

Bibliografía

- Pittock SJ, Debruyne J, Krecke KN, Giannini C, Van den Ameel J, De Herdt V, et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain*. 2010;133:2626–34.
- Taieb G, Allou T, Labauge P. Therapeutic approaches in CLIPPERS. *Curr Treat Options Neurol*. 2017;19:17.
- Dudsek A, Rimmele F, Tesar S, Kolbaske S, Rommer PS, Benecke R, et al. CLIPPERS: Chronic Lymphocytic Inflammation With Pontine Perivascular Enhancement Responsive to Steroids Review of an increasingly recognized entity within the spectrum of inflammatory central nervous system disorders. *Clin Exp Immunol*. 2014;175:425–38.
- Reddy SM, Lath R, Swain M, Ranjan A. Chronic Lymphocytic Inflammation With Pontine Perivascular Enhancement Responsive to Steroids (CLIPPERS): A case report and review of literature. *Ann Indian Acad Neurol*. 2015;18:345–7.
- Tobin WO, Guo Y, Krecke KN, Parisi JE, Lucchinetti CF, Pittock SJ, et al. Criteria for chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain*. 2017;140:2415–25.
- Hosaka T, Nakamagoe K, Tozaka N, Aizawa S, Tamaoka A. Steroid pulse therapy of radiological disease activity without clinical relapse in CLIPPERS. *Neurol Sci*. 2019, <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-019-04064-2>.
- Simon NG, Parrat JD, Barnett MH, Buckland ME, Gupta R, Hayes MW, et al. Expanding the clinical, radiological and neuropathological phenotype of Chronic Lymphocytic Inflammation With Pontine Perivascular Enhancement Responsive to Steroids (CLIPPERS). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:15–22.

I. Esparragosa Vázquez*, R. Valentí-Azcárate,
J. Gállego Pérez-Larraya
y M. Riverol Fernández

Departamento de Neurología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: iesparragos@unav.es
(I. Esparragosa Vázquez).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.11.002>

Nivolumab: «Tormenta inmune» en paciente con miastenia gravis previa



Nivolumab: An «Immune storm» in a patient with history of myasthenia gravis

Sr. Editor:

En los últimos años se han desarrollado nuevas terapias enfocadas al tratamiento del cáncer metastásico. Entre estas, cobran especial relevancia las enfocadas a potenciar las respuestas inmunes del paciente contra las células tumorales. El descubrimiento en la década de los noventa de las moléculas CTLA-4 (antígeno 4 asociado al LT citotóxicos), PD-1 (proteína de muerte celular programada) y PD-L1 (ligando de PD-1) por Krummel y Allison¹ e Ishida et al.², han facilitado el desarrollo de un novedoso arsenal de tratamientos oncológicos conocidos como inhibidores de puntos de control (IPC) inmune.

La acción de los anticuerpos dirigidos contra CTLA-4 (ipilimumab), PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) y PD-L1 ligando (atezolizumab, avelumab, durvalumab) se basa en un aumento de la inmunidad antitumoral, bloqueando los receptores inhibidores de células T expresados por las células tumorales³.

Sin embargo, las proteínas PD-1 y CTLA-4 juegan un papel fundamental en los mecanismos de autotolerancia en humanos. Por ello, los efectos adversos derivados de los IPC están relacionados con un aumento de las respuestas autoinmunes en el huésped (*immune related adverse events* [irAEs])⁴, siendo los sistemas más frecuentemente implicados el aparato digestivo, el hígado, el pulmón y la piel⁵.

Aunque los efectos adversos neurológicos suelen ser poco frecuentes, estos pueden llegar a ser muy graves (0,3-0,8% con tratamientos anti-CTLA-4 y del 0,2-0,4% con anti-PD-L1). Se han descrito entre otros, diversos tipos de encefalopatías (incluyendo encefalopatías desmielinizantes, vasculíticas y síndrome de encefalopatía posterior reversible)^{6,7}, mielopatías, meningitis, síndrome de Guillain-Barré, neuropatías periféricas y síndromes miasteniformes^{6,8}. Estos últimos pueden cursar de forma agresiva y exhibir escasa respuesta al tratamiento, especialmente si asocian procesos inflamatorios a otros niveles (por ejemplo, miositis y/o miocarditis)⁹. Además, los IPC pueden precipitar exacerbaciones de enfermedades autoinmunes previas con un riesgo estimado del 27-42% de exacerbaciones leves-moderadas⁶.

