

Impacto del uso de rituximab en los niveles de inmunoglobulinas en pacientes con LNH

Lucía A. Zoppegno, María M Moirano, María L Negro,
Susana H. Bunzel, Alicia M Gelemur

Hospital Interzonal General de Agudos "General San Martín" de La Plata
Calle 1 y 70 - La Plata (1700) 0221 4251717
e-mail: moiranomm@hotmail.com

Fecha de recepción: 05/08/2011
Fecha de aprobación: 15/02/2012



ARTÍCULO
ORIGINAL

HEMATOLOGIA, Vol. 16 N° 1: 3-6
Enero-Abril, 2012

RESUMEN

El uso de Rituximab es en la actualidad un standard en el tratamiento de los LNH B. Esta modalidad terapéutica agrega nuevos efectos adversos sobre el sistema inmune. Analizamos la incidencia de hipogammaglobulinemia y su asociación con episodios infecciosos en ausencia de neutropenia en pacientes con LNH tratados con Rituximab. Se estudiaron ptes con esquemas semanales, cada 21, o 28 días asociados a quimioterapia, excluyendo aquellos que recibieron fludarabina. Se realizaron dosajes de inmunoglobulinas a intervalos regulares de tiempo. Se analizaron los episodios infecciosos vinculados a hipogammaglobulinemia en 68 ptes. En el esquema semanal el 63,64% presentó hipogammaglobulinemia, 44,85% y 75% en los esquemas cada 21 y 28 días respectivamente. Presentaron infecciones 13 ptes (19,1%) sin eventos fatales, de los cuales 11 presentaban hipogammaglobulinemia.

El uso de Rituximab se asoció a un alto porcentaje de hipogammaglobulinemia, lo cual no se tradujo en episodios infecciosos severos, ni fatales.

Palabras claves: linfoma, Rituximab, hipogammaglobulinemia

Leer Comentario Editorial pág. 7

INTRODUCCION

La incidencia de los linfomas no Hodgkin (LNH) ha aumentado en los últimos años y se ha convertido, en el mundo occidental en el quinto tipo de cáncer más común en mujeres y en el sexto en hombres¹.

Los intentos por mejorar los resultados mediante regímenes de quimioterapia más intensivos, con altas dosis de los mismos, soporte de células madre y el agregado de inmunoterapia ha deteriorado el delicado equilibrio inmunológico de estos pacientes.

El anticuerpo monoclonal quimérico rituximab, que se enlaza al antígeno CD-20, expresado en los

linfocitos normales y en más del 90% de las células linfoides malignas, actúa además como mediador en la lisis por inducción directa de la apoptosis y de la activación de la citotoxicidad celular dependiente del complemento².

Luego de la infusión endovenosa, el rituximab se distribuye ampliamente por todos los órganos del cuerpo: se ha detectado radioactividad en corazón, hígado, pulmón, bazo y riñón en pacientes que habían recibido el anticuerpo monoclonal radiomarcado. El tiempo medio estimado de eliminación es de 22 días ($t_{1/2}$).

El rituximab se degrada en hígado y otros órganos por un proceso de catabolismo inespecífico.

En algunos pacientes, se han hallado concentraciones séricas detectables de rituximab, 3 y 6 meses luego de finalizado el tratamiento³.

OBJETIVO

Documentar las variaciones de Inmunoglobulinas en los diferentes momentos del tratamiento.

Evaluar la incidencia de hipogammaglobulinemia, y su asociación con episodios infecciosos en ausencia de neutropenia en pacientes con diagnóstico de LNH B tratados con esquemas de quimioterapia asociada a rituximab.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron en un estudio retrospectivo, no randomizado 68 pacientes que recibieron esquemas de quimioterapia asociados al anticuerpo anti CD 20. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes según las normas del Higa "San Martín" La Plata.

Los esquemas utilizados fueron realizados semanalmente, cada 21 o 28 días según correspondiese. La dosis utilizada fue de 375mg/m². La infusión se realizó en una dosis semanal por 4 semanas, y en el día 1 de los esquemas cada 21 o 28 días, por un total de 6 ciclos. Los esquemas de quimioterapia analizados fueron CHOP y CVP. Dada la conocida incidencia de hipogammaglobulinemia asociada al uso de fludarabina los pacientes tratados con esquemas que incluían dicha droga fueron excluidos.

