

Encefalitis autoinmune por pembrolizumab en anciano con carcinoma no microcítico avanzado de pulmón. Caso clínico

Pembrolizumab-associated autoimmune encephalitis in an elderly patient with advanced non-small cell lung cancer. A clinical case

<https://doi.org/10.23938/ASSN.0948>

A. Pozo Vico¹, N. Gonzales Montejo¹, I. Pagola Lorz², A. Castillo Andueza³,
L.Y. Ortega Molina⁴, F.J. Alonso Renedo¹

RESUMEN

Los objetivos terapéuticos en el paciente geriátrico son la mejora de su calidad de vida y de su capacidad funcional frente al mero incremento de su supervivencia. En patología neoplásica, la decisión de iniciar tratamiento curativo, especialmente inmunoterapia, debe realizarse tras una completa valoración de los riesgos potenciales. El paciente geriátrico es más susceptible a desarrollar reacciones adversas y de mayor gravedad que el paciente más joven.

Se presenta el caso de un anciano octogenario con carcinoma no microcítico pulmonar que desarrolló toxicidad neurológica tras tratamiento con pembrolizumab. Se realiza un diagnóstico diferencial de encefalitis y una revisión de los casos de encefalitis autoinmune por pembrolizumab para mejorar nuestro conocimiento de esta infrecuente toxicidad. El trabajo interdisciplinar y la valoración geriátrica integral son elementos esenciales para prevenir el deterioro funcional del anciano.

Palabras clave. Inhibidores del punto de control inmunario. Pembrolizumab. Valoración geriátrica integral. Encefalitis. Anciano.

ABSTRACT

Therapeutic objectives for the geriatric patient are improvement of quality of life and functional capacity rather than a mere increase in survival. In neoplastic disease, the decision to initiate administration of curative therapies, especially immunotherapy, should be taken only after any potential risks have been taken into account. Geriatric patients are more susceptible to developing more serious adverse reactions than the younger population.

We report the case of an octogenarian patient with non-small cell lung cancer who developed neurologic toxicity following pembrolizumab therapy. We carry out a differential diagnosis of encephalitis and provide a literature review of pembrolizumab-associated autoimmune encephalitis cases in order to improve our knowledge of this unusual toxicity. An interdisciplinary approach and comprehensive geriatric assessment are essential components to prevent functional decline in the elderly.

Keywords. Immune checkpoint inhibitors. Pembrolizumab. Comprehensive geriatric assessment. Encephalitis. Elderly.

An. Sist. Sanit. Navar. 2021; 44 (2): 291-297

1. Servicio de Geriátrica. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona.
2. Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona.
3. Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona.
4. Servicio de Radiología. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona.

Correspondencia:

Francisco Javier Alonso Renedo
Servicio de Geriátrica
Complejo Hospitalario de Navarra
Irunlarrea, 3
31008 Pamplona
España
E-mail: javier.alonso.renedo@navarra.es

Recepción: 13/10/2020
Aceptación provisional: 02/02/2021
Aceptación definitiva: 26/02/2021

INTRODUCCIÓN

Gracias a los avances en el conocimiento de la respuesta del sistema inmunitario contra el cáncer, los inhibidores de los puntos de control inmunitario (ICI) se han planteado como terapia de primera línea en tumores como el melanoma metastásico o el carcinoma no microcítico de pulmón (CNMP) avanzado¹. No obstante, son múltiples los efectos adversos inmunomediados descritos en la literatura. Es importante reconocer su toxicidad neurológica², especialmente en el paciente geriátrico, ya que puede interferir de manera notable en su calidad de vida (caídas, inestabilidad de la marcha, *delirium*, deterioro funcional, deterioro cognitivo...). El del paciente geriátrico es un grupo poblacional más vulnerable a la inmunoterapia por su comorbilidad, fragilidad y polifarmacia. Además está escasamente representado en los ensayos clínicos, por lo que actualmente se desconocen sus potenciales efectos adversos, así como la idoneidad de su indicación³.

