

Marco Simões¹, Marisa Miranda¹, José Carda¹,
Anália Carmo¹, Paulo Martins¹

Uso de rituximabe no tratamento de linfoma linfoplasmocítico durante terapia de substituição renal contínua

Rituximab use for lymphoplasmacytic lymphoma during continuous renal replacement therapy

1. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
EPE - Coimbra, Portugal.

RESUMO

A segurança e a eficácia do rituximabe em pacientes com comprometimento renal não foram estabelecidas, e o mesmo ocorre com os efeitos da hemodiálise nos níveis séricos de rituximabe. Atualmente, apenas alguns relatos de caso avaliaram o nível sérico de rituximabe antes e após a diálise. Não foram até aqui publicados dados relativos ao uso de rituximabe em pacientes sob terapia de substituição renal contínua. Os autores apresentam um caso referente a uma mulher com 59 anos de idade atendida com quadro de tetraparesia paraneoplásica. Ela foi admitida no serviço de medicina intensiva devido a hemorragia alveolar com insuficiência respiratória e

lesão renal aguda, que necessitou da utilização de terapia de substituição renal contínua. Após os procedimentos diagnósticos, estabeleceu-se o diagnóstico de linfoma linfoplasmocítico. Deu-se início ao tratamento com rituximabe e ciclofosfamida. Os níveis de rituximabe foram determinados no soro e no dialisato. Não se encontrou qualquer nível de rituximabe no dialisato. A paciente faleceu após 2 meses no serviço de medicina intensiva por pneumonia nosocomial causada por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a múltiplos fármacos.

Descritores: Rituximabe; Terapia de substituição renal; Insuficiência renal; Polirradiculoneuropatia; Cuidados críticos

INTRODUÇÃO

A segurança e a eficácia do rituximabe em pacientes com comprometimento da função renal ainda não foram estabelecidas, e o mesmo ocorre com relação aos efeitos da diálise nos níveis séricos de rituximabe. Há poucos relatos de caso publicados que avaliaram os níveis de rituximabe antes e após a diálise.⁽¹⁻⁴⁾ Até aqui, não se publicaram dados com relação ao uso do rituximabe em pacientes submetidos à terapia de substituição renal contínua (TSRC).

RELATO DE CASO

Os autores apresentam o caso de uma mulher de 59 anos de idade. Ela chegou ao serviço de urgência em abril de 2017 com queixas de dor lombar, dor nos membros inferiores, disestesia e diminuição da força nos membros inferiores, que impediam a manutenção de posição ortostática e a deambulação. As queixas vinham evoluindo nos últimos 5 dias. O exame clínico confirmou diminuição da força nos membros inferiores com predominância distal, acompanhada por déficit sensorial e ausência de alguns reflexos osteotendíneos. Sua história clínica progressiva revelou vasculite leucocitoclástica diagnosticada em 2014, tratada com dapsona 100mg ao dia.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 25 de agosto de 2018
Aceite em 2 de janeiro de 2019

Autor correspondente:

Marco Simões
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra EPE
Praceta Prof. Mota Pinto
Coimbra 3000-075
Portugal

Editor responsável: Fernando Godinho
Zampieri

DOI: 10.5935/0103-507X.20190040



A paciente foi admitida com suspeita diagnóstica de síndrome de Guillain-Barré e tratada com imunoglobulina por via endovenosa, durante 5 dias. Embora apresentasse ligeira melhora clínica, ela permanecia com grave comprometimento motor. Foi iniciado tratamento com plasmaferese, porém este precisou ser suspenso devido a paresia aguda do nervo facial. As tomografias computadorizadas craniana, espinhal e toracoabdominal eram normais. A ressonância magnética da coluna revelou pequenas alterações degenerativas, sem compressão medular. Os exames laboratoriais revelaram discreta anemia microcítica e elevação da velocidade de sedimentação eritrocitária, além de níveis aumentados de enzima conversora de angiotensina, ferritina e fator reumatoide. A detecção de marcadores tumorais mostrou-se negativa. Eletroforese de proteínas séricas revelou diminuição da albumina e elevação da fração gama; ela apresentava teste de imunofixação sem componentes monoclonais e marcadores autoimunes negativos. Os exames sorológicos também foram negativos para infecção aguda. A eletromiografia foi sugestiva de polineuropatia axonal.

Após 1 mês, ela teve alta do hospital, mas foi readmitida por agravamento das queixas motoras. Biópsias de nervo, pele e músculo foram sugestivas de vasculite. O primeiro exame da medula óssea revelou 1,5% de células clonais B com fenótipo similar a linfoma linfoplasmocítico (LLP).

A condição clínica da paciente piorou durante a segunda estada no hospital, com ocorrência de hemorragia alveolar, lesão renal aguda e insuficiência respiratória aguda, que necessitou de ventilação mecânica invasiva e admissão no serviço de medicina intensiva (SMI). No sexto dia de permanência no SMI, deu-se início à TSRC.

