Título: Toxicidades reumatológicas secundarias al uso de inhibidores de punto de control inmunitario.

Rheumatologic toxicities secondary to immune checkpoint inhibitors.

Trabajo de revisión

Cantidad de palabras:

Autores: Garbarino Cecilia1,2, Manzano Natalia3, Messina Osvaldo2, Zylberman Marcelo1,3

1. Departamento de Medicina Interna. Hospital General de Agudos “Dr. Cosme Argerich”., Buenos Aires, Argentina
2. Sección Reumatología. Hospital General de Agudos “Dr. Cosme Argerich”. Buenos Aires, Argentina
3. Departamento de Medicina Interna. Instituto Alexander Fleming. Buenos Aires, Argentina.

1.Especialista en Medicina Interna. Maestría en Enfermedades Autoinmunes sistémicas. Fellow de Reumatología UBA-SAR. Hospital General de Agudos “Dr. Cosme Argerich”, Buenos Aires, Argentina. Docente Adscripta UBA.

2 Especialista en Medicina Interna, Especialista en Inmunología Clínica. Instituto Alexander Fleming. Ciudad de Buenos Aires, Argentina

3 Jefe de Reumatología Hospital General de Agudos “Dr. Cosme Argerich GCBA.

Director carrera de post grado en Reumatología Fac. de Medicina Univ. de Buenos Aires.

Director de investigaciones reumatológicas y osteológicas SRL Buenos Aires Board Member International Osteoporosis Foundation IOF, Ginebra, Suiza.

Consultor Ministerio de Sanidad de España.

4 Profesor Adjunto de Medicina Interna UBA. Doctor en Medicina. Fellow American College of Physicians. Jefe Unidad Clínica Médica. Hospital General de Agudos” Dr. Cosme Argerich”. Jefe Departamento de Medicina Instituto Alexander Fleming. Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

**Resumen:**

En 2010 se conocieron las primeras experiencias con un grupo de medicamentos denominados inhibidores de los puntos de control inmunitario (IPCI) para el tratamiento del cáncer. Actualmente, se utilizan en diferentes tumores y estadios, modificando la sobrevida de los pacientes, pero generando un nuevo perfil de toxicidad. Este nuevo espectro de toxicidades inmunomediadas *(irAE*) son generadas por una exagerada respuesta inflamatoria de linfocitos T que puede desarrollar enfermedades autoinmunes o patologías similares. Entre ellas, se hallan las toxicidades reumatológicas. Esta revisión se propone alertar a los internistas y reumatólogos a reconocer las *irAE* reumatológicas y conocer su manejo clínico.

**Abstract:**

In 2010, the first experiences with a group of drugs called immune checkpoint inhibitors for the treatment of cancer were known. Now, its use was expanded in a lot of tumors, with a successful result in survival but a new profile of adverse events. This new spectrum of immune-mediated toxicities includes an exaggerated inflammatory response of T lymphocyte and the development of autoimmune diseases or similar pathologies. Among them, the rheumatological toxicities are remarkable. This review aims to alert internists and rheumatologists about their recognition and clinical management.

**Keywords:** cancer immunotherapy, rheumatic, musculoskeletal, arthritis, myositis, immune checkpoint inhibitors.

**Introducción:**

En 2010 se conocieron las primeras experiencias con un grupo de drogas denominadas inhibidores de los puntos de control inmunitario (IPCI) para el tratamiento del cáncer. Los IPCI son anticuerpos monoclonales contra un grupo específico de proteínas que se encuentran sobre la membrana celular del linfocito T, o sus ligandos: proteína 4 del antígeno linfocitario citotóxico (CTLA 4), proteína de muerte celular programada (PD1) y su ligando (PD L1); actúan bloqueando las señales inhibitorias del linfocito T durante la respuesta inflamatoria, señales necesarias para ejercer la tolerancia inmune. De esta manera, generan persistencia de la actividad inflamatoria mediada por linfocitos T y en consecuencia potencian la respuesta inmune antitumoral, evitando la evasión del sistema inmune que las células tumorales utilizan para prevalecer (1) (2).

Los IPCI en uso actualmente son: ipilimumab (anti CTLA4), nivolumab, pembrolizumab y cemiplimab (anti PD1) y atezolizumab, avelumab y durvalumab (anti PDL1). Se hallan aprobados para un espectro creciente de enfermedades oncológicas (melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de células renales, el linfoma de Hodgkin, mesotelioma, tumores uroteliales, de cabeza y cuello, cáncer de mama triple negativo, Merkelomas (3).

Los IPCI han modificado el pronóstico de los pacientes con cáncer, pero generaron un nuevo perfil de toxicidades, que se han agrupado bajo el nombre de *irAE* (eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario, *por sus siglas en inglés*) y se deben a la activación inespecífica de las células T. Las manifestaciones clínicas de los *irAE* son diversas, así como su gravedad y su aparición en el tiempo desde la exposición. Este escenario genera una necesidad de integración de diferentes especialidades, entre ellos reumatólogos, ante la aparición de síntomas articulares y musculoesqueléticos muy similares a las enfermedades autoinmunes sistémicas (4).

**Fisiopatología de los irAE**

En la respuesta inflamatoria fisiológica, existen puntos de control inmunes celulares. Estos sistemas de regulación actúan limitando la activación de células T, evitando una hiperrespuesta inmune, la perdida de la homeostasis y la tolerancia inmunológica. La activación de la célula T requiere de la unión de su receptor con un ligando, el reconocimiento por parte del linfocito T mediante su receptor a un antígeno, y una segunda señal denominada coestimuladora que proviene de la unión del CD28 (molécula accesoria al receptor T) con las moléculas CD80/CD86 presentes en la célula presentadora de antígenos, produciendo una señal positiva y activando una cascada de segundos mensajeros que culmina en el inicio de la respuesta inflamatoria. El CTLA4 es una molécula presente en el linfocito T, de características inhibitorias, homóloga al CD28, con alta afinidad por CD80/CD86, que compite por la unión a esta molécula. Al hacerlo, impide la generación de la 2da señal, impidiendo la activación de la célula T (5) (6). De manera similar, PD1 (proteína de muerte celular programada) es un regulador negativo de la actividad de linfocitos T, al unirse a sus ligandos PDL1 y PDL2 (6).

