

Uso de rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20) en lupus eritematoso sistémico refractario a tratamiento: Caso clínico

Francisca Sabugo S¹, Carolina Llanos M¹, Lillian Soto S¹, Jorge Gutiérrez², Miguel Cuchacovich T^{1,3}.

Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for refractory systemic lupus erythematosus. Report of one case

New therapeutic approaches that include depletion of B cells using rituximab, a chimeric monoclonal antibody directed against the B cell specific antigen CD-20 have been developed for the treatment of systemic lupus erythematosus (SLE). We report the case of a 18 years old girl with SLE that did not respond and experienced adverse effects with the use of hydroxychloroquine, methotrexate, mycophenolate mofetil, azathioprine and high-dose steroids. Rituximab was given weekly at 375 mg/m² for four doses. The drug was well tolerated and the patient had no adverse reactions. She remains asymptomatic three months later (Rev Méd Chile 2005; 133: 681-4).

(Key words: *Lupus erythematosus, systemic; Monoclonal antibody CD20; Rituximab)*

Recibido el 21 enero, 2005. Aceptado el 31 marzo, 2005.

¹Sección de Reumatología, Departamento de Medicina, Hospital Clínico Universidad de Chile. ²Unidad de Onco-Hematología, Clínica Las Condes. ³Sección de Reumatología, Departamento de Medicina, Clínica Las Condes.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica que puede comprometer múltiples órganos. La gravedad de la presentación clínica es variable y puede llegar a ser de riesgo vital. Dentro de los mecanismos fisiopatológicos destaca la activación anormal de linfocitos B que lleva a la producción aumentada de auto-anticuerpos, activación de células dendrí-

cas y linfocitos T, lo que finalmente induce una desregulación de la respuesta inmune¹. Actualmente las bases del tratamiento del LES incluyen el uso de antiinflamatorios no esteroidales (AINES), esteroides, antimaláricos y otros inmunosupresores de mayor potencia². Sin embargo, a pesar de las alternativas terapéuticas disponibles, en ocasiones los inmunosupresores no logran controlar la enfermedad. El tratamiento de los pacientes refractarios o intolerantes a los inmunosupresores es complejo y los resultados son insatisfactorios.

Correspondencia a: Dr. Miguel Cuchacovich T. San Pío X, N° 2460, Oficina 607, Providencia, Santiago, Chile. Fono: 2048821. E-mail: mcuchaco@ns.hospital.uchile.cl

En los últimos años se han desarrollado nuevas estrategias de tratamiento orientadas a las bases fisiopatológicas y celulares de la enfermedad. Dentro de éstas destaca el uso de rituximab, anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20, altamente efectivo en la depleción de células B³. Esta es una terapia que se ha comenzado a utilizar recientemente en LES y otras enfermedades de origen autoinmune. A la fecha no existen estudios randomizados con este fármaco en pacientes con LES. Presentamos el caso clínico de una paciente portadora de un LES grave de muy difícil manejo, que fue tratada exitosamente con esta terapia. Según nuestro conocimiento, éste sería el primer paciente con esta enfermedad tratado con rituximab en nuestro país.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, de 16 años de edad con antecedentes de haber presentado una hepatitis A en 1998. Consultó por primera vez en junio del año 2001 refiriendo poliartralgias simétricas de grandes y pequeñas articulaciones acompañadas de rigidez matinal de 30 min de duración. El cuadro anterior se acompañaba de fotosensibilidad y alopecia, sin otros elementos clínicos sugerentes de mesenquimopatía. Al examen clínico se encontró una poliartritis en las articulaciones afectadas. Dentro de su estudio destacaban anticuerpos antinucleares (ANA) en células HEP-2 positivos para una dilución de 1/1280; factor reumatoide negativo, fracciones C3 y C4 del complemento disminuidas y anticuerpos anti-ADN positivos. Se realizó el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES) y se inició tratamiento con hidroxicloroquina 400 mg al día, azatioprina 100 mg al día y metilprednisolona 32 mg al día. Evolucionó con respuesta parcial a tratamiento e intolerancia a la azatioprina (desarrollando anemia severa y vómitos persistentes), por lo que se suspendió el fármaco y se inició metotrexato (MTX) en junio de 2002 (15 mg semanales).

