

Cartas Científica

**Granulomatosis eosinofílica con poliangiítis
tratada con mepolizumab en dosis
de 100 mg/mes**



***Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis Treated
With Mepolizumab at a Dose of 100 mg/month***

Estimado Director:

La granulomatosis eosinofílica con poliangiítis (GEPA) es una vasculitis sistémica de pequeños y medianos vasos, cuya patogénesis es todavía desconocida. Su prevalencia es de 10-13 casos por millón de habitantes. Se caracteriza por una variedad de anomalías clínicas y de laboratorio, y está asociada en un 40% a anticuerpos p-ANCA MPO¹⁻⁴.

Los eosinófilos juegan un rol clave en la fisiopatogenia de esta enfermedad, a través de injuria tisular local, producto de liberación de sus proteínas granulares y de citoquinas que perpetúan la inflamación Th2, incluida la IL-5. La IL-5 estimula selectivamente el linaje de eosinófilos en la médula ósea, tiene rol central en la diferenciación, supervivencia y proliferación de eosinófilos periféricos, y promueve su adhesión al endotelio vascular⁴. El anticuerpo anti-IL-5 mepolizumab es una alternativa terapéutica, este bloquea la unión de la IL-5 con su receptor en el eosinófilo, disminuyendo la producción y supervivencia del mismo⁵⁻⁸. Mepolizumab

demonstró ser un tratamiento efectivo en pacientes con GEPA con dosis endovenosas de 750 mg/mes⁷⁻⁹ y dosis subcutáneas de 300 mg/mes⁵. Presentamos los casos de 3 pacientes con diagnóstico de GEPA que respondieron a mepolizumab en dosis subcutánea de 100 mg/mes.

Mujer de 34 años con antecedente de pansinusitis y asma de difícil control. Desde el año 2006 (21 años de edad) presentó crisis frecuentes de broncoespasmos y consultas al servicio de urgencias, 2 internaciones en terapia intensiva. En el año 2011 fue internada por dolor abdominal agudo, en el laboratorio se evidenció eosinofilia periférica (518 cél/mm³), elevación de IgE y p-ANCA MPO positivo. Se realizó biopsia endoscópica donde se observó gastro-duodenitis eosinofílica. Se diagnosticó GEPA, y se inició tratamiento con meprednisona y azatioprina, el cual fue suspendido por osteonecrosis de ambas rodillas y leucopenia severa. Posteriormente fue tratada secuencialmente con ciclofosfamida, omalizumab y rituximab. Evolucionó con mal control del asma, pansinusitis persistente, vasculitis recurrente en piel, pérdida de peso y ascenso de eosinófilos (1.224 cél/mm³). En agosto de 2016 inició tratamiento con mepolizumab 100 mg/mes, con franca mejoría clínica, radiológica (fig. 1) y descenso de eosinófilos a 46 cél/mm³, las cuales se sostienen hasta el momento.

Mujer de 59 años con antecedentes de rinosinusitis crónica, angioedema hereditario y asma grave. En 2011 (a los 51 años de edad) fue controlada por fiebre, infiltrados pulmonares radiológicos



Figura 1. Tomografía de senos paranasales, corte axial (A y B) y corte coronal (C y D). A y C) Pre-tratamiento con mepolizumab: desviación septal a izquierda. Marcado engrosamiento mucoso de ambos senos maxilares, celdillas etmoidales y ambas fosas nasales. Presencia de exudado a nivel de ambos senos maxilares. B y D) Después de 4 meses de tratamiento con mepolizumab: mínimo engrosamiento de los senos maxilares. Engrosamiento mucoso y formaciones polipoideas de ambas fosas nasales.

y eosinofilia periférica ($4.128 \text{ c\acute{e}l/mm}^3$), con ANCA negativo y buena respuesta a meprednisona. En 2013 fue hospitalizada por fiebre, infiltrados pulmonares, miocarditis y derrame pericárdico. Se sospechó GEPA y fue medicada con meprednisona y azatioprina. La paciente continuaba con mal control del asma, eosinofilia periférica, defecto obstructivo moderado en espirometría y leve reducción de la capacidad de difusión. En mayo de 2018 inició tratamiento con mepolizumab 100 mg/mes, presentado mejoría sostenida clínica y funcional.

Mujer de 49 años con antecedente de rinosinusitis crónica y asma bronquial. En 2010 (a los 40 años de edad) fue controlada por fiebre y disnea, presentó infiltrados pulmonares alvéolo-intersticiales difusos, eosinofilia periférica (1.802 eosinófilos), IgE elevada, con p-ANCA MPO positivo. Se diagnosticó GEPA y se medicó con meprednisona, con recaída al suspender esteroides sistémicos. Fue tratada secuencialmente con esteroides más azatioprina por 2 años, omalizumab durante un año y rituximab un año. La paciente continuó sintomática por lo que se inició tratamiento con mepolizumab 100 mg/mes en septiembre de 2018. Presentó pronta y sostenida mejoría clínica y funcional respiratoria.

