

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/327990851>

Meningeal syndrome in a patient treated with a combination of immune checkpoint inhibitors for a metastatic melanoma

Article in *Revista de neurología* · October 2018

CITATIONS

0

READS

40

7 authors, including:



Omar Yaxmehen Bello-Chavolla
Instituto Nacional De Geriátria

39 PUBLICATIONS 67 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Arsenio Vargas-Vazquez
Universidad Nacional Autónoma de México

21 PUBLICATIONS 30 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Acromegaly research [View project](#)



Predictive modelling [View project](#)

Síndrome meníngeo en un paciente tratado con combinación de inhibidores de puntos de control inmunológico para melanoma metastásico

Omar Y. Bello-Chavolla, Jorge E. Cortes-Arroyo, Arsenio Vargas-Vázquez, Fernando Quiroz-Compean, Graciela Leal-Gutiérrez, Mireya Barragán-Dessavre, Julio E. Martínez-Samano

Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. México DF, México.

Correspondencia: Dr. Omar Yaxmehen Bello Chavolla. PECEM. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad Universitaria. Apartado Postal 70-250. CP 04510. México DF, México.

E-mail: oyaxbell@yahoo.com.mx

Aceptado tras revisión externa: 11.05.18.

Cómo citar este artículo: Bello-Chavolla OY, Cortes-Arroyo JE, Vargas-Vázquez A, Quiroz-Compean F, Leal-Gutiérrez G, Barragán-Dessavre M, et al. Síndrome meníngeo en un paciente tratado con combinación de inhibidores de puntos de control inmunológico para melanoma metastásico. *Rev Neurol* 2018; 67: 279-80.

© 2018 Revista de Neurología

Los puntos de control inmunológico (PCI) incluyen el antígeno-4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) y el receptor de muerte celular programada-1 (PD-1). Los PCI tienen un papel fundamental en la restricción de las respuestas inmunes mediadas por células T [1]. En la actualidad, los anticuerpos monoclonales ipilimumab (IgG1 anti-CTLA-4) y nivolumab (IgG4 anti-PD-1) están aprobados por la Food and Drug Administration estadounidense y las autoridades de salud mexicanas para el tratamiento de melanoma irreseccable o metastásico o como terapia adyuvante en pacientes con afectación patológica de los nodos linfáticos que han tenido una resección quirúrgica completa [1,2].

El tratamiento con inhibidores de los PCI está ligado a la presentación de efectos adversos inmunológicos por la sobrerregulación de la respuesta inmune antitumoral. La incidencia de efectos adversos inmunológicos con ipilimumab es de cerca de un 72%, y hasta el 24% son de alto grado [3]. Para el nivolumab, la tasa de efectos adversos es de cerca de un 24% [4]. A pesar de que el ipilimumab se combina con el nivolumab, son escasas las comunicaciones sobre el impacto de la terapia combinada en la tasa de efectos adversos inmunológicos. Presentamos el caso de un paciente con melanoma en estadio IV, tratado con ipilimumab/nivo-

lumab, quien presentó una probable meningitis aséptica como efecto adverso inmunológico asociado a la combinación de inhibidores de los PCI.

Varón de 66 años, con diagnóstico de melanoma en estadio IV, quien acudió al servicio de urgencias con fiebre de 38,5 °C, escalofríos, debilidad generalizada, hiporexia y cefalea sin respuesta al tratamiento sintomático, y exacerbación de artralgias y mialgias previamente asociadas al tratamiento con ipilimumab, que recibió como monoterapia durante 15 meses y hasta un año antes de su padecimiento actual, en dosis de 10 mg/kg por vía intravenosa cada tres semanas durante las primeras cuatro dosis y posteriormente una dosis cada 12 semanas. Seis meses antes de su ingreso se inició terapia con ipilimumab/nivolumab a razón de 10 mg/kg cada tres semanas durante las primeras cuatro dosis y posteriormente una dosis cada 12 semanas, acompañado de nivolumab 3 mg/kg, por evidencia de progresión de la enfermedad en la tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada, con una última aplicación tres días antes de su ingreso.

En la evaluación clínica no se identificaron datos de relevancia, por lo que se inició tratamiento con solución salina, paracetamol y meropenem ante la sospecha de meningitis. Durante su segundo día en hospitalización presentó un segundo pico febril de 39,8 °C asociado a letargo, náusea, vómito, empeoramiento de la cefalea, marcadores inflamatorios elevados –proteína C reactiva (PCR), 41,94 mg/L; procalcitonina, 0,15; y velocidad de sedimentación globular (VSG), 24 mm/h– y niveles elevados de creatinina (1,38 mg/dL) sin leucocitosis (8,7 mg/dL). Se realizó una radiografía de tórax, sin alteraciones. A pesar de su necesidad, se difirió la realización de una punción lumbar por la sospecha de hipertensión intracraneal.

