

VIIÈ CURS D'ERITROPATOLOGIA
DE LA SOCIETAT CATALANA D'HEMATOLOGIA I HEMOTERÀPIA



HPN controvèrsies

Dra. Inés Hernández Rodríguez

Servei d'Hematologia i Hemoteràpia

Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona

Dra. Anna Gaya i Valls

Servei d'Hematologia

Hospital Clínic, Barcelona

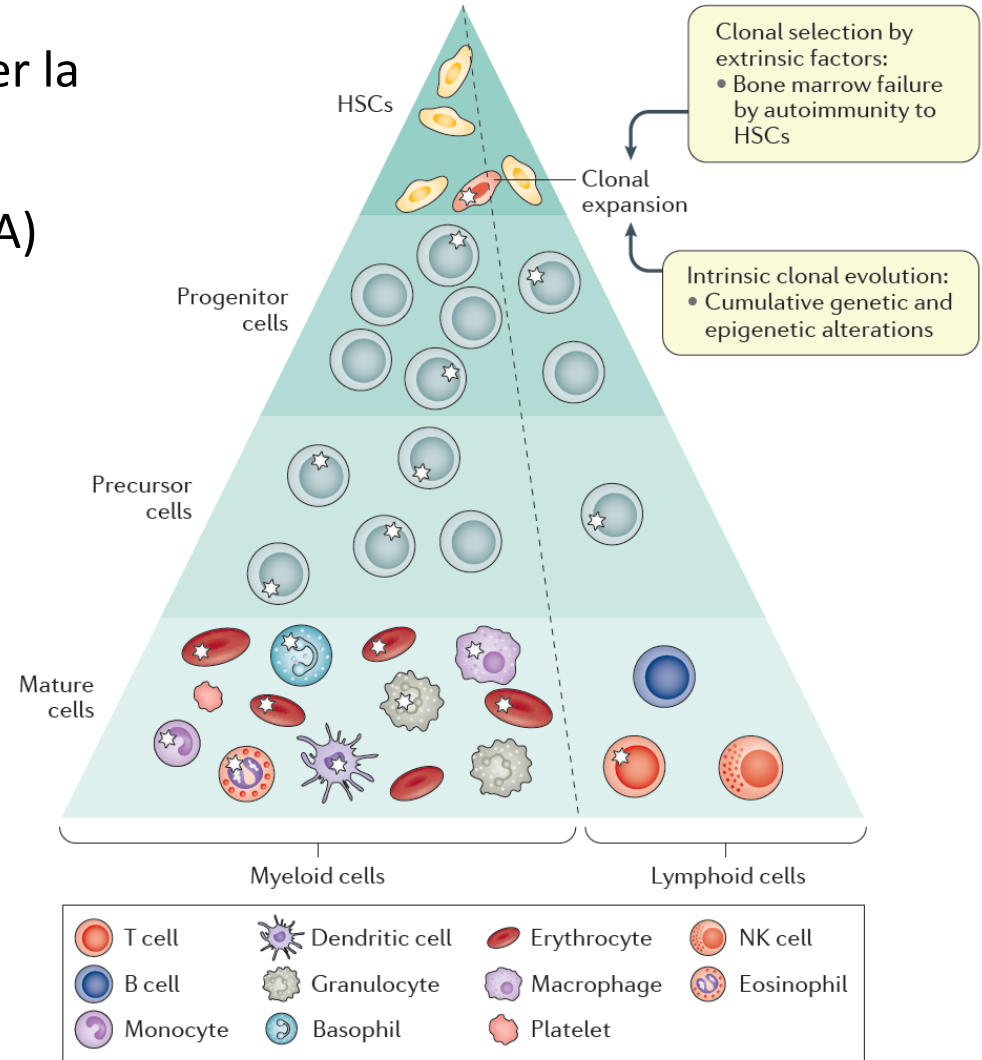
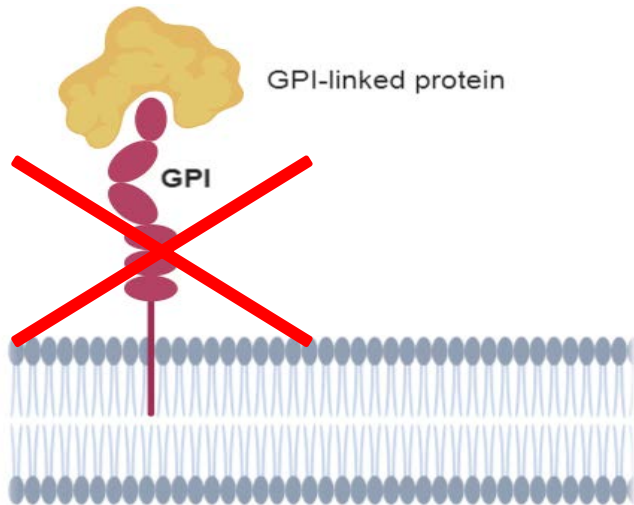
Patogènia

Alteració clonal adquirida causada per la mutació del gen PIG-A
(Phosphatidylinositol Glycan Class A)

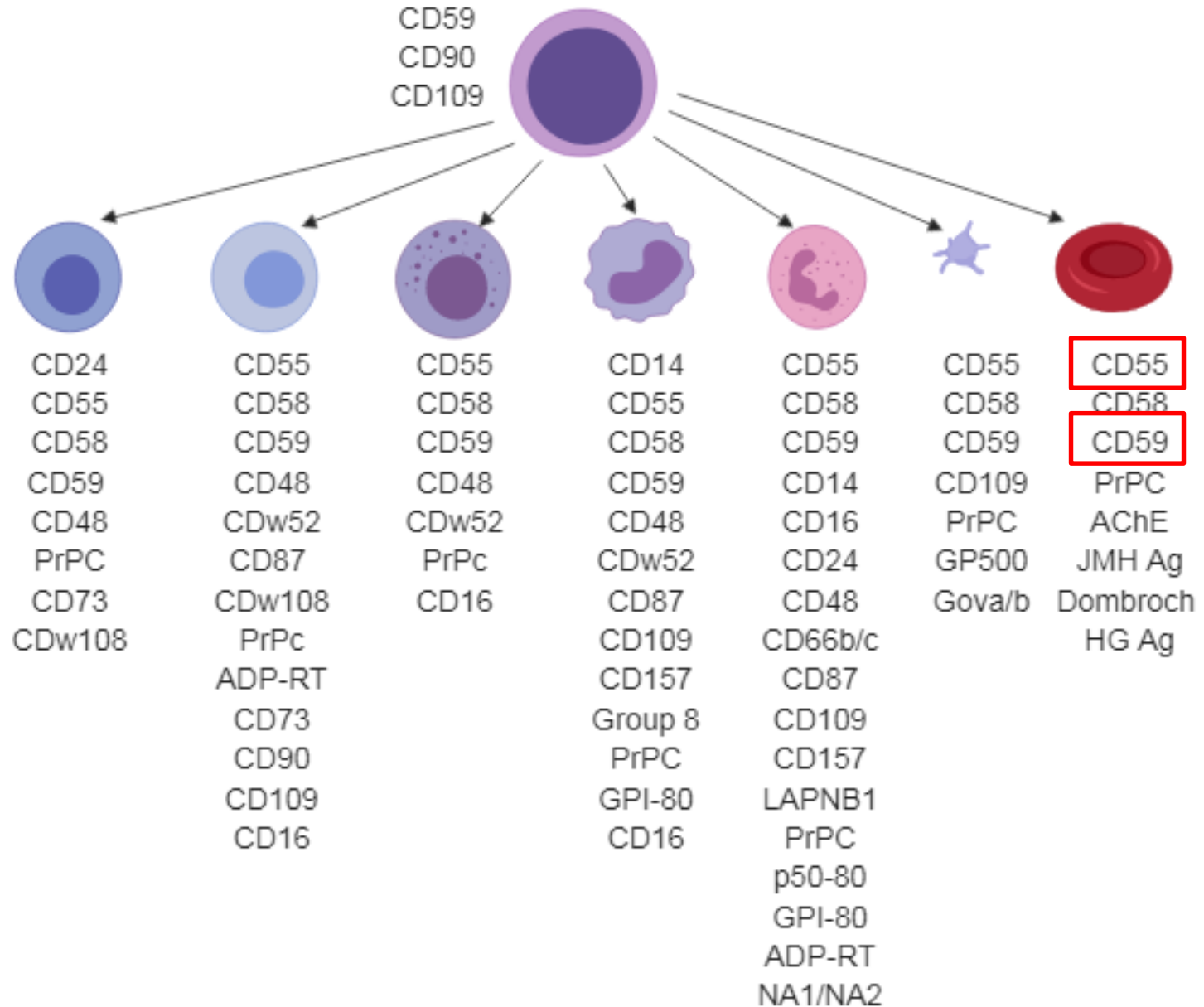
(Xp22.1)



Dèficit de GPI
(glycosylphosphotidylinositol)