Estabeleceu-se o diagnóstico de LLP com base nos resultados dos exames de diagnóstico. O aspirado de medula óssea com morfologia e a biópsia de medula óssea demonstraram infiltrado composto por pequenos linfócitos, juntamente com número variável de células plasmáticas e linfócitos plasmocitoides – alguns deles com pseudoinclusões nucleares. A imunofenotipagem por citometria de fluxo de oito cores e a presença da mutação MYD88 L265P ajudaram na confirmação do diagnóstico. No décimo dia de permanência no SMI deu-se início a um tratamento com o agente alquilante ciclofosfamida 0,75g/m² a cada 3 semanas e o anticorpo monoclonal antiCD20 rituximabe (MabThera®) 375mg/m² semanalmente. Após o tratamento, ela desenvolveu pancitopenia, com necessidade de transfusão de sangue e plaquetas. Enquanto a paciente se encontrava em tratamento com TSRC, questionaram-se a eficácia e a segurança de rituximabe, assim como o protocolo de administração. Os ensaios clínicos com rituximabe

nas fases II e III excluíram pacientes com insuficiência renal. A posologia recomendada e a segurança para pacientes em hemodiálise não foram ainda estabelecidas. Todos os dados publicados sobre este assunto vêm de relatos de casos esporádicos, nos quais não se encontrou o fármaco no dialisato, os níveis terapêuticos plasmáticos foram obtidos e o tratamento foi eficaz. Não há dados publicados a respeito do uso de rituximabe durante a TSRC. Decidimos realizar um uso *off label* de rituximabe como potencial terapêutica salvadora (ao levar em consideração o diagnóstico de LLP e a neuropatia a ele relacionada). Não se realizou qualquer ajuste posológico (375mg/m² por semana). No segundo ciclo de rituximabe, realizamos a determinação dos níveis séricos antes e após a administração do fármaco. Não se encontrou o fármaco no dialisato (Tabela 1). Procedeu-se à pesquisa dos níveis de anticorpos antirituximabe e de rituximabe no soro com utilização do *kit Lisa-Tracker Duo Rituximab enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA; Theradiag, França). Considerou-se rituximabe indetectável para concentrações abaixo de 2µg/mL. O limite de detecção de anticorpos antirituximabe relatado pelo fabricante foi de 5ng/mL.

Foi conduzida TSRC com uso de um aparelho Baxter Prismaflex® CRRT e utilização de membranas AN69 (referência do filtro ST150) e anticoagulação regional com citrato. O filtro foi substituído imediatamente antes da infusão do fármaco e 5 dias após a infusão, por coagulação. A solução dialítica utilizada foi Phoxilium®. Os parâmetros utilizados para a TSRC são apresentados na tabela 2.

Não houve melhora dos sintomas de polineuropatia. A paciente faleceu no 65º dia de permanência no SMI devido a pneumonia nosocomial causada por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a múltiplos fármacos.

DISCUSSÃO

O LLP é uma neoplasia de pequenos linfócitos B plasmocitoides monoclonais e células plasmáticas, usualmente com infiltração focal ou difusa da medula óssea. Algumas vezes, os gânglios linfáticos e o baço também são envolvidos.⁽⁵⁾ Na sua maioria (até 95%), os LLP têm as mutações MYD88 L265P, que, porém, estão ausentes ou são raras em outras neoplasias com células B secretoras de IgM. A nova proteína mutante desencadeia o crescimento tumoral e a resistência à morte celular. Embora o LLP seja frequentemente associado com paraproteínas, geralmente do tipo IgM, elas não são necessárias para o diagnóstico e, às vezes, podem estar ausentes.^(6,7) Apesar de doentes assintomáticos poderem ser mantidos com estratégia expectante cautelosa, os casos de LLP com presença de citopenias ou doença sintomática manifestada por hiperviscosidade

Tabela 1 - Níveis de rituximabe no sangue e no fluido dialisado

	Antes da infusão do fármaco	Após infusão do fármaco (1 hora)	Dialisado	Referência laboratorial
Rituximabe ($\mu\text{g/mL}$)	43,6	72,7	< 2,5	> 25
Rituximabe, Ab. (ng/mL)	< 10	< 10	< 10	< 10

