

Relato Caso

# Endocrinopatias múltiplas adquiridas pelo uso de um inibidor de checkpoint - Pembrolizumab: Um Relato de Caso

Gustavo César Sola Barreto Marcelino<sup>1</sup>, Eduarda Lavínia Mota de Miranda<sup>1,\*</sup>, Fernando Moreno Sebastianes<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidade Anhembi Morumbi, Piracicaba, SP, Brazil.

\* Correspondência: eduardalavinia99@hotmail.com.

**Resumo:** A imunoterapia com inibidores de checkpoint (ICIs) tem sido cada vez mais empregada no tratamento de muitas neoplasias malignas, e as endocrinopatias são um dos efeitos colaterais mais frequentes. Este relato de caso descreve um homem de 70 anos que enfrentou várias endocrinopatias (hipotireoidismo primário, insuficiência adrenal secundária e diabetes mellitus) após o início da imunoterapia com um ICI (pembrolizumabe) para o tratamento de câncer de bexiga urotelial. Discutimos a prevalência, fisiopatologia, triagem e diagnóstico de cada uma dessas anomalias. Os clínicos precisam estar cientes dessas complicações endócrinas da terapia com ICIs e estar preparados para o diagnóstico precoce e manejo adequado.

**Palavras-chave:** Pembrolizumabe; Relatos de Caso; Doenças Autoimunes; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos; Agentes Antineoplásicos.

**Citação:** Barreto Marcelino GCS, Mota de Miranda EL, Sebastianes F M. Endocrinopatias múltiplas adquiridas pelo uso de um inibidor de checkpoint - Pembrolizumab: Um Relato de Caso. Brazilian Journal of Case Reports. 2025 Jan-Dec;05(1):bjcr15.

<https://doi.org/10.52600/2763-583X.bjcr.2025.5.1.bjcr15>

Recebido: 20 Abril 2024

Aceito: 20 Junho 2024

Publicado: 12 Agosto 2024



**Copyright:** This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0).

## 1. Introdução

A Food and Drug Administration (FDA) aprovou pela primeira vez a imunoterapia para o tratamento do melanoma avançado em 2011, com o ipilimumabe. Nos últimos anos, a imunoterapia com inibidores de checkpoint (ICI) demonstrou ser eficaz no tratamento de várias neoplasias malignas, e a prescrição desses medicamentos aumentou consideravelmente [1,2]. Os ICIs são anticorpos monoclonais contra proteínas conhecidas como reguladores imunológicos, que mantêm a homeostase e a tolerância modulando a duração e a amplitude da função imunológica fisiológica.

Os ICIs aumentam a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global desses pacientes oncológicos. Pembrolizumabe é um ICI que bloqueia o PD-1 (morte celular programada 1), um regulador negativo expresso em células imunológicas e tumorais [2]. Doenças autoimunes induzidas pela imunoterapia com inibidores de checkpoint têm sido descritas, mas a associação de múltiplas doenças autoimunes é menos frequentemente encontrada [1]. As glândulas endócrinas são os tecidos mais frequentemente afetados pela autoimunidade nesses pacientes [3]. Neste relato de caso, descrevemos a condição clínica de um paciente que desenvolveu hipotireoidismo, insuficiência adrenal secundária e diabetes mellitus tipo 1 após o uso de pembrolizumabe.

Neste relato de caso, buscamos expandir o conhecimento médico sobre a associação entre agressões autoimunes e o uso de ICIs como o pembrolizumabe, fornecendo informações clínicas que podem ajudar no diagnóstico e manejo dessas condições em pacientes submetidos à imunoterapia.

