

# Desaparición de la resistencia a la eritropoyetina con anticuerpos antiinterleucina 6

Eduardo Gallego-Valcarce<sup>1</sup>, Ramón Mazzucchelli-Esteban<sup>2</sup>, Katia López-Revuelta<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicios de Nefrología y <sup>2</sup> Reumatología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid

*Nefrología Sup Ext 2012;3(5):14-7*

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2012.Sep.11711

## INTRODUCCIÓN

La anemia secundaria a procesos inflamatorios crónicos (PIC) se produce fundamentalmente por una reducción en la producción de células rojas en la médula ósea. El proceso inflamatorio crónico activa a los monocitos que producen diferentes citocinas (IL-1, IL6, TNF $\alpha$ ), que son las inductoras de la anemia hipoproliferativa asociada al proceso inflamatorio crónico. Estas citocinas generan la anemia por diferentes mecanismos: aceleran la apoptosis de los precursores eritroides, disminuyen en ellos los receptores de eritropoyetina, producen una disminución relativa de la síntesis de eritropoyetina a nivel renal, aumentan la síntesis hepática de hepcidina e inducen eritrofagocitosis<sup>1</sup>. El principal marcador de la anemia inflamatoria crónica es la alteración en la homeostasia del hierro, sobre la que tiene un papel determinante el exceso de producción de hepcidina<sup>2</sup>. La hepcidina actúa sobre la ferroportina, una proteína de membrana de los enterocitos y de los macrófagos que es la encargada de transportar el hierro y que produce su internalización, permitiendo así su degradación intracelular<sup>3</sup>. De esta forma se reduce la absorción intestinal de hierro y se impide que los macrófagos cedan el hierro a los precursores eritroides, generando la típica anemia normocítica, normocrómica e hiporegenerativa de los PIC<sup>4-6</sup>.

Existen modelos animales que demuestran estos procesos patogénicos. En ratones a los que se había inducido una anemia de origen inflamatorio, que era resistente a dosis suprafisiológicas de eritropoyetina, si se administraban anticuerpos frente a la hepcidina, la anemia revertía<sup>7</sup>. En monos a los que se induce anemia inflamatoria, esta desaparece cuando se administran anticuerpos antiinterleucina 6 (anti-IL-6) (tocilizumab), reduciéndose de forma paralela los niveles de hepcidina<sup>8</sup>.

Existen pocas evidencias en humanos de la importancia de la hepcidina y de la IL-6 en el desarrollo de la anemia secundaria a PIC. En pacientes con enfermedad de Castleman y anemia secundaria, el uso de tocilizumab se asocia a una reducción de los niveles de hepcidina y a normalización del metabolismo del hierro con mejoría de la anemia<sup>9-11</sup>. También en pacientes con artritis reumatoide tratados con anticuerpos anti-TNF $\alpha$  se ha conseguido una reducción de los niveles de IL-6 y mejoría de la anemia<sup>12</sup>.

Presentamos un caso clínico de un paciente con enfermedad renal crónica estadio 4 y síndrome nefrótico por una amiloidosis AA secundaria a una artritis erosiva seronegativa, que presentaba una anemia resistente a eritropoyetina y que al tratar su PIC con anticuerpos anti-IL-6 (tocilizumab) presentó una corrección completa de la anemia, pudiéndose suspender el tratamiento con eritropoyetina.

## CASO CLÍNICO

### Antecedentes personales

Varón de 66 años de edad, remitido a nuestro servicio en septiembre de 2010 para estudio de insuficiencia renal y síndrome nefrótico. Entre sus antecedentes personales destacaba que era ex fumador.

En septiembre de 2008 se detectó un nódulo pulmonar solitario en segmento posterior de LSD, descartándose malignidad con tomografía por emisión de positrones-tomografía axial computarizada (TAC) y fibrobroncoscopia (BAS, BAL y cultivos negativos). Con nuevo TAC en abril de 2010 sin cambios. También presentaba granulomas calcificados en lóbulos superiores.

Hipotiroidismo en tratamiento sustitutivo.