Proteïnes deficientes en les cèl·lules HPN



Dèficit de proteïnes reguladores del complement

Regula l'activitat de C3
i C5 convertases

CD55



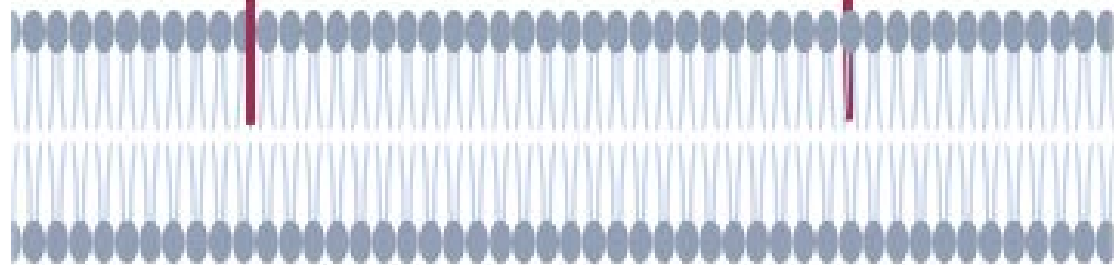
GPI

Inhibeix la incorporació
de C9 a C5b-8a

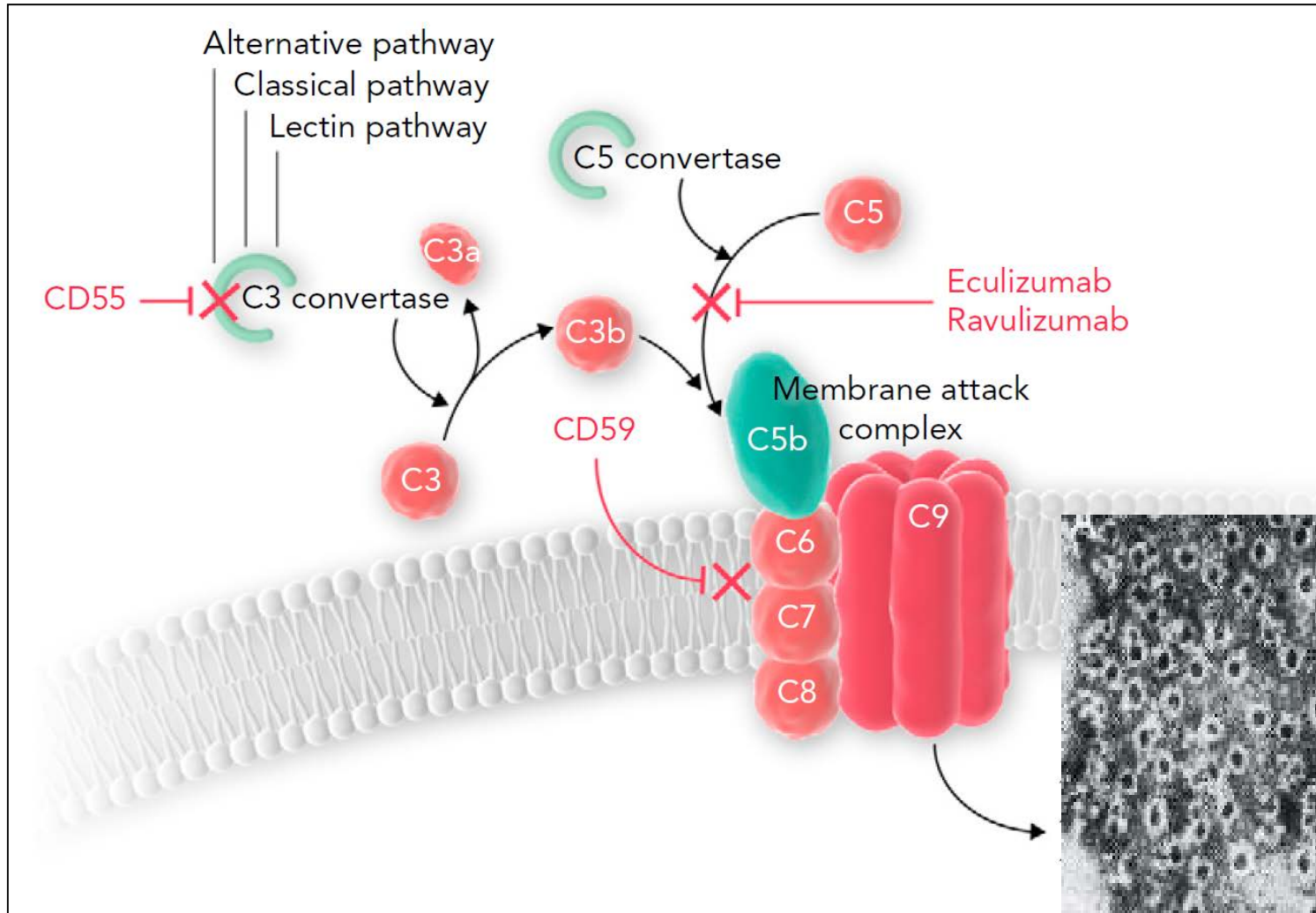
CD59



GPI



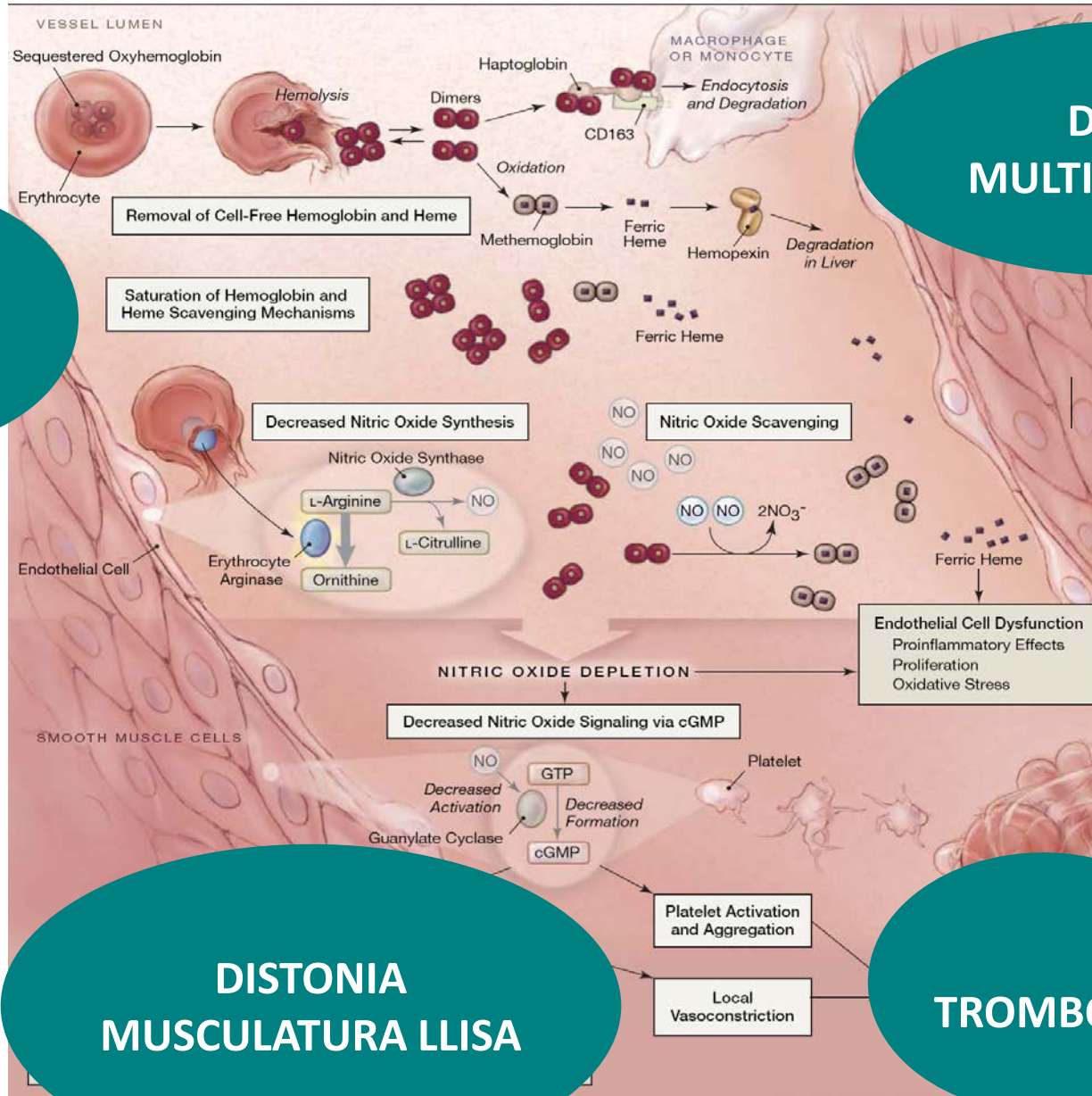
Cascada del complement



Connell NT. Blood 2019

Rother RP *et al.* Nature Biotechnology, 2007

Hemòlisi intravascular



ANÈMIA

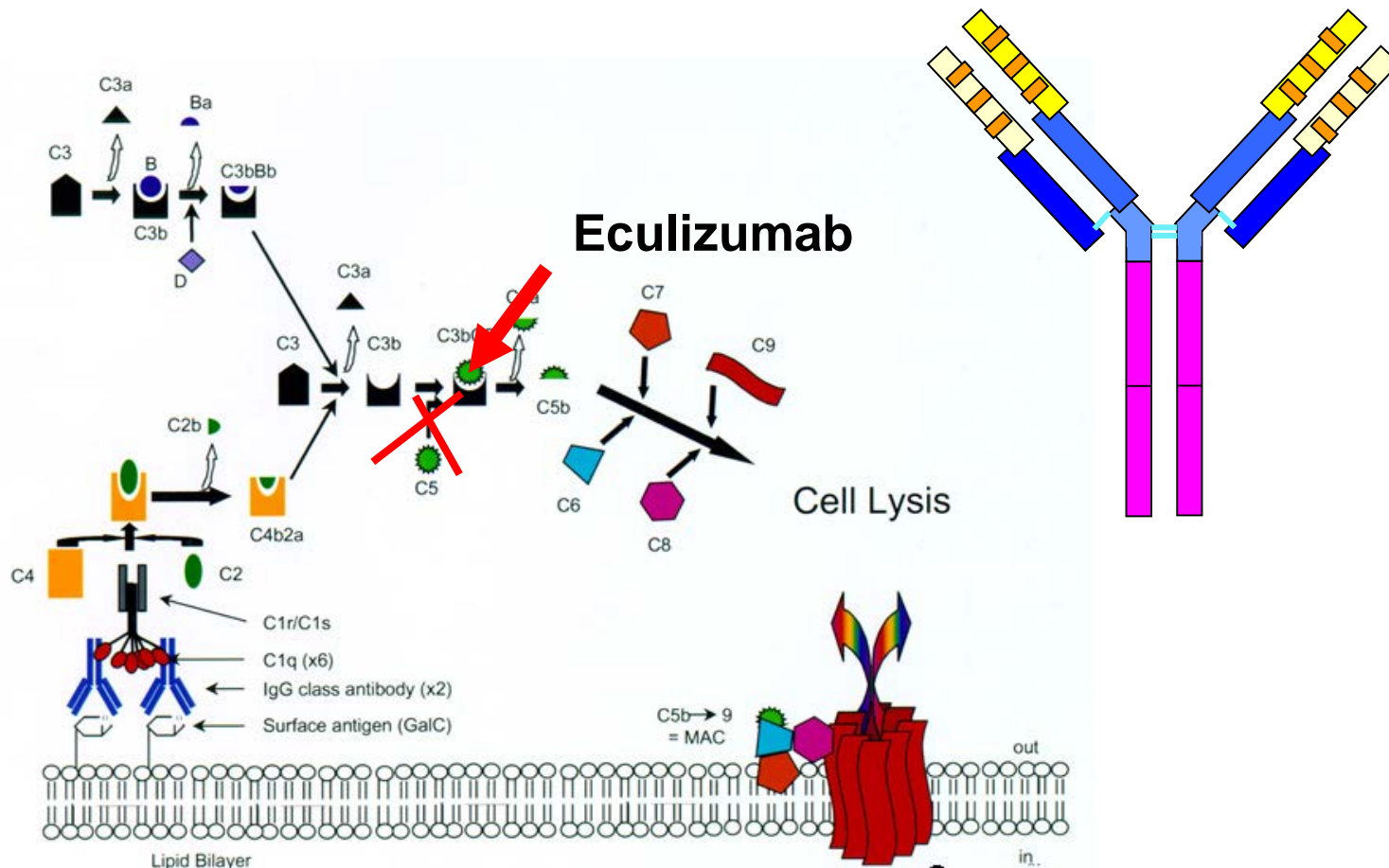
DANY
MULTIORGÀNIC

DISTONIA
MUSCULATURA LLISA

TROMBOSI

Tractament estàndard HPN

- El trasplantament de progenitors hematopoètics, únic tractament curatiu
- **Eculizumab**, gold estàndard en pacients amb HPN predominantment hemolítica +/- trombosi



