

## Neumonitis precoz y fulminante por Nivolumab en un paciente diagnosticado de melanoma metastásico

Doello González K 1, Amezcua Hernández V 1, Rueda Cáceres MT 1, Ávalos Marfil R 1, Alba Torres C 1, Valdivia Bautista J 1.

1 Medical Oncology Service, University Hospital Virgen de las Nieves, Granada, Spain

\*Corresponding author: Kevin Doello González, Medical Oncology Service, University Hospital Virgen de las Nieves, Granada, Spain. email: kevindoello@gmail.com

### Introducción

La neumonitis por Nivolumab (anti-PD1) es un fenómeno inmunorrelacionado raro (1-3% de pacientes en tratamiento inmunoterápico) y que aparece entre los 2 y 24 meses desde el inicio del tratamiento. Es una complicación que puede llegar a ser mortal. Sin embargo, su presentación aguda y fulminante en el comienzo del tratamiento suele ser inusual. A continuación presentamos el caso de un paciente con melanoma metastásico que presentó una neumonitis aguda fulminante con el primer ciclo de tratamiento (1).

### Caso clínico

Presentamos el caso de un paciente de 77 años con antecedentes personales de hipertensión arterial, angor inestable, cardiopatía isquémica revascularizada con stent y acúfenos. No alergias medicamentosas conocidas. Tratamiento habitual con ácido acetilsalicílico 100mg, enalapril, atenolol y betahistina. En junio de 2017 fue diagnosticado de un melanoma de extensión superficial en región dorsal izquierda con un espesor de Breslow de 9.8 mm. Ganglio centinela axilar izquierdo positivo para micrometástasis. Se realizó ampliación de márgenes en agosto de 2017 y vaciamiento axilar izquierdo en noviembre de ese mismo año con presencia de metástasis en 12 de 26 adenopatías aisladas. Se definió

como un estadio IIIC (T4N3M0). BRAF mutado (V600E).

Inició interferón adyuvante en diciembre de 2017 y recibió radioterapia sobre la axila izquierda. Sin embargo, en enero de 2018, aparecieron una serie de nódulos indurados sobre la cicatriz de linfadenectomía axilar. Se realizó un PET-TAC que informaba de una recaída axilar izquierda a nivel ganglionar y subcutáneo junto a la aparición de nódulos subcutáneos dorsales contralaterales. Inició, por ello, tratamiento con Dabrafenib-Trametinib a dosis plenas. En respuesta parcial por PET-TAC en mayo de 2018.

En noviembre de 2018 nuestro paciente acude a urgencias por un cuadro de fiebre de 3 días de evolución junto con un cuadro de melenas y anemia progresiva. No otra clínica asociada. A la exploración física: hemodinámicamente estable, saturación de oxígeno 98% aire ambiente, auscultación respiratoria normal, abdomen normal, edemas +++ en miembros inferiores hasta raíz de miembros y tacto rectal positivo para heces melénicas. Destacaba, asimismo, una intensa psoriasis ungueal en ambas manos que el paciente refería presentar desde hacía años y que atribuía a una infección fúngica crónica al haber trabajado con

