

Ciclosporina en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico grave

M. A. Frutos, M. González-Molina, P. Aranda, M. Cabello, G. Martín-Reyes, A. Valera, B. Ramos, A. Ruiz y E. López de Novales

Servicio de Nefrología. Hospital General de la Seguridad Social de Málaga.

RESUMEN

Se presenta un caso de lupus eritematoso sistémico (LES) grave en una mujer joven y con una evolución caracterizada por frecuentes brotes de actividad con afectación renal y con vasculitis cerebral y cutánea. Ante la falta de respuesta al tratamiento con drogas citotóxicas, esteroides y plasmaféresis, y dada la gravedad del caso, se inició tratamiento con ciclosporina, manteniendo 30 mg. de prednisona.

La evolución inmediata fue muy favorable, desapareciendo la fiebre y con mejoría del estado general, siendo dada de alta a los diez días. Las lesiones cutáneas fueron cicatrizando lentamente.

El tratamiento con ciclosporina se ha mantenido durante un año con dosis decrecientes en los primeros meses y estabilizadas posteriormente en 300 mg/día, presentando únicamente un episodio de pericarditis aguda a los ocho meses de evolución, coincidiendo con un intento de retirada de esteroides.

Concluimos que el tratamiento con ciclosporina parece justificado y puede resultar eficaz en el control de brotes graves de LES. La tolerancia a la droga ha sido excelente y son necesarios otros estudios que fijen la utilidad de esta terapéutica en el LES y en otras enfermedades autoinmunes.

Palabras clave: **Ciclosporina. Lupus eritematoso sistémico.**

CYCLOSPORIN IN THE TREATMENT OF SEVERE SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

SUMMARY

A 16-year-old woman was diagnosed as having systemic lupus erythematosus (SLE). She suffered from multiple recurrences, characterized by arthralgias, nephrotic syndrome and cerebral vasculitis. A renal biopsy showed diffuse proliferative nephritis.

The patient was treated with prednisone, cytotoxic drugs and courses of plasmapheresis. During the relapses (characterized by fever, polyserositis, seizures and diffuse cutaneous involvement with multiple necrotic areas on the face, chest and limbs) she received boluses of 6-methyl-prednisolone. Due to the poor

Recibido: 31-III-1986.
Versión definitiva: 9-IX-1986.
Aceptado: 17-IX-1986.

Correspondencia: Dr. M. A. de Frutos Sanz.
Servicio de Nefrología.
Hospital General de la Seguridad Social.
29010 Málaga.

response to therapy and the seriousness of the clinical state of the patient, treatment with cyclosporin was started while maintaining 30 mg of prednisone per day. After 3 days of treatment the fever disappeared and a notable improvement in the general status was observed, as well as a favorable evolution of cutaneous vasculitis.

Treatment with cyclosporin was continued for a year. The only side effect being hypertrichosis. At the 8th month we attempted to lower the dose of prednisone resulting in pericarditis.

We concluded that cyclosporin achieved very favorable results in this severe case of SLE. Clinical renal toxicity was not evident and more trials are now needed in order to consolidate these preliminary findings.

Key words: **Cyclosporin. Systemic lupus erythematosus.**

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es un trastorno autoinmune complejo, con una expresión clínica muy variable de un paciente a otro, con episodios recortados o continuados de afectación general que pueden ser graves y que no infrecuentemente conducen a la muerte. Esta variabilidad en la presentación y en el curso hace que sea difícil valorar adecuadamente los efectos inmediatos y a medio plazo de una terapéutica.

Entre las diferentes drogas utilizadas en el tratamiento de esta enfermedad, los esteroides representan la terapéutica más eficaz, bien administrados en dosis continuadas o en bolos. Los inmunosupresores han representado una ayuda terapéutica discutida, permitiendo habitualmente un descenso de las dosis de esteroides, pero nunca una sustitución de éstos.

Los efectos secundarios de estas drogas administradas durante largos períodos no son desdeñables y, en los casos de LES particularmente graves, son con frecuencia causantes de complicaciones yatrogénicas mortales.