Diagnosticado en agosto de 2008 de artritis erosiva crónica simétrica seronegativa, presentaba estudio de autoinmunidad, FR, complemento, marcadores tumorales y antígenos leucocitarios humanos B27 normales o negativos con estudio ecográfico abdominal, así como TAC abdominopélvico sin hallazgos destacables. En ese momento, la función renal era normal y no tenía proteinuria. Se inició tratamiento con corticoides, leflunomida y metotrexate con control sintomático, aunque con persistencia de anemia y de la elevación de los reactantes de fase aguda.

En marzo de 2010 inicia diarrea, por lo que realizaron colonoscopia que descartó enfermedad inflamatoria intestinal. La diarrea se cronificó y se exacerbó en agosto de 2010, motivo por el que ingresó en su hospital, donde se constató, además de su anemia por proceso inflamatorio crónico

con elevación de reactantes de fase aguda, deterioro del estado general, síndrome nefrótico e insuficiencia renal, motivo por el que fue trasladado a nuestro servicio desde su hospital de referencia.

Al ingreso en nuestro servicio presentaba:

### Exploración física

Peso: 58 kg; talla: 170 cm; presión arterial: 91/61 mmHg; frecuencia cardíaca: 70 lpm; afebril. Consciente y orientado. Sin ingurgitación yugular, carótidas rítmicas y sin soplos. Auscultación cardíaca: soplo sistólico polifocal II/VI. Auscultación pulmonar: disminución del murmullo vesicular en base derecha. Abdomen blando y depresible, sin masas ni visceromegalias; edema de pared abdominal. Extremidades: edemas hasta muslos, pulsos pedios presentes. Sin sinovitis activa. Maniobras sacroilíacas negativas.

### Exploraciones complementarias

#### Analítica

Entre los estudios analíticos realizados durante el ingreso destacaba: creatinina 2,45 mg/dl, urea 89 mg/dl, MDRD-4 28 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, proteinuria de 3,9 g/24 h, proteínas totales 3,2 g/dl, albúmina 1,7 g/dl, leucocitos 3610, plaquetas 224.000, hemoglobina (Hb) 8,3 g/dl, volumen corpuscular medio (VCM) 89,40 fl, hemoglobina corpuscular media (HCM) 28,50 pg, vitamina B12 797 pg/ml, ácido fólico 6,7 ng/ml, haptoglobina 341,00 mg/dl, ferritina 1445 ng/ml, transferrina 86 mg/dl, hierro 35 µg/dl, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) 60,6 mg/l, velocidad de sedimentación globular 107.00, proteína amiloide A (SSA) 450 mg/l (valores de referencia < 6,5 mg/l). Además, proteiograma sin picos monoclonales, complemento normal, ANA, anti-DNA, ANCA, crioglobulinas, factor reumatoide, HLA-B27 negativos, cc. anti-CCP 0,7 u.a., marcadores virus B, C y VIH negativos. Mantoux negativo, coprocultivo negativo, detección directa de toxina *C. difficile* negativo, PCR frente a *Tropheryma whipplei* negativo, rosa de bengala negativo.

#### Radiología

Radiografía de tórax posteroanterior: derrame pleural derecho, nódulo en LSD.

Ecocardiograma: VI no dilatado, con espesor parietal normal y FSVI conservada. VD con hipocinesia a nivel apical y medio. Derrame pericárdico ligero sin signos de compromiso hemodinámico. No valvulopatía orgánica.

Ecografía abdominopélvica: riñones aumentados de tamaño, ambos de 13 cm, con corteza hiperecogénica. El espectro doppler en ramas intrarrenales y renales principales no muestra datos de estenosis. El índice de resisten-

cia era de 0,7. Vejiga, próstata y vesículas seminales sin alteraciones.

#### Anatomía patológica

Biopsia renal: cilindros renales con 28 glomérulos, ninguno esclerosado, con amiloidosis renal tipo AA, con afectación principal glomerular y vasculares, y signos de nefritis túbulo-intersticial aguda parcheada. En el estudio de microscopia electrónica, se ha estudiado un glomérulo que ha demostrado ampliación de los mesangios a partir de depósitos de fibrillas de 80-120 nanómetros que se disponen al azar y se introduce en el espacio subendotelial adyacente: estudio ultraestructural compatible con amiloidosis.

