

Colitis por inhibidores de punto de control inmunitario que imitan una colitis ulcerosa: revisión de la literatura a partir de un caso con nivolumab

Immune checkpoint inhibitor-induced colitis that mimics an ulcerative colitis: review of the literature from a case with nivolumab

Oscar Gutiérrez Fandiño¹

¹Médico Gastroenterólogo, Hospital de la Florida - Clínica Santa María, Santiago de Chile.

Abstract

Ulcerative colitis is a pathology autoimmune with unknown etiology. Endoscopic and histological characteristics guide on the disease, but not on the etiology. There are more reports of associations with various drugs that may be related to the manifestation of inflammatory bowel disease or simulate. Nivolumab is an oncology drug categorized under immunotherapy, with promote the immune response against tumor cells and shown good results against different types of cancer. Colitis induced by this drug can be confused with ulcerative colitis because yours clinical, endoscopic, and histological characteristics are indistinguishable. A review of the literature is presented with this type of colitis in a patient with chronic diarrhea and colitis secondary to the use of nivolumab.

Keywords: ulcerative colitis, Nivolumab, immune checkpoint inhibitors, colitis.

Resumen

La colitis ulcerosa una patología autoinmune de etiología aun desconocida. Las características endoscópicas e histológicas nos orientan a la enfermedad, mas no con la etiología. Cada vez hay más reportes de asociaciones con diversos fármacos que pueden relacionarse a la manifestación una enfermedad inflamatoria intestinal o simularla. El nivolumab es un fármaco de uso oncológico categorizado dentro de las inmunoterapias, para favorecer la respuesta inmunológica contra las células tumorales y que ha mostrado buenos resultados contra diferentes tipos de cáncer. La colitis inducida por este fármaco puede confundirse con una colitis ulcerosa ya que sus características clínicas, hallazgos endoscópicos e histológicos son indistinguibles en la mayoría de los casos. Se presenta una revisión de la literatura con este tipo de colitis de un paciente con diarrea crónica y colitis secundario al uso de nivolumab.

Palabras clave: colitis ulcerosa, nivolumab, colitis.

Conflictos de intereses: Los autores de este estudio no tienen conflictos de intereses.

Recibido:

Copyright © 2024 Sociedad Chilena de Gastroenterología
<https://doi.org/10.46613/gastrolat2024003-0>

Correspondencia a:
Oscar Gutiérrez Fandiño.
ogutierrez00@gmail.com

ISSN 0716-8594 versión en línea

Esta obra está bajo
licencia internacional
Creative Commons



Introducción

La inmunoterapia ha sido usada para tratar algunos tipos de cáncer desde los años 80 con el uso de algunas interleuquinas en altas dosis¹. Los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI), han sido el nuevo foco terapéutico en contrarrestar diferentes tipos de cáncer². Estos ICI son anticuerpos dirigidos contra proteínas como CTLA-4, PD-1, PDL-1 que expresan las células tumorales para evadir el sistema inmune². Nivolumab fue el primer anticuerpo monoclonal IgG4 contra PD-1 aprobado por la FDA que mostró menos efectos tóxicos en comparación con la quimioterapia estándar para melanomas avanzados, irresecables o metastásicos^{2,3}. El bloqueo de estos puntos de control inmunológico se ha asociado a efectos secundarios inflamatorios, efectos conocidos como eventos adversos relacionados con la inmunidad (IRAEs). Estos eventos adversos pueden afectar cualquier sistema, pero generalmente se dirigen al sistema gastrointestinal, hepático, cutáneo y endocrino, siendo la diarrea el síntoma más frecuente a nivel gastrointestinal y la colitis como síntoma de mayor severidad, pero con menos frecuencia⁴.

