

XXXII Congreso Nacional de la SEMI

XIV Congreso de la Sociedad
Canaria de Medicina Interna

26-28 Octubre 2011



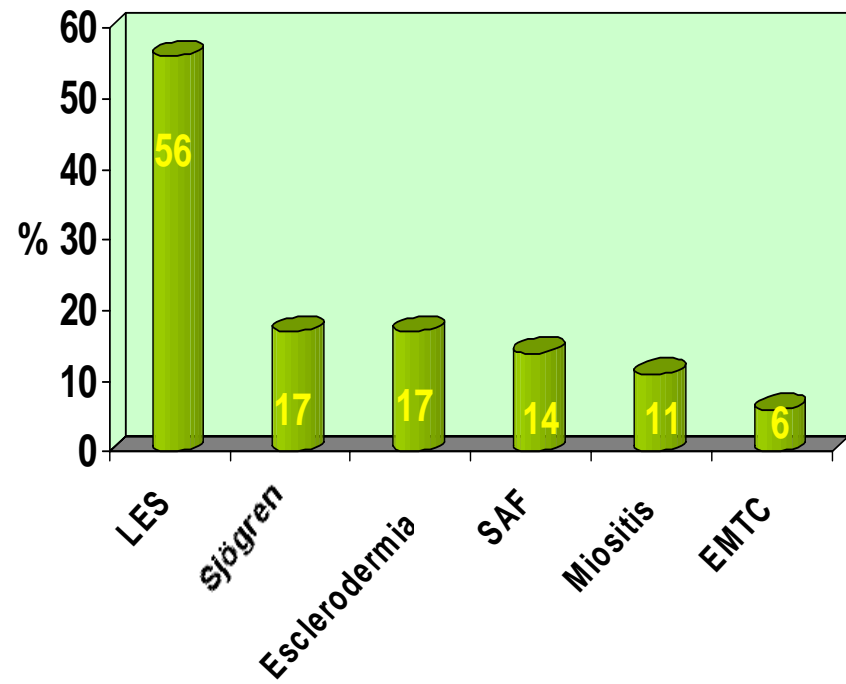
Manejo de las citopenias en las
enfermedades autoinmunes sistémicas

Mónica Rodríguez Carballeira
Hospital Universitari MútuaTerrassa

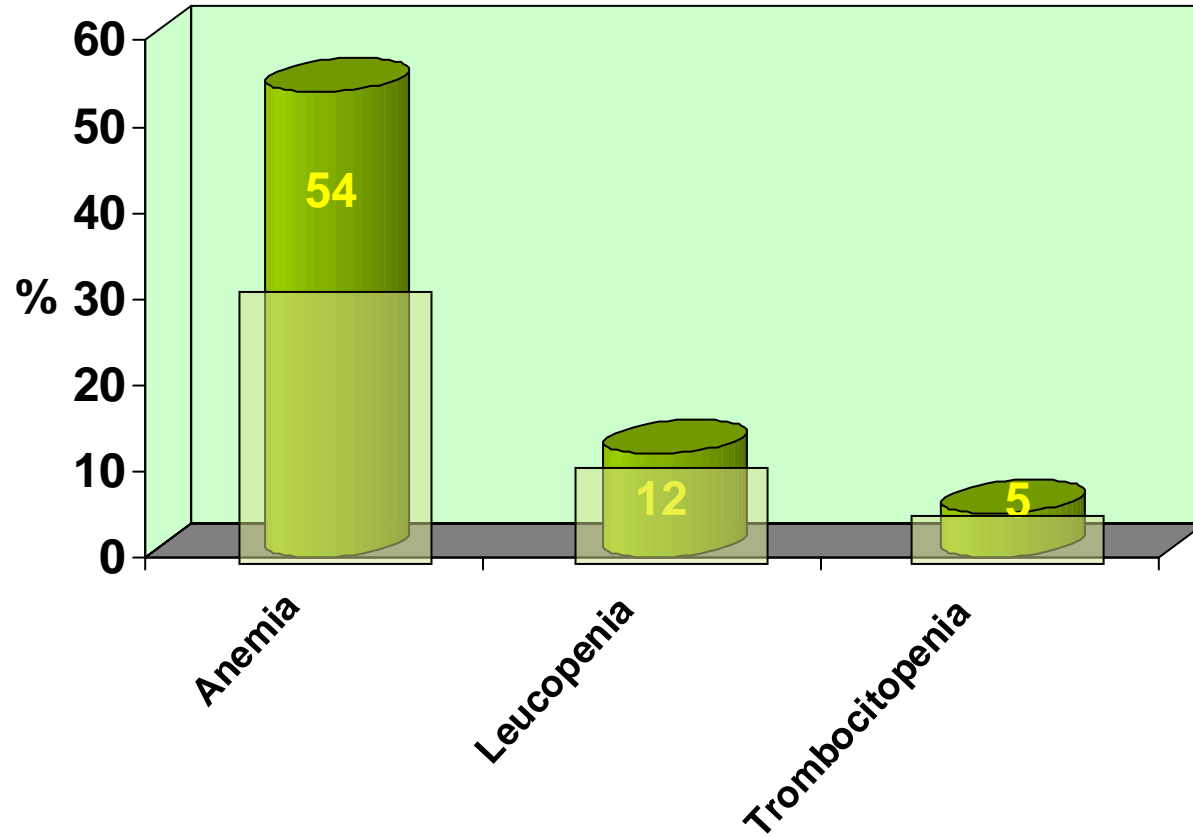


Prevalencia citopenias en 185 EAS

	N= 185
Edad	47 (17) años
Sexo femenino	151 (82%)
Inmunosupresores	22 (17.8%)
Corticoides a dosis altas (>10mg/kg/d > 60d)	
Remisión prolongada	
Estable	
En brote	
Conectivopatía	→
Vasculitis	
EITC (LES like)	
Sarcoidosis	
Behçet	