La ciclosporina (CyA) es un inmunosupresor no esteroideo cuyo modo de acción es diferente del de las drogas citotóxicas. La CyA actúa en la primera fase de la respuesta inmune, bloqueando la síntesis y/o la liberación de interleukina-1 desde los monocitos y de interleukina-2 desde las células T-facilitadoras (T-helper). Esto explica la observación de que la CyA inhibe la activación de las células B dependientes de las células T, la expansión de las no-primadas T-facilitadoras y T-citotóxicas y la producción de gammainterferón^{1, 2}. Por último, se conoce también que la CyA favorece la expansión de células T-supresoras antígeno-específicas, posiblemente por estimular la liberación de los factores precisos que inducen esta subpoblación³.

Ya que estas células T participan en la regulación de la actividad de los linfocitos B, parece posible que la CyA sea una terapéutica beneficiosa en el tratamiento de enfermedades con participación patológica de las células B.

En los últimos años se han comunicado casos aislados y pequeñas series de pacientes con LES grave tratado con diferentes resultados con CyA⁴⁻⁹.

Presentamos un caso de LES muy grave que, tras recibir ciclofosfamida, esteroides y plasmaféresis sin respuesta favorable se decidió incluirlo en un protocolo de tratamiento con ciclosporina.

Caso clínico

Y. D. D. Mujer de dieciséis años de edad, diagnosticada de LES hace cinco años, cuando comienza con fiebre, dolores articulares y edemas en extremidades inferiores y cara. En la analítica se encontró síndrome nefrótico con filtrado glomerular normal, e hipocomplementemia.

Se practicó biopsia renal, mostrando una afectación tipo GN proliferativa difusa. Las determinaciones de AAN y anti-DNA resultaron positivas con títulos de 1/2.560 y 1/640, respectivamente.

Recibió tratamiento con prednisona a dosis de 1,5 mg/kg., disminuyendo la proteinuria hasta 0,5 g. día. En los dos años siguientes fueron numerosos los ingresos hospitalarios por cuadros febriles, con leucopenia, trombopenia y poliserositis, sin modificaciones aparentes en el GFR y presentando dos episodios de crisis convulsivas generalizadas, con foco irritativo en hemisferio cerebral izquierdo, en ausencia de HTA, que se calificaron de vasculitis cerebral, y mejoraron tras la administración de bolos de esteroides.

Los valores de complemento siempre se han mantenido bajos, con títulos elevados de anticuerpos anti-DNA y ANA. Por este motivo se decidió administrar durante un año azatioprina y ciclofosfamida a dosis de 1 mg/kg., pauta que hubo que suspender a los cinco meses por presentar una neumonía.

En octubre de 1983 ingresa por síndrome febril con cultivos negativos y con aumento de la proteinuria, hematuria y elevación de la creatinina a 2 mg/dl. Se aumentan las dosis de prednisona y recibe ocho sesiones de plasmaféresis, mejorando claramente y recuperando totalmente el GFR. Se intenta sin éxito

realizar un acceso vascular permanente tipo Cimino para practicar plasmaféresis periódicas. Desde entonces y hasta mayo de 1984 recibe tratamiento con prednisona a dosis entre 40 y 20 mg/día. Por entonces aparecen múltiples lesiones cutáneas en cara y tronco con centro necrótico y tórpica cicatrización, que se biopsian, mostrando típicas lesiones de vasculitis. Recibe tratamiento con cloroquina, sin mejoría. En septiembre de 1984 ingresa de urgencia por síndrome febril no infeccioso, sin afectación de la función renal, con C3 y C4 reducidos y refiriendo la multiplicación y diseminación por todo el cuerpo de las lesiones cutáneas. Recibió tratamiento con 3 g. de 6-metilprednisolona, desapareciendo la fiebre durante cuatro días y reapareciendo después. Se practicaron ocho sesiones de plasmaféresis de 3 litros cada una, sin que la fiebre desapareciera ni mejorara el estado general. Progresivamente la situación se volvía cada vez más grave y en estas circunstancias se decidió ensayar tratamiento con CyA, droga que desde un año antes se estaba utilizando en nuestro servicio en el trasplante renal. Las dosis iniciales de 10 mg/kg., administradas en dos tomas, se mantuvieron una semana, junto a 30 mg. de prednisona como toda terapéutica. A los dos días la fiebre desapareció completamente y se asistió a una espectacular mejoría, siendo dada de alta diez días después.