Aquí describimos el caso de un paciente con antecedente de miastenia gravis (MG) generalizada en remisión, que presentó una grave crisis miasténica asociada a miocarditis y miositis tras tratamiento con nivolumab.

Se trata de un varón de 72 años con antecedentes personales de hipertensión arterial y MG estadio IIB seropositiva para anticuerpos anti-receptor de acetilcolina (AARA) diagnosticado en 2010, clínicamente estable en tratamiento con piridostigmina 60 mg/8 h y prednisona 10 mg/24 h. En 2016 es diagnosticado de un carcinoma epidermoide de parótida izquierda (estadio pT4pN2b), tratado con exéresis tumoral, vaciamiento ganglionar subdigástrico y radioterapia adyuvante.

En PET/TC realizado en noviembre de 2017 se objetiva progresión metastásica y se inicia tratamiento con platino y cetuximab. El paciente desarrolló una polineuropatía axonal secundaria al tratamiento y progresión tumoral local y metastásica, ante lo que se decide iniciar tratamiento con nivolumab (3 mg/kg) en uso compasivo. Antes de iniciar el tratamiento se consideró, dada la estabilidad de MG, un bajo

riesgo de reactivación. El tratamiento se inició en julio de 2018.

Dos semanas antes de la tercera dosis de nivolumab, el paciente ingresa en urgencias de nuestro centro por cuadro progresivo de una semana de evolución consistente en disnea y ortopnea, diplopía, disfagia y debilidad muscular generalizada. En la exploración física destacaba taquipnea, tiraje respiratorio e hipofonosis pulmonar generalizada, así como disartria, ptosis de ojo derecho, diplopía fatigable en todas las posiciones de la mirada, debilidad facial y debilidad apendicular generalizada y fatigable de predominio proximal con balance muscular según escala MRC de 3/5 a nivel proximal y 4+/5 a nivel distal. El estudio de flujo aéreo mediante *peak flow* presentaba una capacidad vital forzada de 0,7l.

La gasometría arterial realizada en urgencias muestra una acidosis metabólica compensada (pH 7,46; pCO₂ 24 mmHg, pO₂ 84 mmHg; HCO₃⁻ 17 mEq/l; Lac 3 mmol/l). En la analítica de sangre se objetivan múltiples alteraciones compatibles con daño hepático, cardíaco y muscular (LDH 1.571 U/l (240-480), CK 2.361 U/l (1-190), CK-MB 117 ng/ml (0,1-5), troponina I 28,8 ng/ml (<0,05), pro-BNP 9.828 pg/ml (1-125), ALT 145 U/l (5-40), AST 222 U/l (5-40), GGT 721 U/l, fosfatasa alcalina 202 U/l). El electrocardiograma presentaba un bloqueo de rama derecha y bloqueo aurículo-ventricular de segundo grado tipo Wenckebach. Un ecocardiograma inicial mostraba una disfunción global del ventrículo izquierdo con fracción de eyección biplano (FEVI) estimada del 40%. La determinación de AARA mostraba positividad a título alto (> 20 nmol/l).

En función de los hallazgos clínicos y de las pruebas complementarias previamente descritas, el paciente fue diagnosticado de crisis miasténica, así como, miositis y miocarditis con grave trastorno de la conducción en probable relación con toxicidad secundaria a tratamiento con nivolumab. El paciente ingresó en la unidad de cuidados intensivos (UCI) donde se inició tratamiento con metilprednisolona 1 g vía intravenosa e inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) a dosis de 0,4 g/kg repartidas en 5 días consecutivos.

A pesar del tratamiento, el paciente experimentó un deterioro clínico progresivo con progresión de la disfunción sistólica a las 48 h (nuevo ecocardiograma con FEVI 10-15%) y *shock* de características cardiogénicas con hipoperfusión sistémica, acidosis metabólica hiperlactacidémica, coagulopatía y fracaso multiorgánico, con ausencia de respuesta al aporte de volumen e inotropos. Se desestimó plasmaféresis dada la grave afectación cardíaca presentada. El paciente falleció a las 72 h del ingreso en la UCI.

