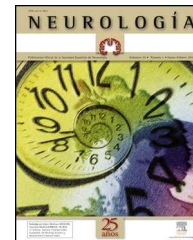




NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



ORIGINAL

Evaluación del uso de rituximab en la neuromielitis óptica



M.J. Fernández-Megía^{a,*}, B. Casanova-Estruch^b, F. Pérez-Miralles^b, J. Ruiz-Ramos^a,
C. Alcalá-Vicente^b y J.L. Poveda-Andrés^a

^a Servicio de Farmacia, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

^b Servicio de Neurología, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

Recibido el 16 de diciembre de 2013; aceptado el 6 de septiembre de 2014

Accesible en línea el 11 de noviembre de 2014

PALABRAS CLAVE

Rituximab;
Neuromielitis óptica;
Eficacia

Resumen

Introducción: La neuromielitis óptica es un trastorno autoinmune, inflamatorio y desmielinizante del sistema nervioso central que afecta a la médula espinal y al nervio óptico, de carácter recurrente. Rituximab ha sido utilizado en el tratamiento de varias enfermedades neurológicas de probable naturaleza autoinmune o donde la inmunidad humoral estaba implicada. El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia y seguridad de rituximab en el tratamiento de la neuromielitis óptica en un hospital terciario.

Métodos: Estudio retrospectivo de pacientes con neuromielitis óptica tratadas con 2 infusiones de rituximab 1.000 mg separadas por 15 días, cada 6-8 meses. Se evaluó la puntuación EDSS, la existencia de brotes, el estado general, el recuento de CD19+, la presencia de anticuerpos anti-NMO y las reacciones adversas.

Resultados: Se trataron 6 pacientes, todas mujeres (mediana de edad 46 años; rango 38-58). En 3 de ellas (50%) se detectó la presencia de anticuerpos anti-NMO. La EDSS basal fue de 4 (rango 2-5,5). Dos pacientes recibieron previamente algún fármaco inmodulador. La mediana desde el primer brote hasta el tratamiento con rituximab fue de 3,7 años (rango 1,7-6,9); 2 pacientes presentaron alguna reacción adversa tras la primera infusión del fármaco. En cuanto a la respuesta, 4 pacientes no volvieron a tener brotes y su EDSS no progresó, en una paciente no se observó mejoría clínica y otra no pudo evaluarse.

Conclusiones: El uso de rituximab en pacientes con neuromielitis óptica puede considerarse una alternativa terapéutica interesante, ya que no existen tratamientos autorizados para esta enfermedad. Son necesarios más estudios con rituximab para establecer el lugar de este fármaco en la terapéutica de la neuromielitis óptica.

© 2013 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fernandez_marmeg@gva.es (M.J. Fernández-Megía).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2014.09.001>

0213-4853/© 2013 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Rituximab;
Neuromyelitis optica;
Effectiveness

Clinical evaluation of rituximab treatment for neuromyelitis optica**Abstract**

Introduction: Neuromyelitis optica is an inflammatory and usually relapsing demyelinating autoimmune disease of the central nervous system that targets the optic nerves and spinal cord. Rituximab has been used for different neurological diseases that are probably immune-mediated or involving humoral immunity. The objective of this study is to evaluate the efficacy and safety of rituximab as treatment for neuromyelitis optica in a tertiary hospital.

Methods: Retrospective study of patients with neuromyelitis optica treated with rituximab 1000 mg on days 1 and 15, repeated every 6 to 8 months. We recorded EDSS score, relapse rate, overall condition, CD19+ count, presence of anti-NMO antibodies, and possible adverse reactions.

Results: Six patients were treated; all were women with a median age of 46 years (range, 38-58). Anti-NMO antibodies were detected in 3 patients (50%). Baseline EDSS was 4 (range 2.0-5.5). Two patients had previously been treated with an immunomodulatory drug. Median time from the first rituximab infusion to first relapse was 3.7 years (range 1.7-6.9). Two patients had infusion reactions after the first dose of rituximab. Four patients remained relapse-free and their EDSS score did not progress during rituximab treatment, one patient showed no clinical improvement, and one patient could not be evaluated.

