



I Reunión de manejo de los efectos secundarios inmunomediados
Córdoba, 13 de noviembre de 2019

Salón de usos múltiples del Edificio IMBIC, Hospital Universitario Reina Sofía.
- Avda. Menéndez Pidal s/n. 14004 Córdoba -

CASO CLÍNICO TOXICIDAD CUTÁNEA

Fernando Henao Carrasco
HU Virgen Macarena Sevilla

REACCIONES DERMATOLÓGICAS

- Rash Cutáneo: El efecto adverso inmuno relacionado más común. Tras el 2º ciclo. Más frecuente antiCTLA4, afectación mucosas más frecuente en antiPD1
- Presentación clíca del rash:
 - Maculopapular
 - Papulopustular
 - Síndrome de Sweet
 - Dermatitis Folicular
 - Dermatitis Urticarial
- 34% nivolumab. 39% pembrolizumab
- Vitíligo (10% pembrolizumab) También se ve con nivolumab. Asociación a respuesta.

Manejo de las reacciones adversas cutáneas inmunorrelacionadas¹⁻³

En caso de sospecha de reacciones adversas inmunorrelacionadas, descarte otras causas.

	Grado 1-2 Leve-Moderada Erupción cutánea no localizada (difusa, ≤30% área de superficie corporal*)	Grado 3 Erupción cutánea complicada con ulceración dérmica de espesor completo o prurito generalizado que interfiera con las actividades cotidianas Erupción cutánea >30% área de superficie corporal*	Grado 4 Síndrome Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica o erupción cutánea con manifestaciones necróticas, hemorrágicas o ampollares.
Tratamiento con OPDIVO®	Continuar con OPDIVO®	Suspender temporalmente	Suspensión definitiva de OPDIVO®
Control	–	Hacer fotos del exantema	Considerar biopsia de piel
Interconsulta	–	Dermatología	Dermatología
Tratamiento sintomático	Administrar	Administrar	Administrar
Corticosteroides	Administrar	De 0,5 a 1 mg/kg/día de prednisona o equivalente	De 1 a 2 mg/kg/día de prednisona

Grade

1

- Macules/papules covering <10% BSA*
- Asymptomatic or with symptoms**

2

- Macules/papules covering 10–30% BSA*
- Asymptomatic or with symptoms**
- Limiting self-care ADL[§]

3–4

- Macules/papules covering >30% BSA
- Asymptomatic or with symptoms**
- Severe/Life-threatening symptoms
 - Generalized exfoliative/ulcerated/

Follow-up

- Repeat skin exam
- If develops symptoms, treat as higher grade

- If improves to ≤ Grade 1, resume immunotherapy
- After symptoms improve, taper steroids over ≥1 month
- If rash does not improve after 12 weeks from last dose of therapy, discontinue immunotherapy

- If improves to ≤ Grade 1, taper steroids over ≥1 month
- If worsens in 48 hours, consider additional immunosuppression (infliximab, cyclophosphamide, mycophenolate mofetil) or supportive measures[§]
- If no improvement ≥12 weeks from last dose of therapy

Seguimiento¹⁻³

<p>Si persiste > de 1-2 semanas o se vuelve a producir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Considerar biopsia de piel. • Considerar 0,5 a 1 mg/kg/día metilprednisolona IV o equivalente oral, una vez que mejora, disminuir esteroides durante al menos 1 mes • Considerar profilaxis antibiótica para infecciones oportunistas 	<p>Si mejora a grado 1 o hasta el nivel basal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reanudar OPDIVO® • Si se han administrado corticosteroides disminuirlos gradualmente durante al menos 1 mes antes de reanudar OPDIVO® • Considerar profilaxis antibiótica para infecciones oportunistas 	<p>Si ha mejorado a < grado 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disminuir gradualmente los corticosteroides durante al menos 1 mes • Considerar profilaxis antibiótica para infecciones oportunistas
<p>Si empeora:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratar como grado 3-4. 		<p>Suspender si se considera que existe relación con la toxicidad de grado 4</p>

Toxicidad inmunorelacionada Dermatitis (Pacientes ambulatorios)

Ipilimumab: 43%–45%
PD-1 y PDL1: alrededor 34%

Prevención:

Emolientes tópicos, evitar la exposición al sol e irritantes cutáneos.

