

## CASO CLÍNICO

### Neumonitis intersticial tras tratamiento con Atezolizumab

Herminia Lozano Gómez

Sandra Herrero García

Maria José Arche Banzo

Paula Abansés Moreno

Carlos Mayordomo García

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España.

Fecha recepción: 28.08.2021

Fecha aceptación: 01.09.2021

#### RESUMEN

**Introducción:** Actualmente, la investigación y el desarrollo de nuevos fármacos quimioterápicos ha proporcionado una mejoría en los resultados en cuanto su supervivencia en las enfermedades oncológicas. Cada vez son más los pacientes a los que se les administran estos fármacos y los nuevos efectos adversos son aún desconocidos.

**Resultados:** Paciente diagnosticada de neoplasia de mama en tratamiento actual con quimio terapia e inmunoterapia con atezolizumab y abraxane. Ingresó por insuficiencia respiratoria, con PCR-COVID-19 nasofaríngea negativa, y opacidades alveolares perihiliares en la radiografía de tórax. Se descartó etiología infecciosa por lo que se diagnosticó junto con el resto de sintomatología sistémica de un efecto secundario del atezolizumab.

En conjunto con oncología, se decidió tratamiento inmunosupresor con micofenolato de mofetilo siendo la evolución buena.

**Conclusiones:** La neumonitis grave tras atezolizumab es uno de los efectos secundarios descritos, aunque afortunadamente poco frecuente, por lo que su diagnóstico es a veces difícil asumiendo desde el inicio una etiología infecciosa en un paciente inmunodeprimido.

**Palabras clave:** Neumonitis; neumonitis intersticial; atezolizumab; efectos secundarios; oncología

#### ABSTRACT

**Introduction:** Currently, the research and development of new chemotherapeutic drugs has provided an improvement in the results in terms of their survival in oncological diseases.

More and more patients are receiving these drugs and the new adverse effects are still unknown.

**Results:** Patient diagnosed with breast neoplasia in current treatment with chemo therapy and immunotherapy with atezolizumab and abraxane. Admitted for respiratory failure, with negative nasopharyngeal PCR-COVID-19, and perihilar alveolar opacities on the chest X-ray. Infectious etiology was ruled out so it was diagnosed along with the remaining systemic symptoms of a side effect of atezolizumab. In conjunction with oncology, immunosuppressive treatment was decided with mycophenolate mofetil and the evolution was good.

**Conclusions:** Severe pneumonitis after atezolizumab is one of the side effects described, although fortunately rare, so its diagnosis is sometimes difficult assuming from the beginning an infectious etiology in a depressed patient.

**Keywords:** Pneumonitis; interstitial pneumonitis; atezolizumab; side effects; oncology.

Los avances en los tratamientos quimio e inmunoterápicos han permitido en los últimos años la posibilidad de mejorar la supervivencia y disminuir la morbilidad de los pacientes oncológicos.

El atezolizumab, un anticuerpo anti-ligando de muerte celular programada 1 (PD-L1), es un agente prometedor en el tratamiento de varios cánceres, y aunque sus efectos secundarios son poco frecuentes, suelen ser graves, con afectación sistémica y potencialmente letales.

A continuación presentamos el caso de una paciente que presentó toxicidad grave tras una única dosis de este fármaco.

Mujer, de 50 años de edad, sin antecedentes relevantes. Fue diagnosticada de neoplasia mamaria derecha (carcinoma infiltrante con receptores hormonales negativos) con estadio pT2N0M0. Se realizó tumorectomía y se inició tratamiento con quimioterapia adyuvante e inmunoterapia (atezolizumab y abraxane). Diez días después de la primera dosis de tratamiento, ingresó en la planta de oncología por fiebre de 39 °C sin foco infeccioso claro. Se extrajeron cultivos microbiológicos (hemocultivos, urocultivo, esputo y PCR de COVID-19) y se inició tratamiento antibiótico empírico con ceftriaxona y ciprofloxacino. Rx de tórax y analítica al ingreso sin hallazgos patológicos. A las 24 horas, presentó trombopenia y neutropenia G1 (1,5x10<sup>9</sup>/L) en analítica por lo que se aumentó la cobertura antibiótica con meropenem. Progresivamente, presentó empeoramiento respiratorio con disnea y desaturación hasta 89%. Radiografía (Rx) de tórax con infiltrado incipiente basal derecho. Coincidiendo con el empeoramiento, se objetivó rash cutáneo generalizado que fue valorado por el servicio de Dermatología planteando un diagnóstico diferencial entre reacción alérgica y rash secundario a la inmunoterapia. En la analítica destacó una elevación de las enzimas de citolisis (ALT 376 U/L, AST 315 U/L) siendo los niveles de bilirrubina normales.

