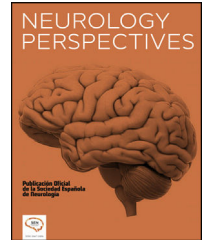




NEUROLOGY PERSPECTIVES

www.journals.elsevier.com/neurology-perspectives



CARTA CIENTÍFICA

Neutropenia tóxica tras ocrelizumab sin recurrencias posteriores tras continuar el tratamiento

Toxic neutropenia after ocrelizumab without subsequent recurrences after continued treatment

F. Gascon-Gimenez^{a,*}, A. Teruel-Casasus^b, J.A. Domínguez-Morán^a y J.M. Láinez^a

^a Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

^b Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

Disponible en Internet el 1 de abril de 2021

Sr. Editor:

El ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD20 aprobado para el tratamiento de la esclerosis múltiple¹. Recientemente, se ha modificado la ficha técnica, advirtiendo de la posibilidad de neutropenia tóxica tardía, la cual se define como un recuento de neutrófilos inferior a $1,5 \times 10^9/l$ pasadas 4 semanas de la infusión, precedida de un recuento normal, en ausencia de otras causas como infecciones o enfermedades hematológicas^{1,2}.

Presentamos el caso de una paciente con EMRR que presentó una neutropenia tóxica grado 4 en probable relación con ocrelizumab, sin recurrencia posterior tras la continuación de ocrelizumab. Se trata de una mujer de 36 años, sin antecedentes patológicos de interés, que fue diagnosticada en 2008. Se trató inicialmente con interferón, con fracaso en 2010, estuvo estable con natalizumab de 2010 a 2013 (retirándose por seroconversión del virus JC) y cambió a fingolimod en 2013 con fracaso terapéutico en 2017. En febrero de 2017 inició tratamiento con alemtuzumab (segundo ciclo en febrero de 2018), con estabilidad clínico-

radiológica hasta julio de 2019, en que presentó un brote con 6 lesiones captantes en RM sin efectos adversos.

Dada la respuesta subóptima a alemtuzumab, en agosto de 2019 inició tratamiento con ocrelizumab (primer ciclo 300 mg + 300 mg, 23 de agosto y 6 de septiembre de 2019), sin brotes ni actividad en RM a los 3 meses. A los 5 meses, el 3 de febrero de 2020, la paciente presentó neutropenia afebril asintomática grado 4 con recuento $0,22 \times 10^9/l$ (previos de enero de 2020 normales), sin otras alteraciones analíticas, confirmada el 4 de febrero de 2020 (neutrófilos $0,24 \times 10^9/l$) con analítica completa con autoinmunidad sistémica, anticuerpos antineutrófilos, folato y vitamina B₁₂, frotis de sangre periférica y serologías sanguíneas y carga viral de citomegalovirus sin alteraciones significativas. Cautelarmente, se administró tratamiento con filgrastim 300 µg subcutáneos diarios durante 4 días, con normalización del recuento de neutrófilos ($2,7 \times 10^9/l$ el 21 febrero de 2020). La paciente ha recibido posteriormente un segundo y un tercer ciclo de ocrelizumab (600 mg el 10 de marzo de 2020 y el 15 de septiembre de 2020), sin recurrencia de la neutropenia en analíticas mensuales y sin infección, con excelente respuesta sin brotes ni actividad radiológica (tabla 1).

En nuestro conocimiento, este es el primer caso reportado de neutropenia grado 4 tras ocrelizumab en el que se continuó tratamiento con ocrelizumab sin recurrencias posteriores. En los ensayos clínicos con ocrelizumab en esclerosis múltiple se observó neutropenia en el 12,9-14,7%

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fgascongimenez@gmail.com (F. Gascon-Gimenez).

