

Terapia con células CAR-T: claves para un correcto diagnóstico de sus complicaciones en la urgencia.

Silvia Revuelta Gómez¹, Alejandra Somoano Marfull¹,
Rodrigo Sutil Berjón¹, Aránzazu Sánchez Gabin¹, María
José Galante Mulki¹, Marta Barrios López¹, Marta Drake
Pérez¹, Enrique Marco de Lucas¹.

¹Hospital Universitario Marqués de Valdecilla,
Santander.

OBJETIVO DOCENTE:

- Revisar los **principios básicos de la terapia** con células CAR-T.
- Describir los principales **hallazgos clínicos y radiológicos de los efectos tóxicos** relacionados con la terapia.

REVISIÓN DEL TEMA:

INTRODUCCIÓN

Importante avance en el tratamiento de las neoplasias hematológicas en las últimas 2 décadas:

- Anticuerpos monoclonales.
- Inhibidores del *check-point* inmunitario.
- Terapia con células CAR-T.

¿QUÉ ES LA TERAPIA CAR-T?

- Un tipo de **inmunoterapia** celular adoptiva.
- Los propios linfocitos T del paciente son modificados artificialmente para expresar en su membrana un **receptor antigénico quimérico (CAR)** específico contra un determinado antígeno de las células tumorales.
- Las células CAR-T se unen a los antígenos, aunque no estén presentados por el complejo mayor de histocompatibilidad (*limitación que tenían las terapias previas*).
- Permite atacar y eliminar una mayor proporción células tumorales mediante la **activación del propio sistema inmune del paciente.**

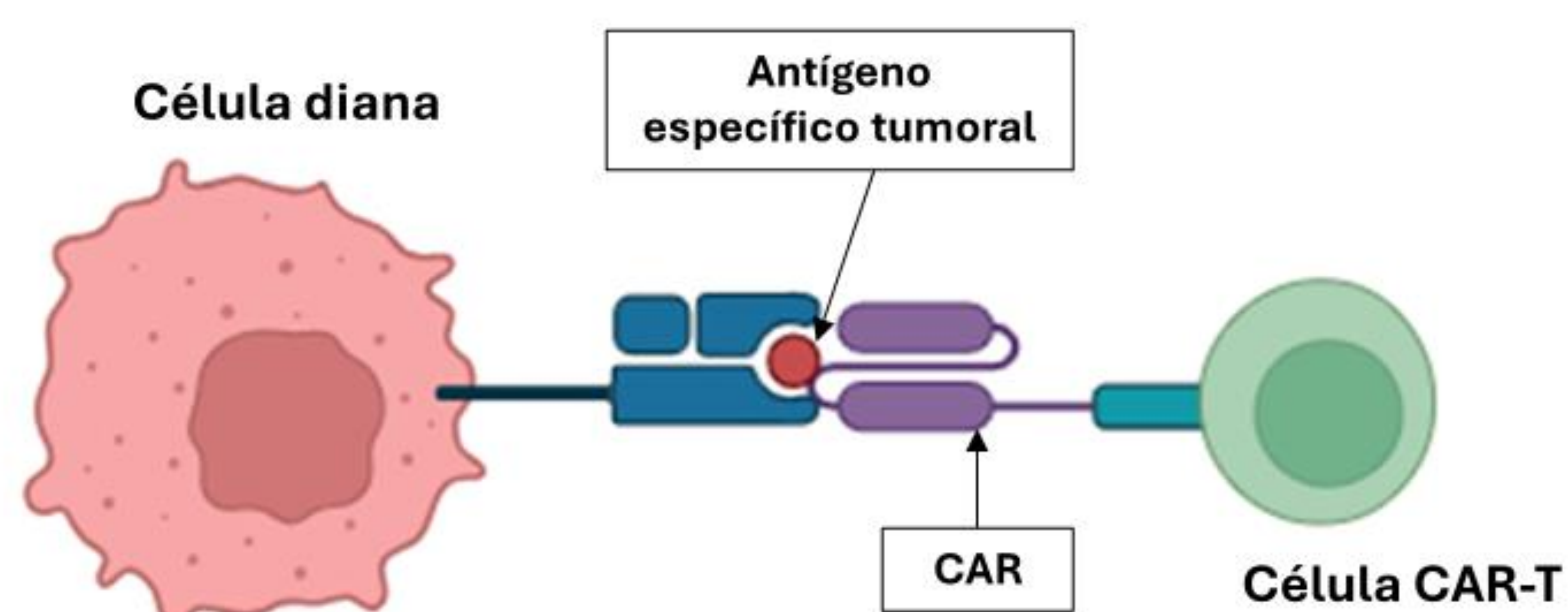
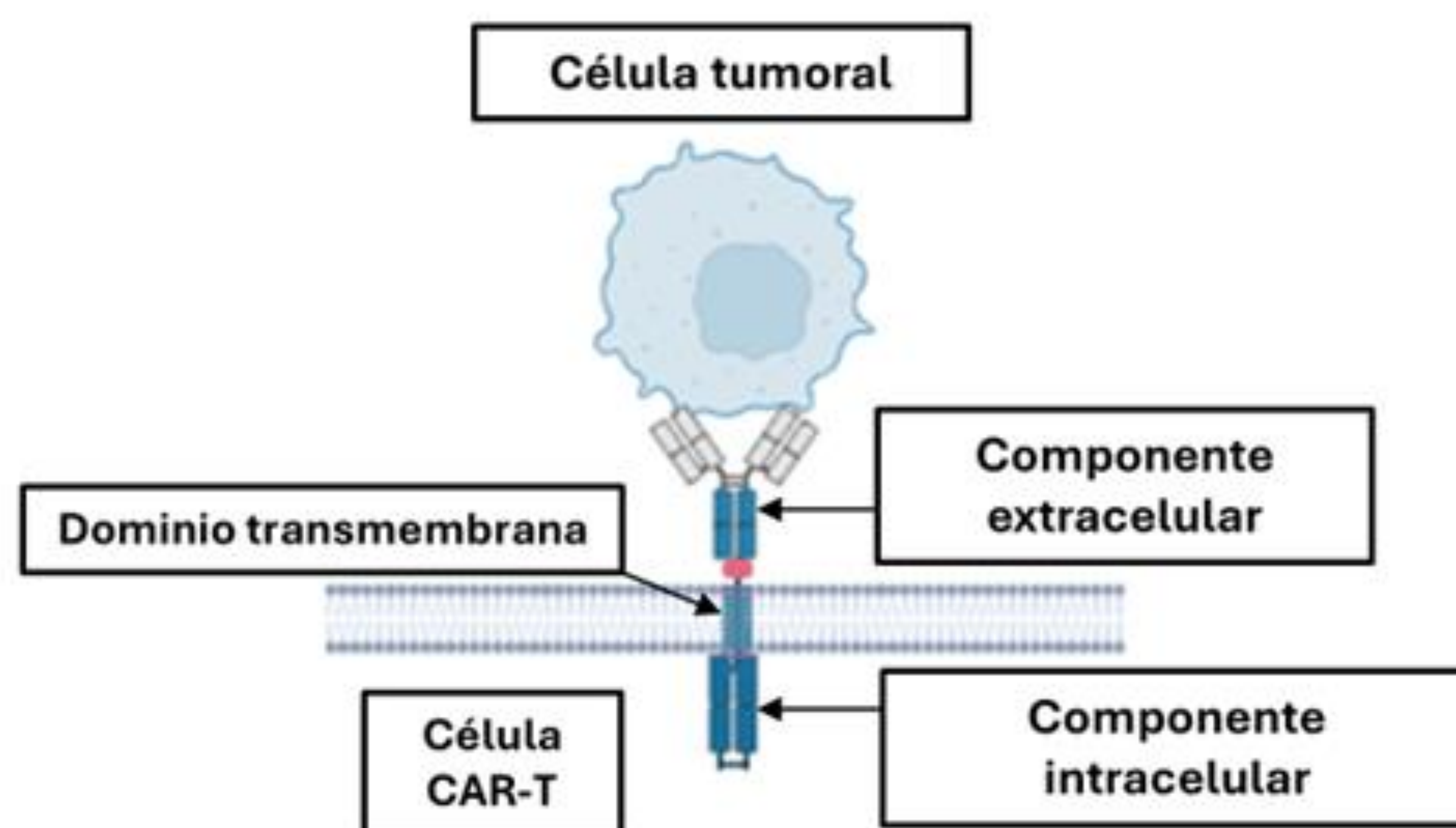


