

ENFERMEDAD DE MARCHIAFAVA-BIGNAMI: UNA CAUSA INFRECUENTE DEL ALCOHOLISMO CRÓNICO. IMPORTANCIA DE LA CORELACIÓN CLINICO-RADIOLÓGICA Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Dr. Mohamedfadel Bleila / Dra. Maria Luiza Fatahi Bandpey / Dra. Raquel Sánchez Oro / Dr. Pedro José Sánchez Santos / Dra. Queralt Grau Ortega / Dra. Ana Isabel García Valiente

Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Obispo Polanco. Teruel

RESUMEN

La enfermedad de Marchiafava-Bignami (EMB) es una patología desmielinizante de etiología desconocida. Representa una de las complicaciones neuropsiquiátricas menos frecuentes del alcoholismo crónico. Su cuadro clínico es muy variado, que suele presentar en la fase aguda confusión mental, desorientación, déficits neurocognitivos, convulsiones. En la fase crónica se caracteriza principalmente por la demencia. La radiología juega un papel importante en el diagnóstico precoz, incluso en pacientes sin clara sospecha clínica, pudiendo mostrar en la tomografía computarizada (TC) alteraciones sutiles como hipodensidad focal o difusa del cuerpo callos, siendo la resonancia magnética (RM) la técnica de imagen más sensible para valorar la afectación callosa y extracallosa. En la RM el cuerpo calloso suele mostrar áreas de hipointensidad en secuencias potenciadas en T1 e hiperintensidad en secuencias T2 y de recuperación e inversión atenuada por fluido (FLAIR); en la fase aguda puede existir restricción en el estudio de difusión (DWI) y realce con el contraste, mientras que en la fase crónica el cuerpo calloso aparece atrófico y con aspecto quístico.

El diagnóstico diferencial se realiza principalmente con la encefalopatía de Wernicke y con enfermedades desmielinizantes como la esclerosis múltiple.

Suele tener un pronóstico desfavorable, que puede evolucionar al coma y muerte en poco tiempo, aunque con un diagnóstico y un tratamiento precoces algunos pacientes muestran una recuperación parcial o total. No existe un tratamiento eficaz para esta enfermedad, aunque se suele usar el complejo vitamínico B por considerar que está relacionada con su déficit y corticoides en los casos con edema cerebral.

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Marchiafava Bignami, alcoholismo crónico, cuerpo calloso, desmielinización, resonancia magnética, tiamina

Revisión Científica

ABSTRACT

Marchiafava–Bignami disease (MBD) is a progressive neurological demyelinating disease of unknown etiology; it is considered to be one of the less frequent neuropsychiatric complications of chronic alcoholism.

From the clinical point of view symptoms are varied: patients may present with mental confusion, lack of orientation, neurocognitive deficit and seizures during the acute phase, whilst the chronic phase is characterized mostly by dementia.

Radiological imaging plays an important role in early diagnosis, even in patients with no high clinical suspicion. Cerebral CT-scan may typically show subtle radiological findings such as focal or diffuse hypoattenuating regions in the corpus callosum, but MRI is the most sensitive radiological technique for the diagnosis of MBD nowadays, being able to detect callosal and/or extra-callosal involvement. Corpus callosum shows hypointense areas in T1 weighted sequences and hypointense foci in T2 weighted and Fluid Attenuation Inversion Recovery (FLAIR) sequences. Diffusion restriction and contrast enhancement in the corpus callosum may be seen during the acute phase of the disease, whilst in the chronic phase subsequent atrophy and cystic aspect of the corpus callosum can be found.

Differential diagnosis includes Wernicke’s encephalopathy and demyelinating diseases such as multiple sclerosis.

MBD has an unfavorable prognosis, usually leading to coma and death in a short lapse of time, although some patients may partially or totally recuperate when an early diagnosis and treatment are established. No specific proven therapy for MBD is available. The most common treatments are vitamin B complex and corticosteroids in patients with cerebral edema are usually administered.

KEYWORDS

Marchiafava-Bignami disease, chronic alcoholism, corpus callosum, demyelination, MRI, thiamine

Revisión Científica

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Marchiafava-Bignami (EMB) es un trastorno muy raro que fue descubierto por primera vez en 1903 por dos patólogos italianos, Ettore Marchiafava y Amico Bignami, quienes describieron a tres pacientes con alcoholismo, que consumían grandes cantidades de vino tinto y presentaron un cuadro agudo de agitación psicomotriz, crisis convulsivas, deterioro de conciencia y finalmente la muerte^{1,2}. En el estudio neuropatológico de las autopsias se evidenció desmielinización y atrofia del cuerpo calloso^{1,7}. Posteriormente se demostró que la EMB no es una enfermedad exclusiva de pacientes bebedores de vino tinto, ya que se observó en pacientes consumidores de otros tipos de bebidas alcohólicas y raramente en pacientes no consumidores que presentan déficits nutricionales severos^{2,5}. También se apreció que afectaba a regiones extracallosas como (regiones subcorticales, sustancia blanca y ganglios basales)³.

Presenta un cuadro clínico muy variado e inespecífico⁴, que puede tener una evolución aguda, subaguda o crónica y que incluye una amplia variedad de síntomas neurológicos, como alteración del estado mental, demencia, espasticidad, disartria, mutismo, signos de desconexión y dificultades para caminar entre otras^{5,6}.

La forma aguda se caracteriza por un comienzo súbito y puede cursar con trastornos de la atención, confusión, delirio, crisis epilépticas, coma y fallecimiento en poco tiempo. La variante subaguda incluye frecuentemente una hipertonia de las extremidades, disartria, síndrome de desconexión interhemisférica, así como también demencia de evolución rápida. La forma crónica se caracteriza generalmente por un síndrome de desconexión, asociado a una extensa variedad de signos o síntomas neurológicos, como la demencia progresiva y puede coexistir en ocasiones con la demencia de Korsakoff^{5,7}. Algunos autores han sugerido que la rodilla y el esplenio del cuerpo calloso suelen estar implicados en la forma aguda, mientras que en la variedad crónica suele estar involucrada la parte central del cuerpo calloso⁵. La mayoría de los pacientes fallece pronto como consecuencia de complicaciones de carácter infeccioso (sobre

todo neumonías y sepsis), siendo éstas las principales causas de muerte⁵. Los pacientes pueden evolucionar al coma, a la muerte, sobrevivir varios años con un cuadro de demencia o incluso recuperarse parcial o completamente⁶.

ETIOPATOGENIA

La EMB es de etiología desconocida, aunque parecen estar implicadas la toxicidad directa del alcohol y sus constituyentes, así como también deficiencias nutricionales e hidroelectrolíticas que suelen acompañar a los estados de alcoholismo severo, principalmente el déficit de vitaminas del complejo B, ya que muchos pacientes se recuperan después del tratamiento con este complejo vitamínico^{1,7}. Se piensa que el daño fisiopatológico más importante es una degeneración del cuerpo calloso con diferentes grados de desmielinización, con preservación de los axones y necrosis, que producen lesiones quísticas con paredes formadas por células gliales y macrófagos espumosos, con infiltración de macrófagos cargados de lípidos distribuidos alrededor de los axones desnudados y de los vasos sanguíneos, que condicionan atrofia del cuerpo calloso por la pérdida axonal^{2,10}.

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

Dada la variabilidad del cuadro clínico las pruebas de imagen, especialmente la RM cerebral, tienen un papel importante en el diagnóstico precoz, sobre todo desde el avance tecnológico en las diferentes secuencias (T1, T2, FLAIR Difusión y T1 tras la administración de gadolinio)⁸. Dependiendo de la fase de la enfermedad, la RM suele mostrar las imágenes típicas de la afectación del cuerpo calloso y extracallosa^{1,8}.

La TC cerebral, aunque es menos sensible que la RM, puede mostrar hallazgos sutiles de la afectación del cuerpo calloso como una hipodensidad focal o difusa del mismo (probablemente por edema citotóxico), que sugieren la EMB como posible etiología entre otras causas, como el origen isquémico, encefalopatía de Wernicke, linfoma, esclerosis múltiple, etc.²

La RM cerebral es la técnica más sensible para la caracterización de las lesiones del cuerpo calloso y del resto del parénquima cerebral^{1,3}. Los hallazgos más típicos de la EMB en

Revisión Científica

la fase aguda/subaguda en la RM cerebral son áreas de hipointensidad difusas o focales confluyentes en el cuerpo calloso en imágenes potenciadas en T1 e hiperintensidad en secuencias potenciadas en T2 y FLAIR, que realzan de forma irregular tras la administración del gadolinio y muestran restricción en el estudio de difusión (DWI) e hiposeñal en los mapas del coeficiente de difusión aparente (ADC). En la fase crónica se aprecian en el cuerpo calloso atrofia con disminución de tamaño, menor componente de edema citotóxico y la presencia de cavidades quísticas de necrosis confluyentes, que muestran baja señal en las secuencias de T1 y FLAIR y alta señal en secuencias T2; estas cavidades no suelen restringir en el estudio de la DWI ni muestran realce tras la administración del gadolinio en esta fase^{8,9}.

El realce de las lesiones tras la administración del contraste paramagnético podría estar relacionado con el riesgo de desarrollar necrosis, por lo que ante la sospecha de la EMB se recomienda administrar siempre gadolinio⁸.

En los estudios de espectroscopia de RM se aprecia un aumento de la relación colina/creatinina y la reducción de la relación aspartato de N-acetilo/creatinina, que sugieren la destrucción de mielina y la pérdida neuronal secundaria respectivamente⁶.

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) muestra una reducción del metabolismo de la glucosa en la corteza cerebral, predominantemente en las áreas de asociación frontoparietales^{2,5}.

La tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT) ha aportado datos fisiopatológicos de esta enfermedad; en un caso publicado por Ferracci en 1999, la SPECT mostró una reducción bilateral del flujo sanguíneo cerebral².

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial basado en los hallazgos de la resonancia magnética, la presentación clínica y los antecedentes personales, se debe hacer sobre todo con la encefalopatía de Wernicke, ya que puede ocurrir simultáneamente con la EMB y está muy relacionada con el déficit de tiamina presente en pacientes con

alcoholismo crónico y en pacientes no alcohólicos con déficits nutricionales¹⁰. Los pacientes suelen presentar clínica clásica con oftalmoplejía y/o nistagmo, ataxia y confusión¹⁰. La RM cerebral suele mostrar los hallazgos típicos de la encefalopatía de Wernicke como áreas de hiperintensidad en secuencias T2-FLAIR que afectan a cuerpos mamilares, sustancia gris periacueductal, porción medial del mesencéfalo, zonas adyacentes al III ventrículo, hipotálamo y la región dorsomedial de los tálamos; dichas áreas pueden o no mostrar restricción en el estudio de DWI o realce con el gadolinio²⁻³.

