



Actualización en Anemia Hemolítica Autoinmune (AHAI): Rol del Banco de Sangre. Nuevas Terapias

M. Corral Alonso

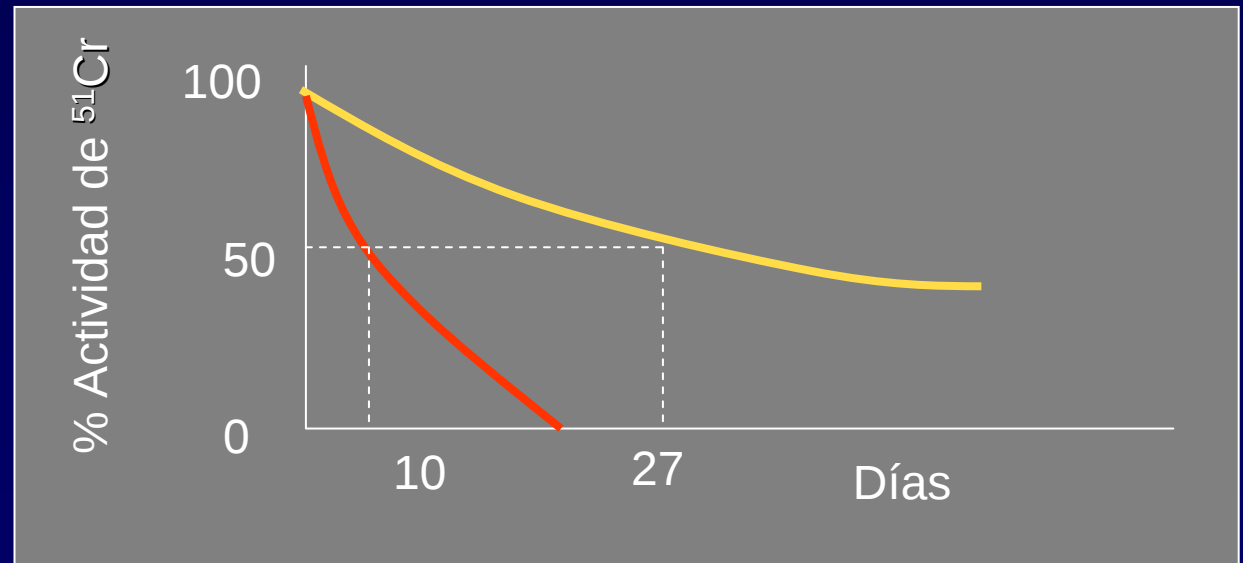
S. de Hematología y Hemoterapia
H. Universitario de Salamanca



Anemia Hemolítica Autoinmune

- Trastorno del sistema inmune que reconoce como extraños los antígenos eritrocitarios propios.
- Se sintetizan **autoanticuerpos** que inducen la destrucción acelerada de glóbulos rojos:
 - Vida $\frac{1}{2}$ eritrocitaria con $\text{Cr}^{51} \downarrow$

- Anemia
- $\uparrow$ Bilirrubina I
- $\uparrow$ LDH
- Signos de hemólisis intravascular



Anemia Hemolítica Autoinmune

¿Qué dispara la autoinmunidad?

- Medicamentos
- Toxinas
- Bacterias, parásitos, virus
- ????

Anemia Hemolítica Autoinmune

- Más frecuente en mujeres que en varones
- A cualquier edad
- Hasta el 50% idiopáticas
- Representa aprox. el 5% de todas las anemias
- Asociada a otras enfermedades:
 - **Colagenosis:** AR, LES, Esclerodermia, S. Sjögren...
 - **S. Linfoproliferativos:** LNH, LH, MW
 - **Otras Hemopatías:** MM, Mielofibrosis, LA
 - **Otras enfermedades malignas:** carcinomas
 - **Miscelánea:** colitis ulcerosa, S. Guillain Barré, quiste de ovario

Anemia Hemolítica Autoinmune: Diagnóstico

Sospecha clínica



Ictericia

Sd. anémico

Agudo, subagudo o crónico

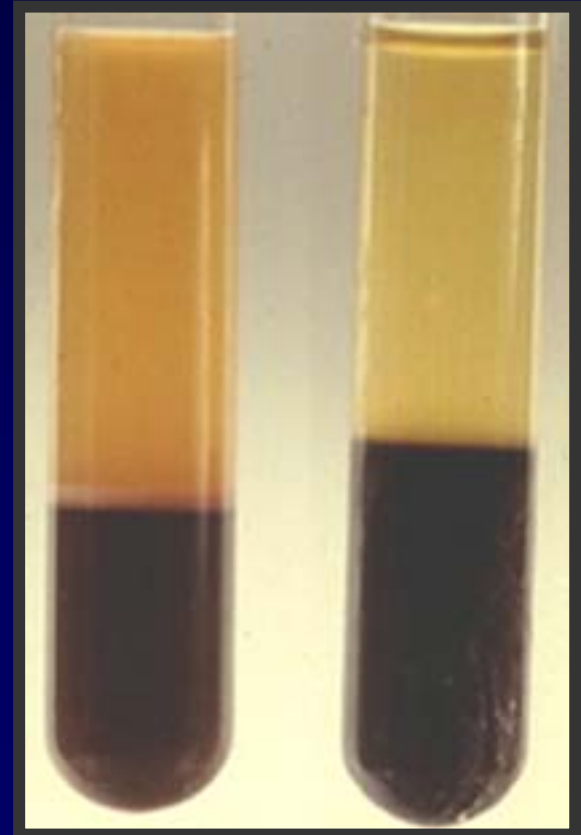
Hepato-esplenomegalia
(si subagudo o crónico)

Anemia Hemolítica Autoinmune: Diagnóstico. Sospecha clínica

✓ Síndrome anémico

✓ Síndrome hemolítico

✓ ¿Signos y síntomas de enf. subyacente?



Anemia Hemolítica Autoinmune: Diagnóstico. Test de laboratorio

1ª Etapa

Hemograma:

Anemia regenerativa:

- Índices corpusculares
- Aumento de la amplitud de distribución de los hematíes
- Recuento de reticulocitos

Leucocitosis: neutrofilia con desviación izquierda

Trombopenia: S. Evans

Frotis de SP: examen morfológico

- Policromasia,
- Anisocitosis,
- Esferocitosis,
- Eritroblastosis.

