

## Sumnja na hipofizitis izazvan kombiniranom terapijom ipilimumabom i nivolumabom u liječenju uznapredovalog karcinoma bubrega – prikaz bolesnika i pregled literature

*Suspicion of hypophysitis induced by ipilimumab and nivolumab combination therapy for advanced renal cell carcinoma – Case report and literature review*

Ivo Dilber<sup>1</sup>, Milica Komšo<sup>2</sup>, Julija Šerić<sup>3</sup>, Petar Mijić<sup>5</sup>, Mirisa Tokić<sup>1</sup>,  
Blanka Vinceljek<sup>5</sup>, Josipa Kokeza<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Odjel za onkologiju i nuklearnu medicinu, Opća bolnica Zadar, Zadar, Hrvatska

<sup>2</sup>Odjel za neurologiju, Opća bolnica Zadar, Zadar, Hrvatska

<sup>3</sup>Odjel za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Opća bolnica Zadar, Zadar, Hrvatska

<sup>4</sup>Odjel za kliničku radiologiju, Opća bolnica Zadar, Zadar, Hrvatska

<sup>5</sup>Zavod za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

<sup>6</sup>Klinika za plućne bolesti, KBC Split, Split, Hrvatska

---

### Sažetak

Prema smjernicama Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, kombinirana terapija ipilimumabom i nivolumabom odobrena je za liječenje uznapredovalog karcinoma bubrežnih stanica srednjeg ili visokog rizika. Otkrićem monoklonskih protutijela-inhibitora imunoloških kontrolnih točaka (ICI) u liječenju raka, produljen je medijan preživljenja kod pojedinih malignih bolesti, ali se istovremeno gotovo svakodnevno susrećemo sa specifičnim nuspojavama ovih lijekova. U našem radu prikazujemo bolesnika sa sumnjom na hipofizitis i posljedičnom adrenokortikalnom insuficijencijom kao nuspojavom kombiniranog liječenja ipilimumabom i nivolumabom, koji se u početku manifestirao kliničkom slikom akutnog moždanog udara. Zbog brzog pogoršanja kliničkog stanja bolesnika, posumnjalo se na imunološki posredovanu nuspojavu liječenja, te je *ex juvantibus* ordiniran hidrokortizon, nakon čega je došlo do kliničkog oporavka. U radu želimo naglasiti važnost specifičnog pristupa kod svih bolesnika liječenih ICI-jem, a posebno onih s nespecifičnim nuspojavama liječenja.

**Ključne riječi:** karcinom bubrega, imunoterapija, imunološki posredovane nuspojave, hipofizitis, hormonska nadomjesna terapija

---

### Summary

According to the guidelines of the Croatian Health Insurance Institute, combined therapy with ipilimumab and nivolumab is approved for the treatment of advanced intermediate or high-risk renal cell carcinoma. With the discovery of monoclonal antibodies-immune checkpoint inhibitors (ICIs) in cancer treatment, we are successful participants in the fight against cancer, but at the same time, we almost daily face specific side effects of these drugs. In our work, we present a patient with suspicion of hypophysitis and adrenocorticotrophic insufficiency as a side effect of combined treatment with ipilimumab and nivolumab, which initially presented with the clinical picture of acute stroke. Due to the rapid deterioration of the patient's clinical condition, a side effect of immunotherapy was immediately suspected and intravenous administration of hydrocortisone was prescribed, after which clinical recovery occurred. We would like to emphasize the importance of a specific approach in all patients treated with ICIs, especially those with nonspecific side effects of treatment.