Indicacions d'Eculizumab (EMA)

Hemòlisi: $LDH \geq 1,5 \times LSN$

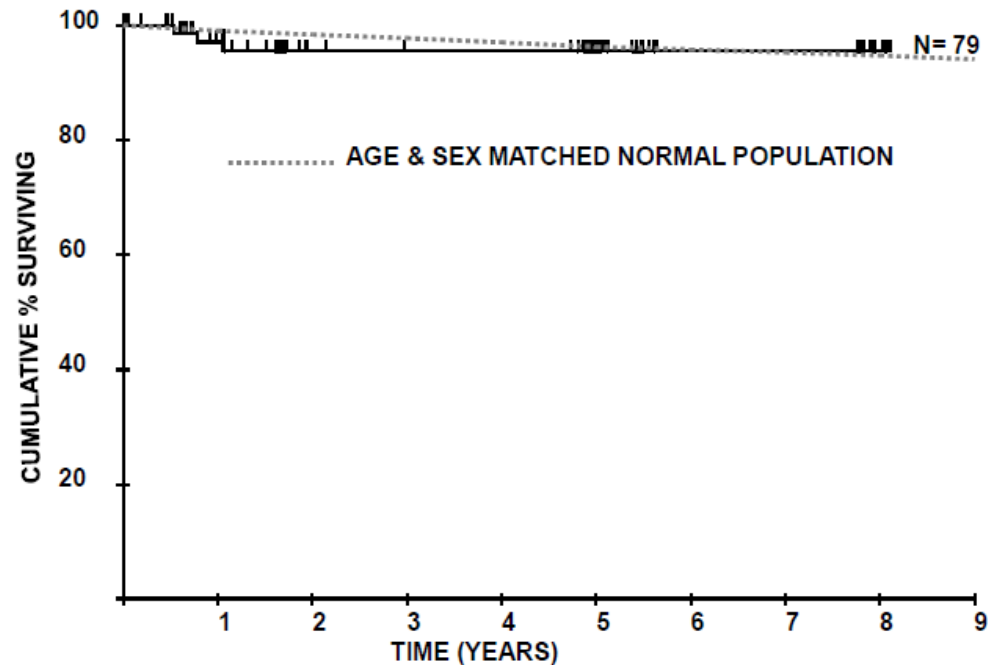
+

Un o més dels següents símptomes clínics

- Fatiga
- Hemoglobinúria
- Dolor abdominal
- Dispnea
- Anèmia (Hb 100 g/dL)
- Esdeveniment vascular greu, inclosa la trombosi
- Disfàgia
- Disfunció erèctil

Ecuzumab: resultats

- Controla l'hemòlisi intravascular
- Millora l'anèmia i disminueix el requeriment transfusional
- Redueix el risc de complicacions trombòtiques
- Millora la qualitat de vida
- Disminueix la mortalitat

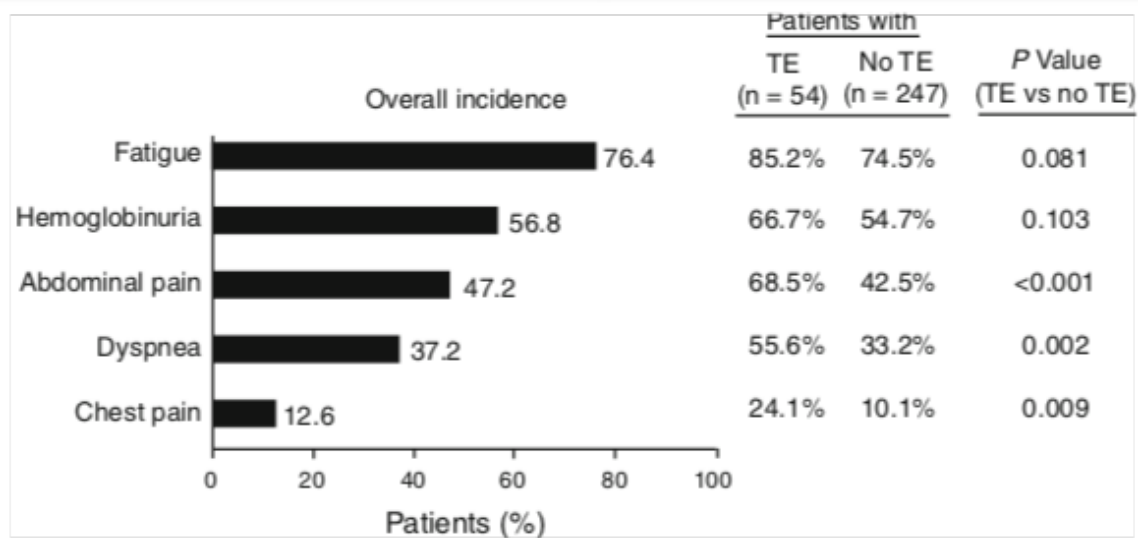


Brodsky, RA. *et al.* Blood 2008

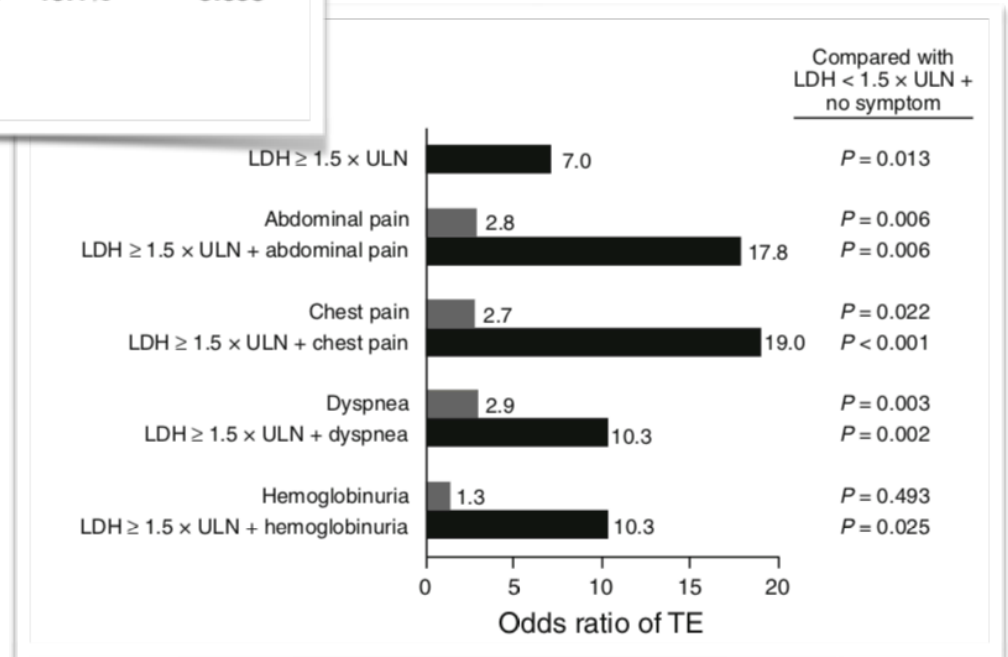
Kelly, A. *et al.* Blood 2011

Factors de risc de trombosi en HPN

- hemòlisi intravascular (mesurada per la LDH)

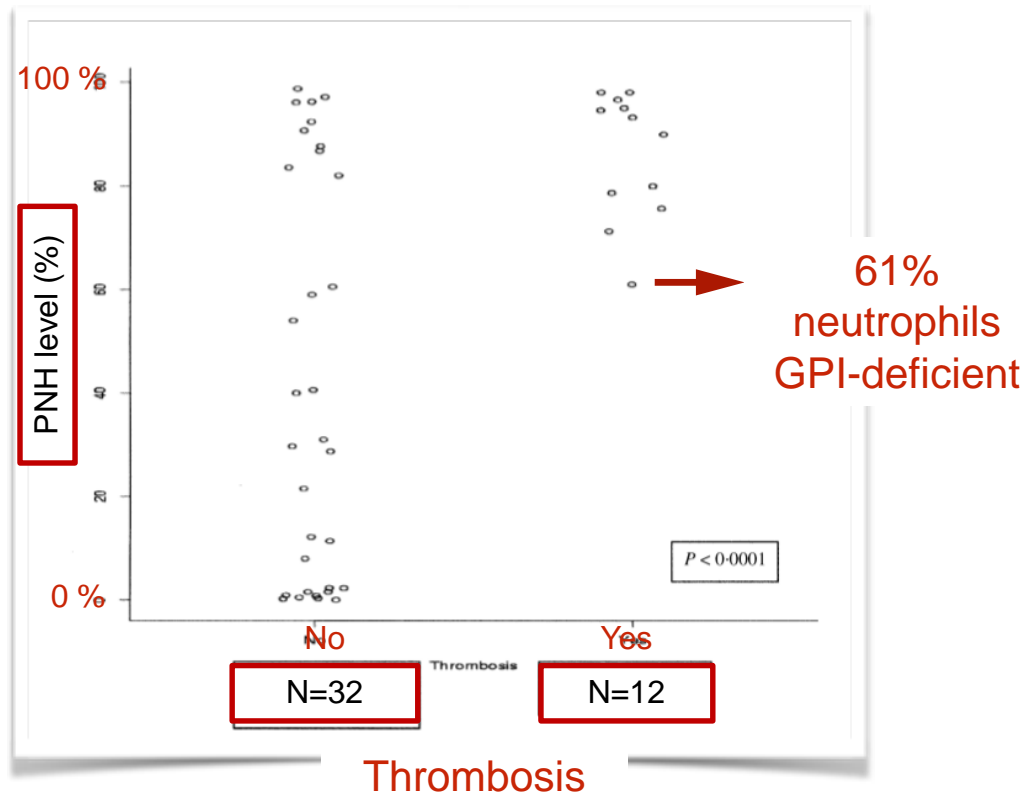


Lee et al, J Int Hematol 2013



Factors de risc de trombosi en HPN

- % de cèl·lules GPI-deficients (clona)