Ilustración que representa la unión de la célula CAR-T con el antígeno tumoral específico.

¿QUÉ ES LA TERAPIA CAR-T?

ESTRUCTURA DEL CAR

- **COMPONENTE INTRACELULAR:**
 - Proporciona la señal de activación a los linfocitos T.
- **COMPONENTE EXTRACELULAR:**
 - Confiere la especificidad antigénica.
- **PROTEÍNAS COESTIMULADORAS TRANSMEMBRANA:**
 - Situadas entre ambos componentes (intra y extracelular).

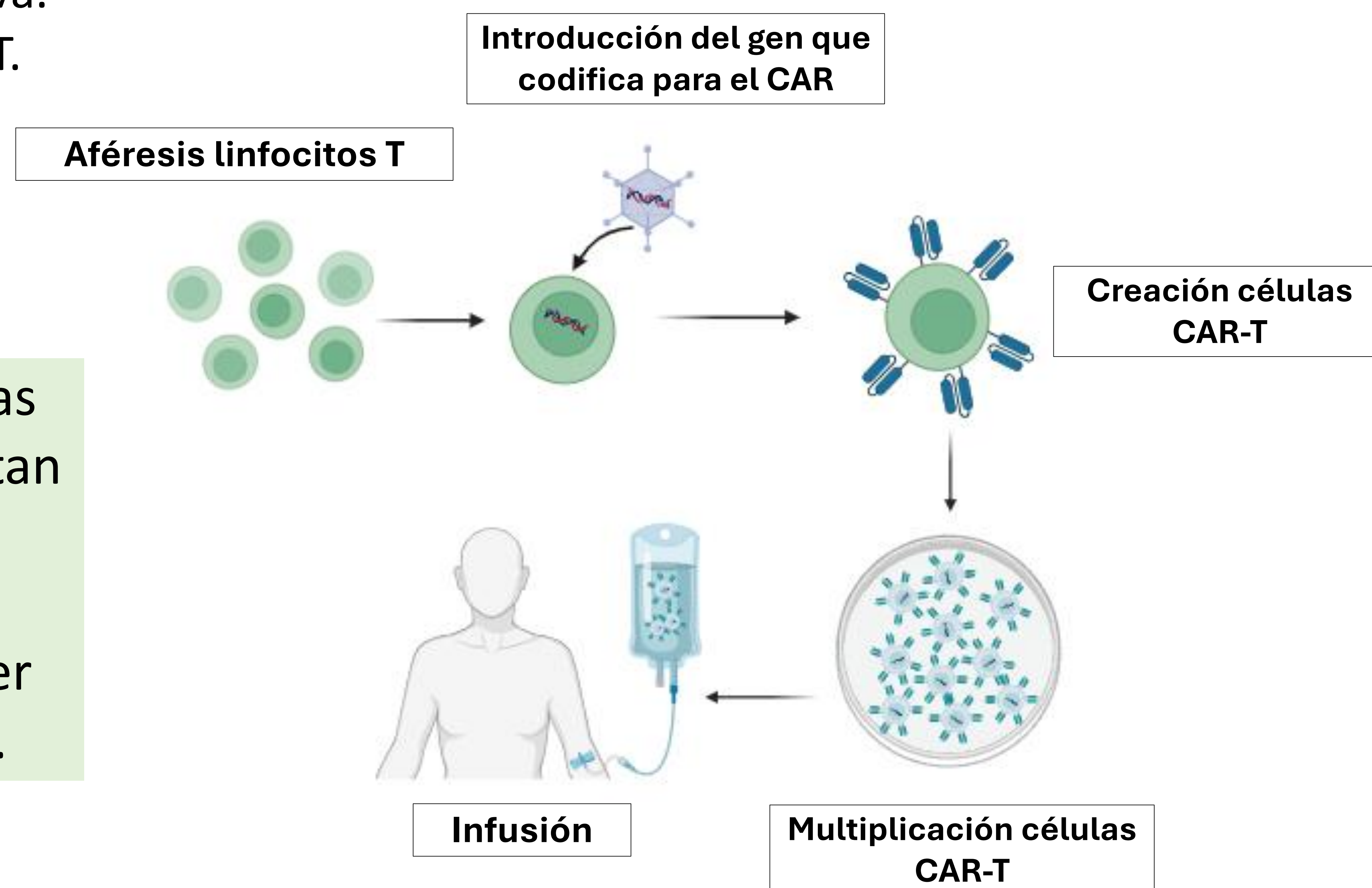


Estructura del CAR.

