

Lupus Eritematoso Sistémico juvenil refractario: eficaz respuesta a un nuevo agente inmunosupresor

Gomez Sosa MJ¹, Capecce E², Balbaryski J², Gaddi E², Cuttica R¹

Resumen

El Lupus Eritematoso Juvenil (LESJ) representa el 15-20% de todos los casos de lupus eritematoso. Los síntomas de presentación son constitucionales y no específicos. La frecuencia de daño orgánico irreversible es alta, involucrando especialmente el sistema renal, músculo-esquelético y neuropsiquiátrico. Se presenta el caso de una paciente con LESJ rápidamente evolutivo, refractario a los esquemas terapéuticos convencionales. Frente al alto grado de actividad de la enfermedad y al severo compromiso orgánico se medicó con un anticuerpo monoclonal con actividad selectiva frente a los linfocitos B. La droga fue bien tolerada por la paciente, lográndose la remisión clínica de su enfermedad.

Palabras clave: LESJ, Rituximab

Summary

Juvenile Systemic Lupus Erythematosus (JSLE) represents 15-20% of all SLE cases. The leading presenting symptoms are constitutional and not specific. The frequency of irreversible damage is high and involves especially the renal, musculoskeletal and neuropsychiatric systems. A severe case of a patient with JSLE refractory to prior therapy is presented. Due to high index of disease activity and a severe clinic condition, a B cell-targeting monoclonal antibody therapeutic agent was administered. The drug was well tolerated and the clinic remission of the disease was reached.

Key words: JSLE, Rituximab

Introducción

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica, autoinmune, multisistémica, de etiología aún desconocida. En el mecanismo etiopatogénico están principalmente involucradas la activación de células T autorreactivas, y la producción mediada por linfocitos B, de

inmunocomplejos y autoanticuerpos^{1, 2, 3}. El LES pediátrico representa el 15 - 20% del total de pacientes con esta enfermedad, observándose formas más graves en comparación a los adultos^{4,5}. La terapéutica tiene por objetivo mantener al paciente en remisión clínica con la menor toxicidad posible. Entre las drogas habitualmente usadas se encuentran los antiinflamatorios no esteroideos, antimaláricos, glucocorticoides y citostáticos^{6,7}. Sin embargo, hay casos en donde la terapéutica habitual no consigue disminuir la activación inmune, con la consiguiente progresión de la enfermedad. Distintos ensayos terapéuticos han introducido para el tratamiento de LES refractario un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (Rituximab, RTX), de uso aprobado en el tratamiento de linfomas. Su acción terapéutica está relacionada a la depleción selectiva de las células B responsables de la producción de autoanticuerpos asociados al LES^{8, 9,10}.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino que a los 14 años de edad comenzó con astenia, adinamia, episodios de hemoptisis y fiebre, con estudios negativos para TBC. Continuó con síndrome febril y por deterioro de su cuadro respiratorio, fue internada en Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP). Se evidenció derrame pleural, sin rescate bacteriológico en la toracocentesis. Presentó además proteinuria masiva, hipergammaglobulinemia, hipocomplementemia, Anticuerpos Antinucleares (ANA) (+) 1/1000 imagen moteada, anti ADN (+), anti-Smith (Sm) (+), anti-citoplasma de neutrófilo, perinuclear, (ANCA P) (+), anti-cardiolipina (ACA) Ig G (+) e Ig M (-), cumpliendo criterios clínicos para el diagnóstico de LES de comienzo Juvenil. Se realizó biopsia renal que evidenció glomerulonefritis difusa clase IV. Se medicó con tres pulsos de Metilprednisolona EV 30 mg/Kg/dosis, luego Metilprednisolona 80 mg/día vía oral, iniciando plan de pulsos de Ciclofosfamida EV. Su evolución fue desfavorable y la paciente fue derivada a la UTIP de este hospital, continuando en ARM con hemorragia pulmonar y anemia hemolítica. Se indicó nuevo pulso de Metilprednisolona 30 mg/Kg, Gammaglobulina EV 2g/Kg, dos transfusiones de glóbulos rojos y expansión con solución fisiológica por shock hipovolémico. La paciente presentaba poliserositis, hipertensión arterial de difícil manejo e intercurencias infec-

¹Sección Reumatología, Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde.

²División Inmunología, Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde.

Dirección Postal: María Jimena Gomez Sosa, Montes de Oca 40 (1270). C.A.B.A. Email: mjime22@yahoo.com.ar

TABLA N° 1

Modificación en el índice SLEDAI por acción del RTX.

Puntaje	Compromiso	Pre- RTX	6 meses Post- RTX	4 años Post- RTX
8	Convulsiones			
8	Psicosis	+		
8	Síndrome cerebral orgánico			
8	Ocular			
8	Nervios craneales			
8	Cefalea lúpica			
8	ACV			
8	Vasculitis			
4	Artritis			
4	Miositis			
4	Cilindros urinarios			
4	Hematuria	+		
4	Proteinuria	+		
4	Piuria			
2	Rash	+	+	+
2	Alopecia	+		
2	Ulceras mucosas			
2	Pleuritis	+		
2	Pericarditis	+		
2	Complemento bajo			
2	Anticuerpo ADN (+)	+		
1	Fiebre	+		
1	Trombocitopenia	+		
1	Leucopenia	+		

ciosas serias por *Candida sp* y bacteriemia por *Acinetobacter sp*. Recibió tratamiento antibiótico y antifúngico, completando tres pulsos de Metilprednisolona y el segundo de Ciclofosfamida.

