

Miastenia gravis secundaria a pembrolizumab

MINARDI EP

Servicio de Farmacia Ambulatoria. Hospital Italiano de Buenos Aires y Depto. Farmacología y Toxicología. Instituto Universitario del Hospital Italiano. Buenos Aires (Argentina)

Fecha de recepción: 25/04/2019 - Fecha de aceptación: 02/06/2019

RESUMEN

En los últimos años el avance de terapias dirigidas para tratamiento de enfermedades oncológicas ha ido en aumento exponencial. En este contexto, un nuevo grupo de anticuerpos monoclonales, que inhiben el receptor de muerte celular programada 1 han surgido como una efectiva primera línea de tratamiento para determinadas neoplasias. Pembrolizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado, es una

opción estándar para el tratamiento de enfermedades malignas avanzadas o metastásicas tales como mieloma múltiple pero, en lo que a seguridad respecta, investigaciones clínicas han descubierto diversos, impredecibles y graves eventos adversos relacionados con el sistema inmunológico. Se describe caso de un paciente oncológico con sospecha de miastenia gravis luego de haber recibido pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas.

Palabras clave: **Miastenia gravis, pembrolizumab, receptor de muerte celular programada 1.**

Miastenia gravis secondary to pembrolizumab

SUMMARY

In recent years the development of anti-cancer target drugs therapy has been increasing exponentially. In this context, a monoclonal antibody group's which inhibits the programmed cell

death 1 receptor, has emerged as an effective frontline of treatment of certain neoplasms. Pembrolizumab, a humanized monoclonal antibody, is a standard option for the treatment of advanced and metastatic malignancies like multiple

myeloma. However, clinical research has uncovered diverse, unpredictable and serious immune related adverse events that raise concerns regarding it's safety. Here we describe the case of an oncology patient with a suspected myasthenia gravis after receiving pembrolizumab 200 mg every 3 weeks.

Key Words: **Myasthenia gravis, pembrolizumab, programmed cell death 1 receptor.**

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de fármacos inhibidores de los puntos de control inmunitario (IPCI) han proporcionado un nuevo enfoque en terapias antineoplásicas. El receptor de muerte programada 1 (PD-1) modula en forma negativa la actividad inmunitaria de las células T mediante su interacción con ligandos transmembrana PD-L1 y PD-L2 presentes en determinadas líneas celulares. En condiciones fisiológicas normales, la función principal del PD-1 es inhibir la actividad de las células T para evitar sobreestimulación de la respuesta inmunitaria en tejidos periféricos y prevenir el daño tisular mediado por el sistema inmune (SI)^{1,2}. Determinados tipos de tumores sobreexpresan PD-L1/PD-L2 como vía de escape a la respuesta inmunitaria, por lo que el bloqueo de

esta interacción es punto farmacológico de interés. Pembrolizumab (PBZ), un anticuerpo monoclonal humanizado, se une e inhibe selectivamente al PD-1, y de este modo, potencia la respuesta inmunitaria y antitumoral de las células T. Sin embargo, como los IPCI bloquean estas vías, la sobreestimulación del SI puede generar reacciones inflamatorias conocidas como eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario (irAEs) tales como miastenia gravis (MG)^{3,4}.

La MG es una enfermedad caracterizada por la producción anormal de auto-anticuerpos que afectan a la unión neuromuscular, destruyendo receptores de acetilcolina, lo que se manifiesta clínicamente como una debilidad progresiva en la musculatura estriada⁵.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se presenta a continuación paciente masculino de 79 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial, dislipidemia, accidente cerebrovascular y melanoma maligno (MM) en tratamiento con PBZ IV 200 mg cada 3 semanas, que es atendido en Guardia el 7 de diciembre de 2017 por presentar cuadro de ptosis palpebral derecha, diplopía y disartria de 72 horas de evolución. Se decide ingreso para observación y se indica meprednisona VO 60 mg/día que revierte clínica presente. Se le realiza resonancia magnética de cabeza y laboratorio, con valores de eritrosedimentación: 33 (VN: 0-20 mm/h) y resto sin particularidades respecto a historial previo del paciente. Se interpreta como posible cuadro de miositis inflamatoria. Por buena evolución se otorga alta a 72 horas del ingreso con seguimiento por Oncología. Medicación al egreso: enalapril 10 mg/día, atorvastatina 10 mg/día, ranitidina 300 mg/día, ácido acetilsalicílico 100 mg/día y meprednisona 60 mg/día.

Luego de 10 días del alta hospitalaria, es atendido en Guardia nuevamente por presentar capacidad vital disminuida y síndrome de cabeza caída, se decide realizar intubación orotraqueal e internación. Se realiza interconsulta del caso con Servicio de Oftalmología, Oncología y Neurología. El cuadro es interpretado como sospecha de MG secundaria a uso de PBZ. Se decide suspender tercer administración de la droga y se solicita laboratorio para anticuerpos contra receptores de acetilcolina (ACRA) con resultado positivo, lo que confirma MG. En los días posteriores se administraron cinco ciclos de gammaglobulina IV (3.000 mg/día/ciclo), corticoides (meprednisona SNG 120 mg/día + hidrocortisona IV 100 mg/día) y piridostigmina SNG (240 mg/día), ésta última suspendida por mala respuesta.

