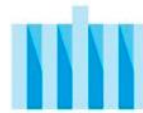




UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



HOSPITAL DE CLÍNICAS
Dr. Manuel Quintela



Clínica
Médica
B

Hospital de Clínicas
Facultad de Medicina
UDELAR
Unidad Académica

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE REFRACTARIA

Equipo Sala 1 - Mayo 2023

Dra. Camila Alvarez y Dra. Agustina Gabito

Unidad Académica - Clínica Médica B

Prof. Dra Laura Llambí

Hoja de ruta

Presentación del caso clínico

- Antecedentes personales.
- Enfermedad actual.
- Planteo diagnóstico.
- Discusión.

Revisión

- Introducción.
- Clasificación.
- Tratamiento (lineamientos).
- Bortezomib.
- Daratumumab.
- Mensajes finales.

Antecedentes personales

41 años, procedente de Montevideo.
Primaria completa. Desempleado.

- Tabaquista IPA 20. BC. Disnea de esfuerzo mMRC 1.
- Ex consumidor de cocaína.
- Alcoholista en abstinencia de ½ L whisky/día.

Debut 2021

**Sd anémico + Sd pigmentario =
Anemia hemolítica**

Analítica sanguínea::

- Hb 7.7g/dl Hcto 26.9% VCM 140fL HCM 39.9pg ADE 14.7% Leu 4.0 uL Linf 1.0 uL Neu 2.6 uL Plq 150 uL.
- BT 7.79mg/dl BD 0.75mg/d BI 7.04mg/dl FA 63U/L GGT 72U/L TGO 110U/L TGP 115U/L Alb 4,6g/dl. Prot T 7,0g/dl.
- LDH 787U/L. Haptoglobina disminuida.

Coombs directo +:

Ac calientes. Amplitud térmica 37°.

Ecografia de abdomen y aparato urinario

Bazo aumentado de tamaño de ecogenicidad homogénea de 158 mm.

Caracterización de la anemia

→ Macrocítica-hipercrómica
→ Posmedular
→ Severa
→ Impura

→ Hemolítica:
Hiperbilirrubinemia (BI)
Haptoglobina disminuída
LDH aumentada

→ Autoinmune:
Coombs D+
Amplitud térmica: Hemólisis a 37°

En suma: Anemia Hemolítica Autoinmune a Ac calientes

Estudio etiológico

Infeccioso:

-VHB: HBsAg-, HBcAc+, HBsAc+ (tratamiento con Tenofovir)

-VHC -

-VDRL+ 1/32 (recibió 3 dosis Penicilina G Benzatínica 2.4 millones i.m)

-HIV -

-CMV, VEB -

-FBC con LBA: baciloscopias negativas, galactomanano negativo, PCR BK negativo, bacteriologico SAMS 10UI.

EAS:

-Ac ANA + 1/160 homogéneo

-Ac anti ADN negativo

-IL negativo

Estudio etiológico

SLP y tumores:

- TC cuello tx abd y pel: esplenomegalia moderada, pequeño bazo accesorio, en pulmones se aprecian lesiones redondeadas de paredes finas con contenido aéreo (¿quistes aereos?) Y micronódulos.
- IFT de MO: sin evidencia de clonalidad
- BMO hiper celular con hiperplasia eritroide y elementos de diseritropoyesis.
- AP de bazo: Sin evidencias de proceso linfoproliferativo.
- IFT de bazo: LNH Hepato Esplénico gamma delta
- Detección molecular de la mutación V617F en el gen Janus Kinase 2(JAK2-V617F). No se detectó alteración.
- PSA: 0.31 ng/ml

Otras:

Metabólica:

- TSH 4.5 μ UI/ml

Drogas y vacunas:

- Sin inmunizaciones ni drogas asociadas.

Tratamientos

Abril/21

- ✓ Metilprednisolona en bolos 500 mg c/ 12 hs por 3 días Luego prednisona 80 mg vo día. Sin respuesta, se aumenta a 120 mg día vo.
- ✓ Ig i.v 30 g día Recibió 90 g (se retira sin alta médica).

