

Uso de pegfilgrastim en neutropenia secundaria a lupus eritematoso sistémico; informe de un caso

Use of pegfilgrastim in neutropenia secondary to systemic lupus erythematosus. A case report

Solís-Poblano Juan Carlos,¹ Comella-de Armas María de la Luz.²

▷ RESUMEN

Antecedentes: El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica, con manifestaciones inmunológicas y clínicas heterogéneas que se caracteriza por una respuesta de auto-anticuerpos a los antígenos nucleares y citoplásmicos. La enfermedad involucra principalmente a la piel, las articulaciones, riñones, sistema nervioso y células sanguíneas. La citopenia hematológica afecta a 15% de los pacientes y su manejo tradicionalmente ha sido con esteroides e inmunosupresores con una regular respuesta. Se propone el manejo con pegfilgrastim, para obtener mejores resultados.

Caso clínico: Se informa sobre un caso clínico de LES, con manifestaciones hematológicas y buena respuesta inicial al filgrastim, pero nula respuesta en un segundo episodio en el que se administró nuevamente filgrastim; por lo se trató con pegfilgrastim, mostrando una respuesta satisfactoria.

Discusión: Existen reportes que describen el uso del factor estimulante de colonias de granulocitos humanos recombinante en la neutropenia asociada a LES con resultados notables, aunque con efectos secundarios indeseables en algunos pacientes, incluyendo daño renal irreversible. El uso de una dosis de pegfilgrastim en esta paciente mostró resultados alentadores con eventos adversos conocidos y

▷ ABSTRACT

Background: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic inflammatory autoimmune disease with heterogeneous clinical and immunological manifestations that is characterized by a response of auto-antibodies against nuclear and cytoplasmic antigens. SLE involves mainly the skin, joints, kidneys, nervous system and blood cells. Lupic citopenia affects 15% of patients and its management has consisted in steroids and immunosuppressors with a regular response. It is proposed its treatment with pegfilgrastim in order to get better results.

Case report: A case report of SLE with hematologic manifestations with an initial good response to filgrastim, but a bad response during a second episode that showed a satisfactory resolution with pegfilgrastim is reported.

Discussion: There are reports about the use of granulocyte colony-stimulating factor as a treatment for neutropenia secondary to SLE with a remarkable results, although with secondary effects in some patients, including irreversible renal injury. Use of one dose of pegfilgrastim in this case showed excellent results with well-known and easily manageable adverse events. It seems pegfilgrastim is a good therapeutic option in the management of lupic citopenias.

Key words: filgrastim, neutropenia; drug therapy; lupus erythematosus, systemic, Mexico.

1Departamento de Hematología

2Jefatura de Medicina Interna

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio del Estado de Puebla (ISSSTEP). Puebla, México.

Correspondencia: Dr. Juan Carlos Solís Poblano. Boulevard Díaz Ordaz N° 3906, Col. Anzures, Puebla, Pue. México. Teléfono: (222) 237 9880; teléfono celular: 045 222 393 8740.

Correo electrónico: jchemato@yahoo.com

fácilmente manejables. Al parecer, el empleo de pegfilgrastim puede ser una opción terapéutica en el manejo de la neutropenia lúpica.

Palabras clave: filgrastim, neutropenia, terapia medicamentosa, lupus eritematoso sistémico, México.

▷ INTRODUCCIÓN

El Lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica con manifestaciones inmunológicas y clínicas heterogéneas, ya que afecta diversos órganos y sistemas. Se caracteriza por una respuesta de auto-anticuerpos a los antígenos nucleares y citoplásmicos. La enfermedad involucra principalmente a la piel, las articulaciones, riñones, sistema nervioso y células sanguíneas.¹

El LES es una enfermedad multifactorial que involucra factores genéticos, ambientales y hormonales. Se desconoce su patogénesis precisa, aunque hay una creciente evidencia a favor de una deficiente depuración de células apoptoicas como su mecanismo central. La depuración alterada de células apoptoicas provoca necrosis secundaria con liberación de contenido intracelular y mediadores inflamatorios. Los macrófagos responden presentando auto-antígenos a las células B y T.¹

