

11218



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"  
HEMATOLOGIA

TESIS

"Tratamiento de la Púrpura Trombocitopénica Idiopática Crónica  
Refractaria con el anticuerpo monoclonal Anti-CD20."

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

HEMATOLOGIA

PRESENTA:

Dr. Francisco Javier Mercado García.

ASESOR DE TESIS

Dr. Jaime García Chávez

MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGIA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN LA RAZA



México D.F. 2002/



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES**

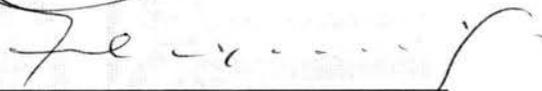
**CENTRO MEDICO "LA RAZA"**



**Dr. Jesus Arenas Osuna**  
**Jefe de Educación e Investigación Médica**

---

**Dr. Jorge Vela Ojeda**  
**Jefe del departamento Hematología**



---

**Dr. Jaime Garcia Chavez.**  
**Médico Adscrito a Hematología**



---

**Dr. Francisco Javier Mercado García**  
**Médico Residente de Hematología.**



SUBDIRECCIÓN  
DIVISIÓN DE  
FACULTAD DE  
MEDICINA

**Número definitivo del protocolo: 030331**

## RESUMEN.

### Tratamiento de la Púrpura Trombocitopénica Idiopática Crónica Refractaria con el anticuerpo monoclonal Anti-CD20.

La Púrpura Trombocitopénica Idiopática (PTI) es una enfermedad autoinmune adquirida, en donde un 25-30% de los pacientes evoluciona a una forma crónica y refractaria a todo manejo. El anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 surge como una opción terapéutica útil en el 40-50% de los pacientes, eliminando a las células B autoreactivas. Reportamos los resultados del tratamiento de 4 pacientes adultos con PTI crónica refractaria manejados con anti-CD20, a una dosis de 375mg/m<sup>2</sup> administrados una vez por semana por 4 semanas, el seguimiento se realizó con biometrías hemáticas automatizadas cada semana inicialmente y posteriormente cada dos meses. Observamos remisión completa en un paciente, remisión parcial en dos y fracaso en uno. Con el seguimiento a un año, los tres pacientes que respondieron tienen más de 85,000/mm<sup>3</sup> plaquetas sin necesidad de tratamiento ni transfusiones. Los resultados sugieren que el anticuerpo monoclonal es útil en los pacientes con PTI crónica refractaria.

**Palabras clave:** PTI, Anti-CD20

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Francisco Javier

Mercado Garcia

FECHA: 10-Feb-04

FIRMA: F. Jarama

## ABSTRACT

### **Treatment of patients with chronic refractory idiopathic thrombocytopenic purpura with anti-CD20 monoclonal antibody.**

Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) is an acquired autoimmune disease in which 25-30% of the patients develop the chronic and refractory form of the disease. Chimeric anti-CD20 monoclonal antibody can be useful in about 40-50% of these patients. The mechanism of action of the antibody is due to decrease of auto-reactive B cells. We report here the results of four patients treated with anti-CD20 (375mgs/m<sup>2</sup> week for 4 weeks). We performed complete blood cells count every week during 4 week and two months thereafter.

We observed complete remission in one patient, partial remission in two and failure to treatment in the other patient.

After one-year of follow-up, the three responders have > 85,000/mm<sup>3</sup> platelets with no need of any treatment or transfusions.

These results suggest that anti-CD20 monoclonal antibody is useful in these patients.

**Key Words.- ITP, Anti-CD20**

## ANTECEDENTES.

La Púrpura Trombocitopénica Idiopática (PTI) o púrpura trombocitopénica inmune primaria, es una enfermedad autoinmune adquirida, caracterizada por la destrucción plaquetaria prematura por el sistema reticuloendotelial debido a un anticuerpo producido por una línea celular autorreactiva, es decir, células plasmáticas productoras de anticuerpos antiplaqueta. (1,2) .

Constituye un problema hematológico relativamente común, reportándose que en adultos hay 38 nuevos casos por millón de personas por año (3) y afecta con mayor frecuencia a mujeres jóvenes que a hombres en una relación 2.6:1 con un pico entre los 15-40 años edad (4). Pero cada vez se reconoce más una mayor incidencia en pacientes ancianos (3).

El diagnóstico de PTI es siempre de exclusión, mediante una detallada historia médica, exploración física y resultados de laboratorio como biometría hemática, frotis de sangre periférica y aspirado de médula ósea para descartar otras causas de trombocitopenia (5-6).

Los elementos más importantes a investigar son:

**Historia.** Tipo, duración y gravedad del sangrado. Hemostasia durante procedimientos invasivos previos. Síntomas sistémicos como pérdida de peso, fiebre, cefalea, artralgias, alopecia, eritema malar y trombosis venosa. Factores de riesgo para infección por VIH, ingesta de medicamentos, antecedentes transfusionales, condiciones comórbidas, estilo de vida, sobre todo buscando actividades vigorosas. Descartar embarazo.

**Exploración física.** Caracterizar presencia, tipo y severidad del sangrado, identificar adenomegalias, hepato y esplenomegalia, evidencia de infección y enfermedades autoinmunes, trombosis, función neurológica, alteraciones del esqueleto.

