



Fecha de recepción: septiembre 27 de 2020
Fecha de aceptación: septiembre 9 2022

CASO CLINICO

<https://dx.doi.org/10.14482/sun.39.02.400.573>

Trombocitopenia inmune primaria refractaria y el uso de terapia combinada, reporte de caso

Refractory primary immune thrombocytopenia and use of combined therapy, case report

ALEX IMBACHÍ SALAMANCA¹, JUAN OROZCO BURBANO²,
MARIO CORREA CORREA³

¹ Especialista en Medicina interna, residente de reumatología, Universidad de Antioquia. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-6989-0908>. CvLAC: https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0001678199. ajimbachi@unicauca.edu.co

² Especialista en Medicina interna, Universidad del Cauca (Colombia). CvLAC: https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0001677763. jdorozco@unicauca.edu.co

³ Médico internista, hematólogo y oncólogo, docente de la Universidad del Cauca (Colombia). CvLAC: https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0000842532#. marioernco77@gmail.com

Correspondencia: Alex Jhonier Imbachí Salamanca. Carrera 46 #63A-12, edificio prado de San Nicolás, apartamento 1401. Medellín (Colombia). Teléfono: 3105271428. ajimbachi@unicauca.edu.co.

RESUMEN

La trombocitopenia inmune primaria es un trastorno autoinmune adquirido, caracterizado por una destrucción plaquetaria excesiva, derivada de la producción de anticuerpos contra la membrana plaquetaria, conllevando a un alto riesgo de hemorragia para el paciente. Actualmente, la piedra angular del tratamiento sigue siendo el uso de agentes de primera línea como los glucocorticoides y la inmunoglobulina intravenosa. Sin embargo, en algunos casos los pacientes pueden ser refractarios a estos, con el requerimiento de terapias de segunda y tercera línea. Se presenta el caso clínico de una paciente de 25 años con historia de trombocitopenia inmune primaria con presentación severa por la presencia de sangrado gastrointestinal y estado anémico asociado, con refractariedad a diferentes estrategias de tratamiento, incluida la esplenectomía, requiriendo posterior manejo combinado con Rituximab, con el cual se logró mantener un recuento plaquetario adecuado. Consideramos que este caso toma interés clínico dado los escasos reportes de casos de esta condición y la limitada evidencia que se tiene ante las terapias secuenciales en pacientes refractarios a tratamiento de primera línea.

Palabras clave: Trombocitopenia, hemorragia, glucocorticoides, esplenectomía, rituximab, terapia combinada DeCS.

ABSTRACT

Primary immune thrombocytopenia is an acquired autoimmune disorder, characterized by platelet destruction, resulting from the production of antibodies against the platelet membrane, involving a high risk of bleeding for the patient. Currently, the cornerstone of treatment is the use of first-line agents such as glucocorticoids and intravenous immunoglobulin. However, in some patients may be refractory to these agents, requiring the use of second and third line agents. We present the case of a 25-year-old female patient with a history of primary immune thrombocytopenia with severe presentation due to the presence of gastrointestinal bleeding and associated anemic state, with refractoriness to different treatment including splenectomy and the subsequent use of Rituximab, which was used to maintain an adequate platelet count. We consider that this case is of clinical interest given the scarce case reports of this condition and the limited evidence on sequential therapies in patients refractory to first line treatment.

Keywords: thrombocytopenia, hemorrhage, glucocorticoids, splenectomy, Rituximab, combined modality therapy.

INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia inmune primaria (PTI), anteriormente llamada púrpura trombocitopenica idiopática, es un trastorno autoinmune caracterizado por una reducción severa en el recuento de plaquetas por debajo de 100 000 (1,2). Aunque la patogénesis de esta condición no es clara, se ha asociado a la existencia de una disfunción de los linfocitos T, con un predominio de respuesta Th-1, junto con una alteración en Linfocitos T reguladores, por lo cual el tratamiento de primera línea son los glucocorticoides, con tasas de respuesta de 80 a 90 %, con la adición de inmunoglobulina humana intravenosa (IGIV) en ciertos casos resistentes a esteroides(2–4). En algunos casos no existe una respuesta sostenida ante estas primeras líneas de tratamiento, por lo cual se hacen necesarias otras estrategias de manejo; entre ellas el requerimiento de esplenectomía, el uso de Rituximab®, o dosis bajas de esteroides mantenidas a largo plazo. A pesar de esto, algunos casos persisten con recuentos plaquetarios menores de 30 000/ml y con síntomas hemorrágicos o con incapacidad para duplicar el recuento de plaquetas inicial después del uso de dos o más estrategias de tratamiento, situación denominada PTI refractaria (5,6).

