



EL CLUB DE LA NEFROLOGÍA

Rituximab en nefritis lúpica con síndrome antifosfolípido

G. Fraga¹, J. Ballarín², I. Jiménez², M. Díaz², Y. Arce³, J. I. Rodríguez⁴ y J. Cubells¹

¹Servicio de Pediatría (Hospital de la Sant Creu i Santa Pau). ²Servicio de Nefrología (Fundación Puigvert). ³Servicio de Anatomía Patológica (Fundación Puigvert). ⁴Servicio de Inmunología (Hospital de la Sant Creu i Santa Pau).

Este caso fue presentado como «Caso Especial» en la Reunión del Club de Nefropatología celebrada en San Lorenzo del Escorial (Madrid) los días 23-24 de marzo de 2006. Esta Reunión está patrocinada por Novartis Pharma.

CASO CLÍNICO

Mujer de 14 años que consulta en marzo 2000 por fiebre, artralgias y linfopenia. Presenta ANA positivos a 1/320, anticuerpos anti-DNA 1120 UI/ml, complemento (C3 y C4) bajo y ausencia de anticuerpos antifosfolípidos.

En noviembre 2001, con el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES) se inicia tratamiento con prednisona (1,5 mg/kg/día) y azatioprina (2 mg/kg/día).

En marzo 2002 aparece una proteinuria de 1 g/día. La función renal es normal. En mayo la paciente es sometida a una biopsia renal con el resultado de glomerulonefritis focal y segmentaria necrotizante (clase III C de la OMS). A partir de junio 2002 se administran 6 pulsos mensuales de ciclofosfamida intravenosa (CFiv) (600 mg/m²) y prednisona oral. En diciembre 2002 la proteinuria es de 0,2 g/día y se inicia el tratamiento de mantenimiento con micofenolato mofetil (MMF) a la dosis de 750 mg/12 horas y ajuste posterior para conseguir niveles sanguíneos del fármaco de 5 a 7 mg/L.

En diciembre 2004, tomando la paciente 2 g/día de MMF se aprecia incremento de la proteinuria (1,7 g/día), disminución del filtrado glomerular (60 ml/min/1,73 m²) y aparición de anticuerpos anticardiolipina y antifosfatidilserina. Los anticuerpos anti-DNA persisten muy elevados. Se realiza una segunda biopsia renal que informa de glomerulonefritis mesangial focal

y segmentaria necrotizante (clase III C de la OMS), trombosis arteriolar reciente y necrosis isquémica en 10-20% del parénquima (figs. 1-5). Se suspende micofenolato mofetil a los 22 meses de su inicio y se administra heparina de bajo peso molecular y CFiv.

Después del primer pulso de CFiv presenta insuficiencia cardíaca severa (fracción de eyección ventricular izquierda 33%) atribuida a una miocarditis por ciclofosfamida. Se inicia rituximab (375 mg/m², 1 dosis semanal durante 4 semanas) y se consigue una lenta disminución de la actividad inmunológica con desaparición de la proteinuria (0,2 g/día) y mejoría de la función renal.

En mayo 2005 la paciente presenta un síndrome de Stevens Johnson severo que es tratado con tres dosis de gammaglobulinas (1 g/kg/dosis). Por la sospecha que pudiera ser secundario al rituximab se suspendió dicho fármaco.

En junio 2005 se reinicia el MMF a dosis 1 g/12 horas. En el momento actual la paciente recibe MMF, tiene una función renal normal y una proteinuria inferior a 0,5 g/24 horas. Desde el diagnóstico de su enfermedad la paciente ha recibido corticoterapia a dosis variables según la actividad clínica.

DISCUSIÓN

Las manifestaciones renales del LES en los niños son más frecuentes y más severas que en los adultos. Son las manifestaciones clínicas que más influyen en el pronóstico de esta enfermedad. El síndrome antifosfolípido (SAL) es menos frecuente en niños y solo se ha descrito en pequeñas series o en casos aislados. Como en los adultos afecta distintos órganos. La afectación más frecuente es la del sistema nervioso central, la trombosis venosa profunda y las trombosis venosas y arteriales en diferentes órganos incluido el riñón¹⁻³.

La primera manifestación renal de la paciente que se presenta es una nefritis focal y segmentaria necrotizante (clase III C de la OMS) tratada con pulsos de CFiv y prednisona.

