

Afectación osteomuscular de los fármacos inmunoterápicos: una revisión a través de casos

Rodrigo Sutil Berjón^{1,2}, Alejandra Somoano Marfull^{1,2},
Silvia Revuelta Gómez^{1,2}, Aránzazu Sánchez Gabín^{1,2},
Carmen González-Carreró Sixto^{1,2},
Silvia Cayón Somacarrera^{1,2}, Ana Belén Barba Arce^{1,2},
Elena Gallardo Agromayor^{1,2}

¹Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

²Instituto de Investigación de Valdecilla (IDIVAL), Santander

Objetivo docente

- Exponer las principales reacciones adversas musculoesqueléticas secundarias a la inmunoterapia.
- Mostrar las características radiológicas y hallazgos claves de estas afecciones.
- Plantear el diagnóstico diferencial en el que se incluyen tanto lesiones atribuibles a la progresión de la enfermedad como infecciones.

Revisión del tema

Los pacientes oncológicos en tratamiento inmunoterápicos pueden presentar una amplia serie de alteraciones osteomusculares y en partes blandas que plantean un amplio diagnóstico diferencial en el que el radiólogo debe poder ofrecer una orientación adecuada.

Hemos organizado dichas alteraciones en reacciones adversas, infecciones y otros diagnósticos diferenciales.

1) Introducción: ¿qué se entiende por inmunoterapia?

2) Reacciones adversas relacionadas con la inmunoterapia

3) Infecciones asociadas a la inmunoterapia

4) Diagnóstico diferencial

1. Introducción: ¿qué entendemos por inmunoterapia?

La inmunoterapia incluye un conjunto de tratamientos en los que se aprovecha la acción de las células y biomoléculas del sistema inmune con un fin terapéutico. En los últimos años la inmunoterapia ha ganado importancia en Oncología y Hematología donde se utiliza actualmente en el manejo de numerosos tumores, así como en el tratamiento de las enfermedades inmunomediadas en Reumatología [1].

¿Cuáles son los tipos de inmunoterapia?

- **Activa**, si los agentes inmunoterápicos actúan estimulando el sistema inmune del propio paciente.
- **Pasiva**, en el caso de que se inoculen de forma exógena dichos agentes para que ejerzan directamente su acción.

Tabla 1: Tipos de inmunidad y de inmunoterapia

	PASIVA	ACTIVA
NATURAL	Lactancia materna	Respuesta a patógenos
ARTIFICIAL / INMUNOTERAPIA	Anticuerpos monoclonales Inmunoglobulinas Células CART	Vacunas Inhibidores del checkpoint inmunitario Células presentadoras de antígenos

La terapia con anticuerpos monoclonales aprovecha la gran especificidad de estas biomoléculas por dianas concretas para desencadenar de forma directa o indirecta una respuesta inmune hacia dichas dianas.

Dentro de los anticuerpos monoclonales los conocidos como inhibidores del check-point inmunitario estimulan la acción antitumoral de la inmunidad celular endógena .

2. Reacciones adversas relacionadas con la inmunoterapia

Los efectos adversos de los agentes inmunoterápicos dependen del mecanismo de acción y son por ello muy variados [2,3].

- Fiebre
- Náuseas y vómitos
- Fatiga
- Colitis
- Toxicidad hepática
- Hipofisitis
- Diabetes mellitus
- Hipotiroidismo
- Pancreatitis
- Neumonitis
- Miocarditis

Las reacciones adversas en el sistema musculoesquelético y de partes blandas son frecuentes e incluyen:

- Paniculitis
- Necrosis grasa
- Reacciones a cuerpo extraño
- Miositis
- Artritis

Además, en estos pacientes son más frecuentes las infecciones, por tanto, es importante conocer estas lesiones ya que plantean diagnóstico diferencial con éstas y fundamentalmente con la progresión de la enfermedad.

Eritema nodoso

Se trata de una paniculitis septal inflamatoria que se manifiesta como nódulos subcutáneos rojizos dolorosos en las piernas, en la región pretibial, normalmente de forma bilateral.

Es la forma más frecuente de paniculitis y se ha asociado a multitud de entidades y fármacos. En la literatura, los casos asociados con mayor frecuencia a agentes inmunoterápicos se relacionan con los inhibidores del punto de control [4,5].

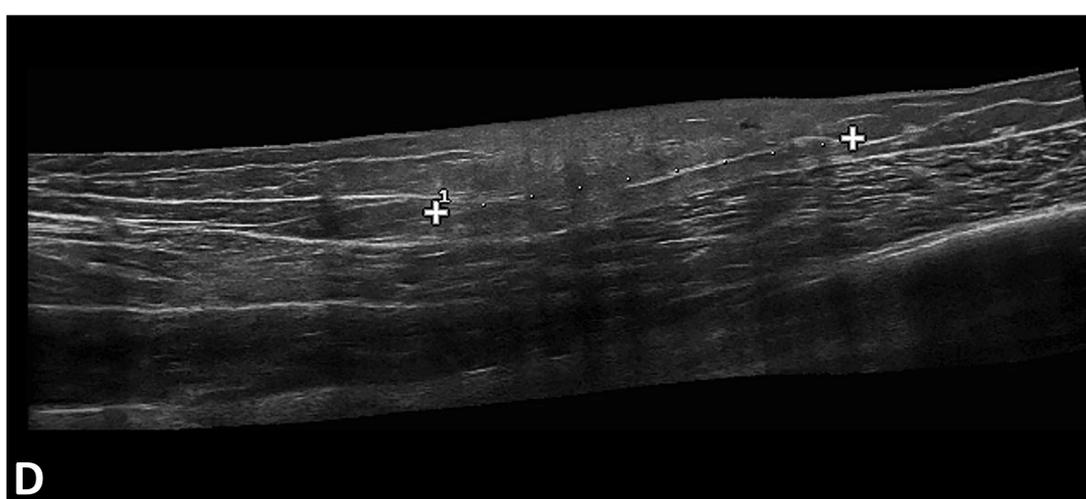
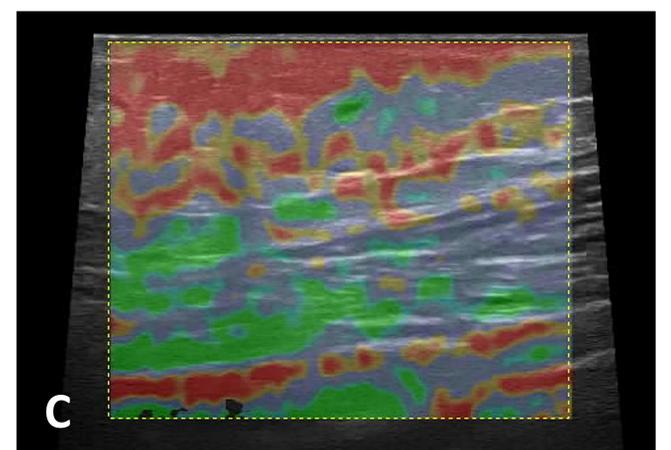
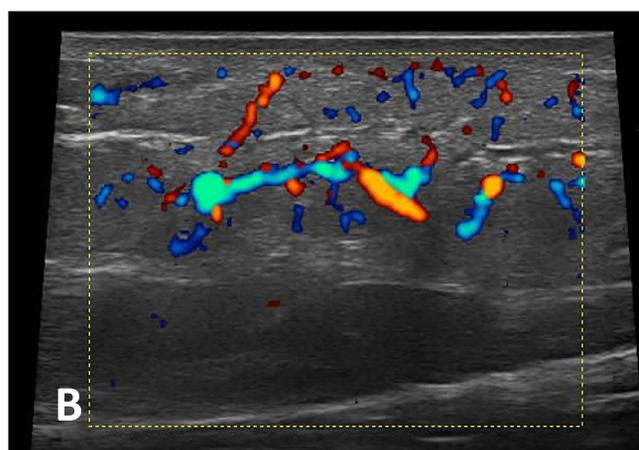
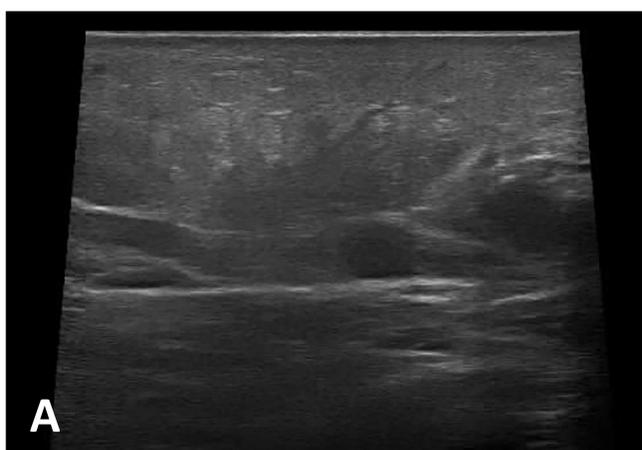
Características ecográficas :

- Engrosamiento hiperecogénico del tejido celular subcutáneo
- Aumento del Doppler
- Láminas de líquido interlobulillar

Mujer de 57 años con cáncer de tiroides indiferenciado metastásico en tratamiento con inmunoterápicos presenta bultoma doloroso en muslo de un mes de evolución. En un primer momento se sospecha una metástasis.

La ecografía muestra una lesión ovoidea en tejido celular subcutáneo discretamente hiperecogénica, con pérdida del patrón lobulillar normal (A y D) y aumento del Doppler (B). La elastografía revela un aumento de la firmeza de la lesión (C).

