

Remissão parcial e simultânea da nefrite e da anemia hemolítica autoimune em paciente com lúpus após terapia com agente biológico: relato de caso

Partial and simultaneous remission of nephritis and autoimmune hemolytic anemia in patients with lupus after treatment with biological agent: a case report

Marcus I. Fernandes¹, Evania C. Q. de Figueiredo², Maria Angelina C. Fernandes³, Camila M. F. Dantas⁴, Ítalo E. L. Ferreira⁴

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. O presente manuscrito propõe-se a contribuir como mais um indício de que o diagnóstico precoce e a terapia agressiva inicial, no lúpus, elevam sobremaneira o índice de sucesso clínico. Falhas no tratamento devem ser reconhecidas de imediato, com rápida mudança de estratégia, quando necessário. Neste sentido, uma nova opção terapêutica parece ser o agente biológico rituximab, descrito neste estudo e para o qual é dada ênfase devido à sua possível e ainda suposta capacidade de atuar como agente de resgate para a nefrite e para a anemia hemolítica lúpica, simultaneamente, com efetividade e segurança. Apresenta-se o caso de paciente lúpica com acometimento renal e hematológico grave e refratário, que evoluiu simultaneamente com restabelecimento do débito urinário e melhora clínico-laboratorial da anemia autoimune após administração de rituximab, resposta considerada parcial, posto que a existência de dano renal persistente não pode ser descartada.

Palavras-chave: Lúpus Eritematoso Sistêmico. Nefrite Lúpica. Rituximab. Anemia Hemolítica Autoimune.

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 condition most often related to morbidity and mortality. This manuscript aims to contribute to the further evidence that early diagnosis of lupus associated with quickly aggressive therapy could increase the success outcome rate. Also, immediate recognition of therapeutic failures and change the treatment strategy must be applied. In this regard, a new therapeutic option seems to be the biological drug rituximab described in this study and which it is emphasised because of its

1. Reumatologista. Mestre pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Docente da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG);
2. Reumatologista. Doutora pela UFCG. Docente UFCG;
3. Hematologista. Mestre pela UNIFESP. Docente da Universidade Federal da Paraíba;
4. Discentes do curso de Graduação em Medicina da UFCG.

CONFLITOS DE INTERESSE:

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

CORRESPONDÊNCIA:
Ítalo E. L. Ferreira
Hospital Universitário Alcides Carneiro
Rua Carlos Chagas, s/n - São José
CEP: 58.460-398 - Campina Grande - PB
E-mail: italoelima@gmail.com.

Recebido em 14/01/2016

Aprovado em 22/08/2016

possible and still supposed ability to act as a rescue agent for nephritis and hemolytic lupus anaemia, simultaneously, with effectiveness and safety. This article presents the case of female lupus patient with both severe refractory hematologic disorder and renal impairment, which had an evolution of the simultaneous restoration of urine output, and clinical and laboratory improvement of autoimmune anaemia after rituximab administration. The persistence of renal damage could not be ruled out, so the response to treatment was considered to be partial.

Keywords: Lupus Erythematosus, Systemic. Lupus Nephritis. Rituximab. Anemia, Hemolytic, Autoimmune.

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, o diagnóstico de LES é baseado nos critérios do *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC, 2012), que incluem lesões renais e a anemia hemolítica autoimune (AHAI). Para suspeição ou confirmação de lúpus, de acordo com os critérios do SLICC (Quadro 1), pelo menos quatro de dezessete variáveis devem ser satisfeitas, com a necessidade de que ocorra pelo menos uma manifestação clínica associada a um critério imunológico. Excetuam-se, contudo, os casos em que há associação de hipocomplementemia e/ou presença do anti-DNAs com achados de biópsia renal compatíveis com acometimento renal lúpico, quando o diagnóstico de LES obrigatoriamente se estabelece.^{1,3}

O lúpus 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 nefrite lúpica (NL) evoluem para doença renal crônica, com necessidade de diálise e/ou transplante.^{2,3}

