

Casos Clínicos

PTI y embarazo: Una experiencia con Rituximab

Priscila Campoverde V¹, Eduardo Cuéllar J¹, Juan Pablo Miranda P², María Lorena Farías M³, Alejandro Rojas S³

¹Unidad de Medicina Materno Fetal, Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Barros Luco T. Docente Departamento Ginecología y Obstetricia Universidad de Chile Sede Sur.

²Servicio de Neonatología, Hospital Barros Luco T. Docente departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Universidad de Chile Sede Sur.

³Médico programa formación Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina Universidad de Chile Sede Sur.

RESUMEN

El Púrpura Trombocitopénico Idiopático (PTI) es una patología asociada a una de cada 500 a 1000 gestantes. Su reconocimiento oportuno y adecuado manejo durante el embarazo, permite reducir la morbimortalidad tanto materna como fetal. Los corticoides como tratamiento de primera línea para PTI en embarazadas, es igual que en población general, con respuestas observadas entre el 5° y 7° día, alcanzando un 50 - 60% de éxito. El caso que presentamos se trata de una gestante en el 2° trimestre tardío con PTI refractario al tratamiento con corticoides, con muy bajos niveles de plaquetas y alto riesgo de hemorragia, por lo cual se decide el uso de Rituximab, un anticuerpo monoclonal (categoría C de la FDA) con escasa prescripción en el embarazo. Exponemos nuestra experiencia en este caso.

Palabras clave: **Rituximab, Embarazo, trombocitopenia.**

ABSTRACT

Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is a condition associated with each 500-1000 pregnancies. Its early recognition and proper management during pregnancy, can reduce both maternal and fetal morbidity and mortality. Corticosteroids as first-line treatment for ITP in pregnant women is the same as in the general population, with responses observed between the 5th and 7th day, approximately 50-60% of patients respond favorably. The case presented is a pregnant patient in the 2th trimester with refractory ITP treatment with corticosteroids, very low levels of platelets and high risk of bleeding so the use of Rituximab is decided, a monoclonal antibody (category C FDA) with little prescription in pregnancy. We describe our experience in this case.

Key words: **Rituximab, Pregnancy, thrombocytopenia.**

Introducción

La Trombocitopenia afecta al 6-10% de todos los embarazos, siendo unas el resultado de condiciones propias del embarazo, otras se exacerban por el estado gravídico y algunas independientes del embarazo (1). Existe una disminución normal en el número de plaquetas durante la gestación,

mayor durante el 3º trimestre, que se puede calificar como trombocitopenia del embarazo. (1)

La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es adquirida, causada por autoanticuerpos contra antígenos plaquetarios, siendo una de las causas más comunes de trombocitopenia en los adultos. (3)

El PTI afecta al 0,1 – 0,2% de las gestantes, constituyendo el 3% de todas las causas de

trombocitopenia durante el embarazo (2). Su diagnóstico clínico se sospecha ante la presencia de trombocitopenia aislada (sin compromiso de series roja o blanca), asociado a historia previa al embarazo de trombocitopenia o enfermedad autoinmune. Mientras menor sea el recuento plaquetario, más probable es que se trate de un PTI. Sin embargo, siempre se debe descartar causas secundarias de trombocitopenia con un estudio básico (tabla 1).

El tratamiento del PTI durante el embarazo no difiere de la población general, sin embargo, involucra eventuales complicaciones para el feto y su madre. Los corticoesteroides son la primera de línea de tratamiento, siendo eficaces y de bajo costo. Entre sus alternativas están las inmunoglobulinas y la esplenectomía.

Frente a contraindicaciones o ante una respuesta insatisfactoria con estas terapias, se debe proceder con fármacos, que poseen poca experiencia de uso durante el embarazo. Algunos con efectos adversos conocidos, como restricción del crecimiento intrauterino en el caso de la azatioprina, o asociados a teratogenicidad como el danazol y la vincristina.