La lesión fue posteriormente biopsiada y la anatomía patológica fue compatible con **eritema nodoso**.



Reacciones adversas a vacunas: caso 1

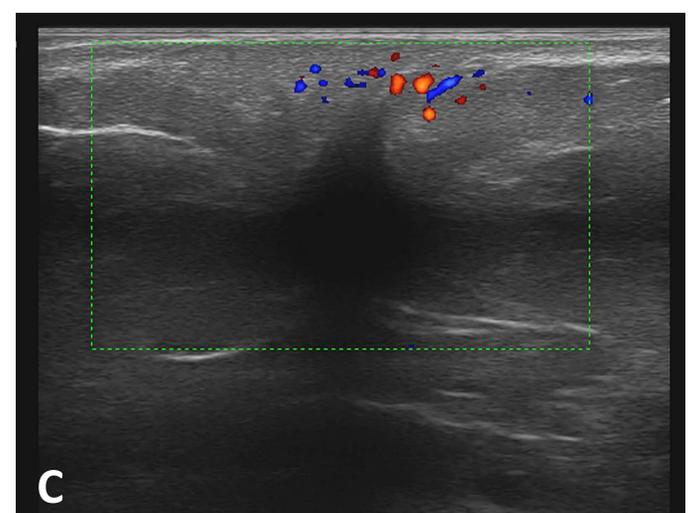
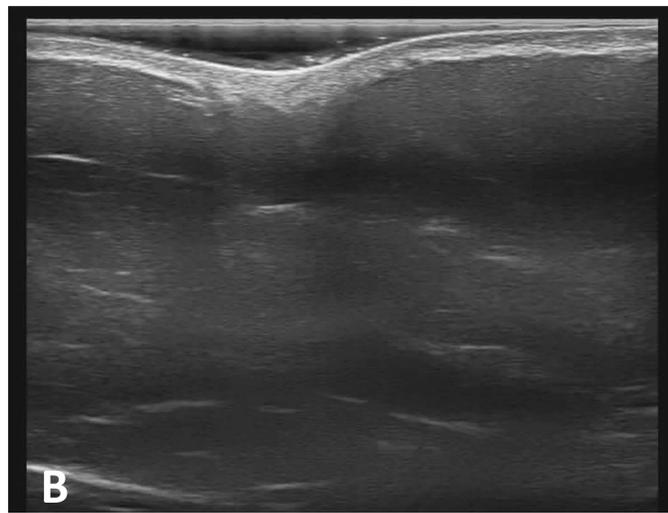
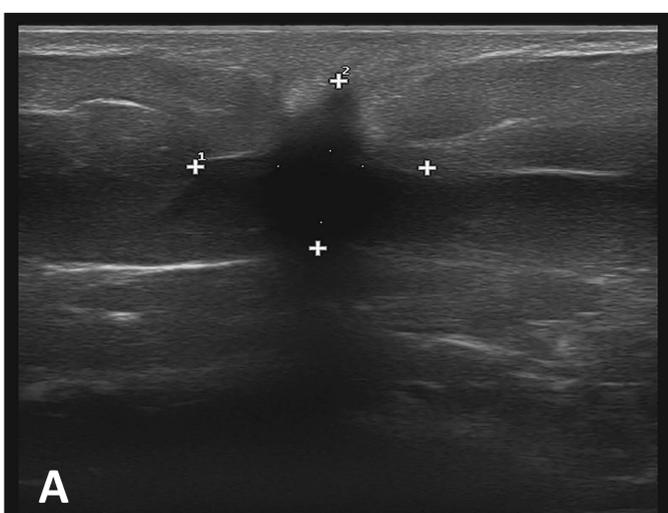
Se han descrito en la literatura casos tanto de morfea como de liquen escleroatrófico secundarios a la vacunación. Los casos documentados fueron en su mayoría secundarios a la vacuna con BCG y tétanos.

Se piensa que el traumatismo producido por la propia inyección unido a la existencia de reacciones inmunológicas de sensibilidad cruzada retardadas son los mecanismos responsables del cuadro.

Mujer de 26 años con historia de un año de evolución de retracción y endurecimiento de la piel en el lugar de inyección de la vacuna de la gripe.

Se realiza estudio ecográfico que muestra un área hipoecoica mal definida de aspecto espiculado en el tejido celular subcutáneo, con disminución de la transmisión en profundidad (A), tracción de la dermis, que mantiene su ecoestructura (B) y con aumento del flujo Doppler en la interfase dermohipodérmica (c).

Los hallazgos sugieren una paniculitis fibrosa retráctil, también conocida como morfea circunscrita secundaria a la vacuna.



Reacciones adversas a vacunas: caso 2

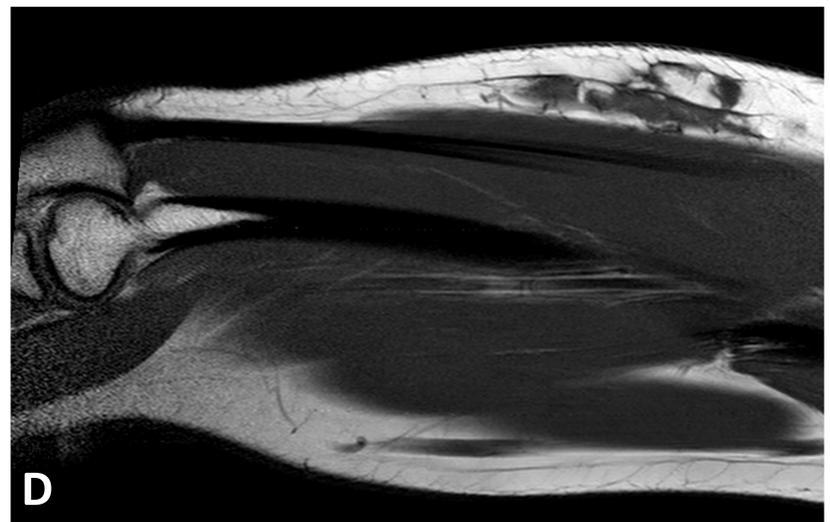
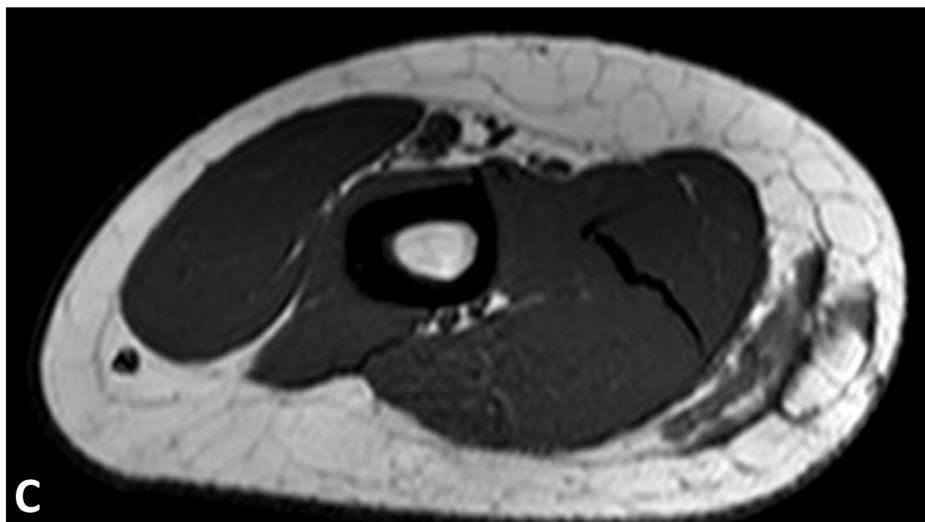
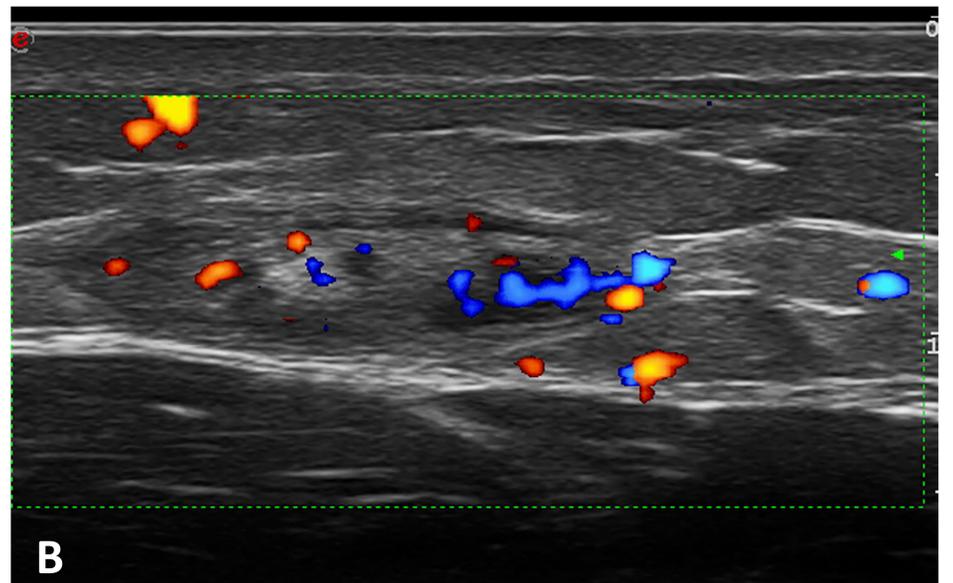
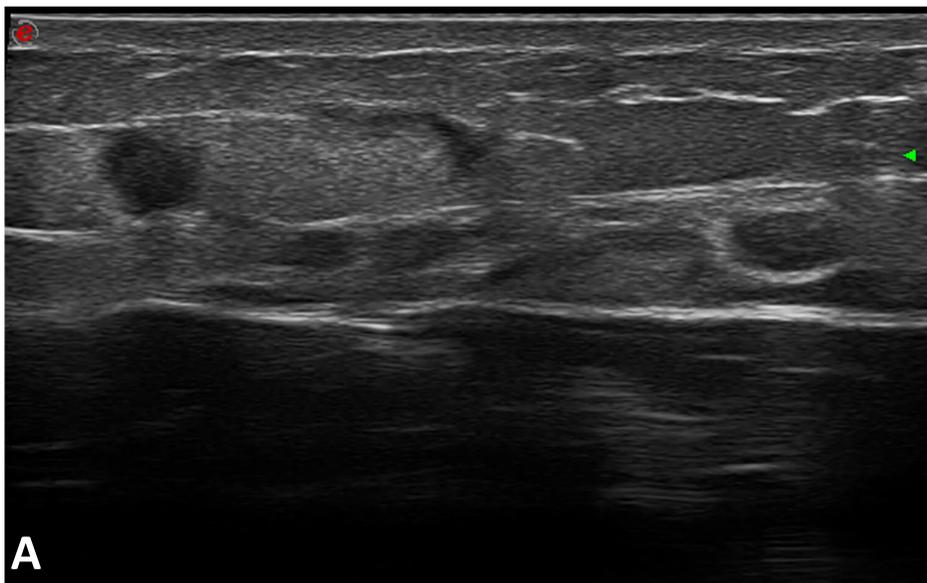
Se han descrito casos de paniculitis tras la inyección de vacunas con sales de aluminio entre sus excipientes. Se trata de reacciones por cuerpo extraño por inmunidad retardada, con lo que los nódulos subcutáneos aparecen meses o incluso años después. A nivel histológico aparece una hiperplasia linfoide subcutánea en las zonas afectas, por lo que también se ha denominado a estas lesiones como pseudolinfomas [6].

