

Actualización en imagen del ICANS: un reto diagnóstico en pacientes tratados con CAR-T

Andrea Giménez Gallego¹, Javier González Díaz¹, Cristina Serrano Cortés¹, Mario Enrique Valle Alonso¹, José Juan Molina Najas¹, Celia Marín Pérez¹, María Luisa Masó Navarro¹, María Nuria López Ramírez¹.

¹Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena.

OBJETIVO DOCENTE

- Recordar las bases del tratamiento con células T con receptores quiméricos para antígenos (terapia CAR-T).
 - Revisar las manifestaciones radiológicas del síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras y de otros posibles efectos adversos asociados al tratamiento con CAR-T.
-

REVISIÓN DEL TEMA

Introducción

- En las últimas décadas se han conseguido grandes avances en el tratamiento de las neoplasias hematológicas gracias al desarrollo de la inmunoterapia, con fármacos como los anticuerpos monoclonales, los inhibidores del *checkpoint* o las células T con receptores antigénicos quiméricos (CAR-T) [1, 2].
-

Introducción

- **Terapia CAR-T:** se basa en la modificación de linfocitos T obtenidos de los pacientes mediante el uso de vectores habitualmente virales, para conseguir células T que expresen receptores quiméricos dirigidos específicamente a antígenos expresados por las células tumorales.
 - Una vez que los linfocitos modificados reconocen a las células tumorales, se activa la respuesta inmune del paciente, favoreciendo la **eliminación de las células malignas** [1, 2].
-

Introducción

- Proceso de **obtención** de las células CAR-T [1]:
 - Aféresis y aislamiento de linfocitos T del paciente.
 - Modificación ex vivo de las células T mediante vectores (habitualmente virales).
 - Expansión ex vivo de la población de células T modificadas.
 - Tratamiento de linfodepleción del paciente para generar un ambiente óptimo para los linfocitos modificados.
 - Infusión de las células CAR-T y proliferación celular in vivo.
 - Es importante monitorizar a los pacientes después de la infusión para detectar lo antes posible cualquier efecto adverso [2, 3].
-

Introducción

- Estas células creadas artificialmente son capaces de reconocer antígenos tumorales incluso cuando no son presentados por el complejo mayor de histocompatibilidad. Esto supone un avance, ya que facilita la destrucción de una mayor proporción de células neoplásicas [1].
 - Otra de las ventajas de este tratamiento consiste en la posible ampliación de la duración de los efectos de la terapia, gracias a la generación de células CAR-T memoria [1].
-