Autoaglutinación

AHAI (SAF) : Autoaglutinación

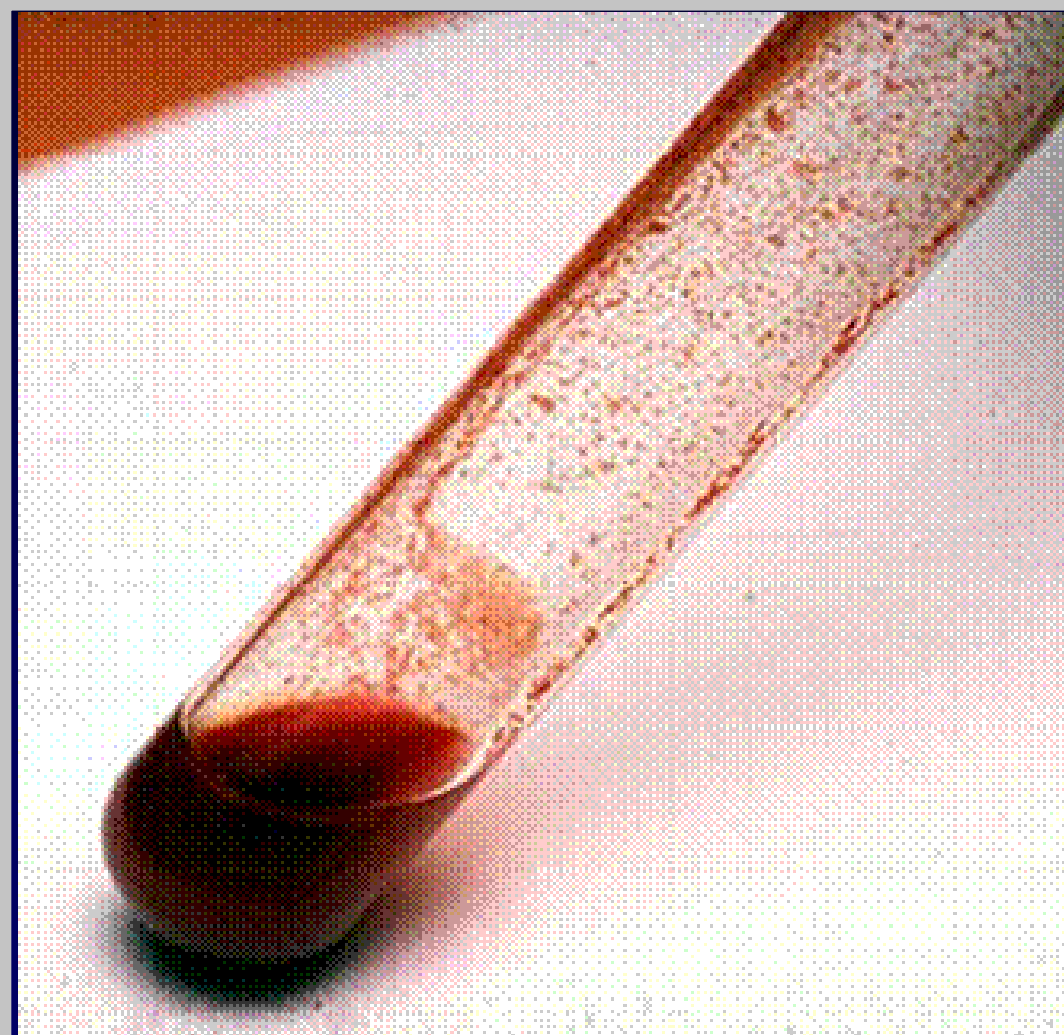
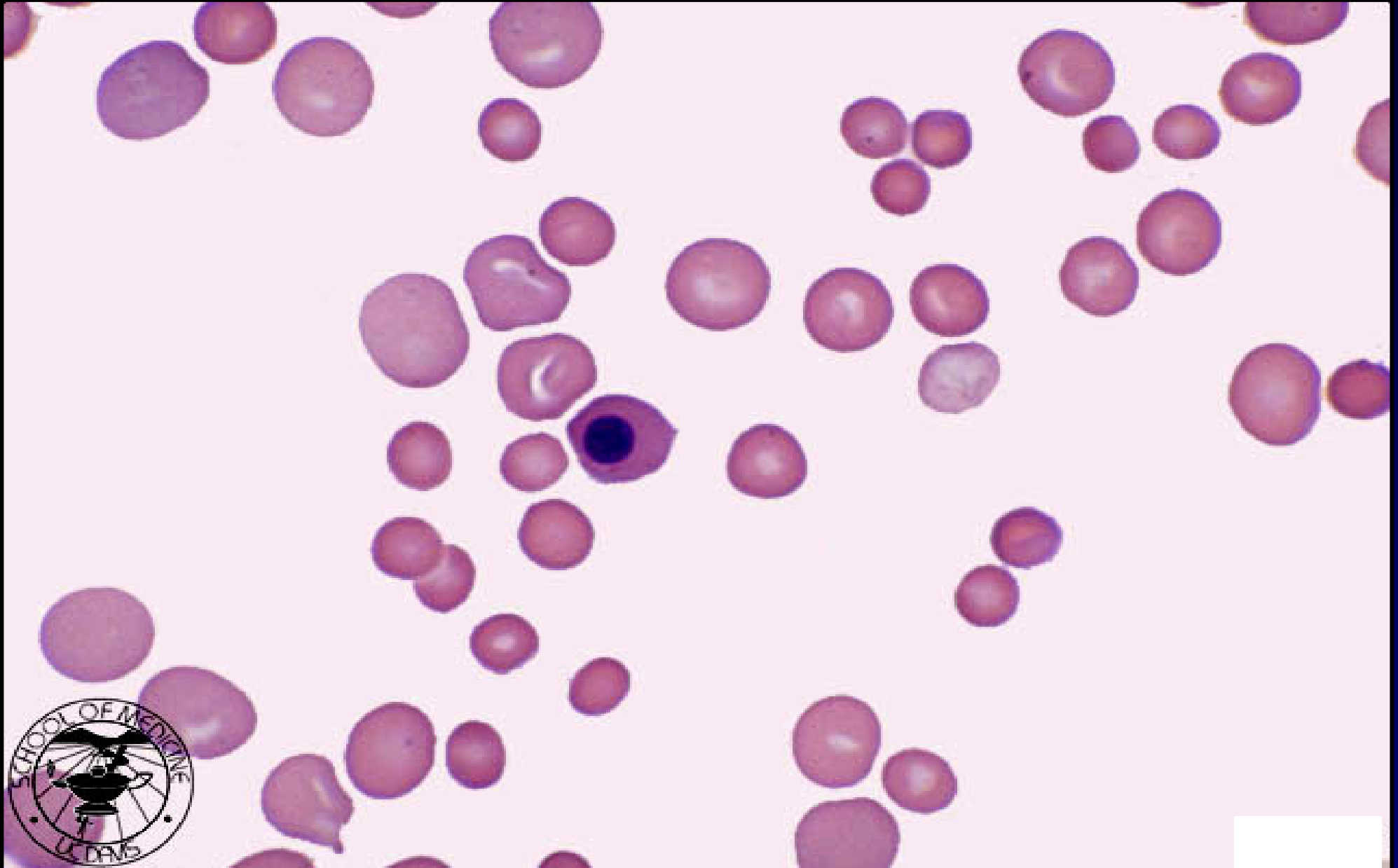


