

Caso Clínico

EFICACIA DEL RITUXIMAB EN EL TRATAMIENTO DE UNA PACIENTE DE EDAD PEDIÁTRICA CON HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA Y LUPUS ERITEMATOSO SITÉMICO

Cynthia Vega¹, Astrid Paats², Nelly Colmán-Mc Leod²

¹Hospital Pediátrico Acosta Ñu, San Lorenzo, Paraguay

²Departamento de Reumatología, Hospital de Clínicas, San Lorenzo, Paraguay

RESUMEN

Fecha de envío

25/05/2018

Fecha de aprobación

05/06/2018

Palabras claves

Hemorragia alveolar difusa, lupus eritematoso sistémico, rituximab, pediatría

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune de afectación multisistémica y curso impredecible, la hemorragia alveolar difusa (HAD) es una manifestación rara y potencialmente mortal por lo que debe tenerse como diagnóstico diferencial en pacientes con síntomas pulmonares. Reportamos el caso de una niña de 14 años previamente sana que cursa con hemorragia alveolar difusa severa y refractaria en la presentación inicial de LES que fue tratada eficazmente con Rituximab (RTX). Actualmente no existen protocolos estandarizados para estos casos específicos, por lo que el tratamiento sigue siendo individualizado. Este reporte apoya la base de los recientes conocimientos fisiopatogénicos del uso de RTX en casos severos o refractarios.

ABSTRACT

EFFECTIVENESS OF RITUXIMAB IN THE TREATMENT OF A PATIENT OF PEDIATRIC AGES WITH DIFFUSE ALVEOLAR HEMORRHAGE AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Keywords

Diffuse alveolar hemorrhage, Systemic Lupus Erythematosus, Rituximab, pediatrics

Autor para

correspondencia

Correo electrónico:
cynvegab@hotmail.com
(C. Vega)

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an autoimmune disease with multisystemic involvement and unpredictable course. Diffuse alveolar hemorrhage (HAD) is a rare and potentially fatal manifestation, and should therefore be considered as a differential diagnosis in patients with pulmonary symptoms. We report the case of a previously healthy 14-year-old girl with severe and refractory diffuse alveolar hemorrhage as the initial manifestation of SLE who was treated effectively with Rituximab (RTX). Currently there are no standardized protocols for these specific cases, so treatment remains individualized. This report supports recent pathophysiologic knowledge of the use of RTX in severe or refractory cases.

INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune de afectación multisistémica y curso impredecible. La hemorragia alveolar difusa (HAD) es una manifestación rara y potencialmente mortal, aun-

que puede tratarse de una manifestación inicial del LES, se observa más comúnmente en pacientes con diagnóstico previo y se ha reportado en 2-5% de los pacientes^{1-4,7}.

La HAD puede desarrollarse en horas o días³. Se define típicamente por la presencia de signos o síntomas de enfermedad pulmonar, caída brusca de la hemoglobina e infiltrados en la imagen de tórax¹⁻⁴. La hemoptisis es el signo más característico, aunque solo se presenta en un tercio de los casos^{1,3}. Puede presentarse además con disnea, tos o hipoxemia. El descenso de hemoglobina debe ser de al menos 1,5 puntos con respecto a los valores basales en 48 horas^{1,4}. Las imágenes muestran opacidades bilaterales parcheadas o difusas, similares a las que podemos encontrar en neumonías infecciosas o neumonitis lúpica².

No hay un mecanismo patogénico único en el desarrollo de la HAD. Esta puede asociarse con capilaritis pulmonar, daño alveolar difuso y hemorragia pulmonar blanda, desórdenes caracterizados por patrones histopatológicos distintos³.

La terapia debe instaurarse en forma precoz y generalmente incluye un régimen inmunosupresor agresivo con altas dosis de esteroides e inmunosupresores. Reportamos el caso de una niña con HAD como la presentación inicial de LES tratada de manera eficaz con RTX.

REPORTE DE CASO

Se presenta el caso de una paciente de 14 años de edad, sexo femenino, sin antecedentes patológicos personales, que ingresa al servicio de urgencias por cuadro de 2 semanas de vómitos frecuentes de contenido alimentario, astenia y artralgias acompañados de marcada palidez de piel, a esto se suma 24 horas antes del ingreso un episodio de pérdida de conocimiento, tipo sincopal de minutos de duración.

