

Efectos adversos inmunomediados por inhibidores de PD-1

María Paz Micieli Galeazzi, María Echeverría, Julia Riganti, Hernán Staiger, Gabriela Brana, Estefanía Juszkievicz, Luciano Garavaglia y Luis Daniel Mazzuocolo

RESUMEN

Los anticuerpos monoclonales que inhiben los puntos de control PD-1 y CTLA-4 se usan actualmente en el tratamiento del melanoma y cáncer metastásico de pulmón de células no pequeñas, entre otros.

Se refiere el caso de una paciente con cáncer de pulmón en tratamiento con pembrolizumab. La paciente se presentó con edema facial y parálisis facial periférica. En el laboratorio se observó la hormona tirotrófina (TSH) elevada y se llegó al diagnóstico de hipotiroidismo por pembrolizumab. Inició tratamiento con levotiroxina con mejoría clínica.

Se presenta este caso por el importante papel del dermatólogo en el manejo multidisciplinario del paciente oncológico.

Palabras clave: pembrolizumab, terapia biológica, hipotiroidismo.

PD-1 INHIBITORS IMMUNE-MEDIATED SIDE EFFECTS

ABSTRACT

Monoclonal antibodies that inhibit PD-1 and CTLA-4 control points are currently used in the treatment of melanoma and metastatic non-small cell lung cancer, among others.

The case of a patient, with lung cancer being treated with Pembrolizumab. The patient was presented with facial edema and peripheral facial paralysis and in the laboratory the elevated hormone Tyrotrophin (TSH) was observed, the diagnosis of pembrolizumab hypothyroidism was reached. She started treatment with levothyroxine with clinical improvement.

This case is presented by the important role of the dermatologist in the multidisciplinary management of the cancer patient.

Key words: pembrolizumab, biological therapy, hypothyroidism.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2019; 39(4): 146-148.

INTRODUCCIÓN

El *Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4* (CTLA-4) y el *Programmed death receptor-1* (PD-1) son moléculas coestimuladoras que desempeñan un papel importante en los distintos estadios de activación de los linfocitos T (LT)² y en el mantenimiento de la tolerancia periférica a moléculas propias³. La tolerancia inmunológica es primordial para prevenir el exceso de autoinmunidad y esta se logra en dos niveles: una a nivel central en el timo y otra a nivel periférico.

La molécula PD-1 está involucrada en el control de las respuestas inmunitarias de las células T, actuando como un regulador negativo de la actividad de las células T. Su ligando PD-1L está expresado en células presentadoras de antígenos para modular la activación de la respuesta

inmunitaria. Incluso puede ser expresado por células tumorales, u otras células en el microambiente tumoral; de esta forma logran desarrollar mecanismos de escape del sistema inmunitario.

Al bloquear la interacción de PD-1 con su ligando se potencian las respuestas de las células T, incluso las respuestas antitumorales.

El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, que bloquea a la molécula PD-1, logrando aumentar la inmunidad antitumoral. La terapia biológica es cada vez más utilizada para el tratamiento de distintos tipos de cánceres¹.

CASO CLÍNICO

Se presenta una paciente de 55 años, con antecedente de cáncer de pulmón con metástasis cerebrales. Realizó 6 ciclos de quimioterapia con carboplatino-pemetrexed y, luego del mantenimiento, presentó evidencia de recaída de la enfermedad a nivel cerebral, por lo cual se rotó a pembrolizumab y realizó 6 ciclos cada 21 días. Se realizó tomografía computarizada de control e inició un cuadro de dificultad respiratoria y edema facial que, en su momento, se interpretó como reacción adversa al contraste,

Recibido: 8/08/19

Aceptado: 25/11/19

Servicio de Dermatología (M.P.M.G., M.E., J.R., H.S., G.B., L.D.M.). Servicio de Alergia e Inmunología (E.J., L.G.). Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

Correspondencia: paz.micieli@hospitalitaliano.org.ar

por lo cual fue derivada a nuestro centro, al consultorio especializado en reacciones adversas a fármacos.

Al momento del examen físico, la paciente se encontraba en regular estado general, afebril, pero somnolienta, bradipsíquica, con discurso lento, por momentos incoherente. Refería astenia intensa e intolerancia al frío. Presentaba edema facial, con predominio bupalpebral, sin edemas en miembros inferiores y parálisis facial periférica derecha, donde se podía observar el aplanamiento de las arrugas frontales, el descenso de la ceja homolateral y desviación de la comisura labial hacia el lado opuesto a la parálisis (Fig. 1).