Además hay que realizar el diagnóstico diferencial con otras enfermedades desmielinizantes como la esclerosis múltiple (EM); que además de los hallazgos clínicos sugestivos de esta enfermedad, en la RM cerebral destacan la morfología y distribución de las lesiones desmielinizantes típicas de la EM, con afectación sobre todo de la sustancia blanca supra e infratentorial con patrón de distribución perivascular, afectando a la región yuxtacortical, a las fibras en U y a la sustancia blanca periventricular, con una disposición perpendicular al eje mayor de los ventrículos laterales [8]. Otros diagnósticos diferenciales incluyen la mielolisis central pontina, la demencia y la encefalopatía hepática, entre otros¹⁻³.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

El pronóstico es variable, con un diagnóstico y tratamiento precoces los pacientes pueden recuperarse completamente, sobrevivir durante años con síntomas, llegar al estado comatoso y fallecimiento¹⁻³. Se piensa que las lesiones incompletas con menor afectación de las fibras superiores de la comisura se asocian con un mejor pronóstico en comparación con las lesiones que se extienden hacia la sustancia blanca¹. Algunos autores plantean como predictores de mal pronóstico las lesiones corticales, valores bajos de ADC, afectación completa del cuerpo calloso y alteraciones graves del estado de conciencia⁶. También hay autores que piensan que las lesiones extracallosas y el consumo excesivo de alcohol se asocian con un mal pronóstico y / o una demencia grave⁶.

No se conoce en la actualidad un tratamiento específico que cure la enfermedad, si

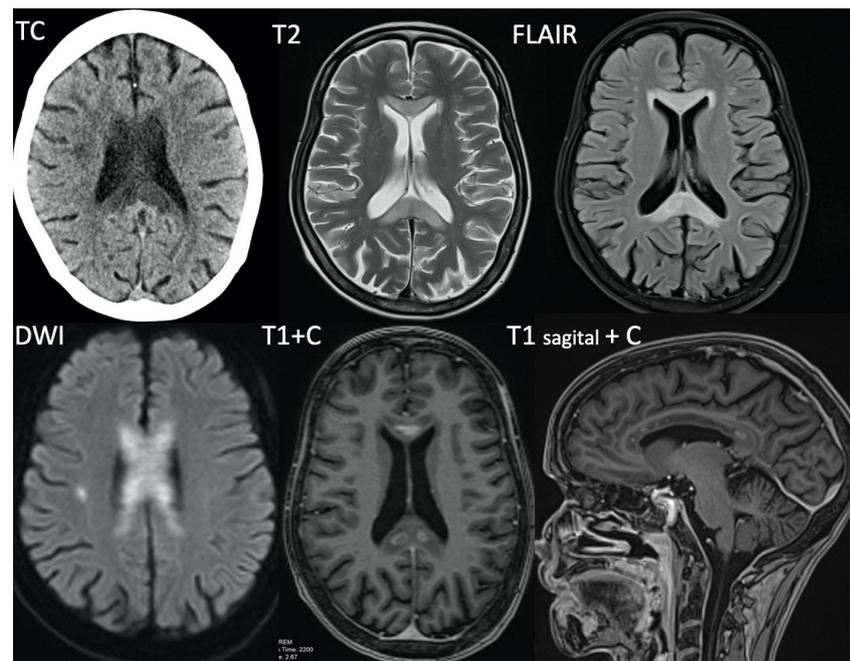


Fig. 1. TC craneal - hipodensidad homogénea, que se extiende por el cuerpo calloso de forma simétrica, entre los ventrículos laterales, sin colapso de los mismos. RM cerebral - cuerpo calloso con aumento de señal difusa y homogénea en secuencias de TR largo T2 y FLAIR, restricción de la difusión y focos de realce lineal con centro hipointenso en secuencia T1 postcontraste.

bien muchos autores resaltan los resultados favorables obtenidos con el empleo de complejo vitamínico B (sobre todo la tiamina y el ácido fólico) y de los corticoides en dosis altas^{1,4,6}. Los corticoides parece que pueden estabilizar la barrera hematoencefálica, disminuyendo el edema y la formación de leucocitos⁶.

CASO

Presentamos el caso de una mujer de 50 años con antecedentes patológicos de glaucoma y pérdida de agudeza visual, con hábitos tóxicos de consumo etílico severo, signos de hepatopatía alcohólica y fumadora de 20 cigarrillos/día desde hace más de 20 años. Acude por un cuadro progresivo de un mes de duración de trastorno del lenguaje (afasia, disartria y bloqueo), con inestabilidad de la marcha, confusión, conductas repetitivas, falta de ingesta de alimentos e hídricos, con empeoramiento en los últimos 7 días, en el contexto de un cuadro gastrointestinal con deposiciones diarreicas y vómitos e intolerancia a la ingesta y anorexia (con un peso actual de 45 Kg). La paciente acude en malas condiciones generales, con marcada caquexia y lesiones cutáneas. Se encuentra consciente, orientada en el espacio, difícil colaboración por afasia y disartria, con dudosa hemianopsia izquierda y con signos de desconexión interhemisférica. En analítica destacan valores bajos de la hemoglobina (9,4 g/dl), del hematocrito

(25 %) y de las proteínas totales (5,4 g/dl). Se le realiza TC cerebral (Fig. 1 a), que muestra hipodensidad difusa del cuerpo calloso de probable origen isquémico vs inflamatorio y se completa el estudio con RM cerebral (Fig. 1 b, c, d, e y f) que confirma los hallazgos y orienta al diagnóstico de la enfermedad de Marchiafava-Bignami como causante de la afectación en el contexto clínico del paciente. Posteriormente se le realiza una RM cerebral de control (Fig. 2) que muestra la evolución típica de esta enfermedad.

DISCUSIÓN

El consumo crónico de alcohol afecta a numerosas personas a nivel mundial. Las complicaciones neuropsiquiátricas del alcoholismo más frecuentes la polineuropatía, el síndrome de privación, la encefalopatía de Wernicke, la psicosis de Korsakoff y la enfermedad de Marchiafava-Bignami (EMB), esta última una de las menos frecuentes y conocidas. La EMB se caracteriza por una desmielinización y necrosis de la capa central del cuerpo calloso⁶. Es más frecuente en hombres en la edad media o tardía de la vida, con un pico de incidencia entre los 40-60 años y sin preferencia geográfica, étnica o racial conocida². Aunque es de causa desconocida se atribuye a la combinación de neurotoxicidad inducida por el alcohol y la deficiencia de las vitaminas del complejo B¹. Presenta un cuadro clínico muy variable. Debe sospecharse

Revisión Científica

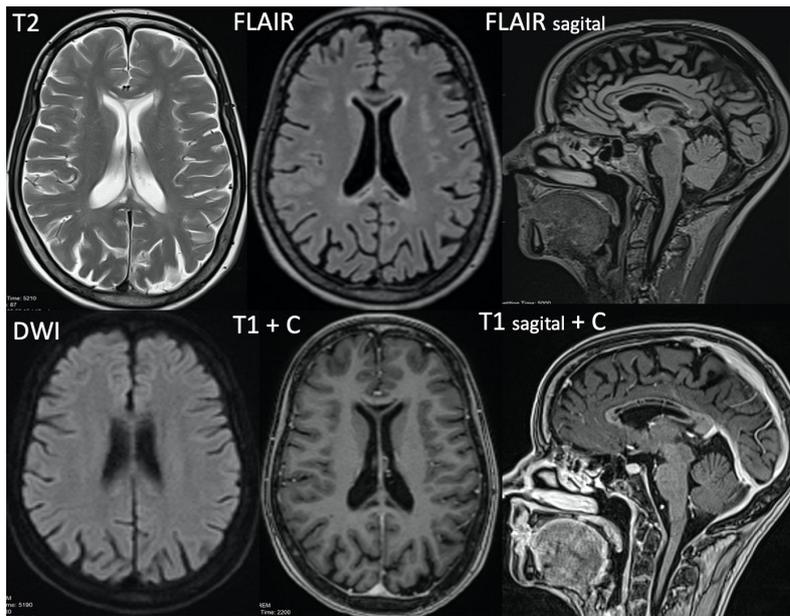


Fig. 2. RM cerebral de control a los 8 meses - importante disminución de la tumefacción y del edema del cuerpo caloso, con reducción de su tamaño respecto al control previo; asocia múltiples cavidades de aspecto quístico confluyentes unas con otras, hiperintensas en T2, hipointensas en FLAIR y en T1, que no restringen en el estudio de difusión DWI y no presentan realce tras la administración de contraste, hallazgos sugestivos de zonas de necrosis en el contexto evolutivo de la enfermedad de Marchiafava-Bignami.

ante la presencia de un paciente con una historia de alcoholismo crónico o desnutrición, que desarrolla ciertos síntomas neurológicos comunes asociados con demencia, en los que los síntomas remiten, debe sospecharse la EMB^{1,5}.

Se ha descrito una clasificación clínico-radiológica que la subdivide en dos tipos, A y B¹⁻⁴. El tipo A se caracteriza por la aparición aguda o subaguda de un estado de alteración del nivel de conciencia, deterioro cognitivo, deficiencias del lenguaje, hipertonia de las extremidades y signos del tracto piramidal, incluyendo hemiparesia o hemihipoestesia, edema de todo el cuerpo caloso en la RM, con frecuencia asocia lesiones extracallosas, lo que resulta en un pronóstico desfavorable.

El tipo B se caracteriza por un inicio y progresión clínicos insidiosos, con un nivel de conciencia normal o levemente alterado, alteración de la marcha, disartria, signos de desconexión interhemisférica y en RM lesiones de alta señal en las secuencias con tiempo de repetición largo (T2 y FLAIR) que afectan parcialmente el cuerpo caloso y con menor afectación extracallosa, con un pronóstico más favorable⁴.

No existe en la actualidad un mecanismo fisiopatológico claro, aunque se postulan múltiples causas, siendo la relación con el alcoholismo crónico la más destacada, aunque no determinante, ya que se ha descrito también en pacientes no alcohólicos con déficit nutricionales (como el complejo de vitaminas B) por otras

causas^{2,4}. La mayoría de los autores piensan que se debe a la presencia de lesiones isquémicas con edema citotóxico, desmielinización y necrosis del cuerpo caloso asociados a déficit de vitamina B y ácido fólico³⁻⁷. Otros plantean la posibilidad de que exista una predisposición genética⁴.

El reconocimiento de la EMB ha mejorado en los últimos años gracias al avance de las técnicas de imagen, sobre todo de la RM, aunque el diagnóstico se debe realizar siempre en combinación con los datos clínicos y el historial del paciente. Dado el desarrollo en las diferentes secuencias de la RM cerebral, actualmente ofrece mucha ayuda para un diagnóstico precoz, incluso en pacientes sin una clara sospecha clínica inicial, en los que se solicita una RM para descartar otras causas, como es el caso que presentamos.

Nuestro caso presenta el antecedente importante de un alcoholismo crónico con signos de desnutrición calórico-proteica grave, reflejados en el aspecto físico (bajo peso - 45 kg) y en la analítica (anemia e hipoproteïnemia). Acude con clínica en fase subaguda de más de un mes de evolución y en la RM cerebral presenta hallazgos radiológicos típicos de la fase aguda/subaguda (categoría A de la clasificación clínico-radiológica), apreciándose en el control radiológico mediante la RM a los 8 meses las imágenes típicas de la evolución a la fase crónica. Al ingreso se le administró tratamiento con

Revisión Científica

dieta rica en proteínas y alto valor biológico, fluidoterapia, tiamina 300 mg, entre otros y dos transfusiones de hemáties por la presencia de anemia probablemente secundaria a esofagitis erosiva y hemorroides internas visualizadas en endoscopia. No se llegaron a utilizar los corticoides en el tratamiento en nuestro caso. Después de dos semanas de tratamiento la paciente presentó una importante mejora progresiva, por lo que fue dada de alta con recomendaciones de abandono absoluto del hábito enólico y del tabaco, seguir con el tratamiento inicial y revisiones en las consultas de neuropsicología y rehabilitación. Actualmente continúa en abstinencia alcohólica y del tabaco, con persistencia de algunos síntomas residuales como algún

bloqueo en el lenguaje y al hacer algunas acciones, siendo autónoma desde el punto de vista funcional.