Se presenta un caso clínico de encefalitis autoinmune asociada con el ICI pembrolizumab (PEM) con el objetivo de destacar la importancia de una detección precoz de los efectos neurotóxicos inmunomediados, en un paciente octogenario que requirió un diagnóstico diferencial multidisciplinar.

CASO CLÍNICO

Varón de 80 años, con buena situación basal (índice de Barthel: 100, índice de Lawton: 6, sin deterioro cognitivo, cuidador de su esposa afectada de enfermedad de Alzheimer), y antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad vascular cerebral de pequeño vaso.

En agosto de 2018 había sido diagnosticado de CNMP pobremente diferenciado y adenocarcinoma de recto sincrónico, iniciando inmunoterapia con PEM. Desde esta fecha, el paciente fue desarrollando progresivamente artralgias generalizadas, astenia, pérdida ponderal, varias infecciones respiratorias y deterioro funcional (Barthel: 40, Lawton: 3) y cognitivo, con caídas de repetición, que precipitaron su ingreso en medio residencial en octubre de 2018. La administración de PEM fue interrumpida en abril de

2019, tras once ciclos de tratamiento, reintroduciéndose siete meses después por progresión tumoral. Recibió quince sesiones de radioterapia torácica y rectal, así como ciclos frecuentes de esteroides por dolor músculo-esquelético generalizado, cervicalgia, artritis y progresión tumoral.

Transcurridos cuatro días tras la administración del decimocuarto ciclo, el paciente ingresó en el servicio de Neurología con un cuadro de afasia global de instauración aguda, confusión, mioclonías esporádicas y febrícula. Cuatro días antes había finalizado tratamiento con levofloxacino por neumonía y se encontraba bajo tratamiento con dexametasona (8 mg/día) desde hacía 15 días. Tras descartar patología cerebral aguda por el resultado de la tomografía computarizada (TC) craneal, observarse en el electroencefalograma (EEG) un enlentecimiento global de la actividad eléctrica y aislarse en hemocultivo *Leptotrichia sp* ante pico febril de 39 °C, se postuló un síndrome encefalopático agudo en contexto de bacteriemia, y se inició antibioterapia con amoxicilina-clavulánico. Durante el ingreso se administró metilprednisolona endovenosa (20 mg cada 8 horas) y posteriormente oral (16 mg cada 12 horas), siendo suspendido al alta. Aunque la afasia pareció mejorar, persistieron alteraciones conductuales graves (confusión, agresividad), somnolencia y mioclonías erráticas.

A los cinco días del alta, el paciente volvió a ser remitido a urgencias por agravamiento de la sintomatología (afasia, *delirium* y trastorno conductual con heteroagresividad). Se realizó analítica sanguínea, sedimento de orina y TC craneal sin datos sugestivos de patología aguda. La radiografía de tórax mostró una extensa opacidad pulmonar derecha, y el paciente fue trasladado al servicio de Geriátrica con sospecha de síndrome confusional agudo en contexto de proceso infeccioso respiratorio nosocomial.

Al ingreso, el paciente estaba afebril. La auscultación pulmonar detectó hipofonía basal derecha, y en la exploración neurológica destacaba desorientación temporo-espacial, inatención, estado de hipervigilancia, agitación psicomotriz con heteroagresividad y afasia mixta (sensitiva y expresiva) fluctuante.

Radiografías de tórax previas confirmaron la presencia de una extensa opacidad pulmonar derecha de al menos un mes de evolución, habiendo completado en este tiempo antibioterapia con levofloxacino y amoxicilina-clavulánico. Ante la dudosa etiología infecciosa del cuadro se descartó continuar con tratamiento antibiótico. Se amplió el estudio de laboratorio con nuevos hemocultivos, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de gripe y virus respiratorio sincitial,

y serologías luética, de virus de la inmunodeficiencia humana y virus herpes, con resultados normales. La resonancia magnética cerebral (RM) sin contraste mostró infartos lacunares crónicos en ganglios de la base y el EEG una lentificación global y ondas delta bitemporales sugestivas de encefalopatía difusa. No se solicitaron anticuerpos onconeuronales al considerar muy baja la probabilidad de un síndrome neurológico paraneoplásico.