Foto 1

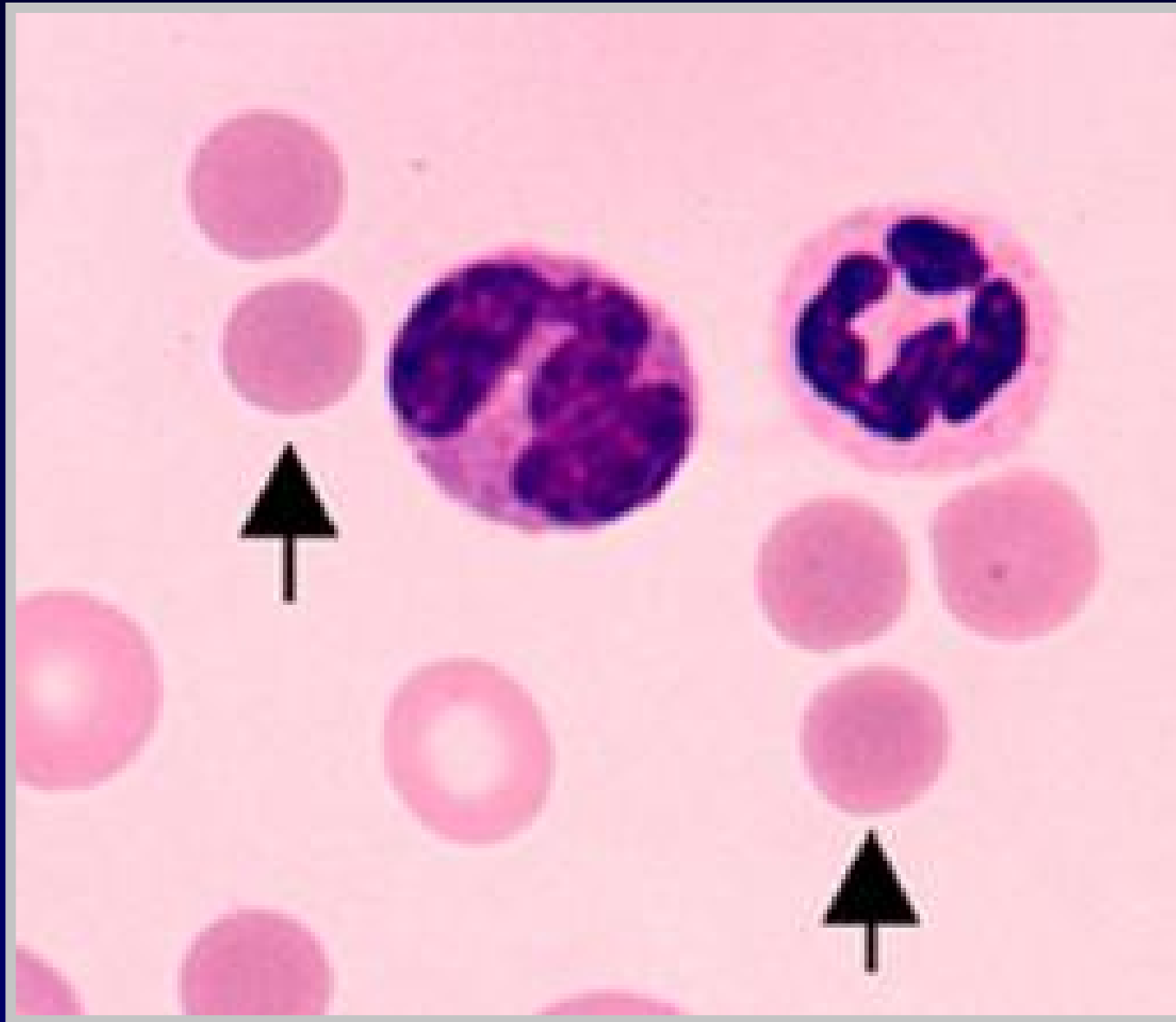
AHAI (SAF) : Autoaglutinación



A Hemolítica: Frotis



A Hemolítica: Frotis



Anemia Hemolítica Autoinmune: Diagnóstico.

Test de laboratorio

Determinar que la causa principal de la anemia es la hemólisis

- Láctico dehidrogenasa (LDH)
- Haptoglobina sérica
- Bilirrubina indirecta
- Hb en orina
- Hemosiderina en orina
- Urobilinógeno fecal y en orina

Anemia Hemolítica Autoinmune: Diagnóstico. Test de laboratorio

2ª Etapa

Determinar la causa de la hemolisis

Tests inmunohematológicos

Test de antiglobulina directo

Positivo: AHI

Test de antiglobulina indirecto



- Por drogas
- Aloinmune: Hª transfusional reciente
- Autoinmune

Anemia Hemolítica Autoinmune: Diagnóstico.

Técnicas de imagen

Ecografía abdominal:
valorar esplenomegalia y
hepatomegalia

Estudios complementarios

En función de sospecha diagnóstica:
¿LES, AR, LLC, Linfomas ...?

Epidemiología de la AHAI: aspectos menos conocidos

Mayor incidencia en enfermos que reciben
análogos de los purin- nucleósidos:
fludarabina, cladribina...

