

INMUNOGLOBULINAS ENDOVENOSAS COMO TRATAMIENTO DE AGRANULOCITOSIS INMUNE POST-RITUXIMAB BENDAMUSTINA EN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE WALDENSTROM

Diez-Feijoo Varela R¹, Gimeno E¹, Andrade M¹, Angona A¹, Abella E¹, Parraga I¹, Román D¹, Rodríguez J¹, Jiménez C¹, Calvo X¹, Colomo L², Salar A¹
1. Servicio de Hematología. 2. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital del Mar, Barcelona

Introducción

La neutropenia de inicio tardío (NIT) se define como una cifra de neutrófilos $<1 \times 10^9/L$ que aparece 4-6 semanas tras la última administración de un fármaco. Esta complicación se ha descrito en pacientes en tratamiento con Rituximab (R) en monoterapia y en combinaciones con quimioterapia. La agranulocitosis secundaria a este tipo de tratamientos es muy rara y su fisiopatología no está clara, aunque se postulan posibles mecanismos¹ (Figura 1).

Descripción del caso clínico

Varón de 69 años diagnosticado de enfermedad de Waldenström asintomática. Como antecedentes destacaba hipertensión arterial, taquiarritmia ventricular e hiperplasia benigna de próstata. Un año más tarde de ser diagnosticado, presentó progresión de la enfermedad con trombocitopenia por lo que se inició tratamiento con R, realizando un total de 8 administraciones sin presentar ningún efecto adverso. Un año después, se constató una nueva progresión de la enfermedad (anemia y elevación del componente monoclonal) por lo que se inició R-Bendamustina (RB) del que recibió 2 ciclos. Veintitrés días después de iniciado el 2º ciclo, el paciente acudió a UCIA por síndrome febril y neutropenia grado IV. Se inició antibioterapia de amplio espectro y factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF). El paciente persistió febril durante los siguientes 10 días y con una cifra de neutrófilos de $0 \times 10^9/L$. Se realizó un amplio estudio serológico no detectándose infección aguda para los microorganismos evaluados (Figura 2) aunque con títulos ligeramente elevados de IgG e IgM para Erythrovirus (EV). Se realizó detección molecular de EV en suero de manera seriada y en diferentes laboratorios que resultó siempre negativa. Una biopsia de médula ósea (Figura 3) confirmó el diagnóstico de agranulocitosis y descartó progresión medular de su enfermedad linfoproliferativa. Un estudio de neutropenia autoinmune demostró presencia de anticuerpos fijados a los granulocitos del paciente, pero no en el suero. Ante persistencia de neutropenia grado IV a 40 días del inicio de RB y dada la ausencia de respuesta granulocitaria al G-CSF, se inició tratamiento con esteroides (metilprednisolona 1 mg/kg/día) e inmunoglobulinas (Ig) polivalentes (1 mg/kg/día durante 2 días). A las 48 horas del inicio de dicho tratamiento se observó una recuperación de la neutropenia con neutrófilos $> 0.5 \times 10^9/L$ por lo que se pudo dar el alta para continuar un seguimiento de manera ambulatoria. A las 72 horas de la administración de dicho tratamiento la cifra de neutrófilos fue normal ($4.2 \times 10^9/L$) (Figura 4). Tras la resolución de la agranulocitosis se realizó un nuevo estudio de anticuerpos anti-granulocitarios que fue negativo. En el seguimiento posterior (más de 6 meses del episodio de agranulocitosis) no se han observado nuevos episodios de neutropenia.

Figura 2. Posibles mecanismos para la NIT1.

NIT: Neutropenia de inicio tardío; LGG-T: linfocitos grandes granulares T; SDF-1: stromal derived factor-1; BAFF: b-cell-activating factor.

