

MEJORÍA CON RITUXIMAB EN UNA MUJER CON ESCLEROSIS SISTÉMICA PROGRESIVA REFRACTARIA A TRATAMIENTO CONVENCIONAL

Freddy Octavio Liñán Ponce^a, Juan Eduardo Leiva Goicochea^b

^a Médico residente de segundo año de reumatología. Servicio de Reumatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray, Trujillo, Perú.

^b Médico reumatólogo asistente. Servicio de Reumatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray, Trujillo, Perú.

Correspondencia

Freddy Liñán Ponce

Correo electrónico:

fredy_linan@esssalud

.gob.pe

RESUMEN

El tratamiento actual de la esclerosis sistémica, sobre todo, la variedad cutánea difusa, incluye un grupo de fármacos de elección para frenar la fibrosis implacable. Sin embargo, Rituximab ha irrumpido en los últimos años como un agente biológico muy usado para detener la progresión pulmonar y cutánea principalmente en pacientes que han fallado a la terapia convencional, esto debido a su mecanismo de acción en contraposición a la patogénesis de la enfermedad mencionada. Actualmente, no hay consenso actual sobre su eficacia, siendo la conclusión de la mayoría de trabajos publicados favorable para frenar la progresión pulmonar y cutánea, con efectos favorables en la microcirculación y afectación articular inclusive. Se expone el caso de una mujer de 42 años con esclerosis sistémica refractaria a tratamiento estandarizado, manejada en nuestro servicio, que mejoró en forma clínica, imagenológica y funcional con Rituximab.

Palabras clave: Rituximab, esclerosis sistémica, agente biológico.

ABSTRACT

The current treatment of Systemic Sclerosis, especially, the diffuse cutaneous variety, includes a group of drugs of choice to stop the relentless fibrosis. However, Rituximab has burst in recent years as a biological agent widely used to stop the pulmonary progression and cutaneous mainly in patients who have failed to conventional therapy, this due to its mechanism of action as opposed to the pathogenesis of the aforementioned disease. Currently, there is no actual consensus on its efficacy, with the conclusion of the majority of published studies being favorable to slow down pulmonary and cutaneous progression, with favorable effects on microcirculation and joint involvement. We present the case of a 42-year-old woman with Systemic Sclerosis refractory to standardized treatment, managed in our service, who improved clinically, imaging and functionally with Rituximab.

Key words: Rituximab, Systemic Sclerosis, biological agent.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune, sistémica, crónica y multifactorial, de etiología desconocida, caracterizada por daño microvascular extenso y excesivo depósito de colágeno en la piel y órganos internos. Su presentación es infrecuente, pero con alteraciones severas caracterizadas por un alto nivel de heterogeneidad clínica, curso impredecible, alta mortalidad y resistencia al tratamiento [1].

La ES se da mayormente en el sexo femenino (relación mujer/hombre 3-12/1), el tipo de afectación más común es la forma cutánea limitada (aproximadamente 60%), el 35% restante lo ocupa la forma cutánea difusa. Ésta última se asocia a peor pronóstico, con progresión rápida de esclerosis cutánea y afectación visceral que engloba a la temible hipertensión pulmonar [2].

Actualmente la supervivencia en un paciente con ES ha mejorado significativamente (90% a los 5 años y 80% a los 10 años) que se refleja en un diagnóstico rápido y oportuno, identificación temprana de complicaciones y tratamiento adecuado en donde se incluye fármacos que evitan daño vascular, antifibróticos e inmunosupresores [3].

El tratamiento farmacológico de la ES cutánea difusa incluye un grupo de inmunosupresores eficaces para detener la progresión de la enfermedad, entre los que se cuentan Metotrexato (MTX), Ciclofosfamida (CYC), Azatioprina (AZA), Micofenolato mofetilo (MMF) y Ciclosporina A (CYA) [4].

Los agentes biológicos que han mostrado eficacia para formas tempranas y/o agresivas de ES son Tocilizumab, Basiliximab, Rituximab (RTX) y Rapamicina, también llamado Sirolimus [5].

