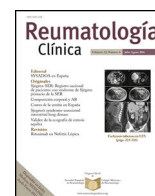




Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Cartas al Editor

Dos enfermedades autoinmunes de difícil manejo



Two Difficult Management Autoimmune Diseases

Sr. Editor:

Presentamos el caso de un paciente varón de 56 años, alérgico a la penicilina, con antecedentes de hipercolesterolemia, diabetes mellitus y artritis reumatoide seropositiva, nodular y erosiva diagnosticada en 2009. Había recibido varios tratamientos biológicos (etanercept, adalimumab, tocilizumab, rituximab, abatacept, retirados por ineffectividad o por efectos adversos) y actualmente estaba en tratamiento con metotrexato 25 mg/semanales, celecoxib y tofacitinib 5 mg/cada 12 h, sin incidencias y con la enfermedad reumática en remisión.

Consultó en urgencias hasta en 3 ocasiones por la aparición de una erupción generalizada habonosa muy pruriginosa de más de 24 h de evolución, dejando hiperpigmentación y, en ocasiones, púrpura en el lugar de los habones (fig. 1). La erupción se acompañaba de mal estado general, opresión torácica, edema labial de glotis y úvula. En urgencias se administraban glucocorticoides intravenosos y antihistamínicos con mejoría rápida de la sintomatología.



Figura 1. Erupción generalizada.

En una de las visitas requirió adrenalina. A pesar del tratamiento con glucocorticoides sistémicos a dosis altas, antihistamínicos de segunda generación a dosis máximas, antihistamínicos sedantes y ranitidina, seguía con numerosas lesiones generalizadas muy pruriginosas.

En la analítica destacaban reactantes de fase aguda elevados, leucocitosis con neutrofilia, dímero-D de 1.080 ng/ml, complemento normal, anticuerpos antinucleares negativos e IgE 383 KU/l con IgE específicas de *Anisakis* y *Ascaris* negativas. Se realizó una biopsia cutánea tipo *punch* de una lesión aguda donde se informaba de vasculitis neutrofílica leve en dermis superficial y profunda con ausencia de eosinófilos, compatible con urticaria vasculitis (UV). Se realizó una TC torácica y un ecocardiograma que resultaron normales.

Con el diagnóstico de UV normocomplementémica (NUV) establecido, nos planteamos si la sintomatología cutánea era una toxicodermia por el nuevo inmunosupresor (inhibidor quinasa de Janus) o bien otro proceso autoinmune asociado a su artritis reumatoide. Descartamos la primera opción dado que llevaba meses de tratamiento con tofacitinib, sin incidencias, y porque se suspendió temporalmente el tratamiento y las lesiones cutáneas persistieron. La sintomatología no se controlaba, por lo que se planteó tratamiento con omalizumab. Se descartaron otras opciones terapéuticas (colchicina, sulfona o ciclosporina) por la inmunosupresión del paciente. Hay varios casos publicados que comentan el uso de omalizumab en UV¹⁻⁵ en uso fuera de ficha técnica. En el artículo de De Brito et al.³ revisan los casos publicados hasta 2018 de pacientes con UV y comparan la efectividad de omalizumab y observan que las NUV responden mejor a omalizumab que las hipocomplementémicas (HUV). Esto les hace pensar que podrían ser 2 enfermedades con distintos mecanismos fisiopatológicos, en la NUV la IgE y las células mastocitarias tendrían un papel más importante, mientras que el daño endotelial por los depósitos de inmunocomplejos estarían más implicados en la HUV, por lo que no responderían tanto a omalizumab.

El caso se presentó y se aprobó en el comité de usos especiales del hospital y el paciente firmó el consentimiento informado. Se inició tratamiento con omalizumab a dosis de 300 mg/cada 4 semanas, manteniendo los antihistamínicos unas semanas y retirando los glucocorticoides, después de la primera administración desaparecieron las lesiones cutáneas. Actualmente lleva 6 ciclos de omalizumab a dosis de 300 mg/cada 4 semanas y persiste asintomático.

Tanto los reactantes de fase aguda como el dímero-D se normalizaron. Se pudo retirar los glucocorticoides dejando 5 mg/día (control artritis), se reinició el tratamiento con tofacitinib a las 2 semanas del omalizumab, sin incidencias. Al reiniciar el metotrexato presentó un episodio de transaminitis que se resolvió al reducir la dosis. No se han producido interacciones ni infecciones durante el tratamiento combinado.

Se trata del primer caso descrito en la literatura de un paciente con artritis reumatoide y NUV, ambas enfermedades autoinmunes de difícil manejo. El paciente presentó una respuesta muy rápida y eficaz a omalizumab con total desaparición de las lesiones.

