

MIOSITIS RELACIONADA CON INHIBIDORES DE PUNTO DE CONTROL INMUNITARIO

SERIE DE CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Diana Prieto-Peña¹, Arturo Llobell-Uriel², Almudena García Castaño³, Luis Fernandez-Morales⁴, Enrique Gallardo-Díaz⁴, Antonio Gomez-Centeno², Jordi Gratacós², Ricardo Blanco¹

¹Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander. ²Servicio de Reumatología, Parc Taulí Hospital Universitario, Sabadell. ³Servicio de Oncología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander. ⁴Servicio de Oncología, Parc Taulí Hospital Universitario, Sabadell

Antecedentes

La aparición de los inhibidores de puntos de control inmunológico (ICI), un tipo de inmunoterapia, ha revolucionado el tratamiento de numerosas neoplasias. Sin embargo, existe un aumento de la frecuencia de eventos adversos inmunológicos reportados. De estos, la miositis relacionada con ICI es una de las complicaciones más graves y difíciles de tratar.

Objetivo

Describir las características clínicas, el manejo y el pronóstico en pacientes con miositis relacionada con ICI.

Métodos

Estudio observacional, multicéntrico, nacional, basado en la práctica clínica, de la miositis relacionada con ICI reportada entre 2016 y 2023. Se revisaron datos demográficos, características clínicas, tratamiento y progresión del paciente. Además, se realizó una revisión bibliográfica en PubMed, Embase y la Biblioteca Cochrane desde su inicio hasta el 31 de diciembre de 2023.

Resultados

Presentamos 7 pacientes (2 mujeres, 5 hombres), edad media de entre 77.1 ± 7.0 años, con miositis relacionada con ICI. La neoplasia más común fue el melanoma (n=4), seguido por carcinoma de células renales (n=1), carcinoma urotelial (n=1) y cáncer de recto (n=1).

Los pacientes recibieron las siguientes terapias ICI: pembrolizumab (n=3), nivolumab (n=2), atezolizumab (n=1) y durvalumab (n=1). Además, se observó miocarditis y *miastenia gravis* (MG) en el 28.6% y 42.9% de los pacientes, respectivamente. Otros eventos adversos incluyeron hepatitis (n=3), neumonitis (n=1), encefalitis (n=1), tiroiditis (n=2), diarrea (n=1) y toxicodermia (n=1). Se observó un aumento marcado de la creatin-quinasa (CK) en todos los pacientes (mediana [RIC]: 3023 [1990-3500] U/L).

El tratamiento consistió en la suspensión del ICI, así como agentes inmunosupresores: todos recibieron glucocorticoides orales, IVIG (n=4), micofenolato (MMF) (n=2), Rituximab (RTX) (n=1), Tocilizumab (TCZ) (n=1). La mayoría de los pacientes mejoraron (5/7), dos pacientes fallecieron.

En la revisión bibliográfica (Tabla 1), encontramos 124 pacientes (31 mujeres/93 hombres, edad media ± DE 69.7 ± 5.1). La neoplasia más frecuente fue el melanoma y el ICI más común el pembrolizumab. La prevalencia de miocarditis y MG varía ampliamente entre los diferentes estudios. Las estrategias terapéuticas incluyeron glucocorticoides en casi todos los pacientes, plasmaféresis (n=26), IVIG (n=60), fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) convencionales [MTX (n=5), MMF (n=5), AZA (n=1)] y agentes biológicos [IFX (n=8), RTX (n=8), TCZ (1)]. La mayoría de los pacientes mejoraron, pero se informaron muertes relacionadas con la miositis en 20 (17.7%) de los pacientes.

Reference	Cases	Gender	Age	Malignancy	ICI (n)	Myocarditis, n(%)	Miastenia gravis, n(%)	Treatment (n)	Outcome, n(%)
Hamada et al (2021)	88	62M/26F	71	Lung (28), melanoma (27), UTC (12), HNC (3), RCC (4), HL (2), others (4)	Pembrolizumab (37), Nivolumab (29), Ipilumab (4), Nivolumab+ipilumab (14), others (4)	36 (40.9%)	34 (39%)	MTP (87),IVIG (43), PE (25), IFX/RTX (7), MTX (5), Tacrolimus (4), MMF (3), AZA (1), pyridostigmine (12)	Death cause by myositis (19, 58%), infection related to myositis (4,12%), progression of cancer (13,39%)
Shindo et al (2022)	1	M	79	gastric	Nivolumab	1 (100%)	0 (0%)	PD	Improve
Ying et al (2022)	8	2F/6M	68	RCC (3), UTC (2), Bladder (3)	Pembrolizumab (3), Nivolumab (1), Tislelizumab (2), Toripalimab (1), Sintilimab (1)	5 (62.5%)	1 (12.5%)	MTP + IVIG	Improve
Jiang et al (2022)	7	7 M	64	Lung	Pembrolizumab (3), Sintilimab (3), Camrelizumab (1)	4 (57.1%)	ND	PD	Improve
Takahasi et al (2023)	1	F	70	endometrial	Pembrolizumab	0 (0%)	1 (100%)	PE	Improve
Nakagomi et al (2023)	4	3M/1F	69	Renal (2), gastric (1), bladder (1)	Nivolumab (2), pembrolizumab (1), durvalumab (1)	4 (100%)	2(50%)	MTP (4), IVIG (2), PE (1)	Improve
Giovannini et al (2023)	1	M	65	Melanoma	Pembrolizumab	1 (100%)	1 (100%)	None	Death
Vicino et al (2023)	14	8M/6F	64	Melanoma (7), hepatic (1), glioblastoma (1), ovarian (1), prostatic (1), RCC (1)	Ipilumab (5), Pembrolizumab (5), Atezolimumab (2), Nivolumab (2)	10 (71%)	0 (0%)	MTP (6), PD (3),IVIG (1), IFX (1), none (5)	Remission (50%), Persistent minor symptoms (42%)
Present series	7	5M/2F	77	Melanoma (4), RCC (1), UTC (1), rectal (1)	Pembrolizumab (3), Nivolumab (2), Atezolizumab (1), Durvalumab (1)	2 (28.6%)	3 (42.9%)	PD (7), IVIG (4), MMF (2), RTX (1), TCZ (1)	Improve (5), death caused by myositis (2)

AZA, azathioprine; F, females HCQ, hydroxychloroquine; HL, Hodgkin's lymphoma; HNC, head and neck cancer; ICI, immune checkpoint inhibitor; IVIG, intravenous immunoglobulin; M, male, MMF, mycophenolate mofetil; MTP, methyl-prednisolone; MTX, methotrexate; PD, prednisone; RCC, renal cell carcinoma; UTC, urothelial carcinoma;

Tabla 1: Revisión bibliográfica

Conclusión

Nuestro estudio destaca que la miositis relacionada con ICI es un evento adverso grave que requiere un tratamiento temprano, que incluya la suspensión del ICI e iniciar terapia inmunosupresora.