Junio/21

- ✓ Ciclofosfamida 1 g
- ✓ Micofenolato (500 mg c/12 hs vo).

Julio/21

- ✓ Inicia Rituximab (700 g iv).

Setiembre/21

- ✓ Esplenectomia (recibió inmunización para gérmenes capsulados).

2022

- ✓ Azatioprina 50 mg C/ 8 hs.

Complicaciones

- Varias TVP y TVS. TV portal postesplenectomía bajo tromboprofilaxis.
- Ingresado el 15/1/23 en H.Español por shock séptico a punto de partida respiratorio, NAC a *Streptococcus pneumoniae*. Requirió ingreso a CTI con IOT, vasopresores, traqueostomía. Coinfectado por *Pseudomona aeruginosa* multisensible + episodio de bacteriemia a *Klebsiella pneumoniae*. Alta hospitalaria el 10/3/23.



Enfermedad actual

04/05/23 Reingresa por empuje de su AHA
dado por sd funcional anémico y sd
pigmentario.

En tratamiento con: prednisona 30 mg vo día
y HBPM 80 mg sc c/12 h_s.

Examen físico

Anemia clínica. Ictericia de piel y mucosas.

CV: Hemodinámicamente estable. Sin signos de falla cardíaca.

PP: MAV+ bilateral sin estertores.

MMII: Edema asimétrico de MII. Pulsos +/-.

Exámenes complementarios

Anaítica al ingreso:

- Hb 6.5g/dl VCM 114fL Plq 454u/L GB 20.5u/L Neu 16u/L.
- LDH 506U/L BT 1.67mg/dl a predominio BI.
- Crea 0.69mg/d.l

Ecodoppler venoso de MII:

- Trombosis venosa profunda descrita de aspecto crónico. Trombosis venosa superficial de safena externa de aspecto agudo.

Tratamiento y evolución

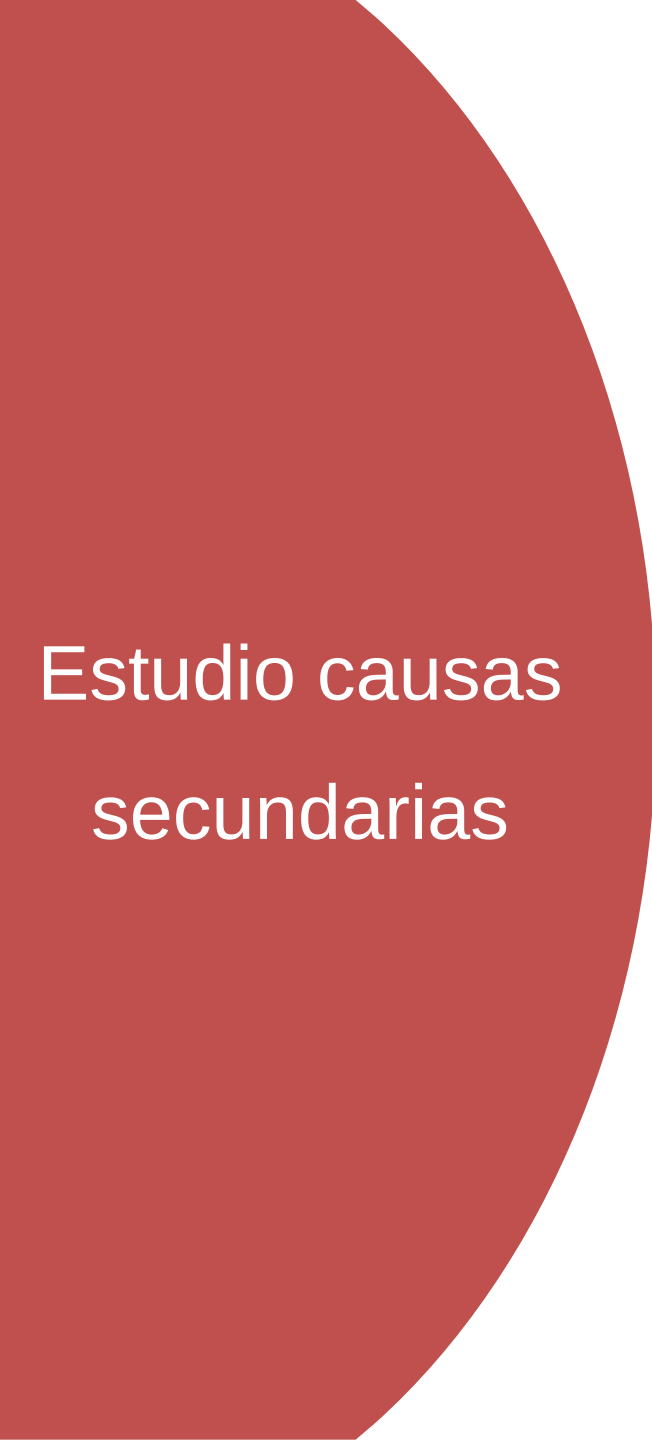
- Bolos de metilprednisolona 1gr cada 24hs por 3 días, continuando con prednisona 60mg vo día (profilaxis con calcio y vitamina D).
- Azatioprina 50 mg cada 8hs. Actualmente se aumenta dosis a 100mg cada 12hs..
- Mantiene anemia con Hb máxima de 7.2g/dl bien tolerada, sin SFA actual, sin requerimiento de transfusión de GR.
- Mantiene tinte icterico y hemólisis con BT 2.25mg/dl, BI 1.13mg/dl, y LDH 670U/L.