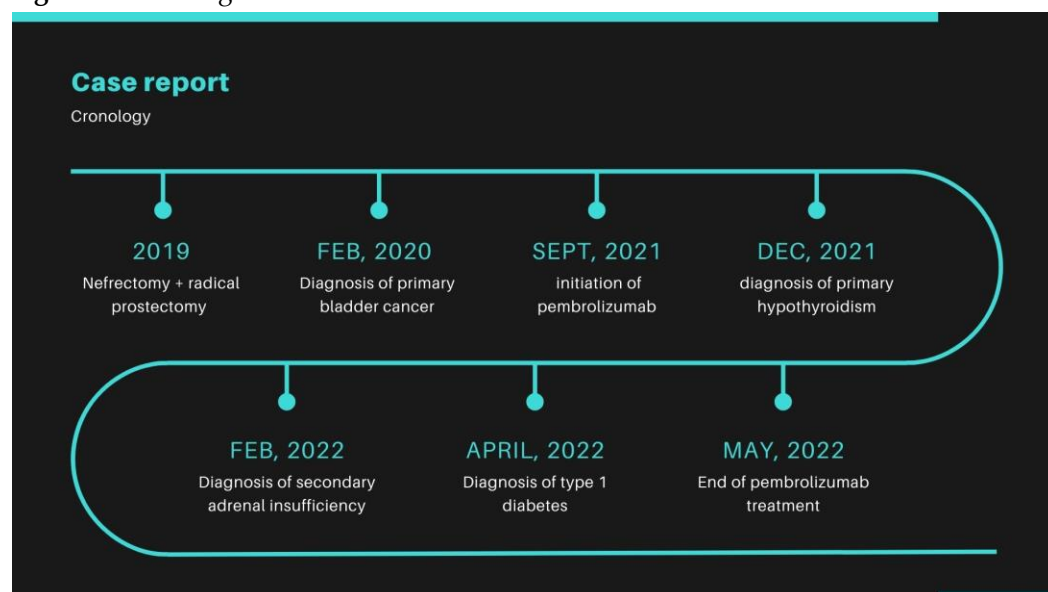
## 2. Relato de Caso

Um homem de 70 anos foi diagnosticado com câncer de bexiga primário (carcinoma urotelial) em fevereiro de 2020 (Figura 1). Ele foi submetido à ressecção endoluminal da neoplasia, seguida de tratamento com BCG. Ele tinha um histórico de síndrome metabólica (obesidade grau 1, hipertensão arterial sistêmica, hipertrigliceridemia e glicemia de jejum inadequada) e câncer de próstata e de rim, tratados com prostatectomia e nefrectomia em janeiro de 2019. O tratamento com pembrolizumabe foi iniciado em setembro de 2021 devido ao carcinoma urotelial avançado da bexiga. Em dezembro de 2021, exames periódicos foram realizados, e um aumento do nível de TSH (29 mU/L - faixa de referência < 5,0) foi detectado. Foi feito o diagnóstico de hipotireoidismo primário, e a reposição de levotiroxina foi iniciada.

Em fevereiro de 2022, ele foi hospitalizado com queixas de inapetência, perda de peso de 7 kg, astenia, tontura e náusea. Os exames laboratoriais revelaram hipopotassemia e baixos níveis de cortisol sérico e ACTH. Foi feito o diagnóstico de insuficiência adrenal secundária, indicando envolvimento hipofisário. Nenhuma anormalidade foi encontrada na ressonância magnética da sela túrcica. Durante a hospitalização, ele recebeu inicialmente hidrocortisona intravenosa. A terapia com glicocorticoides foi progressivamente reduzida, e ele recebeu alta hospitalar com prednisona na dose de 5 mg/dia.

Em abril de 2022, o paciente queixou-se de fadiga, perda de peso, xerostomia, poliúria, polidipsia e noctúria. Seu nível de glicose no sangue estava acima de 600 mg/dL, então a terapia com insulina foi iniciada no esquema "basal-bolus", com insulina glargina e fiasp. Em maio de 2022, oito meses após o início do pembrolizumabe, os riscos superaram os benefícios de continuar a terapia com ICI, e a decisão foi de descontinuar esse tratamento. Em julho de 2023, na última vez que o paciente foi avaliado, ele estava usando insulina glargina (26 unidades/dia), insulina fiasp (cerca de 25 unidades/dia, divididas entre as 3 principais refeições), metformina XR 2 g/dia, prednisona 5 mg/dia, levotiroxina 125 mcg/dia, rosuvastatina 10 mg/dia, esomeprazol 30 mg/dia e paroxetina 40 mg/dia. O paciente, até o momento, encontra-se em boas condições, realizando check-ups médicos regulares com um endocrinologista.

Figura 1. Cronologia de Eventos.



## 3. Discussão

A imunoterapia tornou-se um dos avanços mais importantes no tratamento do câncer, especialmente em casos de malignidade avançada. Os inibidores de checkpoint

imunológico (ICIs) aumentam a resposta imunológica contra células malignas de forma mais eficaz através de um mecanismo único que bloqueia reguladores negativos expressos em células imunes ou tumorais [1, 2]. Esses reguladores incluem CTLA-4 (proteína 4 associada ao linfócito T citotóxico), PD-1 (proteína de morte celular programada 1) e PD-L1 (ligante 1 de morte celular programada) [2]. CTL-4 e PD-1 são expressos por linfócitos, enquanto PD-L1 é expresso por células imunes e epiteliais, e por algumas células neoplásicas.