- La linfopenia T es un efecto reconocido del tratamiento con estos medicamentos
- Se produce un disturbio de las células T inmunorreguladoras
- La mayoría de los enfermos desarrollan la AHAI tras 1-4 dosis
- Hasta el 30% de muertes por complicaciones de la AHAI

Epidemiología de la AHAI: aspectos menos conocidos

Asociación con transfusión de CS alogénicos

- Hasta 1/3 de los enfermos transfundidos aloimmunizados desarrollan concurrentemente o poco después de aloimmunizarse autoanticuerpos
- Efecto bien conocido en hemoglobinopatías

Epidemiología de la AHAI: aspectos menos conocidos

Asociación al trasplante alogénico
de progenitores hematopoyéticos



"Sd. del linfocito pasajero"

Rápida proliferación de los linfocitos del producto del donante

Síntesis de anticuerpos frente a ags. no compartidos del receptor:

- | | | |
|-------------------------|---|-----------------------|
| - CD: positivo | } | AntiA, antiB |
| - Acs. Libres en plasma | | AntiD, E, Jka, Jkb, s |

La hemolisis persiste 5- 10 días

Se produce durante la pancitopenia
antes de la reconstitución inmune

Epidemiología de la AHAI: aspectos menos conocidos

Factores que predisponen al "Sd. del linfocito pasajero"

- ❖ Profilaxis de EICH sólo con ciclosporina
- ❖ Uso de progenitores hematopoyéticos de SP
- ❖ Regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida
- ❖ Uso de donantes con mismatch
- ❖ Donantes mujeres

No se ha comunicado en trasplantes
de Cordón umbilical

Epidemiología de la AHAI: aspectos menos conocidos

“S. del linfocito pasajero”: MANEJO

- Tratamiento transfusional apropiado
- Corticoides
- RPT

Hemolisis “bystander”

- Hemólisis de eritrocitos transfundidos negativos para el antígeno

Epidemiología de la AHAI: Aspectos menos conocidos

AHAI tras trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

- **Reacción autoinmune** del injerto frente a su propio producto: eritrocitos de origen del donante (AHAI)
- En pediatría: 6%
- En trasplantes con depleción de céls. T: 3- 6%

- Mediana de aparición: 4 meses postrasplante
- Mortalidad alta
- Mas frecuente en trasplante por trastornos metabólicos y por enf. autoinmunes
- Casos comunicados post-trasplante de cordón umbilical

Tratamiento con Rituximab

Epidemiología de la AHAI: aspectos menos conocidos

Asociación al trasplante de órganos sólidos

- ✓ S. del "linfocito pasajero":
 - Rápida proliferación de los linfocitos del órgano trasplantado
 - Síntesis de anticuerpos frente a ags. no compartidos del receptor:

✓ AHAI

CD: positivo (IgG, C3, IgG+ C3)

Acs. Libres en plasma

Epidemiología de la AHAI: aspectos menos conocidos

Asociación al trasplante de órganos sólidos:
3- 24 días postrasplante

- S. del "linfocito pasajero":

- ✓ AntiA, antiB
- ✓ AntiD, E, Jka, Jkb, s.

Más hemólisis cuanto > n° de linfocitos en el órgano trasplantado:



Riñón< hígado< pulmón y corazón

Manejo

- Transfusión apropiada
- (RPT)
Recambio Plasmático
Terapéutico

Tipos de Anemia Hemolítica Inmune en receptores de Tx Hematopoyético / Órganos Sólidos:

Órgano del donante	Grupo ABO del donante	Grupo ABO del receptor	Origen de los anticuerpos.	Diana de los anticuerpos	Patogénesis de la formación de acs
Progenitores hematopoyéticos: <i>AHAI</i>	Cualquiera	Cualquiera	Linfocitos B del donante	Eritrocitos del donante	La inmunosupresión causa disfunción/disregulación de L T que conduce a la formación de autoacs
Trasplante órgano sólido: <i>AHAI</i>	Cualquiera	Cualquiera	Linfocitos B del receptor	Eritrocitos del receptor	
CPH/ órg.Sólido <i>"S.del linfocito pasajero"</i>	Cualquiera	Cualquiera	Linfocitos B del donante	Eritrocitos del receptor	

Tipos de Anemia Hemolítica Inmune en receptores de Tx Hematopoyético

Órgano del receptor	Grupo ABO donante	Grupo ABO receptor	Origen anticuerpos	Diana anticuerpos	Patogénesis
---------------------	-------------------	--------------------	--------------------	-------------------	-------------

Progenitores hematopoyét

A ó B

O

AntiA/AntiB del receptor persistentes en plasma

Eritrocitos del receptor de origen en el injerto

Hemólisis transitoria

Progenitores hematopoyét

A ó B

O

Linfocitos B persistentes del receptor

Eritrocitos del receptor de origen en el donante

Quimerismo mixto:
persisten LB del receptor que sintetizan aloac frente a ags de eritrocitos de origen en el donante

Rol del S. de Transfusión en el diagnóstico y tratamiento transfusional de las AHAI

1- Caracterización serológica de la AHAI

2- Tratamiento transfusional del enfermo con AHAI

Rol del S. de Transfusión en el diagnóstico y tratamiento transfusional de las AHAI

1- Caracterización serológica de la AHAI

2- Tratamiento transfusional del enfermo con AHAI

AHAI: Caracterización serológica

	C. Directo		C. Indirecto	Tª reacción
	IgG	C3		
❖ Caliente: IgG	+	-	Auto acs IgG: <i>panaglutinina</i>	37°C
	+	+		
	-	+		
❖ Caliente: IgM	-	+	Auto acs IgM: <i>panaglutinina</i>	30°C → 37°C <i>hemólisis i.v</i>
❖ SAF: IgM	-	+	Auto acs IgM: <i>panaglutinina</i>	4°C → 30°C <i>hemólisis i.v</i>
❖ HPF: IgG	-	+	Auto acs: hemolisina bifásica (DL) antiP	4°: aglutinación ↓ 37°: <i>hemólisis i.v</i>
❖ Mixta: IgG + IgM	+	+	Auto acs: IgG+IgM	37°C 4° → 37°C