Conclusion: Rituximab can be considered an attractive therapeutic alternative for patients with neuromyelitis optica as there are no approved treatments for this disease. Further studies with rituximab are needed to establish the role of this drug in treating neuromyelitis optica.

© 2013 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La neuromielitis óptica (NMO) es un trastorno autoinmune, inflamatorio y desmielinizante del sistema nervioso central que afecta a la médula espinal y al nervio óptico, de carácter recurrente¹. Atendiendo a los criterios publicados en 2006 para el diagnóstico de la NMO se requiere la constatación de haber sufrido al menos un episodio de neuritis óptica y otro de mielitis, y al menos 2 de los 3 criterios siguientes: lesión de tipo desmielinizante que abarque 3 o más cuerpos vertebrales, RMN que no cumpla los criterios de Paty para el diagnóstico de la esclerosis múltiple (EM), y anticuerpos anticuoparina-4 (Ac. anti-NMO)². Actualmente no hay ensayos clínicos que evalúen el tratamiento para esta enfermedad³. Se han utilizado fármacos inmunosupresores/inmunomoduladores, y en los brotes, glucocorticoides y plasmaféresis. En la autoinmunidad, la autorreactividad dependiente de T depende de las células B a través de su papel como células presentadoras de antígeno o como células coestimuladoras⁴. Dado que la producción patológica de anticuerpos es una característica común de numerosas enfermedades autoinmunes, en los últimos años rituximab (RTX) ha sido utilizado en el tratamiento de varias afecciones neurológicas de probable naturaleza autoinmune, o en las cuales la inmunidad humoral estaba implicada⁵. RTX es un anticuerpo que actúa contra las células B CD20+ provocando su depleción de la circulación sanguínea durante 6-8 meses⁵. El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia y seguridad de RTX en el tratamiento de la NMO en un hospital terciario.

Métodos

Estudio retrospectivo de pacientes con NMO diagnosticadas de acuerdo con los criterios de Wingerchuck et al.², tratadas con RTX. Se utilizó un régimen de ciclos consistente en 2 infusiones de 1.000 mg separadas por 15 días, que se repitieron cada 6-8 meses (en función del nivel de linfocitos CD19+ > 1%); en una paciente se utilizó un régimen de 4 dosis de 375 mg/m². Las pacientes fueron vistas el día de la infusión y cada 3 meses, recogiendo la puntuación de la EDSS (escala de Kurtzke), la existencia de brotes, el estado general, el recuento de CD19+ y los Ac. anti-NMO. Se recogieron de forma reglada las reacciones adversas durante el tratamiento con RTX. Todas las pacientes fueron informadas de los posibles riesgos y beneficios del tratamiento con RTX, con especial énfasis en el posible desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva, síndrome de liberación de citoquinas y reacciones alérgicas, obteniéndose el consentimiento informado de todas. El periodo de seguimiento fue al menos de 6 meses desde la última administración de RTX.

Resultados

Las características clínicas de las pacientes se muestran en la [tabla 1](#). Dos pacientes se trataron previamente con algún fármaco inmunomodulador y todas recibieron glucocorticoides para los brotes y plasmaféresis en aquellos que eran refractarios. Dos pacientes presentaron algún tipo de reacción adversa relacionada con la infusión tras la primera dosis de

Tabla 1 Características clínicas de los pacientes

Paciente	Sexo	Edad, años	Ac. anti-NMO	Tratamientos anteriores	Años desde diagnóstico	EDSS inicial	Tasa anual brotes inicial	Tasa anual brotes final	EDSS final	Número de ciclos (dosis)
1	F	43	-	-	3	2,5	0,7	-	2,5	1 (1)
2	F	50	+	-	2,7	4,5	1	0	3,5	2 (4)
3	F	38	+	-	5,4	4,5	1,5	0,5	3	2 (4)
4	F	58	-	IFN, AZA	5,9	2	1,6	0	2	4 (8)
5	F	56	-	IFN, AZA	4,4	5,5	0,4	-	5,5	1 (2)
6	F	42	+	-	1,7	3,5	1	0	3	2 (4)

Ac. anti-NMO: anticuerpos antiacuporina-4; AZA: azatioprina; EDSS: Expanded Disability Status Scale; F: femenino; IFN: interferón beta.

