

## Uso del rituximab en púrpura trombocitopénica trombótica

### *Rituximab use in thrombotic thrombocytopenic purpura: Report of a case*

**Rafael Fredy Tapia-Pérez,<sup>1</sup>  
Shirley Hildegad Meléndez-Pérez,<sup>2</sup>  
Marzaid Manzaneda-Quiroz,<sup>3</sup> Julio  
César Álvarez-Gamero<sup>3</sup>**

1. Médico cirujano, asistente en el Servicio de Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo, EsSalud, Arequipa, Perú.
2. Médico residente de Medicina Intensiva, Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo, EsSalud, Arequipa, Perú.
3. Estudiante de Medicina Humana, Universidad Católica Santa María, Arequipa, Perú.

### RESUMEN

La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) es un síndrome clínico caracterizado por anemia hemolítica microangiopática, fiebre, trombocitopenia, compromiso neurológico y daño renal. Su incidencia es rara y la etiología desconocida en un 90%. Se presenta el caso de una paciente de 49 años que ingresó por dolor intenso en epigastrio acompañado de debilidad, náuseas, vómitos y metrorragia. Los exámenes de ayuda diagnóstica presentaron valores alterados: hemoglobina, 7,4 g/dL; hematocrito 24,4%; plaquetas, 30 000/mm<sup>3</sup> y bilirrubinas, aumentadas. Un día después, se añadió hemiparesia facio-braquio-crural derecha y equimosis difusa. La tomografía espiral multicorte (TEM) cerebral no mostró evidencia de patología. Presentó dos convulsiones tónico-clónicas y hubo deterioro clínico. En el frotis de sangre se evidenció esquistocitos y plaquetopenia (18 400/mm<sup>3</sup>); la hemoglobina llegó a 6,8 g/dL. Se planteó el diagnóstico de PTT y se inició tratamiento con plasmaféresis y metilprednisolona. Siete días después no hubo mejoría. Entonces, se indicó rituximab y a los dos días las plaquetas subieron a 60 000/mm<sup>3</sup>. La mejoría clínica y de los resultados de laboratorio fueron evidentes.

**Palabras clave:** púrpura trombocitopénica trombótica; anticuerpos monoclonales; plasmaféresis; rituximab

### ABSTRACT

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a clinical syndrome characterized by microangiopathic hemolytic anemia, fever, thrombocytopenia, neurological involvement and renal damage. Its incidence is rare and its cause unknown in 90%. We report the case of a patient of 49 years who was admitted with epigastric pain accompanied by weakness, nausea, vomiting and metrorrhagia. She showed hemoglobin about 7,4 g/dL, hematocrit 24,4%, platelets 30000/mm<sup>3</sup> and increased bilirubins. A day after, right facio-brachio-crural hemiparesis and diffuse ecchymosis were added. The brain TEM shows no pathological evidence. She has two tonic-clonic seizures and there is important deterioration. In the blood smear is evidenced schistocytes, platelets 18400/mm<sup>3</sup>, and hemoglobin 6,8 gr/dL. We propose the diagnosis of TTP and started treatment with plasmapheresis and methylprednisolone. At 7 days there is no improvement. Rituximab is indicated and the platelets in two days rose to 60000/mm<sup>3</sup>. Improvements in clinical and laboratory parameters are observed.

**Key words:** purpura, thrombotic thrombocytopenic; antibodies, monoclonal; plasmapheresis; rituximab

## INTRODUCCIÓN

La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y el síndrome urémico hemolítico (SUH) son síndromes con alteraciones en múltiples órganos y con evidencia de anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia. Aunque algunos estudios parecen distinguirlos, las características de su presentación son esencialmente las mismas en personas adultas.

La PTT es poco frecuente, pero representa una verdadera emergencia. Su incidencia es baja: cuatro casos por millón de personas. En algunos pacientes las anormalidades neurológicas son predominantes y la falla renal aguda es mínima o no está presente. Cuando la falla renal se presenta, entonces se habla de SUH. Otra característica es la presencia de deficiencia severa de ADAMTS13 (*A disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif no. 13*), con actividad menor de 10%.<sup>1</sup>

En la Unidad de Cuidados intensivos del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo (HNCASE), de Arequipa, se presentó el caso de una paciente con criterios de PTT, cuya evolución fue rápida y tórpida, por lo que se requirió medidas de soporte como aminas y ventilación mecánica. Se reporta este caso debido a su rareza, por la refractariedad al tratamiento tradicional con plasmaféresis y al uso del rituximab.

