

Pneumonite induzida por imunoterapia antineoplásica: relato de casos

Immunotherapy-induced pneumonitis: cases report

Henrique Alkalay Helber¹, Aline Lury Hada¹, Raquel Baptista Pio¹,
Pedro Henrique Zavarize de Moraes¹, Diogo Bugano Diniz Gomes¹

¹ Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

DOI: 10.1590/S1679-45082018RC4030

RESUMO

A pneumonite secundária à imunoterapia é uma complicação rara, com incidência estimada em cerca de 3%. No entanto, trata-se de uma intercorrência de difícil diagnóstico e com grande morbidade, que tem se tornado um desafio para oncologistas e emergencistas. Foram revisados os casos de cinco pacientes que fizeram uso de anti-PD1 (*program cell death receptor antagonist 1*) para tratamento antineoplásico e que evoluíram com quadro de pneumonite induzida pelo tratamento. Todos os pacientes apresentaram sintomas respiratórios em vigência de tratamento, com imunoterapia e presença de alteração radiológica em vidro fosco. Dentre estes pacientes, apenas um apresentou pneumonite grau 5, com atraso na introdução de corticoidoterapia, indo a óbito em decorrência do quadro. Os outros quatro pacientes apresentaram pneumonite grau 2, sintomática, sendo tratados com corticoidoterapia e evoluindo com melhora clínica e radiológica. Dois pacientes mantiveram o tratamento após o episódio de pneumonite, sem novas complicações pulmonares posteriores, até o momento. A pneumonite induzida por imunoterapia, apesar de ser um evento pouco frequente, pode acarretar grande morbidade, além de ser potencialmente fatal, cabendo à equipe médica ter atenção aos sintomas mais comuns, como tosse e dispneia, para diagnóstico precoce e tratamento efetivo, com uso precoce de corticoide.

Descritores: Pneumonite/diagnóstico; Imunoterapia; AntiPD1/AntiPDL1; Corticosteroide/efeitos adversos; Relatos de casos

ABSTRACT

Immunotherapy-induced pneumonitis is a rare complication with incidence estimated around 3%. This disease is difficult to diagnose and has great morbidity. For this reason, it became a challenge for oncologists and emergencists. We reviewed the case of five patients who used anti-PD1 (*program cell death receptor antagonist 1*) for antineoplastic treatment and developed treatment-induced pneumonitis. All patients had respiratory problems because of immunotherapy and presence of ground-glass radiologic change. Among all patients, only one had grade 5 pneumonitis, and delaying to begin corticosteroid therapy and worsening in clinical picture led to patient death. Other four patients with symptomatic grade 2 pneumonitis underwent corticosteroid therapy and had improvement in clinical and radiologic picture. Two patients were treated after an episode of pneumonitis, and no new pulmonary complications were observed until the end of this study. Immunotherapy-induced pneumonitis, although uncommon, can be potentially fatal. Medical team has the responsibility to pay attention for most common symptoms of the disease such as cough and dyspnea and conduct an early diagnosis and effective early treatment with corticosteroids.

Keywords: Pneumonitis/diagnosis; Immunotherapy; AntiPD1/AntiPDL1; Adrenal cortex hormones/adverse effects; Case reports

Como citar este artigo:

Helber HA, Hada AL, Pio RB, Moraes PH, Gomes DB. Pneumonite induzida por imunoterapia antineoplásica: relato de casos. *einstein* (São Paulo). 2018;16(2):eRC4030.

Autor correspondente:

Henrique Alkalay Helber
Avenida Albert Einstein, 627/701 – Morumbi
CEP: 05651-901 – São Paulo, SP, Brasil
Tel.: (11) 2151-1233
E-mail: henrique.helber@einstein.br

Data de submissão:

21/2/2017

Data de aceite:

2/8/2017

Copyright 2018



Esta obra está licenciada sob
uma Licença *Creative Commons*
Atribuição 4.0 Internacional.

