

Experiencia de un hospital universitario en el manejo de púrpura trombótica trombocitopénica-microangiopatía trombótica no inmune refractaria o en recaída tratado con rituximab

MAURICIO SARMIENTO MALDONADO,
PABLO BERTÍN CORTÉS-MONROY, PABLO LIRA VERGARA,
MARÍA ALEJANDRA RODRÍGUEZ INGLES,
MARÍA JOSÉ GARCÍA RODRÍGUEZ, PABLO RAMÍREZ VILLANUEVA,
MAURICIO OCQUETEAU TACHINI

Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with rituximab. Report of eight cases

Thrombotic thrombocytopenic purpura, an immune/non-immune thrombotic microangiopathy (TTP/TMA) is associated with high morbidity and mortality, even with appropriate treatment. In patients refractory to standard treatment with plasmapheresis there is no certainty about the best therapeutic strategy. This report shows our experience in eight refractory patients who survived after treatment with rituximab.

(Rev Med Chile 2015; 143: 809-811)

Key words: Purpura, thrombotic thrombocytopenic; rituximab; Thrombotic microangiopathies.

La púrpura trombótica trombocitopénica inmune/microangiopatía trombótica no inmune (PTT/MAT) conlleva una alta morbilidad, aun con tratamiento apropiado. Si bien es un síndrome infrecuente se ha descrito que la mortalidad sin tratamiento es casi de 100%. Afortunadamente el uso de plasmaféresis (PFX) la disminuye a menos de 30%¹. Los pacientes refractarios al tratamiento estándar con PFX y corticoides o los pacientes con recaídas, tienen un elevado riesgo de mortalidad por hemorragia, falla renal o compromiso del sistema nervioso central. Durante la última década se han descrito estrategias a usar en este difícil escenario incluyendo el uso de rituximab y bortezomib, entre otros². El rituximab es un anticuerpo monoclonal anti CD20 con demostrada utilidad en el tratamiento de linfomas B y enfermedades autoinmunes; su

uso en PTT refractario ha sido demostrado con tasas de éxito mayores a 90% logrando controlar la actividad microangiopática, normalizando los niveles de ADAMTS13 y previniendo las reactivaciones a mediano y largo plazo^{2,3}. En este reporte se muestra nuestra experiencia en el tratamiento de pacientes con PTT refractarios/recaídos.

Metodología

De forma retrospectiva se obtuvo información de los registros clínicos de los pacientes tratados por PTT/MAT que mostraron evidencia de refractariedad (definida por la ausencia de normalización del recuento plaquetario y de la lactato deshidrogenasa (LDH) sérica, luego de 7 PFX diarias) o recaída (presencia de trombocitopenia, anemia microangiopática, con o sin fiebre, falla

Departamento de Hematología y Oncología. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no hay ningún conflicto de intereses con respecto a este escrito.

Recibido el 5 de noviembre de 2014, aceptado el 12 de abril de 2015.

Correspondencia a:
Dr. Mauricio Sarmiento M.
Departamento de Hematología y Oncología, Pontificia Universidad Católica de Chile. Lira 85 4° piso.
mauriciosarmiento@hotmail.com

Tabla 1. Características de los pacientes

Edad en años	Género M = masculino F = femenino	Enfermedad predisponente	Presentación D = debut R () = recaída (#)	ADAMTS 13	PFX (n)	Rituximab ^y	Sobrevida libre de progresión (meses) ¹
43	F	Ninguna	D = 2003 R1 = 2005 R2 = 2011 R3 = 2013	7% c/inhibidor	D = 31 R1 = 12 R2 = 8 R3 = 10	4 dosis (2013)	12
23	F	Ninguna	D = 2009 R1 = 2010	6% c/inhibidor	D = 21 R1 = 24	4 dosis (2010)	40
30	M	Ninguna	D = 2006	10% c/inhibidor	D = 94	4 dosis (2006)	90
48	F	Ninguna	D = 2008 R1 = 2011 R2 = 2012	16% c/inhibidor	D = ¿?* R1 = ¿?* R2 = 26	4 dosis (2012)	15
64	F	Cáncer de ovario	D = 2011	73%	D = 28	4 dosis (2012)	30
61	F	Ninguna	D = 2013	6% c/inhibidor	D = 24	4 dosis (2013)	12
26	M	LNH hepatoesplénico/Trasplante hematopoyético cordón umbilical	D = 2010	60%	D = 52	4 dosis (2010)	42
25	F	Ninguna	D = 2004 R1 = 2010 R2 = 2012 R3 = 2013	6% c/inhibidor	D = 7 R1 = 9 R2 = ¿?* R3 = 10	4 dosis (2013)	12

*En esa fecha ese episodio no se trató en nuestro centro, información no disponible. ¹Tiempo desde la primera dosis de Rituximab hasta la recaída de la enfermedad. ^yDosis de rituximab: 375 mg/m² cada semana por 4 semanas.

renal y compromiso de consciencia en pacientes con episodios de PTT/SHU previos que mostraron remisión completa y período de tiempo intercrisis mayor a 3 meses).

