



Eventos adversos osteoarticulares inmunomediados, dificultad diagnóstica de una complicación potencialmente grave

GUILLERMO VISEDO CEBALLOS
Hospital Universitario Puerta de Hierro

TUTOR:
Dr. Juan Cristóbal Sánchez González

INTRODUCCIÓN

Los inhibidores del *checkpoint* anti-CTLA4 y anti-PD1/PD-L1, han supuesto una revolución en el tratamiento y la historia natural de diferentes de neoplasias en los últimos años, entre las que se incluye el carcinoma renal de células claras.¹ No obstante a lo largo de los últimos años, se han descrito varios eventos adversos inmunomediados de distinta naturaleza y gravedad, siendo algunos de estos de frecuencia relativamente baja y de identificación difícil al tratarse en muchos casos de diagnósticos de exclusión.

Los inhibidores del *checkpoint* anti-CTLA4 y anti-PD1/PD-L1, han supuesto una revolución en el tratamiento y la historia natural de diferentes de neoplasias en los últimos años

DESCRIPCIÓN DEL CASO

ANTECEDENTES

Varón de 57 años, con antecedentes relevantes de isquemia aguda en miembro inferior derecho (MID) por embolia arterial en **2019**, tratada con trombectomía transfemorales derecha y anticoagulación. Neumotórax de repetición, realizándose pliquetura pleural.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Inició estudio en **mayo de 2013** ante hallazgos radiológicos incidentales cuando se encontraba en seguimiento por una orquitis. Fue diagnosticado e intervenido en centro de cuadro privado de carcinoma papilar renal tipo I, realizándose nefrectomía izquierda en **junio de 2013** (estadio patológico pT1b).

Durante el seguimiento, fue evidenciada una progresión ganglionar retrocrual y retrocava con confirmación histológica de metástasis de carcinoma renal de células claras, en **marzo de 2014**. Inició entonces tratamiento de primera línea con pazopanib en **abril de 2014**, administrándose un total de 7 ciclos con estabilización de la enfermedad y sin incidencias hasta **septiembre de 2017**, cuando se evidenció progresión ganglionar franca infradiafragmática.

Ante progresión se inició segunda línea con nivolumab 3 mg/kg cada 14 días, tratamiento del que ha recibido 64 ciclos con enfermedad estable hasta la actualidad.

SEGUIMIENTO Y EVOLUCIÓN

En **noviembre de 2020**, consulta por fiebre en el servicio de Urgencias, con cuadro clínico compatible con síndrome miccional, fiebre de hasta 38 °C, sensación distérmica asociada y diaforesis, así como mialgias e intensa sensación de malestar general. Se consideró como diagnóstico de sospecha una infección urinaria e inició tratamiento con empírico con cefixima, y, tras 24 horas de observación, fue dado de alta.

Posteriormente, consultó en múltiples ocasiones adicionales por clínica de fiebre con malestar general, con ausencia de clínica miccional, decidiéndose finalmente ingreso en Oncología Médica en **enero de 2021** para estudio. Además de fiebre persistente presentaba leucocitosis, neutrofilia y elevación persistente de la proteína C reactiva, se inició tratamiento con ceftriaxona y doxiciclina, cambiando a meropenem ante persistencia de la clínica. Se revisaron todas las

muestras microbiológicas de hemocultivos y urocultivos, sin evidenciar ningún aislamiento.

Ante evolución tórpida, ausencia de aislamientos microbiológicos y tras no objetivar cambios clínicos con diferentes antibióticos, se revisó la historia de los meses previos y se realizó anamnesis dirigida con el paciente refiriendo, además de la fiebre vespertina persistente, artralgias con rigidez matutina y xeroftalmia, con visión borrosa de dos meses de evolución. Se planteó en ese momento diagnóstico diferencial de posible artritis inmunomediada. Analíticamente se evidenció elevación de la VSG (101 mm). Se realizaron determinaciones de ANA ds, anti CCP y factor reumatoide, que fueron negativas, en el proteinograma específico se evidenció únicamente discreta elevación de IgA 458 mg/dl y beta 2 globulina 2,8 mg/L. Siendo el HLA B27, p ANCA, cANCA negativos, anticuerpos anticardiolipina negativos, anticuerpos antbeta 2 glicoproteína negativos y anticoagulante lúpico positivo en una primera determinación.

Se inició tratamiento con prednisona en dosis de 20 mg cada 24 horas, con evidente mejoría clínica y analítica y normalización de los reactantes de fase aguda.

Ante estabilización prolongada de la enfermedad que se mantiene en la actualidad, se decidió suspender el tratamiento con nivolumab y mantener controles clínicos y radiológicos.