Mujer de 22 años remitida por bulto en cara posterior de brazo que le han aumentado y molestan ocasionalmente, antecedente de vacunación para proceso alérgico hace 7 años.

Dicho bultoma se correspondía con un área de aumento global de la ecogenicidad del tejido celular subcutáneo profundo, junto con áreas de engrosamiento pseudonodular de los septos interlobulillares (A). Se objetiva asimismo un significativo aumento de la vascularización (B).

Se realizó BAG de la lesión con el resultado de paniculitis con reacción a cuerpo extraño con aluminio "pseudolinfoma".

Las imágenes de RM se corresponden a otro paciente en el que igualmente se objetivó una alteración regional de la señal normal de la grasa del tejido celular subcutáneo del muslo secundaria a reacción por cuerpo extraño tras la inyección subcutánea de un fármaco con aluminio (C, D).



Miositis

La miositis inducida por inmunoterápicos es una reacción adversa frecuente y su severidad clínica se correlaciona directamente con la respuesta a estos fármacos.

Este tipo de miopatías inflamatorias pueden obedecer a patrones como la polimiositis, la dermatomiositis, la miopatía necrotizante inmunomediada o la miositis por cuerpos de inclusión, entre otros. En el caso de la miopatía necrotizante inmunomediada presenta mayor edema y tendencia a la infiltración grasa en las regiones pélvica, así como en musculatura aductora [7].

El diagnóstico diferencial de las miositis inducidas por inmunoterápicos incluye la polimiositis y la dermatomiositis paraneoplásicas junto con las miositis infecciosas que son más frecuentes en este tipo de pacientes.

Los tumores que con mayor frecuencia producen miositis paraneoplásicas son el microcítico de pulmón, el melanoma y los tumores genitourinarios. Por otra parte, la miositis secundaria a los inmunoterápicos se da con mayor frecuencia en los cánceres de pulmón y de mama.

Los hallazgos por imagen no son específicos y son comunes al resto de miositis inflamatorias.



- Aumento de la vascularización en las regiones afectas.
- La distribución de los vientres musculares afectos suele ser proximal en la mayoría de las miositis.
- Con la resolución del cuadro puede existir una restitución *ad integrum*, o evolucionar hacia una atrofia de los vientres musculares afectos con aumento de ecogenicidad, pérdida de volumen y desaparición de los cambios inflamatorios.

RM

Existen una serie de hallazgos comunes a todas las miositis como son:

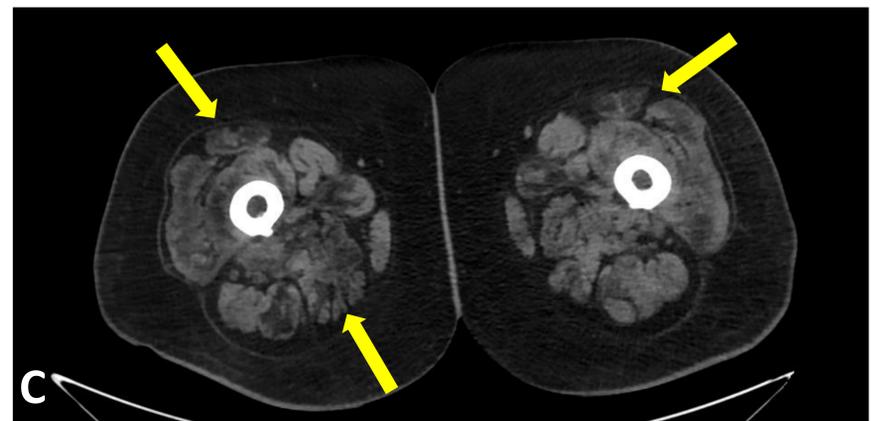
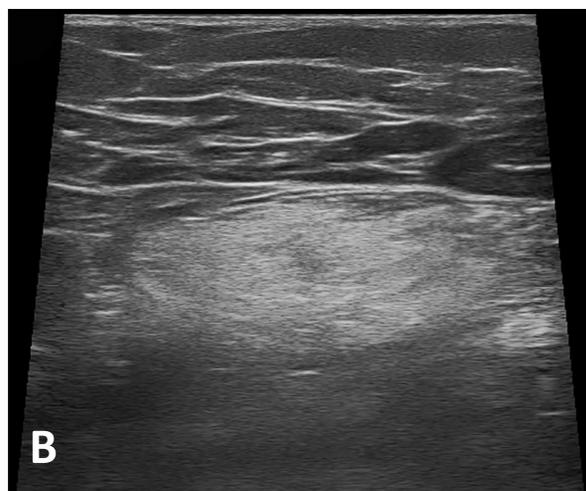
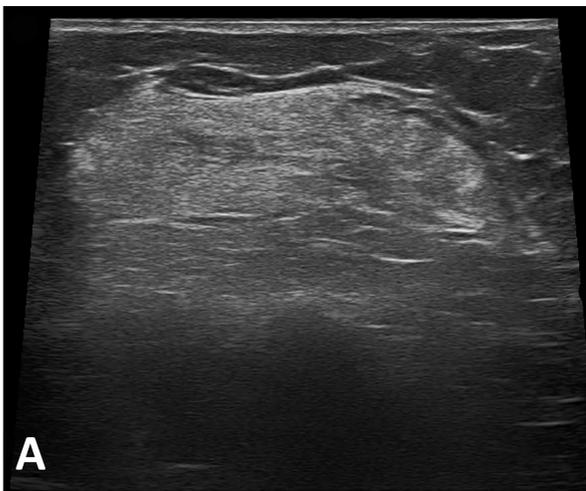
- Aumento del tamaño de los vientres musculares
- Aumento de señal T2 debido al edema y la inflamación.
- La afectación puede ser difusa (distribución endomisial) o parcheada, periférica o limitada a la unión miotendinosa.

Caso 1: miopatía necrotizante inmunomediada

Mujer de 78 años diagnosticada de una miositis necrotizante inmunomediada seropositiva para anticuerpos anti-HNG. El cuadro no remite con corticoterapia y se inicia tratamiento con rituximab.

En un control por ecografía se evidencia un marcado engrosamiento e hiperecogenicidad de los vientres musculares de los bíceps braquiales de forma bilateral (A), así como del recto femoral (B).

Un mes después se le realiza un estudio TC en el que se aprecian cambios de atrofia muscular e infiltración grasa de forma bilateral, más manifiestos en musculatura isquiotibial y cuádriceps (C).