A large red circle is positioned on the left side of the slide, partially cut off by the edge.

Planteo
clínico

AHAI a AC calientes refractaria

*Se decide en conjunto con equipo de
hematología re valorar etiología.*

A large red circle is positioned on the left side of the slide, partially cut off by the edge. It contains the text 'Estudio causas secundarias' in white.

Estudio causas secundarias

TC cuello-tórax-abdomen-pelvis:

- Imágenes compatibles con probable neumonía intersticial linfóide.
- Defecto de llenado en vena renal izquierda en posible relación a trombosis renal.
- Hepatomegalia.

Estudio causas secundarias

- ✓ Citometría de MO: sin elementos de linfopatía tumoral.
- ✓ Metabolismo del Fe: sideremia 208ug/dl, transferrina 201mg/dl, IST 82%, ferritina 3304ng/ml.
- ✓ Ác. Fólico 17.8ng/ml. Vit B12 399,6pg/ml.
- ✓ TSH: 0.76uUI/ml.
- ✓ CMV IgM -, IgG +.
VHB HBsAg-, HBcAc+, HBsAc+, HBeAc+.
VHC no reactivo.
VIH no reactivo.
VDRL + (Recuerdo inmunológico).
- ✓ FR <9UI/ml.
- ✓ Complementemia: C3 140mg/dl C4 38mg/dl.
- ✓ Pendiente: PEF, Ac: ANA, anti-CCP, anti-ENA.
Ac ACL, AL, VEB.

EN SUMA

Tabaquista, ex consumidor de cocaína. Alcohólico en abstinencia.

AHA1 a Ac calientes IgG. Refractaria a tratamientos intituídos..

Multitransfundido. Complicaciones trombóticas e infecciosas.

Búsqueda etiológica:

VDRL+ tratado, ANA 1/160 homogéneo

TC de tx NIL.

Problemas clínicos:

- Etiología: Idiopática/Causa secundaria subyacente?
- Lineamiento terapéutico.