## REPORTE DEL CASO

Se trata de paciente mujer de 49 años de edad con historia de hipertensión arterial y antecedentes de preeclampsia. Inició su enfermedad de forma brusca con dolor epigástrico, náuseas, vómitos y debilidad. Una semana después se agregó metrorragia. Fue atendida en el hospital de su ciudad de origen, en donde se le administró un paquete globular. Dos semanas después fue transferida al HNCASE de Arequipa por presentar: palidez; hemoglobina, 7,4 g/dL; hematocrito, 24,4%; plaquetas, 30 000/mm<sup>3</sup>; bilirrubinas totales, 4,26 mg/dL; bilirrubina directa, 0,9 mg/dL y bilirrubina indirecta 3,36 mg/dL. Al segundo día de hospitalización se añadieron hemiparesia facio-braquio-crural derecha y equimosis difusa. La tomografía espiral multicorte (TEM) de cerebro no mostró daño estructural. Poco

después, presentó dos episodios de convulsiones tónico-clónicas. En el examen de frotis de sangre se observó la presencia de esquistocitos (Figura 1); además, haptoglobina, 10 mg/dL; creatinina, 0,49 mg/dL; plaquetas, 24 400/mm<sup>3</sup> y deshidrogenasa láctica (DHL), 1772 UI/L; la hemoglobina llegó a 6,8 g/dL. Con estos criterios se planteó el síndrome de púrpura trombocitopénica trombótica y de inmediato se inició tratamiento con plasmaféresis y pulsos de metilprednisolona.

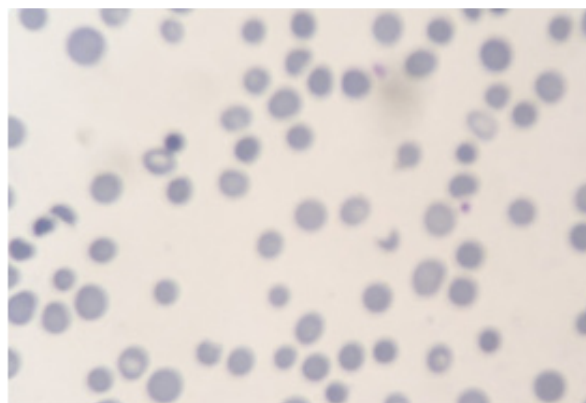
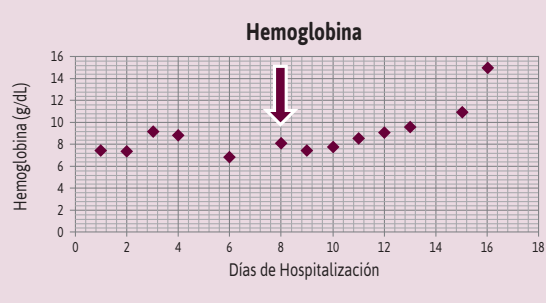


Figura 1. Esquistocitos en frotis de sangre periférica.

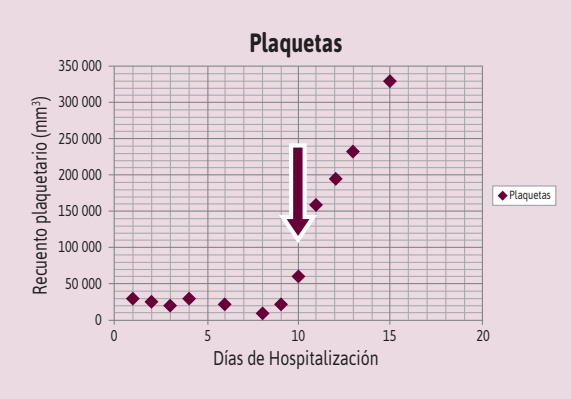
Su condición clínica fue delicada, requirió ventilación mecánica y noradrenalina, por el compromiso respiratorio y de choque. Presentó evolución tórpida, sin mejoría clínica, con evidente compromiso multisistémico. La plasmaféresis no fue eficaz, las plaquetas continuaron cayendo hasta valores de 18 400/mm<sup>3</sup> y después hasta 9000/mm<sup>3</sup>. Se agregó sangrado transvaginal. Luego del séptimo recambio plasmático se decidió suspender la plasmaféresis. Por otro lado, la administración de metilprednisolona tampoco fue eficaz. Se planteó un cuadro de PTT refractaria al tratamiento con plasmaféresis y se decidió administrar rituximab.

El rituximab se administró semanalmente durante cuatro cursos y se observó mejoría dos días después de iniciado, con un recuento plaquetario de 60 000/mm<sup>3</sup>; también se observó una mejoría en los valores de hemoglobina y disminución de la DHL (Tablas 1, 2 y 3). Del mismo modo, los parámetros clínicos mejoraron; la ventilación mecánica fue retirada y hemodinámicamente se estabilizó, por lo que se retiró la noradrenalina.

