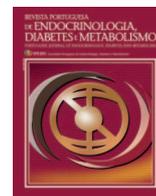




Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Caso Clínico

Endocrinopatias Secundárias ao Uso de Inibidores de Checkpoints Imunológicos



Matilde Jácome de Castro ^{a,*}, David Veríssimo ^{a,*}, Mafalda Marcelino ^a, João Jácome de Castro ^a

^a Serviço de Endocrinologia / Hospital das Forças Armadas - Lisboa

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2019-11-20

Accepted/Aceite: 2020-06-29

Final: 2021-01-19

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Antineoplásicos Imunológicos;
Checkpoints do Ciclo Celular;
Doenças do Sistema Endócrino/tratamento;
Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos;
Imunoterapia.

Keywords:

Antineoplastic Agents, Immunological;
Cell Cycle Checkpoints;
Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions;
Endocrine System Diseases/therapy;
Immunotherapy.

R E S U M O

Introdução: Na área da Imunoterapia, a inibição de *checkpoints* imunológicos, como CTLA-4, PD-1 ou PD-L1, pode provocar efeitos adversos, onde se incluem as endocrinopatias, em particular a disfunção tiroideia e a hipofisite.

Caso Clínico: Homem, 59 anos de idade, com diagnóstico de neoplasia do pulmão, sob nivolumab (anti-PD-1), referenciado à consulta de endocrinologia por alterações da função tiroideia. O doente apresentava um quadro clínico de fadiga, diminuição da força muscular, anorexia, obstipação e humor depressivo. A avaliação laboratorial revelou hipotiroidismo autoimune e insuficiência suprarrenal secundária e a ressonância magnética aumento das dimensões da hipófise, sem lesões associadas. Diagnosticado hipotiroidismo primário e insuficiência suprarrenal secundária a hipofisite, foi instituída a terapêutica com franca melhoria clínica e laboratorial.

Discussão: O caso descrito revela a importância do reconhecimento desta entidade clínica, cujo diagnóstico precoce e terapêutica atempada podem ser determinantes no prognóstico e qualidade de vida do doente oncológico.

Endocrinopathies Related to Immune Checkpoint Inhibitors: A Clinical Case Report

A B S T R A C T

Introduction: In the field of immunology, the inhibition of immune checkpoints, such as CTLA-4, PD-1 and PD-L1, may cause immune-related adverse events, including endocrinopathies like hypophysitis and thyroid dysfunction.

Clinical Case: Male, 59 years, with lung cancer treated with nivolumab (anti-PD-1) who is referred to an endocrinologist for having an altered thyroid function detected on routine tests. The patient presents fatigue, muscle weakness, loss of appetite, constipation and depressive symptoms. The laboratorial evaluation revealed autoimmune hypothyroidism and secondary adrenal insufficiency. The magnetic resonance imaging showed an increase in pituitary gland dimensions, without associated lesions. The patient was diagnosed with primary hypothyroidism and adrenal insufficiency secondary to hypophysitis and therapy was instituted, with clinical and laboratory improvement.

Discussion: The case report shows the importance of recognizing this clinical entity, whose early diagnosis and timely therapy may be determinant in the prognosis and quality of life of the cancer patient.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: d.verissimo87@gmail.com (David Veríssimo)

Serviço de Endocrinologia, Hospital das Forças Armadas,
Azinhaga Ulmeiros, 1649-020 Lisboa, Portugal

<https://doi.org/10.26497/cc190063>

1646-3439/© 2020 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A imunoterapia tem um papel muito importante na terapêutica de algumas neoplasias, pois aumenta a capacidade de resposta do sistema imunológico do doente na luta contra a doença tumoral. Esta área de investigação tem estado na origem do desenvolvimento de novas propostas terapêuticas na área da oncologia, destacando-se a capacidade de interferir em *checkpoints* imunológicos.¹

As proteínas de *checkpoint* imunológico são recetores de membrana das células T responsáveis por ativar sinais inibitórios quando se associam ao seu respetivo ligando, limitando a resposta imune.²

Os inibidores de *checkpoint* imunológico (ICI) são anticorpos monoclonais que atuam bloqueando estes recetores de membrana ou os respetivos ligandos, aumentando assim a atividade das células T e a resposta imunitária.