AHAI: Test de Coombs directo y diagnóstico diferencial serológico

Test de Coombs Directo	Diagnóstico diferencial
❖ Positivo sólo a IgG	-AHAI caliente -AHAI x drogas tipo hapteno ó "autoac."
❖ Positivo sólo al Complemento	-AHAI caliente: "subumbrales de IgG" -AHAI por ac. caliente IgM -Enfermedad de aglutininas frías -Hemoglobinuria paroxística a frigore -AHAI por drogas, tipo "complejo inmune"
❖ Positivo a IgG y Complemento	- AHAI caliente/ mixta - AHI por drogas, tipo "autoinmune"

Tipos de AHAI: Caracterización serológica

Auto acs. calientes (48-70%):

Los autoanticuerpos se unen a los hematíes a la tª corporal:

- AHAI por IgG
- AHAI por IgM (*poco frecuentes*)

Auto acs. Fríos (16- 32%):

Los autoanticuerpos son más activos y se unen a los hematíes a tª inferior a la corporal:

IgM: Síndrome de Aglutininas frías

Autoanticuerpos calientes IgG + fríos IgM

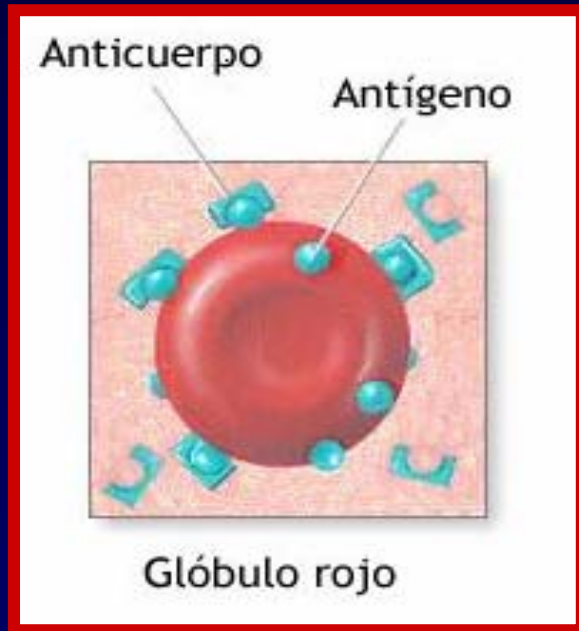
AHAI mixta o combinada

Ac. Donath Landsteiner IgG

Hemoglobinuria paroxística a frigore

AHAI inducida por drogas

AHAI por Ac calientes



Hemólisis extravascular:
receptores Fc y de C3 y C4
(bazo)

Si grandes cantidades de IgG
y C: hígado

Hemólisis intravascular: muy
infrecuente (proteínas
reguladoras del C en el
eritrocito)

Especificidad del autoanticuerpo en AHAI

Auto-ac. frente a la estructura básica común (core) de los ags. del sistema Rh.

Sólo compatibilidad con céls. Rh null

Auto-ac.: especificidad "relativa" e, E, c, D...

Auto-ac. no relacionados Rh:

- M, N, S, U, Ena...
- K, Kpb..
- Jka, Jkb...
- A, I, It, i
- P
- Otros: Wrb, LW, Ge...

AHAI calientes CD negativo

- ❖ Hasta el 5% de las AHAI calientes
- ❖ Autoanticuerpos IgG de baja afinidad
- ❖ El nº de moléculas que sensibilizan al hematíe es pequeño
- ❖ Las AHAI calientes con CD sólo positivo al C:
poseen también moléculas de IgG por debajo del umbral de detección
- ❖ Autoanticuerpo IgM o IgA
- ❖ Generalmente hemólisis leve o moderada
- ❖ Fundamental la subclase de IgG: IgG1 e IgG3 más hemolíticas.

Existen métodos de potenciación del CD.

AHAI caliente CD negativo

Métodos de potenciación

C. Directo

- Lavados con salino frío
- Lavados con LISS frío
- PEG directo
- Polibreno directo
- Citometria de flujo

Concentrar el eluido

Potenciar la reactividad del eluido:
- PEG: tubo, gel, enzimas

AHAI caliente IgM: Datos serológicos

- ❖ Autoaglutinina en suero reactiva a 37°C
- ❖ Eluído positivo
- ❖ La autoaglutinina reacciona desde 4°C a 30°C, 37°C.
- ❖ El título a 4°C es < 64
- ❖ La hemolisina reacciona óptimamente a 37°C, y se potencia en medio enzimático
- ❖ El CD es positivo con C3, y puede tener IgM (y a veces IgG detectable)
- ❖ Autoaglutinación espontánea (dificulta la realización del CD)
- ❖ Algunas autoaglutininas IgM se potencian con la acidificación/ albúmina
- ❖ En torno al 33 % de los autoacs. tienen especificidad clara
- ❖ Clínicamente graves: no infrecuente hemolisis fulminante

Síndrome de Aglutininas Frías: Características

Constituye el 16- 32% de las AHAI

Mayor frecuencia en ancianos (> 65 años)
Excepcional en niños

Síntomas:

- anemia crónica
- datos de hemolisis crónica
- hepato-esplenomegalia
- adenopatías
- acrocianosis
- orinas oscuras

En Hemograma:

- ↓ Hb moderada

Frotis:

- autoaglutinación prominente
- discreta esferocitosis, policromatofilia, anisocitosis..

Reticulocitosis

Síndrome de Aglutininas Frías: Criterios diagnósticos

Evidencia clínica de anemia hemolítica adquirida

- Test de CD positivo para C3
- Test de CD negativo para IgG
- Presencia de autoaglutinina fría activa al menos hasta 30°C
- Título de la autoaglutinina a 4°C: ≥ 256

Hemoglobinuria Paroxística a Frigore

- 30% de las AHAI en niños
- Historia reciente de **infección vírica**
- Anemia **grave** y rápidamente progresiva
- **Hemoglobinuria**
- Frotis:
 - esferocitosis, anisocitosis, autoaglutinación
 - **eritrofagocitosis** por los neutrófilos
- Reticulocitosis
- **Reticulopenia** en algunos enfermos

Síndrome de Aglutininas Frías versus Hemoglobinuria paroxística a Frígore

	SAF	HPF
❖ Título a 4°C	Alto: ≥ 256	Moderado: < 64
❖ Amplitud térmica	4° $\longrightarrow$ $\geq 30^{\circ}\text{C}$	$< 20^{\circ}\text{C}$
❖ Lisis bitérmica (Donath Landsteiner)	Negativa	Positiva
❖ Clase de Ig	IgM	IgG
❖ Especificidad	Anti I/ i	Anti P