La GEPA es una vasculitis sistémica que compromete pequeños y medianos vasos, se asocia a asma en general de difícil control. Requiere tratamiento de inducción y mantenimiento con esteroides e inmunomoduladores, con frecuentes recaídas y potenciales efectos adversos graves. El anti-IL-5, mepolizumab, ha sido evaluado recientemente como una nueva alternativa terapéutica con resultados promisorios. En el ensayo de Wechsler et al.⁵, mepolizumab fue administrado a dosis de 300 mg por vía subcutánea cada 4 semanas y se asoció con una menor frecuencia de recaídas y mayor tiempo acumulado en la remisión de la enfermedad que en el grupo placebo, permitiendo reducciones en la dosis de glucocorticoides.

El único estudio randomizado, placebo controlado publicado⁵ utilizó dosis de mepolizumab de 300 mg/mes en pacientes con GEPA, sin evaluar el efecto de dosis inferiores, no encontrando referencias que justifiquen esta dosis. Pouliquen et al.¹⁰ evaluaron la respuesta de los eosinófilos en sangre a dosis creciente de mepolizumab, evidenciando una inhibición máxima del 90% de los eosinófilos periféricos a las 12 semanas con dosis subcutánea de mepolizumab de 99 mg.

Los 3 pacientes presentados fueron tratados con dosis subcutánea de 100 mg/mes logrando disminución en el conteo de eosinófilos periféricos, con mejoría de las manifestaciones pulmonares y extrapulmonares, y permitiendo la retirada de esteroides sistémicos. Estos pacientes mantuvieron en su seguimiento la mejoría, no presentaron recaídas y no requirieron incremento de dosis.

Nuestra publicación es limitada en el número de pacientes, pero abre la posibilidad de utilizar inicialmente dosis menores de mepolizumab en pacientes con GEPA.

Bibliografía

- Faverio P, Bonaiti G, Bini F, Vaghi A, Pesci A. Mepolizumab as the first targeted treatment for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A review of current evidence and potential place in therapy. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;14:2385-96.
- Natorska J, Zabczyk M, Siudut J, Krawiec P, Mastalerz L, Undas A. Neutrophil extracellular transformation in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: Association with eosinophilic inflammation. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35 Suppl 103:S27-32.
- Cottin V. Eosinophilic Lung Diseases. *Clin Chest Med.* 2016;37:535-56.
- Ennis D, Lee JK, Pagnoux C. Mepolizumab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Expert Opin Biol Ther.* 2019;19:617-30.
- Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, et al., EGPA Mepolizumab Study Team. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med.* 2017;376:1921-32.
- Hellmich B, Csernok E, Gross WL. Proinflammatory cytokines and autoimmunity in Churg-Strauss syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1051:121-31.
- Kim S, Marigowda G, Oren E, Israel E, Wechsler ME. Mepolizumab as a steroid-sparing treatment option in patients with Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:1336-43.
- Kahn JE, Grandpeix-Guyodo C, Marroun I, Catherinot E, Mellot F, Roufosse F, et al. Sustained response to mepolizumab in refractory Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:267-70.
- Moosig F, Gross WL, Herrmann K, Bremer JP, Hellmich B. Targeting interleukin-5 in refractory and relapsing Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med.* 2011;155:341-3.
- Pouliquen IJ, Kornmann O, Barton SV, Price JA, Ortega HG. Characterization of the relationship between dose and blood eosinophil response following subcutaneous administration of mepolizumab. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2015;53:1015-27.

Viviana Alejandra Moyano^a, Erica Ivana Cuestas^{a,*},
Juan Alejandro Albiero^b, Rodrigo Ferreyra Dillon^b,
Betiana Lorena Pereyra^a, Vanesa Estefanía Perrone^a,
Silvana Guendulain^a, José Ignacio Lugones^c y Juan Pablo Casas^a

^a Servicio de Neumonología, Sanatorio Allende Cerro, Córdoba, Argentina

^b Servicio de Reumatología, Sanatorio Allende Cerro, Córdoba, Argentina

^c Servicio de Diagnóstico por Imágenes, Sanatorio Allende Cerro, Córdoba, Argentina

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eri.ju21@hotmail.com (E.I. Cuestas).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.09.019>

0300-2896/ © 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de SEPAR.

Addition of Rituximab to Oral Corticosteroids in the Treatment of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis



Adición de rituximab a los corticosteroides orales en el tratamiento de la neumonitis por hipersensibilidad crónica

Dear Editor,

Chronic hypersensitivity pneumonitis (CHP) is an entity characterized by a destructuring of the lung parenchyma as a result of an inflammation of immunological origin, secondary to the repeated inhalation of an antigen (usually of an organic nature) to which the individual has previously been sensitized.¹

In early stages, antigen avoidance can contribute to the resolution of the disease; however, in chronic stages the evolution usually progresses despite antigen avoidance and treatment with systemic corticosteroids, with a 5-year mortality rate of 31%.^{2,3}

Rituximab is a pan-B murine/human chimeric monoclonal antibody which binds specifically to the CD20 membrane antigen and has been used successfully in some interstitial lung diseases (ILDs) associated with collagen diseases.^{4,5} A case has been described in which rituximab was shown to be effective in the treatment of CHP, obtaining a significant symptomatic improvement with increases of 40% in the CO transfer test (DLCO) and of 15% in the forced vital capacity (FVC).⁶ In another series of six patients with CHP, functional stability was also observed in three.⁷