

Granulomatosis de Wegener refractaria: rol terapéutico de rituximab. Revisión de tres casos

Sebastián Andrés Muñoz¹, Ignacio Gandino¹, Alberto Omar Orden², Alberto Allievi³

¹Servicio de Clínica Médica "División A", Hospital de Agudos Juan A. Fernández; ²Servicio de Reumatología, Hospital Aeronáutico;

³Ex Jefe del Servicio de Clínica Médica "División A", Hospital de Agudos Juan A. Fernández. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Resumen

El tratamiento convencional para la granulomatosis de Wegener, que incluye esteroides y ciclofosfamida, no es suficiente para el control de la actividad de la enfermedad en algunos pacientes considerados refractarios y conlleva cierta toxicidad relacionada al mismo. La depleción de células B con rituximab ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de varias enfermedades autoinmunes, incluyendo las vasculitis sistémicas asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). Reportamos tres casos de granulomatosis de Wegener refractarios tratados exitosamente con rituximab.

Palabras clave: Granulomatosis de Wegener, anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), rituximab.

Introducción

La Granulomatosis de Wegener (GW) es una enfermedad de etiología incierta, que se caracteriza por la formación de granulomas inflamatorios, necrosis tisular y vasculitis que incluyen vasos de pequeño y mediano tamaño. A pesar de que prácticamente cualquier órgano puede estar involucrado, esta entidad tiene especial predilección por el compromiso del tracto respiratorio superior, pulmón y riñón.

Usualmente la GW puede progresar de la afección granulomatosa del tracto respiratorio superior a una fase generalizada, caracterizada por el compromiso vasculítico de pequeños vasos, donde el rol patogénico del ANCA parece ser relevante¹. Este último está presente prácticamente en todos los pacientes con enfermedad activa y severa al momento del diagnóstico².

Summary

Conventional therapy for Wegener's granulomatosis, steroid and cyclophosphamide, fails to control disease activity in some refractory patients and has treatment-related toxicity. B cell depletion therapy using rituximab has been shown to be effective for certain autoimmune diseases, including antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) associated vasculitis. We report three refractory cases of Wegener's granulomatosis successfully treated with rituximab.

Key words: Wegener's granulomatosis, antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA), rituximab.

En la fase de inducción, el tratamiento convencional en GW severa continúa siendo la asociación de esteroides a altas dosis junto a ciclofosfamida, sea en forma oral o endovenosa. A pesar de que la mayoría de los pacientes alcanzan la remisión, un porcentaje elevado presentará una recaída y algunos pocos pacientes serán refractarios al tratamiento. Este último grupo representa un gran desafío terapéutico.

En estos últimos años, grandes avances se han logrado en el conocimiento de la fisiopatogenia de la enfermedad, y con esto, nuevos y atrayentes blancos terapéuticos han surgido ampliando las posibilidades de tratamiento de esta patología.

Rituximab (anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20) últimamente ha mostrado ser eficaz y seguro en

Correspondencia

Hospital de Agudos Juan A. Fernández, Cerviño 3356,
1425 Ciudad Autónoma de Buenos Aires
E-mail: sebastianamunoz@gmail.com

el tratamiento de la artritis reumatoidea y también se ha empleado en lupus eritematoso sistémico grave o refractario³⁻²⁵. La depleción de células B con rituximab ha demostrado en múltiples reportes ser una alternativa eficaz en el tratamiento de pacientes con GW refractarios y en otras vasculitis asociadas a ANCA⁴⁻⁸. A continuación presentamos tres casos de GW severos y refractarios al tratamiento considerado estándar actualmente, tratados exitosamente con rituximab.

Caso 1

Paciente que ingresó en el año 1996 por presentar síndrome renopulmonar. El laboratorio mostró urea de 90 mg/dl, creatinina de 2,6 mg/dl, microhematuria glomerular y proteinuria de 2,7 g en 24 horas. Biopsia renal: glomerulonefritis focal necrotizante. ANCA-C positivo (+++). Se inició tratamiento con pulsos de metilprednisolona y ciclofosfamida oral 100 mg por día. Buena evolución, logró remisión completa.