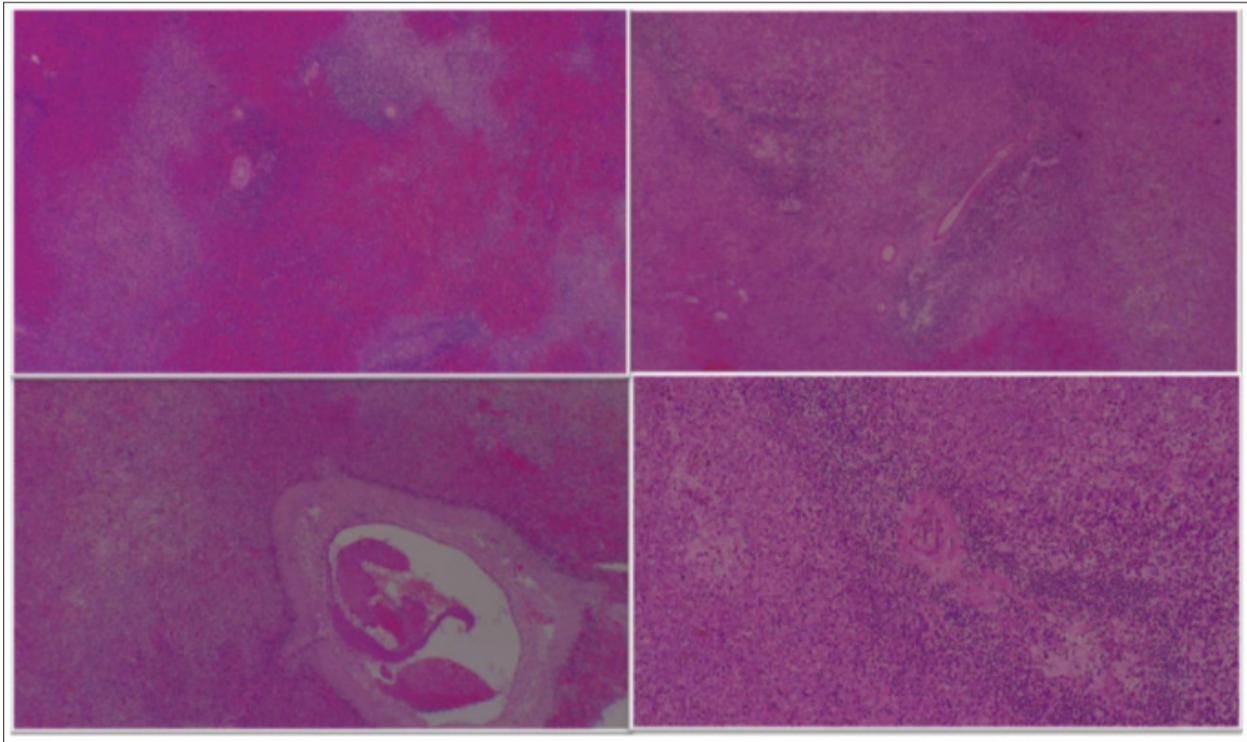
Para esta condición se recurre a otros agentes inmunosupresores o manejo combinado, aunque con limitada evidencia para reducir el riesgo de hemorragia clínicamente significativa (6,7). Por lo cual presentamos nuestra experiencia con el uso de terapia combinada en una paciente con PTI refractaria al manejo convencional con adecuada respuesta.

PRESENTACIÓN DEL CASO:

Mujer de 25 años de edad, procedente de zona rural del departamento del Cauca (Colombia). Tenía como antecedente importante una PTI primaria diagnosticada tres meses previos al ingreso, con historia de manejo intrahospitalario en dos ocasiones por trombocitopenia y sangrado cutáneo, recibiendo tratamiento con metilprednisolona por una historia no clara de alergia a la prednisolona, IGIV y agonistas del receptor de trombopoyetina (AR-TPO) con respuesta adecuada. Con estudios previos que descartaron causas secundarias, entre ellos aspirado y biopsia de médula ósea con hiperplasia megacariocítica, sin evidencia de fibrosis y con distribución celular normal. Venía en manejo de mantenimiento ambulatorio con Eltrombopag® 50 mg, vía oral, cada 24 horas, sin adherencia al tratamiento por motivos administrativos de su entidad de salud.

Ingresó a una institución de alto nivel de complejidad de la ciudad de Popayán con cuadro clínico de 5 días de evolución, caracterizado por astenia, mialgias y dolor abdominal generalizado asociado con hematemesis y melenas sin otro tipo de sintomatología. Al examen clínico de ingreso con signos vitales dentro de rangos normales, se destacaban los siguientes hallazgos: palidez mucocutánea marcada y la presencia de múltiples petequias en miembros inferiores. En los estudios de laboratorio, un cuadro hemático con recuento de leucocitos dentro de la normalidad, hemoglobina de 5 gr/dl y conteo plaquetario de plaquetario de 2000/ml, tenía un test de Coombs positivo.

