

## Efectividad de Rituximab en el tratamiento de citopenias autoinmunes refractarias en adultos

DEMETRIO TORRES C.<sup>1</sup>, LAURA DÍAZ M.<sup>3</sup>, MIGUEL FERNÁNDEZ A.<sup>3</sup>,  
ESTEBAN ARELLANO D.<sup>2</sup>, MAURICIO CHANDÍA C.<sup>2</sup>

### Effectiveness of Rituximab in the treatment of cytopenias refractory autoimmune in adults

#### Abstract

*The term autoimmune cytopenias is referred to a heterogeneous group of diseases characterized by a reduced peripheral blood cell counts in one or more cellular series, because an immunological disorder. The first line therapy is steroids, followed by splenectomy or immunosuppressant therapy in non-responders. Rituximab is an anti CD20 monoclonal antibody used as a third line in refractory patients or as an alternative to splenectomy.*

*We present a retrospective study of nine patients with autoimmune cytopenias treated in a public hospital setting with rituximab. Five patients with the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura received it, all of them achieved hematological response (4 complete and one partial). The median time to the best response was 6 weeks, staying in this category after 6 months of follow up. Four patients with autoimmune hemolytic anemia received rituximab, three of them achieving partial response and one was lost from follow up. No severe adverse effects related to rituximab were registered.*

**Key words:** Autoimmune cytopenias, Immune thrombocytopenic purpura, autoimmune hemolytic anemia, Rituximab.

**1. Médico Cirujano. Residente Radio-Oncología, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.**

**2. Médico Cirujano. Escuela de Medicina, Universidad Católica del Maule, Talca, Chile. Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional de Talca.**

**3. Licenciado en Medicina. Universidad San Sebastián. Concepción.**

#### Correspondencia

Jaime Cruz Fuentes

Dirección: Diagonal Paraguay #319, Centro de Cáncer "Nuestra Sra. de la Esperanza", Pontificia Universidad Católica de Chile.

E.mail: eliaistorresmd@gmail.com

Teléfono: (56) 9 73894677

#### Introducción

El término "citopenias autoinmunes" (CAI) se aplica a un heterogéneo grupo de enfermedades caracterizado por bajo recuento de células sanguíneas periféricas, producto de la destrucción prematura en el sistema retículoendotelial, mediada por autoanticuerpos. Entre las enfermedades contempladas en esta denominación están la púrpura trombocitopénica inmunológica (PTI), anemia hemolítica autoinmune (AHAI) y el síndrome de Evans.<sup>1</sup>

Púrpura trombocitopénica inmunológica es la citopenia autoinmune más común, con una prevalencia de 50 casos por cada 100000 habitantes. Su presentación clínica es muy variable dependiendo de la edad y del recuento plaquetario, pudiendo ser incluso asintomática. En niños tiende a ser aguda y con remisión completa espontánea.

Por su parte, en adultos el curso suele ser crónico y recidivante.<sup>1,3,4</sup>

En la AHAI los autoanticuerpos están dirigidos contra antígenos de la membrana del eritrocito, especialmente del sistema Rh y la glicoforina. Puede ser primaria o secundaria a neoplasias del sistema inmunológico, inmunodeficiencias o enfermedades autoinmunes. Su presentación clínica es variable dependiendo de la cuantía de la anemia, pudiendo manifestarse como una emergencia médica. La prevalencia varía entre 3-17/100000 habitantes, según diversos reportes.<sup>1,2</sup>

La asociación de PTI y AHAI se conoce como síndrome de Evans, siendo idiopática en un 50% de los casos o secundaria a enfermedades autoinmunes o síndromes linfoproliferativos<sup>5,6</sup> en los

casos restantes. La presentación clínica suele ser manifiesta y con mayor mortalidad si se compara con la de citopenias autoinmunes aisladas.

El tratamiento de primera línea en las citopenias autoinmunes suelen ser los glucocorticoides. En pacientes que no responden a esteroides, se recurre a tratamientos de segunda línea como la esplenectomía, con respuestas superiores al 60%. En caso de refractariedad o ante contraindicación de cirugía, se puede plantear el uso de inmunosupresores o terapia antiCD20.<sup>1</sup>

Dada la eficacia temporal de respuesta al tratamiento clásico y la cronicidad de la enfermedad, investigaciones han demostrado la utilidad de rituximab, como terapia de tercera línea e inclusive como alternativa a la esplenectomía en ciertos pacientes.<sup>6</sup>

Rituximab, anticuerpo quimérico murino/humano contra el marcador CD20 de células B, fue el primer anticuerpo monoclonal en ser aprobado para uso terapéutico. Si bien su desarrollo e indicación primaria fue en linfomas no Hodgkin de células B, actualmente se conoce su utilidad en múltiples enfermedades autoinmunes,<sup>7</sup> incluyendo AHAI y PTI.