Citopenias



Causas de citopenias en EAS



- *Yatrogenia*
- *Enf. subyacente*

- LES (criterio diagnóstico)
- Otras conectivopatías
- Vasculitis

Yatrogenia

- Mielosupresión

- CFM
- Azatioprina
- Leflunamida
- Danazol
- D-Penicilamina
- Sales de oro
- Citostáticos
- AINEs

- Leucopenia

- MFM
- Anticovulsivantes
- Neurolépticos
- Antidepresivos
- Tranquilizantes

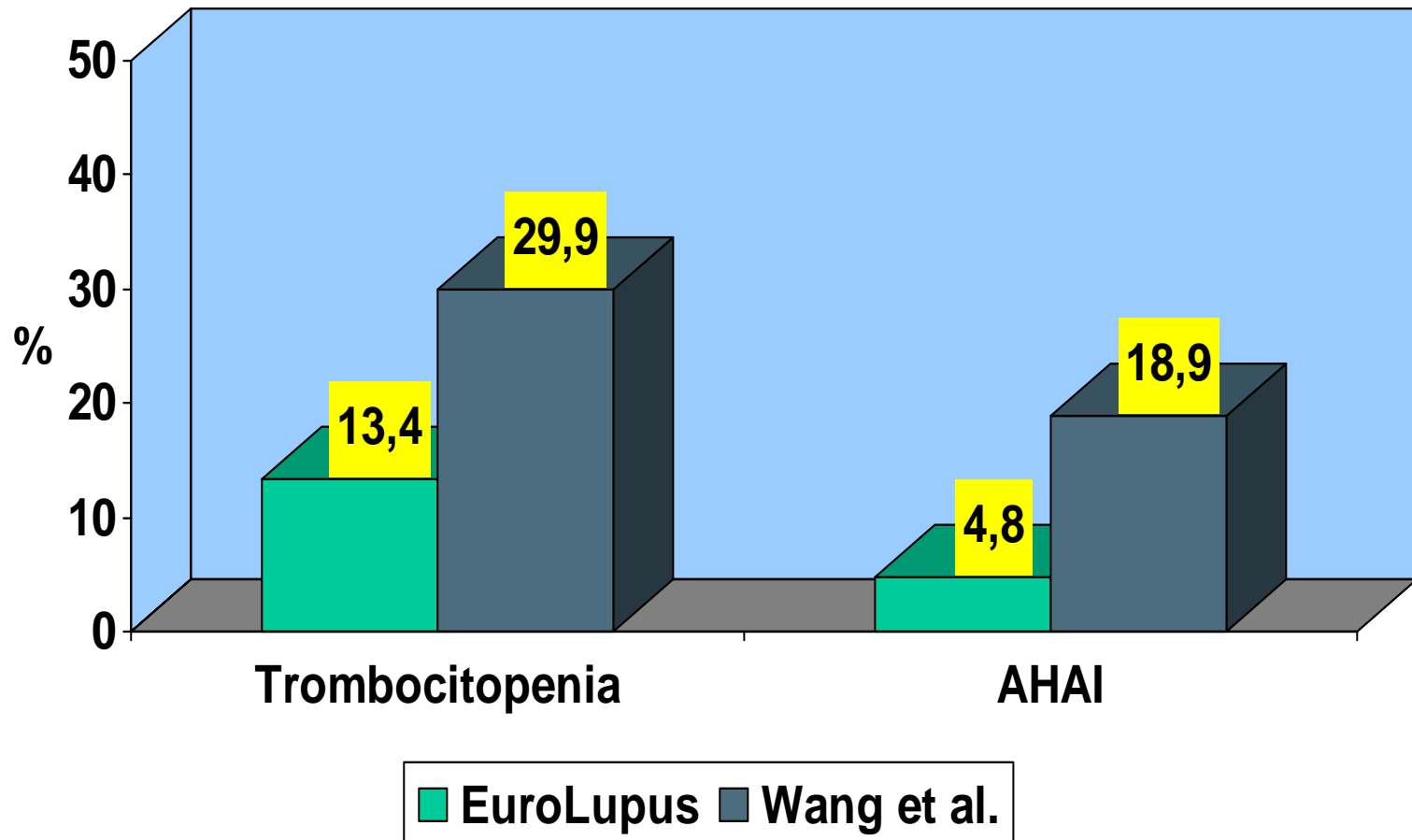
- Trombocitopenia

- Antineoplásicos
 - Tiacidas
 - Alcohol
 - Estrógenos
 - IFN
 - Sulfamidas
 - AAS
-

Citopenias en el LES

	<i>Frecuencia (%)</i>	<i>Sensibilidad (%)</i>	<i>Especificidad (%)</i>	<i>Mecanismo</i>
Trombocitopenia	20-40	21	98	Ac anti-PQ AAF
AHAI	5-10	18	98	Ac anti-hematíe aCL (IgM)
Leucopenia	18-50	46	89	Actividad del LES Inmunosupresores
Linfopenia	75			Ac linfocitotóxicos. Apoptosis