De los 68 pacientes: 30 presentaban histopatología de alto grado de malignidad y 38 de bajo grado. La media de edad de la muestra fue 51 años, 22 mujeres y 46 hombres. Relación H: M 2:1.

La distribución de los esquemas utilizados fue semanal: 11 pacientes, cada 21 días: 29 pacientes y cada 28 días: 28 pacientes.

Las muestras fueron tomadas por venopuntura en ayunas de 12 horas y se determinaron los niveles de IgA, IgG e IgM por inmunoensayo turbidimétrico.

Las técnicas inmunoquímicas en fase líquida como la nefelometría y la turbidimetría se utilizan preferentemente a la inmunodifusión radial por su mejor sensibilidad, precisión y rapidez. Y entre ambas la turbidimetría no requiere un equipamiento sofisticado⁴.

En la reacción de precipitación de una proteína con su antisuero correspondiente, los complejos antígeno-anticuerpo cuando se encuentran en la relación óptima, forman grandes agregados que son capaces de absorber la luz incidente. Cuando existe un exceso de antígeno, se agrupa alrededor del anticuerpo, y genera pequeños agregados, lo mismo ocurre cuando hay exceso de anticuerpo. La velocidad máxima de reacción y el tiempo para alcanzar esa velocidad, dependen de la concentración del analito a medir. Los parámetros de reacción medidos se comparan con las curvas de calibración para el lote del reactivo utilizado.

Los reactivos Turbiquant[®] están formados por antisuero animal que contiene polímeros hidrofílicos en una solución salina bufereada con Tricina como acelerador. El antisuero fue producido en conejos a partir de la proteína altamente purificada. La estandarización se lleva a cabo en relación a la preparación de referencia interna de Dade Behring GMBH, en relación a la preparación internacional CRM 4704,5^{5,6}.

Las determinaciones se realizan sobre suero fresco, diluido 1 en 20 con solución salina, según las indicaciones del fabricante⁷.

Se hicieron determinaciones en paralelo de muestras control SL de tres niveles.

La precisión intra ensayo (n = 20) osciló entre el 1.4 y 6.7 % y la interensayo (n = 10) entre 1.3 y 7.6 %.

La frecuencia de las determinaciones de las inmunoglobulinas se realizó en diferentes etapas del tratamiento según el esquema utilizado. En el esque-

ma semanal: antes de iniciar el tratamiento, al final de la cuarta dosis; y en el seguimiento a los 3, 6 y 12 meses. En los esquemas mensuales (cada 21 o 28 días) al inicio, al tercer ciclo y al final del tratamiento; durante el seguimiento igual que en el esquema semanal a los 3, 6 y 12 meses.

Se definió la presencia de hipogammaglobulinemia según los siguientes valores de corte: IgG <500 mg/dl, IgA <60 mg/dl e IgM <50 mg/dl.

Se documentaron los episodios infecciosos de los pacientes durante el tratamiento y el seguimiento en el primer año de finalizado el mismo. La severidad de los episodios infecciosos fueron clasificados según NCI, así como la ausencia o no de neutropenia durante los mismos.

RESULTADOS

De un total de 68 pacientes estudiados, 35 (51.4%) presentaron disminución de alguna de las inmunoglobulinas, al analizarlas en forma individual la distribución encontrada fue la siguiente: 11 (31.4%) déficit IgG, 17 (48.57%) déficit de IgA y 34 (97.14%) déficit de IgM. Según lo encontrado en los pacientes con disminución de inmunoglobulinas, la casi totalidad de los pacientes tuvo compromiso de la IgM.

Al dividirlos por esquemas terapéuticos hallamos: en el semanal, la incidencia de hipogammaglobulinemia fue de 63,64% (7ptes) con la siguiente distribución: IgG: 28,5% (2ptes), IgA: 71,4% (5ptes) e IgM: 57,1% (4ptes).

En el esquema cada 21 días: la incidencia de hipogammaglobulinemia fue de 44,85% (13 ptes), IgG: 10,3% (3ptes), IgA 10,3% (3ptes) e IgM 41,3% (12ptes) y en el esquema cada 28 días, la incidencia de hipogammaglobulinemia fue de 75% (21 ptes), IgG: 21,4%(6), IgA 32,1%(9) IgM 64.3%(18) (Tabla1).