Correspondencia: Dr. M. A. Frutos Sanz
Hospital Carlos Haya
Avda. Carlos Haya, 82
29010 Málaga
E-mail: mangel.frutos.sspa@juntadeandalucia.es

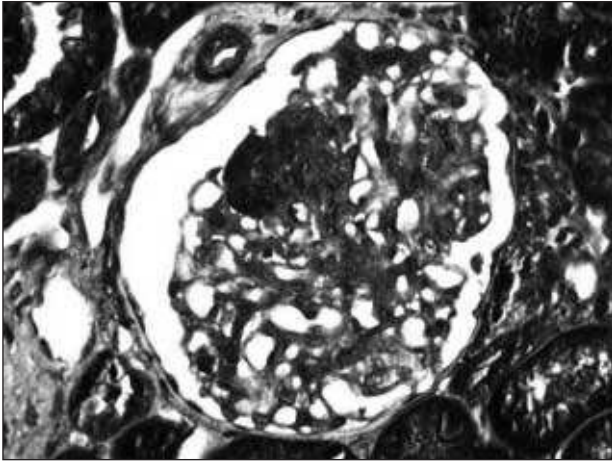


Fig. 1.—Proliferación mesangial segmentaria con necrosis fibrinoide. Tinción de tricrómico.

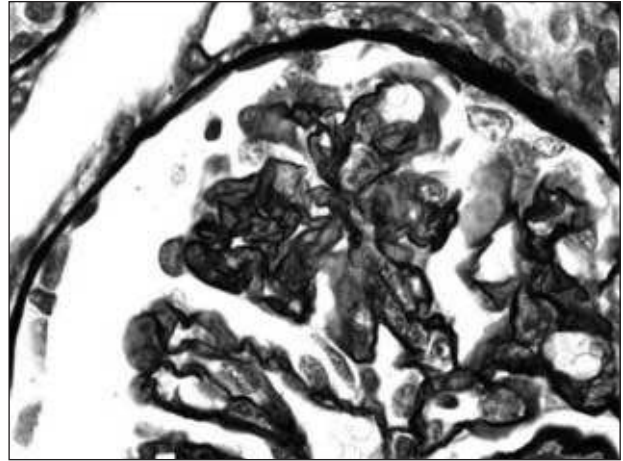


Fig. 2.—Ondulación de la membrana basal, compatibles con cambios por isquemia. Tinción de plata.

La ciclofosfamida sigue siendo el tratamiento de referencia de las formas severas de nefritis lúpica y con ella ha mejorado notablemente su pronóstico. La supervivencia de los pacientes a los 10 años supera actualmente el 75%⁴. Sin embargo, los efectos adversos (infecciones y toxicidad gonadal) y las recaídas de la enfermedad siguen siendo frecuentes. Por este motivo, en los últimos años se han desarrollado nuevos protocolos de tratamiento. En la fase de inducción se ha propuesto el micófenolato mofetil (MMF), en la de mantenimiento las terapias secuenciales utilizando la azatioprina o el MMF⁵.

En el presente caso, se obtiene una buena respuesta inicial al tratamiento de inducción con pulsos de ciclofosfamida y corticoides y en la fase de mantenimiento se utiliza MMF. A los 22 meses de tratamiento, a pesar de mantener niveles terapéuticos de MMF se produce una recaída con aumento de la proteinuria y deterioro de la función renal. Este brote parece debido a la reactivación de la enfermedad lúpica y a la aparición de anticuerpos AFL ya que coexisten en el riñón lesiones histológicas de trombosis arterial y de nefropatía lúpica.

El síndrome antifosfolípido (SAL) se define por la asociación de anticuerpos antifosfolípido con manifestaciones clínicas que incluyen, trombosis venosa profunda, trombosis arteriales y venosas de diversos órganos, abortos de repetición, trombocitopenia y a nivel del sistema nervioso central, corea, trombosis del seno sagital superior, migraña y convulsiones. Es menos frecuente en niños que en adultos pero las manifestaciones clínicas son similares⁶.

La prevalencia de anticuerpos antifosfolípido en niños con LES varía según las series. En un estudio que analiza 57 niños con LES se observa una preva-

lencia de anticuerpos antifosfolípido del 75,4% (anticardiolipina: 70,2% y anticoagulante lúpico: 29,1%)⁷. El título de estos anticuerpos oscila durante el curso de la enfermedad. El 14% de los casos desarrollan manifestaciones clínicas del SAL durante un seguimiento medio de 13 años. La trombosis arterial es la manifestación más frecuente presentándose como accidente vascular cerebral, amaurosis fugaz o trombo-sis de arteria renal. La afectación de pequeño vaso y la trombosis venosa profunda son menos frecuentes. Se observan recidivas en el 37,5% de los casos con manifestaciones clínicas.

