

ENCEFALITIS POR INHIBIDORES DEL PUNTO DE CONTROL INMUNITARIO

FERNANDO E. JABIF¹, MARÍA CLAUDIA BURBANO DONOSO², ROCÍO V. MÁRQUEZ²,
BERENICE SILVA², MIGUEL ÁNGEL SASSANO¹

¹Servicio de Clínica Médica, ²Servicio de Neurología, Hospital Italiano de Buenos Aires,
Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Fernando E. Jabif, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Tte. Gral. J. D. Perón 4190, 1199 Buenos Aires, Argentina

E-mail: fernando.jabif@hospitalitaliano.org.ar

Recibido: 14/11/2022

Aceptado: 16/1/2023

Resumen

Los inhibidores del punto de control inmunitario han demostrado mejorar el pronóstico de múltiples enfermedades oncológicas. Recientemente se han reportado eventos adversos relacionados a la inmunoterapia. La toxicidad neurológica es poco frecuente. Se presenta el caso de un paciente con encefalitis relacionada con inhibidores del punto de control inmunitario.

Palabras clave: inmunoterapia, neoplasias, síndromes de neurotoxicidad

Abstract

Encephalitis associated to immune checkpoint inhibitors

Immune checkpoint inhibitors have been shown to improve the prognosis of multiple oncological diseases. Recently, adverse events related to immunotherapy have been reported. Neurologic toxicity is infrequent. We present the case of a patient with encephalitis associated to immune checkpoint inhibitors.

Key words: immunotherapy, neoplasms, neurotoxicity syndromes

Los inhibidores del punto de control inmunitario (IPCI) son fármacos aprobados para el tratamiento del melanoma metastásico y otros tipos de tumores sólidos¹. Su función es potenciar la inmunidad a través de dos vías principales: inhibición del antígeno 4 del linfocito T citotóxico (ej. ipilimumab) y bloqueo de las proteínas

de muerte celular programada (ej. nivolumab). A pesar de que estas drogas han demostrado mejorar el pronóstico de múltiples enfermedades oncológicas, actualmente se informan los que han sido denominados eventos adversos relacionados a la inmunoterapia². Los eventos adversos más comúnmente informados son dermatológicos, gastrointestinales, hepáticos y endocrinológicos^{2, 3}. La toxicidad con compromiso neurológico, es poco frecuente y ocurre en 1-14% de pacientes según distintas series de casos, con tasas más altas en pacientes que reciben inmunoterapia combinada⁴. En Argentina, en un estudio retrospectivo se observó toxicidad neurológica en 6.7% de pacientes tratados con estos fármacos⁵. La cefalea y la neuropatía sensorial periférica son las formas más frecuentemente encontradas, aunque se han descrito una variedad de manifestaciones neurológicas que incluyen casos de síndrome de Guillain-Barré hasta encefalitis inmunomediada. La terapia inmunosupresora, con los glucocorticoides como primera línea, es el pilar de tratamiento de estos eventos adversos. En este artículo se presenta un caso de encefalitis por IPCI y revisión de la bibliografía.

Caso clínico

Hombre de 58 años, con diagnóstico de melanoma metastásico en hueso y pene, con tratamiento en segundo ciclo de nivolumab e ipilimumab, que ingresó por ata-

xia de miembros, mareos e inestabilidad en la marcha de 15 días de evolución, asociado a cefalea y registros subfebriles. En el examen físico de ingreso se encontraba afebril, estable hemodinámicamente, y se evidenciaba ataxia de miembros superiores a predominio izquierdo y disdiadococinesia. No se constataron signos de irritación meníngea.

En el laboratorio de ingreso como hallazgos de relevancia se evidenció eritrosedimentación de 37 mm/h con niveles bajos de proteína C reactiva (0.90 mg/l). Se realizó resonancia de cerebro sin contraste donde se observó sutil área de restricción en la difusión en vermis cerebeloso y mesencéfalo (Fig. 1A).

En conjunto con el servicio de neurología se decidió realizar punción lumbar, obteniéndose un líquido cefalorraquídeo (LCR) límpido con evidencia de hiperproteinoorraquia (232 mg/dL) y pleocitosis linfocítica (25 leucocitos/mm³ con 95% de linfocitos y 5% de monocitos).

Se interpretó inicialmente como romboencefalitis en estudio. A la espera de resultados de cultivos, se inició terapia antibiótica y antiviral empírica y se decidió internación del paciente para profundizar estudios diagnósticos y realizar eventual tratamiento.

Durante la internación evolucionó con persistencia de los síntomas y signos neurológicos y registros subfebriles aislados. Se decidió repetir nueva punción lumbar donde se evidenció un marcado y persistente incremento de linfocitos (citometría de flujo 56 leucocitos en LCR con 98% linfocitos).