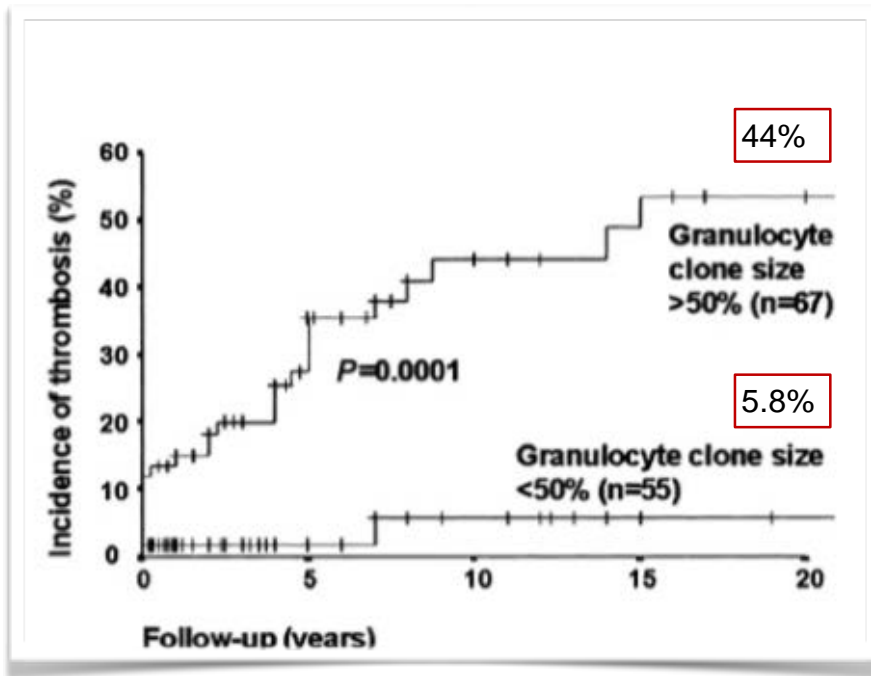


- N=49
- OR > 1,64 por cada 10% de neutròfils GPI negatius
- 12 de 22 pacients amb % clona >61% (54,5%) va presentar trombosi, mentre que cap amb clona <61% va presentar trombosi

Moyo et al, BJH 2003

Factors de risc de trombosi en HPN

- % de cèl·lules GPI-deficients (clona)



N=163, seguiment de 6 anys

Clona >50% versus clona <50%.
Risc de trombosi del 5,8% i 44%,
respectivament

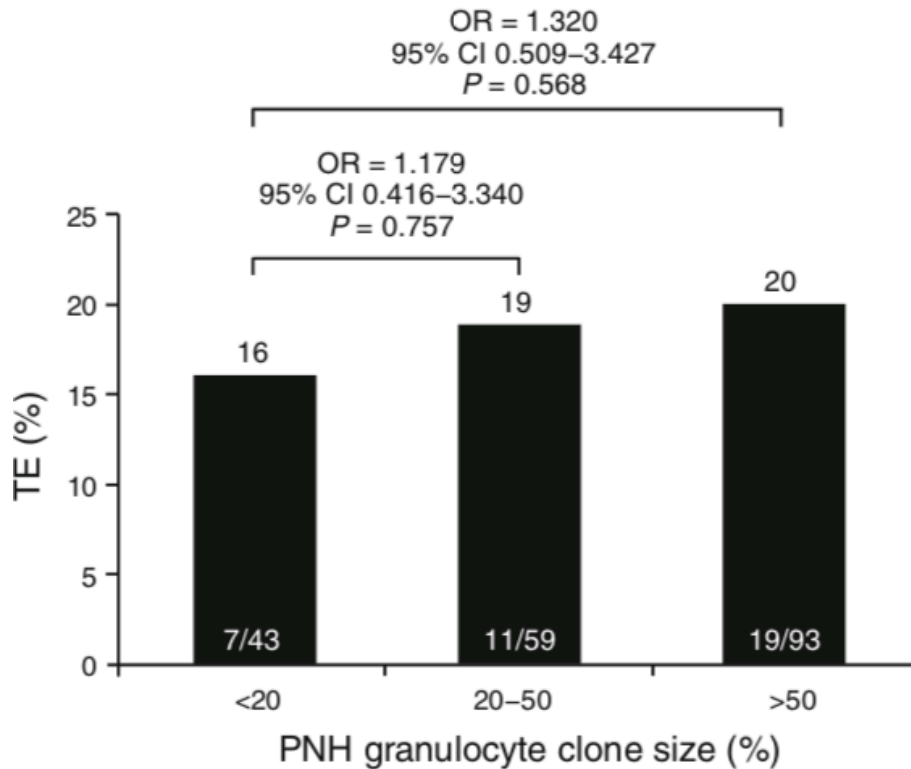
Hall et al, Blood 2003

Latour et al, Blood 2008

Huang et al, Ann Hematol 2019

Factors de risc de trombosi en HPN

- % de cèl·lules GPI-deficients (clona)

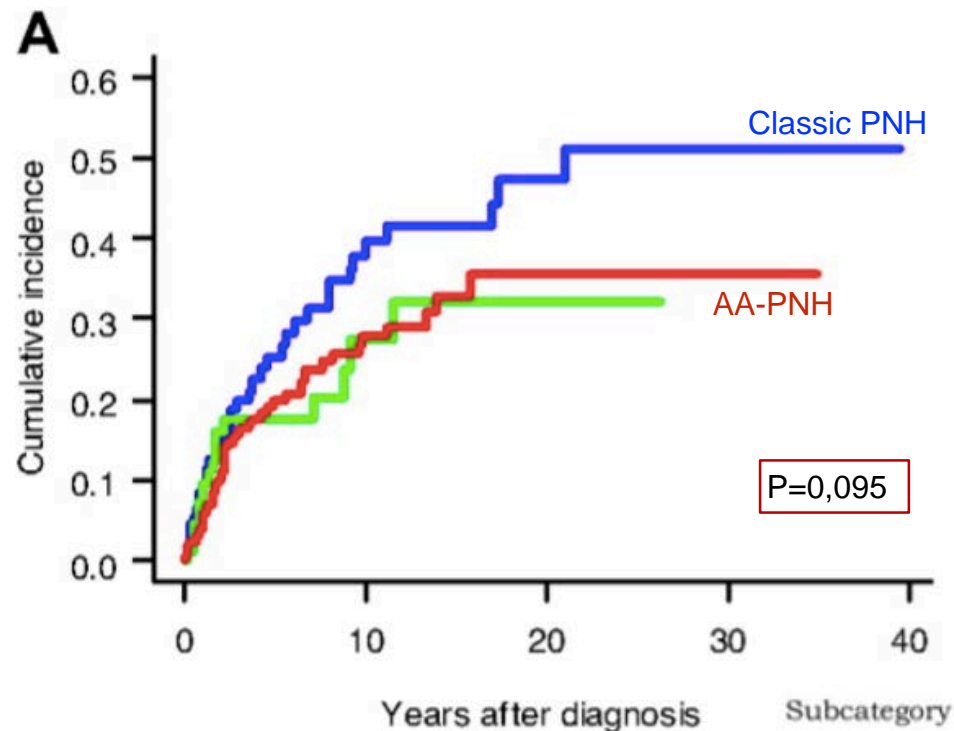


- South Korean National PNH Registry
- N=301, seguiment de 6,6 anys
- incidència de trombosi independent del % de cèl·lules GPI-deficients

Lee et al, J Int Hematol 2013

Factors de risc de trombosi en HPN

- Subtipus clínic (tendència)



- N=460, seguiment de 6,8 anys, 58 centres francesos
- Tendència a patir més trombosi en el subgrup de PNH clàssica (10-year cumulative incidence: 37.9% [95% CI: 26.8 to 49.0]) respecte al de AA-PNH (27.8% [95% CI: 20.5 to 35.1]; P = .095).

Latour et al, Blood 2008

Factors de risc de trombosi en HPN

- valors d'hemograma: Hb <75, plaquetes >100, polimorfisme ABO

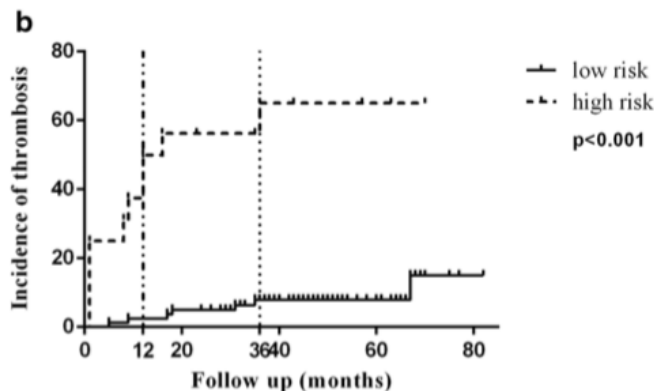
Table 3 Multivariate binary logistic regression analysis of risk factors associated with thrombosis in PNH patients

Risk factor	β_{ij}	<i>P</i>	OR	95%CI for OR
PNH clone (%)	0.054	0.005	1.056	1.016–1.097
Hgb ≤ 75 g/L	1.436	0.053	4.202	0.984–17.954
Plt > 100 × 10 ⁹ /L	1.879	0.013	6.547	1.490–28.767
<i>rs495828</i> = G	1.657	0.019	5.243	1.314–20.916
Intercept	-8.721	> 0.001		

OR odds ratio, CI confidence interval, PNH clone FLAER of PMN, β coefficient

- N=99

- Factors de risc independent: clona HPN (fluorescent aerolysin of neutrophil) ≤ 80 (OR 1.056, 95%CI 1.016–1.097, P = 0.005), hemoglobina ≤ 75 g/L (OR 4.202, 95%CI 0.984–17.954, P = 0.053), plaquetes > 100 × 10⁹/L (OR 6.547, 95%CI 1.490–28.767, P = 0.013) i *rs495828* = G (OR 5.243, 95%CI 1.314–20.916, P = 0.019)



Risk factor	Categories	Points	Point total	Estimated risk	Risk level
PNH clone (%)	≤ 80	0	0–22	< 40%	Low risk
	81–85	8			
	86–90	9			
	91–95	10			
	96–100	11			
HGB (g/L)	≤ 75	0	23–29	> 40%	High risk
	> 75	5			
PLT (× 10 ⁹ /L)	> 100	0			
	≤ 100	7			
GENE	G	0			
	GTT	6			

HGB hemoglobin, PLT platelet, GENE *rs495828*, PNH clone FLAER of PMN

Factors de risc de trombosi en HPN

- Gestació i post-part
 - major risc de mortalitat en la mare (6-20%), amb un 12% de complicacions derivades de trombosi
 - més d'un 45% de gestacions acaben en avortament espontani
 - varis experts recomanen inici d'eculizumab en gestants, tot i que manca evidència

Ray et al, Haemostasis 2000

Bais et al, Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1994

Hill et al. Nat Rev Dis Primers, 2015

Devos et al. Eur J Hematol 2018

A més...