Prevalencia de trombocitopenia y AHAI en pacientes con LES

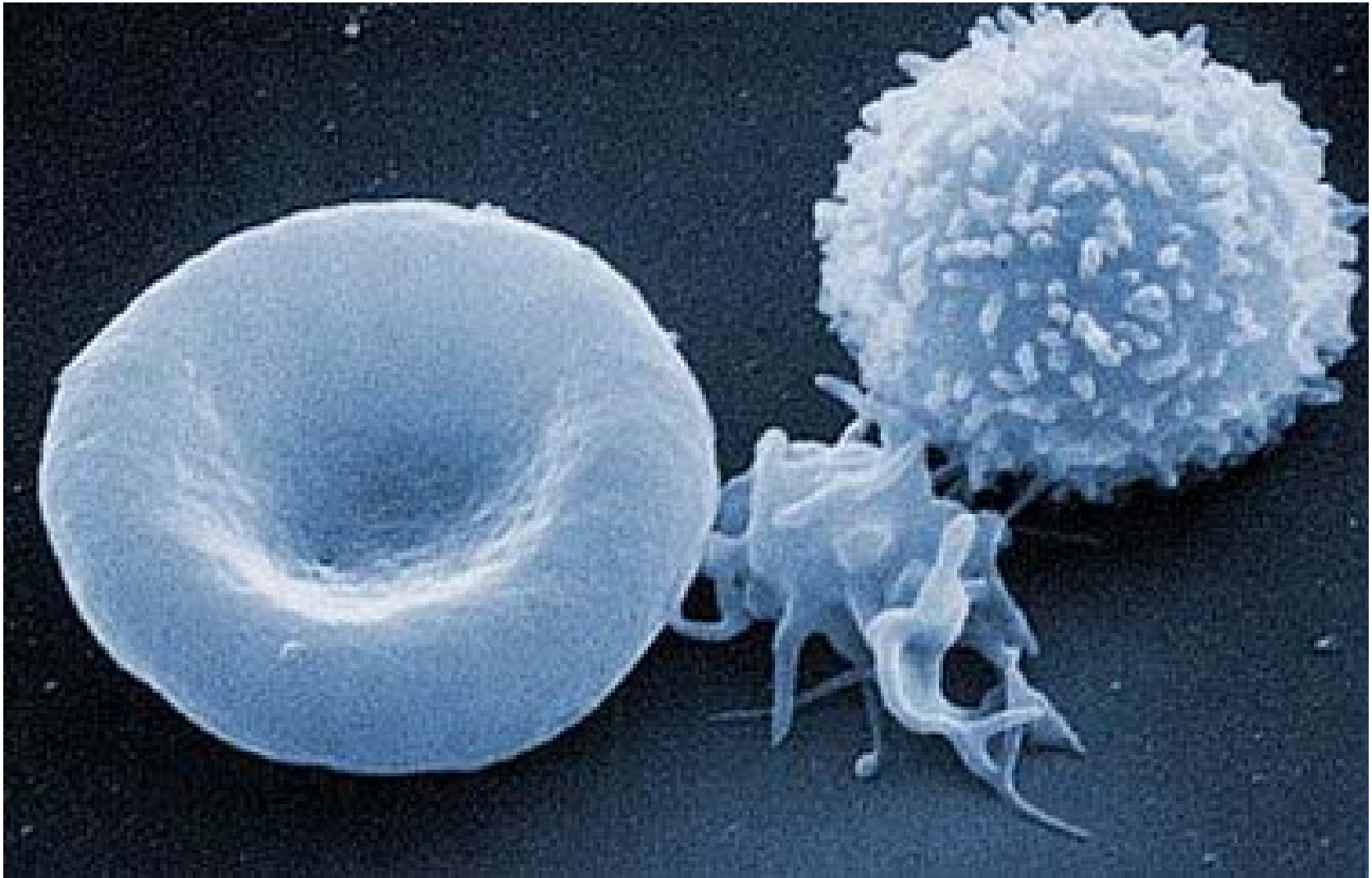


Hemocitopenia y pronóstico

- Mejor pronóstico de LES con hemocitopenia (Alarcón Segovia . J Rheumatol 1977)
- No influencia en pronóstico de LES (Nossent JC. J Intern Med 1990)
- Trombocitopenia grave → peor pronóstico
- La presencia de AHAI y plaquetopenia se ha relacionado con actividad pero
 - afectación < grave otros órganos
 - mayor presencia de AAF

Buen pronóstico

Pancitopenia



Pancitopenia

- **Diagnóstico:** Aspirado o biopsia M.O.

Tratamiento:

- -Según etiología

- -Complicaciones:

- Transfusiones

- Antibióticos

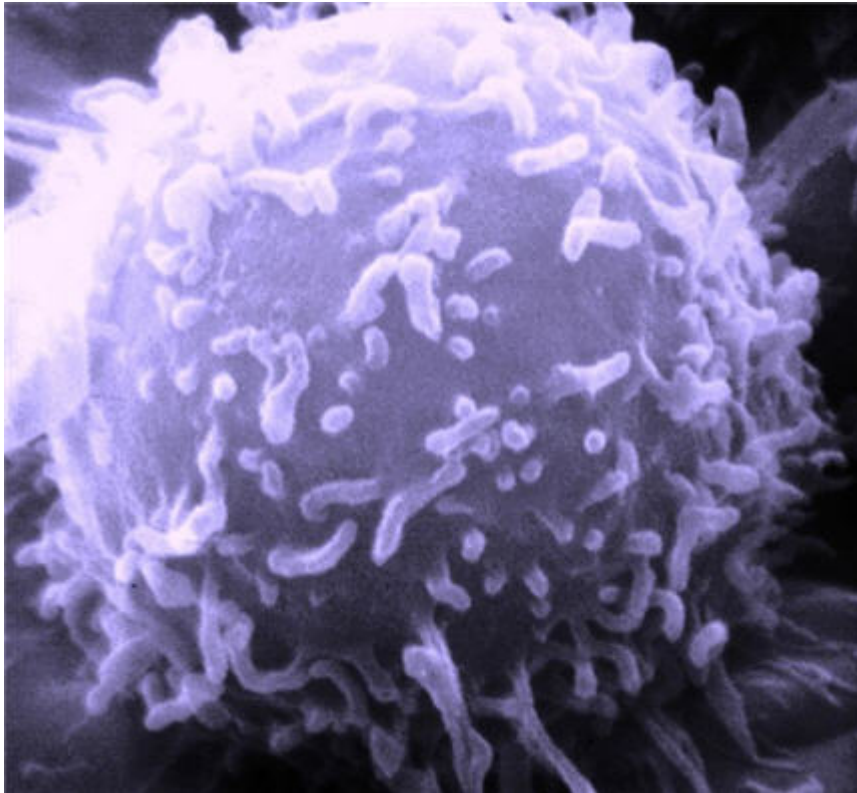
- -Restaurar hemopoyesis

- - Inmunosupresión: IG IV, cortis, CsA

- - Reponer cels. progenitoras (TMO)