**Laboratorio.** Es esencial una biometría hemática completa donde la única línea celular afectada son las plaquetas. Anemia, si está presente, podrá estar asociada a deficiencia de hierro por pérdidas crónicas. En el frotis de sangre periférica los hallazgos consistentes con el diagnóstico son: trombocitopenia, con plaquetas de tamaño normal o aumentadas (macroplaquetas) . Morfología de la serie roja normal y morfología de los leucocitos normal. El aspirado de médula ósea es consistente con el diagnóstico en caso de encontrar morfología y conteo celular diferencial normal, ausencia de células neoplásicas u otras ajenas a la médula ósea y megacariocitos de número normal o aumentado.(6)

**Anticuerpos antiplaqueta.** Considerando el origen auto inmune de la PTI, se ha intentado durante los pasados 40 años de desarrollar un método confiable que confirme el origen inmunológico de la destrucción plaquetaria y en resumen se pueden clasificar los métodos en fases, dependiendo de su desarrollo histórico y tecnológico:

Estudios de fase I.- presentes entre 1950 y 1970, es un método indirecto que se basa en la observación de que el plasma de pacientes con PTI induce cambios en plaquetas control, tienen baja sensibilidad y especificidad.

Estudios de fase II.- desarrollados en la década de los 70's tiene su base en medir la inmunoglobulina de tipo G asociada a plaquetas, tienen baja especificidad.

Estudios de fase III.- estas técnicas existen desde mediados de la década de los 80's y se basa en identificar anticuerpos específicos contra algunas glucoproteínas plaquetarias. Las técnicas pueden dividirse en tres categorías:

- a) inmunoblot
- b) inmunoprecipitación
- c) inmunomovilización de glucoproteínas.

Grandes estudios prospectivos revelaron una inadecuada baja sensibilidad (47-60%) y una alta especificidad (78-92%) y aún no es de aplicabilidad clínica. (5)

Otros estudios de laboratorio, cuya indicación al diagnóstico aún no es bien establecida son: anticuerpos antinucleares, coombs directo, anticoagulante lúpico, estudios de coagulación, rayos x de tórax. (6) .

En resumen, el paciente con PTI básicamente se trata de personas completamente normales a excepción de la trombocitopenia y sus manifestaciones clínicas.

**Evolución clínica:** en los adultos, únicamente el 2% de los pacientes tendrá remisión espontánea. Un 43% evolucionará a una enfermedad crónica. Solo un 66% responde a esplenectomía, y eventualmente solo un 64% de los pacientes tendrá recuperación completa. (4) . De los pacientes con PTI crónica, el 25-30% serán refractarios a todo manejo (7) . Morbilidad y mortalidad: se reporta un 3% de casos con hemorragia cerebral y el 4% del total de pacientes fallece por hemorragia a cualquier nivel. Se presenta una mortalidad de 5% en pacientes con enfermedad crónica refractaria, pero en algunas grandes series de pacientes incluso se ha reportado una mortalidad de 16% en aquellos refractarios a glucocorticoides y esplenectomía. (1, 8-10)

El abordaje terapéutico para los adultos con PTI sigue una serie de lineamientos publicados por The American Society of Hematology provenientes de un panel de expertos:

- a) pacientes con  $>50,000$  plaquetas, asintomático o solo con púrpura menor: no dar tratamiento específico.
- b) Pacientes con  $<20,000$  plaquetas sin importar los síntomas: inicia tratamiento.

- c) Pacientes con  $<50,000$  plaquetas con importante hemorragia en mucosas: inicia tratamiento.
- d) Pacientes con situaciones comórbidas como hipertensión, enfermedad péptica ulcerosa, o un estilo de vida vigoroso: tratamiento bien indicado si las plaquetas son  $<20,000$  y es generalmente aceptado si están entre  $20,000$  y  $30,000$ . Para pacientes con  $30,000$  a  $50,000$  existe más variabilidad en la opinión de los expertos. (6)

La base del tratamiento esencialmente son los **glucocorticoides**, considerado el tratamiento inicial estándar y se recomienda administrar prednisona a  $1-2$  mgs/kg/día en pacientes con plaquetas  $<30,000$  y valorar modificar el plan de tratamiento  $2-4$  semanas después dependiendo la respuesta (no respuesta o respuesta incompleta). (1,6,7,11-13). Los efectos adversos potenciales son todos aquellos signos y síntomas del hipercortisolismo y son dependientes de la dosis y duración del tratamiento: edema facial, aumento de peso, hiperglucemia, hipertensión arterial, cataratas, alteraciones conductuales y osteoporosis (14).

**Esplenectomía:** históricamente es el primer manejo efectivo contra PTI antes de la introducción de los glucocorticoides. Con base en que constituye el principal órgano de destrucción plaquetaria por el sistema fagocítico mononuclear, las recomendaciones actuales de esplenectomía es en aquellos pacientes con al menos  $6$  semanas desde el diagnóstico y que persisten con  $<10,000$  plaquetas y no tienen síntomas de hemorragia o en aquellos con al menos  $3$  meses de diagnóstico, con una respuesta transitoria o incompleta; Plaquetas  $<30,000$  con o sin síntomas de hemorragia. La esplenectomía debe ser un

procedimiento electivo instituyendo profilaxis preoperatoria con IgIV o glucocorticoides en pacientes con menos de 20,000 plaquetas para reducir el riesgo de hemorragia durante el transquirúrgico y postquirúrgico. El paciente recibe al menos 2 semanas antes del procedimiento inmunización con la vacuna polivalente contra neumococo, vacunación contra Hemophilus influenzae b, y la vacuna tetravalente contra meningococo. (6,13)

