

Presentación de casos clínicos sobre toxicidades asociadas a la inmunoterapia en pacientes con cáncer. Segunda parte

TÍTULO DE EXPERTO EN INMUNOLOGÍA E INMUNOTERAPIA EN CÁNCER,
UNIVERSIDAD FRANCISCO DE VITORIA

Rafael Sirera

Catedrático de Biología Celular, Universitat Politècnica de València



Os presentamos la segunda selección de casos clínicos en pacientes con cáncer tratados con anticuerpos que inhiben a los puntos de control inmunitarios (ICI). Estos han sido realizados por socios y socias de la SEI que fueron becados en el Título de experto en inmunología e inmunoterapia en cáncer, de la Universidad Francisco de Vitoria. Las indicaciones para el uso de los ICI en el tratamiento del cáncer siguen ampliándose para un número cada vez mayor de neoplasias y, en algunos casos, como tratamiento de primera línea. Paralelamente al aumento del uso de los ICI para el tratamiento de los tumores malignos, también ha mejorado el reconocimiento de los eventos adversos relacionados con este tipo de inmunoterapia (irAE), algunos de los cuales pueden derivar en la muerte del paciente. El irAE más común es la colitis, y afortunadamente la mortalidad asociada es baja, del 2% al 5%. En la selección de casos clínicos que se presentaron en curso, el otro extremo del espectro de severidad está la miocarditis relacionada con la ICI, que es una irAE poco común, pero se asocia con una mortalidad mucho más alta. La quimioterapia citotóxica tradicional tiene varias cardio-toxicidades, que van desde insuficiencia cardíaca hasta arritmias y la miocarditis relacionada con la ICI es una entidad nueva, poco frecuente, pero potencialmente mortal. La miocarditis relacionada con ICI tiene una incidencia informada de 0,04% a 1,14%, pero en comparación con otras IRAE, tiene una mortalidad asociada significativamente mayor de 25% a 50%. Además, el uso de la terapia ICI combinada tiene casi el doble de incidencia

y mortalidad por miocarditis, aunque sigue siendo un evento adverso poco común en comparación con otras irAE.

El mecanismo exacto de la miocarditis relacionada con la ICI no está claro. Los mecanismos sugeridos incluyen algún antígeno compartido entre el tumor y el miocardio, análogo a los mecanismos propuestos de la miocarditis mediada por virus en los que el corazón es el blanco de un proceso de mimetismo molecular. Al igual que en la miocarditis viral, se ha descrito que la miocarditis relacionada con ICI tiene infiltración de células T en el miocardio con la consiguiente expansión clonal de células T tanto en células tumorales como musculares (tanto estriadas como cardíacas). Además, varios estudios han identificado la expresión de PD-L1 en el miocardio de pacientes con miocarditis relacionada con ICI. Sin duda esta nueva toxicidad va a requerir en el ámbito médico una mayor concienciación para sospechar, diagnosticar y tratar la miocarditis relacionada con la ICI.

Por otro lado, en este artículo se presenta un caso con linfocitosis hemofagocítica (HLH), que es un síndrome inflamatorio sistémico que puede convertirse en fatal. La HLH es un irAE poco frecuente en pacientes que reciben inmunoterapia con nivolumab, ipilimumab y/o pembrolizumab y es un síndrome agresivo e hiper-inflamatorio inducido por macrófagos activados de forma anómala y linfocitos T citotóxicos. Aunque es un síndrome raro es potencialmente fatal ya que resulta en citopenia, sangrado y fallo multiorgánico. HLH tiene características clínicas y de laboratorio que son similares al síndrome de libe-

ración de citocinas (CRS). Tanto CRS como HLH tienen activación de macrófagos y del sistema retículo-endotelial. Por lo tanto, algunos pacientes que desarrollan manifestaciones similares su diagnóstico preciso puede ser ambiguo y hace falta un esfuerzo especial para filiar la sintomatología del paciente pues el diagnóstico precoz es

vital para reducir la mortalidad asociada.

Esta selección de casos también describe dos pacientes con melanoma que presentaron una dermatomiositis asociada a tratamiento con nivolumab y una colitis granulomatosa inducida por ipilimumab.

MIOCARDITIS INDUCIDA POR TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE CHECKPOINT

Virginia Peña Blanco

Farmacéutica. Residente de Inmunología en H. Universitario Fundación Jiménez Díaz (Madrid).



Los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICIs) o inhibidores de checkpoints, son un pilar fundamental en el tratamiento de algunos tumores (1), ya que restauran la acción citotóxica de las células T frente a las células tumorales gracias a la inhibición de reguladores negativos como el antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4), la molécula de muerte programada 1 (PD-1) o de su ligando (PD-L1). Sin embargo, su acción sobre la regulación del sistema inmunitario puede afectar a los mecanismos de autotolerancia y dar lugar a efectos inmunomediados, cuyo perfil dependerá del esquema terapéutico empleado, siendo más frecuentes en el caso de combinaciones de ICIs. Los efectos adversos descritos con mayor frecuencia afectan a nivel gastrointestinal, neurológico, endocrino, dérmico o hepático. Se han descrito en menor medida efectos sobre el sistema nervioso central, cardiovascular, pulmonar o hematológico. La mayoría de estos efectos adversos cesan con tratamiento inmunosupresor y la suspensión de los ICIs. Sin embargo, la miocarditis es una de las formas de cardiotoxicidad por ICI, que se caracteriza por su morbilidad y una elevada tasa de mortalidad (1).

A continuación, se describe el caso de un paciente con miocarditis linfocítica fulminante secundaria al tratamiento con fármacos inhibidores de checkpoints.