El esquema de tratamiento escalonado para ES incluye iniciar con MTX o MMF, recurriendo a CYC si no hay mejoría clínica. En el caso particular de afectación pulmonar se inicia esquema con MMF o CYC, pasando a RTX si el progreso es inexorable, debiendo usar MMF o AZA en la fase de mantenimiento [6, 7, 8].

El uso de RTX en ES se observa principalmente en pacientes con compromiso pulmonar y cutáneo, con resultados variables y contradictorios en relación a diversos trabajos publicados en todo el mundo [9].

En el Perú, no hay reportes de uso de RTX en pacientes con ES refractarios a tratamiento convencional, por lo que decidimos presentar nuestra experiencia a la comunidad científica.

REPORTE DE CASO

Mujer de 42 años, posee diagnóstico de ES cutánea difusa desde 2013, con afectación pulmonar y cutánea progresivas, no presenta otras enfermedades asociadas.

En 2008, la paciente debutó con fenómeno de Raynaud persistente en dedos de manos y pies, se asoció a esclerodactilia y cansancio progresivo. Con dicho cuadro clínico fue evaluada, arrojando ANA en 1/1.200 y Anticuerpos Anti-Topoisomerasa I (Anti Scl 70) en 142 U/mL (VN: 0-20 U/mL). TCM torácica reveló enfermedad pulmonar intersticial incipiente en tercios inferiores, Ecocardiografía no reveló Hipertensión Pulmonar.

Ante dicho panorama se inicia de inmediato el tratamiento con D-Penicilamina (250 mg/día), cumpliendo terapia por 3 meses para luego suspenderla por gestación. A los 6 meses de finalizar embarazo se indica MTX 10 mg semanal VO, tratamiento que cumple por 6 meses para luego abandonar por intolerancia gastrointestinal, por ende, se decide iniciar MMF 1 g diario, pero paciente nuevamente abandona indicación luego de 4 meses por causa ídem de MTX.

Se decide iniciar terapia parenteral con CYC 1 gramo mensual por 6 meses, al cabo del cual paciente no presenta mejoría clínica (score de Rodnan sin regresión), imagenológica (TCM torácica revela progresión rápida de fibrosis pulmonar) ni funcional (espirometría arroja patrón restrictivo con disminución de capacidades pulmonares y sin respuesta a broncodilatadores).

Ante todas las posibilidades agotadas, se indica MTX 25 mg/semana SC, manejo que la paciente

puede tolerar, pero al octavo mes inicia elevación considerable de enzimas hepáticas (10-12 veces VN de transaminasas), abandonando dicha terapia.

La paciente presenta signos de enfermedad progresiva: esclerosis distal en aumento, úlcera digital dolorosa, disconfort post-prandial, cansancio progresivo y pérdida de peso. Se decide finalmente iniciar terapia biológica con Rituximab (1 gramo EV 1° y 15° día, cada 6 meses).

Al cabo de 1 año de tratamiento se realizaron estudios clínicos, laboratoriales, imagenológicos y funcionales para cuantificar mejoría en la paciente con RTX:

Mejoría clínica: el score Rodnan disminuyó (de 31 a 24 puntos luego de 1 año) pero regresión en la región de manos (ver Figura 1), hubo ganancia de peso poco significativa con relación al inicio de tratamiento, úlcera digital en mano derecha no sufrió cambios. No se reportó infecciones durante los 12 meses de terapia.