Rol del S. de Transfusión en el diagnóstico y tratamiento transfusional de las AHAI

1- Caracterización serológica de la AHAI

2- Tratamiento transfusional del enfermo con AHAI

AHAI: Dificultades en los tests de compatibilidad

- ❖ El 40-80% de los enfermos tienen autoacs. libres en el plasma
- ❖ Los autoacs. reaccionan con los hematíes de todos los donantes: **no disponibilidad de sangre compatible**
- ❖ Los **autoacs.** pueden enmascarar **aloanticuerpos clínicamente importantes**: Rh, Kidd, Duffy, Ss
- ❖ La frecuencia de aloacs. es del 14- 40% comparado con el 3% en los enfermos en general

Problemas serológicos en AHAI: derivados del autoanticuerpo

- Discrepancias ABO

Usualmente de fácil solución
En emergencia usar grupo O

Antisueros				Hematíes	
A	B	D	C	A1	B
+	+	3+	+/-	4+	4+

- Dificultad en el tipaje Rh D:

Uso de reactivos monoclonales especiales

- Dificultad para estudiar fenotipo extenso:

CEce, K, Jka, Jkb, Fya, Fyb, Ss

procedimientos para disociar el auto-ac.

AHAI:

Problemas en tests de compatibilidad

¿Cómo seleccionar CH "seguros" en AHAI caliente?

Testar suero frente a panel de identificación:
¿es más potente la estructura de reacción del alo-ac. que la del auto-ac.?

Técnica de dilución: sólo el 19 % de alo-ac. clínicamente importantes se detectaron (Garratty y cols.)

Técnica de autoadsorción caliente:
La más efectiva .
No es útil si el enfermo ha sido transfundido en los últimos tres meses

AHAI:

Problemas en tests de compatibilidad

¿Cómo seleccionar CH "seguros" en AHAI caliente?

Adsorción alogénica

con varias muestras de diferentes fenotipos:
Muy laboriosa e impopular

Fenotipo de los hematíes	Acs. Que permanecen
R1R1, Jk ^a -	C, E, Jk ^a
R2R2, Jk ^b -, S-	E, C, Jk ^b , S
rr, K-, s-	D, C, E, K, s

AHAI :

Problemas en tests de compatibilidad

¿Transfundir CH con fenotipo compatible para los antígenos clínicamente importantes?

- Técnicamente difícil el estudio del fenotipo extenso en el enfermo
- Debemos tener la garantía de que dispondremos de unidades fenotípicamente compatibles

Problemas en tests de compatibilidad en S. de Aglutininas Frías/ Hemoglobinuria Paroxística a Frigore

Habitualmente el autoanticuerpo no reacciona a 37°,
mientras que los alo-acs. importantes clínicamente
sí lo hacen

- Realizar la p. cruzada estrictamente a 37°C
- A pesar de la especificidad del autoanticuerpo Ii ó P, y por tanto la incompatibilidad con todas las U disponibles, la transfusión es beneficiosa

Prueba cruzada en AHAI caliente

- El suero sin adsorber
 - Todas las U. serán incompatibles en fase de antiglobulina
- El suero adsorbido
 - La p. cruzada puede ser compatible in vitro, eso no garantiza la compatibilidad in vivo

¿Hay que transfundir sangre compatible con el AutoAc específico?

- Algunos trabajos muestran mejor supervivencia de los hematíes compatibles "in vitro"
- En otros no se ha encontrado diferencias en la supervivencia, o el beneficio parece ser mínimo
- Transfundir de acuerdo con la especificidad del Autoac. puede suponer la administración de antígenos diferentes a los del paciente, con el riesgo de aloinmunización (sangre R_2R_2 para pacientes R_1R_1 con anti-e)

Transfusión en AHAI

Tomar la decisión tras considerar cuidadosamente la situación clínica del enfermo

- Varón: h^a transfusional
- Mujer: h^a transfusional y/o h^a obstétrica

Tener en cuenta que:

- la sangre es incompatible
- pueden existir aloanticuerpos asociados
- puede estimular la síntesis de aloanticuerpos
- puede haber hemólisis que complique la situación clínica

Tratamiento AHAI: Transfusión

- Anemia grave de inicio y progresión rápida
- Enfermo sintomático en reposo
- Enfermo con patología cardiovascular



Transfundir lo mínimo para mantener al
enfermo clínicamente estable

Actitud ante un enfermo con hemólisis

- **Hiperaguda:** prevalecen las necesidades del enfermo

- Reposo en cama
- O₂
- H^a transfusional/ obstétrica

Aloanticuerpos → sangre incompatible

↓
identificar

aloacs.no identif.

Decisión clínica
Transfundir

Comunicación entre Clínicos y S. de Transfusión

¿Qué debe tener claro el clínico?

- ❖ La decisión de transfundir depende de las necesidades transfusionales del enfermo
- ❖ Si la incompatibilidad se debe al autoanticuerpo: la supervivencia de los hematíes transfundidos será similar a la de los propios hematíes y el enfermo se beneficiará de la transfusión
- ❖ En la hemólisis fulminante el retraso puede ser devastador para el enfermo: la transfusión debe ser inmediata al margen de la evaluación serológica

Comunicación entre Clínicos y S. de Transfusión

❖ En una anemia que progresa rápidamente el “**estado confusional**” del enfermo es un indicador clínico de necesidad de transfusión inmediata

❖ ¿Umbrales de Hb?

- adultos jóvenes y niños: Hb >4g/dl
- adultos > 50 años: Hb > 6g/dl

¿A qué está obligado el S. de Transfusión?

- A comunicar lo antes posible la información del estudio serológico
- A informar de las U. de CH seleccionadas para transfusión

Transfusión en AHAI: Comunicación entre Clínicos y S. de Transfusión

Información del estudio serológico

- ¿Se ha excluido la presencia de aloanticuerpos en el enfermo?
- ¿Tiene aloanticuerpos?, ¿Se ha logrado su identificación?
- ¿Se ha estudiado el fenotipo eritrocitario extenso?

Información de las características de los CH Seleccionados para transfusión

- " Seguros " en relación con la posibilidad de evitar reacciones hemolíticas que agraven la situación clínica.
- Decidir la estrategia de administración de los CH: fraccionados, con calentador...