La fracción de pacientes adultos con PTI refractaria constituye un 25-30% del total y se define como aquellos en quienes el tratamiento con dosis estándar de glucocorticoides y esplenectomía fracasan y los pacientes que no son capaces de mantener una cifra segura de plaquetas ( $>20,000$  a  $30,000/\mu\text{L}$ ) deben recibir tratamiento con esquemas alternativos. Este grupo de pacientes responde en forma muy pobre al tratamiento subsiguiente y tienen una importante morbilidad por la enfermedad y el tratamiento, la terapia debe individualizarse, aunque no siempre es posible, por ejemplo: la terapia cambia en los individuos sedentarios contra los de un estilo activo de vida, ciertos medicamentos como los alquilantes deben evitarse en las pacientes en edad de procrear, se tienen que considerar las enfermedades concomitantes, e incluso es importante el apego del paciente al tratamiento, no hay información para realizar recomendaciones precisas basadas en evidencia, ni está claro el orden de administración entre uno y otro tratamiento alternativo. Las opciones de tratamiento secundario son las siguientes: inmunoglobulina intravenosa (IgIV), anti-(Rh)D, azatioprina, ciclofosfamida, alcaloides de la vinca (vincristina), danazol, quimioterapia de combinación, interferón, ciclosporina A, vitamina C, colchicina, inmunoabsorción en columna de proteína A, y recambio plasmático.(1,6,11,15)

**γ-globulina intravenosa (IgIV):** en pacientes con PTI crónica, la administración de IgIV se asocia a un incremento en el conteo plaquetario en 5-10 días en el 75% de los pacientes y alcanzan valores normales en el 50% del total, pero en 3-4 semanas las plaquetas regresan a niveles pretratamiento en el 75% de los pacientes que inicialmente responden. La dosis usual es de 1gr/kg/ en uno o en dos días. Los efectos adversos son frecuentes (15%-75%) cefalea, dolor lumbar, náusea y fiebre. Meningitis aséptica puede ocurrir. Se utiliza en aquellos pacientes con hemorragia grave que atenta contra la vida y plaquetas menores de 50,000. Para los demás pacientes no existe una clara indicación.(6,15)

**Anti-(Rh) D:** como alternativa a la IgIV en pacientes Rh-positivos, su mecanismo de acción se basa en la ocupación del sistema fagocítico mononuclear para retirar de la circulación los eritrocitos sensibilizados y conservar las plaquetas. Eleva en forma transitoria el conteo plaquetario, usualmente por espacio de 2-3 semanas en el 50% de los pacientes tratados, pero pierde utilidad en aquellos individuos esplenectomizados, el único efecto adverso importante es el desarrollo de anemia hemolítica con una disminución en la hemoglobina de 0.5 a 2 gr./dl que por lo general no requiere de apoyo transfusional. (4,6,7,11,15)

**Azatioprina:** es un antimetabolito inmunosupresor reportado como útil en pacientes refractarios a glucocorticoides y esplenectomizados. El 20% de los pacientes puede tener respuesta completa y 40% respuesta parcial. Prácticamente está exenta de efectos adversos pero en pacientes jóvenes no se descarta el riesgo de desarrollo de neoplasia. Leucemia aguda y síndrome mielodisplásico se han reportado. El tratamiento es largo, al menos 4 meses, e incluso se ha reportado respuesta después de 26 meses de tratamiento continuo. La dosis usual es de 150mgs. (6,11)

**Ciclofosfamida:** similar a la azatioprina, un 20% de los pacientes logran respuesta completa y 30% respuesta parcial. Una dosis diaria oral de 1-2 mgs/kg ajustada al grado de leucopenia constituye la dosis inicial. La respuesta se observa después de 6 meses a 1 año del tratamiento. También se ha utilizado en pulsos de 1 gr./m<sup>2</sup> cada 4 semanas por 1-5 dosis. Ciclofosfamida tiene mayores riesgos y efectos adversos que la azatioprina como: alopecia, mielosupresión, teratogenicidad, infertilidad, fibrosis, cistitis hemorrágica, mayor riesgo de mielodisplasia y cáncer secundarios, además del inconveniente de aumentar la trombocitopenia en caso de mielosupresión grave.(6,11)

**Alcaloides de la vinca:** (vincristina, vinblastina). Su utilización en PTI deriva de la observación de que en pacientes con enfermedades linfoproliferativas causaba trombocitosis. Se han utilizado en bolos intravenosos o infusiones continuas. Los resultados son similares entre ambos agentes y esquemas de administración y producen una elevación transitoria en el conteo plaquetario que se prolonga por espacio de 1-3 semanas en el 66% de los pacientes, pero solo el 10% tendrá una respuesta duradera. La dosis usual de la vincristina es de 2 mgs IV en bolo, por semana, por 3-6 semanas. Los efectos adversos incluyen neutropenia en el caso de la vinblastina y neuropatía para la vincristina. Existen reportes de neoplasias secundarias.(6,11)

**Danazol:** derivado de la observación en la elevación de las plaquetas en mujeres tratadas con danazol por endometriosis, los pacientes con PTI han recibido dosis que van desde 50mg/día hasta 800 mgs/día y cuando existe respuesta, ésta es generalmente lenta, en el curso de semanas a meses, su principal utilidad es para mantener una respuesta parcial previamente obtenida. Los efectos adversos incluyen cefalea, náusea, amenorrea, hirsutismo, acné, aumento de peso, mialgias y hepatotoxicidad. (6,7,11)