El tratamiento del SAL en niños no ha sido estudiado sistemáticamente. Varía en función de la severidad del LES asociado, de la severidad de las manifestaciones clínicas y de la edad del paciente. La anticoagulación con antagonistas de la vitamina K, heparina sódica o heparina de bajo peso molecular se utiliza cuando han ocurrido eventos trombóticos, pero no está establecida la duración óptima del tratamiento para evitar el riesgo de recurrencia⁸.

Esta paciente fue tratada con heparina de bajo peso molecular y rituximab, anticuerpo monoclonal específico del antígeno CD20 de los linfocitos B humanos. Existen varios casos reportados de LES con nefritis lúpica resistente al tratamiento CFiv y corticoides en los que se ha obtenido remisión tras tratamiento con rituximab. Posteriormente, según la evolución, se puede realizar una terapia de mantenimiento con 1 dosis cada 3 meses. Con este tratamiento se ha logrado en algunos casos de LES con anticoagulante lúpico positivo y clínica neurológica, una remisión de la sintomatología sistémica y un descenso significativo de los parámetros de inflamación, de los niveles de ANA y del anticoagulante lúpico⁹. La experiencia clí-



Fig. 3.—Trombosis arterial reciente. Tinción de PAS.

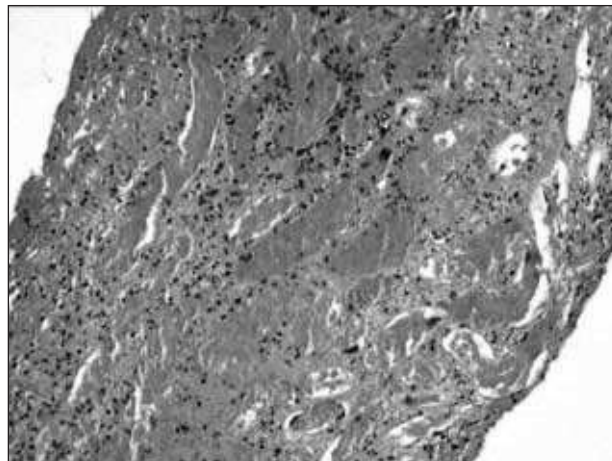


Fig. 4.—Necrosis isquémica del parénquima renal. Tinción de H & E.

nica del uso de rituximab en la nefropatía lúpica cada vez es mayor¹⁰⁻¹² y se consigue una remisión clínica en el 80% de los casos según un meta-análisis que incluye 24 publicaciones y que analiza la evolución de 100 pacientes¹³. Sin embargo, son necesarios estudios controlados que comparen la tasa de recaídas de los protocolos disponibles de tratamiento de mantenimiento, MFM y CF o azatioprina, en las formas resistentes a la CF o al MMF.

En conclusión, un brote de nefropatía lúpica puede coincidir con la actividad trombótica de un SAL secundario y rituximab parece eficaz en pacientes con nefritis lúpica refractaria al tratamiento habitual. Son necesarios estudios más amplios para estudiar eficacia y seguridad de este fármaco en estas indicaciones.

PREGUNTAS

Dr. Vilalta (Barcelona). El Rituximab se usa también en el tratamiento del rechazo humoral inmediato post-trasplante renal. Vosotros reportáis síndrome de Steven-Johnson, secundario a su uso en lupus. Nosotros observamos hemorragia pulmonar en un niño tratado con rituximab para un rechazo humoral post-trasplante renal. ¿Tenéis conocimiento de este tipo complicación pulmonar asociada a rituximab?

Respuesta: A nivel del aparato respiratorio, el rituximab provoca reacciones de hipersensibilidad (broncoespasmo, angioedema e hipotensión), tos, rinitis, sinusitis y disnea. También se ha descrito bronquiolitis obliterante y neumonitis que pueden aparecer hasta 6 meses después de haber suspendido el rituximab¹⁴. No hemos encontrado ninguna referen-

cia a la hemorragia alveolar en relación con el rituximab en pacientes con LES, pero si esta descrita en un caso de linfoma¹⁵.

Dr. Vázquez Martul (La Coruña). En el contexto de una nefropatía lúpica, la presencia en la biopsia renal de trombos en vasos ¿puede sugerir la existencia de anticuerpos antifosfolípido?

Respuesta: En caso de trombosis de los capilares glomerulares hay que descartar las otras causas de microangiopatía trombótica. Si se trata de trombosis de vasos más grandes puede tratarse de trombosis *in situ* o de embolia de origen periférico. En todos los casos el diagnóstico más probable es el de SAL dada la frecuencia de su asociación con el LES y la poca frecuencia de las otras posibles causas de trombosis.