INTRODUÇÃO

A terapia baseada em imunoterápicos tem demonstrado melhorias importantes no tratamento de pacientes com neoplasias avançadas. O *programmed cell death protein-1* (PD-1) é um receptor transmembrana do linfócito T que inibe sua atividade. O pembrolizumabe e o nivolumabe são anticorpos monoclonais que se ligam ao receptor PD-1, impedindo sua ativação e, assim, estimulam a ação dos linfócitos contra células tumorais. Atualmente, no Brasil, estão aprovados para o tratamento de melanoma, câncer de pulmão de células não pequenas e câncer renal, mas existem estudos mostrando ação promissora em diversos tipos de tumores sólidos. Os estudos realizados com imunoterápicos sugerem perfil de segurança favorável, com efeitos adversos imunorrelacionados geralmente transitórios, porém, ocasionalmente severos. Dentre eles, diarreia, alterações de pele, hepatite e endocrinopatias. A pneumonite é uma complicação pouco frequente, com incidência estimada em cerca de 4%, mas trata-se de uma intercorrência de difícil diagnóstico e com grande morbidade.⁽¹⁾

No período de julho de 2015 a novembro de 2016, foram revisados os prontuários de 69 pacientes tratados com drogas anti-PD1 e, dentre eles, 5 desenvolveram pneumonite no Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE). O objetivo deste trabalho foi descrever o diagnóstico e o manejo destes casos, além de uma breve revisão de literatura a respeito do assunto.

RELATO DE CASO

Caso 1

Paciente do sexo masculino, 69 anos, diagnosticado com adenocarcinoma de cólon metastático para fígado, pulmão e esqueleto. Recebeu tratamentos prévios com esquemas baseados em fluopirimidina, platina, antiangiogênicos, irinotecano e cetuximabe, com progressão de doença a todos eles. Optou-se por iniciar tratamento com pembrolizumabe 10mg/kg a cada 2 semanas, apesar de não haver aprovação para seu uso no Brasil no cenário em questão. Após a segunda aplicação, paciente queixou-se de fraqueza e dispneia. Ao exame físico, apresentava saturação de 83% em ar ambiente. A tomografia de tórax evidenciou infiltrado intersticial à esquerda e derrame pleural bilateral, sem sinais de tromboembolismo pulmonar, o hemograma mostrava leucocitose com 21.580 leucócitos, sendo 69% segmentados, 11% bastões e 3% metamielócitos. Realizada toracocentese, iniciada antibioticoterapia com ceftriaxone e claritromicina, e mantido aporte de oxigênio com

cateter nasal, sem melhora. Tomografia de tórax de reavaliação evidenciou aumento do infiltrado em vidro fosco (Figura 1), sugerindo reação medicamentosa (padrão de pneumonite intersticial aguda); não foi realizada biópsia pulmonar para comprovação histológica. Por conta da piora do nível de consciência e do padrão respiratório, discutiu-se com familiares e optou-se por iniciar sedação para conforto.

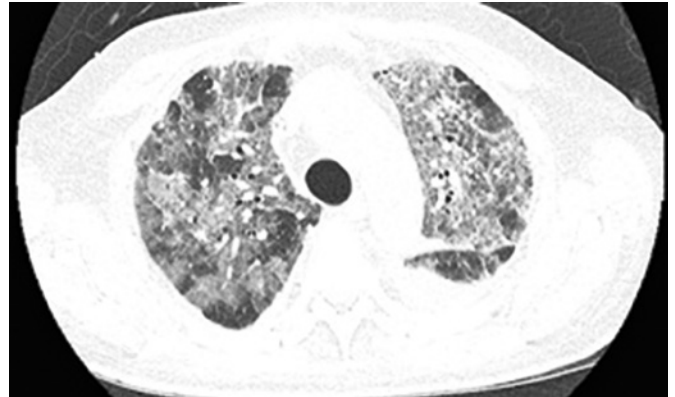
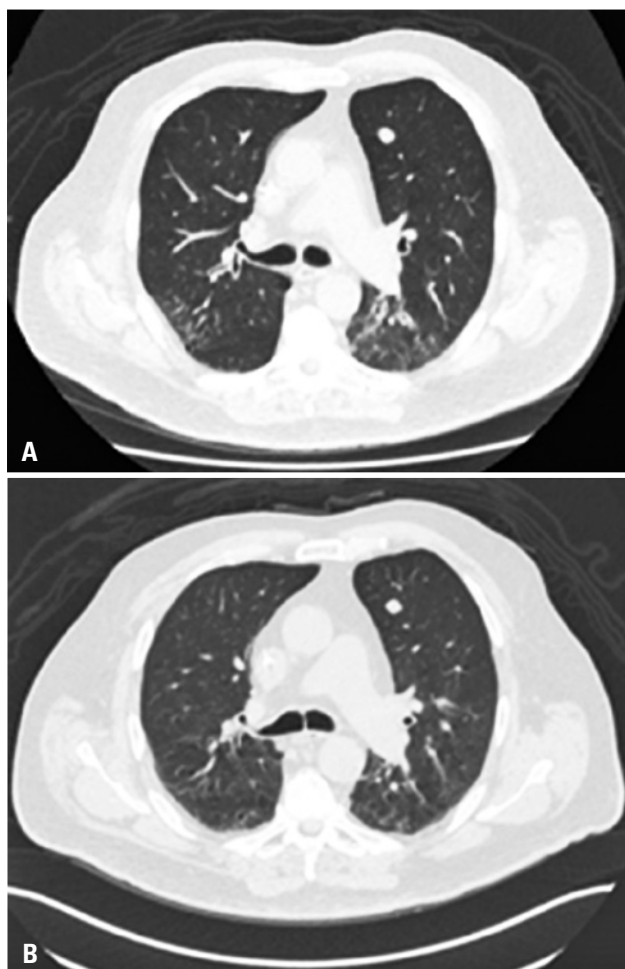


