

Evaluación mediante Resonancia Magnético de la afectación del sistema nervioso central en pacientes sometidos a terapia CAR-T

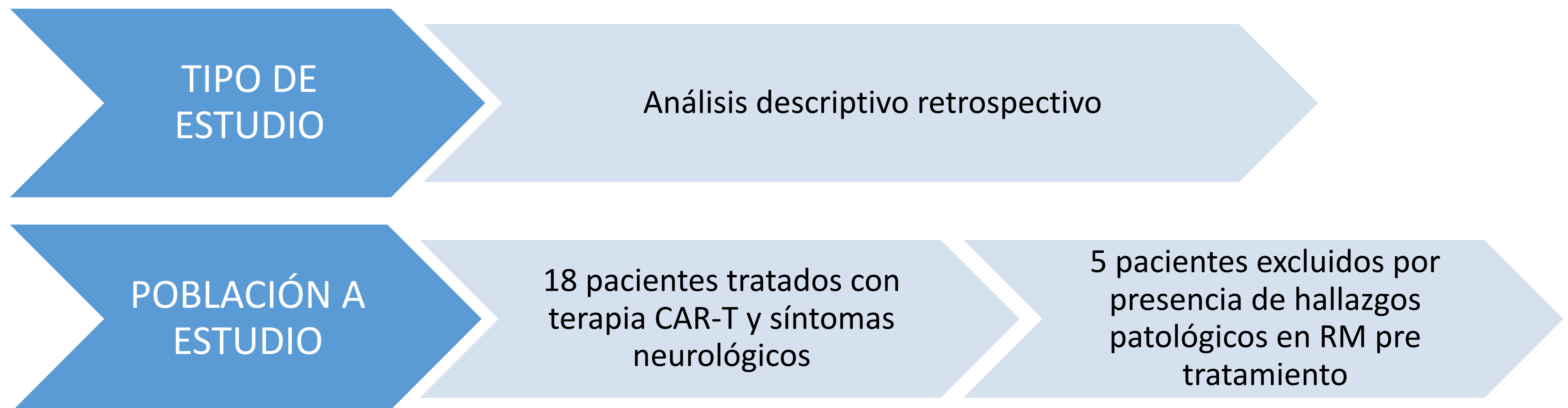
Fernando Diego Choque Chavez¹, Aleix Jareño Badenas¹, Marta Español Rego¹, Mariona Pascal Capdevila¹, Daniel Benitez-Ribas¹, Laura Oleaga Zufiria¹

¹Hospital Clínic Barcelona, Barcelona

OBJETIVO

- Enumerar las manifestaciones clínicas en los síndromes de neurotoxicidad asociados a la terapia CAR-T.
- Identificar los hallazgos en resonancia magnética (RM) en los pacientes con neurotoxicidad por terapia CAR-T.
- Correlacionar los hallazgos por imagen y las manifestaciones clínicas.

