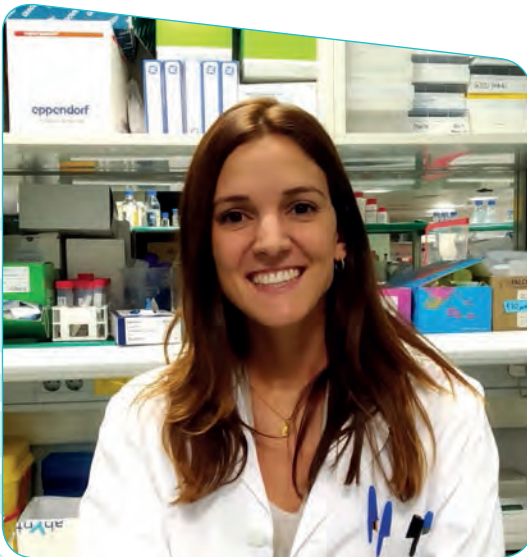


## MENINGOENCEFALITIS POR ATEZOLIZUMAB



**LUCÍA GÓMEZ GONZÁLEZ**

Hospital General Universitario de Elche

Tutor: Teresa Quintanar Verdúñez

### INTRODUCCIÓN

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de la inmunoglobulina G1, que se une al ligando del receptor de muerte programada (PD-L1) y proporciona un bloqueo doble de los receptores PD-1 y B7.1, reactivando la respuesta inmune antitumoral. En el panorama terapéutico actual, es un fármaco aprobado para el tratamiento de varios tipos de tumores. Más específicamente, en 2017 la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobó su uso en pacientes con cáncer urotelial metastásico, tanto en progresión a primera línea de quimioterapia con cisplatino, como en primera línea en pacientes *unfit* para cisplatino.<sup>1</sup> A pesar del beneficio reportado en los distintos ensayos clínicos, presenta un amplio espectro de toxicidad que varía en función del órgano afecto. Entre ellos, se encuentra la afectación neurológica, con una incidencia de en torno al 1-3% en pacientes tratados con fármacos anti-PD1.<sup>2</sup> Los eventos neurológicos descritos incluyen polineuropatías, miastenia gravis, síndrome de Guillain Barré, encefalitis o meningitis, en función de si la afectación tiene lugar a nivel del sistema nervioso central (SNC) o periférico (SNP).

Presentamos el caso de un varón con diagnóstico de carcinoma urotelial metastásico, *unfit* para cisplatino, que tras inicio de tratamiento con atezolizumab desarrolla un cuadro clínico de meningoencefalitis inmunomediada.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

### Antecedentes

Se trata de un paciente, varón de 60 años que consulta en Urgencias por fiebre y mialgias. Como antecedentes presenta hipertensión, diabetes y dislipemia.

### Diagnóstico y tratamiento

**Febrero de 2014, diagnóstico y primera línea de tratamiento:** el paciente es diagnosticado de carcinoma urotelial avanzado e intervenido mediante cistoprostatectomía radical y reconstrucción tipo Bricker (pT4acN0M0, estadio IIIA).

El paciente recibe tratamiento con quimioterapia (cisplatino y gemcitabina) y radioterapia adyuvantes.

**Julio de 2018, progresión y nuevo tratamiento:** ante progresión ganglionar retroperitoneal en paciente *unfit* para cisplatino por insuficiencia renal, se inicia de tratamiento con atezolizumab 1.200 mg cada 3 semanas.

### Seguimiento y evolución

Catorce días tras la administración de la primera dosis, acude al Servicio de Urgencias por fiebre (38,5°C) y mialgias intensas en extremidades inferiores de 5 días de evolución. Se encontraba consciente y orientado, sin déficits neurológicos a la exploración física. Analíticamente, presentaba elevación de proteína C reactiva (PCR) y leucocitos en sangre, así como leucocituria. El resto de parámetros analíticos no mostraron alteraciones. Se inició el tratamiento con meropenem empírico con sospecha de infección del tracto urinario. En las 12 horas subsiguientes, el paciente experimentó un deterioro neurológico progresivo en forma de confusión, dificultad para el lenguaje, alteración de la memoria reciente y, fi-

nalmente, afasia motora. Mantenía fiebre a pesar de antipiréticos y mialgias intensas. A la exploración física, destacaba rigidez nuchal, sudoración profusa, temblor distal y Glasgow de 10 puntos (ocular 4, verbal 1, motor 5).

