

Artigo / Article

Depleção de célula B no tratamento de citopenias auto-ímmunes

B-Cell depletion in the treatment of autoimmune cytopenias

Luciana Landeiro¹Maiana Almeida¹Flávia F. P. Cal²Tais S. Cerqueira¹Rosana F. Frempong¹Thyago M. Espírito Santo¹Deise A. Santos¹Thiago B. Pinto¹Ronald Pallotta³

A morbidade associada ao tratamento de citopenias auto-ímmunes tornou necessária a busca por novas terapêuticas. Baseado no fato de que o rituximab reage especificamente contra o antígeno CD 20, induzindo depleção de células B e consequentemente levando à diminuição na produção de auto-anticorpos, cinco pacientes com citopenias auto-ímmunes foram tratados com esta droga. Os pacientes eram refratários à terapia convencional e receberam 375 mg/m² de rituximab semanalmente, por um período de quatro semanas. Todos os pacientes apresentaram melhora, seja pelo aumento do número de células (níveis de hemoglobina ou contagem de plaquetas), seja pela suspensão do uso de corticoesteróides. Não foram observadas reações importantes durante infusão do medicamento, ou mesmo episódios de infecção durante acompanhamento subsequente. Desta forma, o rituximab se mostrou eficaz e seguro para pacientes portadores de anemia hemolítica e púrpura trombocitopênica de etiologia imunológica, sugerindo que esta droga deva fazer parte do arsenal terapêutico utilizado nestas doenças auto-ímmunes. Rev. bras. hematol. hemoter. 2005;27(2):102-105.

Palavras-chave: Citopenias auto-ímmunes; púrpura trombocitopênica imunológica; anemia hemolítica; rituximab.

Introdução

Várias doenças estão associadas com a produção de imunoglobulinas com propriedades físicas anormais, que muitas vezes reagem contra antígenos do próprio indivíduo expressos em células e tecidos normais. Como as imunoglobulinas são produzidas por linfócitos B diferenciados, a utilização de uma terapia específica contra este compartimento de células B pode ser de ajuda no controle da produção destes anticorpos anormais.

A anemia hemolítica auto-ímmune (AHAI) e a púrpura trombocitopênica imunológica (PTI) são doenças associadas à produção de anticorpos anormais contra auto-antígenos expressos nas hemácias e plaquetas, respectivamente. No caso da PTI, o maior alvo destes auto-anticorpos são glicoproteínas presentes na membrana plaquetária, GPIIb-IIIa,¹ levando a uma destruição prematura da plaqueta pelo

sistema retículo-endotelial, em especial o baço.² No caso da AHAI, os auto-anticorpos contra antígenos de membrana eritrocitária levam à hemólise extravascular.³

Estudos têm demonstrado um aumento na incidência destas doenças nos últimos 14 anos, principalmente em adultos, que tendem a desenvolver, em 25% a 30% dos casos, cronicidade.^{4,5}

O tratamento convencional se resume ou à imunossupressão, onde a principal droga é o corticoesteróide, que apresenta inúmeros efeitos colaterais, principalmente quando usado por tempo prolongado, ou à esplenectomia.⁶ Dentro deste processo discute-se como tratar pacientes crônicos córtico-dependentes e/ou refratários.

Baseados no fato de que o rituximab é um anticorpo monoclonal murino-humano quimérico, específico para o antígeno CD 20, expresso na superfície de linfócitos B, que pode ser utilizado no controle da produção de auto-anticorpos,

¹Acadêmica da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

²Médica estagiária do Serviço de Hematologia do Centro de Transplante de Medula Óssea da Bahia.

³Professor Adjunto da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública e coordenador do Centro de Transplante de Medula Óssea da Bahia.

Endereço para correspondência: Ronald Pallotta
Av Juracy Magalhães Jr., 2096, sala 206 – Rio Vermelho
41920-330 – Salvador-BA
Tel./Fax: 71-34515929
E-mail: tmobahia@yahoo.com.br

os autores se propuseram a estudar sua eficácia no tratamento de pacientes com AHAI e PTI.

Casística e Métodos

Foram incluídos, neste estudo, pacientes com idade acima de 18 anos, HIV negativo, e que apresentavam o diagnóstico confirmado de AHAI ou PTI. Estes pacientes apresentavam sinais e sintomas de atividade, sendo refratários ou dependentes do tratamento imunossupressivo com corticoesteróide. Foram excluídos todos os pacientes que apresentavam outra causa definida para reduzir a sobrevivência ou a produção de hemácias e plaquetas diferente de autoanticorpos. As características deste grupo de pacientes estudados estão na tabela 1.

