



NEFRITIS SECUNDARIA A PEMBROLIZUMAB



FRANCISCO JOSÉ PELEGRÍN MATEO

Hospital General Universitario de Elche

Tutor: Teresa Quintanar Verdúñez

INTRODUCCIÓN

Los anticuerpos anti-PD1, como pembrolizumab, han supuesto un cambio radical en el manejo del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico. El presente caso ejemplifica el reto actual que suponen estos fármacos al aportar un nuevo espectro de toxicidades a menudo infrecuentes, pero potencialmente graves.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Antecedentes

Se trata de un paciente varón de 45 años, sin antecedentes de interés y no fumador.

Diagnóstico y tratamiento

Diciembre de 2017, diagnóstico y tratamiento de primera línea: el paciente acude a consulta y es diagnosticado de un adenocarcinoma pulmonar estadio IV con expresión de PDL1 <20%,

y el siguiente perfil mutacional: ALK *wild-type*, ROS1 *wild-type*, EGFR *wild-type* en biopsia líquida. Se inicia estudio a raíz de un taponamiento cardíaco maligno y posteriormente se objetivó enfermedad metastásica ósea, cerebral múltiple y pleural.

Inicialmente, recibe radioterapia holocraneal para luego comenzar su tratamiento de primera línea sistémico para enfermedad metastásica con cisplatino y pemetrexed, junto con terapia antiresortiva (denosumab). Presenta una tolerabilidad aceptable, con mucositis G1 e hipoacusia G1 según la *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE).

Respuesta parcial y terapia de mantenimiento: el paciente alcanza una respuesta parcial pulmonar y ósea tras segundo ciclo, con respuesta también parcial a nivel de sistema nervioso central (SNC) tras quinto. Tras 6 ciclos, inicia pemetrexed de mantenimiento.

Seguimiento y Evolución

Julio de 2018, progresión, tratamiento de segunda línea e ingreso: el paciente presenta progresión ósea pélvica monotópica tras 4 ciclos de la terapia de mantenimiento, que es tratada mediante radioterapia. Igualmente, presentó progresión cerebral múltiple tras 3 ciclos posteriores. Se inicia segunda línea de tratamiento sistémico con pembrolizumab (10 mg/Kg/21 días).

A pesar de una adecuada tolerancia inicial al tratamiento, con anorexia y astenia grado 1; tras 3 ciclos, el paciente acude a consulta con insuficiencia renal aguda requiriendo ingreso.

Exploración y pruebas adicionales

A la exploración destacaba un índice de Karnofsky de 60 justificado por astenia, anorexia y dolor abdominal, sin otros hallazgos de interés.

Como pruebas de laboratorio contábamos con:

- Creatinina de 5,84 mg/dL
- Urea de 133 mg/dL
- Excreción fraccional de sodio superior al 1%
- Acidosis metabólica parcialmente compensada.

Mediante ecografía de abdomen, descartamos la existencia de dilatación de vías urinarias, así como la existencia de obstrucción postrenal.

Tratamiento para nefritis

De forma conjunta con el Servicio de Nefrología, en el contexto de insuficiencia renal aguda, y habiendo descartado la causa prerrenal y postrenal, asumimos la etiología parenquimatosa como primera opción diagnóstica. A favor de ella encontrábamos: la ausencia de comorbilidad previa, el tiempo transcurrido tras el tratamiento con cisplatino, y la no existencia de otros precipitantes para el fracaso renal. Por todo ello, se inició tratamiento de forma empírica para nefritis grado 3 inmunomediada secundaria a pembrolizumab, junto con suspensión inmediata del mismo.

El paciente evolucionó favorablemente tras iniciar corticoterapia a razón de 1,5 mg/Kg de prednisona al día, con descenso progresivo. Permaneció ingresado durante 8 días sin complicaciones y, finalmente, pudo ser dado de alta tras recuperación de función renal hasta creatinina de 2 mg/dL y corrección de acidosis metabólica secundaria.

Continuó seguimiento ambulatorio hasta progresión de enfermedad a nivel pulmonar y peritoneal tres meses después. Actualmente, se encuentra en tratamiento quimioterápico con docetaxel, con respuesta parcial tras segundo ciclo.

CONCLUSIONES

- El receptor de muerte programada 1 (PD-1) y sus ligandos PDL1 y PDL2 regulan el balance entre las señales de estimulación e inhibición necesarias para una respuesta inmune eficaz y la autotolerancia. La expresión tumoral de PD – L1, permite una vía de escape a este mecanismo. A este nivel actúan las terapias anti-PD1/anti-PDL1, bloqueando la inhibición de la respuesta inmune frente a la agresión tumoral.
- Pembrolizumab está indicado en primera línea de tratamiento en pacientes con CPNM

con expresión de PDL1>50% y en segunda línea en caso de expresión $\geq 1\%$, tras haber recibido quimioterapia previa basada en platino.¹ Aporta una tasa de supervivencia global a 12 meses del 52% (HR 0,61, IC 95% 0,49 – 0,75, $p < 0.00001$).