MATERIAL Y MÉTODOS

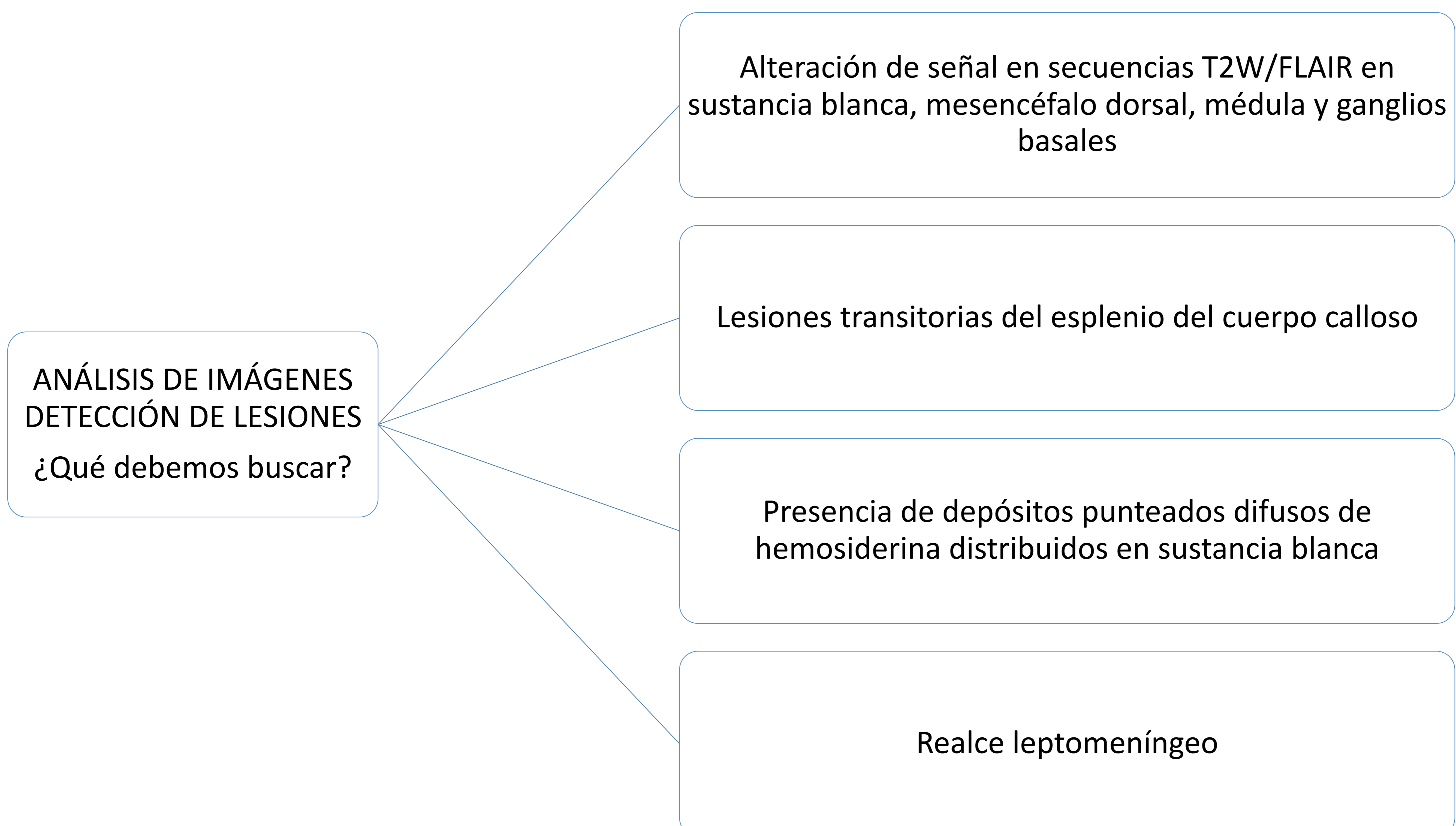


VARIABLES A EVALUAR

- Severidad de los síntomas neurológicos (leve = 1, moderado = 2, grave = 3/4).
- Duración de los síntomas: <24 horas, 24-48 horas, > 48 horas)
- RM antes del inicio de la terapia y posterapia

PROTOCOLO RM

T1W, T2W, FLAIR, SWI, DWI, T1W +gadolinio



RESULTADOS

Tabla 1: Datos demográficos y características clínicas de los pacientes	
Características	Número de pacientes (<i>n</i> = 13)
Edad (años)	40,7
Sexo	
Hombres	9 (69%)
Mujeres	4 (31%)
Neoplasia	
Leucemia linfoblástica aguda	6 (47%)
Linfoma mediastinal primario	2 (15%)
LDCGB	2(15%)
Linfoma folicular	1 (8%)
Linfoma de células del Manto	2 (15%)
Producto CAR-T anti-CD19	
ARI-0001	6 (47%)
KTE-X19	5 (38%)
Yescarta	2 (15%)

LDCGB = Linfoma Difuso de Células Grandes B; CAR = chimeric antigen receptor, siglas en inglés

Tabla 2. ICANS y hallazgos

	Grado 1	Grado 2	Grado 3/4
Síntomas	Temblor, dolor, leve depresión del nivel de conciencia, alteraciones visuales y alteraciones del lenguaje	Nistagmo, náuseas y vómitos, alteraciones visuales, temblor, <i>flapping</i> , parestesias, agitación	Temblor, desorientación, convulsiones, movimientos involuntarios, confusión importante, encefalopatía grave con deterioro del nivel de excitación
Hallazgos en RM por producto CAR-T anti-CD19			
ARI-0001 (6 pacientes)	2 pacientes sin hallazgos patológicos en RM	3 pacientes sin hallazgos patológicos en RM	1 paciente sin hallazgos patológicos en RM
KTE-X19 (2 pacientes)		1 paciente con encefalitis por virus herpes humano 6	1 paciente sin hallazgos patológicos en RM
Yescarta (5 pacientes)	Un paciente con depósitos puntiformes de hemosiderina distribuidos en sustancia blanca	1 paciente sin hallazgos patológicos en RM	Tres pacientes: <ul style="list-style-type: none"> • 1 caso de leucoencefalopatía supratentorial y depósitos de hemosiderina • 2 casos sin hallazgos patológicos en RM
SLC	2 de 3	5 de 5	4 de 5