Biopsia antral: depósito de material amiloide (rojo congo +, tioflavina T +) en localización intersticial y en las paredes de los capilares vasculares. No se observan macrófagos PAS + en la lámina propia.

En la colonoscopia de agosto de 2010 en el hospital que nos remitió al enfermo: tinción rojo congo en submucosa positiva (depósito vascular).

### Diagnóstico

Se estableció el diagnóstico de amiloidosis AA secundaria a artritis reumatoide seronegativa con afectación digestiva (diarrea grave) y renal (enfermedad renal crónica-4 con síndrome nefrótico). La anemia se interpretó como secundaria a proceso inflamatorio crónico y a la enfermedad renal crónica.

### Tratamiento

Desde el ingreso se inició tratamiento con eritropoyetina  $\alpha$ , 10.000 U/semana.

Se decidió iniciar tratamiento específico con anticuerpos anti-IL-6 (tocilizumab), que se pospuso durante 1 mes para hacer profilaxis con isoniacida, a pesar del Mantoux negativo, por la existencia de granulomas calcificados en lóbulos superiores en los TAC torácicos previos.

Al iniciar tratamiento con tozilizumab (480 mg i.v. cada mes), el enfermo estaba en anasarca con ascitis y derrame pleural derecho (se trataba de un trasudado), no podía levantarse de la cama por hipotensión ortostática (presión arterial en decúbito inferior a 80/50 mmHg), continuaba con diarrea abundante y deterioro de la función renal (creatinina plasmática 4,4 mg/dl) y la hipoalbuminemia era cada vez más grave (albúmina < 1 mg/dl). La anemia se mantenía estable (Hb 8 mg/dl, PCR 79 mg/l), a pesar de llevar más de un mes en tratamiento con eritropoyetina  $\alpha$ , 10.000 U/semana, habiéndose realizado durante este período la transfusión de un concentrado de hemátias.

## caso clínico

### Evolución

Con el tocilizumab la diarrea cesó de forma inmediata. La anemia y el proceso inflamatorio mejoraron rápidamente. A los diez días, en su analítica destacaba: PCR 14,6 mg/dl, Hb 11,80 g/dl, VCM 89,60 fl, HCM 27,20 pg, proteína C reactiva 14,6 mg/l, ferritina 815 ng/ml, transferrina 98 mg/dl, hierro 47 µg/dl, urea 145 mg/dl, creatinina 3,83 mg/dl y albúmina 2,0 g/dl.

Al cabo de un mes el edema había desaparecido. La presión arterial había mejorado, estando por encima de 100/70 mmHg, con desaparición del ortostatismo, lo que permitía al paciente levantarse de la cama y poder andar. Los reactantes de fase aguda descendieron: proteína amiloide A (SSA) 1,93 mg/l. La función renal mejoró (creatinina plasmática 2,9 mg/dl), pero mantenía la proteinuria nefrótica, aunque con mejoría de la hipoalbuminemia (albúmina 2 mg/dl). Las cifras de Hb se normalizaron, llegando a 14,20 g/dl, por lo que se suspendió la eritropoyetina.

A los dos meses de iniciar los anticuerpos anti-IL-6 el paciente había mejorado su estado general, estaba normotenso, sin edemas, diarrea ni anemia, y con franca mejoría de los reactantes de fase aguda; la función renal también había mejorado, pero mantenía los datos bioquímicos de síndrome nefrótico. En la analítica destacaba: PCR 2,4 mg/l, proteína amiloide A (SSA) 2,5 mg/l, creatinina 2,64 mg/dl, urea 148 mg/dl, filtrado glomerular estimado (MDRD-4) 26 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, proteinuria en rango nefrótico, albúmina 2,2 g/dl, Hb 14,40 g/dl, VCM 93,50 fl, HCM 29,50 pg, ferritina 665 ng/ml, transferrina 137 mg/dl y hierro 116 µg/dl.

