

¿EL DOCTOR JEKYLL O MÍSTER HYDE? LUCES Y SOMBRAS DEL TRATAMIENTO INMUNOTERAPÉUTICO. A PROPÓSITO DE UN CASO

DR. PABLO ÁLVAREZ BALLESTEROS
Hospital Universitario Ramón y Cajal

Tutora: Dra. Ainara Soría Rivas

INTRODUCCIÓN

Los **inhibidores del checkpoint inmune** han supuesto una revolución en el tratamiento de diferentes tumores, impactando de manera global en su supervivencia y observándose respuestas a largo plazo en un subgrupo de aproximadamente un quinto de los pacientes metastásicos. No obstante, también se ha observado un nuevo espectro de efectos adversos inmunomediados que supone uno de los mayores retos en la práctica asistencial actual.¹

La combinación de nivolumab e ipilimumab se ha posicionado como un tratamiento de elección en pacientes con melanoma metastásico con afectación cerebral, observándose una tasa de respuesta intracraneal de hasta el 56%. Sin embargo, esta combinación también registra importantes datos de **toxicidad mayor** en más de la mitad de los pacientes tratados.^{2,3}

La **diabetes tipo I inmunomediada** es una entidad muy rara que afecta a menos del 1% de los pacientes tratados con inhibidores del checkpoint. Se ha visto asociada a **fármacos anti-PD1**, principalmente pembrolizumab, no asociándose al uso de anti-CTLA4 en monoterapia y muy esporádicamente en combinación. **En más del 50% de los pacientes debuta en forma de cetoacidosis diabética**, tras una media de 4 ciclos de tratamiento, lo cual orienta a un fracaso de las células β pancreáticas más rápido que en la diabetes tipo I autoinmune. Los pacientes

presentan buena respuesta a insulinoterapia, no objetivándose remisiones con el uso de corticoterapia.⁴ Así mismo, se ha objetivado elevación de enzimas pancreáticas en más del 50% de los casos y captación difusa pancreática en tomografía de emisión de positrones-tomografía axial computarizada (PET-TAC) realizados para estudio, si bien la relación con pancreatitis inmunomediada permanece incierta en la actualidad.^{5,6}

La **neurotoxicidad inmunomediada** destaca como una **complicación poco habitual**, pero cuyas consecuencias pueden ser fatales, siendo su caracterización y manejo adecuados un desafío en estos pacientes. En las series publicadas, aproximadamente un **2% de los pacientes presentarán eventos graves neurotóxicos**, siendo más frecuente en paciente tratados con anti-CTLA4 o con combinación. Las miositis y neuropatías periféricas constituyen la mayor parte de los casos, siendo la afectación del sistema nervioso central muy infrecuente.^{7,8}

La encefalitis inmunomediada se presenta como una entidad muy rara, pero cuyo número de casos descritos ha aumentado exponencialmente en los últimos años. Generalmente aparece en los dos meses tras inicio de tratamiento, si bien se han descrito casos hasta 18-24 meses posterior a su suspensión. La fiebre elevada, confusión y ataxia destacan como los principales síntomas observados, siendo frecuente el ingreso de los pacientes en unidades de cuidados intensivos. La resonancia magnéti-

La encefalitis inmunomediada se presenta como una entidad muy rara, pero cuyo número de casos descritos ha aumentado exponencialmente en los últimos años.

ca (RM) cerebral suele presentar hipercaptación en T2 FLAIR, pero hallazgos radiológicos normales no descartan el diagnóstico, que se basa en la exclusión de otras causas y en el hallazgo de líquido cefalorraquídeo (LCR) inflamatorio. Además, se han descrito aumento de **anticuerpos paraneoplásicos** como anti-Ma2, anti-Hu y anti-NMDA. El tratamiento de esta entidad permanece incierto, pero dada su gravedad, una **estrategia terapéutica agresiva con pulsos de corticoterapia e inmunoglobulinas ha presentado excelentes resultados** en varios pacientes en nuestro centro y se abre como una vía a explorar.⁹ Estrategias incluyendo inmunosupresores como **natalizumab** o **rituximab** se hallan en **vías de investigación**.¹⁰

