

## ESTUDI DE CASOS

# Primer caso descrito de esclerosis sistémica por Nivolumab: caso clínico y revisión de la literatura

*First case of systemic sclerosis secondary to nivolumab: case report and review of literature*

**Carolina Domínguez-Mahamud** 

*Hospital Universitario Son Llàtzer*

## Correspondencia

Carolina Domínguez-Mahamud  
Hospital Universitario Son Llàtzer  
Carretera Manacor km 4, 07198 - Palma de Mallorca  
E-mail: caroldguezmah@hotmail.com

**Recibido:** 21 -X - 2020

**Aceptado:** 25 - I - 2021

**doi:** 10.3306/MEDICINABALEAR.36.01.60

## Resumen

Los inhibidores del punto de control inmunitario (ICI) han surgido en los últimos años como la nueva terapia para el melanoma avanzado, el cáncer de pulmón no microcítico, determinados linfomas y el cáncer urotelial de vejiga; y son los primeros en mejorar la supervivencia global. Los efectos adversos relacionados con la inmunidad (EAI) son uno de los más frecuentes. Presentamos un caso de un varón de 58 años, tratado con nivolumab, un anticuerpo humanizado contra la muerte celular programada 1 (PD-1), que desarrolló engrosamiento y rigidez de la piel acompañados de telangiectasia y microstomía tras 6 meses de tratamiento. La biopsia de piel fue compatible con esclerodermia sistémica. El reconocimiento y el tratamiento tempranos de los EAI por parte de los profesionales de la salud, puede conducir a una mejor tolerancia a los ICI y, por lo tanto, mejorar la supervivencia del cáncer.

**Palabras clave:** Inhibidores de puntos de control, inmunoterapia, nivolumab, esclerosis sistémica.

## Summary

Immune checkpoint inhibitors (ICI) have emerged during the last years as the new therapy for advanced melanoma, non-small cell lung cancer, selected lymphomas and bladder urothelial cancer; and are the first to improve overall survival. Immune related-adverse events (irAEs) are one of the most common adverse events. We report a case of a 58 years old woman, treated with nivolumab, an antiprogrammed cell death 1 (PD-1) humanized antibody, who developed skin thickening and stiffness accompanied with telangiectasia and microstomy after 6 months of treatment. Skin biopsy was compatible with systemic scleroderma. Early recognition and treatment of irAEs by health care professionals, may lead to a better tolerance to ICIs and thereby improve cancer survival.

**Key words:** Immune checkpoint inhibitors, immunotherapy, nivolumab, systemic sclerosis.

## Descripción del caso

Mujer de 58 años, con adenocarcinoma de pulmón estadio IV en tratamiento con nivolumab. Tras 6 meses de tratamiento inició clínica de endurecimiento de la piel del escote y aparición de telangiectasias en escote y cara (**Figura 1A y B**), hiperpigmentación generalizada, leucoderma en región frontal y del cuero cabelludo (que se caracteriza por despigmentación que respeta la piel perifolicular, signo referido en "sal y pimienta") (**Figura 2A**), microstomía (**Figura 2B**) y edema de manos (**Figura 3**). No presentaba calcificaciones cutáneas, cicatrices de lesiones isquémicas o esclerodactilia. Había aumentado su grado de disnea pero no se acompañaba de disfagia o diarrea. Dos meses antes fue visitada en nuestro servicio por clínica aislada de Raynaud y unos ANA positivos pero anticuerpos específicos negativos.

Se procedió a realizar una biopsia que evidenció una dermis engrosada a expensas de haces de colágeno hialinizado,

sobretudo a nivel medio y profundo, con aspecto homogéneo y un infiltrado inflamatorio perivascular y perianexial linfocitario con focales células plasmáticas y macrófagos. Siendo diagnóstico de dermatitis esclerodermiforme y compatible con el diagnóstico clínico de esclerosis sistémica (ES). El estudio de afectación sistémica, mostró positividad de anticuerpos anti- RNA polimerasa III (Ac anti-RNA III), manometría con alteración de cuerpo esofágico compatible con la sospecha de esclerodermia, capilaroscopia dentro de la normalidad, ecocardiograma sin alteraciones y TAC torácico, sin cambios con respecto a la patología tumoral y persistencia de neumopatía intersticial crónica bilateral (neumonitis iatrogénica al tratamiento previo con metotrexato y radioterapia).