FASES

1. Obtención de los linfocitos del propio paciente a través de un proceso de **aféresis**.
2. Generación de las células CAR-T → la secuencia que codifica para el CAR se introduce a través de un vector viral.
3. Cultivo ex-vivo para obtener un mayor número de células.
4. Quimioterapia linfodeplectiva.
5. **Infusión** de las células CAR-T.

- Tras la infusión de las células CAR-T los pacientes necesitan **monitorización estrecha**.
- Cualquier toxicidad debe ser manejada de forma precoz.



INDICACIONES

- **Linfoma no Hodgkin refractario o en recaída:**
 - **Linfoma B difuso de células grandes (DLBCL).**
 - Linfoma mediastínico primario de células B.
 - Linfoma de células B de alto grado.
 - Linfoma folicular transformado.
 - Linfoma de células del manto.
- **Leucemia aguda linfoblástica de precursores B (LLA)** refractaria en pacientes menores de 25 años.
- **Mieloma múltiple** recurrente/refractario.

COMPLICACIONES

1. SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOQUINAS (SLC)

- **Complicación más frecuente** → ocurre en el 58-93 % de los pacientes.
- Hiperestimulación del sistema inmune → liberación citoquinas proinflamatorias → respuesta inflamatoria sistémica.
 - **IL-6**: uno de los principales impulsores.
 - **IL-1**.
- Sintomatología muy variable:
 - Desde cuadro febril, artralgias, mialgias, mal estar general, anorexia.
 - Fallo multiorgánico.
 - Inflamación y lesión del endotelio vascular que puede desencadenar una coagulación intravascular diseminada e inestabilidad hemodinámica.
- La estratificación de la gravedad se basa en parámetros clínicos.
- La **FIEBRE** se considera un criterio indispensable para su diagnóstico:

CLASIFICACIÓN DEL SLC

GRADO	TEMPERATURA	HIPOTENSIÓN	HIPOXIA
1	≥38°C	No	No
2	≥38°C	Hipotensión sin necesidad de vasopresores	Hipoxia con requerimientos bajos de oxígeno
3	≥38°C	Hipotensión con necesidad de 1 vasopresor	Hipoxia con requerimientos altos de oxígeno
4	≥38°C	Hipotensión con necesidad de varios vasopresores	Hipoxia con requerimiento oxígeno a alto flujo

Criterios para la clasificación de la gravedad del SLC.

COMPLICACIONES

1. SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOQUINAS (SLC)

AFECCIÓN PULMONAR

- Se presenta frecuentemente en forma de **insuficiencia respiratoria**.
- **RADIOGRAFÍA DE TÓRAX** → se usa en primer lugar para valorar:
 - Severidad afectación pulmonar.
 - Excluir otras causas de sintomatología.
- El daño agudo a nivel pulmonar se puede manifestar:
 - **Neumonitis**.
 - **Síndrome de distrés respiratorio del adulto**.
- Hallazgos radiológicos en radiología simple y tomografía computarizada (TC) incluyen:

- **Edema pulmonar no cardiogénico**.
 - Aumentos de densidad parcheados en *vidrio deslustrado* perihiliares.
 - Engrosamiento septal interlobular y peribronquial.
- **Atelectasias**.
- **Derrame pleural**.

AFECCIÓN ABDOMINAL

- Fallo renal y hepático.
- Síntomas gastrointestinales.
- Ascitis.