Rituximab

El Rituximab es un anticuerpo monoclonal dirigido en contra del antígeno CD20 de los linfocitos B, su uso resulta en la depleción de las células B CD20+ circulante, responsable de la destrucción plaquetaria.

Corresponde a un fármaco categoría C de la FDA. Como es una inmunoglobulina G, puede cruzar la barrera placentaria e interferir con el desarrollo fetal y neonatal de linfocitos B, estudios en monos lo demuestran, regresando a niveles normales a los 6 meses de edad. No se han observado efectos teratogénicos (4). Entre sus RAM, en general de baja incidencia, se encuentran: Angioedema, enfermedad del suero, hipotensión arterial, broncoespasmo, edema laríngeo, neutropenia, alteración de la inmunidad a largo plazo.

Estudio retrospectivo en 253 embarazadas expuestas a Rituximab (por diversos motivos, no solo PTI) obtuvo: tasa de malformaciones congénitas similar a la población general (2,2%), aumento en la tasa de partos prematuros (22%), Citopenias neonatales transitorias (7%), se reportó 1 RN que presentó hemorragia cerebral a causa de trombocitopenia

severa y solo un caso de corioamnionitis.(4)

La latencia en la respuesta del Rituximab puede tardar de 4 a 8 semanas, asociándose entonces con corticoides en su fase inicial. (5)

Respecto a su efectividad en el tratamiento del PTI se han descrito cifras de respuesta completa de un 46,8% a un 57%, y respuesta parcial de un 41,5% a un 46,8%. Todo esto en pacientes adultos no embarazadas. (5) (6)

El incremento plaquetario con Rituximab, según diversos reportes, se extiende hasta 6 meses de iniciado el tratamiento, incluso se puede observar remisión hasta 12 meses en un 40% de los casos. (6) Un metanálisis analizó 16 trabajos respecto a la efectividad del Rituximab, el 21% mantuvo una respuesta a los 5 años. (7)

Esplenectomía

La Esplenectomía ha tenido una experiencia creciente durante el embarazo y es una alternativa de segunda línea en el manejo del PTI (8). Sin embargo, tiene morbimortalidad asociada al procedimiento, hasta de un 13% si es por laparotomía, y está restringido al 2° trimestre. En general, la esplenectomía en pacientes no embarazadas tiene tasas de respuesta entre el 60% y 80% de remisión. (9)

Manejo del parto

Idealmente se debe alcanzar el parto con un recuento plaquetario sobre 50.000, evitando los riesgos de hemorragia y en la analgesia neuroaxial. Enfrentados al parto con valores menores, se debe considerar la administración de inmunoglobulina y plaquetas.

La trombocitopenia neonatal es casi imposible de predecir, y dado el bajo riesgo de hemorragia intracraneana y mortalidad neonatal, la vía del parto queda sujeto a indicaciones obstétricas habituales. (10) (11)

Caso clínico

Paciente 25 años de edad, con antecedentes de sífilis tratada 8 años antes, durante su primer embarazo. Derivada por nuevo VDRL (+) con prueba treponémica no reactiva, ahora en su segundo embarazo. Con 23 semanas de gestación, presenta cefalea pulsátil, gingivorragia, petequias y úlceras orales de 10 días de evolución.

En UNACESS (control de enfermedades de transmisión sexual) se realizó exámenes

Estudio	Cuando realizarlo
Hemograma completo	Siempre
VIH	Siempre
Hepatitis B y C	Siempre
Anticuerpos antinucleares	Siempre
Anticuerpos anti DNA, anti ENA, Peptido citrulina- do, niveles de complemento	Sospecha de enfermedad autoinmune
Anticoagulante lupico, estudio de SAF	Sospecha de enfermedad autoinmune
Mielograma	Solo si existen otras citopenias o se sospecha patología medular

