

# CHOROBY MIĘŚNI

Robert Bonek<sup>1</sup>, Zdzisław Maciejek<sup>1</sup>, Krzysztof Radziszewski<sup>2</sup>

Received: 10.03.2009

Accepted: 16.03.2009

Published: 27.03.2009

## Terapia rituksymabem w uogólnionej miastonii lekoopornej. Opis przypadku

Rituximab therapy in generalized refractory myasthenia gravis.

Case report

<sup>1</sup> Klinika Neurologii, 10. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Bydgoszczy, ul. Powstańców Warszawy 5, 85-915 Bydgoszcz, tel.: 052 378 61 46

<sup>2</sup> Klinika Rehabilitacji, 10. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Bydgoszczy, ul. Powstańców Warszawy 5, 85-915 Bydgoszcz

Praca finansowana ze środków własnych

### Streszczenie

**Wstęp:** Rituksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1, skierowanym przeciwko antygenowi CD20, przezbłonowej fosfoproteinie limfocytów B. Indukuje on deplecję limfocytów B, a w związku z tym spadek produkcji przeciwciał. Ostatnio opisywano przypadki zakończonego sukcesem leczenia rituksymabem ciężkiej miastonii (MG) seropozytywnej i miastonii z obecnością przeciwciał anti-MuSK. **Opis przypadku:** Czterdziestotrzyletnia kobieta z lekooporną miastonią z dominującym osłabieniem kończyn, objawami opuszkowymi i dusznością, z pierwszymi objawami choroby w 1992 roku. W 1997 roku wystąpił pierwszy przełom miasteniczny, w 1999 drugi. W roku 2007 z powodu zaostrzeń choroby pacjentka była pięciokrotnie hospitalizowana. W trakcie piętnastoletniej kuracji nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi na inhibitory acetylocholinoesterazy, tymektomię, powtarzane zabiegi plazmaferezy i konwencjonalne leczenie immunosupresyjne, w którym zastosowano azatioprynę, cyklofosamid i prednizon. Z tych względów włączono terapię rituksymabem (MabThera®, Roche). Rituksymab podawano we wlewie dożylnym zgodnie z następującym protokołem: 375 mg/m<sup>2</sup> co 7 dni przez 4 tygodnie. Przez cały czas chora była leczona prednizonem w dawce 20 mg i pirydostygminą w dawce 180 mg na dobę. W trakcie terapii osiągnięto znaczącą poprawę stanu klinicznego, która utrzymuje się do chwili obecnej. Uzyskano ustąpienie duszności i objawów opuszkowych oraz wydłużenie przechodzonego dystansu. Nie stwierdzono poważnych działań niepożądanych; po pierwszym wlewie wystąpił przemijający obrzęk śluzówki jamy ustnej i nosowej z towarzyszącym świądem, a po drugim ból mięśni, dreszcze i stan podgorączkowy. **Wnioski:** W opisanym przypadku zastosowanie rituksymabu doprowadziło do znaczącej i długotrwałej poprawy klinicznej w przebiegu miastonii lekoopornej. Terapia była dobrze tolerowana i nie zaobserwowano żadnych poważnych działań niepożądanych.

**SŁOWA KLUCZOWE:** miastenia, rituksymab, immunosupresja, immunoterapia, antygen CD20

### Summary

**Background:** Rituximab is a human-mouse chimeric IgG1 monoclonal antibody directed against antigen CD-20, transmembrane phosphoprotein on B cells. This drug induce depletion of B cells and subsequent reduction in antibody production. Recently there were cases of severe AChR-antibody positive and MuSK-positive myasthenia gravis (MG) successfully treated with rituximab. **Case report:** Forty-three-year-old women with

