

Relato de Caso

USO DO RITUXIMAB NO TRATAMENTO SIMULTÂNEO DA NEFRITE E DA ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: RELATO DE CASO.

Marcus Ivanovith Fernandes¹, Evania Claudino Queiroga de Figueiredo², Maria Angelina Cartaxo Fernandes³, Camila Maria Formiga Dantas⁴, Ítalo Emmanuel Lima Ferreira^{4}.*

1. Reumatologista. Mestre pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS). Universidade Federal de Campina Grande (UFCG).
2. Reumatologista. Doutora pela UFCG. CCBS-UFCG.
3. Hematologista. Mestre pela UNIFESP. Docente da Universidade Federal da Paraíba (UFPB);
4. Discentes do curso de Graduação em Medicina da UFCG. * Correspondência: Rua Norberto Leal, nº 845, Alto Branco, Campina Grande-PB, Brasil. CEP: 58401-462. E-mail: italoelima@gmail.com.

RESUMO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica, sistêmica, de causa desconhecida e de natureza autoimune. Apresenta prognóstico variável, dependente do órgão ou sistema acometido, sendo o comprometimento renal uma das condições mais frequentemente relacionadas à morbimortalidade. Este relato se propõe a contribuir como mais uma evidência de que o diagnóstico precoce e a terapia agressiva inicial elevam sobremaneira o índice de sucesso clínico. Uma nova opção terapêutica parece ser o agente biológico rituximab, descrito neste estudo e para o qual é dada ênfase devido à sua possível capacidade de atuar como agente de resgate para a nefrite e para a anemia hemolítica lúpicas, simultaneamente, com efetividade e segurança.

Descritores: Lúpus Eritematoso Sistêmico; Nefrite Lúpica; Anticorpos Monoclonais; Anemia Hemolítica.

USE OF RITUXIMAB IN SIMULTANEOUS TREATMENT OF NEPHRITIS AND HEMOLYTIC ANEMIA IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: CASE REPORT.**ABSTRACT**

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic inflammatory disease, systemic, of unknown cause and autoimmune nature. It features variable prognosis, depending on the affected organ or system. The renal impairment is the most often condition related to morbidity and mortality. This report aims to contribute as further evidence that early diagnosis and early aggressive therapy greatly increase the clinical success rate. A

new therapeutic option seems to be the biological agent rituximab, described in this study and for which it is given emphasis due to its possible ability to act as a rescue agent for nephritis and SLE hemolytic anemia simultaneously with effectiveness and safety.

Keywords: Lupus Erythematosus Systemic; Lupus Nephritis; Monoclonal Antibodies; Hemolytic Anemia.

INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica, sistêmica, de causa desconhecida e de natureza autoimune. Decorre do desequilíbrio da atividade imunológica inata e adquirida por fatores genéticos, ambientais e hormonais. A sua apresentação clínica é variada, com manifestações concomitantes, aditivas ou sequenciais, cíclicas ou persistentes, agudas fulminantes ou crônicas indolentes, com períodos de remissão e exacerbação relativos a órgãos e sistemas diferentes (1,2).

Atualmente, seu diagnóstico é baseado nos critérios do *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (2012), que incluem lesões renais e a anemia hemolítica autoimune (AHA) (1-2).

Essa enfermidade tem o comprometimento renal como uma das condições mais frequentemente relacionadas à morbimortalidade, o qual pode ser observado em até 50% dos pacientes, sendo o glomérulo o principal alvo (2). Quase 10% dos pacientes com NL evoluem para doença renal crônica, com necessidade de diálise e/ou transplante (2,3).

A biópsia renal, quando possível, deve ser realizada, pois é capaz de identificar mínimos depósitos mesangiais de imunocomplexos. Ela pode caracterizar a gravidade e a atividade da NL e orientar o uso dos agentes imunomoduladores e/ou imunossuppressores (2-4).

