

## Lupus eritematoso sistémico y gammaglobulina intravenosa

Dra. Rocío Elizabeth Badillo-Tenorio \*, Dr. Francisco Eduardo Rivas-Larrauri \*\*

### RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad multisistémica autoinmunitaria crónica. Anteriormente, la gammaglobulina intravenosa (IgIV) se ha utilizado en el tratamiento de inmunodeficiencias primarias; sin embargo, también la IgIV se ha usado en otras pocas enfermedades autoinmunitarias, como la púrpura trombocitopénica autoinmune. La IgIV es un agente inmunomodulador capaz de modular la autoinmunidad y también proporciona defensa contra la infección, que se ha utilizado con éxito en el lupus eritematoso sistémico. Nosotros revisamos el papel de la IgIV en el lupus eritematoso sistémico como opción terapéutica.

**Palabras clave:** Lupus eritematoso sistémico, tratamiento, infancia, gammaglobulina intravenosa.

Los avances en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico han modificado la morbilidad y mortalidad. Los fármacos de administración más frecuente en las últimas décadas son: corticoesteroides e inmunosupresores (azatioprina, metotrexate o ciclofosfamida), que tienen considerables efectos benéficos, aunque también algunos adversos. El avance en las distintas terapias se basa en el conocimiento del papel del sistema inmunológico en la fisiopatología de esta enfermedad, principalmente las células B y algunas

### ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune multisystemic disease. Intravenous immunoglobulins (IVIg) have been previously used for the treatment of primary immunodeficiency diseases. In addition IVIg is used for a few autoimmune diseases, such as immune thrombocytopenic purpura. IVIg is an immunomodulatory agent capable of modulating autoimmunity and also provide defense against infection, IVIg has been used successfully in SLE. We review the role of IVIg in SLE as a therapeutic option.

**Key words:** Systemic lupus erythematosus, treatment, childhood, Intravenous immunoglobulins.

citocinas. Los tratamientos inmunomoduladores, como la gammaglobulina intravenosa (IgIV), ofrecen una opción promisoriosa en los casos adecuadamente seleccionados.

### Antecedentes y definición

El origen de esta enfermedad es oscuro. Existen referencias de ella desde el siglo X, en la biografía de San Martín; pero en 1851, Cazenave acuñó el término lupus eritematoso.<sup>1</sup>

El lupus eritematoso sistémico afecta diversos órganos por mecanismos autoinmunitarios agresores, como producción de anticuerpos, activación de complemento y depósito de complejos inmunológicos desencadenados por agresores del medio ambiente en presencia de genes que condicionen susceptibilidad.<sup>2,3</sup>

### Epidemiología

El inicio del lupus eritematoso sistémico en la infancia tiene una incidencia de 0.3 a 0.9 por cada 100,000 niños y una prevalencia de 3.3 a 8.8 por cada 100,000 niños. Se conoce una alta frecuencia de lupus eritematoso sistémico en asiáticos, afroamericanos e hispanos. Entre 20 y 30% de los pacientes inician su padecimiento en la edad pediátrica y se caracteriza por un cuadro clínico más severo y crónico. La edad promedio de inicio varía entre 11 y 12 años.<sup>4</sup>

\* Inmunólogo Clínico y Alergólogo Pediatra.

\*\* Inmunólogo Clínico y Alergólogo Pediatra. Médico Adscrito al Servicio de Inmunología Clínica. Instituto Nacional de Pediatría.

Correspondencia: Dr. Francisco Eduardo Rivas-Larrauri. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3400-C, Col. Insurgentes Cuicuilco. México, DF. Tel. 10840900 Ext 1337.

Recibido: julio, 2013

Aceptado: octubre, 2013

Este artículo debe citarse como: Badillo-Tenorio RE, Rivas-Larrauri FE. Lupus eritematoso sistémico y gammaglobulina intravenosa. Acta Pediatr Mex 2013;34:353-357.

