICI per cui sia già indicato un trattamento con steroidi ad alte dosi.

È fondamentale educare il paziente a essere il più possibile autonomo nella gestione della terapia steroidea, soprattutto in condizioni di aumentato *stress*.

Contrariamente a quanto riportato in passato, **non è necessaria la sospensione permanente dell'immuno-terapia**, perché i benefici in termini di sopravvivenza superano nettamente i rischi dell'ipofisite trattata con adeguata terapia ormonale sostitutiva. Tuttavia, nella fase acuta dell'ipofisite può essere indicata una sospensione transitoria di pochi giorni. L'immuno-terapia può essere ripresa quando il paziente è stabile o in miglioramento e in terapia ormonale sostitutiva.

Prognosi e follow-up

Generalmente, l'ipotiroidismo e l'ipogonadismo secondari migliorano o regrediscono, in circa la metà dei casi entro 2-3 mesi, mentre **l'iposurrenalismo è quasi sempre prolungato o permanente**. Inoltre, negli stadi più avanzati di malattia possono essere presenti quadri di *euthyroid sick syndrome* o di ipogonadismo transitorio legati proprio alla compromissione delle condizioni generali, indistinguibili pertanto da un ipopituitarismo su base organica. Ne deriva che l'inizio della terapia dell'ipotiroidismo e dell'ipogonadismo non è urgente e può essere anche dilazionato dopo uno stretto *follow-up* clinico e biochimico che consenta di chiarire meglio la diagnosi.

Una *consensus* ha proposto il monitoraggio clinico, biochimico e morfologico ad ogni infusione di ICI per 6 mesi, poi ogni 3 mesi per 6 mesi e successivamente ogni 6 mesi. Non è necessario monitorare l'asse somatotropo, dal momento che la terapia con GH è contro-indicata in questi pazienti.

L'ipoprolattinemia alla diagnosi può predire la mancanza di recupero della funzione ipofisaria.

Il *follow-up* morfologico con RM è indicato nei primi tre mesi per documentare la risoluzione dell'ingrandimento ipofisario ed escludere definitivamente la possibilità di metastasi ipofisarie. L'evoluzione tipica del quadro neuroradiologico prevede un'iniziale riduzione volumetrica della ghiandola, il cui margine superiore assume un aspetto concavo, con possibile comparsa di sella vuota.

È stata segnalata migliore risposta oncologica a ipilimumab in caso di sviluppo di eventi avversi auto-immuni, soprattutto in caso di loro maggiore gravità, probabilmente perché una risposta immunitaria più marcata contro il *self* è efficace anche contro il tessuto neoplastico.

Conclusioni

L'ipofisite è un evento avverso da tenere sempre in considerazione in presenza di contesto clinico adeguato nei pazienti trattati con ICI, soprattutto anticorpi anti-CTLA-4 e terapia di combinazione, ed è dose-dipendente.

È indicata una valutazione clinica e ormonale prima e durante l'immuno-terapia, specialmente nel primo mese di trattamento, allo scopo di eseguire una diagnosi precoce ed evitare il rischio di crisi surrenalica potenzialmente fatale. La riduzione del TSH può precedere l'ipofisite.

La RM deve essere eseguita per confermare la diagnosi ed escludere la presenza di metastasi cerebrali.

Anche solo nel sospetto di ipofisite, è prioritaria la terapia dell'iposurrenalismo. Non sono indicate alte dosi di glucocorticoidi, salvo i casi di cefalea refrattaria e disturbi visivi. Non è necessaria la sospensione dell'immuno-terapia, che può essere tuttavia opportuno ritardare nella fase acuta dell'ipofisite.

L'ipogonadismo e l'ipotiroidismo secondari sono generalmente reversibili, al contrario dell'iposurrenalismo, che è permanente nella maggior parte dei casi.

Sono fondamentali l'educazione del paziente, mirata alla diagnosi precoce e alla gestione dell'iposurrenalismo acuto, e un *follow-up* multi-disciplinare con oncologo ed endocrinologo. In particolare, la figura dell'endocrinologo è fondamentale per la personalizzazione della gestione diagnostica e terapeutica di questa condizione, che non può essere trattata secondo gli algoritmi comunemente usati in oncologia per classificare gli eventi avversi da chemioterapia anti-neoplastica promossi dal *National Cancer Institute*. Tali classificazioni, infatti, non sono specifiche per le singole condizioni e, ad esempio, può essere difficile distinguere tra una ipofisite di grado 2 (moderato) e 3 (severo); allo stesso modo la sospensione dell'immuno-terapia per una ipofisite "moderata" e la terapia sistematica con steroidi ad alte dosi nelle forme "severe" sarebbero inappropriate nella maggior parte dei casi.

Bibliografia

1. Di Donna V, Corsello SM. Le disfunzioni endocrine da farmaci inibitori dei checkpoint immunitari. AME Flash [1/2017](#).
2. Albarel F, Castinetti F, Brue T. Management of endocrine disease: immune check point inhibitors-induced hypophysitis. Eur J Endocrinol [2019, 181: R107-18](#).
3. Barroso-Sousa R, Ott PA, Hodi FS, et al. Endocrine dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors: practical recommendations for diagnosis and clinical management. Cancer [2018, 124: 1111-21](#).