La situación respiratoria empeoró, por lo que se solicitó un angio-TC pulmonar que descartó tromboembolismo pulmonar y donde se visualizaron focos de afectación alveolo-intersticial de distribución peribronquial. Ante estos hallazgos ingresó en la unidad de cuidados intensivos donde se inició oxigenoterapia de alto flujo con buena respuesta inicial.

Se inició tratamiento corticoideo con metilprednisolona a dosis altas y tratamiento antibiótico empírico con piperacilina-tazobactam, azitromicina, trimetoprim/ sulfametoxazol y voriconazol y se solicitó fibrobroncoscopia diagnóstica para toma de muestras. Posteriormente precisó intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica por deterioro de la mecánica respiratoria, inicialmente con FiO<sub>2</sub> 100% y necesidad de sedo-relajación a dosis altas. La Rx presentó unos infiltrados bilaterales completos.

El resultado de la microbiología fue negativo por lo que de acuerdo con los oncólogos, se planteó el diagnóstico de neumonitis tras inmunoterapia y se inició tratamiento inmunosupresor con micofenolato de mofetilo 1g/12h IV. Se solicitó perfil hormonal y de hormonas que descartó hipofisitis. Además se realizó biopsia del rash cutáneo, cuyo resultado de anatomía patológica (dermatitis liquenoide con componente perivascular superficial) apoyó el diagnóstico.

La evolución posterior de la paciente fue buena, pudiendo ser extubada y fue dada de alta a planta de hospitalización asintomática, con mejoría de la Rx y de la analítica (neutropenia, trombopenia y citolisis).

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de la inmunoglobulina G1 (IgG1) modificado mediante ingeniería genética, anti ligando del receptor de muerte programada 1 (anti PD-L1), producido en células de ovario de hámster chino por tecnología del ADN recombinante (1).

Este fármaco en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, carcinoma pulmonar no microcítico en estadios avanzados y metastásicos y en otros tumores como el de mama (1).

La mayoría de las reacciones inmunorrelacionadas que ocurren durante el tratamiento con atezolizumab fueron reversibles al interrumpir la administración del tratamiento e iniciar la administración de corticosteroides y/o tratamientos de soporte. Se han observado reacciones adversas inmunorrelacionadas graves que afectan a más de un sistema orgánico (2, 3).

En los ensayos clínicos con atezolizumab, se han observado casos de neumonitis, incluyendo casos mortales. En estos casos se debe interrumpir el tratamiento y se debe iniciar con 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente.

Otras afecciones descritas son hepatitis (con elevación de cifras de AST y ALT), cuadro de diarreas y colitis, endocrinopatías (hipo o hipertiroidismo, hipofisitis o DM tipo 1), pancreatitis, neuropatías, erupciones cutáneas y citopenias (1, 3).

La relación temporal entre la administración y la aparición de los efectos secundarios parece no estar identificada has-

ta el momento pudiendo aparecer hasta tras 3 meses después de su administración. La relación entre la dosis y los efectos secundarios tampoco se ha evidenciado (4).

En el caso descrito anteriormente, la paciente experimentó una reacción grave a nivel respiratorio pero además, se observaron otras afectaciones tanto hepáticas, como cutáneas y hematológicas que en este caso fueron de menor entidad. El inicio de los síntomas tuvo lugar 10 días después de la administración de una única dosis del fármaco, confirmando la inexistencia de una temporalidad clara ni tampoco una relación con la dosis administrada.

En este caso, la reacción adversa fue notificada al sistema nacional de notificación para su adecuada revisión.

Es importante, ante un paciente oncológico con insuficiencia respiratoria grave, descartar además de la etiología infecciosa, otras posibles causas cuya sintomatología y presentación es similar, y cuyo tratamiento sea específico. Así, el inicio precoz de este tratamiento puede suponer un aumento de la supervivencia de estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ikeda S, Kato T, Kenmotsu H, Ogura T, Iwasawa S, Sato Y, et al. A Phase 2 Study of Atezolizumab for Pretreated NSCLC With Idiopathic Interstitial Pneumonitis. *J Thorac Oncol.* 2020 Dec;15(12):1935-1942.
- Li J, Deng X, Wang B, Li W. Fatal outcome of atezolizumab in a patient with immune-mediated pneumonitis, thrombocytopenia, and cardiac dysfunction: A case report. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2019 Dec;57(12):607-611.
- Yılmaz A, Mirili C, Bilici M, Tekin SB. Possible atezolizumab-associated acute kidney injury and immune thrombocytopenia. *J Oncol Pharm Pract.* 2020 Oct;26(7):1791-1794.
- Bielopolski D, Evron E, Moreh-Rahav O, Landes M, Stemmer SM, Salamon F. Paclitaxel-induced pneumonitis in patients with breast cancer: case series and review of the literature. *J Chemother.* 2017 Apr;29(2):113-117.