

Diabetes mellitus asociada a terapia con inhibidores del punto de control inmunitario

Diabetes mellitus associated with immune checkpoint inhibitors

LEONARDO JAVIER ROJAS-MELO, ANA MARÍA GÓMEZ-MEDINA, DARÍO ALFREDO PARRA-PRIETO, EVELYN ANGÉLICA MOSCOSO-OSPINA, MARÍA NATALIA SERRANO-MACÍAS, GISELLA SANDOVAL-VARGAS, LUIS MIGUEL RODRÍGUEZ-HORTÚA • BOGOTÁ, D.C. (COLOMBIA)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2024.3104>

Resumen

Introducción: los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el punto de control inmunitario o inhibidores del check point (ICP), han mejorado el pronóstico de algunas neoplasias, sin embargo se han reportado eventos adversos inmunológicos, con afectación de diferentes órganos endocrinos, dentro de ellos, diabetes mellitus inducida por ICP (DM-ICP) siendo infrecuente, con prevalencia cercana a 2%, presentándose como diabetes mellitus tipo 1 (DM1) o empeoramiento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Presentamos cuatro casos de pacientes previamente normo glucémicos quienes posterior a la inmunoterapia desarrollan diabetes mellitus de novo.

Discusión: el diagnóstico de (DM-ICP) se apoya con la presentación clínica, requerimiento de múltiples dosis de insulina, presencia de anticuerpos anti islote o anti-ácido glutámico descarboxilasa (GAD) positivos, debut usualmente como CAD en 67% de los casos, con niveles bajos de péptido C, rápida instauración en el tiempo, que en presencia de ICP apoyan la sospecha diagnóstica.

Conclusiones: estos eventos adversos no contraindican el uso de ICP pero los ajustes en la inmunoterapia se deben hacer en grupos multidisciplinarios. (*Acta Med Colomb* 2024; 49. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2024.3104>).

Palabras clave: *inhibidores del punto de control inmunitario, diabetes mellitus tipo 1, casos clínicos, neoplasias, inmunoterapia.*

Abstract

Introduction: immune checkpoint inhibitors (ICIs) have improved the prognosis of some cancers. However, immune adverse events have been reported, affecting different endocrine organs, including ICI-induced diabetes mellitus (ICI-DM). This is a rare adverse event, with a prevalence close to 2%, and occurs as type 1 DM (DM1) or worsening of type 2 DM (DM2). We present four cases of previously normoglycemic patients who developed new onset DM after immunotherapy.

Discussion: the diagnosis of ICI-DM is based on clinical presentation, the need for multiple doses of insulin, positive anti-islet cell or anti-glutamic acid decarboxylase (GAD) antibodies, a usual onset as DKA (in 67% of the cases), with low C-peptide levels, and rapid onset, which, in the presence of ICI, support the diagnostic suspicion.

Conclusions: these adverse events do not contraindicate the use of ICIs, but immunotherapy adjustments must be made by multidisciplinary groups. (*Acta Med Colomb* 2024; 49. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2024.3104>).

Keywords: *immune checkpoint inhibitors; type 1 diabetes mellitus; clinical cases, neoplasms, immunotherapy.*

Dr. Leonardo Javier Rojas-Melo: Especialista en Medicina Interna y Endocrinología. Magister en Oncología Molecular. Docente; Dra. Ana María Gómez-Medina: Especialista en Medicina Interna y Endocrinología. Docente. Directora de la Unidad de Endocrinología Hospital San Ignacio; Dr. Darío Alfredo Parra-Prieto: Especialista en Medicina Interna y Endocrinología. Docente; Dras. Evelyn Angélica Moscoso-Ospina y María Natalia Serrano-Macías: Especialistas en Medicina Interna, Fellow de Endocrinología; Dra. Gisella Sandoval-Vargas: Residente de Medicina Interna. Dr. Luis Miguel Rodríguez-Hortúa: Médico General.

Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, D.C. (Colombia).