Un año después comienza con tos seca y disfonía. Laringoscopia directa: subglotis levemente edematosa y granuloma en pared lateral derecha de tráquea. Posteriormente agregó hemoptisis. Tomografía de tórax: opacidad difusa heterogénea que afectaba el lóbulo superior y medio de ambos pulmones, con compromiso pleural y adenomegalias mediastinales. Lavado broncoalveolar (BAL) con macrófagos cargados de hemosiderina. ANCA C positivo (+++). Proteinuria 24 hs 2,7 gramos. Recibió metilprednisolona EV y CF oral 150 mg por día.

En el año 2001, nueva internación por hemorragia alveolar e insuficiencia renal estando en tratamiento con metotrexato. Recibió metilprednisolona e infliximab. Se externó continuando tratamiento con azatioprina.

Los subsiguientes años continuó con persistencia de actividad de la enfermedad, episodios reiterados de hemoptisis y microhematuria (dosis total acumulada de ciclofosfamida 96 gramos), hasta que en el año 2006 se decidió iniciar tratamiento con rituximab (cuatro dosis semanales de 375 mg/m² superficie corporal cada una) un solo ciclo. En ese año presentaba anemia marcada, insuficiencia renal (creatinina: 2,4 mg/dl, urea: 88 mg/dl), VSG: 78 mm/h, proteinuria 24 hs 3,68 gramos y ANCA negativo. Evolucionó favorablemente, con remisión de su enfermedad hasta el presente. Por persistencia de valores elevados de creatinina y proteinuria se realizó nueva biopsia renal que mostró una glomerulopatía esclerosante difusa.

Caso 2

Paciente de 45 años de sexo femenino que ingresó en mayo de 2008 por presentar fiebre, artralgiás en manos y tobillos, necrosis distal del 2° dedo de ambas manos y del 4° dedo de la mano derecha, asociado a ojo rojo bilateral de un mes de evolución.

Seis meses previos al ingreso comenzó con parestesias y dolor de ambos miembros inferiores a predominio izquierdo, asociado a artritis asimétrica de pequeñas y grandes articulaciones.

Al ingreso se constató inyección conjuntival bilateral, necrosis en dedos (ya detalladas), lesiones purpúricas en ambos miembros inferiores y debilidad distal de los mismos e hipoestesia en bota con disestesias en manos y pies.

El sedimento de orina evidenció campo cubierto de hematíes de características dismórficas y proteinuria en 24 hs de 2,5 gramos. VSG: 120 mm/h, función renal normal, ANCA C positivo, anti-PR3 positivo 72 UI. Biopsia cutánea: vasculitis leucocitoclástica. Biopsia renal: glomerulonefritis focal necrotizante con semilunas en el 20% de tipo paucimunitaria. Electromiograma: trazado compatible con mononeuritis múltiple. Radiografía de tórax y senos paranasales normales.

Ante el diagnóstico de granulomatosis de Wegener severa se inició tratamiento con tres pulsos de metilprednisolona de 1 gramo y ciclofosfamida EV, con remisión completa del cuadro. Luego del tratamiento de inducción (seis meses de CF, dosis acumulada 4,5 gramos), comenzó mantenimiento con azatioprina 2 mg/kg de peso.

En junio de 2009 presentó su primera recaída, con fiebre, astenia, adinamia, artralgiás, anemia y aumento de VSG, motivo por el cual se indicó ciclofosfamida EV (dosis total 2,5 gramos). Luego del 5° pulso de CF ingresó por fiebre, anemia severa, deterioro de la función renal junto a proteinuria en rango nefrótico (4,6 gramos en 24 hs) y sedimento de orina patológico (25-35 glóbulos rojos dismórficos por campo). VSG >120 mm/h y albúmina plasmática de 2,5 g/dl. Radiografía de tórax normal, TAC de tórax: infiltrado en vidrio esmerilado en base izquierda. Lavado broncoalveolar (BAL): presencia de macrófagos cargados de hemosiderina. Estudio endoscópico digestivo normal.

