

RESPUESTA PLAQUETARIA A BAJA DOSIS DE INMUNOGLOBULINA G ANTI-D (RHESUS) EN PURPURA TROMBOCITOPENICA AUTOINMUNE CRONICA. ESTUDIO DE 18 CASOS.

Gilberto Vizcaíno*, **María Díez-Ewald***, **Manuel León***, **María Rubio****,
Estela Avila de León**, **Betty Urdaneta Ramos****, **Lenis García de Boscán*****

* Instituto de Investigaciones Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela. ** Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Maracaibo. Maracaibo, Venezuela. *** Instituto Hematológico de Occidente. Banco de Sangre. Maracaibo, Venezuela.

Palabras Claves: trombocitopenia, autoinmunidad, Ig G anti-D (Rh)

RESUMEN

Se describe el efecto de la inyección intramuscular de 300 ug de inmunoglobulina G anti-D (Rh) en 18 pacientes con Púrpura trombocitopénica autoinmune crónica, refractaria al tratamiento convencional.

Previo a la inyección, a cada paciente se le practicaron los siguientes estudios: grupo sanguíneo y Rh, conteo plaquetario, biometría hemática de rutina, prueba de Coombs directa, Lactato dehidrogenasa (LDH) y determinación de C₃ y C₄. Posteriormente se realizaron determinaciones seriadas de los parámetros pertinentes hasta cumplirse un lapso de 4 meses. Todos los pacientes, con la excepción de uno, mostraron aumento notable del conteo plaquetario en la primera semana después de la inyección de IgG anti-D. Seis de ellos (33%), registraron una respuesta plaquetaria prolongada ($86,5 \pm 6,6$ días $p < 0,0001$) con conteo plaquetario normal. Se encontró que estos últimos presentaban antes de la inyección un número de plaquetas significativamente superior al resto de los pacientes estudiados ($p < 0,01$). La prueba de Coombs se hizo positiva en todos los casos y se mantuvo así por espacio de un mes aproximadamente; los niveles elevados de LDH descendieron hasta valores normales y los valores de C₃ y C₄ resultaron normales y no sufrieron modificaciones importantes durante el curso del estudio. No se observó variación significativa en los valores de hemoglobina, hematocrito, cuenta blanca y reticulocitos, así como tampoco manifestaciones clínicas de hemólisis en ninguno de los casos. Tampoco se registraron reacciones secundarias a la administración de la inmunoglobulina. Estos resultados demuestran que una dosis de 300 ug de

IgG anti-D produce un aumento transitorio del contaje plaquetario. Esta alternativa terapéutica puede ser de utilidad en casos donde sea necesario aumentar temporalmente el contaje plaquetario para evitar complicaciones hemorrágicas.

INTRODUCCION

El tratamiento convencional de la Púrpura Trombocitopénica Autoinmune (PTA) consiste del uso de inmunosupresores tipo esteroides y/o esplenectomía (14). Sin embargo, en pacientes refractarios a este tratamiento (PTA crónica) se han ensayado otras alternativas terapéuticas (1, 2, 11) con resultados no muy alentadores. En la presente década ha sido reportado como beneficioso el uso de altas dosis de inmunoglobulina G (7, 12, 24) con el propósito de aumentar el contaje plaquetario mediante un probable bloqueo de los receptores Fc del macrófago del sistema retículo endotelial (SRE) (6, 10, 13). Más recientemente y bajo similar fundamento fisiopatológico se ha utilizado la inmunoglobulina G anti-D (Rh), observándose una respuesta satisfactoria en algunos casos (4, 19, 22). No obstante debido a que el número de pacientes estudiados ha sido reducido, con variabilidad en la duración de la respuesta así como las dosis utilizadas, se ha creído conveniente estudiar el efecto de una dosis fija (300 ug) de IgG anti-D (Rh) en pacientes con PTA crónica, con la finalidad de conocer la frecuencia y duración de la respuesta plaquetaria y detectar otras modificaciones causadas por la administración de la inmunoglobulina.

MATERIAL Y METODOS

Pacientes: Se escogieron 18 pacientes (13 de sexo femenino, 5 de sexo masculino) cuyas edades oscilaban entre 4 y 65 años (5 niños, 13 adultos) que habían sido refractarios al tratamiento convencional o alternativas terapéuticas diferentes al presente estudio, cinco de los cuales habían sido esplenectomizados. Al inicio del tratamiento todos los pacientes estaban sin medicación alguna y se obtuvo un consentimiento de cada sujeto o familiar directo respecto al tratamiento a realizar. El estudio comprendió un lapso de tiempo de 4 meses. (Abril 87 a Julio 87).