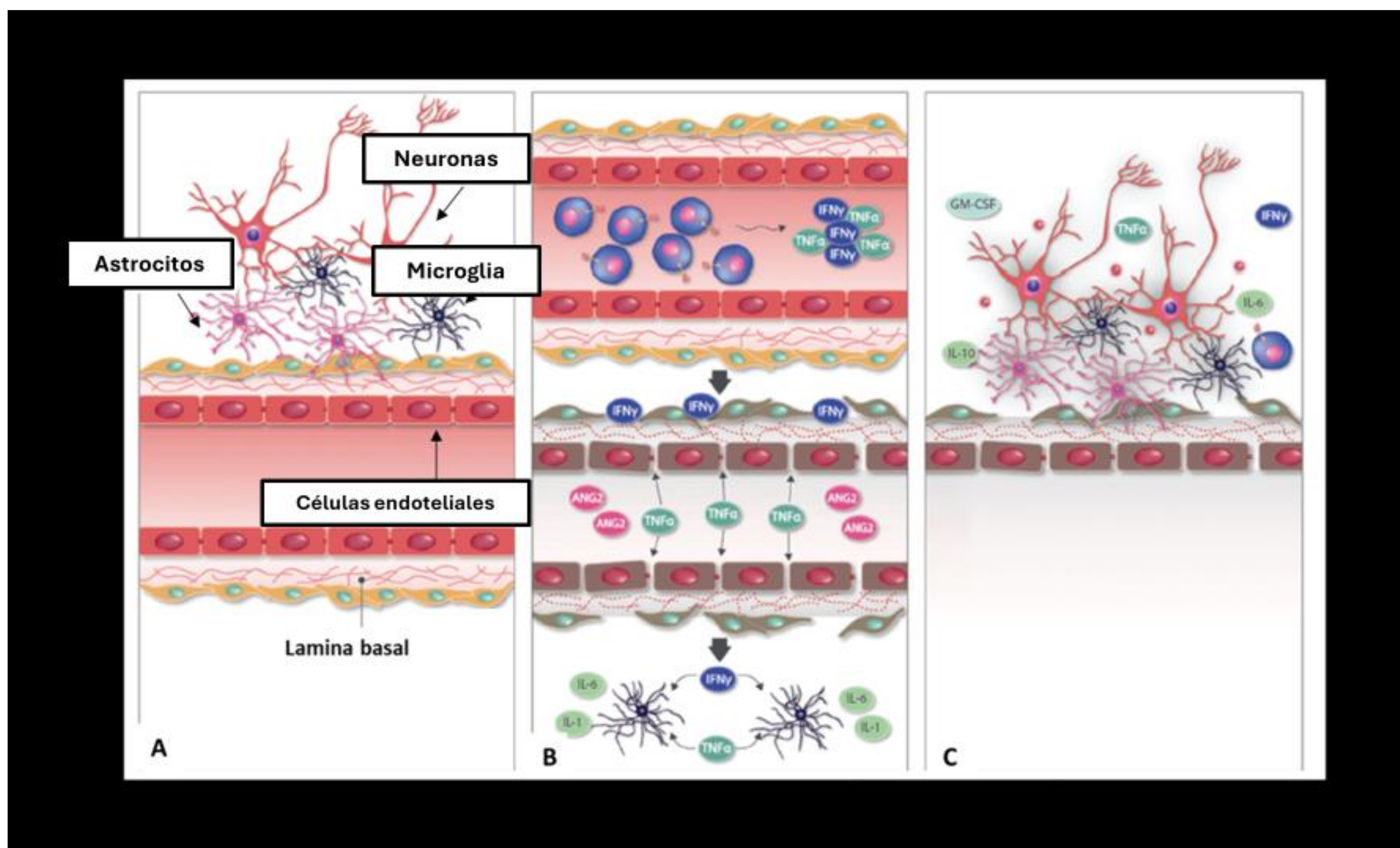
COMPLICACIONES

2. SÍNDROME DE TOXICIDAD NEUROLÓGICA ASOCIADA A LA TERAPIA CON CÉLULAS INMUNOEFFECTORAS (ICANS)

- Segunda complicación más frecuente.
- Suele ser reversible.
- Puede ser grave o potencialmente mortal (3% de los casos).

MECANISMO FISIOPATOLÓGICO

- Poco conocido.
- Teoría: citoquinas proinflamatorias dañan la barrera hematoencefálica → difunden al sistema nervioso central → activación endotelial → EDEMA CEREBRAL.



Esquema que representa el modelo de neurotoxicidad, modificado de la referencia 1.

A: Componentes de la barrera hematoencefálica.

B: Las citoquinas dañan la unión entre las células endoteliales y aumentan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

C: Las citoquinas inducen la activación de la microglía y el daño cerebral.

COMPLICACIONES

2. SÍNDROME DE TOXICIDAD NEUROLÓGICA ASOCIADA A LA TERAPIA CON CÉLULAS INMUNOEFFECTORAS (ICANS)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas del ICANS se caracterizan por diversos síntomas neurológicos de intensidad variable.

La **NEUROTOXICIDAD** suele presentarse como:

- Dificultad para encontrar palabras.
- Disartria.
- Alteración de la escritura.
- Confusión.
- Desorientación.
- Alteración del nivel de conciencia
 - Somnolencia.
 - Coma.
 - Agitación.
- Disminución de la atención.

En los **casos más graves**:

- Debilidad motora.
- Convulsiones.
- Edema cerebral con aumento de la presión intracraneal.

COMPLICACIONES

CLASIFICACIÓN

Los criterios actuales para determinar la gravedad del ICANS combinan las siguientes variables:

- **GRADO DE ENCEFALOPATÍA:** sistema de puntuación denominado escala de encefalopatía asociada a células efectoras inmunitarias (**ICE**).
- **NIVEL DE CONCIENCIA.**
- **CONVULSIONES.**
- **ANOMALÍAS MOTORAS.**
- **AUMENTO DE LA PRESIÓN INTRACRANEAL.**

ESCALA ICE
Orientación. Año, mes, ciudad, lugar. <i>4 puntos.</i>
Nominación. Nombra 3 objetos. <i>3 puntos.</i>
Respuesta a órdenes. Obedece a órdenes (por ejemplo, muéstreme 2 dedos). <i>1 punto.</i>
Escritura. Habilidad para escribir una frase sencilla. <i>1 punto.</i>
Atención. Contar para atrás desde 100 de 10 en 10. <i>1 punto.</i>

Se puntúa del 0 al 10, donde 10 es ausencia de alteración y 0 corresponde con una disminución severa del nivel de conciencia.

COMPLICACIONES

CLASIFICACIÓN

Una vez evaluada la encefalopatía se valoran los siguientes 4 elementos:

- **NIVEL DE CONCIENCIA**
- **CONVULSIONES**
- **ANOMALÍAS MOTORAS.**
- **AUMENTO DE LA PRESIÓN INTRACRANEAL.**

NEUROTOXICIDAD	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Escala ICE	7-9	3-6	0-2	0 Paciente no consciente, no se puede realizar ICE
Nivel de conciencia	Despierta espontáneamente	Despierta con estímulo auditivo	Despierta solo tras estímulo táctil	Inconsciente o necesita estímulos táctiles repetidos para despertar
Convulsiones	N/A	N/A	Crisis comicial focalizada o generalizada, que se resuelve rápido o crisis convulsiva detectable en EEG que se resuelve sin intervención	Crisis comicial prolongada (> 5 minutos) o repetitivas (clínicas y/o EEG) sin recuperación de la normalidad
Alteración motora	N/A	N/A	N/A	Debilidad muscular focal pronunciada, como hemiparesia o paraparesia
Elevación presión intracraneal y/o edema cerebral	N/A	N/A	Edema focal en prueba de neuroimagen	Signos de edema cerebral difuso en neuroimagen, postura de descerebración o decorticación, parálisis del VI par, papiledema, triada de Cushing