Os principais ICI utilizados no tratamento de neoplasias são dirigidos à proteína associada ao linfócito T citotóxico 4 (CTLA-4) (ipilimumab), à proteína celular de morte programada (PD-1) (nivolumab e pembrolizumab) e ao seu ligando (PD-L1) (atezolizumab, durvalumab, avelumab e cemiplimab).¹

A descoberta destas moléculas e das suas aplicações clínicas na imunoterapia foi revolucionária na terapêutica oncológica e, como tal, mereceu a James P. Allison e Tasuku Honjo o prémio Nobel da medicina de 2018.³

A inibição dos *checkpoints* imunológicos e consequente estimulação do sistema imune pode causar efeitos secundários inflamatórios, os *immune-related adverse events* (irAEs).

Os principais irAEs podem manifestar-se sob a forma de *rash*, prurido ou vitiligo, manifestações intestinais, hepatotoxicidade, pneumonites e endocrinopatias. Estes efeitos podem manifestar-se de forma variável e não seguem um padrão cíclico como acontece na quimioterapia clássica. A maior parte dos irAEs reverte espontaneamente ou com a administração de corticosteroides.⁴

Em relação às endocrinopatias relacionadas com ICI, os mecanismos parecem estar relacionados com polimorfismos nos genes que codificam os CI. Na tiroide, é um polimorfismo no gene *CTLA-4* que origina uma maior suscetibilidade à produção de autoanticorpos e quadros semelhantes a doença de Graves e tireoidite de Hashimoto.^{5,6}

Na hipofisite não são apenas polimorfismos no gene *CTLA-4* mas também no gene *PD-L1* que conferem predisposição para insuficiência hipofisária de origem autoimune.^{5,7}

De acordo com uma meta-análise que incluiu 7551 doentes, o risco de desenvolver endocrinopatias associadas a ICI é de aproximadamente 10%. A hipofisite e disfunção tiroideia são as patologias mais frequentemente observadas nestes doentes, mas também há casos raros descritos de insuficiência suprarrenal primária, diabetes *mellitus* e hipoparatiroidismo.²

Caso Clínico:

Homem, 59 anos, com hábitos tabágicos (45 UMA).

História pessoal de adenocarcinoma do pulmão diagnosticado há dois anos, insuficiência arterial dos membros inferiores e hipercolesterolemia. Sem antecedentes pessoais ou familiares conhecidos de patologia endócrina. Medicado habitualmente com atorvastatina 40mg.

Devido a fraca resposta a quimioterapia clássica, iniciou terapêutica com nivolumab. Cerca de um mês após início do tratamento, iniciou quadro progressivo de fadiga, astenia, anorexia,

obstipação, diminuição da força muscular e humor depressivo. Analiticamente, apresentava alterações da função tiroideia, com tirotrópina (TSH): 7,81 µU/mL (0,4-4,0) e tiroxina livre (T4I): 0,65 ng/dL (0,85-1,70), sem outras alterações relevantes.

Foi referenciado à consulta de endocrinologia onde foi observado dois meses após o início das queixas. Ao exame objetivo, apresentava um bom estado geral, com pulso de 55 bpm e pressão arterial de 120/60 mmHg. Palpação cervical com glândula tiroideia de dimensões e consistência normais, móvel, sem nódulos e sem adenomegalias.

A reavaliação laboratorial confirmou o diagnóstico de hipotireoidismo associado a anticorpos anti-tiroglobulina positivos (185 U/mL, N:<115 U/mL), tendo ainda sido detetados valores baixos de corticotrofina (ACTH) (<0,1 pg/mL; N:7,2-63,3) e de cortisol (0,5 µg/dL; N:6,2-16). Sem alterações relevantes nas restantes análises, nomeadamente no valor das gonatropinas, prolactina ou ionograma (Tabela 1).