Correspondencia: Dr. Leonardo Javier Rojas-Melo. Bogotá, D.C. (Colombia).

E-Mail: leonardorojasmd@yahoo.com, lrojas@husi.org.co

Recibido: 05/1/2024 Aprobado: 20/III/2024

Introducción

La inmunoterapia ha cambiado el tratamiento del cáncer activando al sistema inmune para combatir las células tumorales, mejorando así la respuesta inmune del huésped (1-4). Los inhibidores de puntos de control o Checkpoint inhibitors (ICPs), ejercen su efecto a través del bloqueo de las vías inhibitorias habituales de la regulación de las células T (5). Los receptores del antígeno de linfocitos T citotóxicos 4 (CTLA-4) y la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) o su ligando asociado (PD-L1) son el objetivo de estas terapias (5). Dentro de ellos se encuentran los anticuerpos anti-PD-1: nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab, los anticuerpos anti-PDL-1: atezolizumab, avelumab, durvalumab y los anticuerpos anti-CTLA-4: ipilimumab y tremelimumab (6-8).

Los ICPs han sido aprobados para tratar neoplasias hematológicas como linfoma de Hodgkin y tumores sólidos como carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, tumores con inestabilidad microsatelital, tumores de células no pequeñas, cáncer de pulmón, carcinoma de células renales, melanomas, tumores uroteliales, y carcinomas de células de Merkel, mejorando las tasas de supervivencia, pronóstico y sobrevida de cánceres previamente intratables (5). Entre el 60 y 95% de los pacientes presentan algún efecto adverso, comprometiendo la piel, tracto gastrointestinal, sistema endocrinológico e hígado (5). La incidencia de eventos graves es 26% para monoterapia y hasta 55% con la terapia combinada (CTLA-4 más PDL-1/PD-1) (1, 2).

Dentro de los efectos adversos, las endocrinopatías son la tercera causa más común. La diabetes asociada a ICPs es infrecuente, con una prevalencia cercana a 2%, presentándose como diabetes mellitus tipo 1 (DM1), con diabetes fulminante (de rápida instauración) o con empeoramiento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Los síntomas clásicos son polidipsia, poliuria, polifagia, pérdida de peso durante el tratamiento con inmunoterapia (1, 2). A continuación, presentamos cuatro casos de pacientes previamente normoglucémicos, quienes posterior a inmunoterapia desarrollan cetoacidosis diabética (CAD), con requerimiento de múltiples dosis diarias de insulina.

Casos

Caso 1

Mujer de 56 años con antecedente de carcinoma de células renales tipo célula clara con compromiso limitado al riñón, estadio pT1bNxM0 WHO ISUP 1, tratado con nefrectomía radical izquierda y radiocirugía fraccionada a nivel de lesión de músculo psoas, en quien se documenta recaída local en lecho quirúrgico y a nivel psoas evidenciado PET-18-FDG. Recibió inmunoterapia desde el 2021, inicialmente con nivolumab más ipilimumab 4 ciclos y posteriormente nivolumab cada 15 días. Se realizó el diagnóstico de insuficiencia adrenal secundaria ante hiponatremia severa un año posterior al inicio de inmunoterapia, por lo cual se indicó suplencia de glucocorticoides con prednisolona 5 mg/día.

Adicionalmente, contaba con antecedente de osteoporosis con alto riesgo de fractura y enfermedad renal crónica (ERC) estadio 1A1.

En el segundo año de inmunoterapia se hospitaliza por emesis asociado a dolor abdominal difuso, polidipsia, y pérdida de 5 kg de peso en dos semanas. Al ingreso con taquicardia, deshidratación, glucometría de 343 mg/dL, con evidencia de CAD severa, cuadro compatible con diabetes DM de novo, se inició esquema de insulina basal bolo, y se solicitó péptido C y anti-GAD (Tabla 1). Dado el resultado de péptido C bajo, se consideró DM1-ICP. Durante la evolución presentó alta variabilidad en glucometrías e hipoglucemias, por lo que en la actualidad se encuentra con monitoreo continuo de glucosa (MCG) intermitente, y en plan de valoración pre bomba de insulina.

