



## Púrpura trombocitopénica trombótica resistente; tratamiento con rituximab

### RESUMEN

La púrpura trombocitopénica trombótica pertenece al grupo de las anemias hemolíticas microangiopáticas, se distingue por la fragmentación de eritrocitos y consumo de plaquetas. Es una enfermedad muy rara y para su diagnóstico se debe reunir una pentada de síntomas: anemia, trombocitopenia, fiebre, alteraciones neurológicas y daño renal. En este trabajo se comunican cinco casos de púrpura trombocitopénica trombótica atendidos en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Dr. Aurelio Valdivieso de la ciudad de Oaxaca, Oaxaca, en un periodo de cuatro años (abril de 2010 a marzo de 2013), de los que dos cumplieron criterios para considerarse con púrpura trombocitopénica trombótica resistente; uno del sexo femenino y el otro masculino, de 20 y 55 años de edad, respectivamente, ambos de causa idiopática. Se comunica también la respuesta terapéutica al rituximab de estos dos pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica resistente, que habían sido tratados de manera convencional (esteroides + recambio plasmático) durante siete días sin respuesta adecuada.

**Palabras clave:** púrpura trombocitopénica trombótica resistente, recambio plasmático, rituximab.

## Refractory Thrombotic Thrombocytopenic Purpura; Treatment with Rituximab

### ABSTRACT

Thrombotic thrombocytopenic purpura belongs to the group of microangiopathic hemolytic anemia; it is characterized by fragmentation of erythrocytes and consumption of platelets. It is a very rare disease and its diagnosis is based on a pentad of symptoms: anemia, thrombocytopenia, fever, neurological abnormalities and kidney damage. This paper reviews five cases of thrombotic thrombocytopenic purpura treated in the area of Internal Medicine of the General Hospital Dr. Aurelio Valdivieso in the city of Oaxaca, Mexico, in a period of four years (April 2010 to March 2013), of which two met criteria to be considered as having refractory thrombotic thrombocytopenic purpura, one female and one male, aged 20 and 55 years old, respectively, both of them with idiopathic etiology. It is reviewed the therapeutic response to rituximab in these two patients with refractory thrombotic thrombocytopenic purpura, who had been treated in a conventional manner (steroids + plasma exchange) for seven days without adequate response.

**Key words:** refractory thrombotic thrombocytopenic purpura, plasma exchange, rituximab.

Víctor Cruz-Hernández<sup>1</sup>  
Samuel León-Tapia<sup>2</sup>  
Yazmin Santos-Blas<sup>2</sup>  
Ana Acevedo-Cruz<sup>2</sup>  
Eduardo Pérez Campos<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Médico hematólogo.

<sup>2</sup> Médico internista.

Hospital General de Oaxaca Dr. Aurelio Valdivieso.

<sup>3</sup> Doctor en Ciencias Médicas, Facultad de Medicina y Cirugía. Coordinador general del Centro de Investigación de la Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca.

Recibido: 7 de enero 2014

Aceptado: 14 de abril 2014

**Correspondencia:** Dr. Víctor Cruz Hernández  
Calzada Porfirio Díaz 400  
68040 Oaxaca de Juárez, Oaxaca, México  
adulvictor@yahoo.com.mx

**Este artículo debe citarse como**

Cruz-Hernández V, León-Tapia S, Santos-Blas Y, Acevedo-Cruz A, Pérez-Campos E. Púrpura trombocitopénica trombótica resistente; tratamiento con rituximab. Med Int Méx 2014;30:496-501.