Caso Clínico

Paciente masculino de 80 años, con antecedentes de colecistectomía, tiroidectomía, múltiples resecciones de nevus atípicos en tórax y extremidades en los últimos 6 años,

siendo el último un melanoma en hombro derecho operado en Julio de 2021. Se encontró un ganglio centinela positivo a nivel axilar, por lo que su oncólogo indicó inmunoterapia con nivolumab 240 mg cada 15 días, la que inicio en agosto 2021. El paciente presentó posterior a la 4^a dosis de inmunoterapia diarrea acuosa, la que fue aumentando en el tiempo de hasta 4-5 veces al día. Se agregó posteriormente rectorragia suspendiendo la inmunoterapia en diciembre de 2021. Completo nueve sesiones de inmunoterapia. A pesar la suspensión presentó persistencia de la diarrea y rectorragia, mas pérdida de peso de 15 kg. Se realizo un PET/CT en enero de 2022 no mostrando recidiva del melanoma ni otras neoplasias. Inició controles en gastroenterología en marzo 2022 destacando en sus exámenes un hemograma con hb 11.9 gr/dL, Hto 37%, VCM 82 fL, leucocitos 8.900/uL, plaquetas 280.000/uL, perfil hepático sin alteraciones, proteína C reactiva en 22 mg/L, creatinina 1,2 mg/dL, albumina 3,2 g/dl, sodio 134 mmol/L, potasio 3,4 mmol/L. Se realizó una colonoscopia con ileoscopia distal encontrándose edema, eritema, pérdida de patrón vascular desde el ascendente hasta recto, agregándose erosiones y úlceras superficiales en sigmoides y recto (Figura 1). Se concluyó a nivel endoscópico un aspecto de pancolitis ulcerosa moderada a severa (Mayo 3, Uceis 5), por lo que se inició manejo con prednisona 40 mg al día con posterior esquema descendente de 5 mg semanal y agregándose mesalazina con 2 gr al día a la semana del inicio de corticoides. Presentó resolución del sangrado a los 3 días y de la diarrea a los 8 días de iniciada la terapia. Completo