Composición del CAR

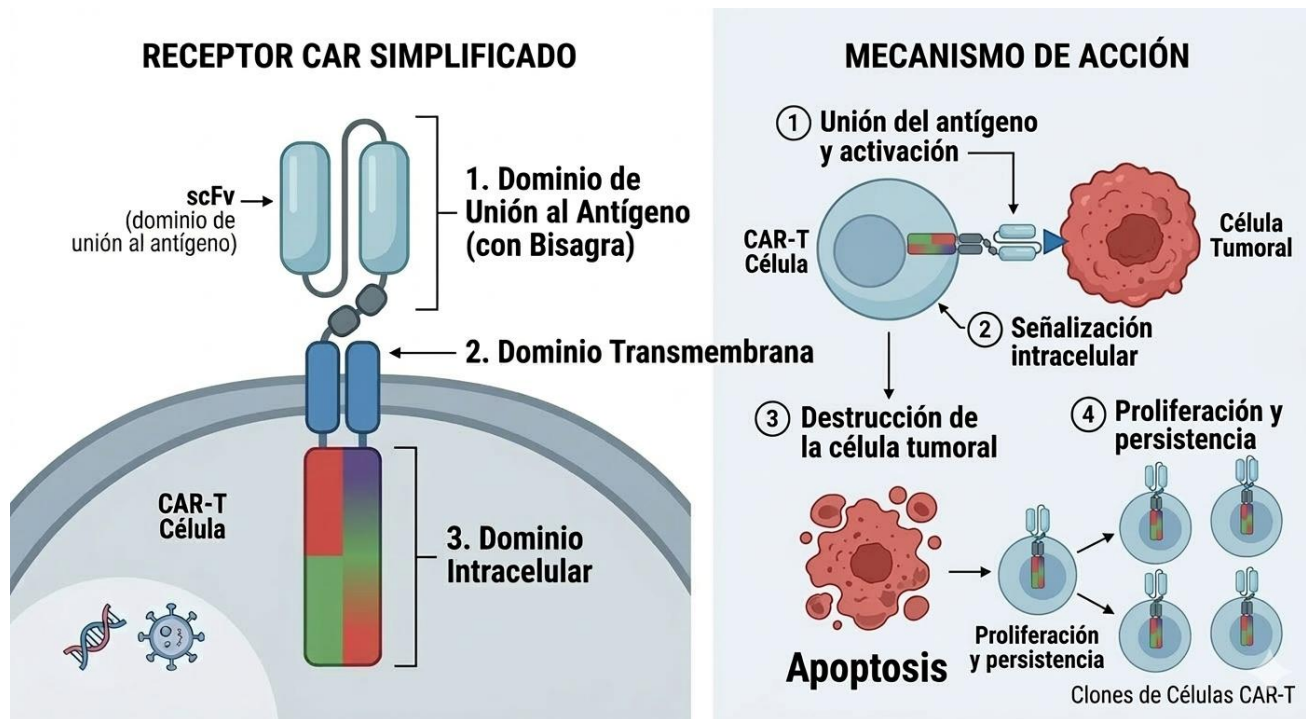


Figura 1. Esquema de la composición del CAR.

- **Dominio extracelular:** Formado por un receptor capaz de reconocer a un antígeno específico. Además, estas células constan de un dominio espaciador o bisagra que une el receptor al dominio transmembrana.
- **Dominio transmembrana:** Conecta el componente intracelular con el extracelular.
- **Dominio intracelular:** Encargado de proporcionar la señal de activación al linfocito T [1].

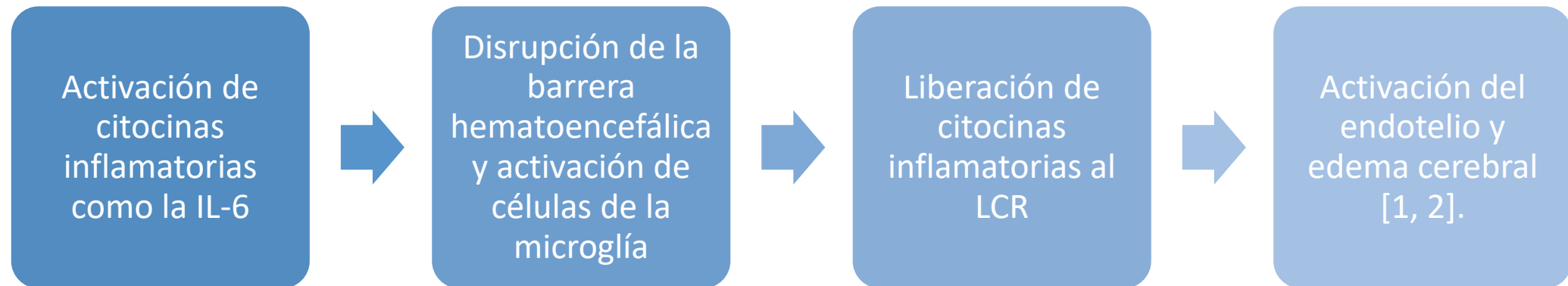
Indicaciones del tratamiento

- Linfoma No Hodgkin agresivo recurrente o refractario.
 - Linfoma difuso de células B grandes.
 - 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 célula B recurrente o refractaria en pacientes menores de 25 años.
 - Mieloma múltiple recurrente o refractario [1].
-

Efectos adversos de la terapia CAR-T

Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS)

- Constituye la **segunda complicación más frecuente** de la terapia con células CAR-T (21-66% de pacientes) [2].
- Se desconocen los mecanismos exactos que llevan a la aparición de este cuadro, pero se cree que el mecanismo fisiopatológico sería el siguiente:



ICANS

- En la mayoría de los casos es un proceso autolimitado, que aparece en la **primera semana después de la infusión** (pico a los 7 días).
 - Un porcentaje menor de pacientes debuta de forma más tardía (tras varias semanas). Además, en unos pocos casos el cuadro se prolonga en el tiempo o incluso puede llevar a la muerte del paciente [1, 2].
- **Factores de riesgo** para el ICANS, entre otros:

- Alta carga tumoral.
- Terapia CAR-T a altas dosis.
- Afectación neurológica previa.
- Síndrome de liberación de citocinas.
- Edad del paciente.
- Tipo de neoplasia [1].