Descripción del caso

Se trata de un varón de 52 años con antecedentes destacables de hipertensión, obesidad, tabaquismo y bloqueo completo de la rama derecha previamente diagnosticado.

En 2020 es diagnosticado de un carcinoma renal de células claras en estadio pT1a. Posteriormente, tras detectar progresión local del tumor a nivel renal y desarrollo de metástasis de localización pulmonar, se decide tratar al paciente con una combinación de anticuerpos monoclonales inhibidores de checkpoints (ICIS): nivolumab (anti-PD1) e ipilimumab (anti-CTLA-4).

Dos semanas después de la administración de la primera dosis de inmunoterapia acude a urgencias, presentando en ese momento diplopía binocular, mareo, inestabilidad de la marcha, somnolencia de instauración abrupta y dolor lumbar en los últimos días. Se realiza un TAC al ingreso, que no mostraba signos de patología intracraneal aguda. En el ECG se objetivó bloqueo del ritmo sinusal alternante, con bloqueo aurículo-ventricular de la rama izquierda. Por otro lado, en la analítica presentaba elevación de los marcadores de daño cardíaco: Troponina T 2.701 ng/L [<14 ng/L], CK-MB masa 305,6 ng/mL [0,0-6,2], NT-proBNP 742 pg/mL [<125], CK 15.065 U/L [34-171].

Ante la sospecha de una reacción inmunomediada se decide ingresar al paciente en la Unidad de Cuidados Agudos Cardiológicos y se inició tratamiento con dosis altas de corticoides. Durante el ingreso se realiza una biopsia de tejido endomiocárdico en la que se muestra abundante destrucción tisular, con presencia de áreas de necrosis miocitaria e infiltrado inflamatorio linfocitario, neutrofilico y eosinofílico masivo. El paciente mostró un empeoramiento brusco en las 72h posteriores al ingreso a pesar del tratamiento inmunosupresor con corticoides y micofenolato, desarrolló insuficiencia cardíaca y shock cardiogénico, necesitando medidas de soporte intensivo (intubación orotraqueal y ECMO). Se añadió al esquema terapéutico timoglobulina, plasmaféresis e inmunoglobulina intravenosa. Con estas medidas, el paciente evolucionó favorablemente y pasó a planta. Un mes después recibió el alta y desde entonces se realiza seguimiento en cardiología.

Actualmente se desconoce el mecanismo exacto responsable de la cardiotoxicidad mediada por los ICIs, aunque existen diversas teorías al respecto. Una de ellas propondría que los linfocitos T reconocen a las moléculas de control como antígenos, desencadenando una respuesta inmune responsable de la miocarditis. Diversos estudios

demuestran que PD-L1 se sobreexpresa tanto en células tumorales como en algunos tejidos sanos, entre ellos las células cardíacas endoteliales. Se ha observado que tras el tratamiento con ICIs existe un aumento de PD-L1 en los cardiomiocitos, que podría estimular la respuesta T. Otra posibilidad que explicaría ese aumento de PD-L1 sería el intento de los cardiomiocitos de impedir la acción de los linfocitos T activados por la inmunoterapia, con el objetivo de evitar la progresión de la miocarditis. La siguiente teoría postula que los ICIs favorecen el reconocimiento de antígenos por los linfocitos T, de manera que antígenos tisulares homólogos a los expresados en células tumorales podrían ser reconocidos, dando lugar a la infiltración del tejido cardíaco y desarrollando miocarditis inmunomediada. Por último, se plantea que existe un papel crucial de las citoquinas en el desarrollo de la enfermedad, ya que algunos estudios muestran un incremento significativo de las mismas en el suero de pacientes tratados con combinación de anti-CTLA-4 y anti-PD-1 (1,2). Sin embargo, es necesario realizar más estudios que confirmen dichas teorías.

El número de casos reportados de miocarditis asociados a ICI es bajo, en torno al 1% con una prevalencia mayor (2%) en aquellos casos en los que se emplea combinación de ICIs (3). En cuanto a los tiempos de instauración, la miocarditis aparece precozmente en los pacientes tratados con combinaciones de ICIs como anti-CTLA-4 y anti-PD-1 (15 días frente a los 40 descritos en pacientes tratados con monoterapia) (2), tal y como ocurre en el caso de este paciente. Además, en un ensayo multicéntrico (4) se ha observado que la presencia de factores de riesgo cardiovasculares previos al tratamiento como, por ejemplo: tabaco, hipertensión, tratamiento con estatinas o IECAS, están asociados al desarrollo de este tipo de miocarditis.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que los porcentajes de casos reportados pueden estar infraestimados debido al amplio abanico de síntomas inespecíficos (4) descritos en los estadios iniciales como fatiga, mialgias, dolor de pecho, o disnea. En los casos más fulminantes también se ha descrito la presencia concomitante de miositis y miastenia gravis (5,8). Aunque actualmente el diagnóstico se confirma por resonancia magnética o biopsia cardíaca, donde se observa una infiltración (7) de linfocitos T (CD4+, CD8+) y macrófagos (CD68+), el uso de marcadores cardíacos como la troponina y otros (mioglobina, LDH y CK-MB) pueden ser útiles en la prevención y monitorización de la enfermedad.

Respecto al tratamiento, se recomienda administrar dosis altas de corticoides (prednisona 1-2 mg/kg/día). En caso de ausencia de respuesta precoz está indicada la administración de metilprednisolona (1g/día), pudiendo añadir otras terapias inmunosupresoras como tacrolimus, mico-fenolato de mofetil, timoglobulina, inmunoglobulina intravenosa o plasmaféresis (4,5,6).

Para concluir, dada su baja incidencia y graves repercusiones clínicas es necesario vigilar la aparición de miocarditis inmunomediada en pacientes en tratamiento con ICIs, así como realizar estudios que permitan establecer biomarcadores predictivos.