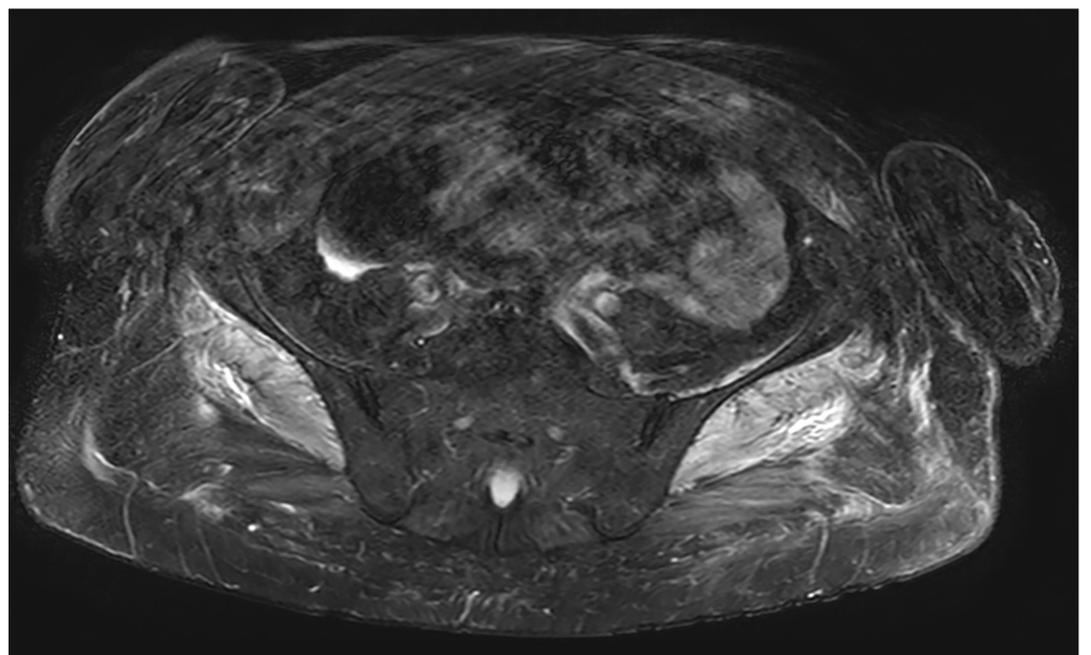
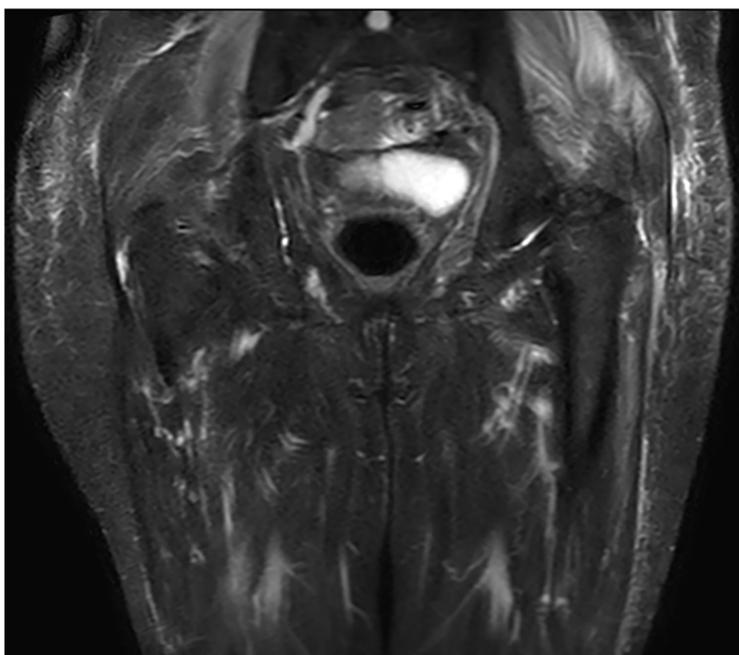


Caso 2: miositis posvacunal

Paciente de 85 con cuadro de debilidad muscular proximal en extremidades inferiores de una semana de evolución. Con cifras de CK de 16 mil. Como antecedente había recibido un recuerdo de la vacuna antitetánica un mes antes.

En la RM se objetiva un aumento de intensidad de señal en las secuencias T2 con saturación de la grasa, de forma predominante en el glúteo medio de forma bilateral.

Los hallazgos fueron interpretados como una miopatía inflamatoria en el contexto de una reacción posvacunal.



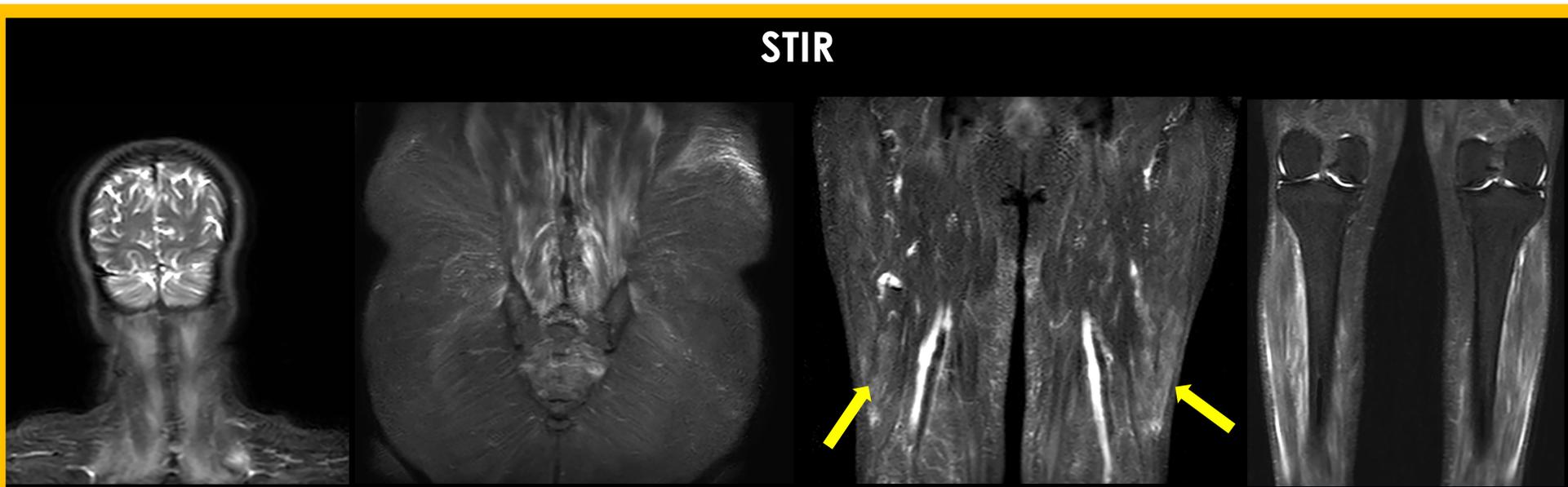
Caso 3: miositis secundaria a pembrolizumab

Paciente de 69 años con cáncer de pulmón en tratamiento con pembrolizumab es ingresado por cuadro de debilidad muscular de predominio en musculatura cervical y ocular sugestivo de miopatía con elevación de CPK marcada. Se realiza estudio de RM para guiar la biopsia muscular.

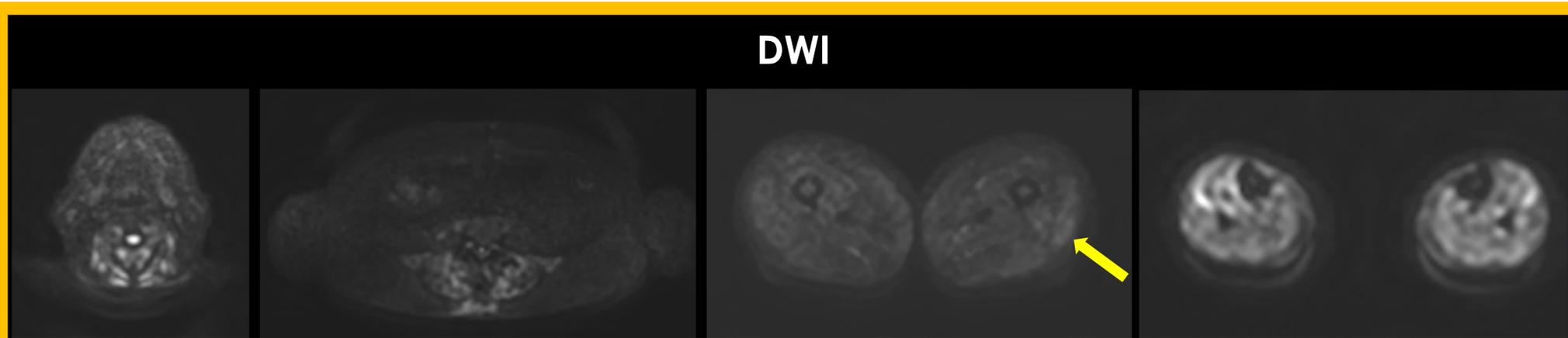
La RM revela extensas áreas de miositis en gastrocnemios, ambos vastos laterales, así como musculatura paraespinal lumbar y cervical. En la secuencia de difusión se objetiva restricción en las zonas afectadas.

La anatomía patológica dio como resultado una infiltración linfocitaria de CD8+, que en el contexto clínico fue atribuido a un cuadro de miopatía inflamatoria secundaria al pembrolizumab.