CONCLUSIONES

Se debe sospechar la EMB en todo paciente con antecedentes de alcoholismo crónico que presenta alteraciones mentales o signos de demencia. La etiología, aunque no del todo conocida, parece estar relacionada con el déficit de la tiamina, dada la mejoría clínica que han experimentado muchos pacientes con este tratamiento. Actualmente es posible realizar un diagnóstico precoz gracias al avance en las diferentes secuencias de la RM cerebral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tian T Y, Liang J W. Marchiafava Bignami Disease. StatPearls. June 4 2019.
2. De Armas F, Salamano R, Martínez M, Telis O, Meerovich E. Enfermedad de Marchiafava-Bignami, a propósito de un caso clínico-imagenológico. Prensa Médica Latinoamericana. Arch Med Interna 2013; 35(3):105-108.
3. Dong X, Bai Ch, Nao J. Clinical and Radiological features of Marchiafava Bignami Disease. Medicine (Baltimore). 2018 Feb;97(5): e9626.
4. Franco Muccio C, De Lipsis L, Belmonte R, Cerase A. Reversible MR Findings in Marchiafava Bignami Disease. Case Rep Neurol Med. 2019 Feb 6; 2019:1951030.
5. Navarro J.F, Noriega S. Enfermedad de marchiafava Bignami. REV NEUROL 1999; 28: 512-9.
6. Yao-Yao S, Chen-Guang Z, Han N, Xin-Ming L, You-Qing D. Clinical and neuroradiological features of 15 patients diagnosed with Marchiafava Bignami disease. Chinese Medical Journal. August 5, 2019-volume-132 - Issue-15 - p 1887=1889.
7. Salazar G, Fragoso M, Español G, Cuadra L. Primary degeneration of the corpus callosum (Marchiafava-Bignami disease): 2 unusual clinical presentations. Elsevier. páginas 587-589 (Noviembre - Diciembre 2013).
8. Wang z, Wang J, Yi F, Zhou L, Zhou Y. Gadolinium enhancement may indicate a condition at risk of developing necrosis in Marchiafava Bignami disease. A case report and literature review. Front. Hum. Neuroscience., 27 February 2019.
9. Haralur Y, Mechtler L. Neuroimaging of multiple sclerosis mimics. Neurologic clinics. Volume 38, issue 1, February 2020, Pages 149-170.
10. Reyes Soto G, Mendizábal Guerra R, Acosta Garcés R, Ayala Arcipreste A, Félix Espinoza I, Delgado Hernández C, Monroy Sosa A. Enfermedad de Marchiafava Bignami. Arch Neurocién (Mex). Vol. 13, No. 2: 138-142; 2008.

USO DE INHIBIDORES DE INTERLEUKINA 17 (IL-17) EN HIDROSADENITIS SUPURATIVA

Dra. Sheila Martínez Iturriaga

FEA Farmacia Hospitalaria. Hospital García Orcoyen. Servicio Navarro de Salud- Osasunbidea

RESUMEN

Objetivo: Realizar una revisión bibliográfica sobre el uso de inhibidores de IL-17 en la Hidradenitis supurativa.

Método: Se realizó una búsqueda en PubMed donde se incluyeron todas las revisiones y los estudios observacionales, case reports y series de casos que evaluaron el uso de estos fármacos exclusivamente en HS. Se accedió a la base de datos ClinicalTrials.gov para conocer los ensayos clínicos abiertos para estos fármacos en esta indicación.

Resultados: Estudios recientes apoyan la teoría de la participación de IL-17 en la patogénesis de varias enfermedades cutáneas inflamatorias crónicas (psoriasis, dermatitis atópica, acné, hidradenitis supurativa) y enfermedades cutáneas autoinmunes (alopecia areata, vitiligo, enfermedades ampollasas). Secukinumab reúne varios ensayos clínicos en marcha que evalúan la eficacia y seguridad en diferentes pautas de administración subcutánea. Ixekizumab y brodalumab aunque con series de casos y case reports, también han sido empleados en HS con éxito.

Conclusiones: El empleo de fármacos anti IL-17 (secukinumab, brodalumab e ixekizumab) para HS fuera de ficha técnica parece eficaz y seguro según la bibliografía recogida. Se usará para casos graves y recurrentes, tras el empleo infructuoso de la terapia biológica autorizada (anti-TNF). El farmacéutico de Hospital tiene un papel esencial en el uso de medicación fuera de indicaciones autorizadas, en la dispensación, y seguimiento del tratamiento. La HS debe enfocarse como un problema de difícil abordaje que requiere colaboración multidisciplinar

PALABRAS CLAVE

hidradenitis supurativa - IL17 – secukinumab – ixekizumab - brodalumab

USE OF INTERLEUKIN 17 (IL-17) INHIBITORS IN HIDRADENITIS SUPPURATIVA

ABSTRACT

Objective: To carry out a bibliographic review on the use of IL-17 inhibitors in Hidradenitis suppurativa.

Method: A PubMed search was performed. All the reviews and observational studies, case reports and case series that evaluated the use of these drugs exclusively in HS were included. In addition, the database was accessed. ClinicalTrials.gov data for open clinical trials for these drugs in this indication.

Results: Recent studies support the theory of IL-17 involvement in the pathogenesis of several chronic inflammatory skin diseases (psoriasis, atopic dermatitis, acne, hidradenitis suppurativa) and autoimmune skin diseases (alopecia areata, vitiligo, bullous diseases). Secukinumab brings together several ongoing clinical trials evaluating efficacy and safety in different subcutaneous administration regimens. Ixekizumab and brodalumab, although with case series and case reports, have also been used in HS with success.

Conclusions: The use of anti-IL-17 drugs (secukinumab, brodalumab and ixekizumab) for HS outside of the technical data sheet seems effective and safe according to the bibliography collected. It will be used for severe and recurrent cases, after the unsuccessful use of authorized biological therapy (anti-TNF). The Hospital pharmacist plays an essential role in the use of medication outside of authorized indications, in the dispensing, and monitoring of treatment. HS should be approached as a difficult problem that requires multidisciplinary collaboration.

KEYWORDS

hidradenitis suppurativa, IL17, secukinumab, ixekizumab, brodalumab

INTRODUCCIÓN

La hidrosadenitis supurativa (HS), también conocida como hidradenitis supurativa o acné inversa, es una enfermedad inflamatoria crónica, que cursa por brotes de intensidad variable, caracterizada por la presencia de forúnculos, nódulos dolorosos o abscesos que afectan predominantemente las grandes áreas intertriginosas corporales, en especial las axilas, las ingles y la región anogenital. Puede progresar a un estado inflamatorio crónico con formación de trayectos fistulosos, supuración maloliente, fibrosis dérmica y cicatrices hipertróficas. De curso crónico y manejo complejo, requiere una atención individualizada y multidisciplinar¹.

Se carece de amplios estudios multicéntricos que permitan conocer con exactitud la incidencia y prevalencia de la enfermedad en España, aunque la mayoría de autores estiman una prevalencia del 1% y prevalencia de 6 de cada 100.000 personas/año en EEUU. Suele tener inicio en la pubertad, aunque existen casos de inicios precoces durante la infancia. Y afecta predominantemente en mujeres.

El tabaquismo y la obesidad parecen ser factores de riesgo asociado y aunque la etiopatología de la HS permanece en gran medida desconocida, lo que sí se sabe es que el factor de necrosis tumoral alfa (TNF) es una citocina proinflamatoria muy importante, comprometida en muchos procesos inflamatorios cutáneos².

Las estrategias para el manejo de la HS pueden ser: tratamiento local (para formas leves) donde se emplean antibióticos como la clindamicina tópica al 1% u otros fármacos como la dapsona, corticoides intralesionales o tratamiento quirúrgico de las lesiones, o el tratamiento sistémico (para lesiones moderadas-graves) donde el papel de las bacterias en la patogénesis no parece estar aun claro³. En cuanto al tratamiento de la HS con fármacos biológicos, se han publicado multitud de trabajos en los últimos años, sin embargo, únicamente adalimumab dispone de ensayos clínicos aleatorizados terminados que permiten confirmar su eficacia en el tratamiento de la HS y como consecuencia es el único fármaco de este tipo autorizado en España para el tratamiento de HS⁴. Infliximab y ustekinumab también han demostrado eficacia en algunos estudios y algunas series de casos⁵⁻⁶.

Los estudios sobre eficacia etanercept manifiestan dudas sobre su empleo en HS2. Además, se postula el uso de nuevas moléculas anti IL-23 o anti IL-17 que podrían funcionar en casos refractarios a los tratamientos biológicos anteriormente expuestos. Se están evaluando nuevos medicamentos a medida que se aclaran nuevos conocimientos sobre la patogenia de la enfermedad⁺.

La terapia con anticuerpos monoclonales ha revolucionado el tratamiento de trastornos inflamatorios crónicos, como la psoriasis, la artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria intestinal⁸.

OBJETIVO

El objetivo es realizar una revisión bibliográfica sobre el uso de inhibidores de IL-17 en la Hidradenitis supurativa.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una búsqueda en PubMed usando los siguientes términos combinados: “hidradenitis suppurativa “[Mesh]) AND “IL-17”[Mesh], AND “secukinumab” AND “brodalumab” AND “ixekizumab” AND “last 5 years”[Pdat] AND Humans [Mesh] AND (English [lang] OR Spanish [lang]))”. Se incluyeron todas las revisiones y los estudios observacionales, case reports y series de casos que evaluaron el uso de estos fármacos exclusivamente en HS. Además, se accedió a la base de datos ClinicalTrials.gov para conocer los ensayos clínicos abiertos para estos fármacos en esta indicación.

RESULTADOS

Se obtuvieron un total de 67 resultados relacionando los términos Mesh “hidradenitis suppurativa” AND “IL-17”. Desglosando por fármaco, se añaden 25 resultados para secukinumab, 5 para ixekizumab y 6 para brodalumab. No se encontraron artículos del tipo revisión o ensayos clínicos con los términos “hidradenitis suppurativa” AND ixekizumab, brodalizumab. Son finalmente incluidos en la revisión 21 estudios.

Adalimumab es actualmente la única terapia biológica monoclonal aprobada por la AEMPS para el tratamiento de la HS. Según su

ficha técnica, está indicado para el tratamiento de la hidradenitis supurativa activa (acné inverso) de moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con una respuesta insuficiente al tratamiento sistémico convencional de hidradenitis supurativa⁴.

La pauta posológica recomendada para pacientes adultos con hidradenitis supurativa (HS) es de una dosis inicial de 160 mg en el día 1 (administrada como 4 inyecciones de 40 mg en un día o 2 inyecciones diarias de 40 mg en dos días consecutivos), seguida de 80 mg dos semanas después, en el día 15 (administrada como 2 inyecciones de 40 mg en un día). Dos semanas después (día 29) continuar con una dosis de 40 mg semanal u 80 mg cada dos semanas (administrada como dos inyecciones de 40 mg en un día). Si es necesario se puede continuar el tratamiento con antibióticos durante el tratamiento con Adalimumab. Durante el tratamiento se recomienda que el paciente utilice a diario un líquido antiséptico tópico en las lesiones de hidradenitis supurativa. La continuación del tratamiento más allá de 12 semanas se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no hayan mejorado en este periodo de tiempo⁴.