Figura 1. Infiltrado em vidro fosco difuso bilateral, sugerindo reação medicamentosa

Caso 2

Paciente do sexo masculino, 73 anos, teve o diagnóstico de melanoma em coxa direita, localizado, submetido à ressecção e seguimento clínico. Após 8 anos, apresentou melanoma metastático para pulmão sem mutações passíveis de tratamento dirigido. Tratado com dacarbazina, seguida de ipilimumabe, com progressão de doença. Optou-se, então, por início de pembrolizumabe 2mg/kg a cada 3 semanas.

Quatorze dias após o primeiro ciclo, o paciente iniciou quadro de tosse seca, sem febre ou outros sintomas, e nem alterações em hemograma. Tomografia de tórax demonstrou opacidades em vidro fosco em ambos os pulmões (Figura 2). Aventada a hipótese de pneumonite induzida pelo pembrolizumabe, apesar de não ter sido realizada biópsia pulmonar para comprovação histológica. Foi iniciado tratamento com prednisona 1mg/kg associada à antibioticoterapia, e o paciente apresentou melhora rápida e importante dos sintomas. Tomografia de estadiamento, 2 meses após, mostrou resolução do quadro (Figura 2). Paciente manteve o tratamento com pembrolizumabe, com boa tolerância.

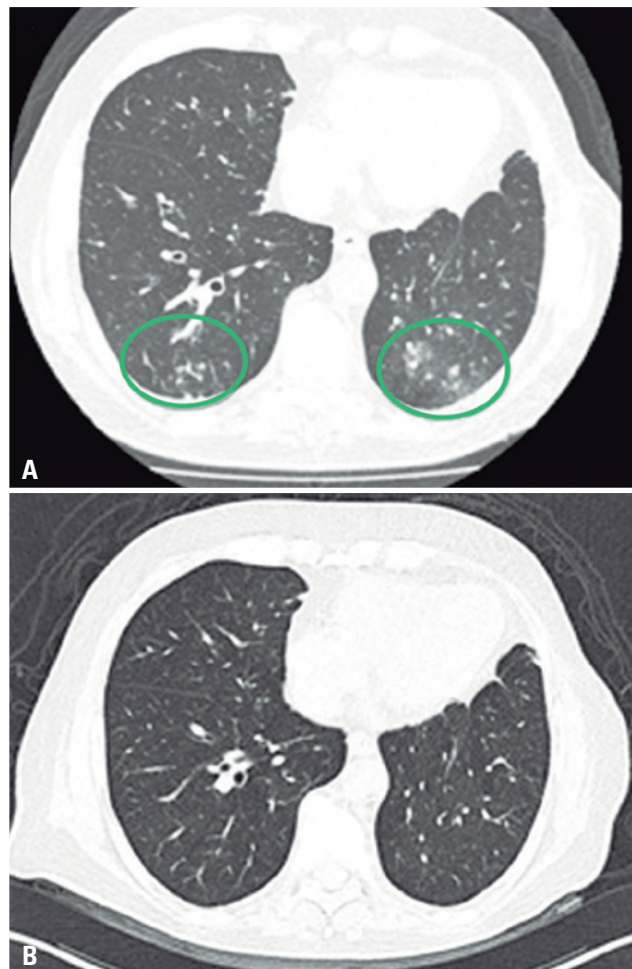


(A) Opacidades em vidro fosco e micronódulos centrolobulares esparsos em ambos os pulmões. (B) Tomografia de controle 2 meses após tratamento da pneumonite. Resolução dos infiltrados alveolares.

