

## CETOACIDOSIS DIABÉTICA SECUNDARIA A INMUNOTERAPIA

AGUSTINA BENITEZ CRUZ<sup>1</sup>, DÉBORA PELLEGRINI<sup>1</sup>, MARICEL RECALDE<sup>2</sup>,  
MARIANA RELLA<sup>1</sup>, MELINA SABAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Clínica Médica, <sup>2</sup>Servicio de Endocrinología, Hospital Británico de Buenos Aires,  
Buenos Aires, Argentina

**Dirección postal:** Agustina Benitez Cruz, Servicio de Clínica Médica, Hospital Británico, Perdriel 74, 1280 Buenos Aires, Argentina

**E-mail:** mcbenitez@hbritanico.com.ar

**Recibido:** 23-VIII-2023

**Aceptado:** 9-X-2023

### Resumen

Los inhibidores de puntos de control inmune (ICIs) son anticuerpos monoclonales cada vez más utilizados en tratamientos oncológicos. A medida que aumenta la experiencia en el uso de inmunoterapia, se conoce cada vez más su perfil de seguridad y los efectos adversos inmunomediados. Entre ellos se encuentra la cetoacidosis diabética (CAD), complicación infrecuente, grave y potencialmente mortal. En este trabajo describimos los casos de tres pacientes que se presentaron con episodios de CAD durante el tratamiento con ICIs, dos de los cuales manifestaron con formas fulminantes, llevando un curso agudo con valores de hemoglobina glicosilada inicialmente normales. Asimismo, realizamos una revisión de la literatura sobre la CAD asociada a ICIs a fines de resaltar la importancia de advertir estas complicaciones potencialmente fatales e instaurar rápidamente la terapéutica apropiada.

**Palabras clave:** cetoacidosis diabética, inmunoterapia, inhibidores de puntos de control inmune, diabetes fulminante

### Abstract

*Diabetic ketoacidosis secondary to immunotherapy*

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) are monoclonal antibodies that are increasingly used in cancer treatments. As experience in the use of immunotherapy increases, more is known about its safety profile and immune-mediated adverse effects. Among them is diabetic ketoacidosis (DKA), a rare but serious fatal complication of treatment. In this paper we describe the cases

of three patients who presented with episodes of DKA during treatment with ICIs, two of which manifested with fulminant forms, leading to an acute course with initially normal glycosylated hemoglobin values. In addition, we conducted a review of the literature on DKA associated with ICIs in order to highlight the importance of noticing these potentially fatal complications and promptly establishing appropriate therapy.

**Key words:** diabetic ketoacidosis, immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, fulminant diabetes

Los inhibidores de puntos de control inmune (*immune checkpoint inhibitors*, ICIs) son anticuerpos monoclonales dirigidos contra receptores inhibitorios de los linfocitos T. La función de estos receptores es limitar la activación del sistema inmunológico, favoreciendo la tolerancia antigénica<sup>1</sup>. La inmunoterapia se utiliza cada vez más para el tratamiento de diversas neoplasias sólidas y hematológicas<sup>2,3</sup>.

Actualmente disponemos de distintas clases de ICIs que difieren en su sitio de acción: los anticuerpos específicos para el antígeno 4 expresado en la superficie de los linfocitos T citotóxicos, los dirigidos a la molécula de muerte celular programada 1 también presente en los linfocitos T, y los que modulan a los ligandos 1 y 2 de la molécula de muerte celular programada presentes en las células tumorales<sup>1,4</sup>. Dentro de los anticuerpos dirigidos al antígeno 4 del linfocito T citotóxico (*anti cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*, anti CTLA-4) es posible mencionar al

ipilimumab y al tremelimumab. Por otro lado, el nivolumab y el pembrolizumab se unen a la molécula de muerte programada 1 (*anti programmed death 1*, anti PD-1), en tanto que el atezolizumab, el avelumab y el durvalumab se dirigen a los ligandos 1-2 de dicha molécula (*anti programmed death-ligand 1-2*, anti PD-L 1-2)<sup>1,4</sup>.