Referencias bibliográficas

1. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375(18):1749-1755.
2. Zou W, Lu J, Hao Y. Myocarditis Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: Mechanisms and Therapeutic Prospects. *J. Inflamm. Res.* 2021 Jul 8;14:3077-3088.
3. Dal'bo N, Patel R, Parikh R, Shah SP et al. Cardiotoxicity of Contemporary Anticancer Immunotherapy. *Curr. Treat Options Cardiovasc. Med.* 2020;22(12):62.
4. Patel RP, Parikh R, Gunturu KS, Tariq RZ et al. Cardiotoxicity of Immune Checkpoint Inhibitors. *Curr. Oncol. Rep.* 2021; 23(7):79.
5. Moslehi J, Lichtman AH, Sharpe AH, Galluzzi L et al. Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: manifestations and mechanisms. *J. Clin. Invest.* 2021;131(5):e145186.
6. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, Nohria A et al. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;71(16):1755-1764.
7. Hu JR, Florido R, Lipson EJ, Naidoo J et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Cardiovasc. Res.* 2019;115(5):854-868.
8. Rhee JY, Torun N, Neilan TG, Guidon AC. Consider Myocarditis When Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors Present with Ocular Symptoms. *Oncologist.* 2022 May 6;27(5):e402-e405.

REACCIÓN ADVERSA A INMUNOTERAPIA EN PACIENTE CON MELANOMA METASTÁSICO

Juan Francisco Gutiérrez Bautista¹, David Sánchez Redondo²

¹Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Virgen del Rocío;

²Servicio de Inmunología, Hospital Universitario de Badajoz



Descripción del caso

Mujer caucásica de 63 años sin historia clínica previa que es diagnosticada de melanoma en el talón, espesor de Breslow 8,5 mm, nivel de Clark V, figuras mitóticas 10/mm². Tras el diagnóstico primario, se sometió a una escisión local amplia con disección del ganglio centinela que resultó negativa para enfermedad residual. Posteriormente recibió interferón adyuvante en altas dosis (5 días/semana durante 4 semanas).

Tres años más tarde del diagnóstico primario, la tomografía computarizada (TC) de cuerpo entero reveló una lesión de 45 mm en el lóbulo inferior del pulmón izquierdo. El paciente se sometió a lobectomía y la histología confirmó melanoma metastásico, sin mutación en BRAF. En ese momento, no se proporcionó ningún tratamiento adyuvante.

Un año más tarde, un nuevo estudio por TC reveló varios nódulos pulmonares dispersos en ambos pulmones, ganglios linfáticos agrandados en el hilio izquierdo y en el área gastroesofágica. Dada la recaída del melanoma, el paciente recibió pembrolizumab por vía intravenosa (iv), dosis de 200 mg cada 3 semanas, sin ninguna complicación, excepto una leve elevación de las transaminasas.

Tres meses después del inicio de pembrolizumab, las lesiones y la linfadenopatía aumentaron de tamaño, por lo que se suspendió el anti-PD1. La paciente estaba programada para recibir 4 ciclos de ipilimumab iv, 3 mg/kg cada 3 semanas, como tratamiento de segunda línea. Aproximadamente 2 semanas después de la segunda administración de ipilimumab, se quejó de náuseas, diarrea persistente y escalofríos y fue ingresada para evaluación adicional. Presentaba fiebre de 38°C y abdomen distendido con ruidos intestinales hiperactivos.

Pruebas realizadas

► Hemograma y bioquímica:

El recuento de glóbulos blancos fue de $6,48 \times 10^6/\text{mL}$ con un 71,3% de neutrófilos; proteína C reactiva (135 mg/L); lactato deshidrogenasa (379 U/L); albúmina sérica (27,5 g/L); transaminasas y enzimas colestáticas elevadas (AST: 56 U/L, ALT: 45 U/L, GGT: 307 U/L, ALP: 170 U/L) con bilirrubina normal (0,74 mg/dl); hormona estimulante del tiroides aumentada (17,83 mU/L) por lo que se sospecha

tiroiditis inmunomediada siendo el resto de parámetros endocrinos séricos normales.

► Microbiología:

Los coprocultivos para bacterias, óvulos y parásitos, toxinas de *Clostridium difficile* (A y B), así como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para citomegalovirus (CMV) fueron negativos.

Abordándola como un caso inmunocomprometido, se administraron empíricamente antibióticos de amplio espectro sin resolución de los síntomas.

Se realizó tomografía computarizada abdominal que fue negativa para metástasis viscerales. No obstante, se observaron engrosamiento de la pared del intestino grueso, un hallazgo que respalda la inflamación del colon. La paciente se sometió a una sigmoidoscopia que reveló edema de la mucosa, hiperemia y erosiones en recto y colon sigmoide. Se obtuvieron biopsias representativas para evaluación histológica.

► Hallazgos histológicos:

El examen histológico reveló múltiples granulomas epiteloides pequeños no necrosantes dentro de las criptas con destrucción parcial o completa del epitelio de las criptas y alteración de la membrana basal. Algunos granulomas intracriptales se acompañaron de ruptura de la pared de la cripta y expansión pericriptal. También estaba presente una inflamación activa caracterizada por infiltraciones moderadas linfoplasmocíticas de la lámina propia, criptitis focal y abscesos de las criptas raros. La plasmocitosis basal, los linfocitos intraepiteliales o las distorsiones de la arquitectura de las criptas no fueron evidentes, mientras que los neutrófilos y los eosinófilos fueron escasos. Las tinciones histoquímicas PAS y Ziehl-Neelsen fueron negativas para hongos y bacterias acidorresistentes, respectivamente.