refractory MG with predominantly generalised weakness in extremities, bulbar symptoms and dyspnea, who presented for the first time in 1992. Thymectomy was performed in 1997. During 15 years of therapy patient had one crisis in 1997 and one in 1999. In 2007, she had five hospital admissions. She did not respond adequately to acetylcholinesterase inhibitors, thymectomy, repeat plasma exchange and conventional immunosuppressive therapy such as azathioprine, cyclophosphamide and prednisone. For this reason rituximab (MabThera®, Roche) therapy was added. Rituximab was administered at a dose of 375 mg/m<sup>2</sup> intravenously according to a protocol every 7 days for 4 weeks. She received also prednisone at a dose of 20 mg and pyridostigmine 180 mg per day all the time. Within 4 weeks therapy she showed maintained clinical improvement. Dyspnea and bulbar symptoms were disappeared and walking distances were longer. We did not observe serious adverse events, only after first infusion transient oedema of mucosa nasal and oral cavity with concurrent pruritus and after second infusion transient myalgia, chills and subfebrile body temperature were found. **Conclusions:** In this case use of rituximab leading to significant clinical improvement in refractory myasthenia gravis. The therapy was well tolerated and any serious adverse events were registered.

**KEY WORDS:** myasthenia gravis, rituximab, immunosuppression, immunotherapy, antigen CD-20

## WSTĘP

Rituksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym, będącym glikozylovaną immunoglobuliną zbudowaną z łańcuchów ciężkich IgG1 oraz z łańcuchów lekkich. Skierowany jest przeciwko antygenowi CD20, przeźbłonowej fosfoproteinie o masie 33-37 kDa, występującej na niedojrzałych komórkach pre-B oraz dojrzałych limfocytach B. Rituksymab indukuje szybką deplecję limfocytów B w wyniku aktywacji układu dopełniacza oraz cytotoxyczności komórkowej zależnej od przeciwciała, a w związku z tym powoduje spadek produkcji przeciwciał<sup>(1,2)</sup>. Rituksymab jest zarejestrowany w leczeniu grudek chłoniaków niezłośliwych III° i IV° zaawansowania oraz w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Obecnie jest w trakcie badań klinicznych w szeregu schorzeń o etiologii autoimmunologicznej. W ostatnich latach opisywano przypadki zakończonego sukcesem leczenia rituksymabem ciężkiej miastenii (MG) seropozytywnej i miastenii z obecnością przeciwciał anti-MuSK<sup>(3-9)</sup>.

## OPIS PRZYPADKU

Przedstawiamy przypadek 43-letniej kobiety (M.O., hist. chor. nr 23021/07) z uogólnioną lekooporną miastenią z dominującym osłabieniem kończyn, objawami opuszkowymi i dusznością. Pierwsze objawy choroby pod postacią ogólnego osłabienia oraz okresowo występujących trudności w połykaniu pokarmów stałych wystąpiły w 1992 roku, w 27 r.ż., po porodzie pierwszego dziecka. Rozpoznanie miastenii postawiono cztery lata później, w 1996 r. Występowało wówczas uogólnione osłabienie siły mięśniowej kończyn, zaburzenia mowy – trudności w artykulacji, dysfagia, dwojenie obrazów. W leczeniu zastosowano chlorek ambenoniumu. W wykonanym CT śródpiersia stwierdzono obecność hiperplastycznej grasicy, z powodu której w lutym 1997 r. przeprowadzono tymektomię. W lipcu 1997 roku oraz

marcu 1999 roku chorą hospitalizowano z powodu przełomu miastenicznego. W obu przypadkach hospitalizacja powikłana była zapaleniem płuc, w 1999 roku pneumocystozowym. W 2004 r. u pacjentki rozpoznano nefropatię IgM.

