

Diabetes Autoinmune asociada a Inmunoterapia

Ambrosioni F. Hernandez M

Introducción: La inmunoterapia en patología oncológica es altamente eficaz y su uso es cada vez más frecuente. La pérdida de tolerancia inmunológica a antígenos propios predispone a la aparición de endocrinopatías autoinmunes. Se han reportado: tiroiditis, hipofisitis, insuficiencia adrenal primaria y diabetes inmunomediada¹. Se describe el caso de una paciente tratada con inmunoterapia por melanoma metastásico que desarrolla tiroiditis y diabetes inmunomediada.

Caso clínico: SF, 56 años.
 AF: 2 hermanos con DM1.
 AP: Melanoma metastásico tratado con 4 ciclos de Nivolumab (3 mg/kg) e Ipilimumab (1 mg/kg).
 Continúa con Nivolumab en monoterapia hasta la fecha con buena respuesta.
 Instala progresivamente varios efectos secundarios a la inmunoterapia como: vitiligo, hepatitis autoinmune y tiroiditis autoinmune.
 A los ocho días de la quinta dosis de Nivolumab presenta síndrome poliurodipsico, glicemia de 350 mg/dl, cetonemia leve, sin acidosis. Su HbA1C al diagnóstico era de 6.3%, Péptido C 0.70 ng/ml (vr 1.10 a 4.40) Ac anti GAD 0.01 nmol/L (vr menor de 0.02).

Actualmente en tratamiento para su diabetes con análogos de Insulina en plan basal-bolo con conteo de carbohidratos y su requerimiento actual es de 0.8 ui /Kg peso.

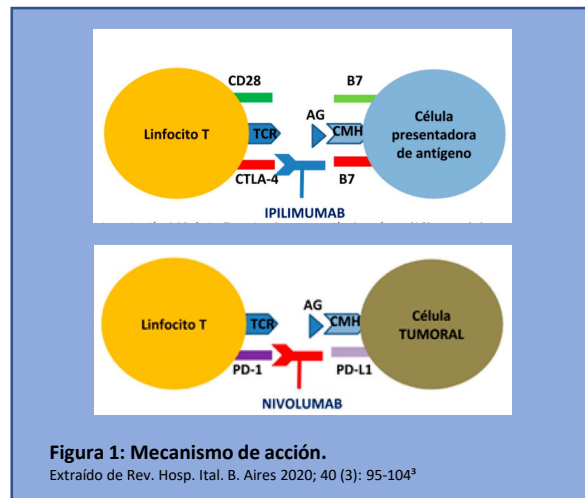


Figura 1: Mecanismo de acción.
 Extraído de Rev. Hosp. Ital. B. Aires 2020; 40 (3): 95-104³

	Diabetes autoinmune asociada a inmunoterapia	Diabetes Mellitus 1
Presentación	CAD 67.5% 47.5% asocia enfermedades AI (más frecuente tiroiditis)	CAD 39% en niños en debut 6% en adultos
Curso clínico	Fulminante No hay fase remisión Péptido C bajo en el debut HbA1c levemente elevada	Progresiva aparición de AC y luego hiperglucemia Fase remisión (68% en niños) Disminución progresiva de péptido C Franca elevación de HbA1c
Autoanticuerpos	AC anti GAD + en 43% Ac anti islote totales + 20 a 71%	Ac anti islote totales + en 90%

Discusión La aparición de enfermedades autoinmunes en paciente que reciben inmunoterapia es frecuente y se describe hasta en un 47% de los casos. La Tiroiditis Autoinmune es la más común llegando hasta un 24.5% a diferencia de la diabetes autoinmune que es reportada solo en un 0.2 a 1.4%². A esta última se la denomina **diabetes autoinmune asociada a inmunoterapia** y presenta algunas características que la distinguen de la diabetes tipo 1 clásica^{2,5}.

El tratamiento recomendado es la terapia con insulina en plan basal bolo o por bomba de infusión continua subcutánea².

Las metas de control deberán ser individualizadas de acuerdo con el pronóstico oncológico del paciente.

Dada la eficacia de la inmunoterapia y la irreversibilidad de este proceso una vez instalado, la aparición de diabetes secundaria no es una indicación de suspender el tratamiento⁴.

Conclusiones: Dado el mayor uso de inmunoterapia debemos conocer sus efectos adversos endocrinológicos que serán cada vez más frecuentes. Poder diagnosticar y tratar precozmente estas patologías mejorará el pronóstico de nuestros pacientes, en especial en el caso de la diabetes que puede tener riesgo vital.

1. Zhang R. Cai X. et al. Type 1 diabetes induced by immune checkpoint inhibitors. Chinese Medical Journal 2020;133(21): 2595-98
 2. Wu L. Tsang V. et al. Unravelling Checkpoint Inhibitor Associated Autoimmune Diabetes: From Bench to Bedside. Frontiers in Endocrinology 2021; 12 (764138):1-12 <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.764138>
 3. Scheinfeld E. Lovazzano S. et al. Endocrinopatías por inmunoterapia oncológica. Rev. Hosp. Ital. B. Aires 2020; 40 (3): 95-104
 4. Brahmer J. Lacchetti C. 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.
 5. Akturk H. et. al. Immune checkpoint inhibitor-induced Type one diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabet Med 2019 Sep;36 (9): 1075-81.