CONCLUSIONES

- El diagnóstico de una artropatía reactiva es clínico, asociado en multitud de ocasiones a un cuadro infeccioso previo como uretritis, gastroenteritis o prostatitis. Se ha relacionado con múltiples microorganismos, si bien nuestro caso es muy difícil interpretarlo sin tener en consideración el tratamiento con inhibidor de *checkpoint*. Se deberá hacer estudio serológico y despistaje microbiológico en busca del agente etiológico inicial, no obstante éste con frecuencia no es encontrado y no está claro el papel de la antibioterapia precoz como factor protector para la presentación de este síndrome. **Se asocia a una artritis de predominio en miembros inferiores en articulaciones pequeñas inicialmente, progresiva, que no suele implicar derrame articular cuantioso y no suele ser erosiva.** Puede asociar afectación ocular así como afectación cutánea, en mucosas y valanoprepucial. Aunque el HLA B27 ha sido

relacionado en el pasado con este síndrome, actualmente se ha refutado que sea un agente necesario siendo negativo hasta el un 50% de los pacientes que presentan artritis reactiva, no obstante si se relación con una evolución mas tórpida.²

- Las primeras series de casos de eventos osteoarticulares relacionados con inhibidores de *checkpoint* no fueron publicadas hasta el año 2017 y las **prevalencias descritas en las diferentes series conforman un amplio rango entre 2 y el 45%,^{3,4}** sugiriendo el probable infradiagnóstico y un posible curso leve en muchas ocasiones. Es importante tener en cuenta la posibilidad de dichos trastornos, ya que a diferencia de sus formas puras, no presentan diferencias por sexo o edad, y tienden a ser infragnosticados y no ser reconocidos hasta una fase avanzada cuando el ECOG/PS se ve comprometido⁵ y confunde la evaluación o se realiza limitación diagnóstica-terapéutica. Los eventos adversos osteoarticulares son más prevalentes en pacientes con inhibidores de PD1, muchas presentan seronegatividad para los marcadores autoinmunes típicos. Se deberá hacer un **estudio serológico y microbiológico para realizar el diagnóstico diferencial y realizar la correcta filiación de la espondiloartritis reactiva o artritis reumatoide inmunomediada.**
- Nuestro caso es **compatible con una artritis reactiva**, una forma de espondiloartropatía, que se suele relacionar con un curso evolutivo autolimitado y presentar buena respuesta a tratamiento inmunomodulador con corticoides a dosis bajas.^{4,6} El antecedente del tratamiento con inhibidor de *checkpoint*, la ausencia de aislamientos microbiológicos y la posibilidad de asociar cuadros de uretritis estéril con parte del síndrome, nos llevó a la conclusión diagnóstica de artritis inmunomediada.
- La **conclusión diagnóstica es fundamental para el inicio de tratamiento precoz** porque aunque en muchas ocasiones estos síndromes responden a tratamiento con esteroides a dosis bajas, las formas espondilíticas o artritis reumatoide-like pueden presentar un curso agresivo, son erosivas y cursar con daños articulares similares a los asociados a una artritis reumatoide o espondilitis anquilosante en meses desde e inicio de la clínica. La inflamación y destrucción osteoarticular puede persistir hasta en un 49% de los pacientes a pesar de la suspensión de inhibidores de *checkpoint* y requiriendo fármacos inmunomoduladores como

inhibidores de TNF-alfa o IL-6, no estando recomendados los fármacos que interactúan con la vía JAK, al estar relacionado con mecanismos de resistencia a inhibidores de *checkpoint*.

- El **tiempo de instauración es amplio como en otras toxicidades inmunomediadas**, habiéndose descrito inicio de la clínica desde las primeras semanas tras el inicio del tratamiento hasta meses después de finalizarlo, y mantener un alto nivel de sospecha ante eventos clínicos con curso clínico anormal nos debe guiar a la identificación de toxicidades infrecuentes. En nuestro caso partimos de una sospecha de infección urinaria y finalizamos en artritis reactiva.

La relevancia de este caso radica en la **aparición de una complicación de difícil diagnóstico por su presentación atípica**, con una anamnesis inicial insuficiente que condiciona un diagnóstico tardío del evento, que puede implicar una gran morbilidad y deterioro de la calidad de vida en nuestro pacientes.

COMENTARIOS DEL TUTOR

Los eventos adversos raros o poco frecuentes pueden pasar desapercibidos en los ensayos clínicos de desarrollo de fármacos. Es su aprobación y uso en práctica clínica cuando se observan al ampliar la población tratada. El caso presentado ilustra esta situación, donde la experiencia compartida es fundamental para mantener un alto nivel de alerta que lleve al diagnóstico de las complicaciones. El conocimiento de la fisiopatología en inmunoterapia del cáncer debe ayudar a entender e identificar toxicidades poco frecuentes o de nueva aparición. Comunicamos el presente caso para contribuir con nuestra experiencia a la identificación y por lo tanto a ayudar a pacientes futuros en otros centros.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Choueiri TK, et al. Nivolumab + cabozantinib vs sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: First results from the randomized phase III CheckMate 9ER trial. *Ann Oncol.* 2020; 31S4 S1142-S1215.
2. Taurog JD, et Al. *Harrison principios de medicina interna*, 20ª edición;2018, Mexico DF, Mc Graw Hill, 2563-2574.
3. Ladak K, Bass AR. Checkpoint inhibitor-associated autoimmunity, best in practice and *Clinical Research Rheumatol.*
4. Cappelli LC, et al. Immune checkpoint inhibitor–induced inflammatory arthritis as a model of autoimmune arthritis. *Immunol Rev.* 2020;294(1):106–23.
5. Canavan M, Floudas A, Veale DJ, Fearon U. The PD-1:PD-L1 axis in Inflammatory Arthritis. *BMC Rheumatol.* 2021;5(1):1–10.
6. Murray-Brown W, et al. Nivolumab-induced synovitis is characterized by florid T cell infiltration and rapid resolution with synovial biopsy-guided therapy. *J Immunother Cancer.* 2020;8(1):1–6.