Las lesiones de vasculitis cutánea evolucionaron favorablemente hacia la curación, quedando con grandes cicatrices queloides y precisando de tratamiento con cirugía plástica.

La evolución de la temperatura, leucocitos y las

pautas de tratamiento se muestran conjuntamente en la figura.

El tratamiento con CyA se ha mantenido durante doce meses, presentndo hipertriosis en miembros, cara y tronco como único efecto secundario. Los niveles de CyA en sangre total medidos por RIA se han mantenido estables, oscilando entre 400 y 600 ng/dl. La función renal se ha mantenido dentro de valores normales.

La tabla I muestra algunos parámetros inmunológicos antes y durante el tratamiento con CyA.

A los ocho meses de evolución satisfactoria, y estando controlada con CyA y 20 mg. de prednisona, se inició un descenso progresivo de los esteroides, siendo interrumpido al aparecer clínica de pericarditis aguda con derrame pericárdico en los estudios con ultrasonidos.

A los doce meses de evolución global favorable se redujo la CyA progresivamente a lo largo de quince días, sin presentar en los tres meses de evolución posterior ningún signo de actividad clínica de la enfermedad de base.

Comentarios

El presente caso de LES en una mujer joven, con un brote de actividad refractario al tratamiento con dosis elevadas de corticoides, plasmaféresis e inmunosupresores citotóxicos, no es una presentación infrecuente, que a menudo conduce a una evolución desastrosa.

