

CAUSÍSTICA**NEFRITIS LÚPICA, EMBARAZO Y RITUXIMAB***LUPUS NEPHRITIS, PREGNANCY AND RITUXIMAB*

Enrique Dorado (1), Victoria Collado (1), Graciela Ramondina (2), Alicia Pérez (2), Ana Trepát (2), Judith Sarano (1)

1) Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires

2) Hospital General de Agudos "Dr. Juan A. Fernández", Buenos Aires

Nefrología, Diálisis y Trasplante 2015; 35 (4) Pág 208-211

PALABRAS CLAVE: nefritis lúpica, embarazo, rituximab

KEYWORDS: lupus nephritis, pregnancy, rituximab

INTRODUCCIÓN

La nefritis lúpica (NL) proliferativa es una de las complicaciones más graves del LES. La respuesta terapéutica con los esquemas clásicos no existe en el 20 al 70% de los casos, siendo la amplitud de dicho rango explicada por variaciones étnicas, falta de consenso en la definición de remisión, diferencias en los tiempos de tratamiento, seguimiento y en la clase de NL.

En presencia de NL recidivante o refractaria los tratamientos y el nivel de evidencia sobre su eficacia son más limitados.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico (ratón-humano) dirigido contra el antígeno CD 20 localizado en la superficie celular de los linfocitos B. Estos participan en la patogénesis del LES a partir de su maduración en células plasmáticas, producción de anticuerpos, secreción de citoquinas proinflamatorias, presentación de autoantígenos a las células T y en la activación de células T (1).

La administración de rituximab genera un rápido y sostenido descenso de los linfocitos B CD 20+ circulantes (2,3) y una reducción de los títulos de auto-anticuerpos. Se reportó una disminución significativa en los niveles de antiDNA a partir de la semana 14 y de los niveles de

IgM, sin compromiso de IgG ni de IgA (4).

Se detectó droga activa en sangre periférica luego de la semana 24 de la última infusión. La depleción de linfocitos B se puede mantener por 6 meses, su reconstitución es heterogénea y puede tardar más de un año. Esta linfopenia selectiva tendría un valor predictivo de respuesta terapéutica, la remisión clínica prolongada tendría asociación con repoblación incompleta de células B de memoria varios años luego del tratamiento (5).

En estudios observacionales realizados en pacientes con NL refractaria se reportó respuesta terapéutica con rituximab entre 67-77 % luego de 6 a 12 meses de seguimiento (6-7). Sin embargo los resultados del estudio Lupus Nephritis Assessment with Rituximab (LUNAR), randomizado controlado, a doble ciego, comparativo, rituximab + corticoides + micofenolato vs. corticoides + micofenolato + placebo, fueron menos alentadores ya que no logró demostrar superioridad en la rama rituximab tomando como objetivo primario la remisión parcial o total de la NL (8).

No existe consenso sobre la dosis adecuada (375 mg/m²/ semana durante 4 sesiones o 1 g cada 2 semanas en 2 dosis) ni sobre los esquemas

de inducción con rituximab (asociado a ciclofosfamida, micofenolato sódico o monodroga).

El tratamiento con rituximab en NL puede ser efectivo pero hasta la fecha limitado a casos refractarios a terapia convencional (9). La experiencia con rituximab en embarazo también es limitada, lo que justifica el reporte todos los casos en que se hubiera realizado un adecuado seguimiento clínico.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) en 1999 a los 18 años de edad. Presentaba entonces úlceras orales, serositis, artritis, FAN +, anti-DNA +, Ro +, La +, anticardiolipina IgM e histonas positivos, anti β 2GP1 Ig M positivos. Anticoagulante lúpico negativo.

En diciembre 2008 presentó síndrome nefrótico (proteinuria 7 gr/día, albúmina 2,4 gr/dl) con creatininemia 0,9 mg%. Punción biopsia renal: NL proliferativa difusa, con lesiones crónicas y activas clase IV, G A/C (clasificación ISN/RSP). Índice de actividad 6/24 y cronicidad 5/12. Inició inducción con micofenolato sódico, meprednisona e hidroxycloquinona con igual esquema en etapa de mantenimiento durante 3 años. Remisión parcial con persistencia de proteinuria 1,5 g/ día. Se realizó una segunda biopsia renal (marzo 2012): NL clase IV (ISN/RSP), índices de actividad 6/24 y cronicidad 6/12. Recibió pulsos de metilprednisolona (3 gr) y ciclofosfamida endovenosa (dosis acumulativa 6 gr). Sin remisión, con aumento de proteinuria a 7 gr/24 hs, creatinina 0,9mg%, sin microhematuria ni hipocomplementemia.