ICANS

- Las **manifestaciones clínicas** del ICANS incluyen, entre otras:

Cefalea

Confusión

Disminución de
la capacidad de
atención

Debilidad

Alteraciones del
lenguaje

Convulsiones

- Además, se puede desarrollar **edema cerebral**, con posibles signos de herniación o incluso coma o muerte en los casos más graves [1, 2].
-

ICANS

- Se han desarrollado varias **escalas** para evaluar la **gravedad** del ICANS.
 - La escala de la ASTCT (*American Society for Transplantation and Cellular Therapy*) se utiliza cada vez más.
 - Este sistema emplea la puntuación de la escala de encefalopatía ICE (*Inmune Effector Cell-associated Encephalopathy*) con la valoración del edema cerebral, la presencia de convulsiones, la debilidad y el nivel de consciencia (tablas 1 y 2).
 - La mayoría de casos son leves [1, 2, 4].
-

Tabla 1. Escala ICE (Immune Effector Cell-associated Encefalopathy) [1].

Parámetro a valorar	Modo de evaluación	Puntuación
Orientación	Orientación en año, mes, ciudad y hospital	4 (1 punto por cada uno)
Nominación	Nombrar tres objetos	3 (1 punto por cada uno)
Órdenes	Realizar tareas sencillas	1
Escritura	Escribir una frase	1
Atención	Contar hacia atrás desde 100 de 10 en 10	1

Tabla 2. Escala de gravedad del ICANS de la ASTCT [4]

Grado	Puntuación ICE	Nivel de consciencia	Debilidad	Convulsiones	Edema cerebral
1	7-9	Disminuido, pero con despertar espontáneo	Sin debilidad	Sin convulsiones	Sin edema ni aumento de la presión intracraneal
2	3-6	Disminuido, pero despierta con órdenes verbales	Sin debilidad	Sin convulsiones	Sin edema ni aumento de la presión intracraneal
3	0-2	Disminuido, pero despierta con estímulos táctiles	Sin debilidad	Cualquier tipo de crisis focal/generalizada/no convulsiva que se resuelve de forma rápida	Edema focal en las pruebas de imagen
4	0	Precisa estímulos táctiles repetitivos o vigorosos para despertar/estupor/coma	Debilidad motora focal profunda (hemiparesia, paraparesia)	Convulsiones repetitivas o amenazantes para la vida de más de 5 minutos de duración	Signos clínicos o hallazgos radiológicos compatibles con edema cerebral difuso

ICANS – Hallazgos de imagen

- **RM: prueba de elección.** Las manifestaciones radiológicas asociadas al ICANS no suelen apreciarse en TC.
 - Se recomienda una **RM previa al tratamiento** para conocer la situación basal del paciente y distinguir los hallazgos crónicos de los agudos.
 - Dado que la neurotoxicidad en la mayoría de ocasiones es leve, **lo más frecuente es que no se identifiquen hallazgos patológicos en las pruebas de imagen** (figura 2).
 - Sin embargo, es conveniente realizar una RM en todos los pacientes sometidos a terapia CAR-T que presenten signos de neurotoxicidad. De esta forma, se pueden **descartar otros cuadros** (ictus isquémico o hemorrágico, tumores, infecciones, etc.), así como la aparición de signos de edema cerebral [1,2].
-

ICANS – Hallazgos de imagen

- Hallazgo radiológico más habitual:

Áreas de hiperintensidad de señal en T2 y FLAIR (figuras 3 y 4)

Simétricas.

En sustancia blanca subcortical y periventricular, con posible afectación de los ganglios basales, tálamos, hipocampos, esplenio del cuerpo calloso o troncoencéfalo [1, 2].

ICANS – Hallazgos de imagen

- Otros hallazgos (figuras 5 y 6):

- Realce leptomeníngeo
- Microhemorragias intracraneales multifocales
- Áreas de necrosis laminar con restricción cortical en difusión e hiperintensidad de señal en T1
- Atrofia cerebral
- Además, en escasos pacientes se ha detectado un cuadro de mielitis, con focos de hiperintensidad de señal en T2 lineales, parcheados o hiperintensidad difusa
- Finalmente, en los casos más graves aparecen signos de edema cerebral difuso [1, 2].