- *Factores de crecimiento: de apoyo

Serie blanca



Leucopenia ($< 4000\text{mm}^3$)

- 20-60% de LES
 - Predomina en $< 50\text{a}$
 - Se ha relacionado con:
 - Daño renal
 - Ac Sm
 - Se debe a neutropenia y/o linfopenia
-

Granulocitopenia ($<2500\text{mm}^3$)

Prevalencia:

- **LES:** mitad pacientes a lo largo del seguimiento; solo 4% severa Katsanis E. Am J Haematol 1987; Garcia Tello A. Ann Med Intern 2002
 - Ac Ro (Kurien BT. Clin Exp Immunol 2000) ,
 - Relación con infección no bien establecida
 - Asociado con otras citopenias,
- **Sjögren** : 30% (Brito-Zerón O. Semin Arthritis Rheumatism 2009)
 - Más jóvenes
 - Serología: Ro, La, FR, C4
 - Otras citopenias
 - Infecciones graves en $<1000\text{mm}^3$

Causas:

- Ac antigranulocito (formas leves)
- Aumento de la agregación de neutrófilos
- Apoptosis granulocítica aumentada (Courtne)
- Esplenomegalia
- Sepsis
- Disminución de la producción en MO por

inmunidad celular que interfieren la hemopoyesis (Arenas M Arthritis Rheum 1992, Yamasaki K, J Rheumatol 1984)

yatrogenia: más grave (Martínez Baños Rheumatology 2006)

- No tratamiento en asintomáticos. ¡Ojo yatrogenia! (profilaxis en algunas situación)

TABLE 4. Use of prednisolone, immunosuppressants and concomitant medications prior to the development of neutropenia

Corticosteroids and immunosuppressive drugs	With neutropenia	Without neutropenia	P
Prednisolone	78.1%	80.0%	0.83
Prednisolone (mg) (mean daily dose)	28.19 ± 26	24.38 ± 21.3	0.44
Azathioprine	36.3%	40.0%	0.73
Azathioprine (mg) (mean daily dose)	91.6 ± 35.8	83.6 ± 34.5	0.52
Cyclophosphamide p.o.	3.0%	1.5%	0.56
Cyclophosphamide i.v.	18.1%	10.7%	0.31
Methotrexate	9.1%	1.5%	0.07
Any immunosuppressive drug	60.6%	44.6%	0.13
Concomitant medications			
Acyclovir	6.1%	1.5%	0.21
Allopurinol	3.0%	1.5%	0.62
Amoxicillin-clavulanic acid	9.1%	1.5%	0.07
Cisapride	6.1%	0	0.04
Phenytoin	12.1%	1.5%	0.02
Omeprazol	6.1%	1.5%	0.21
Trimethoprim-sulphamethoxazole	9.1%	1.5%	0.07
Any concomitant medication	58%	20.0%	0.001

Linfopenia

- Prevalencia 20-93% acumulada en LES (criterio)
 - Independiente de leucopenia aunque contribuye
 - Causas: Ac antilinfocitos no específicos, IL10
 - Asociada en LES a Ro, La, Sm, RNP .
 - Dudosa correlación con la actividad
 - No con la supervivencia
-

Serie roja



Anemia

- ❑ Prevalencia con enfermedad
- ❑ Suele ser moderada (Hb)
- ❑ Valor pronóstico no bien
- ❑ Tipos:

- NO inmune:

- ❑ por enf. crónica,
- ❑ ferropénica,
- ❑ por enf. renal,
- ❑ Otros: yatrógena (mielotoxicidad), sideroblástica, an. cels. falciformes

- Inmune:

- ❑ anemia hemolítica autoinmune,
- ❑ aplasia de cels. rojas
- ❑ anemia perniciosa.
- ❑ hemólisis por yatrogenia,

Table 1 Causes of anaemia in patients with SLE

Anaemia of chronic disease
Blood loss
Gastrointestinal loss, menorrhagias
Nutritional deficiencies
Iron, folate, B12
Immune mediated
Haemolysis, red cell aplasia, haemophagocytosis, aplastic anaemia, pernicious anaemia
Myelofibrosis
Uraemia
Treatment induced
Microangiopathic haemolysis
Disseminated intravascular coagulation, thrombotic thrombocytopenic purpura, drugs
Hypersplenism
Infection
Myelodysplasia