Figura 2. Tomografias de tórax de paciente com quadro de pneumonite induzida por imunoterapia

Caso 3

Paciente do sexo masculino, 81 anos, diagnosticado com adenocarcinoma de pulmão localizado, estágio IIIA, sem mutações passíveis de tratamento dirigido. Foi submetido a tratamento cirúrgico, seguido de radioterapia e quimioterapia adjuvante, com carboplatina e pemetrexed. Após 4 meses de seguimento, evoluiu com recidiva local. Região foi irradiada, sem resposta, sendo optado por iniciar quimioterapia paliativa com carboplatina e paclitaxel, também com progressão de doença. Optou-se por iniciar imunoterapia com pembrolizumabe 2mg/kg a cada 3 semanas. Após quatro ciclos, paciente iniciou quadro de dispneia e tosse seca, com saturação de oxigênio de 80%. A tomografia de tórax evidenciou extenso infiltrado pulmonar bilateral (Figura 3), e o hemograma mostrava leucocitose. Não foi realizada biópsia pulmonar para comprovação patológica. Foi introduzida corticoidoterapia, com metilprednisolona 2mg/kg e



(A) Extenso infiltrado pulmonar bilateral, caracterizado por opacidade em vidro fosco e espessamento septal. (B) Tomografia de controle, 15 dias após admissão, com opacidades em vidro fosco bem menos evidentes.

Figura 3. Tomografias de tórax de paciente com quadro de pneumonite induzida por imunoterapia

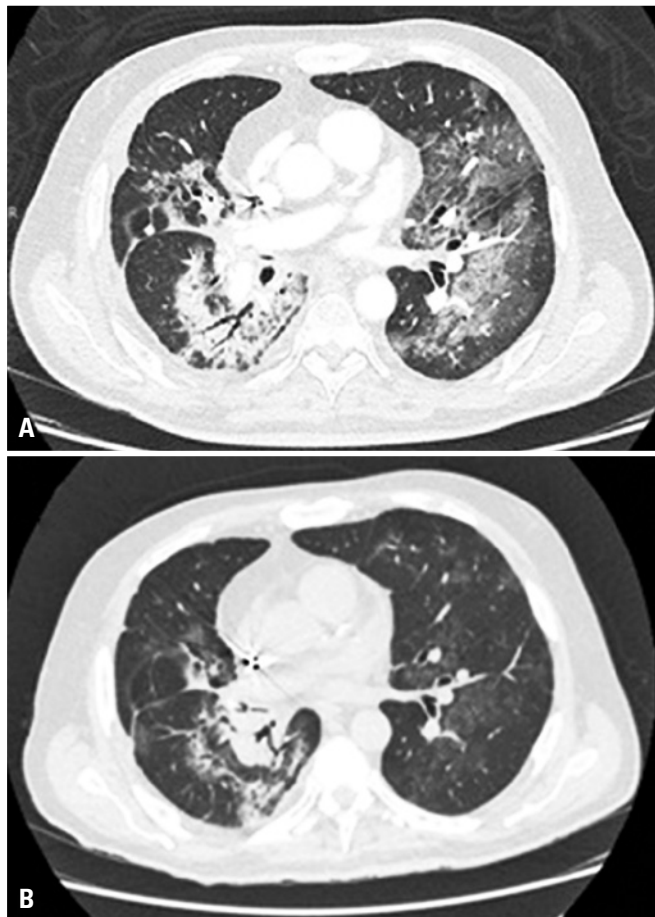
antibioticoterapia, havendo melhora clínica importante e resolução dos achados em tomografia de controle (Figura 3).

