

## Hepatitis aguda grave inmunomediada por pembrolizumab: a propósito de un caso

### Acute severe immune mediated hepatitis due to pembrolizumab: a case report

Carolina A. Stehli<sup>1</sup>,  Florencia B. Cabrera<sup>1</sup>, Pablo Lucero<sup>1</sup>, Ignacio Gutiérrez Magaldi<sup>1</sup>

1.Universidad Católica de Córdoba, Facultad de Ciencias de la Salud, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Servicio de Medicina Interna

Correspondencia: Carolina A. Stehli email: carolinastehli@gmail.com

#### Resumen

La inmunoterapia contra el cáncer con inhibidores del punto de control inmunitario ha sido ampliamente aceptada como un enfoque terapéutico novedoso. Sin embargo, en algunos casos pueden generar autoinmunidad con eventos adversos graves, tales como la hepatitis aguda inmunomediada. Se presenta el caso de una paciente con antecedente de cáncer renal de células claras en estadio IV, en tratamiento con Pembrolizumab/ Axitinib, que debuta con hepatitis aguda grave tras un mes de terapia. El laboratorio evidenció parámetros de insuficiencia hepática con patrón colestásico. Se descartó compromiso de vía biliar por medio de colangio-resonancia Magnética. Las serologías virales y anticuerpos antinucleares fueron negativos, mientras que la proteinograma por electroforesis resultó normal. Se realizó tratamiento con metilprednisolona 250 mg endovenoso y medidas de sostén, con lo cual el paciente evolucionó favorablemente con mejoría del estado general y de los valores de laboratorio. Se destaca la importancia de la exclusión de otras etiológicas de hepatitis grave como parte de la disquisición diagnóstica, así como su tratamiento oportuno en pacientes con tratamiento con Pembrolizumab, ya que generalmente se obtiene una buena respuesta con la suspensión del fármaco y con corticoterapia a altas dosis.

**Palabras clave:** Hepatitis; inhibidores de puntos de control inmunitarios; Pembrolizumab.

#### Abstract

Cancer immunotherapy with immune checkpoint inhibitors has been widely accepted as a novel therapeutic approach. However, in some cases they can generate autoimmunity with serious adverse events such as immune-mediated acute hepatitis. We report the case of a female patient with a history of stage IV clear cell renal cancer, undergoing treatment with Pembrolizumab/Axitinib who debuted with severe acute hepatitis after one month of therapy. The laboratory parameters were indicative of liver failure with a cholestatic pattern. Bile duct involvement was ruled out by cholangio-magnetic Resonance. Viral serology and antinuclear antibodies were negative, while the protein electrophoresis was normal. Treatment with intravenous methylprednisolone 250 mg and support measures was started after which the patients showed a favorable evolution with improvement of her general condition and laboratory values. The importance of excluding other aetiologies of severe hepatitis while on treatment with pembrolizumab as well as its timely treatment is highlighted, since a good response is generally obtained after drug discontinuation and high-dose corticosteroid therapy.

**Key words:** Hepatitis; immune checkpoint inhibitors; Pembrolizumab.

## Introducción

La inmunoterapia contra el cáncer con inhibidores del punto de control inmunitario ha sido ampliamente aceptada como un enfoque terapéutico novedoso. Los anticuerpos monoclonales, como el Pembrolizumab, tienen su efecto activando al sistema inmunológico contra antígenos tumorales<sup>1,2</sup>. Sin embargo, pueden generar autoinmunidad con eventos adversos graves, tales como la hepatitis aguda inmunomediada, que se presenta en el 1 al 4% de los pacientes<sup>3</sup>. Resulta fundamental llevar a cabo un diagnóstico temprano, ya que suele obtenerse una excelente respuesta con la suspensión del fármaco y con corticoterapia a altas dosis, mientras que un retraso en el diagnóstico puede conducir a insuficiencia hepática y muerte en algunos casos<sup>3,4</sup>.

A propósito de esto, presentamos el caso de una paciente con manifestaciones agudas de toxicidad hepática secundaria al tratamiento con Pembrolizumab en contexto de cáncer renal de células claras estadio IV.