Tabela 2 - Parâmetros utilizados na terapia de substituição renal contínua

Taxa de fluxo sanguíneo	110mL/minuto
Antes da bomba sanguínea (citrato)	1100mL/hora
Dialisato	500mL/hora
Substituição	400mL/hora
Ultrafiltração	150mL/hora
Dose da diálise	32mL/kg/hora
Fração de filtração	28%

causada pela paraproteína IgM, amiloidose, crioglobulinemia, envolvimento do sistema nervoso central ou grave e/ou avançada neuropatia periférica, devem ser considerados para tratamento. Para pacientes sintomáticos com LLP, as opções incluem monoterapia com rituximabe ou em combinação com agentes alquilantes (bendamustina ou ciclofosfamida), inibidores de proteassoma (bortezomibe) ou análogos nucleosídeos (fludarabina). O uso de rituximabe isoladamente é adequado para casos de doença mais indolente e para os casos nos quais não é apropriada a quimioterapia agressiva.⁽⁸⁾

Ainda não se estabeleceram a segurança e a eficácia de rituximabe em pacientes com comprometimento da função renal. No ensaio clínico central fase III, excluíram-se da amostra de pacientes com linfoma não Hodgkin (LNH) com grau baixo ou folicular os casos com creatinina sérica acima de 2,0mg/dL.⁽⁹⁾ Aplicaram-se critérios de exclusão semelhantes nos dois ensaios de terapia em primeira linha para LNH com grau baixo ou folicular, e nos três ensaios realizados em pacientes com linfoma de células B grandes difuso (LCBGD). No ensaio CLL8 de pacientes com leucemia linfóide crônica (LLC) não tratados previamente, para serem inscritos, os pacientes deveriam ter *clearance* de creatinina (ClCr) $\geq 70\text{mL/minuto}$.⁽¹⁰⁾ No estudo REACH de pacientes com LLC previamente tratados, excluíram-se do estudo pacientes com ClCr $< 60\text{mL/minuto}$. Não foi apresentada qualquer razão para a exclusão destes estudos de pacientes com comprometimento da função renal.

Ainda não se estabeleceram os efeitos da hemodiálise nos níveis séricos de rituximabe. Os dados publicados limitam-se a um pequeno estudo e a relatos de casos que avaliaram o nível sérico de rituximabe antes e após a diálise em pacientes com insuficiência renal que necessitaram de diálise.

Ochi et al. conduziram ensaio retrospectivo que incluiu oito pacientes tratados com rituximabe e quimioterapia durante tratamento com diálise.⁽¹¹⁾ Rituximabe 375mg/m² (sem redução da dose) foi administrado como parte de um regime R-CVP, R-CHOP ou R-THPCOP. Os pacientes receberam hemodiálise 24 horas após a quimioterapia. No total, sete pacientes tiveram resposta completa, um paciente teve resposta parcial após acompanhamento mediano de 20 meses, um paciente morreu devido ao linfoma após 45 meses e outro morreu de carcinoma hepatocelular após 18 meses. Todos os pacientes tiveram neutropenia. Outros eventos adversos incluíram anemia (n = 4), trombocitopenia (n = 3), infecção (n = 3), neutropenia febril (n = 2) e neuropatia periférica (n = 2).

Jillella et al.⁽²⁾ avaliaram os níveis séricos de rituximabe e sua eliminação em um homem de 54 anos de idade que apresentava LNH com baixo grau e púrpura trombocitopênica imune, que recebeu hemodiálise três vezes por semana para tratar nefropatia terminal. Administraram-se 375mg/m² de rituximabe semanalmente durante oito ciclos. Ocorreram resolução da linfadenopatia e normalização das contagens de plaquetas. Os níveis séricos de rituximabe foram medidos antes e após o tratamento com rituximabe. Além disto, mediram-se os níveis de rituximabe antes e após a diálise realizada após o tratamento com rituximabe. Os resultados sugeriram que os níveis eram comparáveis aos relatados em pacientes com função renal normal. Não se encontrou rituximabe no dialisato. Não se observaram eventos adversos relacionados à infusão, exceto um evento de hipercalemia com risco de vida, provavelmente em contexto de lise do tumor.

Gupta et al. compararam os níveis de rituximabe antes e após a diálise em um paciente com nefropatia terminal submetido a hemodiálise três vezes por semana.⁽³⁾ Este paciente de 65 anos de idade foi tratado com rituximabe e CHOP para LCBGD. Os níveis de rituximabe antes e após a diálise foram de 128.000ng/mL e 150.000ng/mL, respectivamente. Os níveis mais elevados após a diálise foram considerados consequentes à ocorrência de hemoconcentração. Não se encontrou rituximabe no dialisato.

Morita et al. descreveram o caso de um homem de 76 anos de idade em tratamento com hemodiálise que era portador de linfoma cardíaco de células B primário, tratado duas vezes por semana com rituximabe como

monoterapia.⁽⁴⁾ O paciente recebeu 375mg/m² de rituximabe seguido de hemodiálise 1 hora mais tarde. Sua concentração sérica de rituximabe foi superior em comparação à de um paciente com LCBGD e função renal normal. A concentração de rituximabe manteve-se em níveis terapêuticos durante a diálise. Durante os seis ciclos com rituximabe, não ocorreu reação relacionada à infusão, e o paciente apresentou remissão completa. Ocorreu recidiva 10 meses após o diagnóstico. O paciente morreu 4 meses mais tarde, em razão de progressão da doença.

