

MÁS ALLÁ DE LA TOXICIDAD INMUNOMEDIADA: UN CASO DE HEPATITIS Y GUILLAIN-BARRÉ

DRA. ALICIA CASTELO LOUREIRO

Hospital Universitario 12 de Octubre

Tutora: Dra. Lara Iglesias Docampo

INTRODUCCIÓN

Los fármacos **inhibidores del checkpoint (ICIs)** han revolucionado el tratamiento de los **tumores sólidos** en la última década.^{1,2} La **modulación al alza de la respuesta inmunológica endógena** con estos fármacos permite su acción antitumoral, pero al mismo tiempo puede desencadenar la aparición de complicaciones inmunomediadas, especialmente en tratamientos de combinación. Aunque se debe sospechar de **inmunotoxicidad**² ante cualquier cuadro nuevo al instaurar un tratamiento de forma precoz, es igualmente imprescindible la realización de un correcto diagnóstico diferencial que permita la exclusión de etiologías alternativas, con el fin de evitar nuevas complicaciones por inmunosupresores y desestimar injustificadamente la inmunoterapia como tratamiento.

Las **hepatitis agudas** son cuadros de inflamación con necrosis del parénquima hepático de origen diverso. Constituye el **efecto secundario inmunomediado más frecuente** (del 2 al 30% de los pacientes), llegando al desarrollo de **insuficiencia hepática en <1% de los casos**.³ El **diagnóstico diferencial** debe al menos incluir un interrogatorio para detectar posibles **antecedentes epidemiológicos** reseñables, una **prueba de imagen** (ecografía o tomografía computarizada) que descarte la progresión de la enfermedad

El síndrome de Guillain Barré⁶ o polineuropatía desmielinizante inflamatoria subaguda se caracteriza por un cuadro clínico rápidamente progresivo de debilidad simétrica ascendente y arreflexia.

oncológica subyacente, otras lesiones ocupantes de espacio, alteraciones vasculares u obstrucción de la vía biliar, **serologías de VIH y virus hepatotropos** (CMV, VEB, VHA, VHB, VHC, VHE) y un **panel de autoinmunidad general y hepática** incluyendo ANA, ANCA, complemento, inmunoglobulinas, antiLKM, antiSM y antiSLA/LP.³

La infección por el VHE es una de las posibles causas de hepatopatía. El **diagnóstico de la hepatitis E** se basa en la detección en suero de **anticuerpos IgM específicos** contra este virus o del propio ARN del virus en la sangre o las heces.⁴ La detección de viremia permite diagnosticar la infección durante el período de ventana serológica, no obstante, su nega-

tividad no excluye el diagnóstico. El periodo de latencia suele ser de 2 a 6 semanas y la infección suele ser asintomática o cursar con un cuadro pseudogripal con ictericia que remite espontáneamente.⁴ Las **complicaciones neurológicas** son las más frecuentes destacando el **síndrome de Guillain-Barré⁵, neuralgia amiotrófica y la meningoencefalitis aguda** como formas de presentación, en los cuales se recomienda el despistaje de infección por VHE aún en ausencia de alteración de los test de función hepática.

El síndrome de Guillain-Barré⁶ o polineuropatía desmielizante inflamatoria subaguda se caracteriza por un cuadro clínico rápidamente progresivo de debilidad simétrica ascendente y arreflexia. Su diagnóstico es clínico y requiere de la exclusión de otras causas. El tratamiento se basa en las **inmunoglobulinas** y, la buena respuesta a las mismas, avala la sospecha diagnóstica de este caso (**Tabla 1**). También se han descrito casos de **polineuropatías desmielinizantes** asociados a etiología inmunomediada. Por lo tanto, no se puede descartar que la inmunoterapia haya desencadenado la modulación al alza de la respuesta inmune propiciando la reacción cruzada con el virus y favoreciendo el desarrollo de la complicación neurológica,⁷ si bien no se han reportado casos al respecto en la literatura.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

ANTECEDENTES

Varón de 67 años, sin antecedentes previos de interés.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Diagnosticado de **carcinoma renal de células claras** estadio IVb por afectación ósea y hepática en tratamiento de primera línea con **ipilimumab-nivolumab**.