Tabla 1 Evolución del recuento de neutrófilos

	Neutrófilos
23 agosto 2019	$3,57 \times 10^9/l$
<i>Primer ciclo ocrelizumab (300 mg + 300 mg), 23 agosto y 6 septiembre 2019</i>	
24 septiembre 2019	$3 \times 10^9/l$
28 octubre 2019	$3,41 \times 10^9/l$
29 noviembre 2019	$3,43 \times 10^9/l$
3 enero 2020	$2,6 \times 10^9/l$
3 febrero 2020	$0,22 \times 10^9/l$
4 febrero 2020	$0,24 \times 10^9/l$
<i>Filgrastim</i>	
21 febrero 2020	$2,7 \times 10^9/l$
<i>Segundo ciclo ocrelizumab (600 mg), 10 marzo 2020</i>	
17 marzo 2020	$2,95 \times 10^9/l$
16 abril 2020	$3,29 \times 10^9/l$
13 mayo 2020	$3,26 \times 10^9/l$
17 junio 2020	$3,91 \times 10^9/l$
21 julio 2020	$3,85 \times 10^9/l$
31 agosto 2020	$3,44 \times 10^9/l$
<i>Tercer ciclo ocrelizumab (600 mg), 15 septiembre 2020</i>	
5 octubre 2020	$3,71 \times 10^9/l$
2 noviembre 2020	$5,09 \times 10^9/l$
30 noviembre 2020	$5,55 \times 10^9/l$
30 diciembre 2020	$4,53 \times 10^9/l$
21 enero 2021	$4,25 \times 10^9/l$
25 febrero 2021	$3,37 \times 10^9/l$

de los pacientes, la mayoría transitorias y leves (grado 1 y 2, $> 1,0 \times 10^9/l$), presentando el 1% neutropenia grado 3 o superior ($< 1,0 \times 10^9/l$)¹⁻³. Solo un paciente con neutropenia grado 3 y otro con grado 4 ($< 0,5 \times 10^9/l$) continuaron tratamiento tras la resolución, pero se desconoce la evolución posterior¹. Se han publicado hasta 4 casos de neutropenias tóxicas grado 4 tras la comercialización de ocrelizumab: uno asintomático y 3 con neutropenia febril; uno precoz, a los 20 días, y el resto a los 3 meses²⁻⁵. En estos 4 casos, se interrumpió el ocrelizumab en uno y en el resto desconocemos si continuaron tratamiento y el seguimiento posterior²⁻⁵. Todos se resolvieron y solo 2 pacientes de los ensayos y uno de los posteriormente reportados recibieron filgrastim¹⁻⁵.

De este modo, existen pocos datos acerca del manejo de la neutropenia por ocrelizumab, la evolución posterior a medio y largo plazo y la posibilidad de continuar el tratamiento²⁻⁵. Sin embargo, con rituximab, otro anticuerpo monoclonal anti-CD20 con el que se han descrito neutropenias hasta en el 27% (grado 4 en menos del 1%) con un tiempo medio de aparición de 90-154 días, no se han producido recurrencias posteriores en los retratamientos en la mayoría de los casos⁶⁻⁸. Aunque la mayor parte de las neutropenias por anti-CD20 son transitorias y autolimitadas y no requieren un tratamiento específico, el filgrastim puede acelerar la resolución, lo que puede ser importante en aquellos pacientes que requieran continuar el tratamiento con anti-CD20, como ocurre en el caso presentado, que requería retratamiento al mes de la neutropenia²⁻⁸.

Se desconoce el mecanismo etiopatogénico, aunque se han planteado polimorfismos genéticos, producción de anti-

cuerpos o efectos directos sobre la médula ósea como posibles factores^{6,7}. En el caso presentado no es posible descartar un efecto añadido autoinmune por alemtuzumab, sin embargo, es poco probable dado que la mayoría de las neutropenias inducidas por alemtuzumab descritas ocurren a las pocas semanas de la infusión, y además la paciente no ha presentado otras autoinmunidades ni citopenias asociadas, la autoinmunidad sistémica incluyendo anticuerpos antineutrófilos fue negativa, y en el momento de la neutropenia se objetivó una depleción completa de linfocitos B en sangre periférica por ocrelizumab con CD19, CD27 y CD5 todos 0% (mientras que la autoinmunidad secundaria a alemtuzumab se ha relacionado con una repoblación rápida de linfocitos B CD19)⁹⁻¹¹. Probablemente la monitorización mensual por alemtuzumab contribuyó a la detección precoz asintomática de la neutropenia en esta paciente.