Bibliografía

1. Fueyo-Casado A, Campos-Muñoz L, González-Guerra E, Pedraz-Muñoz J, Cortés-Toro JA, López-Bran E. Effectiveness of omalizumab in a case of urticarial vasculitis. *Clin Exp Dermatol*. 2017;42:403–5.
2. Rattananukrom T, Svetvilas P, Chanprapaph K. Successful treatment of normocomplementemic urticarial vasculitis with omalizumab: A report of three cases and literature review. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2019. <http://dx.doi.org/10.12932/AP-050918-0402>.
3. De Brito M., Huebner G, Murrell D, Bullpitt P, Hartmann K. Normocomplementemic urticarial vasculitis: Effective treatment with omalizumab. *Clin Transl Allergy*. 2018;8:37.
4. Kai AC, Flohr C, Grattan CE. Improvement in quality of life impairment followed by relapse with 6-monthly periodic administration of omalizumab for severe treatment-refractory chronic urticaria and urticarial vasculitis. *Clin Exp Dermatol*. 2014;39:651–2.
5. Cherez-Ojeda I, Vanegas E., Felix M, Mata VL, Cherez A. Patient-reported outcomes in urticarial vasculitis treated with omalizumab: Case report. *BMC Dermatol*. 2018;18:8.

Carola Baliu-Piqué^a, F.J. Narvaez-García^b, Alexandra Retamero^c y Dolors Grados^{d,*}

^a Unidad de Dermatología, Hospital de Igualada-Consorci Sanitari Anoia, Igualada, Barcelona, España
^b Servicio de Reumatología, Hospital de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España
^c Servicio de Farmacia, Hospital de Igualada-Consorci Sanitari Anoia, Igualada, Barcelona, España
^d Unidad de Reumatología, Hospital de Igualada-Consorci Sanitari Anoia, Igualada, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.
 Correo electrónico: dgrados@gmail.com (D. Grados).

<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2020.02.001>
 1699-258X/ © 2020 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Exposure to belimumab in the first trimester of pregnancy in a young woman with systemic lupus erythematosus



Exposición a belimumab en el primer trimestre de embarazo en una mujer joven con lupus eritematoso sistémico

Sr. Editor:

Mister editor, belimumab is a fully human IgG1-λ monoclonal antibody that binds to soluble human B-cell survival factor (known as BlyS or BAFF) and inhibits its biological activity.¹ Belimumab was approved for treatment of systemic lupus erythematosus (SLE) because it showed superiority to the standard of care, excluding patients with active nephritis or central nervous system disease.^{1,2} Here, we report a case of a SLE patient that was incidentally exposed to belimumab during the first trimester of pregnancy.

A 27-year-old Caucasian female with SLE has been followed for this disease for 10 years. She began with arthritis in her hands, malar rash, oral ulcers, and serositis. Her immunology laboratory had ANA 1/1280, homogenous nuclear pattern, positive anti-dsDNA, positive anti Ro and positive lupus anticoagulant, as well as low C3 and C4 complement levels. She followed treatments with corticosteroids, hydroxychloroquine and methotrexate, with

a good initial response, but effectiveness decreased over time. She started to be refractory concerning serositis, arthritis, oral ulcers and skin abnormalities related to these medications, and never had lupus nephritis or neurological compromise. Treatment with belimumab began two years before pregnancy. During this time the disease was successfully controlled, with 0 SLEDAI (SLE Disease Activity Index) points and without adverse events.

She discontinued coming to medical controls; and during this time she got pregnant. When controls were resumed, at week twelve of pregnancy, belimumab was stopped. Her pregnancy was successful, with no SLE reactivation. At week 39.6, due to oligohydramnios and lack of adequate progression, she underwent a cesarean section without any complication. The weight of the newborn was 3520 grams.

This case was an accidental condition, where the patient did not follow her medical controls and never referred to a rheumatologist for pre-pregnancy counseling.

Belimumab was well tolerated at pharmacologically active dose levels in pregnant monkeys and their infants after exposure throughout pregnancy.³ No formal clinical studies have been conducted in pregnant women.^{4,5}

The Belimumab Pregnancy Registry (BPR) aims to evaluate pregnancy and infant outcomes in women with SLE exposed to

Table 1

Cumulative pregnancy outcomes for belimumab from clinical trials, spontaneous reports, post-marketing surveillance reports, and the Belimumab Pregnancy Registry (BPR) through 08 March 2016.⁷

Outcomes	Non-BPR ^a	BPR	Total pregnancies
<i>Total pregnancies</i>	275	24	299
Lost to follow up or unknown	45	1	46
Pregnancy ongoing	36	2	38
<i>Total pregnancies with known outcomes</i>	194	21	215
Elective termination with no apparent congenital anomaly	55	1	56
Elective termination with congenital anomaly	0	0	0
<i>Total pregnancies with known outcomes excluding elective terminations</i>	139	20	159
Spontaneous abortion with no apparent congenital anomaly (<22wks)	47	3	50
Spontaneous abortion with apparent congenital anomaly (<22wks)	2	0	2
Still birth with no apparent congenital anomaly (<22wks)	3	0	3
Spontaneous abortion + stillbirth/(total pregnancies with known outcomes excluding elective terminations)	52/139 (37.4%)	3/20 (15.0%)	55/159 (34.6%)
<i>Total live births (infants)</i>	85	17	102
Live births with no apparent congenital anomaly	81	13	94
Live births with apparent congenital anomaly ^b	4/85 (4.7%)	4/17 (23.5%)	8/102 (7.8%)

^a Non-BPR includes clinical trial outcomes, spontaneous pregnancy reports, and post-marketing surveillance reports outside of the Belimumab Pregnancy Registry.

^b This does not include pregnancies yet to deliver.