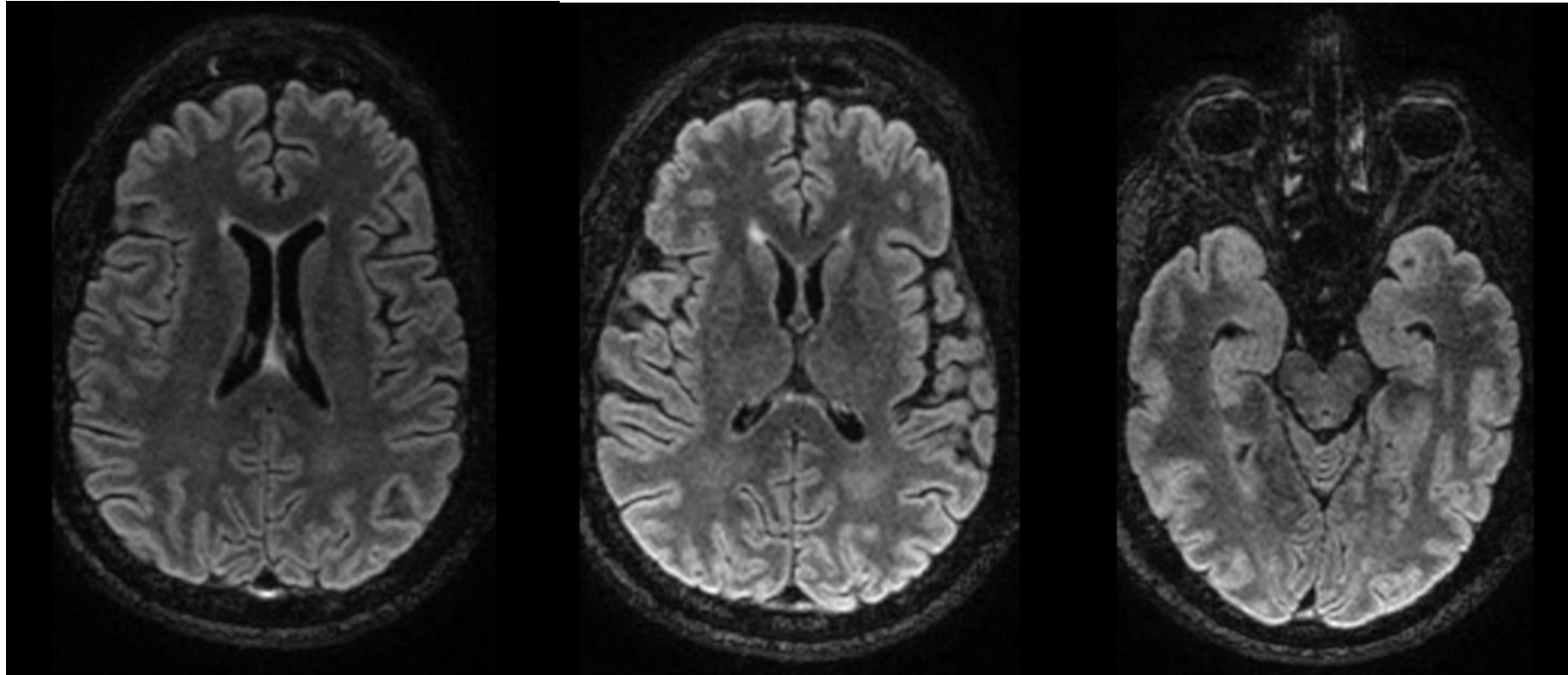


Figura 2 (imágenes cedidas por el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA). RM con obtención de cortes axiales en secuencia FLAIR T2 en un paciente sometido a terapia CAR-T. Ejemplo de ICANS grado 1. No se aprecian alteraciones significativas en la intensidad de señal del parénquima cerebral.

