

DISFUNZIONE TIROIDEA DA NIVOLUMAB

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

È ormai nota la possibilità di disfunzioni endocrine da farmaci inibitori dei *check-point* immunitari. Si tratta più spesso di patologie autoimmuni che coinvolgono l'ipofisi, per gli anticorpi anti-CTLA-4 (ipilimumab), e la tiroide, per gli anticorpi anti-PD-1 (nivolumab e pembrolizumab). In particolare, per nivolumab sono stati documentati: ipotiroidismo (2-40%; rischio relativo = 12), ipertiroidismo e tiroidite (1-6.5%), ipofisite (0.5-0.9%), insufficienza surrenalica (0.4-2%), diabete (0.8-1.5%).

Sono stati recentemente descritti, **retrospettivamente**, una serie di casi di disfunzione tiroidea da nivolumab afferenti alla divisione di Endocrinologia del *Mount Sinai Hospital* di New York dall'aprile 2016 al febbraio 2017.

Tra i pazienti trattati con nivolumab, sono stati identificati 9 casi (4 M, 5 F), di età media 66 anni (*range* 50-76), con disfunzione tiroidea: 6 erano in monoterapia (3 mg/kg) e 3 con 1 mg/kg in associazione con ipilimumab. Tutti i dosaggi degli esami di funzionalità tiroidea sono stati eseguiti nel laboratorio interno con gli stessi metodi analitici. Al momento dell'inizio del nivolumab nessun paziente assumeva farmaci per patologie tiroidee e in nessuno era disponibile una valutazione dell'autoimmunità tiroidea prima dell'inizio del nivolumab, ma in tre erano riferiti precedenti di tireopatia:

1. una tireopatia transitoria, a risoluzione spontanea, 7 anni prima dell'inizio della terapia;
2. un pregresso ipotiroidismo (TSH 11.9 mUI/L), a risoluzione spontanea, durante terapia con inibitori della tirosin-chinasi (TKI) 6 mesi prima;
3. il riscontro di un valore di TSH di 8.5 mUI/L un mese prima.

In 7 pazienti è stato riscontrato **ipotiroidismo franco**:

- in 5 pazienti entro i primi 90 giorni (*range* 21-84) dall'inizio della terapia:
 - in 3 di questi 5 si era avuto prima un ipertiroidismo transitorio, seguito da livelli elevati di TSH 16-32 giorni dopo l'ultimo riscontro di TSH ridotto;
 - negli altri 2 casi è stato rilevato TSH > 50 mUI/L 18-28 giorni dopo l'ultimo TSH normale;
- in 1 caso al primo dosaggio degli ormoni tiroidei eseguito 112 giorni dopo l'inizio del nivolumab;
- in 1 caso 249 giorni dopo l'inizio della terapia di associazione con ipilimumab.

In 2 pazienti è stato riscontrato **ipertiroidismo**:

- in uno il paziente è stato perso al *follow-up* prima della risoluzione del quadro;
- in un altro, trattato anche con ipilimumab, si è associata ipofisite, con successiva remissione dell'ipertiroidismo e persistenza di insufficienza surrenalica.

Per quanto riguarda gli **anticorpi**, erano positivi solo gli anti-Tg in 5 casi, solo gli anti-TPO in 3 casi, entrambi in 2 casi (in nessun caso gli anticorpi anti-recettore del TSH).

L'**ecografia**, eseguita in 7/9 pazienti, ha documentato:

- aumento della vascolarizzazione in 2 pazienti ipertiroidei;
- disomogeneità ecostrutturale in 3 ipotiroidei e 1 ipertiroideo;
- quadro normale in 1 ipertiroideo.

In conclusione, **la disfunzione tiroidea causata da nivolumab può insorgere rapidamente** e sono possibili sia forme di ipotiroidismo di marcata entità che forme di tireopatia ad atteggiamento funzionale fluttuante, con rapido passaggio dall'iper all'ipotiroidismo.

Sulla base di queste osservazioni, e del fatto che il sospetto clinico di tireopatia spesso è difficile nei pazienti con malattia oncologica per la sovrapposizione di molti segni e sintomi, gli autori consigliano di **controllare almeno il TSH prima dell'inizio del nivolumab e poi ogni 4-6 settimane**.

Commento

Gli autori sottolineano, correttamente, che esistono possibili *bias* per l'interpretazione dei risultati, perché diversi fattori, spesso presenti nei pazienti oncologici, sono in grado di interferire con la funzione tiroidea: *sick euthyroid syndrome* legata alla malattia critica, terapia con steroidi e/o altri farmaci con effetto sulla funzione tiroidea (ad esempio TKI, interferone, altri farmaci inibitori dei *check-point* immunitari), radioterapia, esecuzione di TAC con mdc iodati.



È importante prendere in considerazione la possibilità di insorgenza di endocrinopatie legate all'uso dei farmaci inibitori dei *check-point* immunitari, prevedibilmente sempre maggiore. È necessario chiarire la patogenesi delle alterazioni tiroidee per stabilire tipo e *timing* dei controlli nei pazienti in trattamento con questi farmaci.

Bibliografia

1. O'Malley G, Lee HJ, Parekh S, et al. Rapid evolution of thyroid dysfunction in patients treated with nivolumab. *Endocr Pract* [2017, 23: 1223-31](#).
2. Di Donna V, Corsello SM. Le disfunzioni endocrine da farmaci inibitori dei checkpoint immunitari. *AME Flash* [1/2017](#).