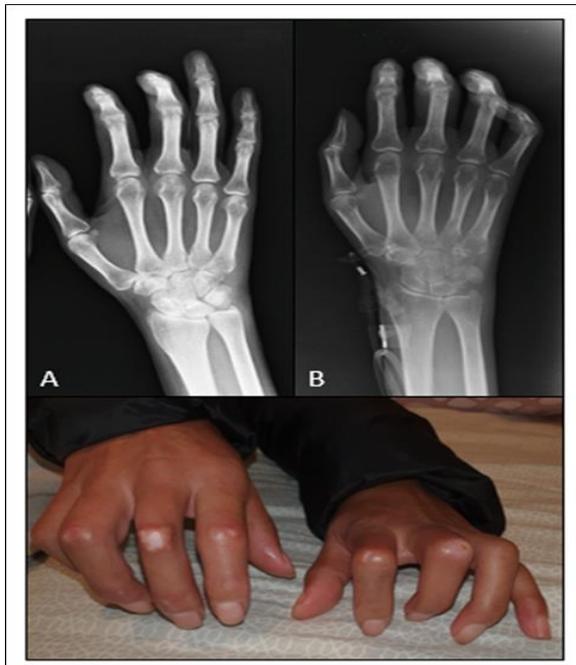


Figura 1. A: Radiografía de mano derecha antes del tratamiento. **B:** Un año después, obsérvese el aumento de flexión digital y osteopenia yuxtaarticular. La fotografía muestra rastros de úlceras digitales resueltas.

Mejoría laboratorial: hubo mejoría poco significativa en el nivel de hemoglobina, no hubo consumo de mononucleares en el hemograma ni cambios en el perfil hepático por uso de la terapia anti CD-20.

Mejoría imagenológica: se observa claramente detención de la progresión de la fibrosis pulmonar por THEM torácica al cabo de 1 año de tratamiento con RTX (ver Figura 2), no hubo aumentos de diámetro en arterias bronquiales ni troncos pulmonares, la radiografía de tórax al inicio y final de tratamiento prácticamente no mostró cambio alguno (ver Figura 3)

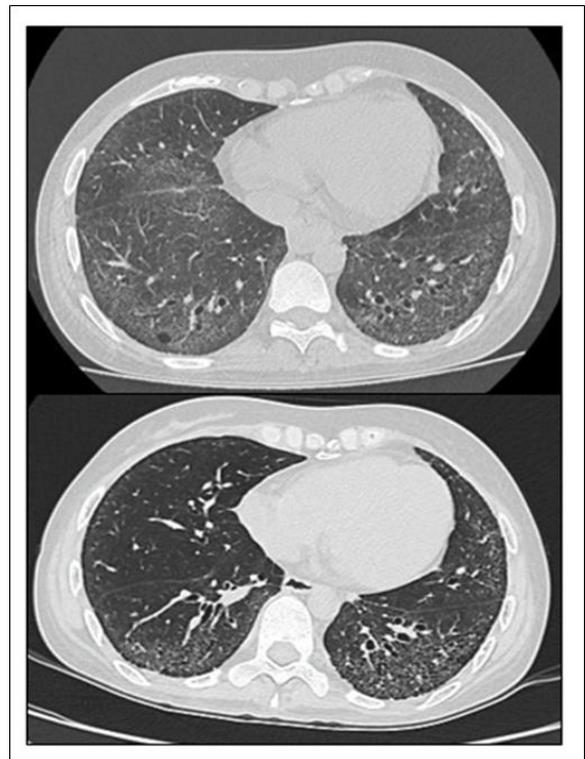


Figura 2. La imagen superior fue tomada antes de la terapia biológica, se puede ver el engrosamiento intersticial pulmonar subpleural bilateral a predominio de lóbulos inferiores, asociado a bronquiectasias quísticas. La imagen inferior revela los cambios un año después: se observa claramente disminución de la progresión fibrosa sobre todo subpleural.

Mejoría funcional: la espirometría reveló respuesta tenue a la prueba broncodilatadora, pero se observó mejoría sustantiva en la capacidad vital forzada (mejoró 9% con relación a valor inicial de un año atrás).

