

Micofenolato mofetil en el tratamiento del Rhupus

Emilio Benavente, Sergio Paira

Sección de Reumatología, Hospital Cullen. Santa Fe, Argentina.

Resumen

Micofenolato mofetil (MMF) es un agente inmunosupresor que se comenzó a utilizar en pacientes trasplantados. Posteriormente, MMF se ha utilizado en una variedad de enfermedades autoinmunes. La mayor experiencia en el lupus eritematoso sistémico (LES) se ha centrado en la glomerulonefritis lúpica. Tras su éxito en el tratamiento de dicha patología, MMF ya está siendo utilizado para el control de otras manifestaciones, tales como las manifestaciones hematológicas y cutáneas resistentes a los esquemas habituales. En este caso clínico, se presenta una paciente con Rhupus, cuya artropatía no respondió a más de tres FARME, y presentó mejoría clínica y radiológica con micofenolato mofetil (MMF).

INTRODUCCIÓN

El compromiso articular es una de las manifestaciones más comunes en el lupus eritematoso sistémico (LES); sin embargo, sólo unos pocos pacientes (~5%) desarrollan artropatía deformante. Típicamente se caracteriza por una artropatía no erosiva con desviación cubital corregible de las articulaciones metacarpofalángicas, deformidad en Z del pulgar y deformidad de los dedos en cuello de cisne, denominada artropatía de Jaccoud. Sin embargo, menos del 1% de los pacientes con LES desarrollan artropatía erosiva indistinguible de la artritis reumatoidea, entidad también conocida como Rhupus (definición de Simon)¹⁻³. Presentamos un paciente con Rhupus que tiene artritis erosiva y persistente que no responde a más de tres fármacos modificadores de la enfermedad reumática (FARME), evidenciando mejoría con la utilización de micofenolato mofetil (MMF).

Summary

Mycophenolate mofetil (MMF) is an immunosuppressive agent used in transplantation, with evidence of superior protection against acute transplant rejection compared to azathioprine-containing regimens. Subsequently, MMF has been used in a variety of autoimmune conditions. The major experience in systemic lupus erythematosus (SLE) has focused on proliferative lupus nephritis. Following its success in the treatment of lupus nephritis, MMF is now being used to control other SLE manifestations such as lupus disease activity, haematological manifestations and resistant skin lupus. In this case report, we present a patient with Rhupus who has erosive and persistent arthritis (arthropathy), non responsive to more than three DMARDs, who has evidenced improvement with mycophenolate mofetil (MMF).

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 47 años de edad que presenta 20 años de evolución diagnóstico de LES ACR 1997 (nefritis lúpica proliferativa difusa, anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia, FAN(Hep 2), Anti-DNAs, anticoagulante lúpico positivo). Fue tratada con hidroxiquina 400 mg/día desde el diagnóstico. Desde el año 2000, desarrolló poliartritis persistente bilateral y simétrica (seropositiva, no erosiva) de pequeñas y grandes articulaciones, por lo cual se agrega al tratamiento metotrexate 15 mg/semana y prednisona 10 mg/día.

Dos años más tarde se agregó leflunomida a dosis de 20 mg/día (con dosis de carga), con respuesta variable pero sin observarse remisión (DAS28 media 5,5) (Tabla 1). En el año 2007 se observa progresión radiológica constatándose erosiones (Rhupus según definición de Simon), con alta actividad clínica persistente y elevados niveles de anti-CCP, por lo cual fue considerado un tratamiento de segunda línea con drogas anti-TNF α . El mismo fue desaconsejado por el infectólogo ya que presentaba serología

Correspondencia

Sección de Reumatología, Hospital Cullen.

Av. Freyre 2150, 3000 Santa Fe, Argentina.