Caso 2

Hombre de 19 años con antecedente de Leiomiomatosis familiar (síndrome de Reed), mutación gen FH c575C>t, con carcinoma de células renales, llevado a nefrectomía derecha en 2019, además ERC G1A1 (monorreno), hipertensión arterial secundaria y apnea del sueño (AOS) leve, con evidencia de enfermedad metastásica ganglionar y ósea hipermetabólica en PET-18-FDG. Recibió manejo oncológico con bevacizumab y erlotinib en 2019, con posterior cambio a axitinib hasta 2020 y tras progresión cambio a nivolumab desde abril de 2021 a septiembre de 2022 (12 ciclos).

En su evolución, al mes de inicio de ICP posterior a segunda dosis de nivolumab presenta polidipsia, poliuria, pérdida de peso, al ingreso con glucometría mayor de 400 mg/dL, con cuadro de CAD moderada que requirió manejo en UCI. Se realizó medición de péptido C disminuido y anti-GAD65 positivos (Tabla 1). Se indicó manejo con insulina esquema basal bolo, con mal control metabólico dado por excursiones glucémicas, por lo cual se inició MCG intermitente y conteo de carbohidratos, con lo cual logra tiempo en rango de 72%, tiempo por encima del rango 24% y tiempo por debajo del rango 24%, con baja variabilidad glucémica.

Caso 3

Hombre de 58 años con antecedente de melanoma maligno metastásico sin evidencia de lesiones cutáneas, inicialmente diagnosticado en mayo de 2022 con documentación de metástasis a nivel pulmonar, hepático, óseo y retroperitoneal, con estudio de inmunohistoquímica que muestra BRAF no mutado, en manejo oncológico de primera línea con nivolumab más ipilimumab en agosto de 2022, recibió cuatro ciclos. Posteriormente consulta por glucometría en 527 mg/dL, asociado a polidipsia y poliuria, sin otras comorbilidades, paraclínicos iniciales (Tabla 1) en los que se descarta crisis hiperglucémica aguda. Se diagnostica DM1 y se inicia esquema de insulinas basal-bolo con buen control metabólico durante hospitalización, péptido C pendiente. Dada la presentación clínica se consideró DM1-ICP.

Tabla 1. Datos clínicos y paraclínicos.

Datos Clínicos	Paciente caso 1	Paciente caso 2	Paciente caso 3	Paciente caso 4
Edad	56 años	19 años	58 años	85 años
HbA1C al diagnóstico	8.4%	8.5%	13.8%	9.6%
IMC	Sobrepeso	Normal	Sobrepeso	Normal
Uso de esteroides durante inmunoterapia	No	No	No	No
Tipo de inmunoterapia	Nivolumab+ipilimumab	Nivolumab	Nivolumab+ipilimumab	Nivolumab
Niveles Péptido C (0.9 - 7.1 ng/ml)	<0.10ng/mL	0.05ng/mL	Sin dato	Sin dato
Anticuerpos Anti-GAD (<1 U/mL)	Sin dato	650.4 U/mL (Positivo)	Sin dato	Sin dato
Síntomas falla célula beta	SI	SI	No	SI
Inicio de hiperglucemia posterior a inmunoterapia	96 semanas	4 semanas	20 semanas	24 semanas
Debut como CAD	Si	Si	No	Si
Dosis diaria total de insulina UI/ Kg	0.4	0.6	0.5	0.3
Monitoreo continuo de insulina	FreeStyle	FreeStyle	No	FreeStyle

Fuente: Elaboración propia de autores

Caso 4

Mujer de 85 años con antecedente de melanoma acral lentiginoso diagnosticado en el 2014, inicialmente recibe manejo quirúrgico con desarticulación; posteriormente progresa con compromiso metastásico pulmonar, intestino delgado y sistema nervioso central en 2017. Se indicó manejo oncológico con nivolumab completando 11 ciclos de 2018 a mayo de 2019.