Ante el cuadro de recaída grave (síndrome renopulmonar) se indicó pulsos de metilprednisolona y ciclofosfamida EV (dos gramos), con lo cual no se obtuvo una respuesta adecuada. Se interpretó el cuadro como refractario, decidiéndose iniciar rituximab (dos infusiones de 1 gramo con diferencia de 14 días). La evolución fue favorable. Hto:

32,6%; Hb: 11 g/dl, GB: 6390 mm³, Plaquetas: 330.000 mm³, urea: 74 mg/dl, creatinina: 1,1 mg/dl y albúmina: 3,6 g/dl. Sedimento de orina normal y proteinuria de 24 hs de 0,63 gramos. ANCA C persistentemente positivo/anti-PR3 30 UI. Continúa tratamiento de mantenimiento con micofenolato sódico.

Caso 3

Paciente de 50 años de edad que ingresa en septiembre de 2009 por presentar fiebre y deterioro clínico general de diez días de evolución. Había comenzado seis meses antes con poliartralgias.

Estaba lúcido, hemodinámicamente compensado, oligúrico, con hematuria macroscópica. Hto: 33%, glóbulos blancos: 13.200 mm³, plaquetas: 512.000 mm³, urea: 156 mg/dl y creatinina: 4,93 mg/dl. Hemocultivos negativos. Ecocardiograma dentro de valores normales. TAC de tórax: infiltrados alveolares lóbulo superior izquierdo y lóbulo inferior derecho, pequeño derrame pleural bilateral. Inició tratamiento antibiótico. Biopsia renal: glomerulonefritis necrotizante y proliferativa extracapilar pauciumune.

Comenzó pulsos EV de 1 g de ciclofosfamida (CF) y 1 g de metilprednisolona (MTP) por tres días. Evolucionó con insuficiencia respiratoria, presentando infiltrados pulmonares bilaterales en la radiografía de tórax, motivo por el cual se rotó a tratamiento antibiótico e inició ventilación no invasiva (VNI). Posteriormente ingresó a terapia intensiva donde requirió asistencia respiratoria mecánica (ARM) y hemodiálisis. Hto: 23%, GB: 19.000 mm³, PCR: 461, proteinuria en 24 hs: 2,2 gramos, normocomplementemia, serologías virus Influenza H1N1, Influenza A y Hantavirus negativas, ANCA P negativo, ANCA C/anti-PR3 positivos y anti-MBG negativo. Fibrobroncoscopia (FBC) con lavado broncoalveolar (BAL): compatible con hemorragia alveolar. Cultivos para gérmenes comunes, micobacterias y hongos negativos. Inició plasmaféresis (en días sucesivos recibió cinco sesiones). Mejoría clínica, se decidió retiro de ARM. Evolucionó inmediatamente con insuficiencia respiratoria con anemia aguda e infiltrados pulmonares, requiriendo ARM. Se realizó FBC con BAL: hemorragia alveolar. Reinició plasmaféresis y nuevo pulso de CF.

El paciente mejoró lentamente, siendo externado un mes después de su ingreso. Urea: 109 mg/dl y creatinina: 2 mg/dl.

En noviembre de 2009 consulta por disnea, es internado, evolucionando con insuficiencia respiratoria

rápidamente y ARM. Laboratorio con Hto: 22%, GB: 25.000 mm³, creatinina: 2,4 mg/dl, urea: 124 mg/dl, proteinuria en 24 hs: 7,7 gramos y VSG: 110 mm/h. Dímero D: negativo. ANCA C positivo 1/20. Se indicó pulso de MTP, CF y plasmaféresis. Ante la gravedad y refractariedad de la enfermedad se decidió iniciar tratamiento con rituximab 1 gramo cada 15 días. Se externa.

Durante los subsiguientes meses evoluciona con mejoría progresiva, con persistencia de actividad de su enfermedad.

En mayo de 2010, con la intención de consolidar el tratamiento de inducción se realizó un segundo ciclo de rituximab (1 gramo cada 15 días). Para ese entonces se encontraba asintomático, en remisión de su enfermedad, con Hto: 34%, GB: 11.000 mm³, urea: 121 mg/dl y creatinina de 2 mg/dl. Tratamiento actual con meprednisona 4 mg por día y azatioprina 50 mg.

Discusión

A pesar de que el tratamiento actualmente considerado estándar para la GW severa induce la remisión de la enfermedad en aproximadamente el 90% de los pacientes a los seis meses⁹, un 25% experimentan efectos adversos severos y casi la mitad presentarán una recaída dentro de los 2 años con el consecuente daño acumulado dado por la misma enfermedad y el tratamiento¹⁰.