A partir de la creciente experiencia en el uso de estos fármacos, se han descrito efectos secundarios relacionados con la activación del sistema inmune en diversos órganos. Dentro de los efectos adversos inmunomediados más frecuentes es posible mencionar a la colitis, la hepatitis y la dermatitis<sup>5</sup>. Asimismo, la inmunoterapia puede ocasionar endocrinopatías, como la tiroiditis, la hipofisitis, la insuficiencia suprarrenal primaria y la diabetes mellitus<sup>5,6</sup>.

La diabetes mellitus es una complicación rara pero potencialmente grave, con una prevalencia de 0.9%<sup>2,4,7,8</sup>. Ocasionalmente esta complicación puede llevar un curso fulminante, caracterizado por hiperglucemia marcada, hemoglobina glicosilada normal que contrasta con la magnitud de la hiperglucemia, cetoacidosis, ausencia de anticuerpos anti-GAD, déficit de insulina y, en algunos casos, niveles elevados de enzimas pancreáticas<sup>9</sup>.

En el presente trabajo describimos los casos de tres pacientes que presentaron episodios de cetoacidosis diabética (CAD) durante el tratamiento con ICIs, dos de los cuales se manifestaron de forma fulminante. Realizamos posteriormente una revisión de la literatura sobre esta complicación.

### Caso clínico 1

Mujer de 69 años con diagnóstico de cáncer renal de células claras en estadio III (T3N0M0) bajo tratamiento con nivolumab e ipilimumab. Como antecedentes endocrínicos presentaba hipotiroidismo e insuficiencia suprarrenal secundaria. Mientras se encontraba en el duodécimo ciclo de infusión de la medicación oncológica consultó al servicio de emergencias por un cuadro clínico de una semana de evolución de astenia y dolor lumbar. Se le realizaron estudios de laboratorio que evidenciaron glucemia de 692 mg/dl, pH de 7.28, bicarbonato de 15 mg/dL, osmolaridad plasmática calculada 356 mOsmoles/Kg, hemoglobina glicosilada de 9.6%, péptido C de 0.02 nmol/L y anticuerpos anti-GAD negativos. Se realizó diagnóstico de CAD. Luego de la compensación del cuadro, la paciente egresó con

tratamiento con insulina detemir 20 UI diarias y correcciones con insulina aspártica.

### Caso clínico 2

Mujer de 55 años con antecedentes de melanoma estadio IV con metástasis cerebrales en tratamiento con nivolumab e ipilimumab y glucemia alterada en ayunas. Ingresó al servicio de emergencias con cuadro clínico de astenia, adinamia, náuseas y emesis de 24 horas de evolución, mientras se encontraba realizando el tercer ciclo de la medicación oncológica. Los estudios de laboratorio mostraron glucemia de 561 mg/dL, pH de 7.09, bicarbonato de 8.3 mg/dL, cetonemia y cetonuria positivas, osmolaridad plasmática calculada de 357 mOsmoles/Kg, hemoglobina glicosilada de 7%, péptido C 0.02 nmol/L y anticuerpos anti-GAD negativos. Se instauró el manejo de CAD. Durante la internación desarrolló una insuficiencia suprarrenal, por lo que se externó bajo tratamiento con insulina NPH y suplementación con hidrocortisona.

### Caso clínico 3

Hombre de 78 años con antecedentes de cáncer urotelial de alto grado tratamiento bajo pembrolizumab. Ingresó al servicio de emergencias por cuadro clínico de astenia, adinamia, pérdida de peso y dolor abdominal, mientras se encontraba realizando segunda infusión de medicación oncológica. Los estudios de laboratorio evidenciaron una glucemia mayor a 700 mg/dL, pH 6.95, bicarbonato 3.3 mg/dL, cetonemia y cetonuria positiva, osmolaridad plasmática calculada 352 mOsmoles/Kg, hemoglobina glicosilada 6.6%, péptido C 0.01 nmol/L. Se instauró manejo para CAD, egresó con insulina glargina.