Actualmente, en la Clínica de Atención al Niño con Lupus Eritematoso Sistémico, del Instituto Nacional de Pediatría (INP), existen 108 pacientes, con una relación 1:4.4 hombre:mujer; alrededor de 96% tiene anticuerpos antinucleares positivos y más de 50% tiene algún otro tipo de anticuerpo positivo, como anti-ADN nativo, antibeta 2 glicoproteína o anticardiolipina, los cuales tienen un papel fundamental en la fisiopatología de esta enfermedad.

La morbilidad y mortalidad de los pacientes con lupus eritematoso sistémico se asocian con infección e hipocomplementemia durante los dos primeros años del diagnóstico. Los pacientes con lupus eritematoso sistémico, en general, están inmunodeprimidos debido a la disfunción inmunológica intrínseca de la enfermedad, así como por la administración frecuente de corticoesteroides y otros inmunosupresores. Las infecciones son bacterianas en 60 a 80% y la proteína C reactiva (PCR) elevada es un indicador tradicional de sospecha. La causa de muerte en la mayoría de los pacientes con lupus en el INP es la actividad de la enfermedad o una infección durante los primeros meses del diagnóstico. La afección renal (proteinuria), la anemia hemolítica y un electroencefalograma anormal al inicio de la enfermedad se han relacionado con un pronóstico sombrío, la supervivencia en niños mexicanos con lupus eritematoso sistémico a los cinco años es de 82.9% y de 77.4% a los diez años.<sup>5</sup>

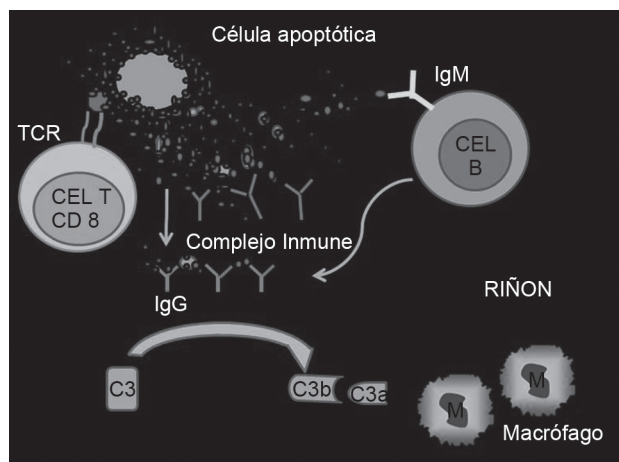
### Fisiopatología

Esta enfermedad se origina por una pérdida de la autotolerancia, con el escape de clonas celulares autorreactivas ante la exposición de antígenos propios. Se producen anticuerpos derivados de linfocitos B disfuncionales. Estos anticuerpos activan el complemento y forman complejos inmunológicos que se depositan predominantemente en la zona renal y causan daño mediado por el sistema inmunológico (Figura 1).

### Complicaciones

Además de los brotes de la enfermedad grave y las complicaciones debidas a los medicamentos, merecen mención la infección y el síndrome de activación de macrófago (SAM).<sup>4</sup>

La cápsula de los polisacáridos protege contra la lisis directa del complemento y la IgG2 específica; esta última es producida de manera insuficiente en los pacientes con lupus eritematoso sistémico. Cuando se administran corticoesteroides en dosis altas o por periodos prolongados se aumenta el



**Figura 1.** La exposición de antígenos activa la respuesta inmunológica de linfocitos B y T, lo que causa daño celular y humoral; este último origina la producción de autoanticuerpos y la consecuente activación del complemento, que desemboca en el daño a diversos órganos.

riesgo de que se adquieran infecciones virales, como herpes zoster. Los pacientes que reciben otros inmunosupresores pueden padecer infecciones oportunistas, como *Pneumocystis jirovecii*, histoplasma, tuberculosis o criptococosis.

