

## PRESENTACIÓN DE CASO

# Artritis reumatoide y miastenia gravis: reporte de un caso refractario al tratamiento manejado exitosamente con rituximab

Rheumatoid arthritis and myasthenia gravis: report of a case refractory to treatment, managed successfully with rituximab

Daniel G. Fernández Ávila<sup>1</sup>, María Fernanda Cubides<sup>2</sup>, Pedro Santos Moreno<sup>3</sup>,  
Elsa Reyes S.<sup>3</sup>, John Londoño<sup>3</sup>, Rafael Valle-Oñate<sup>4</sup>

### Resumen

Describimos el caso de un paciente de 36 años con artritis reumatoide y miastenia gravis sin respuesta al tratamiento inmunosupresor convencional, quien recibió tratamiento con terapia anti CD-20 (rituximab), con adecuada respuesta clínica de sus dos patologías autoinmunes de base.

**Palabras clave:** artritis reumatoide, miastenia gravis, rituximab.

### Summary

The following case presents a 36 year-old patient with rheumatoid arthritis and myasthenia gravis without response with the conventional immunosuppressive treatment, who was managed with anti CD-20 therapy ( rituximab), with good clinical evolution of both autoimmune diseases.

**Key words:** rheumatoid arthritis, myasthenia gravis, rituximab.

### Introducción

La presentación de dos entidades autoinmunes como la artritis reumatoide (AR) y la miastenia gravis (MG) ha sido descrita previamente con una muy baja frecuencia. El uso de rituximab para la AR ha sido ampliamente estudiado y se ha demostrado su efectividad en mejorar el cuadro clínico y disminuir la progresión radiológica de la

enfermedad. Se han descrito casos de uso de rituximab para el tratamiento de la MG en dosis mucho mayores a las empleadas en AR. En el presente caso presentamos un paciente con la coexistencia de estas dos patologías autoinmunes que han respondido positivamente a la terapia anti CD 20, con el esquema de dosificación de rituximab habitual para AR.

1 Médico Internista. Residente de segundo año de Reumatología, Universidad Militar Nueva Granada. Servicio de Reumatología Hospital Militar Central (HMC). Bogotá, Colombia.

2 Médico Internista. Residente de segundo año de Reumatología, Universidad de La Sabana. Servicio de Reumatología Hospital Militar Central (HMC). Bogotá, Colombia.

3 Médico Internista Reumatólogo. Servicio de Reumatología Hospital Militar Central (HMC). Docente de Reumatología, Universidad de La Sabana. Bogotá, Colombia.

4 Médico Internista Reumatólogo. Jefe del Servicio de Reumatología Hospital Militar Central (HMC). Docente de Reumatología Universidad Militar Nueva Granada y Universidad de La Sabana. Bogotá, Colombia.

Recibido: Mayo 7 de 2010  
Aceptado: Julio 30 de 2010

## Objetivo

Describir un caso de AR y MG, refractarias al tratamiento inicial, que han tenido una adecuada respuesta al tratamiento con rituximab.

## Presentación del caso

Hombre de 36 años sin antecedentes médicos de importancia, con cuadro de 2 meses de evolución consistente en dolor poliarticular de características inflamatorias a nivel de manos, hombros, codos y rodillas, asociado a rigidez matutina de manos de 1 hora de duración. A la revisión por sistemas el paciente refiere de 6 meses de evolución pérdida de 5 Kg de peso, fiebre no cuantificada de predominio nocturno sin sudoración, disfagia para sólidos y líquidos con pirosis y disminución de la agudeza visual con episodios ocasionales de diplopía. De 1 mes de evolución refiere disminución de la fuerza muscular en miembros superiores e inferiores. Los paraclínicos muestran factor reumatoide positivo en 290 y anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado (Anti CCP) de 180. Los ANAS son positivos en título bajo (1/80 en patrón moteado). El hemograma, las pruebas de función renal y hepática son normales. Se considera que el paciente cursa con AR, por lo que se decide inicio de tratamiento con metotrexate y deflazacort. Llama la atención la información de la revisión por sistemas, por lo que se remite para valoración por neurología para estudio de debilidad muscular. En la valoración por neurología se encuentra disminución de la fuerza muscular en las 4 extremidades. Se realiza test de estímulo repetitivo lento en nervio ulnar y espinal accesorio que muestra un decrecimiento del 25% y 44% respectivamente, lo cual es compatible con enfermedad de placa neuromuscular, por lo que se decide iniciar tratamiento sintomático con piridostigmina 60 mgs cada 8 horas. El cuadro de AR persiste con signos de actividad a pesar de tratamiento con metotrexate en dosis ascendente hasta 20 mg semana, por lo que se decide cambio por leflunomida 20 mg día e inicio de sulfasalazina 2 gr día. El cuadro de MG persiste también activo a pesar de piridostigmina y esteroides durante 10 meses, por lo que se de-