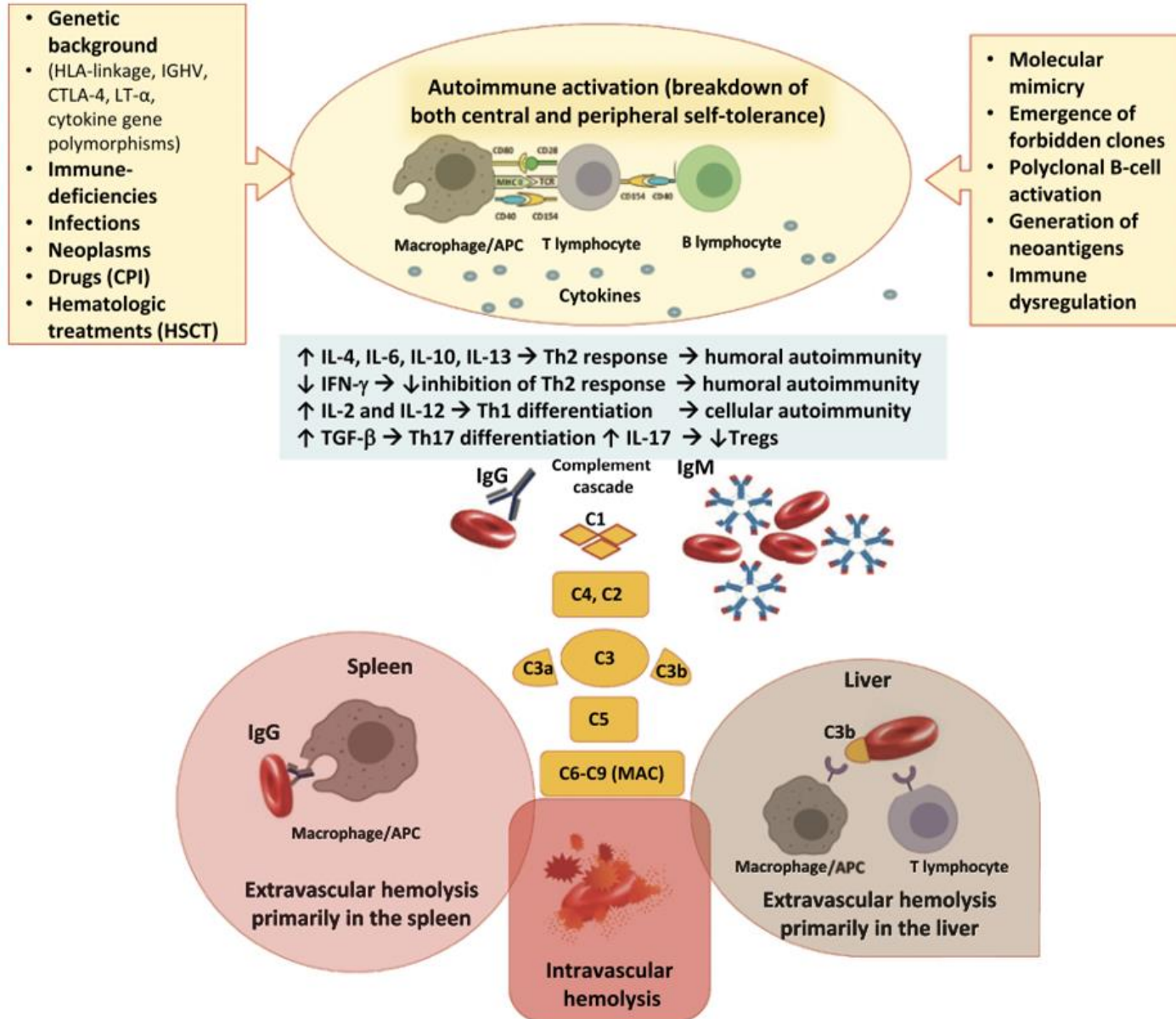
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA AHAI REFRACTARIA

Equipo Sala 1 - Mayo 2023
Dra. Camila Alvarez y Dra. Agustina Gabito

Unidad Académica - Clínica Médica B
Prof. Dra Laura Llambí

Introducción

- Prevalencia 0.8 a 3 cada 100000 habitantes.
- Patogenia conocida.
- Etiología poco clara, multifactorial
- Factores de riesgo: infecciones, drogas, EAS, neoplasias, síndromes congénitos.
- Destrucción de GR primaria vs secundaria.
- Mortalidad asociada a infecciones, asociación con sd de Evans, falla renal y eventos trombóticos.

