

## DIABETES MELLITUS INMUNOMEDIADA: UN EFECTO INESPERADO

Amaya Sádaba, Claudia Agra, Arturo Lecumberri, Irene Hernández, Ruth Vera

### INTRODUCCIÓN

El tratamiento con *immune checkpoint inhibitors* (ICIs) ha demostrado en los últimos años aportar beneficio en el tratamiento de diferentes tumores gastrointestinales (1), entre ellos el carcinoma hepatocelular (2). Estos fármacos presentan un perfil de toxicidad propio que es necesario conocer para su diagnóstico y tratamiento, que en muchas ocasiones será multidisciplinar (3).

### CASO CLÍNICO

#### 1 Antecedentes

Varón de 45 años, sin alergias medicamentosas conocidas.

Con antecedentes personales de:

- Esquizofrenia paranoide
- Pancreatitis aguda de probable etiología enólica
- Infección crónica por VHC tratado con sofosbuvir/daclatasvir con respuesta viral sostenida y signos de hepatopatía crónica (Child-Pugh A5)

#### 3 Tratamiento y complicaciones

El paciente inicia tratamiento de primera línea con atezolizumab + bevacizumab.

En la consulta previa al tercer ciclo se objetivan vómitos, hiporexia, poliuria y polidipsia de una semana de evolución.

- Analítica sanguínea: glucosa 800 mg/dL, hemoglobina glicada 7,9%, péptico C de 11 pmol/L, elevación de creatinina (2,16 mg/dL; valores habituales entre 0,7-0,8 mg/dL), sodio 126 mEq/L, potasio 6,4 mEq/L.
- Sedimento de orina: glucosuria
- Gasometría venosa: pH 7,24; HCO<sub>3</sub> 13,8 mmol/L; lactato elevado con anion gap 38,1 mmol/L.

