

GASTRITIS INDUCIDA POR PEMBROLIZUMAB CON EXPRESIÓN HISTOLÓGICA DE PDL1

CARLA NICOLINI, NATALIA MANZANO, SANTIAGO FLAGEL, CHRISTIAN SÁNCHEZ,
XIMENA GARCÍA, GISELA COLIVA, TERESA POMBO, MARCELO ZYLBERMAN

Instituto Alexander Fleming, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Marcelo Zylberman, Instituto Fleming, Crámer 1180, 1426 Buenos Aires, Argentina

E-mail: mzyberman@fibertel.com.ar

Recibido: 11-IV-2023

Aceptado: 22-VI-2023

Resumen

La gastritis inmunomediada es un efecto adverso raro en pacientes bajo tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario; se presenta el caso de una paciente con carcinoma de cuello uterino bajo tratamiento con pembrolizumab que ingresa con náuseas, vómitos y pérdida de peso. La endoscopia demostró una lesión ulcerada cubierta por moco en antro y cuerpo gástrico. La biopsia reveló una extensa denudación de la mucosa gástrica con material fibrinoleucocitario. La lámina propia presentó incremento del infiltrado inflamatorio linfocitario y polimorfonuclear. La inmunohistoquímica confirmó positividad para PDL1 (clon SP2630) y un score positivo combinado (CPS) del 35%, con una contribución relativa de células epiteliales de 25% y de células inflamatorias de 10%. Luego de tres semanas de tratamiento con 30 mg de meprednisona, la endoscopia constató un estómago con contenido mucoso claro; fundus y cuerpo sin lesiones, antro con mucosa congestiva y múltiples úlceras extensas y superficiales cubiertas por fibrina. Se describen los aspectos diagnósticos y terapéuticos de la gastritis inmunomediada.

Palabras clave: gastritis, inmunoterapia, pembrolizumab

Abstract

Pembrolizumab-induced gastritis with PDL1 histological expression

Immune-mediated gastritis is a rare adverse effect in patients treated with immune checkpoint inhibitors. We present a patient with a diagnosis of cervical carcinoma under treatment with pembrolizumab who was admitted with nausea, vomiting and weight loss; an endoscopy revealed a ulcerated lesion covered by mucus in the antrum and gastric body. The biopsy revealed extensive denudation of the gastric mucosa with fibrin leukocyte reaction. Into the *lamina propria*, an increased lymphocytic and polymorphonuclear inflammatory infiltrate was observed. Immunohistochemistry confirmed positivity for PDL1 (clone SP2630) and combined positive score of 35%, with a relative contribution of epithelial cells of 25% and inflammatory cells of 10%. After three weeks with 30 mg meprednisone, a new endoscopy revealed a stomach with clear mucus content; fundus and body without lesions, and an antrum with congestive mucosa and multiple superficial ulcers covered by fibrin. Diagnostic and therapeutic aspects of immune-mediated gastritis are described.

Key words: gastritis, immunotherapy, pembrolizumab

El tratamiento con inhibidores de los puntos de control inmunitario (IPCI) se ha expandido en los últimos años. En los tumores que expresan la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) o su ligando (PD-L1), los IPCI evitan la generación de células T exhaustas y potencian la actividad antitumoral facilitando la acción de linfocitos T citotóxicos¹. Con el uso de IPCI se observaron variados efectos adversos sistémicos, agrupados bajo el nombre de irAE o eventos adversos relacionados con inmunoterapia². Respecto de la toxicidad gastrointestinal, es bien conocida la colitis inmunomediada, que se observa hasta en el 27% de los casos tratados (según la guía de *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*, por sus siglas en inglés)³. En cambio, la toxicidad del tracto digestivo superior fue comunicada a través de casos clínicos y revisiones^{4,5}; el diagnóstico requiere de una alta sospecha clínica, de la histología y de la inmunohistoquímica. Presentamos un caso de gastritis inmunomediada con imagen endoscópica de lesión mamelonada gástrica, biopsia e inmunohistoquímica compatibles y respuesta terapéutica a corticosteroides.

Caso clínico

Mujer de 30 años con antecedente de enfermedad celíaca y diagnóstico en 2021 de carcinoma adenoescamoso infiltrante de cuello uterino estadio IV b, con compromiso ganglionar retroperitoneal y abdomino-pelviano. Completó radioterapia de intensidad modulada (IMRT) en pelvis y retroperitoneo con boost en parametrio izquierdo y cisplatino concurrente por 6 ciclos. Además, realizó 2 cursos de quimioterapia con cisplatino/gemcitabine.