En el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) se observaron 30 leucocitos/mm³ (rango normal: 0-5), 100% mononucleares (valor normal), con glucorraquia y proteinorraquia en rango normal. La citometría de flujo, el cultivo microbiológico y las determinaciones de PCR de virus neurotrópicos resultaron negativos. Durante los catorce días de ingreso hospitalario el paciente permaneció afebril en todo momento, observándose una clara mejoría clínica y funcional espontánea y progresiva tras el abordaje interdisciplinar liderado por el equipo de Geriatría. Ante la normalidad de las exploraciones realizadas, se postuló el diagnóstico de exclusión de posible encefalitis autoinmune asociada a PEM como causa más probable, dada la relación temporal entre el debut del cuadro clínico y su administración cuatro días antes.

Tras la interrupción del PEM, el paciente recuperó notablemente a los tres meses su capacidad funcional previa (Barthel: 85, Lawton: 6) sin nuevos ingresos hospitalarios, visitas al Servicio de Urgencias ni caídas a los seis meses del alta y con preservación de su capacidad cognitiva. Siguió revisiones por parte del servicio de Oncología. Falleció de manera inesperada y súbita por una sepsis respiratoria a los ocho meses del ingreso.

DISCUSIÓN

En las últimas décadas, la inmunoterapia ha revolucionado el campo de la oncología. A medida que aumenta la indicación de los ICI, se están comunicando múltiples efectos adversos inmunomediados, algunos banales como rash cutáneo, vitiligo, prurito, cefalea, fatiga, mialgias, dolor abdominal, diarrea o tos, y otros graves como *miastenia gravis*, síndrome de Guillain-Barré, neuromiitis, bronquiolitis, hepatitis, hipofisitis, nefritis o encefalitis. Según varias series de casos, las reacciones adversas se observan hasta en un 70% de los casos⁴, y las graves entre el 0,4 y el 10% de los casos².

Se presenta un paciente que debuta con síntomas neurológicos (afasia global y *delirium*) y deterioro de su capacidad funcional una semana después de la administración de un nuevo ciclo (14^o) de PEM y se destaca la importancia de una valoración geriátrica integral y un trabajo interdisciplinar (neurólogos, oncólogos, farmacéuticos, radiólogos, terapeutas ocupacionales, fisioterapeutas, etc.) durante el ingreso hospitalario, lo que constituye la piedra angular de una atención sanitaria de calidad al paciente geriátrico con patología neoplásica⁵.

Se realizó una búsqueda bibliográfica encontrando siete casos de encefalitis autoinmune por PEM⁶⁻¹¹ hasta octubre de 2020 (Tabla 1), con una edad media de 61 años (DE = 10,4); 71% varones, tres pacientes con melanoma metastásico y cuatro con CNMP. La mediana de ciclos de tratamiento acumulados a los que debutó la clínica neurotóxica fue de 8 (rango: 1-16). En tres de los pacientes el estudio de RM cerebral mostró alteraciones compatibles con encefalitis límbica (casos 2, 5 y 7); en el LCR se detectó pleocitosis linfocitaria en cuatro casos (2, 3, 4 y 5) e hiperproteinorraquia en otros cuatro (3, 4, 5 y 6). Uno de los pacientes (caso 1) falleció a las dos semanas de la primera dosis de PEM, realizándose estudio necrópsico. En el resto de casos, se suspendió el tratamiento y se administraron corticoides a dosis altas. A los cuatro años y cuatro meses del diagnóstico de encefalitis límbica fallecieron los casos 5 y 7, respectivamente. En los casos 2, 3, 4 y 6 hubo una mejora parcial o total de la sintomatología neurológica que motivó el ingreso.

