



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Relato de caso

O rituximabe como uma opção para pacientes com vasculite sistêmica grave refratária à terapia convencional: relato de sete casos e revisão de literatura



Leonardo Sales da Silva^a, Karla Valéria Miranda de Campos^b,
Ana Karla Guedes de Melo^b, Danielle Christinne Soares Egypto de Brito^{b,c,d},
Alessandra Sousa Braz^{b,c,d} e Eutilia Andrade Medeiros Freire^{b,c,d,*}

^a Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil

^b Serviço de Reumatologia, Hospital Universitário Lauro Wanderley, Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil

^c Curso de Medicina, Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil

^d Departamento de Medicina Interna, Centro de Ciências Médicas, Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 14 de novembro de 2014

Aceito em 1 de julho de 2015

On-line em 12 de agosto de 2015

Palavras-chave:

Rituximabe

Vasculites sistêmicas

Granulomatose com poliangite

Poliangeite microscópica

Poliarterite nodosa

R E S U M O

O maior entendimento das bases fisiopatológicas e do comportamento das vasculites sistêmicas, aliado ao desenvolvimento de regimes terapêuticos com perfil de segurança e eficácia cada vez melhores, modificou drasticamente o prognóstico dos pacientes diagnosticados com essas entidades clínicas. Recentemente, o emprego do rituximabe no tratamento de pacientes com vasculites ANCA associadas em ensaios clínicos randomizados se mostrou uma opção importante em casos selecionados, especialmente pacientes refratários ou intolerantes à terapia-padrão com ciclofosfamida e corticosteroides. O presente artigo traz o relato de sete casos de vasculites sistêmicas com tratamento bem-sucedido com rituximabe.

© 2015 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Rituximab as an alternative for patients with severe systemic vasculitis refractory to conventional therapy: report of seven cases and literature review

A B S T R A C T

The greater understanding of pathophysiology and behavior of systemic vasculitis, together with the development of therapeutic regimens with increasingly better safety and efficacy profiles, dramatically changed the prognosis of patients diagnosed with these clinical entities. Recently, the use of rituximab in the treatment of patients with ANCA-associated

Keywords:

Rituximab

Systemic vasculitides

Granulomatosis with polyangiitis

* Autor para correspondência.

E-mails: eutiliafreire@hotmail.com, leonrd0@hotmail.com (E.A.M. Freire).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2015.07.003>

0482-5004/© 2015 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Microscopic polyangiitis
Polyarteritis nodosa

vasculitis in randomized clinical trials showed an important alternative in selected cases, especially patients refractory or intolerant to standard therapy with cyclophosphamide and corticosteroids. This article presents the report of seven cases of systemic vasculitis successfully treated with rituximab.

© 2015 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

A introdução dos glicocorticoides e, posteriormente, da ciclofosfamida (CYC) na indução da remissão das vasculites sistêmicas (VS) modificou dramaticamente o prognóstico desses pacientes e resultou em melhoria sintomática, altas taxas de remissão e aumento de sobrevida.^{1,2} No entanto, uma porção significativa dos pacientes permanece refratária ou intolerante às terapias convencionais,³ o que justifica o crescente interesse por novas opções terapêuticas mais seguras e eficazes. Evidências recentes têm apontado para um papel crucial dos linfócitos B no desenvolvimento das VS.⁴ O rituximabe (RTX) é um anticorpo monoclonal quimérico anti-células B CD20+ amplamente usado nos linfomas de células B e, mais recentemente, tem sido empregado para diversas condições autoimunes em casos selecionados.

Relatamos sete casos de pacientes com diagnóstico de VS tratados de forma bem-sucedida com o RTX.

Relato de casos

Paciente 1

Masculino, 46 anos, iniciou quadro de febre, perda ponderal, vasculite pulmonar grave (fig. 1), glomerulonefrite pauci-imune e neuropatia de membros inferiores, com Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) = 20 e Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA) negativo. Conduzido sob a hipótese diagnóstica de poliangeíte microscópica (PAM), submetido a pulsoterapia de metilprednisolona (MP) seguida de ciclofosfamida, associados a prednisona 40 mg/dia. Evoluiu com hiperglicemia e hepatotoxicidade, foi suspenso o tratamento e iniciado RTX 375 mg/m² semanal por quatro semanas. Após um ano do tratamento, segue sem terapia de manutenção e em remissão completa.