STIR



DWI



Reacciones adversas de los anejos dérmicos: caso 1

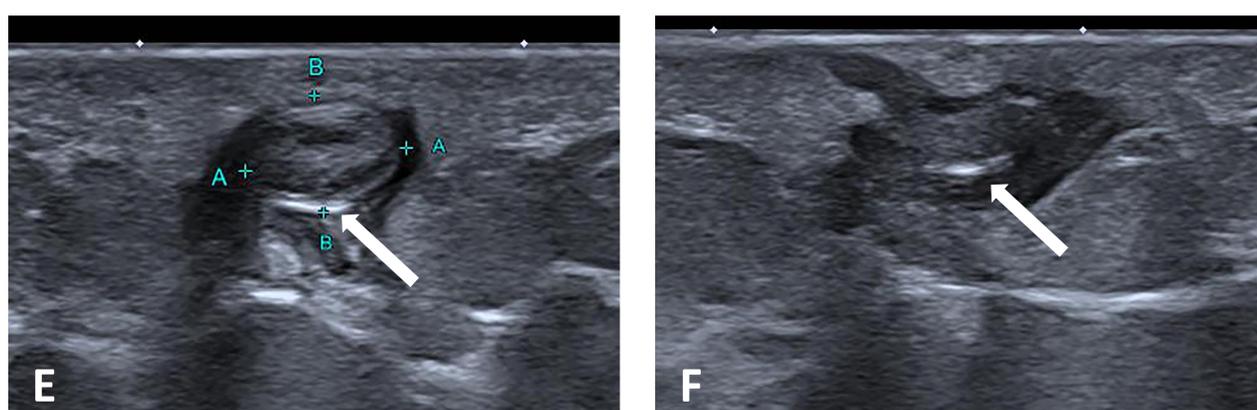
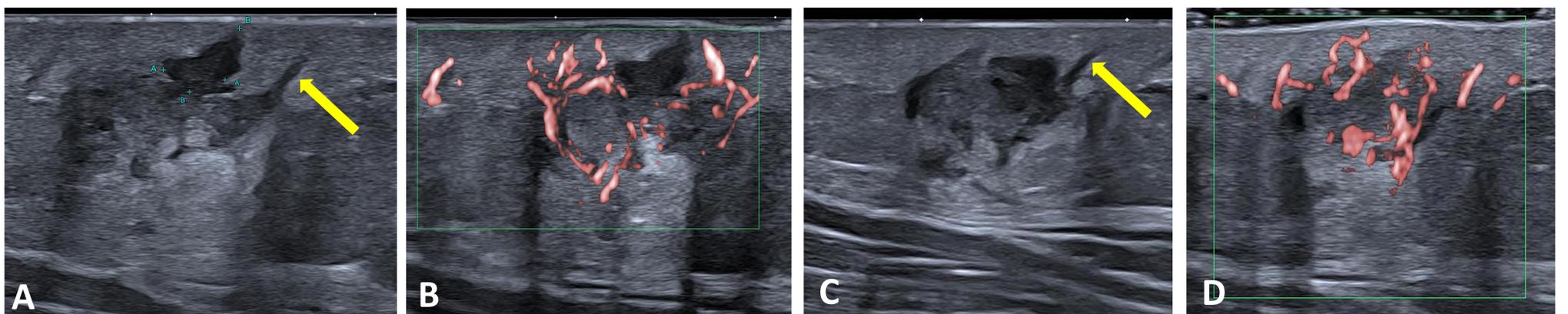
Algunos fármacos se han relacionado con la aparición de complicaciones a nivel del complejo pilosebáceo, como foliculitis o hidrosadenitis.

En este sentido, la más conocida y documentada son los anticuerpos anti-EGFR, que provocan en algunos pacientes exantemas pustulosos y foliculitis extensas [8].

Paciente de 60 años en tratamiento con cetuximab (anti-EGFR) por cáncer de pulmón estadio IV. Presenta desde hace varias semanas múltiples lesiones nodulares en la piel de la espalda. Se solicita ecografía con la intención de descartar metástasis cutáneas.

La ecografía revela la presencia de varias tumoraciones dermo-hipodérmicas mal delimitadas, heterogéneas, predominantemente hipoecogénicas que parecen tener relación con el complejo pilosebáceo (flechas amarillas). En el estudio Doppler se objetiva un aumento de la vascularización de forma predominantemente periférica en las lesiones. Estos hallazgos fueron compatibles con foliculitis. (A, B, C, ,D)

Además, una de las lesiones descritas, se identificó un quiste de inclusión complicado concomitante. La presencia de una cápsula (flecha blanca) confirma que se trata de un quiste y no una foliculitis (E y F).



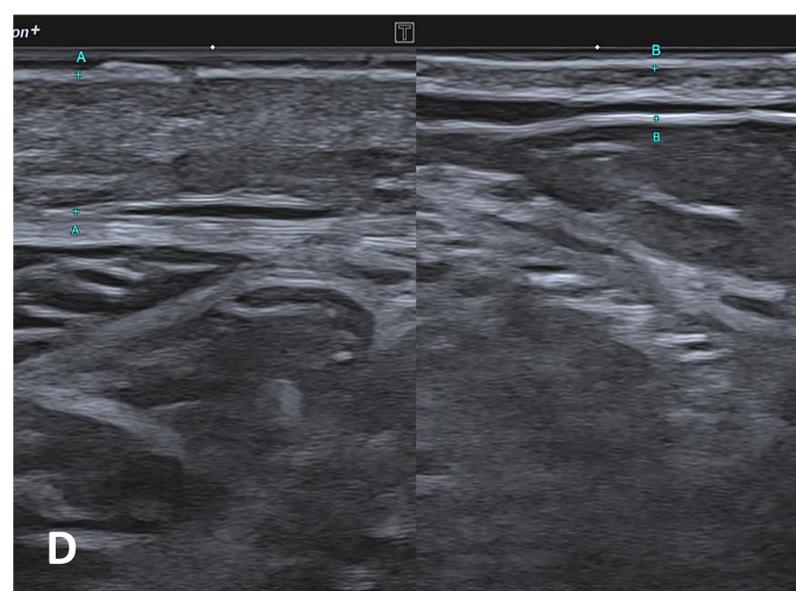
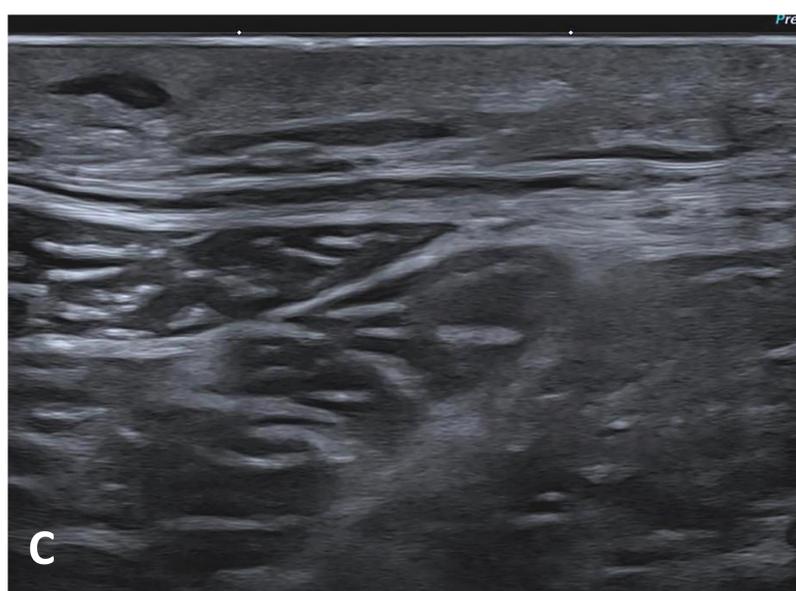
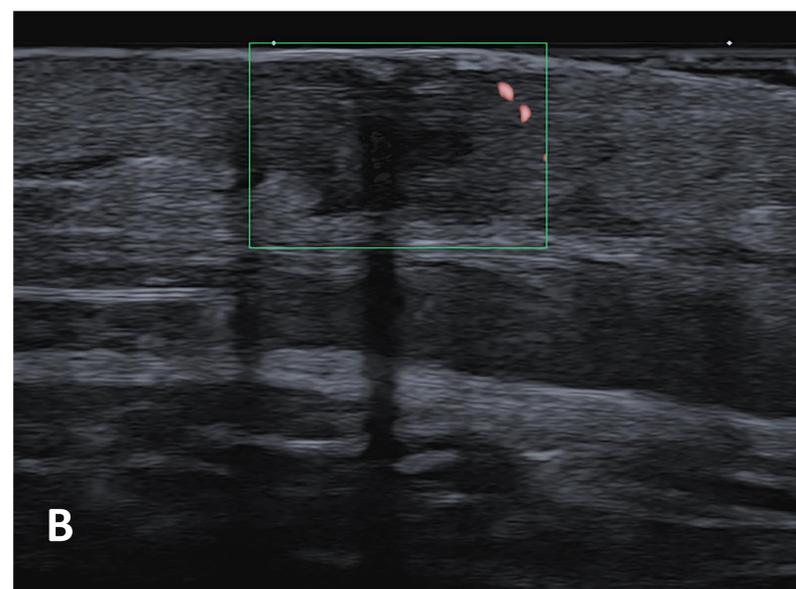
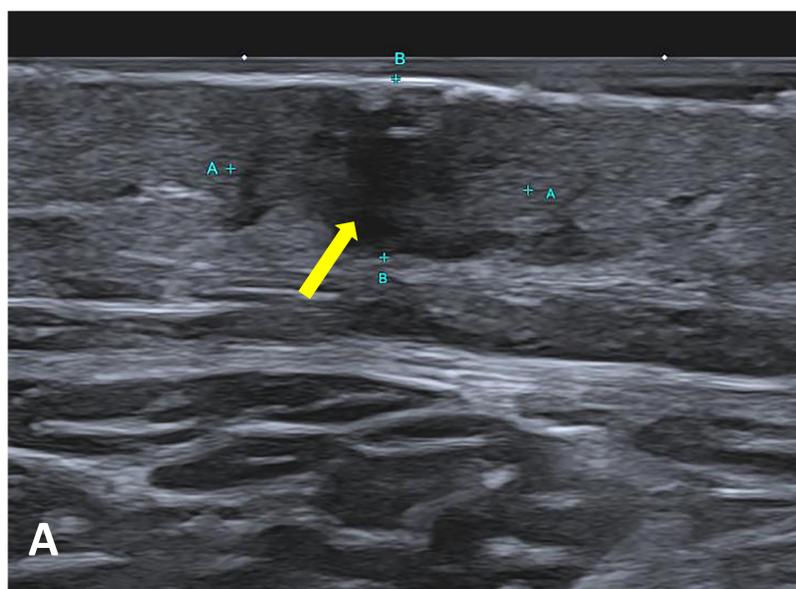
Reacciones adversas de los anejos dérmicos: caso 2

Se presenta el caso de un paciente oncológico en tratamiento con inmunoterápicos que en uno de los PET de control presenta un foco de hipermetabolismo en el muslo izquierdo. Se solicita ecografía para valoración de dicha área.