## Caso clínico

Mujer de 58 años, monorrena congénita, hipertensa, con antecedente de cáncer renal de células claras en estadio IV, en tratamiento con inmunoterapia con pembrolizumab/ axitinib. Transcurrido un mes de iniciada la terapia, consulta por ictericia progresiva, acolia, coluria, hiporexia y pérdida de peso de 7 kg de peso en cuatro semanas. Niega fiebre u otra sintomatología relevante. Al examen físico presentaba taquicardia, ictericia generalizada, Glasgow 15/15 sin signos de encefalopatía hepática ni aleteo. No presentaba visceromegalias ni signos de hepatopatía crónica. El laboratorio evidenció: hemoglobina= 15,8 gr/dl, hematocrito= 48%, leucocitos= 5600/uL, GPT=854 U/I, GOT= 1298 U/I, GGT= 263 U/L, FAL= 1087 U/L, bilirrubina total= 17.17mg/dl (directa= 15.01 mg/dl, indirecta= 2.16 mg/dl), albúmina= 2.64 g/dl, KPTT= 40 segundos, APP= 43%, Factor V de coagulación= 30%. Las serologías virales (hepatitis B, C, A, E, VIH) y los anticuerpos antinucleares fueron negativos. El proteinograma por electroforesis demostró un patrón inflamatorio ( $\alpha_2$ = xxx) con fracción gamma conservada ( $\gamma$ = xxx). Se descartó ausencia de etiología obstructiva en vía biliar mediante ecografía abdominal y colangiografía magnética. El cuadro clínico

se interpretó como hepatitis aguda grave con sospecha de toxicidad por pembrolizumab, por lo que se inicia tratamiento con metilprednisolona 250 mg endovenoso y medidas de sostén, con lo cual se obtuvo una evolución favorable con mejoría del estado general y de los valores de laboratorio. Posterior al alta, continuó con corticoterapia oral en descenso gradual, con lo cual el laboratorio control a los 30 días de la externación evidenció: bilirrubina total= 1.88 mg/dl, GGT= 130 U/L, GOT= 24 U/L, GPT= 64 U/L, FAL= 240 U/.

## Discusión

El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 anti-PD1 (proteína de muerte celular programada 1) aprobado para el tratamiento de más de doce tumores malignos<sup>1,2</sup>. Efectivamente, en el ensayo KEYNOTE-426, pembrolizumab en asociación a axitinib aumentaron significativamente la supervivencia general y la supervivencia libre de progresión en casos de carcinoma avanzado de células renales<sup>2</sup>. La PD1 es un punto de control que, al unirse a sus ligandos, PDL1 y PDL2, genera como resultado la transducción de señales negativas a las células T. PDL1 se expresa en células neoplásicas; al unirse a PD1 en células T conduce a su inhibición y de esa forma las células tumorales pueden evadir el sistema inmune. Por lo tanto, el bloqueo de la interacción entre PD-1 en los linfocitos T y PD-L1 expresada en las células cancerosas inhibe la inactivación de los linfocitos T y mejora los efectos citotóxicos anti cancerígenos generando una mayor respuesta inmunitaria<sup>1,4</sup>.

Consecuentemente, la mayoría de los eventos adversos relacionados con este fármaco se relacionan con el sistema inmunitario. Si bien son varios los órganos que pueden verse afectados por esta terapia, se pueden esperar eventos gastrointestinales y/o hepáticos luego de cuatro o siete semanas de iniciado el tratamiento, posterior a una a tres, tal como ocurrió en el caso de nuestro paciente.

La hepatitis inmunomediada de cualquier grado puede ocurrir, según la bibliografía actual, entre 1 - 4% de los pacientes<sup>3</sup>. En un estudio reciente realizado en pacientes con melanoma avanzado, la incidencia de hepatitis por pembrolizumab fue de 2.1%<sup>5</sup>. Los pacientes se pueden presentar clínicamente con fiebre o ictericia, pero hasta un 25% de los casos son asintomáticos, siendo las

elevaciones asintomáticas de los niveles de GOT y GPT una de las formas de presentación más comunes<sup>4,6</sup>. Nuestra paciente debutó, además, con un síndrome colestásico progresivo y pérdida de peso a un mes de comenzar con pembrolizumab.