Paciente 2

Feminina, 31 anos, apresentava edema e cianose fixa de extremidades, poliartralgia, nódulos subcutâneos, isquemia de membros e falência respiratória aguda (BVAS = 15), com diagnóstico de poliarterite nodosa (PAN) e HBsAg positivo havia seis anos. Biópsia cutânea demonstrava necrose fibrinoide e infiltração de vasos de médio calibre. Submetida a pulsoterapia de MP e CYC sem resposta satisfatória. Iniciou tratamento com duas doses quinzenais de RTX 1 g e apresentou melhoria drástica. Recebeu infusão profilática de RTX após seis meses e mantém remissão completa sem uso de corticoides.

Paciente 3

Masculino, 56 anos, admitido com artrite, nefrite, vasculite retiniana, nódulos pulmonares e neuropatia periférica (BVAS = 17). Diagnóstico de granulomatose com poliangeíte (GPA) havia três anos, com cANCA 1/40, refratário a sete pulsos de MP e CYC. Após terapia de resgate com quatro infusões de semanais RTX 375 mg/m², apresentou remissão completa da doença por três anos e recebe terapia de manutenção com RTX semestral.

Paciente 4

Feminina, 47 anos, com curso de febre, perda ponderal, hipoacusia, púrpura palpável, glomerulonefrite e hemoptise em três anos (BVAS de 38 à admissão), recebeu diagnóstico de GPA. Tomografia computadorizada de tórax revelava múltiplas cavitações pulmonares. Testes auxiliares e terapêutico negativos para tuberculose, com posterior infusão de RTX semanal por quatro semanas. Permanece em remissão completa do quadro há um ano, sem terapia de manutenção.

Paciente 5

Masculino, 26 anos, apresentou início de perda ponderal, artrite, sinusite, conjuntivite e dor abdominal havia cinco meses (BVAS = 12), pANCA 1/20. Afastados diagnósticos diferenciais, foi conduzido como GPA e iniciou duas infusões quinzenais de RTX. Optou-se por esquema de manutenção com infusões semestrais de RTX.

Paciente 6

Masculino, 24 anos, com manifestações de nefrite e biópsia que revelava glomerulonefrite pauci-imune, compatível com diagnóstico de PAM, refratário a múltiplos pulsos de MP e CYC ao longo de cinco anos. Iniciou esquema de quatro infusões semanais de RTX, com BVAS inicial 12, e atingiu remissão completa. Foram programadas infusões semestrais como esquema de manutenção.

Paciente 7

Feminina, 45 anos, com perda ponderal, artrite e mononeurite múltipla havia cinco anos, apresentava pANCA 1/40. Considerado o diagnóstico de PAM, foi iniciado esquema de infusão semanal de RTX por quatro semanas. Evoluiu com remissão completa do quadro.