**Quimioterapia de combinación:** es la terapéutica más radical. Su racionalización deriva de combinar diferentes agentes, todos ellos útiles en forma aislada en el tratamiento de la PTI refractaria, es un esquema semejante al utilizado en trastornos linfoproliferativos y solo existen reportes anecdóticos de respuestas completas combinando ciclofosfamida, vincristina y prednisona. Los efectos adversos son serios, como la mielosupresión y trombocitopenia asociada a ello.(4,6,7,11)

**Interferón alfa:** cuatro series de casos reportan que 25% de los pacientes alcanzaron más de 100,000 plaquetas por 1 semana a 7 meses. Los efectos adversos son: fiebre, mialgias, fatiga, síndrome gripal e incluso se puede asociar a mayor disminución en las plaquetas.(6,7,11)

**Ciclosporina A:** la experiencia está limitada a reportes de casos. En 3 pacientes se observó respuesta en 1-4 semanas pero ocurrió recaída con la suspensión del medicamento.(6,7,11)

**Vitamina C:** después de la observación casual de la elevación de las plaquetas en un paciente, se han reportado casos con respuestas limitadas. La dosis usual es de 2 grs/día y sus principales efectos secundarios son gastrointestinales como dolor epigástrico.(6,7)

**Colchicina:** se empezó a utilizar por su mecanismo de acción semejante a la vincristina, pero sin sus efectos colaterales, con dosis de 0.6 a 1.2 mg./día ajustado para evitar la diarrea. Solo se han reportado respuestas parciales en una baja proporción de pacientes.

**Inmunoabsorción en columna de Proteína A:** en un reporte de casos, 18 de 72 pacientes alcanzaron >100,000 plaquetas con respuesta sostenida en 16 de ellos, los efectos adversos son: fiebre, escalofrío, náusea, vómito, exantema, hipotensión, enfermedad del suero y vasculitis leucocitoclástica.(7,6)

**Recambio plasmático:** se ha utilizado en pacientes refractarios, en forma limitada por la elevación transitoria de las plaquetas. Técnica y económicamente es demandante y se asocia a complicaciones infecciosas y alérgicas. (6)

Es conveniente mencionar que en un ámbito multidisciplinario, la integración de los diferentes conocimientos actuales ofrece una naciente posibilidad de manejo a los pacientes con PTI crónica refractaria, sustentada en las siguientes bases teóricas: el linfocito B, considerado el elemento principal afectado en la desregulación del sistema inmune y siendo el precedente de las células productoras del anticuerpo antiplaqueta, tiene durante su ontogenia, desde el estadio pre-B y hasta el linfocito B maduro, la expresión sobre su superficie de una molécula restringida a linaje llamada CD20, que es una proteína transmembrana que participa en la regulación del crecimiento y diferenciación de los linfocitos B, además de su función como un canal de calcio (16); la expresión de esta molécula aumenta con la activación de los linfocitos B y desaparece cuando las células B maduras se diferencian a células plasmáticas secretoras de anticuerpo.(16,17)

La ingeniería genética actual ha hecho posible la creación de un anticuerpo monoclonal IgG1 (kappa) quimérico (humano / ratón) de elevada especificidad anti-CD20 constituido por una región variable murina anti-CD20 y una región Fc humana, (16,18) que ha demostrado una elevada eficacia para disminuir la cuenta de células B circulantes al menos mediante tres mecanismos diferentes (18-20):

- 1) Citotoxicidad mediada por complemento: es capaz de unirse directamente al componente C1q del complemento, iniciando así la lisis de la célula B.
- 2) Citotoxicidad mediada por células y dependiente de anticuerpo: la fracción Fc humana del anticuerpo se une fuertemente a su receptor Fc sobre células efectoras como macrófagos y células asesinas naturales.
- 3) Inducción de apoptosis, además de la activación de otros sistemas celulares con efecto sobre la proliferación, diferenciación y regulación del ciclo celular. (18-20)

En la actualidad se está acumulando amplia experiencia en la seguridad y eficacia del anticuerpo antiCD-20 en ámbitos como la oncohematología, en específico el tratamiento de neoplasias linfoides de origen B (21), en donde los efectos adversos reportados más comúnmente fueron de leves a moderados en intensidad y se presentaron como parte de reacciones relacionadas con la infusión dentro de las primeras dos horas en el primer ciclo. Los síntomas incluyeron fiebre, escalofrío, náuseas, astenia, broncoespasmo, disnea, cefalea e hipotensión. Aproximadamente el 90% de las reacciones ocurrieron durante el primer ciclo de terapia, disminuyendo marcadamente en los siguientes ciclos de tratamiento. ( 21 )

La farmacocinética del anticuerpo antiCD-20 ha sido evaluada extensamente y se determinó que la dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> es el régimen recomendado, logra una concentración máxima en plasma de 465 mg/l, su vida media de eliminación es de 8.6 días y tiene una depuración de 9.2 ml/h, los niveles en suero son dependientes de la dosis y hay acumulación del anticuerpo después de la primera infusión. Logra la depleción de los linfocitos B periféricos sin dañar ninguna otra línea celular, con una reducción aproximada del 90% en la cuenta de linfocitos B en los 3 primeros días posterior a una dosis única del

anticuerpo anti-CD20. El tiempo para la recuperación de las células B fue variable: la recuperación parcial ocurrió después de 4-8 semanas y la recuperación a niveles basales requirió un mínimo de 3 meses y se logra a través de la diferenciación a nuevos linfocitos B de las células tallo medulares. (22)