En aquellos pacientes con actividad persistente de la enfermedad o que recaen luego o inclusive mientras se encuentran en la fase de mantenimiento, es donde actualmente el uso de rituximab parece posicionarse como una opción terapéutica racional.

Los linfocitos B están implicados directamente en la fisiopatogenia de la GW, hecho que es asumido debido a ser los precursores de las células plasmáticas productoras de los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos¹¹. Además participan activamente en la formación de los granulomas, que son estructuras histopatológicas iniciadas y mantenidas por células T CD4+ con un patrón Th1¹².

El rol de los ANCA no está claramente establecido en la fisiopatogenia de la GW. En el modelo de patogénesis de las vasculitis asociadas a los ANCA, estos actuarían sobre los neutrófilos previamente cebados por citoquinas proinflamatorias (TNF-alfa) produciendo un cambio conformacional de las moléculas de adhesión, liberación de mediadores reactivos del oxígeno, enzimas proteolíticas y citoquinas proinflamatorias. Todo esto conduce a la adhesión de los neutrófilos a las paredes de los vasos, le-

sión y reclutamiento de otras células inmunológicamente activas al sitio de la injuria¹³.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra CD-20 presente en las células B. CD-20 funcionaría como una subunidad del canal de calcio presente en la membrana de las células B, y tendría un rol en la activación, proliferación y diferenciación de éstas¹⁴. Rituximab causa la muerte celular al unirse al CD-20 por varios mecanismos: 1) citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo vía macrófagos y células NK, 2) lisis mediada por complemento, 3) apoptosis y 4) sensibilización a agentes citotóxicos y glucocorticoides¹⁵⁻¹⁸.

La intención de eliminar las células B con rituximab sería la de interferir con la reconstitución de las células plasmáticas productoras de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos. Sin embargo, el linfocito B juega un rol central, no sólo en la producción de anticuerpos, sino en otros aspectos de la regulación inmune como la presentación antigénica y la producción de citoquinas entre otros.

Basados en estos conceptos, diferentes autores han utilizado y publicado los resultados del uso de rituximab en pacientes con GW severos refractarios a diferentes tratamientos con resultados excelentes³⁻⁸. En cambio, los resultados son contradictorios en aquellos pacientes con GW refractarios y manifestaciones granulomatosas, advirtiendo el rol no tan preponderante de la célula B en la fisiopatología del granuloma^{19,20,21}.

Recientemente, han sido publicados los resultados del estudio RAVE (Rituximab vs. Cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis) en el cual el subgrupo de pacientes con vasculitis en recaída tuvieron una mejor respuesta con rituximab que con ciclofosfamida (67% vs. 42%; p: 0,01)²².

Cabe aclarar que en el primer caso empleamos Rituximab según el protocolo utilizado para el tratamiento del linfoma (cuatro infusiones semanales de 375 mg/m² superficie corporal) como inicialmente usaron los diferentes centros especializados en vasculitis. En los dos casos subsiguientes, utilizamos Rituximab según el esquema de tratamiento de la artritis reumatoidea (dos dosis de 1 gramo con diferencia de 15 días). Lo que motivó nuestro cambio de esquema posológico fue la probada eficacia de Rituximab en Artritis Reumatoidea^{23,24}, una forma de administración más conveniente y por último, siguiendo el trabajo de Jones y cols.⁷ quienes demostraron que no había diferencias significativas en cuanto a nivel de depleción celular B, el porcentaje de pacientes que lograron la remisión y eficacia entre ambos esquemas de tratamiento en vasculitis asociadas a ANCA.

Conclusiones

Rituximab resultó eficaz y seguro en el tratamiento de nuestros pacientes con GW severa y refractaria al tratamiento convencional, logrando una remisión clínica sostenida.

Los tres pacientes presentaron predominantemente manifestaciones vasculíticas y no granulomatosas; este hecho junto a la excelente respuesta obtenida, coincide con los resultados publicados por otros autores utilizando rituximab en pacientes con similares características.

