



cuidados de
inmunoterapia
en cáncer

Módulo 7

Toxicidad Inmunorelacionada

Material
Formativo

Toxicidad Neurológica

7.5 Toxicidad Neurológica

Introducción

Las toxicidades neurológicas son un tipo de toxicidades inmunomediadas poco frecuentes. Se han descrito en un 2% de pacientes en tratamiento con ipilimumab (anti-CTLA-4), Nivolumab y Pembrolizumab (anti-PD-1).

El melanoma es un tumor muy inmunogénico con la capacidad de presentar una respuesta inmune en el huésped.

Algunos anticuerpos inhibidores de los puntos de control del sistema inmune aumentan la expresión de IL-6.

Las manifestaciones clínicas descritas como toxicidades neurológicas inmunomediadas son las siguientes:

- neuropatías sensitivo-motoras de tipo Síndrome de Guillain-Barré
- encefalitis inmuno-mediada
- la granulomatosis inflamatoria del sistema nervioso central
- el síndrome de Miastenia Grave-like
- la leucoencefalopatía posterior reversible
- la meningitis aséptica, las radiculoneuropatías
- la mielitis transversa
- la parálisis de Bell

Dado que los cuadros de presentación son tan poco habituales, se requiere de una atención multidisciplinar por parte del equipo de referencia incluyendo especialistas, así como de la colaboración del paciente y cuidadores principales del mismo para la detección precoz de signos y síntomas de alarma, para poder evitar eventos adversos graves e iniciar el tratamiento de la toxicidad inmunorelacionada lo más rápido posible.

Diagnóstico

- Visión borrosa, cefalea, náuseas, vómitos, alteración de la marcha, vértigo, alteración del habla, mioclonías, crisis comiciales, pérdida de la consciencia...
- Alteración de la memoria, mareo, confusión, alucinaciones...
- Déficit sensitivo y/o motor, anestesia, paresia, plegia...
- Alteración de pares craneales
- Rigidez nuchal
- Espasticidad motora...
- Dolor neuropático, alodinia...
- Astenia, debilidad muscular, fiebre...

Es importante descartar la progresión del cáncer subyacente, la actividad convulsiva, la infección y el trastorno metabólico como causa de la presentación clínica. La imagen del sistema nervioso central, los estudios de conducción nerviosa y la punción lumbar pueden ayudar al diagnóstico.

Incidencia

Relacionada a inhibidores CTLA-4 o PD-1/ PDL-1: inferior a 1%.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- a** Causas infecciosas: bacteriana, vírica, parasitaria..
- b** Otras causas farmacológicas/ tóxicas/radioterapia previa
- c** Crisis comiciales, status epiléptico
- d** Accidentes cerebro-vasculares de tipo isquémico o hemorrágico
- e** Miastenia Grave
- f** Síndrome de Guillain-Barré
- g** Trastornos psiquiátricos (cuadros conversivos ...)

- h** Causas por lesión directa o compresiva sobre raíz nerviosa/ cordón medular
- i** Causas metabólicas
- j** Causas idiopáticas / iatrogénicas

MANEJO TERAPÉUTICO

- Monitorizar los signos y síntomas neurológicos, especialmente los de carácter inespecífico como alteración de la memoria, mareo, confusión, cambio en el carácter, alucinaciones, crisis convulsivas...
- Valorar en cualquier grado
- Completar estudio con electromiograma y estudio de conducción nerviosa
- Derivar al especialista de neurología para iniciar tratamiento sintomático específico del cuadro.

***GRADO 1:** Asintomático o mínima molestia clínica.

No requiere interrupción del fármaco.

Realizar exploración clínica completa. Monitorizar la evolución del cuadro clínico.

***GRADO 2:** Síntomas moderados que limitan las actividades instrumentales de la vida diaria.

En caso de neurotoxicidad o neuropatía motora aguda, interrumpir el tratamiento hasta resolución o mejoría a GRADO 1. En caso de neuropatía o dolor neuropático valorar interrupción del tratamiento hasta resolución o mejoría a GRADO 1.

Valoración por el neurólogo.

Iniciar Prednisolona 0.5-1 mg/kg/día vía oral o dosis equivalente endovenosa.

En caso de dolor neuropático, añadir antiálgicos (Gabapentina, Duloxetina).

Si los síntomas no mejoran a pesar del tratamiento, tratar como un GRADO 3-4.

***GRADO 3/4:** Síntomas severos que limitan las actividades básicas de la vida diaria. Riesgo que compromete la vida del paciente.

En caso GRADO 3: Interrumpir el tratamiento hasta resolución o mejoría a GRADO 1. Si no mejoría en 30 días o en caso de GRADO 4, discontinuar permanentemente el fármaco. Valoración por el neurólogo y estudios complementarios ampliados (RNM cerebral, punción lumbar, biopsia del nervio o músculo o piel si indicado por clínica).

Iniciar Metilprednisolona 1-2 mg/kg/día vía endovenosa (o dosis equivalente)

Si los síntomas no mejoran en 3-5 días a pesar del tratamiento, valorar tratamiento con Inmunoglobulinas Ig G endovenosas o plasmaféresis, especialmente en casos de Síndrome de Guillain-Barré, y tratamiento con Piridostigmina en casos de Miastenias Grave-like.

Una vez estabilizado el cuadro, mantener un mínimo de 28 días antes de iniciar pauta descendente de corticoterapia.

Esta contraindicado el tratamiento con infliximab para la resolución de la toxicidad neurológica por empeoramiento a nivel neurológico.

***GRADO 5:** Muerte.

Recordar

En la toxicidad por encefalitis grave no está indicado el reanudar el tratamiento con inmunoterapia aunque el cuadro se resuelva favorablemente.

Es importante acordarse de los cuadros de presentación neurológicos inespecíficos como la alteración de la memoria, mareo, confusión, cambio en el carácter, alucinaciones, crisis convulsivas, dado que ello nos permitirá poder detectar y diagnosticar una patología poco frecuente entre las toxicidades inmuno-mediadas.

Conclusiones

- Los irAE (toxicidades inmunorelacionadas) neurológicos son muy infrecuentes en los pacientes con cáncer que reciben tratamiento con ICI en menos del 3% de los pacientes. A pesar de ser poco frecuentes, deben considerarse sistemáticamente como “potenciales” en pacientes bajo terapia de inhibidores del punto de control inmunitario.
- El efecto puede ser reversible, requiriendo reconocimiento y tratamiento rápidos. Es probable que la intervención terapéutica rápida se asocie con una mejor recuperación.
- Se recomienda el control de la CK sérica en pacientes con mialgias, debilidad y síntomas bulbar.
- Se necesita comunicación ágil y próxima entre los equipos de tratamiento del paciente y especialistas (neurólogos).

Bibliografía

J. Haanen, F. Carbone, C. Robert, K. Kerr, S. Peters, J. Larkin and K. Jordan. Management of toxicities from immunotherapy ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up