W lutym 2007 roku, w wieku 42 lat, chorą ponownie hospitalizowano z powodu przełomu miastenicznego. Klinicznie występowała nasilona duszność, osłabienie siły mięśniowej kończyn, zaburzenia mowy i połykania. W leczeniu zastosowano puls z metyloprednizolonu (Solu Medrol) w łącznej dawce 3,0 g i plazmaferezę – pięć cykli, dzięki czemu uzyskano przejściową poprawę stanu klinicznego. Ten pobyt w szpitalu powikłany był zapaleniem płuc oraz niedowładem czterokończynowym. W marcu 2007 r. pacjentkę przekazano do Kliniki Neurologii 10. Wojskowego Szpitala Klinicznego w Bydgoszczy w celu dalszego leczenia. Chora leżąca, skarżyła się na duszność, zaburzenia mowy, zaburzenia połykania oraz osłabienie siły mięśniowej kończyn. W badaniu neurologicznym odnotowano m.in.: zniesienie odruchów podniebiennych i gardłowego, dyzartię z dysfagią, niedowład czterokończynowy z lewostronną lateralizacją. W wykonanych wówczas badaniach stwierdzono m.in. dodatnie miano przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholino (AChR). W leczeniu zastosowano puls z metyloprednizolonu w łącznej dawce 5,0 g i cyklofosfamid (Endoxan) dwa wlewy po 1,0 g, po których występowały przemijające nudności i wymioty. Uzyskano poprawę stanu klinicznego – pacjentka zaczęła chodzić z jednostronnym podparciem, była zdolna do przejścia kilkunastu metrów. Została wypisana z zaleceniem stosowania prednizonu w dawce 40 mg/dobę i pyridostigminy w dawce 180 mg/dobę. Ponownie hospitalizowano ją w kwietniu 2007 roku. Wówczas stan pacjentki był stacjonarny, podano trzeci wlew cyklofosfamidu w dawce 1,0 g, po którym ponownie pojawiły się nudności i wymioty. Po trzech tygodniach od infuzji nastąpiło nasilenie niedowładów kończyn, zwłaszcza lewych. Zaobserwowano wypadanie włosów, a w czasie następnego tygo-

dnia całkowite wyłysienie. W związku z ponownym pogorszeniem stanu klinicznego, chorą kolejny raz hospitalizowano w maju 2007 roku. Odstąpiono wówczas od podania kolejnej dawki cyklofosfamid i zastosowano puls z metyloprednizolonu w dawce 3,0 g, z zaleceniem kontynuacji steroidoterapii – prednizon 20 mg/dobę, utrzymując poprzednią dawkę pirydostygminy. Przez około miesiąc utrzymywała się poprawa siły mięśniowej kończyn. W lipcu 2007 roku nastąpiło ponowne pogorszenie stanu klinicznego. W badaniu klinicznym stwierdzono niedowład czterokończynowy, duszność, dyzartię, dysfagię, двоjenie obrazów. Włączono azatioprynę w dawce 100 mg/dobę, utrzymując dotychczasową dawkę steroidów. W wyniku zastosowanego leczenia uzyskano krótkotrwałą i przemijającą poprawę. Od września 2007 roku obserwowano stopniowe narastanie wcześniej zgłaszanych dolegliwości.

W grudniu 2007 r. chorą ponownie hospitalizowano w Klinice Neurologii 10. WSK w Bydgoszczy. Przeanalizowano przebieg leczenia. W trakcie piętnastoletniej kuracji nie osiągnięto zadowalającej odpowiedzi klinicznej na inhibitory acetylocholinoesterazy, tymektomię, zabiegi plazmaferezy oraz konwencjonalne leczenie immunosupresyjne, w którym zastosowano azatioprynę, cyklofosfamid i prednizon, także w leczeniu skojarzonym. Z tych względów chorą zakwalifikowano do kuracji rituksymabem (MabThera®, Roche). Rituksymab podawano we wlewie dożylnym zgodnie z następującym protokołem: 375 mg/m<sup>2</sup> (500 mg) co 7 dni przez 4 tygodnie. Pierwszy wlew podano 21.12.2007 r. Przez cały czas pacjentka przyjmowała prednizon w dawce 20 mg i pirydostygminę w dawce 180 mg na dobę. W wyniku zastosowanej terapii uzyskano znaczącą poprawę stanu klinicznego. Po miesiącu od rozpoczęcia kuracji ustąpiła duszność i objawy opuszkowe. Sześć miesięcy po ostatnim wlewie rituksymabu przechodzony przez pacjentkę bez odpoczynku dystans wynosił 200 metrów. W grudniu 2008 r., 12 miesięcy po rozpoczęciu terapii anti-CD20, dystans ten zwiększył się do 300 metrów. W trakcie kuracji nie stwierdzono poważnych działań niepożądanych. Po pierwszym wlewie wystąpił przemijający obrzęk śluzówki jamy ustnej i nosowej z towarzyszącym świądem, a po drugim ból mięśni, dreszcze i stan podgorączkowy.