Métodos: A cada paciente se le administraron 300 ug IM de IgG anti-D (Hypo Rho-D, Cutter Biological) previo estudio basal que comprendió: grupo sanguíneo y Rh, contaje plaquetario por microscopía de contraste de fases, biometría hemática de rutina, reticulocitos, prueba de Coombs directa, lactato deshidrogenasa (LDH) y determinación de C₃-C₄ por inmunodifusión radial (Kallestad Laboratories Incorporated); posteriormente se realizaron determinaciones seriadas de todos los parámetros hasta cumplirse el lapso programado.

RESULTADOS

Todos los pacientes, con la excepción de uno, mostraron aumento del contaje plaquetario durante la primera semana posterior a la inyección de IgG anti-D (Rh),

alcanzando 11 de ellos cifras superiores a 150.000 plaquetas /ul, para luego mantenerse o descender según la respuesta individual (Fig. 1). Se observó que 6 pacientes (33%)

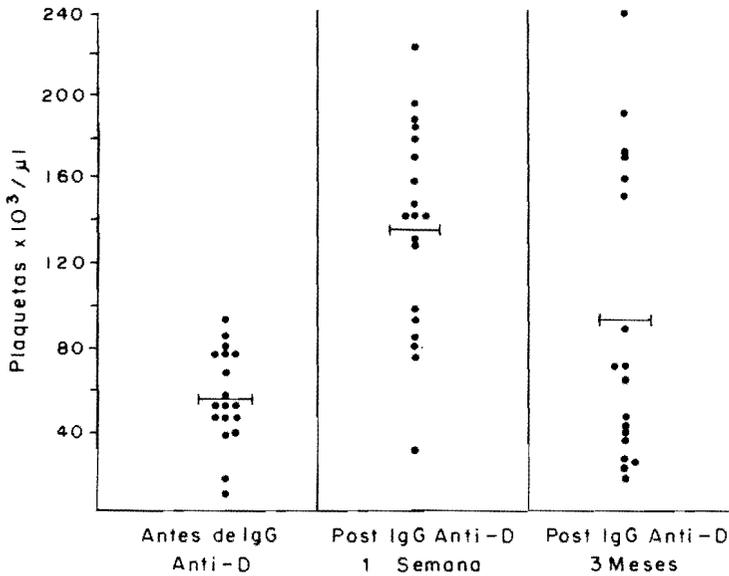


Fig. 1.— Respuesta plaquetaria a la administración de 300 ug de IgG Anti-D en pacientes con PTA crónica.

(4 adultos y 2 niños) lograron mantener un conteo plaquetario normal hasta el período final del estudio con una duración promedio de $86,5 \pm 6,6$ días ($p < 0,0001$), encontrándose que este grupo presentaba al inicio un número de plaquetas significativamente superior al resto de los pacientes ($p < 0,01$) (Tabla 1). La prueba de Coombs

TABLA I

RESPUESTA PLAQUETARIA DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE 300 UG DE IgG ANTI-D (Rh) EN 8 PACIENTES CON PTA CRONICA

Grupo	Nº de Plaquetas* pre-IgG Anti-D	Plaquetas post- IgG Anti-D (7 días)	Plaquetas post- IgG Anti-D (3 meses)	Duración de la respuesta (días)
Respuesta Prolongada (6)	$75,5 \pm 6,4^{**}$	$160,8 \pm 12,1$	$170,0 \pm 14,2$	$86,5 \pm 6,6$
Respuesta corta (12)	$46,5 \pm 6,1$	$122,6 \pm 16,6$	$44,1 \pm 7,0$	$22,0 \pm 4,6$
P	$< 0,01$	NS	$< 0,0001$	$< 0,0001$

* El conteo plaquetario es expresado en plaquetas $\times 10^3$ /ul

** Los valores representan el promedio \pm Error estandar

() Nº de casos

resultó positiva en todos los pacientes 72 horas después de la administración de la IgG anti-D, dicha positividad se mantuvo por un mes aproximadamente. Los niveles de LDH que se encontraban elevados antes del estudio, descendieron hasta valores normales 2 semanas después de la inyección de la inmunoglobulina (Fig. 2). Las determinaciones de C₃-C₄, estuvieron dentro de límites normales y no sufrieron modificación significativa en 13 pacientes estudiados. No se observó variación significativa en los valores de hemoglobina, hematocrito, reticulocitos y cuenta blanca, así como tampoco manifestaciones clínicas de hemólisis durante el seguimiento de los pacientes. No hubo reacciones secundarias a la administración de la inmunoglobulina.

