



## Caso clínico

# Eficacia de rituximab en dermatomiositis y polimiositis refractarias al tratamiento convencional

Simón Ángel Sánchez-Fernández\*, José Antonio Carrasco Fernández y Luisa Marena Rojas Vargas

Sección de Reumatología, Hospital La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 11 de enero de 2012

Aceptado el 23 de febrero de 2012

On-line el 6 de julio de 2012

#### Palabras clave:

Dermatomiositis  
Polimiositis  
Refractario  
Rituximab

### R E S U M E N

Se presentan un caso de dermatomiositis y otro de polimiositis refractarias a varios inmunosupresores convencionales y con respuesta a tratamiento con rituximab, con el que se posibilita la disminución de dosis de corticoide y se mantiene a la enfermedad en remisión durante un largo periodo.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Efficacy of rituximab in dermatomyositis and polymyositis refractory to conventional therapy

#### A B S T R A C T

We report one case of dermatomyositis and one of polymyositis refractory to several conventional immunosuppressive therapies, which present a response after treatment with rituximab, enabling steroid dose reduction and a prolonged remission.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

#### Keywords:

Dermatomyositis  
Polymyositis  
Refractory  
Rituximab

## Introducción

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son enfermedades inflamatorias del tejido conectivo de etiología desconocida y que afectan principalmente al músculo esquelético, piel y otros órganos internos. Para su tratamiento se han utilizado glucocorticoides (GC) e inmunosupresores como metotrexato (MTX) y azatioprina (AZA) con un porcentaje elevado de ineficacia<sup>1</sup>. Puntualmente se han usado diferentes terapias biológicas, entre ellas rituximab (RTX), un anticuerpo monoclonal quimérico anti CD20. Nosotros presentamos un caso de dermatomiositis (DM) y una polimiositis (PM) refractarias y con intolerancia a múltiples tratamientos convencionales que presentan una posterior respuesta a RTX.

## Casos clínicos

### Caso clínico 1

Mujer de 50 años, con antecedente de hábito tabáquico y síndrome depresivo, que es diagnosticada en 2008 de DM por presencia de exantema cutáneo facial y en brazos, debilidad muscular proximal de extremidades, elevación de enzimas musculares (creatinasa [CK]: 2.982 U/l y aldolasa: 19,6 U/l) y positividad para ANA a título 1/640 con negatividad para autoanticuerpos específicos. El electromiograma muestra una miopatía generalizada de distribución proximal e intensidad moderada. Por intolerancia gástrica e hipertensión arterial asociada a dosis altas de GC, inicialmente se pautó prednisona (PD) a dosis de 0,5 mg/kg/día, con un descenso de los valores de CK (960 U/l), pero sin mejoría de la debilidad muscular. La evolución posterior de las enzimas musculares y de la dosis de PD respecto de los inmunosupresores que recibe la paciente se exponen en la *tabla 1*. AZA 150 mg/día y MTX 15 mg/semana se suspendieron por intolerancia gástrica

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [simon.sanchez.fernandez@gmail.com](mailto:simon.sanchez.fernandez@gmail.com)  
(S.Á. Sánchez-Fernández).

**Tabla 1**  
Caso 1: evolución de los valores de enzimas musculares y tratamiento

	Diagnóstico inicial	GC	AZA	MTX	MMF	IGIV	3 meses tras IGIV	1.ª infusión RTX	3 meses tras RTX	6 meses tras RTX	9 meses tras RTX
CK (U/l)	2.982	960	902	728	1737	361	1.632	2.762	1.253	344	339
Aldolasa (U/l)	19,6	-	8,8	-	18,5	5,8	15	25	11,9	3,5	4,9
AST (U/l)	60	32	31	50	56	21	47	74	33	17	18
ALT (U/l)	79	39	32	51	57	28	48	85	53	27	32
PD (mg/día)	-	30	25	20	15	15	15	30	20	15	10

GC: glucocorticoides; AZA: azatioprina; MTX: metotrexato; MMF: micofenolato de mofetilo; IGIV: inmunoglobulinas intravenosas; RTX: rituximab; CK: creatinina (normal: < 250); aldolasa (normal: < 7); AST: aspartato aminotransferasa (normal: 10-40); ALT: alanino aminotransferasa (normal: 10-40); PD: prednisona.

sin producir tampoco una mejoría clínica importante. Micofenolato de mofetilo (MMF) 2 g/día fue suspendido por ineficacia con empeoramiento clínico y analítico. Se mantuvieron 2 años de corticoterapia debido a las recaídas por parte de la paciente para recibir un tratamiento no convencional y sin indicación aprobada para MII. La aparición de fascias cushingoide y cataratas oculares, junto con la persistencia de actividad de la enfermedad, hace que se decida en 2010 pautar tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) a dosis de 2 g/kg/mes, durante 3 meses. Se produce una buena respuesta clínica y analítica pero con una rápida recaída a los 3 meses de su suspensión. De este modo, en febrero de 2011 se inicia tratamiento con RTX (ciclo de 2 infusiones iv de 1 g, separadas por 2 semanas) sin otro inmunosupresor añadido, observándose una mejoría de la debilidad muscular y una casi normalización de las enzimas musculares. Esta respuesta se produce a los 5 meses después de la primera infusión, pero se mantiene a lo largo del tiempo tras 9 meses sin necesidad de retratamiento y posibilita una disminución de PD hasta 10 mg/día. No se detectó durante este seguimiento ningún efecto adverso relacionado con RTX.

