

# Enfermedad del suero por Rituximab

Pedro Lovato Rios <sup>1\*</sup>

## Resumen

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino dirigido contra el antígeno CD 20 que se encuentra en la superficie de la membrana celular de los linfocitos B. Usado desde hace más de 25 años como parte de esquemas de inmunoterapia contra linfomas B, su uso se ha extendido a otras patologías no neoplásicas como trombocitopenia inmune –PTI- [1] y otras enfermedades autoinmunes [2]. Hace ya varios años se ha posicionado como tratamiento de segunda línea, aunque sin aprobación de FDA, incluso en algunas circunstancias relegando a la esplenectomía por su naturaleza menos invasiva y comodidad de administración, con 60% de respuesta global y 40% de respuesta completa [3]. La principal ventaja de su uso es la respuesta sostenida en aquellos pacientes que la presentan, duración de más de 2 años en el 50% de casos con respuesta [4]. El efecto adverso más frecuentemente asociado a Rituximab son las reacciones relacionadas a la infusión: fiebre, escalofríos, hipotensión; por lo general luego de la primera administración. Otros efectos no deseados son reactivación de infecciones crónicas por Virus de Hepatitis B, citopenias, hipogammaglobulinemia, infecciones bacterianas y virales, entre otras [5]. La Enfermedad del Suero, una reacción de hipersensibilidad de tipo III, ha sido descrita, aunque pocos casos reportados en la bibliografía [6]. Se describe una triada clásica: artralgias, fiebre y rash. Se presenta un caso clínico con dichas características.

## Palabras Clave

Púrpura — Trombocitopenia inmune — Enfermedad del Suero — Rituximab

<sup>1</sup> Departamento de Medicina, Universidad Nacional de Cajamarca, Cajamarca, Perú

<sup>1</sup> Médico Especialista en Hematología Clínica, Médico asistente Hospital II ESSALUD Cajamarca, Cajamarca, Perú

\*Correspondencia: plovato@unc.edu.pe

## Abstract

Rituximab is a human-murine chimeric monoclonal antibody directed against the CD 20 antigen found on the surface of the cell membrane of B lymphocytes. Used for more than 25 years as part of immunotherapy regimens against B lymphomas, its use is it has spread to other non-neoplastic pathologies such as immune thrombocytopenia –ITP- [1] and other autoimmune diseases [2]. For several years it has been positioned as a second-line treatment, although without FDA approval, even in some circumstances relegating splenectomy due to its less invasive nature and ease of administration, with 60% global response and 40% complete response [3]. The main advantage of its use is the sustained response in those patients who present it, duration of more than 2 years in 50% of cases with response [4]. The most common adverse effect associated with Rituximab are infusion-related reactions: fever, chills, hypotension; usually after the first administration. Other unwanted effects are reactivation of chronic Hepatitis B virus infections, cytopenias, hypogammaglobulinemia, bacterial and viral infections, among others [5]. Serum disease, a type III hypersensitivity reaction, has been described, although few cases reported in the literature [6]. A classic triad is described: arthralgias, fever, and rash. A clinical case with these characteristics is presented.

## Keywords

Purpura — Immune thrombocytopenia — Serum sickness — Rituximab

## Introducción

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico anti CD20 comúnmente usado en el tratamiento de neoplasias linfoproliferativas de células B; sin embargo, se usan también en enfermedades autoinmunes cuya fisiopatología está explicada en parte por dichos linfocitos B. Las reacciones adversas relacionadas a su uso son variadas, siendo la enfermedad del suero, una reacción de hipersensibilidad de tipo III (complejos inmunes), un efecto adverso muy poco frecuente. Se describe a continuación un caso de enfermedad del suero secundario a uso de Rituximab.

## Reporte de caso

Varón de 19 años natural y procedente de Cajamarca, estudiante universitario, es admitido por emergencia del Hospital Regional Docente de Cajamarca con tiempo de enfermedad de 2 días, caracterizado por epistaxis bilateral, a la que se agrega un día antes de la consulta petequias generalizadas a predominio de miembros inferiores y abdomen. No registraba antecedentes patológicos personales o familiares relevantes, tampoco uso de medicamentos o drogas recreativas.