- 60% dels pacients amb HPN hemolítica pateixen un embolisme pulmonar subclínic amb fracció d'ejecció baixa, evidenciable mitjançant RM cardíaca.
- En el cas de pacients HPN amb cefalea i vòmits / convulsions / disminució del nivell de consciència: sospitar trombosi SNC (venograma per RM)

Per tant, la meva recomanació és (profilaxi primaria)

- Pacients amb **clona HPN > 50% i plaquetes >100x10⁹/L**, tindran possiblement hemòlisi i LDH elevada. Es recomana **iniciar anticoagulació profilàctica** sempre que no tinguin contraindicació.

S'ha demostrat *in vitro* que l'heparina sòdica i la HBPM inhibeixen l'hemòlisi en els pacients amb HPN, probablement per inhibició directa del complement (C3 convertasa i CAM)

- En la gestació és una pràctica habitual la profilaxi amb HBPM

Hill et al. Blood 2013

Kelly et al, NEJM 2015

Profilaxis secundària

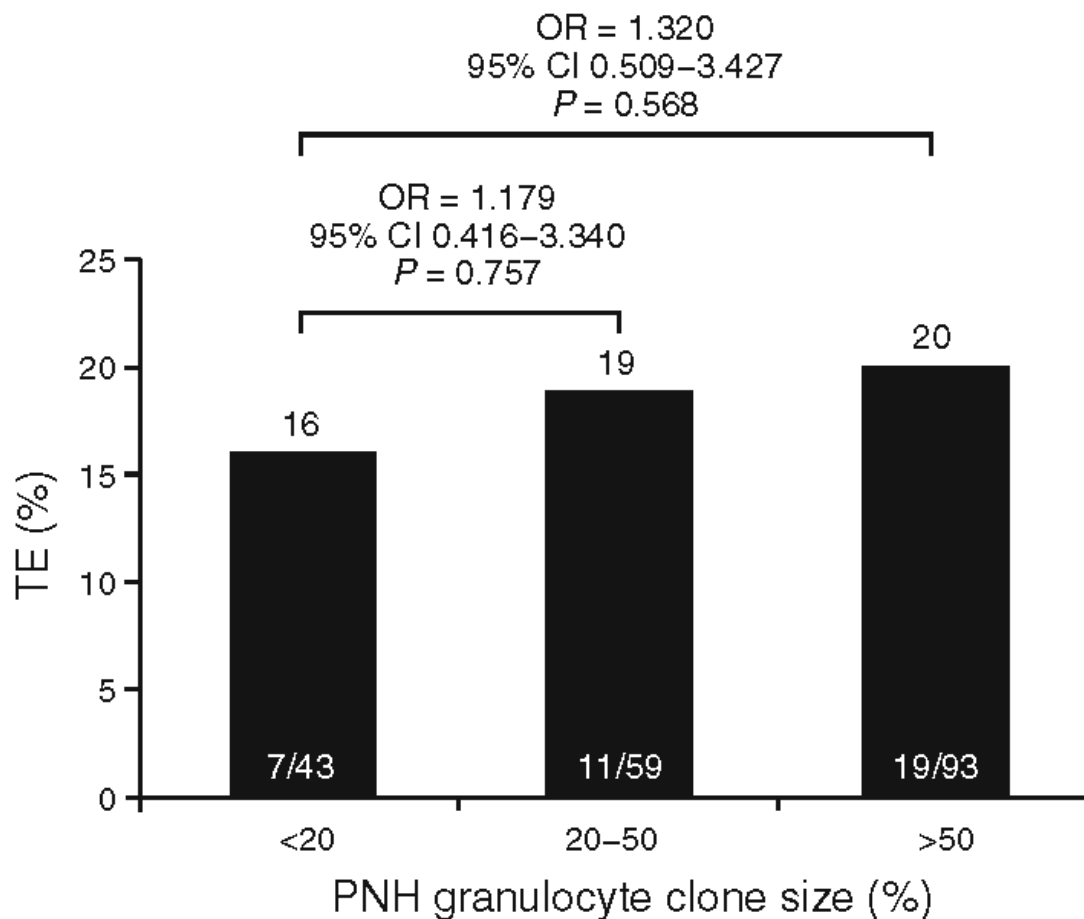
- La trombosis recurrent i l'extensió d'una trombosi són complicacions freqüents en una HPN
- Hi ha 2 evidències que donen suport a la continuació de l'anticoagulació després d'una trombosi:
 - 1/ en els pacients anticoagulats, s'observa la reducció dels nivells d'un fragment de la protrombina i de u-PAR soluble (alterats als pacients amb HPN, i
 - 2/ els mecanismes protrombòtics inherents als hematies HPN amb activació del complement, previ al pas d'inserció C5b-7 (externalització dels fosfolípids aniònics)
- No hi ha evidència suficient de la seguretat de retirar anticoagulació en pacients amb HPN i trombosi

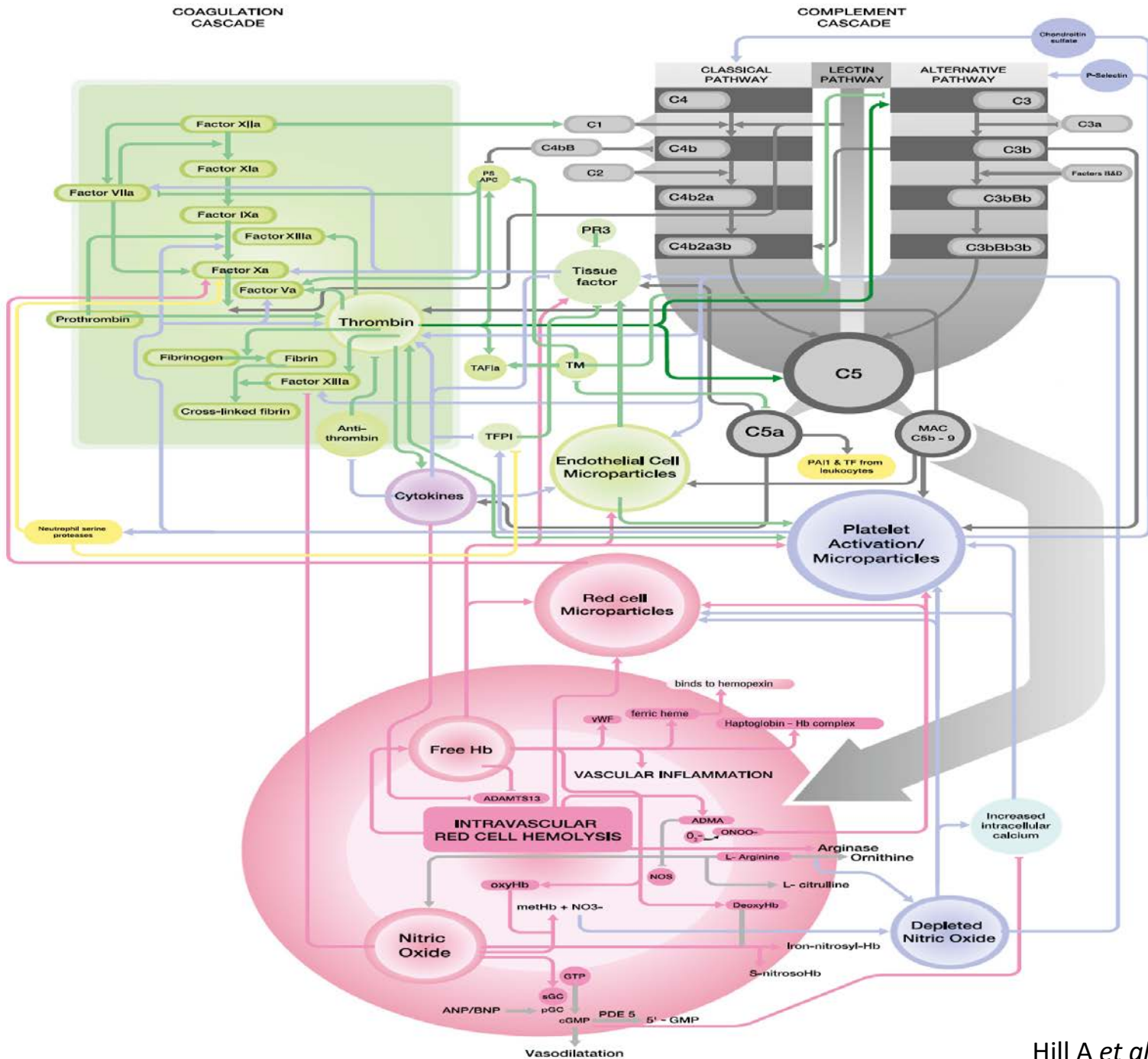
Punts a debatre

- Podem establir la indicació d'anticoagulació basant-nos en la mida de clon HPN?
- És útil l'anticoagulació per a prevenir les trombosis en l'HPN?