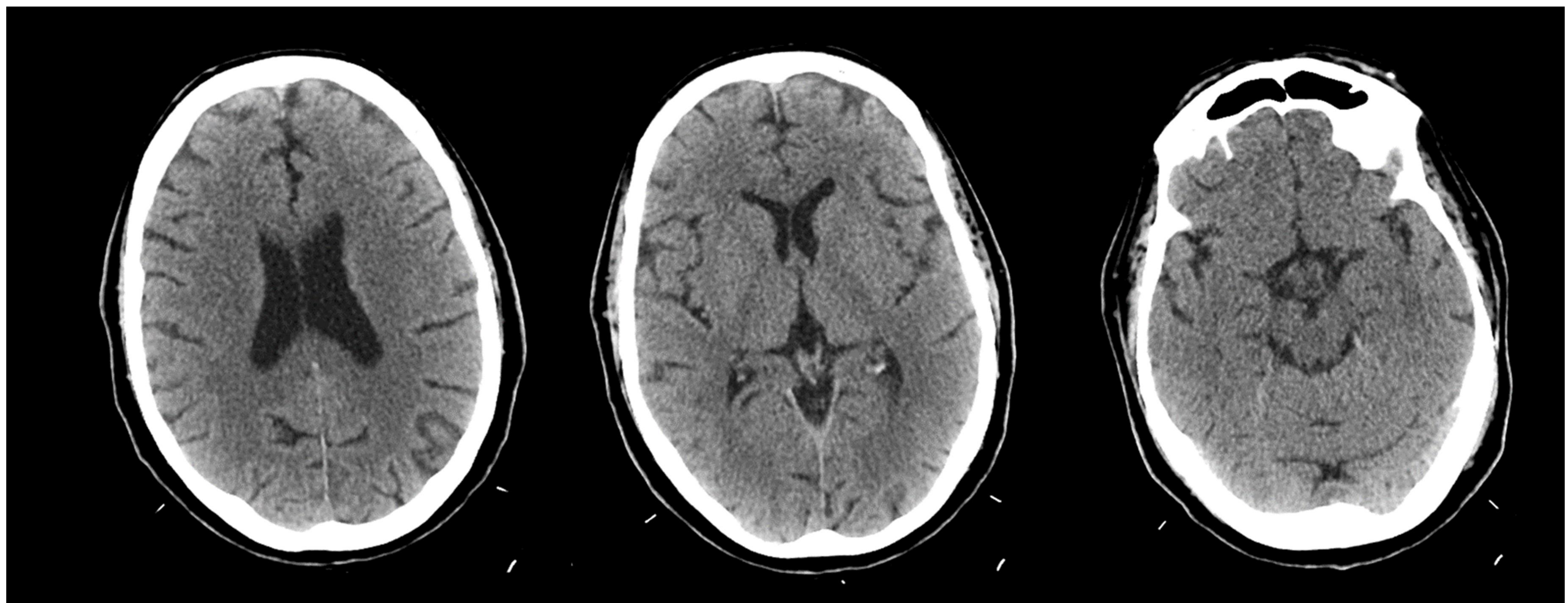
La clasificación de la gravedad del ICANS se divide en 4 grados. El grado se determina por el parámetro de mayor gravedad. N/A: no aplica. EEG: electroencefalograma.

COMPLICACIONES

2. SÍNDROME DE TOXICIDAD NEUROLÓGICA ASOCIADA A LA TERAPIA CON CÉLULAS INMUNOEFECTORAS (ICANS)

PRUEBAS DE IMAGEN

- La resonancia magnética (RM) se considera la **técnica de elección**.
- La mayor parte de las veces no se ven hallazgos en la TC sin contraste.



Varón de 59 años con DLBCL que presenta alteraciones neurológicas 4 días después de la infusión de las células CAR-T (ICE 8/10, ICANS grado 1). Cortes axiales TC sin administración de contraste intravenoso no muestran ninguna alteración radiológica. Las alteraciones neurológicas se resolvieron a los 3 días.

- Se recomienda realizar una **RM previa a la terapia**:
 - Permite diferenciar hallazgos agudos de crónicos.
- **Protocolo estándar de RM cerebral**. No pueden faltar:
 - Secuencias de susceptibilidad magnética (SWI).
 - Secuencias T1 post-contraste.
- Se recomienda realizar prueba de imagen a todos los pacientes con signos de neurotoxicidad.
 - Permite realizar diagnóstico diferencial con otras entidades.
 - Monitorizar los signos de edema cerebral.

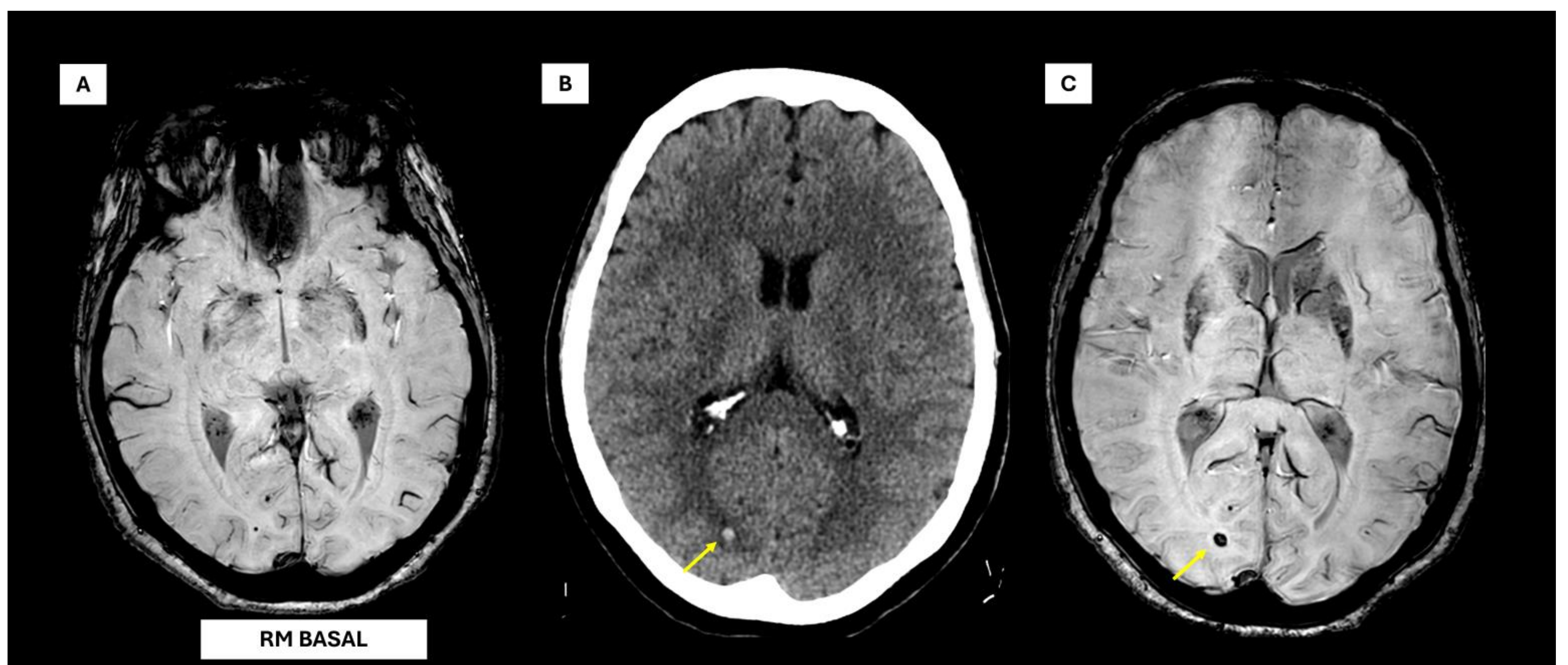
COMPLICACIONES

2. SÍNDROME DE TOXICIDAD NEUROLÓGICA ASOCIADA A LA TERAPIA CON CÉLULAS INMUNOEFFECTORAS (ICANS)

HALLAZGOS RM

Los hallazgos radiológicos en pacientes con ICANS moderado-severo incluyen:

- **Hiperintensidad** de señal con afectación simétrica en **T2 y FLAIR** de la **sustancia blanca periventricular o subcortical**.
 - Afectación ocasional de la cápsula extrema, externa e hipocampo.
 - También pueden afectarse ganglios basales y esplenio del cuerpo calloso.
- Alteraciones de señal reversibles (**hiperintensidad T2 y FLAIR**) secundarias a **edema** con afectación de los tálamos, protuberancia y médula.
- **Realce leptomeníngeo**.
- **Microhemorragias multifocales**.