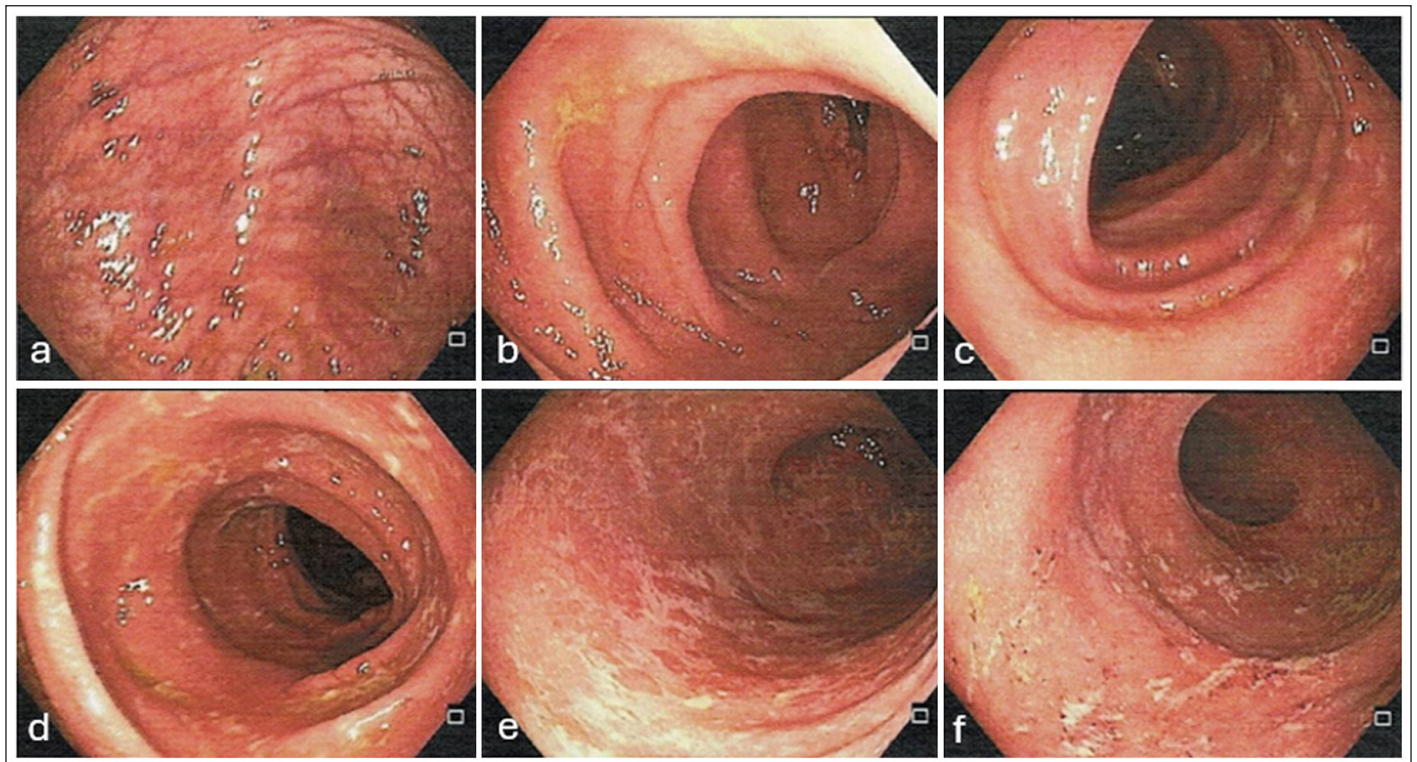


Figura 1. Hallazgos endoscópicos. a ciego, b ascendente, c transverso, d y e sigmoides, f recto.

ocho semanas de prednisona y se ajustó la mesalazina a 3 gr diarios manteniendo remisión clínica. Las biopsias escalonadas de la colonoscopia mostraron distorsión arquitectural de las criptas, criptitis, lamina propia con infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario, sin granulomas ni signos de alteración citopática viral con compromiso desde ascendente hasta recto.

Dado los hallazgos se sospechó inicialmente una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) de tipo pancolitis ulcerosa. Luego de completar 6 meses de terapia con solo mesalazina, el paciente recupera su peso, mantuvo remisión clínica y laboratorios normalizados por lo que suspendió la terapia. Continuó seguimiento clínico y con laboratorios incluyendo calprotectina fecal. La primera calprotectina fecal fue de 332 µg/g con dos semanas de corticoides, llegando a 64 µg/g con 2 gr de mesalazina. Posterior a la suspensión de la mesalazina presento aumento progresivo de su calprotectina fecal llegando a 144 µg/g a los tres meses y 322 µg/g a los seis meses de la suspensión de la terapia, manteniéndose clínicamente asintomático. Dado los valores de calprotectina el paciente reinició la mesalazina. Se realizó un segundo PET/CT de control donde no se encontró recidiva del melanoma pero si un nódulo hipercaptante en la próstata, confirmándose posteriormente un cáncer prostático.

Discusión

En los últimos años, la inmunoterapia ha emergido como una estrategia efectiva para el tratamiento de muchas malignidades. Los tipos actuales de inmunoterapias van dirigidos a inhibir puntos de control inmunológico (ICI) ya que las células tumorales al expresar proteínas de puntos de control inmunológico (como PD-1, PD-L1, CTLA-4), les permite escapar del sistema inmunológico^{4,5}.

Por su mecanismo de acción el nivolumab pueden llevar a una respuesta inmune aumentada del sistema inmune y con autoinmunidad humoral, conduciendo a un espectro de eventos adversos relacionados con el sistema inmune⁷. Los eventos adversos más frecuentes se dan en piel, pulmón, tiroides y a nivel gastrointestinal. Estos conllevan a suspender las terapias hasta un 13% por eventos adversos gastrointestinales (GI)^{8,10,11}. Estos eventos adversos pueden aparecer dentro de las 2-16 semanas de recibido la primera dosis del fármaco, más frecuentemente entre las 5-6 semanas^{6,9}. En oncología los eventos adversos se clasifican según el grado de toxicidad clínica siendo severo los grados ≥ 3 ¹⁶. La diarrea acuosa es la manifestación más común gastrointestinal con el uso de fármacos ICI, con una frecuencia de hasta un 34% con fármacos anti CTLA-4 y un 11% con anti PD-1. La colitis definida como la presencia de inflamación de la mucosa se ha encontrado en hasta un 8,6%^{8,12}. Sin embargo, las diarreas y colitis severas (IRAEs grado 3 y 4) son de menos del 1%¹³. Otros síntomas GI incluyen dolor abdominal localizado o difuso, deposiciones con sangre, fiebre, pérdida de peso, náuseas y vomito^{14,15}.