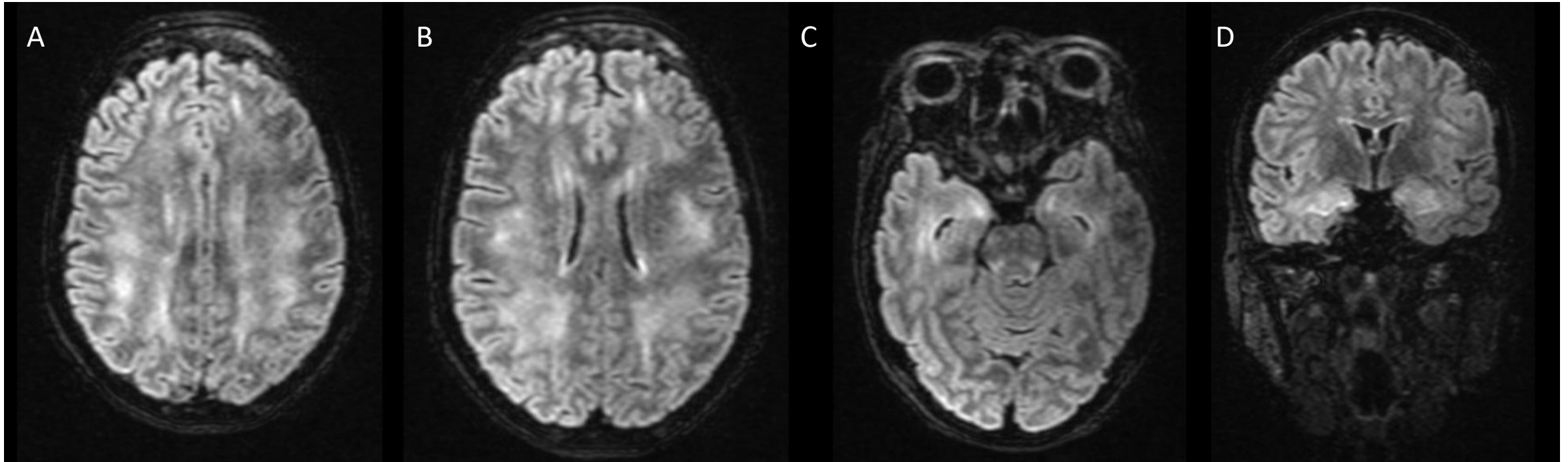


Figura 3 (imágenes cedidas por HCUVA). RM con obtención de cortes axiales (A, B y C) y coronales (D) en secuencia FLAIR T2 en un paciente que desarrolló signos de neurotoxicidad después de someterse a la terapia con CAR-T. Se observan múltiples áreas de hiperintensidad de señal de predominio subcortical, a nivel frontal, parietal y temporal bilateral, en relación con leucoencefalopatía difusa atribuible a ICANS.