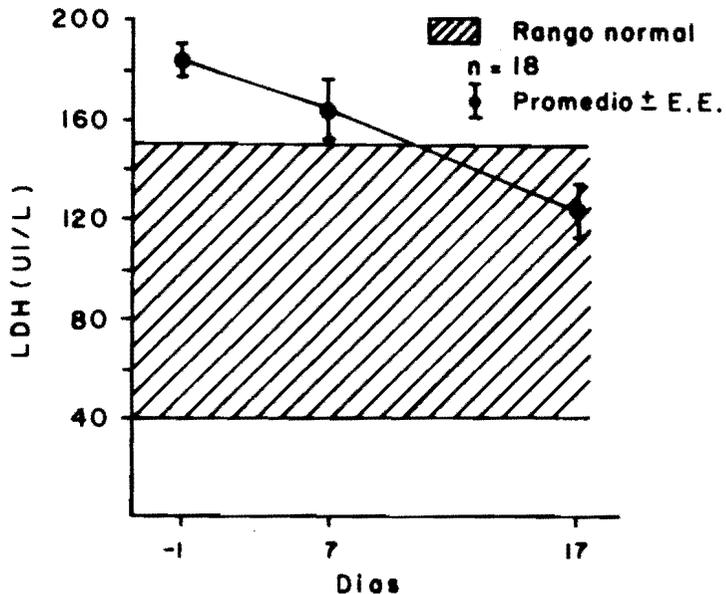


Fig. 2.— Niveles de LDH después de la administración de 300 ug de IgG Anti-D.

DISCUSION

El presente estudio demuestra que la administración de 300 ug de IgG anti-D (Rh) produce un aumento del contejo plaquetario en pacientes con PTA crónica. La dosis aquí señalada logró aumentar en forma notoria el número de plaquetas en 17 de 18 pacientes durante la primera semana y el 33% de ellos mantuvo un número de plaquetas superior a 150.000/ul durante un lapso aproximado de 3 meses. Por otra parte, no hubo reacciones secundarias ni complicaciones de hemólisis debidas al tratamiento, tal como se evidencia por una débil positividad del Coombs; los valores de LDH que al principio se encontraban elevados (por efecto de lisis plaquetaria) descendieron hasta niveles normales durante el curso del tratamiento; además de las determinaciones de C₃ y C₄ que estuvieron dentro de límites normales antes y después de la adminis-

tración de la inmunoglobulina, deduciéndose por lo tanto como era de esperarse que la dosis empleada no produce formación importante de inmunocomplejos circulantes.

Los resultados obtenidos en este trabajo sugieren que 300 ug de IgG anti-D son tan efectivos como dosis altas utilizadas por otros autores(16), aunque también se han empleado dosis de 100 ug directamente (4) o mediante el procedimiento de opsonización de eritrocitos autólogos(3), con la desventaja que este último método representa mayor laboriosidad y riesgo de contaminación para el paciente; sin embargo, dosis de 100 ug I.M. en ensayos previos, no arrojaron resultados satisfactorios (datos no publicados).

La duración y el efecto del tratamiento con IgG anti-D en pacientes con PTA crónica depende probablemente de su mecanismo de acción a nivel del sistema retículo endotelial, aspecto este aún no aclarado fehacientemente. Al parecer la IgG anti-D, induce una interacción reversible de glóbulos rojos autólogos sensibilizados con el receptor Fc del macrófago de SRE estableciéndose una inmunocompetencia con la IgG asociada a las plaquetas del paciente (16, 20). Al respecto, es importante destacar que el grupo de pacientes trombocitopénicos que obtuvo una respuesta prolongada presentaba al inicio del estudio cifras plaquetarias significativamente más altas que el resto de los pacientes. En relación con este hallazgo no hay una explicación cierta, pero si se asume que existe una relación inversa entre el contaje plaquetario y la cantidad de anticuerpo asociado a las plaquetas(8), se deduce también que la respuesta favorable obtenida en estos pacientes pudiera atribuirse en parte a esta situación, y de esta manera el bloqueo del SRE por la IgG anti-D (Rh) sería más eficaz. Este mecanismo es similar al propuesto para el tratamiento con altas dosis de IgG (13, 17) donde el bloqueo del macrófago conduce a un aumento de la sobrevivida plaquetaria (23); varios autores han hecho observaciones contrarias al respecto, bien sea porque no se comprueba bloqueo importante del receptor Fc en algunos casos(5, 9) o este efecto no es demostrable in vitro, al utilizar preparados de IgG previamente filtrados a través de millipore sugiriendo que los agregados de IgG son los responsables del bloqueo y no la IgG monomérica (21). Independientemente del mecanismo implicado, el efecto es transitorio(10) como se demuestra por el nuevo descenso del contaje plaquetario en la mayoría de los pacientes; sin embargo, aquellos que logran una remisión por un tiempo mayor de 1 mes, hacen sospechar la existencia de otros mecanismos inmunológicos que intervendrían en prolongar la respuesta plaquetaria. En este sentido, se ha postulado que la administración de inmunoglobulinas comerciales puede provocar: 1) inhibición de la inmunofagocitosis con actividad monocitotóxica y capacidad para inhibir respuestas inmunes primarias o secundarias a nivel de la ingestión de antígenos por macrófagos(18); 2) disminución de la síntesis de autoanticuerpos y prevención de la unión del anticuerpo a la superficie plaquetaria (13); 3) descenso en la afinidad de enlace del receptor Fc del Macrófago (15).