*García Tello A. An Med Interna 2002
Dubois*

Nossent L. Quart J Med 1991

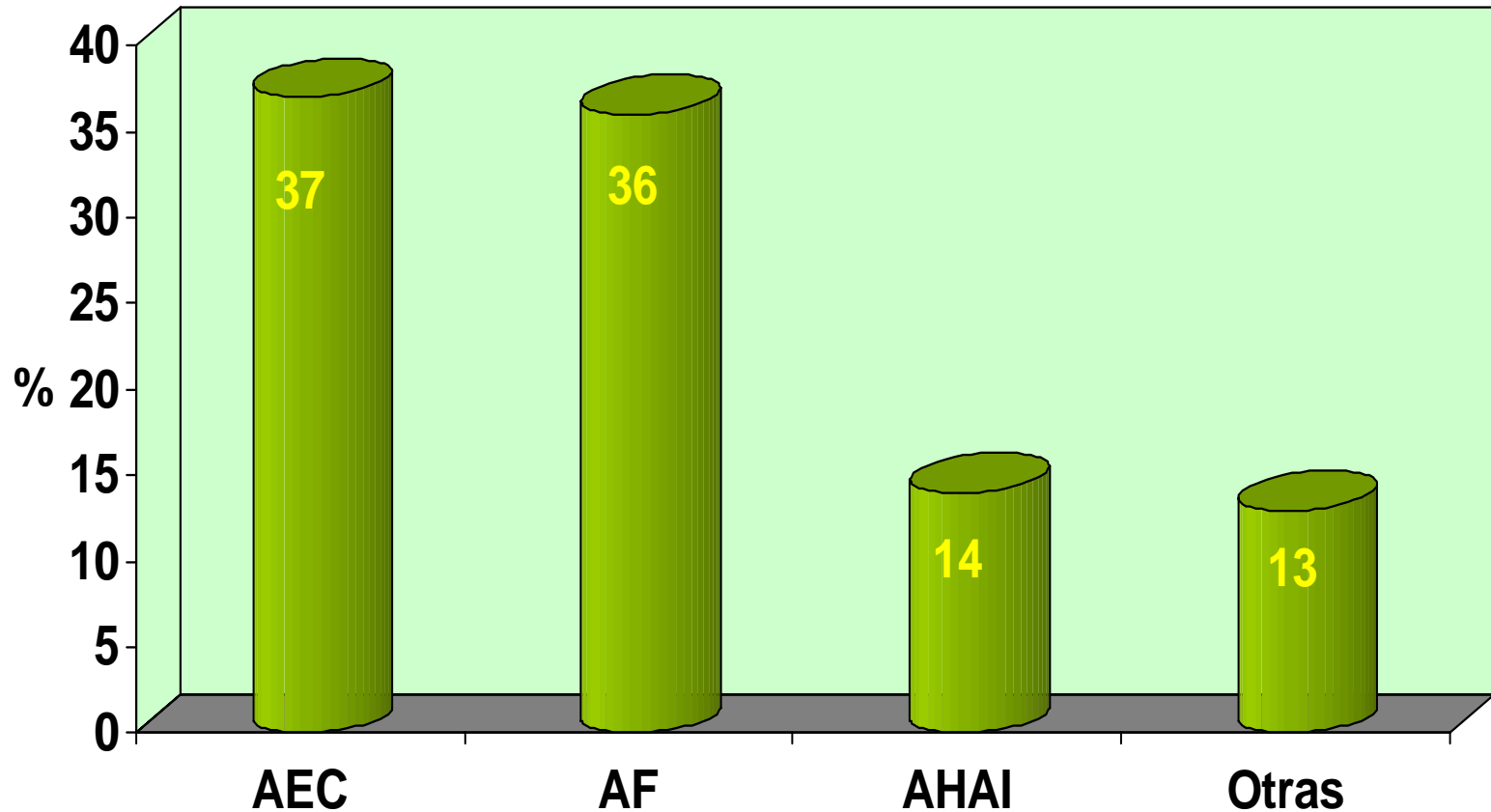
Antolin J. An Med Interna 1991

Keeling D. Blood Rev 1993

Vlachoyannopoulos P. Lupus 1993

Giannouli S. AnnRheum Dis 2006

Anemia en LES: etiología



Patogenia

- Enf. crónica
 - acortamiento de la vida de los hematíes,
 - ac antieritrocitos en 15% LES (anemia más grave y actividad)
 - alteración del almacenamiento y distribución del Fe,
 - eritropoyesis ineficaz (factores celulares/ séricos),
 - ↓ actividad/resistencia a eritropoyetina mediada
 - por IL1, Il-6, IL-10, TNF&
 - Ac antieritropoyetina (20-40% LES) se relaciona con la actividad de la enfermedad pero no con los niveles de EPO o Hb

- Ferropénica
 - Pérdidas ginecológicas o GI por AINEs o corticosteroides

- Anemia hemolítica autoinmune (5-22%LES, criterio; de estos en 2/3 es el debut)
 - por Ac calientes (IgG); 70%
 - por Ac fríos (IgM); 32%

- Otras causas : enf. cels. falciformes; perniciosa, IRC; βtalasemia

Castellino AnnRheum Dis 2005

Tratamiento anemia

- Enf. crónica: es el de la enfermedad de fondo
 - Raramente requiere tratamiento por si sola
 - Raramente remite
- Ferropénica: causa y aporte Fe
 - Promedio de tiempo hasta corrección: 10 meses
- Déficit de B12 o fólico → tto sustitutivo
- Aplasia pura serie roja:
 - Corticoides
 - Inmunosupresores
 - Altas dosis de gammaglobulina
- IRC: EPO
- AHAI....

Anemia Hemolítica Autoinmune (AHAI)

Diagnóstico

- **Evidencia serológica de un Autoanticuerpo:**
 - Coombs directo positivo
 - Identificación de Autoanticuerpo frente a hematíes
 - Ac calientes (IgG): actúan a 37°C
 - Ac fríos (IgM): actúan a 4°C

- **Evidencia clínica o de laboratorio de hemólisis**
 - Anisocitosis, microesferocitosis, policromatofilia
 - Aglutinación
 - Reticulocitosis
 - Aumento de bilirrubina indirecta; LDH
 - Descenso de Haptoglobina

AHAI

- Se ha relacionado con
 - trombocitopenia,
 - nefritis,
 - afectación SNC
 - actividad en general
- Mayor prevalencia de aCL (74%) y DNA+
- No se relaciona con supervivencia

*Souza Domiciano D, Clin Rheumatol 2010
Kokori SIG.AmJ Med 2000
Durán D. Arthritis Rheum 2008 (LUMINA)*

AHAI por Ac. Calientes. Leve-Moderada.

