

REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA

ISSN 2618-4311

Buenos Aires

Bueno SA, Huerta MF, Guidarelli G y col. Encefalitis autoinmune asociada a ZIC4 en paciente con carcinoma de pulmón de células pequeñas desencadenada por pembrolizumab. *Rev Arg Med* 2024;12:42-5
DOI: 10.61222/RAM.V12I1.931

Recibido: 6 de diciembre de 2023.











Aceptado: 7 de febrero de 2024.

¹ Servicio de Clínica Médica, Hospital Luis C. Lagomaggiore.

² Servicio de Oncología, Hospital Luis C. Lagomaggiore.

ENCEFALITIS AUTOINMUNE ASOCIADA A ZIC4 EN UN PACIENTE CON CARCINOMA DE PULMÓN DE CÉLULAS PEQUEÑAS DESENCADENADA POR PEMBROLIZUMAB

AUTOIMMUNE ENCEPHALITIS ASSOCIATED WITH ZIC4 IN A PATIENT WITH SMALL CELL LUNG CARCINOMA TRIGGERED BY PEMBROLIZUMAB

Sergio Agustín Bueno  0009-0007-8135-1599,¹ María Fernanda Huerta  0009-0003-0110-870X,¹ Giuliana Guidarelli  0009-0002-9094-3645,¹ Nicolás García  0000-0002-0523-4637,¹ Carolina Dromi  0009-0006-4674-9828,¹ Alejandro Sola  0000-0002-1155-0978,² Matías Fernández  0009-0008-9734-4286,¹ Patricia Gisbert  0009-0004-8717-363X,¹ Susana Salomón  0000-0002-6991-317X,¹ Adrián Salvatore  0009-0008-5284-3663¹

RESUMEN

La inmunoterapia se utiliza en la actualidad para tratamiento de diferentes tumores. El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado altamente selectivo del isótopo IgG4-κ dirigido contra PD-1, que se utiliza para el cáncer de pulmón metastásico. Tiene múltiples efectos adversos inmunorrelacionados como astenia, anemia, prurito, hipotiroidismo y encefalitis. Se presenta el caso de una paciente femenina con antecedente de carcinoma de pulmón de células pequeñas en estadio IV que, en contexto de inmunoterapia, mostraba compromiso neurológico con presencia aislada de anticuerpo antineuronal ZIC4.

PALABRAS CLAVE. Encefalitis autoinmune, encefalitis inmunomediada, pembrolizumab, tumor de pulmón, efecto adverso, inmunoterapia, anticuerpo ZIC4.

ABSTRACT

Immunotherapy is currently used for the treatment of various tumors. Pembrolizumab is a highly selective humanized monoclonal antibody of the IgG4-κ isotype directed against PD-1, and it is used in metastatic lung cancer. It has multiple immune-related adverse effects such as asthenia, anemia, itching, hypothyroidism and encephalitis. We present the case of a female patient with a history of stage IV small cell lung carcinoma who, in the context of immunotherapy, presented neurological involvement with isolated presence of ZIC4 antineuronal antibody.

KEY WORDS. Autoimmune encephalitis, immune-mediated encephalitis, pembrolizumab, lung tumor, adverse effect, immunotherapy, ZIC4 antibody.

Los autores manifiestan no poseer conflictos de intereses.

AUTOR PARA CORRESPONDENCIA

Sergio Agustín Bueno. Colón 390 Piso 6 C, Mendoza, Argentina. Tel. 261-5908930-261-5244446. Correo electrónico: sergioagustinbueno61@gmail.com

Introducción

Las vías inhibitorias del sistema inmunitario, también llamadas puntos de control inmunitario, desempeñan un papel crucial en la regulación de la duración y el alcance de las respuestas inmunitarias. Los tumores toman control de ciertos puntos de regulación, lo que ocasiona una resistencia inmunológica, especialmente dirigida contra las células T específicas del antígeno tumoral. Dado que gran parte de las regulaciones inmunológicas se activan a través de interacciones entre ligandos y receptores, es posible bloquearlas con facilidad mediante anticuerpos o modificarlas mediante variantes recombinantes de ligandos o receptores (1).