Se realizó resonancia de cerebro sin contraste con espectroscopía cerebral donde se evidenció persistencia de

la alteración de la señal en vermis cerebeloso y región dorsal del mesencéfalo con mayor representación en FLAIR (por las siglas inglés, *Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery*) (Fig. 1B). En espectroscopía cerebral se observó disminución del pico de N-Acetil-Aspartato (NAA) con leve inversión de la relación colina/NAA a nivel de la lesión ubicada en vermis cerebeloso. Los hallazgos obtenidos en las secuencias morfológicas y en la espectroscopía fueron sugestivos de proceso inflamatorio en primera instancia y, dado el contexto clínico, compatibles con cerebelitis autoinmune.

Al presentar serologías y cultivos negativos y por la alta sospecha de evento adverso relacionado con la inmunoterapia por la asociación temporal con la infusión del tratamiento, se decidió en conjunto con oncología, infectología y neurología, iniciar tratamiento con metilprednisolona 1 mg/kg/día con franca mejoría sintomática tras 72 horas de tratamiento endovenoso. Se decidió egreso hospitalario con meprednisona 80 mg/día en plan de descenso prolongado y progresivo de dosis a cargo de oncología.

Un mes posterior al egreso hospitalario se realizó resonancia de cerebro de control donde se evidenció reversión de las lesiones descritas a nivel del vermis y tronco encefálico (Fig. 2 A y B). Se realizó tomografía de tórax, abdomen y pelvis de reestadificación, con disminución de tamaño de la formación polilobulada conocida en topografía inguinal derecha y disminución de tamaño de la adenomegalia inguinal izquierda. Actualmente el paciente se encuentra completamente asintomático.

Figura 1 | A: Resonancia de cerebro, secuencia DWI. Se observa una sutil área de restricción en vermis cerebeloso y mesencéfalo. B: Resonancia de cerebro, secuencia FLAIR. Sutil alteración de la señal en el vermis cerebeloso y región dorsal del mesencéfalo

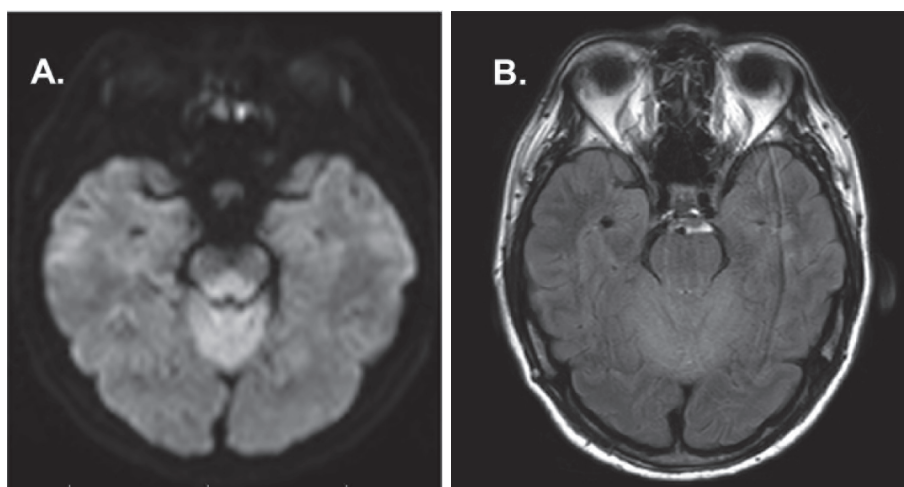
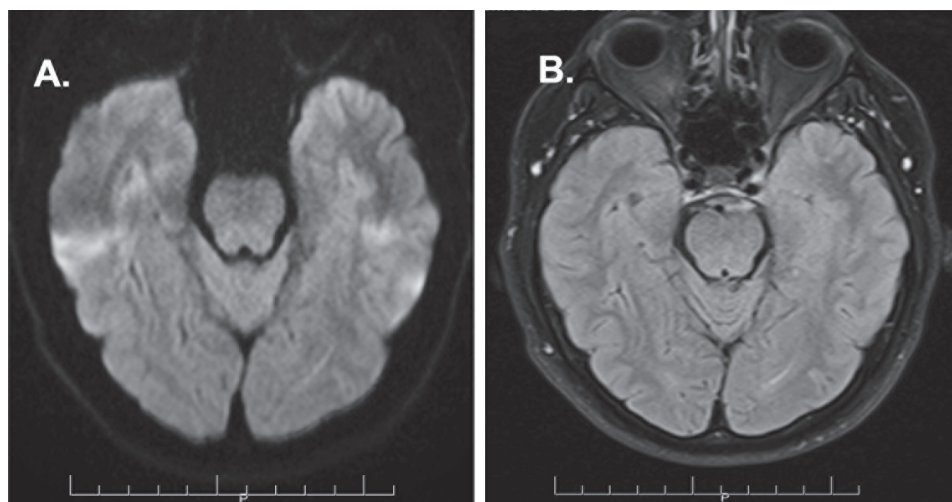


