

- Pan H, Fang X, Wu G, Li W, Zhao X, Li X, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in new-onset systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Inflammation*. 2008;31:260–5.
- Ruiz Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA, Jiménez Alonso J, Praga M, Pallarés L, et al. Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. Documento de consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y de la Sociedad Española de Nefrología (SEN). *Nefrología*. 2012;32:1–35.
- Galeazzi M, Morozzi G, Sebastiani GD, Bellisai F, Marcolongo R, Cervera R, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in 566 European patients with systemic lupus erythematosus: Prevalence, clinical association and correlation with other autoantibodies. European Concerted Action on the Immunogenetics of SLE. *Clin Exp Rheumatol*. 1998;16:541–6.
- Paunzer R, Urowitz A, Gladman D, Gough J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1994;21:1670–3.
- Spronk PE, Bootsma H, Horst G, Huitema MG, Koolen MI. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol*. 1996;35:625–31.
- Pradhan VD, Badakere SS, Bichile LS, Almeida AF. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in systemic lupus erythematosus: Prevalence, clinical associations and correlation with other autoantibodies. *J Assoc Physicians India*. 2004;52:533–7.
- Nasr S, d'Agati V, Park H, Sterman P, Goyzueta J, Dressler R, et al. Necrotizing and crescentic lupus nephritis with antineutrophil cytoplasmic antibody seropositivity. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:682–90.

Marco Tobar-Marcillo<sup>a,b,\*</sup>, Israel Destruge-Molina<sup>a,b</sup>,  
Luis Torres-Orozco<sup>c</sup> y Ricardo Santiago-Ramírez<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

<sup>b</sup> Departamento de Medicina interna, Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos, Ciudad de México, México

<sup>c</sup> Departamento de Nefrología, Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos, Ciudad de México, México

<sup>d</sup> Departamento de Reumatología, Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos, Ciudad de México, México

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [marcotobar1@hotmail.com](mailto:marcotobar1@hotmail.com) (M. Tobar-Marcillo).

<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.07.012>

1699-258X/

© 2017 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

## Rituximab en la anemia hemolítica autoinmune refractaria en lupus eritematoso sistémico



### Rituximab in refractory autoimmune hemolytic anemia in systemic lupus erythematosus

Sr. Editor:

La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) es una manifestación común en el lupus eritematoso sistémico (LES), a menudo refractaria al tratamiento convencional. Los corticoides constituyen la primera línea de tratamiento, con una tasa de respuesta inicial del 70-85%, aunque la respuesta mantenida después de un año es inferior al 20%<sup>1,2</sup>. En casos refractarios, la esplenectomía ha sido tradicionalmente el tratamiento de segunda línea, con una tasa de respuesta del 60-70%, suponiendo un aumento considerable del riesgo de infecciones graves<sup>2</sup>. En casos refractarios o con contraindicación de esplenectomía se pueden emplear inmunosupresores como azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina-A, y en los últimos años, rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20) con buena respuesta<sup>3,4</sup>. A continuación se presentan 2 casos de AHAI refractaria secundaria a LES tratadas con rituximab.

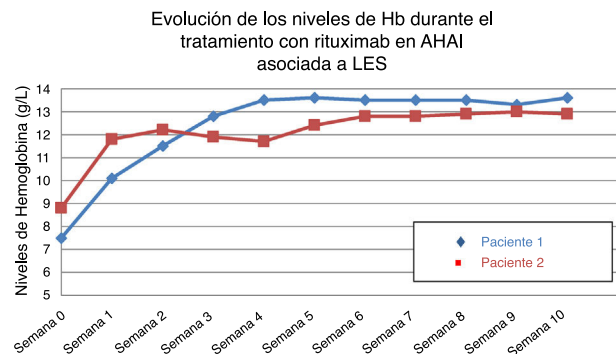
*Primer caso:* Mujer de 37 años, diagnosticada de LES hace 10 años, en tratamiento con hidroxicloquina (200 mg/día). Acudió a urgencias por astenia intensa, artralgias y palidez mucocutánea. Analíticamente se objetivaron cifras de hemoglobina (Hb) de 5 g/dl y VCM 81 fl por lo que precisó transfusión de concentrados de hematíes. Se observó asimismo una bilirrubina total (BT) de 2,3 mg/dl a expensas de indirecta, haptoglobina de 1 mg/dl, LDH 856 U/l y positividad de los test de Coombs directo e indirecto. La paciente fue diagnosticada de AHAI y se instauró tratamiento con corticoides (1 mg/kg/día) y azatioprina (50 mg/12 h), evolucionando a la cronicidad con brotes corticodependientes.