E-mail: litobenavente@yahoo.com.ar

E-mail: pairasergio@fibertel.com.ar

positiva para Chagas por 2 métodos (IFI 1/2048, hemoaglutinación 1/128). En diciembre de 2008 se reemplaza la leflunomida por micofenolato mofetil a dosis de 2 g/día llegando a 2,5 g/día, con notable mejoría de la artritis. Luego de 15 meses de tratamiento con buena respuesta y tolerancia se constata un DAS28: 2,97 HAQ: 0,250 (niveles más bajos alcanzados hasta el momento) y títulos normales de anti-CCP. Dicha mejoría fue evidenciada además por ecografía musculoesquelética la cual mostraba disminución de líquido en la articulación radiocarpiana, y teniendo en cuenta la escala semicuantitativa descripta por Naredo y col.⁴ para medir actividad por power doppler, se observó un descenso de la misma de grado III en junio 2009 a grado II en julio de 2010 (Figura 1). Comparando la progresión de daño radiológico por score de sharp/van der Heijde para manos y pies, se observó una significativa reducción de la velocidad de progresión en la puntuación total en los 18 meses de tratamiento (de 1,42 a 0,27 puntos/mes).

DISCUSIÓN

EL MMF es una droga inmunosupresora utilizada primariamente en pacientes con trasplante renal⁵.

Más recientemente se ha demostrado que es eficaz y bien tolerado también en los pacientes con enfermedades autoinmunes, incluyendo el lupus eritematoso sistémico. Las indicaciones potenciales de MMF en el LES incluyen el tratamiento de la glomerulonefritis lúpica, como alternativa a la ciclofosfamida (tanto en la terapia de inducción como de mantenimiento) o a la azatioprina; y el tratamiento de las manifestaciones de LES refractario a otras drogas⁶⁻¹¹.

Pisoni y col. presentaron 86 pacientes con LES tratados con MMF demostrando que fue efectivo en reducir la actividad de la enfermedad tanto en pacientes con o sin compromiso renal¹².

Un número de comunicaciones de casos y estudios piloto abiertos sugieren que el MMF es efectivo en el tratamiento de varias manifestaciones del LES como ser: afectación cutánea refractaria (crónico y lupus cutáneo subagudo), compromiso hematológico (trombocitopenia y anemia hemolítica), compromiso pulmonar (hemorragia alveolar difusa, neumonitis intersticial crónica y pleuritis resistente a los regímenes inmunosupresores estándar: ciclofosfamida, metilprednisolona, plasmaféresis, gammaglobulina endovenosa), LES neuropsiquiátrico y prevención de manifestaciones de LES severas y de brotes¹¹⁻³⁰.

Golglum y col. trataron 29 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide con 2 g de MMF. Estos pacientes, que no habían respondido a más de tres FARME en combinación, encontraron mejoría en casi el 70% de los casos³¹.

En un estudio piloto de pacientes con LES, Gaubitz y col. describieron seis pacientes con artritis/artralgias donde el tratamiento con MMF (1,5-2 g/día) fue efectivo en 5 de ellos. En otro estudio realizado por Karim y col., 20 pacientes con LES y afectación articular fueron tratados con MMF, aunque el porcentaje de respuesta no se ha especificado, en la mayoría de los casos las manifestaciones articulares se asociaron con otras características de LES, observándose una mejoría del SLEDAI aunque no está claro si ésta fue a expensas de las manifestaciones articulares^{11,14}.

Joan T Merrill y col. evaluaron 27 pacientes con LES y artritis activa, donde MMF o placebo se administraron en dosis ascendentes 3 g/día en adición a bajas dosis de prednisona e hidroxiquina durante 4 semanas. Todos los pacientes tratados con MMF mostraron una disminución significativa en la puntuación BILAG frente a placebo. Estos datos apoyan la eficacia terapéutica del MMF en el tratamiento de la artritis en pacientes con LES³².

Los mecanismos por los cuales el MMF podría contribuir a dicha mejoría, además de su efecto inmunosupresor sobre la proliferación de los linfocitos T y B, podría estar relacionado con el beneficio potencial sobre la vasculatura causada por la disminución de la síntesis de Endotelina-1 epitelial y renal, y por la regulación de la expresión renal del Factor de Crecimiento Transformante β (TGF β)³³⁻³⁵.

Panush y col. trataron a la mayoría de sus pacientes con Rhupus con AINEs, esteroides y medicamentos antipalúdicos, y sólo uno de ellos recibió medicamentos inmunosupresores. Esto puede reflejar el manejo conservador por parte de los médicos individuales y/o un curso leve de la enfermedad. La condición de la mayoría de los pacientes con Rhupus se estabilizó o mejoró con dicha terapia³⁶. Lo contrario ocurrió en el caso de esta paciente que presenta artritis persistente y erosiva, que no responde a más de tres FARME en combinación (hidroxiquina, metotrexato y leflunomida) más dosis bajas de prednisona. Debido a la serología positiva del paciente para la enfermedad de Chagas, se inició el tratamiento con MMF lográndose una respuesta positiva.