Se interpretó como NL refractaria y se indicó tratamiento con rituximab 1gr cada 15 días (octubre 2012). Recuento basal de linfocitos CD19 y CD20: 4%. A los 6 meses: linfocitos CD19 y CD20 < 0.1%, hemoglobina 11, 1 g%, leucocitos 7700 mm³, plaquetas 252000 mm, creatinina 0.84 mg%, albúmina 3.3 g%, depuración de creatinina 70 ml/min, proteinuria 1,15 gr/día, CH50 182 mg%, C3 103 mg%, C4 27 mg% y anti DNA en valores normales. Se decidió no repetir rituximab.

En julio 2013 la paciente, con 31 años de edad, refiere estar cursando tercera semana de un primer embarazo. Se derivó para seguimiento

por equipo interdisciplinario de "Enfermedades Autoinmunes en el Embarazo". Serologías negativas (HIV, VDRL, Chagas, toxoplasmosis, HBsAg). Evolucionó con incremento de proteinuria < 3 g/d, sin HTA ni deterioro de la función renal. Se agregó azatioprina 100 mg/d y continuó con hidroxycloquinona, meprednisona, ácido fólico y ácido acetilsalicílico.

En la semana 37 se realizó parto por cesárea programada por antecedentes de reemplazo de cadera izquierda y necrosis aséptica cadera contralateral.

Recién nacido femenino. Talla 43 cm, perímetro cefálico 33 cm, debajo del percentilo 10 acorde a edad gestacional. Bajo peso armónico 2.400 gr. APGAR vigoroso (9/10) y bajo riesgo neonatal. Sin evidencias de LES neonatal. Controles metabólicos y de medio interno normales. En el segundo día se detectó ictericia con bilirrubina 9.9 mg%, no requirió luminoterapia. Hemograma, dosaje de cortisol, ECG y ecocardiograma acordes a edad. Al quinto día egreso hospitalario con curva de peso en ascenso, alimentación a pecho exclusiva y valor estable de bilirrubina (bilicheck 10mg%). Alta neonatológica a los 21 días.

DISCUSIÓN

Rituximab contiene una inmunoglobulina (IgG1) selectivamente transportada a través de la membrana placentaria hasta la circulación fetal. La transferencia al feto depende de la edad gestacional, por lo tanto el tiempo de exposición es importante al momento de evaluar los posibles efectos adversos. La máxima transferencia de IgG se presenta durante las últimas 4 semanas de gestación y al final del embarazo su concentración fetal puede exceder la concentración materna (10).

En el caso de nuestra paciente, el rituximab logró una reducción significativa de la proteinuria, manteniendo la depleción de linfocitos B a seis meses de su administración. Esto se interpretó como buena respuesta a la terapéutica y motivó la decisión de esperar la reconstitución linfocitaria para continuar con el esquema de mantenimiento.

La paciente comienza un embarazo no planificado aproximadamente nueve meses después de la aplicación de rituximab, por lo que

no puede afirmarse que al momento de la gestación existiera aún droga circulante, así como tampoco contamos con poblaciones linfocitarias que nos orienten sobre la continuidad de sus efectos. Si bien la aplicación no fue cercana a la concepción, igualmente el tiempo fue menor al período recomendado de doce meses, excepto en condiciones de riesgo de vida, aunque no sean de excepción los embarazos no programados dentro de estos tiempos. Se estima que el 50% de los embarazos en USA no son planificados, incluyendo aquellos que fueron contraindicados por alguna condición clínica materna (11).

La inmunosupresión del recién nacido durante los períodos neonatal y perinatal constituye el principal riesgo de exposición a la droga. Debe descartarse depleción de células B y linfocitopenia, principalmente cuando la exposición fue cercana o durante la gestación. El monitoreo periódico no parece justificarse ya que los casos de leucopenia reportados fueron transitorios y no se asociaron a infecciones (12). En nuestro caso no se registraron alteraciones del hemograma ni complicaciones infecciosas que pudieran asociarse al rituximab, así como tampoco malformaciones congénitas, pudiendo el neonato ser dado de alta a los 21 días.

Existen reportes sobre la administración de rituximab en conjunto con drogas quimioterápicas en mujeres embarazadas para el tratamiento de enfermedades neoplásicas, sin efectos adversos en el neonato (13-14).

