CASO CLÍNICO

Eficacia de la asociación rituximab-vindesina en el tratamiento de un caso de púrpura trombótico-trombopénico (PTT) adquirido idiopático refractario

Mario Ojeda-Uribe¹, Annick Brunot¹, Monique Issler².

Successful treatment of idiopathic acquired refractory thrombotic thrombocytopenic purpura with an association of rituximab-vindesine. Report of one case

We report a 23 years old female who presented a second episode of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). She was treated with fresh frozen plasma infusions and 14 plasma exchange (PE) sessions without response. Therefore a second-line therapy was started, associating a weekly cycle administration of vindesine (Vds) 2 mg/m² and rituximab (R) 375 mg/m². Five cycles of this association plus one cycle of R exclusively, were administered. After the third course, biological signs of improvement were observed and complete normalization of blood cell counts and other specific parameters was seen after 8 weeks. From the beginning of her second relapse we detected a severe deficit (<5%) in von Willebrand-cleaving factor (ADAMTS13) associated to the presence of ADAMTS13 inhibitors. The combined treatment induced an improvement in ADAMTS13 values without detectable inhibitors. After 21 months of follow-up the patient was well, without signs of relapse but ADAMTS13 values were still under normal, which may be an unfavorable prognostic factor. PE is the treatment of choice for acquired idiopathic TTP, but for refractory cases or TTP cases with severe ADAMTS13 values/high inhibitor titers, PE associated to an immunosuppressive treatment should be considered (Rev Méd Chile 2005; 133: 1349-54).

(Key Words: ADAMTS13 protein, human; Metalloendopeptidases; Purpura, thrombotic thrombocytopenic; Rituximab; Vindesine)

Recibido el 21 de marzo, 2005. Aceptado el 4 de julio, 2005.

¹Département d'Hématologie, Service d'Hématologie Clinique. ²Laboratoire d'Hématologie, Hôpital E. Muller, Mulhouse, France.

Correspondencia a: Dr. Mario Ojeda-Uribe M.D. Département d'Hématologie, Hôpital E. Muller 20 avenue du Dr Laënnec, 68070 Mulhouse Cedex, France. Phone: 33-3-8964 7755. Fax: 33-3-8964 7786/33-3-8961 7787. E mail: ojedom@ch-mulhouse.fr

El púrpura trombótico trombopénico (PTT) es una enfermedad multisistémica grave, infrecuente, caracterizada por el desarrollo en arteriolas y capilares de trombos hialinos ricos en factor de von Willebrand (vWF) y plaquetas. Se manifiesta clínicamente con trombopenia grave, anemia hemolítica microangiopática, acompañada característicamente de esquizocitos. De forma variable, pueden observarse alteraciones neurológicas, renales y de otros órganos¹⁻³. Los niveles de deshidrogenasa láctica (LDH) son elevados, como consecuencia de la hemólisis e isquemia de los tejidos afectados. Su estudio fisiopatológico permitió identificar, hace dos décadas, la presencia excesiva en la circulación sanguínea de multímeros de vWF de gran tamaño (multímeros UL-VWF)⁴, que pueden generar fenómenos microtrombóticos plaquetarios². La existencia de multímeros ULVWF en exceso, ha podido explicarse recientemente por su insuficiente degradación enzimática, debido a un déficit en la actividad de ADAMTS13, enzima metaloproteasa responsable de esta degradación⁵⁻⁷. Esta enzima corresponde al número 13 de la familia de enzimas ADAMTS, de las que se conocen hasta ahora 19 tipos⁸. Mutaciones de genes ligados a ADAMTS13 son responsables del PTT hereditario⁹. Las formas adquiridas de PTT han sido atribuidas a autoanticuerpos IgG anti-ADAMTS13^{5,6}, aunque los mecanismos que gatillan la presentación y la evolución del PTT adquirido no están completamente elucidados^{2,9,10}.