La inmunoterapia actualmente es una revolución en los tratamientos que se proponen para el cáncer. Los inhibidores de puntos de control inmunológico (ICI) son anticuerpos monoclonales, varios aprobados para tratar diversos tipos de cáncer, que se dirigen a la señalización de antígeno 4 asociado a los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4, su sigla en inglés) o la de muerte programada-1 (PD-1, su sigla en inglés) y tienen un efecto universal en las respuestas inmunológicas que no depende de antígenos específicos del cáncer individual (2).

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG4 κ dirigido contra el PD-1 en la superficie de las células humanas. Dentro de sus múltiples indicaciones aprobadas, una es el cáncer de pulmón metastásico después de quimioterapia a base de platino y al menos otra terapia (3).

A medida que aumenta la indicación de inmunoterapia se reconocen diferentes efectos adversos. Con respecto al uso de pembrolizumab se han descrito efectos adversos inmunorrelacionados tanto a corto como a largo plazo (crónico), entre los cuales se describen astenia, linfopenia, anemia, diarrea, hipotiroidismo, neumonitis y artralgias como los más frecuentes. También se han reportado encefalitis y polineuropatía desmielinizante como efectos adversos más severos (4). Es importante reconocer la toxicidad neurológica, sobre todo en adultos mayores, ya que puede interferir notablemente en su calidad de vida.

El objetivo de este trabajo es presentar el caso clínico de una paciente con tumor de pulmón metastásico en tratamiento con pembrolizumab que presenta un cuadro de encefalitis.

Caso clínico

Una mujer ex tabaquista de 66 años con antecedentes de carcinoma de pulmón de células pequeñas en estadio IV por metástasis óseas y cerebrales de dos años de evolución recibió tratamientos con radioterapia holocraneana (los 2 años previos) y quimioterapia (4 ciclos de etopósido, 3 ciclos de carboplatino), con progresión de la enfermedad.

Durante la inmunoterapia con pembrolizumab manifestó deterioro del estado general, somnolencia, incontinencia de orina, mareos, fallas mnésicas, alteración de la marcha y desorientación témporo-espacial. Al ingreso al servicio de clínica médica se realizó una punción lumbar, con recuento celular de 60 leucocitos por mm^3 (PMN: 2% y MN: 98%), proteinorraquia: 1,39 g/l, PCR para virus (herpes simple I y II, enterovirus, citomegalovirus y varicela zóster) y cultivo de LCR negativos. Resonancia magnética nuclear (RMN) de cerebro: imágenes en sustancia blanca periventricular y subcortical sin efecto de masa, pequeños focos de señal líquida en hemisferios cerebelosos y focos aislados de microhemorragias antiguas, sistema ventricular aumentado de volumen bilateral (Figs. 1, 2 y 3). Luego de cuatro días de internación por persistencia de síntomas y en contexto de TSH 74,48 uU/mL con anticuerpos antiTPO negativo, escala de Wartofsky con 45 puntos, se arribó al diagnóstico de hipotiroidismo severo, por lo que se inició tratamiento con levotiroxina e hidrocortisona, con escasa mejoría de los síntomas.

Al descartarse un proceso infeccioso del sistema nervioso central y ante la sospecha de encefalitis autoinmune, se realizó una segunda punción lumbar, con citología oncológica negativa y panel de anticuerpos antineuronales positivo para anticuerpo ZIC4 (tabla 1). Se indicó un pulso de metilprednisolona 1 g/día EV por cinco días. Tuvo buena respuesta clínica, con mejoría de los síntomas neurológicos, por lo que se decidió el alta hospitalaria con prednisona 40 mg/día y suspensión de pembrolizumab por efecto adverso neurológico inmunorrelacionado.

