

¹Miguel A. Zambrano-Velarde, ²Daniel de la O-Peña,
²Quetzalcóatl Chávez-Peña, ³Martín Bedolla-Barajas

Rituximab en púrpura trombocitopénica inmune refractaria

¹Servicio de Hematología

²Residente de Medicina Interna

³Servicio de Alergia e Inmunología Clínica

División de Medicina Interna, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", Universidad de Guadalajara, Jalisco, México

Comunicación con: Martín Bedolla-Barajas

Tel y fax: (33) 3342 8916; (33) 3630 9716

Correo electrónico: drmbedbar@gmail.com

Resumen

Introducción: la púrpura trombocitopénica inmune se caracteriza por trastornos hemorrágicos asociados con conteo disminuido de plaquetas debido a autoanticuerpos antiplaquetarios. El objetivo de la presente investigación fue evaluar la utilidad del rituximab para tratar la púrpura trombocitopénica inmune refractaria.

Casos clínicos: cuatro mujeres con púrpura trombocitopénica inmune sin respuesta al tratamiento estándar, en quienes en diferentes momentos se evaluó la respuesta clínica y la cantidad total de plaquetas. Las cuatro pacientes presentaron petequias, en dos acompañadas de equimosis, en una de hematemesis y en otra de sangrado transvaginal; el conteo basal promedio de plaquetas fue de 5350/ μ L; en el día 60 posterior a la primera dosis de rituximab, la cantidad promedio fue de 175 250/ μ L. Se consideró remisión completa en tres pacientes.

Conclusiones: si bien el rituximab es una opción para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune en los sujetos con falla al tratamiento convencional, se requieren más estudios.

Palabras clave

rituximab
plaquetas
recuento de plaquetas
trastornos hemorrágicos
púrpura trombocitopénica

Summary

Background: immune thrombocytopenic purpura is characterized by bleeding disorders associated with decreased platelet count secondary to antiplatelet autoantibodies. The aim of this study was to evaluate the utility of rituximab in the management of refractory immune thrombocytopenic purpura.

Clinical cases: four women with immune thrombocytopenic purpura unresponsiveness to standard therapy were evaluated in relation to clinical response and total platelets counts at different time intervals after rituximab administration. All four patients developed petechiae; two of them associated with ecchymosis, one with hematemesis and one more with transvaginal bleeding. The mean baseline platelet count was 5350/ μ L; in the 60th day after the first dose of rituximab the average was 175 250/ μ L. Complete remission was considered in three patients.

Conclusions: rituximab is a therapeutic option for refractory immune thrombocytopenic purpura. Nevertheless, more studies are needed to evaluate its efficacy and safety.

Key words

rituximab
blood platelets
platelet count
hemorrhagic disorders
purpura, thrombocytopenic

Introducción

La púrpura trombocitopénica inmune es una alteración hematológica caracterizada por autoanticuerpos dirigidos contra las plaquetas, que clínicamente se expresa con hemorragias y disminución en el conteo plaquetario;¹ se considera una causa frecuente de trombocitopenia en niños y adultos.²

El tratamiento convencional de la púrpura trombocitopénica incluye el uso de glucocorticosteroides, inmunoglobulina anti-D o inmunoglobulina intravenosa, inmunosupresores y danazol.³⁻⁶ La esplenectomía es considerada el estándar de oro para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica, especialmente ante complicaciones hemorrágicas.⁷ Para el diagnóstico de púrpura trombocitopénica refractaria debe cumplirse con los siguientes

tes criterios: duración de los síntomas de al menos tres meses, ausencia de respuesta a la esplenectomía y cuenta plaquetaria inferior a 50 000/ μL .⁸

Se considera en remisión completa, por respuesta clínica al tratamiento, a la cuenta plaquetaria mayor de 100 000/ μL , como remisión parcial cuando es mayor de 50 000/ μL o como respuesta mínima cuando es menor de 50 000/ μL y mayor de 30 000/ μL , respectivamente; se considera no respuesta cuando no hay cambios en la cuenta plaquetaria.⁹⁻¹³

El rituximab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el marcador CD-20 localizado sobre la superficie de los linfocitos B, ha mostrado beneficio en el tratamiento de la púrpura trombocitopénica.^{3,14}

En esta serie informamos nuestra experiencia con el uso de rituximab en el tratamiento de la púrpura trombocitopénica refractaria al tratamiento convencional.

Casos clínicos

Se incluyeron cuatro mujeres, dos embarazadas y dos con lupus eritematoso sistémico. Cada mujer embarazada fue evaluada por un órgano colegiado conformado por el Comité de Ética del Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca” de la Universidad de Guadalajara y los propios médicos tratantes, para valorar los riesgos y los beneficios.