Sin embargo, se ha probado una amplia variedad de anticuerpos monoclonales como terapia en la HS. Las tasas de respuesta varían entre las terapias y, dados los objetivos específicos de estos fármacos, esta variación ofrece información sobre las vías patogénicas importantes en la HS. También puede confirmar o refutar el concepto de heterogeneidad patogénica en HS9. Existen niveles elevados de TNF, IL-17, IL-1 en el tejido de los pacientes con lesiones de HS. El TNF tiene tasas de aclaramiento y respuesta inferiores a otras terapias como los inhibidores de IL-17 e IL-23 en la psoriasis y la esperanza es que de igual manera a la psoriasis se encuentren en estas dianas farmacológicas respuesta a las lesiones que no responden de manera eficaz a TNF.

IL-17:

Los estudios recientes sobre mecanismos inflamatorios involucrados en la HS, sugieren un papel clave en la patogénesis y posterior aplicabilidad de la terapia en el tratamiento. Schlaupbach y col¹¹ investigaron que la IL - 17 y la IL - 23

desempeñan un papel central en la regulación de las células Th17 y se expresaron en gran medida en lesiones de HS. Van der Zee *et al.*, compararon niveles de citoquinas en biopsias de piel con HS con biopsias de piel sana y cultivaron durante 24h observando que los niveles de IL - 1 β , TNF - α IL - 6 e IL - 17 estaban elevados en lesiones de HS¹². Las evidencias que apoyan la función de la IL - 17 en la patogenia de la HS proporcionaron un fundamento para el tratamiento de la hidradenitis con anticuerpos anti - IL - 17, especialmente en el caso de la HS resistente al tratamiento con antibióticos locales y sistémicos, así como a otros fármacos biológicos¹³.

Actualmente existen comercializados en España, tres moléculas anti IL-17: secukinumab, ixekizumab y brodalumab.

Secukinumab:

Secukinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1k humano que actúa como inhibidor de IL-17A. Está aprobado por la AEMPS para la psoriasis en placas de moderada a grave, la artritis psoriásica y la espondilitis anquilosante¹⁴. Administrado a 300 mg por vía subcutánea semanalmente durante 1 mes seguido de una dosis de mantenimiento de 4 semanas, ha mostrado una mejora espectacular en los informes de casos de pacientes en los que fallaron otras terapias biológicas^{15,20,21}. Existen en la actualidad estudios en curso sobre seguridad y viabilidad de secukinumab en pacientes con HS^{16,17,18}.

Un estudio piloto exploratorio sobre la seguridad y la viabilidad de secukinumab en 20 pacientes¹⁶, y hay dos estudios aleatorizados y multicéntricos, doble ciego para comparar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de 2 veces por semana y 4 veces por semana secukinumab 300 mg en pacientes con HS de moderada a grave que esperan ser finalizados para agosto de 2021^{17,18}. Se ha iniciado en marzo de 2020 un nuevo ensayo con la intención de evaluar el mantenimiento de la respuesta HiSCR en la semana 104 en terapia continua o interrumpida (usando un periodo de retirada aleatorizado) de dos regímenes y evaluar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad a largo plazo de secukinumab en sujetos con moderada a grave afectación de HS completando así los 2 estudios de fase III anteriores¹⁹.

Brodalumab:

Brodalumab es un anticuerpo monoclonal recombinante (IgG2) que se une con alta afinidad al receptor A de la IL-17 humana y bloquea la actividad biológica de las citoquinas proinflamatorias IL-17A, IL-17F, heterodímero IL-17A/F e IL-25, lo que resulta en inhibición de la inflamación y síntomas clínicos asociados con la psoriasis. Brodalumab está aprobado en la UE para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que son candidatos a tratamiento sistémico. Brodalumab es el tercer fármaco dirigido contra la actividad de la IL-17, pero el primero cuyo mecanismo de acción es la inhibición del receptor A de la IL-17. La dosis recomendada es de 210mg por vía subcutánea administrada en las semanas 0,1 y 2, seguido de una dosis de mantenimiento de 210mg cada 2 semanas. Se debe considerar discontinuar el tratamiento si no se ha demostrado respuesta tras 12-16 semanas de tratamiento. Algunos pacientes con una respuesta parcial al inicio, pueden mejorar posteriormente con un tratamiento continuado más allá de las 16 semanas²².

Existen estudios que avalan el uso off label de brodalumab en enfermedades dermatológicas como la HS. Frew et al. llevaron a cabo un estudio de cohortes donde evaluaron la administración subcutánea semanal²³⁻²⁴ y Arenbergerova M et al obtuvieron buena respuesta en HS tras el fallo primario a anti-TNF²⁵.

Ixekizumab:

Ixekizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG4) dirigido contra las IL-17A e IL-17A/F, citoquinas pro-inflamatorias con un papel relevante en la patogenia de la artritis psoriásica y de varias enfermedades inflamatorias sistémicas. Los análisis farmacocinéticos llevados a cabo demuestran que las características farmacocinéticas de ixekizumab en artritis psoriásica son similares a las observadas en psoriasis moderada a grave. Esta actualmente autorizado en España en psoriasis en placas y artritis psoriásica. En el caso de la artritis psoriásica, la dosis recomendada es de 160 mg por vía subcutánea (sc) (dos inyecciones de 80mg) en la semana 0, seguido de 80 mg (una inyección) cada 4 semanas. Si se padeciera concomitantemente psoriasis en placas moderada o grave, se debería utilizar la posología recomendada para esta indicación (160 mg por inyección SC (2 inyecciones de 80 mg) en la semana 0, seguido de 80 mg (una

inyección) en las semanas 2, 4, 6, 8 y 12, seguido de una dosis de mantenimiento de 80 mg (una inyección) cada 4 semanas. De acuerdo con su ficha técnica, se debe considerar discontinuar ixekizumab en caso de ausencia de respuesta entre las semanas 16- 20 de tratamiento²⁶.

Aunque escasos, existen publicados reportes de casos sobre la eficacia de ixekizumab en HS, Mateo Megna et al exponen la eficacia de este fármaco tanto en psoriasis como en HS²⁷.

Los eventos adversos emergentes del tratamiento más comúnmente notados son infecciones, nasofaringitis, dolor de cabeza y diarrea en pacientes tratados con inhibidores de IL-17 en comparación con aquellos tratados con placebo. Una revisión sistemática especuló que era seguro usar antagonistas de IL-17 (secukinumab, ixekizumab y brodalumab) para pacientes con psoriasis con infección tuberculosa latente. Sin embargo, se notificaron erupciones eccematosas en algunos pacientes después del tratamiento con productos biológicos contra IL-17A (secukinumab o ixekizumab) durante 3-4 meses. Hasta la fecha, el mecanismo que subyace a la aparición de eventos adversos eccematosos después del tratamiento con anti-IL-17A no está claro. Tanto las respuestas Th1 como Th2 están involucradas en la patogénesis del eccema. Esto puede ser debido a los anti-IL-17 inhibe biológicos principalmente los Th17 citoquinas y mediar un desequilibrio en la respuesta inmune Th2 / Th17, lo que conduce a erupciones eccematosas. El riesgo de candidiasis mucocutánea crónica aumenta en los pacientes que recibieron bloqueos de IL-17 (secukinumab, ixekizumab, brodalumab)¹⁰.

DISCUSIÓN

Tanto la HS como la psoriasis se consideran enfermedades inflamatorias crónicas debido a la desregulación inmunitaria. La alta prevalencia de pacientes con psoriasis diagnosticados de HS sugiere la existencia de vínculos patogénicos comunes²¹. Además, podría plantearse la hipótesis de que la IL-17 podría representar un vínculo entre diferentes enfermedades subyacentes a una base patogénica común en la que la inflamación podría considerarse el punto de referencia distintivo y esta citocina como un marcador¹⁰.

Estudios recientes apoyan la teoría de la participación de IL-17 en la patogénesis de va-

Revisión Científica

rias enfermedades cutáneas inflamatorias crónicas (psoriasis, dermatitis atópica, acné, hidradenitis supurativa) y enfermedades cutáneas autoinmunes (alopecia areata, vitiligo, enfermedades ampollosas). Incluso si se ha informado ampliamente sobre la función de la IL-17 en las enfermedades inflamatorias y autoinmunes, su función en el tumor sigue siendo controvertida¹⁰.

En la actualidad, los fármacos comercializados en España anti IL-17 no contemplan la indicación de HS, pero como se ve en la bibliografía reportada podrían ser una opción para aquellos casos graves que no responden al tratamiento biológico autorizado en esta indicación (adalimumab).

El anti IL-17 con más evidencia y con varios ensayos clínicos en marcha es secukinumab que se postula como el fármaco de elección tras fracaso a anti-TNF en HS de difícil manejo¹⁶⁻¹⁹. En la actualidad existen tres ensayos clínicos que estudian la pauta de administración más óptima y evalúan la eficacia y la seguridad a largo plazo utilizando como medidas de efecto: Proporción de pacientes con respuesta clínica de hidradenitis supurativa (HiSCR) en 16 semanas, proporción de pacientes con brotes, y pacientes que lograrían NRS30 en 16 semanas, entendida como la reducción desde el inicio en la evaluación global del dolor de piel del paciente¹⁶⁻¹⁹.

Tal y como afirman algunos autores en los casos reportados, el uso de terapia biológica sistémica con factor de necrosis antitumoral (TNF)-alfa ha mostrado un perfil de seguridad favorable en el tratamiento de la psoriasis en placas y la artritis psoriásica, previniendo la discapacidad articular, mediante un diagnóstico precoz. La nueva molécula secukinumab, es un anticuerpo de inmunoglobulina G1 κ monoclonal completamente humano que inhibe selectivamente el ligando IL-17A y sus efectos posteriores al evitar que se una al receptor IL-17. Considerando que la IL-17 actúa de forma sinérgica con el TNF-alfa, y que la HS y la psoriasis se asocian a un síndrome metabólico con mayor riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular, se justifica el uso de agentes anti-IL-17 en el tratamiento de nuestros pacientes. Por tanto, secukinumab representa una nueva opción terapéutica para los pacientes con HS recalcitrante^{10,21}.

Por su parte, ixekizumab y brodalumab con algún caso aislado en la bibliografía también parecen mostrar cierta eficacia²⁵⁻²⁷.

En cuanto a la seguridad de las terapias, habría que tener en cuenta la aparición de infecciones, nasofaringitis, dolor de cabeza y diarrea¹⁰.

Según el informe Hércules, elaborado por la Iniciativa estratégica en Hidradenitis Supurativa con el aval de numerosas Sociedades Científicas nacionales en Junio de 2017, el farmacéutico debe llevar a cabo una revisión de la adecuación de la prescripción, de su necesidad, efectividad y seguridad de los tratamientos. Este hecho es especialmente relevante en el caso de los pacientes con HS, ya que una parte esencial de la terapia se base en el uso prolongado de antibióticos, donde el farmacéutico aporta valor tanto en la adecuación de la prescripción como en la adherencia del paciente al tratamiento. En este caso, además el farmacéutico tendrá un papel importante en la conciliación de la medicación siendo especialmente importante en el caso de pacientes en tratamiento con terapia biológica, por requerir una vigilancia específica²⁷. Asimismo, las escasas opciones terapéuticas biológicas actuales autorizadas por la AEMPS hacen que los casos más refractarios supongan un desafío dentro de los Servicios de Dermatología y de Farmacia que en muchos casos recurren al uso de terapias off label consiguiendo con ello mantener la remisión de la enfermedad con perfiles de seguridad aceptables.