## ANTECEDENTES

La púrpura trombocitopénica trombótica pertenece al grupo de anemias hemolíticas microangiopáticas, las otras son el síndrome urémico hemolítico, más común en niños, y el síndrome HELLP, complicación grave del embarazo. La púrpura trombocitopénica trombótica fue descrita en 1924 por Eli Moschowitz en una paciente de 16 años de edad. Es una enfermedad poco frecuente, existen dos formas: congénita o familiar y adquirida o secundaria. La forma congénita, conocida como síndrome de Upshaw-Schulman, es una anemia crónica recurrente, de aparición en la niñez, que cursa con concentraciones de ADAMTS13 inferiores a 10%.<sup>1,2</sup>

La forma adquirida o secundaria es la más común, los estudios epidemiológicos de Estados Unidos y Europa reportan 4 casos por millón de habitantes por año, predomina en el sexo femenino, en los grupos de edad de 20 a 60 años. Para integrar el diagnóstico debe reunirse una pentada consistente en: anemia hemolítica, trombocitopenia, fiebre, alteraciones neurológicas y daño renal; aunque solamente 40% de los pacientes tiene los cinco datos.

Las manifestaciones neurológicas están presentes incluso en 90% de los pacientes, la fiebre en 60% y la insuficiencia renal en 10%. Otros hallazgos clínicos, como dolor abdominal, pancreatitis o daño cardiovascular, son menos frecuentes. En los estudios de laboratorio encontramos anemia, trombocitopenia, reticulocitosis, basofilia difusa y esquistocitos; deshidrogenasa láctica y bilirrubina indirecta elevadas, haptoglobina disminuida, Coombs directo y criterios de coagulación intravascular diseminada negativos.<sup>3-5</sup>

La púrpura trombocitopénica trombótica adquirida se asocia con inhibidores o anticuerpos del tipo de la IgG anti-ADAMTS13 y las recurrencias suelen ser poco frecuentes. La proteasa ADA-

MTS13 es la responsable de fragmentar o dividir el enlace peptídico 842tirosina-843metionina del dominio A2 del factor de von Willebrand, convirtiéndolo en multímeros de menor tamaño; si el factor de von Willebrand no se fragmenta, habrá oclusión de la microcirculación. El gen de la proteasa ADAMTS13 se encuentra en el cromosoma 9q34 y es expresado principalmente por las células endoteliales, células estrelladas del hígado y podocitos del glomérulo renal. La causa de la púrpura trombocitopénica trombótica se asocia principalmente con infecciones por VIH o virus de hepatitis C en tratamiento con interferón; se le relaciona también con tratamientos con medicamentos como ciclosporina, ticlopidina, clopidogrel, derivados de la quinina, gemcitabina, mitocina C y con enfermedades autoinmunitarias y cáncer.<sup>6</sup>

El patrón de referencia para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica trombótica es el recambio plasmático asociado generalmente con esteroides; 10% de los pacientes que reciben ese tratamiento pueden ser resistentes al mismo y 50% de ellos cursa con exacerbación del cuadro clínico. En los casos resistentes a este tratamiento, algunos reportes sugieren administrar rituximab.<sup>8-10</sup>

En este trabajo se da a conocer la experiencia obtenida con la revisión de los expedientes de cinco casos de púrpura trombocitopénica trombótica atendidos en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Dr. Aurelio Valdivieso de la ciudad de Oaxaca, Oaxaca, en un periodo de cuatro años (abril de 2010 a marzo de 2013), de los que se seleccionaron dos casos que cumplieron con los criterios para considerarse con púrpura trombocitopénica trombótica resistente: uno del sexo femenino y el otro masculino, de 20 y 55 años de edad, respectivamente (Cuadro 1), ambos de causa idiopática y que fueron tratados con antiCD20 (Cuadros 2, 3 y 4).

**Cuadro 1.** Edad, sexo y causa del padecimiento

Paciente	Edad (años)	Sexo	Diagnóstico	Causa
1	20	Femenino	Púrpura trombocitopénica trombótica	Idiopática
2	51	Masculino	Púrpura trombocitopénica trombótica	Idiopática

**Cuadro 2.** Signos y síntomas al ingreso

Clínica	Caso 1	Caso 2
Palidez	Presente	Presente
Equimosis	Presente	Presente
Petequias	Presentes	Presentes
Datos neurológicos	Presentes	Ausentes
Fiebre	Presente	Ausente
Ictericia	Presente	Presente
Daño renal	Ausente	Ausente