Se han publicado algunos estudios explorando la utilidad del anticuerpo antiCD-20 en el tratamiento de enfermedades originadas en el Linfocito B - Células Plasmáticas, tanto de origen maligno como no maligno (23) de tal forma que el Dr. Saleh diseñó un estudio piloto para utilizarlo en pacientes con PTI crónica y refractariedad a los esquemas de elección, con diferentes esquemas de dosificación y encontró que el 30% de los pacientes con dosis de 375 mgs/m<sup>2</sup> fueron capaces de obtener algún tipo de respuesta, no encontró toxicidad inusual. Al momento de publicar sus resultados el seguimiento era muy corto. (24) Posteriormente el Dr. Stasi, en Italia, con pacientes refractarios a varios esquemas de tratamiento obtuvo una respuesta global de 52% y reportó efectos adversos catalogados como leves. (25)

### **Material y métodos.**

Es un estudio de realización en el Hospital de Especialidades, servicio de Hematología, con pacientes adultos atendidos en la consulta externa de la Clínica de Trombosis y Hemostasia, con el diagnóstico comprobado de Púrpura Trombocitopénica Idiopática (PTI) crónica y refractaria a diferentes esquemas de tratamiento, desde prednisona, esplenectomía, dosis altas de esteroides, danazol, azatioprina, vincristina hasta ciclofosfamida y ciclosporina, que con previa información verbal, se administró anticuerpo monoclonal anti-CD20 a dosis de 375mgs/m<sup>2</sup> diluidos en 500cc solución glucosada al 5% para una velocidad de infusión de 100mg/hr con vigilancia de las constantes vitales, aplicación de dosis semanal por 4 ciclos, en forma intrahospitalaria, premedicación con difenhidramina 30mgs intravenoso, paracetamol 1 gr vía oral y con hidrocortisona 100mgs IV dosis única, seguimiento en la consulta externa con biometría hemática completa. Es un estudio observacional, retrolectivo, longitudinal, descriptivo, abierto. Los casos incluidos correspondieron a aquellos pacientes adultos portadores de Púrpura Trombocitopénica Idiopática crónica y que presentaron refractariedad a todo manejo.

## RESULTADOS.

Se revisaron los expedientes de un total de 4 pacientes adultos, del sexo femenino, con un rango de edad de los 30 a 53 años, todas ellas con diagnóstico bien establecido de Púrpura Trombocitopénica Idiopática crónica, refractarias a diferentes esquemas de tratamiento (un rango de 5 a 8 esquemas diferentes) y que recibieron manejo alternativo con el anticuerpo monoclonal Anti-CD20 a  $375\text{mg}/\text{m}^2$  una vez por semana por 4 semanas. Tres pacientes completaron el esquema y la paciente no. 4 solo recibió 3 ciclos. De las 4 pacientes, 3 aumentaron los conteos plaquetarios, la paciente no.2 alcanzó respuesta completa, las pacientes no. 1 y 4 solo respuesta parcial, la cuenta plaquetaria empezó a elevar entre el 4º y 6º mes, el aumento fue progresivo y a los 12 meses, fecha de este reporte, la paciente no. 1 se encuentra en 87,700 plaquetas, paciente no. 2 en 159,000 y la paciente no. 4 en 68,800 plaquetas y ninguna de ellas recibe manejo adicional. La paciente no.3 presentó una elevación momentánea a 126,000 plaquetas posterior a la primer infusión del anticuerpo anti-CD20 (no representado en las gráficas) para posteriormente descender hasta los niveles basales, a los 12 meses tiene 34,000 plaquetas.

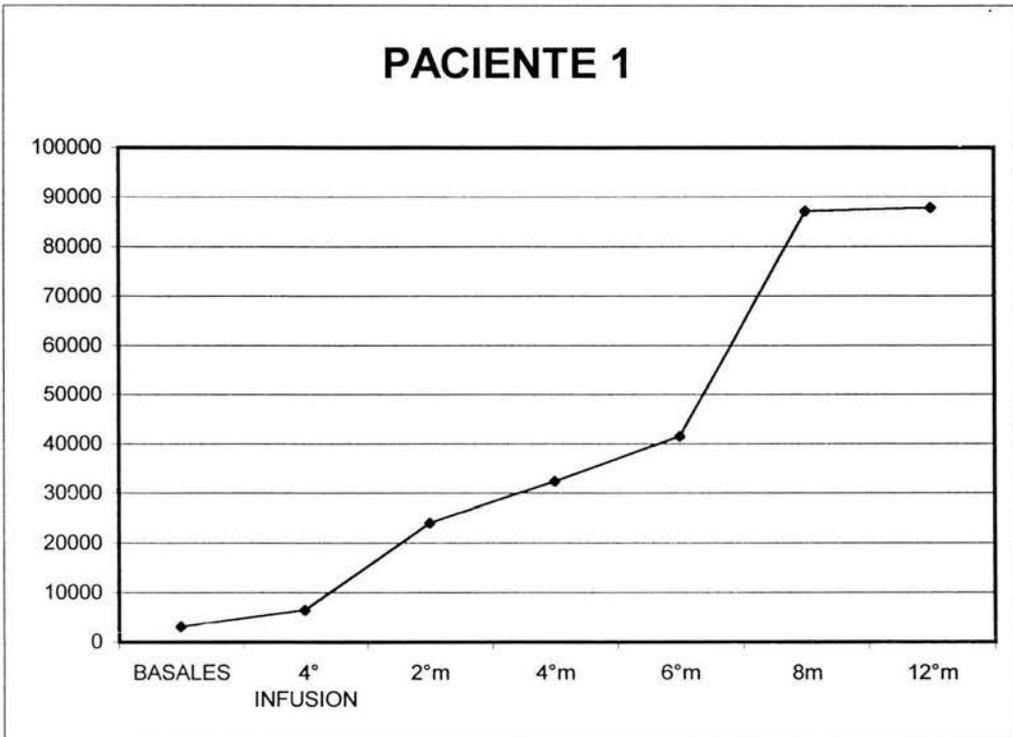
Durante la primera administración del medicamento en una paciente (pac. no. 1) manifestó sensación de disnea que cedió rápidamente con la suspensión de la infusión, que se reinició posteriormente sin complicación alguna. El 100% de las pacientes presentaron rash y prurito de fácil manejo durante la primera infusión, siendo las siguientes administraciones libres de efectos secundarios.