Los pacientes y/o familiares dieron conformidad para el uso de datos clínicos para la publicación.

### Discusión

A partir de la creciente experiencia en el uso de ICIs se han identificado diferentes efectos secundarios, siendo los más frecuentes la astenia, las náuseas y los vómitos que se presentan en más del 20% de los pacientes<sup>10</sup>. La activación del sistema inmune en diversos órganos ocasiona un amplio espectro de efectos adversos inmunomediados. Se han descrito casos de neumonitis, colitis, hepatitis, dermatitis, nefritis, pancreatitis, vitiligo y endocrinopatías, como la tiroiditis, la hipofisitis, la insuficiencia suprarrenal primaria y la diabetes mellitus<sup>5,6</sup>.

Dentro del grupo de efectos adversos endocrínicos, el hipotiroidismo ocurre en un 8% de los pacientes y la insuficiencia suprarrenal en el 1%<sup>10</sup>.

En este manuscrito presentamos tres casos de CAD en pacientes bajo tratamiento con ICIs (Tabla 1). Dos fueron mujeres y el rango de edad estuvo entre los 55 a los 78 años (promedio 66 años). Cabe mencionar que el 90% de los casos reportados previamente en la literatura se trataba de pacientes con edad avanzada<sup>9,10</sup>.

Dentro de los síntomas de presentación de CAD se pueden incluir polidipsia, polaquiuria, astenia, vómitos, confusión, dolor abdominal, sequedad de piel y mucosas, aumento de la frecuencia cardíaca y olor afrutado en la respiración<sup>1, 8, 9</sup>. Al momento del ingreso al centro de emergencias nuestros pacientes estaban sintomáticos para astenia y adinamia. Uno de ellos presentó la tétada clásica de polidipsia, poliuria, polifagia y pérdida de peso.

El diagnóstico de CAD se realiza ante los hallazgos de hiperglucemia, acidosis metabólica y cetonemia. Los tres pacientes cumplían con dichos criterios, con una glucemia media de 684 mg/dL, osmolaridad plasmática media de 355 mOsm/Kg y pH arterial medio de 7.22.

En cuanto a la fisiopatogenia de la diabetes mellitus inmunomediada, se plantea que la infiltración de linfocitos T a nivel pancreático desencadenaría una reacción inmunitaria que destruiría a las células beta, ocasionando una insuficiencia completa de la síntesis de insulina<sup>1</sup>. El déficit de insulina se evidencia en los bajos niveles de péptido C. Nuestros pacientes tuvieron un promedio de 0.02 nmol/L, para un valor normal de 0.17-0.20 nmol/L.

Existen factores genéticos y ambientales que intervienen en la predisposición para esta destrucción<sup>1,4</sup>. Entre los primeros, se ha descrito la asociación con la expresión de ciertas moléculas de HLA como DRB1\*04:05 y DQB1\*04:01<sup>9, 11</sup>. Por otro lado, la inmunoterapia combinada con más de un ICI, tal como la recibían los casos 1 y 2 de nuestra serie, tiene efectos sinérgicos antitumorales, pero incrementa los eventos adversos inmunomediados.

La diabetes mellitus inmunomediada se puede presentar entre días a un año después del inicio del tratamiento con ICIs. Un metanálisis demostró que el 71% de los casos se presenta en los primeros 90 días de iniciada la terapia<sup>10</sup>. En nuestra experiencia la latencia fue mayor, con un promedio de 95 días (rango 45 a 180).