**Key words:** renal cancer, immune related side effects, hypophysitis, hormone replacement therapy

---

Autor za dopisivanje / Author for correspondence: prim. Ivo Dilber, dr.med., Opća bolnica Zadar, Bože Peričića 5, 23 000 Zadar E-mail: [ivodilber81@gmail.com](mailto:ivodilber81@gmail.com)

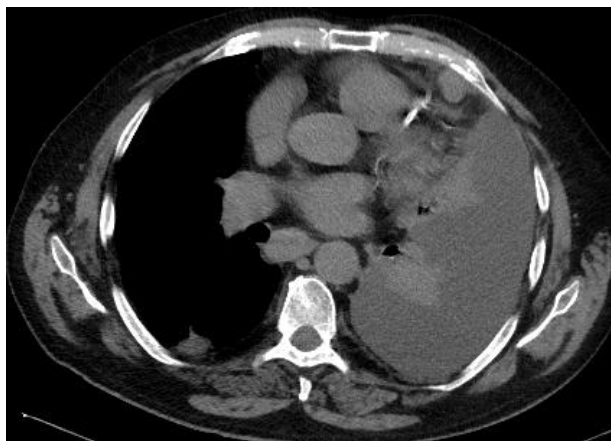
Primljeno/Received 2024-07-12; Ispravljeno/Revised 2024-11-09; Prihvaćeno/Accepted 2024-11-11

## Uvod

Prema smjernicama Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, kombinirana terapija ipilimumabom i nivolumabom odobrena je za liječenje uznapredovalog karcinoma bubrežnih stanica srednjeg ili visokog rizika. Otkrićem monoklonskih protutijela-inhibitora imunoloških kontrolnih točaka (ICI) u liječenju raka produljen je medijan preživljenja kod pojedinih malignih bolesti, ali se istovremeno gotovo svakodnevno susrećemo sa specifičnim nuspojavama ovih lijekova. U našem radu prikazujemo bolesnika sa sumnjom na hipofizitis i posljedičnom adrenokortikalnom insuficijencijom kao nuspojavom kombiniranog liječenja ipilimumabom i nivolumabom, koji se u početku manifestirao kliničkom slikom akutnog moždanog udara.

## Prikaz bolesnika

Muškarac u dobi od 65 godina s anamnezom hipertenzije, dijabetesa i preboljelog infarkta miokarda primljen je na Odjel pulmologije zbog dispneje. Učinjena je višeslojna kompjutorizirana tomografija (MSCT) prsnog koša koja je pokazala opsežan pleuralni izljev lijevo s difuznim subpleuralnim nodulima mekoga tkiva i intratorakalnom limfadenopatijom (Slika 1A).

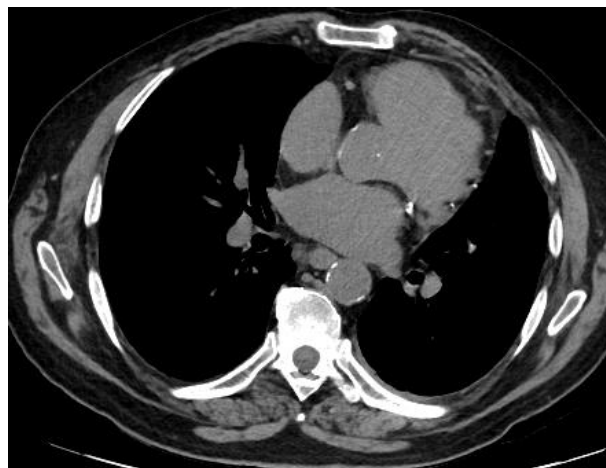


Slika 1A. MSCT toraksa pokazuje opsežni pleuralni izljev lijevo, uz subpleuralne mekotkivne noduse i intratorakalnu limfadenopatiju

*Figure 1A MSCT scan of the chest shows left pleural effusion, subpleural soft tissue nodules and intrathoracic lymphadenopathy*

Učinjena je invazivna pulmološka obrada kojom nije dokazana maligna bolest. Potom je učinjena pozitronska emisijska tomografija (PET) koja pokaže tumorski proces lijevoga bubrega s multiplim

sekundarnim lezijama pluća, hilarnih i medijastinalnih limfnih čvorova, uz obostrani pleuralni izljev. Nakon patohistološke potvrde svjetlostaničnog karcinoma bubrega, bolesnik je prema protokolu primio četiri ciklusa ipilimumaba i nivolumaba, u razdoblju od 28. siječnja do 1. travnja 2022. godine. Klinički je cijelo vrijeme bio dobro, bez nuspojava liječenja, uz uredne laboratorijske nalaze. Dijagnostička obrada (MSCT) nakon četiri ciklusa terapije pokazala je gotovo potpunu regresiju bolesti (Slika 1B).