Finalmente, la lesión se informó como colitis granulomatosa probablemente inducida por ipilimumab.

Plan de actuación

Tras el diagnóstico se decidió suspender la inmunoterapia con pembrolizumab y se inició prednisona intravenosa a dosis de 75 mg/dl con mejoría clínica inmediata del síndrome diarreico. Posteriormente, la paciente fue tratada con quimioterapia y no se informaron eventos

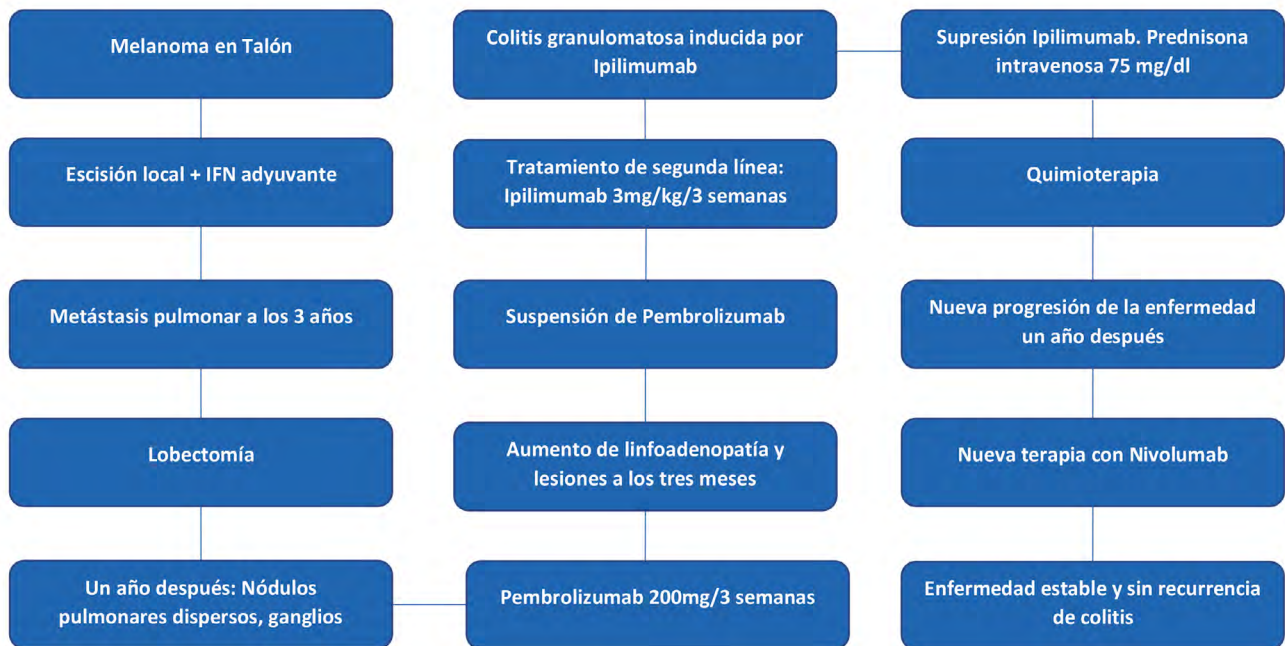


Diagrama de actuación según la evolución de la enfermedad.

adversos graves hasta un año después, cuando la radiología mostró una nueva progresión de la enfermedad. Se comenzó nueva terapia anti-PD1 con nivolumab, y actualmente la paciente está bajo inmunoterapia con enfermedad estable con respecto al estado del melanoma y sin ningún signo de recurrencia de colitis.

Discusión

Los inhibidores del punto de control han transformado la estrategia terapéutica para muchas neoplasias malignas y los médicos deben enfrentar varios aspectos de su implicación oncológica generalizada en la práctica clínica diaria. La colitis es uno de ellos. La endoscopia con toma de biopsia es el paso fundamental inicial en el proceso diagnóstico seguido de una cuidadosa evaluación histológica.

En la bibliografía se han informado varios casos de colitis con formación de granulomas relacionados con la administración de inhibidores de PD1, combinaciones nivolumad/ipilimumad y anti-CTLA4. Las características histológicas de la colitis inducida por anti-CTLA4 y anti-PD1 se superponen significativamente. Se pueden atribuir cuatro patrones histológicos distintos a la colitis inducida por ipilimumab: colitis activa, colitis activa con apoptosis epitelial prominente, colitis activa crónica que simula enfermedad intestinal inflamatoria idiopática (EII) y colitis linfocítica (1). La infiltración de la lámina propia por linfocitos, células plasmáticas, neutrófilos y eosinófilos es constante. La criptitis y los microabscesos de las criptas también son hallazgos comunes. El aumento de cuerpos apoptóticos epiteliales en la base de las criptas

es un rasgo característico de colitis activa con apoptosis epitelial prominente. Un patrón similar al de la EII con signos de cronicidad como plasmocitosis basal, distorsión significativa de la arquitectura de las criptas y metaplasia de células de Paneth puede aparecer en el colon distal si la colitis por ipilimumab no es tratada. Además, se ha descrito un subtipo histológico que simula colitis linfocítica con aumento de linfocitos intraepiteliales, lesión epitelial superficial e infiltración neutrofílica mínima (1,2). Otros estudios relacionaban a ipilimumab con la inflamación en el colon sigmoide y mostró características patológicas que en su mayoría se asemejan a la EII (2).

La colitis asociada a anti-PD1 generalmente aparece como colitis activa que muestra criptitis y abscesos neutrofílicos de las criptas acompañados de aumento de la apoptosis y atrofia o desaparición de las criptas. Otro patrón histológico es la "colitis linfocítica" similar a la observada en la lesión relacionada con ipilimumab, mientras que la colitis anti-PD1 recurrente puede resultar en una colitis crónica activa similar a la EII (2,3).