La enfermedad presentó un curso rápidamente evolutivo, agregándose compromiso del sistema nervioso central y periférico, con psicosis, polineuritis, y un índice de actividad de la enfermedad, SLEDAI, (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) de 29 puntos. Ante la falta de respuesta a los tratamientos convencionales, se decidió realizar dos infusiones de RTX a 375 mg/m² de superficie corporal, separadas por un intervalo de 15 días y otra dos dosis a los 6 meses. El medicamento fue bien tolerado sin presentar eventos adversos.

La paciente evolucionó favorablemente de su cuadro hematológico y renal, logrando la remisión clínica aproximadamente a los 6 meses de haber recibido el RTX, presentando un SLEDAI de 2 (Tabla 1). Durante el seguimiento inmediato no presentó infecciones serias, y completó hace un año el esquema terapéutico con Ciclofosfamida, habiendo recibido un total de 17 pulsos de este inmunosupresor en un lapso de 3 años. Actualmente se encuentra en mantenimiento con Hidroxicloroquina y dosis bajas de esteroides. Luego de 4 años de haber recibido RTX, la enfermedad sigue en remisión con un SLEDAI de 2 puntos (Tabla1). La paciente tendría que haber completado el esquema de RTX con otras 2 dosis, las cuales todavía no recibió, primero por fal-

TABLA N° 2

Niveles de Inmunoglobulinas séricas, fracciones C3 y C4 del Complemento, y diversos anticuerpos, al inicio y después de la administración de RTX.

	Pre- RTX	Post-RTX			Valores de referencia
	19/6/08	27/6/08	25/8/08	22/9/08	
IgA (mg/dl)	162	158	113	112	200±61
IgM (mg/dl)	192	125	27.2	32.8	99±27
IgG (mg/dl)	1610	1910	1050	830	1158±305
C3 (mg/dl)	69.8	97.8	97	98.5	70-170
C4 (mg/dl)	17.6	16.5	20.6	20	20-50
ANA (título/patrón)	+ 1/640 moteado	+ 1/40 moteado	+ 1/320 moteado	+ 1/320 moteado	< 1/40
Anti-ADN	+ 1/20	-	-	-	< 1/10
ANCA-P	+	-	-	-	< 1/40
ANCA-C	-	-	-	-	< 1/40
ACA-M (IU/ml)	< 20	< 20	-	< 20	< 20
ACA-G (IU/ml)	38	24	-	< 20	< 20
β2 gp-M (IU/ml)	< 20	< 20	-	< 20	< 20
β2 gp-G (IU/ml)	28	22	-	< 20	<20

ta de suministro y luego por presentar infección por el virus del papiloma humano.

Laboratorio: los niveles de las inmunoglobulinas séricas M y G, aumentados con respecto al intervalo de referencia, evidenciaron a las 8 y 16 semanas posteriores a la administración del RTX, valores inferiores al mismo. Si bien los niveles de C3 y C4 se encontraron ligeramente disminuidos al momento de mayor actividad de la enfermedad, la respuesta terapéutica se acompañó de un discreto incremento en ambas fracciones. El nivel de positividad y el tipo de patrón fluorescente de los ANA es altamente sugestivo de enfermedad autoinmune, mientras que la positividad de los anticuerpos anti-ADN, sumado a los signos clínicos, demuestran alto grado de actividad de la misma. La paciente presentó niveles incrementados de los mismos a lo largo del seguimiento, con excepción de un valor similar al de referencia a los siete días de iniciado el tratamiento. Se observó negativización en los ANCA-P con la incorporación del inmunosupresor. Los ACA y anti-β2 glicoproteína se detectan en el 30-40 % de los pacientes con LES y su presencia se asocia con un riesgo incrementado de fenómenos trombóticos. La paciente no presentó modificación con

respecto a los valores de referencia, en los niveles de ACA-M y β2 glicoproteína-M. Sin embargo, los anticuerpos anti IgG de ambos parámetros, presentaron una disminución luego de la incorporación del RTX (Tabla 2).

Diferentes poblaciones linfocitarias fueron evaluadas en la paciente. Los linfocitos T (LT) totales CD3+ no mostraron diferencias a lo largo del seguimiento, pero con niveles incrementados, respecto al intervalo de referencia para niños sanos de edad similar. Los LT "helper" CD3+CD4+ se encontraron de forma constante por debajo de los valores de referencia, pero con un marcado incremento luego de 12 semanas de RTX. Por el contrario los LT citotóxicos CD3+CD8+, y confirmando lo observado usualmente en pacientes lúpicos, se encontraron en niveles francamente aumentados a lo largo del seguimiento. Los valores de las células NK no mostraron modificaciones, mientras que los linfocitos B (LB) CD19+, CD20+, que ya presentaban niveles bajos antes del cambio de medicación, tuvieron niveles no detectables luego de la administración del agente inmunosupresor anti-CD20. Fue marcada la disminución porcentual de los LT activados CD3+HLADR+ (Tabla 3).