Las características endoscopias de la colitis inducida por ICI se han descrito. Dentro de ellos podemos encontrar mucosa de aspecto normal a pesar de diarreas acuosas de más de 6 veces al día, o encontrarse cambios inflamatorios como exudado, granularidad, pérdida de patrón vascular y ulceraciones. Estos hallazgos se pueden ser desde el recto, colon izquierdo o mostrar un compromiso pan colónico y ser similares a los encontrados en EII, especialmente como colitis ulcerosa, pero también podemos encontrar compromiso segmentario simulando una enfermedad de Crohn^{16,17}. La presencia de úlceras colónicas se ha asociado con requerir manejo de hospitalario, mostrar refractariedad a corticoides endovenosos y su potencial requerimiento de terapias biológicas^{16,18,19}.

Las pruebas de laboratorio sanguíneas tienen moderada sensibilidad y baja especificada ya que pueden presentar parámetros inflamatorios normales o elevados¹⁶. La calprotectina fecal también se ha encontrado útil en este tipo de colitis ya que tiene una correlación con el grado de inflamación de la mucosa²⁰. Las imágenes por tomografía axial computada (TAC) podemos encontrar en la mayoría de los casos cambios inflamatorios colónicos pero sin diferencias con otros tipos de colitis²⁶.

Dentro de las características histopatológicas se han descrito cambios de inflamación aguda o crónica siendo más frecuentes los de tipo crónicos hasta un 60%^{18,19}. Dentro de los hallazgos de inflamación crónica encontramos linfocitosis intraepitelial, infiltrado de eosinófilos y células plasmáticas en la lámina propia, ramificación de las criptas o metaplasia de las células de Paneth^{19,21}. El patrón de infiltrado linfocítico intraepitelial con estructura de criptas preservadas similar a la colitis microscópica puede encontrarse, pero es poco frecuente²². En general no hay diferencias histológicas de colitis inducidas por ICI a los hallazgos en EII⁶.

La colitis por nivolumab puede mimetizar una colitis infecciosa. Sin embargo, la sospecha se debe orientar en base a la correlación por temporalidad. Las guías recomiendan realizar cultivos o pruebas para *Clostridioides difficile* y parásitos^{16,23,24}. Se debe tener en cuenta las otras causas de diarrea relacionada a IRAEs por los ICI que, aunque infrecuentes están: diarreas secundarias a disfunción tiroidea inmune, por insuficiencia pancreática inmunomediada o por enfermedad celiaca de nueva aparición^{16,23}.

Según las guías ASCO (American Society of Clinical Oncology) el manejo se da según la intensidad de la diarrea o la colitis. Así en diarreas leves se pueden manejar con manejo de soporte y eventualmente con antiespasmódicos. Para diarreas y colitis grado 2 el manejo recomendado es prednisona o equivalente que puede iniciarse vía oral (VO) a 1 mg/kg, y desescalar paulatinamente en 4-6 semanas²⁵. Aproximadamente un 30% de los pacientes no responderán a terapia corticoidal y requerirán terapia inmunosupresora de segunda línea. Los pacientes que no respondan a corticoides orales al igual que los pacientes que se manifestaron como evento adverso grado ≥ 3 requieren manejo hospitalario

con corticoides endovenosos (EV) y buscar una respuesta rápida en un plazo de 72 horas a una semana. A los no respondedores pueden usarse terapias biológicas, donde están descritos el Infiximab (IFX) a dosis de 5 mg/kg por una vez o vedolizumab por tres a seis dosis^{26,27}. Hay series de casos que han usado tofacitinib y ustekinumab¹⁶. Otros tratamientos de rescate como el tacrolimus y el micofenolato se asociaron a pobres resultados desde puntos de vista oncológicos²⁸. Pacientes refractarios a las terapias medicas la cirugía puede ser requerida²³.