Grado 1 (Maculas/papulas afectando a <10% SC con o sin síntomas (picor, ardor, tirantez))

Tratamiento:

- **MANTENER FÁRMACO DIANA**
- Cetirizina/loratidina 10 mg día (no sedante) o hydroxyzina 10-25 mg/12h o a la hora de dormir
- Esteroides tópicos:
 - Para el cuerpo: corticoides tópicos de clase I (clobetasol propionato, Halobetasol propionato, betametasona dipropionato crema o ungüento)
 - Para la cara: corticoides de clase V/VI (aclometasone, desonido, hydrocortisona 2.5% crema)

Grado 2 (Maculas/papulas afectando al 10–30% SC con o sin síntomas. Limita las actividades instrumentales diarias)

Tratamiento

- Igual, que el grado 1, pero se realizarán revisiones semanales al paciente.
- REMITIR A DERMATOLOGÍA
- **En protocolo de ASCO se recomienda considerar iniciar tratamiento con prednisona 1-2 mg/Kg/día vo**

Toxicidad inmunorelacionada

Dermatitis

Paciente Hospitalizado

Grado 3: Maculas/papula afectando >30% SC con o sin síntomas asociados y que dificulta la independencia del paciente para cuidarse

Tratamiento:

- **SUSPENDER FÁRMACO DIANA**
- CONSULTA URGENTE CON DERMATOLOGÍA
- Tratamiento tópico y sintomático como grado 1 y 2
- Corticoides sistémicos: Metilprednisolona 0,5-1 mg/Kg/día x3 días y después, si hay mejoría, disminuir dosis en 1-2 semanas,
- Si no mejora metilprednisolona 0,5-1 mg/Kg/día iv de 2-4 semanas

Grado 4: Grado 3 con otros signos (púrpura, eritema, desprendimiento epidérmico)

Tratamiento

- **SUSPENSIÓN DEFINITIVA DE FÁRMACO DIANA**
- CONSULTA URGENTE CON DERMATOLOGÍA
- Tratamiento tópico y sintomático como grado 1 y 2
- Metilprednisolona 1-2 mg/Kg/día iv
- GABA agonistas para el tratamiento del dolor (pregabalina, gabapentina 100-300 mg)

Si se sospecha condición autoinmune (lupus, dermatomiositis): solicitar anticuerpos antinucleares, SS-A/Anti-Ro, SS-B/Anti-La

Si predominan síntomas de fotosensibilidad: antihistona, double-stranded DNA,

CASO CLÍNICO



CASO CLÍNICO TOXICIDAD DERMATOLÓGICA

- Melanoma pT1a en 2005 con 38 años con ampliación y BSGC negativos.
- Abril 2015 aparición adenopatía inguinal izquierda PAAF: +. Agosto 2015: Linfadenectomía inguinal con afectación extraganglionar por lo que realiza Rt sobre lecho.
- Septiembre 2016: Evolución desfavorable con PET con enfermedad adenopática extensa no susceptible resección (conglomerados adenopáticos retrocraurales, retroperitoneales, ambas ilíacas con lesiones de hasta 40 mm y SUV de 10).
- BRAF: MUTACIÓN V600E

INICIO DE TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

- INCLUIBLE EN ENSAYO CLÍNICO: Pembrolizumab +/- Epacadostat (KEYNOTE-252)
- Inicia tratamiento el 26 de Octubre de 2016
- Tras primer ciclo de tratamiento acude de manera Urgente por Rash Cutáneo grado III que afecta a todo el cuerpo excepto la cara y prurito en relación con las lesiones.
- Ingresamos en planta de hospitalización.





EVOLUCIÓN

- Analítica normal.
- Se instaure tratamiento con corticoterapia IV (Metilprednisolona 1 mg/kg/día) + antihistamínicos (polaramine 1 cp vo cada 24 horas) mejorando de sintomatología y consiguiendo alta con corticoterapia oral. (Ingreso del 4 de Noviembre de 2016 al 9 de Noviembre de 2016 con desescalada progresiva de tratamiento esteroideo)

-
- Continúo posteriormente tratamiento con reducción de dosis de Epacadostat/Placebo I escalón.
 - El 2 de Diciembre de 2016 tras la toma de Epacadostat/Placebo y la infusión de hospital de día presenta reacción en forma de rash grado II por lo que inicia polaramine y Deflazacort 90 mg oral por lo que se decide suspender tratamiento por el momento con epacadostat.

-
- 23/12/2016: Tratamiento con Pembrolizumab 3° ciclo + Epacadostat nivel -2
 - A partir de aquí continuó tratamiento con inmunoterapia (retirada de Epacadostat en Febrero de 2018 por decisión de sponsor) llegando a 2 años de tratamiento, desarrollando Vitíligo y consiguiendo una respuesta completa de la enfermedad (35 ciclos de tratamiento, fin en Octubre de 2018)

-
- En Marzo de 2019, cefalea, astenia, anorexia y amaurosis
 - Ingresa en planta con diagnóstico de carcinomatosis meníngea.
 - Inicia en Abril de 2019 tratamiento con Metotrexato intratecal + dexametasona x 7 ciclos y Dabrafenib-trametinib hasta el día de hoy con evolución favorable de sintomatología salvo amaurosis completa. Citología actualmente de LCR negativa.

MUCHAS GRACIAS