CONCLUSÃO

Em nosso levantamento bibliográfico, não identificamos dados publicados a respeito do uso de rituximabe durante o tratamento com terapia de substituição renal

contínua. Decidimos fazer um uso *off label* de rituximabe como terapêutica potencialmente salvadora. Não pudemos comprovar sua eficácia no tratamento do linfoma linfoplasmocítico desta paciente, pois ela faleceu devido a uma pneumonia nosocomial. Contudo, através da análise dos níveis séricos e no fluido dialisado, verificamos que o rituximabe não foi dialisável com os parâmetros utilizados. Estes achados podem provavelmente ser explicados pelo peso molecular do rituximabe e a membrana utilizada no equipamento de hemodiálise. Não podemos excluir outros mecanismos que poderiam ter contribuído para a remoção de rituximabe, como adsorção inespecífica na tubulação e na membrana de diálise. Entretanto, houve aumento efetivo dos níveis séricos após a infusão do fármaco, a despeito da manutenção da terapia de substituição renal contínua.

ABSTRACT

Rituximab safety and efficacy in patients with renal impairment have not been established, nor have the effects of hemodialysis on serum rituximab level. There are only a few published case reports assessing serum rituximab level pre- and postdialysis. No data have been published regarding the usage of rituximab in patients with continuous renal replacement therapy. The authors present a case of a 59-year-old female patient who presented with paraneoplastic tetraparesis. She was admitted to the intensive care unit due to alveolar hemorrhage with respiratory failure and acute kidney injury requiring

continuous renal replacement therapy. After a diagnostic workup, the diagnosis of lymphoplasmacytic lymphoma was established. Therapy with rituximab and cyclophosphamide was started. Rituximab levels were determined in serum and dialysate. No rituximab was found in the dialysate. The patient died after 2 months in the intensive care unit from nosocomial pneumonia due to multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*.

Keywords: Rituximab; Lymphoma; Renal replacement therapy; Renal insufficiency; Polyradiculoneuropathy; Critical care

REFERÊNCIAS

- Ochi Y, Hiramoto N, Ono Y, Yoshioka S, Tabata S, Yonetani N, et al. Tolerability and efficacy of rituximab-containing immunochemotherapy in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma receiving hemodialysis. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(8):1945-8.
- Jillella AP, Dainer PM, Kallab AM, Ustun C. Treatment of a patient with end-stage renal disease with Rituximab: pharmacokinetic evaluation suggests Rituximab is not eliminated by hemodialysis. *Am J Hematol*. 2002;71(3):219-22.
- Gupta N, El-Tarabily M, Bedient S. Rituximab can be safely administered in patients with endstage- renal disease on hemodialysis without dose-modification [Abstract]. Presentation at; 2003; 45th Annual Meeting of the American Society of Hematology in San Diego, California; December 6-9, 2003. ASH Abstract #4916.
- Morita Y, Matsuda M, Yamaguchi T, Sakaguchi M, Rai S, Kanai Y, et al. Efficacy of rituximab monotherapy for an elderly hemodialysis patient with primary cardiac lymphoma. *Intern Med*. 2010;49(19):2163-6.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Editors. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. revised. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017.
- Xu L, Hunter ZR, Yang G, Zhou Y, Cao Y, Liu X, et al. MYD88 L265P in Waldenström macroglobulinemia, immunoglobulin M monoclonal gammopathy, and other B-cell lymphoproliferative disorders using conventional and quantitative allele-specific polymerase chain reaction. *Blood*. 2013;121(11):2051-8. Erratum in *Blood*. 2013;121(26):5259. Varettoni, Maria [corrected to Varettoni, Marzia].
- Varettoni M, Arcaini L, Zibellini S, Boveri E, Rattotti S, Riboni R, et al. Prevalence and clinical significance of the MYD88 (L265P) somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia and related lymphoid neoplasms. *Blood*. 2013;121(13):2522-8.
- Treon SP. How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2015;126(6):721-32.
- McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol*. 1998;16(8):2825-33.
- Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink A, Busch R, Mayer J, Hensel M, Hopfinger G, Hess G, von Grünhagen U, Bergmann M, Catalano J, Zinzani PL, Caligaris-Cappio F, Seymour JF, Berrebi A, Jäger U, Cazin B, Trnety M, Westermann A, Wendtner CM, Eichhorst BF, Staib P, Bühler A, Winkler D, Zenz T, Böttcher S, Ritgen M, Mendila M, Kneba M, Döhner H, Stilgenbauer S; International Group of Investigators; German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1164-74.