CASO CLÍNICO

Reportamos el caso de una mujer de 23 años de edad, sin antecedentes médicos ni quirúrgicos, soltera, nulípara, sin tratamiento medicamentoso en curso ni anticoncepción hormonal. El año 2002 fue hospitalizada por primera vez, por la aparición en pocos días de palidez, disnea y petequias en las extremidades. Se formuló el diagnóstico de PTT e indicó un tratamiento con perfusiones de plasma fresco congelado (PFC), seguido de sesiones de intercambio plasmático (PE), consiguiendo una regresión clínica y biológica del PTT. Siete meses después, un cuadro similar motivó una nueva hospitalización. Tal como durante el primer episodio, el examen neurológico y la función

renal eran normales. Los parámetros hematológicos orientaban a una recaída del PTT: anemia grave normocroma normocitaria, regenerativa (reticulocitos $>120 \times 10^9/L$), con signos hemolíticos, LDH >1.000 UI/L (N <250 UI/L), bilirrubinemia libre >4 N (N <4 mmol/L), trombopenia grave, $6 \times 10^9/L$ y una cifra de leucocitos normal. La prueba de Coombs directo fue negativa. El examen del frotis sanguíneo mostraba la presencia de esquizocitos, inicialmente $>20^{0/00}$. No habían signos clínicos ni biológicos de infección.

El tratamiento inicial consistió en la administración de transfusiones plaquetarias y concentrados eritrocitarios, asociados a perfusiones de PFC. En razón de su ineficacia, se iniciaron sesiones de PE con volúmenes de restitución de PFC variables entre 2.200 y 3.600 ml por sesión. En total, se realizaron 14 sesiones entre principios y fines de mayo, resultando igualmente ineficaces, por lo que enseguida fue instaurado un tratamiento de segunda línea.

Se administró vindesina (Vds) (Eldisine[®], Laboratorio Lilly, France) 2 mg/m²/semana durante 5 semanas, asociado a rituximab (R) (Mabthera[®], Laboratorios Roche, Basilea, Suiza) 375 mg/m²/semana durante 6 semanas (Figura 1). La última perfusión de R fue realizada a principios de julio. Los parámetros biológicos mejoraron progresivamente alcanzando valores normales en agosto de 2003 (Figura 1: A-D).

Evaluamos retrospectivamente la actividad plasmática de ADAMTS13 y la presencia o no de inhibidores mediante técnicas descritas previamente, efectuadas en un laboratorio de referencia¹¹. En relación con los inhibidores, su presencia fue considerada simplemente como positiva (P) o negativa (N) en función del título observado (Figura 2). Las mediciones fueron realizadas al momento de la recaída, durante la fase terapéutica con PE, después del tratamiento asociado rituximab-vindesina (R-Vds) y controles más tardíos. En la Figura 2, se observa que la actividad de ADAMTS13 era indetectable desde el inicio (Figura 2:t1), permaneciendo así a pesar de los PE (Figura 2:t2-8). Su aumento fue observado sólo después de la administración del tratamiento R-Vds (Figura 2:t9-11), pero sin alcanzar valores normales incluso 16 meses después de la remisión clínica. Paralelamente, al momento de la recaída y hasta antes del tratamiento R-Vds, se detectaba la

FIGURA 1. Evolución de parámetros hematológicos en nuestra paciente con diagnóstico de PTT, antes, durante y después del tratamiento asociado con Rituximab® (R, flechas gruesas) y Eldisina (Vindesine®) (Vds, flechas delgadas), mostrando una respuesta favorable luego del inicio de la administración de esta asociación.

FIGURA 2. Niveles de la actividad (%) de ADAMTS13 (—◆—◆—) y detección de la presencia (P) o no (N) de inhibidores anti-ADAMTS13 en el plasma de nuestra paciente durante la fase diagnóstica (t1), durante la fase terapéutica con PE (t2-t8) y a diversos intervalos de tiempo después de la administración de la asociación R-Vds (t9-t11).

presencia de inhibidores. Estos desaparecieron después del fin del tratamiento (Figura 2:t9-11) y no eran detectables en los últimos controles disponibles antes de la elaboración de este reporte. Al cabo de 21 meses desde el fin del tratamiento, la paciente se encuentra bien, asintomática, manteniéndose controles biológicos regulares.

