

Diabetes mellitus de comienzo abrupto secundaria a pembrolizumab



Abrupt-onset diabetes mellitus secondary to pembrolizumab

En los últimos años la inmunoterapia cada vez es una herramienta terapéutica más usada en numerosos tipos de cánceres. Tiene como objetivo ofrecer una respuesta inmunitaria contra el tumor con anticuerpos monoclonales que inhiben puntos de control del sistema inmunitario. Entre estos encontramos fármacos que inhiben el ligando del PD-1 (PD-L1), inhibidores del antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4) y otros, como el pembrolizumab y el nivolumab, que inhiben el receptor de la muerte celular programada 1 (PD-1) en las células T. Como efectos secundarios pueden ocasionar problemas autoinmunes en muchos órganos no endocrinológicos y endocrinológicos, como hipofisitis, tiroiditis, adenitis y diabetes mellitus (estas 2 últimas son más raras)¹. Describimos un caso de diabetes mellitus abrupta en nuestro centro tras tratamiento con pembrolizumab.

Nuestra paciente es una mujer de 74 años, con el único antecedente de interés melanoma nodular pT2aN0M0 (estadio IB) en región pretibial derecha en año 2009 que recibió tratamiento con cirugía. En 2015 presentó una recidiva con una metástasis cutánea de 5 mm que se extirpó y en año 2019 presentó una recaída con 2 lesiones metastásicas contiguas al injerto, metástasis pulmonares múltiples y en tejido celular subcutáneo en región axilar derecha y pared torácica, momento en que se inició tratamiento con pembrolizumab con 7 ciclos cada 21 días durante un periodo de 6 meses. El último ciclo fue 19 días antes de acudir a urgencias. Acude a urgencias por clínica de malestar general, astenia, sequedad bucal, poliuria, polidipsia, dolor abdominal y vómitos de 48 horas de evolución. La última glucemia basal determinada había sido 2 meses antes 89 mg/dl. Presenta en urgencias una glucemia de 558 mg/dl con pH 6,84, bicarbonato 3,6 y cetonemia 6 mmol/l, e ingresa en Unidad de Cuidados Intensivos por cetoacidosis diabética grave, pautándose tratamiento con fluidoterapia e insulina por vía intravenosa, estabilizándose y subiendo posteriormente a planta de endocrinología. La hemoglobina glicosilada (HbA1c) fue del 8,1%. El péptido C estimulado resultó 0,15 ng/ml. Los anticuerpos anti-GAD y anti-IA2 fueron negativos, los antiislotes pancreáticos positivos a títulos bajos. El resto de las pruebas complementarias (radiografía de tórax, electrocardiograma) fueron normales. Se fue de alta con pauta de insulinización bolo-basal. Los datos de nuestra paciente están reflejados en la [tabla 1](#) ([tabla 1](#)).

Han sido descritos hasta ahora decenas de casos de diabetes mellitus secundaria a inmunoterapia, constituyendo una entidad rara formando parte del 1% de las enfermedades endocrinológicas que puede ocasionar la inmunoterapia².

El pembrolizumab está aprobado para melanoma, carcinoma de células no pequeñas de pulmón metastásico, cáncer de cabeza y cuello metastásico o recurrente y linfoma de Hodgkin refractario. La mayoría de los casos de diabetes producida por inmunoterapia se deben a melanomas en los que se ha usado, sobre todo, pembrolizumab^{1,3}. Los criterios diagnósticos empleados son los de la sociedad de diabetes japonesa: aparición de cetosis diabética o cetoacidosis apro-

Tabla 1 Parámetros analíticos

Parámetro	Valor	Rango de referencia
Glucosa (mg/dl)	558	74-100
Sodio (mEq/l)	122	132-146
Potasio (mEq/l)	4,9	3,5-5,5
HbA1c (%)	8,6	4-6
pH	6,84	7,31-7,41
Bicarbonato (mmol/l)	3,6	24-28
Cetonemia (mmol/l)	6	< 0,6
Filtrado glomerular (ml [min/1,73m ²])	51	0,0-9.999,9
Leucocitos (× 10 ³ μl)	29700	4.500-11.000
PCR (mg/dl)	1,40	0,00-0,50
Péptido C estimulado (ng/ml)	0,15	1,1-4,4
Anti-GAD	Negativo	0,00-0,75
Anti-IA2	Negativo	0,00-0,75
Anti-ICA	1,5	0,00-0,75