En pacientes con EII previa pueden tener una recaída de hasta un 39,8%, con un tiempo medio de recaída de 2-5 meses después de iniciada la inmunoterapia. Algunos estudios reportaron que hasta un 76% de estos pacientes requirieron corticoides y un 36,6% requirieron uso de terapias biológicas²⁹.

Como conclusión a pesar de que se manejó como una colitis ulcerosa, tuvo una respuesta clínica favorable. La temporalidad de las manifestaciones clínicas nos llevó a una precisión diagnóstica de la colitis inducida por ICI. Si bien la respuesta con corticoides fue rápida y se logró control clínico con mesalazina, la recaída de este tipo de colitis es potencial a corto -mediano plazo y la mesalazina puede tener un rol como fue en nuestro caso.

Referencias

1. Fyfe G, Fisher R, Rosenberg S, Sznol M, Parkinson D, Louie A. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol*. 1995 Mar;13(3): 688-696.
2. Vaddepally R, Kharel P, Pandey R, Garje R. Review of indications of FDA-Approved Immune Checkpoint Inhibitors per NCCN Guidelines with the Level of evidence. *Cancers (Basel)*. 2020 Mar 20;12(3):738.
3. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J, Cowey C, Lao C, Schadendorf D, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015 Jul 2; 373(1): 23-34.
4. Yamauchi R, Araki T, Mitsuyama K, Tokito T, Ishii H, Yoshioka S, et al. The characteristics of nivolumab-induced colitis: an evaluation of three cases and a literature review. *BMC Gastroenterol*. 2018 Aug 31;18(1):135
5. Kröner P, Mody K, Farraye F. Immune Checkpoint inhibitor-related luminal GI adverse events. *Gastrointest Endosc*. 2019 Dec; 90(6):881-892.
6. Terrin M, Migliorisi G, Buono A, Gabbiadini R, Mastrorocco E, Quadarella A, et al. Checkpoint inhibitor-Induced Colitis: From Pathogenesis to Management. *Int J Mol Sci*. 2023 Jul 15;24(14):11504.
7. Brahmer J, Abu-Sbeih H, Ascierto P, Brufsky J, Cappelli L, Cortazar F, et al. Society for immunotherapy of cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer* 2021 Jun;9(6): e002435.
8. Tran A, Wang M, Hundt M, Chugh R, Ohm J, Grimshaw A, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-associated Diarrhea and Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *J Immunother*. 2021 Oct 1; 44(8): 325-334.
9. Abu-Sbeih H, Ali F, Wang Y. Immune-checkpoint inhibitors induced diarrhea and colitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2020 Jan; 36(1): 25-32.
10. Khoja L, Day D, Chen TW, Siu L, Hansen A. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: A systematic review. *Ann Oncol*. 2017 Oct 1;28(10):2377-2385.
11. Schadendorf D, Wolchok JD, Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, et al. Efficacy and safety outcomes in patients with advanced melanoma who discontinued treatment with nivolumab and ipilimumab because of adverse events: a pooled analysis of randomized phase II and III trials. *J Clin Oncol*. 2017 Dec;35(34):3807-3814.
12. Arnaud-Coffin P, Mailet D, Gan H, Stelmes J, You B, Dalle S, et al. A systematic review of adverse events in randomized trials assessing immune checkpoint inhibitors. *Int J Cancer*. 2019 Aug 1;145(3):639-648.
13. Zhao B, Zhao H, Zhao J. Serious adverse events and fatal adverse events associated with nivolumab treatment in cancer patients: Nivolumab-related serious/fatal adverse events. *J Immunother Cancer*. 2018 Oct 3;6(1):101.
14. Marthey L, Mateus C, Mussini C, Nachury M, Nancey S, Grange F, et al. Cancer immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibodies induces an inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2016 Apr;10(4): 395-401.
