

Avance online de artículo en prensa

CARTAS AL EDITOR

Encefalitis autoinmune inducida por pembrolizumab en una paciente con melanoma lentiginoso

Pembrolizumab-induced autoimmune encephalitis in a woman with lentiginous melanoma

Sr. Editor:

El descubrimiento, desarrollo y rápida implementación de inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) como por ejemplo ipilimumab, nivolumab y pembrolizumab ha revolucionado inequívocamente el tratamiento del cáncer metastásico durante la última década. La desregulación inmune adaptativa juega un papel integral en el desarrollo y la progresión de muchas neoplasias malignas, sobre todo en el contexto de una alta carga mutacional u otras características inmunogénicas, que son particularmente comunes en el melanoma, el cáncer de pulmón no microcítico, el cáncer de esófago y los linfomas. Los anticuerpos que se dirigen específicamente a los ICI, incluidos PD1/PDL1 y CTLA4, promueven la vigilancia inmune y a menudo conducen a una sólida respuesta inmune antitumoral y a la destrucción de células malignas mediada por el huésped. Sin embargo, los efectos de la inhibición de estas moléculas rara vez se limitan al microambiente del tumor y su regulación negativa puede desencadenar una amplia gama de toxicidad autoinmune que puede estar asociada con secuelas permanentes.

Se trata de una paciente de 75 años diagnosticada un año antes de melanoma lentiginoso acral en la que se decidió tratamiento adyuvante con pembrolizumab. Dos semanas previas a la última dosis de este fármaco (2 mg/kg) había sido diagnosticada de neumonitis y artritis inmunomediadas, y había precisado tratamiento con prednisona 10 mg al día. Fue derivada a urgencias por presentar bruscamente una disminución del nivel de consciencia, hemiplejía izquierda y desviación de la mirada a la derecha. El diagnóstico diferencial incluyó un accidente cerebro vascular, así como posibles metástasis cerebrales en relación con el proceso oncológico avanzado. En la tomografía computarizada de cráneo no se objetivaron signos de sangrado ni datos de oclusión vascular. El líquido cefalorraquídeo mostró normalidad (transparente,

sin celularidad, con glucosa, lactato y proteínas normales, así como cultivos negativos). Dada la sospecha de estatus epiléptico secundario a encefalitis, se pautó metilprednisolona (500 mg al día), levetiracetam (2.000 mg cada 12 horas) y la-cosamida (200 mg cada 12 horas). Se le realizó un electroencefalograma, que objetivó encefalopatía leve-moderada sin actividad crítica ni intercrítica. Transcurridas 24 horas, se procedió a la retirada de la sedación y la intubación orotraqueal, y la paciente permaneció sin focalidad neurológica. Además, se llevó a cabo un estudio de autoinmunidad (AntiNMDA, anticanales de potasio y AMPA 1) con resultado negativo. La paciente presentó una mejoría neurológica progresiva con esteroides y antiepilépticos sin nuevas crisis. Fue dada de alta 10 días después, tras una pauta descendente de corticoterapia. Ante la posible relación, se decidió suspender el tratamiento biológico por toxicidad inmunomediada acumulada.

La encefalitis autoinmune es un evento adverso cuya etiología es desconocida y cuyo diagnóstico es un desafío para el personal sanitario. La única característica clínica definitiva para su diagnóstico es la presencia de anticuerpos paraneoplásicos. En este caso, la negatividad del estudio de autoinmunidad podría ser explicado por el efecto inmunomodulador de la prednisona que la paciente ya estaba tomando por otros eventos adversos del mismo antineoplásico. Como no había evidencia de infección, no precisó de tratamiento antibiótico ni antiviral. La reciente administración de pembrolizumab fue el único factor que hizo sospechar de encefalitis autoinmune. La respuesta favorable al tratamiento con corticosteroides contribuyó a establecer la etiología autoinmune.

Dada la gravedad y la escasez de casos reportados sobre los eventos adversos asociados a los ICI, creemos que una mayor caracterización y conocimiento del espectro de toxicidad de estos podría disminuir la morbilidad. Teniendo en cuenta el uso creciente de estos fármacos, es necesario considerarlos entre los agentes causales de cuadros graves que se presentan en los servicios de urgencias.

Luca Omizzolo

¹Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España.
lucaomiz@gmail.com

Conflicto de intereses: El autor declara no tener conflictos de interés en relación con el presente artículo.

Contribución de los autores, financiación y responsabilidades éticas: El autor ha confirmado su autoría, la no existencia de financiación externa y el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS. El paciente ha confirmado su consentimiento para que su información personal sea publicada.

Editor responsable: Adriana Gil Rodrigo.

Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares.

DOI: XXXX

Bibliografía

- 1 Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381:1535-46.
- 2 Johnson DB, Chandra S, Sosman JA. Immune Checkpoint Inhibitor Toxicity in 2018. *JAMA.* 2018;320:1702-3.
- 3 Wang DY, Salem JE, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4:1721-8.
- 4 Johnson DB, Manouchehri A, Haugh AM, Quach HT, Balko JM, Lebrun-Vignes B, et al. Neurologic toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study. *J Immunother Cancer.* 2019;7:134.
- 5 Schneider S, Potthast S, Komminoth P, Schwegler G, Böhm S. PD-1 Checkpoint inhibitor associated autoimmune encephalitis. *Case Rep Oncol.* 2017;10:473-8.