Permaneció en control periódico, con artritis persistente que se exacerbaba al reducir la metilprednisolona bajo 32 mg/día por lo que se incrementó progresivamente el MTX hasta llegar a una dosis de 20 mg/semanal. Permaneció oligosintomática con sinovitis leve recibiendo 16

mg/día de metilprednisolona, hidroxicloroquina 200 mg/día y MTX (20 mg/semanal) hasta junio del año 2004, cuando consultó por fiebre de 38,5°C, exacerbación de la poliartritis y poliadenopatías. Dentro de los exámenes de laboratorio se pesquisó leucopenia de 3.790 con 758 linfocitos y velocidad de sedimentación eritrocitaria (VHS) de 89 mm/hr, hipocomplementemia con C3=79 mg/dl (rango normal 90-110 mg/dl) y C4=3,6 mg/dl (rango normal 10-40 mg/dl). Dentro del estudio etiológico destacaban hemocultivos negativos, urocultivo negativo, radiografía de tórax sin evidencia de condensación, serologías para citomegalovirus (CMV), *Toxoplasma gondii* y virus influenza A y B negativas. La tomografía axial computada (TAC) de abdomen y tórax, ecografía cervical y axilar muestran sólo linfadenopatías pequeñas. La IgM anti-cápside de virus Epstein-Barr resultó positiva, por lo que se diagnosticó mononucleosis infecciosa y se decidió mantener conducta expectante. La paciente evolucionó febril durante tres meses, con VHS persistentemente elevada y complementemia disminuida. Se realizó nuevamente estudio para búsqueda de etiología infecciosa resultando esta vez completamente negativo, incluyendo PCR para Epstein Barr. Se realizó procalcitonina que resultó normal. Nueva TAC de tórax demostró persistencia de las adenopatías y presencia de derrame pleural bilateral leve. Se decidió aumentar la dosis de metotrexato a 25 mg semanales por 4 semanas sin respuesta clínica por lo que se decide cambiar a micofenolato mofetil 2 gr al día. Con este esquema se asistió a la aparición de leucopenia severa secundaria que requirió uso de factor estimulante de colonias de granulocitos. Dada la persistencia de la fiebre, la artritis, las adenopatías y la aparición de proteinuria y hematuria en muestra aislada se concluyó que se trataba de un LES activo refractario a tratamiento. Se inició rituximab en dosis de 375 mg/m² cada siete días por cuatro dosis con desaparición de la fiebre, las adenopatías y la artritis, disminución de la VHS hasta 35 mm/hr y normalización de la fracción C3 del complemento a partir de la tercera dosis de rituximab. A la fecha (3 meses post tratamiento) la paciente se encuentra asintomática en tratamiento con metilprednisolona 16 mg/día, hidroxicloroquina 200 mg/día y metotrexato (10 mg/semanal).

DISCUSIÓN

En esta comunicación, presentamos el caso clínico de una paciente joven con LES refractario y de muy difícil manejo que fue tratada exitosamente con rituximab.

Las alternativas terapéuticas disponibles en la actualidad en esta paciente eran pocas. El haber utilizado altas dosis de quimioterapia habría generado un riesgo elevado de infertilidad y efectos colaterales mayores en una paciente con mala tolerancia a otros fármacos inmunosupresores.

La depleción de linfocitos B autorreactivos parece una buena alternativa en pacientes con LES activo refractario a otras terapias.

A la fecha existen algunas comunicaciones de casos clínicos y estudios en fase I/II sobre el uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 en LES, en general con buena respuesta clínica y adecuado perfil de seguridad, reciente evidencia muestra que rituximab, además de producir mejoría clínica⁴, es capaz de revertir las alteraciones descritas en la tolerancia y homeostasis de los linfocitos B⁵.