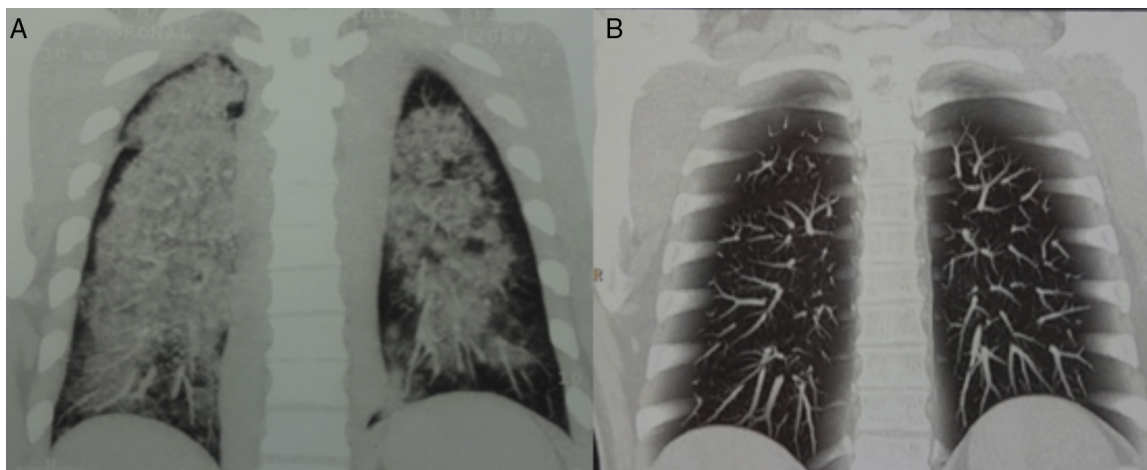


Figura 1 – Reconstrução coronal de tomografia computadorizada de tórax do paciente 1. A) Imagem antes do início do tratamento que evidenciam opacificações difusas compatíveis com capilarite pulmonar hemorrágica. B) Imagem após o tratamento com rituximabe que demonstram regressão das lesões.

Discussão

As vasculites sistêmicas (VS) constituem um grupo heterogêneo de condições cujo marco principal é a inflamação primária e o dano aos vasos sanguíneos, com subsequente isquemia tecidual e/ou hemorragia vascular. Diversas são as condições que se encaixam nesse perfil clínico-patológico, acometendo com intensidade variável vasos de diferentes calibres em diferentes sistemas orgânicos.⁵

Dentre os casos descritos, foram propostos os diagnósticos de PAM para os pacientes 1, 6 e 7 e os pacientes 3, 4 e 5 receberam o diagnóstico de GPA, enquanto a paciente 2 foi conduzida sob a hipótese de PAN. Embora a GPA e PAM sejam classicamente referidas como vasculites ANCA-associadas (VAA), os pacientes 1, 4 e 6 apresentavam ANCA negativo, um fenótipo também referido como vasculite soronegativa por alguns autores e que envolve 10% dos casos.⁵

As VS são bem reconhecidas pelo seu potencial de gravidade, apresentam muitas vezes evolução acelerada e óbito quando não tratadas adequadamente. Antes da introdução de terapias eficazes para as VS, a taxa de sobrevivência em cinco anos girava em torno de até 10%, em contraste com os mais de 80% relatados na literatura após a introdução da CYC e corticosteroides.^{1,2}

O tratamento com CYC, no entanto, não está isento de eventos adversos graves, tais como mielossupressão (2%), infecções (46%), neoplasias (2,8%) e infertilidade (57%).⁶ Além disso, o risco de recidiva em cinco anos para pacientes adequadamente tratados é de 38%.³ O atual cenário motivou um crescente interesse por novos agentes terapêuticos para as VS para uso como agente de escolha ou opção em casos bem selecionados.

Evidências apontam para um papel patogênico bem estabelecido das células B no desenvolvimento de doenças autoimunes. Dentre os mecanismos propostos estão o fato de que as células B são precursoras dos plasmócitos produtores de ANCA, além da produção de citocinas importantes no

desenvolvimento da hiperatividade de células T e estímulo à proliferação e ativação de neutrófilos.⁴ Esses fatores constituíram a premissa para estudos experimentais que avaliaram a resposta terapêutica de pacientes com VS submetidos à infusão do RTX.

O RTX é um anticorpo monoclonal quimérico anticélulas B CD20+ que induz seletivamente à depleção de células B por meio de estímulo direto à apoptose, citotoxicidade dependente de anticorpos e citotoxicidade dependente do complemento.⁷ O primeiro relato sobre o uso do RTX na indução da remissão de uma VS foi publicado em 2001, por Speck et al.⁸ Desde então múltiplos relatos de casos e ensaios clínicos foram publicados, incluindo dois grandes ensaios controlados que comprovaram a não inferioridade da terapia de indução com o RTX em relação à terapia convencional com CYC: RITUXVAS e RAVE.^{9,10} O estudo RITUXVAS foi publicado em 2010 por Jones et al., incluiu 44 pacientes com diagnóstico recente de VAA com envolvimento renal, sem tratamento prévio, randomizados entre os grupos da CYC e o RTX.⁹ Os resultados do estudo RAVE foram recentemente publicados por Speck et al. e incluíram 197 pacientes num ensaio multicêntrico, randomizado e duplo-cego de não inferioridade. Comparou o RTX com CYC diária oral na indução da remissão das VAA.¹⁰ Concluiu-se que o RTX não é inferior à CYC para indução da remissão^{9,10} e aparenta ser mais eficaz em casos de recidiva.¹⁰ Porém, ao contrário do que se antecipava, não foram encontradas diferenças significativas entre os índices de eventos adversos graves entre os dois grupos.¹⁰