**Cuadro 3.** Resultados de laboratorio confirmatorios de púrpura trombocitopénica trombótica

Estudios de laboratorio	Paciente 1	Paciente 2	Porcentaje de pacientes
Hemoglobina (g/dL)	8	9.9	100
Plaquetas	6,000	6,000	100
Esquistocitos	Presentes	Presentes	100
Bilirrubina indirecta (mg/dL)	10	4	50
Reticulocitos (%)	18.9	9.16	100
Coombs directo	Negativo	Negativo	100
ADAMTS13 (%)	66	40	
Deshidrogenasa láctica (UI)	762	941	100

## CASOS CLÍNICOS

### Caso 1

Paciente femenina de 20 años de edad sin antecedentes de importancia. Al momento de su hospitalización reportó manifestaciones clínicas de dos semanas de evolución con petequias y equimosis generalizadas que predominaban

**Cuadro 4.** Resultados de laboratorio al terminar las cuatro dosis de rituximab

Estudios de laboratorio	Paciente 1	Paciente 2
Hemoglobina (g/dL)	12.4	13
Plaquetas	140,000	184,000
Esquistocitos	Ausentes	Ausentes
Bilirrubina indirecta (mg/dL)	0.4	0.5
Reticulocitos (%)	1.2	2
Coombs directo	Negativo	Negativo
Deshidrogenasa láctica (UI)	255	450

en los miembros pélvicos; la exploración de los ganglios, el hígado y el bazo fue normal. Biometría hemática inicial con hemoglobina 12 g/dL, leucocitos 5,500 con diferencial normal, plaquetas 5,000/mm<sup>3</sup> y en el frotis 0-1 por campo. La química sanguínea y las pruebas de funcionamiento hepático con deshidrogenasa láctica fueron normales, VIH y virus de hepatitis C negativos. El estudio de médula ósea correspondió a trombocitopenia inmunitaria primaria, se inició tratamiento con pulsos de metilprednisolona durante tres días sin observarse respuesta, se agregó gammaglobulina 400 mg/kg/dosis durante cuatro días. La biometría hemática de control mostró: plaquetas 3,000/mm<sup>3</sup>, hemoglobina 10 g/dL, leucocitos 10,500. Una semana después de iniciado el tratamiento como trombocitopenia inmunitaria primaria, la paciente sufrió llanto fácil, agresividad, desorientación, palidez, ictericia conjuntival y fiebre de 38°C; los estudios de control mostraron: hemoglobina 8 g/dL, leucocitos 12,000, plaquetas 5,000/mm<sup>3</sup>, reticulocitos 6%, Coombs directo negativo, bilirrubina indirecta 3.5 mg/dL, deshidrogenasa láctica 1,200 UI/L, química sanguínea normal. El frotis de sangre evidenció abundantes esquistocitos, se confirmó el diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica. Se determinaron las concentraciones de ADAMTS13 con resultado de 40%. Anti-ADN, Sm y antinucleares negativos. Se inició tratamiento de recambio plasmático más esteroide, al no haber respuesta después de ocho días del recambio plasmático se agregó rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal semanal durante



cuatro dosis, con lo que se observó respuesta parcial a partir de la segunda dosis y respuesta completa posterior a la cuarta dosis. La paciente egresó por mejoría y hasta el momento no ha tenido recurrencia del padecimiento.