Ante la confirmación de ES y la sospecha de ser una probable reacción adversa inmunomediada (irAES) en relación a los puntos de regulación inmunológicos (ICI), se procedió a suspender tratamiento con nivolumab

**Imagen 1:** Se aprecia hiperpigmentación generalizada del área del escote con telangiectasias en superficie, no presentes previamente (Figura 1A) y vernos a mayor aumento, la rigidez y rugosidad adquirida por la piel característica de la esclerodermia (Figura 1B).



**Imagen 2:** Se objetiva en figura 2A, leucoderma en región frontal y del cuero cabelludo (que se caracteriza por despigmentación que respeta la piel perifollicular, signo referido en "sal y pimienta"). La figura 2B evidencia la microstomía que se acompaña de arrugas peribucales.



**Imagen 3:** Se objetiva edema de manos bilateral con engrosamiento de todos los dedos.



y se inició tratamiento con corticoides tópicos y mofetil micofenolato, este último precisando cambio por azatioprina ante mala tolerancia. Pese a los cambios, la paciente presentó una mala evolución, con aumento de su disnea basal, pigmentación cutánea progresiva, afectación de cuero cabelludo, progresión del endurecimiento cutánea, incluso llegando a cara ventral de extremidades superiores, rigidez palmar y empeoramiento del edema de manos. Se decidió, a la espera de realización de pruebas funcionales respiratorias y estudio neurofisiológico, aumentar dosis de mofetil micofenolato y corticoides orales y desde un centro privado iniciaron

tratamiento con nintedanib (hasta la fecha solo aprobado en Europa para fibrosis pulmonar idiopática). Finalmente la paciente no acude al último control, tras progresión de su patología pulmonar intersticial y fallecimiento.

## Discusión

Los inhibidores de punto de control inmunitario (*immune checkpoint inhibitors (ICI)*): el antígeno-4 asociado al Linfocito T Citotóxico (CTLA-4), la molécula de muerte programada 1 (PD-1) y sus ligandos (PD-L1), se encargan de controlar la actividad de las células T, promocionando la auto-tolerancia por medio de la modulación de su actividad con los ligandos. Por ente, su inhibición, rompería con esta tolerancia, aumentando su actividad y generando una buena inmunidad antitumoral<sup>1</sup>. Nivolumab, al igual que pembrolizumab, es un anticuerpo monoclonal humano que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD- L2, potenciando la respuesta de los linfocitos-T.

Los ICI son los primeros fármacos en demostrar un aumento de supervivencia global en pacientes con enfermedades oncológicas en estadios avanzados<sup>1,2</sup>. El desequilibrio inmunológico inducido por estos tratamientos puede generar la aparición de eventos adversos

inmunomediados (*immune related-adverse events (irAEs)*). Se ha descrito afectación principalmente a nivel digestivo, musculoesquelético, sistema endocrino y cutáneo<sup>3</sup>.

Se desconoce su patogenia exacta, pero se piensa que pueden ser resultado de una respuesta inmune exagerada generada por estos fármacos, que generarían condiciones "autoinmune-like"<sup>4</sup> al actuar sobre los factores de crecimiento transformante beta de la piel que iniciarían una cascada profibrótica<sup>5</sup>. La mayoría se desarrolla a los 3-6 meses del inicio de la terapia con ICI, respondiendo a la terapia con corticoesteroides sistémicos (0,5-2mg/kg/día) en 3 meses o en algunos casos mucho más tiempo<sup>1</sup>. Dentro de los cutáneos, los efectos más frecuentemente observados son rash inespecífico, prurito y vitiligo<sup>6</sup>. Otros efectos menos frecuentes, pero descritos, son las exacerbaciones de enfermedades autoinmunes<sup>6</sup>. Recientemente se está comenzando a describir cambios esclerodermiformes inmunomediados que a pesar de ser infrecuentes, ya habían sido descritos con antineoplásicos no inmunomediados, como la bleomicina, taxanos y gemcitabina<sup>3</sup>, entre otros. Hasta la fecha, hay 8 casos descritos (**Tabla I**): 2 de recaídas de morfea<sup>6,7</sup>, 2 de fascitis eosinofílica<sup>8</sup>, 2 de síndrome esclerodermia-like<sup>9</sup> y 2 de ES<sup>1,10</sup>. Apareciendo de mediana en el ciclo 12 y de media en el ciclo 14. Del total, 5 han aparecido con pembrolizumab y 3 con nivolumab, siendo la ES solo descrita con pembrolizumab y por lo tanto, siendo nuestro caso el primero descrito con nivolumab. La ES es una enfermedad autoinmune multisistémica rara y de mal pronóstico, caracterizada por una fibrosis cutánea extensa que no solo afecta a la piel sino a órganos internos, con preferencia por el pulmón y el riñón. Puede ser limitada o difusa con pronósticos muy diferentes y presenta autoinmunidad contra varios antígenos celulares. Los Ac anti-RNA III aparecen en un 40% de la

ES difusa y predicen mayor riesgo de mortalidad por cor pulmonale y afectación renal.