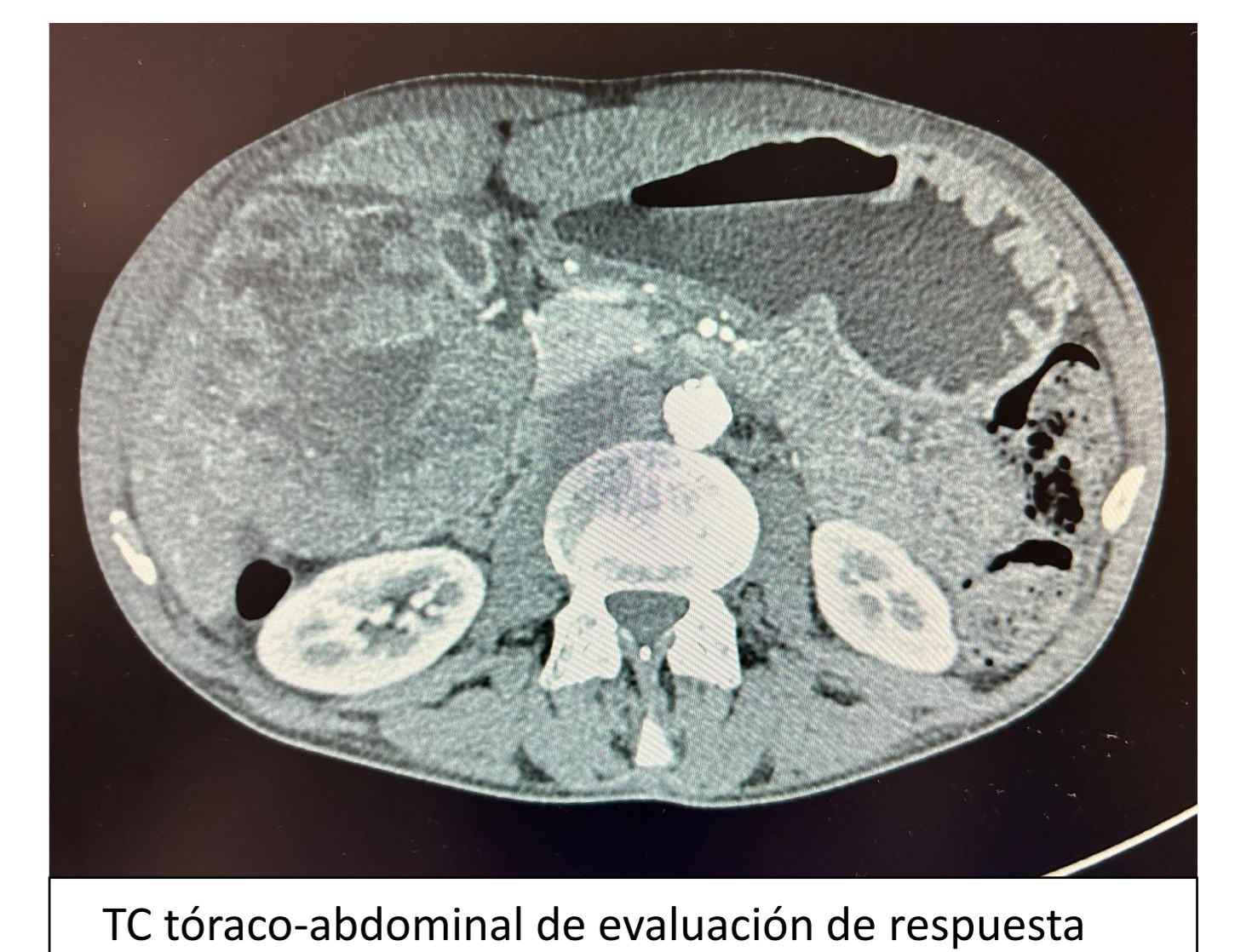
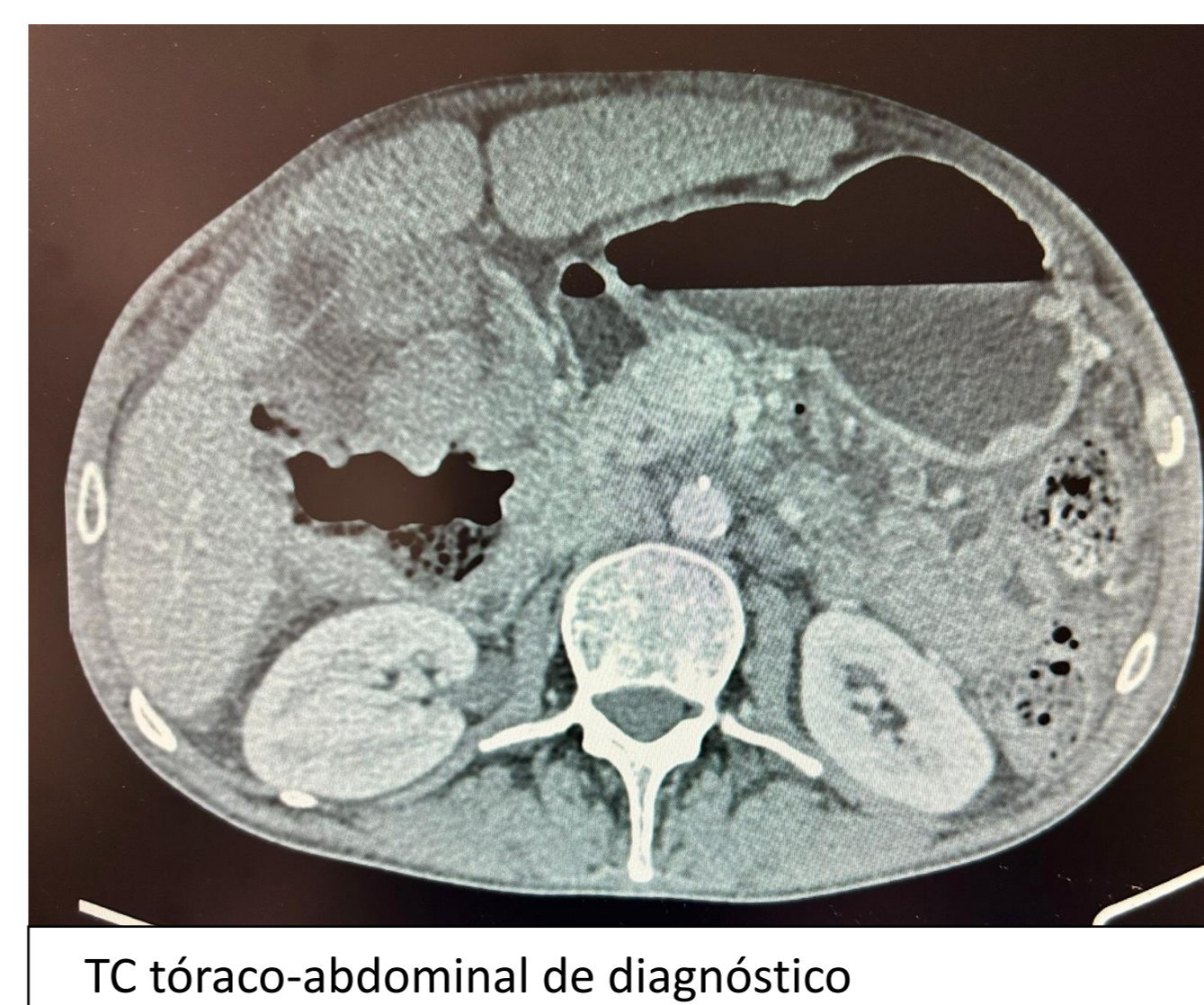
En la evaluación de respuesta por TC tras 2 ciclos se demuestra respuesta parcial. Tras valoración conjunta con endocrinología y ante respuesta tumoral, se decide continuar tratamiento con mismo esquema.