ximadamente 7 días después del inicio de hiperglucemia, nivel de glucosa ≥ 288 mg/dl y HbA1c $< 8,7\%$ en la primera visita, nivel de péptido C en suero en ayunas $< 0,3$ ng/ml⁴. La mayoría (66-70%) inició con un cuadro fulminante consistente en cetoacidosis diabética con glucemias elevadas (incluso más de 700 mg/dl⁵), HbA1c no demasiado altas, lo que nos indica que es un cuadro abrupto^{2,3}. El péptido C suele estar bajo o indetectable. Característicamente, están elevados los niveles de lipasa pancreática en el 52% de pacientes², aunque en nuestra paciente no se determinó. El cuadro es irreversible en la mayoría de casos. No suele haber una clara predominancia de un sexo sobre el otro. La autoinmunidad pancreática es positiva en el 39-53% de los casos^{2,6}, sobre todo el anti-GAD, lo que difiere de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) clásica donde hay positividad de anticuerpos en más del 90% de los casos. Otras diferencias con la DM1 es que es un cuadro más abrupto en los casos secundarios a inmunoterapia y la edad media es mayor (61 años) en estos casos.

El uso de glucocorticoides se ha demostrado que es ineficaz para frenar la progresión del cuadro⁷. Hay mayor riesgo si previamente se ha administrado otro inmunoterápico³ o si se combinan ellos. También si ha desarrollado previamente otro trastorno endocrinológico relacionado con inmunoterapia o si tiene HLA predisponente a DM1^{2,3}. La preexistencia de DM2 no aumenta el riesgo de presentación de este cuadro.

La diabetes mellitus secundaria a inmunoterapia es más frecuente con bloqueadores de PD-1 o PD-L1 (mayor aún si están combinados) que con anti CTLA-4⁸. El inicio del cuadro varía desde unas pocas semanas tras la administración del fármaco, a veces incluso después del primer o segundo ciclo de inmunoterapia, hasta más de un año después del inicio de la inmunoterapia^{8,9}. La media es 4-5 meses tras inicio de tratamiento o 4 ciclos¹⁰.

La diabetes por inmunoterapia es un cuadro de baja prevalencia, pero de alta gravedad. Es un tratamiento cada vez más utilizado y es recomendable informar al paciente de los posibles síntomas de cetoacidosis y deberíamos plantearnos aportar un glucómetro para que periódicamente se

haga controles glucémicos capilares, al menos en cada ciclo de tratamiento, que nos permita detectar la enfermedad cuando la hiperglucemia es leve para evitar complicaciones agudas.

Bibliografía

1. Abdel-Wahab N, Shah M, Suarez-Almazor ME. Adverse events associated with immune checkpoint blockade in patients with cancer: A systematic review of case reports. *PLoS One*. 2016;11(7):e0160221.
2. de Filette JMK, Pen JJ, Decoster L, Vissers T, Bravenboer B, Van der Auwera BJ, et al. Immune checkpoint inhibitors and type 1 diabetes mellitus: A case report and systematic review. *Eur J Endocrinol*. 2019;181:363–74.
3. Cheema A, Makadia B, Karwadia T, Bajwa R, Hossain M. Auto-immune diabetes associated with pembrolizumab: a review of published case reports. *World J Oncol*. 2018;9(1):1–4.
4. Imagawa A, Hanafusa T, Awata T, Ikegami H, Uchigata Y, Osawa H, et al. Report of the Committee of the Japan Diabetes Society on the research of fulminant and acute-onset type 1 diabetes mellitus: new diagnostic criteria of fulminant type 1 diabetes mellitus (2012). *J Diabetes Investig*. 2012;3:536–9.
5. Zand Irani A, Almuwais A, Gibbons H. Immune checkpoint inhibitor-induced diabetes mellitus with pembrolizumab. *BMJ Case Rep*. 2022;15(1):e245846.
6. Kyriacou A, Melson E, Chen W, Kempegowda P. Is immune checkpoint inhibitor-associated diabetes the same as fulminant type 1 diabetes mellitus? *Clin Med (Lond)*. 2020;20(4):417–23.
7. Aleksova J, Lau PK, Soldatos G, McArthur G. Glucocorticoids did not reverse type 1 diabetes mellitus secondary to pembrolizumab in a patient with metastatic melanoma. *BMJ Case Rep*. 2016;23:2016.
8. Stamatouli AM, Quandt Z, Perdigoto AL, Clark PL, Kluger H, Weiss SA, et al. Collateral damage: Insulin-dependent diabetes induced with checkpoint inhibitors. *Diabetes*. 2018;67:1471–80.
9. Clotman K, Janssens K, Specenier P, Weets I, de Block CEM. Programmed cell death-1 inhibitor-induced type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:3144–54.
10. Kotwal A, Haddox C, Block M, Kudva YC. Immune checkpoint inhibitors: An emerging cause of insulin-dependent diabetes. *BMJ Open Diab Res Care*. 2019;7:e000591.

Adrián Pastor Alcaraz*, Luis Marín Martínez,
Georgios Kyriakos, María C. Álvarez Martín
e Enrique Hernández Alonso

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: adri.v.a@hotmail.com
(A. Pastor Alcaraz).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2022.06.005>
2530-0164/

© 2022 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.