Caso	Sexo	Idade	Doença	Tratamento prévio	Tempo de evolução	Exames pré-rituximab
1	F	47	PTI	Ig + CE	12 meses	16 x 10 ⁹ plt/l
2	F	62	PT	Ig + CE	9 meses	8 x 10 ⁹ plt/l
3	M	19	PT	Ig + CE + Esplenectomia	72 meses	36 x 10 ⁹ plt/l
4	F	43	PT	Ig + CE	13 meses	14 x 10 ⁹ plt/l
5	F	50	AHAI	Ig + CE	17 meses	9,6 g% de Hb

PTI = púrpura trombocitopênica imunológica, AHAI = anemia hemolítica auto-imune, Ig = imunoglobulina, CE = corticoesteróide, plt/l = plaquetas por litro, Hb = hemoglobina

Tratamento com rituximab

Rituximab (Mabthera®, Roche, Milão, Itália) foi aplicada por via endovenosa, na dose de 375 mg/m², nos dias +1, +8, +15 e +22. A velocidade de infusão inicial foi de 100 mL/h, com posterior aumento para 300 mL/h se não ocorresse toxicidade. Pacientes receberam acetaminofem 500 mg e hidrocortisona 100 mg como pré-medicações à infusão. As toxicidades foram classificadas de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS). Os pacientes seriam retirados do estudo precocemente na presença de toxicidade grau IV da OMS ou neurotoxicidade grau III.

Critérios de resposta

As respostas foram avaliadas a partir da quarta semana de tratamento.

PTI

Resposta foi avaliada após cada quatro semanas de tratamento. Critérios de resposta foram definidos como:

(1) resposta completa (RC), quando ocorresse um aumento na contagem de plaquetas alcançando valores = 100 x 10⁹/L; (2) resposta parcial (RP), quando ocorresse um

aumento entre 50 e 100 x 10⁹/L no número de plaquetas e (3) ausência de resposta ou doença refratária, quando o aumento na contagem de plaquetas não conseguisse ultrapassar 50 x 10⁹/L, sendo necessário dar tratamento complementar.

AHAI

Resposta foi avaliada após cada quatro semanas de tratamento. Critérios de resposta foram definidos como:

(1) resposta completa (RC), quando atingisse níveis de hemoglobina ≥ 120g/L, na ausência de sinais clínicos e laboratoriais de hemólise caracterizados por normalização na contagem de reticulócitos, nos níveis de desidrogenase láctica e negatificação do Coombs direto; (2) resposta parcial (RP), quando atingisse níveis de hemoglobina ≥ 100g/L, na ausência de sinais clínicos e laboratoriais de hemólise; e (3) ausência de resposta ou doença refratária, quando o paciente não alcançasse resposta parcial ou completa.

Resultados

Todos os pacientes com PTI tinham doença crônica e dependiam de corticoesteróide. Apenas um dos pacientes havia sido esplenectomizado antes do tratamento com rituximab (Tabela 1).

Como ilustrado no gráfico 1, na quarta semana, após os quatro ciclos de rituximab, todos os pacientes com PTI completaram o tratamento e atingiram RC. Um dos pacientes, a n° 1, não completou o seguimento de 16 semanas do tratamento, porém teve RC nas primeiras quatro semanas. A paciente n° 2 evoluiu também com RC da doença e assim permaneceu até a 16ª semana do início do tratamento. Descontinuou a corticoterapia na 12ª semana, mas manteve contagem de plaquetas dentro dos limites de normalidade. O paciente n° 3 evoluiu em RC até a 16ª semana de acompanhamento, embora tenha apresentado discreta redução na contagem de plaquetas após retirada do corticóide, na 8ª semana do tratamento. Já a paciente n° 4, que também inicialmente apresentou RC, cursou a partir da 8ª semana com redução gradual da contagem de plaquetas, apresentando na 16ª semana contagem de 63.000. Na vigência da recaída da doença, a paciente foi submetida novamente, após seis meses do início do tratamento, a mais quatro ciclos de rituximab. A paciente continua em acompanhamento tendo apresentado RP.