Luego de 8 meses, en un PET-TC de control, se observó aumento de tamaño y actividad metabólica de adenopa-

tías retroperitoneales y pelvianas por lo cual inició tratamiento con pembrolizumab al demostrarse expresión de PDL1 en la biopsia inicial. Luego del 8^{vo} ciclo se diagnosticó hipotiroidismo inmunomediado, se indicó levotiroxina y continuó con pembrolizumab por respuesta favorable.

En enero de 2023 se internó por epigastralgia, vómitos postprandiales tardíos de 6 semanas de evolución y pérdida de 10 kg de peso. El examen físico no arrojó datos de relevancia. Hto 33%, Hb 10 g/dL, ferremia 64 mcg/dL, ferritina 250 ng/ml, transferrina 113 mg/dL, hipoproteinemia (4 g/dL) e hipoalbuminemia (2.4 g/dL). Los anticuerpos anti-transglutaminasa y la serología para HIV fueron negativos. TAC de abdomen y pelvis: estómago con paredes engrosadas. VEDA: en antro y cuerpo gástrico extensa lesión ulcerada, edematosa, con material blanco-amarillento (pseudomembranas) que denudaba a la mucosa al desprenderse y comprometía el píloro. (Fig. 1A). En 2^{da} porción duodenal se observó disminución de la altura de los pliegues (en relación con antecedente de enfermedad celíaca). Citometría de flujo: negativa para proceso linfoproliferativo. Histología: mucosa antral con marcados cambios epiteliales reactivos y reparativos, extensa denudación y erosión del epitelio de superficie con material fibrinoleucocitario acompañante. En lámina propia se identificó incremento del infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos, plasmocitos y numerosos polimorfonucleares con exocitosis en el epitelio glandular (Fig. 2A). Se descartó infección por *Helicobacter pylori* y *Citomegalovirus (CMV)*. Inmunohistoquímica: expresión para PDL1 (Clon SP263), con un score positivo combinado (CPS) del 35%, que incluyó una contribución relativa de células epiteliales de 25% y de células inflamatorias de 10% (Fig. 2B).

Ante la sospecha de gastritis inmunomediada, se suspendió el pembrolizumab e inició meprednisona 0.5 mg/kg/día; evolucionó favorablemente con tolerancia a la in-

Figura 1 | A: Endoscopia: extensa lesión ulcerada en antro gástrico, edematosa, con material blanco-amarillento (pseudomembranas) que denuda a la mucosa al desprenderse. B: Endoscopia post tratamiento con corticosteroides: mucosa congestiva y úlceras extensas y superficiales cubiertas por fibrina

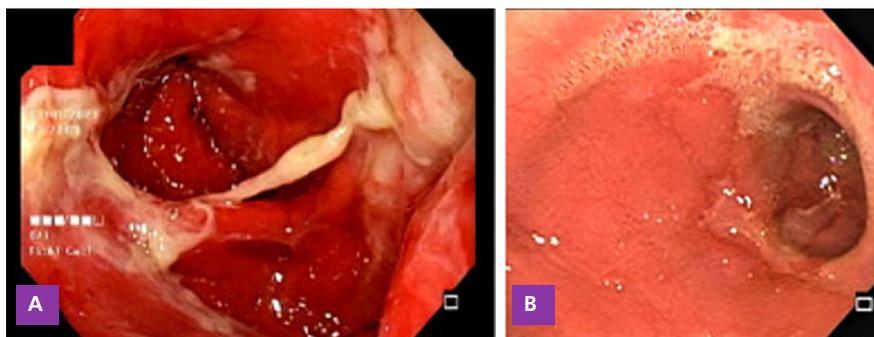
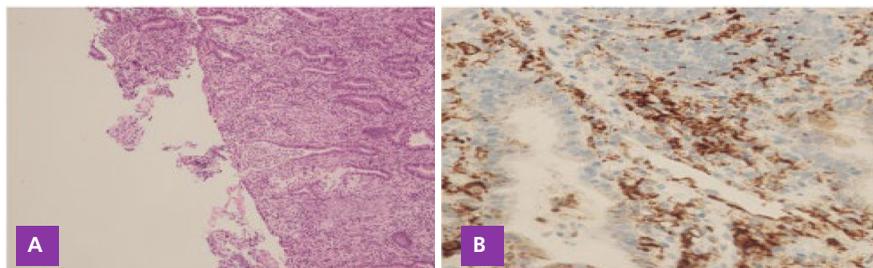