#### Caso clínico 2

Mujer de 30 años, con antecedentes de HTA y obesidad mórbida, que es valorada en 2007 por debilidad proximal en extremidades y elevación de las enzimas musculares (CK: 4.609 U/l). Es diagnosticada de PM al demostrarse en el electromiograma una miopatía difusa proximal y en la biopsia muscular datos anatomopatológicos compatibles con miopatía inflamatoria. Inicialmente se pauta PD 1 mg/kg/día con una respuesta parcial y disminuyendo la dosis a 0,5 mg/kg/día tras la adición de inmunosupresores. Estos no impiden varios episodios de debilidad generalizada e intensa impotencia funcional que requieren tratamiento con bolos de metilprednisolona (1 g/día durante 3 días consecutivos). La evolución de los valores de las enzimas musculares y del tratamiento queda reflejada en la tabla 2. A pesar de MTX (20 mg/día) y AZA (150 mg/día), es imposible disminuir la dosis de PD por debajo de 30 mg/día por empeoramiento clínico, por lo que se inician IGIV (2 g/kg/mes durante 3 meses), que producen una mejoría clínica y analítica, pero con recaída posterior a los 3 meses de su interrupción pese a mantener AZA y MTX asociados a los GC. En agosto de 2009 se decide pautar RTX (2 infusiones iv de 1 g, separadas por 2 semanas), manteniéndose GC, AZA y MTX. A los 5 meses

**Tabla 2**  
Caso 2: evolución de los valores de enzimas musculares y tratamiento

	Diagnóstico inicial	GC	AZA + MTX	+ IGIV	3 meses tras IGIV	1.ª infusión de RTX	3 meses tras RTX	6 meses tras RTX	15 meses tras RTX	2.º ciclo de RTX	9 meses tras 2.º ciclo RTX
CK (U/l)	4.609		1.024	331	1.316	1.366	1.101	737	468	616	593
AST (U/l)	99		54	23	112	53	69	53	25	37	32
ALT (U/l)	200		152	26	95	54	93	74	20	26	24
PD (mg/día)	-	90	30	20	20	20	15	15	10	10	5

GC: glucocorticoides; AZA: azatioprina; MTX: metotrexato; IGIV: inmunoglobulinas intravenosas; RTX: rituximab; CK: creatinina (normal: < 250); AST: aspartato aminotransferasa (normal: 10-40); ALT: alanino aminotransferasa (normal: 10-40); PD: prednisona.

se observa una gran mejoría de la debilidad proximal y una disminución de las enzimas musculares, que se mantiene a lo largo del tiempo. En enero de 2011, y tras 17 meses del primer ciclo de RTX, se administra un segundo ciclo por temor a una recaída, ya que la paciente tiene que viajar al extranjero durante un tiempo prolongado y es imposible realizar su seguimiento. Con esta nueva dosis se mantiene en remisión durante un año más y hasta el momento actual, con una casi normalización de los valores de CK (468 U/l) y con la posibilidad de descender la dosis de PD a 5 mg/día. Tampoco se objetivaron efectos secundarios relacionados con la infusión de RTX ni en el posterior seguimiento.

#### Discusión

Las MII se caracterizan por la presencia de un infiltrado inflamatorio a nivel muscular donde parecen tener un papel importante en cuanto a la patogenia los linfocitos B, especialmente en la DM. El RTX es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 indicado para el tratamiento del linfoma no Hodgkin y la artritis reumatoide, también utilizado en otras enfermedades autoinmunitarias refractarias como el LES, síndrome de Sjögren o vasculitis, al producir una profunda y mantenida depleción de linfocitos B CD20+ y sin afectar a las células madre ni a las células plasmáticas. Actualmente, el tratamiento de las PM/DM es principalmente empírico y no hay un acuerdo sobre cual es el más óptimo. Inicialmente se utilizan GC a dosis altas y si existe resistencia a estos o manifestaciones extramusculares graves se añaden inmunosupresores, como AZA, MTX, ciclosporina A, tacrolímús, MMF o ciclofosfamida<sup>2</sup>, existiendo alrededor de un 25% de pacientes que no responden o presentan recidivas incluso con estos inmunosupresores<sup>3</sup>. Se han ensayado IGIV (dosis de 1-2 g/kg) que actúan rápidamente y mejoran la debilidad muscular, con pocos efectos adversos pero con un elevado coste y un efecto transitorio<sup>4</sup>. Los fármacos inhibidores de TNF-alfa no parecen ser efectivos, por lo que no se aconseja su uso en estas enfermedades, a menos que otras opciones de tratamiento hayan fracasado<sup>5</sup>. Existen publicados casos aislados o series pequeñas que demuestran la eficacia de RTX en el tratamiento de las MII refractarias<sup>6-9</sup>. En estas publicaciones, un porcentaje elevado de pacientes que responden de manera adecuada o que no necesitan un nuevo ciclo de retratamiento precoz son aquellos que reciben IGIV o ciclofosfamida conjuntamente con RTX. También existen diferencias en la dosis de RTX que se utiliza, sin que exista influencia significativa en el resultado (375 mg/semanal por 4 dosis o ciclos