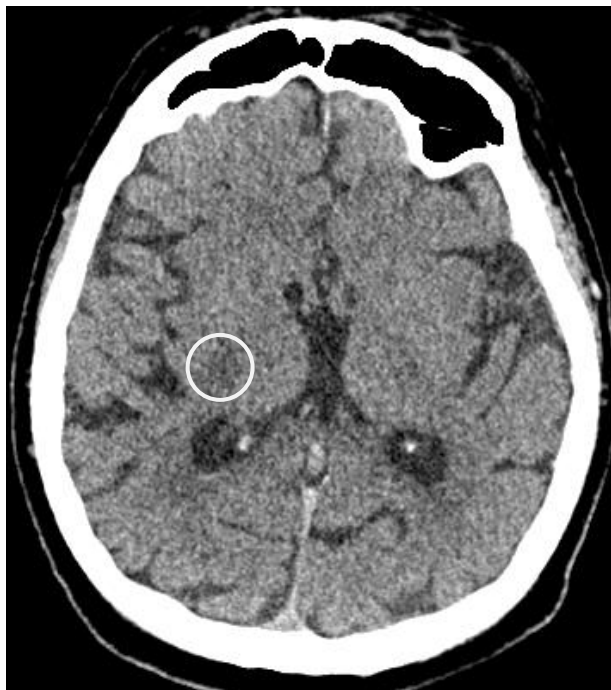


Slika 1B. Tri mjeseca nakon terapije: gotovo kompletan odgovor na terapiju

*Figure 1B Three months after therapy: almost complete regression of the disease*

Tri mjeseca nakon početka liječenja, 24. travnja 2022., bolesnik je primljen na Odjel neurologije zbog sumnje na akutni moždani udar. Bolesnik je razvio smetnje govora s povremenom dezorijentacijom u vremenu i prostoru. Pri prijemu urednih vitalnih parametara (SpO<sub>2</sub> 99%, arterijski krvni tlak 150/80 mmHg). MSCT snimka mozga pokazala je hipodenzitet u području bazalnih ganglija, što bi moglo odgovarati svježoj ishemijskoj leziji (Slika 1C). Drugoga dana hospitalizacije dolazi do naglog pogoršanja kliničkog stanja bolesnika u vidu dezorijentacije, povišene temperature (38,8°C) i pada arterijskog krvnoga tlaka (90/50 mmHg). Laboratorijske vrijednosti pokazale su porast upalnih parametara (C-reaktivni protein 500 mg/L, prokalcitonin 32 ng/mL) i pogoršanje bubrežne funkcije (kreatinin 699 mmol/L), zbog čega je bolesnik premješten u Jedinicu intenzivnog liječenja. Ordinirani su vankomicin i meropenem, te započeto kontinuirano liječenje hemodijalizom. Zbog sumnje na hipofizitis i posljedičnu adrenokortikalnu insuficijenciju kao moguću nuspojavu liječenja ICI-em, *ex juvantibus*, primijenjena je terapija hidrokortizonom. Nakon dva dana terapije kod

bolesnika se prati klinički oporavak, porast arterijskoga krvnog tlaka, smanjenje upalnih parametara i oporavak bubrežne funkcije.



Slika 1C. MSCT mozga ukazuje na hipodenzitet u bazalnim ganglijima desno (zaokruženo)

Figure 1C MSCT scan of the brain showed hypodensity in the right basal ganglia (encircled)

Vrijednosti laboratorijskih nalaza vađenih prije primjene hidrokortizona ukazivali su u prilog kliničke sumnje na hipofizitis (tablica 1).