Figura 2 | A: HE 10x Mucosa gástrica de tipo antral que exhibe marcados cambios epiteliales reactivos/reparativos y extensa denudación y erosión del epitelio de superficie con material fibrinoleucocitario. B: Inmunohistoquímica 40x: se observa positividad para PDL1 (SP263). CPS:35%; contribución relativa de células epiteliales de 25% y de células inflamatorias de 10%



gesta de sólidos y líquidos. Luego de tres semanas de iniciado el tratamiento, se repitió endoscopia que evidenció estómago con contenido mucoso claro, fundus y cuerpo sin lesiones, antro con mucosa congestiva y múltiples úlceras extensas y superficiales cubiertas por fibrina (Fig. 1B). Se inició el descenso de corticoides, y se definirá con su oncólogo de cabecera la reexposición a pembrolizumab.

La paciente firmó el correspondiente consentimiento informado.

Discusión

Hasta 2021, se comunicaron 25 casos de gastritis inmunomediada por IPCI⁵. La aparición de síntomas como náuseas y anorexia en pacientes con cáncer bajo tratamiento con IPCI, hacen sospechar progresión de enfermedad, lo cual explica el retraso en su diagnóstico^{6,7}. En la revisión de Woodford, la epigastralgia se presentó en el 60% de los pacientes con gastritis por IPCI, la anorexia en el 36% y las náuseas y vómitos en 32% de los casos⁵; Cheung y col. comunicaron también pérdida de peso, disfagia y hematemesis⁷. El tiempo de aparición de síntomas de toxicidad por IPCI del tracto digestivo superior fue calculado en 29.3 semanas de haber comenzado el tratamiento, con un rango entre 2 y 156 semanas⁵.

La toxicidad gastrointestinal por IPCI tiene un origen multifactorial, que incluye la disminución de las células T reguladoras y de la producción de citoquinas antiinflamatorias (IL 10, TGF- β) con una consecuente caída de la tolerancia a los autoantígenos^{8,9}. Asimismo, los cambios en el microbioma gastrointestinal y algunos polimorfismos genéticos podrían aumentar el riesgo de toxicidad gastrointestinal después de la terapia con IPCI^{8,10}.

Los anti-PD1 (nivolumab/pembrolizumab) fueron los IPCI más utilizados (64%) en los pacientes que desarrollaron gastritis inmunomediada. El 24% había recibido inmunoterapia combinada con anti-PD-1 más un anti-antígeno de linfocito T citotóxico 4 (anti CTLA4); menos del 10% había recibido anti-CTLA4 solamente⁵. Puede hallarse anemia e hipoalbuminemia, lo cual requiere descartar infección por CMV y enfermedad celíaca. La tomografía computarizada (TC) puede mostrar extenso engrosamiento y edema en la pared del tracto gastrointestinal superior, como en nuestra paciente¹¹ y el PET-TC una captación difusa anormal en la pared del estómago, compatible con estado inflamatorio^{12,13}.

Los hallazgos endoscópicos publicados por Collins, en su estudio sobre toxicidad gastrointestinal por PDL1, fueron eritema, úlceras gástricas y gastritis necrotizante en 11 de sus 19 pacientes¹⁴. Sugiyama propone una división de los hallazgos endoscópicos en gastritis por IPCI: 1) erosión tipo patrón de red o úlcera en el antro gástrico; 2) mucosa eritematosa y edematosa con descarga purulenta blanquecina exudativa de tipo pseudomembrana, y 3) mucosa extremadamente friable. El primer patrón puede ser el más específico. Los restantes son frecuentes, pero se ven también en gastritis por otras etiologías¹⁵. La imagen mamelonada en la endoscopia de nuestra paciente semeja a la de pseudomembranas de Sugiyama y debe diferenciarse de una lesión metastásica o granulomatosa del tubo digestivo. Los hallazgos histológicos incluyen gastritis crónica activa con linfocitosis intraepitelial, apoptosis prominente, abscesos neutrofilicos y expansión linfoplasmocítica de la lámina propia. Gaffuri agrega que el infiltrado

linfocitario está principalmente constituido por linfocitos T CD8⁺¹². La evaluación de la biopsia además permite descartar, como en el caso de nuestra paciente, la presencia de CMV, infiltración tumoral o presencia de *H. pylori*⁵.