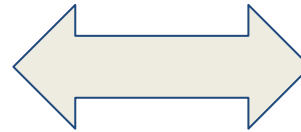


Clasificación

Ac calientes

Más frecuente
Policlonal
Ig G
Aglutinación a 37°

Zona gris

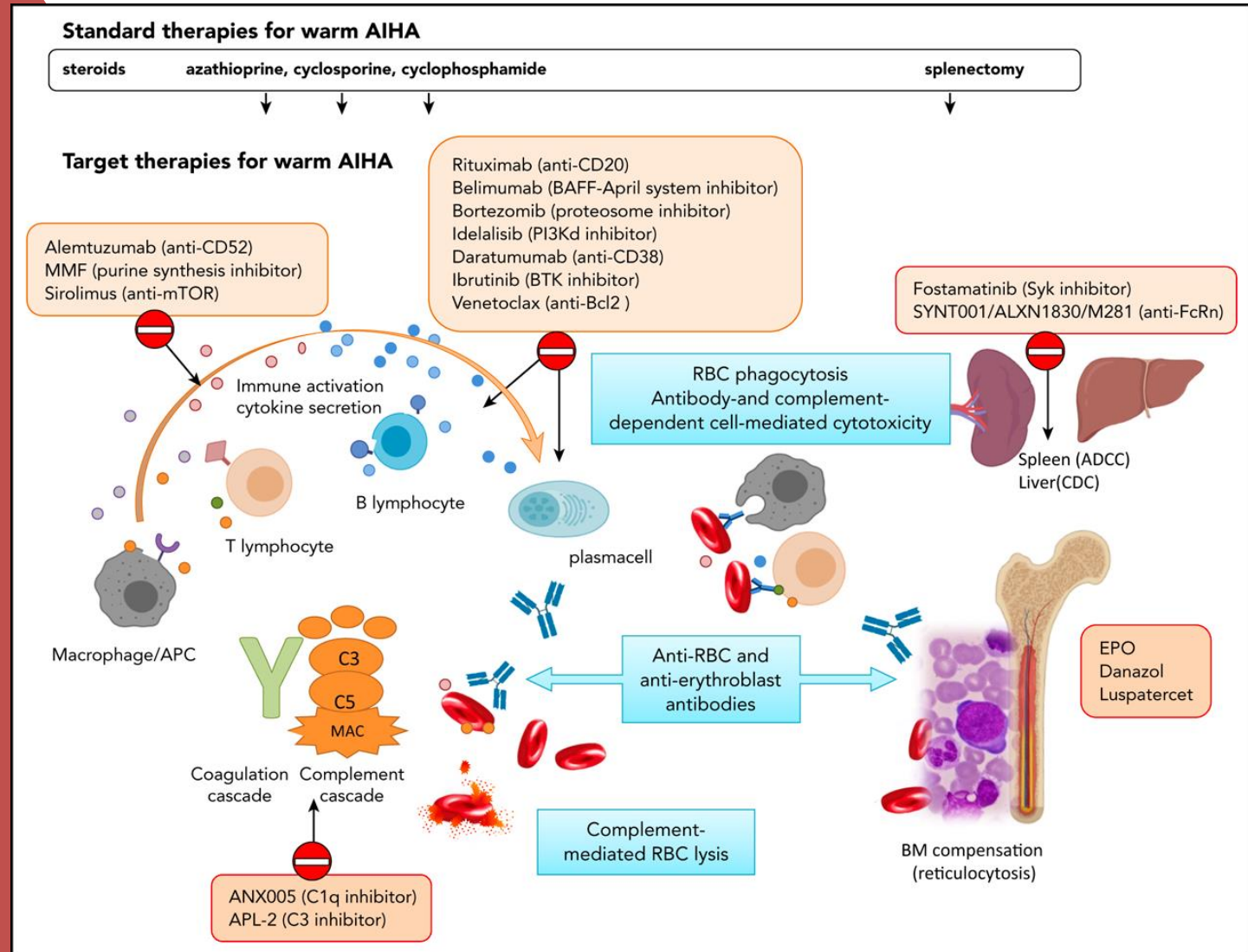


Ac fríos

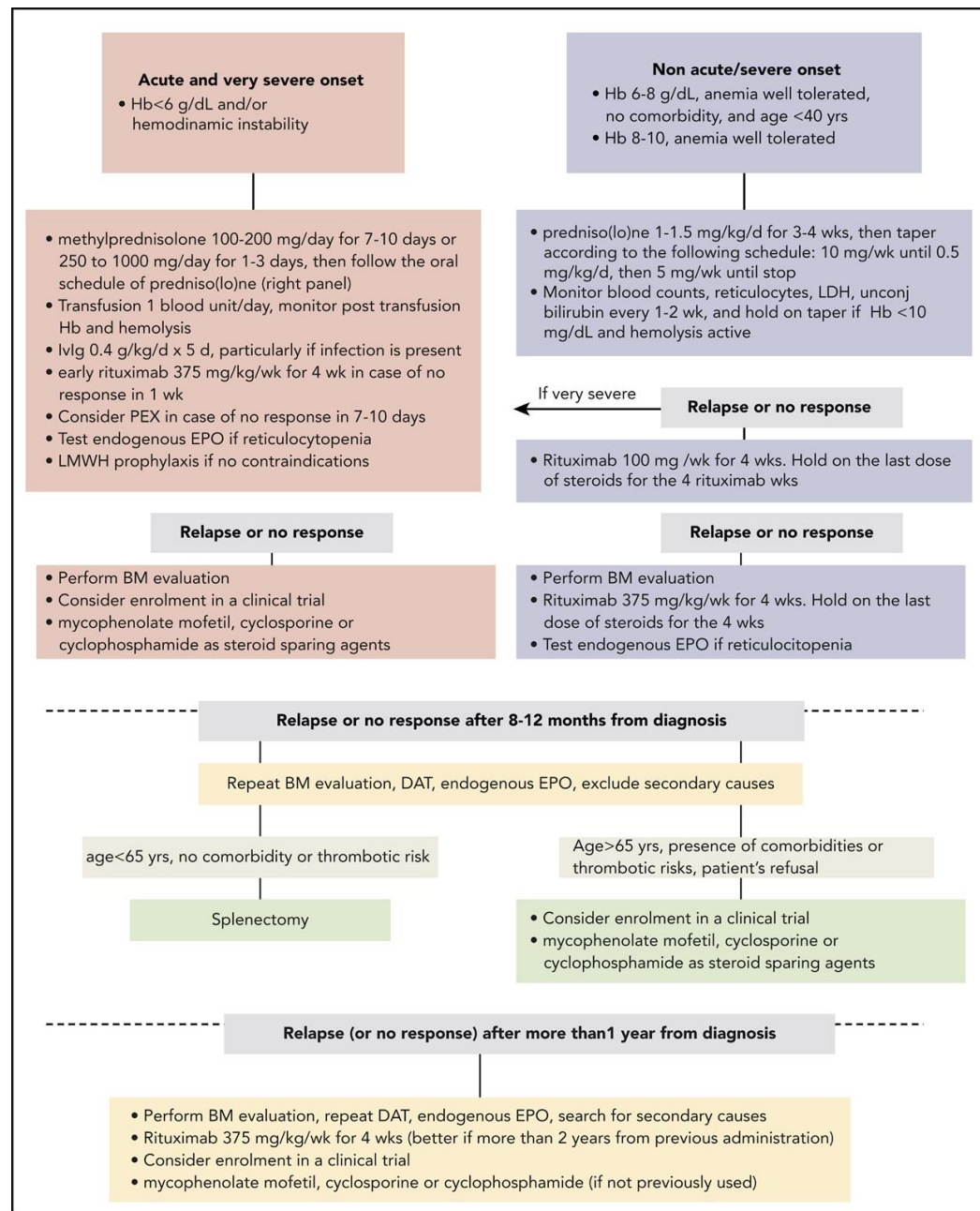
Menos frecuente
Monoclonal
Ig M
Aglutinación a 4°

Primarias vs Secundarias

Tratamiento



Tratamiento



A large red circle is positioned on the left side of the slide, partially cut off by the edge.

Tratamiento

Tratamiento de sostén:

- Transfusiones.
- Agentes estimuladores de eritropoyesis.
- Rol de anticoagulación y profilaxis antibiótica.
- Tratar causa secundaria.

Table 1. Standard therapies for warm AIHA (wAIHA) and cold agglutinin disease (CAD).