En el control ambulatorio se bajó progresivamente la dosis de corticoides hasta la suspensión: la paciente recurrió con ataxia cerebelosa y desorientación temporal, por lo que se reinstauró prednisona 10 mg/día por vía oral y se logró una mejoría del cuadro neurológico.

Discusión

La encefalitis se define como un proceso inflamatorio en el cerebro con evidencia clínica de disfunción neurológica. Las posibles causas son infecciosas, postinfecciosas y paraneoplásicas, y en los últimos años se agregaron las encefalitis asociadas a anticuerpos antineuronales, que pueden estar o no asociadas a una neoplasia subyacente evidente (5).

La encefalitis autoinmune es una entidad cuya frecuencia no está bien determinada, pero en el último tiempo se ha observado un incremento de su incidencia debido al uso ampliado de los ICI en el tratamiento de distintas neoplasias, incluso en estadios avanzados (3,6).

El mecanismo de acción de los ICI implica la inhibición de señales de regulación negativa dirigidas hacia las células T. Los dos objetivos de puntos de control más efectivos son el CTLA4 y el receptor y ligando de muerte celular programada-1 (PD-1/PD-L1). La inhibición de estos puntos de control fisiológicos provoca un aumento en la actividad de las

células T citotóxicas y la muerte de las células tumorales. Ocasionalmente, la regulación positiva de la actividad de las células T conduce a la interrupción de la tolerancia inmune, causando en última instancia síndromes autoinmunes en una variedad de tejidos del huésped (7).

Se ha evaluado la seguridad general de los ICI mediante un metanálisis de 36 ensayos de fase II/III, y se ha encontrado que la incidencia conjunta de eventos adversos oscila entre el 54% y el 76% según los diferentes reportes (8). La aparición de efectos adversos se ha comunicado tanto en los días inmediatos al inicio del tratamiento con los ICI como incluso después de más de un año de completar la terapia (9).

Las tasas de efectos adversos de cualquier magnitud en un ensayo de fase III utilizando pembrolizumab fueron las siguientes: fatiga, 20%; diarrea, 14%; erupción cutánea, 13%; hipotiroidismo, 8%; hipertiroidismo, 3%, y hepatitis, 1,8%. Los eventos adversos neurológicos son infrecuentes: entre 0,4% y 10%, según diferentes reportes (10). Hasta el año 2020 existían en la literatura sólo siete casos publicados; sin embargo, es posible que la frecuencia de estos se encuentre en aumento debido al incremento de las indicaciones de la inmunoterapia y el posible sesgo negativo de publicación.