#### 2 Diagnóstico

En ecografía de control realizada por Aparato Digestivo se identifica en segmento VI una masa isoecoica de 9,7 x 9,1 cm-

Se completa estudio con TC, que evidencia dicha masa adyacente a segmentos V-VI hepáticos y plantea el diagnóstico diferencial entre tumoración primaria hepática con gran componente exofítico (no compatible con hepatocarcinoma ni colangiocarcinoma) o tumoración de origen retroperitoneal con infiltración hepática con adenopatías locorregionales y retroperitoneales y neovascularización.

Por tanto, se realiza biopsia, que informa de un hepatocarcinoma poco diferenciado. Tras valoración en comité de tumores hepatobiliopancreáticos, se decide remitir a Oncología Médica para tratamiento sistémico.



### DISCUSIÓN

La DM asociada a la inmunoterapia es un efecto adverso inmunomediado que se define como el daño repentino y permanente de las células  $\beta$  pancreáticas tras el uso de ICIs (4). Se caracteriza por una hiperglucemia de inicio rápido que requiere terapia de reemplazo con insulina, así como cifras bajas o indetectables de péptido C y un elevado riesgo de eventos severos grado 4 (por ejemplo, cetoacidosis diabética).

La DM es un efecto adverso inmunomediado irreversible y poco frecuente (0.9-1.9%) (4), pero se espera que su incidencia aumente en relación al mayor empleo de la inmunoterapia (5). En comparación con pacientes que han recibido anti-PD-1 o anti-PD-L1, aquellos tratados con anti-CTLA-4 fueron significativamente menos propensos a experimentar DM (4).

La rápida identificación de los síntomas y una intervención temprana son vitales para el manejo de esta patología. Una vez llegado al diagnóstico, el tratamiento sustitutivo con insulina, la educación diabetológica y el control estrecho son eficaces para su manejo, sin variaciones en la evolución de la DM en relación a la interrupción del tratamiento con inmunoterapia.

Con este caso queremos advertir sobre la posibilidad de encontrar DM tipo 1 como efecto inmunomediado, la importancia de la sospecha y la necesidad de la evaluación rutinaria de la glucemia y la HbA1c en pacientes en tratamiento ICIs (4), así como el manejo de la misma.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Tieniber AD, Perez JE, Hanna AN, DeMatteo RP. Immunotherapy for GI Malignancies, Ready for Prime Time? *Ann Surg Oncol*. 2022;
2. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2020 May 14;382(20):1894–905.
3. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: A collaborative position paper. Vol. 27, *Annals of Oncology*. Oxford University Press; 2016. p. 559–74.
4. Zheng Z, Liu Y, Yang J, Tan C, Zhou L, Wang X, et al. Diabetes mellitus induced by immune checkpoint inhibitors. Vol. 37, *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2021.
5. Zhu J, Luo M, Liang D, Gao S, Zheng Y, He Z, et al. Type 1 diabetes with immune checkpoint inhibitors: A systematic analysis of clinical trials and a pharmacovigilance study of postmarketing data. *Int Immunopharmacol*. 2022 Sep 1;110.
6. Chen X, Affinati AH, Lee Y, Turcu AF, Henry NL, Schiopu E, et al. Immune Checkpoint Inhibitors and Risk of Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2022 May 1;45(5):1170–6.