Al examen se evidencia un paciente eutrófico, de 72 ki-

logramos de peso, hemodinámicamente estable, con petequias descritas sin sangrado activo en ese momento, otros hallazgos no relevantes. Se comprueba trombocitopenia severa (recuento de  $12.000 \times \text{mm}^3$ ) con macroplaquetas en la lámina periférica, sin presencia de esquistocitos y sin otras alteraciones en el hemograma. Se hace diagnóstico de trombocitopenia inmune. Recibe prednisona a  $1 \text{ mg} \times \text{Kg} \times \text{día}$ , presentando incremento del recuento plaquetario a  $40.000 \times \text{mm}^3$  luego de cinco días de tratamiento, alcanzando  $180.000 \times \text{mm}^3$  luego de 12 días. Al iniciar el retiro progresivo, el recuento plaquetario desciende a  $40.000 \times \text{mm}^3$  con prednisona a dosis de  $30 \text{ mg}$  diarios. Transcurridas 10 semanas de tratamiento se comprueba la imposibilidad de bajar la dosis a niveles seguros pues a  $20 \text{ mg}$  diarios de prednisona, el recuento plaquetario bajó a  $10.000 \times \text{mm}^3$ , decidiéndose la segunda línea con rituximab previa indicación de vacunación para *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae* por posible necesidad de recurrir posteriormente a esplenectomía, y serología de Virus de Hepatitis B y Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). Se pauta dosis fija de  $500 \text{ mg}$  de rituximab (por temas de disponibilidad) por vía endovenosa semanal por 4 semanas, a velocidad habitual (inicialmente a  $50 \text{ mg/hora}$ , con incremento de  $50 \text{ mg/hora}$  cada 30 minutos hasta un máximo de  $400 \text{ mg/hora}$ ) con pre-medicación de  $1 \text{ gr}$  de paracetamol oral y  $10 \text{ mg}$  de clorfenamina; recibiendo la primera dosis de rituximab a 7 meses luego del diagnóstico inicial. La primera infusión (día 1) transcurrió sin interurrencias, así como el día 8 (segunda dosis, misma pre-medicación). En el día 12 aparecen lesiones no pruriginosas eritematosas en miembros inferiores, y para el día 13 sensación de alza térmica y poliartalgias a predominio de manos y rodillas, además de extenderse las lesiones al tronco. Al empeorar las molestias visita consultorio externo donde presenta temperatura axilar de  $38,8 \text{ }^\circ\text{C}$  y se evidencian las lesiones que se muestran en la Figura 1: imagen 1a y 1b: rash macular eritematoso con lesiones difusas y confluentes que siguen un patrón lineal ocasionalmente. El hemograma arrojó hemoglobina en  $15 \text{ g/dL}$ , leucocitos en  $7.800 \times \text{mm}^3$ , plaquetas en  $210.000 \times \text{mm}^3$ ; urea en  $37 \text{ mg/dL}$ , creatinina en  $1.1 \text{ mg/dL}$  y proteína C reactiva en  $24 \text{ mg/L}$ .

Ante las lesiones, la fiebre, las artralgias y su relación temporal con la administración del medicamento, se hace diagnóstico clínico de Enfermedad del Suero, suspendiendo la terapia con Rituximab e iniciándose tratamiento con metilprednisolona a  $1 \text{ mg/Kg}$  por un día, seguido de prednisona a  $1 \text{ mg/Kg/día}$ , con descenso de dosis hasta retiro en 3 semanas. La sintomatología empezó a ceder al segundo día de instaurado el tratamiento y remitió por completo al cuarto día, sin recaídas posteriores. Cabe señalar que en el control realizado dos días después de la segunda dosis de rituximab (días antes del tratamiento con corticoides por la Enfermedad del Suero), las plaquetas se encontraron en  $180.000 \times \text{mm}^3$ , manteniéndose por encima de  $100.000 \times \text{mm}^3$  desde entonces, por ello, el paciente no recibió ningún otro tratamiento de segunda línea hasta 4 años de seguimiento, fecha de esta publicación. No se encontró secundarismo detrás de la trombocitopenia inmune hasta la fecha en este

caso.