El objetivo de este artículo es analizar la efectividad de rituximab en el tratamiento de citopenias autoinmunes en nuestro centro durante 4 años.

## Método

Se realizó un estudio retrospectivo incluyendo a todos los pacientes que recibieron rituximab, por anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénico inmunológico o síndrome de Evans, durante los años 2008 a 2011 en el Hospital Regional de Talca, Región del Maule, Chile.

Se analizaron las historias clínicas y los registros de farmacia de los pacientes, considerando variables como: sexo, edad, comorbilidades, tratamientos previos, evolución clínica, así como reacciones adversas al tratamiento.

De acuerdo a criterios establecidos en publicaciones internacionales,<sup>8,9</sup> se consideró respuesta completa un recuento plaquetario mayor o igual a 100000/ml para PTI y un aumento a 12g/dL desde la concentración basal de hemoglobina, un mes tras la última dosis de tratamiento, para AHAI (ver tablas I y II).

## Resultados

Púrpura trombocitopénico inmunológico.

Cinco pacientes diagnosticados con PTI recibieron rituximab (Tabla III). Cuatro casos fueron idiopáticos, mientras que 1 de ellos se consideró secundario a lupus eritematoso generalizado. La mediana de edad de la muestra fue de 48 años.

Previo al tratamiento con rituximab, los pacientes recibieron varias líneas de tratamiento. Todos se trataron inicialmente con corticoides, dos de ellos recibieron inmunosupresores y 2 fueron esplenectomizados. El recuento plaquetario al inicio del tratamiento fluctuó entre 1000 y 29000 plaquetas/ml.

Rituximab se administró semanalmente por 4 semanas, con una mediana de dosis de 600 mg por dosis. Todos los pacientes completaron el tratamiento. En todos los casos el anticuerpo monoclonal se asoció a corticoides.

El 100% de los pacientes tratados respondió a la terapia: 4 de ellos con respuesta completa y en uno la respuesta fue parcial. La mediana para alcanzar la respuesta máxima fue de 6 semanas.

De los pacientes con respuesta completa, el 100% presentó recuentos sobre 150000 plaquetas/mm<sup>3</sup> (entre 160000 y 296000/ml). El 100% continuó en respuesta completa tras 6 meses de seguimiento.

Todos los pacientes mostraron buena tolerancia al tratamiento, no objetivándose efectos adversos.

## Anemia hemolítica autoinmune.

Cuatro pacientes fueron tratados por AHAI (Tabla IV), 3 de ellos secundarios a síndromes linfoproliferativos y uno a enfermedad autoinmune (lupus eritematoso generalizado), todos con test de Coombs directo positivo. La mediana de edad fue de 55 años. La concentración de hemoglobina al iniciar el tratamiento fluctuó entre 3,4 y 5,9 g/dL.

Tras el fracaso de los tratamientos previos, recibieron una dosis semanal de rituximab por cuatro semanas. La mediana de dosis administrada fue de 500 mg por dosis. El 100% completó los 4 ciclos. Tras un mes de finalizada la terapia, 3 de ellos (75%) respondieron de forma parcial; mientras que uno mostró respuesta insatisfactoria y abandonó el control ambulatorio.

Un paciente estudiado se diagnosticó como síndrome de Evans secundario a LLC. Previo al trata-

miento presentaba recuento plaquetario de 4000/ml y concentración de hemoglobina de 5,9 g/dL. Tras un mes de completar los 4 ciclos de rituximab el recuento plaquetario fue de 119.000/ml y la concentración de hemoglobina de 10,9 g/dL. Tras 6 meses de seguimiento la hemoglobina se mantenía en 13,4 g/dL y el recuento plaquetario fue de 279.000/ml.

Ninguno de los pacientes presentó reacciones adversas durante la infusión de rituximab o posterior a ella.

