

Taller de terapias biológicas. Casos clínicos



Francisco J García Hernández

Unidad de Colagenosis e Hipertensión Pulmonar.

Servicio de Medicina Interna.

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Caso 1.

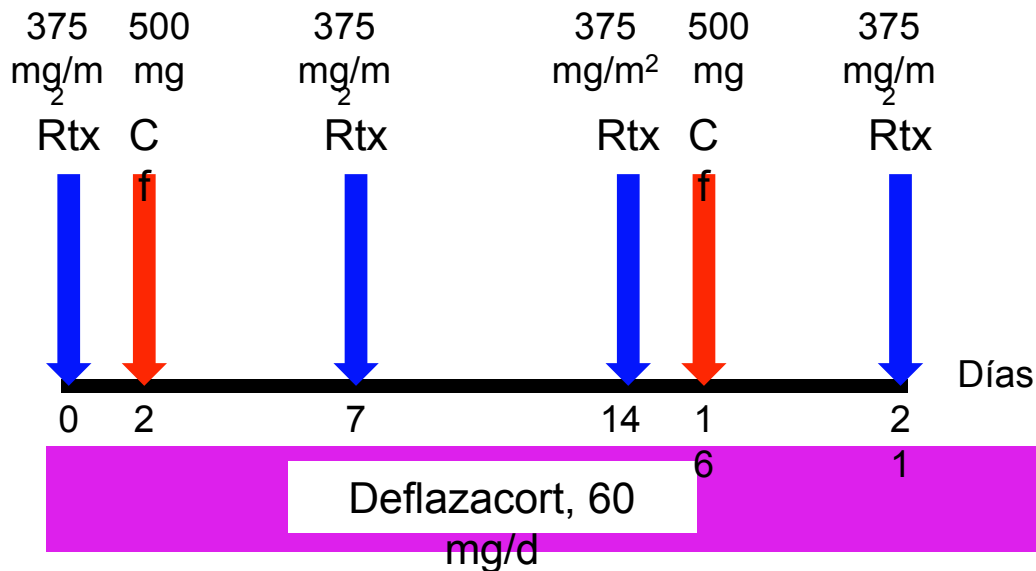
- Mujer, 52 años.
- Lupus eritematoso sistémico (2001):
 - Fiebre, astenia.
 - Aftas orales.
 - Fenómeno de Raynaud.
 - Poliartritis no erosiva.
 - Síndrome de Sjögren 2º.
 - Anemia hemolítica autoinmune (AHA).
 - Linfopenia, hipocomplementemia.
 - Positividad de ANA, antiDNA, anti- β 2-glicoproteína 1.
 - Eritema exudativo multiforme con antipalúdicos.

Diciembre de 2005

- Brote de poliartritis + AHA.
- Control con Gc (5 bolos + ciclo oral) + Igiv mensuales.

Marzo de 2006

- Rebrote de AHA al suspender Gc.



Remisión completa

Agosto de 2006

- Recurrencia de AHA 1 mes después de suspender Gc.



Remisión completa

Octubre de 2006

- Poliartritis. Control con metotrexate.

Agosto de 2009

- Rebrote de AHA.



Reacción de hipersensibilidad retardada

- 1^a dosis: Edema facial (<24 horas).
- 2^a dosis: Edema facial, urticaria generalizada, disconfort torácico y fiebre (48-72 horas).

Se decidió:

- Reducir a la mitad las 2 infusiones restantes de RTX.
- Aumentar premedicación a 1 g de MP.
- Tratamiento antihistamínico a dosis altas.

Evolución

- 3^a dosis: Edema facial (<24 horas).
- 4^a dosis: Erupción maculosa (<24 horas).
- No se alcanza:
 - Depleción adecuada de linfocitos B.
 - Remisión clínica, a pesar de dosis altas mantenidas de Gc.

Se busca una alternativa...

- Ciclosporina:
 - Induce remisión.
 - Ineficaz para mantener remisión tras suspender Gc.
- Micofenolato:
 - Induce y mantiene remisión tras suspender Gc.
 - Pérdida de eficacia.
- + Ciclofosfamida (750 mg iv) + Gc:
 - Ineficacia.