En diciembre de 2018 debutó con CAD leve con HbA1c de 9.6%, se indicó manejo ambulatorio con insulina esquema basal-bolo. En julio de 2019 fue hospitalizada en contexto de hipoglucemia nivel III y alta variabilidad, por lo que se ajustó manejo con insulina basal análogo de segunda generación e iSGLT2.

En octubre de 2019 presentó episodio de CAD severa con requerimiento de manejo en UCI y ventilación mecánica invasiva, episodio precipitado por gastroenteritis viral, con resolución del cuadro y nuevamente egreso con manejo con esquema basal-bolo sin iSGLT-2.

Se reinició la inmunoterapia (con nivolumab) en enero de 2020, con hospitalización en mayo de 2023 por hiperglucemia sin descompensación, con alta variabilidad y episodios de hipoglucemia inadvertidos, se realizó ajuste en dosis de esquema basal bolo, y se inició MCG intermitente. Tiene pendiente medición de péptido C y anti-GAD por sospecha de DM1-ICP.

Discusión

La presentación clínica de DM-ICP es rara con una prevalencia de 2%. Suele manifestarse como DM1 de novo, y en algunas ocasiones empeoramiento de DM2 (1, 2). En nuestra serie describimos pacientes previamente normoglucémicos,

con rango de edad entre 19 y 85 años, que cursaron con hiperglucemia luego de ICP. El compromiso pancreático es más frecuente con el uso de PD-1 y PD-L1, o en combinación con CTLA-4 (2). En nuestra serie de casos, todos los pacientes estaban bajo tratamiento con PD-1/PDL1, y dos de ellos estaban en terapia combinada con CTLA-4, apoyando lo encontrado en la literatura (1-5). El mecanismo de la DM-ICP no está completamente esclarecido, parece ser similar al proceso autoinmune de la DM1, con una destrucción más rápida y agresiva de las células beta pancreáticas mediada por linfocitos T (5, 9). Se ha descrito una predisposición genética hasta en 70% de los pacientes que desarrollan DM1-ICP (1, 5). Siempre se debe descartar otras causas de hiperglucemia más frecuentes como el uso de esteroides (1, 5).

En cuanto a la presentación clínica de la DM-ICP, se destacan los síntomas de falla de célula beta (polidipsia, poliuria y pérdida de peso) (1, 5), y hasta dos tercios de los pacientes debutan con CAD. La hiperglucemia aparece entre la séptima y diecisieteava semana del inicio de ICP, con algunos reportes hasta años después (5) y, en general, se considera una complicación temprana de los ICPs (8, 9). Al igual que lo reportado en la literatura, nuestros pacientes debutaron con hiperglucemia luego del ICP en rango heterogéneo (4-96 semanas).

Los pacientes con rápida destrucción del tejido pancreático se presentan con hiperglucemia moderada a severa, péptido C sérico bajo o ausente, niveles de HbA1c hemoglobina glicada (HbA1c) levemente elevados (explicado por la velocidad de instauración de la enfermedad) (5), a diferencia de los casos relacionados al empeoramiento de la DM, donde la glicosilada puede estar más elevada (5-8). Se presentan

anticuerpos contra islote pancreático y anti- (GAD) solo en la mitad de los pacientes, siendo importantes para ayudar en la distinción entre DM tipo 1 y 2 (5, 9). En nuestra serie, un paciente tuvo anti-GAD positivo, dos presentaron péptido C suprimido, sin contar con datos de los demás. Al evaluar el comportamiento clínico de los casos 1, 2 y 4, que debutaron con CAD, así como requerimiento de insulina desde el diagnóstico, alta variabilidad glucémica e hipoglucemias; consideramos que se trata de un cuadro muy sugestivo de DM1. En contraste, el caso 3 que presentó hiperglicemia sin descompensación, sin variabilidad ni hipoglucemias, además HbA1c más alta, lo que sugiere una menor destrucción de células beta.