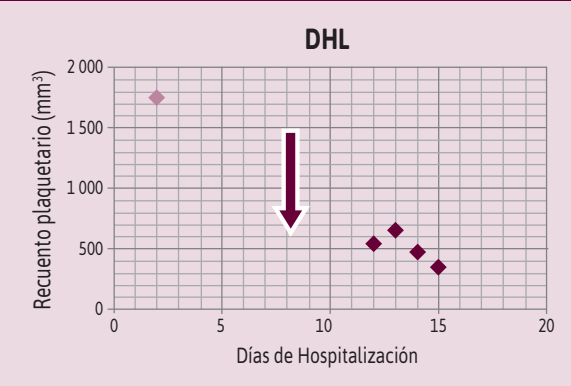
**Tabla 1.** Seguimiento de valores de hemoglobina (la flecha indica el inicio de tratamiento con rituximab)



**Tabla 2.** Seguimiento de los valores del recuento plaquetario durante su hospitalización (la flecha indica el inicio del tratamiento con rituximab).



**Tabla 3.** Seguimiento de los valores de deshidrogenasa láctica. Se observa descenso con el tratamiento de rituximab (flecha negra).



## DISCUSIÓN

La PTT es un síndrome poco frecuente y de alta mortalidad si no es tratada adecuadamente.<sup>2</sup> La descripción inicial fue realizada en 1924 por el

doctor Moschowitz, en una mujer de 16 años previamente sana, quien presentó fiebre, malestar general y dolor articular. Sus síntomas empeoraron diez días después; se le halló anemia, leucocitosis y petequias. Posteriormente, presentó hemiparesia, coma y finalmente falleció. En la autopsia se documentaron trombos hialinos en arteriolas terminales y en capilares de corazón, riñón bazo, hígado y pulmones.<sup>3</sup>

Sin embargo, no fue sino hasta la década de 1980 en que se propuso su asociación con la acumulación de grandes multímeros del factor de von Willebrand (FvW) en el plasma de los pacientes.<sup>4</sup> Estos grandes multímeros del FvW se escinden por la metaloproteasa ADAMTS13, que está disminuida o ausente en pacientes con PTT. Este síndrome puede ser considerado como una enfermedad adquirida o hereditaria.<sup>5</sup>

El diagnóstico clínico puede basarse en cinco aspectos cardinales: anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, fiebre, insuficiencia renal y disfunción neurológica.<sup>2</sup> Al ser una enfermedad rara y de elevada mortalidad, donde solo un 20% de los pacientes cumplen con la péntada clásica, puede iniciarse el manejo cuando se tiene anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia.<sup>6,7</sup>

La base del tratamiento de la PTT aguda es la plasmaféresis diaria.<sup>8</sup> Aunque la plasmaféresis asociada con el uso de corticosteroides constituye el tratamiento prioritario, algunos no responden; a este estado se le considera como PTT refractaria. Consiste en trombocitopenia persistente (recuento de plaquetas inferior a 150 000/mm<sup>3</sup>) o elevación de la DHL después de un total de siete sesiones.<sup>9</sup> Para otros, no hay definición aceptada de la enfermedad resistente al tratamiento y debe ser considerada después de 7-14 días de tratamiento diario con plasmaféresis y corticosteroides, si el curso clínico se deteriora durante ese tiempo. En tales casos se recomienda la intensificación de la plasmaféresis o la adición de fármacos inmunosupresores.<sup>10</sup> El uso de inmunoglobulinas no ha demostrado ser eficaz.<sup>11</sup>

Por considerarse a la PTT una enfermedad de origen inmune al documentar anticuerpos inhibidores contra el ADAMTS13 se comenzó a utilizar el rituximab con muy buenos resultados.<sup>9</sup>

La eficacia de rituximab también se ha reportado en varios trastornos autoinmunes, como anemia hemolítica autoinmune, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico o vasculitis sistémica.<sup>12,13</sup>

En el año 2006 se publicó una revisión sistemática del uso de rituximab en el PTT y el SUH, en la cual se hace referencia a doce reportes que informaron de 27 pacientes tratados con rituximab; se observó beneficio en 25 casos (93%).<sup>14</sup> En otro artículo se describe el uso de rituximab en 11 pacientes: seis de ellos habían presentado un episodio de PTT aguda refractaria y cinco, PTT recidivante grave; todos recibieron rituximab durante cuatro semanas, con la consiguiente remisión clínica en todos aquellos con PTT aguda refractaria.<sup>15</sup>

En el presente trabajo se describe un caso de PTT de evolución tórpida, cuyo diagnóstico se realizó basándose en las características clínicas de la péntada diagnóstica. Sin embargo, por razones de logística, no pudo determinarse la deficiencia de ADAMTS13. Se inició el tratamiento con plasmaféresis en las dosis recomendadas, más metilprednisolona. La respuesta clínica fue muy pobre y se observó mayor deterioro clínico y disminución persistente de las plaquetas, que llegaron hasta 9000/mm<sup>3</sup>. Luego de la séptima sesión de plasmaféresis se decidió iniciar el tratamiento con rituximab, en dosis de 375 mg/m<sup>2</sup>, cada 7 días. La evolución fue categóricamente favorable: al segundo día de la primera sesión con rituximab ya se evidenció la mejoría clínica, en los resultados de los exámenes de laboratorio y el conteo de las plaquetas (60 000/mm<sup>3</sup>).