La reciente aparición de moléculas anti IL-17 o IL-23 en el tratamiento de determinadas enfermedades de carácter inflamatorio, concretamente psoriasis o artritis psoriásica, supone un avance en este tipo de enfermedades dermatológicas que implican importantes limitaciones para los pacientes afectados.

La atención farmacéutica en el paciente de estas características debería ir enfocada a:

1. Impulsar la coordinación con otros profesionales sanitarios para alcanzar un verdadero estándar de cuidado integrado.
2. Promover acciones de formación a profesionales con la colaboración de todas las Sociedades Científicas de Farmacia.
3. Impulsar medidas que favorezcan la adherencia al tratamiento de los pacientes.
4. Incorporar el algoritmo de tratamiento de la HS a los sistemas de prescripción asistida²⁷.

Revisión Científica

BIBLIOGRAFIA

1. F.J. García-Martínez, J.C. Pascual, I. López-Martín, J.J. Pereyra-Rodríguez, A. Martorell Calatayud, L. Salgado-Boquete y J. Labandeira-García. actualización en Hidradenitis supurativa en Atención Primaria. *Semergen*. 2017;43(1):34-42
2. Kimball AB, Kerdell F, Adams D, Mrowietz U, Gelfand JM, Gniadecki R, et al. Adalimumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;157:846-855.
3. Zee HH van der, Laman JD, Boer J, Prens EP. Hidradenitis suppurativa: viewpoint on clinical phenotyping, pathogenesis and novel treatments. *Exp Dermatol*. 2012;21(10):735-9.
4. Ficha técnica de Adalimumab: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/103256017/FT_103256017.html.
5. Paradela S, Rodríguez-Lojo R, Fernández-Torres R, Arévalo P, Fonseca E. Long-term efficacy of infliximab in hidradenitis suppurativa. *J Dermatol Treat*. 2012;23(4):278-83.
6. Ficha técnica de Ustekinumab: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/08494003/FT_08494003.pdf
7. Martin-Ezquerro G, Masferrer E, Pujol RM. Use of biological treatments in patients with hidradenitis suppurativa. *G Ital Dermatol Venereol*. 2017 Aug;152(4):373-378. doi:10.23736/S0392-0488.16.05530-9. Epub 2016 Dec 16. PMID: 27982551.
8. Baker KF, Isaacs JD. Nuevas terapias para enfermedades inflamatorias inmunomediadas: ¿Qué podemos aprender de su uso en artritis reumatoide, espondiloartritis, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. *Ann Rheum Dis*. 2018 Feb; 77 (2): 175-187
9. Frew JW, Hawkes JE, Krueger JG. Topical, systemic and biologic therapies in hidradenitis suppurativa: pathogenic insights by examining therapeutic mechanisms. *Ther Adv Chronic Dis*. 2019 Mar 1;10:2040622319830646. doi: 10.1177/2040622319830646. PMID: 30854183; PMCID: PMC6399757.
10. Bernardini N, Skroza N, Tolino E, Mambrin A, Anzalone A, Balduzzi V, Colapietra D, Marchesiello A, Michelini S, Proietti I, Potenza C. IL-17 and its role in inflammatory, autoimmune, and oncological skin diseases: state of art. *Int J Dermatol*. 2020. Apr;59(4):406-411. doi: 10.1111/ijd.14695. Epub 2019 Oct 30. PMID: 31663126; PMCID: PMC7216999.
11. Schlapbach C, Hanni T, Yawalkar N, et al Expresión de la vía IL-23 / Th17 en lesiones de hidradenitis suppurativa . *J Am Acad Dermatol* 2011; 65 : 790-798.
12. Van der Zee HH, de Ruyter L, Boer J, et al. Alteraciones en subconjuntos de leucocitos e histomorfología en piel perilesional de apariencia normal y lesiones de hidradenitis suppurativa temprana y crónica . *Br J Dermatol* 2012; 166 : 98-106.
13. Jørgensen AR, Yao Y, Thomsen SF. Respuesta terapéutica al secukinumab en una mujer de 36 años con Hidradenitis suppurativa . *Case Rep Dermatol Med* 2018; 16 : 1-3. 10.1155 / 2018/8685136.
14. Ficha técnica de secukinumab: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114980005/FT_114980005.html
15. Thorlacius L, Theut Riis P, Jemec GBE. Hidradenitis suppurativa grave en respuesta al tratamiento con secukinumab: reporte de un caso . *Br J Dermatol* . 201. 8; 179 (1): 182-185. doi: 10.1111 / bjd.15769.
16. Ensayo exploratorio que evalúa Cosentyx (secukinumab) para pacientes con hidradenitis suppurativa de moderada a grave - Vista de texto completo - *ClinicalTrials.gov*. ; 2017. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03099980?Term=secukinumab&cond=hidradenitis&rank=1>. Consultado el 3 de enero de 2021.
17. Estudio de la eficacia y seguridad de dos regímenes de dosis de secukinumab en sujetos con hidradenitis suppurativa (HS) moderada a grave (SUNRISE) ; 2018. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03713632>. Cond =% 28% 22hidradenitis + suppurativa% 22 + OR +% 22acne + inversa% 22% 2 9 & rank = 8. Consultado el 3 de enero de 2021.

Revisión Científica

18. Estudio de eficacia y seguridad de dos regímenes de dosis de secukinumab en sujetos con hidradenitis suppurativa (HS) de moderada a grave. (SOL) ; 2018. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/?Cond=%28%22hidradenitis+suppurativa%22+OR+%22acne+inversa%22%29&rank=9>. (acceso el 3 de enero de 2021).
19. Estudio de dos regímenes de dosis de secukinumab en aproximadamente 856 pacientes con HS de moderada a grave. 2020 – Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04179175> (acceso el 3 de enero de 2021).
20. C. Marasca, M. Megna, A. Balato, N. Balato, M. Napolitano, G. Fabbrocini. Secukinumab and hidradenitis suppurativa: Friends or foes? *JAAD Case Rep*, 5 (2019), pp. 184-187
21. P. Giuseppe, P. Nicola, C. Valentina, C. Elena, C. Salvatrice, G. Rosario, et al. A case of moderate hidradenitis suppurativa and psoriasis treated with secukinumab. *Ann Dermatol*, 30 (2018), pp. 462-464.
22. Informe de posicionamiento terapéutico de brodalumab. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-brodalumab-Kyntheum-psoriasis.pdf?x27133> (acceso el 4 de enero de 2021).
23. Frew JW, Navrazhina K, Grand D, Sullivan-Whalen M, Gilleaudeau P, Garcet S, Ungar J, Krueger JG. The effect of subcutaneous brodalumab on clinical disease activity in hidradenitis suppurativa: An open-label cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Nov;83(5):1341-1348. doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.007. Epub 2020 May 13. PMID: 32416208; PMCID: PMC7572493.
24. Frew JW, Navrazhina K, Sullivan-Whalen M, Gilleaudeau P, Garcet S, Krueger JG. Weekly administration of brodalumab in hidradenitis suppurativa: an open-label cohort study. *Br J Dermatol*. 2020 Aug 8. doi: 10.1111/bjd.19478. Epub ahead of print. PMID: 32974912.
25. Arenbergerova M, Arenberger P, Marques E, Gkalpakiotis S. Successful treatment of recalcitrant gluteal hidradenitis suppurativa with brodalumab after anti-TNF failure. *Int J Dermatol*. 2020 Jun;59(6):733-735. doi: 10.1111/ijd.14792. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32012238.
26. Informe de posicionamiento terapéutico de Ixekizumab. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ixekizumab-Taltz-artritis-psoriasica.pdf> (acceso el 4 de enero de 2021)
27. Informe Hércules. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/hidradenitis/InformeHercules5_06_17.pdf (acceso el 4 de enero 2021).

CART-30 EN EL TRATAMIENTO DEL LINFOMA HODGKIN CLÁSICO RECIDIVANTE

Dra. Sheila Martínez Iturriaga¹/ Dra. Lucía Castillo Portellano² / Dr. Carlos Martínez Carretero³

¹ Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital García Orcoyen. Servicio Navarro de Salud- Osasunbidea

² Servicio de Oncología Médica. Hospital Virgen de las Nieves. Granada

³ Servicio de Análisis Clínicos. Hospital del Bierzo. Ponferrada

RESUMEN

Un CAR es una construcción sintética que puede unirse a los antígenos de superficie celular objetivo a través de un dominio de reconocimiento. Se manipulan genéticamente células del paciente (linfocitos T) con un vector viral y posteriormente se infunde este constructo para atacar a las células tumorales. Recientemente, en España se comercializaron dos fármacos antiCD19 con exitosas respuestas en determinados tumores de mal pronóstico.

No existen por el momento fármacos contra la diana CD30 u otras dianas moleculares descubiertas en otros tumores, pero existen diversos estudios que avalan la aplicabilidad de CART-CD30 para Linfoma Hodgkin (LH).

Wang y col. trataron 18 pacientes, obteniendo una respuesta de 39%. Ramos y col. con 9 pacientes, obtienen un 33%. La dosis, el vector viral, el dominio coestimulador y la quimioterapia linfodeplectora es variable entre estudios.

Se requieren hacer comparaciones directas de los ensayos clínicos evaluados, y los ensayos de los fármacos actualmente comercializados.

Palabras Clave

Cart-30, Linfoma De Hodgkin, Tratamiento

CART-30 IN THE TREATMENT OF RECIDIVANT HODGKIN CLASSIC LYMPHOMA

ABSTRACT

A CAR is a synthetic construct that can bind to target cell surface antigens through a recognition domain. Patient cells (T lymphocytes) are genetically manipulated with a viral vector and this construct is subsequently infused to attack tumor cells. Recently, in Spain, two anti-CD19 drugs were marketed with successful responses in certain tumors with a poor prognosis.

There are currently no drugs against the CD30 target or other molecular targets discovered in other tumors, but there are several studies that support the applicability of CART-CD30 for LH.

Wang et al. treated 18 patients, obtaining a response of 39%. Ramos et al. with 9 patients, they get 33%. The dose, viral vector, costimulatory domain and lymphodepleting chemotherapy is variable between studies.

Direct comparisons of the clinical trials evaluated, and the trials of currently marketed drugs, are required.

KEYWORDS

Cart-30, Hodgkin Lymphoma, Treatment

Revisión Científica

INTRODUCCION

Partiendo de la idea de que las células T específicas de tumor podrían erradicar el cáncer, se desarrollaron tres enfoques independientes. Cronológicamente, los linfocitos infiltrantes de tumores (TIL) fueron el primer enfoque que se intentó probar, confiando en la recolección de células T directamente de un tumor, seguido de expansión ex vivo, activación y, finalmente, reinfusión del paciente. El acceso limitado a metástasis o tumores reseables, la preparación de células T que consume mucho tiempo y los escasos clones de células T reactivas a tumores han impedido hasta ahora el éxito de esta estrategia. En segundo lugar, las células T genéticamente modificadas con el receptor de células T (TCR) comenzaron a generarse para abordar algunas de las principales dificultades de la terapia TIL. A través de la transducción viral, grandes cantidades de células T mononucleares de sangre periférica podrían modificarse genéticamente para ser específicas del tumor mediante el reconocimiento de péptidos restringidos del complejo de histocompatibilidad principal (MHC). Esta especificidad permanece inherentemente restringida debido a su dependencia de los antígenos expresados por los tumores a través de sus complejos de MHC. El tercer enfoque para llegar al centro de atención consiste en las llamadas células T modificadas por el receptor de antígeno quimérico (CAR), obteniendo una ventaja sobre las dos anteriores con una ingeniosa serie de modificaciones^{1,2,3}.