El manejo inicial de la CAD incluye la hidratación, la insulino terapia endovenosa y la corrección de las alteraciones hidroelectrolíticas. A diferencia de otros efectos adversos inmunomediados, en el tratamiento de la diabetes mellitus no se incluyen los corticoides en altas dosis, ya que estos podrían exacerbar la hiperglucemia<sup>4, 8</sup>. Al igual que los casos reportados previamente, la alteración endócrina suele ser irreversible, con requerimiento de reemplazo hormonal de por vida, alta tasa de hospitalización y mortalidad si no se detecta a tiempo<sup>9</sup>.

Se recomienda la vigilancia periódica de la función tiroidea y la glucemia durante el tratamiento con ICIs para la detección de endocrinopatías<sup>6</sup>. El reconocimiento de las complicaciones agudas por parte de los médicos tratantes es crucial para un manejo clínico oportuno de estos pacientes<sup>1,12</sup>.

**Tabla 1** | Características clínicas y bioquímicas de los pacientes reportados

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Edad (años)	69	55	78
Sexo	Femenino	Femenino	Masculino
Tiempo de latencia (días)	180	60	45
Glucemia (mg/dL)	692	561	700
ICIs	Nivolumab + ipilimumab	Nivolumab + ipilimumab	Pembrolizumab
Hb Glicosilada (%)	9.6	7	6.6
Péptido C (nmol/dL)	0.03	0.02	0.01

ICIs: inhibidores de puntos de control inmune

Ante el reconocimiento de una hiperglucemia inferior a 200 mg/dL en pacientes que estén recibiendo ICIs, es posible atribuir esta alteración al uso de corticosteroides o a una diabetes preexistente. En estos casos, la inmunoterapia puede continuar con una monitorización seriada de la glucemia en cada infusión<sup>8</sup>. En cambio, si el paciente presenta hiperglucemia superior a 200 mg/dL (o superior a 250 mg/dL en pacientes con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2), se debe considerar el diagnóstico de diabetes inmunomediada, evaluar la presencia de CAD y considerar la hospitalización e inicio de terapia con insulina endovenosa<sup>8</sup>.

Se describe en la literatura una forma de presentación fulminante caracterizada por una instalación abrupta, que podría reflejar una rápida destrucción de las células beta del páncreas y el consecuente déficit de insulina<sup>9</sup>. Se define a la diabetes fulminante por: (1) un debut drástico con cetoacidosis, (2) una glucemia aumentada (> 288 mg/dL) con hemoglobina glicosilada < 8.7%, (3) un nivel de péptido C en suero en ayunas < 0.10 nmol/L, (4) anticuerpos anti GAD negativos<sup>8, 9</sup>. Dos de nuestros pacientes cumplían criterios de esta forma fulminante. Otros autores además agregan: (5) síntomas digestivos o gripales que preceden al cuadro y (6) niveles aumentados de enzimas pancreáticas<sup>11</sup>.

Un solo paciente, ingreso con hemoglobina glicosilada aumentada, último laboratorio con glucemias menores a 100 mg/dL 45 días previo al ingreso a unidad cerrada por CAD. Si bien fue un hallazgo de laboratorio, que no contamos con

nuevo valor para corroborarlo, se puede plantear aumentos de la hemoglobina glicosilada. Se describe la relación lineal entre la glucemia plasmática promedio y la hemoglobina glicosilada<sup>15</sup>, existen limitaciones en la medición de la hemoglobina glicosilada, como son la variación biológica individual, presencia de glicosiladores rápidos o lentos<sup>16</sup>. Variaciones preanalíticas como son la anemia por déficit de hierro, vitamina B12, enfermedad renal crónica, el alcoholismo y encontrándose en fase de ensayos in vitro el uso de opiodes<sup>17</sup>. En el caso particular, demostramos interés en dilucidar posibles vínculos de la inmunoterapia en esta instancia.

Se destaca de forma descriptiva que dos los pacientes participantes, presentaron osmolaridad plasmática mayor a 320 mOsmoles/Kg, con glucemia mayor a 600 mg/dL cumpliendo así, los criterios para presentar estados mixtos<sup>18</sup>.