*Mujer de 59 años con mieloma múltiple que comienza con somnolencia e hipotensión 1 día después de la infusión de las células CAR-T. **A:** RM basal antes del tratamiento. **B:** Corte axial sin administración de contraste intravenoso que muestra una hiperdensidad milimétrica occipital derecha (flecha amarilla). **C:** Imagen axial RM SWI que pone de manifiesto una pequeña hipointensidad occipital derecha compatible con microhemorragia que no estaba presente en la RM basal (flecha amarilla).*

COMPLICACIONES

2. SÍNDROME DE TOXICIDAD NEUROLÓGICA ASOCIADA A LA TERAPIA CON CÉLULAS INMUNOEFFECTORAS (ICANS)

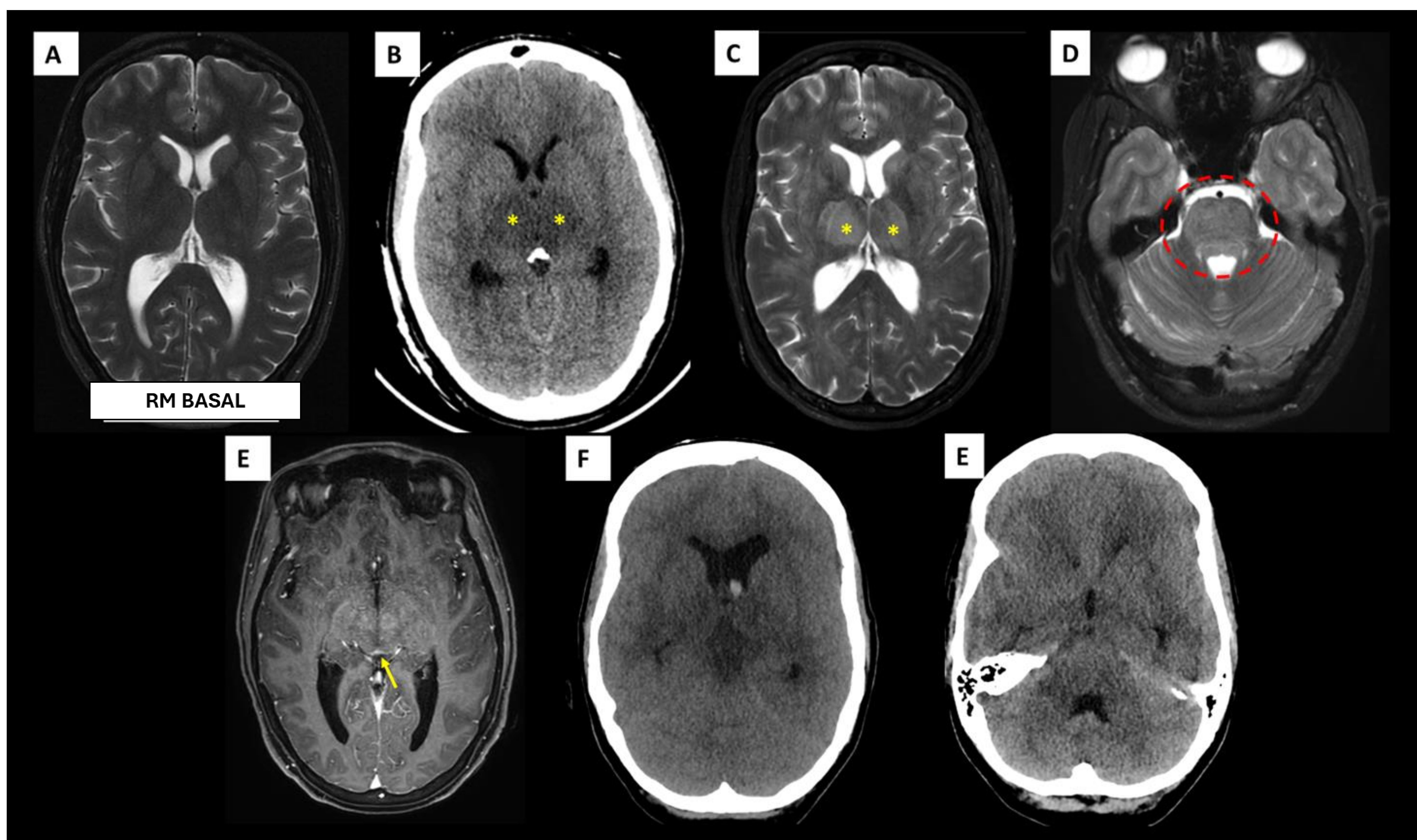
HALLAZGOS RM

- **Restricción en la difusión.**
 - En relación con necrosis laminar con afectación de los territorios frontera.
- **Mielitis.**
- **Edema cerebral global:**
 - Secuelas neurológicas devastadoras.
 - Aunque es muy poco frecuente, el edema cerebral potencialmente mortal tiende a tener una rápida evolución, conduciendo a la **muerte cerebral** en 24 horas.

COMPLICACIONES

2. SÍNDROME DE TOXICIDAD NEUROLÓGICA ASOCIADA A LA TERAPIA CON CÉLULAS INMUNOEFFECTORAS (ICANS)

HALLAZGOS RM



Paciente con un linfoma mediastínico primario que 5 días después de la infusión de las células CAR-T comienza con alteración neurológica.

A: RM basal. **B:** Corte axial TC sin contraste muestra hipodensidad de ambos tálamos (*). **C:** Imagen axial RM potenciada en T2. Se observa hiperintensidad en ambos tálamos secundaria a edema (*). **D:** Edema cerebral difuso y simétrico con afectación del mesencéfalo y la protuberancia (círculo rojo). **E:** Realce leptomeníngeo en la parte posterior del mesencéfalo (flecha).