cide realizar timentomía por toracoscopia, previa aplicación de terapia con inmunoglobulina, con lo que hay mejoría del cuadro de MG. A pesar del tratamiento antirreumático con leflunomida, sulfasalazina y prednisolona el paciente continúa con AR activa, con DAS 28 de 5.6 y HAQ de 1.5, por lo que se decide tratarlo con terapia biológica con rituximab, con lo que el paciente presenta adecuada respuesta, con remisión de actividad de AR. El bolo de rituximab se repite 14 meses después por nuevos signos de actividad de AR. Desde el primer bolo de rituximab el paciente ha permanecido asintomático del cuadro de MG, sin nuevas crisis de su enfermedad neuromuscular autoinmune, continuando tratamiento asociado con piridostigmina, en controles permanentes por los servicios de neurología y reumatología del Hospital Militar Central. Finalmente, es importante anotar que el paciente no ha recibido D-penicilamina como antirreumático modificador de la enfermedad, dado que este medicamento se ha asociado a casos de MG.

## Discusión

La miastenia gravis es una enfermedad poco común (prevalencia de 0.5 a 5 casos por 100.000 habitantes en Estados Unidos) que tiene dos picos de incidencia: el primero entre la primera y la segunda década de la vida comprometiendo principalmente a las mujeres y el segundo entre la sexta y séptima década con principal compromiso de los hombres<sup>1,2</sup>. En la MG se presenta un fenómeno autoinmune dirigido contra el receptor de acetilcolina que se localiza en la región post sináptica de las fibras musculares estriadas generando los síntomas típicos de la enfermedad, como debilidad muscular que aumenta durante los periodos de actividad y disminuye después de periodos de descanso, afectando a los músculos extraoculares, orofaríngeos, axiales y de las extremidades, sin alteraciones sensitivas ni en los arcos reflejos<sup>3</sup>. El tratamiento del paciente con MG debe individualizarse de acuerdo a la extensión (ocular vs. generalizado) y severidad (leve a severa) de los síntomas<sup>4</sup>. Para el control de los síntomas de la MG se incluye a los inhibidores

de la colinesterasa (piridostigmina, neostigmina). Para el tratamiento del trasfondo autoinmune de la MG se pueden emplear esteroides, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, gammaglobulina hiperinmune humana y plasmaféresis<sup>5</sup>. La timentomía se reserva para los pacientes con presencia de timoma (10%-20% de los casos con MG) y en los que tienen miastenia generalizada con estudios de imágenes positivos para timo, teniendo en cuenta que los mejores resultados se obtienen en pacientes menores de 50 años<sup>6</sup>. El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano que se une al antígeno transmembranario CD-20 presente en linfocitos pre-B y B maduros, desencadenando reacciones inmunológicas mediadoras de la lisis de las células B<sup>7,8</sup>. Está indicado para el tratamiento del linfoma no Hodgkin y en pacientes adultos con artritis reumatoide. En el caso de la MG se han encontrado informes de casos en los que el rituximab ha sido eficaz en el tratamiento de pacientes con MG refractarios al tratamiento inicial<sup>9-13</sup>. La asociación de miastenia gravis y AR es exótica. Al hacer una búsqueda en la literatura encontramos tres casos informados en tres continentes distintos. El primero es el de una mujer japonesa de 56 años quien debutó con cuadro de MG y 4 años después presenta una artritis inflamatoria documentándose AR. Recibió tratamiento con piridostigmina para su cuadro autoinmune neuromuscular y sales de oro con antiinflamatorios no esteroideos (AINES) para la AR<sup>14</sup>. El segundo caso es el de una mujer estadounidense de 20 años de edad con antecedente de artritis crónica juvenil, quien presenta cuadro de debilidad muscular documentándose MG. Recibió tratamiento con AINES y esteroides para el cuadro de artritis. Dado que los síntomas de la MG fueron severos, recibió tratamiento con esteroides y piridostigmina con persistencia de la sintomatología, por lo que recibió tratamiento adicional con inmunoglobulina intravenosa y adicionalmente se le realizó timentomía<sup>15</sup>. El tercer paciente reportado en la literatura, al igual que nuestro caso, muestra la comorbilidad entre AR y MG y además guarda relación en cuanto al tratamiento, pues también recibió rituximab. Se

