

Cetoacidosis diabética como debut de diabetes mellitus inmunomediada en paciente en tratamiento con inhibidores de checkpoint

Gabriela Meneses J.^{1*}, Victoria Novik A.², Daniela Navarrete M.³, Alejandro Acevedo G.⁴

Diabetic ketoacidosis as debut of immune-mediated diabetes mellitus in a patient in treatment with immune checkpoint inhibitors

Resumen: Los inhibidores de checkpoint (ICP) son anticuerpos usados en inmunoterapia contra el cáncer. Uno de sus blancos de acción es el receptor de muerte celular programada-1 (PD-1), el cual es importante para mantener la tolerancia inmunitaria. Sin embargo, este mecanismo se asocia a riesgo de eventos adversos relacionados a la inmunidad que pueden afectar a múltiples órganos incluyendo el sistema endocrino. Se describe el caso inhabitual de un paciente que a los 18 meses de terapia con ICP debutó con cetoacidosis diabética (CAD).

Palabras clave: Cetoacidosis diabética; Diabetes mellitus inmunomediada; Endocrinopatías; Inhibidores checkpoint.

Abstract: Immune checkpoint inhibitors consist in antibodies used in immunotherapy against cancer. One of their targets is the programmed cell death-1 (PD-1) receptor, which is important in maintaining self-tolerance. However, this mechanism is associated with a risk for immune-related adverse events potentially affecting multiple organs, including the endocrine system. We describe the unusual case of a patient who, after 18 months of treatment with an immune checkpoint inhibitor, debuted with diabetic ketoacidosis.

Keywords: Diabetic ketoacidosis; Endocrinopathies; Immune checkpoint inhibitors; Immune mediated diabetes.

Introducción

La inmunoterapia con inhibidores de checkpoint (ICP) consiste en anticuerpos monoclonales que desinhiben a los Linfocitos T CD4+ bloqueando su punto de control, potenciando la actividad de éstos contra las células tumorales¹. Han mejorado el pronóstico de pacientes con neoplasias avanzadas. Sin embargo, existe el potencial de desarrollar efectos adversos relacionados a la inmunidad, que pueden afectar a prácticamente todos los órganos, incluyendo endocrinopatías infrecuentes, pero potencialmente graves². Como también manifestaciones cutáneas (vitiligo y psoriasis), gastrointestinales (enterocolitis, pancreatitis, enfermedad celiaca), pulmonares (neumonitis, derrame pleural), del sistema nervioso (neuropatía periférica, meningitis aséptica, síndrome de Guillain-Barré, encefalopatía), hepáticas

1. Medicina Interna. Universidad de Valparaíso, Hospital Naval Almirante Nef, Viña del Mar.

2. Endocrinóloga y Diabetóloga. Facultad de Medicina UNAB sede Viña del Mar y Universidad de Valparaíso.

3. Endocrinóloga. Hospital Gustavo Fricke, Viña del Mar.

4. Oncólogo Oncocentro, Centro médico Oncocentro, Viña del Mar.

*Correspondencia:

Gabriela Natalia Meneses Jarpa

gaby.mj@gmail.com

Becada Medicina Interna, Hospital Naval Almirante Nef, Universidad de Valparaíso. Viña del Mar, Chile.

Conflicto de interés: no existe conflicto de intereses en este manuscrito.

Fuentes de financiamiento: recursos propios, no hubo apoyo financiero.

Recibido: 31-05-2023.

Aceptado: 10-08-2023.

ARTÍCULO ORIGINAL

(hepatitis), renales (glomerulonefritis), hematológicas (anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenia, pancitopenia), del sistema músculo-esquelético (artritis, dermatomiositis), cardíacas (pericarditis, cardiomiopatía) y oculares (uveítis, conjuntivitis, blefaritis)³.

Se describe el caso inhabitual de un paciente que a los 18 meses de terapia con ICP debutó con cetoacidosis diabética (CAD), además de presentar en el transcurso de su terapia, otras endocrinopatías.

Presentación del caso clínico

Hombre de 58 años a quien en mayo del 2019 se le diagnosticó melanoma del muslo derecho etapa IIIb, irreseccable. No tenía antecedente de enfermedades autoinmunes. En agosto del 2019 inició su participación voluntaria en un estudio fase 3, que incluyó terapia con pembrolizumab. Al mes siguiente tuvo aparición de vitiligo en dorso de las manos, tórax, cara, cuello, cuero cabelludo, región inguinal y axilas.