En conclusión, el tratamiento con inmunoglobulina G anti-D (Rh) a bajas dosis, es capaz de aumentar transitoriamente el contaje plaquetario en pacientes con PTA

crónica y por su aparente falta de efectos colaterales, bajo costo y fácil administración sería recomendable utilizarlo, en casos donde se desee aumentar el número de plaquetas con la finalidad de evitar complicaciones hemorrágicas, este podría ser el caso de terapia previa a esplenectomía, extracciones dentales y cirugía electiva en pacientes con púrpura trombocitopénica autoinmune.

Agradecimiento

Los autores desean expresar su agradecimiento a la hemoterapeuta Migdalia Alcántara, los técnicos laboratoristas Carmen Pirela de Suárez, Trina Castellano de Oroño y Nelson Fernández por la colaboración técnica prestada, y a Isabel González de Laplaceliere y Anna María Ewald por la transcripción del manuscrito.

Trabajo financiado parcialmente por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad del Zulia (CONDES-LUZ) y el CONICIT.

ABSTRACT

Transient platelet increase after treatment with a single low dose of immunoglobulin G anti-D (Rhesus) in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. *Vizcaino G. (Instituto de Investigaciones Clínicas. Apartado Postal 1151. Maracaibo, Venezuela), Diez-Ewald M., León M., Rubio M., de León E., Urdaneta Ramos B., García Boscán L. Invest Clín 29(1): 3-10, 1988.* – This work describes the effect and duration of a single low dose of immunoglobulin G anti-D (Rh) in patients with chronic autoimmune thrombocytopenic purpura who were refractory to conventional treatment. Eighteen patients were studied (13 females and 5 males) with an age range of 4 to 65 years (5 children and 13 adults). Five of the patients had been splenectomized. Each subject received an IM dose of 300 ug of IgG anti-D. The following tests were performed previous the IgG anti-D injection and serially afterwards in the interval of four months: blood typing, platelet count, routine peripheral blood tests, Coombs' test, lactic dehydrogenase (LDH) and C₃ and C₄. All patients except one, showed platelet count increase during the first week after treatment; six (33%) patients registered a prolonged response (86.5 ± 6.6 days $p < 0,0001$) with normal platelet counts. This later group presented prior the injection significant higher platelet counts than the rest of the patients ($p < 0,01$). The Coombs' test became positive in all cases shortly after treatment and lasted one month. The initial high levels of LDH were normalized after 2 weeks. The values of C₃ and C₄, did not show any variations during the course of treatment. No modifications of hemoglobin, hematocrit, white cell counts and reticulocytes values were observed, nor intoward reactions due to immunoglobulin administration. These findings demonstrate that a single dose of 300 ug of IgG anti-D produces an increase on the platelet count with a variable duration depending probably on the severity of the thrombocytopenia. This dose is relatively safe, has a low cost, and could be useful in certain ATP cases where it is necessary to increase the number of platelets in order to avoid hemorrhagic complications.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- AHN Y.S., BYRNES J.J., HARRINGTON W.J.: The treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura with vinblastine-loaded platelets. *N Eng J Med* 298: 1101-1107, 1978.
- 2- AHN Y.S., HARRINGTON W.J., SIMON J.R., MILVAGANAM R., PALL L.M. SO A.: Danazol for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Eng J Med* 308: 1396-1399, 1983.
- 3- AMBRIZ R., MUÑOZ R., PIZZUTO J., QUINTANAR E., NORALES M., AVILES A.: Low-dose autologous in vitro opsonized erythrocytes. Radioimmune method and autologous opsonized erythrocytes for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura in adults. *Arch Intern Med* 147: 105-108, 1987.
- 4- BAGLIN T.P., SMITH M.P., BOUGHTON B.J.: Rapid and complete response of immune thrombocytopenic purpura to a single injection of Rhesus anti-D immunoglobulin. *The Lancet* I. 1329-1330, 1986.
- 5- BUDDE U., AUCH D., NIESE D., SCHAFFER G., RESKE S.N., SCHMIDT R.E.: Reticuloendothelial system Fc-receptor in patients with immune thrombocytopenia after treatment with high-dose intravenous immunoglobulin. *Scand J Haematol* 37: 124-129, 1986.
- 6- BUSSEL J.B., HILGARTNER M.W.: The use and mechanism of action of intravenous immunoglobulin in the treatment of immune haematologic disease. (Annotation). *Br J Haematol* 56: 1-7, 1984.
- 7- CARROLL R.R., NOYES N.D., KITCHENS C.S.: High-dose intravenous immunoglobulin therapy in patients with immune thrombocytopenic purpura. *JAMA* 249: 1748-1750, 1983.
- 8- DIXON R., ROSSE W., EBBERT L.: Cuantitative determination of antibody in idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Eng J Med* 292: 230-236, 1975.
- 9- EMILIA G., SACCHIS S., TORELLI S., SEFFERI L., TORELLI U.: Low dose intravenous pepsine-treated gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. *Br J Haematol* 56: 761-764, 1986.
- 10- FEHR J., HOFFMAN V., KAPPLER V.: Transient reversal of thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura by high dose intravenous gammaglobulin. *N Eng J Med* 306: 1254-1258, 1982.
- 11- HILGARTNER M.W., LANZKOWSKY P., SMITH C.A.: The use of azathioprine in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Acta Paediat Scand*: 59: 409-415, 1970.