A pesar del tratamiento, el paciente persistió con la sintomatología, a la cual se agregó delirio hipoactivo persistente y marcadores inflamatorios elevados (PCR: 121,2 mg/L; VSG: 26 mm/h). No se logró identificar un foco infeccioso ni progresión de la enfermedad por tomografía axial computarizada de tórax, abdomen y cráneo contrastada. Se agregaron vancomicina y aciclovir al tratamiento, y se tomaron hemocultivos a los tres días del ingreso. A pesar del requerimiento por el deterioro neurológico, el paciente y sus familiares se negaron a la realización de una punción lumbar confirmatoria.

Tras descartar actividad tumoral y sin evidencia consistente de un foco infeccioso, se sospechó que la sintomatología podría ser atribuible a la terapia combinada con anticuerpos monoclonales y se administró tratamiento con tres pulsos de metilprednisolona intravenosa (1 g/día durante tres días). Dos días después, el paciente permaneció afebril, con disminución de los marcadores inflamatorios (PCR: 55,52 mg/L; VSG: 26 mm/h) y remisión de la cefalea y el delirio. Se mantuvo afebril y neurológicamente estable durante los cinco días siguientes de su estancia hospitalaria. Los hemocultivos en serie persistieron negativos tras siete días, y la serología para el virus de la gripe A y B, y el virus y el antígeno de *Aspergillus* persistieron negativos. El paciente fue dado de alta tras la mejoría clínica mediante prednisona oral 50 mg/día durante tres días, con escalado descendente progresivo del tratamiento. En el seguimiento, se suspendió de manera definitiva el tratamiento combinado con ipilimumab/nivolumab y se mantuvo al paciente con nivolumab 3 mg/kg hasta la fecha.

Durante el estudio del paciente, se mantuvo una alta sospecha de meningitis aséptica e hipertensión intracraneal; sin embargo, esto no pudo confirmarse por la falta de evaluación del líquido cefalorraquídeo. Utilizando el algoritmo de Naranjo previo al tratamiento, se obtuvo una puntuación de 8, lo que sugiere que el cuadro podría atribuirse a un probable efecto adverso inmunológico asociado al tratamiento con ipilimumab/nivolumab [4]; además, el paciente había referido previamente efectos adversos presentados como artralgias y mialgias. La presentación de efectos adversos previos hace consistente la sospecha de que la sintomatología sea atribuible al tratamiento, especialmente considerando que dichos efectos son comunes en la terapia con ipilimumab y nivolumab [3].

En el caso de las terapias anti-CTLA-4, los efectos adversos dermatológicos son los más comunes en el primer mes de tratamiento, seguidos de los endocrinos (hipofisitis), colitis, hepatitis, sarcoidosis, citopenia autoinmune y pancreatitis [5,6]. Para el nivolumab, es más frecuente la presentación de efectos adversos respiratorios, una neumonitis, efectos musculoesqueléticos y, con menor frecuencia, cardiovasculares, constitucionales y oculares [3]. Si bien no se conoce el mecanismo del daño específico del órgano, es probable que la expresión diferencial

de CTLA-4 y PD-1 sea tisular. Los efectos adversos neurológicos durante el tratamiento combinado con ipilimumab y nivolumab son frecuentes y representan un reto diagnóstico. Una revisión sistemática de ensayos clínicos de pacientes con melanoma comunicó una incidencia de efectos adversos neurológicos del 3,8%, 6,1% y 12% con terapia anti-CTLA-4, anti-PD-1 y su combinación, respectivamente; de estos, menos de un 1% fueron de grado 3 y 4 [7]. Se ha comunicado ocurrencia de síndrome de Guillain-Barré, mielitis transversa, miopatías inflamatorias y meningitis aséptica para el ipilimumab [8], y disgeusia, hipersomnia, síndrome de piernas inquietas, temblor, letargo, alteraciones de la memoria, vértigo, neuropatía, disartria, edema cerebral y paresia, para el nivolumab. La constelación de síntomas aparentemente no relacionados en nuestro paciente sugiere la ocurrencia de un efecto adverso, manifestado como un síndrome neurológico de meningitis aséptica por medicamentos. No obstante, la aparición de cada síntoma como efecto adverso inmunológico individual, sin agregación sindrómica, también se ha comunicado en algunas series [3,8]. Hasta la fecha, no se cuenta con publicaciones de la incidencia de síntomas neurológicos en el tratamiento combinado en combinación con monoterapia; sin embargo, la combinación ipilimumab/nivolumab se ha asociado con una tasa aumentada de efectos adversos inmunológicos [9].

Desde un punto de vista fisiológico, CTLA-4 y PD-1 inducen autotolerancia al favorecer la depleción de células T autorreactivas. La inhibición combinada de CTLA-4 y PD-1 explica la similitud de efectos adversos con enfermedades autoinmunitarias y procesos inflamatorios, así como la heterogeneidad del cuadro clínico de nuestro paciente [1,2]. Actualmente, se desconocen los mecanismos que propician una presentación leve o grave de efectos adversos inmunológicos. Un estudio no encontró asociación entre HLA-A y el riesgo de efectos adversos, por lo que la relación entre la gravedad de los efectos adversos y su mecanismo biológico subyacente permanece como un área de oportunidad. En el caso de nuestro paciente, los efectos adversos inmunológicos asociados al tratamiento con ipilimumab en monoterapia podrían estar relacionados con la elevada dosis del tratamiento adyuvante. La dosis de ipilimumab durante el tratamiento combinado fue menor, aunque no hay evidencia contundente que demuestre un