El CTLA4 expresa su actividad tempranamente en los ganglios linfáticos y en el timo (7), mientras que la inhibición de la célula T por PDL1 se produce en etapas más tardías de la respuesta inmune (8). PD1 y PDL1juegan un rol clave en el mantenimiento de la tolerancia periférica, controlando a los linfocitos T autorreactivos que escaparon al mecanismo de tolerancia central en el timo (2) y en situaciones donde la célula T activada es incapaz de deshacerse del antígeno, como ocurre en infecciones crónicas o en el ambiente tumoral (5).



Figura 1: En la respuesta inflamatoria los ligandos B7 expresados ​​en las APC se unen al receptor CD28 en CTL, lo que conduce a la amplificación de células T y la respuesta inmunitaria. Alternativamente, la unión de ligandos B7 a CTLA-4 expresados ​​en células T suprime su actividad. CTLA-4 también mejora la actividad de Tregs que conduce a la actividad inmunosupresora. PD-1 se expresa en células T activadas. PD-1 se une a su PD-L1, lo que provoca la anergia de los CTL y promueve aún más las señales inhibidoras. La inhibición farmacológica de los puntos de control inmunitarios con anticuerpos monoclonales restaura la actividad inflamatoria, incluyendo la antitumoral (9) Adaptado de Julien Taieb et al.

Abreviaturas: CTLA-4, antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos; CTL, linfocitos T citotóxicos; DC, célula dendrítica; MHC, complejo mayor de histocompatibilidad; PD-1, muerte celular programada-1; PD-L1, ligando de muerte celular programada-1; TCR, receptor de células T; Tregs, células T reguladoras.

Al aumentar la actividad del sistema inmune, los IPCI generan numerosos efectos adversos inflamatorios (irAE) que pueden desarrollarse en hasta el 80% de los pacientes tratados (8) Los principales órganos afectados son la piel (rash maculopapular, eccema, prurito), el tracto gastrointestinal (colitis), las glándulas endocrinas (hipo o hipertiroidismo, hipofisitis, falla suprarrenal) y el hígado (hepatitis autoinmune) (10). En menor medida también se afectan el sistema nervioso central (Guillain Barré, encefalitis y mielitis transversa), el aparato cardiovascular (miocarditis), los pulmones (neumonitis), el sistema hematológico y el musculoesquelético (11) (7) (8). Sobre estos últimos se desarrollará la presente revisión.

Es controvertido aún si la aparición de un *irAE* predice una respuesta antitumoral favorable. Se ha sugerido que la aparición de vitíligo o lesiones granulomatosas cutáneas en pacientes con melanoma pueden ser marcadores de una mayor respuesta terapéutica (12). En una serie australiana de 244 pacientes tratados con IPCI, 19 que desarrollaron *irAE* reumatológicos tuvieron buena respuesta antitumoral (13) Sin embargo, se requieren estudios prospectivos para arribar a una conclusión (7) (8) (14).

**Generalidades de los irAE reumatológicos:**

La presentación clínica de los *irAE* reumatológicos suele ser similar a la enfermedad reumatológica no mediada por IPCI, pero se distinguen por su distribución etaria y de género. Habitualmente los autoanticuerpos son negativos y escasos pacientes cumplen los criterios estrictos dentro de la clasificación de las enfermedades autoinmunes.

 El síntoma más común es la artralgia (10-15 % de los pacientes), seguido de mialgias y Síndrome Sicca. Una revisión sistemática halló que la frecuencia de artralgias era de 1 al 43 % y de mialgias del 2 al 20 % de los casos tratados con IPCI (15). Esta variación se debe en parte a pacientes no derivados al reumatólogo por síntomas leves, o a la presencia de otro *irAE* concomitante tratado por otro especialista o por el oncólogo (12) (13) (16).

Entre el 3.5 y el 6.6 % de los pacientes bajo IPCI requieren la intervención de un reumatólogo por artritis inflamatoria, miositis, síndrome Sicca o vasculitis (17) (18).

**Mecanismos** **de los *irAE* reumatológicos**

 Los *irAE* se producen por distintos mecanismos: 1) aumento de la actividad de linfocitos T contra antígenos expresados tanto en el tumor como en tejido sano, 2) aumento del título de autoanticuerpos preexistentes por aumento de la actividad de linfocitos B, 3) aumento de citoquinas proinflamatorias y 4) por inflamación mediada por complemento (8).

Los *irAE* reumatológicos incluyen la artritis inflamatoria, la miositis, la polimialgia reumática (PMR), la artritis psoriásica y la artritis reactiva (7) (19) (20). También se han comunicado vasculitis, síndrome Sicca, sinovitis simétrica seronegativa remitente con edema con fóvea (RS3PE), tenosinovitis, entesitis, reacciones esclerodermiformes y sarcoidosis (21).

Muchos pacientes tienen más de un afecto adverso inmunológico simultáneo; la colitis es el *irAE* que más frecuentemente se presenta concomitante a la artritis, que también se asoció a neumonitis y tiroiditis (12).

Si bien no hay un biomarcador predictivo del desarrollo de *irAE* reumatológicos (14), el desarrollo de cualquier otro *irAE* se considera un factor de riesgo para el desarrollo de síntomas reumatológicos (22). Revisaremos en los siguientes párrafos los hallazgos reumatológicos más comúnmente asociados a IPCI.