En los últimos años, MMF ha surgido como un régimen alternativo, sobre todo para los pacientes con LES con manifestaciones refractarias a otras terapias. Varios estudios han demostrado que MMF es muy eficaz y bien tolerado en general. Sin embargo, se necesitan más estudios para determinar su verdadero lugar en el tratamiento del Rhupus.

	2006 SEP	2006 DIC	2007	2008 DIC	2009 ENE	2009 MAY	2010 MAR
	FARME			MMF 2 g/d			MMF 2,5 g/d
VAS Dolor	50	60	60	40	40	20	20
Global VAS	70	60	70	40	50	20	20
Nº Art dolo-rosas	2	14	5	14	3	0	0
Nº Art tume-factas	11	14	13	14	11	3	1
HAQ	0,500	0,625	0,500	0,750	0,750	0,250	0,250
DAS28	4,83	6,26	5,7	5,80	5,25	3,40	2,97
	DAS MEDIA 5,5			DAS MEDIA 4,32			

Tabla 1. Progresión clínica.

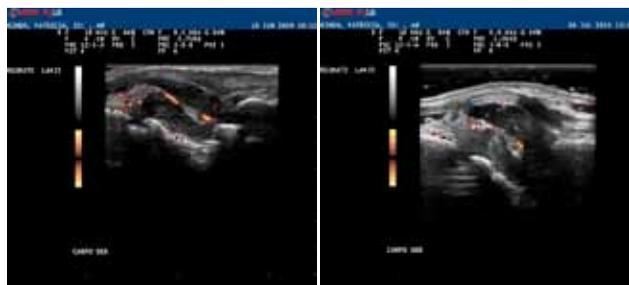


Figura 1. Ultrasonografía. La Ultrasonografía mostró disminución de derrame articular de la muñeca y de la señal Doppler, de grado III en junio de 2009 (A) al grado II en julio de 2010 (B).

BIBLIOGRAFÍA

- Alarcón-Segovia D, Abud-Mendoza C, Diaz-Jouanen E, Iglesias A, De los Reyes V, Hernandez Ortiz J. Deforming arthropathy of the hands in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1988;15: 65-69.
- Van Vugt RM, Darksen RH, Kater L, Bijlsma J. Deforming arthropathy or lupus and rhus hands in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1998;57:540-544.
- Simon JA, Granados J, Cabiedes J, Ruiz Morales J, Alcocer-Varela J. Clinical and immunogenetic characterization of Mexican patients with 'Rhus'. *Lupus* 2002;11:287-292.
- Naredo E, Bonilla G, Gamero F, Uson J, Carmona L, Laffon A. Assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: a comparative study of clinical

- evaluation with grey scale and power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2005 Mar;64(3):375-81.
- Warrens A. The evolving role of mycophenolate mofetil in renal transplantation. *Q J Med* 2000;93:15-20.
- Pisoni C, Karim Y, Cuadrado M. Mycophenolate mofetil and systemic lupus erythematosus: an overview. *Lupus* 2005;14:s9-s11.
- Doria A, Iaccarino L, Arienti S, et al. Mycophenolate mofetil and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006;15:44-55.
- Lu F, Tu Y, Wang L, et al. A prospective multicentric study of mycophenolate mofetil combined with prednisolone as induction therapy in 213 patients with active lupus nephritis. *Lupus* 2008;17:622-629.
- Chan T. Mycophenolate mofetil in the treatment of lupus nephritis-7 years on. *Lupus* 2008;17: 617-619.
- Lee Y, Woo J-H, Choi S, Ji J, Song G. Onduction and maintenance therapy for lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Lupus* 2010;19:703-710.
- Karim M, Alba P, Cuadrado M, et al. Mycophenolate mofetil for systemic lupus erythematosus refractory to other immunosuppressive agents. *Rheumatology* 2002; 41:876-882.
- Pisoni C, Sanchez F, Karim Y, et al. Mycophenolate mofetil in systemic lupus erythematosus: efficacy and tolerability in 86 patients. *J Rheumatol* 2005;35:1047-1052.
- Briani C, Zara G, Rondinone R, et al. Positive and negative effects of thalidomide on refractory cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmunity* 2005;38:549-555.
- Gaubitz M, Schorat A, Schotte H, Kern P, Domschke W. Mycophenolate mofetil for the treatment of systemic lupus erythematosus: an open pilot trial. *Lupus* 1999;8(9):731-6.
- Schanz S, Ulmer A, Rassner G, Fierlbeck G. Successful treatment of subacute cutaneous lupus erythematosus with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 2002;147:174-178.
- Goyal S, Nousari HC. Treatment of resistant discoid lupus erythematosus of the palms and soles with mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:142-144.
- Boehm I, Bieber T. Chilblain lupus erythematosus Hutchinson: successful treatment with mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol* 2001;137:235-236.
- Hanjani NM, Nousari CH. Mycophenolate mofetil for the treatment of cutaneous lupus erythematosus