La edad media en los casos fue de 30.5 ± 13.5 años. Todas las pacientes habían tenido petequias, en dos de ellas acompañadas de equimosis, en una de hematemesis y en otra de

sangrado transvaginal; la cantidad basal media de plaquetas fue de $5350/\mu\text{L} \pm 3140/\mu\text{L}$ (cuadro I).

Antes de administrar rituximab se solicitó a las pacientes que firmaran el consentimiento informado. Para la administración intravenosa, la dosis se calculó en $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal. En dos pacientes fue necesario administrar tres dosis y en dos fueron necesarios cuatro ciclos; el intervalo entre dosis fue semanal. Al sexagésimo día de la primera dosis de rituximab, el conteo medio de plaquetas en las mujeres fue de $175\,250/\mu\text{L}$ (figura 1).

La figura 2 muestra el efecto del rituximab sobre la cantidad de plaquetas después de la primera dosis. Se consideró que en tres mujeres se cumplieron los criterios de remisión completa.

No se observaron efectos adversos durante e inmediatamente posterior a la administración del rituximab; en las dos mujeres embarazadas se corroboró clínicamente que sus hijos no mostraron efectos teratogénicos aparentes.

Discusión

En las pacientes descritas se pudo observar el beneficio del rituximab como opción terapéutica en el tratamiento de púrpura trombocitopénica refractaria.

El rituximab es un anticuerpo monoclonal de origen quimérico aprobado por la *Food and Drug Administration* en 1997 para su uso en el tratamiento de los linfomas de células B refractarios a los tratamientos convencionales; su estructura molecular está constituida por dos cadenas pesadas de origen humano y dos cadenas livianas de origen murino, que combinadas producen afinidad elevada de unión por el antígeno CD-20 expresado en la superficie de los linfocitos B.^{15,16}

La mayoría de los estudios que abordan la farmacocinética y la farmacodinamia del rituximab se ha realizado en sujetos con linfoma de células B; la dosis se ha calculado en $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal, con intervalos de una semana y hasta cuatro dosis. La vida media del rituximab ha sido estimada en 60 horas y después de administrar la primera dosis ésta se extiende hasta un máximo de 174 horas.^{15,17}

La etiología de la púrpura trombocitopénica aún no está clarificada del todo. Se sabe que está asociada con factores genéticos y ambientales y se cree que su fisiopatología está relacionada con la combinación del incremento en la destrucción plaquetaria y en la inhibición en la producción de plaquetas, mediada por la producción de autoanticuerpos de la clase IgG dirigidos específicamente contra la membrana glucoproteica plaquetaria GPIIb/IIIa.^{1,18}

Los anticuerpos IgG responden a epítopos de glucoproteínas membranales expresadas sobre las plaquetas.¹⁹ Otros mecanismos propuestos involucran la participación de células T citotóxicas, así como la presencia de defectos en el número o función reguladora de los linfocitos.^{20,21}

Los anticuerpos antiplaquetarios no han podido ser detectados en todos los casos de púrpura trombocitopénica in-

Cuadro I | Características clínicas en cuatro mujeres con púrpura trombocitopénica inmune refractaria

	Paciente			
	1	2	3	4
Edad (años)	28	25	50	19
Embarazo	+	-	-	+
Lupus eritematoso sistémico	-	+	+	-
Manifestaciones hemorrágicas previas	-	-	-	-
Petequias	+	+	+	+
Equimosis	-	+	+	-
Sangrado transvaginal	-	-	+	-
Tratamientos previos	-	-	-	-
Prednisona	+	+	+	+
Inmunoglobulina	-	+	+	-
Azatioprina	+	+	-	+
Ciclofosfamida	-	+	+	-
Esplenectomía	+	+	+	+
Duración de la púrpura (meses)	3	3	3	4
Cuenta basal plaquetas (miles/ μL)	3.6	6.8	9	2
Remisión completa	+	+	-	+