En menos de 24 horas se produjo un empeoramiento clínico con disminución del nivel de conciencia (ICANS grado 4). Se requirió monitorización de la presión intracraneal y colocación de un drenaje ventricular externo. **F,G:** cortes axiales TC sin contraste a los 3 días del inicio de los síntomas muestran hipodensidad en ambos tálamos y tronco del encéfalo, pérdida de la diferenciación sustancia gris-blanca, hemorragia intraventricular en el asta frontal del ventrículo lateral izquierdo, obliteración de las cisternas basales y borramiento de los surcos, en relación con edema cerebral global.

COMPLICACIONES

3. COMPLICACIONES DERIVADAS DE LA INMUNOSUPRESIÓN

- La inmunosupresión en estos pacientes es **multifactorial**.
- Las tasas de infección varían entre el 17 y el 42% en los primeros 30 días.
- Ante la sospecha de una infección respiratoria debe realizarse:
 - **Radiografía de tórax.**
 - **TC.**

INFECCIONES BACTERIANAS

- Son las más frecuentes.
- Hallazgos radiológicos:
 - Condensación lobar o segmentaria.
 - Nódulos pulmonares múltiples.



A: Neumonía bacteriana en una paciente de 55 años con mieloma múltiple, dos meses después de la infusión de las células CAR-T. Radiografía posteroanterior (PA) de tórax muestra una consolidación en el lóbulo inferior izquierdo.

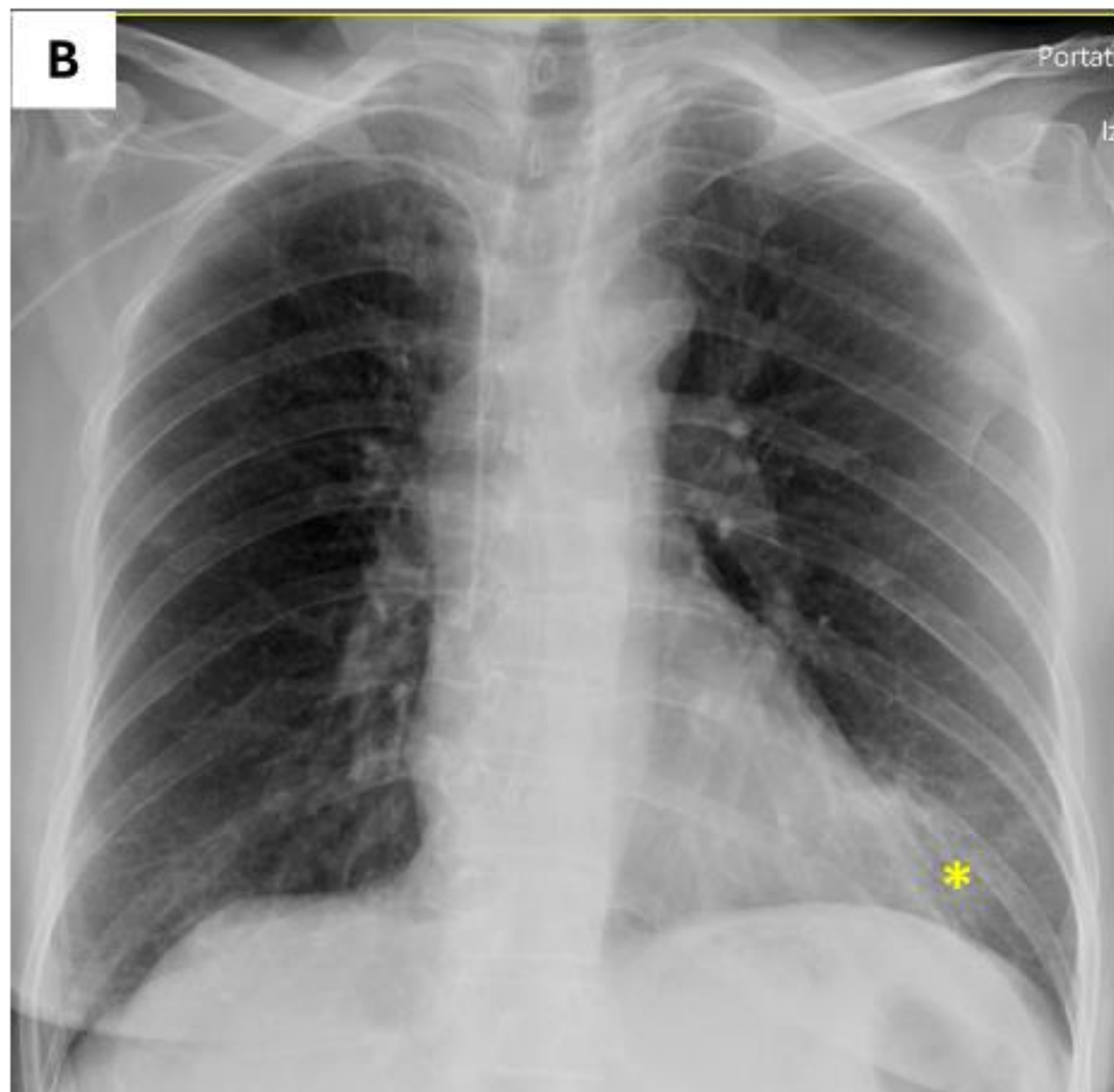
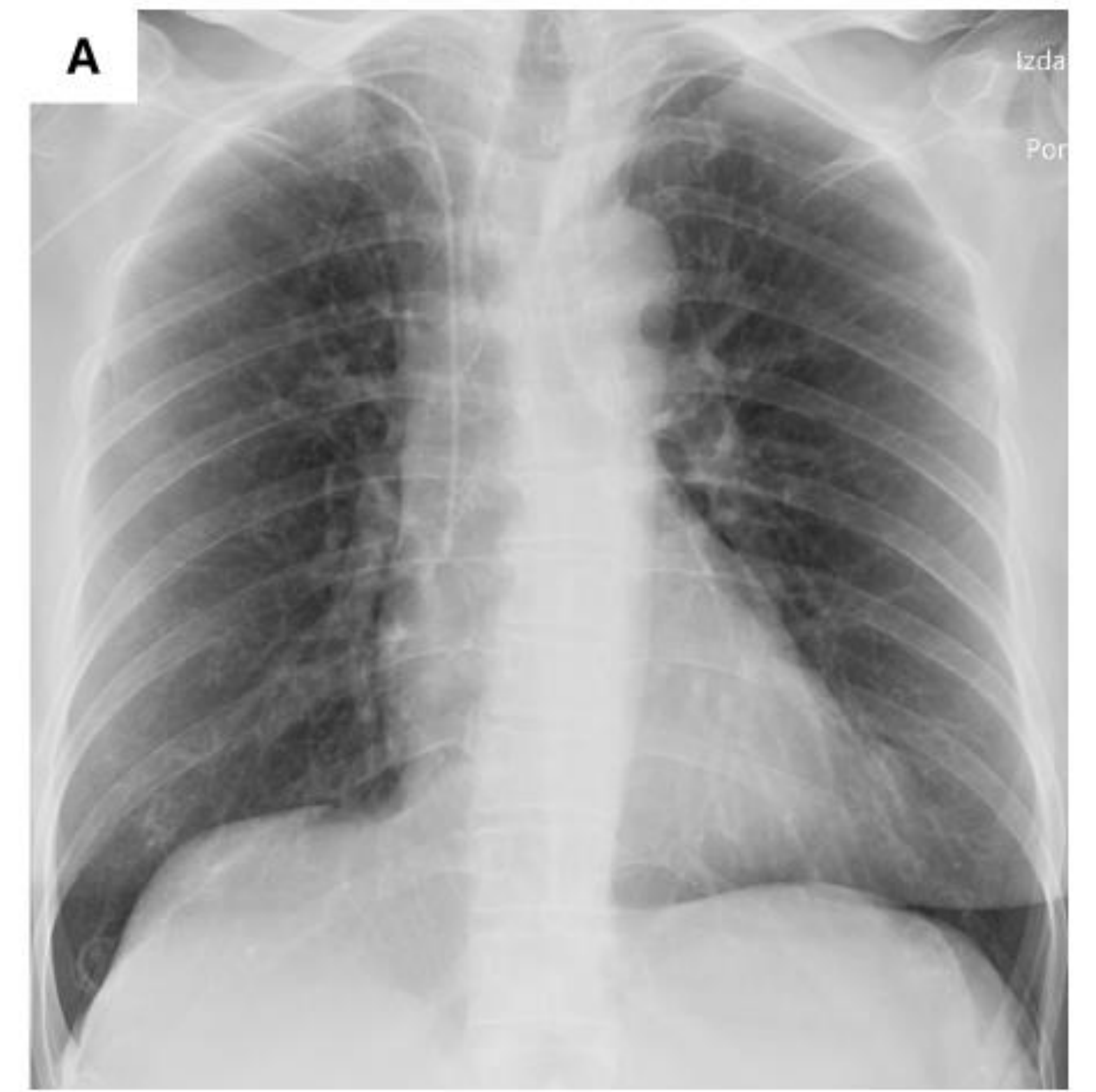
B y C: Mujer de 64 años con DLBCL que comienza con tos 30 días después de la infusión de las células CAR-T. Cortes axiales TC de tórax (ventana pulmón) muestran una consolidación en el lóbulo superior izquierdo que se resolvió tras tratamiento antibiótico.

