

Respuesta a largo plazo con rituximab en una paciente con hemofilia adquirida

Jaime García-Chávez,* Jorge Vela-Ojeda,* Aurora García-Manzano,* Abraham Majluf-Cruz**

* Servicio de Hematología, UMAE Hospital de Especialidades CMN La Raza, IMSS.

** Unidad de Investigación Médica en Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis, IMSS.

Long-term response to rituximab in a patient with acquired hemophilia

RESUMEN

ABSTRACT

A 28 year-old female without history of previous disease. In the seventh month of her first pregnancy she developed hemorrhagic tendency that worsened in the early postpartum period. Activated partial thromboplastin time was 110 sec (control = 35.8 sec) with negative tests for lupus anticoagulant. Factor VIII was <1 % and a factor VIII inhibitor titer was 84 Bethesda Units/mL (BU). Initial therapy included methylprednisolone, prednisone, and cyclophosphamide. After two weeks of treatment, clinical conditions of the patient improved slightly and she was discharged. Outpatient therapy included azathioprine, and prednisone for a period of 22 months but in-hospital management was several times required. We initiated rituximab 375 mg/m²/week/4 weeks. A clinical improvement and increased levels of factors VIII and XI were observed 10 weeks later and factor VIII inhibitor decreased to undetectable levels. After a 82-month follow-up period (since the first rituximab infusion), she is asymptomatic and factor VIII and factor XI plasma levels are 70% and 94%, respectively. FVIII inhibitor level is still undetectable. Rituximab seems an alternative for the treatment of acquired hemophilia refractory to standard treatment.

Key words. Hemophilia. Acquired hemophilia. Rituximab. Factor VIII. Factor IX.

Mujer de 28 años sin historia de enfermedades previas en el séptimo mes del primer embarazo, presentó tendencia hemorrágica grave que empeoró en el puerperio temprano. TTPa de 110 seg (control = 35.8 seg); anticoagulante lúpico, negativo; FVIII < 1%; inhibidor a FBIII, 84 Unidades Bethesda/mL (UB). El tratamiento inicial incluyó metilprednisolona, prednisona y ciclofosfamida. Luego de dos semanas sus condiciones mejoraron discretamente y fue egresada estable. Como externa, su tratamiento incluyó azatioprina y prednisona durante 22 meses y requirió manejo intrahospitalario varias veces. Se inició rituximab 375 mg/m²/semana/4 semanas con lo que se observó mejoría clínica, aumento de los factores VIII y XI y desaparición del inhibidor del FVIII 10 semanas luego de la infusión. Luego de 82 meses de seguimiento desde la primera infusión de rituximab, estuvo asintomática y las concentraciones de FVIII y FIX fueron 70 y 94%, respectivamente; mientras que la concentración del inhibidor permaneció indetectable. Rituximab parece una alternativa para el tratamiento de la hemofilia adquirida refractaria a la terapia estándar.

Palabras clave. Hemofilia. Hemofilia adquirida. Rituximab. Factor VIII. Factor IX.

CASO CLÍNICO

Mujer de 28 años de edad sin antecedentes de importancia en el séptimo mes del primer embarazo, sufrió herpes gestacional asociado a tendencia hemorrágica grave que forzó la realización de una operación cesárea en la semana 32 de gestación. En el

puerperio inmediato la tendencia hemorrágica empeoró y aparecieron hematomas musculares, hemorragia transvaginal y un hematoma grave en el codo izquierdo. La hemoglobina descendió de 13.5 g/dL a 7.0 g/dL; la cuenta plaquetaria y de neutrófilos era normales, pero se documentó linfocitopenia (0.756 x10⁹ L). El tiempo de protrombina era de 13.3 seg

DISCUSIÓN

(control = 12.5 seg); tiempo de trombina, 25 seg (control = 23 seg) y tiempo de tromboplastina parcial activada, 110 seg (control = 35.8 seg) sin co-rección luego de añadir plasma normal.

