

Polineuropatía Axonal Distal Secundaria a Nivolumab. Reporte de Caso

Distal Axonal Polyneuropathy Secondary to Nivolumab. Case Report

Mardones C, Julio ⁽¹⁾, Miranda O, Juan Pablo ⁽¹⁾

Resumen

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal contra la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) y actúa como un inhibidor del punto de control inmunitario al interrumpir la interacción del receptor PD-1 con sus ligandos. Nivolumab se ha convertido en un tratamiento eficaz para cánceres avanzados como el melanoma.

La colitis, la disfunción endocrina y la miastenia grave (MG) son eventos conocidos inducidos por nivolumab. Los eventos adversos neurológicos relacionados con el sistema inmunitario son raros y ocurren en < 1 % de los pacientes tratados en grandes ensayos clínicos².

En este estudio describimos un caso de neuropatía axonal distal después del tratamiento con nivolumab en un paciente con melanoma metastásico.

Palabras Claves: Nivolumab, Neuropatía, Evento adverso.

Abstract

Nivolumab is a monoclonal antibody against the programmed cell death protein 1 (PD-1) and acts as an immune checkpoint inhibitor by disrupting the interaction of the PD-1 receptor with its ligands. Nivolumab has emerged as an effective treatment for advanced cancers such as melanoma. Colitis, endocrine dysfunction, and myasthenia gravis (MG) are known events induced by nivolumab.

Immune-related neurological adverse events are rare, occurring in <1% of patients treated in large clinical trials.

In this study, we describe a case of distal axonal neuropathy after nivolumab treatment in a patient with metastatic melanoma.

Key Words: Nivolumab, Neuropathy, Adverse event.

1. Centro Responsabilidad Oncología Médica. Instituto Nacional del Cáncer. Santiago, Chile.

Reporte de caso:

Mujer de 59 años con antecedentes de melanoma ciliar derecho operado, que durante seguimiento oncológico se pesquiza lesión pseudonodular en parótida derecha de carácter indeterminado. Se estudia con PET-CT que impresiona nódulo hipermetabólico intraparotídeo derecho con pequeñas adenopatías hipermetabólicas cervicales bilaterales. Caso presentado en Comité Oncológico que sugiere cirugía e inmunoterapia. Se realiza parotidectomía derecha suprafacial más disección grupos 1-4 derechos, cuya biopsia informa parótida derecha con metástasis de melanoma 2.1 cm, sin invasión vascular ni perineural, con bordes quirúrgicos negativos. PET-CT de control informa cambios postquirúrgicos sin lesiones hipermetabólicas en lecho operatorio.

En abril se inició primer ciclo de Nivolumab en infusión de 30 min. Paciente refiere al tercer ciclo dolor dorsolumbar asociado a parestesias en las cuatro extremidades. Frente a ello se indica pasar la infusión en 1 hora y manejo del dolor por Unidad de Cuidados Paliativos. Luego del cuarto ciclo el dolor se intensifica, llegando a ser invalidante para la paciente, requiriendo silla de ruedas, pese al manejo farmacológico, por lo que se decide postergar la inmunoterapia e iniciar estudios respectivos. PET-CT no muestra evidencia de recidiva local/regional. Inicia Dexametasona 8mg cada 8 horas por 14 días con respuesta parcial.

Fue derivada a traumatología sin alteraciones a nivel de columna. RNM muestra una rotoescoliosis dorsal dextroconvexa con compensación lumbar izquierda con cambios degenerativos multisegmentarios de la columna vertebral que no impresiona causa del dolor. Evaluada por Neurología, donde se complementa estudio con electromiografía dada sospecha de polineuropatía.

La electromiografía impresiona un daño axonal sensitivo y motor severo, principalmente distal asimétrica, como mononeuritis múltiple y segunda opción polineuropatía axonal distal secundaria a inmunoterapia.

Desde la suspensión de la inmunoterapia, paciente evoluciona con reducción del dolor, pudiendo caminar sin necesidad de silla de ruedas.

Discusión

Si bien el Nivolumab ha revolucionado el tratamiento del melanoma, ha dado lugar a un nuevo conjunto de efectos adversos que requieren un reconocimiento temprano, una investigación adecuada y un manejo rápido y cuidadoso. Una experiencia (2) reportada de 352 pacientes en el Royal Marsden Hospital tratados con inhibidores de checkpoint demostró una neurotoxicidad del 2.8%, de los cuales un 80% se presentó a los primeros 4 meses del tratamiento, similar al caso reportado.

Aunque los corticosteroides (3) a menudo se usan para tratar los efectos adversos asociados a la inmunoterapia, no se han establecido tratamientos estándar para las toxicidades raras, como las que afectan los músculos y los nervios. También hay casos en los que la plasmaféresis o la inmunoglobulina (4) intravenosa han sido eficaces. En nuestro caso, la paciente respondió de forma parcial al tratamiento con corticoides, pero la suspensión de la inmunoterapia fue lo que llevo a su mejoría sintomática.

Referencias Bibliográficas

1. Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, Loquai C, Ugurel S, Thomas I, Schmidgen MI, Gutzmer R, Utikal JS, Göppner D, Hassel JC, Meier F, Tietze JK, Forschner A., Weishaupt C, Leverkus M, Wahl R, Dietrich U, Garbe C, Kirchberger MC, Eigentler T, Berking C, Gesierich A, Krackhardt AM, Schadendorf D, Schuler G, Dummer R, Heinzerling LM. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer*. 2016 Jun;60:210-25. DOI:10.1016/j.ejca.2016.02.024. Epub 2016 Apr 13. PMID: 27084345.
2. Johnson, D.B., Manouchehri, A., Haugh, A.M. et al. Neurologic toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study. *J. immunotherapy cancer* 7, 134 (2019). DOI: 10.1186/s40425-019- 0617-x
3. Spain L, Walls G, Julve M, O'Meara K, Schmid T, Kalaitzaki E, Turajlic S, Gore M, Rees J, Larkin J. Neurotoxicity from immune- checkpoint inhibition in the treatment of melanoma: a single centre experience and review of the literature. *Ann Oncol*. 2017 Feb 1;28(2):377-385. DOI: 10.1093/annonc/mdw558. PMID: 28426103.
4. Sakai K, Mochizuki H, Mochida K, Shiomi K, Amano M, Nakazato M. A Case of Nivolumab-Induced Severe Mononeuropathy Multiplex and Rhabdomyolysis. *Case Rep Med*. 2017;2017:1093858. DOI:10.1155/2017/1093858. Epub 2017 Oct 22. PMID: 29312452; PMCID: PMC5671695.
5. Fukumoto Y, Kuwahara M, Kawai S, Nakahama K, Kusunoki S. Acute demyelinating polyneuropathy induced by nivolumab. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Apr;89(4):435-437. DOI: 10.1136/jnnp-2017-316510. Epub 2017 Aug 26. PMID: 28844069.

Conflicto de Interés:

Autor(es) no declaran conflicto de interés en el presente trabajo. Recibido el 15 de marzo 2023 aceptado sin corrección.

Para publicación el 19 de mayo 2023.

Correspondencia a:
Dr. Julio Mardones Castillo
E-mail: jimc90@gmail.com
Santiago. Chile.