



ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Οι αναστολείς σημείων ανοσολογικού ελέγχου έχουν μεταβάλλει το θεραπευτικό τοπίο στην αντιμετώπιση του μεταστατικού καρκίνου ωστόσο δεν στερούνται ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το νευρολογικό σύστημα, αν και σπάνιες (<1%), είναι δυνητικά απειλητικές για τη ζωή και αφορούν κυρίως τη μυασθένεια Gravis, τη μυοσίτιδα, το μυασθενικό σύνδρομο, και το σύνδρομο Guillain-Barré.

Σκοπός: Η παρουσίαση ενός ενδιαφέροντος περιστατικού με μυασθένεια Gravis ως απότοκο της χορήγησης anelumab που αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με στενή παρακολούθηση και υποστήριξη.

Παρουσίαση περιστατικού: Πρόκειται για ασθενή 84 ετών με ιστορικό υποθυροειδισμού και διάγνωση μεταστατικού καρκινώματος ουροθηλίου το 2021. Η ασθενής έλαβε θεραπεία πρώτης γραμμής με κύκλους καρβοπλατίνης-γемσιταμπίνης, εμφάνισε ανταπόκριση και κατόπιν ετέθη σε συντήρηση με anelumab. Τον 07/22, μετά την τέταρτη δόση (8εβδομάδες μετά την έναρξη ανοσοθεραπείας), η ασθενής παρουσίασε βλεφαρόπτωση, διπλωπία, γενικευμένη μυϊκή αδυναμία, κόπωση και συμπτώματα από το αυτόνομο νευρικό σύστημα (ορθοστατική υπόταση, λιποθυμικό επεισόδιο). Οι τιμές της CRP ήταν φυσιολογικές, όπως και ο λοιπός εργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος. Η ανοσοθεραπεία διεκόπη μόνιμα και ετέθη η διάγνωση της σοβαρής μυασθένειας βαθμού 3. Η ασθενής υπό στενή παρακολούθηση έλαβε θεραπεία με κορτικοστεροειδή και νεοστιγμίνη με σταδιακή ύφεση της συμπτωματολογίας της σε χρονικό διάστημα δύο περίπου μηνών, χωρίς να απαιτηθεί ενδοноσομειακή υποστήριξη. Η ασθενής λόγω προόδου νόσου προχώρησε σε νέα γραμμή θεραπείας με enfortumab vedotin τον 01/2023, την οποία λαμβάνει έκτοτε με σταθεροποίηση της νόσου της και σχετικά καλή ανοχή, πλην εμφάνισης περιφερικής νευροπάθειας βαθμού 2.

Συμπεράσματα: Η εμφάνιση μυασθένειας Gravis μετά από Avelumab, όπως συνέβη στην ασθενή μας, αποτελεί μια σπάνια κλινική εκδήλωση με μεγάλη νοσηρότητα και θνητότητα που απαιτεί εγρήγορση και υψηλή υποψία από τον ογκολόγο για την έγκαιρη διάγνωση και τη βέλτιστη αντιμετώπιση της.

Evangelia K. Pliakou
G.O.H.K “Agiio Anargyroi”
evangelia.k@hotmmail.com
+306988036856

ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑΣ GRAVIS ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ ΟΥΡΟΘΗΛΙΑΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΙ Η ΕΠΙΤΥΧΗΣ ΕΞΩΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ

Πλιάκου Ε.¹, Νάση Δ.¹, Πανδή Μ.¹, Λιούτα Γ.¹, Σγούρα Χ.¹, Αραβαντινός Γ.²

1. Παθολογική- Ογκολογική Κλινική, Γ.Ο.Ν.Κ. «Οι Άγιοι Ανάργυροι» 2. Ογκολογική Κλινική, Ευρωκλινική Αθηνών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν το PD-1 (nivolumab και pembrolizumab) και το PD-L1 (avelumab, atezolizumab και durvalumab) έχουν αλλάξει το θεραπευτικό τοπίο στην αντιμετώπιση του καρκίνου. Η χρήση τους αναμένεται σύντομα να επεκταθεί περαιτέρω, και οι παράγοντες αυτοί έχουν θέση, εκτός από τη μεταστατική νόσο, και ως επικουρική θεραπεία, οδηγώντας σε αύξηση του πληθυσμού που τις λαμβάνει. Ωστόσο, δεν στερούνται ανεπιθύμητων ενεργειών, οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν οποιοδήποτε όργανο/ σύστημα του οργανισμού. Πιο συγκεκριμένα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το νευρολογικό σύστημα, αν και σπάνιες (<1%), είναι δυνητικά απειλητικές για τη ζωή και αφορούν κυρίως τη μυασθένεια Gravis, τη μυοσίτιδα, το μυασθενικό σύνδρομο, και το σύνδρομο Guillain-Barré. Σε μεγαλύτερο κίνδυνο βρίσκονται οι ασθενείς με προϋπάρχουσες αυτοάνοσες ασθένειες, καθώς οι περισσότεροι από αυτούς (75%) είναι επιρρεπείς στην αναζωπύρωση της υποκείμενης τους αυτοανασίας (50%) και/ ή σε εμφάνιση νέων ανεπιθύμητων ενεργειών (34%) που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό (irAEs). Συχνά, μπορεί να απαιτείται η διακοπή της ανοσοθεραπείας και η έναρξη κορτικοστεροειδών η/και ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, ενώ ο κίνδυνος σοβαρών επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένου του θανάτου, είναι υπαρκτός (4%). Η μυασθένεια Gravis (MG) είναι μια νευρομυϊκή νόσος που μπορεί να χαρακτηρίζεται από βλεφαρόπτωση, γενικευμένη αδυναμία, δύσπνοια, δυσφαγία και διπλωπία, ενώ συχνά συνυπάρχει και με μυοσίτιδα ή μυοκαρδίτιδα. Η πρόγνωση των ασθενών με σοβαρή μυασθένεια τα τελευταία χρόνια έχει βελτιωθεί αισθητά, όπως και η ποιότητα ζωής τους, λόγω των διαθέσιμων νεότερων θεραπευτικών επιλογών και φαίνεται να σχετίζεται, μεταξύ άλλων, με την υποκείμενη παθολογία.

ΣΚΟΠΟΣ

Η παρουσίαση ενός ενδιαφέροντος περιστατικού με μεταστατικό καρκίνο ουροθηλίου που εμφάνισε μυασθένεια Gravis ως απότοκο της χορήγησης anelumab και αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με στενή παρακολούθηση και υποστήριξη, χωρίς να απαιτηθεί νοσηλεία. Η ασθενής έδωσε πλήρη και ενυπόγραφη συγκατάθεση για τη δημοσίευση του περιστατικού και των φωτογραφιών της.



(Α)



(Β)

Εικόνα 1. (Α) Η ασθενής κατά την έναρξη των συμπτωμάτων αναφέρει γενικευμένη αδυναμία, διπλωπία, κόπωση. Κατά την κλινική εξέταση διαπιστώθηκε ορθοστατική υπόταση και βλεφαρόπτωση, ίδια ΑΡ. Ο συνδυασμός των ανωτέρω και η χρονική στιγμή που παρουσιάστηκαν (οκτώ εβδομάδες από την πρώτη χορήγηση anelumab) έθεσαν την υποψία για μυασθένεια Gravis. (Β) Η ασθενής δύο εβδομάδες μετά τη διάγνωση και την έναρξη θεραπείας (κορτικοστεροειδή και νεοστιγμίνη) με ήπια βελτίωση της βλεφαρόπτωσης και των λοιπών συμπτωμάτων της (πλην της ορθοστατικής υπότασης).