## Discusión

El descubrimiento de la utilidad de rituximab en citopenias autoinmunes ha significado un progreso en el tratamiento de estas dolencias tras 50 años de mínimos avances<sup>2</sup>. Su efectividad se basa en la depleción de células B productoras de anticuerpos contra los propios eritrocitos y/o plaquetas, gracias a su actividad anti CD20.<sup>10</sup>

Reportes internacionales muestran que alrededor de 55% de las AHAI refractarias a terapia convencional presentan remisión completa al tratamiento con rituximab, manteniendo respuesta por rangos variables de tiempo (desde 1 año a 22 meses).<sup>1,3</sup> Acorde con este resultado, 75% de nuestros pacientes respondieron de forma parcial al tratamiento, permaneciendo en remisión tras 6 meses de seguimiento. El tiempo requerido para conseguir respuesta parcial fluctuó entre 2 y 4 semanas. El caso de AHAI que no mostró respuesta a la terapia con rituximab fue secundario a LNH, postulamos que esta falta de respuesta se debe a la gran carga tumoral que mostraba este paciente en particular.

Estudios han demostrado la eficacia y seguridad terapéutica de Rituximab en 40-70% de los PTI refractarios, con respuestas sostenidas por períodos mayores de 1 año en 25-30% de ellos.<sup>3</sup> Concordando con los reportes, nuestra serie muestra una respuesta de 80%, con 60% de remisión completa y 20% de respuesta parcial, mantenidas a los 6 meses de seguimiento.

El síndrome de Evans también es tratado de primera línea con corticoides, aunque no son infrecuentes las exacerbaciones durante el tratamiento, manteniendo dificultades en su terapéutica. Pocos son los reportes de casos tratados con Rituximab, pero se ha observado remisión de ambas citope-

nias en 50-76% de los casos,<sup>3,11</sup> alentadores resultados que se condicen con lo observado en los casos descritos.

Si bien la dosis de rituximab usada en esta serie es menor a la usualmente recomendada (375 mg/m<sup>2</sup> por dosis), existe evidencia actual de que se producen buenos resultados con el uso de una dosis fija de 100 mg semanal por 4 semanas, con eficacia comparable a dosis mayores y una disminución importante de las complicaciones y del coste del tratamiento.<sup>12</sup>

A pesar de la creciente experiencia acumulada en relación al uso de rituximab como terapia de segunda línea en citopenias autoinmunes, aún no existen estudios randomizados que lo comparen con la esplenectomía.<sup>1,3,13</sup> Su uso como tratamiento de primera línea en PTI asociado a dexametasona, en un estudio randomizado, mostró mayor eficacia (aunque similares tasas de recaída) que el uso de dexametasona sola.<sup>1,3,13</sup>

Esperamos, con nuestro reporte contribuir a la utilización de esta terapia en nuestra realidad nacional, donde el acceso a esplenectomía en el sistema público es limitada.

## Agradecimientos:

- Personal del servicio de Farmacia y Unidad de Hematología del Hospital Regional de Talca.
- E.U. Claudia Castro Álvarez

## Referencias

1. Martínez E, Gómez J. J, Fernández M. J, González B, Barrera D, Gómez M. I. The effectiveness of rituximab in refractory autoimmune thrombocytopenic purpura and haemolytic anaemia. *Am Hosp Organo Of Expr Cient La Soc Esp Farm Hosp*. 2007; 31(2): 124-127
2. Lechner K, Jäger U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood*. 2010; (11):1831-8.
3. Berentsen S. Rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias. *Haematologica*. 2007; (12):1589-96.
4. Bennett D, Hodgson ME, Shukla A, Logie JW. Prevalence of diagnosed adult immune thrombocytopenia in the United Kingdom. *Adv Ther*. 2011; 28(12):1096-1104.

5. Aleem A. Rituximab therapy in a patient with autoimmune hemolytic anemia and immune thrombocytopenia associated with chronic lymphocytic leukemia. *Ann Saudi Med.* 2008; 28(5):382-385.

6. Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin AS, Piette JC, Cirasino L, et al. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood.* 2009; (15):3167-72.

7. Sanz I. Indications of rituximab in autoimmune diseases. *Drug Discov Today Ther Strateg.* 2009; (1): 13-19.

8. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood.* 2009; (11): 2386-93.

9. Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A, Imperiali FG, Battista ML, Di Bona E, et al. Low-dose rituximab in adult patients with idiopathic autoimmune

hemolytic anemia: clinical efficacy and biologic studies. *Blood.* 2012; (16):3691-7.