Un CAR es una construcción sintética que puede unirse a los antígenos de la superficie celular objetivo a través de un dominio de reconocimiento de fragmento variable de cadena sencilla (scFv). El concepto inicial unía este dominio de reconocimiento de ligando a un módulo de señalización intracelular compuesto por una porción del grupo de diferenciación (CD) -3 cadena zeta (3ζ) para inducir la activación de las células T tras la unión al antígeno⁴. El mecanismo de muerte tumoral por el cual actúan las células CAR-T puede ser: 1) el eje de perforina y granzima, 2) secreción de citoquinas, 3) ejes Fas y FasL¹.

La eficacia clínica utilizando células T anti-CD19-CAR para tratar tumores malignos

refractarios de células B CD19 es incomparable con las terapias previas⁵. Recientemente, dos terapias (Kymriah® y Yescarta®) fueron aprobadas por la Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios (AEMPS)^{6,7}.

Axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) es una terapia génica que contiene linfocitos T del propio paciente reprogramados genéticamente ex vivo usando un vector viral. De esta forma se introduce un transgén que codifica un receptor antigénico quimérico (CAR), el cual permite a estos linfocitos T identificar y eliminar células que expresen el antígeno CD19. Dichas células no solo incluyen los linfocitos malignos, sino también los linfocitos B normales. El transgén contiene un fragmento de cadena única de la región variable de un anticuerpo monoclonal murino anti-CD19 (FMC63) unido a los dominios intracelulares CD28 y CD3zeta⁸.

Tisagenlecleucel (Kymriah®) es una terapia génica que contiene células autólogas modificadas y que implica la reprogramación de los linfocitos T del paciente. Estos linfocitos se unen a las células que expresan CD19 (células tumorales, pero también linfocitos B normales), de manera que la proteína quimérica transmite las señales intracelulares necesarias para activar la citotoxicidad frente a las células CD19+, así como la expansión y persistencia in vivo del tisagenlecleucel. Esta expansión in vivo del tisagenlecleucel, si es muy rápida, puede provocar un síndrome de liberación de citocinas (SLC) como efecto secundario⁹.

La eficacia clínica de tisagenlecleucel en pacientes con Leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B r / r se evaluó en un ensayo abierto multicéntrico de un solo brazo (88 pacientes inscritos, 68 tratados, 63 disponibles para eficacia). 52 pacientes tenían RC y fueron negativos dentro de los 3 meses posteriores a la perfusión. La mediana de duración de la respuesta aún no era estimable. Axicabtagene ciloleucel, cuando se evaluó en un ensayo abierto multicéntrico de un solo brazo, también mostró una eficacia significativa. De los 101 pacientes tratados, 73 tuvieron una respuesta objetiva (52 tenían RC; 21 tenían remisión parcial (RP)). El tiempo medio de respuesta fue de 0,9 meses, con una duración media de la respuesta de 9,2 meses⁴.

Revisión Científica

Pese a los éxitos con CAR-T, las estrategias actuales deben abordar los problemas clave que rodean la pérdida de efectividad terapéutica en los cánceres hematológicos, así como una respuesta débil en tumores sólidos y toxicidades relacionadas con el tratamiento¹⁰.

Se ha demostrado que la activación excesiva de las células T se propaga, a través de monocitos, mediante el síndrome de liberación de citoquinas (SLC), dirigido por IL-1 e IL-6. Tocilizumab es un antagonista anti-receptor de IL-6 que ha tenido éxito en el manejo del SLC mediado por células T CAR. A pesar de las mejoras en el tratamiento de las toxicidades asociadas (principalmente glucocorticoides y bloqueo del receptor de IL-6), sigue habiendo una gran disparidad en cómo responden los pacientes. Es importante enfatizar que, aunque las células CAR T constituyen un tratamiento aprobado, solo tenemos una comprensión limitada de su modo de acción con respecto tanto a la terapia como a los efectos secundarios. Será importante fomentar una mayor comprensión del mecanismo y la interacción molecular de una modalidad de tratamiento que ha sido acelerada a la vanguardia de la terapia contra el cáncer⁴.

Los resultados obtenidos con CAR-T 19 fomentaron los esfuerzos de expandir esta tecnología prometedora a otras neoplasias malignas incurables que no expresen CD19, como es la leucemia mieloide aguda (LMA), el linfoma de Hodgkin (LH) y el Mieloma Múltiple (MM). Sin embargo, para poder alcanzar el objetivo aún se deberán superar una serie de obstáculos: la falta de objetivos diana tan efectivos como CD19, el microambiente tumoral inmunosupresor y la heterogeneidad intratumoral y recaídas antigénicas negativas, que supone el fracaso directo con estas terapias¹¹.

El linfoma Hodgkin (LH) es un tipo de tumor de los ganglios linfáticos, con predominio característicos de células Red Stenberg (RS). El diagnóstico debe hacerse mediante biopsia de ganglio inflamado o una muestra quirúrgica suficientemente grande. El LH puede ser predominantemente LH clásico (95%) o LH de origen folicular (5%). La diferencia radica en la presencia de células RS o de células con

predominio linfocitario. El inmunofenotipo de las células malignas difiere significativamente: mientras en las células RS existe una tinción consistentemente positiva para CD30 y CD15, ocasionalmente positiva para CD20, y negativo para CD45, en las células de predominio linfocitario se expresa CD20 y CD45, careciendo de CD15 y CD30¹².

El tratamiento del LH clásico ha sido una historia de éxito, con la cura de la enfermedad localizada con radioterapia en la década de 1930, la cura de etapas avanzadas con quimioterapia combinada con / sin radioterapia a mediados de la década de 1960 y mejoras continuas desde entonces. No obstante, en la actualidad, aproximadamente el 2% de los pacientes con LH clásico son principalmente refractarios a la terapia convencional y solo el 50% se convierten en sobrevivientes a largo plazo. Otro 13% de los pacientes recaen, con solo el 60% vivo 10 años después de la recurrencia. Recientemente, se aprobaron nuevos medicamentos dirigidos para el LH refractario / recidivante. En resumen, brentuximab vedotin puede usarse en pacientes refractarios como complemento de la quimioterapia de dosis alta con trasplante autólogo de células madre (ASCT), mejorando las posibilidades de poder proceder a un SCT alogénico y curar, como consolidación después de un SCT autólogo y como tratamiento paliativo. Sin embargo, aún se debe determinar si este medicamento proporciona el mayor beneficio en el tratamiento de primera o segunda línea, como consolidación o en enfermedad refractaria o recaída. Los ensayos de inhibidores del punto de control inmunitario, como los dirigidos a la muerte programada 1 (nivolumab y pembrolizumab) y, por lo tanto, no principalmente a las células tumorales, han mostrado tasas de respuesta general > 65%. Todavía faltan los resultados a largo plazo y los datos de los ensayos de fase III, pero el nivolumab recientemente obtuvo la aprobación en pacientes refractarios ya tratados con brentuximab vedotina y trasplante autólogo de células madre. Otros tratamientos novedosos de interés incluyen células T con un receptor de antígeno quimérico y terapias combinadas con inhibidores de histona desacetilasa¹³.

Revisión Científica

OBJETIVO

El objetivo de esta revisión es conocer la aplicabilidad de las CART30 en el tratamiento refractario del Linfoma Hodgkin clásico en adultos midiendo la eficacia clínica de las respuestas obtenidas y teniendo presente la posible toxicidad. Al mismo tiempo, conocer las limitaciones, si las hubiera, de los ensayos clínicos que emplean terapia CART dirigida por CD30 en LH clásico.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una revisión sistemática de ensayos clínicos, estudios científicos y revisiones sistemáticas acerca de la aplicabilidad de las CAR-T en la enfermedad de Hodgkin. Los criterios de búsqueda fueron: "Receptors, Antigen, T-Cell"[Mesh] AND "Hodgkin Disease"[Mesh] AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Review[ptyp]) AND "last 5 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR Spanish[lang]))". Se obtuvieron 106 estudios, de los cuales se filtraron en ensayos clínicos y revisiones, publicación reciente (últimos 5 años), en humanos y escritos en inglés. Tras el filtro establecido, quedaron 7 artículos. Se incluyeron todas las revisiones y los estudios científicos publicados para esos ítems y se aplicó la condición de que el artículo incorporara conclusiones sobre la aplicabilidad, y datos de eficacia de la terapia CAR- T30 exclusivamente en LH. El principal criterio de exclusión fue no dar información concluyente sobre el uso y efectividad de dicha terapia. La información analizada se estructuró en diferentes variables: número de pacientes tratados, dosis de CART empleadas, datos de eficacia y toxicidad.

RESULTADOS

Los primeros estudios preclínicos con células CART dirigidas por CD30 en pacientes adultos con LH fueron realizados a finales de la década de los años 90 por Hombach et al., quienes mostraron una citólisis efectiva de líneas celulares CD30 en LH in vitro¹⁵. Sin embargo, las moléculas CART carecían de señal coestimuladora, y esto limitaba su efectividad. Posteriormente, Sovoldo y col., propusieron expresar esta molécula CAR en células T citotóxicas específicas para el virus Epstein Barr (VEB-CTL) para asegurar que dichas células quiméricas recibieran señales coestimuladoras apropiadas con el paso del tiempo. El resultado fue que dichas células mantuvieron la capacidad de reconocer y matar tumores VEB+ y al mismo tiempo, atacaban células cancerosas CD30+ (como en las líneas celulares LH y linfoma anaplásico de células grandes (ALCL)) tanto in vitro como in vivo en un modelo de ratón xenogénico¹⁶. Avances posteriores, han permitido crear endodominios coestimuladores dentro de la molécula CAR, con lo que la necesidad de células T con especificidad de antígeno quedó obsoleta.

Tras el avance de la ingeniería celular de las células CAR-T a lo largo de todo este tiempo, los únicos ensayos clínicos de los que disponemos actualmente para conocer la aplicabilidad real de CAR-T dirigidas a CD30 en LH clásico son dos (Tabla 1)^{17,18,19}:

	Wang y col.	Ramos y col.
Dominio coestimulador	4-1BB	CD28
Vector viral	Lentivirus	Gammaretrovirus
Quimioterapia acondicionadora	FC, GMC, PC	Ninguna
Dosis	1.1-2.1x10 ⁷ células	2 x 10 ⁷ , 1 x 10 ⁸ , 2 x 10 ⁸
	CART/kg	CAR-T / m ²
Número de pacientes	18 pacientes (17 LH)	9 pacientes (6 LH)
Respuestas	ORR 39% (7RP), 6 con SD	ORR 33% (2RC, 1RC), 3 SD

Tabla1. Ensayos clínicos completos de células CAR-T dirigidas a CD30 para pacientes con linfoma deCD30 + recidivante / refractario.