Como conclusión, dentro de los efectos adversos de los ICIs la diabetes mellitus se presenta en un bajo porcentaje de pacientes. Algunos casos debutan con cuadros de CAD y formas fulminantes. Resaltamos la importancia de pesquisar dicha afección con controles glucémicos, así como también educar al paciente sobre los signos y síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con inmunoterapia. Ante la confirmación de este diagnóstico es mandatorio instaurar rápidamente un tratamiento correcto, ya que es un efecto adverso grave con alta mortalidad<sup>4,8,10</sup>.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Yilmaz M. Nivolumab-induced type 1 diabetes mellitus as an immune-related adverse event. *J Oncol Pharm Pract* 2020; 26: 236-9.
2. Hong AR, Yoon JH, Kim HK, Kang HC. Immune checkpoint inhibitor-induced diabetic ketoacidosis: a report of four cases and literature review. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 14.
3. Marchand L, Thivolet A, Dalle S, et al. Diabetes mellitus induced by PD-1 and PD-L1 inhibitors: description of pancreatic endocrine and exocrine phenotype. *Acta Diabetol* 2019; 56: 441-8.
4. Zhang R, Cai XL, Liu L, Han XY, Ji LN. Type 1 diabetes induced by immune checkpoint inhibitors. *Chin Med J (Engl)* 2020;133: 2595-8.
5. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with Immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2018; 378: 158-68.
6. Sakurai K, Niitsuma S, Sato R, Takahashi K, Arihara Z. Painless thyroiditis and fulminant type 1 diabetes mellitus in a patient treated with an immune checkpoint inhibitor, nivolumab. *Tohoku J Exp Med* 2018; 244: 33-40.
7. Stamatouli AM, Quandt Z, Perdigoto AL, et al. Col-lateral damage: insulin-dependent diabetes in-

- duced with checkpoint inhibitors. *Diabetes* 2018; 67: 1471-80.
8. NCCN Guidelines. Treatment by Cancer Type. En: <https://www.nccn.org/guidelines/>; consultado en mayo 2023
  9. Kyriacou A, Melson E, Chen W, Kempgowda P. Is immune checkpoint inhibitor-associated diabetes the same as fulminant type 1 diabetes mellitus? *Clin Med (Lond)* 2020; 20: 417-23.
  10. Akturk HK, Michels AW. Adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: a new era in autoimmune diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2020; 27: 187-93.
  11. Hanafusa T. Fulminant type 1 diabetes: 20 years of discovery and development. *Diabetol Int* 2020; 11: 310-14.
  12. Peyrony O, Ellouze S, Fontaine JP, Mohamadou I, Zafarani L. Fulminant diabetes due to immune checkpoint inhibitors in the emergency department. *Am J Emerg Med* 2020; 38: 408.e3-408.e4.
  13. Karslioglu French E, Donihi AC, Korytkowski MT. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients. *BMJ* 2019; 365: 1114.
  14. Elia G, Ferrari SM, Galdiero MR, et al. New insight in endocrine-related adverse events associated to immune checkpoint blockade. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020; 34: 101370.
  15. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008; 31: 1473-8.
  16. Hempe JM, Gomez R, McCarter RJ, Chalew SA. High and low hemoglobin glycation phenotypes in type 1 diabetes: a challenge for interpretation of glycemic control. *J Diabetes Complications* 2022; 16: 313-20.
  17. De Marziani G, Elbert AE. Hemoglobina glicada (HbA1c). Utilidad y limitaciones en pacientes con enfermedad renal crónica. *Rev Nefrol Dial Traspl* 2018; 38: 65-83.
  18. Pasquel FJ, Tsegka K, Wang H, et al. Clinical outcomes in patients with isolated or combined diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state: a retrospective, hospital-based cohort study. *Diabetes Care* 2020; 43: 349-57.