A AHA é uma manifestação pouco frequente e está presente em até 10% dos casos. Caracteriza-se pela hemólise exacerbada devido à fixação de imunoglobulinas na superfície da membrana eritrocitária, reticulocitose, elevação dos níveis de haptoglobina, aumento da concentração de bilirrubina indireta e teste de Coombs direto positivo (5-7).

O tratamento da NL compreende duas fases: a de indução da remissão, com pulsoterapia de metilprednisolona e ciclofosfamida ou de metilprednisolona e micofenolato de mofetila; e a fase de manutenção da remissão, com prednisona e

azatioprina ou micofenolato de mofetila, este último com menos efeitos adversos (1,2).

A terapia biológica surge como mais uma opção no tratamento desta e de outras doenças reumatológicas e baseia-se no reconhecimento de novos alvos fisiopatogênicos (8). O belimumab é o primeiro medicamento biológico aprovado para uso em LES por agências reguladoras (6). Outra droga pertencente a esse grupo é o rituximab (RTX), anticorpo monoclonal quimérico que atua contra o CD20, antígeno expresso na superfície das células B, células envolvidas na imunopatogenia da doença e que, por isso, tornaram-se alvo da intervenção terapêutica (9).

O uso *off-label* de RTX no LES foi relatado pela primeira vez em 2002 e, desde então, tem sido cada vez mais utilizado (3). Apesar da inexistência de trabalhos controlados e randomizados com este agente, a reunião de casos demonstra resposta favorável na anemia hemolítica e, depois, na plaquetopenia e na NL (8-12).

Assim, o objetivo deste trabalho é contribuir para a construção de evidências mais robustas que levem a melhores decisões terapêuticas nas complicações refratárias do LES, destacando a efetividade e segurança do RTX.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 21 anos, admitida em setembro de 2015, apresentou quadro de febre vespertina, com nítida queda do estado geral. À ectoscopia, verificaram-se múltiplas ulcerações orais, poliartrite simétrica não deformante, e edema de membros inferiores (MMII) 4+/4+. Investigação laboratorial complementar demonstrou hemoglobina de 8mg/dL, leucopenia com linfopenia, hipocomplementemia, fator antinúcleo em células HEp-2 (FAN-HEp-2) reagente (1/320), padrão nuclear homogêneo, anti-dsDNA e anti-Sm negativos, hematúria dismórfica e proteinúria de 24 horas em faixa nefrótica (4,20g).

Diante da hipótese de LES, instituiu-se terapia padrão com corticoide e ciclofosfamida, em esquema habitual. Houve resposta razoável, com queda da proteinúria para 2,1g/24h, elevação leucométrica, melhora da fadiga e do quadro articular. Na reavaliação clínica e complementar, após segunda infusão de ciclofosfamida, constataram-se taquipneia, piora da fadiga, edema de MMII 4+/4+, anúria, hemoglobina de 4,5mg/dL, teste de Coombs direto positivo, ecocardiograma transtorácico e radiografia simples de tórax sugestivos, respectivamente, de derrames pericárdico e pleural.

Iniciou diálise e uso de RTX 375mg/m², com programação de quatro ciclos, em intervalos semanais. A evolução foi favorável e, após 30 dias de internação hospitalar,

recebeu alta, com bom estado geral, eupneica, edema de MMII 1+/4+, hemoglobina de 10mg/dL, débito urinário de 1,7 litros em 24h. Iniciou terapia de manutenção com micofenolato de mofetila e foi encaminhada para ambulatório de Reumatologia.

DISCUSSÃO

Apresenta-se um caso de LES grave, que evoluiu com NL e AHAI severa, refratário à terapêutica inicial com pulsoterapia de corticoide e de ciclofosfamida.

Sempre que possível, a biópsia renal deve ser feita, uma vez que os parâmetros clínicos, imunológicos e laboratoriais não predizem os achados histológicos (1-3). No caso relatado, não foi realizada devido à indisponibilidade de profissional capacitado e experiente para fazê-la. Apesar de limitada, a inferência clínica é válida para a prática diária (2).