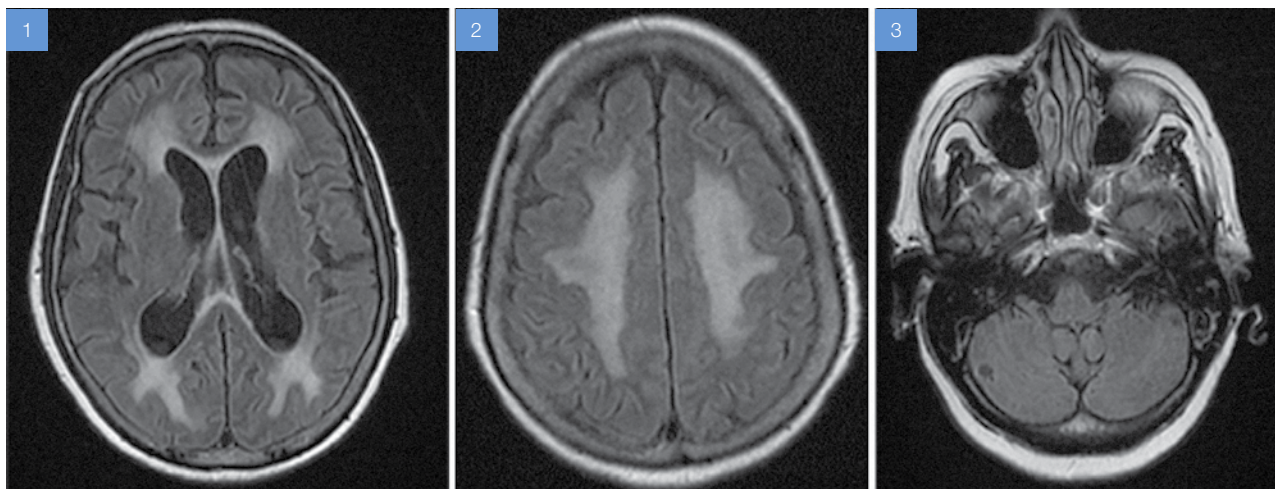
Las alteraciones tiroideas asociadas a la inmunoterapia se han descrito como las más frecuentes dentro de los efectos adversos endocrinológicos y su incidencia varía en las distintas series y según el tipo de fármaco utilizado. El mecanismo por el que se desarrolla la disfunción tiroidea es desconocido; sin embargo, el papel que juegan en la tolerancia inmunológica sugiere como teoría más aceptada un desequilibrio en favor de una respuesta inmune exagerada. En nuestra paciente se identificó la presencia de hipotiroidismo severo como efecto adverso del pembrolizumab, ya

TABLA 1. ANTICUERPOS ANTINEURONALES REALIZADOS

ZIC-4: Positivo
AMPHIPHYSINA: Negativo
CV2: Negativo
PNMA2: Negativo
Ri/ANNA-2: Negativo
Yo/PCA1: Negativo
Hu/ANNA-1: Negativo
Recoverina: Negativo
SOX-1: Negativo
TITIN: Negativo
GAD 65: Negativo
TR Negativo: Negativo

que la prueba para anticuerpos antitiroideos fue negativa. La respuesta parcial a la levotiroxina y la dificultad para explicar los síntomas cerebelosos por la alteración endocrinológica, en nuestro caso, plantearon la posibilidad de una encefalitis inmunomediada.

Para realizar el diagnóstico de encefalitis autoinmune, en 2016 se crearon criterios diagnósticos que incluyen un comienzo subagudo de déficit de memoria operativa, estado mental alterado o síntomas psiquiátricos, todos los enunciados propuestos deben estar presentes; es necesario la exclusión de otras causas de encefalitis, y al menos uno de los siguientes: nueva imagen focal en el sistema nervioso central, convulsiones no explicables por un desorden epiléptico previamente conocido, pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo o una RMN que sugiera encefalitis (11). Nuestro caso presentó manifestaciones clínicas,



Figuras 1, 2 y 3. RMN de cerebro axial T1: imágenes en sustancia blanca periventricular y subcortical sin efecto de masa, pequeños focos de señal líquida en hemisferios cerebelosos y focos aislados de microhemorragias antiguas, sistema ventricular aumentado de volumen bilateral.

ausencia de otras causas de encefalitis y pleocitosis, con lo cual cumple los criterios para encefalitis autoinmune. Los anticuerpos antineuronales se clasifican según donde actúan, contra antígenos intracitoplasmáticos o contra antígenos de la superficie celular. En nuestro caso, se detectó en el líquido cefalorraquídeo el anticuerpo antineuronal intracitoplasmático ZIC4, del cual se ha visto que tiene una asociación clara con tumores de células pequeñas de pulmón, que suele presentarse asociado a otros anticuerpos antineuronales pero que también se puede presentar de forma aislada en pacientes con trastornos neurológicos paraneoplásicos (12). La mera presencia del mismo en pacientes con tumores de células pequeñas de pulmón no asegura el desarrollo de enfermedad neurológica paraneoplásica (12). En este caso el uso de pembrolizumab pudo haber actuado como un facilitador de la encefalitis inmunomediada.