Tablica 1. Laboratorijski nalazi  
Table 1 Laboratory findings

Parametar <i>Parameter</i>	Vrijednost <i>Finding</i>	Referentni raspon <i>Reference range</i>
Adrenokortikotropni hormon <i>Adrenocorticotrophic hormone (ACTH)</i>	0,7 pmol/L	(1,6-13,9)
Testosteron <i>Testosterone</i>	1,25 nmol/L	(6,68-25,70)
Juratnji kortizol <i>Morning cortisol</i>	68 nmol/L	(171-536)
Tiroid stimulirajući hormon <i>Thyroid stimulating hormone (TSH)</i>	12.600 mIU/L	(0,270-4.200)

Kontrolna dijagnostička obrada (MSCT) nakon tri mjeseca bila je stacionarna, dok je kontrolni MSCT

nakon dodatna tri mjeseca pokazao progresiju osnovne bolesti u kostima. Provedena je stereotaksijska ablativna radioterapija koštanih metastaza. Kontrolna dijagnostička obrada u siječnju 2023. godine ukazala je na daljnju progresiju bolesti na kostima i novonastale sekundarizme u jetri, zbog čega je bolesniku u terapiju uveden aksitinib. Nakon dva ciklusa MSCT je pokazao daljnju progresiju sekundarnih lezija u jetru i kosti. Provedeno je palijativno zračenja sekundarizma u području desnog sakruma. Tri mjeseca nakon provedenog palijativnog zračenja bolesnik je preminuo.

## Rasprava

Izbor prve linije liječenja uznapredovalog karcinoma bubrega ovisi o čimbenicima rizika. Prema smjernicama Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, kombinirana terapija ipilimumabom i nivolumabom odobrena je za liječenje uznapredovalog karcinoma bubrežnih stanica srednjeg ili visokog rizika. Nuspojave liječenja ICI-em su autoimune prirode i mogu zahvatiti bilo koji organski sustav.<sup>1,2,3</sup> Najčešće zahvaćeni organi su koža, štitnjača, debelo crijevo, pluća i jetra.<sup>1,4</sup> Većinom se radi o blagim nuspojava (1. i 2. stupnja), no u rijetkim slučajevima nuspojave mogu biti fatalne.<sup>1</sup> Hipofizitis se rijetko dijagnosticira u općoj populaciji, s godišnjom incidencijom manjom od 1:1.000.000.<sup>5</sup> Značajno se češće javlja tijekom liječenja ICI-em, osobito u bolesnika liječenih ipilimumabom.<sup>1,3,5</sup> Uglavnom se javlja 2-3 mjeseca nakon početka imunoterapije, ali se može pojaviti i u bilo koje drugo vrijeme tijekom liječenja.<sup>6</sup> Prema de Fillete J. i suradnicima najveća incidencija hipofizitisa primijećena je kod kombiniranog liječenja ipilimumabom i nivolumabom (u rasponu od 8,8% do 10,5%).<sup>7</sup> Prema radu Ladenhausera i suradnika, 137 bolesnika liječenih imunoterapijom razvilo je neku od nuspojava liječenja, dok je kod dvoje bolesnika zabilježen hipofizitis gradusa 4.<sup>4</sup> Opisani su slučajevi hipofizitisa kod bolesnika liječenih kombinacijom ipilimumaba i nivolumaba s različitim nespecifičnim simptomima kao prvim znakovima nuspojave, a koji su se razvijali u različitim intervalima od početka liječenja. Neki od do sada opisanih bolesnika liječenih monoimunoterapijom ili dvojnomo imunoterapijom, prezentirali su se progresivnom glavoboljom bez fokalnih neuroloških ispada, mučninom, poremećajima vida, općom slabošću, uz poremećene vrijednosti hormona i elektrolitski disbalans, a navedeni su se simptomi razvijali već nakon jednog ili dva ciklusa imunoterapije, pa i do više mjeseci nakon početka liječenja.<sup>3,8,9,10</sup> Za izdvojiti je prikaz