Debemos recordar que los síntomas musculoesqueléticos generales (artralgias, mialgias, debilidad) también pueden asociarse a la enfermedad oncológica, a artritis preexistente, infecciones o efectos adversos de otros fármacos, que deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial. Además, los reactantes de fase aguda pueden estar aumentados por la misma enfermedad oncológica o por otros *irAE* (7)*.*

**Manifestaciones clínicas de los *irAE* reumatológicos**

**ARTRITIS~~:~~**

Sus patrones de presentación pueden ser: artritis simétrica de pequeñas articulaciones a predominio de manos (símil AR), oligoartritis asimétrica de grandes articulaciones con predominio de afectación de rodillas (símil espondiloartritis) o compromiso de cintura escapular y pélvica similar a la polimialgia reumática (PMR) (6). También se han descriptos casos de artritis reactiva y artritis psoriásica (7) (14). Una gran diferencia con las enfermedades reumatológicas clásicas es que no existe predilección de género, siendo los casos similares en hombres y mujeres (7) (14). Estas artritis suelen ser negativa para factor reumatoideo y anti CCP, cursan con mayor prevalencia de entesitis y tenosinovitis y requieren dosis más altas de corticoides que las habitualmente utilizadas para las artritis inflamatorias (7). Solo el 20% de los pacientes cumplen criterios de clasificación de artritis reumatoidea o polimialgia reumática (21).

El diagnóstico es clínico y apoyado por imágenes (23) (24). Puede observarse una tasa de sedimentación globular (VSG) y una proteína C reactiva (CRP) elevadas, aunque el ascenso de estos marcadores puede deberse a la neoplasia.

El tiempo desde la exposición al fármaco hasta la aparición de artritis inflamatoria es variable, siendo en promedio 120 días (21). Se han diagnosticado casos posteriores a la suspensión de IPCI y hasta evolución a la cronicidad a pesar de la suspensión del tratamiento (7) (12) (19) (21) (22). La discapacidad funcional, el haber recibido terapia combinada de IPCI, la positividad de FR y/o anti-CCP, y hallazgos de erosiones podrían justificar un enfoque terapéutico más agresivo (25).

En una revisión sistemática de Ghosh y col que incluyó 372 pacientes, 49% se presentaron con poliartritis símil AR y 17% con oligoartritis. Los autores sugieren que esta relación similar entre la frecuencia de AR y espondilo artritis en la población general, se debería a que los IPCI podrían inducir estas enfermedades en pacientes genéticamente predispuestos (26). De hecho, los pacientes con artritis asociada a IPCI presentan con mayor frecuencia la secuencia de epítope compartido en HLA-DRB1 comparado con la población general, que, como sabemos, se asocia a la fisiopatogenia de la AR (27). Un síndrome similar a PMR se presenta en el 2% de pacientes que reciben IPCI. El 25% de ellos no cumplen con los criterios preliminares de PMR de EULAR/ ACR (*Liga Europea contra el Reumatismo/Colegio Americano de Reumatología*) de 2012. Se observaron algunas características atípicas, como afectación articular (principalmente rodillas y manos), ausencia de marcadores inflamatorios elevados y casos agresivos que no responden al tratamiento habitual. En estos casos, se debe indagar en síntomas que sugieran arteritis de células gigantes que con frecuencia coexisten (22).

**MIOSITIS:**

Se ha comunicado la aparición de miopatía/miositis después del tratamiento con IPCI (2) (6). La diferenciación entre una miositis paraneoplásica ó inducida por IPCI puede ser difícil, pero el interrogatorio minucioso puede detectar el momento de inicio de los síntomas y su relación con el inicio del tratamiento (28). Los estudios prospectivos informan solo unos pocos casos de miositis inducida por IPCI, lo que indica una baja prevalencia (29) (30). Sin embargo, su frecuencia parece estar en aumento, probablemente debido a un mayor número de pacientes tratados con IPCI. Además, la miositis inducida por IPCI tiene características atípicas en comparación con las formas idiopáticas de la enfermedad y conlleva un alto riesgo de mortalidad.

Generalmente la miositis se presenta luego de la primera o segunda dosis del IPCI, con una media de aparición de 25 días (7) (21). Los principales síntomas son debilidad proximal y mialgias, en ausencia del rash característico de la dermatomiositis; la ptosis palpebral y la diplopía deben hacer sospechar miastenia (hasta el 12,5% de las miositis se asocian a miastenia gravis) y obliga a explorar síntomas bulbares y falla respiratoria (31). Generalmente cursa con aumento de CPK (14) (21). El diagnóstico se basa en el examen físico y los niveles elevados de enzimas musculares y eventualmente se requiere del electromiograma y resonancia magnética muscular. Los anticuerpos para miopatías inflamatorias y los anticuerpos contra el receptor de acetilcolina (AChR) suelen ser negativos (7) (21). El papel de la biopsia muscular no está claro; existen escasos informes de hallazgos que revelan necrosis e inflamación y confirman el daño muscular.

La miocarditis pertenece al espectro clínico de la miositis (22); la evaluación cardiaca debe incluir la búsqueda de signos clínicos como dolor precordial, disnea y trastornos en la conducción. Se debe dosar troponinas, solicitar ecocardiograma Doppler y electrocardiograma (21). Se han informado signos de inflamación en resonancia magnética cardíaca en más del 60% de los pacientes con miositis por IPCI (32).

**SARCOIDOSIS Y REACCIONES DE TIPO SARCOIDE**

En la bibliografía se han descrito casos de sarcoidosis o reacciones de tipo sarcoide inducidas por IPCI, en su mayoría después de monoterapia con anti-CTLA4 o anti-PD1 (33). Si bien el mecanismo patogénico de la sarcoidosis inducida por IPCI no es del todo conocido, hay disminución en la expresión de CTLA4 en células T-regulatorias (T-reg) y Th17 en pacientes con sarcoidosis idiopática. Esto puede conducir a una función supresora T-reg defectuosa y, por otro lado, a una mayor activación de las células Th17; ambos eventos pueden tener implicaciones patogénicas (25). Esto puede explicar, al menos parcialmente, la aparición de sarcoidosis después del bloqueo de CTLA4.