Las curvas de las diferentes Inmunoglobulinas muestran una disminución de las mismas desde los primeros ciclos de tratamiento, pero a los 3 meses post tratamiento los valores presentan una tendencia ascendente y para los 6 meses la mayoría de los pacientes normalizó sus valores. (Figuras 1, 2 y 3).

TABLA 1

	SEMANAL n: 11 (n-%)	CADA 21 DIAS n: 29 (n-%)	CADA 28 DIAS n: 28 (n-%)
hipogama	7 (63.64%)	13 (44.85%)	21 (71%)
Ig G	2 (28,5%)	3 (10.3%)	6 (21.4%)
Ig A	5 (71.4%)	3 (10.3%)	9 (32.1%)
Ig M	4 (57.1%)	12 (41.3%)	18 (64.3%)

En los 68 pacientes estudiados se observaron 13 episodios infecciosos en 13 pacientes no neutropénicos (19,1%). Los episodios observados fueron los siguientes: un paciente VHZ; tres pacientes infecciones cutáneas menores; cinco presentaron infecciones respiratorias, de las cuales dos requirieron internación; un paciente infección de vía aérea superior; otro infección urinaria y 2 sepsis.

De los 13 pacientes que presentaron cuadros infecciosos, 11 tenían hipogammaglobulinemia, con la siguientes distribución: 4 pacientes déficit de las tres inmunoglobulinas, 2 déficit de inmunoglobulina A y M, 4 solo déficit de inmunoglobulina M y 1 paciente déficit aislado de inmunoglobulina A.

Los cuadros infecciosos tuvieron buena evolución clínica con el tratamiento antibiótico implementado y no se registró ningún evento fatal.

DISCUSIÓN

A diferencia de los esquemas de quimioterapia convencionales el Rituximab no se asocia a complicaciones hematológicas severas, a pesar de la depleción de linfocitos B y la hipogammaglobulinemia asociada⁸. Sin embargo diferentes estudios farmacocinéticos han demostrado una gran variabilidad individual frente a la exposición del Rituximab^{9,10}.

En este grupo de pacientes el uso de Rituximab junto a esquemas de quimioterapia estándar tales como CVP y CHOP se asoció a un alto porcentaje de hipogammaglobulinemia, ya que más del 50% de los mismos la presentaron. Sin embargo, los episodios infecciosos registrados en pacientes no neutropénicos fueron leves y con adecuada respuesta al tratamiento.

En nuestro grupo de pacientes el uso de el anticuerpo monoclonal anti CD 20 asociado a quimioterapia no agregó complicaciones infecciosas severas ni sumó complejidad en el manejo infectológico de los mismos.

SUMMARY

Rituximab is now part of the standard treatment of B NHL. This therapeutic modality adds new side effects on the immune system.

We analyzed the incidence of hypogammaglobulinemia and its association with infectious episodes in the absence of neutropenia in patients with B NHL treated with Rituximab. The study included 68 patients who received Rituximab with weekly schedule or every 21/28 days in combination with chemotherapy. Patients treated with fludarabine were excluded.

Immunoglobulins were determined at regular intervals of time. We analyzed the infectious episodes associated with hypogammaglobulinemia.

The incidence of hypogammaglobulinemia was 63.64% in the weekly scheme, 44.85% and 75% in the