Dra. Blanco (Madrid). ¿Qué porcentaje de glomérulos presentaban las lesiones segmentarias en ambas biopsias? ¿Podría tratarse de una clase IV A de la nueva clasificación de la Nefritis Lúpica?

Respuesta: Un 40% y un 60% de los glomérulos presentaban lesiones segmentarias en la primera y en la segunda biopsias renales respectivamente. En la segunda biopsia las lesiones pertenecen a la clase IV A de la nueva clasificación de la Nefritis Lúpica.

Dr. Espinosa (Córdoba). ¿Cómo eran los títulos de ANA y antiDNA al final de los seis pulsos mensuales de ciclofosfamida, cuando se decidió cambiar a micofenolato mofetil?

Respuesta: Los títulos de anticuerpos en ese momento eran: anti-DNA: 193 IU/ml, ANA: patrón homogéneo 1/80, patrón moteado > 1/320.

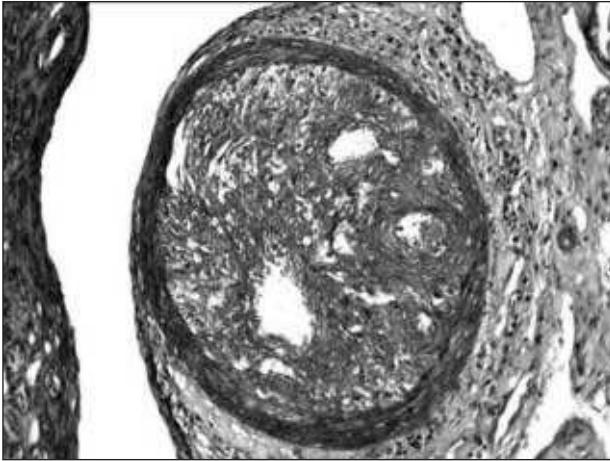


Fig. 5.—Trombosis arterial organizada con signos de recanalización. Tinción de PAS.

Dra. Díaz (Barcelona). El uso de aspirina en el síndrome antifosfolípido en niños es seguro ante la posibilidad de síndrome de Reye?

Respuesta: La causa del síndrome de Reye se desconoce. Sin embargo se ha demostrado que puede coincidir con la administración de aspirina o otros salicilatos por una infección viral. Los factores de riesgo para el desarrollo de un síndrome de Reye son la edad (2-16 años), las enfermedades virales recientes (infección de las vías respiratorias superiores, influenza, varicela) y el uso de aspirina y otros salicilatos¹⁶.

Pensamos que Síndrome de Reye en el contexto de un LES tratado con aspirina es una posibilidad a tener en cuenta.

Dr. Rivera (Ciudad Real). Vuestra paciente tiene una nefropatía lúpica que en su evolución positiviza los anticuerpos anticardiolipina. En otras ocasiones estos anticuerpos no se asocian con fenómenos trombóticos ni con actividad lúpica. ¿Qué modificaciones del tratamiento recomendáis?

Respuesta: La prevalencia y relevancia clínica de los anticuerpos APL en el LES son poco conocidos. En varias series de la literatura entre el 12 y el 56% de los pacientes con LES tienen anticoagulante lúpico o anticuerpo anticardiolipina y aproximadamente un 25% tienen un SAL^{17,18}. No sabemos identificar entre los pacientes con LES y ac AFL los que van a presentar eventos trombóticos. El único factor de riesgo es un antecedente de trombosis. Por otra parte, la posibilidad de trombosis es mayor cuando está presente un anticoagulante lúpico que cuando lo está un ac ACL¹⁹. En un paciente con lupus, sin antecedentes de trombosis y con ac ACL, no está indicada una anticoagulación sistémica²⁰. Pero el hecho que el LES y el

SAL sean enfermedades aterogénicas^{21,22}, aconsejan la introducción de dosis bajas de aspirina.

Dr. Perdiguero (Alicante). ¿Cómo monitorizar la pauta y eficacia del tratamiento con rituxumab tras las primeras dosis?

Respuesta: Haciendo un recuento de las células B circulantes. En nuestra paciente hemos hecho controles antes y después de cada dosis de rituximab, evidenciando una depleción de linfocitos B.

Dr. Caramelo (Madrid). ¿Se puede plantear rituximab preventivamente antes de que se agrave la clínica en los pacientes que no responden a la inmunosupresión convencional? y ¿La anticoagulación puede ser una alternativa adicional de tratamiento, al menos en pacientes donde los fenómenos trombóticos son parte principal del deterioro clínico?