A paciente do caso número 5, portadora de AHAI, apresentava também como co-morbidades importantes a diabetes e a hipertensão arterial. Desta forma, como com a corticoterapia ambas estavam de difícil controle, com o início do tratamento se iniciou também a retirada do corticóide. Assim sendo, pode se observar, como demonstra o gráfico 2, que nas primeiras quatro semanas ocorreu uma resposta mínima,

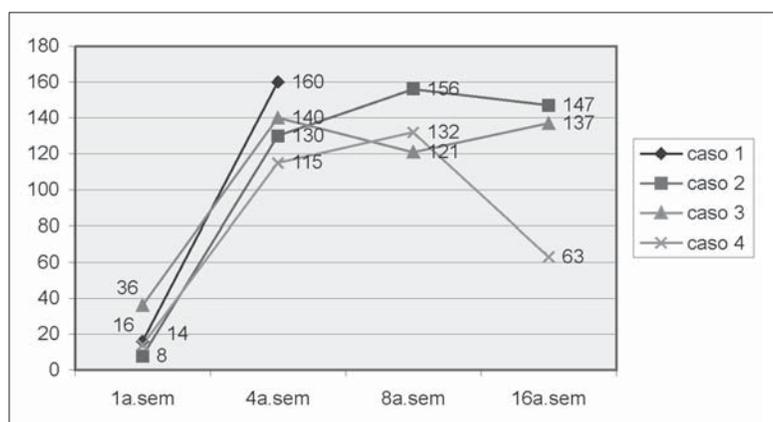


Gráfico 1. Nível de plaquetas x 10⁹/l dos pacientes com PTI

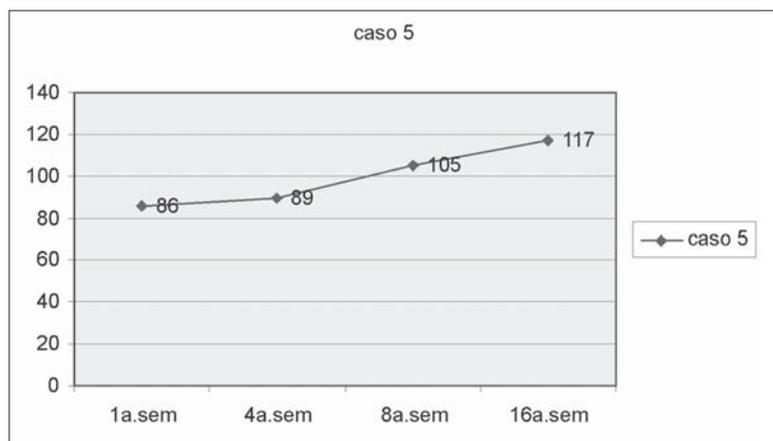


Gráfico 2. Níveis de hemoglobina da paciente com AHAI em g/L

porém houve a retirada total da corticoterapia. Posteriormente observamos um progressivo incremento dos níveis de hemoglobina levando-a a atingir RP do quadro. Após seis meses foi repetido mais um ciclo de rituximab e a paciente atingiu RC.

Nenhum paciente apresentou efeitos colaterais maiores; quando estes ocorreram, foram durante a primeira infusão e tipicamente breves, com pouca intensidade. Em apenas um caso tivemos que parar momentaneamente a infusão até o controle de tremores; posteriormente esta foi reiniciada com velocidade mais baixa, sem complicações. Nenhuma infecção ocorreu durante o seguimento do tratamento, nos pacientes estudados. Todos os pacientes foram progressivamente retirados do uso de corticoterapia no período de até oito semanas após início do tratamento e assim permanecem.

Discussão

O rituximab foi utilizado no tratamento de pacientes com AHAI e PTI baseado no fato de que a depleção de células B pode interferir na produção de anticorpos patológicos con-

tra antígenos eritrocitários e plaquetários. O esquema utilizado foi baseado na experiência adquirida com o tratamento de linfomas não Hodgkin, onde os efeitos colaterais foram brandos e não houve necessidade de descontinuar a terapia.^{7,8,9}