Intercurre con neumonía *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa (KPC) a los 15 días de internación. Se instaura esquema antibiótico: colistina IV 150 mg/día, meropenem IV 3 Gr/día y vancomicina IV 2 Gr/día, evolucionando desfavorablemente por falla renal progresiva secundaria a injuria a colistin. Se habla con familiares y se decide no progresar con medidas invasivas, priorizando confort. El paciente fallece luego del mes de internación. El Servicio de Farmacia recibió y analizó la RAM, asignando causalidad por algoritmo de Naranjo con resultado: probable. Este caso se ha notificado al Centro de Farmacovigilancia correspondiente.

DISCUSIÓN

El uso de IPCIs ofrece una estrategia innovadora para el tratamiento de determinados tumores. PBZ es un anticuerpo monoclonal aprobado para tratamiento de MM metastásico no resecable y como adyuvante en tumores de células no pequeñas de pulmón y, si bien en su prospecto se advierte la aparición de varios irAEs, no se menciona en el mismo la aparición de eventos o exacerbaciones de MG⁶. Contrariamente los reportes de eventos relacionados a MG por PBZ han ido en aumento en el último tiempo aunque la evidencia disponible es ciertamente escasa⁷⁻⁹. El primer caso fatal de MG inducida por PBZ es descrito por Zimmer y col.⁴ y ocurrió en un estudio de carácter multicéntrico y retrospectivo que evaluó la seguridad de tratamiento anti PD-1 en

496 pacientes tratados con nivolumab o PBZ donde una paciente oncológica de 69 años desarrolló dificultad respiratoria, ptosis y diplopía luego de su tercera infusión de PBZ. Recibió tratamiento de corticoides IV en altas dosis (metilprednisolona 1 gramo/día) con posterior tapering VO de 60 mg/día, piridostigmina VO 60 mg/día y cinco ciclos de plasmaféresis sin buena respuesta, perdiendo consecuentemente su autonomía motriz, su capacidad de habla y deglución, obitando a los cuatro meses de su ingreso. La paciente tuvo laboratorio negativo para ACRA por lo que se la diagnosticó como MG seronegativa. A diferencia de este caso, nuestro paciente presentó sintomatología compatible a MG luego de la segunda infusión IV de PBZ y fue tratado con un esquema farmacológico de menor dosis de corticoides, mayor dosis de piridostigmina (que fue suspendida luego por mala tolerancia clínica) y no se le realizó ningún ciclo de plasmaféresis. Otro punto, respecto a la paciente de Zimmer y col., se da en que la serología para MG fue positiva para ACRA y no se describe como reportado la causalidad en la paciente. En nuestro caso el Servicio de Farmacia asignó causalidad por algoritmo de Naranjo con resultado: probable.

De lo anteriormente expuesto sería recomendable, poder contar con un historial farmacológico previo y actual de los pacientes que pueda ofrecer información útil para diferenciar causas dadas por medicamentos, interacciones y/o eventos adversos para obtener una visión más clara del cuadro fisiopatológico. Una historia clínica electrónica, integrada al sistema de salud podría ser una buena opción en la mejora para una evaluación consistente de riesgos y beneficios asociados a la terapia con PBZ al momento de indicarlo como línea de tratamiento dado al tipo de severidad de irAEs que pueden desprenderse con su uso.

Conflicto de intereses: El autor declara no tener no tener conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

- Shindo Y, Yoshimura K, Kuramasu A, Watanabe Y, Ito H, Kondo T, Oga A, Ito H, Yoshino S, Hazama S, Tamada K, Yagita H, Oka M. Combination immunotherapy with 4-1BB activation and PD-1 blockade enhances antitumor efficacy in a mouse model of subcutaneous tumor. *Anticancer Res.* 2015;35:129-136.
- Ritprajak P, Azuma M. Intrinsic and extrinsic control of expression of then immunoregulatory molecule PDL1 in epithelial cells and squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2015;51:221-228. doi: 10.1016/j.oraloncology.2014.11.014.3. Francisco LM, Sage PT, Sharpe.
- Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(4):252-264.
- Zimmer L, Goldinger S, Hofmann L, et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer.* 2016; 60:210-225
- Gilhus N. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med.* 2016;375(26):2570-81.
- Merck & Co., Inc. Keytruda (pembrolizumab) [packageinsert]. Whitehouse, NJ: Merck & Co., Inc., 2016.
- Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:2455.
- Lau KH, Kumar A, Yang IH, et al. Exacerbation of myasthenia gravis in a patient with melanoma treated with pembrolizumab. *Muscle Nerve.* 2016;54:157-161.
- Zhu J and Li Y. Myasthenia gravis exacerbation associated with pembrolizumab. *Muscle Nerve.* 2016;54:506-507.