trata de una mujer francesa de 50 años de edad a quien se le diagnosticó AR en 1995, recibiendo tratamiento con metotrexate e hidroxicloroquina. No recibió D-penicilamina para su cuadro de AR; se hace esta anotación porque este fármaco se ha relacionado con casos de MG<sup>16-19</sup>. Ocho años después, presenta cuadro de debilidad muscular, documentándose MG. Recibió tratamiento con prednisolona y el metotrexate se suspendió para inicio de azatioprina, con lo que tuvo control sintomático por dos años, tiempo al cabo del cual presenta activación de su enfermedad autoinmune neuromuscular de base, por lo que se decidió tratar con ciclos de inmunoglobulina intravenosa y cursos de plasmaféresis. No se realizó timentomía, pues la paciente no tenía timoma ni hiperplasia tímica. Dado que continuaba con actividad de la MG y también presentó actividad severa de AR (DAS 28 de 6,7) se decidió tratamiento con rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> semanal por 4 semanas, con lo que la paciente presenta adecuada respuesta clínica de sus dos patologías autoinmunes<sup>20</sup>. En conclusión, este caso y la revisión de los otros tres pacientes informados en la literatura muestran la relación que puede existir entre dos entidades autoinmunes como la AR y la MG. El uso de terapia anti CD-20 con rituximab, como se mostró en nuestra experiencia y la del caso francés, puede ser una alternativa para casos de AR y MG severos y refractarios al tratamiento médico inicial.

## Referencias

1. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008; 37(2):141-149.
2. Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present and future. *J Clin Invest* 2006; 116(11):2843-2854.
3. Keesey JC. Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2004;29(4):484-505.
4. Jani-Asjadi A, Lisak R. Myasthenic crisis: guidelines for prevention and treatment. *J Neurol Sci* 2007; 261:127-133.
5. Sathasivam S. Steroids and immunosuppressant drugs in myasthenia gravis. *Nature Clin Pract Neurol* 2008;4(6):317-327.
6. Richmann DP, Agius MA. Treatment of autoinmune myasthenia gravis. *Neurology* 2003;61(2)1652-1661.
7. Renaudineau Y, Devauchelle-Pensec V, Hanrotel C, Pers JO, Saraux A, Youinou P. Monoclonal anti CD 20

- antibodies: mechanism of action and monitoring of biological effects. *Joint Bone Spine* 2009;76:458-463.
8. Looney RJ, Srinivasan R, Calabrese LH. The effects of rituximab on immunocompetency in patients with autoimmune disease. *Arthritis Rheum* 2008;58:5-14.
  9. Zaja F, Russo D, Fuga G, Perella G, Baccarani M. Rituximab for myasthenia gravis developing after bone marrow transplant. *Neurology* 2000;55:1062-1063.
  10. Wylam ME, Anderson PM, Kuntz NL, Rodríguez V. Successful treatment of refractory myasthenia gravis using rituximab: a pediatric case report. *J Pediatr* 2003;143(5):674-677.
  11. Gajra A, Vajpayee N, Grethlein SJ. Response of myasthenia gravis to rituximab in a patient with non Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol* 2004;77:196-197.
  12. Hain B, Jordan K, Deschauer M, Zierz S. Successful treatment of MuSK antibody-positive myasthenia gravis with rituximab. *Muscle Nerve* 2006;33:575-580.
  13. Meriggioli MN. Myasthenia gravis: immunopathogenesis, diagnosis, and management. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2009;15(1):35-62.
  14. Wakata N, Nakazato A, Sugimoto H, Iguchi H, Saito R. A case of myasthenia gravis accompanied by erythema elevatum diutinum and rheumatoid arthritis. *J Neurol* 2001:435-436.
  15. Gowing EC, McKown KM. Myasthenia gravis in a patient with pauciarticular juvenile chronic arthritis. *J Clin Rheumatol* 2002;8:269-272.
  16. Maters CL, Dawkins RL, Zilko PJ. Penicillamine-associated myasthenia gravis, anti acetylcholine receptor and antistriational antibodies. *Am J Med* 1977;63:689-694.
  17. Dawkins RL, Garlepp MJ, McDonald BL, Williamsom J, Zilko PJ, Carrano J. *J Rheumatol Suppl* 1981(suppl 7):169-172.
  18. Jan V, Callens A, Mchet L, Mchet MC, Lorette G, Vaillant L. D-penicillamine-induced pemphigus, polumiositis, and myasthenia. *Ann Dermatol Venereol* 1999;126(2):153-156.
  19. Kato Y, Naito Y, Narita Y, Kuzuhara S. D-penicillamine-induced myasthenia gravis in a case of eosinophilic fasciitis. *J Neurol Sci* 1997;146(1):85-86.
  20. Kerkeni S, Marotte H, Miossec P. Improvement with rituximab in a patient with both rheumatoid arthritis and myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008;38(4): 1343-1345.