Dada la fisiopatología agresiva de la enfermedad, la insulino terapia se instaura de manera temprana, con mayores dosis en pacientes con uso de esteroides (5). Cuando la presentación aparece durante un episodio de CAD, la recomendación es suspender la inmunoterapia hasta lograr el control de síntomas, por el contrario, en los pacientes con hiperglucemia leve o en el contexto de DM2 preexistente, el tratamiento puede continuar sin interrupción, con los ajustes farmacológicos apropiados (2, 8, 9). Todos nuestros pacientes reanudaron la terapia con ICP al normalizar su glucemia.

En cuanto a la diabetes fulminante (DF), esta se describe como la presencia simultánea de CAD, glucosa inicial mayor a 228 mg/dL, HbA1c menor de 8.7% y péptido C menor 0.3 ng/mL basal o 0.5 ng/mL postprandial, rápida destrucción de las células beta, elevación de lipasa y amilasa en 98% de los pacientes, sugiriendo compromiso asociado del páncreas exocrino, con rápida instauración de los síntomas hasta en 59% de los casos (1). En esta serie el caso 3 cumplió criterios de DF.

Conclusiones

La diabetes mellitus inducida por inhibidores de puntos de control es infrecuente, debuta generalmente con insuli-

nopenia, sin reportes de remisión de la diabetes al retirar la terapia, impactando negativamente en la calidad de vida de los pacientes, pues requieren tratamientos adicionales al cáncer como esquemas de insulina en múltiples dosis, monitoreo de glucosa y seguimiento especializado. Este efecto adverso no es una contraindicación absoluta para la continuidad de los ICP. Hasta la fecha no se ha demostrado que la aparición de endocrinopatías asociadas a ICP se asocien con mejor respuesta tumoral a dicha terapia.

Perspectiva de los pacientes

Manifestaron su preocupación sobre los efectos adversos de la inmunoterapia y la necesidad de tener una mayor información y educación sobre éstos.

Referencias

1. **Ruggeri RM, Campenni A, Giuffrida G, Trimboli P, Giovannella L, Trimarchi F, et al.** Endocrine and metabolic adverse effects of immune checkpoint inhibitors: an overview (what endocrinologists should know). *J Endocrinol Invest.* 2019;42(7):745–56.
2. **Tan MH, Iyengar R, Mizokami-Stout K, Yentz S, MacEachern MP, Shen LY, et al.** Spectrum of immune checkpoint inhibitors-induced endocrinopathies in cancer patients: a scoping review of case reports. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2019;5(1).
3. **Lo Preiato V, Salvagni S, Ricci C, Ardizzoni A, Pagotto U, Pelusi C.** Diabetes mellitus induced by immune checkpoint inhibitors: type 1 diabetes variant or new clinical entity? Review of the literature. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22(2):337–49.
4. **Rojas Melo LJ, Ojeda Rodríguez KH, Kerguelen Villadiego AL, Parra Prieto DA.** Hipofisitis e insuficiencia suprarrenal secundaria asociada a pembrolizumab. *RevACE.* 2022;8(4).
5. **Hattersley R, Nana M, Lansdown AJ.** Endocrine complications of immunotherapies: a review. *Clin Med.* 2021;21(2):e212–22.
6. **Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ.** A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(11):651–68.
7. **Zhai Y, Ye X, Hu F, Xu J, Guo X, Zhuang Y, et al.** Endocrine toxicity of immune checkpoint inhibitors: a real-world study leveraging US Food and Drug Administration adverse events reporting system. *J Immunother Cancer.* 2019;7(1).
8. **Chang L-S, Barroso-Sousa R, Tolaney SM, Hodi FS, Kaiser UB, Min L.** Endocrine toxicity of cancer immunotherapy targeting immune checkpoints. *Endocr Rev.* 2019;40(1):17–65.
9. **Wright JJ, Powers AC, Johnson DB.** Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(7):389–99.