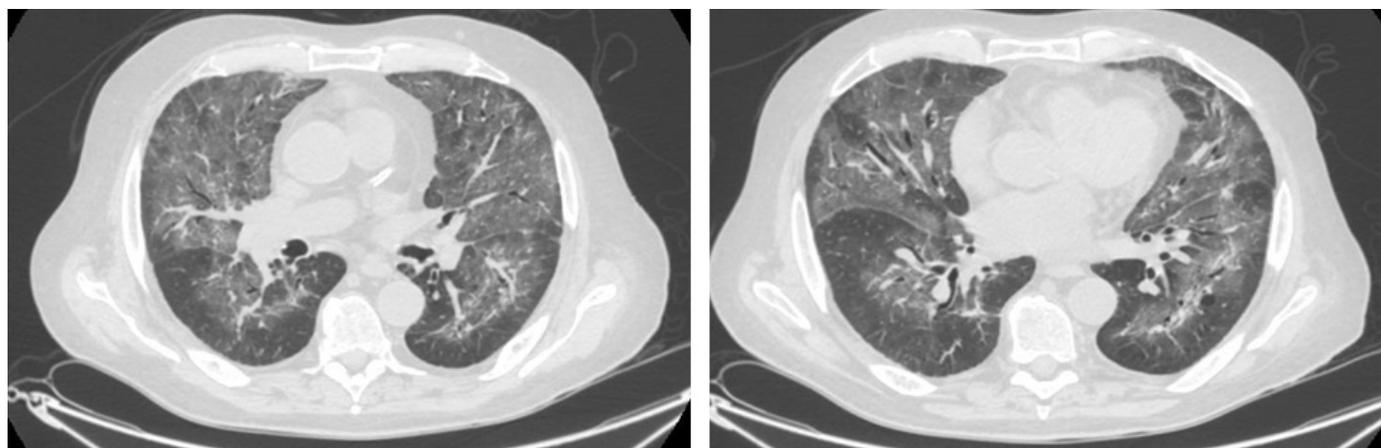
animales. A nivel analítico destacaba 79 de urea; creatinina de 2.54; proteína C reactiva de 154; CPK de 918; hemoglobina 11.3 y eosinofilia del 8.4%. El paciente fue ingresado a cargo de Oncología Médica con los diagnósticos presuntivos de pirexia por Dabrafenib-Trametinib, fracaso renal agudo y melenas a estudio.

Durante su ingreso se realizaron diversas pruebas con el objetivo de aclarar el cuadro clínico del paciente. Los valores de BUN/creatinina indicaban un fracaso renal de tipo intrarrenal-postrenal por lo que se realizó una ecografía de vías urinarias cuyo resultado fue negativo para uropatía obstructiva. Se realizó un estudio de parásitos en heces para descartar triquina con resultados negativos. Se realizó asimismo un fondo de ojo para descartar signos de enfermedad ateroembólica. La fiebre desapareció una vez se retiró el Dabrafenib-Trametinib. Sin embargo, prosiguió el empeoramiento de la función renal hasta 5 de creatinina, el aumento de edemas y de la eosinofilia (20%). Pensando en un cuadro de etiología autoinmune o en una nefritis intersticial se iniciaron corticosteroides a dosis de 1mg/kg con normalización de la función renal y de la eosinofilia al cabo de una semana. Se solicitó un estudio de autoinmunidad completo (ANAs, ENAs, ANCA, etc) con resultados negativos. Por ello, el fracaso renal se

atribuyó muy probablemente a una nefritis intersticial inducida por el Dabrafenib-Trametinib.

De forma paralela a este cuadro clínico se realizó un PET-TAC que informaba de la existencia de una recaída tumoral a nivel axilar izquierdo y renal izquierdo. Asimismo, aparecían lesiones hipermetabólicas sugerentes de neoplasia en antro gástrico y región duodenal. Los valores de hemoglobina descendían hasta 6 g/dL en cuestión de 2 ó 3 días por lo que requería transfusiones frecuentes. Se realizó una endoscopia digestiva alta con toma de biopsias de las lesiones sospechosas que indicaron que se trataban de lesiones compatibles con metástasis digestivas de melanoma maligno. Se realizó, por ello, radioterapia hemostática sobre las lesiones digestivas, lo que ayudó a controlar el sangrado y a disminuir las necesidades de transfusión sanguínea.