Las pruebas para identificar anticoagulante lúpico fueron negativas. Las pruebas coagulométricas para medir la actividad de los factores de la vía intrínseca de la hemostasia mostraron que la concentración de factor VIII (FVIII) era <1 % y que el título del inhibidor del FVIII de 84 Unidades Bethesda/mL (UB). Aunque el FIX era de 4%, se consideró una pseudodeficiencia por la presencia del inhibidor del FVIII, el cual quizá interfería con la prueba coagulométrica para el FIX. Para probar esta hipótesis, se hizo una curva de dilución que mostró una recuperación del FIX en la dilución 1:80.

Los tratamientos iniciales incluyeron metilprednisolona, prednisona y ciclofosfamida. Ya que las UB en ese momento nos eran desconocidas, por única vez se usaron dosis altas de FVIII liofilizado y crioprecipitados con lo que se obtuvo una mejoría leve. Luego de dos semanas de tratamiento sus condiciones mejoraron y fue egresada estable. En el seguimiento la terapia de mantenimiento incluyó azatioprina y prednisona, la cual se mantuvo durante 22 meses sin lograr una respuesta completa. En este periodo se requirieron hospitalizaciones adicionales debidas a eventos hemorrágicos moderados y graves.

Con base en la evidencia acerca de respuestas exitosas a rituximab en pacientes con enfermedades autoinmunes,¹ y luego de lograr el consentimiento de la paciente, se inició la terapia con rituximab semanal en dosis de 375 mg/m² durante cuatro semanas. Luego de la última dosis, se mantuvo la azatioprina (150 mg/día) y dosis bajas de prednisona. Diez semanas más tarde se observó mejoría clínica de las lesiones cutáneas y de la tendencia hemorrágica que se acompañó de un aumento de las concentraciones de los factores VIII y IX y una disminución gradual hasta desaparecer del inhibidor del FVIII (Cuadro 1). La azatioprina y la prednisona fueron suspendidas en ese momento.

Luego de 82 meses de seguimiento desde la infusión de rituximab, la paciente fue asintomática y las concentraciones de FVIII y FIX fueron de 70 y 94%, respectivamente; mientras que el inhibidor del FVIII se mantuvo indetectable.

A pesar de la sugerencia médica, volvió a embarazarse en ese periodo; como resultado tuvo un niño por parto vaginal sin complicaciones. Durante este segundo embarazo no tuvo hemorragias o anomalías en las pruebas de laboratorio.

La incidencia de hemofilia adquirida es baja (un millón/año), pero es una entidad problemática y un reto hematológico debido a las dificultades que genera para su tratamiento y control. La meta del tratamiento es eliminar al autoanticuerpo y detener las complicaciones hemorrágicas. Varios agentes pueden inducir una hemostasia eficiente tales como el FVIIa recombinante, los complejos de protrombina activada, las dosis altas de FVIII y el recambio plasmático con columnas de inmuoadsorción. Sin embargo, estas terapias son costosas y la eliminación del autoanticuerpo no se logra siempre, aun con terapias agresivas como la inducción de tolerancia inmunológica o la inmunosupresión.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 introducido para el manejo de linfomas y enfermedades autoinmunes; aunque también es eficaz para el tratamiento de inhibidores adquiridos.²⁻⁴

En una cohorte de pacientes con inhibidor del FVIII no se encontró diferencia entre rituximab y el régimen a base de ciclofosfamida y prednisona. Algunos autores han descrito éxitos de hasta 70% y

Cuadro 1. Evolución de los estudios de laboratorio en paciente con hemofilia adquirida.