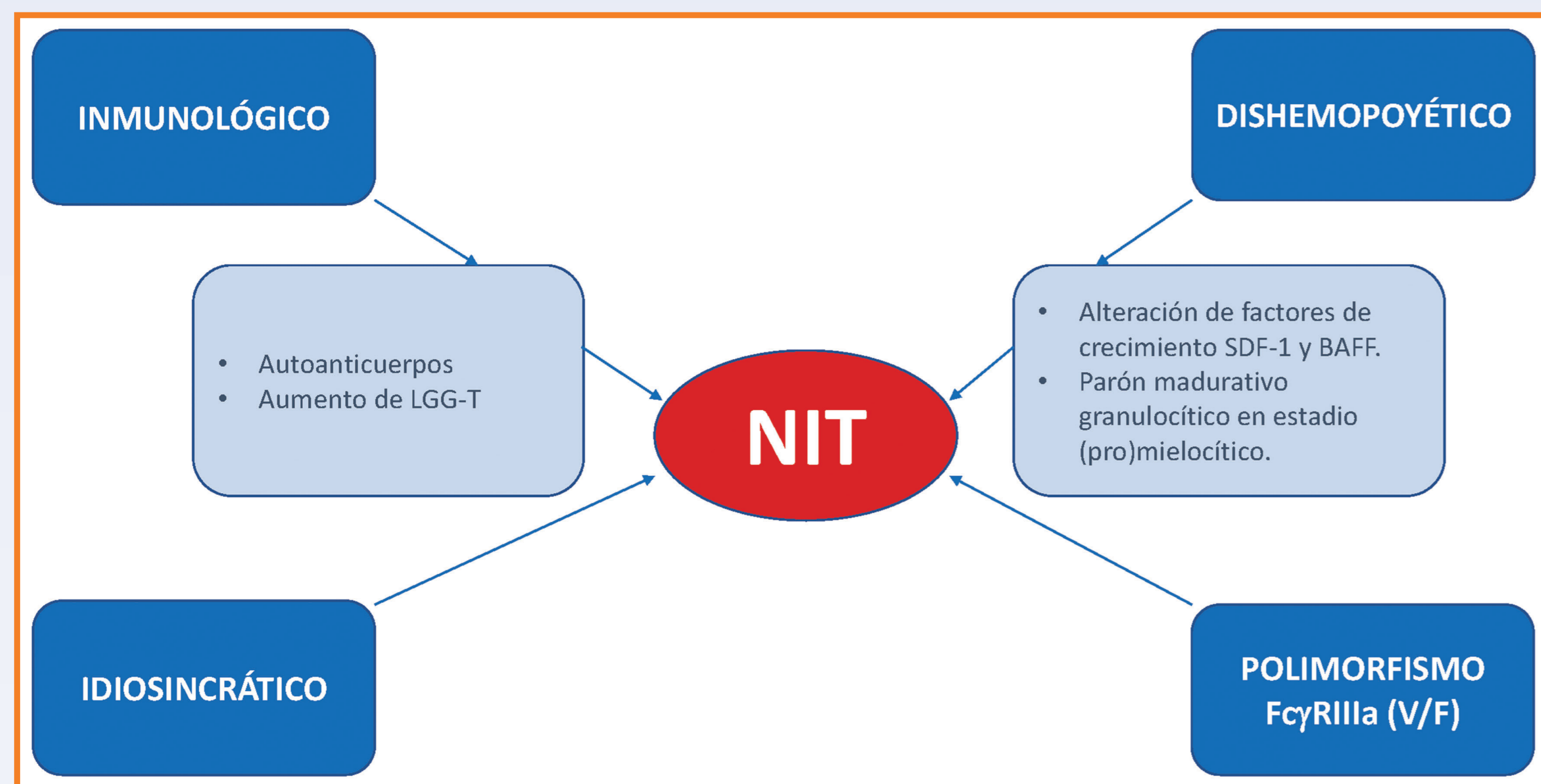


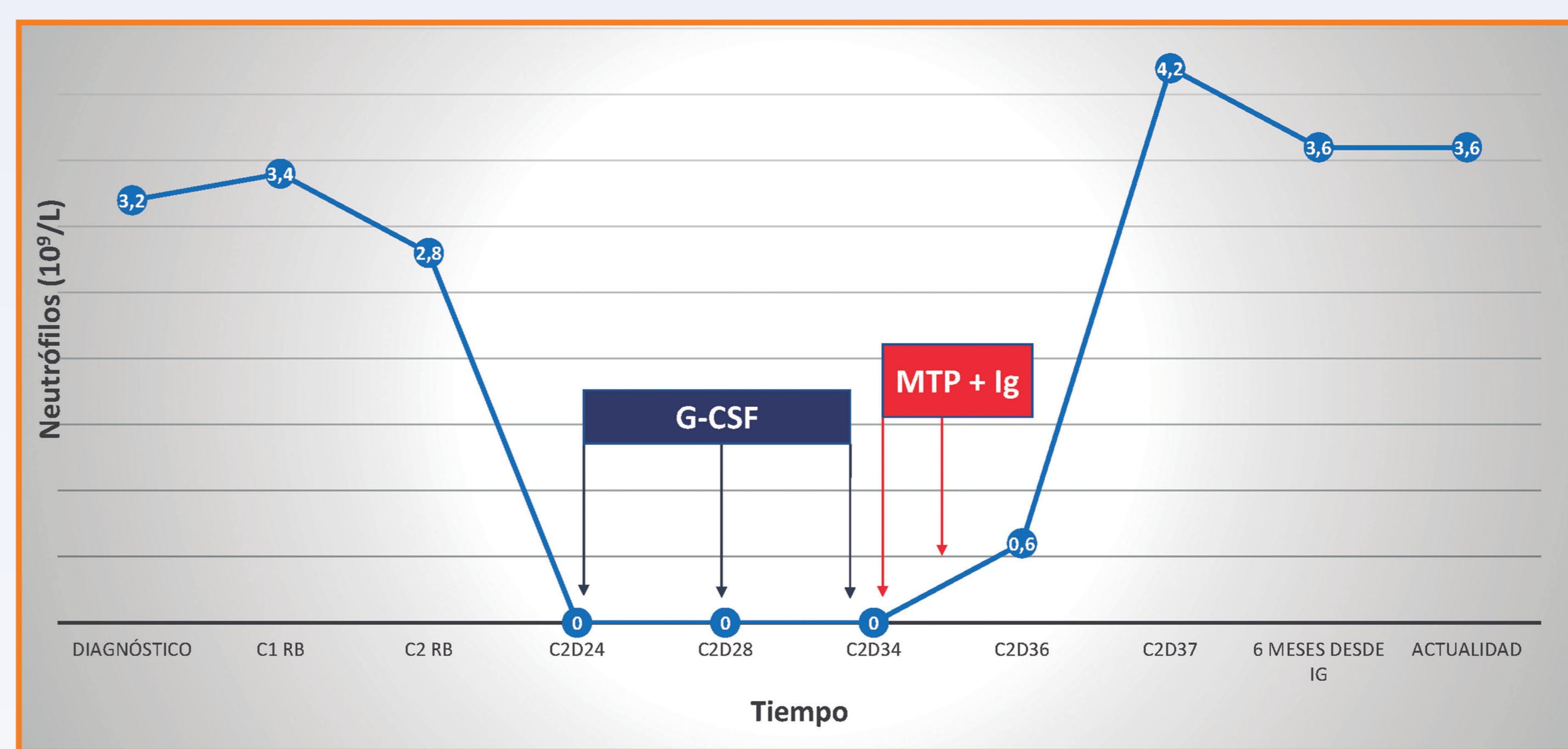
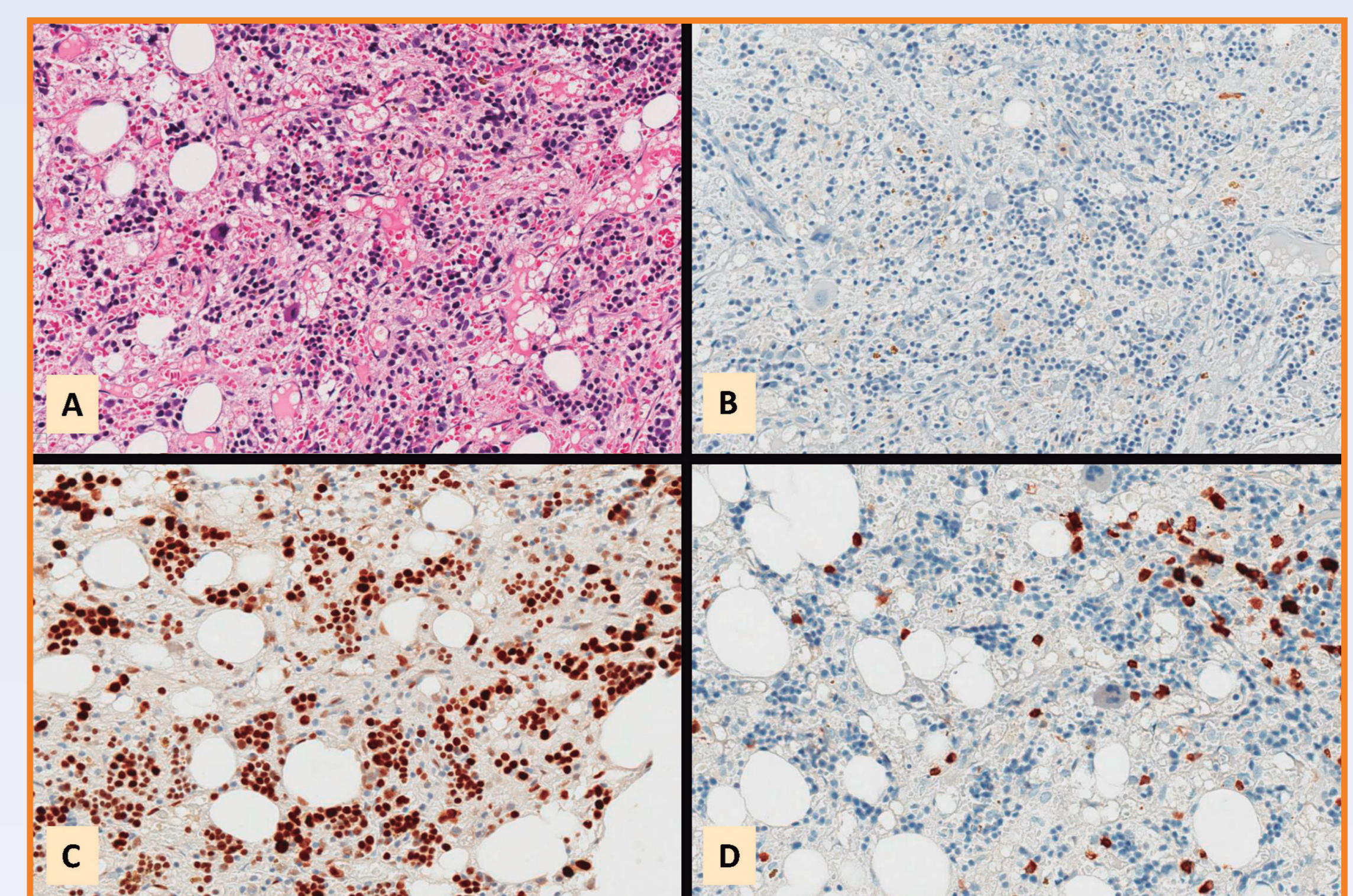
Figura 4. Línea temporal de la evolución de la cifra de neutrófilos del paciente desde el diagnóstico de enfermedad de Waldenström hasta la actualidad. El paciente tras 10 días de tratamiento con factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) mantiene una cifra de neutrófilos de $0 \times 10^9/L$. El inicio de Metilprednisolona (MTP) e Inmunoglobulinas (Ig) consigue una rápida y duradera recuperación que se establece en las siguientes 48-72h desde su inicio. C1: primer ciclo; C2: segundo ciclo; D: día dentro del ciclo desde el inicio del tratamiento; RB: Rituximab-Bendamustina.