SEGUIMIENTO Y EVOLUCIÓN

El paciente ingresó desde consultas por cuadro de dos semanas de astenia con debilidad de miembros inferiores rápidamente progre-

siva, así como parestesias distales sin otra focalidad neurológica: alteraciones sensitivas a nivel perineal, dolor lumbar, alteración del nivel de consciencia ni cefalea. No había presentado fiebre ni clínica infecciosa en los días previos. Asociaba estreñimiento y dificultad para orinar.

En la exploración, las constantes vitales eran normales, salvo tensión arterial sistólica elevada. Presentaba ictericia cutáneo-mucosa y lesiones petequiales en abdomen y ambas piernas sin otras alteraciones. En la exploración neurológica se apreciaba arreflexia universal absoluta, debilidad 4/5, hipopalestesia y fallos en la propiocepción distal tanto en miembros superiores como inferiores.

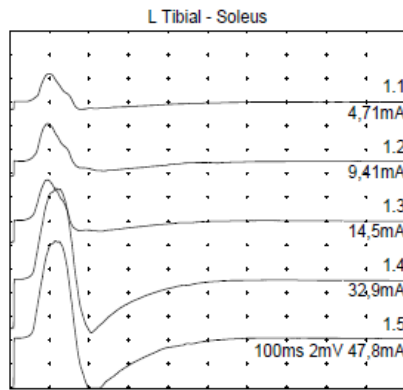
A nivel analítico destacaba elevación de transaminasas, hiperbilirrubinemia, (ALT 860 U/l, AST 301 U/l, GGT 1307 U/l, FA 343 U/l, Bilirrubina total 5.2 mg/dl), elevación marcada de LDH (420 U/l) y trombopenia (64.000 plaquetas/ μ l), sin otras alteraciones. Se realizó ecografía abdominal y tomografía computarizada (TC) tórax-abdomino-pélvica que descartaron tanto dilatación de la vía biliar como progresión de la enfermedad metastásica hepática. Con la sospecha diagnóstica de **hepatitis aguda y cuadro neurológico de origen inmunomediado**, se inició **metilprednisolona** (1 mg/kg). A las 48 horas se comprobó la mejoría analítica, pero empeoramiento de la clínica neurológica con impedimento de la bipedestación, precisando sondaje vesical por retención aguda de orina y enema por estreñimiento refractario a laxantes. Se solicitó resonancia magnética (RM) dorsolumbar y sacra que descartó compresión medular y síndrome de cola de caballo, así como TC craneal que no mostró patología aguda a este nivel. Se completó el estudio con punción lumbar en la que se detectó proteinorraquia (0,93 g/l) y ausencia de células en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (**Tabla 1**). El electromiograma (**Figura 1**) no fue concluyente. Se escaló a tratamiento con **inmunoglobulinas intravenosas** cinco días y fisioterapia, con

Tabla 1. Disociación albúmino-citológica en LCR.

RESULTADOS DEL PACIENTE	VALORES NORMALES
Glucosa (LCR) 82 mg/dL	40 - 70 mg/dL
Proteínas (LCR) 0,93 g/L	0,15 - 0,45 g/L
Hematíes (LCR) 0 céls/μL	0 - 10 céls/μL
Leucocitos (LCR) 0 céls/μL	0 - 10 céls/μL

Tomado de: Servicio de análisis clínicos del Hospital.

Figura 1. Electromiograma a día +10 del inicio de la clínica, se evidencia ausencia de reflejo H que corresponde a un signo precoz de desmielinización. Se repite electromiograma a día +20, tras mejoría importante de la clínica, con ausencia de nuevos hallazgos.



H. REFLEX	
Nervio	No H?
L Tibial - Soleus	Sí

Tomado de: Servicio de análisis clínicos del Hospital.

buena evolución desde el punto de vista neurológico a partir de entonces.