La sarcoidosis inducida por IPCI puede presentarse como sarcoidosis cutánea (34) o sistémica, con linfadenopatía y compromiso pulmonar o afectación neurológica y ocular (35). No hay hallazgos séricos específicos para la sarcoidosis inducida por IPCI. El tumor más frecuentemente asociado a la sarcoidosis por IPCI es el melanoma y su aparición es variable, llegando hasta los 200 días luego del inicio del tratamiento (36).

Esta presentación tiene importancia desde el punto de vista clínico y pronóstico ya que las reacciones de tipo sarcoide pueden diagnosticarse erróneamente como progresión de la enfermedad. Las biopsias de ganglios linfáticos realizadas en estos casos para excluir la recurrencia o la progresión del cáncer demostraron en su mayoría inflamación granulomatosa no necrosante (36).

**VASCULITIS SISTÉMICAS:**

 Existe vinculación entre la fisiopatología de la vasculitis sistémica idiopática y la falla en la expresión de moléculas que forman parte de los puntos de control inmunes fisiológicos, con menor expresión de la vía PD-1/PD-L1. Estimando que la inflamación vascular está estrechamente relacionada con los puntos de control inmunitarios disfuncionales, no sorprende que la inhibición de estos puntos de control en el contexto de la inmunoterapia pueda generar vasculitis (37). Se han comunicado casos de vasculitis de pequeño, mediano y grandes vasos (7). En una revisión sistemática de 53 casos sospechosos de vasculitis, 20 fueron confirmados. Las más frecuentes fueron: vasculitis de grandes vasos (arteritis de células gigantes y aortitis aislada) y vasculitis del sistema nervioso (central y periférico). El tiempo medio a la aparición de síntomas fue 3 meses luego de iniciada la inmunoterapia y en la mayoría de los casos bajo tratamiento con anti PD1 (38). Este hallazgo es concordante con estudios que sugieren una deficiencia en la vía PD1/PDL1 en la patogénesis de la vasculitis de grandes vasos (38). También se han publicado casos de vasculitis con afectación retiniana o uterina y un caso de granulomatosis con poliangeítis con compromiso pulmonar y renal (14). Un caso de arteritis de células gigantes luego de infusión de Nivolumab se presentó con una gran úlcera del cuero cabelludo (31). Conociendo que las vasculitis sistémicas pueden presentar manifestaciones clínicas graves con daño de órganos, ante la sospecha de vasculitis se deben suspender los IPCI e iniciar terapia con esteroides.

**SINDROME SICCA**

Los desequilibrios en los puntos de control inmune pueden inducir activación y proliferación de células autorreactivas que conduzcan al Síndrome Sicca (39). Los polimorfismos de CTLA4 se han correlacionado con la susceptibilidad a la enfermedad y la producción de autoanticuerpos (40).

El Síndrome Sicca en los pacientes tratados con IPCI generalmente se presenta en forma aguda, sin parotiditis y en ausencia de anti-Ro y anti-La (14). En una serie de 4 casos, se presentaron con boca seca de inicio abrupto y con signos de severa hipofunción glandular (12). Una revisión reciente identificó 17 casos de síntomas secos después del tratamiento con IPCI (41). Estos pacientes tenían una mediana de edad de 63 años, con ligero predominio masculino (53%), la mayoría tenía melanoma (71%) y había recibido terapia anti-PDL 1 (88 %). La mediana de tiempo hasta su aparición tras el inicio del tratamiento fue de 3,8 meses, y no tenían autoanticuerpos típicos de la enfermedad.

Cuando se realizó biopsia de glándula salival, esta demostró una sialoadenitis distinta del Sjögren, con infiltración linfocítica difusa de células T y lesión acinar mediada por infiltración de células T CD4+ y CD8+ (25). En el Sjögren, la sialoadenitis es focal, con agregados densos de 50 o más linfocitos perivasculares o periductales adyacentes a acinos mucosos de apariencia normal (42).

**LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES)**

La desregulación de los puntos de control inmunitarios está involucrada en la patogénesis del LES. Los datos sugieren que polimorfismos en los genes PD1 y CTLA4 en humanos y modelos animales pueden provocar manifestaciones de lupus (43). A pesar de que el LES es el prototipo de enfermedad autoinmune sistémica, el lupus inducido por IPCI es muy poco frecuente (44). Según el sistema de notificación de eventos adversos de FDA, hasta junio de 2018 se notificaron solo 18 casos de LES, 7 casos de lupus cutáneo, 2 de síndrome similar al lupus (*lupus like*), 1 caso de nefritis lúpica y uno de lupus del sistema nervioso central asociados a IPCI (45). Se presenta tardíamente, con una media mayor a 120 días del comienzo del IPCI; el grupo etario es diferente al lupus clásico (60 años) y con predominio del género masculino.

**SINDROMES ESCLERODERMIFORMES**

Se ha informado de 2 casos de esclerodermia en pacientes que se hallaban recibiendo pembrolizumab por melanoma; uno de ellos con esclerodermia localizada y otro con esclerodermia difusa, ambos confirmados con biopsia de fibrosis y esclerosis cutánea (33). Aunque se desconoce el mecanismo subyacente, se sugiere que la inflamación desencadenada por la terapia anti-PD1 podría conducir a la activación en la piel del factor de crecimiento transformante β (TGF-β) desencadenando una cascada profibrótica (46).

En la bibliografía se hallan publicados 13 casos de fascitis eosinofílica, la mayoría de ellos en pacientes tratados por melanoma con terapia anti PD1 (47).

**ARTRITIS CRISTÁLICA**

Se ha descripto un caso de ataques recurrentes de pseudogota en la articulación de la rodilla en un paciente tratado con nivolumab por cáncer renal, 7 a 10 días posteriores a cada infusión; estos eventos cedieron bajo profilaxis con colchicina. En el análisis de líquido sinovial de dicho paciente se observaron cristales de pirofosfato cálcico y un aumento de la IL17 que correlacionó con el incremento de neutrófilos sinoviales. Los autores sugieren un potencial efecto de los Th17 en el reclutamiento de neutrófilos en los eventos de pseudogota inducidos por ICPI (48).