Las alteraciones que se constatan en el laboratorio de ingreso son: anemia severa (Hb 4,4g/dl), reticulocitos y LDH aumentados y leucopenia. La sospecha de compromiso autoinmune fue confirmada por la presencia de autoanticuerpos: ANA (+), antiDNA (+), C3 y C4 consumidos, test de Coombs directo positivo.

En la evaluación de aparatos y sistemas: la función renal conservada, orina simple sin sedimento patológico y proteinuria de 24 hs en rango normal. Ecocardiografía doppler, sin alteraciones significativas además de datos hiperdinamia y radiografía de tórax normal al ingreso. El dosaje de anticuerpos antifosfolípidos negativo.

Habiéndose descartado otras causas, principalmente infecciosas tanto virales como bacterianas se realiza

el diagnóstico de LES con compromiso hematológico, anemia hemolítica severa y leucopenia además de la afectación articular. Se inicia tratamiento con IGIV (2g/kg) en el contexto de anemia hemolítica severa.

Al cuarto día de internación, la paciente presenta dificultad respiratoria brusca y hemoptisis en una oportunidad. En el laboratorio se constata el descenso de la hemoglobina de 1,5 g/dl (Hb 3g/dl). La radiografía de tórax y TACAR mostraron un infiltrado intersticial bilateral, confirmando así la sospecha de HAD.

La paciente recibió tratamiento con pulsos de metilprednisolona (30 mg/kg/día) durante 3 días e IGIV. Al culminar los pulsos, inició prednisona a 2 mg/kg/día. Ante la persistencia del cuadro de disnea y hemoptisis sin mejoría de la anemia, se inició rituximab (375mg/m², en forma semanal, hasta completar 4 dosis) y en forma concomitante, 4 sesiones de recambio plasmático (2 sesiones 48hs antes de recibir la primera dosis de rituximab y 2 sesiones 72 hs después de esta), con buena respuesta clínica y serológica. A las 48 hs de la primera infusión de rituximab, se constató un ascenso de la hemoglobina y mejoría de la dificultad respiratoria. La paciente actualmente a seis meses del episodio agudo se encuentra estable con parámetros hematimétricos y serológicos en rango normal y radiografía de tórax mejorada. Continúa tratamiento con prednisona a dosis bajas (en descenso gradual) y micofenolato mofetilo.

DISCUSIÓN

La hemorragia alveolar difusa HAD es una manifestación poco frecuente que ocurre habitualmente en pacientes con diagnóstico establecido de LES en los primeros 5 años de enfermedad, en sólo 11-20%³ de los casos, se presenta como primera manifestación o durante el debut de la enfermedad como en el caso presentado. Es más frecuente en mujeres (66-79% de casos) jóvenes (edad media de 27-29 años)³.

Esta paciente, aún en rango de edad pediátrica, en el periodo de inicio del LES presentó el cuadro característico de HAD: dificultad respiratoria brusca, hemoptisis, descenso de la hemoglobina e infiltrados pulmonares bilaterales, evidenciándose de este modo la gravedad de la enfermedad en su debut.

Las tasas de mortalidad temprana varían entre 20-50%. Aunque estudios previos mostraron una alta tasa de mortalidad durante los episodios de HAD en LES, existe una tendencia a la disminución de la misma, de 75% aproximadamente en la década de los 80 a

33% en la década actual⁴. Esta tendencia se debe probablemente en gran medida, a los avances en el soporte de pacientes críticos y mejoras en el tratamiento de infecciones iatrogénicas y oportunistas. A pesar de la mejoría del pronóstico a corto plazo, los pacientes que sobreviven a un episodio de HAD tienen una mortalidad significativamente más alta que los controles, atribuible principalmente a infecciones y episodios trombóticos. El riesgo de recurrencia es de 27%, más frecuente en los primeros 6 meses después del episodio¹.

Existen estudios que encontraron mayor asociación entre varias manifestaciones tanto de LES como de síndrome antifosfolípido con la HAD: trombocitopenia, enfermedad valvular cardíaca, consumo de C3 y C4, leucopenia, manifestaciones neuropsiquiátricas, hemólisis, trombosis arterial, anticoagulante lúpico y SAF secundario. Se ha descrito también la presencia simultánea de nefritis lúpica, hasta en el 64-100% de los pacientes con HAD y LES¹. En el caso de la paciente estudiada, el compromiso del LES fue hematológico (anemia hemolítica y leucopenia), articular y pulmonar (HAD), llama la atención la ausencia de otras manifestaciones severas habitualmente asociadas como la nefritis lúpica, la afectación neuropsiquiátrica o el síndrome antifosfolípido.