## Caso 2

Paciente masculino de 51 años de edad, sin antecedentes de importancia para el padecimiento actual. Fue hospitalizado por gingivorragia y petequias como síntomas principales de dos semanas de evolución. A la exploración física no se documentaron enfermedades concomitantes. Estudio de citometría hemática: hemoglobina 14 g/dL, leucocitos 8,750, plaquetas 6,000, frotis de sangre 0 a 1 plaqueta por campo, el aspirado de médula ósea reportó trombocitopenia inmunitaria. Los estudios de VIH, virus de hepatitis C y anticuerpos para lupus eritematoso fueron negativos. Se inició tratamiento con pulsos de metilprednisolona por tres dosis. El control posterior mostró: hemoglobina 13 g, leucocitos 14,000, plaquetas 1,000/mm<sup>3</sup>. Ante la nula respuesta se inició tratamiento con gammaglobulina a dosis de 400 mg/kg durante cuatro días, además de transfusión de plaquetas por aféresis. El siguiente control mostró: hemoglobina 12 g/dL, leucocitos 12,000, plaquetas 4,000/mm<sup>3</sup>, se agregó azatioprina 50 mg cada 12 horas y se mantuvo el esteroide. A las tres semanas de haber iniciado el tratamiento y al no observar el efecto favorable esperado, se suministró 1 g de ciclofosfamida intravenosa. En los días siguientes el paciente mostró palidez, persistencia de petequias y equimosis y coluria. La biometría hemática de control mostró: hemoglobina 7 g/dL, leucocitos 9,600, plaquetas 2,000/mm<sup>3</sup>. El frotis de sangre no mostró plaquetas, esquistocitos, basofilia difusa. Deshidrogenasa láctica 1,800 UI, bilirrubina indirecta 2.8 mg/dL; se repitió el estudio de Coombs que fue negativo. Se realizó el diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica y se procedió al tratamiento con

recambio plasmático; posterior al tercer recambio, se observó respuesta parcial, hemoglobina 8 g/dL y plaquetas 50,000/mm<sup>3</sup>, se continuó con recambio plasmático y posterior al quinto recambio, la cuenta de plaquetas disminuyó a 10,000/mm<sup>3</sup> con hemoglobina 7 g/dL, reticulocitos 8% y esquistocitos, deshidrogenasa láctica 2,500 UI, ADAMTS13 60%. Después del séptimo recambio plasmático nuevamente se hicieron estudios de control y, al no haber respuesta, se consideró resistente, por lo que se combinó el recambio plasmático con rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal a cuatro dosis semanales; al término de este tratamiento se observó respuesta hematológica completa; un año después de egresado el paciente continúa asintomático.

## DISCUSIÓN

La púrpura trombocitopénica trombótica la describió por primera vez, en 1924, Eli Moschcowitz en una paciente de 16 años de edad. En esa época no existía un tratamiento específico, por lo que la mortalidad era de 90 a 100%. En 1976 se introdujo el recambio plasmático, procedimiento terapéutico que en la actualidad sigue siendo el patrón de referencia, con el que se logra respuesta favorable en 90% y reduce la mortalidad a 10%. El tratamiento promedio de la púrpura trombocitopénica trombótica con recambio plasmático es de un recambio durante 15 días, con límites entre 3 y 35 días, hasta lograr la respuesta clínica y normalización de las cifras de hemoglobina, plaquetas y deshidrogenasa láctica. Los pacientes que no muestran respuesta hematológica favorable después de siete días de recambio plasmático se consideran resistentes al tratamiento, esto sucede en 10% de los casos.<sup>7-9</sup> Este grupo de pacientes es un verdadero reto, por lo que se ha prescrito tratamiento con inmunomoduladores (como ciclofosfamida, que ofrece 50% de respuesta) y otros medicamentos con menor índice de respuesta, como

vincristina y ciclosporina, a pesar de que estos medicamentos pueden propiciar la aparición de púrpura trombocitopénica trombótica. Se han prescrito también antiagregantes plaquetarios y en algunos pacientes se ha realizado esplenectomía. En 2002 se introdujo el rituximab, que es un anticuerpo monoclonal antiCD20 que inhibe la producción de autoanticuerpos, aun cuando el mecanismo exacto de este efecto no se conoce en la actualidad. La administración de este anticuerpo ha cambiado el pronóstico de los pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica resistente que no responden al tratamiento con recambio plasmático, su efecto contra los inhibidores o autoanticuerpos anti-ADAMTS13 ha mostrado ser favorable.