**COMPROMISO ÓSEO**

Se ha alertado acerca de *irAE* con afectación del hueso. Se han comunicado 6 casos con dos fenotipos de afectación esquelética distinta: 3 pacientes con nuevas fracturas vertebrales no traumáticas (uno de ellos con fracturas múltiples, incluyendo costillas y pelvis) y 3 con resorción ósea localizada. Cinco eran hombres. Ninguno de los pacientes con fracturas tenía osteoporosis por densitometría y ninguno tenía factores de riesgo adicionales para osteoporosis (49).

**SINDROME ANTIFOSFOLIPIDICO (SAF):**

Un caso del Centro Hospitalario Universitario *Ambroise Paré* (Bélgica) relata un paciente con cáncer de pulmón tratado con pembrolizumab que desarrolló un accidente cerebrovascular en el territorio de la arteria cerebral media derecha, con anticuerpos anti cardiolipinas IgG (+) y anti B2 GP1 (IgG) positivos. Los autores revisaron la literatura y hallaron 4 casos similares en pacientes con melanoma, incluyendo un caso de SAF catastrófico (50).

**Tratamiento de los *irAE* reumatológicos**

 Clásicamente se estratifica a los *irAE* según severidad en 5 categorías diferentes, (desde 1 para las toxicidades leves hasta 5 para los casos fatales); cada categoría se trata de acuerdo con su impacto clínico y define la continuidad, suspensión y/o reexposición al tratamiento con IPCI. A su vez, de acuerdo con la categoría se recomiendan estudios diagnósticos y de derivación al reumatólogo. Se han publicado diferentes guías que ofrecen recomendaciones para el manejo de las toxicidades: las más importantes son la de ESMO (*Sociedad Europea de Oncología Médica*) de 2017, ASCO (*Sociedad Americana de Oncología Clínica*) de 2019 y NCCN (*Red nacional integral* de Cáncer) actualizada por última vez en febrero 2022. Todas ellas tienen un perfil de recomendaciones similares.

En 2020 se publicaron las guías EULAR para el manejo y diagnóstico de los *irAE* reumatológicos por IPCI (21), donde se resalta la importancia de la incorporación del reumatólogo al equipo de trabajo para el manejo de estos pacientes. Las recomendaciones terapéuticas se resumen a continuación:

* En caso de ineficacia del tratamiento sintomático, utilizar corticoides locales o sistémicos. La dosis y la vía de administración dependen de la clínica y el grado de actividad. Cuando se consigue mejoría sintomática, se sugiere un descenso lento de corticoides sistémicos hasta la dosis mínima efectiva.
* Los *DMARD*s clásicos deben considerarse cuando la respuesta a corticoides es insuficiente, o como ahorradores de corticoides.
* En pacientes con manifestaciones severas o con respuesta insuficiente a los *DMARD*s clásicos, deben considerarse los *DMARD*s biológicos, siendo los anti TNF o los inhibidores de IL6 las opciones de preferencia para artritis inflamatoria.
* La miositis es una condición severa. En la presencia de síntomas que amenazan la vida como síntomas bulbares (disfagia, disartria, disfonía), disnea o miocarditis, deben considerarse corticoides en altas dosis, inmunoglobulina humana y recambio plasmático. La inmunoterapia siempre debe suspenderse en estos casos.
* Antes del inicio de la inmunoterapia no está indicado realizar dosaje de anticuerpos en todos los pacientes. En caso de manifestaciones reumatológicas, musculoesqueléticas o síntomas sistémicos previos, se llevará a cabo una evaluación reumatológica completa.
* No se conoce si el uso de esteroides pudiera modificar la respuesta antitumoral; estudios retrospectivos han demostrado que los desenlaces fueron similares en aquellos pacientes que recibieron inmunosupresores para los *irAE* (8)(51)*.* Otros autores concluyen que minimizar la exposición a los esteroides podría mejorar el control del tumor a largo plazo, así como limitar los eventos adversos metabólicos Otros autores concluyen que minimizar la exposición a los esteroides podría mejorar el control del tumor a largo plazo, así como limitar los eventos adversos metabólicos Otros autores concluyen que minimizar la exposición a los esteroides podría mejorar el control del tumor a largo plazo, así como limitar los eventos adversos metabólicos (52) y el riesgo de infección. Por ello, algunos autores proponen un cambio en el paradigma del tratamiento de los irAE reumatológicos, pasando del modelo convencional donde los corticoides forman parte de la base de la pirámide, que progresa hacia *DMARD*s clásicos y luego *DMARDs* target/biológicos en aquellos sin respuesta, hacia una pirámide invertida, donde se priorice el uso de tratamientos target anticitoquina o de inhibición de la señalización intracelular, y reducir el uso de corticoides (6).
* La aparición de un *irAE* llevó a la suspensión definitiva del IPCI en el 38% de los pacientes y transitoriamente en el 11%, según una revisión sistemática (27). Según las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad para Inmunoterapia en Cáncer (*SICT, por sus siglas en inglés*), los pacientes que experimenten *irAE* grado 2, pueden ser re-expuestos a la droga si los signos y síntomas resolvieron o están controlados con menos de 10 mg/día de prednisona o equivalentes. La decisión de re-exponer a los pacientes que desarrollaron *irAE* grado 3 o 4 debe ser individualizada según los riesgos y beneficios potenciales de la terapia. Los pacientes con miositis que experimentaron miocarditis deben discontinuar la terapia en forma permanente (53).