Os alvos dos ICIs (CTLA-4, PD-1 e PD-L1) são reguladores-chave da tolerância imunológica e previnem a autoimunidade no estado fisiológico. Os checkpoints imunológicos são aproveitados pelas células cancerígenas para evitar a evasão imunológica e evitar a destruição por células T. O bloqueio farmacológico, portanto, pode resultar não apenas em imunidade antitumoral, mas também em autoinflamação em outros locais, que se manifestam clinicamente como eventos adversos relacionados ao sistema imunológico [3].

Os anticorpos monoclonais contra PD-1 e PD-L1 demonstraram ser eficazes contra muitos tumores sólidos, mas podem estar associados a muitos efeitos adversos, como hipotireoidismo, hipofisite, insuficiência adrenal primária e secundária, e alterações gastrointestinais, dermatológicas e hepáticas [4, 5, 6, 7, 8] e outros, como miastenia grave [9, 10]. Efeitos adversos endócrinos da terapia com ICIs ocorrem em cerca de 10% dos pacientes – essas disfunções são geralmente permanentes e não contraindicam a manutenção da terapia com ICIs [5]. As doenças da tireoide e a hipofisite são as mais comuns, mas as glândulas adrenais, o pâncreas e as glândulas paratireoides também podem ser afetados [4, 5, 11]. O diabetes mellitus tipo 1 pode ser mais raro [6, 11]. No presente relato de caso, nosso paciente, após o uso de imunoterapia com pembrolizumabe (anti-PD-1), desenvolveu hipotireoidismo primário, insuficiência adrenal secundária e diabetes mellitus tipo 1.

O estudo que apoiou o uso de pembrolizumabe por nosso paciente foi realizado por Bellmunt et al. [12]. Neste ensaio randomizado, pacientes com carcinoma urotelial avançado da bexiga foram tratados com quimioterapia ou pembrolizumabe. O tratamento com pembrolizumabe por uma média de 3,5 meses levou ao desenvolvimento dessas endocrinopatias: hipotireoidismo (6,4%), hipertireoidismo (3,8%), tireoidite (0,8%) e insuficiência adrenal (0,4%). Não foram relatados novos casos de diabetes mellitus. Portanto, as doenças da tireoide são de longe as endocrinopatias mais comuns desenvolvidas por esses pacientes. Em uma revisão sistemática [12], foi relatado que o diabetes induzido por pembrolizumabe ocorre em 0,4% dos pacientes.

Os mecanismos exatos que desencadeiam esses efeitos adversos são muito complexos e não totalmente compreendidos. Nas doenças da tireoide, foi observado um aumento nos níveis de anticorpos tireoidianos preexistentes [13]. A expressão de alvos terapêuticos (CTLA-4 e PD-1) por células endócrinas hipofisárias pode desempenhar um papel na hipofisite [14, 15], mas a patogênese ainda é incerta [16]. PD-L1 também é expresso em células das ilhotas pancreáticas [5]. A doença tireoidiana primária é o efeito adverso imunológico endócrino mais comum dos ICIs e geralmente ocorre de 4 a 10 semanas após o início do tratamento. O processo da doença geralmente começa com uma tireoidite destrutiva indolor, que inclui uma fase tireotóxica breve e autolimitada, que dura de 3 a 6 semanas, seguida de uma fase prolongada de hipotireoidismo [5]. Mais raramente, pode-se observar hipertireoidismo isolado, como a doença de Graves. A presença de anticorpos antitireoidianos aumenta o risco de doença da tireoide em pacientes que iniciam tratamento com ICIs [5].