En la Tabla 1 se puede ver que a partir de la primera dosis hay una respuesta favorable en los valores de hemoglobina: de 8,1 g/dL subió a 9,5 g/dL cinco días después. El recuento de plaquetas aumentó progresivamente y llegó hasta 329 000/mm<sup>3</sup> a los 7 días (Tabla 2), mientras que la deshidrogenada láctica (DHL) disminuyó progresivamente (Tabla 3).

Como puede observarse, el tratamiento con rituximab fue eficaz, seguro y también, posiblemente, conduce a una reducción significativa de la necesidad de plasmaféresis y corticoides.

Probablemente, el rituximab es la mejor opción hoy en día para la PTT grave o refractaria,

especialmente para aquellos casos con una forma idiopática acompañada o no por anticuerpos anti-ADAMTS13.<sup>15</sup> Es pertinente mencionar que este caso de PTT es el primero tratado con rituximab registrado en nuestro medio.

## CONCLUSIONES

El caso reportado trata de una PTT refractaria al tratamiento con plasmaféresis y corticoides, en la que el uso de rituximab fue una medida de rescate eficaz y beneficiosa.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- George JN. Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2006;354(18):1927-35.
- Amorosi EL, Ulmann JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1966;45:139-159.
- Moschowitz E. Hyaline thrombosis of terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease. *Proc NY Pathol Soc*. 1924;24:21-4.
- Moake JL, Rudy CK, Troll JH, Weinstein MJ, Colanino 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(23):1432-5.
- Peyvandi F, Ferrari S, Lavoretano S, Canciani MT, Mannucci PM. von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS-13) and ADAMTS-13 neutralizing autoantibodies in 100 patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2004;127(4):433-9.
- 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):393-7.
- Olaya V, Montoya JP, Benjumea AM, Gálvez K, Combariza JF. Púrpura trombocitopénica trombótica. Descripción del diagnóstico y manejo de una entidad poco frecuente y de alta mortalidad. *Acta Med Colomb*. 2012;37(4):201-6.
- Fontana S, Kremer Hovinga JA, Studt JD, Alberio L, Lämmle B, Taleghani BM. Plasma therapy in thrombotic thrombocytopenic purpura: review of the literature and the Bern experience in a subgroup of patients with severe acquired ADAMTS-13 deficiency. *Semin Hematol*. 2004;41(1):48-59.
- Fakhouri F, Vernant JP, Veyradier A, Wolf M, Kaplanski G, Binaut R, et al. Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. *Blood*. 2005;106(6):1932-7.
- Rüfer A, Brodmann D, Gregor M, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, Wuillemin WA. Rituximab for acute plasma-refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. A case report and concise review of the literature. *Swiss Med Wkly*. 2007;137(37-38):518-24.
- Moore JC, Arnold DM, Leber BF, Clare R, Molnar GJ, Kelton JG. Intravenous immunoglobulin as an adjunct to plasma exchange for the treatment of chronic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Vox Sang*. 2007;93(2):173-5.



12. Quartier P, Brethon B, Philippet P, Landman-Parker J, Le Deist F, Fischer A. Treatment of childhood autoimmune haemolytic anaemia with rituximab. *Lancet*. 2001;358(9292):1511-3.
13. De Vita S, Zaja F, Sacco S, De Candia A, Fanin R, Ferraccioli G. Efficacy of selective B cell blockade in the treatment of rheumatoid arthritis: evidence for a pathogenetic role of B cells. *Arthritis Rheum*. 2002;46(8):2029-33.
14. 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):49-56.
15. Stein GY, Blickstein D, Orlin J, Sarig G, Inbal A. Long-term response to rituximab in patients with relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Isr Med Assoc J*. 2011;13(7):398-401.

---

### Correspondencia

Dr. Rafael Fredy Tapia-Pérez  
rafaeltapiap@gmail.com

**Fecha de recepción:** 21 de agosto de 2014

**Fecha de aceptación:** 3 de junio de 2015

### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés durante el planteamiento, ejecución de la investigación y la elaboración del artículo para su publicación.