DISCUSIÓN

Una insuficiente degradación de multímeros UL-VWF, debido a un déficit severo en la actividad de ADAMTS13, inducida por auto-anticuerpos anti-ADAMTS13 permitiría confirmar, en la mayoría de los casos, la sospecha clínica de PTT adquirido idiopático^{5-7,12,13}. Al momento del diagnóstico de PTT, en nuestra paciente se observó un déficit severo de ADAMTS13 y la presencia de inhibidores. A pesar del número limitado de controles realizados, estos marcadores fueron testimonio de la evolución clínica y de la respuesta terapéutica (Figura 2). Se ha descrito que un déficit severo (<5%) de ADAMTS13 y la presencia de inhibidores son patognomónicos de PTT adquirido idiopático^{5-7,12}, pero en ciertos casos, la remisión clínica y

biológica no se acompaña de valores normales de ADAMTS13^{5,7,12}, como pudimos observarlo en nuestra paciente, quien con parámetros biológicos normales, presentaba una actividad de ADAMTS13 de sólo 12%, pero sin detección de inhibidores (Figura 2). Además, incluso 16 meses después, estando asintomática y con parámetros hematológicos normales, la actividad de ADAMTS13 seguía baja. El significado preciso de esto no es claro y no podemos descartar que, el no alcanzar valores normales de ADAMTS13 pueda constituir un elemento pronóstico desfavorable en relación con las posibilidades de recaída. Debido a la asociación descrita entre el PTT y enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso diseminado^{14,15}, controlamos periódicamente marcadores serológicos específicos, siendo siempre negativos. La actividad de ADAMTS13 puede disminuir, pero raramente a menos de 5% en pacientes con hepatopatías, neoplasias malignas, inflamaciones o alteraciones metabólicas crónicas. Las mujeres embarazadas con PTT también pueden presentar valores de ADAMTS13 <5%^{7,16}, pero debe establecerse un diagnóstico diferencial con el síndrome HELLP, en el cual se observa además de hemólisis y trombopenia, alteraciones del perfil hepático y sólo leves o moderadas disminuciones de ADAMTS13¹⁷. Actualmente, la mayoría de los pacientes con PTT reciben PFC¹⁸ o benefician con PE como tratamiento inicial. Ambas terapéuticas aportan cantidades de ADAMTS13 y, adicionalmente, los PE permiten la extracción de multímeros ULVWF, de citoquinas y otros factores, así como auto-anticuerpos y complejos antígeno-anticuerpo específicos^{5,6}. Se ha demostrado una mayor eficacia de PE en comparación con infusiones de PFC aisladas¹⁹. La determinación de la secuencia génica de ADAMTS13 abre posibilidades de producción de formas recombinantes para uso clínico⁸. Desde hace años, incluso sin el conocimiento actual de las bases fisiopatológicas, el tratamiento inmunosupresor a base de corticoides o drogas como vincristina o ciclofosfamida, ha formado parte del arsenal terapéutico del PTT adquirido idiopático^{3,5,6,12,14,20}. Además, puede incluirse en esta categoría la esplenectomía, la que disminuye el número de células productoras de inhibidores e hipotéticamente, altera los mecanismos de *clearance* de complejos ADAMTS13-inhibidores²¹. Informes recientes han demostrado la obtención de remisiones