Los auto-anticuerpos patológicos son la causa primaria del daño tisular en los pacientes con LES. La producción de estos anticuerpos ocurre por medio de mecanismos complejos que comprenden cada aspecto clave del sistema inmune.²

El Colegio Americano de Reumatología actualizó los criterios diagnósticos para LES en 1997. La afección hematológica está definida por: anemia hemolítica con reticulocitosis, leucopenia menor de 4000 células/mm³ en dos o más determinaciones, linfopenia menor de 1500 células/mm³ en dos o más determinaciones o trombocitopenia menor de 100 000/mm³ en ausencia de alguna causa tóxica o farmacológica.^{3,4}

El manejo de las citopenias lúpicas tradicionalmente ha consistido en el empleo de esteroides e inmunosupresores con respuestas parciales.⁵⁻⁸ El factor estimulante de colonias de granulocitos recombinante humano ha sido empleado como un tratamiento efectivo y generalmente bien tolerado para la neutropenia debida a LES.⁹

Pegfilgrastim. El pegfilgrastim, filgrastim SD-01 o GSCF-SD01 (Neulastim®) es un factor inmunoestimulante pegilado de colonias de granulocitos de larga duración. Su mecanismo de acción es similar al del filgrastim, sin embargo, la conjugación de la citocina con una molécula ramificada de polietilenglicol (pegilación) incrementa significativamente su vida media terapéutica al reducir su depuración renal permitiendo su administración en dosis única tras cada ciclo de quimioterapia citotóxica para tumores malignos.¹⁰

Pegfilgrastim y filgrastim presentan el mismo mecanismo de acción, causando un aumento marcado de los neutrófilos en la sangre periférica en 24 horas, con elevaciones mínimas de los monocitos y/o linfocitos. Al igual que filgrastim, los neutrófilos producidos en respuesta a pegfilgrastim funcionan normalmente o mejor como lo demuestran las pruebas de quimiotaxis y de función fagocítica.¹⁰

Ante la irregular respuesta de las citopenias lúpicas al manejo tradicional con esteroides, inmunosupresores y filgrastim, el objetivo de este trabajo es presentar un caso con buena respuesta al pegfilgrastim.

▷ CASO CLÍNICO

Mujer de 65 años de edad a cargo del servicio de reumatología con diagnóstico de LES en 2003, con neutropenia, trombocitopenia, artralgias, anticuerpos anti-nucleares (ANA) y anti-ADN positivos.

Fue tratada con una ampolla de filgrastim subcutánea cada 24 horas por 10 dosis con objeto de corregir las citopenias, a lo que respondió favorablemente, y continuó en tratamiento con corticoesteroides: prednisona 25 mg cada 24 horas por 15 días por vía oral y posteriormente, con su progresiva reducción hasta llegar a 5 mg cada 24 horas por vía oral. Así se mantuvo hasta 2006. Posteriormente prosiguió el tratamiento con hidroxyclorequina a 200 mg cada 24 horas vía oral, calcio 500 mg cada 24

horas vía oral y danazol 100 mg cada 12 horas, por vía oral, hasta septiembre de 2007, fecha en la que la paciente refirió artralgias con predominio de rodilla derecha. Su biometría hemática (BH) mostró hemoglobina de 13.4 g/dL, leucocitos 3000/mm³, neutrófilos 900/mm³ y plaquetas 250 000/mm³. El tratamiento consistió en diclofenaco 100 mg cada 24 horas por siete días, por vía oral con lo que presentó mejoría.

En abril del 2008 su BH reportó hemoglobina 13.1 g/dL, leucocitos 2000/mm³, neutrófilos 400/mm³ y plaquetas 210 000/mm³, motivo por el cual se envió al servicio de hematología. En abril de 2008 se le indicó filgrastim 300mg subcutáneos, cada 24 horas durante 10 días.