ICANS: *Immune effector cell-associated Neurotoxicity Syndrome*, SLC: Síndrome de Liberación de citoquinas

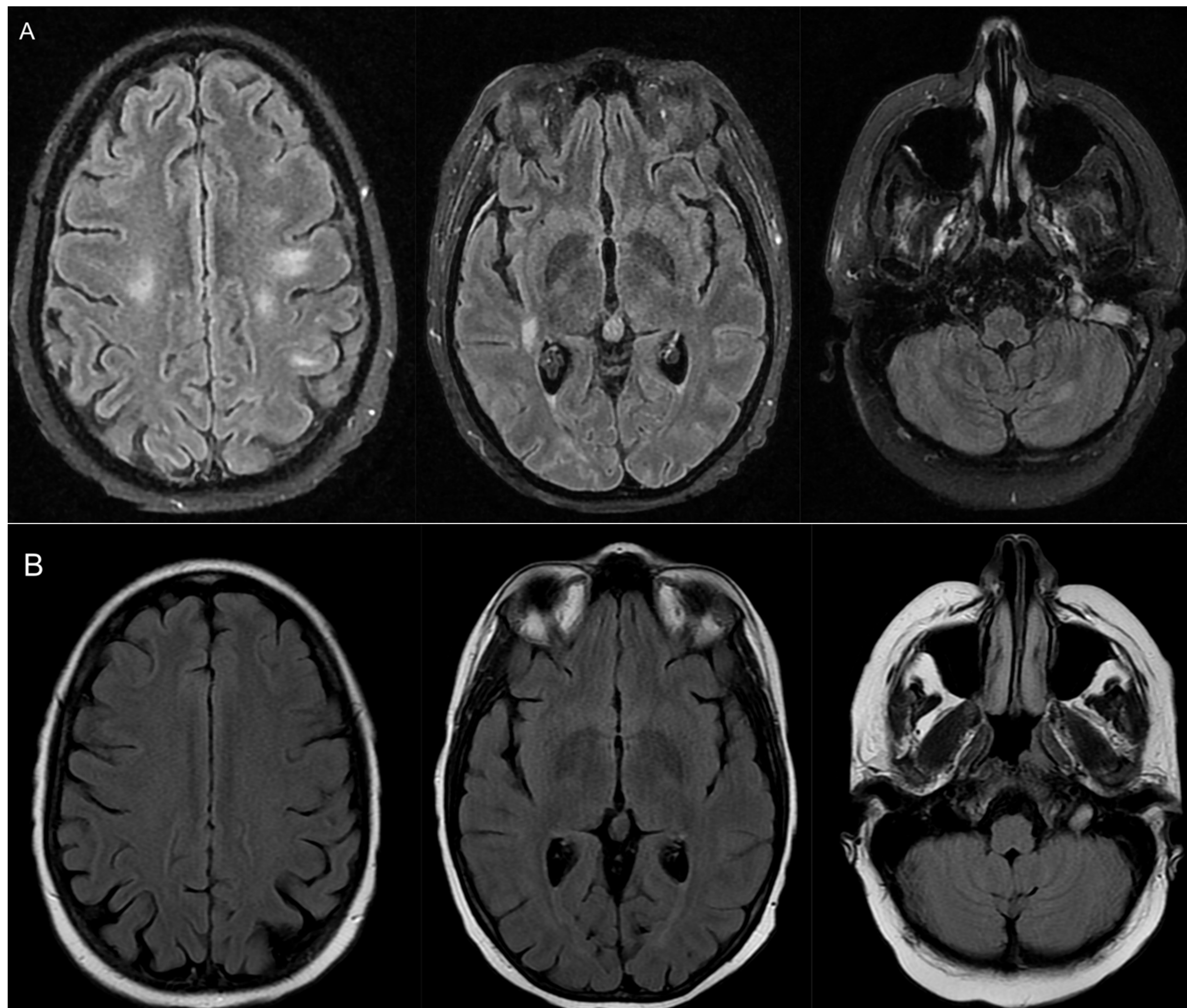


Figura 1. A) Secuencia T2-FLAIR con múltiples focos de alteración e señal en un paciente con disminución de conciencia 17 días después del inicio de la terapia CAR-T. B) Secuencia T2-FLAIR del mismo paciente antes de iniciar el tratamiento no mostraba alteraciones significativas.