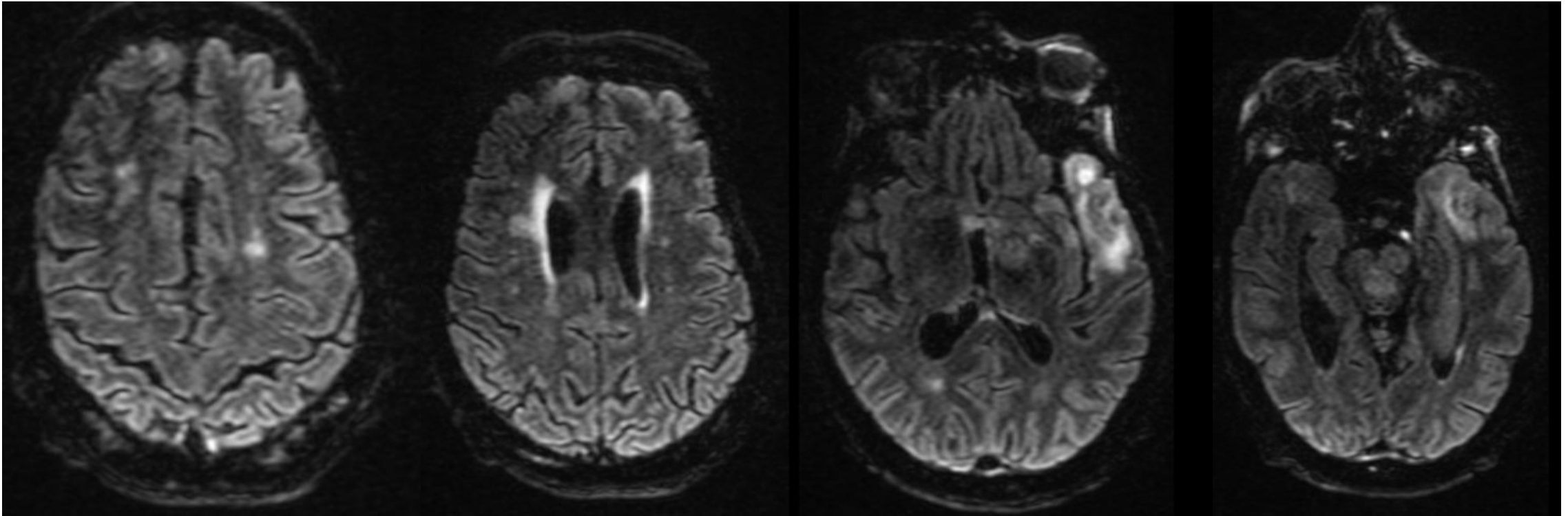


Figura 4 (imágenes cedidas por HCUVA). RM con obtención de cortes axiales en secuencia FLAIR T2 en un paciente que desarrolló clínica neurológica severa tras someterse al tratamiento con CAR-T. Se identifican múltiples áreas de hiperintensidad de señal en sustancia blanca subcortical y periventricular bilateral, ganglios basales, tálamos y troncoencéfalo. Hallazgos atribuibles a ICANS grado 3-4. (Continúa con las figuras 5 y 6.)

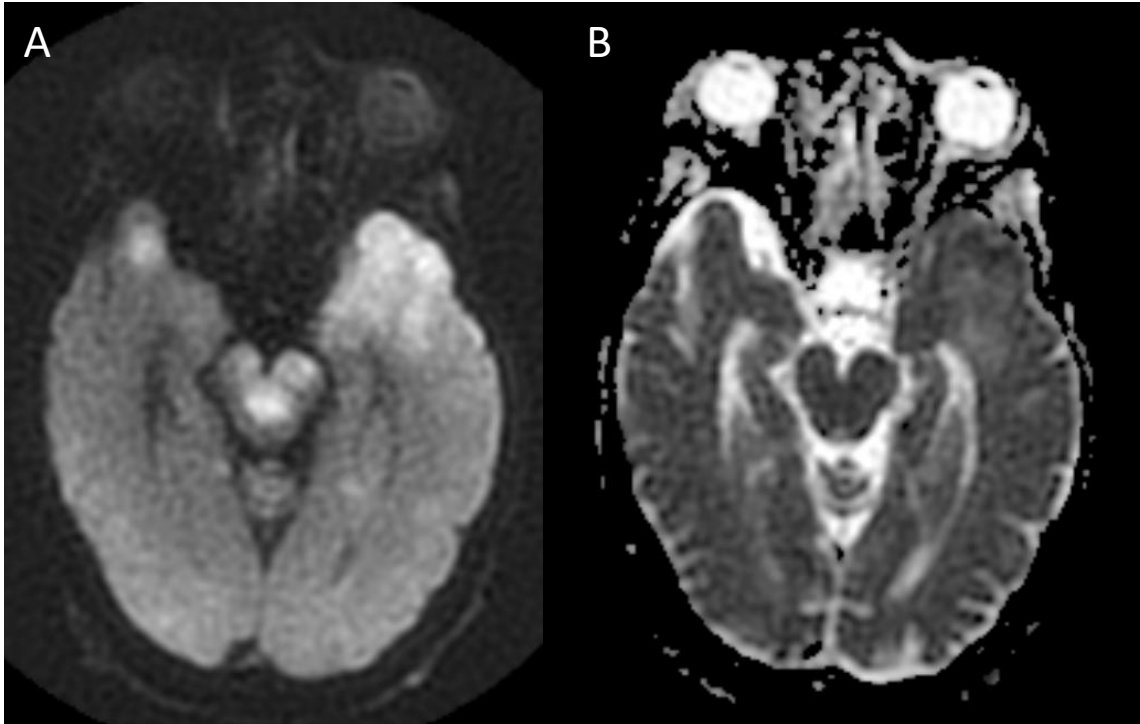


Figura 5 (imágenes cedidas por HCUVA). Cortes axiales en secuencia DWI (A) y ADC (B). Se observa restricción a nivel temporal bilateral y en el mesencéfalo.