La valoración ecográfica muestra una alteración de la ecoestructura de la dermis, con presencia de nódulos dérmicos inflamatorios (A), así como del tejido celular subcutáneo superficial adyacente (flecha).

Existe un aumento de la vascularización (B), así como del grosor de la dermis (C). Se descubre que la afectación es bilateral en la cara posterior central de ambos muslos. En la imagen D se aprecia el claro engrosamiento dérmico en comparación con otras regiones del muslo respetadas.

El patrón ecográfico fue compatible con una hidrosadenitis y el paciente inició tratamiento antibiótico tópico.



Necrosis grasa

Las lesiones por necrosis grasa tienen una etiología amplia, desde traumatismos, inyecciones percutáneas, ciertos tratamientos etc.

Se comportan como nódulos subcutáneos y tienen un aspecto ultrasonográfico variable.

Es importante destacar que en su fase más precoz pueden asociar un componente inflamatorio agudo y comportarse como paniculitis [9].

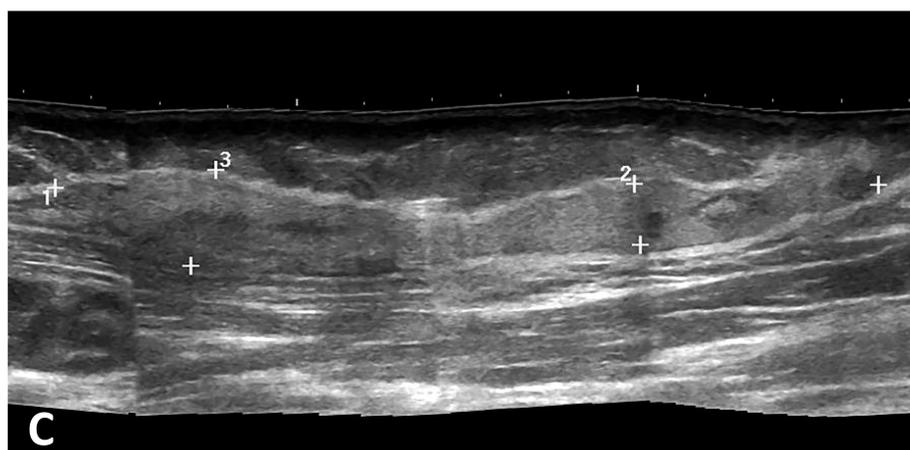
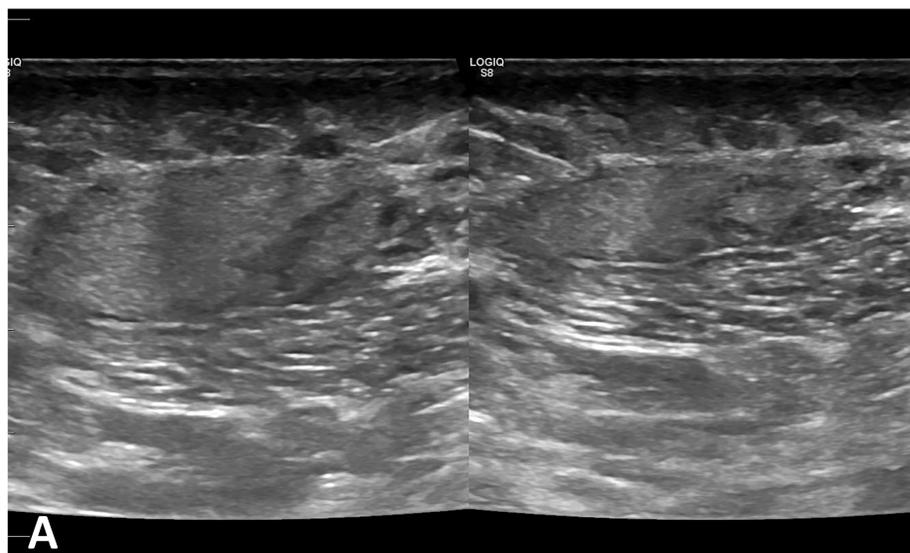
Con el paso del tiempo las lesiones por necroadiposis tienden a la calcificación.

Mujer de 52 años diagnosticada de cáncer de mama metastásico en tratamiento con hormonoterapia y palbociclib. Presenta desde hace dos semanas signos inflamatorios en ambos glúteos con dolor local.

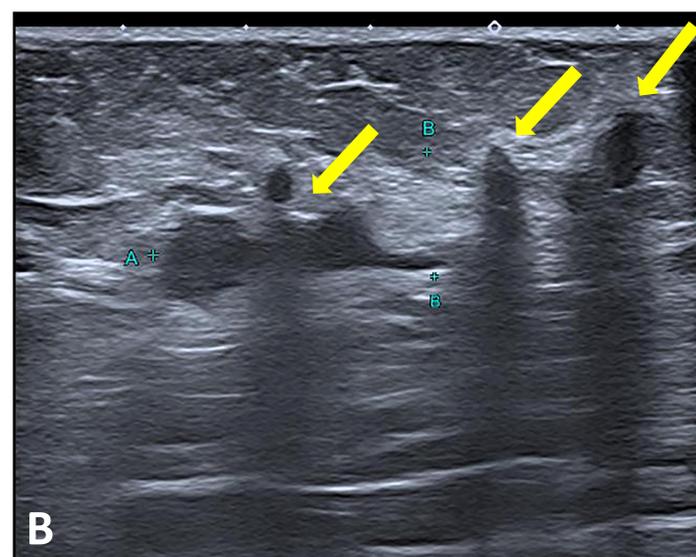
La ecografía inicial fue compatible con una paniculitis focal, con presencia de nódulos subcutáneos no fluctuantes y líquido entre los lobulillos grasos.

La anatomía patológica fue compatible con necrosis grasa.

El control de dichas lesiones dos años después muestra focos de calcificación periférica (flechas) con sombra acústica posterior por ecografía (C). Hallazgos confirmados mediante TC (D).



2 años



3. Infecciones asociadas a la inmunoterapia

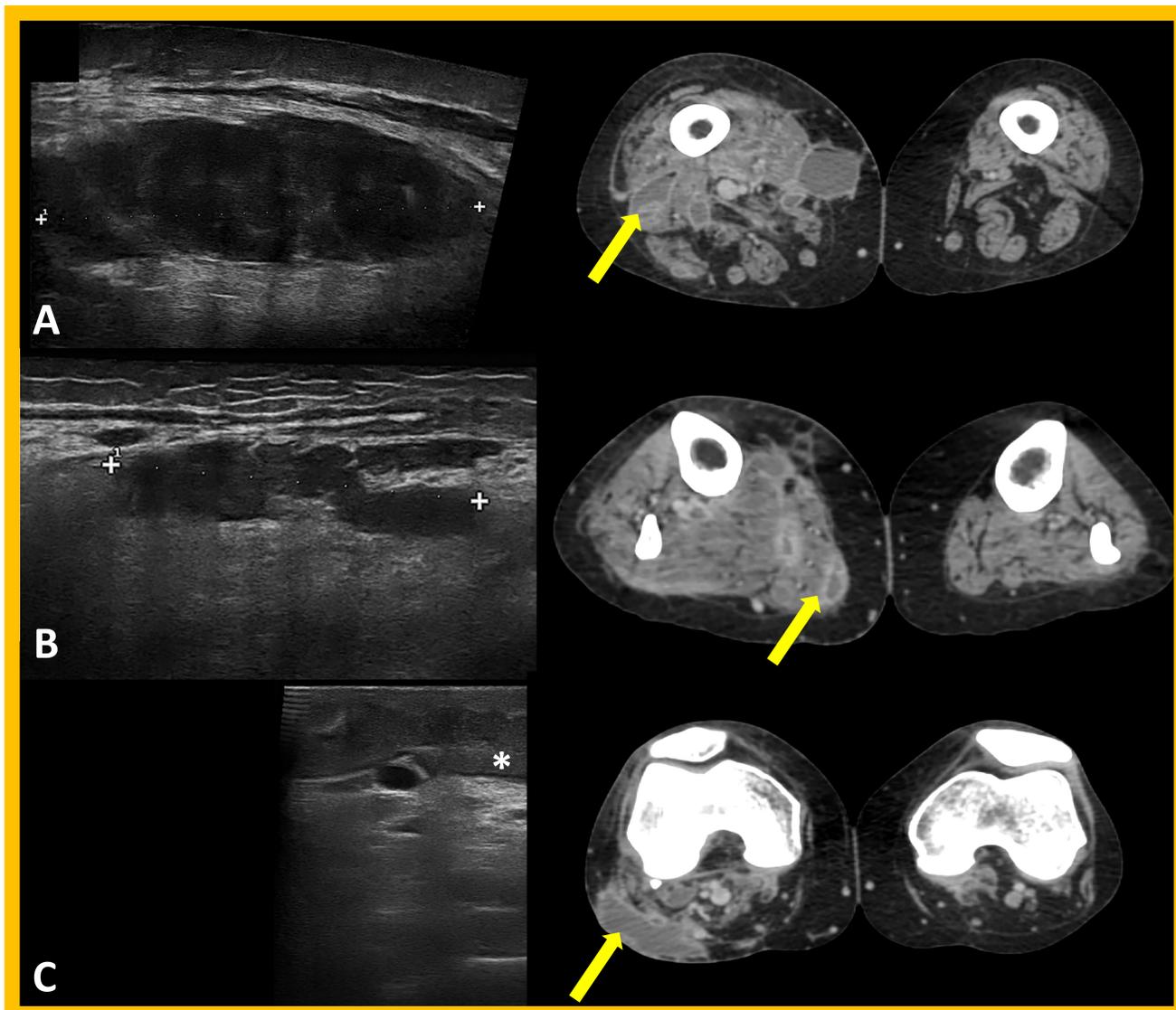
Miositis infecciosa

Paciente de 56 años con neutropenia grave secundaria a quimioterapia acude por inflamación en el miembro inferior derecho.