Durante el ingreso se reciben los resultados del estudio diferencial de hepatopatía con una fuerte positividad de IgM e IgG para el virus de la **Hepatitis E** (VHE). Valorado junto con el servicio de Digestivo y Neurología, se considera al VHE el principal agente causal del cuadro ya que se asocia típicamente a manifestaciones neurológicas, entre ellas el **síndrome de Guillain-Barré**. El resto de se-

rologías y el panel de autoinmunidad general y hepática fueron negativos. Rehistoriado específicamente sobre posibles fuentes de contagio, el paciente reconoció el consumo de hígado de cerdo poco cocinado, por última vez un mes antes del inicio del cuadro.

El diagnóstico de síndrome de Guillain-Barré (**Tabla 2**) con hepatitis aguda por VHE permitió la retirada precoz de la corticoterapia y la posibilidad de reintroducción de la **inmunoterapia**.

CONCLUSIONES

- ▶ Este caso pone de manifiesto la importancia de completar el **diagnóstico diferencial** con una historia clínica detallada, insistiendo durante el interrogatorio en posibles **antecedentes epidemiológicos reseñables** (consumo de alcohol, uso de drogas parenterales, antecedente de trasfusión de hemoderivados, viajes recientes, actividad laboral...) y una batería completa de pruebas complementarias.
- ▶ Es muy importante **descartar** la posibilidad de **afectación intracraneal, dorsolumbar o sacra** de etiología tumoral teniendo en cuenta la afectación ósea conocida previamente. Tanto el análisis del LCR como la electrofisiología apoyan la sospecha, pero su normalidad no excluye el diagnóstico.
- ▶ En resumen, el **abordaje sistemático** del paciente ayudó a establecer un correcto diagnóstico y adecuar el tratamiento, evitando la progresión neurológica del cuadro y replantear la **introducción de la inmunoterapia** en el futuro.

COMENTARIOS DEL TUTOR

Se describe el caso de un paciente con un carcinoma renal de células claras en tratamiento de primera línea con inmunoterapia que ingresa por un cuadro de alteración del perfil hepático y una polirradiculoneuropatía subaguda, por lo que se sospechó un origen inmunomediado y se inició tratamiento. A pesar de esa sospecha se realizó un estudio sistemático de otras causas de hepatopatías, que logró identificar la verdadera causa del cuadro.

Es muy importante que transmitamos a nuestros residentes la necesidad de llevar a cabo un diagnóstico diferencial (que incluya tanto la progresión como la toxicidad a fármacos) de realizar estudios sistemáticos de los cuadros y mantener una mirada crítica respecto a las primeras impresiones diagnósticas. Cuanto más certero sea el diagnóstico mejor se adaptará el tratamiento y más beneficiaremos a nuestros pacientes. En nuestro caso permitió la retirada precoz de esteroides y el poder reintroducir la inmunoterapia para mantener la respuesta tumoral.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bedke J, Albiges L, Capitanio U, et al. The 2021 Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Immune Checkpoint Inhibitor-based Combination Therapies for Treatment-naive Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma Are Standard of Care. *Eur Urol*. 2021; 80(4):393-397.
2. Chhabra N, Kennedy J. A Review of Cancer Immunotherapy Toxicity: Immune Checkpoint Inhibitors. *J Med Toxicol*. 2021; 17(4):411-424.
3. Jennings JJ, Mandaliya R, Nakshabandi A, Lewis JH. Hepatotoxicity induced by immune checkpoint inhibitors: a comprehensive review including current and alternative management strategies. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019; 15(3):231-244.
4. Aslan AT, Balaban HY. Hepatitis E virus: Epidemiology, diagnosis, clinical manifestations, and treatment. *World J Gastroenterol*. 2020; 26(37):5543-5560.
5. Liu H, Ma Y. Hepatitis E virus-associated Guillain-Barre syndrome: Revision of the literature. *Brain Behav*. 2020; 10(1):e01496.
6. Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2021; 397(10280):1214-1228.
7. Haugh AM, Probasco JC, Johnson DB. Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors. *Expert Opin Drug Saf*. 2020; 19(4):479-488.