El grupo de estudio brasileiro de LES de inicio en la infancia encontró una frecuencia de HAD del 2,2%, con una media de duración de enfermedad de 3 meses, datos similares a los descritos previamente para pacientes adultos. Esta complicación se presenta en el contexto de un brote moderado a severo de LES (pacientes con escores elevados de SLEDAI, tratamiento con metilprednisolona y/o ciclofosfamida), como es el caso de nuestra paciente. Se encontraron asociaciones significativas con manifestaciones tales como afectación del estado general, serositis y trombocitopenia, al igual que en pacientes adultos. En cambio, la mortalidad en este estudio del año 2017 alcanzó el 47%, cifra superior a la encontrada en pacientes adultos en los estudios más recientes⁵.

La heterogeneidad de los hallazgos clínicos y mecanismos patogénicos, sumados a la dificultad y por lo tanto escasez de ensayos controlados aleatorizados, complican aún más el manejo de la HAD asociada al LES. El tratamiento está basado en la experiencia combinada de múltiples series de casos, opinión de expertos y extrapolación de estudios controlados de HAD asociada con otras vasculitis sistémicas y el manejo de la nefritis lúpica³.

Los corticoesteroides a dosis altas son el pilar del tratamiento y se utilizan prácticamente en la totalidad

de los casos reportados (98%)⁴. Tradicionalmente, la ciclofosfamida y la plasmaféresis se usan como parte del régimen de tratamiento de primera línea para HAD y rituximab se considera solo si no hay una mejoría rápida o si ocurren recaídas⁶.

La plasmaféresis se utiliza en el tratamiento de otras enfermedades asociadas a hemorragia pulmonar, tales como vasculitis asociada a ANCA, vasculitis crioglobulinémica y enfermedad anti membrana basal glomerular. Se cree que la remoción de complejos inmunes, ANCA y antiMBG mejora la capilaritis pulmonar. Los datos de una revisión sistemática de reportes de casos y series de casos entre 1981 y 2014 sugieren que el uso de plasmaféresis no influye en la supervivencia de la HAD asociada al LES, a pesar de la demostración por inmunofluorescencia de depósitos de inmunocomplejos en biopsia pulmonar. En contraste con la plasmaféresis, el uso de ciclofosfamida si parece estar asociado a un aumento de la supervivencia (71% vs. 49%). Es importante notar que estas estimaciones son derivadas de datos retrospectivos y no representan análisis de tendencias estadísticas⁴. Rituximab ha sido usado en forma exitosa en un pequeño número de pacientes con HAD, tanto en combinación con otras terapias o como alternativa a éstas, ya sea de primera elección o luego de una falla o intolerancia al tratamiento inicial⁶.

En este caso debido a la severidad del cuadro y su refractariedad a las terapias previas instauradas (Inmunoglobulina humana, metilprednisolona y plasmaféresis), considerando la toxicidad de la ciclofosfamida, más el compromiso hematológico y pulmonar predominante, se optó por emplear rituximab como inmunosupresor. En los reportes y análisis de series de casos, se destacan dos beneficios potenciales de este fármaco: la remisión y mantenimiento a largo plazo, sin un inmunosupresor citotóxico como la ciclofosfamida, y la respuesta temprana a formas severas o resistentes a ciclofosfamida^{6,7}.

Montes-Rivera et al realizaron una revisión de 15 reportes de casos de HAD asociada a LES que habían recibido tratamiento con rituximab. De los 15 casos, 9 recibieron rituximab luego de una falla al tratamiento con ciclofosfamida y 6 recibieron rituximab como inmunosupresor de primera línea. 13 de los 15 pacientes tratados con rituximab tuvieron una respuesta favorable⁸. Encontramos dos reportes de uso de Rituximab en HAD en LES en pacientes pediátricos, en los cuales destaca la respuesta poco favorable o incluso nula al rituximab^{9,10}.