A insuficiência adrenal secundária devido à terapia com ICIs manifesta-se principalmente com sintomas de fadiga, anorexia, náuseas, vômitos, diarreia e hiponatremia [17, 18], e a maioria desses sintomas foi encontrada em nosso paciente. A hipofisite se desenvolve em cerca de 3% dos pacientes em tratamento com inibidores de CTLA-4 e em 1% com outras terapias com ICIs [5]. Ela geralmente ocorre de 8 a 10 semanas após o início da terapia. A insuficiência adrenal secundária ocorre em 83% desses pacientes, enquanto o hipotireoidismo secundário e o hipogonadismo ocorrem em 77% e 53% dos pacientes,

respectivamente. A triagem geralmente não é realizada, e a maioria dos pacientes é diagnosticada após o desenvolvimento de sintomas de insuficiência adrenal. Embora nosso paciente tenha desenvolvido apenas deficiência adrenal secundária, múltiplas deficiências hormonais hipofisárias podem ser encontradas em muitos desses pacientes. Recomenda-se a imagem da hipófise para excluir metástase. Um leve a moderado aumento da hipófise e espessamento do pedúnculo podem ser observados na fase aguda, mas a resolução dessas alterações geralmente é observada em imagens repetidas dentro de dias a semanas [5]. A morfologia da hipófise na ressonância magnética do nosso paciente estava normal, e tal padrão foi encontrado após alguns dias e semanas em 90% dos pacientes com hipofisite induzida por ICIs e insuficiência adrenal secundária [19, 20].

Quanto ao desenvolvimento de diabetes mellitus em nosso paciente, ele foi diagnosticado com glicemia de jejum inadequada desde 2016. Portanto, ele estava tomando 1 g de metformina/dia. Em fevereiro de 2022, sua glicemia de jejum era de 101 mg/dL e sua hemoglobina glicada era de 6,2%. Em abril de 2022, sete meses após iniciar o uso de ICIs com pembrolizumabe, ele começou a manifestar os sintomas clássicos de hiperglicemia, confirmados por exames laboratoriais. Além de fatores de risco pré-existentes para diabetes mellitus em nosso paciente (síndrome metabólica e pré-diabetes), nenhum outro fator de risco para uma elevação aguda e intensa da glicemia foi encontrado em nosso paciente. Sua terapia com glicocorticoides estava em uma faixa fisiológica e não havia infecção ou uso de outros medicamentos hiperglicemiantes. O acompanhamento mostrou falta de resposta a outros medicamentos antidiabéticos, exceto insulina, e os níveis de peptídeo C no plasma foram encontrados baixos. Esses achados foram consistentes com um desenvolvimento agudo de uma disfunção grave das células beta, provavelmente induzida por pembrolizumabe. A rápida destruição agressiva das células beta das ilhotas, provavelmente mediada por células T, exigindo substituição rápida de insulina, é característica do diabetes mellitus relacionado a ICIs [5]. Por essa razão, a cetoacidose diabética aguda é uma apresentação inicial em um subconjunto significativo desses pacientes [21].

O tempo desde o início dos ICIs até o desenvolvimento do diabetes varia de apenas 4 semanas a mais de 12 meses. Estudos mostram que o diabetes mellitus é uma manifestação muito rara, encontrada em menos de 1% dos casos acompanhados com imunoterapia com ICIs, mas também é importante notar que essa alteração foi mais frequentemente encontrada em pacientes que foram submetidos à terapia com medicamentos anti-PD1 [11]. O risco é aumentado tanto para o desenvolvimento abrupto do diabetes tipo 1 quanto para a piora insidiosa do diabetes mellitus preexistente. O mecanismo para o desenvolvimento do diabetes em pacientes em tratamento com ICIs é hipotetizado como sendo devido à ativação de células T autorreativas pela inibição do PD-1, levando à destruição das células beta pancreáticas por células T. Estudos em camundongos mostram que camundongos diabéticos não obesos desenvolvem diabetes de início rápido após o bloqueio do PD-1. Fatores predisponentes, como o genótipo HLA DRB1\*03/04, podem explicar por que alguns indivíduos têm maior risco de desenvolver diabetes mellitus induzido por bloqueio de checkpoint imunológico [11]. Curiosamente, autoanticorpos foram encontrados em cerca de metade dos casos documentados de diabetes induzido por ICIs (ICI-DM) [22]. Por outro lado, mais de 90% dos pacientes com diabetes mellitus tipo 1 não relacionado ao uso de inibidores de PD-1 desenvolvem pelo menos um autoanticorpo [21]. O ICI-DM é caracterizado por destruição mais grave e rápida das células beta pancreáticas do que o DM tipo 1. A inflamação exócrina pancreática também pode estar envolvida na patogênese do ICI-DM, uma vez que níveis elevados de amilase e lipase foram encontrados em cerca de um terço desses pacientes [23].