Ante la confirmación de la encefalitis autoinmune asociada a ZIC4 y la posibilidad de un efecto adverso serio relacionado con el uso de pembrolizumab, es primordial la suspensión de este. Los corticoides son el tratamiento de primera línea indicado para los efectos adversos de los ICI, con excepción de los endocrinológicos. En casos de efectos adversos severos como la encefalitis, se pue-

de iniciar tratamiento con pulsos de metilprednisolona, seguido de un descenso de dosis en 4-6 semanas (13). La inmunoglobulina endovenosa se utiliza como terapia de segunda línea (14). En nuestro caso, el tratamiento con un pulso de corticoides por cinco días y luego descenso progresivo de la dosis fue exitoso.

Muchos pacientes pueden desarrollar discapacidad a largo plazo, lo que hace que la pronta identificación y tratamiento de los efectos adversos relacionados con el sistema inmunario sea primordial cuando se utilizan los ICI.

Alertamos a los médicos clínicos sobre este tipo de manifestaciones muy poco frecuentes y asociaciones extremadamente raras dado que son dos los casos publicados sobre encefalitis autoinmune con anticuerpos anti-ZIC4 aislados relacionados con pembrolizumab (15,16).

Conclusión

La encefalitis autoinmune podría ser desencadenada por el uso de pembrolizumab. El incremento del uso de los ICI podría generar diferentes efectos adversos a largo plazo, lo cual representa un desafío más para la práctica clínica. [RAM](#)

Referencias bibliográficas

- Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer* 2012;12:252-64
- Hoos A. Development of immuno-oncology drugs — from CTLA4 to PD1 to the next generations. *Nature Reviews Drug Discovery* 2016;5:235-47
- Passiglia F, Novello S. Immunotherapy in first line for extensive-stage small-cell lung cancer: another piece is going to fill the puzzle? *Ann Transl Med* 2018;6:S120
- Talens Bolós A, Candela Boix MR, Bujaldón Querejeta C, Cercós Iletí AC. Toxicidad inmunorrelacionada asociada al uso de pembrolizumab en la práctica asistencial. *Rev. Ofil-Iaphar* 2022;32:335-40
- Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. The management of encephalitis: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;47:303-27
- Collao-Parra JP, Romero-Urra C, Delgado-Derio C. Encefalitis autoinmunes: criterios diagnósticos y pautas terapéuticas. *Revista Medicina Chile* 2018;146:351-61
- Kyi C, Postow MA. Checkpoint blocking antibodies in cancer immunotherapy. *FEBS Lett* 2014;588:368-76
- Kato K, Cho BC, Takahashi M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2019; 20:1506-17
- Yoest J. Clinical features, predictive correlates, and pathophysiology of immune-related adverse events in immune checkpoint inhibitor treatments in cancer: a short review. *ImmunoTargets Ther* 2017;6:73-82
- Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Eng J Med* 2015;372:2521-32
- Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurology* 2016;15:391-404
- Bataller L, Wade DF, Graus F, et al. Antibodies to Zic4 in paraneoplastic neurologic disorders and small-cell lung cancer. *Neurology* 2004;62:778-82
- Ramos-Casals M, Brahmner JR, Callahan MK, et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors. *Nature Reviews Disease Primers* 2020;6:38
- Schwab I, Nimmerjahn F. Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system? *Nature Reviews Immunology* 2013;13:176-89
- Filippakopoulou E, Karachalia P, Gryllia M, Marousi S. Anti-Zic4 encephalitis in endometrial cancer: Autoimmunity triggered by PD-1 inhibitor or recent CMV encephalitis? *Clin Exp Neuroimmunol* 2022;13:331-5
- Charalampakis N, Tsoukalas N, Kykalos S, Tolia M. Isolated ZIC4 antibodies and autoimmune encephalitis in a microsatellite-instability-high metastatic uterine carcinosarcoma during immune checkpoint inhibitor treatment. *Arch Clin Med Case Rep* 2019;3