Caso 4

Sexo masculino, 54 anos, diagnosticado com carcinoma neuroendócrino de grandes células de pulmão originalmente localizado e ressecado, com desenvolvimento posterior de doença metastática. Tratado inicialmente com carboplatina e paclitaxel, seguido de cisplatina e etoposídeo, além de radioterapia para controle de lesões específicas. Evoluiu com progressão de doença em sistema nervoso central e fígado. Optou-se por iniciar imunoterapia com pembrolizumabe 2mg/kg a cada 3 semanas.

Após cinco ciclos de tratamento, evoluiu com quadro de dispneia e tosse, sem febre. Ao exame clínico apresentava saturação de oxigênio de 84% em ar ambiente.

A angiotomografia de tórax descartou a possibilidade de tromboembolismo pulmonar e identificou opacidades em vidro fosco bilaterais. Foi iniciada metilprednisolona 2mg/kg associada a piperacilina-tazobactam 4,5g a cada 6 horas para hipótese de pneumonite, apesar de não ter sido realizada comprovação histológica, com melhora clínica importante em 24 horas. Tomografia de controle 1 semana após revelou resolução quase completa das opacidades pulmonares (Figura 4).



(A) Aumento das opacidades em vidro fosco, mais evidentes em pulmão esquerdo. (B) Melhora radiológica 1 semana após.
Figura 4. Tomografias de tórax de paciente com quadro de pneumonite induzida por imunoterapia

Caso 5

Paciente do sexo masculino, 70 anos, com carcinoma epidermoide de pulmão metastático, com múltiplas lesões hepáticas. Iniciado tratamento de primeira linha com nivolumabe 3mg/kg a cada 2 semanas, mesmo sem aprovação para uso no Brasil e nos Estados Unidos no cenário em questão, já que o paciente apresentava contraindicações para tratamento com quimioterapia baseada em platina.

Após quatro ciclos, apresentou confusão mental, dispnéia e tosse seca, sem febre e com saturação de oxigênio de 74% em ar ambiente. Apresentava hemograma normal. Realizada tomografia de tórax com surgimento de áreas de infiltrado em vidro fosco (Figura 5). Aventada a hipótese de pneumonite induzida pelo tratamento, apesar de não ter sido realizada biópsia pulmonar para comprovação patológica. Foi iniciado o tratamento com metilprednisolona 60mg a cada 8 horas e antibioticoterapia. O paciente apresentou melhora clínica em poucas horas e recebeu alta, assintomático, após 3 dias de internação.

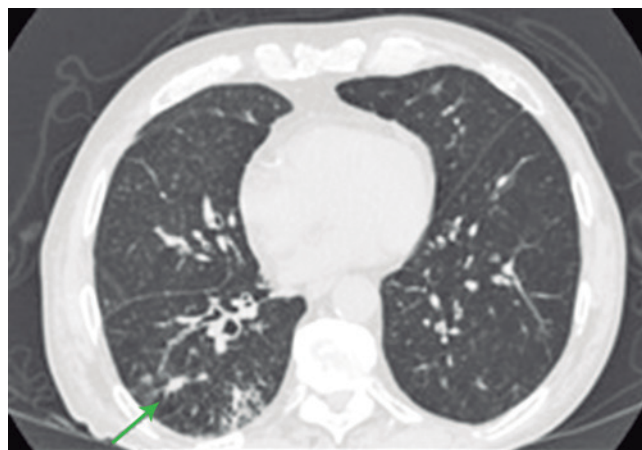


Figura 5. Opacidades nodulares em vidro fosco no pulmão direito, acompanhadas de aumento do espessamento do interstício septal

DISCUSSÃO

Revisamos cinco casos de pacientes que evoluíram com quadro de pneumonite induzida pelo tratamento imunoterápico. Dentre estes pacientes, apenas um apresentou pneumonite grau 5, indo a óbito em decorrência do quadro. Os outros quatro pacientes apresentaram pneumonite grau 3, sintomática, sendo tratados com corticoicoterapia e internação hospitalar, evoluindo com melhora clínica. Dois pacientes mantiveram o tratamento após o episódio de pneumonite, sem novas complicações pulmonares. Os outros dois pacientes tiveram o tratamento descontinuado. As doses de imunoterápicos utilizadas seguiram as recomendações de suas bulas, com exceção da dose utilizada no caso 1, que foi baseada em um estudo específico que continha a maior parte de sua população portadora de neoplasia colorretal e que não apresentou maiores incidências de toxicidades, em comparação a outros estudos que utilizaram a dose padrão.⁽²⁾ Coincidentemente ou não, este paciente foi o que teve a pior evolução do quadro e foi a óbito em

decorrência das complicações do tratamento. Deve-se questionar, também, se o atraso na introdução de corticoide – por não ter sido aventada, inicialmente, a hipótese de pneumonite –, neste caso, contribuiu para o desfecho desfavorável.