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Πρόκειται για θήλυ ασθενή 84 ετών με άριστη κλινική κατάσταση (ECOG 0) και ιστορικό υποθυροειδισμού καλώς ρυθμισμένου (υπό αγωγή) η οποία διαγνώστηκε αρχικά με καρκίνωμα νεφρικής πυέλου (ουροθηλιακό καρκίνωμα) τον 05/2021, για το οποίο υπεβλήθη σε νεφρεκτομή δεξιά. Η ασθενής ετέθη σε παρακολούθηση μετεγχειρητικά αλλά τον 01/2022 εμφάνισε απομακρυσμένες μεταστάσεις σε ενδοκοιλιακούς και μεσοθωρακικούς λεμφαδένες, καθώς και ενδοπεριτοναϊκές εμφυτεύσεις. Στη συνέχεια έλαβε θεραπεία πρώτης γραμμής με έξι κύκλους καρβοπλατίνης-γемσιταμπίνης χωρίς προβλήματα και εμφάνισε ανταπόκριση. Κατόπιν έγινε έναρξη θεραπείας συντήρησης με anelumab 800mg ανά δύο εβδομάδες, συμφώνως των διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών, την οποία έλαβε για τέσσερις συνολικά κύκλους. Τον 07/22, μετά την τέταρτη δόση ανοσοθεραπείας (δηλαδή οκτώ εβδομάδες μετά την έναρξη), η ασθενής παρουσίασε βλεφαρόπτωση άμφω, ίδια αριστερά, διπλωπία, γενικευμένη μυϊκή αδυναμία, κόπωση και συμπτώματα από το αυτόνομο νευρικό σύστημα (ορθοστατική υπόταση, λιποθυμικό επεισόδιο). Η ασθενής δεν εμφάνισε σημεία ή συμπτώματα από το αναπνευστικό της σύστημα. Στη συνέχεια υπεβλήθη σε πλήρη εργαστηριακό και απεικονιστικό έλεγχο, ο οποίος δεν ανέδειξε κάποιο παθολογικό εύρημα (μεταξύ άλλων, τιμές CPK, CK-MB, τροπονίνης φυσιολογικές). Η ασθενής εκτιμήθηκε επίσης από νευρολόγο και καρδιολόγο και ετέθη η διάγνωση της μυασθένειας Gravis. Κατόπιν συνεστήθη παραμονή της ασθενούς στο νοσοκομείο για υποστήριξη και θεραπεία. Η ίδια όπως και το περιβάλλον της αρνήθηκαν και αποφασίστηκε η ασθενής να θεθεί υπό στενή παρακολούθηση εξωνοσοκομειακά ενώ έλαβε θεραπεία από του στόματος με κορτικοστεροειδή και νεοστιγμίνη. Εμφάνισε σταδιακή ύφεση της συμπτωματολογίας της σε χρονικό διάστημα δύο περίπου μηνών, χωρίς να απαιτηθεί ενδοноσομειακή υποστήριξη σε όλο αυτό το χρονικό διάστημα. Μετά τη διάγνωση της μυασθένειας σχετιζόμενης με το anelumab, η ανοσοθεραπεία διεκόπη μόνιμα ενώ πλέον δεν υφίσταται υπολειπόμενη συμπτωματολογία. Τον 12/2022 η ασθενής εμφάνισε πρόοδο νόσου και προχώρησε σε νέα γραμμή θεραπείας τον 01/2023. Έκτοτε λαμβάνει enfortumab vedotin και παρουσιάζει σταθεροποίηση της νόσου και σχετικά καλή ανοχή, πλην εμφάνισης περιφερικής νευροπάθειας βαθμού 2.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ανοσοθεραπεία με αναστολείς σημείων ανοσολογικού ελέγχου είναι σε γενικές γραμμές καλώς ανεκτή, με αναφερόμενες ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες (βαθμού 1 και 2) στο 70% των ασθενών. Συνηθέστερα περιγράφονται κόπωση, εξάνθημα, κνησμός και διάρροια. Σε σπάνιες περιπτώσεις, έχουν αναφερθεί πιο σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές που μπορεί να φτάνουν σε ποσοστό 0,3%-1,3%. Η διάγνωση της μυασθένειας Gravis τίθεται συνήθως με την παρουσία βλεφαρόπτωσης και/ή συστηματικής μυϊκής αδυναμίας και με τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα κριτήρια: (1) αυξημένοι τίτλοι αντισωμάτων κατά του υποδοχέα ακετυλοχολίνης (AChR), (2) ευρήματα που υποδηλώνουν MG σε ηλεκτροδιαγνωστικές μελέτες, (3) θετικό τεστ εδρoφώνιου ή (4) θετικό τεστ πάγου. Η ανίχνευση των τίτλων αντισωμάτων έναντι του υποδοχέα ακετυλοχολίνης (AChR) είναι αρκετά αξιόπιστη μέθοδος για τη διάγνωση της μυασθένειας, με ειδικότητα που προσεγγίζει έως και το 100%. Η διάγνωση πιθανούς MG μπορεί να θεθεί μόνο με βάση την υψηλή κλινική υποψία. Υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση, την πρόγνωση και την αντιμετώπισή της MG που σχετίζεται ή προκαλείται από την χορήγηση ανοσοθεραπείας ωστόσο η υπάρχουσα βιβλιογραφία είναι σχετικά περιορισμένη και αυτές βασίζονται κυρίως στην εμπειρία από την κλασική MG. Η MG μπορεί να είναι μία απειλητική για τη ζωή irAE με οξεία έναρξη και ταχεία επιδείνωση και είναι δυνατόν να οδηγήσει σε σοβαρή μυϊκή αδυναμία, αναπνευστική ανεπάρκεια, διαταραχές από το αυτόνομο νευρικό σύστημα, θάνατο. Σε μια πρόσφατη μελέτη, περισσότεροι από το ένα τρίτο των ασθενών ανέπτυξαν MG με συνοδό μυοσίτιδα/μυοκαρδίτιδα και εμφάνισαν χειρότερη κλινική εικόνα και έκβαση. Αξίζει να σημειωθεί ότι είναι πιθανόν η ταυτόχρονη παρουσία μυοσίτιδας να υποδιαγιγνώσκεται. Ο μηχανισμός με τον οποίο αναπτύσσεται η μυασθένεια δεν είναι πλήρως γνωστός. Σε κυτταρικό επίπεδο, έχει περιγραφεί αυξημένη έκφραση των CD8 λεμφοκυττάρων και κυτταρολυτική δραστηριότητα, ενώ αντίθετα, η δράση των ρυθμιστικών CD4+ T κυττάρων ήταν μειωμένη. Δεν είναι πλήρως κατανοητό αν αυτά τα ευρήματα μπορεί να σχετίζονται με τη χορήγηση μόνο της ανοσοθεραπείας, ανεξάρτητα από την επαγωγή MG, και περισσότερη έρευνα επί του θέματος είναι επιβεβλημένη.