A biópsia, 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.^{2,3,4}

A AHAI 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, queda dos níveis de haptoglobina, aumento da concentração de bilirrubina indireta e teste de Coombs direto positivo.^{5,6,7} O tratamento da NL consiste em duas fases: na de indução da remissão, com pulso de metilprednisolona e ciclofosfamida ou pulso de metilprednisolona e micofenolato de mofetila; e na fase de manutenção da remissão, com prednisolona 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, a reunião de casos demonstra resposta favorável na anemia hemolítica e, depois, na plaquetopenia e na NL.⁸⁻¹³

O RTX tem boa tolerabilidade e efeitos adversos geralmente brandos. Manifestações mais graves, incomuns, mas cuja ocorrência não pode ser descartada, incluem anemia aplásica, síndrome mielodisplásica, pancitopenia e imunossupressão.^{5,8}

Quadro 1. Critérios propostos pelo Systemic Lupus International Collaborating Clinic Group, 2012.*Critérios para classificação do LES (SLICC, 2012)***Critérios clínicos**

1. Lúpus cutâneo agudo: eritema malar, lúpus bolhoso, variante necrólise epidérmica tóxica, eritema maculopapular, eritema fotossensível na ausência de dermatomiosite ou lúpus cutâneo subagudo;
2. Lúpus cutâneo crônico: eritema discóide clássico, lúpus hipertrófico, paniculite lúpica, lúpus de mucosa, lúpus eritematoso tumidus, chillblains lupus, sobreposição lúpus discóide e líquen plano;
3. Úlceras orais ou nasais;
4. Alopecia não cicatricial (rarefação difusa ou fragilidade capilar com cabelos quebradiços);
5. Sinovite envolvendo duas ou mais articulações, caracterizada por edema ou dor articular em duas ou mais articulações e rigidez matinal de pelo menos 30 minutos;
6. Serosite: pleurisia típica por mais de um dia ou derrame pleural ou atrito pleural; dor pericárdica típica por mais de um dia ou derrame pericárdico ou atrito pericárdico ou pericardite pelo ECG;
7. Renal: razão proteína/creatinina urinária em amostra isolada ou proteinúria de 24 horas, representando 0,5g/24h ou cilindros hemáticos;
8. Neurológico: convulsão, psicose, mononeurite multiplex, mielite, neuropatia craniana ou periférica, estado confusional agudo;
9. Anemia hemolítica;
10. Leucopenia ($<4000/\text{mm}^3$) ou linfopenia ($<1000/\text{mm}^3$);
11. Trombocitopenia ($<100000/\text{mm}^3$).

Critérios laboratoriais

1. Anticorpo antinúcleo;
2. Anti-dsDNA;
3. Anti-Sm;
4. Anticorpo antifosfolípide positivo: anticoagulante lúpico, anticardiolipina e/ou anti- β_2 glicoproteína I;
5. Complemento baixo: C3, C4 ou CH50;
6. Teste de Coombs direto positivo (na ausência de anemia hemolítica).

Apresenta custo médio elevado, característica inerente a todos os agentes biológicos.^{8,11}

O objetivo deste trabalho é apresentar brevemente o caso de paciente com lúpus e acometimento renal e hematológico, que evoluiu com gravidade e necessitou de hemodiálise, apresentando restabelecimento isolado da diurese e melhora clínica e dos índices hematimétricos após a associação da terapia de substituição renal com o RTX, droga cujos perfis de segurança, de tolerabilidade e de efetividade são discutidos.

Relato do caso

Paciente do sexo feminino, 21 anos, apresentou, há sete meses, 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 de 4,20g.

Diante da hipótese de LES, instituiu-se pulsoterapia com metilprednisolona e ciclofosfamida. 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 hemodiálise 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 membros inferiores 1+/4+, hemoglobina de 10mg/dL, débito urinário de 1,7 litros em 24h e continuidade da terapia dialítica, até realização de biópsia para investigação mais acurada de dano renal residual. Iniciou terapia de manutenção com micofenolato de mofetila e foi encaminhada a ambulatório de Reumatologia, para seguimento clínico e avaliação da atividade de doença.