Aprovechando un momento de estabilidad se decidió en sesión clínica comenzar tratamiento con inmunoterapia anti-PD1, Nivolumab a 3mg/Kg cada 15 días. Tras la infusión del mismo, a los dos días el paciente comenzó con un cuadro febril sin foco claro de 38-39° de fiebre que no respondía a antibioterapia hospitalaria de amplio espectro. Se interconsultó con enfermedades infecciosas quienes no



**Figura 1.** Imágenes de TAC torácico compatibles con un patrón intersticial de aparición aguda por toxicidad inmunorelacionada por Nivolumab.

encontraban foco alguno a dicho cuadro febril. Hemocultivos negativos a las 48 horas. A los cuatro días, persistía la fiebre y una elevación de reactantes de fase aguda de 380 de PCR. En este momento el paciente comenzó con un cuadro de distrés respiratorio requiriendo altas dosis de FiO2 para mantener saturaciones del 90%. El BNP fue negativo. Se realizó un TAC de Tórax urgente (Figura 1) que informaba de la existencia de un patrón intersticial bilateral simétrico que abarcaba la práctica totalidad de ambos pulmones que fue informado como distrés respiratorio agudo del adulto de muy probable origen farmacológico. Ante la elevada posibilidad de neumonitis aguda por Nivolumab se pautó corticoterapia a dosis de 1mg/Kg junto a un pulso de carga de 1gr iv. de metilprednisolona. Aunque improbable, dadas las imágenes del TAC y la progresión clínica, se inició cobertura contra *Pneumocystis jirovecii* con Soltrim. La evolución respiratoria en las siguientes 12 horas fue muy mala por lo que finalmente de forma consensuada con la familia, dado el estado avanzado de su enfermedad y sufrimiento del paciente, se decidió iniciar una perfusión sintomática paliativa, falleciendo el paciente 12 horas después.

## Discusión

El caso presentado parece corresponderse con una toxicidad aguda a Nivolumab. La evolución clínica es compatible (coincide con la infusión del fármaco), analítica (elevación de reactantes de fase aguda sin focalidad infectiva clara y hemocultivos negativos tras la infusión del Nivolumab) y patrón intersticial bilateral y simétrico por TAC sugestivo de toxicidad aguda farmacológica. Aunque la rapidez en la progresión de la clínica impidió la realización de un lavado broncoalveolar para PCR de *Pneumocystis jirovecii*, creemos esta etiología muy improbable dadas las imágenes del TAC torácico y la progresión fulminante. En nuestra experiencia, la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en el paciente oncológico cursa de un modo mucho más subagudo.

Existe una serie de casos publicada por Helber et al. (2018) (2) en la que se recogen un total de 5 casos de neumonitis agudas y precoces por Nivolumab. La mayor parte de ellas acontece tras 4-5 ciclos, sin embargo, se describe un caso que tiene lugar a los catorce días del inicio del primer ciclo. Watanabe et al. (2016) (3) describen otro caso de neumonitis por Nivolumab que desarrolló fiebre y elevación de reactantes de fase aguda como en el caso que presentamos.

La causa por la cual este paciente pudo desarrollar esta toxicidad aguda fulminante es desconocida. Sin embargo, creemos que este paciente pudiera presentar un sustrato de autoinmunidad desconocido, no detectado en las pruebas habituales (el estudio de autoinmunidad fue negativo) que pudiera haberle predispuesto a esta toxicidad. Nuestro paciente presentaba desde hacía décadas lesiones en las uñas de las manos que podrían ser compatibles con una psoriasis ungueal. Eso podría explicar su predisposición a la toxicidad farmacológica, ya sea la nefritis intersticial que desarrolló por Dabrafenib-Trametinib o la neumonitis fulminante por Nivolumab.

## Bibliografía

1. Chuzi S, Tavora F, Cruz M, Costa R, Chae Y, Carneiro B et al. Clinical features, diagnostic challenges, and management strategies in checkpoint inhibitor-related pneumonitis. *Cancer Management and Research* 2017;9:207-213.
2. Helber H, Hada A, Pio R, Moraes P, Gomes D. Immunotherapy-induced pneumonitis: cases report. *Einstein (São Paulo)* 2018;16(2).
3. Watanabe S, Kimura H, Takato H, Waseda Y, Hara J, Sone T et al. Severe pneumonitis after nivolumab treatment in a patient with melanoma. *Allergology International* 2016;65(4):487-489.