Doodnauth i suradnika u kojem je bolesnik liječen pembrolizumabom nakon šest mjeseci liječenja razvio hipofizitis kao nuspojavu liječenja<sup>11</sup>. Prezentirao se općom slabošću, te promjenama u ponašanju, uz bolove u trbuhu i povraćanje. Uvidom u kliničku prezentaciju i loše stanje bolesnika, učinjene su laboratorijske pretrage među kojima se izdvajaju snižene vrijednosti serumskog natrija, kortizola, te ACTH. MSCT i MR mozga, kao i MSCT abdomena nisu ukazali na prisutnost patomorfološkog supstrata. Temeljem laboratorijskih pretraga bolesniku je dijagnosticirana sekundarna adrenalna insuficijencija uslijed hipofizitisa uzrokovanog pembrolizumabom. Liječen je hidrokortizonom uz koji dolazi do poboljšanja kliničke slike. Liječenje imunoterapijom je prekinuto, te se bolesnik dalje prati po onkologu i endokrinologu. Izdvajamo za primjer i opis prikaza bolesnika Feng Y. i suradnika koji se u tijeku liječenja kombinacijom ipilimumaba i nivolumaba prezentirao svrbežom kože, oticanjem lica i vrata, te suhoćom sluznice usta<sup>12</sup>. Simptomi su se pojavili mjesec dana nakon početka liječenja, zbog čega je liječenje imunoterapijom prekinuto. U učinjenim nalazima se ističu snižene vrijednosti ACTH, kortizola, te TSH. Bolesniku je dijagnosticiran hipofizitis gradusa 2, te je započeto liječenje peroralnim prednizolonom. MR hipofize nije ukazao na patološki nalaz. Serijskim laboratorijskim pretragama u razdoblju od dva mjeseca od nastanka simptoma prati se postupni porast vrijednosti jetrenih transaminaza, niske vrijednosti kortizola, te ACTH. Zbog visokih vrijednosti jetrenih transaminaza učinjena je biopsija jetre koja je ukazala na hepatitis uzrokovan imunoterapijom. Bolesniku je trajno prekinuto liječenje imunoterapijom. Najčešći znakovi i simptomi hipofizitisa su mučnina, povraćanje, glavobolja, slabost, umor, hipotenzija i vrućica.<sup>1,3,8</sup> Neki od navedenih simptoma povezani su s neurokompresijom, dok su drugi simptomi uzrokovani sekundarnom adrenalnom insuficijencijom.<sup>12</sup> Početni simptomi hipofizitisa su nespecifični, te stoga neprepoznavanje upale hipofize i posljedične pituitarne insuficijencije može dovesti do smrtnog ishoda. Nakon kliničke sumnje dijagnoza bolesti postavlja se na temelju endokrinološke obrade (ACTH, kortizol, TSH, tiroksin, testosteron) i magnetske rezonance (MR) hipofize.<sup>6,8</sup> Kod bolesnika s postavljenom dijagnozom hipofizitisa ili sumnjom na hipofizitis i posljedičnu adrenokortikalnu insuficijenciju, potrebno je prekinuti liječenje ICI-em, te započeti hormonsku nadomjesnu terapiju.<sup>8,13</sup> Zhou i suradnici<sup>14</sup> u svom radu navode da je pojava nuspojava povezanih s imunološkim sustavom značajno povezana s boljim

odgovorom na ICI. Kod prikazanog bolesnika početni simptomi i nalazi dijagnostičke obrade upućivali su na akutni moždani udar. Razvoj kliničke slike potakao je sumnju na hipofizitis i posljedičnu adrenokortikalnu insuficijenciju kao imunološki posredovanu nuspojavu liječenja. Laboratorijski nalazi (ACTH, kortizol, testosteron, TSH) ukazivali su u prilog kliničke sumnje na hipofizitis. MR hipofize nije učinjena zbog lošeg općeg stanja bolesnika. Ovim prikazom želimo naglasiti važnost specifičnog pristupa kod svih bolesnika liječenih ICI-jem, a posebno onih s nespecifičnim nuspojavama liječenja.