COMPLICACIONES

3. COMPLICACIONES DERIVADAS DE LA INMUNOSUPRESIÓN

INFECCIONES VÍRICAS

- La TC permite una mejor caracterización.
- **Hallazgos radiológicos** →
 - Engrosamiento de los septos interlobulillares.
 - Opacidades en vidrio deslustrado.
 - Nódulos centrolobulillares y en *árbol en brote*.
 - Engrosamiento de las paredes bronquiales y peribroncovasculares.



Mujer de 72 años con mieloma múltiple. 14 días después de la infusión de las células CAR-T comienza con tos y fiebre. **A:** Radiografía PA de tórax antes del tratamiento. **B:** Radiografía PA de tórax muestra una condensación sutil en el lóbulo inferior izquierdo.

C y D: Cortes axiales TC de tórax (ventana pulmón) muestran opacidades en vidrio deslustrado bilaterales, parcheadas y de predominio periférico-subpleural. Este TC muestra los hallazgos típicos de una **neumonía bilateral COVID-19**, que se confirmó mediante un frotis nasofaríngeo.

INFECCIONES FÚNGICAS

- Deben evaluarse mediante TC.
- **Hallazgos radiológicos:**
 - Consolidaciones subsegmentarias.
 - Nódulos pulmonares o focos de consolidación rodeados o no de un halo en vidrio deslustrado.

CONCLUSIONES:

- Dado el aumento previsto del uso de esta innovadora terapia en el futuro es importante como radiólogos comprender los principios básicos de su funcionamiento y **conocer los hallazgos radiológicos de sus posibles complicaciones.**
- No existe una clara correlación entre la gravedad del SLC e ICANS con los hallazgos radiológicos.
- Es importante realizar un **diagnóstico precoz** para permitir una pronta intervención, sobre todo en los casos graves y potencialmente mortales.

REFERENCIAS:

1. Yáñez L, Sánchez-Escamilla M, Perales MA. CAR T Cell Toxicity: Current Management and Future Directions. *HemaSphere* 2019;3(2): e186.
2. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy: assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15(1):47–62.
3. 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*. 2022;302(2):438-445.
4. Sánchez-Escamilla M, Yáñez San Segundo L, Urbano-Ispizua A, Perales MA. CAR T cells: The future is already present. *Células CAR T: el futuro ya es presente. Med Clin (Barc)*. 2019;152(7):281-286.
5. June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J Med*. 2018; 379:64–73.
6. de Groot PM, Arevalo O, Shah K, et al. Imaging Primer on Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Radiologists. *Radiographics*. 2022;42(1):176-194.
7. Strati P, Nastoupil LJ, Westin J, et al. Clinical and radiologic correlates of neurotoxicity after axicabtagene ciloleucel in large B-cell lymphoma. *Blood Adv*. 2020;4(16):3943-3951.
8. 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):1461-1474.
9. Gust J, Taraseviciute A, Turtle CJ. Neurotoxicity Associated with CD19-Targeted CAR-T Cell Therapies. *CNS Drugs*. 2018 Dec;32(12):1091-1101.
10. Suárez Montero JC, Caballero González AC, Martín Aguilar L, Mancebo Cortés J. Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras: un enfoque terapéutico en el paciente crítico. *Medicina Intensiva*. 2022;46(4):201-212.