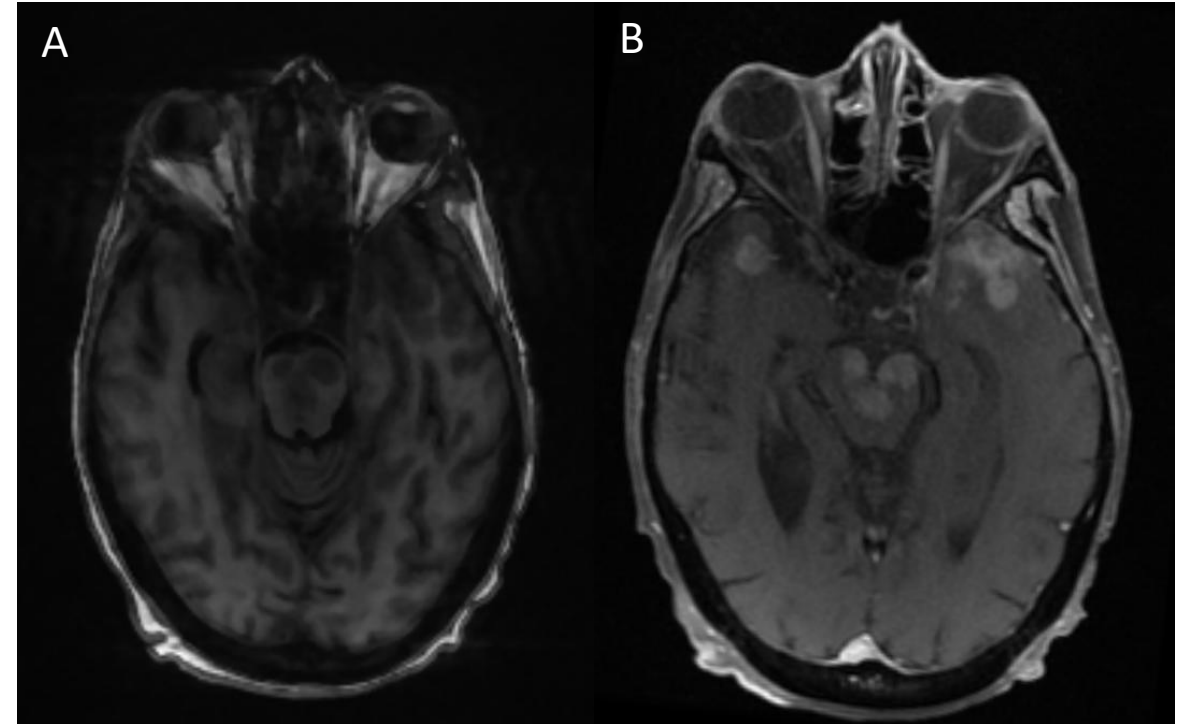
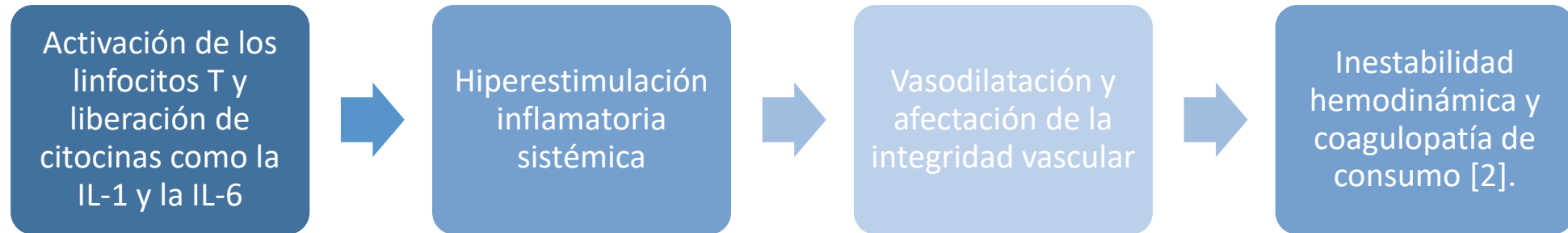


Figura 6 (imágenes cedidas por HCUVA). Cortes axiales en secuencia potenciada en T1 sin (A) y con contraste iv (B). Se aprecian focos realce tras la administración de contraste iv a nivel temporal bilateral y en mesencéfalo.

Síndrome de liberación de citocinas (CRS)

- El **efecto tóxico más frecuente** de la terapia CAR-T (58-93% de pacientes) [2].