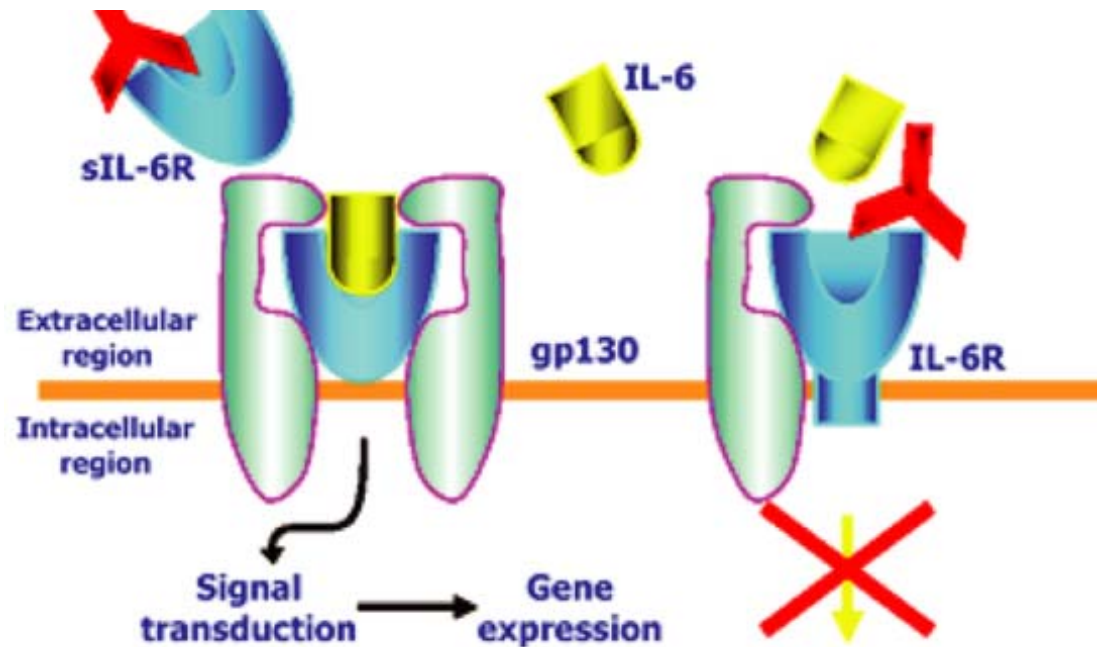




La puerta de la IL6...

- Funciones de IL6:
 - Diferenciación de LB a CP y producción de Igs.
 - Modula hematopoyesis.
 - Pirógeno endógeno, síntesis de proteínas de fase aguda
- Modelos murinos:
 - Niveles aumentados de IL6 y expresión de IL6R.
 - Aporte exógeno aumentó producción de autoAc y aceleró nefritis,
 - Bloqueo:
 - Previno aumento de antiDNA y progresión de proteinuria
- Humanos:
 - Mejoró tasa de mortalidad.
 - Niveles elevados de IL6, correlación con actividad y niveles antiDNA.
 - Excreción urinaria aumentada en nefritis, se reduce tras

Tocilizumab



Tocilizumab in Systemic Lupus Erythematosus

Data on Safety, Preliminary Efficacy, and Impact on Circulating Plasma Cells
From an Open-Label Phase I Dosage-Escalation Study

Gabor G. Illei,¹ Yuko Shirota,¹ Cheryl H. Yarboro,² Jimmy Daruwalla,² Edward Tackey,²
Kazuki Takada,² Thomas Fleisher,³ James E. Balow,⁴ and Peter E. Lipsky²

Estudio piloto abierto fase I, 15 pacientes válidos.

Lupus renal/extrarrenal activo. Gc + HCQ >90%.

Tcz, 2-4-8 mg iv/kg/2 semanas; 12 semanas.

Mejoría >4 puntos SLEDAI en 8/15.

Artritis atenuada en 7/7; 5 nefritis; sin mejoría de proteinuria.

↓Significativa de:

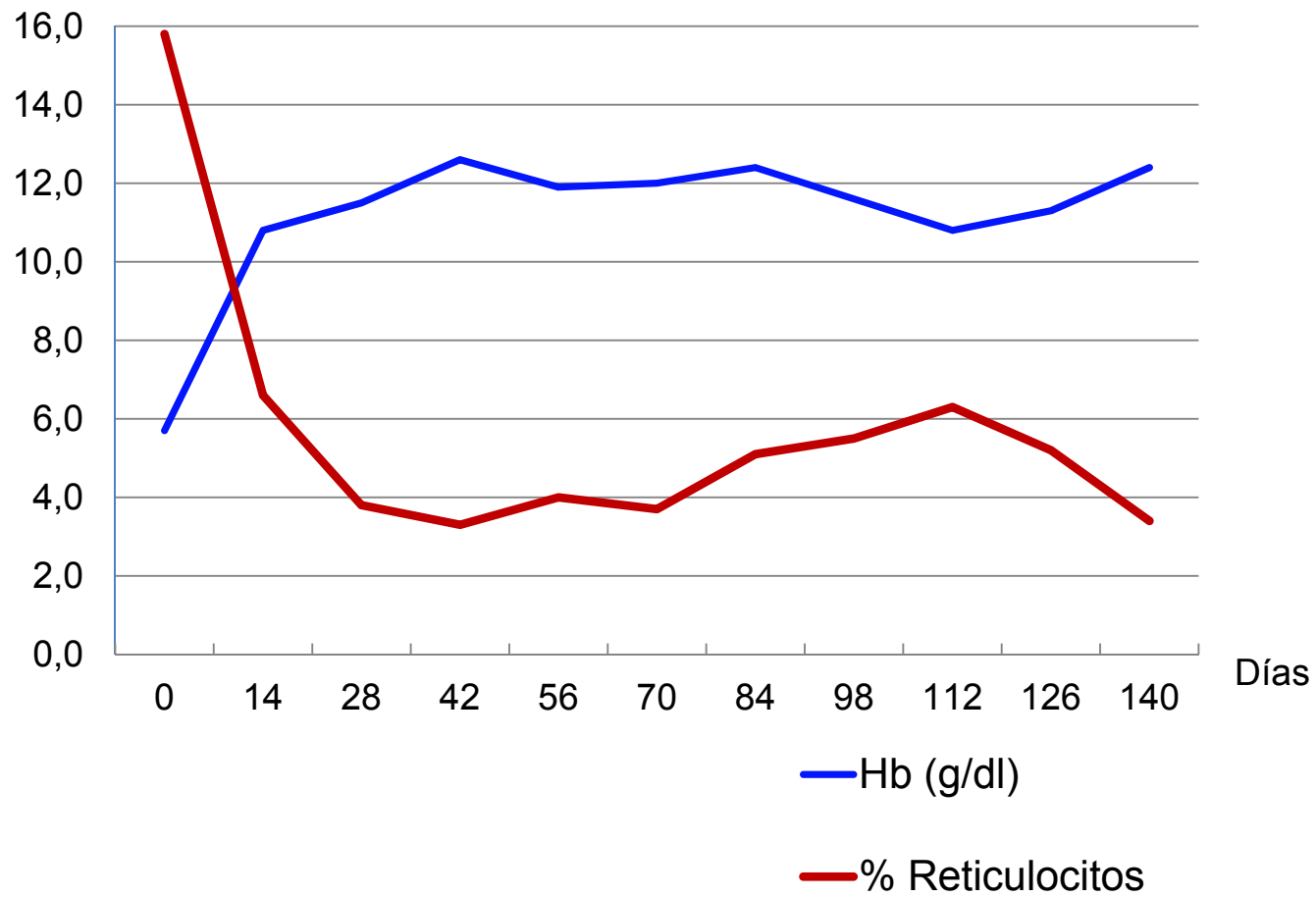
Reactantes inflamatorios.

IgG, antiDNA (> con 4-8 mg/kg), células plasmáticas
en SP.

Sin brotes durante tratamiento, sí después.

Neutropenia (a vigilar). 16 infecciones en 11 pacientes, buena
evolución.

	5 x 1 g MP										
Gc (mg/d)	60	60	60	45	22'5	7'5	0	0	0	30	30
MM (g/d)	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	3
Tcz (mg/kg)	8	8	8	8	8	8	8	4	4	8	8





Caso 2.

- Mujer, 35 años.
- Enfermedad mixta del tejido conectivo (1993):
 - Síntomas generales (fiebre).
 - Fenómeno de Raynaud, úlceras digitales, esclerodactilia, neumopatía intersticial, neuralgia del trigémino.
 - Miositis.
 - Eritema malar fotosensible, poliartritis no erosiva, leucolinfopenia.
 - Livedo reticularis.
 - Hepatitis autoinmune.
 - Síndrome de Sjögren 2°.
 - Positividad de ANA, antiDNA, antiSSA, antiRNP, anticoagulante lúpico.

- Úlceras en piernas de 1 año de evolución.
 - Curso tórpido con iloprost iv + Bosentan.
 - DD pioderma gangrenoso vs isquemia.
 - Gc + CsA + Aza + AAS + Acenocumarol: Evolución favorable.
- Epistaxis graves repetidas (necesidades transfusionales), con INR en rango y sin plaquetopenia.
- Ingreso por epistaxis + metrorragia.
 - INR 1'95, no plaquetopenia.
 - TPTA alargado, corrige parcialmente.
 - TP 66% tras suspender anticoagulantes (previamente normal).
 - Ac antiprotrombina positivos (índice 3.1; + si > 1).
 - Sustitución de acenocumarol x clopidogrel.

Los anticuerpos antiprotrombina (AAPT)...

- Anticuerpos con actividad anticoagulante lúpico (AL).
- Se detectan 2 tipos: anti-PT y anti-PT/fosfatidilserina.
- Prevalencia: 25-59% de pacientes con SAF.
- Controversia sobre su asociación a trombosis.
- Casos asociados a hemorragia (sd AL-hipoprotrombinemia adquirida).
- Mecanismo propuesto:
 - Hipoprotrombinemia por aclaramiento rápido de IC AAPT/PT.
 - Cursa con tiempo de protrombina (TP) alargado.

- 3 meses después, recurrencia de las epistaxis.



- Sin nuevos episodios de hemorragia desde entonces (agosto/2009).
 - **Ac antiprotrombina persistentemente +.**

González León R et al. Anticuerpos antiprotrombina positivos en una paciente con síndrome antifosfolípido secundario y clínica hemorrágica. Med Clin (Barc). 2011. doi: 10.1016/j.medcli.2011.02.014.



GRACIAS!