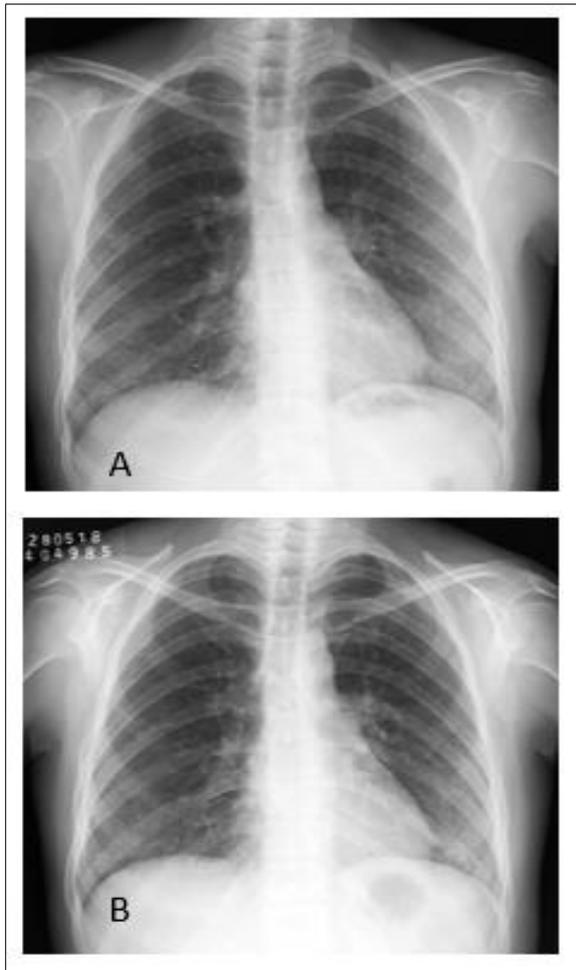


Figura 3. A: Radiografía de tórax antes de iniciar la terapia biológica: hay patrón pulmonar intersticial, sin crecimiento de cavidades derechas, no se ve amputación de vasos pulmonares ni oligohemia periférica. **B:** Un año después, el patrón intersticial no ha variado y no hay signos radiográficos de HAP.

Actualmente paciente se muestra estable, refiere excelente mejoría de la elasticidad fácil (ver Figura 4), pero posee úlcera digital dolorosa sin mejoría con calcioantagonistas ni ARA-2, estando a la espera del uso de análogos de prostaciclina (Iloprost) para dicha complicación.

DISCUSIÓN

El uso de RTX se está extendiendo a escala global para pacientes con ES refractaria, siendo los reportes muy variados en cuanto a beneficios y resultados [10].

Nuestra experiencia con RTX en una paciente con ES cutánea difusa refractaria a tratamiento convencional reveló hallazgos que se repiten en otros reportes y trabajos experimentales: mejora en la función pulmonar, con cambios variables o nulos en la afectación cutánea.

Hace más de 10 años se halló indicios de que la depleción de linfocitos B podría llevar a una detención en la fibrosis de pacientes con ES, principalmente cutánea y pulmonar, de modo que sería una intervención eficaz en pacientes con ES, sobre todo en su variedad cutánea difusa (11). McQueen et al. publicaron un artículo en 2015 preconizando el uso de RTX en ES (12).



Figura 4. La imagen de la izquierda es un ejemplo de facies murina, sin posibilidad de formar pliegues. Un año después de la terapia con RTX se puede apreciar mejoría ostensible.

Asimismo, Narváez et al. en su trabajo concluyeron que RTX puede evitar o retrasar la aparición de úlceras digitales, así como desaparecer áreas de calcinosis, con mejoría clínica concomitante. Sin embargo, en nuestra experiencia no se consiguió mejorar o evitar aparición de úlceras digitales [13].

Además, Bredemeyer et al. desarrollaron un trabajo donde demostraron que RTX mejora función pulmonar y afectación cutánea en forma simultánea [14]; mientras que, otro autor, Moazed et al. remarcaron que RTX ejerce una mejora en la microcirculación en pacientes con ES [15].

Por otro lado, Elhai et al. realizaron un estudio observacional en el cual se incluyeron a 248 pacientes con ES, a todos se les trató con RTX y se evaluaron resultados a los 2 años de tratamiento: hubo mejora en la afectación cutánea, articular y pulmonar, concluyendo que RTX podría tener efectos beneficiosos sobre dichas complicaciones [16].

No obstante, fueron Boonstra et al. quienes llegaron a una conclusión más cercana a la nuestra: desarrollaron un trabajo con 16 pacientes con ES: a 8 se le dio RTX y a 8 placebo: en ambos grupos no hubo mejora en el *skin test* y la función pulmonar mejoró escasamente en el grupo que recibió RTX [17].