Fecha	FVIII (%)	Inhibidor del FVIII (UB)	FXI (%)	FIX (%)
29-10-2001	< 1		4	69
01-11-2001	< 1	84	4	NR
07-02-2002	< 1	93	11	64
09-10-2002	< 1	81	10	79
12-03-2003	< 1	89	9	83
08-08-2003	< 1	78	12	86
21-08-2003	Inicio de la terapia con rituximab			
11-12-2003	2	3.9	NR	NR
06-04-2004	21	2.8	41	NR
14-08-2004	50	1.3	64	NR
18-12-2004	55	NR	71	NR
18-06-2005	67	0	85	99
20-12-2005	72	NR	88	NR
23-06-2006	78	0	92	100
23-11-2006	79	NR	95	96
28-09-2007	67	0	91	88
26-11-2008	70	0	94	92
17-01-2009	82	0	95	93

NR: No realizado.

remisiones completas de hasta dos años en 66% de los enfermos tratados con rituximab.² En algunos casos, la respuesta clínica y de laboratorio se alcanzó 12 a 16 semanas postratamiento. Se sugiere que estas respuestas tardías puedan explicarse por la historia natural de la enfermedad. El rituximab puede ser responsable de las respuestas tempranas y tardías, ya que la disminución de los linfocitos B se observa desde las dos semanas o hasta los seis meses después de su uso, un patrón de respuesta observado en la púrpura trombocitopénica autoinmune.⁵

Se describe a una paciente con presentación inusual de hemofilia adquirida, que involucró simultáneamente a los factores VIII y XI, ya que no existen descripciones como ésta en la literatura. Esta paciente tenía un inhibidor de FVIII que interfería con la prueba de FIX simulando una doble deficiencia. No se trata de una remisión espontánea por diversas razones. Por ejemplo, recibió varios tratamientos por un periodo prolongado sin respuesta clínica o de laboratorio, v. gr. azatioprina por 22 meses sin respuesta.

Por otra parte, el tiempo de respuesta luego de la infusión del rituximab fue similar al de los pacientes con púrpura trombocitopénica autoinmune. Además, una vez que se obtuvo la respuesta con rituximab, se suspendió la azatioprina y la prednisona sin que sufriera una recaída. Finalmente, existe una relación temporal entre el inicio del rituximab y las respuestas clínicas y de laboratorio. Los resultados fueron halagadores debido a la evolución clínica de la paciente y la supresión total del inhibidor del FVIII por más de 80 meses, incluyendo un nuevo embarazo exitoso.

CONCLUSIÓN

El rituximab parece una alternativa eficiente, aunque también costosa para el tratamiento de la hemofilia adquirida refractaria a la terapia estándar. Se requiere un estudio prospectivo para confirmar esta observación y sugerencia. Ya que este tipo de hemofilia es una entidad muy rara, dicho estudio debiera ser multicéntrico y multinacional.

REFERENCIAS

1. Cohen YC, Polliack A. Sustained complete remission of chronic refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP) of 10 years duration after only two infusions of rituximab. *Hematol J* 2002; 3: 61-2.
2. Sperr RW, Lechner K, Pablinger I. Rituximab for the treatment of acquired antibodies to factor VIII. *Haematolog* 2007; 92: 66-71.
3. Wiestner A, Cho HJ, Asch AS, Michelis MA, Zeller JA, Peerschke EIB, et. al. Rituximab in the treatment of acquired factor VIII inhibitor. *Blood* 2002; 100: 3426-8.
4. Stasi R, Brunetti M, Stipa E, Amadori S. Selective B-cell depletion with rituximab for the treatment of patients with acquired hemophilia. *Blood* 2004; 15: 4424-8.
5. García-Chavez J, Majluf-Cruz A, Montiel-Cervantes L, García-Ruiz Esparza M, Vela-Ojeda J. Rituximab therapy for chronic and refractory immune thrombocytopenic purpura: a long-term follow-up analysis. *Ann Hematol* 2007; 86: 871-7.

Reimpresos:

Abraham Majluf-Cruz

Apartado Postal 12-100

06700, México, D. F.

Tel./Fax: 52 55 5539-1358

Correo electrónico: amajlufc@gmail.com

Recibido el 17 de agosto de 2010.

Aceptado el 3 de diciembre de 2010.