El síndrome de activación de macrófago (SAM) es una complicación cada vez más reconocida en niños y adolescentes no sólo con lupus eritematoso sistémico y comprende las formas primaria (hereditaria) y reactiva. La primaria está representada por los casos con linfocitosis hemofagocítica familiar, síndrome de Chediak-Higashi, síndrome de Griscelli y síndrome linfoproliferativo ligado al X. La forma reactiva se produce en situaciones como infecciones, linfomas malignos o enfermedades autoinmunitarias. Entre las enfermedades autoinmunitarias sistémicas, el lupus eritematoso sistémico es la enfermedad más común para el SAM. Su fisiopatología aún no está totalmente establecida, pero refleja la activación inmunológica no controlada con un número creciente de células fagocíticas infiltrantes histiocitárias a órganos como el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos y el cerebro. La manifestación clínica puede simular una exacerbación de la enfermedad aguda con fiebre, fatiga o un proceso infeccioso, pero con algunas diferencias en los estudios de laboratorio y en los datos físicos. La gammaglobulina intravenosa (IgIV) es parte importante de la terapia inicial en los pacientes debidamente seleccionados.

## Tratamiento

A partir de 1950, la administración de esteroides redujo la mortalidad por lupus eritematoso sistémico, lo que permitió prolongar la vida de los pacientes y realizar estudios que han determinado que las tasas de mortalidad se redujeron significativamente en las últimas dos décadas (con 10 y 15 años de supervivencia superior al 85%) y entender cómo con el paso de los años se ha modificado el curso natural de la enfermedad. Anteriormente, la mortalidad en los primeros años de la enfermedad era invariablemente por la actividad de la misma; en la actualidad es comúnmente secundaria a la infección, a enfermedad renal terminal o al brote de lupus grave; mientras que la enfermedad cardiovascular desempeña un papel significativo en la mortalidad tardía.<sup>6</sup>

El tratamiento farmacológico a menudo es agresivo, pero adaptado a la gravedad y extensión de la enfermedad. Todos los medicamentos tienen efectos secundarios potenciales, por lo que siempre es necesario un equilibrio de riesgo-beneficio. Fármacos como la hidroxiclороquina y la cloroquina aún son básicos para el tratamiento de los síntomas cutáneos y articulares, así como inductores de remisión lenta. Los antiinflamatorios no esteroides (AINE) se prescriben principalmente para el alivio de los síntomas músculo-esqueléticos y para serositis. Los corticosteroides orales e intravenosos son la columna vertebral de la mayor parte de los regímenes terapéuticos y son más eficaces para el rápido control de la enfermedad.

Los agentes inmunosupresores se emplean principalmente como ahorradores de esteroides en casos de afección renal, hematológica o del sistema nervioso central y su selección dependerá de la severidad de la enfermedad, así como de las características individuales de los pacientes.

La ciclofosfamida se reserva para los síntomas graves y potencialmente mortales, debido a su riesgo de toxicidad, que puede provocar infertilidad, infección y riesgo de cáncer a largo plazo. Se prescribe para los síndromes neuropsiquiátricos graves (psicosis, estado confusional agudo) y, en algunos casos, para la enfermedad renal y otras manifestaciones resistentes a las terapias iniciales o para pacientes que no son aptos para la prescripción de medicamentos orales. Es importante individualizar su uso e informar adecuadamente a los pacientes acerca de dichos efectos.

El micofenolato de mofetilo es una opción terapéutica de eficacia similar a la de la ciclofosfamida, pero con diferentes mecanismos de acción. El rituximab es un anti-

cuerpo monoclonal anti-CD20, dirigido contra las células B activas. Es eficaz para el tratamiento contra algunos tipos de linfoma, citopenias autoinmunitarias y lupus resistente a inmunosupresores convencionales. Existen otros anticuerpos monoclonales, como el belimumab, que inhibe los factores activadores del linfocito B (Blys o BAAF). Su administración en niños aún no está autorizada.

Como ya se mencionó, la mortalidad por lupus eritematoso sistémico se ha modificado sustancialmente con el advenimiento de los fármacos inmunosupresores; si previamente los pacientes con esta enfermedad fallecían invariablemente por actividad de la misma, en la actualidad, los esteroides y quimioterapéuticos ofrecen una opción para el control.

En la población de niños mexicanos tratados en el Servicio de Inmunología Clínica del INP, la causa principal de mortalidad se debe a procesos infecciosos en los primeros dos años del diagnóstico. Un reto sumamente complejo para el personal clínico es el tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias con infecciones asociadas, pues esto último limita considerablemente la administración de fármacos inmunosupresores.