Neste caso, a proteinúria maior que 0,5g/24h, com alteração do sedimento urinário (hematúria dismórfica) e hipocomplementemia são compatíveis com as lesões renais proliferativas (classes III ou IV), apesar de o anti-dsDNA ser negativo, achado mais sugestivo de GN membranosa (classe V). A possibilidade de superposição de classes, contudo, não pode ser descartada (2).

Relatos de séries de casos confirmam a eficácia do RTX na terapia de resgate do LES, inicialmente na AHAI e, depois, na NL, com melhora de parâmetros clínicos, imunológicos e laboratoriais, além de recuperação dos indicadores de atividade de doença, constituindo alternativa a corticosteroides e a outras drogas (2,8-12).

O micofenolato de mofetila, por sua vez, também tem demonstrado resultados positivos nas terapias de indução e de manutenção. É reconhecidamente menos tóxico que a ciclofosfamida e apresenta-se como droga segura e eficaz para o manejo da AHAI e da NL (1,2).

A resposta da paciente relatada foi favorável, com nítida melhora clínica e recuperação progressiva da anemia e do débito urinário, após associação do RTX à terapia de substituição renal. Nenhum efeito adverso foi constatado.

CONCLUSÃO

A administração do RTX para o tratamento simultâneo da nefrite e da anemia hemolítica lúpicas, sobretudo em casos refratários à terapêutica habitual, parece demonstrar resultados satisfatórios. Além disso, mostra-se relativamente segura, a despeito da inexistência, até o momento, de trabalhos controlados e randomizados.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD et al. American College of Rheumatology: guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis care & research* 2012; 64.6:797-808.
2. Klumb EM, Silva CAA, Lanna CCD, Sato EI, Borba EF, Brenol JCT et al. Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis, management and treatment of lupus nephritis. *Rev Bras Reumatol*. 2015; 55 (1): 1-21.
3. Díaz-Lagares C, Croca S, Sangle S, Vital EM, Catapano F, Martínez-Berriotxo A, et al. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: pooled data from European cohorts. *Autoimmunity reviews* 2012; 11(5), 357-364.
4. Giannico G, Agnes BF. Lupus nephritis: is the kidney biopsy currently necessary in the management of lupus nephritis? *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2012; CJN-03400412.
5. Oliveira LA, Oliveira MB, Murao M, Vieira ZM, Gresta LT, Viana MB, et al. Curso clínico da anemia hemolítica auto-imune: um estudo descritivo. *J. Pediatr. (Rio J.)* [Internet]. 2006 Feb [cited 2015 Oct 05]; 82(1): 58-62. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S002175572006000100012&lng=en.
6. Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, Danda D, James J, Stafford HA. Haematological manifestations of lupus. *Lupus science & medicine* 2015; 2(1).
7. Bashal F. Hematological disorders in patients with systemic lupus erythematosus. *The Open Rheumatology Journal* 2013; 7:87.
8. Machado RIL, Scheinberg MA, Queiroz MYF, Brito CCS, Egypto MFBG, Giovelli RA, et al. Utilização do rituximabe como tratamento para o lúpus eritematoso sistêmico: avaliação retrospectiva. *Einstein (São Paulo)* [Internet]. 2014 Mar [cited 2015 Oct 05]; 12(1): 36-41. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S167945082014000100009&lng=en.
9. Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G, Ehrenstein MR, Isenberg DA. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism* 2002; 46(10), 2673-2677.
10. Ferreira M, Salgueiro AB, Estrada J, Ramos J, Ventura L, Vale MC, et al. Lúpus eritematoso sistêmico. *Acta Med Port*. 2008; 21 (2): 199-204.
11. 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 & Rheumatism* 2012; 64(4), 1215-1226.
12. Jónsdóttir T, Zickert A, Sundelin B, Henriksson EW, van Vollenhoven, RF, Gunnarsson I. Long-term follow-up in lupus nephritis patients treated with rituximab - clinical and histopathological response. *Rheumatology* 2013; 52(5), 847-855.

Recebido: novembro / 2015

Aceito: fevereiro / 2016.