clínicas en casos de PTT refractarios tratados con anticuerpos monoclonales anti-CD20^{22,23}. Esto parece sustentado por el estudio de la actividad anticuerpo contra ADAMTS13 que ha identificado clones de células B productoras de anticuerpos específicos anti-ADAMTS13²⁴. En la mayoría de los casos reportados, se administraron dosis semanales de R similares a las del tratamiento de hemopatías linfoides B malignas (375 mg/m²) durante 2-8 semanas^{22-23,25}. Nuestra paciente recibió 6 dosis de R y, como en otros casos, se trató de una biterapia^{22,23}. Las remisiones observadas con R no son siempre permanentes y se han descrito recaídas, así como nuevas remisiones en pacientes retratados con R^{25,26}. Lo que significa que el tratamiento con R debe considerarse, por el momento, sólo como una herramienta terapéutica adicional y a pesar de sus resultados favorables en algunos casos²²⁻²⁶, las indicaciones precisas en el tratamiento del PTT adquirido idiopático, *de novo* o refractario, deben ser objeto de protocolos bien diseñados. Fuera de ese marco, su utilización en casos terapéuticamente complicados puede verse limitada por su costo adicional. En nuestra paciente, el conjunto de PE asociado a la administración de productos sanguíneos lábiles durante el período de PE, representó una suma de 25 mil euros (12 mil euros correspondientes al PFC utilizado en las 14 sesiones de PE y 13 mil euros por los productos sanguíneos lábiles), sin lograr una respuesta clínica satisfactoria. Comparativamente, seis perfusiones de R significaron 12 mil euros. Surge la interrogante de si la utilización precoz de un tratamiento inmunosupresor eficaz puede acompañarse, además de la remisión clínica esperada, de una disminución del costo global del tratamiento. Sin embargo, aunque la asociación de un déficit severo de ADAMTS13 y la presencia de inhibidores es altamente evocadora de PTT adquirido idiopático, se han implicado otros mecanismos en su patogenia, como la presencia de anticuerpos anti-glicoproteína IV (CD36), que alterarían la fijación de ADAMTS13 sobre la célula endotelial^{9,27}, lesiones del endotelio²⁸ o la presencia de moléculas plaquetarias inductoras de agregación^{29,30}, lo que significa que desde el punto de vista clínico y en el estado actual de nuestros conocimientos, un manejo óptimo debe necesariamente considerar esta complejidad e ir más allá de la instauración de un tratamiento inmunosupresor complementario^{2,10}.

REFERENCIAS

1. MOSCHCOWITZ E. Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease. *Proc NY Pathol Soc* 1924; 24: 21-4.
2. MOAKE JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002; 347: 589-600.
3. ROCK GA. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2000; 109: 496-507.
4. MOAKE JL, RUDY CK, TROLL JH, WEINSTEIN MJ, COLANNINO NM, AZOCAR J ET AL. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1982; 307: 1432-5.
5. FURLAN M, ROBLES R, GALBUSERA M, REMUZI G, KYRLE PA, BRENNER B ET AL. Von Willebrand factor cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998; 339: 1578-84.
6. TSAI HM, LIAN EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998; 339: 1585-94.
7. BIANCHI V, ROBLES R, ALBERIO L, FURLAN M, LÄMMLER B. Von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS13) in thrombotic thrombocytopenic disorders: a severely deficient activity is specific for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2002; 100: 710-3.
8. PLAIMAUER B, ZIMMERMANN K, VOLKEL D, ANTOINE G, KERSCHBAUMER R, JENAB P ET AL. Cloning, expression and functional characterization of the von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS 13). *Blood* 2002; 100: 3626-32.
9. LEVY GG, NICHOLS WC, LIAN EC, FOROUD T, MCCLENTICK JN, MCGEE BM ET AL. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 2001; 413: 488-94.
10. KREMER-HOVINGA J, STUDDT JD, LÄMMLER B. The von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) and the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003/2004; 33: 417-21.
11. VEYRADIER A, OBERT B, HOULLIER A, MEYER D, GIRMA JP. Specific von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies: a study of 111 cases. *Blood* 2001; 98: 1765-72.
12. MORI Y, WADA H, GABAZA E, MINAMI N, NOBORI T, SHIKU H ET AL. Predicting response to plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura with measurement of vWF-cleaving protease activity. *Transfusion* 2002; 42: 572-80.
13. RAIFE T, ATKINSON B, MONTGOMERY R, VESELY S, FRIEDMAN K. Severe deficiency of vWF-cleaving protease defines a distinct population of thrombotic microangiopathy patients. *Transfusion* 2004; 44: 146-50.
14. GEORGE J, VESELY S, TERRELL D. The Oklahoma Thrombotic Thrombocytopenic Purpura-Hemolytic Uremic Syndrome (TTP-HUS) Registry: A community perspective of patients with clinically diagnosed TTP-HUS. *Seminars in Hematology* 2004; 41: 60-7.
15. MANADAN AM, HARRIS C, SCHWARTZ MH, BLOCK JA. The frequency of thrombotic thrombocytopenic purpura in patients with systemic lupus erythematosus undergoing kidney biopsy. *J Rheum* 2003; 30: 1227-30.
16. MANNUCCI PM, CANCELIANI MT, FORZA I, LUSSANA F, LATTUADA A, ROSSI E. Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. *Blood* 2001; 98: 2730-5.
17. LATTUADA A, ROSSI E, CANZAROSSA C, CANDOLFI R, MANNUCCI PM. Mild to moderate reduction of a von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS13) in pregnant women with HELPP microangiopathic syndrome. *Haematologica/ Journal of Hematology* 2003; 88: 1029-34.
18. BYRNES JJ, KHURANA M. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with plasma. *N Engl J Med* 1977; 297: 1386-9.
19. ROCK GA, SHUMAK KH, BUSKARD NA, BLANCHETTE VS, KELTON JG, NAIR RC ET AL. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Group. *N Engl J Med* 1991; 325: 393-7.
20. MOAKE JL, RUDY CK, TROLL JH, WEINSTEIN MJ, COLANNINO NM, HONG SL ET AL. Therapy for chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura with prednisone and azathioprine. *Am J Hematol* 1985; 20: 73-89.
21. AQUI N, STEIN S, KONKLE B, ABRAMS CS, STROBL FJ. Role of splenectomy in patients with refractory or relapsed thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apheresis* 2003; 18: 51-4.