Finalmente, rituximab parece ser una opción terapéutica racional en pacientes con enfermedad refractaria al tratamiento inmunosupresor estándar.

Aclaración

Los autores declaran no tener conflicto de interés al momento de la redacción del presente artículo.

Bibliografía

1. Bacon PA. The spectrum of Wegener's Granulomatosis and disease relapse. *N Engl J Med.* 2005; 352:330-332.
2. Finkelstein JD, Lee AS, Hummel AM, et al. ANCA are detectable in nearly all patients with active severe Wegener's Granulomatosis. *Am J Med.* 2007; 120 (7):643.e9-643.e14.
3. Smith KGC, Jones RB, Burns SM, et al. Long-Term comparison of Rituximab treatment for refractory Systemic Lupus Erythematosus and Vasculitis. Remission, relapse and re-treatment. *Arthritis Rheum.* 2006; 54 (9):2970-2986.
4. Keogh KA, Wylam ME, Stone JH, et al. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:262-268.
5. Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC, et al. Rituximab for refractory Wegener's Granulomatosis. Report of prospective, open-label pilot trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173:180-187.
6. Stasi R, Stipa E, Del Poeta G, et al. Long-Term observation of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab. *Rheumatology* 2006; 45:1432-1436.
7. Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN, et al. A multicenter Survey of rituximab therapy of refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2009; 60 (7):2156-2168.
8. Lovric S, Erdbruegger U, Kümpers P, et al. Rituximab as rescue therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a single-center experience with 15 patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24:179-185.
9. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial

- of maintenance therapy for vasculitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic auto-antibodies. *N Engl J Med.* 2003; 349:36-44.
10. Booth AD, Almond MK, Bums A, et al. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41:776-784.
 11. Sneller MC. Rituximab and Wegener's Granulomatosis: are B-cells a target in vasculitis treatment. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:1-5.
 12. Csernok E, Trabandt A, Mueller A, et al. Cytokine profiles in Wegener's Granulomatosis: predominance of type 1 (Th1) in granulomatous inflammation. *Arthritis Rheum.* 1999; 42:742-750.
 13. Bosch X, Guilbert A, Espinosa G, et al. Treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *JAMA* 2007; 298 (6):655-669.
 14. Tedder F, Engel P. CD20: a regulator of cell-cycle progression of B lymphocytes. *Immunol Today* 1994; 15 (9):450-454.
 15. Demidem A, Lam T, Alas S, et al. Chimeric anti-CD20 (IDEC-C2B8) monoclonal antibody sensitizes a B cell lymphoma cell line killing by cytotoxic drugs. *Cancer Biother Radiopharm.* 1997; 12 (3):177-186.
 16. Golay J, Zaffaroni L, Vaccari T, et al. Biologic response of B lymphoma B cells to anti-CD20 monoclonal antibody Rituximab in vitro: CD55 and CD59 regulate complement-mediated cell lysis. *Blood* 2000; 95 (12):3900-3908.
 17. Shan D, Ledbetter JA, Press OW. Signalling events involved in anti-CD20 induced apoptosis of malignant human B cells. *Cancer Immunol Immunother.* 2000; 48 (12):673-683.
 18. Johnson P, Glennie M. The mechanisms of action of Rituximab in the elimination of tumor cells. *Semin Oncol.* 2003; 30 (1 suppl 2):3-8.
 19. Aries PM, Hellmich B, Voswinkel J, et al. Lack of efficacy of Rituximab in Wegener's Granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65:853-858.
 20. Taylor SRJ, Salama AD, Joshi L, et al. Rituximab is effective in the treatment of refractory ophthalmic Wegener's Granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 2009; 60 (5):1540-1547.
 21. Seo P, Specks U, Keogh K. Efficacy of rituximab in limited Wegener's Granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *J Rheumatol.* 2008; 35:2017-2023.
 22. Stone J, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010; 363:221-232.
 23. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006; 54:2793-2806.
 24. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al. The efficacy and safety of Rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum.* 2006; 54:1390-1400.
 25. Ramos Casals, MJ Soto, MJ Cuadrado, MA Khamashta - Rituximab in systemic lupus erythematosus A systematic review of off-label use in 188 cases-Lupus-August 2009; 18:767-776.