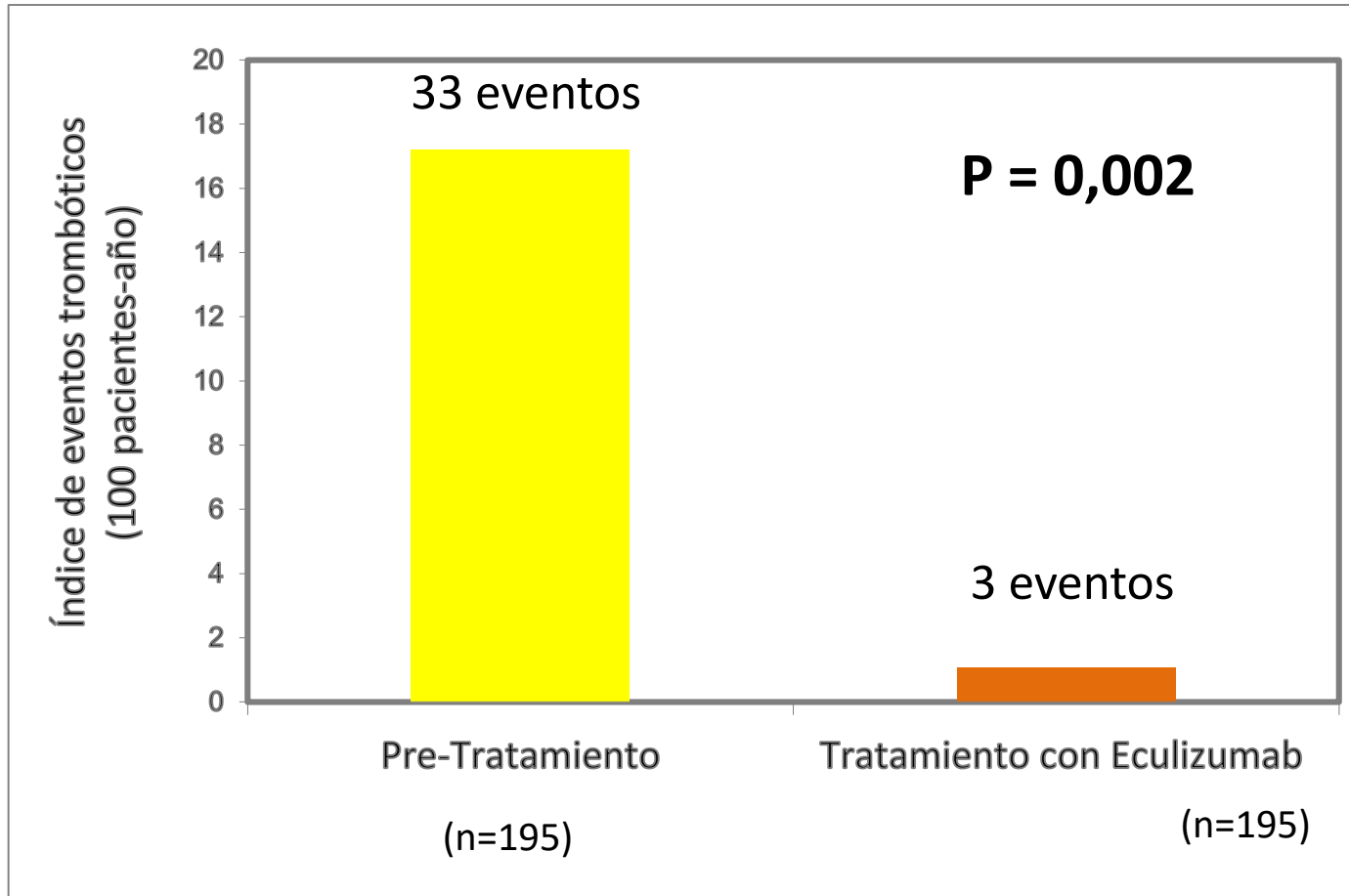
Factors de risc de trombosi

- La incidència de trombosi no depèn de la mida del clon HPN





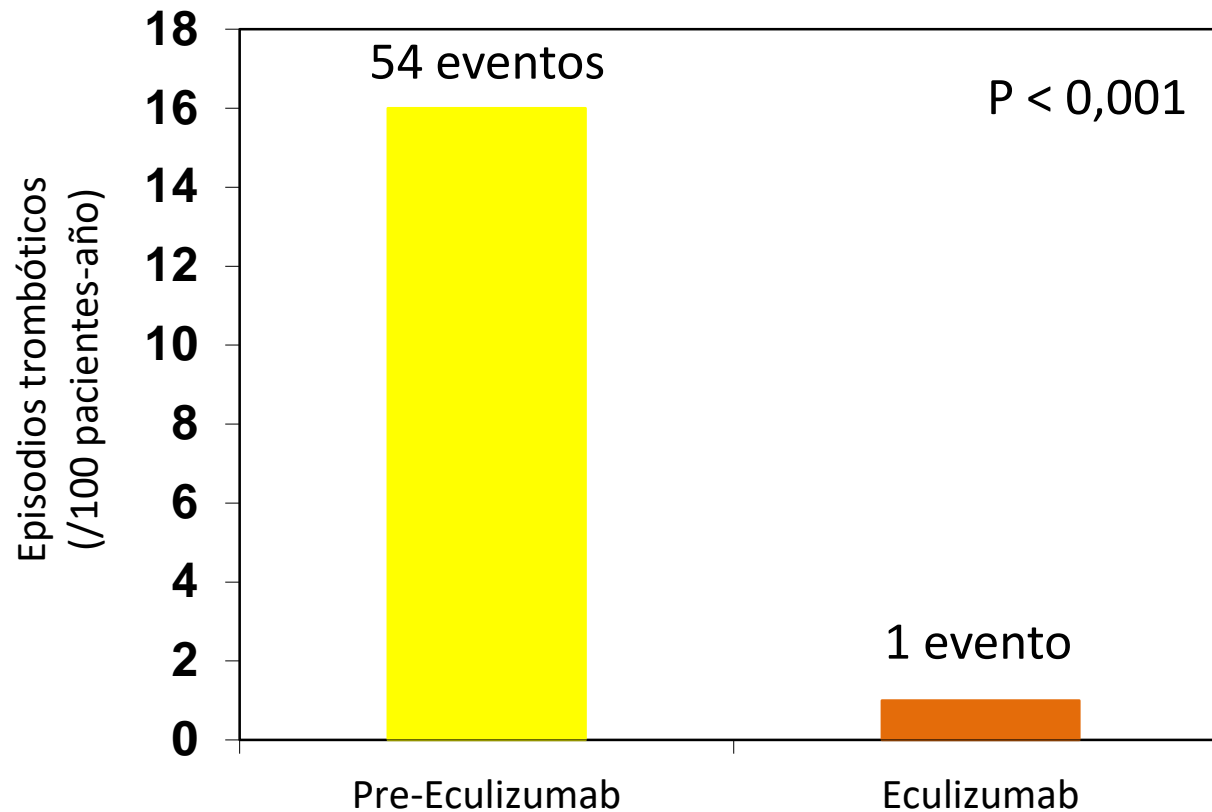
Trombosi i Eculizumab



- Període 12 mesos pre i post tractament
- 94% de reducció de la taxa de complicacions trombòtiques

Eculizumab i anticoagulació

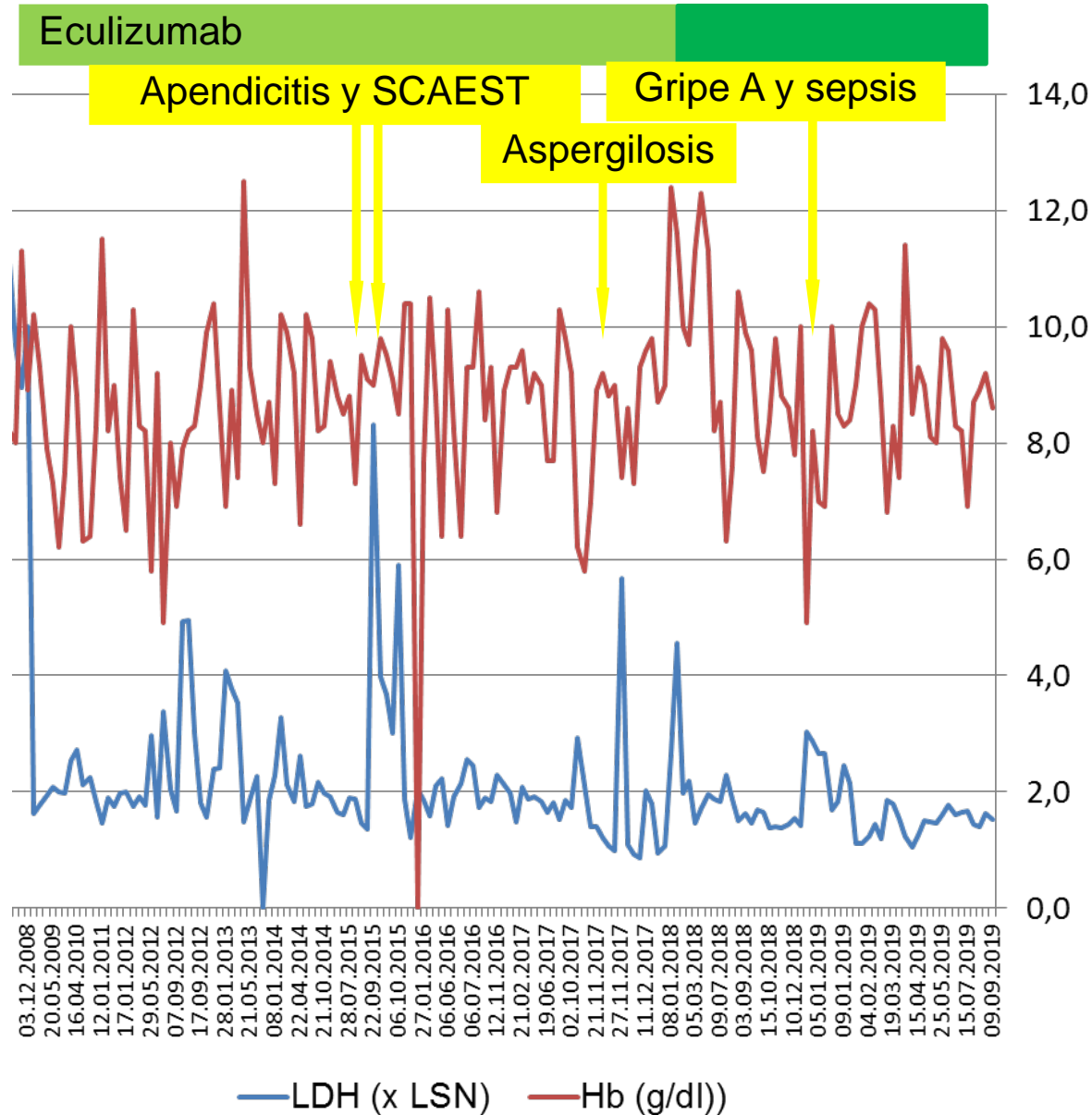
- Pacients sota tractament anticoagulant (n=103)