*SD: enfermedad estable, RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial, ORR: tasa de respuesta objetiva

Revisión Científica

Wang y col. trataron a 18 pacientes con linfoma CD30 + recidivante / resistente al tratamiento (17 con HL y 1 con ALCL cutáneo) con un CAR anti-CD30. De los 18 pacientes tratados, 9 habían recibido trasplante autólogo de células madre previo y 5 habían sido tratados con Brentuximab vedotin. Los pacientes recibieron una dosis media de $1,56 \times 10^7$ células CAR-T / kg después de un régimen linfodeplector, que consta de 3 combinaciones diferentes, que causaron cierto grado de citopenias. Todos los pacientes tuvieron una reacción de infusión febril de grado 1 o 2 (fiebres y escalofríos) que se recuperó durante la noche. Solo hubo dos toxicidades de grado 3 o superior: un paciente tenía anormalidades en las pruebas de función hepática y un paciente tenía disfunción sistólica, probablemente relacionada con la exposición previa a antraciclina. No hubo síndrome de liberación de citoquinas¹⁹.

De 18 pacientes tratados y evaluables para respuesta, 7 pacientes tuvieron una respuesta parcial (RP) y 6 pacientes tuvieron enfermedad estable (SD) después de la infusión. No hubo RC y el ORR fue del 39%. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 6 meses con 4 pacientes con respuesta continua al momento de la publicación. Hubo 5 pacientes que recibieron una segunda infusión de células CAR-T, con 3 pacientes que mantuvieron RP después del segundo tratamiento, 1 paciente que mantuvo SD y 1 paciente que obtuvo una RP después de ser evaluado como SD después de la primera infusión. Los ganglios linfáticos parecían responder mejor al tratamiento que la enfermedad extranodal, y las lesiones pulmonares parecían responder menos al tratamiento, aunque es difícil llegar a conclusiones con un tamaño de muestra tan pequeño¹⁹.

Los niveles de CAR en la sangre periférica alcanzaron su punto máximo a los 3-9 días después de la infusión y disminuyeron al valor basal a las 4-8 semanas después de la infusión, lo que sugiere que las células CAR-T funcionales se trasladaron a los sitios del tumor¹⁹.

Ramos y col. informaron los resultados de 9 pacientes con linfoma CD30 + recidivante / resistente al tratamiento (6 con LH, 1 con ALCL cutáneo ALK negativo, 1 con ALK + ALCL sistémico y 1 con Linfoma difuso de células grandes B (DLBCL) evolucionado a LH). De los 9 pacientes

tratados, 8 tenían enfermedad activa en el momento de la infusión celular. Todos los pacientes recibieron un tratamiento previo intenso y recayeron después de 3 o más líneas de tratamiento anteriores, 7 habían sido tratados previamente con Brentuximab vedotin y 6 habían recaído después de trasplante autólogo de células madre.

Los pacientes recibieron hasta 2×10^8 células CAR-T dirigidas a CD30 / m² sin régimen linfodeplector administrado antes de la infusión. El tratamiento fue bien tolerado sin toxicidades atribuibles a las células CAR-T o episodios de síndrome de liberación de citoquinas reportados. Los autores también monitorearon la inmunidad de las células T a los antígenos virales antes y después de la infusión y no encontraron diferencias en la respuesta de las células T a los patógenos virales comunes. Además, no hubo informes de infecciones virales después del tratamiento con células CD30 CAR-T.

De los 8 pacientes tratados que tenían enfermedad activa en el momento de la infusión, 2 pacientes entraron en RC con 1 paciente con ALK + ALCL que mantenía CR durante 9 meses antes de la recaída, y el otro paciente con LH continuó en CR durante más de 2.5 años hora de publicación. Tres pacientes tenían SD y 3 pacientes tenían enfermedad progresiva. El único paciente tratado que ya estaba en RC en el momento de la infusión después de recibir quimioterapia de rescate después de ASCT ha mantenido una RC durante más de 2 años en el momento de la publicación. La mayoría de las respuestas se observaron en pacientes que recibieron el nivel de dosis más alto. Hubo una expansión dependiente de la dosis de las células CAR-T en sangre periférica y los niveles alcanzaron su punto máximo dentro de 1 semana de la infusión y disminuyeron después, pero las señales de CAR todavía eran detectables 6 meses después de la infusión en 6 pacientes¹⁷.

A pesar de que ambos estudios demuestran buena tolerabilidad y algunos efectos, los resultados son modestos en comparación con los logrados con las células CAR-T dirigidas a CD19. Actualmente hay varios ensayos clínicos en curso con diferentes construcciones de células CD30 CAR-T en linfomas recidivantes / refractarios que abordan formas de mejorar el resultado (Tabla 2)²⁰.

Revisión Científica

Juicio	Wang y col.	Ramos y col.
Dominio coestimulador	4-1BB	CD28
Vector viral	Lentivirus	Gammaretrovirus
Quimioterapia acondicionadora	FC, GMC, PC	Ninguna
Dosis	1.1–2.1 × 10 ⁷ células CAR-T / kg	2 × 10 ⁷ , 1 × 10 ⁸ , 2 × 10 ⁸ CAR-T / m ²
Número de pacientes tratados	18 pacientes (17 HL, 1 ALCL cutáneo)	9 pacientes (6 HL, 1 ALCL cutáneo, 1 ALCL sistémico, 1 DLBCL evolucionado a HL)
Respuestas	ORR 39% (7 PR); 6 con SD	ORR 33% (2 CR, 1 CR continuo); 3 con SD

FC fludarabina y ciclofosfamida, *GMC* gemcitabina, *MUSTARGEN*®, ciclofosfamida, *PC* NAB-paclitaxel y ciclofosfamida, *HL* linfoma de Hodgkin, *LACG* linfoma anaplásico de células grandes, *DLBCL* linfoma de células B grandes, difunden la *ORR* tasa de respuesta global, *PR* respuesta parcial, *SD* enfermedad estable, Respuesta completa de *CR*

Se desconoce el régimen óptimo de eliminación de linfoides para usar con las células CD30 CAR-T. En su ensayo clínico de células CAR-T dirigidas a CD30, Wang et al., trataron pacientes con 1 de 3 regímenes de acondicionamiento diferentes (que consisten en fludarabina y ciclofosfamida, o gemcitabina, y ciclofosfamida, o nab-paclitaxel y ciclofosfamida), pero no encontraron una diferencia estadísticamente significativa entre ellos. Muchos estudios en curso utilizan fludarabina y ciclofosfamida como linfodepleción. Un régimen alternativo explorado, combina fludarabina y bendamustin como linfodepleción. Otro enfoque es infundir células CD30 CAR-T como consolidación después de trasplante autólogo (ASCT). En este escenario, el ASCT actúa como el régimen definitivo de reducción de linfodepleción, lo que lleva a altos niveles de citocinas estimuladoras como IL-7 e IL-15 que pueden apoyar la expansión de las células CAR-T y eliminar las células linfoides supresoras. Hay un ensayo clínico en curso de células CAR-T dirigidas a CD30 como consolidación después de ASCT en pacientes con linfomas CD30²⁰.

Otro aspecto importante a considerar para las neoplasias malignas CD30 es la localización de la enfermedad. Los linfomas son principalmente una enfermedad de los tejidos linfoides (ganglios linfáticos y médula ósea),

pero los tumores CD30 + presentan desafíos adicionales, ya que en HL, el entorno de la quimiocina es muy importante para influir en las células que se acumulan en el tumor. Las células RS (Red Stenberg) producen timo y quimiocina regulada por activación / ligando de quimiocina CC 17 (TARC / CCL17) y quimiocina derivada de macrófagos (MDC / CCL22). Estas quimiocinas atraen células que expresan su receptor afín, CCR4, como las células auxiliares tipo 2, Tregs y las células supresoras derivadas de mieloides (MDSC). La infiltración de estas células protege a las células RS al crear, no solo un ambiente supresor, sino también una barrera física contra el acceso de los linfocitos T citotóxicos. Para garantizar el tráfico preferencial a las células del LH, Savoldo et al. crearon células T que, además de expresar el CD30 CAR, también coexpresaron el receptor de quimiocinas, CCR4. Descubrieron que las células CAR-T dirigidas a CD30 que expresaban CCR4 habían mejorado la migración al tumor y aumentaban la actividad antitumoral en comparación con las células CAR-T dirigidas a CD30 que no expresaban CCR4 en modelos de ratón LH. Una preocupación sobre este enfoque es que TARC (quimiocinas relacionadas con la activación), y MDC (quimiocinas derivadas de macrófagos) son producidos por otros tejidos, como la piel, lo que podría aumentar la toxicidad. Sin embar-

go, dado que CD30 no se expresa en estos sitios, las células CAR-T dirigidas a CD30 no deberían causar toxicidad tumoral fuera del objetivo. En cambio, las células CAR-T dirigidas por CD30 que coexpresan CCR4 también podrían ser más efectivas en los linfomas cutáneos CD30 + debido al tráfico mejorado a la piel. Se planea abrir en un futuro próximo un ensayo clínico de células CAR-T dirigidas por CD30 que coexpresan CCR4 en pacientes con linfomas CD30 + recidivantes / refractarios¹⁹.

Por lo tanto, es imperativo considerar asociar CAR CD30 con otros reguladores inmunes. Entre las estrategias candidatas, los inhibidores del punto de control inmunitario son clave²⁰.

Ramos et al. encontraron que PD1 se expresó en el 33% de las células CAR-T dirigidas a CD30 infundidas¹⁶, lo que sugiere que estas células seguirán siendo susceptibles a la vía inhibitoria PD1 / PDL1 una vez en el sitio del tumor. En los informes de casos de pacientes que progresaron después de recibir células CAR-T dirigidas a CD19 y posteriormente fueron tratados con pembrolizumab, se observó una nueva expansión de las células CAR-T CD19 y se observó respuesta clínica. Sin embargo, es necesario identificar el momento óptimo y la secuencia de la combinación de células CD30 CAR- T. Además, se desconoce el efecto de esta combinación sobre los eventos adversos relacionados con el sistema inmune y el síndrome de liberación de citocinas. Alternativamente, con los avances en la ingeniería genética, la regulación negativa selectiva de los receptores inhibitorios por las células T CAR representa alternativas interesantes.

DISCUSIÓN

Las células CAR-T se han convertido en una de las nuevas terapias más esperanzadoras para pacientes con neoplasias hematológicas, incluido el linfoma.

Tras el éxito de la terapia dirigida con CD19 y su reciente comercialización en nuestro país para el tratamiento de LLA y LCGB, surge la necesidad de dar cobertura a esas enfermedades hematológicas que no expresan CD19 y que

también podrían beneficiarse de un tratamiento tan prometedor para casos refractarios.

CD30 es un nuevo objetivo para estudiar dada su expresión universal en LH y ALCL y expresión en un porcentaje de otros tipos de linfoma, y en general un riesgo mínimo de tumor fuera de la toxicidad objetivo.

Es conveniente analizar los estudios/ensayos publicados en la literatura y los avances acontecidos en estos últimos años con la terapia CAR-T dirigida por CD30 de cara a una posible pronta autorización y comercialización para pacientes afectados de LH refractario.