## OMÓWIENIE

Pierwszy przypadek miastonii seropoztywnej leczonej rituksymabem opisali Zaja i wsp. w 2000 roku. Zastosowali oni rituksymab u chorego z MG po transplantacji szpiku z powodu ostrej białaczki mieloblastycznej z towarzyszącą reakcją przeszczep vs gospodarz, który nie zareagował na konwencjonalne leczenie immunosupresyjne. Podawano rituksymab w dawce 260 mg/m<sup>2</sup> co 7 dni przez 4 tygodnie. W wyniku przeprowadzonej kuracji u pacjenta uzyskano poprawę siły mięśniowej

oraz zmniejszono dawkę wcześniej stosowanych prednizonu i pirydostygminy<sup>(3)</sup>. Inny przypadek zastosowania rituksymabu w miastonii opisali Wylam i wsp. (2003). Wdrożyli oni terapię anti-CD20 u dziecka z lekooporną miastenią seropoztywną, u którego wcześniej zawiodła terapia konwencjonalna, uzyskując zdecydowaną poprawę kliniczną<sup>(4)</sup>. W 2004 i 2005 roku opublikowano dwa przypadki zakończonego sukcesem leczenia rituksymabem u chorych z chłoniakiem grudkowym z towarzyszącą miastenią seropoztywną<sup>(5,6)</sup>. W następnych latach opisano trzy przypadki terapii rituksymabem w MG seronegatywnej z obecnością przeciwciał anti-MuSK<sup>(7-9)</sup>. Hain i wsp. (2006) oraz Thakre i wsp. (2007) stwierdzili zdecydowaną poprawę stanu klinicznego chorych<sup>(7,8)</sup>, natomiast Baek i wsp. (2007) całkowitą remisję objawów<sup>(9)</sup>.

Rituksymab stosowano dotychczas wg różnych protokołów, różniących się głównie schematem podawania. Za wyjątkiem pierwszego chorego, we wszystkich pozostałych opublikowanych przypadkach terapii anti-CD20 w miastonii standardem była dawka 375 mg/m<sup>2</sup>, początkowo co 7 dni przez 4 tygodnie. Dalszy przebieg kuracji był modyfikowany w zależności od przebiegu MG i stanu klinicznego pacjenta<sup>(7-9)</sup>. W dwóch pierwszych leczonych rituksymabem przypadkach seropoztywnej MG zastosowanie czterotygodniowej terapii anti-CD20 zakończyło się sukcesem. Nadmienić jednak trzeba, że u tych pacjentów stosowano skojarzone leczenie immunosupresyjne<sup>(3,4)</sup>. Gajra i wsp. u pacjentki z chłoniakiem grudkowym i współistniejącą seropoztywną MG ze względów hematologicznych zmuszeni byli powtórzyć kurację rituksymabem po 10 miesiącach od pierwszej infuzji. Obserwowali oni, po każdym pełnym cyklu leczenia, istotnie mniejsze natężenie objawów klinicznych miastonii<sup>(5)</sup>. W dotychczas opublikowanych przypadkach pacjentów z miastenią seronegatywną z obecnością przeciwciał anti-MuSK po czterotygodniowej kuracji inicjującej konieczne było stosowanie kolejnych wlewów rituksymabu (z różną częstością podawania), w celu utrzymania uzyskanego efektu klinicznego<sup>(7,9)</sup>. W naszym przypadku zastosowaliśmy rituksymab zgodnie z wcześniej opublikowanymi danymi dotyczącymi chorych z miastenią seropoztywną, ograniczając podanie leku do standardowej czterotygodniowej kuracji. W efekcie osiągnęliśmy trwałą poprawę kliniczną. Nasze wyniki są pod tym względem zbliżone z tymi, które uzyskali Zaja i wsp. oraz Wylam i wsp.<sup>(3,4)</sup>