Treatment	Route and dose	Response rates %	Comments
wAIHA			
1st line			
Steroids	Oral or IVPrednisone or methylprednisolone 1 mg/Kg/day	75–80	Curative in 20–30% only; short-term side effects (mood swings, psychosis); long-term side effects (diabetes, hypertension, infections, osteoporosis, cushingoid syndrome)
2nd line			
Rituximab	IV 375 mg/m ² or 100 mg/week x 4 weeks	80–90	Effective even at low-dose; re-treatment equally effective; well-established safety profile
Further lines			
Splenectomy	/	80	Potentially curative; unsuitable for elderly; surgical complications; thrombotic risk; life-long immune suppression; infection prophylaxis required
Azathioprine	Oral 50–100 mg/day	40–60	Steroid-sparing agent; myelosuppression; infections; secondary malignancy; hepatic toxicity
Cyclophosphamide	Oral 50 mg day	40–60	Steroid-sparing; myelosuppression; infections; urotoxicity; secondary malignancy; fertility problems/teratogenic
Cyclosporin A	Oral 3–5 mg/Kg/day	40–60	Steroid-sparing; possible dose adjustment; hypertension; arrhythmia; myelosuppression; infections; nephrotoxicity
Mycophenolate Mofetil	Oral 1–1.5 g/day	80–100	Steroid-sparing; particularly effective in children; good safety profile; mild myelosuppression
Danazol	Oral 200–600 mg/day	40	Steroid-sparing agent; low effectiveness in refractory cases; long-term hepatotoxicity
High dose cyclophosphamide	IV boluses 800 mg/m ²	70	Response in small series; high toxicity (myelosuppression; infections; urotoxicity; secondary malignancy; infertility)
Additional therapies			
Intravenous immunoglobulin	IV 0.4 g/Kg x 5 days or 1 g/Kg x 2 days	40	Effective in AIHA secondary to infections; particularly effective in pediatric settings (60%); low toxicity
Recombinant erythropoietin	Subcutaneous 40,000 IU/week	50–70	Effective in multi-refractory AIHA particularly with reticulocytopenia; useful in very severe presentation
CAD			
Watch and wait	-	-	keeping patient and room warm and transfusion of pre-warmed to 37°C blood
First line			
Steroids	Oral or IV prednisone or methylprednisolone 1 mg/Kg/day	15–30	Effective only at high dose; short-term side effects (mood swings, psychosis); long-term side effects (diabetes, hypertension, infections, osteoporosis, cushingoid syndrome)
Rituximab	IV 375 mg/m ² /week x 4 weeks	50	Re-treatment equally effective; well-established safety profile
Further lines			
Rituximab/fludarabine	Oral 40 mg/m ² days 1–5, 29–34, 57–61 and 85–89	75	Sustained remissions (median response duration 6.5 years); hematologic and infectious toxicity mostly in older and frail patients
Rituximab/Bendamustine	IV 90 mg/m ² days 1–2 for 4 cycles of 28 days	70	Sustained remissions; infectious complications
Bortezomib	IV or subcutaneous 1.3 mg/m ² days 1,4, 8,11	30	Side effects (neuropathy, neutropenia, thrombocytopenia, diarrhea, fatigue and rash)
Additional therapies			
Recombinant erythropoietin	Subcutaneous 40,000 IU/week	50–70	Effective in multi-refractory cases particularly with reticulocytopenia

