



Reumatología Clínica

<https://www.reumatologiaclinica.org>



P263 - Caracterización de pacientes con síndrome seco asociado con inhibidores de checkpoint

F. Lozano Morillo¹, E. Jiménez Aguilar², M. Martínez López³, L. Paz-Ares Rodríguez² y J.L. Pablos Álvarez¹

¹Servicio de Reumatología; ²Servicio de Oncología Médica; ³Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Resumen

Objetivos: Identificar las características clínicas, inmunológicas y patológicas de pacientes con síndrome seco relacionado con tratamiento oncológico con inmunoterapia.

Métodos: Pacientes tratados con inmunoterapia (inhibidores de *checkpoint*) que presentan síndrome seco oral y/u ocular tras instauración de la misma, remitidos para valoración por Reumatología desde Oncología Médica ante sospecha de síndrome de Sjögren entre 2017 y 2019. Se excluyen pacientes con antecedente de radioterapia en cabeza y cuello e infección por VIH o VHC como posibles causas secundarias de síndrome seco.

Resultados: Identificamos 6 pacientes con sospecha clínica de síndrome de Sjögren (50% sexo femenino; con edad media de 64 años, rango 50-78 años) en tratamiento con inmunoterapia (66,67% en monoterapia con anti-PD-1/PD-L1, 33,33% en combinación de nivolumab + ipilimumab). El tumor primario más frecuente fue el carcinoma de pulmón no microcítico en 4 de ellos. Las características basales de los pacientes están recogidas en la tabla 1. Todos los pacientes presentaron intensos síntomas de sequedad oral, mientras que sólo uno de ellos presentaba síntomas de sequedad ocular y test de función lacrimal de Schirmer patológico. El grado de toxicidad según los criterios CTCAE v.4.0 fue de 2 en todos los pacientes. El tiempo medio de aparición del síndrome seco tras el inicio de la inmunoterapia fue de $4 \pm 2,6$ meses. Todos los pacientes presentaron otros eventos adversos inmunorelacionados (EAIR): en 5 de 6 *de novo*, y en un paciente una exacerbación de su enfermedad autoinmune previa (psoriasis). Desde el punto de vista inmunológico, sólo 2 pacientes presentaron positividad para autoanticuerpos (ANA y anti-Ro60 en ambas, una de ellas además con anti-La y FR positivos). Ningún paciente presentó otras manifestaciones extraglandulares ni analíticas como hipergammaglobulinemia, hipocomplementemia ni crioglobulinemia. Las características del síndrome seco están resumidas en la tabla 2. En 5 de los 6 pacientes se realizó biopsia de glándula salivar menor, siendo los hallazgos más frecuentes la fibrosis y atrofia acinar con muy escasos o inexistentes infiltrados linfoides, que sólo en un caso presentaban agregación focal (focus score = 1). En cuanto al tratamiento, los más frecuentes fueron la pilocarpina (83,33%) y la terapia sustitutiva salivar tópica (66,67%). Sólo 2 pacientes fueron tratados con corticoterapia oral a dosis medias (aunque en un caso se instauró por concurrencia de síntomas musculoesqueléticos). En ningún caso fue necesaria la suspensión de la inmunoterapia por los síntomas secos ni la instauración de tratamiento inmunosupresor.

Tabla 1. Características clínicas basales de los pacientes

Paciente	Edad (años)	Sexo	Tumor primario	Inmunoterapia	Enfermedad autoinmune preexistente
1	76	F	Carcinoma tímico	Nivolumab	-
2	78	F	Pulmonar	Pembrolizumab	-
3	53	F	Pulmonar	Nivolumab + ipilimumab	-
4	74	M	Pulmonar	Atezolizumab	Psoriasis
5	50	M	Renal	Atezolizumab	-
6	54	M	Pulmonar	Nivolumab + ipilimumab	-

Tabla 2. Características del síndrome seco y manejo terapéutico

Paciente	Sequedad oral	Sequedad ocular	Grado	Tiempo de inicio	Otros EAIR	AutoAc	Histología	Tratamiento
1	+	-	2	2	Hipotiroidismo G2 Hipocalcemia G1	ANA, Ro60, La, FR	Atrofia glandular y fibrosis leve	Pilocarpina Sustitutivo salivar
2	+	-	2	1	Hepatitis G2	-	Sialoadenitis crónica grado III Focus 1	Pilocarpina Glucocorticoides
3	+	+	2	8	Hepatitis G4 Polimialgia reumática G2	ANA, Ro60	Atrofia glandular y fibrosis leve	Sustitutivo salivar Glucocorticoides
4	+	-	2	6	Exacerbación psoriasis G2	-	Tejido fibroso	Pilocarpina Sustitutivo salivar
5	+	-	2	4	Deterioro de función renal G1	-	Sin alteraciones	Pilocarpina Sustitutivo salivar
6	+	-	2	3	Hiperamilasemia G2	-	No disponible	Pilocarpina Sustitutivo salivar

Conclusiones: A pesar de las limitaciones relacionadas con el pequeño tamaño de la muestra, los pacientes con síndrome seco asociado a inmunoterapia de nuestra serie presentan algunas características diferenciales con el síndrome de Sjögren primario, como una menor frecuencia de autoanticuerpos y una escasa infiltración linfocitaria en el tejido salivar. Este hallazgo sorprende teniendo en cuenta el mecanismo de acción de estas terapias y plantea incógnitas sobre el posible mecanismo de lesión de las glándulas salivares.