Presentamos el caso de una mujer con melanoma metastásico que presenta dos complicaciones graves aparentemente inmunomediadas separadas más de dos años en el tiempo.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

ANTECEDENTES

Mujer de 50 años con antecedente de melanoma spitzoide T3b en **2012** tratado con nivolumab e ipilimumab, en respuesta completa de la enfermedad. Fue intervenido con ampliación de márgenes y ganglio centinela negativo, pasando a seguimiento.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

En **mayo de 2017** presenta una recaída axilar derecha confirmada con biopsia, describiéndose en PET-TAC (**Figura 1**) de extensión dos lesiones pulmonares a nivel de lóbulo superior derecho y paracardiaco izquierdo (de 3 y 2 cm, respectivamente), un implante peritoneal de 2,5 cm y una lesión parietooccipital derecha de 4,5 cm, con edema vasogénico asociado, confirmando en RM cerebral (**Figura 2**).

Con el diagnóstico de **melanoma estadio IV**, estudio molecular con BRAF nativo y NRAS mutado, LDH sérico normal, se decide en Comité de Tumores la exéresis de la lesión cerebral ante riesgo de complicaciones por gran tamaño, así como consolidación con radioterapia. Posteriormente, se inicia tratamiento sistémico con **nivolumab** a dosis de 1 mg/kg e **ipilimumab** a 3 mg/kg cada 2 semanas. Recibe un total de cuatro ciclos, con respuesta parcial a nivel pulmonar.

SEGUIMIENTO Y EVOLUCIÓN

Acude al servicio de Urgencias con un cuadro de deterioro del estado general, desorientación e hipotensión grave. Se objetiva una hiperglucemia mayor de 800 mg/dL, asociada a **acidosis metabólica** grave con bicarbonato indetectable y fracaso renal. Con el diagnóstico de cetoacidosis diabética ingresa en UVI médica, presentando buena respuesta a sueroterapia e insulina.

Además, se objetiva elevación de enzimas pancreáticas, en posible contexto de **pancreatitis inmunomediada**, por lo que se inicia tratamiento con **metilprednisolona** a dosis de 1 mg/kg/día, con buena respuesta clínica y analítica. No se confirmó inflamación pancreática en TAC abdominal, pero sí se objetivaron cambios inflamatorios en peritoneo circundante y líquido libre (**Figura 3**). La paciente fue alta domiciliaria con **insulinoterapia** crónica y seguimiento en consultas.

En reevaluaciones sucesivas por TAC se observa respuesta completa, suspendiéndose el tratamiento por aparición de toxicidad grave e iniciando seguimiento.

Figura 1. Comparativa de TAC pulmonar previo a tratamiento donde se objetiva lesión en lóbulo superior derecho con TAC pulmonar tras 5 años de seguimiento donde se objetiva respuesta completa tumoral con cambios residuales en la zona.