Embora não exista um padrão universalmente aceito para triagem e monitoramento de doenças endócrinas em pacientes tratados com ICIs, a Sociedade Endócrina Francesa [23] sugeriu monitorar a cada curso de tratamento nos primeiros 6 meses: natremia, glicemia de jejum (para terapia anti-PD1/PD-L1) e níveis plasmáticos de TSH, T4L, cortisol às 8h e testosterona (em homens). Além disso, a genotipagem de HLA antes do tratamento

pode ser útil para vigilância em pacientes com os alelos HLA DRB1\*03/04. É importante sensibilizar os profissionais para o risco de descompensação cetoadicótica súbita e grave em pacientes tratados com terapia anti-PD1 [24].

#### 4. Conclusões

No presente relatório, observamos uma associação incomum, mas relevante, entre o uso de pembrolizumabe, um inibidor de checkpoint imunológico (ICI), e o surgimento de múltiplas condições autoimunes endócrinas: hipotireoidismo primário, insuficiência adrenal secundária e diabetes mellitus. As endocrinopatias são efeitos colaterais frequentes dos ICIs, mas a manifestação simultânea de várias condições autoimunes, incluindo diabetes mellitus, é incomum [6, 11].

Sintomas vagos devido à doença maligna e ao tratamento anticâncer são comuns, e isso representa um desafio diagnóstico para a maioria das endocrinopatias, que podem levar a sintomas inespecíficos. Por exemplo, o efeito colateral mais frequente dos ICIs é a fadiga, na maioria das vezes sem causa endócrina. O diagnóstico de distúrbios endócrinos também pode ser complicado pela polifarmácia e por episódios de doença grave secundária à imunossupressão, que podem complicar os testes diagnósticos dos eixos hormonais.

Portanto, os clínicos devem monitorar cuidadosamente os pacientes que estão passando por imunoterapia com ICIs, uma vez que o impacto dos efeitos colaterais crônicos na qualidade de vida das pessoas também não é bem conhecido. Alguns podem ser facilmente gerenciados, enquanto outros podem ter um impacto significativo na vida cotidiana de uma pessoa. Os profissionais de saúde precisam estar cientes da possibilidade dessas complicações endócrinas e estarem preparados para o diagnóstico precoce e o manejo adequado.

**Financiamento:** Nenhum.

**Aprovação em Comitê de Ética em Pesquisa:** Declaramos que o paciente aprovou, assinando um termo de consentimento informado, o uso de suas informações para o presente estudo.

**Agradecimentos:** Nenhum.

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

#### Referência

1. Baxi S, Yang A, Gennarelli RL, Khan N, Wang Z, Boyce L, Korenstein D. Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018;360.
2. Xu C, Chen YP, Du XJ, Liu JQ, Huang CL, Chen L, et al. Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: Systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2018;363.
3. Kwok G, Yau TC, Chiu JW, Tse E, Kwong YL. Pembrolizumab (Keytruda). *Hum Vaccin Immunother*. 2016 Nov;12(11):2777-2789. doi: 10.1080/21645515.2016.1199310. Epub 2016 Jul 11. PMID: 27398650; PMCID: PMC5137544
4. Figueroa-Perez N, Kashyap R, Bal D, et al. (August 06, 2021) Autoimmune Myasthenia, Primary Adrenal Insufficiency, and Progressive Hypothyroidism Due to Pembrolizumab and Axitinib Combination Regimen. *Cureus* 13(8): e16933. doi:10.7759/cureus.16933
5. Hattersley R, Nana M, Lansdown AJ. Endocrine complications of immunotherapies: a review. *Clin Med (Lond)*. 2021 Mar;21(2):e212-e222. doi: 10.7861/clinmed.2020-0827
6. Sankar K, Macfarlane M, Cooper O, et al. Pembrolizumab-induced diabetic ketoacidosis: A review of critical care case. *Cureus*. 2021;13(10).
7. Ayesh H, Burmeister C, Tomcho JC, Fatima R, Hejeebu SK. Pembrolizumab-induced thyroiditis. *Am J Ther*. 2023;30(3). doi: 10.1097/MJT.0000000000001367.
8. Montero Pérez O, Sánchez Escudero L, Guzmán Ramos MI, Aviñó Tarazona V. Hypophysitis secondary to pembrolizumab: a case report and review of the literature. *Anticancer Drugs*. 2022;33(1):94-99. doi:10.1097/CAD.0000000000001129
9. Kichloo A, Albosta MS, McMahon S, Movsesian K, Wani F, Jamal SM, et al. Pembrolizumab-induced diabetes mellitus presenting as diabetic ketoacidosis in a patient with metastatic colonic adenocarcinoma. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2020;8:2324709620951339. doi: 10.1177/2324709620951339.