Los avances actuales en la biología molecular y en inmunología básica abrieron las puertas para establecer nuevos tratamientos. La gammaglobulina intravenosa se usó en un caso de nefritis lúpica por primera vez en 1982 y su prescripción se ha incrementado desde entonces. La mayor parte de los datos son informes de series de casos no controlados y sugieren que las manifestaciones de lupus eritematoso sistémico, como pancitopenia, psicosis, derrames pleurales, carditis y vasculitis, responden a la gammaglobulina intravenosa.<sup>7</sup>

La gammaglobulina intravenosa (IgIV) es un hemoderivado con altas concentraciones de IgG predominantemente de subclase 1, que tiene un efecto regulador sobre el sistema inmunológico. De ahí la gran ventaja de este producto, que tiene un alto perfil de seguridad en pacientes infectados, pues modula la inmunidad, no la suprime<sup>8</sup> (Cuadro 1).

Se han descrito muchos casos con respuesta favorable de algunas manifestaciones de lupus eritematoso sistémico debido a la IgIV. Éstas incluyen: lupus eritematoso sistémico resistente, trombocitopenia autoinmunitaria, lupus neonatal asociado con la transferencia de anticuerpos anti-Ro a través de la placenta, psicosis por lupus eritematoso sistémico, pleuritis, pericarditis, disfunción cardíaca,

**Cuadro 1.** Mecanismos de acción de la gammaglobulina intravenosa.

- Bloqueo del receptor Fc sobre las células fagocíticas
- Inhibición de la producción de citocinas
- Inactivación de autoanticuerpos patogénicos (red idiotipo-anti-idiotipo)
- Inhibición de la producción de autoanticuerpos por células B
- Incremento en la opsonización
- Modulación en la inducción de apoptosis
- Inhibición de complejos inmunológicos

deficiencia adquirida del factor VIII, pancitopenia, lupus cutáneo resistente, mielofibrosis, nefritis membrano-proliferativa, vasculitis, hemorragia pulmonar, así como en la prevención de pérdidas fetales recurrentes en pacientes con síndrome antifosfolípido.<sup>9</sup>

Marier y colaboradores trataron siete pacientes con lupus eritematoso sistémico con IgIV, la cual indujo un rápido aumento de plaquetas. Estos individuos tenían trombocitopenia asociada y tuvieron recaídas frecuentes por el efecto inmunomodulador transitorio de la IgIV.<sup>10</sup>

Levy y colaboradores trataron con inmunoglobulina intravenosa a 20 pacientes, de los que 17 mostraron evidente alivio en los índices de actividad de lupus eritematoso sistémico (SLAM: *Systemic Lupus Activity Measure*), con diversas dosis de infusión, con alivio de los síntomas, como artritis, fiebre y trombocitopenia.<sup>11</sup>

También se observaron beneficios clínicos en otros estudios no controlados, por lo general con distintas dosis y esquemas de aplicación. Sin embargo, la respuesta clínica tiene duración limitada y se requiere la administración mensual de IgIV para mantener la respuesta. En muchos casos, se asocia con reducción en títulos de anticuerpos anti-ADN nativo, velocidad de sedimentación globular y elevación de las concentraciones de complemento.<sup>12</sup>

La administración de gammaglobulina para el tratamiento contra la nefritis lúpica es controvertido, debido a su costo y a la falta de estudios amplios al respecto. Las contraindicaciones para su administración son: insuficiencia renal con anuria e inestabilidad hemodinámica, antecedente de hipersensibilidad al producto, así como deficiencia selectiva de IgA, ya que ésta incrementa el riesgo de reacciones alérgicas a hemoderivados.