Los ensayos clínicos realizados hasta la fecha en pacientes con linfoma CD30 han demostrado que las células CAR-T dirigidas a CD30 son seguras y con cierta actividad en pacientes con enfermedad recidivante y resistente al tratamiento. Pero aun quedan ciertas preguntas abiertas: 1) la identificación del régimen linfodeplector ideal, 2) la mejora en la migración de las células CAR-T al sitio del tumor, 3) combinación con nuevas terapias, como inhibidores de puntos de control o ingeniería adicional.

El 10-15% de los pacientes con LH desarrollarán la enfermedad refractaria y para estos pacientes hay pocas posibilidades de lograr una remisión a largo plazo con tratamientos convencionales. El desarrollo de inmunoterapias CART para estas enfermedades está avanzando rápidamente actualmente, pero en esta revisión, ha quedado claro que se requiere una optimización significativa del dogma CART actual para reproducir el éxito clínico de CART19 en el contexto de LH. La biología sintética y las tecnologías de edición de genes ahora son herramientas disponibles para que los investigadores generen productos CART específicamente diseñados para una enfermedad definida.

Hay varios ensayos clínicos en curso y próximos que investigan las células CAR-T dirigidas a CD30 con diferentes construcciones, regímenes de linfodeplección y modificaciones adicionales, con la confianza de que la terapia mejore aún más en los próximos años y permita el tratamiento de pacientes refractarios con mal pronóstico.

Revisión Científica

RESUMEN DE SIGLAS (según orden de aparición en el texto):

CAR: receptor de antígeno quimérico. Construcción sintética que puede unirse a los antígenos de superficie celular objetivo a través de un dominio de reconocimiento.

CAR-T: Tipo de tratamiento en el que las células T (tipo de célula del sistema inmunitario) del paciente se modifican en el laboratorio para que ataquen a las células cancerosas. Las células T se extraen de la sangre del paciente, y en el laboratorio, se les añade el gen de un receptor especial que se une a cierta proteína de las células cancerosas del paciente. Este receptor especial se llama receptor de antígeno quimérico (CAR).

CD19: Tipo de antígeno CD propio del sistema inmune de los mamíferos, cuya función biológica es formar complejo con CD21 Y CD81 de este modo, actúa como correceptor de las células B. Se expresa específicamente en células B. Es la diana molecular de los CAR.

CD30: Tipo de antígeno CD propio de las células T y B activadas, pero no en reposo. Está asociado con el linfoma anaplásico de células grandes, es un marcador útil para distinguir tumores de células germinales. Es típico de las células Reed Stenberg, propias del Linfoma Hodgkin (LH).

TIL: Linfocitos infiltrantes de tumores.

TCR: Receptor de células T.

MHC: Complejo de histocompatibilidad principal.

Fas: Proteínas de superficie con un dominio citoplasmático de muerte celular conservado.

Fas-L: Proteína de membrana tipo II miembro de la familia de factor de necrosis tumoral (TNF) que está altamente expresado en linfocitos activados.

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

SLC: Síndrome de liberación de citoquinas. Uno de los principales efectos secundarios de la terapia celular CAR. Es mediado por interleuquinas en concreto IL-1 e IL-6.

LLA: Leucemia linfoblástica aguda.

RC: Respuesta completa.

RP: Respuesta/remisión parcial.

LH: linfoma Hodgkin

RS: Red Stenberg. Denominación de las células típicas presentes en el LH. Presentan CD-30 y CD-15.

SCT: trasplante de células madre. Puede ser autólogo (células del propio paciente) o alogénico (células de un donante).

VEB: Virus Epstein Bar. Mantiene estrecha relación con Linfoma Hodgkin.

VEB-CTL: células T citotóxicas contra VEB.

ALCL: Linfoma anaplásico de células grandes.

ALCL ALK+: Es un tipo de linfoma anaplásico de células grandes, un linfoma periférico no Hodgkin de células T poco frecuente y agresivo, que afecta a los ganglios linfáticos y regiones extra ganglionares y que se caracteriza por la expresión de una proteína llamada quinasa del linfoma anaplásico (ALK).

DLCGB: Linfoma difuso de células grandes B.

SD: del inglés, enfermedad estable.

Revisión Científica

ORR: Tasa de respuesta objetiva. Porcentaje (%) de pacientes con respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP) confirmada de acuerdo con los criterios RECIST, en relación a la población evaluable.

TARC: quimiocinas relacionadas con la activación.

MDC: quimiocinas derivadas de macrófagos.

CCR4: Las quimiocinas son una gran familia de citocinas multifuncionales quimiotácticas, que se agrupan en cuatro familias con base en el espacio de los residuos de cisteína amino-terminal: C, CC, CXC y CX3C. Entre sus funciones se encuentran la quimiotaxis, la supervivencia de algunas células del sistema inmunológico y su localización con los antígenos. Se expresan en Linfocitos T malignos de tipo cutáneo (Queratinocitos, células dendríticas, células endoteliales).

PD1 y PDL1: PD-L1 es una proteína transmembrana de tipo 1 con un papel inmunoregulador significativo mediante la supresión del sistema inmunitario en procesos fisiológicos como el embarazo, la presentación de antígenos a linfocitos T, trasplantes de tejidos y órganos, y también en procesos patológicos como en las enfermedades inmunitarias, el cáncer y las enfermedades infecciosas. El sistema inmunitario reacciona en condiciones normales frente a antígenos foráneos asociados con señales de peligro exógenas o endógenas. Esto causa la proliferación de linfocitos T CD8 y CD4 específicos frente a estos antígenos. La unión del ligando PD-L1 con sus receptores PD-1 o B7.1 (CD80) transmite una señal inhibitoria a los linfocitos T que reduce su proliferación y puede causar su apoptosis como consecuencia de una inhibición del gen Bcl-2. A su vez, PD-L1 transmite señales intracelulares en las células que lo expresan que favorecen la proliferación y supervivencia celular, y protegen frente a estímulos pro-apoptóticos como los interferones. Los avances actuales en inmunoterapia oncológica utilizan estas proteínas de membrana para tratar determinados tumores como pulmón, melanoma, linfomas...

Revisión Científica

BIBLIOGRAFIA

1. Berraondo P, Rabinovich GA, Melero I. Respuesta inmunitaria frente a tumores. En: Rozman C, Cardellach F, editores. Farreras-Rozman Medicina Interna. 18ª edición. Barcelona: Elsevier; 2016.
2. Lamers CHJ, Willemsen R., van Elzaker P, van Steenberghe-Langeveld S., Broertjes M., Oosterwijk-wakka J., Oosterwijk E., Sleijfer S., Debets R., Gratama JW Respuestas inmunes a Transgene y Vector retroviral en pacientes tratados con células T ex vivo. *Sangre*. 2011; 117 : 72-83. doi: 10.1182 / blood-2010-07-294520.
3. Kershaw MH, Westwood JA, Parker LL, Wang G., Mavroukakis SA, White DE, Wunderlich JR, Rogers-freezer L., Chen CC, Yang JC, et al. Un estudio de fase I sobre inmunoterapia adoptiva utilizando células T modificadas genéticamente para el cáncer de ovario. *Clin. Cáncer Res*. 2007; 12 : 6106–6115. doi: 10.1158 / 1078-0432.CCR-06-1183.
4. Mohamed-Reda Benmebarek , † Clara Helke Karches , † Bruno Loureiro Cadilha , Stefanie Lesch , Stefan Endres y Sebastian Kobold . Mecanismos de matanza de las células T del receptor de antígeno quimérico (CAR). *Int J Mol Sci*. 2019 14 de marzo; 20 (6). pii: E1283. doi: 10.3390 / ijms20061283.
5. Células T modificadas por el receptor de antígeno quimérico en la leucemia linfocítica crónica. Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. *N Engl J Med*. 25 de agosto de 2011; 365 (8): 725-33.
6. Informe de posicionamiento terapéutico de Yescarta® <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-axicabtagen-ciloleucl-Yescarta-LDCGB-LPMCGB.pdf?x52508> (consultado el 15 de Noviembre de 2019).
7. Informe de posicionamiento terapéutico de Kymriah® <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-tisagenlecleucel-kymriah-LAL-LCGB.pdf> (consultado el 15 de Noviembre de 2019).
8. June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J Med*. 2018; 379:64-73
9. Porter D, Frey N, Wood PA, et al. Grading of cytokine release syndrome associated with the CAR T cell therapy tisagenlecleucel. *J Hematol Oncol*. 2018;11:35.
10. D'Aloia MM, Zizzari IG, Sacchetti B., Pierelli L., Alimandi M. CAR-T Cells: The Long and Winding Road to Solid Tumors Review-Article. *Cell Death Dis*. 2018; 9 : 1–12. doi: 10.1038 / s41419-018-0278-6.
11. Rotolo A, Karadimitris A, Ruella M. Building upon the success of CART19: chimeric antigen receptor T cells for hematologic malignancies. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(9):2040–2055. doi:10.1080/10428194.2017.1403024
12. D. A. Eichenauer¹, B. M. P. Aleman², M. Andre´^{3,4}, M. Federico⁵, M. Hutchings⁶, T. Illidge^{7,8}, A. Engert¹ & M. Ladetto⁹, on behalf of the ESMO Guidelines Committee*. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 29 (Supplement 4): iv19–iv29, 2018 doi:10.1093/annonc/mdy080. Published online 23 May 2018
13. I. Glimelius , A. Diepstra. Novel treatment concepts in Hodgkin lymphoma. *J Intern Med*. 2017 Mar; 281 (3): 247-260. doi: 10.1111 / joim.12582. Epub 2016 19 de diciembre.
14. Grover NS, Savoldo B. Challenges of driving CD30-directed CAR-T cells to the clinic. *BMC Cancer*. 2019;19(1):203. Published 2019 Mar 6. doi:10.1186/s12885-019-5415-9
15. Hombach A, Heuser C, Sircar R, Tillmann T, Diehl V, Pohl C, Abken H. An anti- CD30 chimeric receptor that mediates CD3-zeta-independent T-cell activation against Hodgkin's lymphoma cells in the presence of soluble CD30. *Cancer Res*. 1998;58(6):1116–1119.

Revisión Científica

16. Savoldo B, Rooney CM, Di Stasi A, Abken H, Hombach A, Foster AE, Zhang L, Heslop HE, Brenner MK, Dotti G. Epstein Barr virus specific cytotoxic T lymphocytes expressing the anti- CD30zeta artificial chimeric T-cell receptor for immunotherapy of Hodgkin disease. *Blood*. 2007;110(7):2620–2630.
17. Ramos CA, Ballard B, Zhang H, et al. Clinical and immunological responses after CD30-specific chimeric antigen receptor-redirected lymphocytes. *J Clin Invest*. 2017;127(9):3462–3471. doi:10.1172/JCI94306
18. Ramos CA, Heslop HE, Brenner MK. CAR-T Cell Therapy for Lymphoma. *Annu Rev Med*. 2016;67:165–183. doi:10.1146/annurev-med-051914-021702
19. Wang CM, Wu ZQ, Wang Y, Guo YL, Dai HR, Wang XH, Li X, Zhang YJ, Zhang WY, Chen MX, et al. Autologous T cells expressing CD30 chimeric antigen receptors for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: an open-label phase I trial. *Clin Cancer Res*. 2017;23(5):1156–1166.
20. Natalie S. Grover* and Barbara Savoldo. Challenges of driving CD30-directed CAR- T cells to the clinic. Grover and Savoldo *BMC Cancer* (2019) 19:203. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5415-9>