<b>Tabla 1. Resumen de las características pretratamiento.</b>	
<b>No. de pacientes</b>	4
<b>Sexo</b>	F
<b>Edad (años)</b>	
mediana	43
rango	30-53
<b>Plaquetas basales</b>	
mediana	14,700
rango	3000-37000
<b>Plaquetas 12 meses</b>	
mediana	78,200
rango	34000-159000
<b>Tratamientos previos</b>	
prednisona	4 pac.
esplenectomía	4 pac.
danazol	4 pac.
pulsos esteroide	3 pac.
azatioprina	3 pac.
vincristina	3 pac.
vitamina C	2 pac.
ciclofosfamida	1 pac.
ciclosporina A	1 pac.
interferón alfa	1 pac.
<b>Duración PTI antes del tratamiento Anti-CD20</b>	
mediana	60 meses
rango	49-64 meses
PTI: Púrpura Trombocitopenica Idiopática.	

Tabla 2. Características clínicas y hematológicas de los pacientes.				
Caso no.	edad/sexo	Duración enfermedad	Tratamiento previo	Tratamiento subs.
1	42/F	64m	PDN, PE, Espl, DNZ, AZA, VCR, CFA, CyA.	Ninguno
2	44/F	61m	PDN, PE, Espl, DNZ, AZA, VCR.	Ninguno
3	30/F	49m	PDN, Espl, DNZ, AZA, VCR, Vit.C	PDN
4	53/F	59m	PDN, PE, Espl, DNZ, INF, Vit.C	Ninguno
edad: en años, F indica femenino, duración de la enfermedad en meses, Plaquetas: miles/ml. PDN:prednisona, PE:pulsos de esteroide a altas dosis, DNZ:danazol, AZA:azatioprina, VCR:vincristina, CFA:ciclofosfamida, CyA:ciclosporina A.				

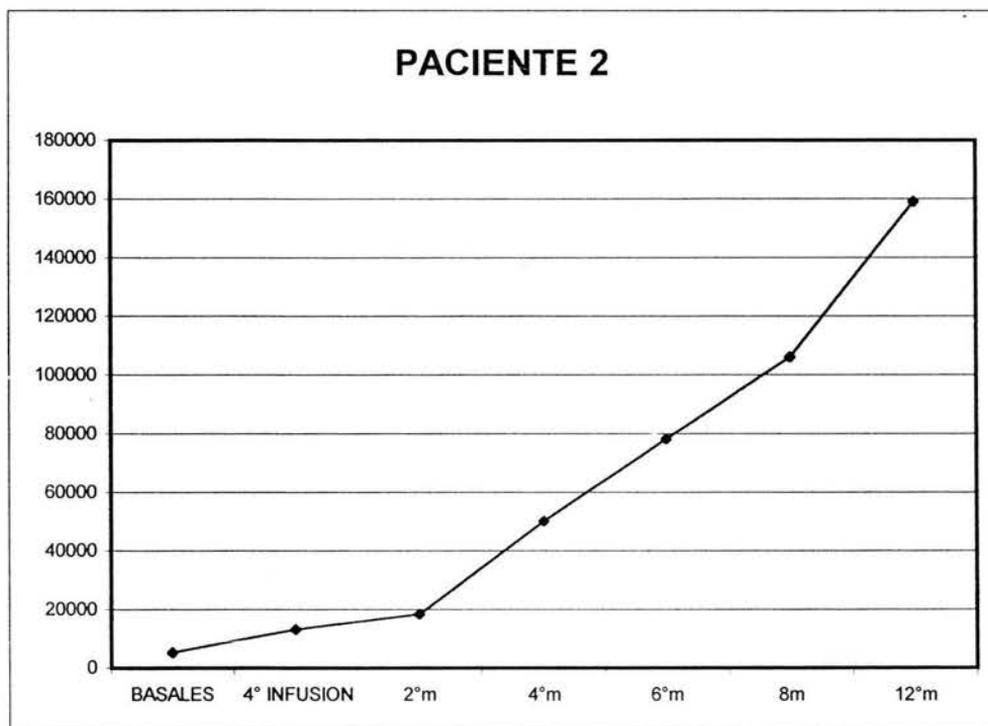
## GRAFICO CONTEOS PLAQUETARIOS.