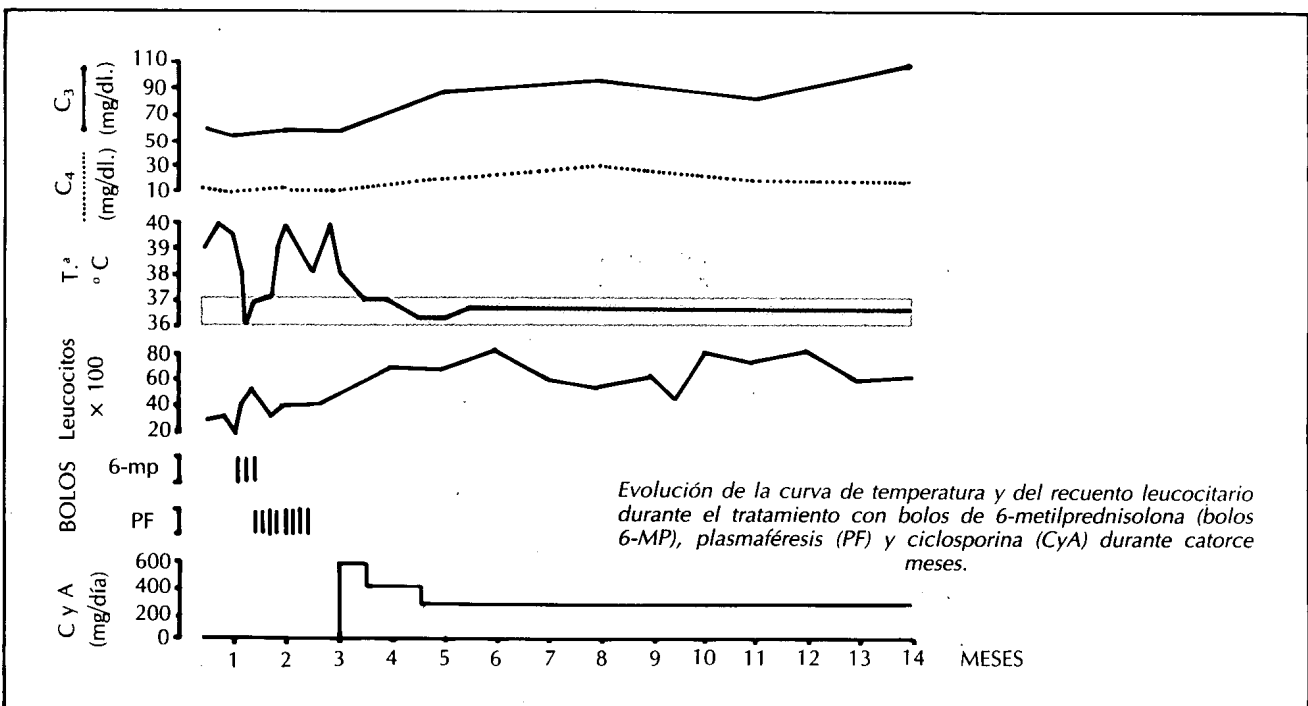


Tabla I

	Pre-CyA	Con CyA	
AAN	+ 1/2.560	+ 1/2.560	
Anti-DNA	+ 1/320	Negativo	
RNP	Negativo	Negativo	
Sm	Negativo	Negativo	
C3c (mg/dl.)	60	88	(VN 112 ± 30)
C4 (mg/dl.)	12	19	(VN 30 ± 10)
Linfocitos T	—	48 %	(VN 50 ± 10 %)
OKT-3	—	62 %	(VN 78 ± 6 %)
OKT-4	—	42 %	(VN 48 ± 10 %)
OKT-4/OKT-8	—	1,3	(VN 1,6 ± 0,6)
Linfocitos B	—	26 %	(VN 25 ± 5 %)

La administración de CyA en este caso se hizo en base al fracaso de la terapéutica convencional y hay que reconocer también de un modo empírico.

El mecanismo de acción de la CyA en el LES no es completamente conocido. Un trastorno en la producción y en la respuesta a la interleukina-2 por las células OKT4 ha sido comunicado recientemente en pacientes con LES¹⁰, independientemente del grado de actividad de la enfermedad. La CyA que por sí misma reduce la producción de interleukina-2, y posiblemente la respuesta de las células T a la interleukina-2, podría actuar en alguna otra vía en la patogenia del LES. Parece que algunos pacientes con LES tienen concentraciones elevadas de gammainterferón¹¹ y esto parece responsable de agravar enfermedades autoinmunes «lupus like» en el ratón. Se ha demostrado que la CyA inhibe la liberación de gammainterferón, deduciendo que la CyA resultaría eficaz en el tratamiento de algunos pacientes con LES al reducir la liberación de gammainterferón o de otros mediadores linfocíticos, aun sabiendo que el trastorno básico en el LES no se va a controlar con CyA¹².

Entré los parámetros inmunológicos estudiados en este caso destacan el mantenimiento de los títulos de anticuerpos antinucleares y el descenso de los anti-DNA, siendo el comportamiento de estos últimos similar al encontrado en estudios experimentales en el ratón NZB/W con una enfermedad autoinmune similar al LES humano¹³ y que estaría mediada por una menor producción de autoanticuerpos por los linfocitos B.

Las concentraciones de las fracciones 3 y 4 del complemento se normalizaron y han permanecido durante todo el período de tratamiento dentro de valores normales. Entre las publicaciones que hablan de experiencias con CyA en el LES no todos encuentran resultados favorables^{5, 8}, si bien son escasos los efectos secundarios atribuidos a la CyA. Tan sólo se recoge un caso de insuficiencia renal aguda con afectación intersticial y varios episodios de angioedema descritos por Isenberg¹⁴ en tres de cinco casos tratados, complicación no referida por otros autores. En este mismo trabajo también valoran negativamente la nefrotoxicidad de la droga, pero da la impresión

de que administran dosis elevadas y no realizan determinaciones de CyA en sangre, imprescindible hoy día para controlar la toxicidad^{15, 16}; además no encuentran prácticamente efectos beneficiosos, pero sólo administran CyA sin prednisona.

Establecer unas reglas para el uso adecuado de la CyA en el LES resulta imposible en este momento. Parece que se deberían separar claramente el proceso básico de la evolución del LES de los brotes agudos, siendo en estos últimos procesos donde mejor encajaría ahora la CyA. La evolución del presente caso y la de otros pacientes aislados tratados con esta nueva droga son resultados preliminares que es necesario difundir y que deben servir de base para el diseño y realización de estudios más amplios y controlados. No obstante, parece justificada la utilización de CyA en los brotes de LES muy agresivos y refractarios a la terapéutica con esteroides, inmunosupresores y plasmaféresis.