### **Zaključak**

Početni simptomi hipofizitisa su nespecifični i često ostaju neprepoznati. Insuficijencija nadbubrežne žlijezde je ozbiljno stanje koje može dovesti do smrtnoga ishoda, te je stoga vrlo važno rano prepoznati akutnu adrenokortikalnu insuficijenciju i započeti odgovarajuće liječenje. Kako se broj indikacija za liječenje ICI-em svakodnevno povećava, možemo očekivati i povećanje imunoloških nuspojava, što može negativno utjecati na kvalitetu i trajanje života bolesnika. Ovim prikazom bolesnika želimo istaknuti važnost kontinuirane edukacije medicinskog osoblja svih struka, a posebice liječnika koji rade u hitnim službama, jer su oni često prvi kontakt s bolesnicima s novonastalim nuspojavama liječenja. Pravovremeno prepoznavanje i početno liječenje imunološki posredovanih nuspojava trebalo bi biti u domeni liječnika različitih specijalnosti. ESMO i NCCN smjernice za liječenje navedenih nuspojava dostupne su na internetskim stranicama. U Općoj bolnici Zadar preporuke su da se kod pojave imunološki posredovane nuspojave ili sumnje na istu, konzultira nadležni onkolog. Zbog same kompleksnosti pojedinih nuspojava liječenja imunoterapijom naši bolesnici sve češće zahtijevaju i multidisciplinarni pristup prilikom rješavanja istih.

### *Literatura*

1. Wright JJ, Powers AC, Johnson DB. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Endocrinol* 2021;17:389-399.
2. Jessel S, Weiss SA, Austin M, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Hypophysitis and Patterns of Loss of Pituitary Function. *Front Oncol* 2022;12:836859.
3. Pachika PS, Khanam R, Faisal S, Ahmad T, Chandrasekhara Pillai A. Immunotherapy-Induced Anterior Hypophysitis. *Cureus* 2021;13:e16538.
4. Ladenhauser T, Golčić M, Urch K, Budisavljević A,

- Simetić L, Kovač Peić A, i sur. Nuspojave imunoterapije – podatci iz kliničke prakse deset onkoloških centara u Hrvatskoj. *Liječ Vjesn* 2022;144;supl 4:S107–S110.
5. Heck A, Winge-Main AK. Silent, isolated ACTH deficiency in malignant melanoma patients treated with immune checkpoint inhibitors. *BMJ Case Rep* 2021;14:e241981.
  6. du Payrat JA, Cugnet-Anceau C, Maillet D, et al. Checkpoint inhibitors-induced hypophysitis. *Bull Cancer* 2020;107:490-498.
  7. de Filette J, Andreescu CE, Cools F, Bravenboer B, Velkeniers B. A Systematic Review and Meta-Analysis of Endocrine-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Horm Metab Res* 2019;51:145-156.
  8. Motonaga A, Nakanishi S, Tanaka K, Nishida S, Izumi K, Saito S. Hypophysitis induced by ipilimumab and nivolumab combination therapy for advanced renal cell carcinoma: A case report. *Urol Case Rep* 2021;38:101661.
  9. Chang, LS, Yialamas, M. Checkpoint inhibitor-Associated Hypophysitis. *J Gen Intern Med* 2018; 33: 125-127.
  10. Marlier, J., Cocquyt, V., Brochez, L, Van Belle S, Kruse V. Ipilimumab, not just another anti-cancer therapy: hypophysitis as side effect illustrated by four case-reports. *Endocrine* 2014;47:878-883.
  11. Doodnauth AV, Klar M, Mulatu YS, Malik ZR, Patel KH, McFarlane SI. Pembrolizumab-Induced Hypophysitis With Isolated Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) Deficiency: A Rare Immune-Mediated Adverse Event. *Cureus* 2021;13:e15465.
  12. Feng Y, Chengyang L, Yuan Ji, et al. Nivolumab Combined With Ipilimumab Treatment Induced Hypophysitis and Immune-Mediated Liver Injury in Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Case Report. *Front Oncol* 2022;12:801924.
  13. Kotwal A, Rouleau SG, Dasari S, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced hypophysitis: lessons learnt from a large cancer cohort. *J Investig Med* 2022;70:939-946.
  14. Zhou X, Yao Z, Yang H, Liang N, Zhang X, Zhang F. Are immune-related adverse events associated with the efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2020;18:87.