Se presentó nuevamente a la consulta en mayo de 2008; sus resultados de laboratorio mostraron Hb 13.8 g/dL, leucocitos 1800/mm³, 400 neutrófilos y 235 000 plaquetas, por lo que se indicó una dosis única de 6 mg de pegfilgrastim, la cual se aplicó ese mismo día.

La paciente refirió dolor osteomuscular generalizado, por lo que acudió tres días después a consulta, indicándole 100 mg de diclofenaco en dosis única. La paciente refirió haber presentado fiebre durante tres días, cediendo la sintomatología al cuarto día. Tres semanas después se presenta asintomática y con los siguientes resultados de laboratorio: BHC. Hb 15.4 g/dL, leucocitos 17 800/mm³, neutrófilos 15,600/mm³, linfocitos 1400/mm³, plaquetas 141,000/mm³. QS. Glucosa 83, BUN 7, Creatinina 0.9. PFH: BT: 0.2, BD: 0.1, ALT: 201, AST: 98, FA: 254, DHL: 327.

▷ DISCUSIÓN

Existen informes previos que describieron el uso del factor estimulante de colonias de granulocitos humanos recombinante en la neutropenia asociada a LES con resultados notables, aunque con efectos secundarios indeseables en algunos pacientes, incluyendo daño renal irreversible.¹¹⁻¹⁵

El uso de una dosis de pegfilgrastim en esta paciente mostró resultados alentadores en la recuperación de la bicitopenia lúpica que fue refractaria a diez dosis de filgrastim. Adicionalmente, los eventos adversos que desarrolló la paciente fueron leves y fácilmente controlados con analgésicos antiinflamatorios no esteroideos. Al parecer, el empleo de pegfilgrastim puede ser una opción terapéutica en el manejo de la neutropenia lúpica.

REFERENCIAS

1. Munoz LE, Gaipil US, Franz S, Sheriff A, Voll RE, Kalden JR. SLE-a disease of clearance deficiency? *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1101-1107.
2. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008;358:929-939.
3. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-1277.
4. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
5. Lurie DP, Kahaleh MB. Pulse corticosteroid therapy for refractory thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1982;9:311-314.
6. Parker BJ, Bruce IN. High dose methylprednisolone therapy for the treatment of severe systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007;16:387-393.
7. Boumpas DT, Barez S, Klippel JH, Balow JE. Intermittent cyclophosphamide for the treatment of autoimmune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1990;112:674-677.
8. Boumpas DT, Austin HA 3rd, Fessler BJ, Balow JE, Klippel JH, Lockshin MD. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 1: Renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary, and hematologic disease. *Ann Intern Med* 1995;122:940-50.
9. Hellmich B, Schnabel A, Gross WL. Treatment of severe neutropenia due to Felty's syndrome or systemic lupus erythematosus with granulocyte colony-stimulating factor. *Semin Arthritis Rheum* 1999;29:82-99.
10. Pegfilgrastim (Neulastim®). Información para prescribir. Roche, S.A. de C.V. Disponible en http://www.facmed.unam.mx/bmnd/plm_2k8/src/prods/42043.htm Consultado el 18 de Noviembre de 2009.
11. Kondo H, Date Y, Sakai Y, Akimoto M. Effective simultaneous rhG-CSF and methylprednisolone "pulse" therapy in agranulocytosis associated with systemic lupus erythematosus. *Am J Hematol* 1994;46:157-8.
12. Euler HH, Schwab UM, Schroeder JO. Filgrastim for lupus neutropenia. *Lancet* 1994;344:1513-1514.
13. Schwab UM, Harten P, Zeuner RA, Külper M, Euler HH. G-CSF in patients with lupus-associated neutropenia and infections. *Z Rheumatol* 1996;55:174-179.
14. Euler HH, Harten P, Zeuner RA, Schwab UM. Recombinant human granulocyte colony stimulating factor in patients with systemic lupus erythematosus associated neutropenia and refractory infections. *J Rheumatol* 1997;24:2153-2157.
15. Vasiliu IM, Petri MA, Baer AN. Therapy with granulocyte colony-stimulating factor in systemic lupus erythematosus may be associated with severe flares. *J Rheumatol* 2006;33:1878-1880.