A los 8 meses de tratamiento se diagnosticó hipotiroidismo subclínico con una hormona tiroestimulante (TSH) de 7,41 uIU/dL (VN 0,35-4,94), triyodotironina (T3) 1 ng/mL (VN: 0,58-1,59) y tiroxina libre (T4L) 0,93 ug/dL (VN: 0,9-2,3). Los anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea y antitiroglobulinas resultaron negativos.

En julio del 2020, presentó compromiso del estado general y mialgias. La medición de cortisol plasmático matutino fue de 0 nmol/L y la hormona adenocorticotrópica (ACTH) menor de 0,5 pg/mL, con nivel de testosterona total normal (8,25 nmol/L), diagnosticándose insuficiencia suprarrenal central. Se inició hidrocortisona en dosis de 30 mg al día, con buena respuesta.

Exámenes de control de octubre del 2020 revelaron TSH elevada (23,61 uIU/dL) con T3 y T4 bajas (0,44 y 3,44 respectivamente), por lo que se inició levotiroxina en dosis de 700 µg a la semana.

En febrero del 2021, a los 18 meses de inmunoterapia, presentó astenia, vómitos y polidipsia. Exámenes de laboratorio demostraron hiperglicemia (476 mg/dL) y cetonemia, se diagnosticó CAD que requirió hospitalización e inicio de insulinoterapia. Los marcadores inmunológicos de diabetes: anticuerpo antidescarboxilasa del ácido glutámico (GAD), anticuerpo anti-tirosin fosfatasa (IA-2), anticuerpo anti-insulina (IAA), anticuerpo anti células beta (ICA) y el auto anticuerpo transportador del zinc (ZnT8) resultaron todos negativos. También se midieron niveles de péptido C, resultando menor de 0,1 ng/mL (VN 0,9-7,1).

A la fecha, el paciente ha completado 53 ciclos de inmunoterapia, y mantiene tratamiento con análogos de insulina en esquema intensificado para su diabetes. La hemoglobina glicosilada (HbA1c) de abril del 2022 fue de 11,3%.

En cuanto a su patología oncológica, se controla periódicamente con tomografía axial computada de tórax, abdomen y pelvis, y se ha demostrado una respuesta parcial al tratamiento.

Discusión

El melanoma es la patología con mayor asociación a endocrinopatías por ICP⁴. Los inhibidores de proteína de muerte

celular programada (PD-1) como pembrolizumab, tienen mayor incidencia de disfunción tiroidea, incluyendo hipotiroidismo, hipertiroidismo y tiroiditis indolora⁵. A diferencia de otros efectos adversos asociados a la inmunidad, las endocrinopatías suelen ser permanentes y requieren tratamiento de por vida, por lo que se sugiere evaluación por especialista en todos estos pacientes⁶.

La incidencia de insuficiencia suprarrenal con pembrolizumab es menor al 1% y sus síntomas son inespecíficos, incluyendo: náuseas, fatiga, anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso e hipotensión. Niveles de cortisol sérico matinal y ACTH bajos sugieren insuficiencia suprarrenal secundaria. Se recomienda realizar estudio rutinario del eje hipofisario previo a cada dosis de inmunoterapia⁵.

El uso de PD-1 también se asocia a diabetes mellitus, con un 0,4% de incidencia de casos con pembrolizumab⁵. Es causada por la destrucción de células beta por células T auto reactivas⁷. La forma de presentación suele ser la CAD y debuta entre semanas a meses tras el inicio de la terapia. Los síntomas habituales consisten en poliuria, polidipsia, fatiga, pérdida de peso y deshidratación⁴. Nuestro paciente debutó 18 meses después del inicio de ICP. Los niveles de péptido C en estos pacientes son bajos o indetectables, al igual que nuestro paciente, y sólo en la mitad de los casos se detectan anticuerpos positivos². La destrucción de células beta inducida por ICP es irreversible, y el tratamiento consiste en insulinoterapia.

Los pacientes que presentan una enfermedad autoinmune previo al inicio de ICP, o una enfermedad inmunomediada durante o incluso posterior a su uso, tienen mayor riesgo de desarrollar otra enfermedad autoinmune⁷. Por lo que se sugiere seguimiento estrecho de estos casos; algunos autores proponen realizar mediciones rutinarias de HbA1c y glicemia previo al inicio de tratamiento y durante su uso⁷, además de educar a los pacientes en cuanto a la aparición de síntomas de diabetes y otras endocrinopatías.