Este caso clínico resalta la gravedad potencial de las complicaciones desarrolladas por los IPC. Dentro de las complicaciones neurológicas reportadas, las exacerbaciones de MG o su aparición *de novo* son los irAEs más comunes, representando hasta el 0,1% de los efectos adversos graves secundarios al tratamiento con IPC^{6,8,9}.

La MG asociada a IPC (MG-IPC), parece presentar mayor gravedad y curso más rápidamente progresivo respecto a la forma idiopática⁹. Estas características clínicas, así como su frecuente asociación con otros trastornos inmunológicos (p. ej., miositis y miocarditis), ponen de manifiesto la importancia de identificar de forma prematura esta complicación. Aunque el diagnóstico de miastenia es fundamentalmente clínico, este puede ser apoyado por la positividad de anti-

cuerpos AARA (identificados en más del 60% de los pacientes con MG-IPC)¹⁰. El incremento de CK sérica y marcadores de daño miocárdico son también frecuentes en estos pacientes^{9,10}.

La seguridad de los IPC en pacientes con trastorno inmunológico previo no está claramente establecida y su uso requiere una vigilancia clínica estrecha. En la literatura revisada en aquellos pacientes con MG preexistente, el porcentaje de crisis miasténicas tras el inicio de IPC parece mayor en aquellos con enfermedad activa respecto a estable (60 vs. 30%) y en aquellos con tratamiento inmunosupresor de cualquier tipo con respecto a pacientes sin tratamiento (50 vs. 31%)^{11,12}. No obstante, la gravedad de la MG preexistente podría no jugar un rol determinante, ya que se ha descrito un caso de exacerbación grave en una paciente con MG ocular en remisión que presentó crisis con grave compromiso respiratorio y posterior fallecimiento tras nivolumab¹³.

El tratamiento de los irAEs secundarios a IPC es complejo, y requiere un manejo multidisciplinar. La aproximación terapéutica inicial incluye la suspensión inmediata de la medicación y la iniciación de corticoesteroides a altas dosis¹¹. En pacientes con manifestaciones graves, se recomienda añadir desde el inicio IGIV o plasmaféresis^{8,10}. La respuesta al tratamiento de la MG-IPC es variable, requiriendo en casos más graves soporte ventilatorio⁹. En el momento actual, no existen recomendaciones establecidas sobre la dosis de inicio, el tiempo del mantenimiento o el beneficio de IGIV frente a plasmaféresis en estos pacientes.

Es posible, que otros tratamientos inmunomoduladores tengan un papel en el tratamiento de MG asociada a otros trastornos inflamatorios sistémicos, con relación a un caso de respuesta total con abatacept (agonista de los receptores CTLA4) en miocarditis grave corticorrefractaria secundaria a nivolumab¹⁴.

En conclusión, el uso de IPC en pacientes con antecedente de MG es controvertido. Consideramos que se requieren más estudios para establecer las pautas de tratamiento óptimo en caso de empeoramiento de MG tras tratamiento con IPC, y que el uso de IPC en pacientes con MG, debería realizarse tras una evaluación multidisciplinar del paciente y bajo estrecha monitorización clínica y analítica, dada la potencial gravedad de las complicaciones descritas.

Financiación

No se ha obtenido financiación para la realización del trabajo.

Agradecimientos

A todos los compañeros que colaboran en la labor asistencial e investigadora.