RTX; en uno de los casos se resolvió con la administración de 80 mg de metilprednisolona y un antihistamínico, pero en el otro se suspendió el tratamiento ante la persistencia de los síntomas. En cuanto a la respuesta, 4 pacientes han reducido la tasa anual de recaída y su EDSS no ha progresado, y una paciente no obtuvo mejoría clínica tras 2 dosis de RTX y se cambió a ciclofosfamida. No se pudo evaluar la respuesta a RTX de una paciente por recibir una sola dosis tras una reacción adversa grave relacionada tras la primera infusión; también en este caso el tratamiento alternativo fue ciclofosfamida. La mediana de tiempo de seguimiento de las 4 pacientes con respuesta fue de 34 meses (rango 15-56). Se monitorizaron los títulos de Ac. anti-NMO en todos los pacientes positivos para ver su evaluación tras el tratamiento con RTX, negativizándose en una de las pacientes. Se repitió la determinación de Ac. anti-NMO a las pacientes seronegativas, manteniéndose el mismo resultado.

Discusión

Actualmente no existe una terapia estándar para esta enfermedad, normalmente de carácter recurrente y habitualmente de pronóstico más grave. En algunas series, hasta el 30-40% de los pacientes fallecen por complicaciones respiratorias a los 5 años, hallazgo altamente infrecuente en pacientes con EM⁶. En los últimos años se han utilizado distintos esquemas de dosificación de RTX en el tratamiento de la NMO, de manera análoga a la EM y otras enfermedades autoinmunes^{4,5,7}. Una paciente comenzó con una pauta de 4 dosis de 375 mg/m², y posteriormente todas han recibido 2 dosis de 1.000 mg separadas por 15 días. La repetición del esquema con RTX a los 6-9 meses se apoya en la experiencia obtenida en pacientes con EM, basado en el tiempo en que reaparecen en sangre las células B CD20⁸. La eficacia en nuestras pacientes es algo menor a la hallada en otros estudios, como la serie de Bedi et al., en la que todos los pacientes estabilizaron o mejoraron su EDSS⁹, la de Jacob et al.¹⁰, una de las series más amplias publicadas y en la que un alto porcentaje de pacientes mejoraron tras el tratamiento con RTX, o la de Kim et al.¹¹, en la que la tasa de recaídas se redujo en un 88%. En nuestra serie, el 80% de las pacientes tratadas con RTX han reducido la tasa anual de recaída, una de ellas sufrió un brote al mes de comenzar el tratamiento con RTX, pero posteriormente se ha mantenido libre de brotes desde el inicio de RTX. El reducido número de pacientes limita la comparación de los resultados obtenidos con los de los estudios mencionados anteriormente. En la serie de Pellkofer et al.¹², 8 de los 10 pacientes redujeron la tasa de recaídas y correlacionaron la aparición de estas con la reaparición de células B. En este estudio se apunta que aunque los Ac. anti-NMO están involucrados en la patogénesis de esta enfermedad, los títulos de estos no se reducen con la administración de RTX¹². Recientemente, Kim et al. publicaron los resultados tras un seguimiento de 5 años en 30 pacientes con enfermedad del espectro de la NMO tratados con RTX; hasta un 87% de los pacientes mostraron reducción en la tasa anual de recaídas y un 60% permanecieron libres de estas¹³. El recuento de CD19 en sangre nos informa de que la depleción de células B permanece