10. Gómez-Almaguer D, Solano-Genesta M, Tarín-Arzaga L, Herrera-Garza JL, Cantú-Rodríguez OG, Gutiérrez-Aguirre CH, et al. Low dose rituximab and alemtuzumab combination therapy for patients with steroid-refractory autoimmune cytopenias. *Blood.* 2010; 116(23):4783-5.

11. Bader-Meunier B, Aladjidi N, Bellmann F, Monpoux F, Nelken B, et al. Rituximab therapy for childhood Evans syndrome. *Haematologica.* 2007 (12):1691-4.

12. Provan D, Butler T, Evangelista ML, Amadori S, Newland AC, Stasi R. Activity and safety profile of low-dose rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias in adults. *Haematologica.* 2007; (12):1695-8.

13. Narat S, Gandla J, Hoffbrand AV, Hughes RG, Mehta AB. Rituximab in the treatment of refractory autoimmune cytopenias in adults. *Haematologica.* 2005; 90(9):1273-4.

**Tabla 1. Criterios de respuesta PTI**

Nivel de respuesta	Criterios
Respuesta completa (RC)	Recuento plaquetario $\geq 100000/\text{mL}$ Ausencia de sangrado
Respuesta parcial (RP)	Recuento plaquetario $\geq 30000/\text{mL}$ o Incremento dos veces desde la línea de base
Ausencia de respuesta (NR)	Recuento plaquetario $< 30000/\text{mL}$ Incremento menor a 2 veces desde línea de base
Pérdida de respuesta	Recuento plaquetario $< 100000/\text{mL}$ desde RC Recuento plaquetario $< 30000/\text{mL}$ desde RP

**Tabla 2. Criterios de Respuesta AHAI**

Nivel de respuesta	Criterios
Respuesta completa	Hb $> 12 \text{ g/dL}$ Normalización de los marcadores de hemólisis
Respuesta parcial	Hb $10-12 \text{ g/dL}$ Incremento de, al menos, $2 \text{ g/dL}$ en concentración de Hb
*Respuesta sostenida	Hb $> 10 \text{ g/dL}$ en ausencia de tratamiento

\*Criterio de duración de respuesta

**Tabla 3. Descripción y resultados pacientes PTI**

Paciente	Edad/sexo	Comorbilidad	Tratamientos pre-rituximab	Plaquetas pre-rituximab	Plaquetas post-rituximab	Tratamientos durante y post-rituximab	Respuesta	Tiempo de máxima respuesta
1	22/M	--	P, A, Esplenectomía	7000	245000	P, DZ, A	RC	6
2	33/ F	Hipotiroidismo, artritis reumatoide, LEG	P, DZ, S, Esplenectomía	1000	296000	P, DZ	RC	5
3	61/F	Hipotiroidismo, HTA	P, D	1000	55000	M	RP	6
4	48/F	HTA, DM, fibromialgia	P, A, esplenectomía	29000	160000	P, DZ	RC	8
5	52/M	--	M	2000	160000	P	RC	4

A: Azatioprina; C: Ciclofosfamida; D: Dexametasona; DZ: Danazol; M: Metilprednisolona; P: Prednisona  
HTA: Hipertensión arterial; DM: Diabetes mellitus tipo 2.

**Tabla 4. Descripción y resultados grupo AHAI**

Paciente	Edad/sexo	Comorbilidad	Tratamientos pre-rituximab	Hb pre rituximab (g/dL)	Hb post-rituximab (g/dL)	Tratamientos durante y post-rituximab	Respuesta	Tiempo de máxima respuesta
1	70/F	Hipotiroidismo, LNH	P	5,9	7,6	P, DZ	NR	--
2	38/F	Hipotiroidismo, epilepsia, LEG	C, A	4,1	10,5	P, DZ	RP	4
3	48/F	Linfoma del manto, TEP	P	4,7	11,1	P	RP	3
4	62/F	HTA, DM, LDCGB	P, S	3,4	11,5	CHOP	RP	5

A: Azatioprina; C: Ciclofosfamida; DZ: Danazol; P: Prednisona; S: Metilprednisolona  
LDCGB: Linfoma difuso de células grandes B; LEG: Lupus eritematoso generalizado; LNH: Linfoma no Hogkin;  
TEP: Tromboembolismo pulmonar.