Se reportaron 231 casos de pacientes expuestos al rituximab previo o durante el embarazo (provenientes de registros de ensayos clínicos de Biogen Idec/ Genentech/ Roche, casos espontáneamente reportados por autoridades sanitarias o equipo médico y aquellos publicados en la literatura). Excluyendo aquellos en los que no se mencionó evolución del embarazo o en los que no estuviese documentada la asociación temporal entre la administración de la droga y el embarazo, se analizaron 153 casos (12 correspondieron a mujeres con LES). Se registraron 33 pérdidas fetales en el primer trimestre, 17 abortos electivos, 90 nacidos vivos y 22 partos prematuros (antes de la semana 37). Presentaron complicaciones hematológicas 11 neonatos (neutropenia, trombocitopenia, depleción de células B), complicaciones infecciosas 4 (bronquiolitis,

hepatitis por CMV y corioamnionitis), 2 malformaciones congénitas (pie zambo y malformaciones cardíacas). El efecto confundidor de otras variables que podrían afectar los resultados exige cautela en la interpretación: enfermedad de base, severidad de la misma y exposición a otras drogas potencialmente teratogénicas (15).

Probablemente el número de embarazos reportados esté subestimado y la población expuesta supere a la reportada. Otra dificultad es la imposibilidad de estandarizar la información de los casos dada la amplitud de variables individuales.

El rituximab ha sido incluido por la FDA en el grupo C de drogas: efectos adversos sobre el feto en estudios experimentales animales, sin estudios adecuados controlados en humanos, los potenciales beneficios pueden justificar su uso en el embarazo a pesar de los riesgos potenciales.

En este aspecto los estudios observacionales y reportes de casos constituyen la única evidencia disponible sobre los efectos fetales del rituximab ya que la realización de estudios controlados sería imposible desde el aspecto ético-legal. Es posible que dado el mayor espectro de patologías que podrían beneficiarse con el uso de rituximab pueda aumentar la población en edad fértil expuesta a dicha droga, lo que nos obliga a conocer mejor sus contraindicaciones y riesgos para el neonato.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2008;358(9):929-39.
- 2) Ng KP, Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, Ehrenstein M, Isenberg DA. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: long-term follow-up and predictors of response. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(9):1259-62.
- 3) Nistala K, Mauri C. The quest for personalized B-cell depletion therapy in rheumatic disease. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(3):116.
- 4) Vital EM, Dass S, Buch MH, Henshaw K, Pease CT, Martin MF, et al. B cell biomarkers of rituximab

responses in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63(10):3038-47.

5) Anolik JH, Barnard J, Owen T, Zheng B, Kemsheh S, Looney RJ, et al. Delayed memory B cell recovery in peripheral blood and lymphoid tissue in systemic lupus erythematosus after B cell depletion therapy. *Arthritis Rheum.* 2007;56(9):3044-56.

6) Kalloo S, Aggarwal N, Mohan P, Radhakrishnan J. Lupus nephritis: treatment of resistant disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(1):154-61.

7) Jacobson SH, Van Vollenhoven R, Gunnarsson I. Rituximab-induced long-term remission of membranous lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(6):1742-3.

8) Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum.* 2012;64(4):1215-26.

9) Gunnarsson I, Jonsdottir T. Rituximab treatment in lupus nephritis--where do we stand? *Lupus.* 2013;22(4):381-9.

10) Sangle SR, Lutalo PM, Davies RJ, Khamashta MA, D'Cruz DP. B-cell depletion therapy and pregnancy outcome in severe, refractory systemic autoimmune diseases. *J Autoimmun.* 2013;43:55-9.

11) Finer LB, Henshaw SK. Disparities in rates of unintended pregnancy in the United States, 1994 and 2001. *Perspect Sex Reprod Health.* 2006;38(2):90-6.

12) Kimby E, Sverrisdottir A, Elinder G. Safety of rituximab therapy during the first trimester of pregnancy: a case history. *Eur J Haematol.* 2004;72(4):292-5.

13) Friedrichs B, Tiemann M, Salwender H, Verpoort K, Wenger MK, Schmitz N. The effects of rituximab treatment during pregnancy on a neonate. *Haematologica.* 2006;91(10):1426-7.

14) Decker M, Rothermundt C, Holländer G, Tichelli A, Rochlitz C. Rituximab plus CHOP for treatment of diffuse large B-cell lymphoma during second trimester of pregnancy. *Lancet Oncol.* 2006;7(8):693-4.

15) Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood.* 2011;117(5):1499-506.

Recibido en su forma original: 13 de agosto de 2015

En su forma corregida: 18 de octubre de 2015

Aceptación final: 4 de noviembre de 2015

Dr. Enrique Dorado

Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires

E-mail: egdorado@gmail.com