Por otra parte, Guzelant et al. desarrollaron un estudio para evaluar exclusivamente la mejoría del compromiso pulmonar en 18 pacientes con enfermedad pulmonar intersticial por ES, a todos se les dio RTX y a los 18 meses de seguimiento se concluyó que RTX es moderadamente eficaz para afectación pulmonar en ES [18]. En otro trabajo, Daoussis et al. [19] hallaron resultados similares.

Con el transcurrir de los años se hará una pauta cotidiana en el uso de RTX en pacientes con ES, por ahora CYC y otros FARME tienen el derecho prioritario de manejo. Los trabajos actuales aún no son concluyentes, pero vislumbran a dicho anti CD20 como terapia primaria para ES, sobre todo para su forma cutánea difusa.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Meune C, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2012; 51: 1017-1026.
2. Allanore Y, Simms R, Distler O, et al. Systemic sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015; 1: 15002.
3. Meijs J, Schouffoer AA, Ajmone Marsan N, et al. Therapeutic and diagnostic outcomes of a standardised, comprehensive care pathway for patients with systemic sclerosis. *RMD Open*. 2016; 2: e000159.
4. Dobrota R, Maurer B, Graf N, et al. Prediction of improvement in skin fibrosis in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a EUSTAR analysis. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75: 1743-8.
5. Giuggioli D, Lumetti F, Colaci M, et al. Rituximab in the treatment of patients with systemic sclerosis. our experience and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2015; 14: 1072-8.
6. Khanna D, Distler JH, Sandner P, Distler O. Emerging strategies for treatment of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord*. 2016; 1: 186-93.
7. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al. Mycophenolate oral versus cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung Disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel Group trial. *Lancet Respir Med*. 2016; 4: 708-19.
8. Gordon JK, Domsic RT. Clinical trial design issues in systemic sclerosis: an update. *Curr Rheumatol Rep*. 2016; 18: 38.
9. Denton CP, Hughes M, Gak N, Vila J, Buch MH, Chakravarty K, et al. BSR and BHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016; 55: 1906-10.
10. Oldroyd AGS, Symmons DPM, Sergeant JC, et al. Long-term persistence with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2018; 57: 1089-96.
11. Varga J, Trojanowska M, Kuwana M. Pathogenesis of systemic sclerosis: recent insights of molecular and cellular mechanisms and therapeutic opportunities. *J Scleroderma Relat Disord*. 2017; 2: 137-52.
12. McQueen F. et al. Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: should we be using it today? *Rheumatology*. 2015. Recuperado de: [10.1093/rheumatology/keu463](https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu463).
13. Javier Narvaez et al. Effectiveness and safety of rituximab for the treatment of refractory systemic sclerosis associated calcinosis: A case series and systematic review of the literature. *Autrev*. (2019). Recuperado de: [10.1016/j.autrev.2018.10.006](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.10.006).
14. Bredemeier M, de Oliveira FK, Rocha CM. Low- versus high-dose rituximab for rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013. Recuperado de: [10.1002/acr.22116](https://doi.org/10.1002/acr.22116).
15. FC Moazedi et al. Rituximab for systemic sclerosis: arrest of pulmonary disease progression in five cases Results of a lower dosage and shorter interval regimen. *Rheumatol*. 2017. E-mail: florentine.fuerst@medunigraz.at

16. M. Elhai et al. Rituximab in systemic sclerosis: safety and efficacy data from the EUSTAR network. *BMJ*. 2018. Recuperado de: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.6024.
17. Boonstra M, Meijs J, Dorjée AL, et al. Rituximab in early systemic sclerosis. *RMD Open*. 2017; 3: e000384. Recuperado de: 10.1136/rmdopen-2016-000384.
18. Guzelant, G. et al. Rituximab in systemic sclerosis: interstitial lung disease, a series of cases of 18 patients. *BMJ*. 2017. Recuperado de: 10.1136 / annrheumdis-2017-eular.4908.
19. Daoussis D, Melissaropoulos K, Sakellaropoulos G, et al. A multicenter, open-label, comparative study of B-cell depletion therapy with rituximab for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2017; 46: 625-31.