22. YOMTOVIAN R, NIKLINSKI W, SILVER B, SARODE R, TSAI HM. Rituximab for chronic recurring thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and review of the literature. *Br J Haematol* 2004; 124: 787-95.
23. ZHENG X, PALLERA A, GOODNOUGH L, SADLER ES, BLINDER MA. Remission of chronic thrombotic thrombocytopenic purpura after treatment with cyclophosphamide and rituximab. *Ann Int Med* 2003; 138: 105-8.
24. KLAUS C, PLAIMAEUR B, STUDDT JD, DORNER F, LAMMLE B, MANNUCI PM ET AL. Epitope mapping of ADAMTS13 autoantibodies in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004; 103: 4514-9.
25. KOULOVA L, ALEXANDRESCU D, DUTCHER JP, O'BOYLE KP, EAPEN S, WIERNIK PH. Rituximab for the treatment of refractory idiopathic (ITP) and thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): report of three cases. *Am J Hematol* 2005; 78: 49-54.
26. AHMAD A, AGGARWAL A, SHARMA D, DAVE HP, KINSELLA V, RICK ME ET AL. Rituximab for treatment of refractory/relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Am J Hematol* 2004; 77: 171-6.
27. SCHULTZ DR, ARNOLD PI, JY W, VALANT PA, GRUBER J, AHN YS ET AL. Anti-CD36 antibodies in thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic disorders: identification of an 85 kD form of CD36 as a target antigen. *Br J Hematol* 1998; 103: 849-57.
28. MITRA D, JAFFE EA, WEKSLER B, HAJIAR KA, SODERLAND C, LAURENCE J. Thrombotic thrombocytopenic purpura an sporadic hemolytic uremic syndrome plasmas induce apoptosis in restricted lineages of human microvascular endothelial cells. *Blood* 1997; 89: 1224-34.
29. BURNS E, ZUCKER-FRANKLIN D. Pathologic effects of plasma from patients with thrombotic thrombocytopenic purpura on platelets and cultured vascularendothelial cells. *Blood* 1982; 60: 1030-47.
30. SIDDIQUI FA, LIAN E. Novel platelet-agglutinating protein from a thrombotic thrombocytopenic purpura plasma. *J Clin Invest* 1985; 1330-7.