Discussão

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

Sempre que possível, a biópsia renal deve ser feita, uma vez que os parâmetros clínicos, imunológicos e laboratoriais são limitados em prever os achados histológicos.^{1,2,3} No caso relatado, não foi realizada devido à sua indisponibilidade no serviço. Apesar de limitada, a inferência pode ser válida para a prática clínica.²

Neste caso, a proteinúria >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.^{2,8-13}

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

A evolução clínica do caso relatado 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.

A resposta ao tratamento foi considerada parcial devido ao restabelecimento isolado do débito urinário e à possibilidade de persistência do dano renal, que só pode ser descartada após a realização de biópsia. A constatação de melhora parcial da NL é compatível com séries de casos avaliadas por Machado et al., na qual pacientes com LES e comprometimento renal isolado ou hematológico concomitante receberam RTX 1g, com infusões quinzenais. Neste estudo, de quatro pacientes com dano renal isolado, três não apresentam resposta satisfatória. O grupo com comprometimento renal e hematológico, no qual se incluiria a paciente deste relato, compreendia três pacientes e nenhum deles apresentou resposta favorável ao RTX.⁸ Adicionalmente, em estudo randomizado, duplo-cego e placebo-controlado em pacientes com NL, Rovin et al. não observaram melhores resultados clínicos após um ano de tratamento com RTX, em que pesem maiores reduções dos níveis de anti-dsDNA e de C3/C4 quando contrapostas às obtidas com a combinação de micofenolato de mofetila e corticosteroides.^{8,11} A utilização do RTX parece ser mais efetiva para casos refratários ou que apresentam exacerbação da atividade de doença após tratamento imunossupressor intensivo, a exemplo do verificado por Díaz-Lagares et al. em 164 pacientes com NL confirmada por biópsia.^{3,8}

A resposta da AHAI pode ser considerada total devido à nítida melhora clínica e à elevação dos índices hematimétricos. Tal achado é compati-

vel com o encontrado em série de casos de Machado et al., na qual cinco pacientes com acometimento hematológico isolado apresentam resposta completa ao RTX. A efetividade deste agente na reversão da AHAI também foi avaliada em estudo multicêntrico por Dierickx et al., que demonstraram uma taxa de resposta global de 79,2% à terapêutica com 375 mg/m² de RTX, esquema similar ao instituído para a paciente deste relato.^{8,13}

Conclusão

A administração do RTX para o tratamento simultâneo da nefrite e da anemia hemolítica lúpicas, sobretudo em casos refratários à terapêutica habitual, como sugere este caso, parece poder demonstrar resultados positivos. A resposta da AHAI, quando comparada à da NL, foi consistentemente superior, o que é compatível com as informações mais recentes da literatura disponível. Contudo, novas investigações são necessárias, através de estudos controlados e randomizados, para comprovar ou refutar a possível segurança e efetividade deste agente no LES.

Referências

- 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 Res.* 2012; 64.6:797-808;
- 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: 1-21.
- 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. *Autoimmun Rev.* 2012; 11:357-64.
- Giannico G, Agnes BF. Lupus nephritis: is the kidney biopsy currently necessary in the management of lupus nephritis? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; CJN-03400412;
- Oliveira LA, Oliveira MB, Murao M, Vieira ZM, Gresta LT, Viana MB, et al. Curso clínico da anemia hemolítica autoimune: 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;
- Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, Danda D, James J, Stafford HA. Haematological manifestations of lupus. *Lupus science & medicine* 2015; 2(1);
- Bashal F. Hematological disorders in patients with systemic lupus erythematosus. *Open Rheumatol J.* 2013; 7:87.
- 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;
- Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G, Ehrenstein MR, Isenberg DA. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 2673-7.
- Ferreira M, Salgueiro AB, Estrada J, Ramos J, Ventura L, Vale MC, et al. Lúpus eritematoso sistêmico. *Acta Med Port.* 2008; 21: 199-204.
- 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: 1215-26.
- 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: 847-55.
- Dierickx D, Verhoef G, van Hoof A, Mineur P, Roest A, Triffet A, et al. Rituximab in auto-immune haemolytic anaemia and immune thrombocytopenic purpura: a Belgian retrospective multicentric study. *J Intern Med.* 2009; 266:484-91.