Bibliografía

1. Krummel MF, Allison JP. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. *J Exp Med.* 1995;182:459–65.

2. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J*. 1992;11:3887–95.
 3. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: A common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell*. 2015;27:450–61.
 4. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: A comprehensive review. *Eur J Cancer*. 2016;54:139–48.
 5. Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, Loquai C, Ugurel S, Thomas I, et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer*. 2016;60:210–25.
 6. Dalakas MC. Neurological complications of immune checkpoint inhibitors: What happens when you “take the brakes off” the immune system. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11, <http://dx.doi.org/10.1177/1756286418799864>.
 7. Yshii LM, Hohlfeld R, Liblau RS. Inflammatory CNS. disease caused by immune checkpoint inhibitors: Status and perspectives. *Nat Rev Neurol*. 2017;13:755–63.
 8. Kolb NA, Trevino CR, Waheed W, Sobhani F, Landry KK, Thomas AA, et al. Neuromuscular complications of immune checkpoint inhibitor therapy. *Muscle Nerve*. 2018, <http://dx.doi.org/10.1002/mus.26070>.
 9. Suzuki S, Ishikawa N. Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan. *Neurology*. 2017;89:1127–34.
 10. Astaras C, de Micheli R, Moura B, Hundsberger T, Hottlinger AF. Neurological Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: Diagnosis and Management. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018;18:3.
 11. Makarios D, Horwood K, Coward JIG. Myasthenia gravis: An emerging toxicity of immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer*. 2017;82:128–36.
 12. Menzies AM, Johnson DB. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol*. 2017;28:368–76.
 13. Cooper DS, Meriggioli MN, Bonomi PD, Malik R. Severe Exacerbation of Myasthenia Gravis Associated with Checkpoint Inhibitor Immunotherapy. *J Neuromuscul Dis*. 2017;4:169–73.
 14. Salem JE, Allenbach Y, Vozy A, Brechot N, Johnson DB, Moslehi JJ, et al. Abatacept for Severe Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *N Engl J Med*. 2019;380:2377–9.
- T. Montalvo Moraleda^{a,*}, A. Horga^b, L. Galán Dávila^b, A. Guerrero Sola^b y L. Silva Hernández^c
- ^a Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España
^b Área de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España
^c Área de Neurología, Hospital Puerta de Hierro-Majadahonda, Majadahonda, Madrid, España
- * Autor para correspondencia.
 Correo electrónico: tmontalvomoraleda@gmail.com (T. Montalvo Moraleda).
- <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.11.007>

Familia española portadora de una mutación en heterocigosis compuesta en el gen *SPG7*: de la incertidumbre a la realidad clínica

A Spanish family with a compound heterozygous mutation in *SPG7*: From uncertainty to clinical reality

La paraplejía espástica tipo 7 (*SPG7*) (MIM # 607259), es una enfermedad autosómica recesiva (AR) causada por variantes en el gen *SPG7* que codifica la paraplegina, una metaloproteasa mitocondrial¹. Representa aproximadamente el 5-12% de las formas autosómicas recesivas y hasta el 7% de los casos esporádicos del adulto. Posteriormente se ha relacionado con un complejo sintomático asociado a ataxia cerebelosa², pudiendo ser esta la manifestación clínica más relevante. Sin embargo, las variaciones fenotípicas van más allá, describiéndose casos en la literatura de oftalmoplejía externa progresiva crónica³, esclerosis lateral primaria⁴ y parkinsonismo⁵, entre otros.

Se han descrito más de 131 variantes patogénicas (HGMD visitado el 14/07/2019). Reportamos los casos de 3 hermanas de una familia española con un fenotipo de ataxia y



espasticidad, y portadoras de 2 variantes en un solo nucleótido (SNV) en el gen *SPG7* de significado incierto hasta el momento.

Estudiamos una familia de 7 hermanos de padres no consanguíneos, sin antecedentes familiares de enfermedad neurológica. Tres de las hermanas referían dificultad progresiva en la marcha con inestabilidad y disartria de inicio en la tercera década de la vida. En la exploración clínica tras 20 años de evolución destacaba: nistagmo multidireccional, disartria, hiperreflexia global con reflejo cutáneo plantar extensor bilateral, espasticidad marcada en las extremidades inferiores requiriendo soporte bilateral para caminar. La de mayor edad asociaba, además: deterioro cognitivo, oftalmoparesia, dismetría en extremidades superiores y aumento de la base para caminar. Todas mostraron atrofia cerebelosa en resonancia (fig. 1). El resto de los hermanos no estaban afectados (fig. 2A).

Tras descartar causas secundarias y las mutaciones más frecuentes de ataxia y paraparesia espástica en el probando, se llevó a cabo el estudio genético para el gen *SPG7*. Al detectar 2 variantes *missense*, el estudio se extendió al resto de hermanos.

Se amplificó el ADN genómico extraído de muestras de sangre periférica mediante PCR y se realizó secuenciación convencional en ABI 3730® (Applied Biosystems, Foster City, CA, EE. UU.). El diseño cubría todos los exones codificantes, así como todos los límites exón-intrón. También se realizó un