We wszystkich dotąd opisanych przypadkach zastosowania rituksymabu w przebiegu ciężkiej miastonii nie stwierdzono wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Kuracja anti-CD20 była dobrze tolerowana, niezależnie od schematu podawania. Nasze wyniki są zgodne z wcześniej opublikowanymi danymi. Obserwowane przez nas, w trakcie pierwszych dwóch infuzji, przemijające objawy niepożądane miały charakter stosunkowo łagodny i spowodowane były typową dla ri-

tuksymabu nadmierną aktywacją układu dopełniacza i zespołem uwalniania cytokin<sup>(10)</sup>.

Według naszej wiedzy przedstawiamy pierwszy przypadek ciężkiej miastonii seropoztywnej u osoby dorosłej, bez współistniejących zaburzeń hematologicznych, która nie zareagowała na standardowe leczenie immunosupresyjne. Zastosowanie rituksymabu pozwoliło osiągnąć znaczącą i długotrwałą poprawę kliniczną. Terapia była dobrze tolerowana i nie stwierdzono żadnych poważnych działań niepożądanych.

#### PIŚMIENNICTWO:

##### BIBLIOGRAPHY:

1. Reff M.E., Carner K., Chambers K.S. i wsp.: Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994; 83: 435-445.
2. Cragg M.S., Walshe C.A., Ivanov A.O., Glennie M.J.: The biology of CD20 and its potential as the target for mAb therapy. *Curr. Dir. Autoimmun.* 2005; 8: 140-174.
3. Zaja F., Russo D., Fuga G. i wsp.: Rituximab for myasthenia gravis after bone marrow transplant. *Neurology* 2000; 55: 1062-1063.
4. Wylam M.E., Anderson P.M., Kuntz N.L., Rodriguez V.: Successful treatment of refractory myasthenia gravis using rituximab: a pediatric case report. *J. Pediatr.* 2003; 143: 674-677.
5. Gajra A., Vajpayee N., Grethlein S.J.: Response of myasthenia gravis to rituximab in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Am. J. Hematol.* 2004; 77: 196-197.
6. Takagi K., Yoshida A., Iwasaki H. i wsp.: Anti-CD20 antibody (rituximab) therapy in a myasthenia gravis patient with follicular lymphoma. *Ann. Hematol.* 2005; 84: 548-550.
7. Hain B., Jordan K., Deschauer M., Zierz S.: Successful treatment of MuSK antibody-positive myasthenia gravis with rituximab. *Muscle Nerve* 2006; 33: 575-580.
8. Thakre M., Inshasi J., Marashi M.: Rituximab in refractory MuSK antibody myasthenia gravis. *J. Neurol.* 2007; 254: 968-969.
9. Baek W.S., Bashey A., Sheean G.L.: Complete remission induced by rituximab in refractory, seronegative, muscle-specific, kinase-positive myasthenia gravis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2007; 78: 771.
10. Agarwal A., Vieira C.A., Book B.K. i wsp.: Rituximab, anti CD-20, induces in vivo cytokine release but does not impair ex vivo T-cell responses. *Am. J. Transplant.* 2004; 4: 1357-1360.
36. Martínez-Lage J.F., Almagro M.J., Del Rincón I.S. i wsp.: Management of neonatal hydrocephalus: feasibility of use and safety of two programmable (Sophy and Polaris) valves. *Childs Nerv. Syst.* 2008; 24: 549-556.
37. Lumenta C.B., Skotarczak U.: Long-term follow-up in 233 patients with congenital hydrocephalus. *Childs Nerv. Syst.* 1995; 11: 173-175.