Ig G anti-D (Rh) en PTA Crónica

- 12- IMBACH P., D'APUZZO V., HIRT A., BAUMGARTNER C.: High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *The Lancet* I: 122-1231, 1981.
 - 13- IMBACH P., LUNGI T.W.: Possible mechanisms of action of intravenous immunoglobulin treatment in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. (ITP) *Blut* 46: 117-124, 1983.
 - 14- KARPATKIN S.: Autoimmune Thrombocitopenic Purpura. *Sem Hematol* 22: 260-288, 1985.
 - 15- KIMBERLY R.P., SALOMON J.E., BUSSEL J.B., KUNTZ GROW M., HILGARTNER M.W.: Modulation of mononuclear phagocyte function by intravenous gammaglobulin. *J Immunol* 132: 745-750, 1984.
 - 16- MUELLER-ECKHARDT C., SALAMA A.: Anti-Rh (D) Immunoglobulin for immune thrombocytopenic Purpura. *The Lancet* II. 50, 1986.
 - 17- MUELLER-ECKHARDT C., SALAMA A., MAHN I., KIEFEL V., NEUZNER J., GRAUBNER M.: Lack of efficacy of high-dose intravenous immunoglobulin in Autoimmune haemolytic anaemia: a clue to its mechanism. *Scand J Haematol* 34: 394-400, 1985.
 - 18- NEPERT J., CLEMENS M., MUELLER-ECKHARDT C.: Immune phagocytosis inhibition by commercial immunoglobulin. *Blut* 52: 67-72, 1986.
 - 19- SALAMA A., KIEFEL V., AMBERG R., MUELLER-ECKHARDT C.: Treatment of Autoimmune thrombocytopenic purpura with Rhesus antibodies (anti-RhoD). *Blut*, 49: 29-35, 1984.
 - 20- SALAMA A., MUELLER-ECKHARDT C., KIEFEL V.: Effect of intravenous Immunoglobulin in Immune thrombocytopenia. Competitive inhibition of reticulo endothelial system function by sequestration of autologous red blood cells. *The Lancet* II: 193-195, 1983.
 - 21- SALEH M.N., COURT W.S., LUBUGLIO A.F.: In vitro effects of gammaglobulin (IgG) on Human monocyte Fc receptor function. *Am J Hematol* 23: 197-207, 1986.
 - 22- SMITH W.C.: Effect of IgG anti-Rho (D) in adult patients with chronic autoimmune thrombocytopenia. *Am J Hematol* 24: 463-464, 1987.
 - 23- UCHIDA T., UMEZU H., KARIYONE S.: Prolongation of platelet survival in idiopathic thrombocytopenic purpura by high dose intravenous gammaglobulin. *Thromb Haemostas* 51: 65-66, 1984.
 - 24- WARRIER I.A., FISHER J.M.: Intravenous Gammaglobulin (Gamma Immune) for treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). A two year follow-up. *Am J Hematol* 23: 323-328, 1986.
-