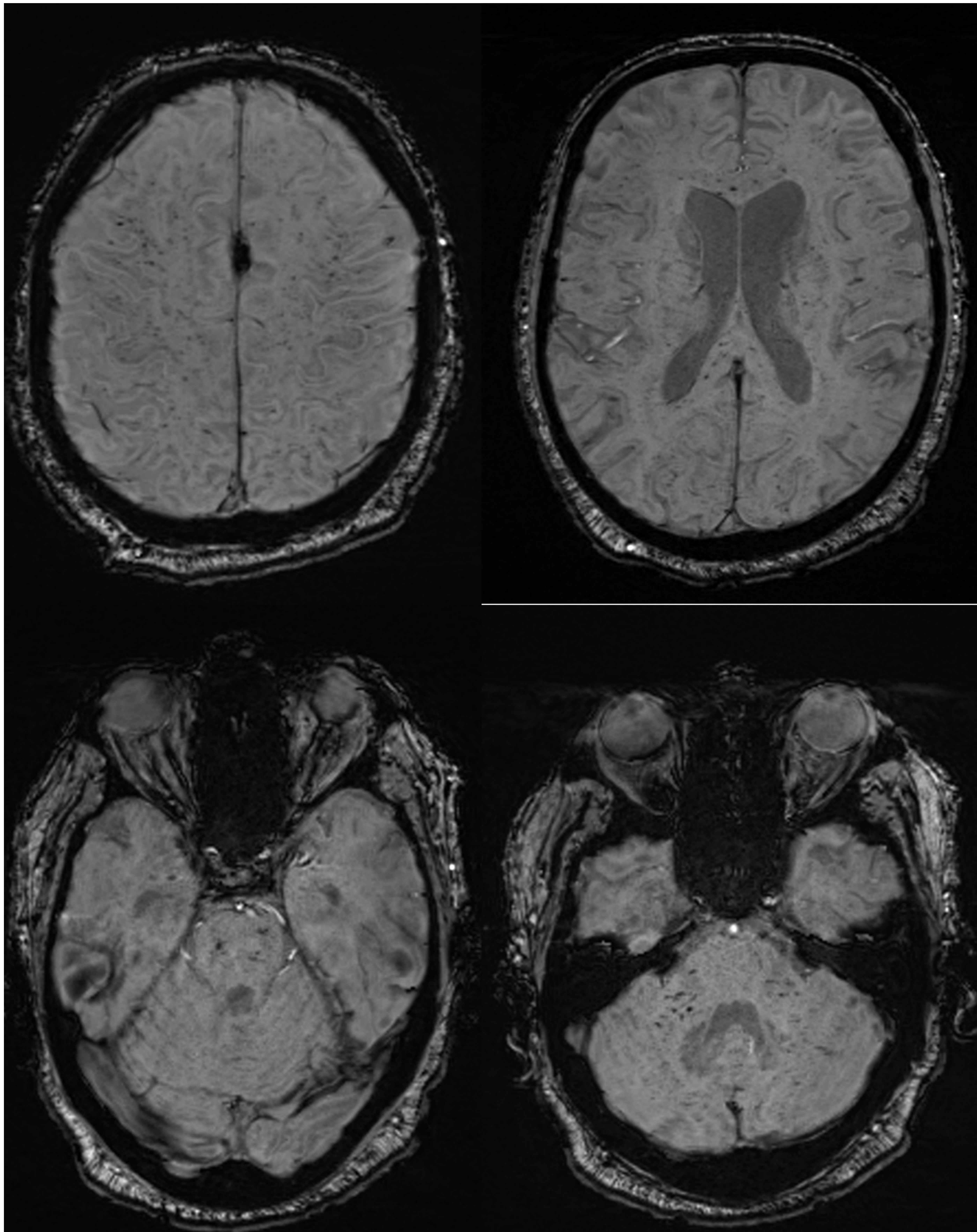


Figura 2. RM con secuencia SWI adquirida 12 días después del inicio de la terapia CAR-T. Múltiples depósitos focales de hemosiderina en el cuerpo calloso, tronco encefálico y pedúnculos cerebelosos en un paciente que presentó un ICANS grado 1.