Figura 3. Biopsia de médula ósea en la que se observa práctica ausencia de serie granulocítica.

La celularidad observada en la tinción de Hematoxilina-Eosina (A) es mieloperoxidasa negativa (B). Con los marcadores LMO2 (C) y CD79a (D) se demuestra que la celularidad observada corresponde mayoritariamente a células de la serie roja y células plasmáticas.

Figura 1. Estudio microbiológico realizado al paciente en el momento de ingreso. VIH: virus de inmunodeficiencia humana; VHC y VHB: virus de hepatitis B y C; VEB: virus Epstein Barr; VHS: virus herpes simple; CMV: citomegalovirus; IGRAs: interferón gamma release assays.

SEROLOGÍAS	
VIH	Negativo
VHC	Negativo
VHB	Negativo
VEB	IgG indeterminado, IgM negativo
Erythrovirus B19	IgG positivo, IgM indeterminado
Criptococo	Negativo
Leishmania	Negativo
Treponema pallidum	Negativo
VHS 1	Negativo
VHS 2	Negativo
VHS 6	Negativo
PCR sangre	
CMV	No detectable
Influenza	No detectable
Erythrovirus B19	No detectable
IGRAs	
Tuberculosis	Negativo



Discusión

La incidencia de NIT en relación con R oscila según la literatura entre un 5 y un 27% y una serie reciente² sugiere que las combinaciones de RB podrían aumentar dicha incidencia. En cualquier caso, la NIT suele ser transitoria y con una rápida respuesta a G-CSF. La agranulocitosis en relación con inmunoterapia resistente a G-CSF se ha descrito en relación con infecciones por EV³. Nuestro caso presentaba detección molecular en sangre negativa para EV por lo que quedaría descartada esta opción diagnóstica. En nuestro caso, la detección de anticuerpos fijados a los granulocitos del paciente sugiere un mecanismo de tipo inmune para la agranulocitosis inducida por RB. Tanto la positividad de anticuerpos como la rápida respuesta a Ig apoyan dicha hipótesis.

Conclusiones

La presencia de una neutropenia grado IV aislada de una prolongada duración en el contexto de tratamiento con R o RB debe hacernos pensar en la opción de una agranulocitosis. Hay que contemplar que el mecanismo patogénico podría ser inmune, y en esta situación el tratamiento con esteroides y sobretodo Ig puede ser rápidamente eficaz.

Bibliografía

- Tesfa D, Palmblad J. Late-onset neutropenia following rituximab therapy: incidence, clinical features and posible mechanisms. *Expert Rev Hematol*. 2011;4:619-625.
- Verriere B, Gastaud L, Chamorey E, et al. Description of late onset neutropenia in indolent lymphoma patients treated with bendamustine plus rituximab. *Hematological Oncology*. 2017;1-6.
- Giraud C, Tatar Z, Soubrier M. Agranulocytosis under biotherapy in rheumatoid arthritis: three cases hypothesis of parvovirus B19 involvement in agranulocytosis observed under tocilizumab and rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2016;35:2615-2618.