Tratamiento

- Leve: no tratamiento
- Prednisona 1-2 mg/Kg/día
 - Respuestas 70-80% (1-3 semanas)
 - Reducción rápida hasta 0,5mg/kg/d (primeras 4-6 semanas)
 - Mantener mínima dosis eficaz hasta completar 2-4 meses
- Si precisan > 15-20 mg/día o recaída
 - Añadir inmunosupresor (respuesta 40-50%):
 - Azatioprina, 1-2,5mg/Kg/d
 - MMF
 - Danazol,
 - Ciclosporina
 - Si no hay respuesta: RTX/esplenectomía

AHAI por Ac. Calientes. Grave.

Tratamiento

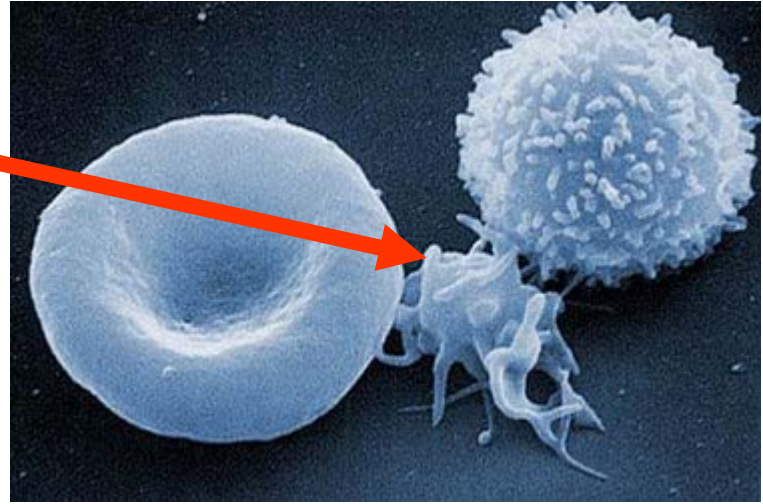
- Bolus metilprednisolona (1g/ev/d x 3días)±
 - Inmunoglobulinas iv (400mg/kg/dx1-2dias) ±
 - Ciclofosfamida iv (0,5-0,8mg)
 - (Transfusión)
 - Si no hay respuesta: **esplenectomía** / RTX
- Monitorización por reticulocitos y Hb

AHAI. Ac fríos

- Fundamental: evitar el frío
- Tratamiento médico insatisfactorio:
 - esplenectomía: secuestro hepático
 - clorambucil, ciclofosfamida
 - Interferón- α
 - Plasmaféresis (80% IgM intravascular)
 - Esteroides
- Rituximab (¿primera opción?)

Dierickx D. J Int Med, 2009

Plaquetas



Trombocitopenia

- Prevalencia 7-52% en LES; < 10% es <10 x 10⁹ plaq/L
- Causas:
 - amegacariocítica: rara.
 - por inhibición en MO celular
 - destrucción periférica (60-87% de LES tienen Ac antiplaquetas)
- Asociada a AAF, otras citopenias (AHAI)
- Formas de presentación:
 - Crónica generalmente asintomática
 - Aguda severa coincidiendo con actividad
 - PTI que puede preceder al LES hasta en 10a
 - PTT: rara
- Marcador de mal pronóstico
 - Más gravedad y mayor daño crónico
 - Se relaciona independientemente con mortalidad

Cuando tratar trombocitopenia.

Factor *paciente*

- Objetivo:
 - Evitar el sangrado
 - Efectos adversos mínimos
- Tratamiento "individualizado"
 - Sangrado activo / situación crónica estable
 - Edad
 - Estilo de vida
 - Riesgos adicionales para hemorragia
 - Uremia
 - HTA no tratada o mal controlada
 - Fiebre
 - Infecciones
 - Alcoholismo
 - Aneurismas
 - Historia de úlcera péptica
 - Hepatopatía crónica
 - Efectos adversos del tratamiento
 - Preferencias del paciente

Factor *plaquetas*

Riesgo de hemorragia mayor:

■ $< 10 \times 10^9/L$: muy alto

■ $10-20 \times 10^9/L$: alto
■ $20-30 \times 10^9/L$: individualizar

Riesgo ajustado a la edad ($< 30000\text{mm}^3$):

- < 40 a. → 0,4%
- 40-60 a. → 1,2%
- >60 a. → 13%

■ $30-50 \times 10^9/L$: comunicados casos, evento impredecible

Hemorragia

Lacey. *Semin Throm Hemost* 1997.
Cohen YC. *Arch Intern Med*. 2000.

Trombocitopenia grave: sangrado activo o $< 10 \times 10^9 \text{ plaq/L}$

Metilprednisolona IV (1g/día x 1-3 días)
Prednisolona vo (1-2mg/kg/día)

si no responde en 48h

Ig IV (400mg -1g /kg/dia x3-5d)
±Transfusión de plaquetas

si no responde:

esplenectomía / RTX

■ Si corticodependencia:

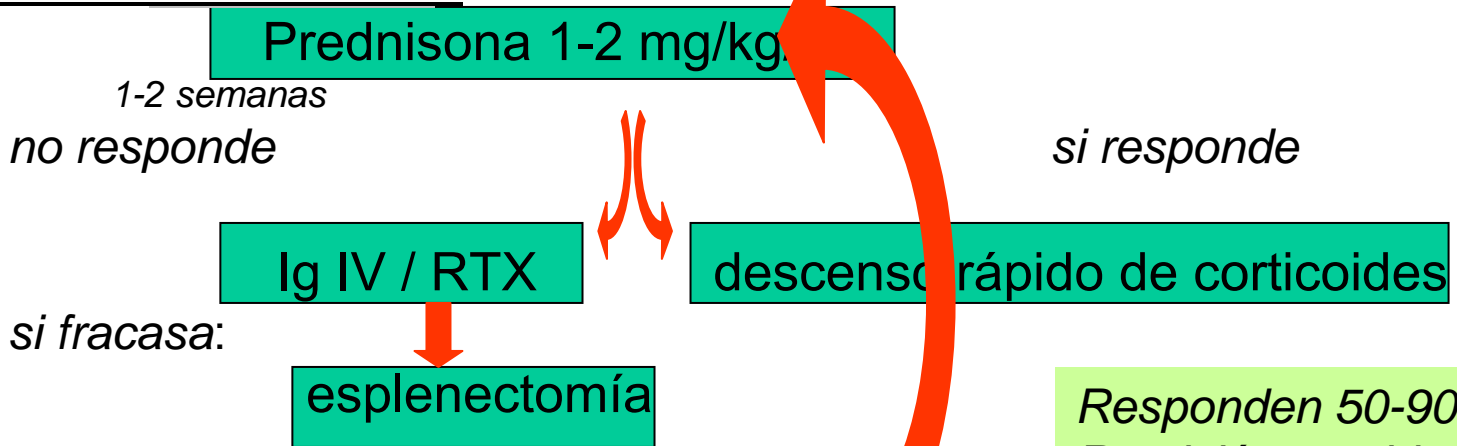
- (Danazol, ciclosporina) azatioprina/MMF

■ Medidas reducir el riesgo de sangrado:

- No antiagregantes, anticoagulantes
- Control HTA
- Ac. ϵ -aminocaproico

Trombocitopenia moderada-leve

Plaquetas 10-30 x 10⁹/L



Recidiva / Corticodependencia

- Azatioprina
- MMF
- Danazol (10 –15 mg/kg/ d vo)

Plaquetas estables: 30- 50 x 10⁹/L

- Observación.
- Prednisona 0,5 mg/kg/d

Responden 50-90%
Remisión estable 10-30%

Objetivo:

- ✓ Plaquetas >20-30 x 10⁹/L
- ✓ Evitar yatrogenia

Púrpura Trombótica Trombocitopénica

- Descenso de la metaloproteasa ADAMTS-13 → no se fracciona vWF → agregación plaquetar
- Niveles actividad ADAMTS-13, monitoriza respuesta
- PF disminuye la mortalidad de > 90% a < 20%
 - retira autoanticuerpos anti-ADAMTS-13
 - aporta ADAMTS-13
 - efecto temporal: supervivencia 6 m 78%

Si recurrencia



resistencia

Inmunosupresores/ esplenectomía / **Anti CD20**

Sadler JE. Am Soc Hematol Educ Program. 2006.

Rock GA et al. N Eng J Med 1991.

et al. N Eng J Med 2006

Garvey B. BJH, 2008.

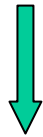
Papel de los AAF



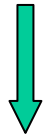
SAF 'hematológico'

- N=55 AH/trombocitopenia o ambos y AAF

13,5 años



- 25 desarrollan SAF
(tiene más AL+)



AL: Capacidad predictora de trombosis
de 4,5% personas /año



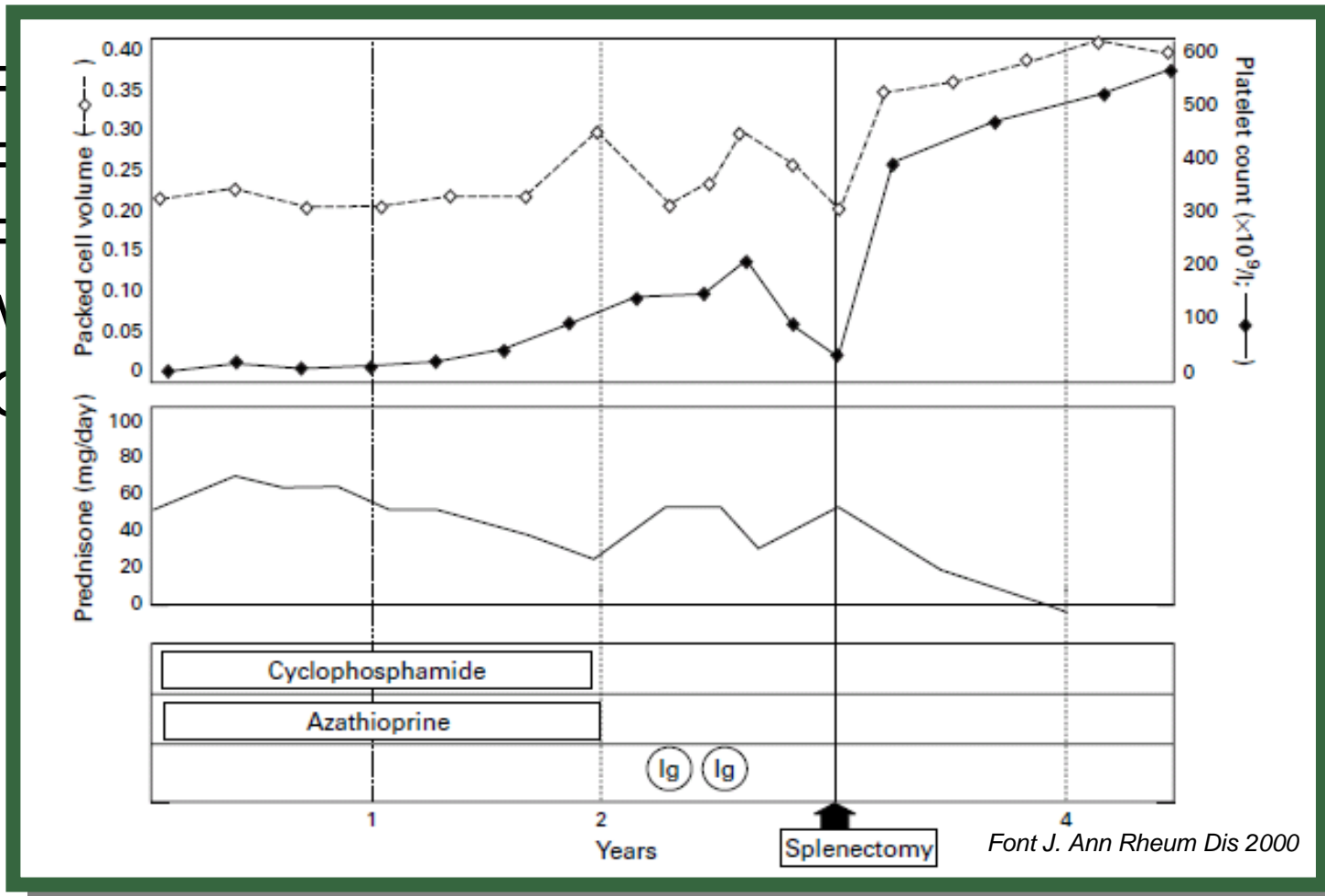
30 ¿SAF hematológico?