### PACIENTE 1



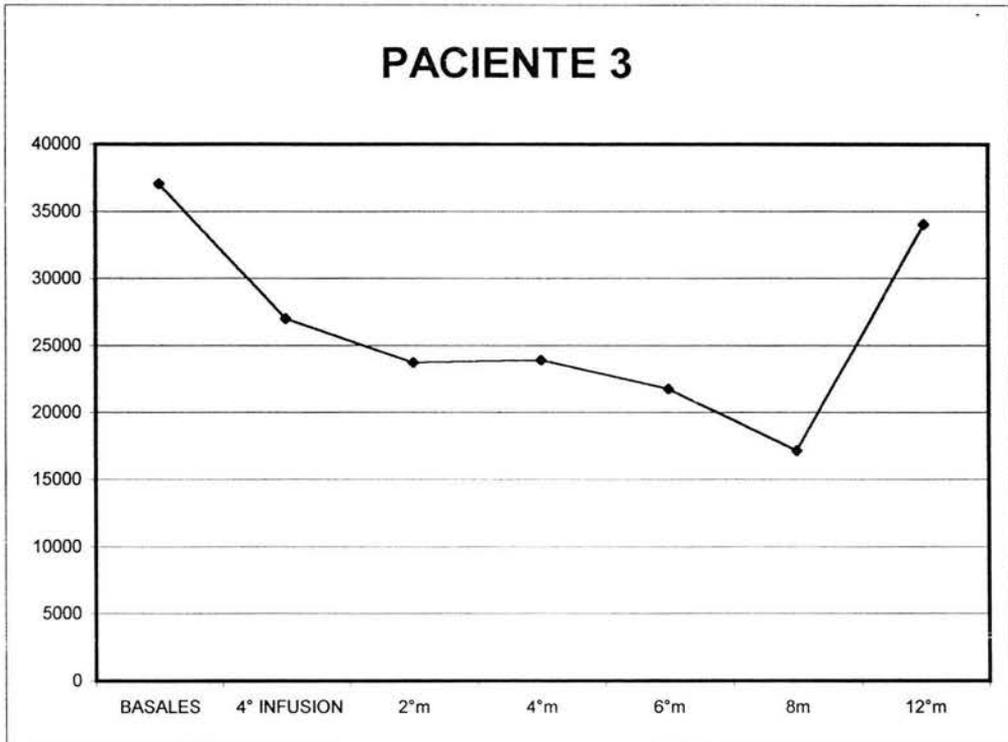
## GRAFICO CONTEOS PLAQUETARIOS.

### PACIENTE 2



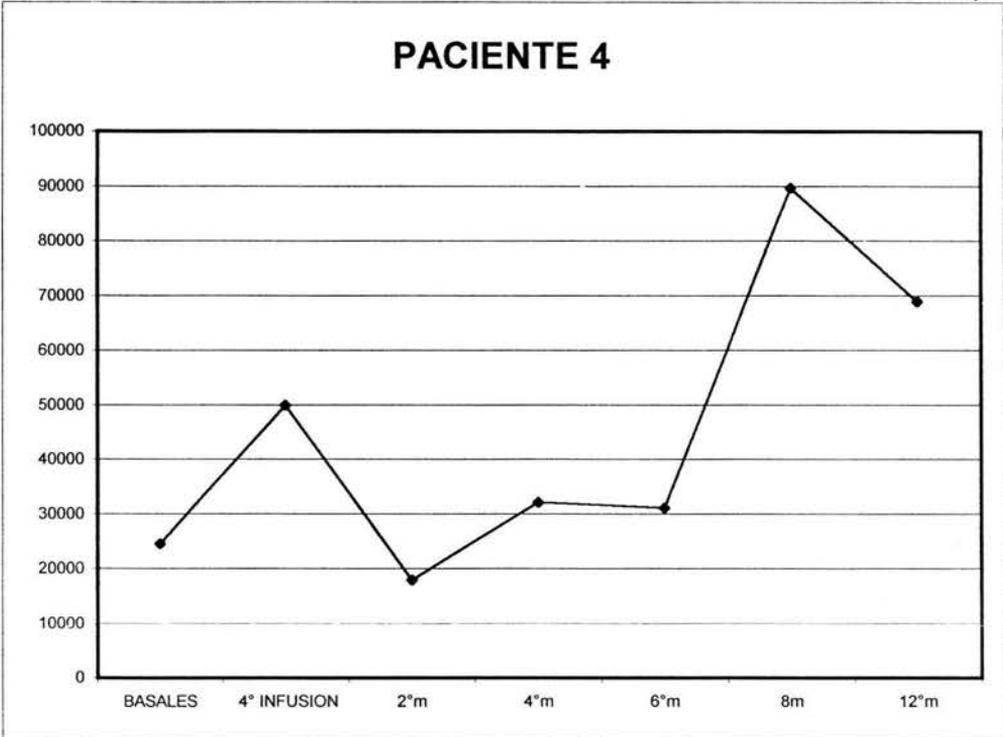
## GRAFICO CONTEOS PLAQUETARIOS.