Puesto que presentaba sangrado persistente y anemia severa, se inició manejo con terapia transfusional, siendo necesaria la transfusión de una unidad de glóbulos rojos y de 1 aféresis de plaquetas cada 12 horas, junto con un pulso de 40 mg de Dexametasona cada 24 horas por 4 días, dando continuidad a la misma dosis de Eltrombopag®; sin embargo, con persistencia de recuentos plaquetarios bajos sintomáticos. Considerando el riesgo de sangrado perioperatorio, fue llevada inicialmente a embolización de arteria esplénica con microesferas por cirugía vascular al cuarto día de hospitalización sin mejoría. Presentó ruptura esplénica secundaria a la embolización, por lo que el sexto día de estancia hospitalaria fue llevada a esplenectomía abierta (figura 1).



Figuras 1. a-d; 1 a y b: tejido esplénico con congestión y hemorragia con evidencia de trombosis venosa; 1 c: tejido esplénico con zonas de necrosis isquémica en el 30 % de la muestra; 1 d: imagen con folículos linfoides secundarios normales.

El día 7 manejo de manejo intrahospitalario se realizó un control plaquetario, que no registró incremento en el conteo y con persistencia de sangrado, por lo cual se decidió iniciar terapia con Rituximab® 500 mg intravenoso cada semana, por 4 semanas, y se adicionó Romiplostin® 250 mg por vía subcutánea semanal con vigilancia intrahospitalaria. Después de 14 días de hospitalización, el recuento plaquetario persistía severamente disminuido (figura 2), por lo cual el día 14 recibió una segunda dosis de Rituximab® conjunto con Romiplostin 250 mg® y una dosis de 2 gr/kg de inmunoglobulina humana intravenosa, con lo cual se presentó disminución del sangrado, del requerimiento transfusional y mejoría del recuento plaquetario 48 horas después de la segunda dosis de terapia combinada. En los cinco días siguientes, el recuento de plaquetas aumentó progresivamente, superando un valor de 200 000 /ml; por lo que fue egresada después de una hospitalización de 22 días.



Figura 2. Comportamiento de las plaquetas y tratamiento instaurado durante la hospitalización. Esfera: azul: Dexametasona y Eltrombopag® roja: embolización arteria esplénica; verde: esplenectomía; naranja: manejo combinado: Rituximab® + Romiplostin®

DISCUSIÓN

La PTI primaria parte de un trastorno de regulación inmunitaria, en el que está involucrada tanto la inmunidad celular como la humoral (3,8). Por lo tanto, el tratamiento está basado en la inmunosupresión, dividiéndose conceptualmente en terapia de rescate y terapia de mantenimiento. El objetivo de la terapia de rescate es un rápido aumento del recuento de plaquetas en un paciente con hemorragia activa, alto riesgo de hemorragia o necesidad de un procedimiento crítico(3,8), situación que presentó la paciente del caso. La primera línea de tratamiento de la PTI consiste en el uso de glucocorticoides sistémicos. La prednisona y la dexametasona son los fármacos principalmente utilizados, siendo el último preferido en casos de PTI severa, puesto que ha demostrado mayores tasas de respuesta(1). Sin embargo, un 20% de los pacientes con PTI tratados con esteroides son resistentes a esta terapia, por lo que se recurre al uso de IGIV, reservado para estos pacientes dada una rápida pero corta respuesta, aunque no exenta de importantes efectos adversos y su costo elevado(9).

En algunos casos, estas terapias no son eficaces, con persistencia de trombocitopenia, siendo necesarias estrategias terapéuticas de segunda línea, que incluye los agonistas del receptor de trombopoietina (Eltrombopag® y Romiplostin®), los anticuerpos monoclonales anti-CD20 (Rituximab®) y la esplenectomía (3,7), como el caso de nuestra paciente. Actualmente, para estos casos no existe una estrategia secuencial clara para el inicio de determinada terapia. A pesar de esto, la esplenectomía sigue siendo una de las principales alternativas de tratamiento de segunda línea(6), dado que hasta un 80% de los pacientes esplenectomizados pueden presentar mejoría inmediata de las plaquetas con una respuesta duradera en el 50 al 70% de los casos(10), siendo preferida en pacientes con trombocitopenia profunda sin respuesta a IGIV y agonistas del receptor de trombopoietina(11). Por otro lado, el Rituximab® puede lograr una adecuada respuesta en el 63% de los pacientes, con una mediana de tiempo de 5,5 semanas y duración de la respuesta de 11 meses(12).