Tabla 1. Estudio básico recomendado en pacientes con PTI

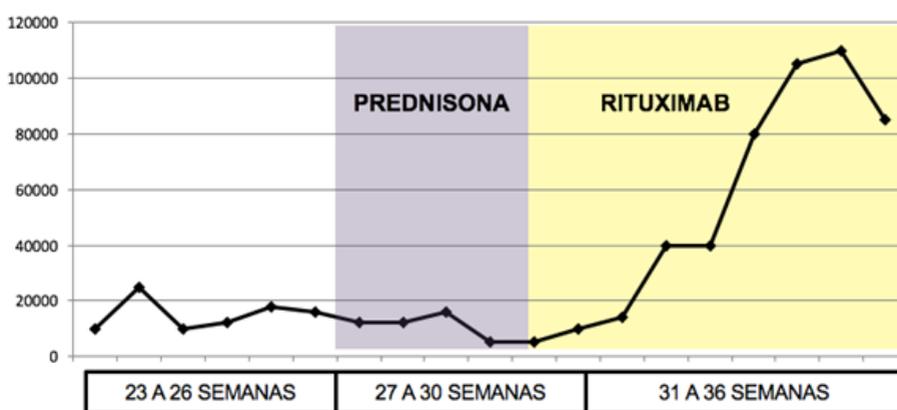


Gráfico 1. Evolución recuento plaquetario durante el embarazo según tratamiento.

de laboratorio destacando plaquetas de 5.000 x mm³ e hipocomplementemia (C3= 96 mg/dL, C4= 13,8 mg/dL).

Ingres a la Unidad de Medicina Materno Fetal del Hospital Barros Luco para estudio y manejo de su patología, con diagnóstico de:

1. Multípara de 1
2. Embarazo de 23+3
3. Trombocitopenia en estudio
4. Observación Púrpura Trombocitopénico Idiopático (PTI)

Ecografía obstétrica (ingreso): EPF: 685 gr., LA normal, Anatomía Normal. Doppler Arteria Uterina Normal.

Estudio de laboratorio:
 Inmunológico: ANA, AntiDNA, Anticardiolipinas, todos negativos
 Infeccioso: VIH, VHA, VHB, VHC, todos negativos.
 Función hepática y renal normal, ecografía abdominal sin hallazgos significativos.
 Electroforesis de proteínas: hipoalbuminemia.
 Antigenemia para H. pylori en deposiciones (no realizado por costo).

Se confirma diagnóstico presuntivo de PTI, iniciándose tratamiento con prednisona 1mg/kg de peso (60 mg), llegando a 10000 y 25000 al séptimo y décimo días, respectivamente.

Día 23 de tratamiento: plaquetas disminuyen a 18.000, sugiriéndose en comité de hematología el uso de Rituximab.

En reunión multidisciplinaria: Hematología, Neonatología, Cirugía y Unidad de Medicina Materno Fetal, se considera un PTI refractario a tratamiento con prednisona, en un embarazo de 28 semanas, con plaquetas de 16.000, asintomática y se define el siguiente plan:

- 1.- Postergar esplenectomía laparoscópica, idealmente, a las 3° semana post parto, por la dificultad técnica debido a lo avanzado del embarazo.
2. - Continuar tratamiento corticoidal con disminución gradual de las dosis.
- 3.- Utilizar Rituximab en caso de recuento plaquetario menor a 10.000, privilegiando alcanzar mayor madurez fetal por sobre una eventual citopenia neonatal.

4.- Frente a sangrado significativo utilizar metilprednisolona, más transfusión de plaquetas o Gammaglobulina 1 gr /Kg, por 2 dosis.

Día 44 de tratamiento: recuento plaquetario de 5.000, asintomática, se indica administrar Rituximab en 4 ciclos, uno por semana.