Los avances recientes en el conocimiento de los mecanismos patogénicos que llevan al desarrollo de

HAD destacan el rol central que juegan la inmunidad humoral y los linfocitos B. En la HAD asociada al LES podemos observar depósitos de complejos inmunes a lo largo de las paredes alveolares y de vasos sanguíneos en biopsias pulmonares⁶. En un modelo murino de HAD inducida por pristano, ratones knockout deficientes en células B mostraron una protección significativa comparados con los ratones wild-type y knockout deficientes en células T. Este fenotipo protector desapareció al inyectarse a estos ratones deficientes en células B una dosis suficiente de IgM humana, demostrando un rol causal de las células B en la patogénesis de la HAD¹¹.

La favorable respuesta clínica observada en nuestra paciente también podría atribuirse a los corticosteroides, plasmaféresis e inmunoglobulina y no sólo al rituximab. Sin embargo, los cambios inmunológicos luego de la infusión de rituximab ocurren en forma temprana. El mecanismo por el cual ocurre esta respuesta temprana no está claro. Los reportes de casos mencionan respuestas favorables “días después” de la primera infusión de RTX⁷, descrita como mejoría en parámetros ventilatorios, extubación o tendencia al ascenso de la hemoglobina, generalmente entre 6-10 días^{6,8}. Un estudio llevado a cabo en pacientes con nefritis lúpica tratada con rituximab mostró que las células B periféricas no eran detectables por citometría en forma tan precoz como luego de una semana después de la terapia en 80% de los pacientes⁸.

Aunque reportes de casos anteriores mostraron beneficios en el uso de rituximab en HAD asociada a LES, en la mayoría de los reportes, rituximab fue administrado en combinación con ciclofosfamida. Por lo tanto, este reporte sugiere que la ciclofosfamida podría no ser esencial en el tratamiento de la HAD asociada a LES. A pesar de que se requieren más estudios para establecer guías de práctica clínica, este y otros casos resaltan la importancia de la inmunosupresión mediada por células B en el tratamiento de la HAD asociada a LES⁶⁻⁸.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés en la publicación de este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kazzaz NM, Coit P, Lewis EE, et al. Systemic lupus erythematosus complicated by diffuse alveolar haemorrhage: risk factors, therapy and survival. *Lupus Science & Medicine* 2015;2:e000117.
2. Kim D, Choi J, Cho SK, Choi CB, Kim TH, Jun JB, et al. Clinical characteristics and outcomes of diffuse alveolar hemorrhage in patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2017 Jun;46(6):782-787
3. Zamora MR, Warner ML, Tudor R, et al. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome. *Medicine (Baltimore)* 1997;76:192-202.
4. C. Ednalino, J. Yip, and S. E. Carsons, “Systematic review of diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: focus on outcome and therapy,” *Journal of Clinical Rheumatology*, vol. 21, no. 6, pp. 305-310, 2015.
5. Silva CA, Blay G, Rodrigues JC, Leal GN, Ferreira JC, Novak G, et al. (2017, junio). Diffuse alveolar hemorrhage: A multicenter study in 847 childhood-onset systemic lupus erythematosus patients. Póster presentado al Annual European Congress of Rheumatology: EULAR 2017, Madrid, España.
6. Tse JR, Schwab KE, McMahon M, Simon W. Rituximab: an emerging treatment for recurrent diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2015 Jun;24(7):756-9.
7. Pottier V, Pierrot M, Subra JF, Mercat A, Kouatchet A, Parrot A, et al. Successful rituximab therapy in a lupus patient with diffuse alveolar haemorrhage. *Lupus.* 2011 May;20(6):656-9.
8. Montes-Rivera G, Ríos G, Vilá L. Efficacy of Rituximab in a Systemic Lupus Erythematosus Patient Presenting with Diffuse Alveolar Hemorrhage. *Case Rep Rheumatol.* 2017; 2017: 6031053.
9. Verzeznassi F, Marchetti F, Zennaro F, et al. Prompt efficacy of plasmapheresis in a patient with systemic lupus erythematosus and diffuse alveolar haemorrhage. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28:445-6.
10. Ta R, Celli R, West AB. Diffuse Alveolar Hemorrhage in Systemic Lupus Erythematosus: Histopathologic Features and Clinical Correlations. *Case Rep Pathol.* 2017;2017:1936282.
11. Zhuang H, Han S, Lee PY, Khaybullin R, Shumyak S, Lu L, Chatha A. Pathogenesis of Diffuse Alveolar Hemorrhage in Murine Lupus. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Jun; 69(6):1280-1293.