Estos datos muestran que no hay un patrón específico de afectación neurológica por PEM. En nuestro caso, el estudio de imagen resultó inespecífico (por lo que no se solicitó RM con gadolinio, ya que no habría aportado valor añadido) y el LCR, al igual que en cuatro de los pacientes descritos, mostró pleocitosis linfocitaria. Nuestro caso supone el primero descrito de encefalitis por PEM en un octogenario con un CNMP avanzado. A diferencia del resto de casos, no se llegó a tratar con corticoides durante este segundo ingreso, experimentando una mejoría progresiva y espontánea.

Tabla 1. Casos de encefalitis autoinmune por pembrolizumab en la literatura

Caso Autor Año	Edad Sexo Neoplasia Tratamiento previo	Síntomas neurrológicos	Tiempo* Ciclos	Pruebas complementarias	Tratamiento Evolución
1 <i>Bossart y col</i> 2017 ⁶	- 60 - M - Melanoma metastásico (cerebral) - IPI	- Inespecíficos	- 2 sem - n = 1	Autopsia: infiltrado linfocitos CD4 positivos en varios órganos. Cerebro y tronco cerebral: activación microglial difusa e infiltrados linfocitos CD8+ perivascular y difuso	- Desconocido - <i>Exitus</i>
2 <i>Brown y col</i> 2017 ⁷	- 66 - V - Melanoma metastásico (pelvis) - Ninguno	- Deterioro cognitivo - Crisis parciales - Confusión	- 32 sem - n = 10	LCR: pleocitosis linfocitaria; anti-CASPR2 (IFI) RM: hiperintensidad en T2, temporal medial bilateral: encefalitis límbica EEG: lentificación de fondo con ondas delta intermitentes Serología: anti-CASPR2 positivo	- Retirada de PEM - MP IV 1 g/d 3 días - PL oral 50 mg/d 1 sem y pd - Remisión clínica y radiológica a los cinco meses
3 <i>Niki y col</i> 2019 ⁸	- 51 - V - CNMP metastásico cerebral - Cirugía cerebral. Radioterapia CIS+ GEM	- Crisis convulsiva - Fiebre - Cefalea - Rigidez nugal - Marcha inestable - Confusión	- 24 sem - n = 8 - 33 sem - n = 11	LCR: predominio de linfocitos, hiperproteíorraquia RM: sin alteraciones reseñables EEG: lentificación en región frontal derecha Serología: anticuerpos paraneoplásicos negativos	- Retirada de PEM - PL 2 mg/kg y pd - Recuperación de la marcha a las dos SEM
4 <i>Yonebu y col</i> 2019 ⁹	- 61 - V - CNMP no metastásico - NED+DOC	- Somnolencia - Deterioro cognitivo	- 26 días - n = 1	LCR: hiperproteíorraquia, pleocitosis linfocítica RM: hiperintensidad en T2 y FLAIR en lóbulo frontal izquierdo y puente	- Retirada de PEM - INH+ RIF+ PZN+ETM Aciclovir - LEV+PIP/TAZ - MP IV 1g/d tres días 2 ciclos y PL oral 1 mg/kg y pd - Recuperación completa
5 <i>Salam y col</i> 2016 ¹⁰	- 64 - V - Melanoma metastásico - BEV, VEM	- Deterioro cognitivo - Disfunción ejecutiva - Ideas obsesivas	- 12 meses - n = 16	LCR: hiperproteíorraquia, pleocitosis linfocitaria; PCR de virus: negativa; citología: negativa para células neoplásicas RM: atrofia e hiperintensidad en T2 bilateral y simétrica en hipocampos, con extensión anterior temporal e insular: encefalitis límbica EEG: sin actividad epileptiforme Serología: anticuerpos paraneoplásicos negativos	- Retirada de PEM - MP IV y PL oral - No mejoría cognitiva pero detención de su progresión - <i>Exitus</i> a los cuatro años del diagnóstico
6 <i>Vogrig y col</i> 2019 ¹¹	- 79 - V - CNMP metastásico	- Impulsividad y desinhibición - Disminución de conciencia - Confusión	- 2 meses - n = 2	LCR: hiperproteíorraquia, anticuerpos anti Ma2 positivos RM: sin signos de progresión tumoral	- Retirada de PEM - Corticoides - Recuperación funcional en seis meses (mRS 5 a 3)