En 7 de los 8 casos se retiró el ICI y se instauró tratamiento, el único que no lo precisó fue una recaída de morfea que presentó autoresolución<sup>6</sup>. Los tratamientos empleados fueron por orden de frecuencia: corticoides orales (6 casos), mofetil micofenolato (2 casos) e hidroxicloroquina e inmunoglobulinas intravenosas (ambas en 1 solo caso). Los resultados reflejan, tras la suspensión del ICI e introducción de tratamiento, una mejoría notable o estabilización, en 4 casos, y respuesta completa en 3 casos, uno de ellos en los que no se suspende el ICI. Por lo tanto, no se puede concluir, con la escasez de casos sobre pacientes con patología neoplásica diferente y en distinto estadio evolutivo, con aparición de irAEs de diversa gravedad, la mejor estrategia a seguir. Ante la aparición de irAEs se deberá de valorar de manera individualizada al paciente para poder tomar la mejor decisión, siendo necesario la retirada del ICI y la introducción de inmunosupresión cuando la afectación esclerodermiforme es grave o afecte de forma subjetiva al paciente.

## Juicio clínico final

Presentamos el primer caso descrito de esclerosis sistémica secundaria a tratamiento con nivolumab. Los ICI son fármacos recientes, que aumentan la supervivencia en pacientes con cáncer en estadios avanzados, cuyo uso está creciendo exponencialmente. Es importante, por lo tanto, entender el mecanismo de acción de estos fármacos y sus posibles efectos adversos, para poder realizar un diagnóstico y tratamiento adecuado, consiguiendo mejorar su tolerancia y poder aumentar la supervivencia global.

## Bibliografía

- Barbosa NS, Wetter DA, Wieland CN, Shenoy NK, Markovic SN and Thanarajasingam U. Scleroderma induced by pembrolizumab: a case series. *Mayo Clin Proc* 2017; 92: 1158-63.
- Chan L, Hwang S, Kyaw M, Byth K, Carlino MS, Chou S, et al. The oncological survival and prognosis of individuals receiving PD-1 inhibitor with and without immunologic cutaneous adverse events, *Journal of the American Academy of Dermatology* (2019). Accepted manuscript
- Baxi S, Yang A, Gennarelli RL, Khan N, Wang Z, Boyce L, et al. Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: systematic review and meta-analysis *BMJ*. 2018; 360: k793.
- Tjarks BJ, Kerkvliet AM, Jassim AD and Bleeker JS. Scleroderma-like skin changes induced by checkpoint inhibitor therapy. *J Cutan Pathol*. 2018; 45: 615-8.
- Lidar M, Giat E, Garelick D, Horowitz Y, Amital H, Steinberg-Silman Y, et al. Rheumatic manifestations among cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Autoimmunity Reviews*. 2018;17: 284-9
- Alegre-Sánchez A, Fonda-Pascual P, Saceda-Corralo D and De las Heras-Alonso E. Relapse of morphea during Nivolumab therapy for lung adenocarcinoma. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108 (1):69-83.
- Cheng MW, Hisaw LD and Laura Bemet. Generalized morphea in the setting of pembrolizumab. *International Journal of Dermatology* 2019; 58: 736-8
- Khoja L, Maurice C, Chappell M, MacMillan L, Al-Habeeb A, Al-Faraidy N, et al. Eosinophilic Fasciitis and Acute Encephalopathy Toxicity from Pembrolizumab Treatment of a Patient with Metastatic Melanoma. *Cancer Immunol Res*. 2016;4: 175-8.
- Cho M, Nonomura Y, Kaku Y, Nakabo S, Endo Y, Otsuka A, et al. Scleroderma-like syndrome associated with nivolumab treatment in malignant melanoma. *Japanese Dermatological Association* 2018; e43-44
- Shenoy N, Esplin B, Barbosa N, Wieland C, Thanarajasingam U and Markovic S. Pembrolizumab induced severe sclerodermoid reaction. *Ann Oncol*. 2017;28 (2):432-3.