A pesar de contar con estos agentes, existen pacientes refractarios, como se estipuló anteriormente, para los cuales no existe claros lineamientos secuenciales, como el caso clínico actualmente presentado. Actualmente, el uso de terapia combinada con diferentes sitios de acción surge como una opción de tratamiento para estos pacientes, los cuales pueden incluir agentes inmunosupresores como la azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina A, danazol, dapsona y el micofenolato mofetilo, junto con agonistas del receptor de trombopoietina (13). Por lo tanto, el uso de determinado agente depende más del tiempo de respuesta y los probables efectos adversos asociados (14).

Una estrategia actualmente usada es la combinación de AR-TPO con Rituximab® con el fin de inducir una respuesta rápida en el incremento del conteo plaquetario. Esta estrategia ha sido evaluada en un estudio multicéntrico realizado por Zhou y colaboradores, en la que comparó el uso de terapia combinada con Rituximab® y AR-TPO frente a Rituximab® como monoterapia, y se obtuvo un incremento en el recuento plaquetario en un periodo corto (mediana de 7 días y un rango de 4-28 días) comparado con el grupo de monoterapia (mediana de 28 y un rango de 4-90 días) ($P < .01$), pero sin mostrar beneficio a largo plazo(2,15). Aunque esta estrategia fue usada en el caso actual con una adecuada respuesta, faltan más estudios para considerarla como una opción terapéutica adecuada para estos pacientes.

La PTI primaria refractaria sigue siendo un reto terapéutico. No es despreciable la proporción de casos que pueden persistir sin respuesta clínica a pesar del uso de las estrategias terapéuticas mencionadas. Nuevos agentes están siendo incluidos en ensayos clínicos, sin embargo, están

limitados por el bajo número de pacientes, y los resultados se ven reflejados en bajas tasas de respuesta y/o alta toxicidad(2).

CONCLUSIONES

La trombocitopenia inmune primaria refractaria es considerada una entidad con pobres desenlaces y dificultad en el tratamiento. Actualmente es limitado proponer estrategias terapéuticas puntuales para estos casos, dada la limitada frecuencia de presentación. Sin embargo, presentamos este caso clínico en el que el uso de terapias combinadas generó una respuesta clínica corta adecuada y probablemente plantear nuevos ensayos sobre el uso de este tipo de terapias.

Consideraciones éticas: el pde este

Conflicto de intereses: ninguno.

Financiación: ninguna.

Contribuciones de los autores al artículo: Juan Orozco B: revisión de bibliografía, elaboración caso clínico, redacción. Mario Correa C: revisión bibliográfica, redacción.

REFERENCIAS

1. Khan AM, Mydra H, Nevarez A. Clinical practice updates in the management of immune thrombocytopenia. *P and T*. 2017;42(12):756-63.
2. Wang H, Tuncer H. A Case of Primary Refractory Immune Thrombocytopenia: Challenges in Choice of Therapies. *Case Reports in Hematology*. 2018:1-4.
3. Wen R, Wang Y, Hong Y, Yang Z. Cellular immune dysregulation in the pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 2020;31(2):113-20.
4. García-Reyes B, Espinosa-Valdespino L, Nava-Zavala AH, Rubio-Jurado B. Trombocitopenia inmune primaria. *El residente*. 2015;10(3):154-65.
5. Miltiados O, Hou M, Bussel JB. Identifying and treating refractory ITP: difficulty in diagnosis and role of combination treatment. *Blood*. 2020;135(7):472-90.
6. Cuker A, Neunert CE. How I treat refractory immune thrombocytopenia. *Blood*. 2016;128(12):1547-54.

7. Özbilgin S. Anaesthesia recommendations for patients suffering from Immune thrombocytopenia (ITP). *Orphananesthesia*; 2016.
8. Swinkels M, Rijkers M, Voorberg J, Vidarsson G, Leebeek FWG, Jansen AJG. Emerging Concepts in Immune Thrombocytopenia. *Front Immunol*. 2018;9:880.
9. Witkowski M, Witkowska M, Robak T. Autoimmune thrombocytopenia: Current treatment options in adults with a focus on novel drugs. *Eur J Haematol*. 2019;103(6):531-41.
10. Rodeghiero F. A critical appraisal of the evidence for the role of splenectomy in adults and children with ITP. *Br J Haematol*. 2018;181(2):183-95.
11. Chaturvedi S, Arnold DM, McCrae KR. Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out. *Blood*. 2018;131(11):1172-82.
12. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, et al. Systematic Review: Efficacy and Safety of Rituximab for Adults with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Ann Intern Med*. 2007;146(1):25.
13. Samson M, Fraser W, Lebowitz D. Treatments for Primary Immune Thrombocytopenia: A Review. *Cureus*. 2019;11(C11):1-10.
14. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115(2):168-86.
15. Zhou H, Xu M, Qin P, Zhang H yan, Yuan C lu, Zhao H guo, et al. A multicenter randomized open-label study of rituximab plus rhTPO vs rituximab in corticosteroid-resistant or relapsed ITP. *Blood*. 2015;125(10):1541-7.