### PACIENTE 3



# GRAFICO CONTEOS PLAQUETARIOS.

## PACIENTE 4



## DISCUSIÓN.

Los pacientes con PTI crónica refractaria constituyen un 25-30% del total de adultos con este diagnóstico. Las opciones de tratamiento alternativo son variadas pero ninguna ofrece buenos rangos de respuesta (1,6,7) y los pacientes tienen que enfrentar un costo tóxico que muchas veces supera a las ventajas. (7,11). El desarrollo del anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 se llevó a cabo pensando en sus ventajas en el tratamiento de pacientes con linfoma de células B y se ha llegado a demostrar que es específico, potente y bien tolerado en ellos. (18,19,21-23). Su utilización en patologías no neoplásicas como la PTI tiene su potencial teórico en su especificidad contra los linfocitos B, incluyendo los autorreactivos que darán origen a la célula plasmática productora de autoanticuerpos antiplaqueta, sin dañar ninguna otra célula y su administración es muy bien tolerada por el paciente. Las 4 pacientes que aquí presentamos fueron esplenectomizadas previamente, y recibieron 4 ciclos del anticuerpo anti-CD20, excepto una, que solo recibió 3 y en concordancia con la literatura, los efectos secundarios fueron leves, de fácil manejo y se presentaron durante la primera infusión. La elevación en los conteos plaquetarios fue en forma tardía (a partir de 4 mes) lo cual puede estar relacionado con el tiempo que tarda en depurarse el autoanticuerpo antiplaqueta ya formado y la vida media prolongada de que gozan las células plasmáticas autorreactivas, que al ser CD20(-) no serán destruidas por el anticuerpo monoclonal. La calidad de vida de las pacientes que respondieron mejoró significativamente, no dependen de medicamentos para conservar elevadas las plaquetas y se mantienen solo en vigilancia y asintomáticas.

## CONCLUSIÓN.

Estos resultados indican que el anticuerpo monoclonal anti-CD20 puede tener un lugar en el tratamiento de las patologías autoinmunes como la PTI crónica refractaria, en virtud de su poca toxicidad y considerables posibilidades de éxito, que en este caso alcanzan el rango de 75% global, diferente al 50% que refiere la literatura, probablemente el sesgo se deba al poco número de pacientes. Se requieren estudios con un mayor tamaño de muestra para ubicar científicamente el papel terapéutico de este anticuerpo en PTI crónica refractaria.

## BIBLIOGRAFÍA.

1. Berchtold P, McMillan R. Therapy of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. *Blood*.1989;74:2309-2317.
2. McMillan R. Autoantibodies and autoantigens in chronic immune thrombocytopenic purpura . *Semin Hematol* 2000;37:239-248
3. Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of ITP in adults increases with age. *Blood* 1999;94:909-914
4. George JN, Rizvi MA. Trombocitopenia. In: Beutler E editor. *Williams Hematology*. USA. McGraw-Hill;2001, pp1514-1539
5. Chong BH, Keng TB. Advances in the diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol*. 2000;37:249-260
6. George JN. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for The American Society of Hematology. *Blood*. 1996;88:3-40.
7. McMillan R. Therapy for adults with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med*. 1997;126:307-314.
8. Cortelazzo S, Finazzi G, Buelli M, et al. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1991;77:31-38
9. Stasi R, Stipa E, Masi M, et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1995;98:436-442

10. Den Ottolander GJ, Gratama JW, de Koning J, et al. Long term follow-up study of 168 patients with immune thrombocytopenia. *Scand J Hematol.* 1984;32:101-108
11. Bussel JB. Overview of idiopathic thrombocytopenic purpura: new approach to refractory patients. *Semin Oncol.* 2000;27 (suppl 12):91-98.
12. DiFino SM, Lachant NA, Kirshner JJ et al. Adult idiopathic thrombocytopenic purpura . Clinical findings and response to therapy. *Am J Med* 1980;69:430-438
13. Jiji RM, Firozvi T, Spurling CL. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Treatment with steroids and splenectomy. *Arch Intern Med* 1973;132:380-389
14. Saag KG. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse effects. *Am J Med.* 1994;96:115-122
15. Bussel JB. Fc receptor blockade and immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2000;37:261-266.
16. Riley JK. CD20: a gene in search of a function. *Semin Oncol.* 2000;27 (suppl 12 ):17-24.
17. Anderson KC, Bates MP, Slaughenhaupt BL, et al. Expresión of human B.cell associated antigens on leukemias and lymphomas: a model of human B cell differentiation. *Blood.* 1984;63:1424-1433
18. Grillo-López AJ, White CA, Varns C, et al. Overview of the clinical development of rituximab: first monoclonal antibody approved for the treatment of lymphoma. *Semin Oncol* 1999;5 (suppl 14): 66-73
19. Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood.* 1994;83:435-445.

20. Mathers S, Rickers A Bommert K et al. Anti-CD20 and B-cell receptor-mediated apoptosis: evidence for shared intracellular signalling pathways. *Cancer Res* 2000;60:7170-7176
21. McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998;16:2825-2833.
22. Onrust SV, Lamb HM, Barman Balfour JA. Rituximab. *Drugs* 1999;58:79-88.
23. Treon SP, Anderson KC. The use of rituximab in the treatment of malignant and nonmalignant plasma cell disorders. *Seminars Oncol.* 2000;27 (suppl 12):79-85.
24. Saleh MN, Gutheil J, Moore M, et al. A pilot study of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in patients with refractory immune thrombocytopenia. *Semin Oncol.* 2000;27 (suppl 12):99-103.
25. Stasi R, Pagano A, Stipa E, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic purpura. *Blood.* 2001;98:952-957.