Las redes inmunitarias son complejas y diversos anticuerpos monoclonales, inmunosupresores e inhibidores de la señalización inmunitaria pueden tener efectos variados sobre la eficiencia de la IPCI (53) (54). Por ello, cuando se inicie tratamiento inmunosupresor por un irAE, se debe insistir en el uso de la menor dosis posible que ofrezca efecto terapéutico.

 **Uso de inmunoterapia para el cáncer en pacientes con enfermedades autoinmunes previas**

Los pacientes con enfermedades autoinmunes fueron excluidos de los ensayos clínicos con inmunoterapia para el cáncer (7) (14); sin embargo, ya existen series de casos que avalan el uso de inmunoterapia en pacientes con enfermedades reumatológicas preexistentes.

En una revisión sistemática que incluyó 123 pacientes con enfermedades autoinmunes preexistentes, el 41% tuvo exacerbación de su enfermedad de base, el 25% tuvo *irAE* (siendo la colitis y la hipofisitis los más frecuentes) y 9% presentaron ambas complicaciones (41). No se observó una diferencia significativa de *irAE* entre quienes tenían enfermedad autoinmune activa o inactiva. Los pacientes que estaban recibiendo tratamiento inmunosupresor previo a la inmunoterapia tuvieron menos *irAE* (59%) que aquellos sin tratamiento (83%). El 62% de los pacientes requirieron corticoides a altas dosis para el tratamiento y 16% requirieron *DMARDs* u otros inmunosupresores. Los *irAE* mejoraron en el 90% de los pacientes (40). Cappelli y col. han comunicado que hasta un 40-50% de pacientes con enfermedades autoinmunes que reciben IPCI pueden desarrollar exacerbación de su enfermedad de base, principalmente AR y artritis psoriásica; no hay datos confiables en vasculitis, esclerodermia y LES (54).

Se puede concluir que el uso de IPCI en pacientes con enfermedades autoinmunes e inflamatorias previas se basa en el equilibrio entre el riesgo y el beneficio para cada individuo. Es probable, pero no definitivo, que el tratamiento provoque una exacerbación de la afección previa, y se recomienda la colaboración de un reumatólogo al inicio del tratamiento (55).

 **CONCLUSION:**

Es innegable que la terapia con IPCI ha logrado instalarse como parte del tratamiento del cáncer, generando un perfil de toxicidades que nos obliga al trabajo interdisciplinario.

El espectro clínico de las toxicidades reumatológicas es múltiple y no tan rara. Ocurren más frecuentemente con terapia anti PD1. Las artralgias suelen ser el síntoma de presentación, y la poliartritis simétrica y la polimialgia reumática son los síntomas inflamatorios más frecuentes. La severidad que conlleva la miositis inflamatoria la coloca en un lugar de alarma extrema. Debemos tener en cuenta que la presentación clínica puede ser atípica, los autoanticuerpos suelen ser negativos, y la prevalencia en hombres y mujeres es similar. Hasta el momento no hay contraindicación en el inicio de terapia inmunosupresora para su manejo.

La demora en el diagnóstico de un *irAE* reumatológico condiciona el pronóstico de estos pacientes; los síntomas reumatológicos pueden persistir aún después de suspender el tratamiento y los potenciales daños pueden generar una limitación permanente de la funcionalidad. La Tabla 1 resume la relación entre el tumor, el tipo de fármaco y el *irAE* asociado.

Tabla 1. Resumen de los IPCI, mecanismo de acción, indicaciones e *irAE* reumatológicos.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| MECANISMO DE ACCIÓN | FÁRMACO | INDICACIONES | Efecto Adverso REUMATOLÓGICO |
| Anti CTLA4 | Ipilimumab | -Melanoma cutáneo y metastásico-Carcinoma renal avanzado -Cáncer colorrectal metastásico |  Artritis no especificada (11) (16)Síndrome sicca (16)Nefritis lúpica (32)Vasculitis (31)Sarcoidosis (37) |
|  | Tremelimumab | Uso conjunto con durvalumab en el tratamiento de carcinoma de pulmón no células pequeñas Estadio IV |  |
| Anti PD1 | Nivolumab | -Melanoma, cáncer de pulmón no -células pequeñas-Carcinoma renal -Carcinoma hepatocelular-Linfoma de Hodgkin-Carcinoma escamoso de cabeza y cuello-Carcinoma urotelial-Cáncer colorrectal con inestabilidad de microsatélite | Artritis no especificada (13) (16) (25)Monoartritis (23)Oligoartritis (23)Símil PMR (13) (14) (20) (23)Símil AR (11) (14)AIJ (11)Artritis psoriásica (11)Artritis por depósito de CPPD (25)Pseudogota (29)Miositis (11)Síndrome sicca (13) (16) (23)Vasculitis (25)Sarcoidosis (36)Fractura vertebral (41)Resorción ósea (41) |
| Pembrolizumab | -Melanoma -Cáncer de pulmón no células pequeñas -Linfoma de Hodgkin -Carcinoma escamoso de cabeza y cuello -Carcinoma urotelial -Cáncer gástrico -Tumores sólidos con gran inestabilidad de microsatélite | Artritis (25)Monoartritis (23)Oligoartritis (23)Símil PMR (14) (20)Símil AR (11) (14)Bursitis olecraneana (25)Miositis (11) (23) (30)Sarcoidosis (35)Fascitis eosinofílica (34)Vasculitis (31)SAF (40)Fractura vertebral (41) |
| Anti PDL1 | Atezolizumab | -Cáncer de pulmón no células pequeñas metastásico -Carcinoma urotelial | símil PMR (14) (20)Sdme sicca (13) |
| Avelumab | -Carcinoma de células de Merckel metastásico -Carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico |   |
| Durvalumab | -Carcinoma urotelial urotelial localmente avanzado o metastásico -Cáncer de pulmón no células pequeñas irresecable estadio III |   |
| Terapia combinada | Ipilimumab + Nivolumab | Melanoma metastásico o irresecable | Artritis no especificada (13) (16)Poliartritis (23)Oligoartritis (23)símil PMR (13) (20) (23)Síndrome sicca (11) (13) (16)Mialgias (11)Vasculitis (31)Sarcoidosis (39)Resorción ósea (41) |
|  | Ipilimumab + pembolizumab |  | Artritis no especificada (13)Monoartritis (23) |
|  | Tremelimumab +Durvalumab | -Carcinoma de pulmón no células pequeñas Estadio IV | Miositis (13) |