TABLA N° 3

Modificación en los niveles de las poblaciones linfocitarias a lo largo del seguimiento.

	Pre-RTX	Post-RTX			Valores de referencia
	19/6/08	27/6/08	22/9/08	16/5/11	
LT totales CD3+ (%)	86	80	91	81	70±10
LT helper CD3+CD4+ (%)	26	13	35	35	45±5
LT citotóxicos CD3+CD8+ (%)	59	64	50	39	25±5
NK CD3-CD16/56+ (%)	3	5	3	8	10±5
LB CD19+ (%)	3	0	0	6	15±5
LB CD20+ (%)	4	0	0	0	15±5
LT CD3+DR+ (%)	46	31	14	3	9.7-17.6

Discusión

Se describe el caso de una paciente con LESJ en actividad, refractario a los tratamientos inmunosupresores habituales, con severo cuadro clínico y falla multiorgánica al momento de la internación en nuestro Hospital. Considerando el rol significativo de los LB en la fisiopatogenia de la enfermedad, se decidió utilizar un anticuerpo monoclonal anti CD20 que depleciona al organismo de las células B que expresan el citado marcador, tanto en estadios maduros como precursores. La presencia de una hipergammaglobulinemia policlonal y el aumento en la producción de anticuerpos están directamente relacionados a la alteración inmunológica de base del proceso. La actividad selectiva del agente inmunosupresor sobre los LB, sería responsable del descenso observado en los niveles de inmunoglobulinas, en especial IgG e IgM, como asimismo de la disminución en el título o negativización de distintos autoanticuerpos. Esta disminución estuvo a su vez asociada a la mejoría de las manifestaciones clínicas consecuentes con la presencia de tales autoanticuerpos.

Valores bajos de las fracciones C3 y C4 del complemento se asocian al compromiso renal de la enfermedad y preceden a la exacerbación clínica. El ligero aumento en ambos componentes, luego del tratamiento con RTX, estaría relacionado al menor consumo, y a una reducción en las pérdidas urinarias por mejoría en la función renal.

La implementación de terapias que regulen de modo específico el número y función de los LB, tiene impacto sobre otras células inmunes, ya que su función se extiende más allá de la producción de anticuerpos e incluye organogénesis linfoide, generación y mantenimiento de la diversidad de los receptores T, presentación antigénica, activación y polarización de células T. Durante todo el seguimiento de la paciente, los LT totales se hallaron elevados a expensas del aumento de los LT CD8+ y con signos de activación inmune. Estas células son productoras de citoquinas responsables de varios de los hallazgos clínicos observados, y relacionados a una respuesta inflamatoria exacerbada. La disminución en el nivel de las mismas, asociado a la notoria mejoría del severo compromiso orgánico, se relacionaría al efecto inmunomodulador del agente terapéutico.

El RTX fue bien tolerado, observándose la mejoría clínica de la paciente y el descenso marcado del índice de actividad de la enfermedad. Sin embargo, y dado su efecto sobre la inmunocompetencia, se deben tomar precauciones para minimizar los riesgos de infecciones nuevas o la reactivación de otras. Frente a patologías autoinmunes refractarias a la terapia convencional resulta de interés la aplicación de fármacos que al actuar selectivamente sobre los LB, contribuyan a la regulación inmune y mejoren la tolerancia.

Bibliografía

1. **Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ.** Inmunobiología. Masson, Barcelona 2003, 2a ed.
2. **Tsokos GC.** Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2011; 365:2110-21.
3. **Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al.** Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349:1526-33.
4. **Stichweh D, Pascual V.** Lupus Eritematoso Sistémico pediátrico. *An Pediatr (Barc)* 2005; 63: 321-9.
5. **Kone-Paut I, Piram M, Guillaume S, Tran TA.** Lupus in adolescence. *Lupus* 2007;16:606-12.
6. **Macdermott EJ, Adams A, Lehman TJ.** Systemic lupus erythematosus in children: current and emerging therapies. *Lupus* 2007; 16:677-83.
7. **Willems M, Haddad E, Niaudet P, et al.** French Pediatric-Onset SLE Study Group. Rituximab therapy for childhood-onset systemic Lupus erythematosus. *J Pediatr* 2006; 148:623-7.
8. **García-Carrasco M, Jiménez-Hernández M, Escárcega R, et al.** Use of rituximab in patients with systemic lupus erythematosus: an update. *Autoimmunity Reviews* 2009; 8: 343-8.
9. **Looney RJ, Anolik JH, Campbell D, et al.** B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2580-9.
10. **Vosenkämper A, Lutalo PM, Spencer J.** Translational mini-review series on B cell subsets in disease. Transitional B cells in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome: clinical implications and effects of B cell-targeted therapies. *Clin Exp Immunol* 2012; 167:7-14.