Se decide realizar ecografía y TC posterior. Se objetiva una pérdida completa del patrón fibrilar normal de varios vientres musculares incluyendo el vasto externo e interno (A). Además, se localiza una colección en el vientre del músculo sóleo (B), así como en tejido celular subcutáneo del hueco poplíteo (C).

Los hallazgos fueron compatibles con miositis abscesificadas. El paciente a su vez presentaba lesiones cavitadas en ambos pulmones.

El estudio microbiológico de los abscesos musculares fue positivo para *Nocardia*.



Reacciones adversas al tratamiento antirretroviral del VIH

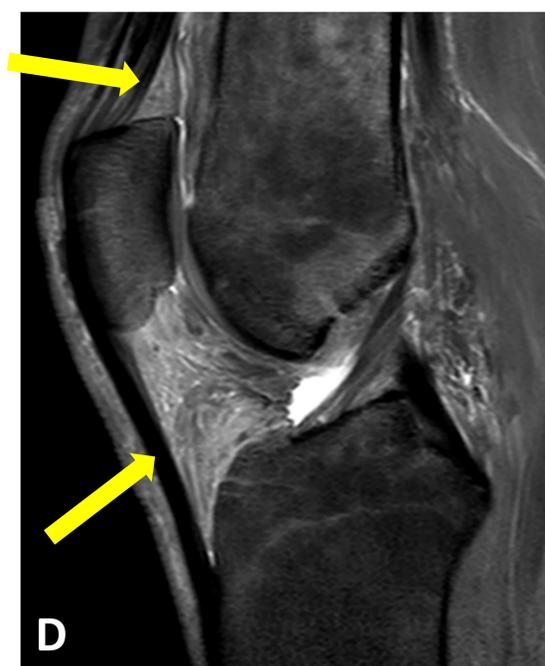
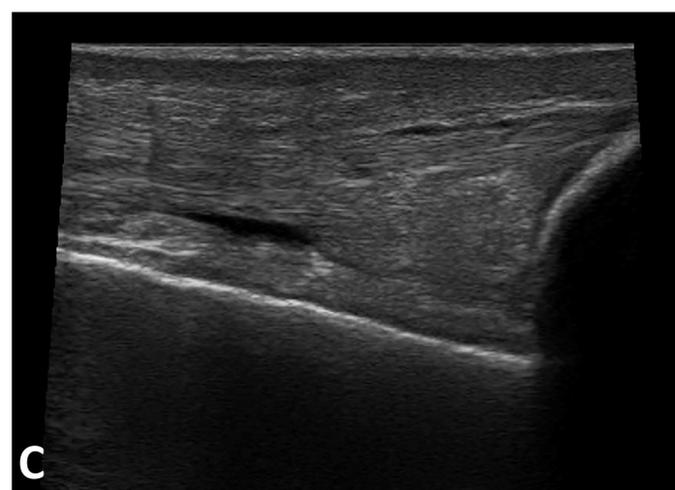
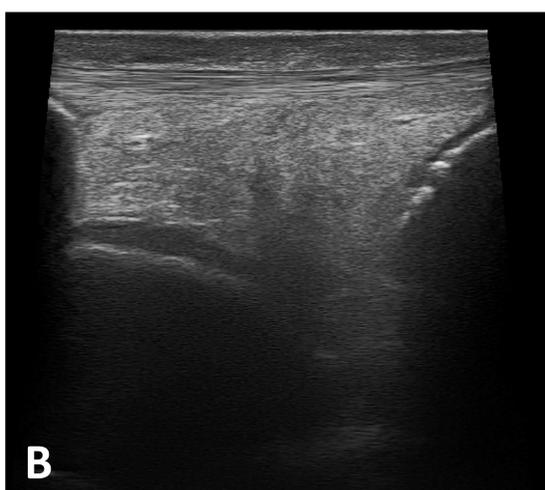
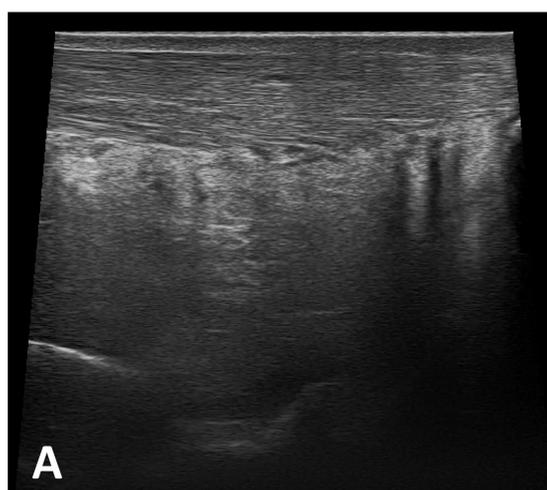
Los tratamientos antirretrovirales contra el VIH, así como la propia infección, producen una serie de respuestas inmunomediadas que alteran la distribución de la grasa corporal (lipodistrofia).

Este proceso puede asociar reacciones inflamatorias locales en las almohadillas grasas de las grandes articulaciones como la rodilla o el tobillo.

Paciente de 49 años VIH + en tratamiento antirretroviral comienza con un cuadro de dolor en ambas rodillas y tobillos.

Se observa un claro aumento de ecogenicidad de la grasa retrocuadricipital (A), la grasa de Hoffa (B), así como la grasa de Kager (C).

En posterior estudio de RM confirmó los hallazgos, apreciándose un aumento de la señal T2 en la grasa de Hoffa y en la grasa retrocuadricipital (D).



4. Diagnóstico diferencial

Infiltración linfomatosa *paniculitis-like*

La piel es un órgano frecuentemente infiltrado por los linfomas. La micosis fungoide es el linfoma primario más frecuente de la piel, pero también puede existir infiltración secundaria de la piel por linfomas procedentes de otras localizaciones. En general se presentan como masas, y en ocasiones pueden emular una *paniculitis*.

Por ecografía los hallazgos de los linfomas son inespecíficos, mostrándose como áreas mal definidas hipoecogénicas que infiltran el tejido celular subcutáneo. Existe aumento del flujo Doppler en las lesiones [10].

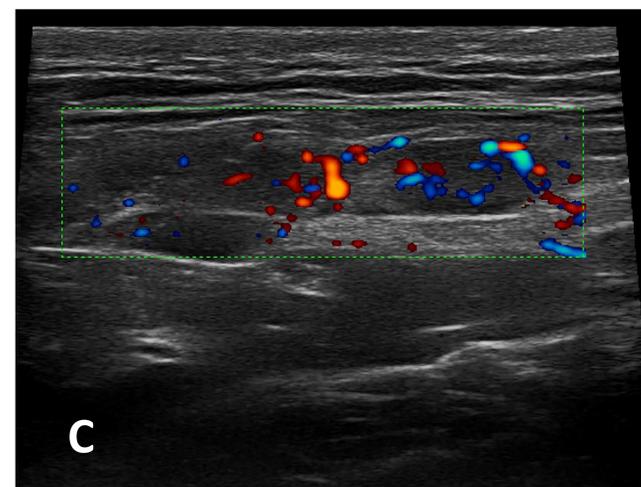
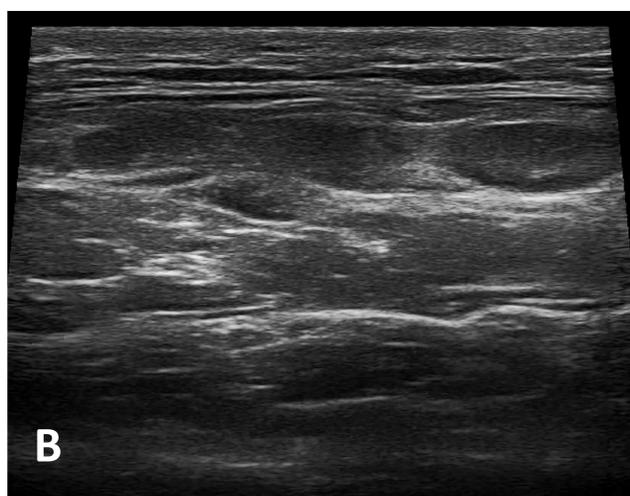
La biopsia es necesaria para llegar al diagnóstico.

Paciente de 77 años en seguimiento por linfoma B de zona marginal en respuesta completa.

