



## CARTA AL EDITOR

**Alemtuzumab y síndrome poliglandular autoinmune con diabetes mellitus tipo 1**

**Alemtuzumab and autoimmune polyglandular syndrome with type 1 diabetes mellitus**

*Sr. Editor,*

El alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal anti-CD52 que se emplea en el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM) con alta actividad clínica y/o radiológica<sup>1</sup>. Es bien conocido que esta terapia de reconstitución inmune está asociada con efectos adversos autoinmunes, entre los que destaca por su frecuencia la enfermedad autoinmune tiroidea (EAT), es decir, la tiroiditis de Hashimoto o la enfermedad de Graves-Basedow<sup>2,3</sup>. Otras alteraciones autoinmunes relacionadas con el tratamiento con alemtuzumab en la EM, aunque con menor prevalencia, son la glomerulonefritis, la púrpura trombocitopénica autoinmune y el vitílico. En los últimos años se ha comunicado que otras patologías autoinmunes, como el síndrome de Lambert-Eaton<sup>4</sup> y la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), se encuentran también asociadas con el tratamiento con alemtuzumab<sup>5,6</sup>.

Presentamos el caso de un paciente con EM que bajo la influencia del tratamiento con alemtuzumab desarrolló una diabetes autoinmune, definida esta última característica por la positividad de los diferentes autoanticuerpos pancreáticos.

Se trata de un varón de 42 años que fue diagnosticado de EM en el año 2007 a raíz de padecer una neuritis óptica. No presentaba historia personal ni familiar de otras enfermedades autoinmunes. Por un alto riesgo de desarrollar una leuкоencefalopatía multifocal progresiva se procedió a cambiar el natalizumab por el alemtuzumab. A los 11 meses de recibir el primer curso de alemtuzumab presentó un hipertiroidismo con positividad para los autoanticuerpos antitiroides (la antiperoxidasa tiroidea y la inmunoglobulina estimulante de la tiroides). Después de controlar la alteración tiroidea, recibe un segundo ciclo de tratamiento con alemtuzumab, a los 17 meses del primero. Posterior-

mente, por presentar progresión clínica a nivel de los sistemas funcionales piramidal y cognitivo, a los 13 meses del segundo ciclo se administra un tercer curso de alemtuzumab. Finalmente, a los 25 meses del último ciclo se le diagnostica de DM1 con presencia de los autoanticuerpos pancreáticos (ICA, anti-GAD64/65K, anti-IA-2).

La EAT es la complicación autoinmune más frecuente entre los pacientes con EM que reciben tratamiento con alemtuzumab<sup>2,3</sup>, pero la DM autoinmune ha sido comunicada de forma excepcional<sup>5,6</sup>. De hecho, la DM autoinmune no figura como un efecto adverso autoinmune en los estudios de seguimiento del alemtuzumab<sup>3</sup>. A pesar de que tras un tratamiento de reconstitución inmune puede generarse nueva autoinmunidad, siempre puede quedar la duda de si hay una relación causal con el alemtuzumab o si se trata de una coincidencia de patologías autoinmunes que ocurren en un paciente con una determinada predisposición genética. La presencia de DM1 es una reacción adversa inmune frecuente en los pacientes en tratamiento oncológico con los anticuerpos monoclonales que actúan como inhibidores del punto del control inmunitario, y en estos pacientes se detecta también la presencia de autoanticuerpos pancreáticos y muestran una predisposición genética a través del HLA-DR4<sup>7</sup>.

Un estudio epidemiológico realizado en Cerdeña, región del Mediterráneo con alto riesgo para desarrollar EM y DM1, mostró que los pacientes con EM tienen un riesgo elevado de presentar DM1, riesgo que se incrementa entre los pacientes con EM que tienen familiares también afectados de EM<sup>8</sup>. Otro estudio epidemiológico realizado en Estados Unidos mostró que la DM1 tiene una prevalencia del 0,92% entre los pacientes con EM y que esta cifra no difiere significativamente de la encontrada en la población general, y que la diabetes se desarrolla normalmente antes del diagnóstico de la EM, con una duración media de la diabetes de 17 años, y con presencia de antecedentes familiares en el 36% de los casos<sup>9</sup>. Los pacientes con DM1 además tienen asociada una EAT entre el 3,9-24%, y en el 24% de los pacientes adultos con diabetes autoinmune latente se detectan autoanticuerpos tiroideos. De forma inversa, entre el 1 y el 10% de los pacientes con EAT sin DM1 se detectan autoanticuerpos pancreáticos<sup>10</sup>.