Respuesta: Pensamos que el rituximab es una opción a considerar en las formas refractarias al tratamiento convencional. Probablemente será necesario disponer de más estudios que avalen esta afirmación. En caso de producirse fenómenos trombóticos a nivel renal o en otras localizaciones la anticoagulación con antivitamina K esta indicada²⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. Molta C, Meyer O, Dosquet C, Montes de Oca M, Babron MC, Danon F, Kaplan C, Clemenceau S, Castellano F, Levy M: Childhood-onset systemic lupus erythematosus: antiphospholipid antibodies in 37 patients and their first-degree relatives. *Pediatrics* 92: 849-53, 1993.
2. Ravelli A, Martini A: Antiphospholipid syndrome. *Pediatr Clin North Am* 52: 469-91, 2005.
3. Berkun Y, Padeh S, Barash J, Uziel Y, Harel L, Mukamel M, Revel-Vilk S, Kenet G: Antiphospholipid syndrome and recurrent thrombosis in children. *Arthritis Rheum* 55: 850-5, 2006.
4. Lenz O, Contreras G: Treatment Options for Severe Lupus nephritis. *Arch Immunol Ther Exp* 52: 356-365, 2004.
5. Lenz O, Fornoni A, Contreras G: Defining the Role of Mycophenolate Mofetil in Treatment of Proliferative Lupus Nephritis. *Drugs* 65: 2429-2436, 2005.
6. Lee T, Von Scheven E, Sandborg C: Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome in children and adolescents. *Current Opinion in Rheumatology* 13: 415-421, 2001.
7. Campos LMA, Kiss MH, D'Amico EA, Amad CA, Almeida S: Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in 57 children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 12: 820-826, 2003.
8. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Hughes GR: Antiaggregant and anticoagulant therapy in systemic lupus erythematosus and Hughes' syndrome. *Lupus* 10: 241-245, 2001.
9. Weide R, Heymanns J, Pandorf A, Köppler H: Successful long-term treatment of systemic lupus erythematosus with rituximab maintenance therapy. *Lupus* 12, 779-782, 2003.
10. Marks SD, Sue Patey S, Brogan PA, Hasson N, Pilkington C, Woo P, Tullus K: B lymphocyte depletion therapy in children with refractory systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 52: 3168-3174, 2005.

G. FRAGA y cols.

11. Edelbauer M, Jungraithmayr T, Zimmerhackl LB: Rituximab in childhood systemic lupus erythematosus refractory to conventional immunosuppression. *Pediatric Nephrology* 20: 811-813, 2005.
12. Fra GP, Avanzi GC, Bartoli E: Remission of refractory lupus nephritis with a protocol including rituximab. *Lupus* 12: 783-787, 2003.
13. Petros P, Sfikakis J, Botelis N, Tsokos GC. Rituximab anti-B-cell therapy in systemic lupus erythematosus pointing to the future. *Current Opinion in Rheumatology* 17: 550-557, 2005.
14. Doan T. Rituximab. *Drugs Today* 41: 785-97, 2005.
15. Alexandrescu DT, Dutcher JP, O'Boyle K, Albulak M, Oiseth S, Wiernik PH: Fatal intra-alveolar haemorrhage after Rituximab in a patient with non-Hodgkin Lymphoma. *Leuk Lymphoma* 45: 2321-2325, 2004.
16. Hansen JR, McCray PB, Bale JF, Corbett AJ, Flanders DJ: Reye syndrome associated with aspirin therapy for systemic lupus erythematosus. *Pediatrics* 76: 202-205, 1985.
17. Danowski A, Kickler TS, Petri M. Anti-beta2-glycoprotein I: prevalence, clinical correlations, and importance of persistent positivity in patients with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 33: 1775-9, 2006.
18. Bruce IN, Clark-Soloninka CA, Spitzer KA, Gladman DD, Urowitz MB, Laskin CA: Prevalence of antibodies to beta2-glycoprotein I in systemic lupus erythematosus and their association with antiphospholipid antibody syndrome criteria: a single centre study and literature review. *J Rheumatol* 27: 2833-2837, 2000.
19. Cervera R, Piette JC, Font J. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 46: 1019-27, 2002.
20. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of Antiphospholipid Antibody Syndrome: a systematic review. *JAMA* 295: 1050-1057, 2006.
21. Font J, Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Nardi N, Ibáñez A, Suárez B, Jiménez S, Tassies D, García-Criado A, Ros E, Sentis J, Reverter JC, Lozano F: Association of mannose-binding lectin gene polymorphisms with antiphospholipid syndrome, cardiovascular disease and chronic damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 46: 76-80, 2007.