Figura 2 | A: Resonancia de cerebro, secuencia DWI B: Resonancia de cerebro, secuencia FLAIR. Se observa reversión de las lesiones descritas a nivel del vermis y tronco encefálico, actualmente se observa señal preservada e incluso correcta diferenciación de los surcos verminianos



Discusión

La incorporación de los IPCI al arsenal terapéutico de las enfermedades oncológicas, representan el mayor avance en oncología clínica en los últimos 30 años. El beneficio que producen en términos de supervivencia fue demostrado en múltiples tipos de cáncer, incluyendo melanoma, cáncer de pulmón y de riñón⁶. Nuestro caso aporta una descripción de un evento adverso poco reportado en la literatura. Los eventos adversos neurológicos son raros y aparentemente son más comunes en pacientes tratados con anti-CTLA4, específicamente si se utilizan en combinación con anti-PD1/PD-L1, lo cual es coincidente con lo observado en nuestro paciente. Según una revisión sistemática reciente, la mediana de tiempo a la aparición de un evento adverso neurológico fue de 3 ciclos, aunque las presentaciones más tempranas y más tardías fueron comunes⁷. Aunque aún no se comprenden los mecanismos fisiopatológicos de la toxicidad neurológica por inmunoterapia, existen dos hipótesis propuestas. La primera hipótesis sugiere una respuesta inmune contra un autoantígeno compartido entre el tumor y el tejido neural. Una segunda hipótesis plantea la

posibilidad de una predisposición a desarrollar fenómenos autoinmunes o la presencia de condiciones autoinmunes latentes que se manifiestan clínicamente ante el estímulo inmunitario producido por los IPCI⁸. La forma de presentación más frecuentemente informada es la encefalitis límbica y la meningoencefalitis, siendo la cerebelitis poco frecuente, aunque existen grandes variaciones según las series. La presencia de pleocitosis linfocítica, hiperproteinorraquia y normoglucorraquia son los hallazgos más frecuentes en LCR⁹, lo cual coincide con los hallazgos en nuestro paciente. Se ha reportado que los niveles aumentados de adenosin-deaminasa en LCR podrían ser útiles para el diagnóstico de encefalitis inducida por inhibidores del *checkpoint*, aunque esta medición aún no ha sido validada¹⁰.

Agradecimientos: A los doctores Luis Basbús e Indalecio Carboni por sus valiosas contribuciones a la realización de este trabajo. Al servicio de clínica médica del Hospital Italiano y su jefe, doctor Javier Pollán, por el apoyo brindado para esta publicación.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Gkoufa A, Gogas H, Diamantopoulos PT, et al. Encephalitis in a patient with melanoma treated with immune checkpoint inhibitors: Case presentation and review of the literature. *J Immunother*; 43. Epub ahead of print September 2020. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000326.
2. Williams TJ, Benavides DR, Patrice K-A, et al. Association of Autoimmune Encephalitis With Combined Immune Checkpoint Inhibitor Treatment for Metastatic Cancer. *JAMA Neurol* 2016; 73: 928-33.
3. Naidoo J, Page DB, Li BT, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol* 2015; 26: 2375.
4. Wick W, Hertenstein A, Platten M. Neurological sequelae of cancer immunotherapies and targeted therapies. *Lancet Oncology* 2016; 17: e529-e541.
5. Manzano N, Díaz Cosuelo F, Zylberman M. Reacciones adversas a medicamentos inhibidores del punto de control inmunitario. *Medicina (B Aires)* 2021; 81: 208-13.
6. Vogrig A, Muñoz-Castrillo S, Desestret V, et al. Pathophysiology of paraneoplastic and autoimmune encephalitis: genes, infections, and checkpoint inhibitors. *Ther Adv Neurol Disord*; 13. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1177/1756286420932797.
7. Nersesjan V, McWilliam O, Krarup L-H, et al. Autoimmune Encephalitis Related to Cancer Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. *Neurology* 2021; 97: e191-e202.
8. Yshii LM, Hohlfeld R, Liblau RS. Inflammatory CNS disease caused by immune checkpoint inhibitors: status and perspectives. *Nat Rev Neurol* 2017; 13: 755-63.
9. Albarrán V, Chamorro J, Rosero DI, et al. Neurologic toxicity of immune checkpoint inhibitors: A review of the literature. *Front Pharmacol* 2022; 13: 774170.
10. Fujiwara S, Yoshimura H, Mimura N, et al. Cerebrospinal fluid characteristics of encephalitis associated with immune checkpoint inhibitors. *Journal of the Neurological Sciences* 2017; 381: 79.