# **Bibliografía**

#

x

|  |  |
| --- | --- |
| 1. | Khanlil DN, Smith EL, Brentjens RJ. The future of cancer treatment: Immunomodulation, CARs and combination immunotherapy. Nat Rev Clin Oncol 2016; 13: 273-90. |
| 2. | Boussiotis AV. Molecular and biochemical aspects of the PD1 checkpoint pathway. N Engl J Med 2016; 375: 1767-78. |
| 3. | Haslam A, Prasad V. Estimation of the Percentage of US patients with cancer who are eligible for and respond to checkpoint inhibitor immunotherapy drugs. JAMA Net Open 2019; 2: 925-35. |
| 4. | Calabrese L, Mariette X. The evolving role of the rheumatologist in the management of immune related adverse events (irAEs) caused by cancer immunotherapy. Ann Rheum Dis 2018; 77: 162-64. |
| 5. | Calabrese L, Velcheti V. Check point immunotherapy: Good for cancer therapy, bad for rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 2017; 76: 1-3. |
| 6. | Chatzdionysiou K, Liapi M, Tsakonas G. Treatment of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. Is time for a paradigm shift? Clin Rheumatol 2021; 40: 1687-95. |
| 7. | Jamal S, Hudson M, Fif-Mah A. Immune-related adverse events associated with cancer immunotherapy: A review for the practicing rheumatologist. J Rheumatol 2020; 47: 166-75. |
| 8. | Postow MA, Sidlow R, Hellermann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. N Engl J Med 2018; 378: 158-68. |
| 9. | Taieba J, Moehlerb M, Bokuc N. Evolution of the checkpoint inhibitors for the treatment of metastasic cancers: current status and future perspectives. Cancer Treat Rev 2018; 66: 104-13. |
| 10. | Manzano N, Diaz Couselo F, Zylberman M. Reacciones adversas a medicamentos inhibidores del punto de control inmunitario. Medicina 2021; 81: 208 -13. |
| 11. | Rivero S, Zylberman M, Messina O. Inmunoterapia en cancer. Autoinmunidad 2017; 2: 54-58. |
| 12. | Capelli LC, Gutierrez AK, Baer AN. Inflammatory arthritis and sicca syndrome induced by nivolumab and ipilimumab. Ann Rheum Dis 2017; 76: 43-50. |
| 13. | Liew DF, Leung JL, Liu B. Association of good oncological response to therapy with the development of rheumatic immune-related adverse events following PD 1 inhibitor therapy. Int J Rheum Dis 2019; 22: 297-02. |
| 14. | Calabrese LH, Calabrese C, Cappelli LC. Rheumatic immune-related adverse events from cancer immunotherapy. Nat Rev Rheumatol 2018; 14: 569-79. |
| 15. | Cappelli LC, Gutierrez AK, Bringham CO, Et al. Rheumatic and musculoskeletal immune-related adverse events due to immune checkpoint inhibitors: A systematic review of the literature. Arthritis Care Res 2017; 69: 751-59. |
| 16. | Leipe J, Christ LA, Arnoldi PA. Characteristics and treatment of new onset arthritis after checkpoint inhibitors therapy. RMD Open 2018; 4: 157-63. |
| 17. | Lidar M, Giat E, Garelick D. Rheumatic manifestations among cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. Autoimmun Rev 2017; 17: 284-90. |
| 18. | Kostine M, Rouxel L, Barnetcha T. Rheumatic disorders associated with immune checkpoint inhibitors in patients with cancer. Clinical aspects and relationship with response: a single center prospective cohort study. Ann Rheum Dis 2018; 77: 393 - 99. |
| 19. | Cappelli LC, Brahmer JR, Forde PM. Clinical presentation of immune checkpoint inhibitors induced inflammatory arthritis differs by immunotherapy regimen. Semin Arthritis Rheum 2018; 48: 553-57. |
| 20. | Kuswanto WF, Mac Farlane LA, Gedmintas L. Rheumatologic symptoms in oncologic patients on PD 1 inhibitors. Semin Arthritis Rheum 2018; 47: 907-10. |
| 21. | Kostine M, Finckh A, Bingham CO. EULAR points to consider for the diagnosis and management of the rheumatic immune-related adverse due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. Ann Rheum Dis 2017; 76: 43-50. |
| 22. | Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO. Rheumatic and musculoskeletal immune-related adverse events due to immune checkpoint inhibitors: a systematic review of the literature. Arthritis Care 2017; 69: 1751-63. |
| 23. | Chan MM, Kefford RF, Carlino M. Arthritis and tenosynovitis associated with the anti-PD1 antibody pembrolizumab in metastasic melanoma. J Immunother 2015; 42: 37-38. |
| 24. | Albayda J, Dein E, Shah A. Sonographic findings in inflammatory arthritis secondary to immune checkpoint inhibitors: A case series. ACR Open Rheum 2019; 62: 301-03. |
| 25. | Konstantinos M, Kalliopi K. Rheumatic manifestations in patients treated with immune checkpoint inhibitors. Int J Mol Sci 2020; 23: 3389-90. |
| 26. | Ghosh N, Tiongson MD, Stewart C. Checkpoint inhibitor associated arthritis: A systematic review of case reports and case series. J Clin Rheumatol 2021; 27: 317- 22. |
| 27. | Cappelli LC, Dorak MT, Bettinotti MP. Association of HLA-DRB1 shared epitope alleles and immune checkpoint inhibitor induced inflammatory arthritis. Rheumatology 2019; 79: 345-52. |
| 28. | Shibata C, Kato J, Toda N, et al. Paraneoplasic dermatomyositis appearing after nivolumab therapy for gastric cancer: A case report. J Med Case Rep 2019; 34: 165-68. |