Los dos casos que comunicamos fueron tratados inicialmente como trombocitopenia inmunitaria primaria porque no cumplían criterios de púrpura trombocitopénica trombótica al no haber respuesta al tratamiento establecido y al descartar un origen viral, anemia hemolítica autoinmunitaria y, por ende, síndrome de Fisher-Evans; además, ya habían pasado 10 a 15 días de estancia hospitalaria con el tratamiento contra trombocitopenia inmunitaria primaria y con los resultados de los estudios de control realizados periódicamente, se integraron los criterios para diagnosticar en estos dos pacientes púrpura trombocitopénica trombótica adquirida e idiopática, por lo que se inició tratamiento con recambio plasmático, con una semana de tratamiento en ambos casos y, al no obtener respuesta al recambio plasmático y corticoesteroides, consideramos conveniente administrar rituximab a dosis semanal de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal durante cuatro dosis y entonces se obtuvo respuesta hematológica completa con concentraciones normales de hemoglobina, plaquetas y deshidrogenasa láctica en los dos pacientes.<sup>9-12</sup>

La púrpura trombocitopénica trombótica es una enfermedad poco frecuente y de diagnóstico difícil, su tratamiento tiene un alto costo eco-

nómico y es mortal sin tratamiento; éste debe darse en un centro especializado que cuente con el equipo de aféresis y personal capacitado. En la actualidad, en nuestro medio, sigue siendo difícil el acceso al tratamiento por las dificultades mencionadas. Esto ha hecho que se sigan buscando nuevas formas de tratamiento; el recambio plasmático ha mostrado efectividad si se le agrega rituximab, sustancia relativamente nueva, especialmente en pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica resistente; en estos pacientes establecer el tratamiento efectivo es aún más complejo. Hace poco aparecieron en el armamento terapéutico para seguir mejorando el pronóstico de los pacientes con esta enfermedad el eculizumab, anticuerpo monoclonal anti C5 creado para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna, y bortezomib, inhibidor del proteosoma prescrito para el tratamiento del mieloma múltiple, ambos medicamentos parecen ser prometedores, asimismo, ADAMTS13 podrá considerarse un medicamento en el futuro.<sup>13-15</sup>

## CONCLUSIÓN

Los dos casos comunicados apoyan la utilidad del rituximab en el tratamiento de pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica resistente, información que agregamos a lo ya reportado en la bibliografía médica.

## REFERENCIAS

1. Moschowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: an undescribed disease. 1925. *Mt Sinai J Med* 2003;70:352-355.
2. Tsai HM. Advances in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am Soc Nephrol* 2003;14:1072-1081.
3. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *NEJM* 2002;347:589-600.
4. Tsui HM, Chun E, Liand Y. Antibodies to Von Willebrand factor cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *NEJM* 1998;339:1580-1593.



5. Chu QD, Medeiros LJ, Fisher AE, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and HIV infection. *South Med J* 1995;88:82-86.
6. Levy GG, Nichols WC, Lian EC, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 2001;413:488-494.
7. De la Rubia J, Lopez A, Arriaga F, et al. Response to plasma exchange and steroids as combined therapy for patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol* 1999;102:12-16.
8. Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA. Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the haemolytic-uremic syndrome. *NEJM* 1988;339:1578-1584.
9. Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Hunt BJ, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2011;118:1746-1753.
10. Scully M, Cohen H, Cavenagh J, Benjamin S, et al. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *Br J Haematol* 2007;136:451-461.
11. Mazzei C, Pepkowitz S, Klapper E, Goldfinger D. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: a role for early vincristine administration. *J Clin Apheresis* 1998;13:20-22.
12. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, et al, on behalf of British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 2012;158:323-335.
13. Van Balen T, Schreuder MF, de Jong H, van de Kar NC. Refractory thrombotic thrombocytopenic purpura in a 16-year-old girl: successful treatment with bortezomib. *Eur J Haematol* 2013. doi: 10.1111.
14. Poddar N, Wang JC. Thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient with interferon treated hepatitis c successfully treated with rituximab. *Hematol Rep* 2013;5:5-7.
15. Goyal J, Adamski J, Lima JL, Marques MB. Relapses of thrombotic thrombocytopenic purpura after treatment with rituximab. *J Clin Apher* 2013;28:390-395.