En conclusión, ocrelizumab puede inducir neutropenias tardías graves, por lo que es recomendable la monitorización analítica periódica, sin embargo, tras su resolución, en casos determinados podría continuarse el tratamiento con una monitorización estrecha.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

El Dr. Gascón-Giménez ha recibido honorarios por consultoría o ponencias y/o apoyo para investigación de Biogen, Roche, Sanofi-Genzyme, Merck-Serono, Novartis, Teva, Almirall y Bayern.

El Dr. Domínguez-Morán ha recibido honorarios por consultoría o ponencias y/o apoyo para investigación de Biogen, Roche, Sanofi-Genzyme, Merck-Serono, Novartis, Teva y Bayern.

La Dra. Teruel-Casasus y el Dr. Láinez no presentan conflictos de intereses en relación con la elaboración de este trabajo.

Bibliografía

- Ocrevus. Ficha técnica. Ámsterdam: Agencia Europea de Medicamentos; 2021. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information.es.pdf>.
- Zanetta C, Robotti M, Nozzolillo A, Sangalli F, Libertore G, Nobile-Orazio E, et al. Late onset absolute neutropenia associated with ocrelizumab treatment in multiple sclerosis: A case report and review of the literature. *J Neurol Sci* 2020;409:116603, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2019.116603>.
- Cohen B. Late-onset neutropenia following ocrelizumab therapy for multiple sclerosis. *Neurology* 2019;92:435-6, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000006924>.
- Alba Suárez EM, Tallón Barranco A, Puertas Muñoz I, Chamorro Hernández B, Robles Marhuenda Á. Non-late-onset neutropaenia following treatment of multiple sclerosis with ocrelizumab. *Neurologia* 2021;S0213-4853(21):00026-7, <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2021.01.010>.
- Auer M, Bsteh G, Hegen H, Wurth S, Zinganel A, Berger T, et al. Late-onset neutropenia in a multiple sclerosis

- sis patient after first dose ocrelizumab switched from rituximab. *Mult Scler Relat Disord* 2020;43:102155, <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2020.102155>.
6. Monaco WE, Jones JD, Rigby WF. Rituximab associated late-onset neutropenia - A rheumatology case series and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2016;35:2457–62, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-016-3313-y>.
 7. Tesfa D, Palmblad J. Late-onset neutropenia following rituximab therapy: Incidence, clinical features and possible mechanisms. *Expert Rev Hematol* 2011;4:619–25, <https://doi.org/10.1586/ehm.11.62>.
 8. Breuer GS, Ehrenfeld M, Rosner I, Balbir-Gurman A, Zisman D, Oren S, et al. Late-onset neutropenia following rituximab treatment for rheumatologic conditions. *Clin Rheumatol* 2014;33:1337–40, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-014-2562-x>.
 9. Vakrakou AG, Tzanetakos D, Valsami S, Grigoriou E, Psarra K, Tzartos J, et al. A case of alemtuzumab-induced neutropenia in multiple sclerosis in association with the expansion of large granular lymphocytes. *BMC Neurol* 2018;18:178, <http://dx.doi.org/10.1186/s12883-018-1183-4>.
 10. Baker B, Giovannoni G, Schmierer K. Marked neutropenia: Significant but rare in people with multiple sclerosis after alemtuzumab treatment. *Mult Scler Relat Disord* 2017;18:181–3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2017.09.028>.
 11. Baker B, Herrod S, Alvarez-Gonzalez C, Giovannoni G, Schmierer K. Interpreting lymphocyte reconstitution data from the pivotal phase 3 trials of alemtuzumab. *JAMA Neurol* 2017;74:961–9, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.0676>.