15. Haryal A, Townsend M, Baskaran V, Srivoleti P, Giobbie-Hurder A, Sack J, et al. Immune checkpoint inhibitor gastritis is often associated with concomitant enterocolitis, which impacts the clinical course. *Cancer*. 2023 Feb 1;129(3):367-375.
16. Dougan M, Wang Y, Rubio-Tapia A, Lim J. AGA Clinical practice update on diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor colitis and hepatitis: Expert Review. *Gastroenterology*. 2021 Mar;160(4):1384-1393.
17. Som A, Mandalia R, Alsaadi D, Farshidpour M, Charabaty A, Malhotra N, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced colitis: A comprehensive review. *World J Clin cases*. 2019 Feb 26;7(4):405-418.
18. Foppen M, Rozeman E, Wilpe S, Postma C, Snaebjornsson P, Thienen J, et al. Immune checkpoint inhibitor-related colitis: Symptoms, endoscopic features, histology and response to management. *ESMO open*. 2018 Jan 13;3(1): e000278.
19. Wang Y, Abu-Sbeih H, Mao E, Ali N, Qiao W, Trinh V, et al. Endoscopic and Histologic Features of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Jul 12;24(8):1695-1705.
20. Zou F, Wang X, Oliva I, McQuade J, Wang J, Zhang H, et al. Fecal calprotectin concentration to assess endoscopic and histologic remission in patients with cancer with immune-mediated diarrhea and colitis. *J Immunother Cancer*. 2021 Jan;9(1):e002058.
21. Abu-Sbeih H, Ali F, Luo W, Qiao W, Raju G, Wang Y. Importance of endoscopic and histological evaluation in the management of immune checkpoint inhibitor-induced colitis. *J Immunother Cancer*. 2018 Sep 25;6(1):95.
22. García-Varona A, Odze R, Makrauer F. Lymphocytic Colitis Secondary to Ipilimumab Treatment. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Feb;19(2): E15-6.
23. Powell N, Ibraheem H, Raine T, Speight R, Papa S, Brain O, et al. British Society of Gastroenterology endorsed guidance for the management of immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jul;5(7):679-697.
24. Vuillamy C, Arnault J, Fumery M, Mortier L, Monestier S, Mansard S, et al. Clostridium difficile infection and immune checkpoint inhibitor-induced colitis in melanoma: 18 cases and a review of the literature. *Melanoma Res*. 2023 Jun 1;33(3):192-198.
25. Brahmer J, Lachetti C, Schneider B, Atkins M, Brassil K, Caterino

- J, et al. Management of immune related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018 Jun 10;36(17):1714-1768.
26. Abu-Sbeih H, Ali F, Wang X, Mallepally N, Chen E, Altan M, et al. Early introduction of selective immunosuppressive therapy associated with favorable clinical outcomes in patients with immune checkpoint inhibitor-induced colitis. *J Immunother Cancer*. 2019 Apr 2;7(1): 93.
27. Bergqvist V, Hertvig E, Gedeon P, Kopljar M, Griph H, Kin-hult S, et al. Vedolizumab treatment for immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis. *Cancer Immunol Immunother*. 2017 May;66(5):581-592.
28. Harvey C, Najjar K, MckKeown J, Lo S, Farag S, Yousaf N, et al. Management of infliximab refractory immune checkpoint inhibitor gastrointestinal toxicity: a multicenter case series. *J Immunother Cancer*. 2024 Jan 31;12(1):e008232.
29. Meserve J, Facciorusso A, Holmer A, Annese V, Sandborn W, Singh S. Systematic review with meta-analysis: safety and tolerability of immune checkpoint inhibitors in patients with pre-existing inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021 Feb;53(3):374-382.