- En el **estudio Keynote – 010**, que aleatorizó a pembrolizumab 2 mg/Kg, pembrolizumab 10 mg/Kg o docetaxol, se apreció una mayor frecuencia de efectos adversos en la rama de tratamiento de mayor dosis de pembrolizumab. En concordancia con los estudios pivotaes de otras terapias dirigidas, la toxicidad digestiva (diarrea, estomatitis, náuseas), junto con la cutánea, la astenia y la anorexia, fue la más representada (<1% de los pacientes tratados con pembrolizumab 10 mg/Kg presentaron dichas toxicidades en grados 3–4). La frecuencia de otras toxicidades (pneumonitis, hipofisitis, hipo/hipertiroidismo o miositis) fue incluso menor. En el caso de pembrolizumab, se han documentado casos de nefritis con una incidencia del 0,4%, incluyendo varios grados de severidad.²
- Resulta evidente que la **irrupción de la inmunoterapia en los últimos años, ha cambiado el perfil de toxicidad habitual de la quimioterapia citotóxica convencional. La toxicidad inmuno - relacionada suele tener un patrón de presentación característico, que varía a lo largo de semanas o meses.** La toxicidad cutánea es la primera en aparecer, entre la segunda y cuarta semanas, seguida de la toxicidad digestiva (5 – 10 semanas), hepática (7 – 14 semanas) y endocrinológica (7ª semana), que habitualmente se prolonga más en el tiempo y frecuentemente se cronifica.³
- La fisiopatología de la nefritis secundaria a inmunoterapia no es totalmente conocida. Se ha propuesto que la terapia anti – PD1 sería capaz de producir la nefritis a través de la pérdida de tolerancia periférica a células T. Esto desembocaría en la migración de dichas células T a tejidos como el riñón donde mediarían la lesión glomerular.

En el caso presentado, el diagnóstico diferencial de un fracaso renal agudo sin historia previa de nefropatía incluía causas prerrenales (hipovolemia, rabdomiólisis), renales (medicación nefrotóxica, enfermedades reumatológicas, glomerulopatías postinfecciosas) o postrenales (obstrucción urinaria). Tras completar el proceso diagnóstico, se asumió el fracaso renal secundario a pembrolizumab. Es evidente, al igual que

aconsejable, la realización de una biopsia renal confirmatoria, previo al inicio de tratamiento. No obstante, y debido al rápido deterioro clínico, se decidió el inicio de corticoterapia, sin demorar el inicio del mismo a una biopsia renal. La pronta recuperación sin la realización de otras medidas terapéuticas confirmó nuestra sospecha diagnóstica inicial.

La literatura publicada al respecto, tiene como común denominador la buena respuesta a tratamiento con corticoides. Habitualmente, el esquema utilizado consiste en Prednisona 1 mg/Kg, con descenso paulatino de dosis durante 1 mes, tras recuperación de la función renal.^{4–6} La forma habitual de presentación, es en grados 1–2, donde el retratamiento con el fármaco tras la completa resolución del cuadro es una opción terapéutica segura en la mayoría de los casos. En cuanto a la toxicidad grado 3, la reintroducción del fármaco ha de ser valorada en profundidad en función del perfil riesgo – beneficio. Parece evidente la contraindicación a retratamiento tras una toxicidad grado 4.

En conclusión, la aparición de nuevas dianas terapéuticas frente al cáncer ha traído consigo una **nueva esperanza en el pronóstico de nuestros pacientes, pero también incertidumbre debida a la escasa experiencia en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de sus toxicidades.** En el caso presentado, si bien la nefritis inmunomediada no es frecuente con el uso de los inhibidores de *checkpoint*, se hace imprescindible un seguimiento estrecho del paciente, así como una alta sospecha diagnóstica para prevenir esta patología en sus formas más severas. En cualquier caso, el conocimiento de la fisiopatología subyacente y de su tratamiento marcará el rendimiento que podamos obtener de estos tratamientos

COMENTARIOS DEL TUTOR

El uso de fármacos inmunoterápicos ha supuesto un reto diagnóstico y terapéutico en el manejo de nuevas toxicidades.

El caso presentado ilustra una de estas toxicidades infrecuentes como es la nefritis inmunomediada donde un diagnóstico y tratamiento precoz son esenciales para una resolución de la misma.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540-1550.
2. EMA. Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto 1. Edurant 25 mg comprimidos. Agencia Eur Medicam. 2011:1-39.
3. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(Supplement 4):iv119-iv142.
4. Escandon J, Peacock S, Trabolsi A, Thomas DB, Layka A, Lutzky J. Interstitial nephritis in melanoma patients secondary to PD-1 checkpoint inhibitor. *J Immunother Cancer*. 2017;5(1):1-5.
5. Shirali AC, Perazella MA, Gettinger S. Association of Acute Interstitial Nephritis With Programmed Cell Death 1 Inhibitor Therapy in Lung Cancer Patients. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(2):287-291.
6. Hahn AW, Gill DM, Agarwal N, Maughan BL. PD-1 checkpoint inhibition: Toxicities and management. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2017;35(12):701-707.