



# Endocrinología, Diabetes y Nutrición



## P-036 - DIABETES AUTOINMUNE ASOCIADA A BLOQUEO CTLA-4 Y PD-1L

J.L. Fernández Morera<sup>a</sup>, J. Romano García<sup>b</sup>, G. Martín Canal<sup>a</sup>, A. Fernández Fernández<sup>a</sup>, M. Juberías Amo<sup>a</sup> y C.E. Calvo Rodríguez<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hospital V. Álvarez Buylla, Mieres. <sup>b</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

### Resumen

**Objetivos:** Identificación de un caso de diabetes autoinmune relacionado con el bloqueo de tolerancia inmunológica mediante anticuerpos anti-CTLA4 y anti-PD-L1.

**Material y métodos:** Describimos el caso de una mujer de 45 años con diagnóstico de un tumor neuroendocrino (tipo carcinoide) de localización pulmonar y extensión metastásica hepática de 5 años de evolución. Recibió tratamiento quirúrgico, radio y quimioterápico. Se planteó inicialmente tratamiento con análogos de somatostatina y everolimus, con resultados discretos y lenta progresión clínico-radiológica. Posteriormente se inscribió en un ensayo clínico inmunoterápico con tremelimumab y durvalumab, dos anticuerpos anti CTLA-4 y anti PD-1, como tratamiento de tercera línea, que se suspendió por progresión tumoral tras 2 ciclos.

**Resultados:** Unas 4 semanas tras la última dosis de tremelimumab/durvalumab inicio una clínica de astenia, poliuria y polidipsia que el seguimiento clínico se diagnosticó como debut diabético. Tras estudios se objetivó la baja reserva pancreática así como la presencia de autoinmunidad pancreática positiva, compatible con diabetes de origen autoinmune. Las necesidades insulínicas fueron acordes a este diagnóstico (0,5 UI/kg/día), no objetivándose resistencia periférica a la acción de la insulina.

**Conclusiones:** CTLA-4 es expresada en linfocitos T, regulando su activación (Brunet et al. Nature. 1987;328:267-70), mientras que PD-L1 se sobreexpresa en tumores bloqueando la respuesta inmune y favoreciendo su progresión (Dong et al. Nat Med. 2002;8(8):793-800). La inmunoterapia con tremelimumab o durvalumab (anticuerpos anti-CTLA-4 y anti-PD-L1), mejora la respuesta antitumoral activando el sistema inmune y dificultando los mecanismos de evasión de esta respuesta por parte del tumor. Se han constatado efectos adversos de tremelimumab y durvalumab relacionados con autoinmunidad endocrina como hipofisitis linfocítica, tiroiditis y adrenalitis (Cousin et al. Clin Cancer Res. 2016;22:4550-5; Torino et al. Curr Opin Oncol. 2016;28:278-87) por alteración de tolerancia inmunológica. En esta comunicación se describe excepcionalmente la correlación en el tiempo de un tratamiento con anticuerpos anti-CTLA-4 y anti-PD-L1 y la inducción de autoinmunidad pancreática y consiguiente un debut de diabetes autoinmune. Tratamientos frente CTLA-4 o PD-1L, “checkpoints” asociados a la tolerancia inmunológica, frecuentemente inducen autoinmunidad. Dentro de la patología endocrina autoinmune referida como efecto adverso, la diabetes es excepcional. Los pacientes que accedan a dichos tratamientos inmunoterápicos podrían beneficiarse de la colaboración entre endocrinos y oncólogos para un cribado y seguimiento de estas patologías.