efecto dependiente de la dosis en la presentación de efectos adversos inmunológicos [6]. La interacción biológica de ipilimumab/nivolumab podría causar efectos adversos independientes que, agregados, asemejen un cuadro de meningitis aséptica. En pacientes en tratamiento combinado con inhibidores de los PCI, la presentación atípica de síndromes clínicos debe aumentar la sospecha de efectos adversos, especialmente cuando se acompaña de marcadores inflamatorios aumentados [2,3,5,8]. El tratamiento para los efectos adversos inmunológicos asociados a inhibidores de los PCI incluye el uso de corticosteroides por vía oral o infliximab [1,2,9]. Nuestro paciente respondió adecuadamente al tratamiento con metilprednisolona intravenosa, el cual es un tratamiento estándar en nuestro centro. La respuesta positiva del paciente apoyó nuestra sospecha diagnóstica. En casos como el presente, donde la falta de confirmación clínica/bioquímica impide el diagnóstico certero del efecto adverso, una alta sospecha clínica justifica el inicio del tratamiento [9].

La meningitis aséptica es una presentación poco frecuente de los tratamientos con inhibidores de los PCI. En la ficha técnica del ipilimumab sólo se refiere un caso identificado en ensayos clínicos controlados, con el resto mencionado en escenarios clínicos aislados y casos publicados [10]. Usualmente se presenta como un cuadro de cefalea, alteraciones del estado mental y fiebre que no responde al tratamiento antibiótico [8]. La sintomatología es similar a la meningitis vírica y la evaluación del líquido cefalorraquídeo no es muy específica; se presenta generalmente como hiperproteinorraquia y pleocitosis de predominio linfocítico [8]. Los medicamentos con mayor asociación con la meningitis aséptica incluyen ibuprofeno, trimetoprim-sulfametoxazol, lamotrigina, fármacos antiepilépticos e inmunomoduladores. Se han comunicado casos de meningitis aséptica después del tratamiento con ipilimumab en el melanoma metastásico y el cáncer de células renales, entre otros [11-14]; sin embargo, no se han comunicado casos asociados con el nivolumab o la combinación ipilimumab/nivolumab.

Para el diagnóstico diferencial en efectos adversos inmunológicos es importante monitorizar la respuesta al tratamiento de los diagnósticos alternativos y revalorar ante la falta de respuesta. En nuestro paciente, la falta de respuesta al tratamiento y el antecedente de efectos

adversos inmunológicos de bajo grado aumentó la sospecha de meningitis aséptica como efecto adverso del tratamiento con inhibidores de los PCI. Con el uso creciente de éstos, es importante reconocer y tratar adecuadamente los efectos adversos inmunológicos para prevenir la morbimortalidad y disminuir la prescripción inadecuada de fármacos basados en diagnósticos diferenciales [1,2,9].

Bibliografía

- Villadolid J, Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Transl Lung Cancer Res* 2015; 4: 560-75.
- Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 252-64.
- Voskens CJ, Goldinger SM, Loquai C, Robert C, Kaehler KC, Berking C, et al. The price of tumor control: an analysis of rare side effects of anti-CTLA-4 therapy in metastatic melanoma from the ipilimumab network. *PLoS One* 2013; 8: e53745.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-45.
- Weber JS, Postow M, Lao CD, Schadendorf D. Management of adverse events following treatment with anti-programmed death-1 agents. *Oncologist* 2016; 21: 1230-40.
- Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2018; 378: 158-68.
- Cuzzubbo S, Javeri F, Tissier M, Roumi A, Barlog C, Doridam J, et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: review of the literature. *Eur J Cancer* 2017; 73: 1-8.
- Hottinger AF. Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors. *Curr Opin Neurol* 2016; 29: 806-12.
- Friedman CF, Proverbs-Singh TA, Postow MA. Treatment of the immune-related adverse effects of immune checkpoint inhibitors: a review. *JAMA Oncol* 2016; 2: 1346-53.
- Bot I, Blank CU, Boogerd W, Brandsma D. Neurological immune-related adverse events of ipilimumab. *Pract Neurol* 2013; 13: 278-80.
- Yang JC, Hughes M, Kammula U, Royal R, Sherry RM, Topalian SL, et al. Ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) causes regression of metastatic renal cell cancer associated with enteritis and hypophysitis. *J Immunother* 2007; 30: 825-30.
- Moris G, García-Moncó JC. The challenge of drug-induced aseptic meningitis revisited. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1511-2.
- Oishi K, Nakao M, Maeda S, Matsushita T, Ikeda T, Yamada T, et al. A case of aseptic meningitis without neck rigidity occurring in a metastatic melanoma patient treated with ipilimumab. *Eur J Dermatol* 2017; 27: 193-4.
- Stein MK, Summers BB, Wong CA, Box HL, Cleveland KO. Meningoencephalitis following ipilimumab administration in metastatic melanoma. *Am J Med Sci* 2015; 350: 512-3.