Caso Autor Año	Edad Sexo Neoplasia Tratamiento previo	Síntomas neurológicos	Tiempo* Ciclos	Pruebas complementarias	Tratamiento Evolución
7 Vogrig y col 2019 ¹¹	- 47 - M - CNMP - metastásico	- Diplopía - Oftalmoplejía - Caída cabeza	- 8 meses - n=9	LCR: no proteinorraquia, banda oligoclonal, anticuerpos anti Ma2 positivos RM: hiperintensidad en FLAIR temporomesial bilateral: encefalitis límbica	- Retirada de PEM - Corticoides - Pérdida progresiva de autonomía a los cuatro meses y fallecimiento (mRS 4 a 6)

Estrategia de búsqueda en Medline-PubMed, sin límite temporal: (“encephalitis”[All Fields] OR “meningoencephalitis”[All Fields]) AND (“pembrolizumab” [All Fields] AND “immune checkpoint inhibitors”[All Fields] AND “immunotherapy” [All Fields]).

*: tiempo de tratamiento con pembrolizumab hasta síntomas; M: mujer; V: varón; CNMP: carcinoma no microcítico pulmonar; sem: semanas; LCR: líquido cefalorraquídeo; CASPR2: *contactin-associated protein-like 2*; IFI: inmunofluorescencia indirecta; RM: resonancia magnética cerebral; EEG: electroencefalograma; IV: intravenoso; pd: pauta descendente; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; mRS: escala modificada de Rankin (0: asintomático; 3: discapacidad moderada; 4: discapacidad moderadamente severa; 5: discapacidad severa; 6: muerte).

Tratamientos: BEV: bevacizumab; CIS: cisplatino; DOC: docetaxel; ETM: etambutol; GEM: gemcitabina; INH: isoniacida; IP: ipilimumab; LEV: levofloxacino; MP: metilprednisolona; NED: nedaplatino; PEM: pembrolizumab; PIP/TAZ: piperacilina tazobactam; PL: prednisolona; PZN: pirazinamida; RIF: rifampicina; VEM: vemurafenib.

nea de los síntomas neurológicos (afasia global, *delirium* y agresividad) y del deterioro funcional tras la suspensión del PEM. Posiblemente la detección temprana de su neurotoxicidad y su suspensión pudieron contribuir al pronóstico favorable junto a un manejo especializado del equipo multidisciplinar.

El diagnóstico es de exclusión. En este caso, ante el inicio agudo de los síntomas, el estudio inicial se orientó a descartar un evento cerebrovascular y actividad epileptiforme, urgencias médicas potencialmente tratables. En personas de edad avanzada, son comunes cambios en el estado mental, incluso cuando el proceso principal no afecta al sistema nervioso central, dada la disminución en la reserva fisiológica de los diferentes órganos, pudiendo ser la encefalopatía aguda el único síntoma de presentación de una infección¹². En el paciente fue confirmada una bacteriemia por *Leptotrichia sp*, lo que podría explicar el cuadro clínico.

Sin embargo, la evolución tórpida del paciente, sin respuesta a la antibioterapia, llevó a reconsiderar la etiología del cuadro. Clínicamente se trataba de un síndrome encefalopático con un estudio EEG congruente. El estudio de laboratorio descartó

las causas metabólicas más frecuentes y el estudio microbiológico tanto en sangre como en LCR resultó negativo. Dados los antecedentes neoplásicos del paciente, el diagnóstico diferencial también planteaba causas menos comunes como encefalitis paraneoplásica¹³, carcinomatosis meníngea¹⁴ o toxicidad farmacológica en relación a PEM¹⁻³. Los síndromes paraneoplásicos neurológicos son de naturaleza autoinmune, y hasta en el 50% de los casos no se identifica ningún tipo de anticuerpo onconeuronal. Aparecen con mayor frecuencia en los carcinomas microcíticos de pulmón que en los CNMP¹³, afectan a menos del 1% de los pacientes con cáncer y suelen preceder, hasta en un 70% de los casos, en meses o incluso años a la aparición del tumor. Aun así, la encefalitis límbica paraneoplásica también ha sido descrita en este tipo de tumores.