Tratamiento AHAI "caliente"

Corticoides: Eficaces en 2/3 de los enfermos:
20% respuesta completa; 10% no respuesta

Prednisona: 1-2mg/Kg día x 2 semanas
(Si hemólisis rápidamente progresiva: metilprednisolona: 100- 200 mg/día)

- Reducción del secuestro eritrocitario en bazo
- Reducción del nº de receptores Fc en monocitos circulantes:
reducción rápida de la hemólisis
- Reducción en la síntesis de autoanticuerpos: reducción de la intensidad de la prueba de AG directa e indirecta

Pauta habitual de reducción si respuesta:

- Mantener 2- 3 meses 10- 20 mg / día
- Si estabilización de Hb /VH: Mantener 2- 3 meses: 10- 20 mg / días alternos
- Reducción a mínima dosis / día que mantiene respuesta hasta suprimir.

Tratamiento AHAI "caliente"

Las recidivas son frecuentes:



Seguimiento
varios años

Hemolisis recurrente:



- Elimina el lugar primario de hemolisis.
- Reduce la síntesis de autoanticuerpos. Disminuye la potencia del test de CD

Esplenectomía



- **Persistencia de hemolisis:**
El hígado es lugar primario de destrucción de hematíes



Nuevas estrategias de tratamiento

Tratamiento AHAI "caliente"

Esplenectomía

La clínica dicta su indicación:

- Precoz si no rpta. a corticoides y deterioro clínico
- Si requiere > 15 mg/día para mantener Hb aceptable

Vacunación

- Pneumococo
- Haemophilis influenzae
- Meningococo C

¿Uso profiláctico de penicilina /
eritromicina de por vida?
(British Med J 2005; 331: 20- 7)

Respuesta: 2/3

Frecuente la recidiva

Pueden responder a dosis bajas de corticoides

Tratamiento AHAI " caliente "

Rituximab: ac. monoclonal anti CD 20

Problemas metodológicos

La base de evidencia para su uso en AHAI es difícil:

- ❖ Síntesis de auto-acs.: linfocitos B policlonales/ monoclonales
- ❖ Diferencias en anomalías de los subsets de céls. T y presentación de ags.
- ❖ Las citopenias autoinmunes no son frecuentes: dificultad de estudios aleatorizados
- ❖ Las series de estudios retrospectivos son pequeñas:
hasta 2003: 23 casos, 21 respuesta. Los 2 no rpta en el único estudio prospectivo
- ❖ Las tasa de respuesta de artículos que agrupan casos no deberían considerarse como base de " evidencia clínica "

Tratamiento AHAI " caliente "

Rituximab: ac. monoclonal anti CD 20

- **Mecanismo de acción:**
 - Inhibe la proliferación de los linfocitos B
 - Inducción de apoptosis
 - Citotoxicidad mediada por complemento
 - Citotoxicidad dependiente del autoanticuerpo
- **Dosis:**
 - Estándar: 375 mg/ semana: 2 - 4 semanas
 - Bajas: 100 mg/ semana X 4 semanas *

* Provan et al. Hematologica 2007; 92: 1695- 98

Tratamiento AHAI " caliente "

Rituximab: toxicidad y complicaciones

- Efectos adversos: tolerables, reversibles, probablemente menos frecuentes que en enfermos con linfomas

- Toxicidad asociada a la **infusión**
- **Infecciones a largo plazo** (tratados con varios cursos): meningoencefalitis por enterovirus
- **Hipogammaglobulinemia** profunda: profilaxis con Igs. iv

Tratamiento AHAI "caliente"

Rituximab: respuesta

❖ *Zecca et al.* Tratamiento AHAI refractaria en **niños**. Blood 2003; 101:3857- 61: respuesta 13/ 15

- 23% recurrencias: nueva respuesta
- 80% respuesta mantenida hasta 30 meses postratamiento

❖ Más de 30 artículos apoyan el uso en **adultos**: ¿tasa de respuesta?

- *D´Arena et al.* Rituximab for warm-type idiopathic autoimmune hemolytic anemia: a retrospective study of 11 adult patients. Eur J Haematol. 2007; 79: 53- 8 (Respuesta: 8/ 11)

- *Bussone et al.* Am. J. Hematol. 2008: Análisis retrospectivo de 27 casos

Tratamiento AHAI "caliente"

Rituximab: respuesta

- Pendientes estudios que definan en qué enfermos está indicado

¿El tratamiento combinado mejora las respuestas?

- R+ Ciclofosfamida
- R+ Fludarabina

Tratamiento AHAI "caliente"

Inmunosupresores

- ❖ Sólo si ineficacia de:
Corticoides, esplenectomía, rituximab.
- ❖ Suprimen la síntesis de autoanticuerpos
- ❖ Problema: citopenias

Clásicos:

- Ciclofosfamida,
- Azatioprina,
- 6-thioguanina

Otros

- Ciclosporina A
- Mycophenolato mofetil

Tratamiento AHAI "caliente"

Otros tratamientos

- ❖ Plasmaféresis
- ❖ Danazol + corticoides en primera línea
- ❖ Altas dosis de Igs i.v.
- ❖ Tratamiento de la causa subyacente: colitis ulcerosa, quistes dermoides de ovario..

AHAI: Tratamiento de Enfermedad de Aglutininas Frías

Rituximab

- ❖ Es la AHAI donde existe documentación más convincente de la eficacia del Rituximab
- ❖ Actualmente podría aceptarse como 1ª línea en enfermos que requieren tratamiento

AHAI: Tratamiento de Enfermedad de Aglutininas Frías

Evitar el frío

Plasmaferesis:

- La rpta puede ser impresionante/decepcionante
- No beneficio a largo plazo
- Requiere medidas especiales para evitar la autoaglutinación durante el procedimiento

- **Corticoides:** generalmente ineficaces
- **Ciclofosfamida y Clorambucilo:** mínima respuesta
- **Fludarabina:** “ casos ”

AHAI: Tratamiento de Enfermedad de Aglutininas Frías

Rituximab

- Berentsen et al. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. Blood 2004; 103: 2925- 28
- Berentsen et al. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. Haematologica 2006; 91: 460- 66

Tasas de respuesta: 45- 60%

¿Cuál es el criterio de respuesta?