El tratamiento contra la nefritis lúpica con IgIV muestra resultados promisorios: reduce el depósito de complejos inmunológicos y la proteinuria, mejora la función renal y disminuye la administración de corticoesteroides. Aunque

se han descrito efectos adversos, como necrosis tubular aguda por la administración de IgIV, es una opción razonable en pacientes con escasa respuesta a la terapia inicial de inducción.<sup>9,12,13</sup>

Es importante considerar el tratamiento de la hipogammaglobulinemia en lupus eritematoso sistémico, debido a que pueden coexistir estados de inmunodeficiencia, como defectos congénitos del complemento, deficiencia selectiva de IgA, inmunodeficiencia común variable, o adquiridos, como hipogammaglobulinemia causada por inmunosupresores. La vigilancia de las concentraciones de inmunoglobulina en estos pacientes es útil para identificar el riesgo de susceptibilidad a infecciones y para determinar la posibilidad de suspender el tratamiento inmunosupresor o iniciar el tratamiento con gammaglobulina intravenosa a dosis substitutiva.<sup>14</sup>

En la Clínica de Atención al Niño con Lupus Eritematoso Sistémico del INP, una paciente que tenía un defecto congénito del complemento tuvo una respuesta favorable a la IgIV durante episodios infecciosos. Otros pacientes que recibieron dosis mensuales de gammaglobulina por enteropatía lúpica o por hipogammaglobulinemia tuvieron respuesta favorable.

Otras entidades asociadas con lupus eritematoso sistémico, como la urticaria vasculítica hipocomplementémica y la pseudoobstrucción intestinal, se han tratado exitosamente con IgIV a dosis inmunomoduladora en pacientes mexicanos.<sup>15,16</sup>

La pseudoobstrucción intestinal es una complicación infrecuente del lupus eritematoso sistémico; ésta se debe a la disfunción del músculo liso visceral y del sistema nervioso periférico. Clínicamente, es un cuadro subagudo de dolor abdominal, vómito, estreñimiento, distensión abdominal y peristalsis intestinal disminuida o ausente. En el INP, Yamazaki y colaboradores publicaron dos casos con pseudoobstrucción intestinal por enteritis eosinofílica como primera manifestación de lupus eritematoso sistémico. Uno de los casos se trató exitosamente con IgIV, pulsos de metilprednisolona y ciclofosfamida oral. El segundo caso recibió pulsos de metilprednisolona y tuvo alivio de los síntomas.<sup>16</sup>

Hernández y su grupo comunicaron un caso de lupus eritematoso sistémico y de choque asociado con enfermedad autoinmunitaria que respondió favorablemente a la IgIV, a dosis inmunomoduladora (1 g/kg/do) y pulsos de metilprednisolona.<sup>17</sup>

La dosis habitual inmunomoduladora de IgIV en lupus eritematoso sistémico es de 1 a 2 g/kg/dosis, en infusión

constante o dividida en porciones diarias, por dos a cinco días. La dosis sustitutiva en pacientes con inmunodeficiencias primarias de anticuerpos varía entre 400 y 600 mg/kg/dosis, de acuerdo con las características del paciente.<sup>18</sup>

En el INP existe un área para Inmunoterapia de Corta Estancia (ICE) donde se aplican IgIV e inmunosupresores a pacientes de manera ambulatoria.

En resumen, se requieren más estudios de IgIV en pacientes con lupus eritematoso sistémico para elevar el nivel de evidencia, ya que en informes de casos se demostró que es útil contra la trombocitopenia grave y promueve un rápido incremento de las plaquetas.

Las indicaciones de los autores para la administración de IgIV en niños con lupus eritematoso sistémico son:

- Hipogammaglobulinemia secundaria al rituximab.
- Citopenias resistentes a inmunosupresores convencionales.
- Lupus e inmunodeficiencia.
- Lupus e infecciones severas.
- Neuro lupus resistente a tratamientos convencionales.
- Síndrome de activación de macrófago en lupus eritematoso sistémico con infección.