Tabela 1. Avaliação laboratorial no início do seguimento

Parâmetros avaliados	Valores no doente	Valores de referência*
T4L	0,62 ng/dL	0,85-1,70
TSH	8,01 µg/dL	0,4-4,0
Anti-tiroglobulina	185 U/mL	<115
Cortisol	0,5 µg/dL	<37
ACTH	<0,1 pg/mL	(6-10 am): 6,2-18,0 (4-6 am): 2,7-10,4
FSH	7,0 U/L	7,2-73,3
LH	5,81 U/L	1,5-12,9
Testosterona total	388,7 ng/dL	190-740
Prolactina	11,4 ng/mL	4-15
Hormona do crescimento	0,90 ng/mL	<3
IGF-1	96,5 ng/mL	81-225
Glicose	103 mg/dL	70-110
Sódio	140 mmol/L	135-145
Potássio	4,3 mmol/L	3,5-5,1
Cloreto	101 mmol/L	98-107
Cálcio	8,9 mg/dL	8,6-10,2
Fósforo	3,6 mg/dL	2,5-4,5

(*Valores de referência ajustados ao sexo e idade)

(T4I – tiroxina livre; TSH – tirotrópina; ACTH – corticotrofina; FSH – hormona estimuladora de folículos; LH – hormona luteinizante; IGF-1 - Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1)

Não foi realizada ecografia da tiróide.

Diagnosticado hipotireoidismo primário autoimune associado a insuficiência da suprarrenal secundária a nivolumab, foi iniciada terapêutica com prednisolona 5 mg, após o que se instituiu terapêutica com levotiroxina 50 mcg, sem suspensão da terapêutica com nivolumab.

Reobservado em consulta de endocrinologia, o doente referia diminuição do cansaço, melhoria do trânsito intestinal, recuperação da força muscular, aumento do apetite e franca melhoria do humor. O exame objetivo não apresentava alterações relevantes (pressão arterial de 126/70 mmHg). A reavaliação laboratorial revelou função tiroideia normal (TSH:2,4 µU/mL e T4I:1,37 ng/dL) e ionograma sem alterações. A ressonância magnética (RM) esfenoelular, pedida para avaliação da região hipotálamo-hipofi-

sária, evidenciou um ligeiro aumento das dimensões da hipófise, de características benignas, sem espessamento da haste hipofisária e sem compressão do quiasma ótico (Fig. 1).

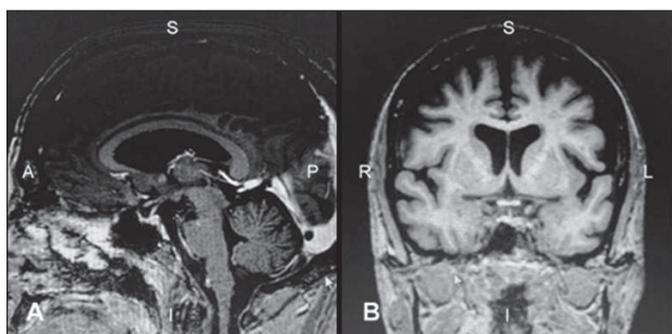


Figura 1. Ressonância magnética esfenosselar

(A) Plano Sagital. (B) Plano Coronal.

Observa-se um aumento ligeiro das dimensões da hipófise, de características benignas. Haste hipofisária não se apresenta espessada e não se observa evidência de compressão do quiasma ótico.

Confirmados os diagnósticos de hipotireoidismo primário e de insuficiência suprarrenal secundária associada a hipofisite e dada a evolução favorável do quadro clínico, manteve nivolumab associado a terapêutica de substituição com levotiroxina e prednisolona e seguimento regular em consultas de oncologia e endocrinologia.

Discussão

O caso clínico descreve um doente com adenocarcinoma do pulmão, sob nivolumab desde há 3 meses, a quem foi diagnosticado hipotireoidismo autoimune e insuficiência da suprarrenal secundária a hipofisite.