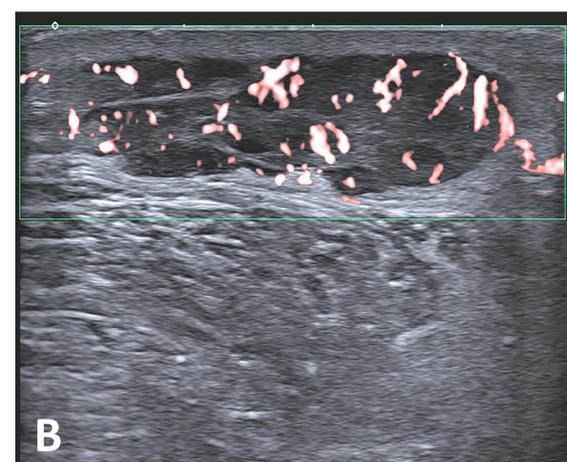
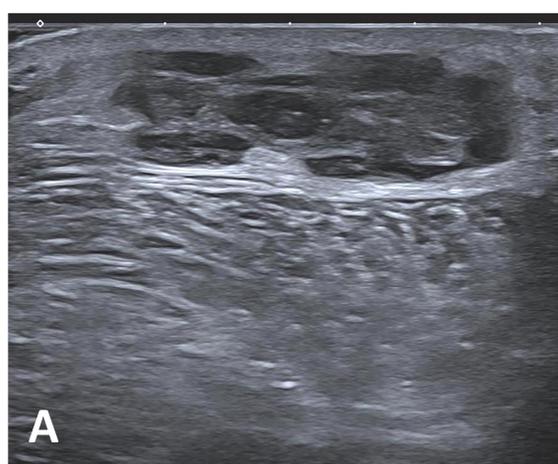
Un año después presenta en uno de los controles del PET múltiples focos hipermetabólicos sugerentes de progresión (A). Uno de ellos se localiza en tejido celular subcutáneo de la zona glútea derecha, el cual se decide biopsiar de forma ecoguiada.

En la ecografía se objetiva una disminución en la ecogenicidad de los lobulillos grasos (B) con aumento de la vascularización (C), así como hiperecogenicidad de la grasa adyacente.

La anatomía patológica confirmó la afectación cutánea de su enfermedad de base.



Paciente con infiltración cutánea por linfoma B de zona marginal. Se observa una lesión nodular hipoecogénica, heterogénea, de bordes mal definidos, en tejido celular subcutáneo que emula el comportamiento de una *paniculitis* (A). La lesión muestra abundante flujo Doppler intralesional (B).

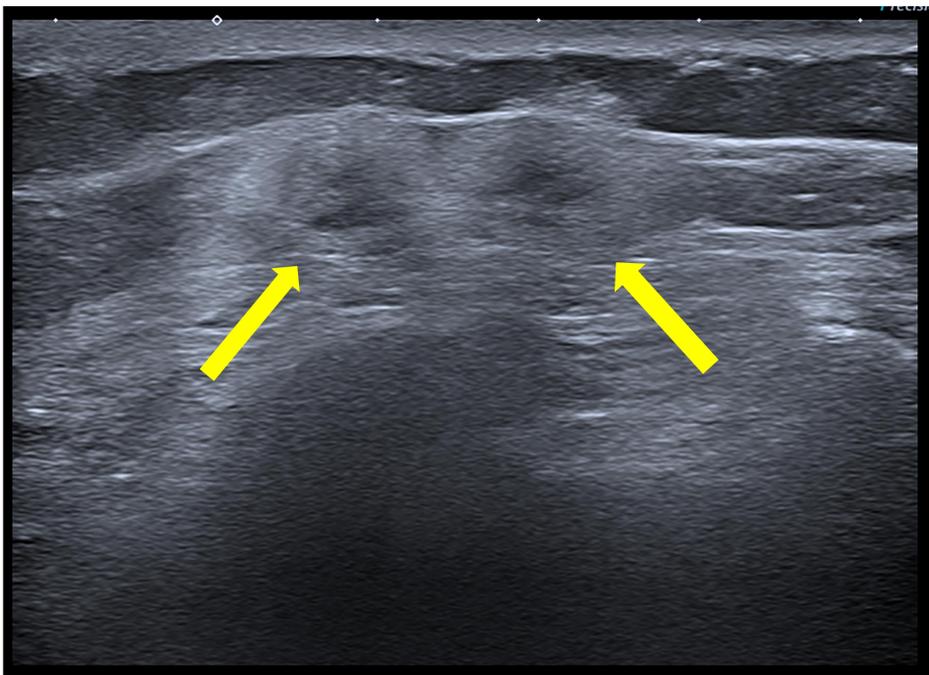


Metástasis subcutáneas

Representa en torno al 5% de las metástasis y el 2% de los tumores cutáneos.

Los tumores que dan metástasis cutáneas son la mama en la mujer y el melanoma en el varón, seguidos por el cáncer de pulmón.

Mediane ecografía pueden presentarse como nódulos sólidos tanto hipo como hiperecogénicos de pequeño tamaño, o bien como grandes masas infiltrativas.



Paciente de 66 años con cáncer de pulmón con metástasis óseas, suprarrenales, cerebrales y en tejido celular subcutáneo de la pared torácica.

Se solicita biopsia ecoguiada de la lesión cutánea para estudio de marcadores.

Lesión nodular bilobulada predominantemente hiperecogénica en tejido celular subcutáneo de bordes mal definidos sugestiva de metástasis.

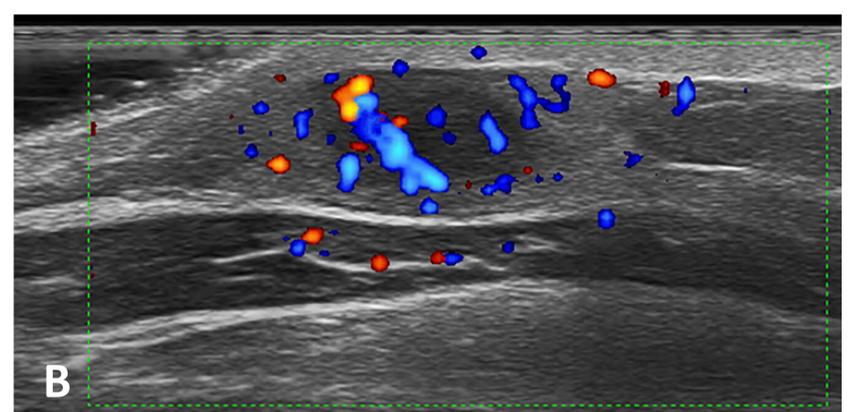
Afectación cutánea de leucemias / cloromas

Mujer de 56 años con antecedente de leucemia aguda linfoblástica tratada con trasplante de progenitores hematopoyéticos alógeno dos años atrás.

En los sucesivos controles se le detectan numerosos nódulos subcutáneos indurados en tronco.

La ecografía revela nódulos hipoecogénicos subcutáneo inmediatamente inferiores a la unión dermo-hipodérmica (A), con abundante vascularización en su interior (B).

La histología mostró infiltración por blastos concordante con su enfermedad de base.



Conclusiones

- **En toda afección de partes blandas en el paciente en tratamiento con inmunoterapia se debe sospechar una posible reacción adversa relacionada con el tratamiento.**
- **La detección de las reacciones adversas por parte del radiólogo es importante dado que tienen trascendencia en el manejo del paciente y su pronóstico.**
- **El diagnóstico diferencial es amplio e incluye tanto lesiones atribuibles a la progresión de la enfermedad como infecciones.**

Bibliografía

1. Otero JM, Sierra Pérez R. Inmunoterapia del cáncer. Realidades y perspectivas. 1 ed. Madrid: Elsevier. 2015
2. López Sala P, Alberdi Aldasoro N, Unzué García-Falces G. Efectos adversos de las terapias dirigidas contra el cáncer: lo que el radiólogo debe saber. Radiología. 1 de mayo de 2020;62(3):229-42.
3. Geisler AN, Phillips GS, Barrios DM, Wu J, Leung DYM, Moy AP, et al. Immune checkpoint inhibitor—related dermatologic adverse events. J Am Acad Dermatol. noviembre de 2020;83(5):1255-68.
4. Pach J, Moody K, Ring N, Panse G, Zhang M, Deverapalli S, et al. Erythema nodosum-like panniculitis associated with immune checkpoint inhibitor therapy: Two cases reporting a rare cutaneous adverse event. JAAD Case Reports. julio de 2021;13:118.
5. Nazzaro G, Maronese CA, Passoni E. Ultrasonographic diagnosis of erythema nodosum. Skin Research and Technology. 2022;28(2):361-4.
6. Castro Copete MC, Crespo Martínez C, Martínez García C, Calbo Maiques J. Hiperplasia folicular linfoide subcutánea secundaria a vacunas: descripción de los hallazgos ecográficos y correlación clínico-patológica. Radiología. 1 de mayo de 2017;59(3):264-9.
7. Day JA, Bajic N, Gentili S, Patel S, Limaye V. Radiographic patterns of muscle involvement in the idiopathic inflammatory myopathies. Muscle Nerve. 2019 Nov;60(5):549-557
8. Guhl G, González-de Arriba A, Daudén E. Efectos cutáneos de los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico. Actas Dermosifiliogr. 1 de junio de 2006;97(5):296-310.
9. Walsh M, Jacobson JA, Kim SM, Lucas DR, Morag Y, Fessell DP. Sonography of Fat Necrosis Involving the Extremity and Torso With Magnetic Resonance Imaging and Histologic Correlation. Journal of Ultrasound in Medicine. 2008;27(12):1751-7.
10. Rodríguez-Vázquez M, García-Arpa M, Martín F, Calle C, Marchán E, Romero G, et al. Linfoma de células T paniculítico. Actas Dermosifiliogr. 1 de marzo de 2005;96(2):98-101.