El rituximab se encuentra aprobado desde 1997 para el tratamiento de linfomas no Hodgkin, y desde entonces sus indicaciones se han diversificado, incluyendo otros tipos de neoplasias y patologías autoinmunes⁶. Sólo se han comunicado reacciones adversas en relación a la infusión del medicamento (50%), que son más frecuentes en la primera dosis y en su mayoría son leves. En las series más grandes, que corresponden a pacientes con neoplasias hematológicas, no se demostró un aumento significativo del riesgo de infecciones asociadas a la quimioterapia al agregar rituximab⁷.

Los estudios publicados en LES hasta el momento incluyen un grupo heterogéneo de pacientes en cuanto a gravedad, manifestaciones clínicas, tratamiento de base y tiempo de evolución de la enfermedad^{4,8}. Por otro lado, aún no están claras las indicaciones de este medicamento en LES y tampoco hay estudios que incluyan períodos de seguimiento más largos que permitan sacar conclusiones más sólidas sobre efectividad y efectos adversos.

A pesar de que no existen trabajos clínicos randomizados controlados que demuestren el beneficio de rituximab en LES, existe creciente evidencia que apoya su uso en pacientes que no han respondido a otras terapias, con buena efectividad y sin reacciones adversas importantes^{9,10}. Lo anterior es concordante con la evolución de la paciente presentada, portadora de un LES grave, a temprana edad, con mala respuesta y reacciones adversas a múltiples terapias.

Consideramos que la paciente del caso clínico descrito es un ejemplo de la complejidad que puede alcanzar el tratamiento del LES, con compromiso multiorgánico, refractariedad a inmunosupresores y severas reacciones adversas derivadas de los fármacos utilizados. Cabe destacar que una complicación adicional en el tratamiento de pacientes de esta edad incluye la aparición de neoplasias secundarias e infertilidad a mediano y largo plazo.

Nuestro caso es concordante con otras publicaciones internacionales preliminares, que sugieren que la depleción de linfocitos B con rituximab puede ser una nueva alternativa terapéutica en pacientes con LES refractario o que presentan intolerancia a los inmunosupresores convencionales^{4,5,9,10}.

REFERENCIAS

1. PISITSKY D. Systemic lupus erithematosus. Epidemiology, pathology and pathogenesis. En: Klippel JH, ed. *Primer on the rheumatic diseases*. Atlanta, Georgia: Arthritis Foundation, 2001.
2. REEVES GE. Update on the immunology, diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Intern Med J* 2004; 34: 338-47.
3. REFF M, CARNER K, CHAMBERS K, CHINN P, LEONARD J, RAAB R ET AL. Depletion of B Cells *in vivo* by chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994; 83: 435-45.
4. LOONEY RJ, ANOLIK JH, CAMPBELL D, FELGAR R, YOUNG F, AREND L ET AL. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erithematosus: A phase I/II dose- escalation trial of Rituximab. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2580-9.
5. ANOLIK JH, BARNARD J, CAPPIONE A, PUGH-BERNARD A, FELGAR R, LOONEY RJ ET AL. Rituximab improves peripheral B cell abnormalities un human systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3580-90.
6. LOONEY RJ, ANOLIK JH, SANZ I. B cells as therapeutic targets for rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 180-5.

7. HAINSWORTH J. Safety of rituximab in the treatment of B cell malignancies: implications for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2003; 5 Suppl 4: S12-6.
8. LEANDRO MJ, EDWARDS J, CAMBRIDGE G, EHRENSTEIN MR, ISENBERG DA. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2773-7.
9. CATE R, SMIERS F, BREDIUS M, LANKESTER A, SUULEKMON-SMIT L, HUIZINGA T ET AL. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for refractory autoimmune thrombocytopenia in a girl with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol* 2004; 43: 244.
10. PERROTTA S, LOCATELLI F, LA MANNA, CENNAMO L, DE STEFANO P, NOBILI BRUNO. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for life-threatening autoimmune haemolytic anaemia in a patient with systemic lupus erythematosus. *Br J Haematol* 2002; 116: 465-7.