A terapêutica com ICI pode associar-se a efeitos adversos, nomeadamente endocrinopatias desencadeadas por fenómenos de autoimunidade.² A frequência destas endocrinopatias é baixa, e os efeitos adversos são habitualmente ligeiros a moderados, não exigindo geralmente a descontinuação da terapêutica com ICI. Contudo, podem surgir complicações graves, em particular quando diagnosticadas tardiamente. Os sinais e sintomas associados à doença oncológica de base podem contribuir para o atraso no diagnóstico por sobreposição com o quadro clínico das endocrinopatias.⁸

A hipofisite, uma das endocrinopatias mais frequentemente associadas aos ICI, é mais frequente no género masculino (4:1), manifestando-se geralmente entre as 6 e as 12 semanas após o início do tratamento. Está sobretudo associada à terapêutica com ipilimumab (anti-CTLA-4) isolado ou em combinação com outro agente anti-PD-1 ou anti-PD-L1. Raramente se associa a terapêutica isolada com anti-PD-1 ou PD-L1, embora tenha sido este o caso no doente apresentado.¹

A hipofisite pode originar insuficiência suprarrenal secundária, caracterizada por diminuição nos níveis de ACTH e cortisol séricos. A clínica é habitualmente frustrante e inespecífica, o que pode contribuir para o atraso no diagnóstico. Os sintomas mais frequentes são fadiga e astenia, sendo menos frequentes náuseas, anorexia e perda ponderal.^{9,10} Na avaliação laboratorial, a hiponatremia deve constituir motivo de suspeita diagnóstica.^{9,11,12}

O valor de cortisol inferior a 3 µg/dL, de acordo com as recomendações actuais para a abordagem de insuficiência suprarrenal central, é indicador de insuficiência suprarrenal.¹³ Não foi realiza-

do teste de provocação para diagnóstico de insuficiência suprarrenal secundária, porque atrasaria o início precoce do tratamento.

Embora menos frequente, pode também ocorrer hipotireoidismo secundário, hipogonadismo hipogonadotrófico, aumento dos níveis de prolactina e diminuição de IGF-1.^{1,8-10,14}

No caso descrito, atendendo ao pequeno aumento de TSH (7,81 µU/mL), em resposta ao valor de T4L (0,65 ng/dL), bem como à presença de outra série hipofisária alterada (ACTH <0,1 pg/mL e cortisol de 0,5 µg/dL), poderia ser colocada a hipótese de hipotireoidismo secundário.

A avaliação complementar dos doentes com hipofisite a ICI deve incluir a realização de uma RM esfenosselar, que revela habitualmente um aumento difuso da glândula pituitária (como acontece no caso apresentado), embora uma RM normal (23% dos casos) não exclua o diagnóstico.^{9,12,15} Em cerca de 70% dos doentes existe um espessamento da haste hipofisária que, em casos raros, poderá provocar compressão do quiasma ótico. O aumento de volume da hipófise regride habitualmente 4 a 12 semanas após a suspensão da terapêutica. A RM assume também particular interesse porque permite excluir a existência de metástases hipofisárias.¹²

A abordagem terapêutica consiste na substituição hormonal e depende dos eixos endócrinos afetados. Em caso de insuficiência hipofisária múltipla, a reposição hormonal deve ser sempre iniciada com corticoides para evitar precipitar uma insuficiência suprarrenal aguda.¹⁶ A insuficiência suprarrenal aguda constitui a mais grave complicação associada à hipofisite por ICI, podendo ser mortal se não for correta e atempadamente diagnosticada e tratada. No entanto esta é uma situação facilmente reversível após a instituição da terapêutica adequada.⁶

A suspensão definitiva da terapêutica com ICI não é habitualmente necessária, embora possa ser interrompida temporariamente para compensação do hipopituitarismo.^{1,7}

A disfunção tiroideia primária é, a par da hipofisite, a endocrinopatia mais frequentemente associada à terapêutica com ICI. Mais comum no género feminino, pode apresentar-se sob a forma de hipotireoidismo ou tireotoxicose, embora ambas as alterações possam coexistir no mesmo doente em momentos diferentes.¹⁷⁻¹⁹

Os anticorpos anti-tiroideus parecem desempenhar um papel preditivo no risco de desenvolvimento de disfunção tiroideia associada ao uso de ICI.^{20,21} Estima-se que 30% a 80% dos doentes que desenvolvem disfunção tiroideia associada a ICI possuam anticorpos anti-tiroideus positivos previamente ao início da imunoterapia, como parece ter acontecido no caso clínico apresentado.^{19,20}