## CONCLUSIONES

El conocimiento de la fisiopatología del lupus eritematoso sistémico brinda nuevas modalidades terapéuticas. La administración de gammaglobulina intravenosa (IgIV), en casos adecuadamente seleccionados, ha mostrado su eficacia con un buen perfil de seguridad. Actualmente no hay estudios amplios que incrementen el nivel de evidencia para la administración de gammaglobulina en lupus eritematoso sistémico; sin embargo, varias series de casos avalan su eficacia. Una de las limitantes de muchos fármacos que se administran en el tratamiento contra lupus eritematoso sistémico son su costo y la necesidad de su aplicación frecuente. La IgIV en muchas ocasiones beneficia a los pacientes con lupus eritematoso sistémico severo, pero la selección de éstos debe ser individualizada.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Benedek T. Historical background of discoid and systemic erythematosus lupus. En: Wallace. Bevrá. Han. Dubois' lupus erythematosus. Wallace D. Bevrá. Han. 7ª Ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 2-13.
2. Berrón R. Enfermedades autoinmunitarias en el niño. Lupus Eritematoso Sistémico. México: Editorial Alfil; 2007;(3):19-43.
3. Kalunian, Tutuncu ZN, KC. The definition and classification of systemic lupus erythematosus. En: Wallace. Bevrá. Han. Dubois' lupus erythematosus. Wallace D. Bevrá. Han. 7ª Ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 16-20.
4. Levy DM, Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 2012;59:345-364.
5. Blanca-Galicia B, Guevara-Cruz M, Berrón-Pérez R, Berrón-Ruiz L, Gutiérrez-Castrellón P, Espinoza-Rosales FJ. Survival of Mexican patients with paediatric-onset systemic lupus erythematosus and abnormal electroencephalogram. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2012;41:108-113.
6. Pickering G. Treatment of systemic lupus erythematosus with steroids. *Br Med J.* 1961;7:915-920.
7. Pyne DM, Ehrenstein, V. Morris. The therapeutic uses of intravenous immunoglobulins in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatol.* 2002;41:367-374.
8. Jolles S, Sewells WAC, Misbah SA. Clinical uses of intravenous immunoglobulin. *Clin Exper Immunol.* 2005;142:1-11.
9. Rahman A, Isenberg D. Mechanisms of disease systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2008;358:929-939.
10. Marier WP, Gordon DS, Howard RF, Saleh MN, Miller SB, Lieberman JD, Woodlee PM. Intravenous immunoglobulin therapy in systemic lupus erythematosus-associated thrombocytopenia. *Arthr Rheum.* 1990;33:1233-1239.
11. Levy Y, Sherer Y, Ahmed A, Langevitz P, Geroge J, Fabrizzi F, Terryberry J, Meissner M, Lorber M, Peter JB, Shoenfeld Y. A study of 20 SLE patients with intravenous immunoglobulin-clinical and serologic response. *Lupus.* 1999;8:705-712.
12. Francioni C, Galeazzi M, Fioravanti A, Gelli R, Megale F, Marcolongo R. Long-term i.v. Ig treatment in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 1994;12:163-168.
13. Schroeder MD, Zeuner RA, Euler HH, Loffler H. High dose intravenous immunoglobulins in systemic lupus erythematosus: clinical and serological results of a pilot study. *J Rheumatol.* 1996;23:71-75.
14. Yong PF, Aslam L, Karim MY, Khamashta MA. Management of hypogammaglobulinaemia occurring in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol (Oxford).* 2008;47:1400-1405.
15. Yamazaki-Nakashimada M, Duran-McKinster C, Ramírez-Vargas N, Hernández-Bautista V. Intravenous immunoglobulin therapy for hypocomplementemic urticarial vasculitis associated with systemic lupus erythematosus in a child. *Pediatr Dermatol.* 2009;26:445-447.
16. Yamazaki-Nakashimada MA, Rodríguez-Jurado R, Ortega-Salgado A, Gutiérrez-Hernández A, García-Pavón-Osorio S, Hernández-Bautista V. Intestinal pseudoobstruction associated with eosinophilic enteritis as the initial presentation of systemic lupus erythematosus in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48:482-486.
17. Hernández-Bautista VM, Stamatelos-Albarrán D, Vázquez-García RE, Martínez-Borja LM, Rodríguez-Lozano AL. Lupus and autoimmune shock: Use of intravenous gammaglobulin. Case report and proposal for a new designation. *Acta Pediatr Mex.* 2013;34:81-84.
18. Karim MY, Pisoni CN, Khamashta MA. Update on immunotherapy for systemic lupus erythematosus? What's hot and what's not! *Rheumatol.* 2009;48:332-341.