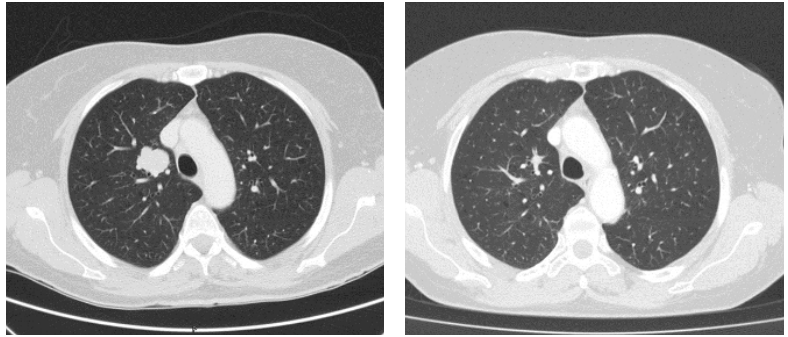
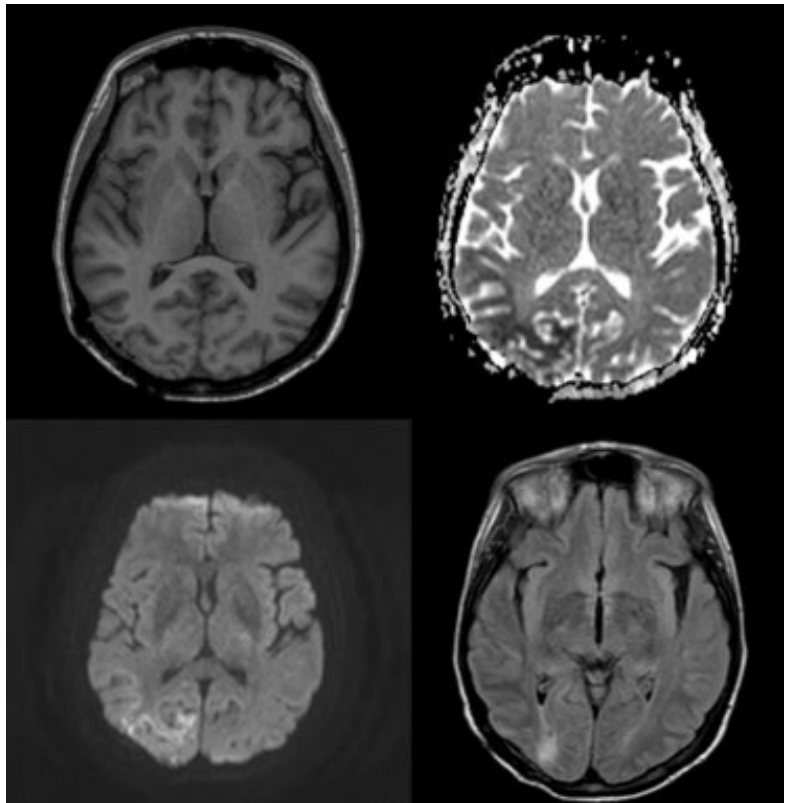


Figura 2. Diferentes secuencias de resonancia magnética (RM) cerebral donde no se objetivan alteraciones agudas concordantes con encefalitis. Estigmas de cirugía a nivel parieto-occipital derecho.



Dos años después, en **diciembre de 2019**, la paciente comienza con un cuadro insidioso de cefalea, náuseas y vómitos, con empeoramiento a las 72 horas apareciendo fiebre elevada, confusión y desorientación. Se realizó TAC craneal, sin hallazgos y a la exploración se objetivaba rigidez nuchal por lo que se realizó punción lumbar hemática y poco valorable. Se inició antibiotera-

pia empírica con **ceftriaxona** y **levofloxacino** y se administró **tiamina**. Además, se observaron niveles bajos de cortisol en sangre con perfil tiroideo normal, iniciándose hidrocortisona a dosis de 100 mg/8 horas.

Ante persistencia de empeoramiento neurológico, con deterioro de nivel de conciencia y necesidad de intubación, la paciente ingresa en

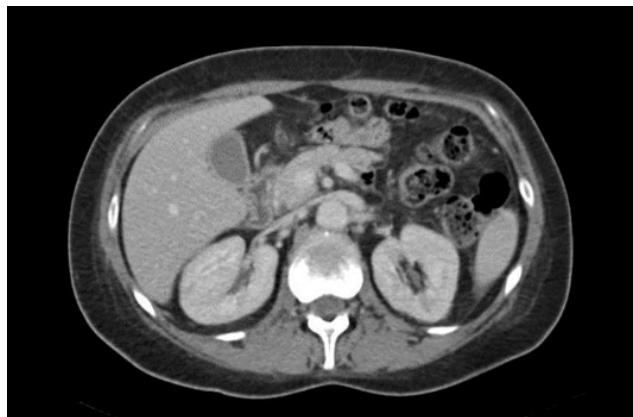


Figura 3. TAC abdominal sin hallazgos de pancreatitis aguda con líquido libre intraabdominal inespecífico.