Este paciente presentó 3 complicaciones endocrinológicas que incluso requirieron suspensión de inmunoterapia por periodos. En lo que respecta al reinicio de ICP luego de uno o más eventos adversos, no existen recomendaciones específicas, por lo que se sugiere valorar los riesgos versus beneficios de cada caso, considerando alternativas terapéuticas y la severidad de otro potencial efecto adverso⁸.

Cabe señalar que la tasa de respuesta a tratamiento en los pacientes con melanoma parece ser mayor en aquellos que desarrollan eventos adversos relacionados a la inmunidad⁹. Un análisis demostró que pacientes con melanoma avanzado en tratamiento con PD-1 que presentaron eventos adversos asociado a la inmunidad grado 3 o mayor, tuvieron mejores resultados incluyendo tasa de supervivencia, comparando con pacientes que no desarrollaron ningún evento adverso¹⁰. Estos resultados sugieren que existen factores específicos del huésped que pudieran impactar en la habilidad de los pacientes de montar una respuesta inmune sistémica con estas terapias.

La glicemia de este paciente no fue en alza con el tiempo, sino que su debut fue agudo. El diagnóstico diferencial podría

haber sido insuficiencia suprarrenal que ya presentaba, por lo que fue una decisión acertada solicitar glicemia en sus exámenes de control.

Conclusiones

La diabetes mellitus inmunomediada por terapia anti-PD-1 es un efecto adverso raro, pero potencialmente fatal. Debido a que se espera mayor uso de inmunoterapia en los años venideros, se debe estar al tanto del espectro de toxicidad de éstos y tomar una estrategia que incluya: prevención (según una evaluación inicial), detección precoz de eventos adversos manteniendo un alto índice de sospecha, tratamiento adecuado con derivación oportuna a especialistas considerando la suspensión de ICP temporal o definitiva en casos determinados, y monitorización cercana de los pacientes a quienes siempre se debe informar respecto de los potenciales efectos adversos.

Referencias

1. Boussiotis VA. *Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway*, *New England Journal of Medicine*, 2016; 375(18): 1767-1778.
2. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al. *Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis*. *JAMA Oncol*. 2018; 4(2): 173-182.
3. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, Cauquil C, Chanson P, Collins M, Durrbach A, Ederhy S, Feuillet S, François H, Lazarovici J, Le Pavec J, De Martin E, Mateus C, Michot JM, Samuel D, Soria JC, Robert C, Eggermont A, Marabelle A. *Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper*. *Ann Oncol*. 2016 Apr; 27(4): 559-574.
4. Al Ashi SI, Thapa B, Flores M, et al. *Endocrine toxicity and outcomes in patients with metastatic malignancies treated with immune checkpoint inhibitors*. *J Endocr Soc*. 2021; 5(8): 1-15.
5. Jeroen de Filette, Corina Emilia Andreescu, Filip Cools, Bert Bravenboer, Brigitte Velkeniers. *A Systematic Review and Meta-Analysis of Endocrine-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors*, *Hormone and Metabolic Research*, 2019; 51(03): 145-156.
6. Marin-Acevedo J, Chirila R, Dronca R. *Immune Checkpoint Inhibitor Toxicities*, *Mayo Clin Proc*. 2019; 94(7): 1321-1329.
7. Katrien Clotman, Katleen Janssens, Pol Specenier, Ilse Weets, Christophe E M De Block, *Programmed Cell Death-1 Inhibitor-Induced Type 1 Diabetes Mellitus*, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018; 103(9): 3144-3154.
8. Simonaggio A, Michot JM, Voisin AL, Le Pavec J, Collins M, Lallart A, Cengizalp G, Vozy A, Laparra A, Varga A, Hollebecque A, Champiat S, Marabelle A, Massard C, Lambotte O. *Evaluation of Readministration of Immune Checkpoint Inhibitors After Immune-Related Adverse Events in Patients with Cancer*. *JAMA Oncol*. 2019 Sep 1; 5(9): 1310-1317.
9. Bastacky ML, Wang H, Fortman D, Rahman Z, Mascara GP, Brenner T, Najjar YG, Luke JJ, Kirkwood JM, Zarour HM, Davar D. *Immune-Related Adverse Events in PD-1 Treated Melanoma and Impact Upon Anti-Tumor Efficacy: A Real-World Analysis*. *Front Oncol*. 2021 Nov 26; 11: 749064.
10. Suo A, Chan Y, Beaulieu C, Kong S, Cheung WY, Monzon JG, Smylie M, Walker J, Morris D, Cheng T. *Anti-PD1-Induced Immune-Related Adverse Events and Survival Outcomes in Advanced Melanoma*. *Oncologist*. 2020 May; 25(5): 438-446.