with smoldering systemic involvement. *Arch Dermatol* 2002;138:1616-1618.

19. Cetkovska P, Pizinger K. Coexisting subacute and systemic lupus erythematosus after terbinafine administration: successful treatment with mycophenolate mofetil. *Int J Dermatol* 2006;45:320-322.
20. Wallace DJ, Hahn BH eds. Dubois' lupus erythematosus, 6th edition Lippincot Williams & Wilkins, 2002:803-805.
21. Vasoo S, Thumboo J, Fong KY. Refractory immune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus: response to mycophenolate mofetil. *Lupus* 2003;12:630-632.
22. Chang HK. Successful treatment of refractory thrombocytopenia with mycophenolate mofetil in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Korean Med Sci* 2005;20:883-885.
23. Alba P, Karim MY, Hunt BJ. Mycophenolate mofetil as a treatment for autoimmune haemolytic anaemia in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2003;12:633-635.
24. Howard J, Hoffbrand AV, Prentice HG, Metha A. Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory auto-immune haemolytic anaemia and auto-immune thrombocytopenia purpura. *Br J Haematol* 2002;117:712-715.
25. Samad AS, Lindsley CB. Treatment of pulmonary hemorrhage in childhood systemic lupus erythematosus with mycophenolate mofetil. *SouthMed J* 2003;96:705-707.
26. Shihab FS, Bennett WM, Yi H, Choi SO, Andoh TF. Mycophenolate mofetil ameliorates arteriopathy and decreases transforming growth factor-beta1 in chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Am J Transplant* 2003;3:1550-1559.
27. Guo H, Leung JCK, Chan LYY, Lui SL, Tsang AWL, Lai KN. Modulation of intra-pulmonary TGF- β expression by mycophenolate mofetil in lupus prone MRL/lpr mice. *Lupus* 2005;14:583-592.
28. Grisanti M, Nader A, Caciuttolo R. Central nervous system involvement due to systemic lupus erythematosus/antiphospholipid syndrome: successful treatment with mycophenolate mofetil. *Lupus* 2001;10:S31(abstract 76).
29. Jose J, Paulose BK, Vasuki Z, Danda D. Mycophenolate mofetil in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Indian J Med Sci* 2005;59:353-356.
30. Nannini C, Crowson C, Matteson E, Moder K. Mycophenolate mofetil is effective in reducing disease flares in systemic lupus erythematosus patients: a retrospective study. *Lupus* 2009;18:394-399.
31. Goldblum R. Therapy of rheumatoid arthritis with mycophenolate mofetil. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11 (suppl.8):S117-S119.
32. Merrill J, Carthen F, Wilson S, et al. Mycophenolate mofetil (MMF) for treatment of arthritis in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Arthritis Rheum* 2008 vol 58.
33. Allison AC. Mechanism of action of MMF. *Lupus* 2005;14:S2-S8.
34. Haug C, Schmid-Kotsas A, Linder T et al. The immunosuppressive drug mycophenolic acid reduces endothelin-1 synthesis in endothelial cells and renal epithelial cells. *Clin Sci (Lond)* 2002; 103(Suppl 48):76S-80S.
35. Dubus I, Vendrely B, Christophe I, et al. Mycophenolic acid antagonizes the activation of cultured human mesangial cells. *Kidney Int* 2002;62:857-867.
36. Panush R, Edwards NL, Longley S, Webster E. 'Rhus' syndrome. *Arch Intern Med* 1988;1633-1636.