10. Zhao S, et al. Clinical features, diagnosis, and management of pembrolizumab-induced myasthenia gravis. *Clin Exp Immunol.* 2023;211(2):85-92. doi: 10.1093/cei/uxac108.
11. Jeroen MK de Filette, Joeri J Pen, Lore Decoster, Thomas Vissers, Bert Bravenboer, Bart J Van der Auwera, Frans K Gorus, Bart O Roep, Sandrine Aspeslagh, Bart Neyns, Brigitte Velkeniers, Aan V Kharagjitsingh, Immune checkpoint inhibitors and type 1 diabetes mellitus: A case report and systematic review, *European Journal of Endocrinology*, Volume 181, Issue 3, September 2019, pages 363-374, <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0291>
12. Joaquim Bellmunt, M.D., Ph.D., Ronald de Wit, M.D., Ph.D., David J. Vaughn, M.D., Yves Fradet, M.D., Jae-Lyun Lee, M.D., Ph.D., Lawrence Fong, M.D., Nicholas J. Vogelzang, M.D. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376:1015-1026. DOI: 10.1056/NEJMoa1613683
13. Schubert D, Bode C, Kenefeck R, et al. Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations. *Nat Med.* 2014;20(12):1410-1416. doi:10.1038/nm.3746
14. Paterson AM, Lovitch SB, Sage PT, et al. Deletion of CTLA-4 on regulatory T cells during adulthood leads to resistance to autoimmunity. *J Exp Med.* 2015;212(10):1603-1621. doi:10.1084/JEM.20141030
15. Girotra M, Hansen A, Farooki A, et al. The Current Understanding of the Endocrine Effects From Immune Checkpoint Inhibitors and Recommendations for Management. *JNCI Cancer Spectr.* 2018;2(3):1-9. doi:10.1093/jncics/pky021
16. Iglesias P, Sánchez JC, Díez JJ. Isolated ACTH deficiency induced by cancer immunotherapy: a systematic review. *Pituitary.* 2021 Aug;24(4):630-643. doi: 10.1007/s11102-021-01141-8. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33761049.
17. Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, et al. Ipilimumab-Induced Hypophysitis: A Detailed Longitudinal Analysis in a Large Cohort of Patients With Metastatic Melanoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):4078-4085. doi:10.1210/jc.2014-2306
18. Villa NM, Farahmand A, Du L, et al. Endocrinopathies with use of cancer immunotherapies. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;88(2):327-332. doi:10.1111/cen.13483
19. Morganstein DL, Lai Z, Spain L, Diem S, Levine D, Mace C, Gore M, Larkin J (2017) Thyroid abnormalities following the use of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 and programmed death receptor protein-1 inhibitors in the treatment of melanoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 86:614-620
20. Osorio JC, Ni A, Chaft JE, Pollina R, Kasler MK, Stephens D, Rodriguez C, Cambridge L, Rizvi H, Wolchok JD, Merghoub T, Rudin CM, Fish S, Hellmann MD (2017) Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 28:583-589
21. Kichloo A, Albosta MS, McMahon S, Movsesian K, Wani F, Jamal SM, Aljadah M, Singh J. Pembrolizumab-Induced Diabetes Mellitus Presenting as Diabetic Ketoacidosis in a Patient With Metastatic Colonic Adenocarcinoma. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2020 Jan-Dec;8:2324709620951339. doi: 10.1177/2324709620951339. PMID: 32830561; PMCID: PMC7448133
22. 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. doi: 10.1055/a-0843-3366
23. Castinetti F, Albarel F, Archambeaud F, Bertherat J, Bouillet B, Buffier P, Briet C, Cariou B, Caron P, Chabre O, Chanson P, Cortet C, Do Cao C, Druil D, Haissaguerre M, Hescot S, Illouz F, Kuhn E, Lahlou N, Merlen E, Raverot V, Smati S, Verges B, Borson-Chazot F. French Endocrine Society Guidance on endocrine side effects of immunotherapy. *Endocr Relat Cancer.* 2019 Feb;26(2):G1-G18. doi: 10.1530/ERC-18-0320. PMID: 30400055; PMCID: PMC6347286.
24. Morganstein DL, Lai Z, Spain L, Diem S, Levine D, Mace C, et al. Thyroid abnormalities following the use of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 and programmed death receptor protein-1 inhibitors in the treatment of melanoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;86:614-620.