Se realizó una Resonancia Magnética (RM) cerebral que no evidenció alteraciones y una punción lumbar. El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) mostraba elevación de proteínas (289 mg/dl), leucocitos 73/μL (90% linfocitos), glucosa normal (88 mg/dL) y negatividad para estudios microbiológicos (cultivo bacteriológico y reacción en cadena de polimerasa (PCR) de virus herpes simple Tipo 1 y 2, citomegalovirus, enterovirus, virus herpes humano 6, Parechovirus humano, virus varicella zoster). Los antígenos neuronales en LCR fueron negativos (Anfifisina, CV2, PNMA2, Ri, Yo, Hu), y también los anticuerpos antineuronales en plasma (anti-NMDA, anfifisina, anti-Yo, anti-Hu, anti-Ri, anti-PNMA2). El cultivo bacteriológico de orina y sangre fueron negativos.

Se mantuvo el meropenem, asociando vancomicina y aciclovir. Ante sospecha de efecto adverso inmunomediado, se administraron 16 mg de dexametasona intravenosa y posteriormente dexametasona 4 mg/6 h.

El paciente experimentó una mejoría clínica precoz con una resolución completa de la sintomatología 12 horas después. Se mantuvo el tratamiento con dexametasona en pauta descendente vía oral hasta su suspensión. El tratamiento antibiótico y antiviral se suspendió una vez obtenidos los resultados de los cultivos. Actualmente, tras 8 meses de seguimiento, el paciente no ha presentado síntomas neurológicos, no ha requerido nuevo tratamiento con corticoides y no se ha reiniciado atezolizumab.

## CONCLUSIONES

- El **uso de fármacos inhibidores de checkpoints inmunitarios es cada vez más frecuente** y su eficacia está siendo demostrada en distintos escenarios y tipos de tumores. Paralelamente, los efectos adversos inmunomediados suponen un espectro de toxicidades cada vez más frecuente en la Oncología actual. Sin embargo, su patogenia y manejo son distintos a los de las toxicidades clásicas de las terapias citotóxicas clásicas. Se han descrito distintas entidades en función del órgano afecto, siendo **la toxicidad neurológica**

**de las menos frecuentes** (incidencia en torno al 1-3%),<sup>2</sup> aunque puede llegar a ser letal. La toxicidad severa igual o mayor a grado 3 ocurre en <1% de los pacientes y puede implicar tanto al SNC como SNP.<sup>3,4</sup> Es **importante conocer las distintas causas** (tanto infecciosas como autoinmunes) con las que se debe establecer el diagnóstico diferencial, ya que, aunque no disponemos de un test diagnóstico específico, los **pilares diagnósticos son la exclusión de otras potenciales causas, la relación temporal con la administración del fármaco y la rápida respuesta al tratamiento corticoideo**, como fue el caso de nuestro paciente.

- Es importante la **sospecha diagnóstica** para iniciar el **tratamiento de forma precoz**. La recomendación actual ante un cuadro de meningitis o encefalitis inmunomediada es administrar terapia antibiótica y antiviral empírica y asociar tratamiento corticoideo. En los casos graves refractarios se pueden incrementar las dosis de corticoides y **asociar rituximab o realizar plasmaféresis**.<sup>5,6</sup>

- En el caso de nuestro paciente el tratamiento corticoideo produjo una rápida mejoría de la sintomatología, sin precisar intensificación del tratamiento y sin presentar secuelas neurológicas, probablemente dado el inicio temprano del mismo. Asimismo, actualmente existe consenso en las distintas guías clínicas de no reintroducir el fármaco una vez ha tenido lugar un acontecimiento adverso grave.

## COMENTARIOS DEL TUTOR

La introducción de la **inmunoterapia** al arsenal terapéutico ha supuesto una **mejora en la supervivencia y calidad de vida de los pacientes oncológicos** pero a su vez un reto en el manejo de las toxicidades que puede ocasionar.

El caso presentado es ilustrativo de la neurotoxicidad inmunomediada donde un diagnóstico y tratamiento precoz son imprescindibles para una evolución favorable del paciente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. European Medicine Agency. Atezolizumab. EMA/155242/2018.
2. Kao JC, Liao B, Markovic SN, Klein CJ, Nadda E, et al. Neurological Complications Associated With Anti-Programmed Death 1 (PD-1) Antibodies. *JAMA Neurol.* 2017;74 (10):1216-1222.
3. Schneider S, Potthast S, Komminoth P, Schwegler G, Böhm S. PD-1 checkpoint inhibitor associated autoimmune encephalitis. *Case Rep Oncol* 2017; 10:473-478
4. Wang DY, Salem Je, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4(12):1721-1728.
5. Haanen JB, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2017;28(Supplement 4): iv119-iv142.
6. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, 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* 36:1714-1768.