Con respecto a las subpoblaciones linfocitarias, la población de células T prevalece en la colitis asociada a ICPI. Las células T CD8+ predominan en la lámina propia y el epitelio de la colitis relacionada con anti-PD1, mientras que las células T CD4+ son más numerosas en la colitis inducida por anti-CTLA4 (4-6). Nuestro caso no cumple con las características histológicas de los subtipos de colitis mencionados anteriormente y parece representar un patrón distintivo de colitis determinado por granulomas intracriptales.

Tabla 1. Estudios en la bibliografía con casos de colitis en pacientes en tratamiento con inhibidores del checkpoint.

Tratamiento	Tumor	Tiempo hasta sintomatología	Colonoscopia	Total pacientes	Pacientes con granulomas	Estudio
Ipilimumab solo o en combinación con vacuna de MM	MM y CR	No informado	Ulceración y eritema	40	3	Beck et al. (7)
Ipilimumab o anti-PD1 o Ipilimumab más anti-PD1 o Ipilimumab más radiofrecuencia	MM y CPCP	Ipilimumab: 33 días	Inflamación difusa y úlceras	90	5	Geukes Foppen et al. (8)
		Anti-PD1: 84 días				
		Ipilimumab más anti-PD1: 27 días				
Anti-PD1 (Nivolumab o Pembrolizumab) o anti-PD1 más Ipilimumab	MM, CP, CU y COCE	84 días	Mucosa normal, colitis leve o severa	17	3	González et al. (9)
Ipilimumab	MM y CPCP	34 días	Ulceración, eritema, erosión	27	2	Marthey et al. (10)
Anti-PD1 (Nivolumab o Pembrolizumab)	CP y CF	Nivolumab: 155 días	Ulceración difusa, úlceras	7	1	Miyahara et al. (11)
		Pembrolizumab: 138 días				

CCR: Carcinoma de células renales; CF: Cáncer de faringe; COCE: Carcinoma oral de células escamosas; CP: Cáncer de pulmón; CPCP: Cáncer de pulmón de células pequeñas; CU: Carcinoma urotelial; MM: melanoma metastásico.

Conclusiones

El diagnóstico de colitis granulomatosa inducida por inhibidores de checkpoints inmunes en la paciente está apoyado por la ausencia de enfermedad inflamatoria intestinal en el pasado, así como infecciones que puedan provocar reacciones granulomatosas intestinales. Por otra parte, el inicio de los síntomas como la diarrea tras el inicio del tratamiento con inhibidores de checkpoints y su remisión tras la administración de esteroides indican el diagnóstico dicho anteriormente.

No puede esclarecerse que fármaco, pembrolizumab o ipilimumab, fue la causa de la colitis granulomatosa, ya que fueron administrados simultáneamente. Sin embargo, según los datos disponibles en la bibliografía y el tratamiento posterior con otro agente anti-PD-1 (nivolumab) sin la aparición de efectos secundarios intestinales, parece indicar que el causante era el ipilimumab.

El diagnóstico de esta rara variante de colitis inducida por inhibidores de checkpoints pone de manifiesto la importancia de vigilar las posibles reacciones adversas de estos tratamientos, así como su estudio para poder discriminar diferencias en los efectos secundarios de los distintos inhibidores de checkpoints.

Bibliografía

1. Trac B, Chen HH, Muhlbauer A, Ma Y, Duan X, Ding X. IpiColitis: ipilimumab-induced colitis with a wide spectrum of histological features. *Am J Dig Dis.* 2018;5:1–11.
2. Som A, Mandaliya R, Alsaadi D, Farshidpour M, Charabaty A, Malhotra N, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced colitis: a comprehensive review. *World J Clin cases.* 2019;7(4):405.
3. Chen JH, Pezhouh MK, Lauwers GY, Masia R. Histopathologic features of colitis due to immunotherapy with anti-PD-1 antibodies. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(5):643–54.
4. Bamias G, Delladetsima I, Perdiki M, Siakavellas SI, Goukos D, Papatheodoridis G V, et al. Immunological characteristics of colitis associated with anti-CTLA-4 antibody therapy. *Cancer Invest.* 2017;35(7):443–55.
5. Karamchandani DM, Chetty R. Immune checkpoint inhibitor-induced gastrointestinal and hepatic injury: pathologists' perspective. *J Clin Pathol.* 2018;71(8):665–71.

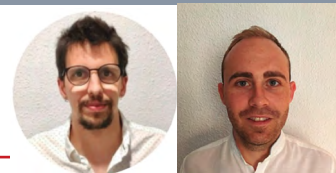
- Coutzac C, Adam J, Soularue E, Collins M, Racine A, Mussini C, et al. Colon immune-related adverse events: anti-CTLA-4 and anti-PD-1 blockade induce distinct immunopathological entities. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(10):1238–46.
- Beck KE, Blansfield JA, Tran KQ, Feldman AL, Hughes MS, Royal RE, et al. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006;24(15):2283.
- Foppen MHG, Rozeman EA, Van Wilpe S, Postma C, Snaebjornsson P, Van Thienen J V, et al. Immune checkpoint inhibition-related colitis: symptoms, endoscopic features, histology and response to management. *ESMO open*. 2018;3(1):e000278.
- Gonzalez RS, Salaria SN, Bohannon CD, Huber AR, Feely MM, Shi C. PD-1 inhibitor gastroenterocolitis: case series and appraisal of 'immunomodulatory gastroenterocolitis.' *Histopathology*. 2017;70(4):558–67.
- Marthey L, Mateus C, Mussini C, Nachury M, Nancey S, Grange F, et al. Cancer immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibodies induces an inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2016;10(4):395–401.
- Miyahara K, Noda T, Ito Y, Hidaka H, Fujimoto S, Takedomi H, et al. An investigation of nine patients with gastrointestinal immune-related adverse events caused by immune checkpoint inhibitors. *Digestion*. 2020;101(1):60–5.

SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO SECUNDARIO A TRATAMIENTO BIOLÓGICO.

David Sánchez Redondo¹, Juan Francisco Gutiérrez Bautista²

¹Servicio de Inmunología, Hospital Universitario de Badajoz;

²Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Virgen del Rocío



Descripción del caso

Mujer asiática de 69 años con melanoma localizado en la zona posterior izquierda que es resecionado sin ninguna complicación. 11 meses tras la operación, una tomografía por emisión de positrones (PET) reveló metástasis en el lóbulo superior del pulmón izquierdo y nódulos linfáticos mediastínicos.

Se inició tratamiento combinado con nivolumab e ipilimumab. Tras la segunda dosis, la paciente comenzó con fiebre, malestar y dolor de cabeza, que remitieron sin tratamiento. Sin embargo, tres días después los síntomas recurrieron junto a una diarrea grado 2. Se procedió a realizar una PET que reveló una moderada inflamación intestinal, pudiendo ser causada por una infección bacteriana o un efecto secundario inmuno-mediado (irAEs). Se inició un tratamiento oral con levofloxacina y antiinflamatorios no esteroideos, pero no se produjo mejora alguna. Además, la paciente refirió una marcada polidipsia y fue ingresada. En el momento del ingreso estaba completamente consciente, temperatura corporal de 39° y presión sanguínea de 96/55 mm Hg. Las pruebas de laboratorio revelaron una disfunción hepática de grado 3 (CTCAE 4.0) y valores elevados de lactato deshidrogenasa y proteína C reactiva. Además, el recuento plaquetario estaba reducido y había un aumento del dímero D (39.5). Se descartó una etiología infecciosa de la disfunción hepática.

Se inició tratamiento antibiótico (levofloxacina 500 mg/día). Al día 4, la fiebre persistía, la función hepática empeoró y aparecieron adenopatías en cuello e ingle. Al día 7 una PET reveló un edema pleural y edema subseroso en la vesícula biliar sin ningún foco aparente de infección. Estos hallazgos llevaron a la sospecha de un síndrome hemofagocítico/linfocitosis hemofagocítica (HPS/HLH).

En la biopsia de médula ósea se objetivó un número aumentado de macrófagos, así como hemofagocitosis. Los tests inmunológicos realizados descartaron una HPS secundaria a una infección o una enfermedad autoinmune. Por lo tanto, la paciente fue diagnosticada de HPS/HLH, y se inició tratamiento con una infusión intravenosa de 50 mg de prednisona (1 mg/kg).

Discusión

El SPH se da en aproximadamente 1:800.000 japoneses y se clasifica en términos generales como HPS primario, que ocurre en niños, y HPS secundario, que se da en adultos [1]. El HPS primario incluye el HPS familiar causado por anomalías genéticas y el HPS asociado a inmunodeficiencia primaria (por ejemplo, el síndrome de Chediak-Higashi) [2]. El HPS secundario se divide en (a) síndrome hemofagocítico asociado a infecciones (IAHS), (b) síndrome hemofagocítico asociado a malignidad (MAHS), y (c) síndrome hemofagocítico autoinmune

(AAHS). El IAHS puede ser causada por una variedad de factores, y el HPS asociado a virus, un concepto propuesto por Risdall et al [3], representa una gran proporción de casos de IAHS.

El VEB es el virus más comúnmente implicado, aunque el CMV, el virus del herpes simple

y otros virus también pueden causar HPS. La mayoría de los casos de MAHS son HPS asociados a linfomas, siendo el primer caso reportado en 1983 [4]. Todos los linfomas de células T, los linfomas de células natural killer (NK) y los linfomas de células B pueden causar el HPS asociado a linfoma. El linfoma extraganglionar de células NK/T, de tipo nasal, es la causa más común, representando el 45% de todos los casos [5]. Más de la mitad de los casos de los casos de AAHS son secundarios al lupus eritematoso sistémico o a la enfermedad de Still, y en muchos casos, el AAHS se manifiesta cuando la actividad de la enfermedad primaria es alta.

Se cree que el AAHS es una manifestación del síndrome de activación de macrófagos (SAM) causada por una tormenta de citoquinas [6].

Hasta julio de 2019, se han registrado 9 casos de HPS/HLH secundario a tratamientos biológicos, entre los

que se encuentra este caso. Cinco pacientes eran de sexo masculino y cuatro eran mujeres. La mediana de edad fue de 63 años. El intervalo medio hasta el inicio de los síntomas fue de 6,9 semanas post-tratamiento. Las enfermedades primarias fueron melanoma maligno en cinco casos, cáncer de pulmón en dos, cáncer de vejiga en uno y cáncer de próstata en uno. Los fármacos causantes fueron pembrolizumab en monoterapia en cuatro casos, terapia combinada de nivolumab + ipilimumab en tres, nivolumab en un caso, y monoterapia con ipilimumab en otro. Los tres pacientes en los que la afección se asoció a la terapia combinada de nivolumab + ipilimumab, incluyendo esta paciente, tenían melanoma maligno [7,8].

Para el tratamiento, se administró una terapia de esteroides a altas dosis a todos los pacientes. Seis recibieron únicamente dosis altas de esteroides, y un paciente recibió además etopósido, micofenolato y plasmaféresis/tacrolimus. Los siete pacientes cuyos resultados se comunicaron se recuperaron completamente, con una con una tasa de letalidad del 0%. Además, se confirmó que el tratamiento con ICI era eficaz contra las enfermedades primarias en siete casos. Tres pacientes mostraron una respuesta completa, y otros tres pacientes una respuesta parcial (RP). Sólo un paciente presentó una enfermedad progresiva.