El diagnóstico de hepatitis inmunomediada requiere de la exclusión de otras causas de hepatopatía, por lo que resulta mandatorio descartar etiologías infecciosas, biliares, tóxicas, autoinmunes<sup>6</sup>. Con respecto a los análisis de laboratorio, se pueden encontrar patrones de lesión hepatocelular, de tipo colestásico o patrón mixto, generalmente con autoanticuerpos negativos<sup>3,6</sup>. Los métodos de imágenes pueden revelar hallazgos normales, o bien evidenciar hepatomegalia, edema periportal y adenopatías<sup>6</sup>. Finalmente, en cuanto a los hallazgos histológicos, se pueden encontrar varios patrones de daño tisular, siendo el más común la hepatitis panlobular (70%), que se caracteriza por focos dispersos de necrosis focal y cuerpos acidófilos. Sin embargo, la indicación de biopsia hepática se considera cuando la exclusión de otras causas potenciales y la evaluación del grado de lesión tisular es estrictamente necesaria<sup>3,6</sup>.

Los corticosteroides constituyen el pilar en el tratamiento de la mayoría de los eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario de alto grado, como la hepatitis inducida por pembrolizumab<sup>6,7,8</sup>. De acuerdo a los Criterios de Terminología para Eventos Adversos, nuestra paciente presenta hallazgos analíticos correspondientes a hepatitis grado IV, con valores de AST y ALT que supera 20 veces el valor normal y valores de bilirrubina total mayores a 10 mg/dl<sup>7</sup>. En este marco, las recomendaciones actuales se basan en administrar una dosis alta de esteroides (de 1 a 2 mg/kg/día) para lesiones de grado 3/4 o grado 2 persistente (>1-2 semanas). Si no se obtiene respuesta a los corticosteroides en 2-3 días, se debe considerar el micofenolato<sup>3,6</sup>.

## Conclusión

La hepatitis aguda inmunomediada se ha notificado como uno de los eventos adversos más graves secundario a la terapia con pembrolizumab. A pesar de que la frecuencia es relativamente baja, se requiere un seguimiento clínico y analítico de los pacientes que reciben estos tratamientos. Resulta fundamental la exclusión de otras etiologías, así como su diagnóstico oportuno, ya que generalmente se obtiene una buena respuesta con la suspensión del fármaco y con corticoterapia a altas dosis.

## Bibliografía

1. Kwok G, Yau TC, Chiu JW, Tse E, Kwong YL. Pembrolizumab (Keytruda). *Hum Vaccin Immunother.* 2016 nov;12(11):2777-2789.
2. Atkins MB, Plimack ER, Puzanov I, Fishman MN, McDermott DF, Cho DC, Vaishampayan U, George S, Olencki TE, Tarazi JC, Rosbrook B, Fernandez KC, Lechuga M, Choueiri TK. Axitinib in combination with pembrolizumab in patients with advanced renal cell cancer: a non-randomised, open-label, dose-finding, and dose-expansion phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2018 Mar;19(3):405-415.
3. Zen Y, Yeh MM. Checkpoint inhibitor-induced liver injury: A novel form of liver disease emerging in the era of cancer immunotherapy. *Semin Diagn Pathol.* 2019 Nov;36(6):434-440.ç
4. De Martin E, Michot JM, Papouin B, Champiat S, Mateus C, Lambotte O, Roche B, Antonini TM, Coilly A, Laghouati S, Robert C, Marabelle A, Guettier C, Samuel D. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. *J Hepatol.* 2018 Jun;68(6):1181-1190
5. Almutairi AR, McBride A, Slack M, Erstad BL, Abraham I. Potential Immune-Related Adverse Events Associated With Monotherapy and Combination Therapy of Ipilimumab, Nivolumab, and Pembrolizumab for Advanced Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2020 Feb 11;10:91.
6. Kundumadam S, Mohamad B, Muthusamy A, Kathi PR, Ehrinpreis MN. Pembrolizumab-Induced Immune-Mediated Hepatitis and Concurrent Hepatitis B Reactivation in a Patient with Non-Small Cell Lung Cancer. *Cureus.* 2020 Nov 17;12(11): e11522.
7. Parikh M, Bajwa P. Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Renal Cell Carcinoma. *Semin Nephrol.* 2020 Jan;40(1):76-85.

8. Liu Y, Zhang J, Yin Z, Zhu X, Xue L, Cao B. Compromise or not? A case report of successful treatment of pembrolizumab-induced hepatitis in a patient with non-small cell lung cancer with low-dose methylprednisolone and bicyclol. *Thorac Cancer.* 2020 Jul;11(7):2023-2030.