Se obtuvo información de datos demográficos, enfermedades subyacentes, fechas de diagnóstico y de las recaídas si hubiesen, número de PFX efectuadas, complicaciones asociadas, infecciones, dosis de rituximab recibidas, tiempo libre de enfermedad y fecha de muerte si hubiese dicho evento. Los datos son presentados como promedios y medias aritméticas.

Resultados

Entre el año 2002 y el 2014 se trataron en nuestro centro, 25 enfermos con PTT/MAT. De estos, hubo 8 (33%) enfermos con criterios de

refractoriedad o recaída que fueron sometidos a tratamiento de rescate con rituximab. En su mayoría fueron de género femenino (75%), con edad promedio de 43 años, con un promedio de 33 sesiones de PFX por paciente, todos tratados con esquema de rituximab de 375 mg/m² ev. semanal durante 4 semanas. Los 8 pacientes sobrevivieron al episodio de refractoriedad o recaída con mediana de tiempos libres de progresión de 22,5 meses (rango de 12 a 90 meses) (Tabla 1). No se detectaron infecciones graves, salvo 2 episodios de sepsis por catéter, resueltas de forma satisfactoria con cambio de acceso vascular y antibiótico apropiado.

Discusión

El PTT/MAT es una rara condición clínica con una elevada mortalidad en los casos donde

no se inicia precozmente el tratamiento estándar con plasmaféresis. La dificultad en el control de la enfermedad se acentúa en aquellos en los que no se observa mejoría clínica con la PFX. Este grupo de pacientes suelen tener un curso de deterioro progresivo de su enfermedad lo que hace aún más dramática la toma de decisiones. A esto se suma el hecho de que el PTT/MAT es una enfermedad infrecuente y la información que se obtiene de la literatura se basa en reportes de casos y pequeñas series de enfermos. La realización de estudios randomizados en este escenario clínico no es factible⁴. Durante la última década se ha publicado información en la que se demuestra que el rituximab tiene un papel importante en el tratamiento de los enfermos con PTT/MAT refractario o en recidiva.

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico con actividad contra el antígeno CD20 el cual es un marcador de estirpe de los linfocitos B. Una vez el anticuerpo monoclonal se une al CD20, induce apoptosis celular mediada por citotoxicidad dependiente de complemento. Esto se traduce en los casos de auto inmunidad en una disminución progresiva de la producción de auto anticuerpos, lo cual ha mostrado utilidad clínica en lupus, artritis reumatoide, púrpura inmune y PTT⁵.

Scully et al⁶ demostraron en 25 pacientes con PTT/MAT refractario o en recidiva, que el tratamiento con rituximab, indujo remisión completa de la enfermedad en todos los enfermos, logrando incluso normalizar los valores de ADAMTS13 y haciendo indetectable la presencia del inhibidor inmune. Esto además se ha traducido en períodos libres de enfermedad prolongados.

En nuestra serie de pacientes se observó que el uso de rituximab favoreció la posibilidad de controlar el PTT/SHU en pacientes de difícil manejo logrando períodos prolongados de remisión completa de la enfermedad sin mayor toxicidad y alcanzando comportamientos clínicos similares a aquellos sin enfermedad refractaria.

Es importante resaltar que en nuestra serie

hubo dos pacientes con microangiopatía trombótica no inmune, secundaria a neoplasia y trasplante respectivamente, con nivel de metaloproteasa en rango normal, que tuvieron respuesta favorable al tratamiento con rituximab; las posibles explicaciones a esta respuesta han sido planteadas⁵ pudiendo asociarse con el efecto del rituximab en el control de otras alteraciones inflamatorias no mediadas por inhibidor del ADAMTS13.

Nuestros datos confirman el rol del rituximab en el tratamiento de pacientes refractarios.

Referencias

1. 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 Study Group. *N Engl J Med* 1991; 325 (6): 393.
2. George JN, Woodson RD, Kiss JE, Kojouri K, Vesely SK. Rituximab therapy for thrombotic thrombocytopenic purpura: a proposed study of the Transfusion Medicine/Hemostasis Clinical Trials Network with a systematic review of rituximab therapy for immune-mediated disorders. *J Clin Apher* 2006; 21 (1): 49.
3. Hie M, Gay J, Galicier L, Provôt F, Presne C, Poullin P, et al. Preemptive rituximab infusions after remission efficiently prevent relapses in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2014; 124 (2): 204-10.
4. Scully M. Rituximab in the treatment of TTP. *Hematology* 2012; vol 17: s22-s4.
5. Froissart A, Buffet M, Veyradier A, Poullin P, Provot F, Malot S. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Crit Care Med* 2012; 40: 104-11.
6. McDonald V, Manns K, Mackie IJ, Machin SJ, Scully MA. Rituximab pharmacokinetics during the management of acute idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1201-8.