Table 3. New drugs for R/R wAIHA

Treatment	Dose schedule	Response rate, %	Comments	Ref.
Parsaclisib (PI3Ki)	1 to 2.5 mg/d	n/a	Open-label phase 2 study	72
Pegcetacoplan (C3i)	270 mg-360 mg/d	40-50	Open-label phase 2 study	73
Orilanolimab (FcRni)	n/a	n/a	Open-label phase 1b/2 study: phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study	74, 75
Nipocalimab (FcRni)	IV infusion every 2 or 4 wk	n/a	Phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study	76
Fostamatinib (SyKi)	100 to 150 mg, twice daily	44 (time to response 2-30 wk)	Open-label phase 2 study; phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study	77, 78
Bortezomib (proteasome-i)	1.3 mg/m ² subcutaneous ×2/wk for 2 wk	n/a	Open-label phase 2 study in association with anti-CD20 MoAb	79
Interleukin-2	Cycle 1: 1.5 million IU per day for 9 wk; further cycles: 3 million IU per day for 16 wk	n/a	Open-label phase 1/2 study	80
Daratumumab (anti-CD38 MoAb)	16 mg/kg week IV	n/a	Case reports in AIHA secondary to BM transplant	81, 82
Sirolimus (mTORi)	2 mg/m ² (adjusted to achieve a steady state of 5–10 ng/mL)	100	Cases reports of AIHA secondary to combined liver, small bowel, and pancreas transplant	83
Abatacept (CTLA-4 Ig)	10 mg/kg monthly	100	Case reports in AIHA secondary to BM transplant	84
Imlifidase (ADCCI)	n/a	n/a	Studied in IgG-mediated diseases and transplant rejection	85, 86

ADCCI, ADCC inhibitor; C3i, complement component C3 inhibitor; CTLA-4 Ig, fusion protein of CTLA-4 with the Fc region of IgG; FcRni, neonatal crystallizable fragment receptor inhibitor; MoAb, monoclonal antibody; mTORi, mammalian target of rapamycin inhibitor; PI3Ki, phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase δ type inhibitor; Proteasome-1, proteasome inhibitor; Syki, spleen tyrosine kinase inhibitor.



Bortezomib

Bortezomib in autoimmune hemolytic anemia and beyond

Raffaella Pasquale, Juri Alessandro Giannotta, Wilma Barcellini
and Bruno Fattizzo 

- Inhibidor del proteasoma (subunidad 26 s)
- Estimula la apoptosis, inhibe angiogénesis, la adhesión celular y la proliferación.
- Unión reversible y selectiva.
- En AHAI: causa destrucción de GR.

16 pacientes con AHAI ac calientes

-5 monoterapia

-1 + rituximab

-2 + ciclofosfamida + dexametasona

-8 + dexametasona

Remisión completa 37.5% y 52.55% respuesta parcial

4 pacientes no respondieron

Baja evidencia, amplia variabilidad

Daratumumab

- Actúa a nivel de CD38.
- Aprobado para uso en MM.
- Estudio fase 1 en curso.
- Efectivo en ac fríos y calientes.
- Respuesta en dos semanas (la mayoría tratados previamente con rituximab).
- Biterapia?.
- Recaídas.

Table 2. Plasma cell-directed therapy.

Medication	Type of AIHA	Type of Study	Concurrent Disease	Regimen	Efficacy/Response Rate	Reference
Daratumumab	N/A	Case report	Post allo-SCT	16 mg/kg weekly in 4 doses	CR	[182]
	N/A	Retrospective, N = 3	Post allo-SCT	N/A	CR 67%	[183]
	N/A	Retrospective, N = 3	Post allo-SCT	N/A	CR 67% PR 33%	[184]
	N/A	Case report	Post allo-SCT	16 mg/kg weekly in 6 doses	CR	[185]
	Warm	Case report	N/A	16 mg/kg weekly	CR	[186]
	Warm	Retrospective, N = 4	50% post allo-SCT	16 mg/kg weekly	ORR 100%, CR 50%	[188]
	Cold	Case report	N/A	16 mg/kg weekly	Response	[187]

allo = allogeneic, B-LPD = B-cell lymphoproliferative disorder, CR = complete response, D = day, ORR = overall response rate, PR = partial response, SCT = stem cell transplant.

Mensajes finales

- Presentación heterogénea.
- Buscar causa secundaria.
- Tratamiento escalonado.
- Nuevas drogas en estudio, escasa evidencia.
- Desafío terapéutico.

A microscopic view of numerous red blood cells, appearing as bright red, biconcave discs against a dark background. The cells are scattered across the frame, with some in sharp focus and others blurred in the background.

MUCHAS GRACIAS

Equipo Sala 1 - Mayo 2023
Dra. Camila Alvarez y Dra. Agustina Gabito

Unidad Académica - Clínica Médica B
Prof. Dra Laura Llambí