**P 100**

**TIROTOXICOSIS ASOCIADA A FÁRMACOS ANTI PD-1. SERIE CLÍNICA 2017**

Pedro Pineda Bravo1, Rodrigo Vásquez Morales2, Lucía Bronfman Faivovich3

1Sección Endocrinología Hospital Clínico Universidad de Chile y Clínica Santa María, 2Sección Oncología Hospital Clínico Universidad de Chile, 3Sección Oncología Clínica Santa María

Los anticuerpos monoclonales (AM) que modulan la vía de Muerte Programada 1 (PD-1) de los linfocitos T, constituyen una alternativa terapéutica útil en gran variedad de neoplasias malignas avanzadas o refractarias a quimioterapia habitual, activando la respuesta inmune antitumoral. Sin embargo, se han descrito diversos efectos adversos asociados a su acción inmunomoduladora (dermatitis, colitis, hepatitis, hipofisitis). Se describen 3 casos de tirotoxicosis con clara relación temporal con el inicio de la terapia.

**Caso 1:** Hombre 50 años, con adenocarcinoma gástrico avanzado y función tiroidea normal previa, inicia protocolo placebo/pembrolizumab (AM anti receptor PD-1), presentando al mes de tratamiento supresión de TSH y posteriormente ascenso de T4 libre y T3 al doble del valor normal, con escasa sintomatología asociada, sin bocio. TRAb (-) y Anti TPO (-). Recibe terapia sintomática con propranolol con buena respuesta clínica, manteniendo anti PD-1. A los 4 meses evoluciona espontáneamente a hipotiroidismo (TSH hasta 90 mUI/mL, con T4 libre hasta 0,19 ng/mL), iniciando terapia con levotiroxina.

**Caso 2:** Mujer 65 años, con carcinoma pulmonar escamoso avanzado refractario a cisplatino/gemcitabina, con función tiroidea normal previa, inicia nivolumab (AM anti receptor PD-1). Al mes de iniciada la terapia presenta disminución y luego supresión de TSH, asociada a T4 libre y T3 elevadas hasta 0,5 veces el rango normal máximo, sin síntomas asociados, sin bocio, manteniendo anti PD-1. Dos meses después, se observa ascenso progresivo de TSH hasta 56 mUI/mL y caída de T4 libre hasta 0,38 ng/mL, indicándose levotiroxina.

**Caso 3:** Hombre 44 años, con daño hepático crónico y carcinoma urotelialmetastásico refractario a cisplatino/gemcitabina, inicia atezolizumab (AM anti ligando de receptor PD-1), presentando pleuropericarditis y luego una criptococosis cerebral. En ese contexto, a los 3 meses de iniciada la terapia, se detecta supresión de TSH y T4 libre elevada hasta 0,5 veces el rango normal máximo, con T3 normal, asociado a taquicardia y temblor. TRAb (-) Anti TPO (-) y bocio difuso hipercaptante en PET/CT (no presente previo a la terapia). Se suspende anti ligando PD-1, con mejoría sólo parcial de tirotoxicosis, falleciendo 3 semanas después por insuficiencia respiratoria.

El uso de AM contra el receptor PD-1 o su ligando, pueden provocar distintas manifestaciones de disfunción tiroidea. En los casos descritos, destacan la ausencia de relación con la histología del tumor primario o el tipo de AM utilizado, la rápida aparición de tirotoxicosis posterior al inicio del fármaco, la escasa repercusión clínica y la evolución espontánea a hipotiroidismo. Dado el progresivo mayor uso de estos AM, debe alertarse a oncólogos, endocrinólogos y también a no especialistas, de la importancia de estos efectos adversos, lo que puede permitir un diagnóstico precoz y un manejo multidisciplinario adecuado.