38. Casey A.T., Kimmings E.J., Kleinlugtebeld A.D. i wsp.: The long-term outlook for hydrocephalus in childhood. A ten-year cohort study of 155 patients. *Pediatr. Neurosurg.* 1997; 27: 63-70.
39. Hahn Y.S.: Use of the distal double-slit valve system in children with hydrocephalus. *Childs Nerv. Syst.* 1994; 10: 99-103.
40. Di Rocco C.: Is the slit ventricle syndrome always a slit ventricle syndrome? *Childs Nerv. Syst.* 1994; 10: 49-58.
41. Di Rocco C., Marchese E., Velardi F.: A survey of the first complication of newly implanted CSF shunt devices for the treatment of nontumoral hydrocephalus. Cooperative survey of the 1991-1992 Education Committee of the ISPN. *Childs Nerv. Syst.* 1994; 10: 321-327.
42. Hayhurst C., O'Brien D.F., Mallucci C.L.: Ventricular shunt catheter placement using electromagnetic neuronavigation-reducing the incidence of proximal shunt malfunction? 34<sup>th</sup> Annual Meeting of the International Society for Pediatric Neurosurgery, Taipei Taiwan, 10-14 September 2006. *Childs Nerv. Syst.* 2006; 22: 1057.
43. Browd S.R., Ragel B.T., Gottfried O.N., Kestle J.R.: Failure of cerebrospinal fluid shunts: part I: obstruction and mechanical failure. *Pediatr. Neurol.* 2006; 34: 83-92.
44. Browd S.R., Gottfried O.N., Ragel B.T., Kestle J.R.: Failure of cerebrospinal fluid shunts: part II: overdrainage, loculation, and abdominal complications. *Pediatr. Neurol.* 2006; 34: 171-176.
45. Shuster B.A., Norbash A.M., Schendel S.A.: Correction of scaphocephaly secondary to ventricular shunting procedures. *Plast. Reconstr. Surg.* 1995; 96: 1012-1019.
46. Andersson H.: Craniosynostosis as a complication after operation for hydrocephalus. *Acta Paediatr. Scand.* 1966; 55: 192-196.
47. Kadowaki C., Hara M., Numoto M. i wsp.: CSF shunt physics: factors influencing in shunt CSF flow. *Childs Nerv. Syst.* 1995; 11: 203-206.
48. Tokoro K., Chiba Y., Abe H. i wsp.: Importance of anti-siphon devices in the treatment of pediatric hydrocephalus. *Childs Nerv. Syst.* 1994; 10: 236-238.
49. Schulte C., Aschoff A., Hashemi B. i wsp.: Seven Orbis-Sigma valves in ultra-long-term tests. XV Congress of the European Society for Paediatric Neurosurgery, Rome, Italy, 23-25 September 1996. *Childs Nerv. Syst.* 1996; 12: 474.
50. Dallacasa P., Dappozzo A., Galassi E. i wsp.: Cerebrospinal fluid shunt infections in infants. *Childs Nerv. Syst.* 1995; 11: 643-649.
51. Hatlapa A., Criegern F.V., Hedderich J. i wsp.: Influence of age and etiology on shunt survival in children. 34<sup>th</sup> Annual Meeting of the International Society for Pediatric Neurosurgery, Taipei Taiwan, 10-14 September 2006. *Childs Nerv. Syst.* 2006; 22: 1049.
52. Choux M.: Consensus: treatment. *Childs Nerv. Syst.* 1994; 10: 74-75.
53. Wendorff J., Polis L., Tosik M.: Występowanie padaczki oraz jej przebieg w pierwszych latach życia u dzieci z przepukliną oponowo-rdzeniową. *Epileptologia* 1999; 7: 223.
54. Keene D.L., Ventureyra E.C.: Hydrocephalus and epileptic seizures. *Childs Nerv. Syst.* 1999; 15: 158-162.