Neste estudo, 100% dos pacientes obtiveram certo grau de benefício, seja pela normalização de seus parâmetros hematimétricos, seja pela possibilidade da suspensão da terapia imunossupressora com corticoesteróide. Sabidamente, o uso crônico de corticóide traz inúmeros malefícios que interferem na qualidade de vida dos pacientes. Morbidades como intolerância a glicose, elevação dos níveis pressóricos, alteração do humor, osteopenia,¹⁰ osteonecrose,¹¹ retenção de sódio, entre outras, nos levam a buscar outras opções de tratamento. Estudos recentes sugerem inclusive que o uso crônico de corticoesteróides, mesmo que em baixas doses, pode contribuir para perda irreversível de tecido cerebral em uma variedade de doenças auto-imunes.¹² No caso da paciente com AHAI, número 5, que apresentava ainda como fatores de risco paralelos o fato de ser diabética e hipertensa, o uso crônico de prednisona dificultava o controle destas co-morbidades. Após o tratamento com rituximab, ela descontinuou o uso de corticoesteróide e, desta forma, apresenta a diabetes e a hipertensão controladas apenas com dieta.

Nos pacientes portadores de PTI, embora tenhamos perdido o acompanhamento do caso nº 1, os resultados foram extremamente animadores, com um rápido aumento no número de plaquetas. Esta modalidade de resposta nos faz questionar se foi decorrente da queda no nível de anticorpos antiplaquetários circulantes, ou se poderia haver algum outro mecanismo subjacente. Embora estudos com citometria já tenham demonstrado que, após a 1ª infusão de rituximab, já ocorra indução à redução do nível de células B periféricas, poderíamos especular se células B opsonizadas interfeririam na função macrofágica levando a um bloqueio no clearance de plaquetas ligadas às imunoglobulinas pelo sistema retículo-endotelial.

Desta forma, podemos concluir que a terapia com rituximab possui um valor limitado, porém valioso, no tratamento de pacientes com citopenias auto-imunes. Por ser uma terapia bem tolerada, com pouca toxicidade, pode se tornar uma alternativa para estes pacientes refratários, podendo inclusive ser aplicada antes de se indicar a esplenectomia.

Abstract

The morbidity associated with the treatment of autoimmune cytopenias has created a need for new approaches. Based on the

fact that rituximab reacts specifically against the CD 20 antigen and induces B-cell depletion interfering with the production of autoantibodies, five patients with autoimmune cytopenias were treated. All patients were previously refractory to conventional therapy and received 375 mg/m² of rituximab infusion weekly, for four weeks. All patients improved either by increasing the number of cells or by being able to reach steroid suspension. No major reactions occurred during infusion, and no major infections occurred during the follow up. Rituximab appears to be active and safe for patients with autoimmune hemolytic anemia and thrombocytopenia, suggesting that this agent can play an important part in the therapeutic arsenal for autoimmune diseases. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2005; 27(2): 102-105.

Key words: Autoimmune cytopenias; autoimmune thrombocytopenia; hemolytic anemia; rituximab.

Referências Bibliográficas

1. Kuwana M, Ikeda Y. The role of autoreactive T-cells in the pathogenesis of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 2005;81(2):106-12.
2. Woods VL, Mason EH, McMillan R. Autoantibodies against the platelet glycoprotein IIb/IIIa complex in patients with chronic ITP. *Blood* 1984;63:368-375.
3. Salama A. Acquired immune hemolytic anemias. *Ther Umsch* 2004;61(2):178-86.
4. Takahashi I, Yorimitsu S. Epidemiological aspects of idiopathic thrombocytopenic purpura in Kochi Prefecture. *Rinsho Ketsueki* 2004;45(5):372-7.
5. Stasi R, Pagano A, Stipa E, Amadori S. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001; 98(4):952-7.
6. Ramanathan S, Koutts J, Hertzberg MS. Two cases of refractory warm autoimmune hemolytic anemia treated with rituximab. *Am J Hematol* 2005;78(2):123-6.
7. Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, White CA, et al. IDEC-C2B8 (rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 90(6):2188-95.
8. Plosker GL, Figgitt DP. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs* 2003;63(8):803-43.
9. Knight C, Hind D, Brewer N, Abbott V. Rituximab (Mabthera®) for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2004; 8:37.
10. Cranney A, Adachi JD. Corticosteroid-induced osteoporosis: a guide to optimum management. *Treat Endocrinol* 2002;1(5):271-9.
11. Griffith JF, Antonio GE, Kumta SM. Osteonecrosis of hip and knee in patients with severe acute respiratory syndrome treated with steroids. *Radiology* 2005;235(1):168-75.
12. Zivadinov R. Steroids and brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2005;233(1-2):73-81.

Avaliação: Editor e dois revisores externos.
Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 25/05/2005
Aceito após modificações: 10/06/2005