O hipotireoidismo é a forma mais comum de disfunção tiroideia em doentes medicados com ICI. Surge habitualmente semanas ou meses após o início do tratamento e associa-se a um processo de tiroidite, habitualmente indolor. A tiroidite pode, contudo, apresentar-se inicialmente como tireotoxicose devido à libertação das hormonas tiroideias a partir do tecido tiroideu inflamado, situação que pode conduzir a hipotireoidismo numa fase posterior.^{1,2} De acordo com uma meta-análise que reuniu 38 estudos clínicos e cerca de 7500 doentes, apenas 14% dos casos de hipotireoidismo secundários aos ICI desenvolveu tireotoxicose previamente ao hipotireoidismo.²

A doença de Graves encontra-se menos frequentemente associada à terapêutica com ICI e deve procurar fazer-se o diagnóstico diferencial com a tireotoxicose associada à tiroidite, situação mais comum.⁶

A maior parte dos casos de tireotoxicose relacionados com ICI está associada a formas ligeiras, com apenas 3,6% dos casos descritos como graves.^{20,22} A abordagem médica da assente essencialmente no tratamento sintomático (fármacos beta bloqueantes e

corticoides/anti-inflamatórios não esteroides). Na doença de Graves deverão ser associados anti-tiroideus.⁶

Em caso de hipotireoidismo deverá ser iniciada a administração de levotiroxina, com titulação ao fim de 4 a 6 semanas, de acordo com os valores de TSH.⁶ Disfunções tiroideias de gravidade ligeira a moderada não parece justificar a interrupção da terapêutica com ICI.²³

O caso clínico apresentado destaca a importância da avaliação da função suprarrenal prévia ao início da terapêutica com levotiroxina. Importante sublinhar que em casos de insuficiência suprarrenal secundária a hipofisite com hipotireoidismo concomitante, só após iniciar terapêutica com corticosteroides deverá ser introduzida a levotiroxina, de modo a evitar o risco de insuficiência suprarrenal aguda.

A recuperação total do hipotireoidismo é relativamente comum após o fim da terapêutica com ICI, devendo a função tiroideia ser reavaliada a cada 3 a 6 meses no primeiro ano e a cada 6 a 12 meses nos restantes.^{7,9} O mesmo não costuma acontecer com a insuficiência suprarrenal secundária, relativamente à qual se mantém habitualmente a necessidade de realizar terapêutica de substituição de forma prolongada.⁷

Conclusão

O caso clínico descreve uma associação pouco frequente de hipotireoidismo e hipofisite associado à terapêutica com anti-PD-1 e pretende destacar uma entidade clínica recente, cada vez mais comum e muitas vezes subdiagnosticada: a endocrinopatia secundária aos ICI.

Nos doentes oncológicos sob terapêutica com ICI, recomenda-se uma avaliação endócrina regular que torne possível o diagnóstico precoce das endocrinopatias bem como a instituição atempada da terapêutica adequada.

O estudo da função endócrina deve estar incluído na avaliação laboratorial de rotina antes do início da terapêutica com ICI e ser realizado de forma periódica durante a mesma. Deve incluir o estudo dos eixos hipotálamo-hipófise-tiroide e hipotálamo-hipófise-suprarrenal, os mais frequentemente afetados. A restante avaliação da função hipofisária dependerá da clínica de cada doente.²⁴