	Día 1	Día 4	Día 7	Día 9	Día 14	Día 21
PLT	9.6	5.4	7.9	13.6	40.9	35.5
Dímero-D	39.5	22.4	11.0	15.7	8.8	-
Fbg	223	160	112	78	172	-
LDH	792	904	904	457	333	205
PCR	13.6	6.3	8.4	1.44	0.12	0.03
Ferritina	1146	-	19460	8943	2647	683
TG	114	-	83	203	274	135

Tabla 1. Valores de los marcadores bioquímicos de la paciente desde el día de su ingreso.

Criterios HLH 2004	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Pacientes	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Fiebre	+	+	+	+	+	+	+	-	+
Esplenomegalia	ND	+	+	ND	+	+	+	+	+
Citopenia (2 o más líneas)	+	+	+	+	+	+	-	+	-
TG elevado o bajo fibrinógeno	+	+	ND	+	+	+	ND	+	+
Hemofagocitosis	-	+	+	+	ND	+	+	+	+
Disminución función NK	ND	+	ND	ND	+	ND	ND	ND	ND
Ferritina > 500 ng	+	+	+	+	+	+	+	+	+
sIL2 > 2400	+	+	ND	+	+	+	+	+	+
Puntuación	ND	8	5	6	7	7	5	6	6

Tabla 2. Criterios clínico-analíticos contemplados en los criterios HLH 2004 en los 9 pacientes publicados en la bibliografía. Una puntuación igual o superior a 5 indica HPS/HLH.

Los nueve pacientes cumplían los criterios diagnósticos (HLH 2004) para HPS/HLH [tabla 2], no obstante, algunos marcadores no alcanzaron su valor máximo hasta los 7-9 días, como la ferritina, el fibrinógeno y los triglicéridos. Por esta razón, es de vital importancia realizar determinaciones de los distintos marcadores de la enfermedad periódicamente, ya que al inicio pueden tener valores normales. Un rasgo distintivo entre un HPS secundario y uno inmuno-mediado por tratamientos biológicos (irHPS/HLH) es que estos últimos se produce una coagulopatía con hipertriglicemia e hipofibrinogemia, lo que puede ayudar al diagnóstico diferencial.

El diagnóstico temprano de la HPS/HLH es vital, ya que sin tratamiento es potencialmente mortal. En contraste con la HPS/HLH, la irHPS/HLH no suele ser refractaria al tratamiento, y con una alta dosis de esteroides únicamente los pacientes responden bien. Sin embargo, debido a que la etiología infecciosa no puede ser descartada en muchas ocasiones, el tratamiento usualmente incluye antimicrobianos.

Conclusiones

Una paciente con melanoma fue tratada con una terapia de nivolumab + ipilimumab en combinación, desarrolló una irHPS/HLH. Tanto los criterios diagnósticos HLH 2004 como el H-score son útiles a la hora de establecer un diagnóstico definitivo. Al contrario que la HPS secundaria, la irHPS/HLH responde mejor a los esteroides, por lo que el diagnóstico precoz es crítico.

Referencias

1. Ishii E, Ohga S, Imashuku S, et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Int J Hematol.* 2007;86:58-65.
2. Madkaikar M, Shabrish S, Desai M. Current updates on classification, diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). *Indian J Pediatr.* 2016;83:434-443.
3. Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer.* 1979;44:993-1002.
4. Jaffe ES, Costa J, Fauci AS, Cossman J, Tsokos M. Malignant lymphoma and erythrophagocytosis simulating malignant histiocytosis. *Am J Med.* 1983;75:741-749.
5. Chang Y, Cui M, Fu X, et al. Lymphoma associated hemophagocytic syndrome: a single-center retrospective study. *Oncol Lett.* 2018;16:1275-1284.
6. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, Cron RQ. The immunology of macrophage activation syndrome. *Front Immunol.* 2019;10:119.
7. Satzger I, Ivanyi P, Länger F, et al. Treatment-related hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to checkpoint inhibition with nivolumab plus ipilimumab. *Eur J Cancer.* 2018;93:150-153.
8. Hantel A, Gabster B, Cheng JX, Golomb H, Gajewski TF. Severe hemophagocytic lymphohistiocytosis in a melanoma patient treated with ipilimumab + nivolumab. *J Immunother Cancer.* 2018;6:73.

DERMATOMIOSITIS ASOCIADA A TRATAMIENTO CON NIVOLUMAB EN MELANOMA

Antonio Trujillo Aguilera, Álvaro Muñoz Abad

En este caso presentamos a un paciente varón de 40 años de edad con hipertensión arterial en tratamiento con losartán, esteatosis hepática y artralgias intermitentes acompañadas de inflamación inespecífica en hombros, muñecas, rodillas y tobillos como únicos antecedentes. Fue diagnosticado de melanoma medular invasivo a en la región frontal de la hemicara izquierda. Tras la biopsia, el índice de Breslow se estableció en 6,5 mm, además el paciente presentó varias adenopatías cervicales izquierdas y afectación de glándula parótida homolateral. Como tratamiento se decidió realizar una escisión local ampliada, acompañada de parotidectomía izquierda y linfadenectomía de la cadena ganglionar cervical izquierda con radioterapia. A este tratamiento se añadió inmunoterapia con nivolumab, IgG4 humana capaz de unirse al receptor de muerte programada

(PD1) bloqueando de este modo su interacción con sus ligando presentes en células presentadoras de antígenos y el microambiente tumoral, de manera que impide su actuación como regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, y los mantiene en mayor estado de activación y función antitumoral. Se administró así una dosis de 3 mg de nivolumab por cada kg de peso del paciente, repitiendo la pauta cada 2 semanas, sin requerir en ningún momento el uso de paracetamol o fármacos antieméticos.