## Discusión

Se hizo una revisión sistemática en inglés de la bibliografía usando las palabras “purpura” o “immune thrombocytopenia” y “serum sickness” en los buscadores Pubmed, Medline y Scielo. La enfermedad del suero es el arquetipo de las reacciones de hipersensibilidad de tipo III, llamada también “por complejos inmunes”, los cuales se depositan y activan al sistema de complemento lo que desencadena la respuesta inflamatoria y los síntomas y signos derivados de esta como en el caso de esta presentación. La revisión más grande de casos de enfermedad del suero por rituximab (ESR) publicada hasta el momento reúne 33 casos, publicada en 2015 por Karmacharya y col [6]. Luego de esta y de algunas otras aisladas, se hizo un reporte en 2019 de 37 casos (con algunos de la revisión de Karmacharya) del sistema de salud de Francia [7]. En el estudio de Karmacharya y en el de Bayer hubo predominancia de ESR en mujeres ( $76\%$  y  $70\%$  respectivamente) dado que ambos estudios incluyeron no solo PTI, sino también otras enfermedades autoinmunes de mayor prevalencia en el sexo femenino, además de neoplasias linfoproliferativas. En ambos reportes, la mayoría de ESR ocurrieron en el contexto de enfermedades autoinmunes ( $84\%$  y  $78\%$  respectivamente) con PTI a la cabeza, mientras en el paciente de este reporte, no se ha hallado a la fecha evidencia de secundarismo, incluyendo enfermedad autoinmune, de su PTI. La dosis común a excepción de un caso fue de  $375 \text{ mg/m}^2$  cada semana por 4 semanas o  $1000 \text{ mg}$  por dos dosis con una diferencia de 15 días. En el caso de nuestro paciente usamos una dosis fija de  $500 \text{ mg}$  dada la limitación para acceder al tratamiento. Los síntomas de ESR empezaron entre el día 8 y 12 de la infusión de rituximab en los casos de enfermedades autoinmunes [7]. En nuestro paciente la sintomatología empezó en el día 13, poco antes de la tercera dosis. La mayoría de casos recibieron pre medicación con corticoides, al igual que en nuestro paciente. En ambas revisiones se reporta que los síntomas más comunes fueron fiebre, artralgias y eritema, en ese orden. Esa triada clásica se presentó en  $49\%$  de los casos solamente. Otros signos y síntomas incluyen hiperemia conjuntival, púrpura, mialgias y fatiga. No hubo diferencias en la frecuencia de ESR entre la primera y segunda dosis de rituximab. En cuanto al tratamiento, lo más usado fueron los corticoides media de duración  $9 \pm 10$  días, con diferentes dosis prescritas, además de antihistamínicos y antiinflamatorios. En solo 4 casos de volvió a administrar rituximab post ESR, con Metilprednisolona  $100 \text{ mg}$  o prednisolona  $100 \text{ mg}$  como pre medicación. En dos casos hubo reaparición de ESR con uno presentando angioedema, en otros 2 no hubo nueva ESR. El tiempo medio de resolución del cuadro fue de 3.5 días, muy similar a nuestro caso en el que la remisión completa fue al cuarto día.

En conclusión, la importancia del reporte de este caso reside en la poca frecuencia de ESR como reacción adversa de rituximab, lo que puede hacer que las manifestaciones se asuman debidas a otros diagnósticos, demorando el tratamiento de soporte y no tomando en cuenta la continuidad de rituximab en el tratamiento de la trombocitopenia inmune.



(a) Rash macular eritematoso



(b) Lesiones difusas y confluentes que siguen un patrón lineal

**Figura 1.** Rash macular eritematoso con lesiones difusas y confluentes que siguen un patrón lineal ocasionalmente

### Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de interés, en relación al presente artículo

### Referencias

- [1] Bennett C, Rogers Z, Kinnamon D, Bussel J, Mahoney D, Abshire T, et al. Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2006;107(7).
- [2] Gottenberg J, Guillevin L, Lambotte O, Combe B, Allannore Y, Cantagrel A, et al. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(6).
- [3] Arnold D, Dentali F, Crowther M, Meyer R, Cook R, Sigouin C, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med*. 2007;146(1).
- [4] Ghanima W, Khelif A, Waage A, Michel M, Tjønnfjord G, NB R, et al. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9978):1653-61.
- [5] Godeau B, Porcher R, Fain O, Lefrère F, Fenaux P, Cheze S, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood*. 2008 08;112(4):999-1004.
- [6] Karmacharya P, Poudel D, Pathak R, Donato A, Ghimire S, Giri S, et al. Rituximab-induced serum sickness: A systematic review. 2015;45(3):334-40.
- [7] Bayer G, Agier M, Lioger B, Lepelley M, Zenut M, Lanoue M, et al. Rituximab-induced serum sickness is more frequent in autoimmune diseases as compared to hematological malignancies: A French nationwide study. *European Journal of Internal Medicine*. 2019;67:59-64.