El diagnóstico diferencial de las encefalopatías desde el punto de vista radiológico no es sencillo y los hallazgos pueden resultar inespecíficos sin una correcta correlación clínica. En el 80% de los pacientes con encefalitis límbica paraneoplásica se observa hiperintensidad de señal en secuencias T2 o FLAIR en la región medial de uno o ambos los lóbulos temporales, y/o LCR

con pleocitosis linfocitaria e hiperproteino-
orraquia¹³. Sin embargo, estas alteraciones
radiológicas también están presentes en la
encefalitis por herpes simple por lo que se
debe excluir origen vírico mediante PCR¹⁵.
Con frecuencia (hasta un 60%), las encefalitis
paraneoplásicas asocian alteraciones de
señal en áreas distantes del sistema
límbico, particularmente en el cerebelo y el
tronco encefálico y también se ha descrito
atrofia progresiva en lóbulos temporales¹⁵.
En las encefalopatías tóxico-metabólicas se
observan a menudo lesiones bilaterales y
simétricas, con restricción a la difusión, sin
o con leve efecto de masa y sin presencia de
realce, que afectan a los ganglios basales, a
la sustancia blanca periventricular, sustan-
cia gris cortical, tálamos y cuerpo calloso¹⁶.
La historia de exposición a tóxicos, fármacos
o antecedente de enfermedad crónica
pueden orientar al diagnóstico clínico-ra-
diológico.

En cuanto a la carcinomatosis meníngea,
la mayor incidencia se da en los tumores
de mama, melanoma, o pulmón, habiéndose
descrito una frecuencia de hasta el 9%
en CNMP¹⁴. En RM se puede visualizar una
captación de contraste por las leptomeninges,
y el diagnóstico definitivo se basa en la
presencia de células neoplásicas en el LCR.

En nuestro paciente, el estudio de RM
cerebral no mostró alteraciones reseñables
(una RM normal no descarta una encefalitis
autoinmune), y en el estudio de LCR se
observó una pleocitosis linfocitaria, sin otros
datos sugestivos de inflamación o infiltra-
ción tumoral. Como se ha señalado, no se
llegó a realizar estudio de imagen con RM
cerebral y medular con gadolinio, determi-
nación de anticuerpos onconeuronales ni
administración de corticoides durante este
segundo ingreso, dada la evolución espon-
tánea hacia la mejoría de los síntomas neu-
rológicos que motivaron el ingreso.

En conclusión, en los pacientes de edad
avanzada con patología neoplásica en tra-
tamiento con PEM es fundamental una valo-
ración geriátrica integral y multidisciplinar
que permita una detección precoz de sus
efectos adversos neurotóxicos inmuno-
mediados que, como en el caso descrito,
pueden generar deterioro físico y cogniti-

vo, trastornos conductuales y síndromes
geriátricos (como caídas y síndrome con-
fusional agudo).

Agradecimientos

Los autores manifiestan su agradeci-
miento a la neuróloga Dra. Elena Erro Agui-
rre por los comentarios constructivos rea-
lizados al manuscrito y a la geriatra Itxaso
Marín Epelde por la traducción del resu-
men al inglés.