- Reducció del 96% en la taxa d'episodis trombòtics

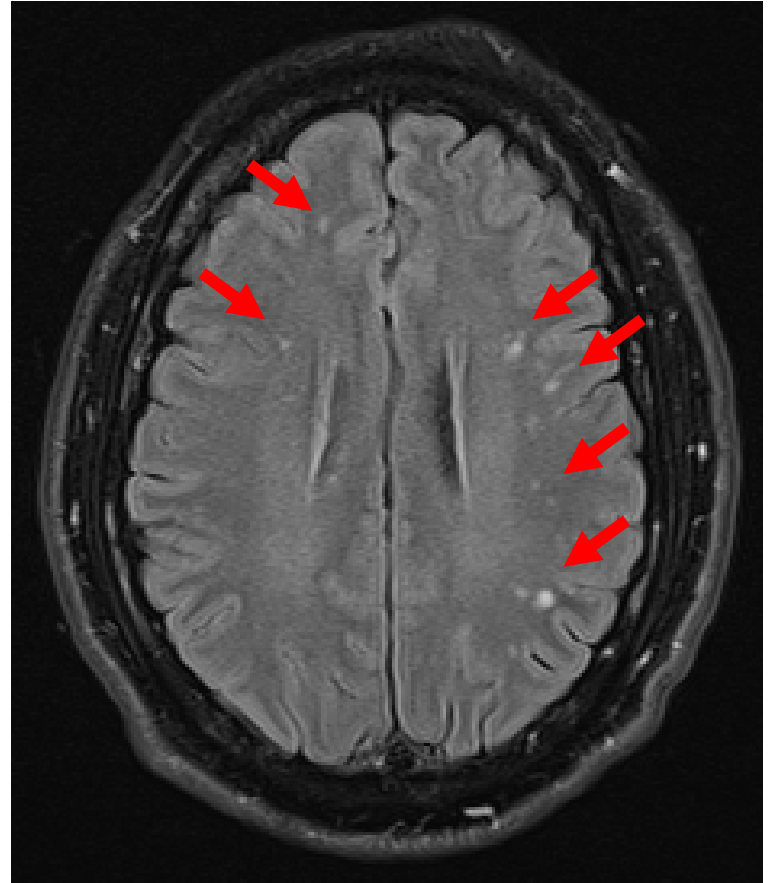
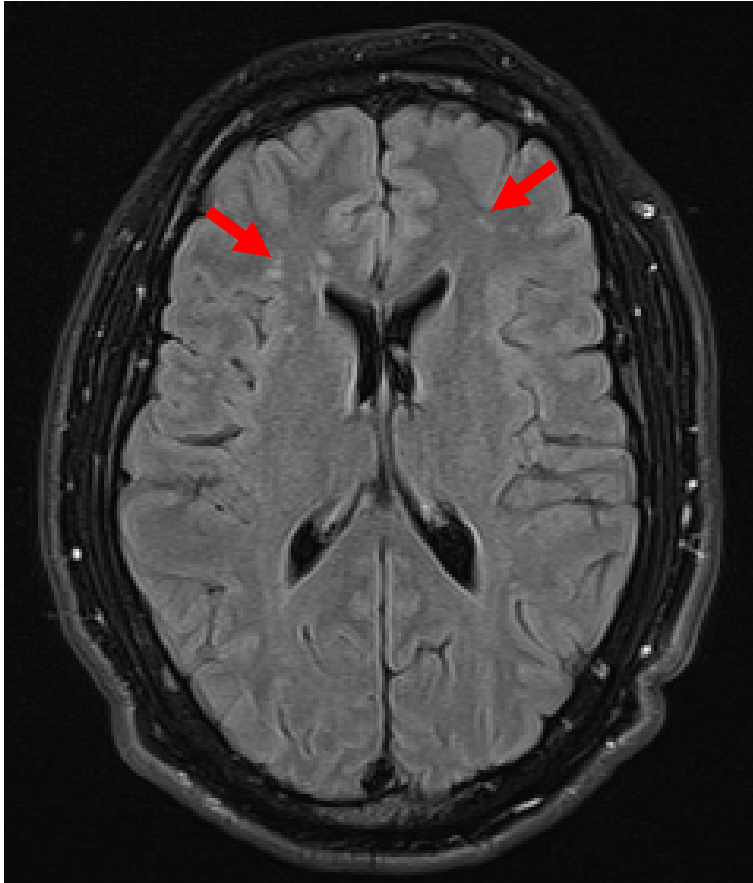
Exemple-Cas 1

- Dona de 67 anys
- Eculizumab a dosi estàndard
- Resposta parcial (LDH $\approx 2x$ LSN) amb episodis d'hemòlisi de bretxa
- Anticoagulada des del 2003



Exemple-Cas 2

- Home, 38 anys
- Diagnostic d'HPN recent → anticoagulació (gener/2013) → cefalea (abril/2013)



- AngioRM intracraneal: imatges lacunars múltiples subcorticals, no confluents, en ambdós hemisferis cerebrals, sense evidència de trombosi en els sinus venosos

Profilaxi antimeningocòccica



Infeccions associades a dèficits del complement

TABLE 3—Continued

Deficiency and patient	Kindred	Deficiency	Age (yr) ^b	Sex ^c	Ethnic origin ^d	Infection ^e	Other diagnoses ^f
C5							
14	8	C5	15	F	W	<i>N. meningitidis</i> meningitis, malaria	Seizures
15	8	C5	19	M	W	<i>N. meningitidis</i> meningitis	
16	9	C5	12	M		<i>N. meningitidis</i> meningitis, chronic meningococemia	Mild head injury
17	10	C5	23	M	W	<i>N. meningitidis</i> meningitis	
18	10	C5	18	M	W	Meningitis (unknown cause)	
19	11	C5	23	M	W	<i>N. meningitidis</i> disease 2 times	
20	12	C5	16	F	W	<i>N. meningitidis</i> disease	
21	13	C5	36	F	W	<i>N. meningitidis</i> disease 3 times	
22	14	C5	5	M	W	<i>N. meningitidis</i> meningitis 4 times	
23	14	prob ^h C5	2	M	W	Meningitis (unknown cause) <i>N. meningitidis</i> meningitis	
24	15	C5	19	M	W	<i>N. meningitidis</i> meningitis 2 times	
25	15	C5	19	M	W	<i>N. meningitidis</i> meningitis	
26	16	C5	20	F	W	<i>N. meningitidis</i> meningitis 2 times	
27	17	C5	20	F	W	DGI	

Risc d'infecció meningocòccica

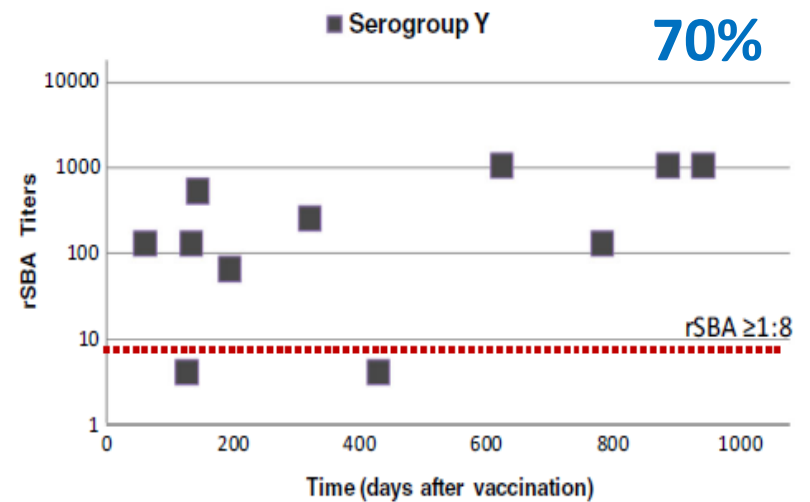
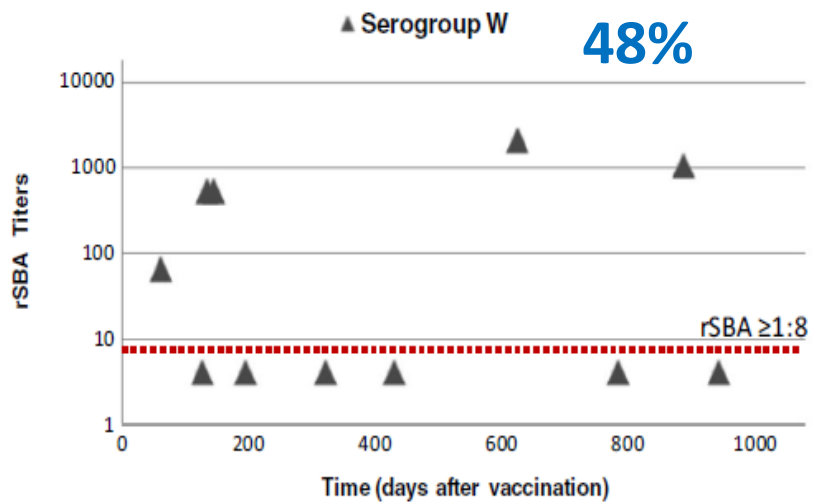
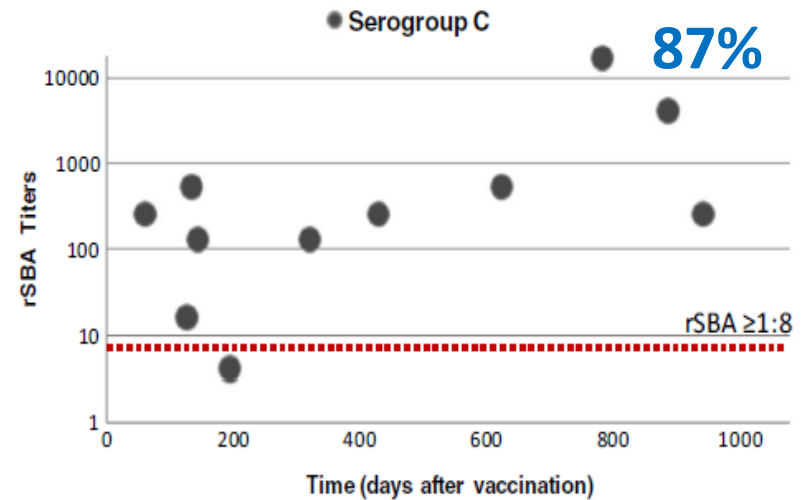
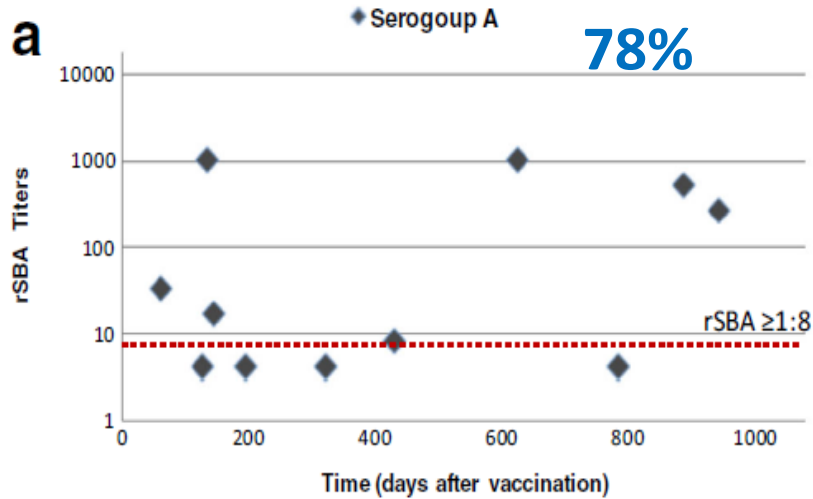
- Grupo de Leeds (dades no publicades): confirmats 3 casos de septicèmia meningocòccica no fatal en >250 pacients amb HPN tractats amb eculizumab en el Regne Unit. Es tracta de meningitis paucisimptomàtica, no extesa i amb una taxa de mortalidad inferior a la descrita.
- <2015 - Incidència en HPN d'infecció meningocòccica 43 casos/100000 pacients-any¹
- 2008-2016, USA: 16 casos d'infecció meningocòccica (14 vacunats), tots amb meningococèmia, 6 amb meningitis²
- Penicil·lina/ macròlids: toxicitat, resistències
- **RECOMENDACIÓ:**
 - Vacuna tetravalent (MenACWY y MenB) i considerar profilaxi antibiòtica, encara que cap de les 2 estratègies protegeix completament de la malaltia meningocòccica