O diagnóstico precoce das endocrinopatias bem como a instituição atempada da terapêutica adequada podem ter um impacto significativo no prognóstico e qualidade de vida destes doentes.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution,

grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

1. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med.* 2018;378:158-68. doi:10.1056/NEJMra1703481
2. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4:173-82. doi:10.1001/jamaoncol.2017.3064
3. Nobel Media AB 2020. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018. [Accessed June 29, 2020] Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/summary/>. Published 2018.
4. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2018;36:1714-68. doi:10.1200/JCO.2017.77.6385
5. Deligiorgi M V, Panayiotidis MI, Trafalis DT. Endocrine adverse events related with immune checkpoint inhibitors: an update for clinicians. *Immunotherapy.* 2020 (in press). doi:10.2217/imt-2019-0132
6. Stelmachowska-Banaś M, Zgliczyński W. The management of nivolumab-induced endocrine immune-related adverse events. *Oncol Clin Pract.* 2017;13:295-300. doi:10.5603/OCP.2017.0035
7. Barroso-Sousa R, Ott PA, Hodi FS, Kaiser UB, Tolaney SM, Min L. Endocrine dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors: Practical recommendations for diagnosis and clinical management. *Cancer.* 2018;24:1111-1121. doi:10.1002/cncr.31200
8. Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, Girotra M. Cancer immunotherapy-immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13:195-207. doi:10.1038/nrendo.2016.205
9. Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, Tritos NA, Fadden R, Klibanski A, et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: A detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:4078-85. doi:10.1210/jc.2014-2306
10. Villa NM, Farahmand A, Du L, Yeh MW, Smooke-Praw S, Ribas A, et al. Endocrinopathies with use of cancer immunotherapies. *Clin Endocrinol.* 2018;88:327-32. doi:10.1111/cen.13483
11. Kottschade L, Brys A, Peikert T, Ryder M, Raffals L, Brewer J, et al. A multidisciplinary approach to toxicity management of modern immune checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Melanoma Res.* 2016;26:469-80. doi:10.1097/CMR.0000000000000273
12. Faje A. Immunotherapy and hypophysitis: clinical presentation, treatment, and biologic insights. *Pituitary.* 2016;19:82-92. doi:10.1007/s11102-015-0671-4
13. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:364-89. doi:10.1210/jc.2015-1710
14. Ryder M, Callahan M, Postow MA, Wolchok J, Fagin JA. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: A comprehensive retrospective review from a single institution. *Endocr Relat Cancer.* 2014;21:371-81. doi:10.1530/ERC-13-0499
15. Kottschade LA. Incidence and Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Undergoing Treatment with Immune Checkpoint Inhibitors. *Curr Oncol Rep.* 2018;20:24. doi:10.1007/s11912-018-0671-4
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;21:749-55. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-2353
17. Corsello SM, Barnabei A, Marchetti P, De Vecchis L, Salvatori R, Torino F. Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:1361-75. doi:10.1210/jc.2012-4075
18. Delivanis DA, Gustafson MP, Bornschlegel S, Merten MM, Kottschade

- L, Withers S, et al. Pembrolizumab-induced thyroiditis: Comprehensive clinical review and insights into underlying involved mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:2770-780. doi:10.1210/jc.2017-00448
19. Orlov S, Salari F, Kashat L, Walfish PG. Induction of painless thyroiditis in patients receiving programmed death 1 receptor immunotherapy for metastatic malignancies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:1738-41. doi:10.1210/jc.2014-4560
 20. Osorio JC, Ni A, Chaft JE, Pollina R, Kasler MK, Stephens D, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2017;28:583-9. doi:10.1093/annonc/mdw640
 21. De Remigis A, De Gruijl TD, Uram JN, Tzou SC, Iwama S, Talor MV, et al. Development of thyroglobulin antibodies after GVAX immunotherapy is associated with prolonged survival. *Int J Cancer.* 2015 ;136:127-37. doi:10.1002/ijc.28973
 22. Wang P-F, Chen Y, Song SY, Wang TJ, Ji WJ, Li SW, et al. Immune-Related Adverse Events Associated with Anti-PD-1/PD-L1 Treatment for Malignancies: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2017;8:730. doi:10.3389/fphar.2017.00730
 23. Illouz F, Druil D, Caron P, Do Cao C. Expert opinion on thyroid complications in immunotherapy. *Ann Endocrinol.* 2018;79:555-61. doi:10.1016/j.ando.2018.07.007
 24. Schubert D, Bode C, Kenefeck R, Hou TZ, Wing JB, Kennedy A, et al. Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations. *Nat Med.* 2014; 20:1410-6. doi:10.1038/nm.3746