As recomendações sobre quando indicar o RTX como agente indutor da remissão das VS são variáveis. As principais recomendações se referem às VAA e ainda é incerto se podem ser extrapoladas para fenótipos ANCA-negativos de doença em pacientes com granulomatose eosinofílica com poliangeíte, GPA e PAM ou outras formas de VS. Não há dados comparativos de custo-efetividade entre RTX e CYC. De um modo geral, o RTX está indicado como escolha inicial quando se pretende evitar os eventos adversos relacionados à CYC, em especial pacientes jovens com aspirações reprodutivas.^{3,11}

Esse aspecto foi determinante para a definição de conduta do paciente 5, de 26 anos e sem prole constituída, que recebeu tratamento inicial com RTX. Outras situações em que a CYC deve ser evitada incluem alta dose acumulada, hipersensibilidade e alto risco de neoplasias.^{3,11} Outra indicação consistente do RTX é a terapia de resgate em pacientes refratários ao tratamento convencional por intolerância ou resposta insatisfatória, incidentes em 13-30% dos casos,¹¹ a exemplo dos pacientes 1, 2, 3 e 7 aqui descritos, o primeiro devido à intolerância ao esquema e os demais por respostas insatisfatória. A paciente 4 recebeu tratamento inicial com pulso de corticoide e esquema empírico para tuberculose por duas semanas, com evolução grave, e foi submetida à indução com RTX. Aparentemente o RTX apresenta melhores resultados nos pacientes com doença recidivante e pode ser recomendado como primeira escolha nesses casos.¹¹

Os pacientes 1, 3, 4, 6 e 7 foram submetidos a quatro infusões de RTX, 375 mg/m² por dose, espaçadas por uma semana, enquanto os pacientes 2 e 5 receberam o esquema de duas infusões de 1g com intervalo de 15 dias. Diferentes esquemas de infusão podem ser usados para indução da remissão em pacientes com VS. As maiores evidências se referem ao protocolo para linfoma, de 375 mg/m²/semana por quatro semanas, usado pela maioria dos estudos, inclusive RITUXIVAS e RAVE.^{9,10} Uma minoria dos autores usou o esquema habitualmente empregado na artrite reumatoide, que infunde duas doses de 1g intravenoso com intervalo de 15 dias. Os protocolos usados para linfoma e artrite reumatoide parecem ser igualmente eficazes nas VAA e não inferiores à terapia convencional.¹¹ Um estudo multicêntrico retrospectivo com 65 pacientes conduzido por Jones et al. não demonstrou diferença significativa entre as taxas de remissão para os dois esquemas (81% no protocolo para linfoma contra 75% no protocolo para artrite reumatoide).¹¹

Apesar de já existirem evidências convincentes de que o RTX constitui uma opção eficaz no tratamento de indução e manutenção da remissão de VAA, ainda é incerto o seu papel em pacientes com VS ANCA negativas. O fato de mesmo os pacientes 1, 4, 6 aqui descritos e relatos anteriores,^{12,13} todos com ANCA negativo, terem apresentado resposta satisfatória durante a terapia de indução sugere que o RTX pode ter seu papel mesmo na ausência desses anticorpos e atuar por meio de outros mecanismos patogênicos relacionados a células B, a exemplo de uma possível influência sobre o processo de apresentação de antígenos e a coestimulação de células T dependente de células B.⁷