Punts a debatre

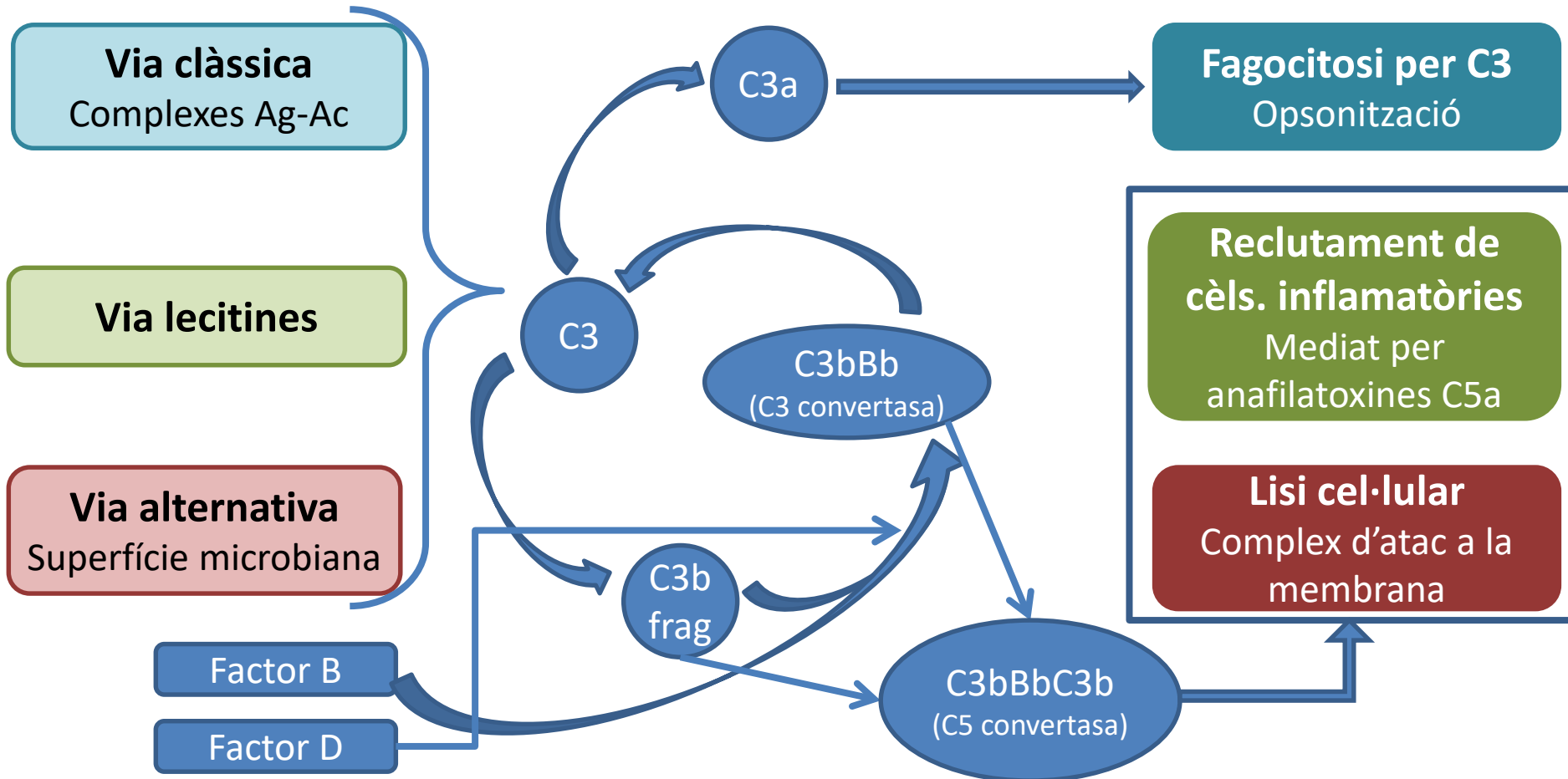
- Són suficients les vacunes contra el meningococ per prevenir la infecció en pacients en tractament amb inhibidors del complement (antiC5)
- Necessitem instaurar altres mesures?
- Cal suspendre el tractament durant una infecció per meningococ?

Resposta serològica a la vacunació



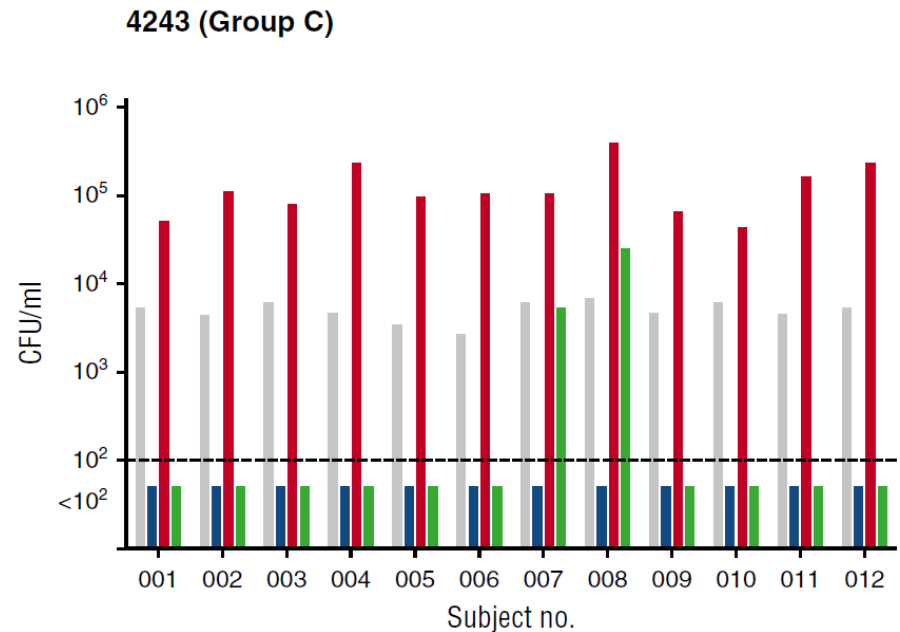
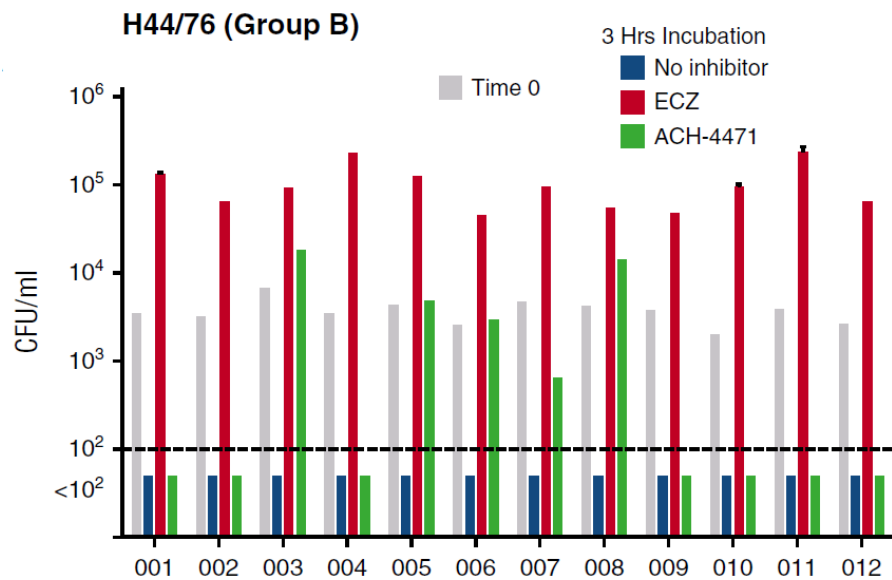
Sistema del complement

- Eculizumab impedeix la formació del complex d'atac a la membrana, imprescindible per a la capacitat bactericida sèrica → augment de la incidència de malaltia meningocòccica x1000-2000¹



Vacunació meningocòccica i eculizumab

- Eculizumab disminueix la capacitat d'eliminar el meningococ inclús en pacients vacunats ja que disminueix l'activitat bactericida del sèrum i la capacitat d'opsonització



A tenir en compte

- Els pacients amb dèficit final del complement que tenen una sèpsia generalment presenten símptomes atenuats i una mortalitat precoç menor
- Educació dels pacients per tal que acudeixin a l'hospital davant de qualsevol esdeveniment agut (febre, miàlgies, cefalea)
- Educació dels metges per tal de reconèixer una infecció greu en aquest subgrup de pacients: menys resposta inflamatòria per manca d'activació completa del complement (↓alliberació de citocines)
- Importància d'iniciar tractament empíric de manera precoç
- La infecció meningocòccica pot desencadenar una crisi hemolítica → valorar l'administració d'una dosi extra d'eculizumab si es detecten signes de reactivació del complement (disminueix el risc de fallada multiorgànica)

Missatges a destacar- Profilaxi anticoagulant

- Associació temporal entre la trombosi i l'hemòlisi
- La trombosi en l'HPN ocorre tot i realitzar profilaxi amb anticoagulants
- Eculizumab redueix significativament el risc de trombosi en l'HPN, inclús en els pacients anticoagulats
- **Profilaxi primària**
 - En pacients amb una proporció significativa de clon HPN, si eculizumab no està disponible
 - No és necessària en pacients en tractament amb eculizumab (resposta adequada) sense antecedents de trombosi
- **Profilaxi secundària**
 - L'anticoagulació crònica pot ser útil en el cas d'episodis trombòtics greus

Missatges a destacar: Profilaxi antimeningocòccica

- Obligatori: Vacuna meningocòccica conjugada tetravalent (ACWY) i meningococ B
- Tot i això, augment de la incidència d'infecció meningocòccica x1000-2000 en pacients en tractament amb eculizumab
- Presentació atípica de la infecció meningocòccica: ↓ símptomes neurològics / ↑ manifestacions sistèmiques (bacterièmia)
- Recomanació:
 - Profilaxi antimicrobiana: penicil·lina o macròlids (valorar risc de resistències, efectes secundaris a llarg termini, etc.)
 - Importància de la detecció i tractament precoç de la infecció meningocòccica: educació del pacient i de l'equip mèdic