Con 30+4 semanas de gestación, se administra primer ciclo de Rituximab (620 mg), previa premedicación con hidrocortisona (100 mg), 30 minutos antes, más clorfenamina (10 mg). Siguieron semanalmente un 2° y 3° ciclo con recuento plaquetario de 26.000 y finalmente un 4° ciclo con 40.000 plaquetas, sin reacciones adversas al medicamento. Las siguientes 2 semanas se elevaron a 105.000 plaquetas. (Ver gráfico 1)

Con 37+4 semanas de gestación se indica inducción del parto con misoprostol, 50 mcg vía vaginal, por 3 dosis, con último recuento plaquetario de 76.000.

Parto vaginal obtiene RN sexo masculino, 2962 gr por 50 cm, Apgar 9/9, con plaquetas de 400.000.

Desde el punto de vista neonatal, al examen físico inmediato destaca petequias bipalpebrales aisladas que desaparecen a las 48 horas de vida, sin visceromegalia y examen neurológico normal. Un hemograma completo muestra recuento plaquetario de 236.000, 28.660 leucocitos, con 18% de linfocitos, y un hematocrito de 52%. Presenta ictericia al segundo día de vida, con bilirrubina de 10,4 mg/dl que no requiere fototerapia. Al tercer día de vida es dado de alto para continuar su control de forma ambulatoria.

Puerperio de evolución favorable, plaquetas maternas de 68.000 al alta. Último control a 4 meses del parto, con recuento plaquetario de 168.000, sin tratamiento, mantiene control en Policlínico de Hematología.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Es evidente que el uso de Rituximab, como muestra el gráfico, mejoró sustancialmente el recuento plaquetario, reduciendo el riesgo de sangrado grave en la madre, tanto para permitir la prolongación del embarazo como para enfrentar los desafíos del parto. No se presentaron mayores RAM maternos y el resultado neonatal a 4 meses de nacimiento es satisfactorio, sin detectarse leuco ni trombocitopenias durante su evolución.

Aunque se dispone de poca experiencia en pacientes embarazadas, Rituximab es un fármaco que deberíamos considerar como una alternativa

con seguridad y efectividad aceptables, en el manejo de segunda línea en gestantes con PTI.

REFERENCIAS

- 1 Mccrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy: differential diagnosis, pathogenesis, and management. *Blood Rev* 2003; 17:7–14.
- 2 Gill K K, Kelton J G. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Semin Hematol* 2000; 37: 275–89.
- 3 Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, et al. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *Eur J Haematol* 2009; 83:83.
- 4 Eliza F. Chakravarty, Elaine R. Murray, Ariella Kelman, and Pamela Farmer. Outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood*, 3 february 2011. volume 117, number 5.
- 5 Douglas B. Cines, James B. Bussel. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2005 106:2244-2251
- 6 Chugh, Shaan et al. Rituximab plus standard of care for treatment of primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Haematology*, Volume 2 , Issue 2 , e75 - e81
- 7 Auger, S., Duny, Y., Rossi, J. F. and Quittet, P. Rituximab before splenectomy in adults with primary idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis. *Br J Haematol* 2012. 158: 386–398.
- 8 Reeta Mahey, Simran Deep Kaur, Sunil Chumber, Alka Kriplani, Neerja Bhatla. Splenectomy during pregnancy: treatment of refractory immune thrombocytopenic purpura. *BMJ Case Reports* 2013.
- 9 Kojouri, Vesely et al. Splenectomy for adults patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* Nov 2004
- 10 Kawaguchi, K., Matsubara, K., Takafuta, T. et al. Factors predictive of neonatal thrombocytopenia in pregnant women with immune thrombocytopenia. *Int J Hematol* (2014) 99: 570.
- 11 J. Bellart. M. Lozano. Protocol: maneig de la púrpura trombocitopènica immunològica (PTI) i trombopènia gestacional. Servei de medicina materno-fetal. Institut clínic de ginecologia, obstetrícia i neonatologia (ICGON), hospital clínic de Barcelona