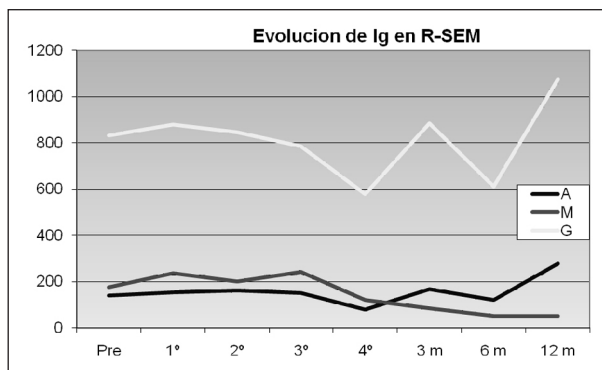


Fig. 1

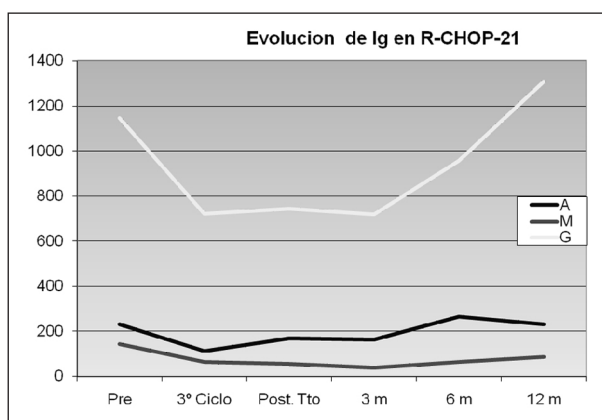


Fig. 2

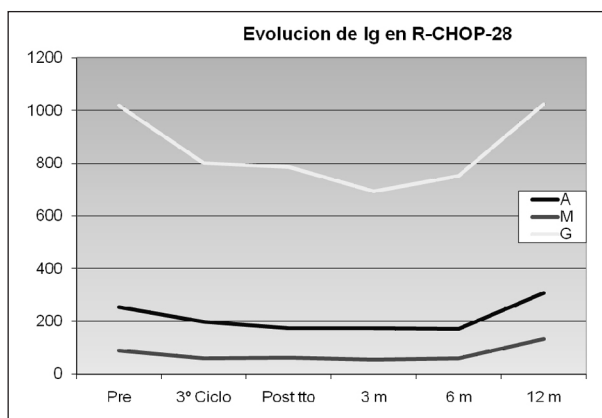


Fig. 3

21 and 28 day schedule respectively. Thirteen patients (19.1%) presented infectious events. Eleven of them had hypogammaglobulinemia.

There were no fatal events.

Rituximab was associated with a high incidence of hypogammaglobulinemia, which did not result in severe infectious episodes or fatal events.

Keywords: lymphoma, Rituximab, hypogammaglobulinemia

BIBLIOGRAFÍA

1. Australian Institute of Health and Welfare and Australasian Association of Cancer Registries. Cancer in Australia. Canberra: Australian Institute of Health and Welfare (2003).
2. Held G, Pöschel V, and Pfreundschuh M, et al. Treatment of LDGCB with rituximab. Expert **Rev. Anticancer Ther.** 6 (8), (2006).
3. Keating G. Rituximab: a review of its use in Chronic Lymphocytic Leukaemia, Low Grade or Follicular Lymphoma y Difuse Large B_Cell Lymphoma. **Drugs** 2010; 70 (11): 1445-76.
4. Metzmann, E. Protein quantitation on both branches of the Heidelberger curve by monitoring the kinetics of immunoprecipitation. **Behring Institute Mitteilungen** 1985; 78: 167-75.
5. Baudner S, Bienvenu J, Blirup-Jensen S, et al. The certification of a matrix reference material for immunochemical measurement of 14 human serum proteins. CRM 470. Brussels: Community Bureau of Reference, Commission of the European Communities. BCR Information, Reference Materials. 1993 report **EUR 15243 EN** (ISSN 1018-5593): 1-172.
6. Whicher JT, Ritchie RF, Johnson AM, et al. New international reference preparation for proteins in human serum (RPPHS). **Clin Chem** 1994; 40: 934-8.
7. Dati F, Schumann G, Thomas L, et al. Consensus of a group of professional societies and diagnostic companies on guidelines for interim reference ranges for 14 proteins in serum based on the standardization against the IFCC/BCR/CAP Reference Material (CRM 470). International Federation of Clinical Chemistry. Community Bureau of Reference of the Commission of the European Communities. College of American Pathologists. **Eur J Clin Chem Clin Biochem** 1996; 34: 517-20.
8. Kymby, E, Tolerabilidad and safety of Rituximab, **Cancer Treatment Reviews** 2005, 31: 456-473.
9. Cartron G, Blasco, H, Piantaud G, y col; Pharmacokinetics of Rituximab and its clinical use: Thought for the best use? Clinical Reviews in **Oncology/haematology**, 62 (2007) 43-52.
10. Regazzi M, Iacona I, Avanzini M, y col, Pharmacokinetics behaviour of Rituximab. A study of different schedules of administration for heterogeneous clinical setting, **Ther Drug Minit** 2005; 27: 785-92.