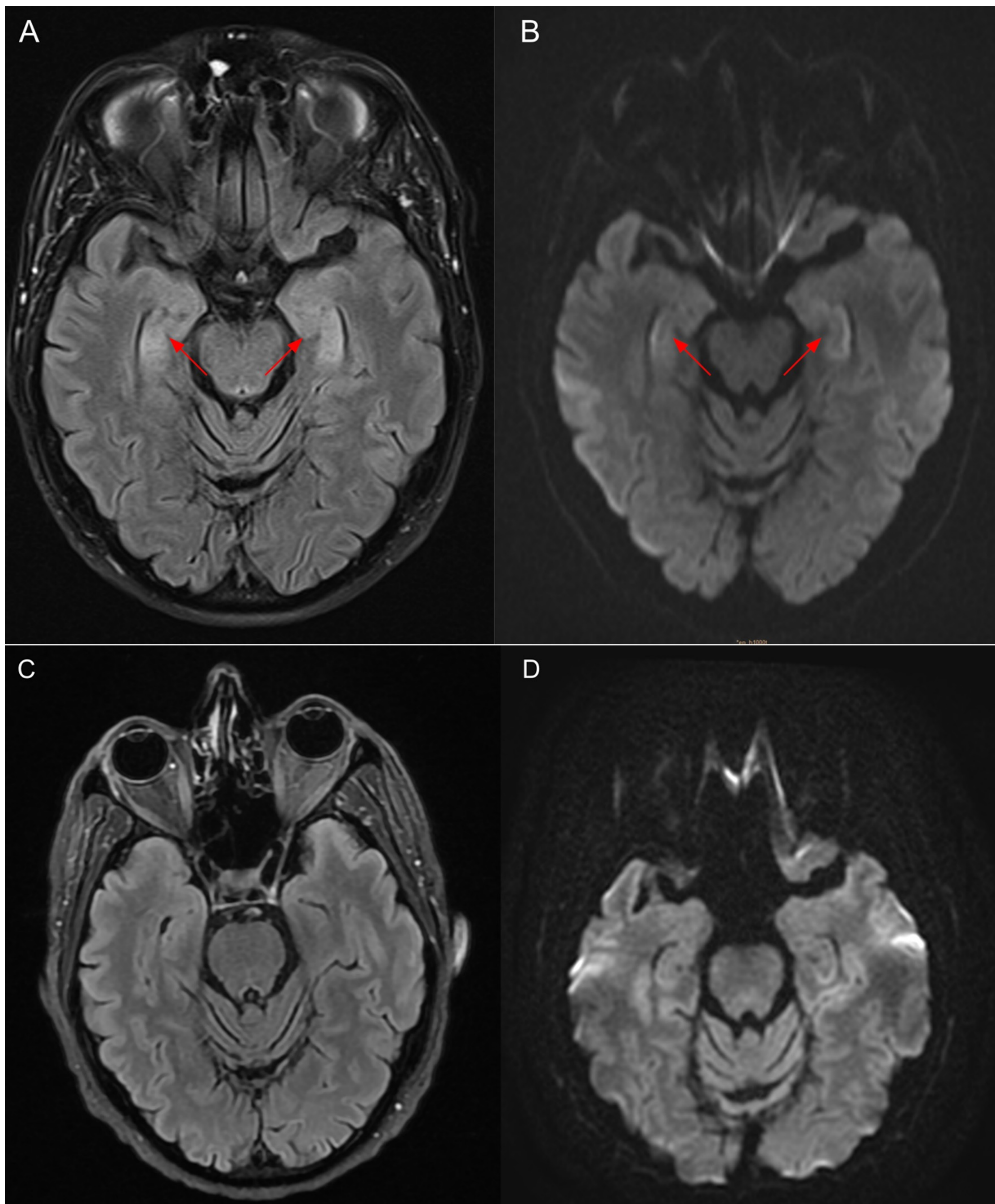


Figura 3. Paciente con diagnóstico de encefalitis por virus herpes humano 6 con clínica de alteraciones visuales, disminución del nivel de conciencia y tremor. A) Imágenes de RM en secuencias potenciadas en T2-FLAIR con áreas de alteración de señal en ambos hipocampos (flechas). B) DWI muestra restricción de la difusión en ambos hipocampos. C) T2-FLAIR y D) DWI antes del tratamiento no muestran cambios significativos.