+ Presente, - Ausente

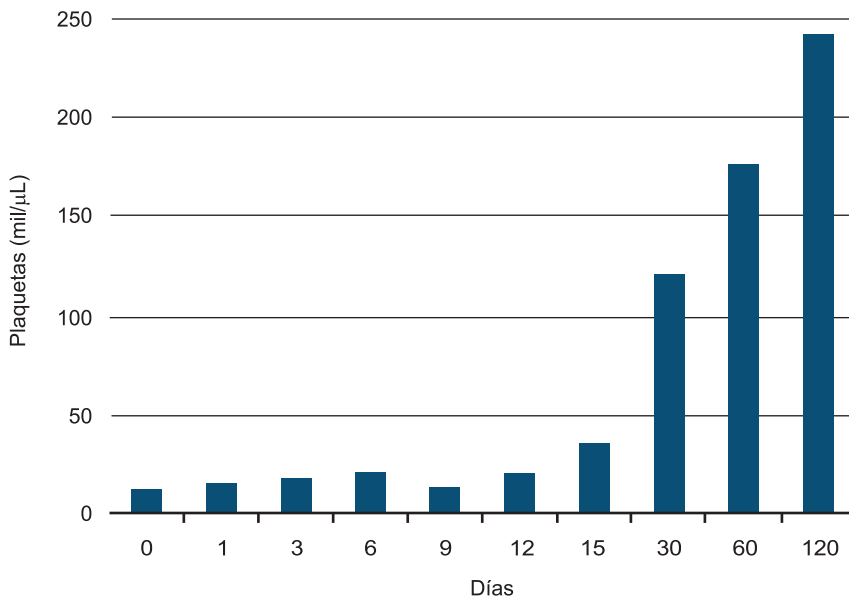


Figura 1 Promedio de plaquetas de las cuatro pacientes posterior a la aplicación de la primera dosis de rituximab

mune, solamente en 85 %; como consecuencia, las pruebas para la detección de anticuerpos tampoco han probado ser importantes en la toma de decisiones en el tratamiento.¹

El rituximab muestra afinidad por el marcador CD-20 expresado de manera específica en la superficie de los linfocitos B y en consecuencia se logra una eliminación de los mismos mediante mecanismos asociados con la activación de la casca-

da del complemento, la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y por la actividad de los linfocitos T citotóxicos.

Al ser el marcador CD-20 específico de las células B, mismas que se encargan de la producción de anticuerpos y la subsecuente opsonización que conlleva a la destrucción plaquetaria, al usar rituximab se eliminan estas células y así se revierte la trombocitopenia.¹⁶

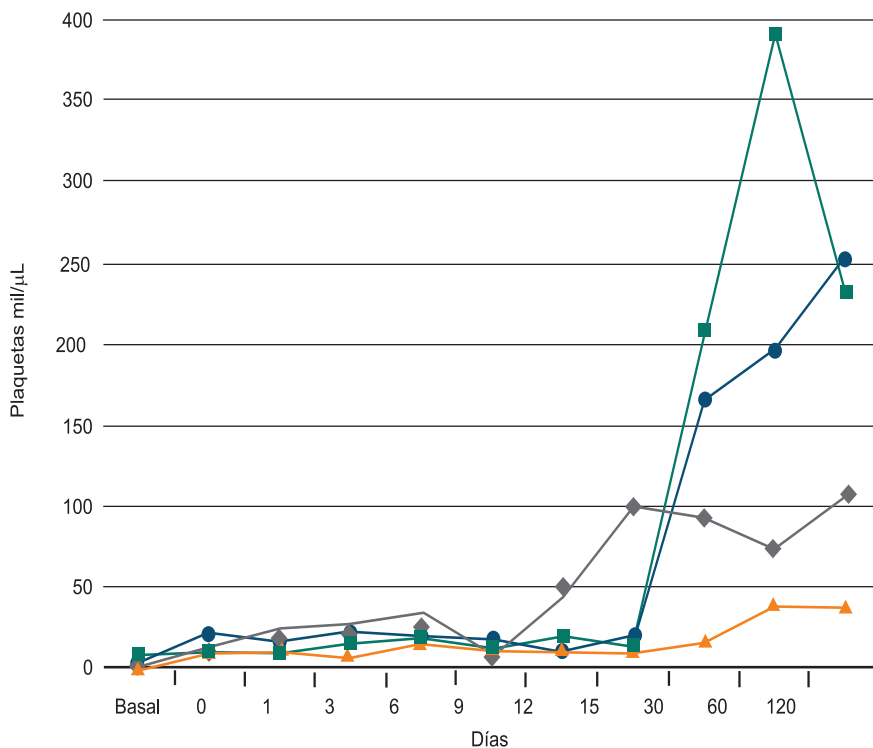


Figura 2 Cuenta plaquetaria en cada paciente posterior a la aplicación de la primera dosis de rituximab

En México, el informe de la serie más grande de pacientes con púrpura trombocitopénica tratados con rituximab lo efectuó el Grupo Mexicano de Hematología; de 18 sujetos se observó remisión completa en 28 %, remisión parcial en 28 %, remisión mínima en 22 % y falla terapéutica en 11 %.²²

En la actualidad no existe consenso respecto a la dosis de rituximab en el tratamiento de la púrpura trombocitopénica refractaria, si bien diversos estudios sugieren administrar una dosis semanal y hasta por cuatro ciclos.