BIBLIOGRAFÍA

1. REDELMAN-SIDI G, MICHELIN O, CERVERA C, RIBI C, AGUADO JM, FERNÁNDEZ-RUIZ M et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) consensus document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (immune checkpoint inhibitors, cell adhesion inhibitors, sphingosine-1-phosphate receptor modulators and proteasome inhibitors). *Clin Microbiol Infect* 2018; 24 (Suppl 2): S95-S107. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.01.030>
2. REYNOLDS KL, GUIDON AC. Diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor-associated neurologic toxicity: illustrative case and review of the literature. *Oncologist* 2019; 24: 435-443. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0359>
3. MASUDA T, FUJITAKA K, ISHIKAWA N, NAKANO K, YAMASAKI M, KITAGUCHI S et al. Treatment rationale and design of the PROLONG study: safety and efficacy of pembrolizumab as first-line therapy for elderly patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2020; 12: 1079-1084. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.12.46>
4. TOPALIAN SL, HODI FS, BRAHMER JR, GETTINGER SN, SMITH DC, McDERMOTT DF et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2443-2454. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200690>
5. MOLINA-GARRIDO MJ, SORIANO RODRÍGUEZ MC, GUILLÉN-PONCE C. ¿Cuál es el papel de la valoración geriátrica integral en Oncogeriatría? *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2019; 54: 27-33. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2018.07.003>
6. BOSSART S. Case Report: encephalitis, with brainstem involvement, following checkpoint inhibitor therapy in metastatic melanoma. *Oncologist* 2017; 22: 749-753. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0366>

7. BROWN MP, HISSARIA P, HSIEH AH, KNEEBONE C, VALLAT W. Autoimmune limbic encephalitis with anti-contactin-associated protein-like 2 antibody secondary to pembrolizumab therapy. *J Neuroimmunol* 2017; 305: 16-18. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2016.12.016>
8. NIKI M, NAKAYA A, KURATA T, NAKAHAMA K, YOSHIOKA H, KANEDA T et al. Pembrolizumab-induced autoimmune encephalitis in a patient with advanced non-small cell lung cancer: a case report. *Mol Clin Oncol* 2019; 10: 267-269. <https://doi.org/10.3892/mco.2018.1777>
9. YONEBU Y, ISHIIJIMA M, TOYOOKA K, FUJIMURA H. [A case of meningoencephalitis associated with pembrolizumab treated for squamous cell lung cancer]. *Clin Neurol* 2019; 59: 105-108. <https://doi.org/10.5692/clinicalneuroi.cn-001218>
10. SALAM S, LAVIN T, TURAN A. Limbic encephalitis following immunotherapy against metastatic malignant melanoma. *BMJ Case Rep* 2016; 2016: bcr2016215012. <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-215012>
11. VOGRIG A, FOURET M, JOUBERT B, PICARD G, ROGEMOND V, PINTO AL et al. Increased frequency of anti-Ma2 encephalitis associated with immune checkpoint inhibitors. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019; 6: E604. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000604>
12. INOUE SK, STUDENSKI S, TINETTI ME, KUCHEL GA. Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 780-791. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01156.x>
13. KANAJI N, WATANABE N, KITA N, BANDO S, TADOKORO A, ISHII T et al. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *World J Clin Oncol* 2014; 5: 197-223. <https://doi.org/10.5306/wjco.v5.i3.197>
14. REMON J, LE RHUN E, BESSE B. Leptomeningeal carcinomatosis in non-small cell lung cancer patients: a continuing challenge in the personalized treatment era. *Cancer Treat Rev* 2017; 53: 128-137. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.12.006>
15. BENKE T, WAGNER M, PALLUA AK, MUIGG A, STOCKHAMMER G. Long-term cognitive and MRI findings in a patient with paraneoplastic limbic encephalitis. *J Neurooncol* 2004; 66: 217-224. <https://doi.org/10.1023/b:neon.0000013488.52742.b4>
16. DE OLIVERIA AM, PAULINO MV, VIERA APF, MCKINNEY AM, DA ROCHA AF, DOS SANTOS GT et al. Imaging patterns of toxic and metabolic brain disorders. *Radiographics* 2019; 39: 1672-1695. <https://doi.org/10.1148/rg.2019190016>