Desde el punto de vista endocrinológico nuestro paciente presenta un síndrome poliglandular autoinmune tipo 3 (SPA-3). En concreto, comparte tres enfermedades autoinmunes que se corresponden con dos formas de SPA-3: la forma 3A, que asocia la EAT con la DM1, y la forma 3C, que asocia la EAT con la EM<sup>10</sup>.

Dada la fuerte asociación que existe entre la EAT y la diabetes autoinmune, y que el riesgo de DM1 en pacientes con EAT es proporcional al número de autoanticuerpos pancreáticos positivos<sup>10</sup>, consideramos que podría ser de interés la determinación precoz de estos autoanticuerpos pancreáticos en los pacientes con EM y EAT tratados con alemtuzumab para estar vigilantes ante la posibilidad de desarrollar diabetes mellitus. Además, nuestro caso clínico apoya las comunicaciones previas de que la DM1 podría ser una nueva reacción adversa autoinmune del tratamiento con alemtuzumab<sup>5,6</sup>.

## Financiación

Ninguna.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran la ausencia de conflictos de intereses en relación con la presente comunicación.

## Bibliografía

1. The CAMMS223 Trial Investigators. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2008;359:1786–801, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0802670>.
2. Cossburn M, Pace AA, Jones J, Ali R, Ingram G, Baker K, et al. Autoimmune disease after alemtuzumab treatment for multiple sclerosis in a multicenter cohort. *Neurology.* 2011;77:573–9, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e318228bec5>.
3. Steingo B, al Malik Y, Bass AD, Berkovich R, Carraro M, Fernández O, et al. Long-term efficacy and safety of alemtuzumab in patients with RRMS: 12-year follow-up of CAMMS223. *J Neurol.* 2020;267:3343–53, <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-020-09983-1>.
4. Hoffman BM, Zeid NA, Alam U, Caress JB. Lambert-Eaton myasthenic syndrome associated with alemtuzumab administration. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;27:131–2, <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2018.10.015>.
5. Malmeström C, Andersson BA, Lycke J. First reported case of diabetes mellitus type 1 as a possible secondary autoimmune disease following alemtuzumab treatment in MS. *J Neurol.* 2014;261:2016–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-014-7448-y>.
6. Richter S, Wagner B, Celius EG. Two cases of diabetes mellitus type 1 after alemtuzumab treatment for multiple sclerosis: another probable secondary autoimmune disease. *J Neurol.* 2019;266:1270–1, <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-019-09257-5>.
7. Quandt Z, Young A, Anderson M. Immune checkpoint inhibitor diabetes mellitus: A novel form of autoimmune diabetes. *Clin Exp Immunol.* 2020;200:131–40, <http://dx.doi.org/10.1111/cei.13424>.
8. Marrosu MG, Cocco E, Lai M, Spinicci G, Pischedda MP, Contu P. Patients with multiple sclerosis and risk of type 1 diabetes mellitus in Sardinia, Italy: A cohort study. *Lancet.* 2002;359:1461–5, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08431-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08431-3).
9. Hussein WI, Reddy SS. Prevalence of diabetes in patients with multiple sclerosis. *Diabetes Care.* 2006;29:1984–5, <http://dx.doi.org/10.2337/dc06-0811>.
10. Betterle C, Furmaniak J, Sabbadin C, Scaroni C, Preotto F. Type 3 autoimmune polyglandular syndrome (APS-3) or type 3 multiple autoimmune syndrome (MAS-3): An expanding Galaxy. *J Endocrinol Invest.* 2023;46:643–65, <http://dx.doi.org/10.2337/dc06-0811>.

D.A. García Estévez<sup>a,b,\*</sup>, I. Pinal Osorio<sup>c</sup> y A. Pato Pato<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Ourense, España

<sup>b</sup> Grupo de Investigación Neurociencias Clínicas, Instituto de Investigaciones Sanitarias Galicia-Sur, SERGAS-UVIGO, Vigo, Pontevedra, España

<sup>c</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Ourense, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico:

daniel.apolinar.garcia.estevez@sergas.es

(D.A. García Estévez).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2023.07.001>

0213-4853/ © 2024 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).