En una revisión sistemática hecha por Arnold y colaboradores,²³ donde se evaluó la efectividad y la seguridad de rituximab en el tratamiento de sujetos con púrpura trombocitopénica inmune, se observó remisión completa en 43.6 % y toxicidad secundaria en 2.9 %, documentándose incluso muertes. Una limitante de la mayoría de los estudios revisados fue la falta de control con un grupo placebo. Por lo anterior, los investigadores concluyeron que es necesario realizar ensayos clínicos controlados y aleatorizados.

Aunque el rituximab ha mostrado un beneficio en el tratamiento de la púrpura trombocitopénica refractaria, su eficacia no ha sido investigada más allá de seis meses después de su administración, en consecuencia aún se ignoran los riesgos por su uso tales como trombosis, mielofibrosis y desarrollo de enfermedades hematológicas malignas, circunstancia que obliga a dar un seguimiento prolongado a los sujetos en quienes se emplea.²⁴

Conclusiones

En la serie descrita de pacientes con púrpura trombocitopénica refractaria identificamos que el tratamiento con rituximab fue de beneficio clínico, sin embargo, se requiere el diseño de ensayos clínicos que permitan evaluar su eficacia y seguridad en un número mayor de sujetos.

Referencias

1. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002;346(13):995-1008.
2. George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1996;88(1):3-40.
3. Cines D, Bussel J. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2005;106(7): 2244-2251. Disponible en <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/106/7/2244>. long
4. Godeau B, Provan D, Bussel J. Immune thrombocytopenic purpura in adults. *Curr Opin Hematol* 2007;14(5):535-556.
5. Godeau B, Chevret S, Varet B, Lefrère F, Zini JM, Bassompierre F, et al. French ATIP Study Group. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multi-centre trial. *Lancet* 2002;359(9300):23-29.
6. Scaradavou A, Woo B, Woloski BM, Cunningham-Rundles S, Ettinger LJ, Aledort LM, et al. Intravenous anti-D treatment of thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients. *Blood* 1997;89(8):2689-2700. Disponible en <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/89/8/2689>. long
7. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004;104(9):2623-2634. Disponible en <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/104/9/2623>. long
8. Vesely SK, Perdue JJ, Rizvi MA, Terrell DR, George JN. Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140(2):112-120.
9. George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996;88 (1):3-40. Disponible en <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/88/1/3>. long
10. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003 120(4):574-596.
11. Rodeghiero F, Ruggieri M. Is splenectomy still the gold standard for the treatment of chronic ITP? *Am J Hematol* 2008;83(2):91.
12. Dolan JP, Sheppard BC, DeLoughery TG. Splenectomy for immune thrombocytopenic purpura: surgery for the 21st century. *Am J Hematol* 2008;83(2):93-96.
13. Johnson AE, Gordon C, Palmer RG, Bacon PA. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Birmingham, England. Relationship to ethnicity and country of birth. *Arthritis Rheum* 1995;38(4):551-558.
14. Cines DB, McMillan R. Management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *Annu Rev Med* 2005;56:425-442.
15. Pescovitz MD. Rituximab, an anti-cd20 monoclonal antibody: history and mechanism of action. *Am J Transplant* 2006;6(5 Pt 1):859-866.
16. El-Habbash MM, Alwindi AM. Progress in immunotherapy rituximab. *Saudi Med J* 2007;28(11):1635-1644. 16.
17. Bello C, Sotomayor EM. Monoclonal antibodies for B-cell lymphomas: rituximab and beyond. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007:233-242.

18. Cooper N, Bussel J. The pathogenesis of immune thrombocytopaenic purpura. *Br J Haematol* 2006;133(4):364-374.
19. Sukati H, Watson HG, Urbaniak SJ, Barker RN. Mapping helper T-cell epitopes on platelet membrane glycoprotein IIIa in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2007;109(10):4528-4538. Disponible en <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/109/10/4528.full.pdf>
20. Semple, JW. T cell and cytokine abnormalities in patients with autoimmune thrombocytopenic purpura. *Transfus Apher Sci* 2003;28(3):237-242.
21. Yu J, Heck S, Patel V, Levan J, Yu Y, Bussel JB, Yazdanbakhsh K. Defective circulating CD25 regulatory T cells in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2008;112(4):1325-1328. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2515134/?tool=pubmed>
22. García-Chávez J, Majluf-Cruz A, Montiel-Cervantes L, García-Ruiz Esparza M, Vela-Ojeda J; Mexican Hematology Study Group. Rituximab therapy for chronic and refractory immune thrombocytopenic purpura: a long-term follow-up analysis. *Ann Hematol* 2007;86(12):871-877.
23. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with Idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007;2;146(1):25-33.
24. Burzynski J. New options after first-line therapy for chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Health Syst Pharm* 2009;15;66(2 Suppl 2):S11-21.