de 1 g cada dos semanas por 2 dosis), y en el tratamiento concomitante utilizado junto con RTX. García et al.<sup>10</sup> recoge a 17 pacientes con MII donde se utiliza RTX además de ciclofosfamida iv y donde se obtiene una mejoría inicial en todos ellos (incluidos 4 con afectación respiratoria), siendo necesario un segundo ciclo de RTX a los 11 meses solo en 5 pacientes, con posterior respuesta favorable en todos ellos. La publicación con el mayor número de casos de MII refractarias tratadas con RTX es la de Couderc et al.<sup>11</sup>, basada en el registro francés AIR (Auto-immunity and Rituximab). Se obtiene una respuesta favorable en 16 de los 30 pacientes con MII refractarias tratadas con RTX, con una duración media de la eficacia de 15 meses y una disminución de los valores de CPK y de dosis diaria de GC en la mayoría de ellos. La dosis utilizada fue de 1 g × 2 dosis separadas 2 semanas en el 83% de los casos y de 375 mg/m<sup>2</sup> semanal × 4 semanas en el 17%. La mayoría reciben concomitantemente GC e inmunosupresores (28 y 21 pacientes, respectivamente) y se retrata a 10 pacientes, con una nueva respuesta favorable en 8 de ellos.

Nosotros exponemos la eficacia de RTX en una DM y una PM que son refractarias a varios inmunosupresores pero sin la utilización simultánea de IGIV ni de ciclofosfamida y permitiendo la disminución de dosis de GC sin aparición de recaída. Utilizamos la dosis de RTX usada para artritis reumatoide al comprobar su eficacia para MII en otras publicaciones y estar más habituados con su uso. En ambos casos la respuesta a RTX fue tardía (5 meses aproximadamente) pero, y a diferencia de la respuesta inducida por las IGIV, se mantuvo constante al menos durante 1 año tras el ciclo de infusión.

Respecto de los posibles efectos secundarios de RTX se han descrito varios, siendo el más frecuente la reacción infusional y otros como alteraciones hematológicas e infecciones (vías respiratorias altas, sistema urinario o piel) o más graves como la leucoencefalopatía multifocal progresiva. En nuestros 2 casos, la administración de RTX fue bien tolerada y no se acompañó de efecto adverso alguno.

## Conclusión

Sobre la base de los casos expuestos y las experiencias anteriormente publicadas, creemos que RTX es una alternativa muy válida a considerar en el tratamiento de las DM y PM refractarias al tratamiento convencional, incluso administrado sin otros inmunosupresores simultáneamente. La dosis de RTX y el esquema de retratamiento óptimo estarían aún por establecer.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Marie I. Therapy of polymyositis and dermatomyositis. *Presse Med.* 2011;40:e257-70.
2. López MC, Palmou N, Pinto JA. Miositis resistente. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2008;9:144-55.
3. López FJ. Miopatías inflamatorias. Nuevos conceptos. *Reumatol Clin.* 2008;4 Suppl. 1:S40-4.
4. Selva A, Trallero E. Miopatías inflamatorias. Dermatomiositis, polimiositis y miositis con cuerpos de inclusión. *Reumatol Clin.* 2008;4:197-206.
5. Catoggio LJ, Soriano ER, Rosa JE. Tratamiento y pronóstico. *Reumatol Clin.* 2009;5:35-9.
6. Mok CC, Ho LY, To CH. Rituximab for refractory polymyositis: an open-label prospective study. *J Rheumatol.* 2007;34:1864-8.
7. Cooper MA, Willingham DL, Brown DE, French AR, Shih FF, White AJ. Rituximab for the treatment of juvenile dermatomyositis: a report of four pediatric patients. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3107-11.
8. Levine TD. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:601-7.
9. Chung L, Genovese MC, Fiorentino DF. A pilot trial of rituximab in the treatment of patients with dermatomyositis. *Arch Dermatol.* 2007;143:763-7.
10. García FJ, Chinchilla E, Castillo MJ, González C, Ocaña C, Sánchez J. Evaluación de la eficacia del tratamiento con rituximab asociado a ciclofosfamida en pacientes con miopatía inflamatoria idiopática refractaria. *Med Clin (Barc).* 2010;135:256-9.
11. Couderc M, Gottenberg JE, Mariette X, Hachulla E, Sibilia J, Fain O, et al. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of refractory inflammatory myopathies in adults: results from the AIR registry. *Rheumatology.* 2011;50:2283-9.