Tras el séptimo ciclo de tratamiento con nivolumab el paciente desarrolló un cuadro de erupción parcheada eritematosa violácea en la cara, cuello, tronco, cara dorsal de los antebrazos y en la piel de las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales. Además, el paciente mostró pérdida de fuerza en cinturas escapular

y pélvica de manera bilateral acompañada de diversas mialgias y artralgias.

En los análisis de laboratorio, destacaron la aparición de un aumento de la aspartato transaminasa, proteína C reactiva y aldolasa (a pesar de no mostrar alteraciones en los niveles de creatina quinasa). En cuanto a la detección de autoanticuerpos, el suero del paciente reveló un patrón moteado fino a título 1/640 en la inmunofluorescencia indirecta sobre células Hep-2, con un ELISA negativo frente a anticuerpos anti TIF1 γ , Jo-1, Mi-2 y PM-Scl. No se profundizó más en el estudio de autoinmunidad mediante ninguna técnica de inmuno-blotting. Se realizaron dos biopsias cutáneas, tomadas del pecho y antebrazo derecho, en las que se observó atrofia epidérmica, infiltrado pauciinflamatorio en dermis superficial, vacuolización basal, exocitosis linfocítica y acumulación mucinosa intersticial dérmica.

Se procedió al re-estadiaje del paciente mediante técnicas de imagen sin apreciarse signos de patología tumoral y, debido a la ausencia de nueva malignidad y a la negatividad de anticuerpos típicos de síndromes paraneoplásicos como el anti-TIF1 γ (positivo en el 42-100% de los casos), se diagnosticó al paciente de dermatomiositis secundaria al tratamiento con anti-PD1.

Para tratar esta toxicidad dependiente de la inmunoterapia, se administraron 60 mg/día de prednisona junto a 10mg semanales de metotrexato, además de anular las siguientes infusiones de nivolumab. Tras cuatro semanas del inicio de esta terapia, se adjuntó a la pauta la toma de 200 mg, cada doce horas, de hidroxiclороquina, obteniéndose una mejoría del cuadro a los 2 meses de su inicio.

Durante la retirada gradual del tratamiento corticoideo, al alcanzar los 5 mg diarios de prednisona, el paciente sufrió una recidiva de la dermatomiositis que se resolvió al emplear una dosis inmunomoduladora con inmunoglobulinas inespecíficas por vía intravenosa a dosis de 2 gramos por kilogramo de peso durante 3 días, tras el fracaso que había supuesto aumentar la dosis de metotrexato a 20 mg cada semana.

Varios meses más tarde, recurrió la patología maligna del paciente, tratándose su melanoma con una dosis única de otro fármaco monoclonal anti-PD1, en este caso, pembrolizumab. Ante este nuevo fármaco, el paciente desarrolló un nuevo brote, muy florido, de dermatomiositis que se trató nuevamente con la misma dosis de inmunoglobulinas intravenosas en ciclos de 4 semanas junto a una nueva pauta de hidroxiclороquina y prednisona, todo ello mantenido durante varios meses, a pesar de lo cual no consiguió llegar a corregirse.

Debido a la toxicidad de la inmunoterapia, se trató el tumor del paciente con un ciclo de cisplatino, vinblastina y dacarbazina que fueron mal toleradas debido a la aparición de una trombopenia severa. Finalmente, el paciente acabó falleciendo a los 2 años desde el diagnóstico inicial.

La decisión de tratar al paciente con cirugía de bordes ampliados, linfadenectomía y radioterapia estaba respaldada por los resultados del ensayo fase II de melanoma en estadio IV S9430, llevados a cabo por el Southwest Oncology Group (SWOG), que establece este nivel de afectación como óptimo para este tratamiento al ser una enfermedad oligometastásica resecable. El uso de nivolumab como primera línea de tratamiento sistémico estándar ya se había demostrado eficaz en diversas publicaciones como "Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation" de C. Robert et al.. La guía práctica de la European Society for Medical Oncology (ESMO) de 2019, apoyándose en datos de estos ensayos en fase II, recoge la posibilidad de emplear nivolumab como primera línea en melanoma avanzado o metastásico con BRAF wild type. Asimismo, la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), en su guía para el melanoma cutáneo, publicada en 2020, también se hace eco de la recomendación de emplear inmunoterapia en melanomas en estadio III y IV resecable cuando, como en el caso de este paciente, no aparezcan mutaciones en BRAF.

A modo conclusión de este caso que exponemos, queremos destacar que a pesar de que los inhibidores de checkpoints emplean mecanismos que eliminan la inhibición por parte del tumor sobre la respuesta inmunitaria natural y son el tratamiento de referencia en melanoma metastásico, este hecho conlleva la potencial aparición de efectos adversos. La dermatomiositis, que puede aparecer como síndrome paraneoplásico, también ha sido descrita como toxicidad asociada a la terapia con anti-PD1. Aún así, su beneficio-riesgo ha resultado favorable en los ensayos clínicos realizados, lo que ha supuesto su inclusión como fármacos de primera línea en las guías españolas (SEOM) y europeas (ESMO). En este caso, a pesar de realizar las intervenciones adecuadas de acuerdo con la clínica y las diferentes guías, no se consiguió resolver la patología tumoral ni la toxicidad asociadas al tratamiento, por lo que sigue siendo necesaria una mayor individualización de estas terapias a la par que profundizar en el conocimiento sobre cómo prevenir estos eventos.