O padrão radiológico mais observado foi o vidro fosco; alguns pacientes apresentaram micronódulos e consolidações. Todos os pacientes foram tratados com antibióticoterapia, além da corticoterapia, por não ter sido possível excluir infecção pulmonar associada. Nenhum paciente foi biopsiado e, portanto, todos foram tratados sem comprovação patológica de pneumonite, fato que se repetiu em todos os estudos analisados.⁽¹⁻⁵⁾

A incidência de pneumonite induzida por imunoterápicos na literatura varia de 2,7% a 5%.^(3,4) Não há diferença na incidência da complicação ao se comparar diferentes anti-PD1, como nivolumabe e pembrolizumabe, mas sabemos que esta incidência aumenta ao combinarmos imunoterápicos – por exemplo nivolumabe associado ao anti-CTLA 4, ipilimumabe.⁽³⁾ Outra importante observação é que a maior incidência de pneumonite de qualquer grau se dá nos pacientes que apresentam o pulmão como sítio primário.⁽⁴⁾ Apesar de infrequente, a taxa de mortalidade relacionada pode chegar a até 12% dos casos.⁽³⁾ Em relação aos padrões radiológicos obser-

vados, as opacidades em vidro fosco estiveram presentes em todos os casos descritos, dado compatível com a literatura, que demonstra tal alteração como a mais frequentemente observada.⁽³⁾ O tratamento da pneumonite baseia-se na interrupção da droga, associada ou não à corticoterapia oral ou endovenosa, a depender do grau de acometimento.⁽⁵⁾ O tratamento imunoterápico deve ser suspenso para pneumonite grau 2 e interrompido definitivamente para pneumonite grau 3, grau 4 ou grau 2 recorrente (Tabela 1).⁽⁶⁾

CONCLUSÃO

O diagnóstico precoce de pneumonite em pacientes em tratamento imunoterápico é de extrema importância pela grande morbimortalidade desta complicação e pelo emprego crescente desta terapia na prática oncológica atual, levando um evento previamente raro a se tornar progressivamente mais frequente. O diagnóstico é difícil pela apresentação clínica e radiológica bastante variável, cabendo à equipe médica ter atenção aos sintomas mais comuns, como tosse e dispneia para diagnóstico precoce e tratamento efetivo.

REFERÊNCIAS

1. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(26):2443-54.
2. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med.* 2015; 372(26):2509-20.
3. Naidoo J, Wang X, Woo KM, Iyriboz T, Halpenny D, Cunningham J, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(7):709-17.
4. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, Ramaiya NH, Hodi FS. Incidence of programmed cell death 1 inhibitor-related pneumonitis in patients with advanced cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016;2(12):1607-16. Review.
5. Nishino M, Chambers ES, Chong CR, Ramaiya NH, Gray SW, Marcoux JP, et al. Anti-PD-1 inhibitor-related pneumonitis in non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Res.* 2016;4(4):289-93.
6. [Brazilian guidelines for the management of immune-related adverse events associated with checkpoint inhibitors]. *Braz J Oncol.* 2017;13(43):1-15. Portugueses.

Tabela 1. Gradação de toxicidade e respectivo tratamento⁽⁶⁾

Grau	Achados clínico-radiológicos	Conduta
1	Assintomático (apenas alterações radiológicas)	Observação Considerar suspender/adiar imunoterápico
2	Sintomático (com limitação das Atividades Diárias Instrumentais)	Prednisona 1mg/kg/dia (ou equivalente) Suspender/adiar aplicação do imunoterápico
3	Sintomático (com limitação de autocuidado) ou hipóxia	Interromper imunoterápico
4	Sintomático (com limitação de autocuidado) ou ameaça à vida	Metilprednisolona EV 1-2mg/kg/dia (ou equivalente) Considerar imunossupressor se ausência de melhora em 3-5 dias
5	Morte	

EV: via endovenosa.