Comentario Editorial

Dra. Marta Zerga

*Instituto A. Raffo**e-mail: melizerga@hotmail.com*HEMATOLOGIA, Vol. 16 N° 1: 6-7
Enero-Abril, 2012

El anticuerpo monoclonal quimérico anti CD 20, rituximab, se ha convertido en un integrante de la terapia estándar de todos los pacientes con linfomas B. Sus indicaciones se han expandido en los últimos años, de modo que desde su primer uso bajo la forma de monoterapia semanal en los linfomas foliculares en recaída, se fue sumando al tratamiento de primera línea de los linfomas difusos de células grandes, los linfomas foliculares, la leucemia linfática crónica, así como en estrategias de mantenimiento para los linfomas foliculares. Asimismo, se agregaron indicaciones para otros trastornos inmunes, tales como anemias hemolíticas autoinmunes, púrpuras trombocitopénicas inmunológicas y algunas enfermedades reumáticas como la artritis reumatoidea.

Su perfil de toxicidad resulta favorable en comparación con las drogas quimioterápicas, dado que

no comparte los efectos adversos de las mismas. Las principales reacciones adversas son las vinculadas a la infusión, especialmente durante la primera de ellas. Desde el punto de vista inmunológico, el rituximab induce un rápido agotamiento de las células CD 20 +, cuyos niveles permanecen bajos o indetectables de dos a seis meses antes de volver a los niveles previos al tratamiento, generalmente dentro de los 12 meses. Se ha descrito descenso de los niveles de inmunoglobulinas, especialmente de Ig M.

El trabajo de la Dra Zopegno y colaboradoras del Hospital Interzonal San Martín de La Plata, representa un interesante análisis sobre el impacto del tratamiento con rituximab en los niveles de inmunoglobulinas totales y de Ig G, M y A, en una serie de 68 pacientes con diagnóstico de linfomas B. En dicho trabajo se comparan los niveles pretratamiento

con los dosajes efectuados al final de las cuatro dosis en el caso del esquema de monoterapia semanal y a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento. En los pacientes que recibieron el rituximab como parte de la inmunoterapia cada 21 y 28 días, las determinaciones se efectuaron al inicio, en el promedio y al final del tratamiento, así como a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento.

Excluyeron del análisis a los pacientes en tratamiento con Fludarabina (por su conocido efecto inmunosupresor), y no se analizaron otras patologías como las leucemias linfáticas crónicas, por su asociación con hipogammaglobulinemia.

Las autores demuestran el descenso en los niveles de Ig en la mitad de la serie de pacientes (51.4%), siendo más frecuente el descenso de la Ig M. La recuperación de dichos valores se evidencia hacia el tercer mes del seguimiento con normalización hacia el sexto mes. Las autoras no encontraron un aumento significativo de la incidencia ni de la gravedad de los procesos infecciosos en el grupo de pacientes con hipogammaglobulinemia, lo cual resulta coincidente con los datos de la bibliografía^{1,2}.

A diferencia de otros trabajos similares, el presente no hace mención a los niveles de células CD 19+ circulantes³, ni al uso de tratamiento sustitutivo con

Inmunoglobulina IV en los pacientes con hipogammaglobulinemia.

La presente publicación representa un valioso aporte local al tema de la hipogammaglobulinemia secundaria al rituximab, dado que si bien se trata de una serie pequeña de pacientes, contribuye a esclarecer sobre un efecto adverso, a veces temido en forma desmesurada a la luz de los resultados obtenidos, constituyéndose en una interesante línea de trabajo.

Si bien no se analizó al grupo de pacientes que recibieron rituximab en el contexto de esquemas de mantenimiento, dicha población constituirá sin duda, motivo de análisis en trabajos ulteriores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kymby E, Tolerabilidad and safety of Rituximab, **Cancer Treatment Reviews** 2005, 31: 456-473.
2. Besada E, Beder L, Nossent H. Sustained hypogammaglobulinemia under rituximab maintenance therapy could increase the risk for serious infection. **Rheumatology** 2011, Dec 30 (in press).
3. De La Torre I, Leandro MJ, Valor L, Becerra E, Edwards JC, Cambridge G. Total serum immunoglobulin levels in patients with RA after multiple B-cell depletion cycles based on rituximab: relationship with B-cell kinetics. **Rheumatology** 2012, Jan 16 (in press).