y, por tanto, se mantiene el efecto de RTX^{10,12}. Estos autores monitorizan las células B CD27+ en lugar de los CD19+, ya que apuntan que la determinación de CD27+ es más sensible que la de CD19+, y utilizan este dato para decidir el retratamiento con RTX. La mayoría de los pacientes tratados en estos estudios presentaron Ac. anti-NMO; en nuestro caso, el hecho de que solo 3 pacientes presenten Ac. anti-NMO puede explicar los resultados más modestos, que también han informado otros autores¹⁴. La seropositividad del test varía entre distintas poblaciones, por ejemplo, en pacientes con EM óptico-espinal, variante de la NMO, este dato oscila entre un 27-63%¹⁵. El limitado número de casos y el corto periodo de seguimiento en algunos pacientes dificulta conocer con exactitud el papel de RTX en la terapéutica de esta enfermedad en nuestro centro.

Conclusión

La experiencia positiva de RTX en otras enfermedades autoinmunes, junto con la gravedad que en ocasiones cursa esta enfermedad, apoyan esta opción terapéutica. El uso de RTX en pacientes con NMO puede considerarse una alternativa terapéutica interesante, ya que no existen tratamientos autorizados para esta enfermedad. Son necesarios más estudios con RTX para establecer el lugar de este fármaco en la terapéutica de la NMO.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Chiquete E, Navarro-Bonnet J, Ayala-Armas R, Gutiérrez-Gutiérrez N, Solórzano-Meléndez A, Rodríguez-Tapia D, et al. Neuromielitis óptica: actualización clínica. *Rev Neurol*. 2010;51:289–94.
- Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2006;66:1485–9.
- Eisen A, Aminoff MJ, Wilterdink JL. Disorders affecting the spinal cord. UpToDate. 2012 [consultado 10 de mayo 2014]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
- Fernández-Fresnedo G, López-Hoyos M, Arias M. Rituximab en el tratamiento de las enfermedades glomerulares. *NefroPlus*. 2009;2:24–33.
- Kosmidis ML, Dalakas MC. Practical considerations on the use of rituximab in autoimmune neurological disorders. *Ther Adv Neurol Disord*. 2010;3:93–105.
- Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*. 1999;53:1107–14.
- Tony HP, Burmester G, Schulze-Koops H, Grunke M, Henes J, Kötter I, et al., GRAID investigators. Safety and clinical outcomes of rituximab therapy in patients with different autoimmune diseases: Experience from a national register (GRAID). *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R75.
- Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008;358:676–88.
- Bedi GS, Brown AD, Delgado SR, Usmani N, Lam BL, Sheremata WA. Impact of rituximab on relapse rate and disability in neuromyelitis optica. *Mult Scler*. 2011;17:1225–30.
- Jacob A, Weinshenker BG, Violich I, McLinskey N, Krupp L, Fox RJ, et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: Retrospective analysis of 25 patients. *Arch Neurol*. 2008;65:1443–8.
- Kim SH, Kim W, Li XF, Jung IJ, Kim HJ. Repeated treatment with rituximab based on the assessment of peripheral circulating memory B cells in patients with relapsing neuromyelitis optica over 2 years. *Arch Neurol*. 2011;68:1412–20.
- Pellkofer HL, Krumbholz M, Berthele A, Hemmer B, Gerdes LA, Havla J, et al. Long-term follow-up with neuromyelitis optica after repeated therapy with rituximab. *Neurology*. 2011;76:1310–5.
- Kim SH, Huh SY, Lee SJ, Joung A, Kim HJ. A 5-year follow-up of rituximab treatment in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol*. 2013;1:110–7.
- Lindsey JW, Meulmester KM, Brod SA, Nelson F, Wolinsky JS. Variable results after rituximab in neuromyelitis optica. *J Neurol Sci*. 2012;317:103–5.
- Kira J. Neuromyelitis optica and optic spinal multiple sclerosis: Mechanisms and pathogenesis. *Pathophysiology*. 2011;18:69–79.