UVI médica. Se realiza nueva punción lumbar, destacando aparición significativa de hematíes, hiperglucorraquia, hiperproteinorraquia y aumento de lactato, líquido compatible con **meningoencefalitis vírica**. Se aumentó cobertura antimicrobiana con meropenem, vancomicina, ampicilina y aciclovir. Se completa estudio con cultivos bacterianos y PCR de virus encefalotropos, así como anticuerpos onconeuronales y RM craneal, todos sin hallazgos destacables.

Tras 24 horas en UVI médica con evolución tórpida y sopesando sus antecedentes oncológicos,

no pudiendo descartarse una encefalitis inmunomediada, se decide iniciar tratamiento con bolos de 250 mg de **metilprednisolona** e **inmunoglobulinas intravenosas**. La paciente presenta una importante mejoría neurológica en las siguientes 48 horas, pudiendo retirarse la ventilación mecánica. Posteriormente presentó una recuperación funcional completa siendo alta domiciliaria tras dos semanas de ingreso.

Finalmente, la paciente ha continuado revisiones hasta la fecha actual sin evidencia de recaída (**Figura 1**).

CONCLUSIONES

- ▶ Este caso resume el cambio en la práctica asistencial que ha supuesto la inclusión de la **inmunoterapia en oncología**, resaltando la importancia de la **detección y manejo precoz de las toxicidades inmunomediadas**, que pueden comprometer la vida del paciente a pesar de los excelentes resultados obtenidos en el control de la enfermedad.
- ▶ En este caso, la paciente con **melanoma metastásico** presenta dos complicaciones graves aparentemente inmunomediadas.
- ▶ Por un lado, una **cetoacidosis diabética secundaria** a una pancreatitis autoinmune y en segundo lugar una **encefalitis autoinmune** con buena respuesta a tratamiento intensivo con corticoterapia e inmunoglobulinas.

COMENTARIOS DEL TUTOR

En este caso se unen las virtudes del tratamiento inmunoterápico, observándose un excelente control de la enfermedad a largo plazo, con el peligro que supone la aparición de complicaciones potencialmente letales incluso años después de suspenderse el tratamiento.

La vigilancia estrecha, el diagnóstico diferencial exhaustivo, el apoyo multidisciplinar, la detección e inicio de tratamiento precoces suponen una estrategia fundamental para permitir que pacientes como la que presentamos puedan mantener el impacto en su supervivencia sin perder calidad de vida a largo plazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, Brufsky J, Cappelli LC, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer*. 2021; 9(6):e002435.
2. Larkin J, Chiarion-Sileni V, González R, Grob JJ, Cowey L, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015; 373(1):23-34.
3. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, Hamid O, Hodi FS, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med*. 2018; 379(8):722-730.
4. Kotwal A, Haddox C, Block M, Kudva YC. Immune checkpoint inhibitors: an emerging cause of insulin-dependent diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019; 7(1):e000591.
5. George J, Bajaj D, Sankaramangalam K, Woo Yoo J, Joshi NS, Gettinger S, et al. Incidence of pancreatitis with the use of immune checkpoint inhibitors (ICI) in advanced cancers: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatol*. 2019; 19(4):587-594.
6. Zhang AL, Wang F, Chang LS, McDonnell ME, Min L. Coexistence of Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Autoimmune Diabetes and Pancreatitis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12:620522.
7. Roth P, Winkhofer S, Müller AMS, Dummer R, Mair MJ, et al. Neurological complications of cancer immunotherapy. *Cancer Treat Rev*. 2021; 97:102189.
8. Marini A, Bernardini A, Gigli GL, Valente M, Muñoz-Castrillo S, et al. Neurologic Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. *Neurology*. 2021; 96(16):754-766.
9. Álvarez-Ballesteros P, Buisan-Catevilla J, Beltrán-Corbellini A, Corral-Corral I, Pozas-Pérez J, et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: Our experience in a tertiary care center. *J Immunother Cancer*. 2020; 8(Suppl 3):A1-A559.
10. Velasco R, Villagrán M, Jové M, Simó M, Vilariño N, et al. Encephalitis Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. *JAMA Neurol*. 2021; 78(7):864-873.