*Segundo caso:* Mujer de 19 años con reciente diagnóstico de LES en tratamiento con azatioprina (50 mg/día) e hidroxicloquina (200 mg/día) que acudió a urgencias por fiebre de 38,5 °C, deterioro del estado general, poliartralgias y astenia. Analíticamente se objetivó una Hb de 7,5 g/dl, BT de 2,16 mg/dl de predominio indirecto, LDH 678 U/l. Se diagnosticó de AHAI y se trató con corticoides a dosis de 1 mg/kg/día. Inicialmente evolucionó favorablemente y posteriormente presentó nuevas crisis hemolíticas con el descenso de corticoides.

En ambos casos, ante la persistencia de recaídas a pesar de corticoides e inmunosupresores se propuso iniciar tratamiento con rituximab a dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> semanal durante 4 semanas, con una evolución favorable y rápida, manteniendo niveles de Hb superiores a 12,5 g/dl después de 10 y 12 meses, respectivamente (fig. 1). En la primera paciente se ha administrado un segundo ciclo de rituximab al año, en cambio la segunda paciente continúa con respuesta mantenida.

La eficacia del rituximab en los trastornos hematológicos autoinmunes probablemente se deba no solo a la eliminación del autoanticuerpo patógeno, sino a la depleción de los linfocitos B como células presentadoras de antígeno y a su alteración como productoras de citoquinas<sup>5</sup>. Aunque el impacto de rituximab en el tratamiento de pacientes con AHAI como primera línea es todavía desconocido, este ha demostrado ser eficaz como terapia de segunda línea en estudios prospectivos y retrospectivos<sup>6–8</sup>, con tasas de supervivencia libres de recaída que varían entre un 64 y un 100% a 36 meses y siendo la respuesta a la terapia combinada de rituximab y corticoides significativamente superior a la monoterapia con corticoides<sup>8,9</sup>.

La AHAI supone una entidad patológica grave, por lo tanto es importante un diagnóstico precoz, así como un tratamiento intensivo para detener el proceso hemolítico. En nuestra experiencia, el uso de rituximab supuso una respuesta rápida y mantenida en



**Figura 1.** Evolución de los niveles de Hb con rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>/semanal durante 4 semanas). Estabilización en la semana 3 de tratamiento, comenzándose pauta descendente de corticoides hasta 5 mg/día.

el tiempo en 2 pacientes de características similares. Consideramos a tal efecto, según la literatura revisada, que el inicio de este fármaco no debería demorarse en el tiempo<sup>6,7,10</sup>. Dada su seguridad y tolerabilidad<sup>8,9</sup>, su uso como segunda línea de tratamiento debería recomendarse frente a la utilización de inmunosupresores que supongan mayor toxicidad, o frente a la esplenectomía<sup>8</sup>.

### Bibliografía

1. Dierickx D, Kentos A, Delannoy A. The role of rituximab in adults with warm antibody autoimmune hemolytic anaemia. *Blood*. 2015;125:3223–9.
2. Alfonso ME, Bencomo A. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2013;29:327–39.
3. Chaturaka R, Rajapakse S, Gooneratne L. Rituximab in the treatment of autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;79:709–19.
4. Olfat M, Silverman ED, Levy DM. Rituximab therapy has a rapid and durable response for refractory cytopenia in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24:966–72.
5. Garvey B. Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol*. 2008;141:149–69.
6. Bussone G, Ribeiro E, Decjartres A, Viillard JF, Bonnotte B, Fain O, et al. Efficacy and safety of rituximab in adults' warm antibody autoimmune haemolytic anemia: Retrospective analysis of 27 cases. *Am J Hematol*. 2009;84:153–7.
7. Penalver FJ, Alvarez-Larrazn A, Diez-Marin JL, Gallur L, Jarque I, Caballero D, et al. Rituximab is an effective and safe therapeutic alternative in adults with refractory and severe autoimmune hemolytic anemia. *Ann Hematol*. 2010;89:1073–80.
8. Zhang X, Sun J. Lower dose of rituximab in the treatment of elderly autoimmune hemolytic anemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2014;35:236–8 [Article in Chinese].
9. Birgens H, Frederiksen H, Hasselbalch HC, Rasmussen IH, Nielsen OJ, Kjeldsen L, et al. A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol*. 2013;163:393–9.
10. Gottardo NG, Baker DL, Willis FR. Successful induction and maintenance of long-term remission in a child with chronic relapsing autoimmune hemolytic anemia using rituximab. *Pediatr Hematol Oncol*. 2003;20:557–61.

María Pavo-Blanco\*, Marta Novella-Navarro,  
Rafael Cáliz-Cáliz y Miguel A. Ferrer-González

*Servicio de Reumatología, Complejo Hospitalario Universitario de Granada, Granada, España*

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [mpb.mblanco@gmail.com](mailto:mpb.mblanco@gmail.com) (M. Pavo-Blanco).

<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.07.023>  
1699-258X/

© 2017 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.