Εικόνα 2. Η ασθενής 15 περίπου εβδομάδες μετά την διάγνωση MG, εμφανώς βελτιωμένη κλινικά, χωρίς υπολειπόμενη συμπτωματολογία.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Λόγω της κρισιμότητας της μυασθένειας και των πιθανών επιπλοκών της, σε όλους τους ασθενείς με σοβαρή μυασθένεια σχετιζόμενη με ανοσοθεραπεία, συνιστάται νοσηλεία και χορήγηση κορτικοστεροειδών η/και άλλων ανοσοκατασταλτικών παραγόντων. Σε βαρύτερες μορφές, μπορεί να απαιτηθεί ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης (IVIG) ή πλασμαφαίρεση. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση της νόσου συνιστούν την προσθήκη ανοσοσφαιρίνης ή πλασμαφαίρεσης εάν οι ασθενείς δεν παρουσιάσουν βελτίωση με την αρχική χορήγηση κορτικοστεροειδών ή επί παρουσίας σοβαρής συμπτωματολογίας κατά την εμφάνιση. Παρόλα αυτά, έχει παρατηρηθεί ότι η χρήση στεροειδών μπορεί να προκαλέσει οξεία έξαρση των συμπτωμάτων. Αν και αυτή η επιδείνωση έχει περιγραφεί ως παροδική, εμφανίζεται έως και στο 50% των ασθενών και καθιστά σοβαρό τον κίνδυνο αναπνευστικής ανεπάρκειας. Η χρήση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης ή πλασμαφαίρεσης έχουν οδηγήσει σε ευνοϊκά αποτελέσματα στους περισσότερους ασθενείς με σοβαρή iMG και η πρώιμη χρήση τους συνιστάται πριν ή ταυτόχρονα με τα στεροειδή για να ελαττωθεί ο κίνδυνος παροδικής επιδείνωσης, ειδικά σε ασθενείς με σοβαρή νόσο. Ο χρόνος ημιζωής των αναστολέων ανοσολογικού ελέγχου κυμαίνεται από 14,7 έως 27,3 ημέρες, ανάλογα με τον παράγοντα. Αυτό θα πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται υπόψιν όταν αποφασίζεται η θεραπευτική στρατηγική, ενώ ο ρόλος μίας διεπιστημονικής ομάδας έχει αποδειχθεί ότι θα μπορούσε να σχετίζεται με ταχύτερη βελτίωση των συμπτωμάτων και καλύτερη πρόγνωση των ασθενών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η εμφάνιση μυασθένειας Gravis μετά από Avelumab, όπως συνέβη στην ασθενή μας, αποτελεί μια σπάνια κλινική εκδήλωση με μεγάλη νοσηρότητα και θνητότητα που απαιτεί εγρήγορση και υψηλή υποψία από τον ογκολόγο για την έγκαιρη διάγνωση και τη βέλτιστη αντιμετώπιση της.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Soman B, Dias MC, Rizvi SAJ, Kardos A. Myasthenia gravis, myositis and myocarditis: a fatal triad of immune-related adverse effect of immune checkpoint inhibitor treatment. BMJ Case Rep. 2022 Dec 8;15(12):e251966.
- Yuen C, Fleming G, Meyers M, Soliven B, Rezanian K. Myasthenia gravis induced by avelumab. Immunotherapy. 2019 Oct;11(14):1181-1185.
- Safa H, Johnson DH, Trinh VA, Rodgers TE, Lin H, Suarez-Almazor ME, Fa'ak F, Saberian C, Yee C, Davies MA, Tummala S, Woodman K, Abdel-Wahab N, Diab A. Immune checkpoint inhibitor related myasthenia gravis: single center experience and systematic review of the literature. J Immunother Cancer. 2019 Nov 21;7(1):319.