Se solicitó laboratorio completo y se observó un aumento significativo de la hormona tirotrófina ($185 \mu\text{UI/mL}$) y descenso de las hormonas tiroideas (T4L $0,4 \text{ ng/dL}$ T4 $2,1 \mu\text{g/dL}$ T3 $< 0,4$ $0,6$ - $1,6 \text{ ng/mL}$).

Se interpretó el cuadro como parálisis facial por hipotiroidismo secundario a pembrolizumab. La paciente inició tratamiento sustitutivo con levotiroxina y, luego de 15 días, se observó franca mejoría del cuadro (Fig. 2).

DISCUSIÓN

El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, que bloquea a la molécula PD-1 y se uti-



Figura 1. Edema facial, con predominio bupalpebral y parálisis facial periférica derecha, donde se puede observar el aplanamiento de las arrugas frontales, descenso de la ceja homolateral y desviación de la comisura labial hacia el lado opuesto a la parálisis.



Figura 2. Luego de 15 días de tratamiento, la paciente presentó disminución del edema y de la parálisis facial, la cual se interpretó secundaria al cuadro de hipotiroidismo.

liza como tratamiento de varios tipos de cánceres. El uso de anticuerpos monoclonales que bloquean a proteínas como el CTLA-4 y el PD-1 sirve para incrementar la respuesta inmunitaria celular antitumoral.

PD-1 es una molécula coestimuladora capaz de mantener el balance entre la activación de los linfocitos T, la tolerancia periférica y el daño tisular.

Se expresa en LT activados, cuyo papel es limitar su respuesta, protegiendo de este modo los tejidos sanos. Su bloqueo terapéutico va a generar una respuesta exagerada contra las células tumorales y por ende también contra células propias.

Del mecanismo de acción de estos fármacos se deduce que los pacientes que los reciben pueden tener desequilibrios en la tolerancia inmunológica y manifestar efectos adversos inflamatorios y autoinmunitarios⁴, que se denominan efectos adversos inmunomediados⁵, que –si son reconocidos a tiempo– pueden manejarse adecuadamente. De lo contrario, algunos de ellos llegarían a ser fatales. Por eso es importante conocerlos y saber pesquisarlos. Los efectos adversos inmunomediados pueden ocurrir tanto en la piel como en cualquier órgano del cuerpo. Entre los endocrinológicos, la disfunción tiroidea es el trastorno más frecuente, y particularmente común en los inhibidores de PD-1, con una tasa de hasta el 20%

para pembrolizumab⁶. El hipotiroidismo es la toxicidad más común⁷, seguida de hipertiroidismo y tiroiditis. Las endocrinopatías asociadas a pembrolizumab son de aparición tardía, ocurren entre la semana 10 y 45, por eso es importante conocerlas, debido a que los pacientes pueden estar mucho tiempo recibiendo la medicación sin evidencia de alteración inmunológica.

Se recomienda solicitar pruebas de función tiroidea durante el tratamiento para detectarlos a tiempo (basal, luego de

cada dosis, y luego cada 6-12 semanas durante los primeros 6 meses de finalizado el tratamiento)⁶.

Cabe destacar la importancia de conocer los efectos adversos de la inmunoterapia, debido a su uso creciente ya que impactan favorablemente en la sobrevida de los pacientes con cáncer metastásico, no solo por sus efectos directos sobre la piel sino porque los efectos adversos en otros órganos pueden tener manifestaciones cutáneas que nos permitan reconocerlos y tratarlos a tiempo.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Human Vaccines & Immunotherapeutics: News. Hum Vaccin Immunother. 2018; 14(1):9-10.
2. Iyer PC, Cabanillas ME, Waguespack SG, et al. Immune-Related Thyroiditis with Immune Checkpoint Inhibitors. Thyroid. 2018; 28(10):1243-51.
3. de Filette J, Jansen Y, Schreuer M, et al. Incidence of Thyroid-Related Adverse Events in Melanoma Patients Treated With Pembrolizumab. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101(11):4431-9.
4. Abdel-Wahab N, Shah M, Suárez-Almazor ME. Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade in Patients with Cancer: A Systematic Review of Case Reports. PLOS ONE. 2016; 11(7):e0160221.
5. Osorio JC, Ni A, Chaft JE, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. Ann Oncol. 2017; 28(3):583-9.
6. González-Rodríguez E, Rodríguez-Abreu D. Immune Checkpoint Inhibitors: Review and Management of Endocrine Adverse Events. Oncologist. 2016; 21(7):804-16.
7. Wang P-F, Chen Y, Song S-Y, et al. Immune-Related Adverse Events Associated with Anti-PD-1/PD-L1 Treatment for Malignancies: A Meta-Analysis. Front Pharmacol. 2017; 8:730.