¿Tratamiento combinado mejora las tasas de respuesta?

- R+ Ciclofosfamida
- R+ Fludarabina

AHAI: Tratamiento de Enfermedad de Aglutininas Frías

Rituximab: criterios de respuesta

Grado de respuesta	Criterio
Respuesta completa (RC)	Ausencia de anemia No signos de hemolisis Desaparición de síntomas clínicos de SAF No signos de proliferación clonal: MO, Citometria de flujo
Respuesta parcial (RP)	Incremento estable en la Hb de al menos 2g/dl, o Hb normal Reducción de = o > 50% IgM o normal Mejoría de los síntomas clínicos Independencia de Transfusión
No respuesta	Fallo para obtener Rc o RP

Hemoglobinuria Paroxística a Frigore (HPF): Tratamiento

- ❖ Generalmente proceso autolimitado
- ❖ Evitar el frío
- ❖ Puede ser útil para el control de la hemolisis curso corto de corticoides
- ❖ En hemólisis hiperagudas: transfusión

Complicaciones de la AHAI

Tromboembolismo hasta el 30%: Causa más común de muerte en AHAI

Tendencia trombótica por:

Rotura de membranas de eritrocitos: Exposición de fosfatidilserina, formación de complejo protrombinasa, inducción por citocinas de factor tisular endotelial ??

Frecuentemente **anticoagulante lúpico**, acs anti-cardiolipina
Identifica enfermos con riesgo elevado de tromboembolismo venoso

¿ Anticoagulación profiláctica?

Si anticoagulante lúpico

Complicaciones de la AHAI:

- There were 28 patients who had a total of thirty six exacerbations of haemolysis. Anticoagulant prophylaxis had been introduced from 1992 following three cases with fatal pulmonary emboli. Venous thromboembolism occurred in 5 of 15 exacerbations without prophylaxis but in only one of 21 in which prophylaxis was given. **It is suggested that auto-immune haemolysis increases the risk of thromboembolism** but further studies are required to quantify the risks and to define optimal prophylactic regimens.

Future Development of Lymphoproliferative Disorders in Patients with Autoimmune Hemolytic Anemia. Sabah Sallah, JYWan and LR Hanrahan. Clinical Cancer Research. Vol 7: 791-794, 2001

Table 1 Characteristics of 107 patients with AIHA

Age	
Median	54
Range	(23-83)
Sex	
Male	37 (34.5%)
Female	70 (65.5%)
AIHA	
Warm-active antibodies	78 (72.9%)
Cold-active antibodies	22 (20.5)
Mixed	5
Paroxysmal cold hemoglobinuria	2
Reticulocytosis (%)	
0.5-1.9	4 (3.8%)
2-4.9	30 (28%)
5-9.9	46 (43%)
≥10	27 (25.2%)
Serum monoclonal gammopathy	
IgG	6 (5.6%)
IgM	5 (4.6%)
No. of patients with underlying immune disorders	40 (37%)
No. of patients who developed malignancy	19 (18%)
Median time to develop malignancy (mo)	26.5
Follow-up (mo)	
Median	36
Range	6-76

Complicaciones de la AHAI

Riesgo de desarrollar trastorno linfoproliferativo

Table 2 Assessment of risk factors for developing lymphoproliferative disorders in patients with AIHA: univariate and multivariate analysis

	AIHA	AIHA/Malignancy	Univariate analysis		Multivariate analysis	
			P-VALUE	OR (95% CI)	P-VALUE	OR (95% CI)
No. of patients	88	19				
Median age	51.5	67	0.0007		0.005	1.105 (1.02–1.18)
Sex						
Male	27	10	0.068	2.51 (0.92–6.88)	0.922	1.08 (0.25–4.74)
Female	61	9				
AIHA ^a						
Cold-active antibodies	14	10	0.0003	8.5 (2.7–26.5)	0.951	1.05 (0.19–5.79)
Warm-active antibodies	71	7				
Underlying immune disorders	33	7	0.429	1.5 (0.6–4.1)	0.002	14.1 (2.71–75.1)
Serum monoclonal protein	5	6	0.003	7.7 (2.0–28.7)	0.045	8.566 (1.04–70.19)

^a Of the 19 patients who developed lymphoproliferative disorders, 2 had mixed AIHA. Of the 88 patients who did not develop malignancy, 1 patient had mixed AIHA.

Future Development of Lymphoproliferative Disorders i Patients with Autoimmune Hemolytic Anemia. Sabah Sallah, JYWan and LR Hanrahan. Clinical Cancer Research. Vol 7: 791-794, 2001

In conclusion, this study provides evidence and establishes an association between AIHA and future appearance of hematological malignancies. Knowledge of certain clinical and laboratory features present at the time of diagnosis may help identify a subset of patients at high risk for developing LPDs. Periodic clinical and laboratory evaluation of these patients, perhaps every 3 months, may prove to be effective in the early

detection of these malignancies. Whether this approach would eventually improve the outcome of these patients remains to be seen. Serial evaluations, however, are likely to provide insights on the natural history of both AIHA and the lymphoid malignancies developing in this setting. The relation between AIHA and the future appearance of a LPD is reminiscent of the association between monoclonal gammopathy of undetermined significance and subsequent development of plasma cell disorders. In our view, indefinite follow-up is warranted in both cases.

Algunas características de las AHAI

	AHAI caliente IgG	AHAI caliente por IgM	Síndrome de Aglutininas Frías	Hemoglobinuria paraxística a frigore
Manifestaciones clínicas	Anemia de severidad variable. Ocasionalmente s. hemolítico agudo	Hemolisis hiperaguda;	A.H moderada crónica; mediana edad/ ancianos; exacerbación con el frío	A.H. aguda; hemoglobinuria; frecuente en niños con h ^a previa de i. viral: 30- 40%
Pronóstico	Variable. Mortalidad significativa	Importante tasa de mortalidad	Bueno; anemia crónica, generalmente estable	Excelente, tras el comienzo explosivo
Tratamientos más eficaces	Esteroides, esplenectomía, inmunosupresores,, Igs i.v., Rituximab.	Esteroides, transfusiones, Igs. i.v., RPT, Rituximab...	Evitar el frío; inmunosupr esores: leukeran, ciclofos., fludarabina, Rituximab	No bien definido; esteroides empíricos. Si se necesita transfusión