- Clínica: la **fiebre** debe estar presente en todos los casos.
 - Casos leves: malestar general, mialgias y anorexia.
 - Casos graves: hipotensión, hipoxia, fallo multiorgánico y posible muerte [1, 2].
-

Síndrome de liberación de citocinas (CRS)

- Generalmente la clínica debuta en los primeros días tras la infusión, aunque pueden aparecer síntomas hasta tres semanas después [2].
 - **Factores de riesgo** para el CRS:
 - Alta carga tumoral.
 - Terapia con CAR-T a altas dosis.
 - Linfodepleción previa con fludarabina y ciclofosfamida.
 - Leucemia linfoblástica aguda como enfermedad de base [2].
 - Se han desarrollado varios sistemas para evaluar la gravedad, aunque la escala de la ASTCT es la más reproducible y permite una valoración rápida del paciente (tabla 3) [2].
-

Síndrome de liberación de citocinas (CRS)

- A nivel **pulmonar**:
 - Posible patrón de neumonitis o de distrés respiratorio agudo (SDRA).
 - Opacidades pulmonares bilaterales parcheadas o difusas.
 - Gradiente anteroposterior.
 - Puede observarse además dilatación bronquial reversible y engrosamiento de septos.
 - Fase tardía del cuadro: pueden resolverse los hallazgos o puede quedar un patrón de fibrosis residual con engrosamiento de septos y bronquiectasias [1].
-

Síndrome de liberación de citocinas (CRS)

- Posible edema pulmonar no cardiogénico en el contexto del SDRA o de fallo renal o hepático [1].
 - Más allá del distrés respiratorio agudo, pueden identificarse atelectasias pulmonares o derrame pleural [2].
 - A nivel **abdominal**:
 - Edema periportal, engrosamiento parietal de la vesícula biliar, edema mesentérico, edema subcutáneo o ascitis, en el mismo contexto de fallo hepático o renal ya comentado, con la consiguiente hipoalbuminemia asociada [1].
-

Síndrome de lisis tumoral

- Complicación potencialmente mortal.
- Aparece como consecuencia de una **rápida destrucción del tumor** después de iniciar el tratamiento:



- Ocurre en los **primeros cuatro días** tras la infusión.
- En las pruebas de imagen pueden identificarse opacidades pulmonares bilaterales similares a las del CRS. No obstante, el diagnóstico se basa en hallazgos clínicos y analíticos [1].

Infecciones

- Los pacientes que se someten a terapia con células CAR-T se encuentran en un estado de inmunosupresión multifactorial, lo que favorece la aparición de infecciones durante un largo periodo de tiempo.
 - Entre el 17% y el 42% de los pacientes sufren una infección en el primer mes después del tratamiento.
 - El 33% desarrolla una infección entre el primer mes y los 180 días después de la infusión [1, 2].
 - Las infecciones bacterianas son las más frecuentes y suelen aparecer en el primer mes.
 - Las infecciones virales suelen ser respiratorias, son las segundas en frecuencia y se desarrollan generalmente más allá del primer mes.
 - Las infecciones fúngicas pueden aparecer antes o después del primer mes [1, 2].
-

CONCLUSIONES

La terapia con CAR-T ha revolucionado el ámbito de la oncohematología en los últimos años. El papel del radiólogo es esencial para garantizar un enfoque diagnóstico y terapéutico eficaz en las complicaciones derivadas de su empleo, como el ICANS, con el objetivo de mejorar significativamente el pronóstico del paciente.

Referencias bibliográficas

1. 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):176-194. doi: 10.1148/rg.210065. PMID: 34990326.
 2. Yoon JG, Smith DA, Tirumani SH, Caimi PF, Ramaiya NH. CAR T-Cell Therapy: An Update for Radiologists. American Journal of Roentgenology 2021; 217:1461–1474. doi:10.2214/AJR.21.26091 PubMed PMID: 34191544.
 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. doi: 10.1148/radiol.2021210760. Epub 2021 Nov 9. PMID: 34751616.
 4. Shimabukuro-Vornhagen A, Böll B, Schellongowski P, Valade S, Metaxa V, Azoulay E, et al. Critical care management of chimeric antigen receptor T-cell therapy recipients. CA Cancer J Clin 2022;72(1):78-93. doi: 10.3322/caac.21702. Epub 2021 Oct 6. PMID: 34613616.
-