Agradecimientos

Al doctor F. Garrido (Hospital Ruiz de Alda, Granada) por su colaboración en los análisis inmunológicos.

Bibliografía

1. Editorial. Cyclosporin in autoimmune disease. *Lancet* 1:909-911, 1985.
2. Reem GH, Cook LA y Vilcek J: Gammainterferon synthesis by human thymocytes and T-lymfocytes inhibited by cyclosporine. *A Science* 221:63-65, 1983.
3. Mohagheghpour N, Benike CJ, Kansas G, Bieber C y Engleman EG: Activation of antigen-specific suppressor T-cells in the presence of cyclosporin A requires interaction between T-cells of inducer and suppressor lineage. *J Clin Invest* 72:2092-2100, 1983.
4. Miescher PA y Miescher A: Combined cyclosporin-steroid treatment of systemic lupus erythematosus. En: *Cyclosporin in autoimmune diseases*. Ed. R. Schindler. Springer-Verlag, 1985, pp. 337-345.
5. Isenberg DA, Snaith ML, Morrow WJW, Al-Khader AA, Cohen SL, Fisher C y Mowbray J: Cyclosporin A for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Int J Immunopharmacol* 3:163-169, 1981.
6. Deteix P, LeFrançois M, Laville M, Colon S, Zech P y Traeger J: Open therapeutic trial of cyclosporin in systemic lupus erythematosus. Preliminary results in 4 patients. En: *Cyclosporin in autoimmune disease*. Ed. R. Schindler. Springer-Verlag, 1985, pp. 361-365.
7. Feutren G, Querin S, Chatenoud L, Noel LH, Beaurain NG, Tron F, Lesavre Ph y Bach JF: *The effects of cyclosporin in autoimmune diseases*. Ed. R. Schindler. Springer-Verlag, 1985, pp. 366-372.
8. Myers BD, Ross J, Newton L, Luestcher J y Perlroth M: Cyclosporin-associated chronic nephropathy. *N Engl J Med* 311:699-705, 1984.
9. LeFrançois N, Deteix P, Laville M, Zech P y Traeger J: Treatment of systemic lupus erythematosus with cyclosporin A: A patient with 1-year follow-up. *Kidney Internat* 26:225, 1984.
10. Murakawa Y, Takada S, Ueda Y, Suzuki N, Hoshino T y Sakane T: Characterization of T-lymfocyte subpopulations responsible for deficient interleukin-2 activity in patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 134:187, 1985.
11. Hooks JJ, Moutsopoulos HM, Shirley AG, Stahl NI, Decker JL y Notkins AL: Immune interferon in the circulation of pa-

- tients with autoimmune disease. *N Engl J Med* 301:5-8, 1979.
12. Kalman V y Klimpel GR: Cyclosporin A inhibits the production of gamma interferon (IFN-gamma) but does not inhibit production of virus induced IFN alpha/beta. *Cell Immunol* 78:122-129, 1983.
 13. Gunn HC, Ryffel B, Hiestand PC y Borel JF: What can the NZB/W mice teach us about the treatment of SLE with cyclosporin? En: *Cyclosporin in autoimmune diseases*. Ed. R. Schindler. Springer-Verlag, 1985, pp. 334-336.
 14. Isenberg DA, Snaith ML, Al-Khader AA, Cohen SL, Fisher C, Morrow WJW y Mowbray J: Cyclosporin relieves arthralgia, causes angioedema. *N Engl J Med* 303:754, 1980.
 15. Warvariv V, Puschett JB, Rabin BR y Bedetti CB: Effects of cyclosporine A on the systemic lupus erythematosus (SLE) syndrome of male BXSB mice. *Kidney Internat* 29:294, 1986.
 16. Von Graffenried B y Harrison WB: Renal function in patients with autoimmune diseases treated with cyclosporine. *Transpl Proc* 17:215-231, 1985.