Evidências menos marcantes vêm sendo apresentadas quanto ao papel do RTX no tratamento de pacientes com diagnóstico de PAN. Estudos sugerem que na maioria dos casos a patogênese da PAN está associada à deposição de imunocomplexos circulantes e/ou formação vascular *in situ*, compostos pelo antígeno HBe e anticorpos específicos. Esses fatores então induziriam à ativação da cascata do complemento e recrutamento de neutrófilos e monócitos.⁵ A introdução do RTX como possível agente terapêutico para pacientes com PAN se baseia, portanto, na depleção de células B produtoras de anticorpos.⁷ Ainda não estão disponíveis na literatura informações sobre ensaios randomizados que comparem a terapia de indução padrão com o RTX em pacientes portadores de PAN, embora relatos isolados apontem para resultados

satisfatórios em casos selecionados,^{14,15} a exemplo da paciente 2, que atingiu remissão completa a despeito de atividade grave de doença refratária a terapia convencional, com necessidade de internação em unidade de terapia intensiva para apoio ventilatório e hemodinâmico.

O conhecimento atual de terapias para indução da remissão de VS aponta para a constante necessidade de desenvolvimento de regimes cada vez mais eficazes e seguros. Com a introdução do RTX como uma opção à CYC em casos refratários ou naqueles em que a terapia convencional deve ser evitada, houve um aumento significativo nas taxas de indução de remissão bem-sucedida. No entanto, os eventos adversos associados aos regimes disponíveis em curto e longo prazo continuam a ser uma preocupação importante. Os casos aqui descritos corroboram os dados encontrados na literatura. O RTX é uma boa opção para indução da remissão em pacientes refratários ou que apresentem contraindicação ao esquema com CYC. Ensaios randomizados com amostras representativas serão necessários para confirmar hipóteses sobre eficácia e segurança do RTX em pacientes com PAN ou GPA e PAM ANCA-negativos.

Conflitos de interesse

Os autores declaram a ausência de conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Lhote F, Cohen P, Guillevin L. Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome. *Lupus*. 1998;7:238-58.
2. Fauci AS, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: studies in eighteen patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1994;73(6):315-24.
3. Alberici F, Jayne DR. Impact of rituximab trials on the treatment of ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(6):1151-9.
4. Dornier T, Jacobi AM, Lipsky PE. B cells in autoimmunity. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(5):247-56.
5. Langford CA, Fauci AS. The vasculitis syndromes. In: Longo DL, et al., editors. *Harrison's Principles Of Internal Medicine*. 18 ed. New York: McGraw-Hill; 2012. p. 2785-801.
6. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med*. 1992;116(6):488-98.
7. Weiner GJ. Rituximab: mechanisms of action. *Semin Hematol*. 2010;47:115-23.
8. Specks U, Fervenza FC, McDonald TJ, Hogan MC. Response of Wegener's granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal antibody therapy. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2836-40.
9. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363(3):211-20.
10. Speck U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, et al. Efficacy of Remission-Induction Regimens for ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2013;369(5):417-27.
11. Guerry MC, Brogan P, Bruce IN, D'Cruz DP, Harper L, Luqmani R, et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology*. 2012;51(4):634-43.

12. Hughes J, Barkhoudarian G, Ciarlini P, Laws ER, Mody E, Inzucchi SE, et al. Refractory pituitary granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) treated with rituximab. *Endocr Pract.* 2013;19(1):e1-7.
13. Khan A, Lawson CA, Quinn MA, Isdale AH, Green M. Successful treatment of Anca-negative Wegener's granulomatosis with rituximab. *Int J Rheumatol.* 2010;2010:846063.
14. Sonomoto K, Miyamura T, Watanabe H, Takahama S, Nakamura M, Ando H, et al. A case of polyarteritis nodosa successfully treated by rituximab. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2008;31(2):119-23.
15. Ribeiro E, Cressend T, Duffau P, Grenouillet-Delacre M, Rouanet-Larivière M, Vital A, et al. Rituximab Efficacy during a Refractory Polyarteritis Nodosa Flare. *Case Rep Med.* 2009;2009:738293.