| 29. | Daoussis D, Kraniotis P, Filippopoulou A. An MRI study of immune checkpoint inhibitor induce musculoskeletal manifestations, myofascitis is the prominent image finding. Rheumatology 2019; 33: 393-98. |
| 30. | Narvaez J, Juarez Lopez P, Luch J. Rheumatic immune-related adverse events in patients on anti-PD1 inhibitors: Fascitis with myositis syndrome as a new complication of immunotherapy. Autoimmun Rev 2018; 64: 1040-45. |
| 31. | Moreira L, Loquai C, Pfohler C. Myositis and neuromuscular side effects induced by immune checkpoint inhibitors. Eur J Cancer 2019; 106: 12-23. |
| 32. | Norwood TG, Westbrook BC, Johnson DB. Modering myocarditis following immune checkpoint blockade. J Immunother Cancer 2017; 5: 91-99. |
| 33. | Cornejo CM, Haun P, Rosenbach M. Immune checkpoint inhibitors and the development of granulomatosis reactions. JAAD 2019; 81: 1165-75. |
| 34. | Birnbaum MR, Ma MW, Fleisig S, et al. Nivolumab related cutaneous sarcoidosis in a patient with lung adenocarcinoma. JAAD Case Rep 2017; 3: 208-11. |
| 35. | Dunn-Pirio AM, Shas S, Eckstein C. Neurosarcoidosis following immune checkpoint inhibitor. Case Rep Oncol 2018; 11: 521-26. |
| 36. | Montaudie H, Pradelli J, Passeron T, et al. Pulmonary sarcoid-like granulomatosis induced by nivolumab. J Dermatol 2017; 176: 1060-63. |
| 37. | Cadena RH, Reitsema RD, Huitema MG. Decrease expretion on negative immune checkpoint by CD4+ T cells facilitates T helper1, T helper17 and T folicular helper lineage differentiation in GCA. Front Immunol 2019; 10: 1-11. |
| 38. | Daxini A, Cronin K, Sreih AG. Vasculitis associated with immune checkpoint inhibitors. A systematic review. Clin Rheumatol 2018; 37: 2579-84. |
| 39. | Huang C, Zhu HX, Yao Y, et al. Immune checkpoint molecules, possible future therapeutic implications in autoimmune diseases. J Autoimmun 2019; 104: 243-49. |
| 40. | Downey Doyle S, Bayat N, Rischmuller M, et al. Influence of CTLA 4 haplotypes on susceptibility and some extraglandular manifestations in primary Sjogren syndrome. Arthritis Rheum 2006; 62: 2434-40. |
| 41. | Abdel Wahab N, Suarez Almazor ME. Frequency and distribution of various rheumatic disorders associated with checkpoint inhibitor therapy. Rheumatology 2019; 54: 40-48. |
| 42. | Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism - Classification Criteria for primary Sjögren’s syndrome: A consensus and data - driven methodology involving three international patient cohorts. Arthritis Rheumatol 2017; 69: 335-45. |
| 43. | Lu KL, Wu MY, Wang CH, et al. The role of immune checkpoint receptors in regulating immune reactivity in Lupus. Cells 2019; 78: 1213-21. |
| 44. | Arnaud L, Lebrun Vignes B, Sakem JE, et al. Checkpoint inhibitor associated immune arthritis. Ann Rheum Dis 2019; 41: 78-80. |
| 45. | Raschi E, Antonazzo IC, Poluzzi E, et al. Drug induced systemic Lupus erythematosus: Should immune checkpoint inhibitors be added to the evolving list? Ann Rheum Dis 2019; 66: 89-92. |
| 46. | Barbosa NS, Wetter A, Wieland CN, et al. Scleroderma induced by pembrolizumab: A case series. Mayo Clin Proc 2017; 92: 1158-63. |
| 47. | Salamaliki C, Solomou EE, Liossis SN. Immune checkpoint inhibitors associated scleroderma-like syndrome: A report of a pembrolizumab induce "eosinophilic fascitis-like" Case and review of literature. Rheumatol Ther 2020; 7: 1045-52. |
| 48. | Kim ST, Bittar M, Kim HU. Recurrent pseudogot after therapy with immune checkpoint inhibitor: A case report with immunoprofiling of synovial fluid at each flare. J Immunother Cancer 2019; 8: 7-10. |
| 49. | Moseley KF, Naidoo J, Bingham CO. Immune related adverse events with checkpoint inhibitors affecting the skeleton: A seminal case series. J Immunother Cancer 2018; 34: 106-19. |
| 50. | Tota V, Dagonnier M, Wery D. Antiphospholipid syndrome induced ischemic stroke following pembrolizumab: A case report and systematic review. Lung Cancer 2021; 87: 59-65. |
| 51. | Horvat TZ, Adel NG, Dang TO. Immune related adverse events, need for systemic immunosuppression and effects on survival and time to treatment failure in patients with melanoma treated with ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. J Clin Oncol 2015; 72: 3193-98. |
| 52. | Bender C, Dimitrakopoulou Strauss A, Enk A, et al. Safety of the PD1 antibody pembrolizumab in patients with high grade adverse events under ipilimumab treatment. Ann Oncol 2016; 27: 1353-54. |
| 53. | Brahmer JR, Abu-Sbeih A, Ascierto PA. Society for immunetherapy of cancer clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor related adverse events. J Immunother 2021; 9: 274-83. |
| 54. | Cappelli LC, Bingham CO. Expert perspective: Immune checkpoint inhibitors and rheumatologic complications. Arthritis Rheumatol 2021; 73: 553-65. |
| 55. | Steven NM, Fisher BA. Management of rheumatic complications of immune checkpoint inhibitor therapy, an oncological perspective. Rheumatology 2019; 58: 29-39. |

x