A los seis meses de tratamiento, la función renal se había ido deteriorando progresivamente: Crp de 3,6 mg/dl, filtrado glomerular estimado (MDRD-4) 18 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, urea 132 mg/dl, reapareció la anemia (Hb 8,9 g/dl, VCM 99,80 fl, HCM 32,90 pg, ferritina 706 ng/ml, transferrina 177 mg/dl, hierro 84 µg/dl, vitamina B12 274 pg/ml, ácido fólico 4,9 ng/ml, proteína C reactiva 8,8 mg/l), por lo que se reinició la eritropoyetina (2000 U/semana). Un mes más tarde, la Hb ascendió a 10,4 g/dl. El enfermo continuaba recibiendo mensualmente su tratamiento con tocilizumab.

### DISCUSIÓN

Este caso clínico ilustra la desaparición de la anemia secundaria a un proceso inflamatorio crónico con el uso de anticuerpos anti-IL-6. El enfermo presentaba una artritis reumatoide que había generado una amiloidosis AA con anemia y afectación digestiva y renal: diarrea grave e insuficiencia renal con síndrome nefrótico. La anemia podía deberse en parte a insuficiencia renal, por lo que se administró eritropoyetina α a dosis elevadas durante más de un mes, sin respuesta. La respuesta de la anemia al tratamiento con tocilizumab fue inmediata, pudiendo

suspender la eritropoyetina sin que se presentaran descensos posteriores de la Hb. Sin embargo, cuando la enfermedad renal crónica progresó, aunque se mantenía el tratamiento con anticuerpos anti-IL-6 y los reactantes de fase aguda estaban aceptablemente controlados, reapareció la anemia, que esta vez sí respondió al tratamiento con eritropoyetina α.

La IL-6 es una citocina proinflamatoria directamente implicada en la patogenia de la artritis reumatoide<sup>13</sup> y en la producción de proteína amiloide A en la amiloidosis AA<sup>14</sup>. El objetivo de usar anticuerpos frente a las interleucinas en la artritis reumatoide, incluso complicada con amiloidosis AA, es el de reducir la actividad inflamatoria, cuyo marcador es la elevación de los reactantes de fase aguda. Al reducir la actividad inflamatoria mejora la clínica de la artritis reumatoide y los depósitos de amiloide pueden estabilizarse e incluso disminuir. La afectación renal de la amiloidosis AA puede tener un curso muy variable. En general, si se consigue reducir los niveles de proteína amiloide A (SSA) por debajo de 10 mg/l, los depósitos de amiloide pueden regresar en un 60% de los casos; sin embargo, la evolución de la función renal es más variable y está sujeta a diferentes factores, incluyendo el daño irreversible previo al diagnóstico<sup>15</sup>. En nuestro paciente, la indicación del tocilizumab se hizo con este objetivo y se consiguió revertir la diarrea de forma inmediata, como se ha descrito en otros enfermos<sup>14,16</sup>. La mejoría inicial de la función renal probablemente estaba en relación con la mejoría del componente prerrenal asociado a la diarrea y a la hipoalbuminemia graves, pero la proteinuria y la insuficiencia renal no se modificaron a medio plazo; es más, la insuficiencia renal continuó progresando. Como efecto del tratamiento con anticuerpos anti-IL-6 nos encontramos un importante descenso de los reactantes de fase aguda y de la proteína amiloide A, y de forma paralela, la corrección de la anemia.

El hecho de que una complicación de un proceso inflamatorio crónico, como es la anemia, pueda ser controlada con medicación tiene cierta relevancia en Nefrología. En los pacientes con enfermedad renal crónica se ha correlacionado el estado inflamatorio crónico con la aterogénesis acelerada, la malnutrición proteica, la anemia y, por tanto, con la morbimortalidad de los pacientes<sup>17-19</sup>. En los enfermos en hemodiálisis se ha asociado el aumento de los niveles de IL-6 con la progresión de la aterosclerosis carotídea<sup>20</sup> y con un aumento de mortalidad<sup>21</sup>. Por lo tanto, cabría especular, a la vista de nuestro caso clínico, que en el futuro el uso de determinados fármacos biológicos contra citocinas inflamatorias pueda mejorar no solo la anemia asociada a la inflamación, sino también el pronóstico de los enfermos con enfermedad renal crónica.

### Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

## CONCEPTOS CLAVE

- La anemia inflamatoria es una anemia hipoproliferativa, normocítica y normocrómica, condicionada fundamentalmente por alteraciones en el metabolismo del hierro.
- La anemia secundaria a PIC está inducida por citocinas proinflamatorias, TNF $\alpha$ , IL-1 e IL-6.
- La IL-6 aumenta la síntesis hepática de hepcidina, responsable de las alteraciones en el metabolismo del hierro que ocurren en la anemia inflamatoria.
- La utilización de anticuerpos frente a las citocinas proinflamatorias puede revertir la anemia inflamatoria resistente a la eritropoyetina, incluso en pacientes con enfermedad renal crónica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352(10):1011-23.
2. Ganz T. Molecular pathogenesis of anemia of chronic disease. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46(5):554-7.
3. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004;306(5704):2090-3.
4. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004;113(9):1271-6.
5. Laftah AH, Ramesh B, Simpson RJ, Solanky N, Bahram S, Schümann K, et al. Effect of hepcidin on intestinal iron absorption in mice. *Blood* 2004;103(10):3940-4.
6. Theurl I, Theurl M, Seifert M, Mair S, Nairz M, Rumpold H, et al. Autocrine formation of hepcidin induces iron retention in human monocytes. *Blood* 2008;111(4):2392-9.
7. Sasu BJ, Cooke KS, Arvedson TL, Plewa C, Ellison AR, Sheng J, et al. Antihepcidin antibody treatment modulates iron metabolism and is effective in a mouse model of inflammation-induced anemia. *Blood* 2010;115(17):3616-24.
8. Hashizume M, Uchiyama Y, Horai N, Tomosugi N, Mihara M. Tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, improved anemia in monkey arthritis by suppressing IL-6-induced hepcidin production. *Rheumatol Int* 2010;30(7):917-23.
9. Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, Johkoh T, Nakamura M, et al. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. *Blood* 2005;106(8):2627-32.
10. Kawabata H, Tomosugi N, Kanda J, Tanaka Y, Yoshizaki K, Uchiyama T. Anti-interleukin 6 receptor antibody tocilizumab reduces the level of serum hepcidin in patients with multicentric Castleman's disease. *Haematologica* 2007;92(6):857-8.
11. Song SN, Tomosugi N, Kawabata H, Ishikawa T, Nishikawa T, Yoshizaki K. Down-regulation of hepcidin resulting from long-term treatment with an anti-IL-6 receptor antibody (tocilizumab) improves anemia of inflammation in multicentric Castleman disease. *Blood* 2010;116(18):3627-34.
12. Doyle MK, Rahman MU, Han C, Han J, Giles J, Bingham CO 3rd, et al. Treatment with infliximab plus methotrexate improves anemia in patients with rheumatoid arthritis independent of improvement in other clinical outcome measures—a pooled analysis from three large, multicenter, double-blind, randomized clinical trials. *Semin Arthritis Rheum* 2009;39(2):123-31.
13. Hashizume M, Mihara M. The roles of interleukin-6 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis* 2011;2011:765624.
14. Okuda Y, Takasugi K. Successful use of a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, to treat amyloid A amyloidosis complicating juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54(9):2997-3000.
15. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007;356(23):2361-71.
16. Inoue D, Arima H, Kawanami C, Takiuchi Y, Nagano S, Kimura T, et al. Excellent therapeutic effect of tocilizumab on intestinal amyloid a deposition secondary to active rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2010;29(10):1195-7.
17. Qureshi AR, Alvestrand A, Divino-Filho JC, Gutierrez A, Heimbürger O, Lindholm B, et al. Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002;13 Suppl 1:S28-36.
18. Kaysen GA, Dubin JA, Müller HG, Mitch WE, Rosales LM, Levin NW. Relationships among inflammation nutrition and physiologic mechanisms establishing albumin levels in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;61(6):2240-9.
19. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Relative contributions of nutrition and inflammation to clinical outcome in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38(6):1343-50.
20. Stenvinkel P, Heimbürger O, Jogestrand T. Elevated interleukin-6 predicts progressive carotid artery atherosclerosis in dialysis patients: association with Chlamydia pneumoniae seropositivity. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2):274-82.
21. Bologa RM, Levine DM, Parker TS, Cheigh JS, Serur D, Stenzel KH, et al. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998;32(1):107-14.