La inmunohistoquímica reveló en nuestro caso, expresión para PDL1 (Clón SP263) y un score positivo combinado (CPS) del 35%, medido tanto en células epiteliales como en células inflamatorias, favoreciendo el diagnóstico de gastritis inmunomediada, tal como se publicara en una revisión reciente¹⁵.

El tratamiento de la gastritis por IPCI sigue los pilares de todas las toxicidades secundarias a la inmunoterapia. Como primera línea, se utilizan

los glucocorticoides en dosis de 0.5 a 1 mg/kg³; se han publicado casos refractarios medicados con infliximab y un caso con vedolizumab¹³.

Se ha sugerido la realización de endoscopia entre las 2 y 3 semanas, como fue en nuestro caso, para confirmar la resolución o evolución de las lesiones⁵.

En resumen, los síntomas digestivos altos deben hacer sospechar irAE en pacientes bajo tratamiento con IPCI; el diagnóstico correcto, basado en la alta sospecha clínica, los hallazgos endoscópicos, histopatológicos y de inmunohistoquímica, permite un adecuado tratamiento.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Alssab HO, Sau S, Alzhrani R, et al. PD-1 and PD-L1 checkpoint signaling inhibition for cancer immunotherapy: mechanism, combinations, and clinical outcome. *Front Pharmacol* 2018; 8: 561-74.
2. Manzano N, Diaz Couselo F, Zylberman M. Reacciones adversas a medicamentos inhibidores del punto de control inmunitario. *Medicina (B Aires)* 2021; 81: 208-13.
3. Schineider B, Naidoo J, Santomaso B, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2021; 39: 4073-126.
4. Vandepapeière J, Siple J, Libbrecht L, Dano H, Baurain JF, Moreels T. Autoimmune gastritis induced by pembrolizumab, an anti-PD-1, in a melanoma patient. *Acta Gastroenterol Bel* 2020; 83: 482-4.
5. Woodford R, Briscoe K, Tustin R, Jain A. Immunotherapy related gastritis: Two case reports and literature review. *Clin Med Insights Oncol* 2021; 15: 1-4.
6. Tang T, Abu-Sbeih H, Lou W, et al. Upper gastrointestinal symptoms and associated endoscopic and histological features in patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Scand J Gastroenterol* 2019; 5: 538-45.
7. Cheung V, Brain O. Immunotherapy induced enterocolitis and gastritis- What to do and when? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2020; 48: 1521-32.
8. Marthey L, Mateus C, Mussini C, et al. Cancer immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibodies induces an inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 395-401.
9. Tarhini AA, Zahoor H, Lin Y, et al. Baseline circulating IL-17 predicts toxicity while TGF- β 1 and IL-10 are prognostic of relapse in ipilimumab neoadjuvant therapy of melanoma. *J Immunother Cancer* 2015; 3: 29-39.
10. De Souza HS, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 13-27.
11. Hayama N, Ihara H, Honma Y, Itoigawa Y, Kaira K, Fujii M. Severe gastritis due to pembrolizumab treatment in a lung cancer patient. *Respirology Case Reports* 2020; 8: 636-41.
12. Gaffuri P, Espeli V, Paone G, Bergmann M. Immune related acute and lymphocytic gastritis in a patient with metastatic melanoma treated with pembrolizumab immunotherapy. *Pathologica* 2019; 111: 92-7.
13. Vindum HH, Agnholt JS, Niesen AW, Nielsen MB, Schimidt H. Severe steroid refractory gastritis induced by Nivolumab: A case report. *J Gastroenterol* 2020; 16: 1971-8.
14. Collins M, Michot JM, Danlos FO, et al. Inflammatory gastrointestinal diseases associated with PD-1 blockade antibodies. *Ann Oncol* 2017; 28: 2860 - 5.
15. Sugiyama Y, Tanabe H, Matsuya T, et al. Severe immune checkpoint inhibitor-associated gastritis: A case series and literature review. *Endosc Int Open* 2022; 10: 982-9.