Esplenectomia / anti CD 20



Esplenectomy

■ P
 ■ P
 ■ P
 ■ M
 ■ C



Anti CD20 - Rituximab

- Buena tolerancia
- Buena respuesta (media 50-60%)
- Respuesta independiente del tto previo, de Hb/plaq y de Ac
- Tiempo hasta respuesta mediana 3 semanas (dos tiempos)
- Duración de la respuesta > 1 año
- Retratamiento efectivo
- Utilidad
 - Retrasa o evita esplenectomía o uso inmunosupresores.
 - También útil en recidivas tras esplenectomía
 - AHA1 por ac frios: primera elección
 - PTT: alternativa si fracasa plasmaféresis
- Coste ?
- Tratamiento de mantenimiento ?

Neutropenia tardía por Rituximab

- Leucos 500-1000 mm³

- Desarrollo de ANCA (en 50-60-40%)

Study First Author (ref.)	No. of Patients	Patient Characteristics	Rate of LON % (patients)	Median Time From Last RTX to LON (days) (range)	Recurrent Episode of LON (No./No. of Patients)	Median Duration of LON Episode (days) (range)	Median No. of RTX Infusions (range)
Chaiwatanatom ^{6*}	53	Mixed population	13% (7)	122 (32-168)	1/7	9 (4-148)	4 (2-8)
Dunleavy ^{12*}	76	Mixed population	8% (6)	175 (77-204)	0/6	12 (1-16)	6 (3-6)
Fukuno ^{15*}	54	Mixed population	5.6% (3)	73 (34-111)	2/3	6 (5-16)	4
Cattaneo ^{5†}	72	Mixed population	27.3%¶ (21)	70 (21-161)	NA	77 (7-161+)	4 (2-8)
Nitta ^{34‡}	107	Mixed population	21.5%** (23)	124 (46-384)	3/23	28 (5-84)	NA
Tesfa ^{47‡}	113	Mixed population	7%†† (8)	88 (30-295)	1/8	54 (10-120)	8 (5-9)
Cairolì ^{4§}	10	ASCT patients	70% (7)	38 (14-84)	2/7	12 (7-145)	2§§
Lemieux ^{25§}	39	ASCT patients	15% (6)	158 (84-193)	NA	9 (8-93)	NA
Hirayama ^{17*}	14	ASCT patients	42% (6)	NA	NA	NA	NA
Lai ^{24‡}	121	DLBCL	13.2%††† (16)	129 (39-277)	NA	68 (3-349)	6¶¶ (1-8)
Rios-Fernandez ^{39‡}	23	AI diseases	4.3% (1)	119	NA	5	4
Jones ^{19*}	65	ANCA Vasculitis	3% (2)	120 (90-150)	NA	NA	NA

- GSF utilidad?

Biológicos en anemia y trombocitopenia autoinmunes

■ Rituximab:

- Compite con esplenectomía
- Se prefiere en casos de AHA1 por ac fríos
- En combinación con corticoides, IG y CFM se propone como tratamiento en un nivel superior de la escala terapéutica

■ Rituximab + alemtuzumab a bajas dosis: eficaz como alternativa en refractarias a corticoides

Gómez-Almaguer D. Blood 2010

Transplante stem cell

Table 4A. Univariate analysis of prognostic factors in 900 patients with severe autoimmune diseases treated by autologous HSCT and reported to the EBMT data base from 1996 to December 2007.

	100-day transplant-related mortality (95% CI)	3-year progression-free survival (95% CI)	3-year overall survival (95% CI)
Category of autoimmune disease			
Multiple sclerosis	2 (0-4)	55 (49-61)	93 (89-97)
Systemic sclerosis	6 (2-10)	63 (55-71)	80 (66-94)
Rheumatoid arthritis	1 (0-3)	23 (13-33)	98 (94-100)
Systemic lupus erythematosus	11 (5-17)	54 (42-66)	87 (79-95)
Juvenile idiopathic arthritis	11 (6-22)	52 (38-66)	82 (72-92)
Hematologic immune cytopenia	8 (0-18)	34 (16-52)	80 (74-86)
Others	6 (4-6)	46 (34-58)	83 (75-91)
	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001

From the European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party on Autoimmune Diseases. Haematologica. 2010;

Conclusiones

- La citopenia es muy prevalente en las enf. autoinmunes aunque pocas veces confiere gravedad
- La anemia más frecuente es la de procesos crónicos y no suele requerir tratamiento específico
- La granulocitopenia severa suele ser por yatrogenia
- El tratamiento de la AHAI y la trombocitopenia se fundamenta en corticosteroides
- Anti CD20 se perfila como una buena alternativa para retrasar o evitar la esplenectomía



Gracias