DISCUSIÓN

- La terapia CAR-T ha demostrado gran eficacia en el tratamiento de tumores malignos de células B (como la leucemia linfoblástica aguda), leucemia linfocítica crónica y el linfoma no Hodgkin.
 - La imagen tiene un papel importante en la respuesta al tratamiento y en el diagnóstico de algunas complicaciones como el síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias (ICANS, por sus siglas en inglés)
- El ICANS es un síndrome clínico y neuropsiquiátrico:
 - Suele aparecer 3 a 10 días después de la terapia.
 - Es el segundo efecto adverso más frecuente y ocurre en el 20% -70 % de pacientes.
 - Clínica: alteraciones del nivel de conciencia, confusión, cambios de comportamiento, anomalías en el habla y el lenguaje, convulsiones, edema cerebral difuso y aumento de la presión intracraneal (PIC).
 - Muchos de los pacientes con ICANS, presentan de manera concomitante SLC (11 de 13 pacientes de nuestra serie)
- El ICANS se clasifica en cuatro grados según el síntoma más grave atribuible en cinco dominios:
 - encefalopatía (puntuación ICE)
 - nivel de conciencia
 - convulsiones
 - hallazgos motores
 - presión intracraneal (PIC) elevada/edema cerebral

- Los hallazgos relacionados con el ICANS están presentes en menos de un tercio de los pacientes (24 % en nuestra serie) y aún no se conoce por completo su fisiopatología. Los hallazgos encontrados en nuestra serie (leucoencefalopatía bilateral y depósitos de hemosiderina) son similares a los publicados en la literatura.
 - Además de estos hallazgos, aunque no se identificaron en nuestra serie, también es necesario valorar la presencia de realce leptomeníngeo, edema cerebral, hemorragia intracraneal y restricción de la difusión cortical
-
- Por ello, consideramos que la RM es un herramienta prometedora para identificar alteraciones y ayudar en el manejo de estos pacientes.
 - Esta investigación descriptiva evaluó solo 13 pacientes. Además de estas limitaciones, consideramos que una mejor comprensión de los hallazgos en RM relacionados con ICANS y su impacto en el resultado clínico y el pronóstico puede ayudar en el desarrollo de nuevas estrategias preventivas y puede guiar los enfoques terapéuticos.

CONCLUSIÓN

- La terapia CAR-T ha demostrado una eficacia sustancial en el tratamiento de varios tumores malignos.
- El ICANS es la segunda complicación más frecuente asociada a la terapia CAR-T y la RM tiene un papel prometedor en la detección temprana de esta entidad.
- Existe gran variabilidad clínica y radiológica en la toxicidad neurológica secundaria a la terapia CAR-T.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lee Y-H, Kim CH. Evolution of chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy: current status and future perspectives. *Arch Pharm Res.* 2019;42(7):607–16.
2. Yoon JG, Smith DA, Tirumani SH, Caimi PF, Ramaiya NH. CAR T-cell therapy: An update for radiologists. *AJR Am J Roentgenol.* 2021;217(6):1461–74.
3. de Groot PM, Arevalo O, Shah K, Strange CD, Shroff GS, Ahuja J, et al. Imaging primer on chimeric antigen receptor T-cell therapy for radiologists. *Radiographics.* 2022;42(1):176–94.
4. Rice J, Nagle S, Randall J, Hinson HE. Chimeric antigen receptor T cell-related neurotoxicity: Mechanisms, clinical presentation, and approach to treatment. *Curr Treat Options Neuro.* 2019;21(8):40.
5. Smith DA, Kikano E, Tirumani SH, de Lima M, Caimi P, Ramaiya NH. Imaging-based toxicity and response pattern assessment following CAR T-cell therapy. *Radiology.* 2021.
6. Karschnia P, Jordan JT, Forst DA, Arrillaga-Romany IC, Batchelor TT, Baehring JM, et al. Clinical presentation, management, and biomarkers of neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CAR T cells. *Blood.* 2019;133(20):2212–21.
7. Santomasso BD, Park JH, Salloum D, Riviere I, Flynn J, Mead E, et al. Clinical and biological correlates of neurotoxicity associated with CAR T-cell therapy in patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Discovery.* 2018;8(8):958–71.