



Παρουσίαση περιστατικού με ΣΕΛ και αιφνίδιες αλλαγές κλινικής εικόνας



ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

Τσαφής Κωνσταντίνος
Ειδικευόμενος Ρευματολογίας
Στρατιωτικός Ιατρός



ΠΑΡΟΥΣΑ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Hb	10,4 g/dL	SGOT	25 U/L
WBC	10100	SGPT	43 U/L
NEUT	69%		
LYM	19%		
MONO	7,6%		
EOS	1%	Urea	26
PLT	215x10 ³	Cr	0,72
CRP	1,6 mg/L (<6)	CPK	15
TKE	18 mm/1 ^η h	LDH	127
D-dimers	<170 ng/mL	Aptt	53
INR	2,27	Fibrinogen	238

Γενική ούρων	ΕΡΥΘΡΑ 0-1
	ΠΥΟΣΦΑΙΡΙΑ 0-2
Λεύκωμα ούρων 24h	179 mg/24h

ΦΑ

- GCs (MP 48mg/24h)
- HCQ 200mg x 2
- Sintrom
- 2 σχήματα CYC “Eurolypus”
(διακοπή λόγω αμφιβολίας για
φαρμακοεπαγόμενη τοξικότητα)

☐ Θρομβώσεις (APS)

☐ Πνευμονική προσβολή

➤ Απύρετη, χωρίς κλινική
συμπτωματολογία

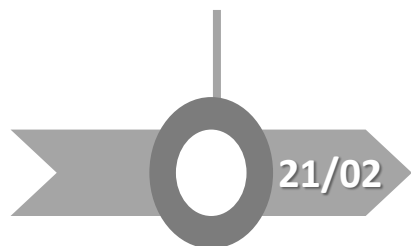
➤ Προς εξιτήριο
(HCQ, Sintrom, Στεροειδή σε tapering
– προσθήκη MMF?)

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

ANA	1/320 (+)
Anti-ds-DNA	1/160 (+)
C3	72,4mg/dL
C4	9 mg/dL
MPO/PR3 ANCA	(-)
Coombs Άμεση/ Έμμεση	(+/-) C3d (-)
ACL IgG	118 / U/mL
B2GPI IgG	>300 / U/mL
IgG/IgM/IgA	826/264/147
LAC	(+)
RF	(-)

ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ

Εμπύρετο
Πανκυτταροπενία
Hb:9,4
LDH 944
Υπερφερριτιναιμία
Coombs +/-
Απτοσφαιρίνη:2,66 g/dL

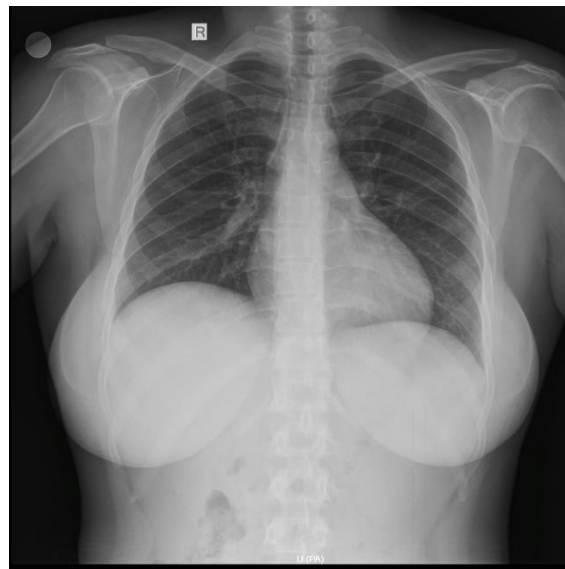


Pulse
MP 500 mg
IVIG
2g/kg x 2 D 140g

Επεισόδιο Εμπυρέτου (1 κύμα έως 38°)
Πανκυτταροπενία

- ☐ Λοίμωξη?
- ☐ MAS/HLH?

- Χορήγηση IVIG 2g/kg ΒΣ σε 48h
(συνολικά 140 g σε 2 Η)
- Pulses MP 500 mg x 2 Η και έπειτα MP 80MG/24^h
- Sintrom → HXMB
- Pip/Tazo



WBC (NEUT-LYM)	1700 (1100-400)
Hb (MCV)	9,4 g/dL (75fL)
PLT	80x10 ³
Επίχρισμα	Σχιστοκύτταρα <0,3%
SGOT/SGPT	94/36 U/L
D-DIMERS	13700 µg/mL
Ινοδωγόνο	352 mg/dL
CRP/ TKE	37,6mg/L/25mm/1 ^h
LDH	944 U/L
TRG	159 mg/dL
Ferritin	2226 ng/mL (200 προ 20 Η)
Απτοσφαιρίνη	2,66g/dL (φτ:0,4-2,5)
Άμεση Coombs	+/- (C3d) (ίδια με εισαγωγής)
Έμμεση Coombs	-

ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ

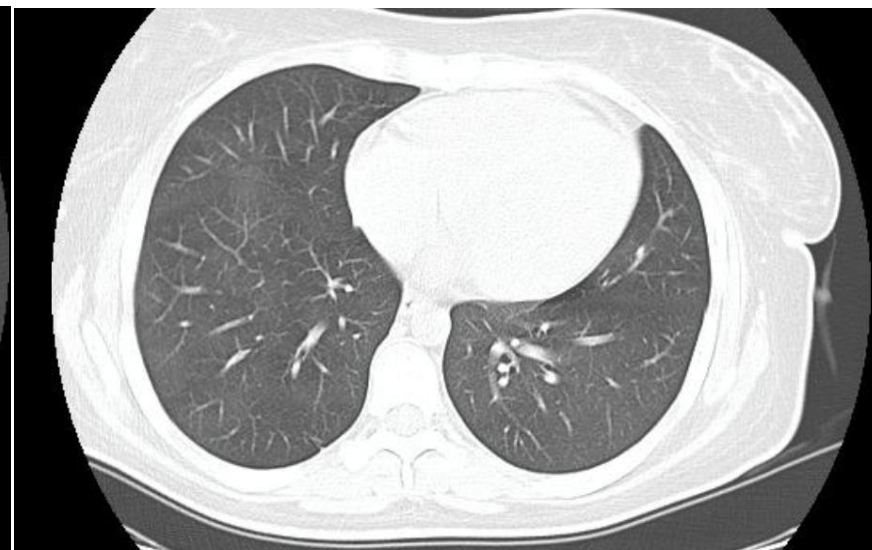
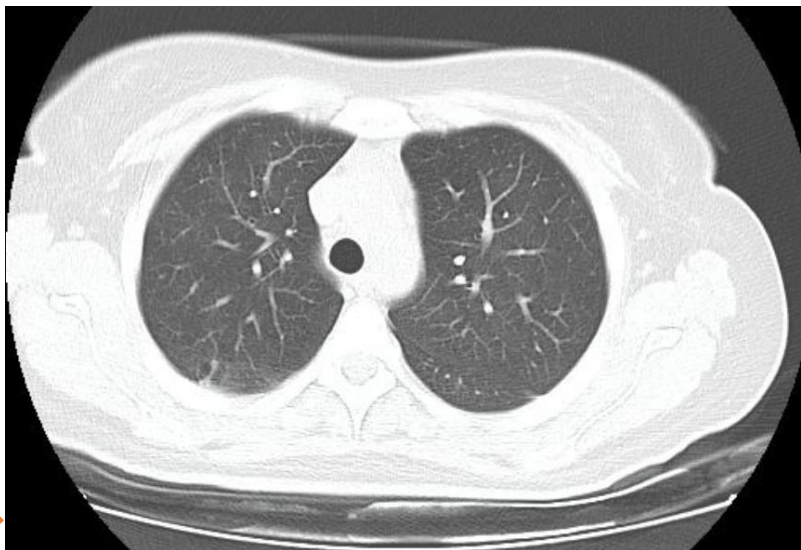
Εμπύρετο
Πανκυτταροπενία
Hb:9,4
LDH 944
Υπερφερριτιναιμία
Coombs +/-
Απτοσφαιρίνη:2,66 g/dL

Αποκατάσταση
WBC:1700→9000
PLT:80x10³→197x10³
Hb:7,8 ↓
LDH 986 ↑
Επίχρισμα:Συγκόλληση
Πιθανή παρουσία
ψυχροσυγκολλητινών



Pulse
MP 500 mg
IVIG
2g/kg x 2 D 140g
Sintrom→HXMB
Pip/Tazo

ΣΥΝΕΧΙΣΗ
& ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ
IVIG
Pulse MP 500 mg



CTPA-CT ΑΚΚΟ:

Απουσία Λεμφαδενοπάθειας

Απουσία Θρομβώσεων

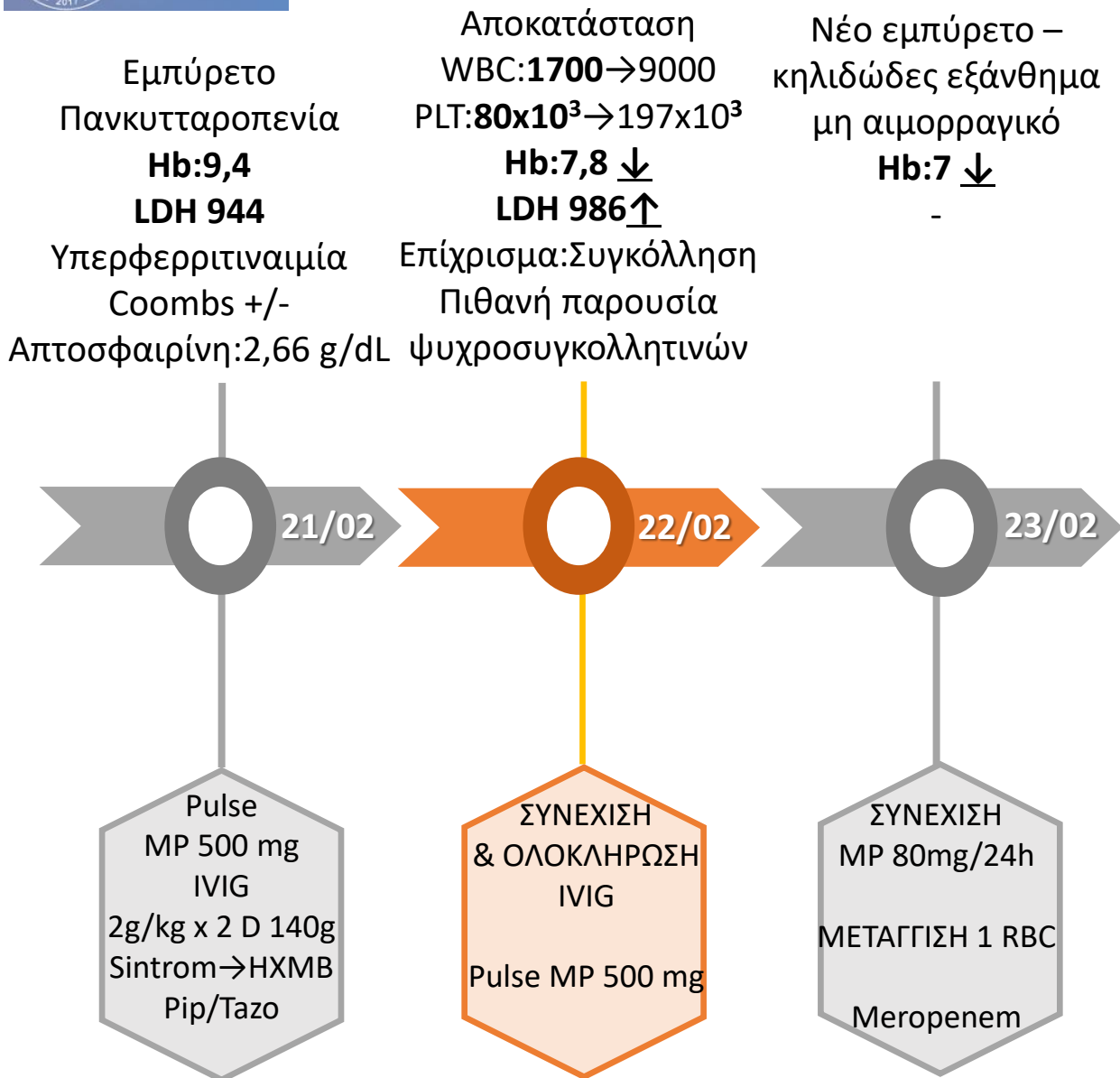
Πνευμονικές διηθήσεις σε αποδρομή/σημαντική
βελτίωση

Σπλήνομεγαλία 17cm

Ηπαρ κφ (Χολολιθίαση)

Απουσία ορογονίτιδας

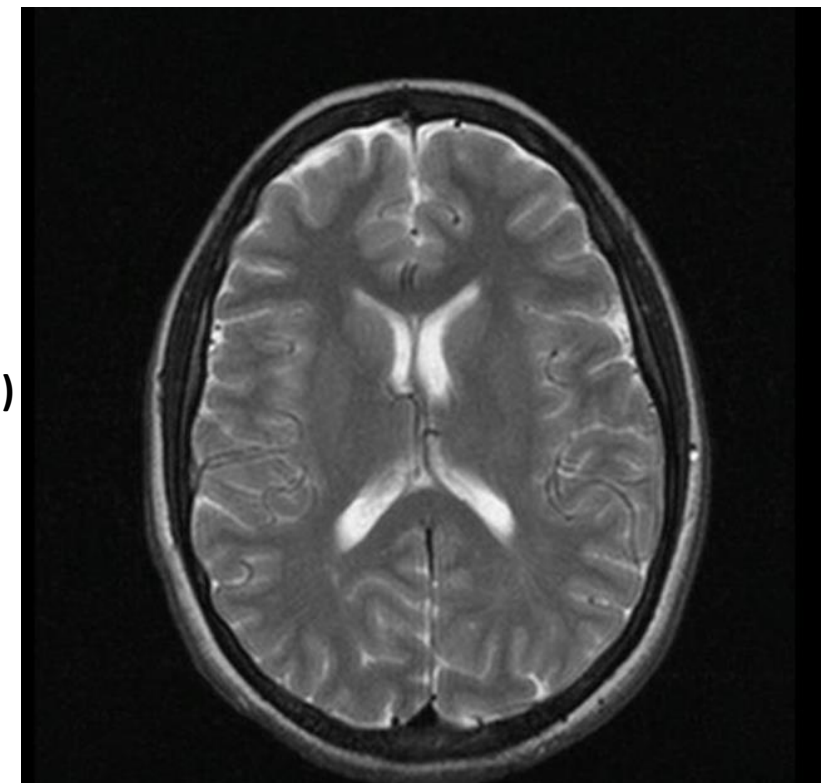
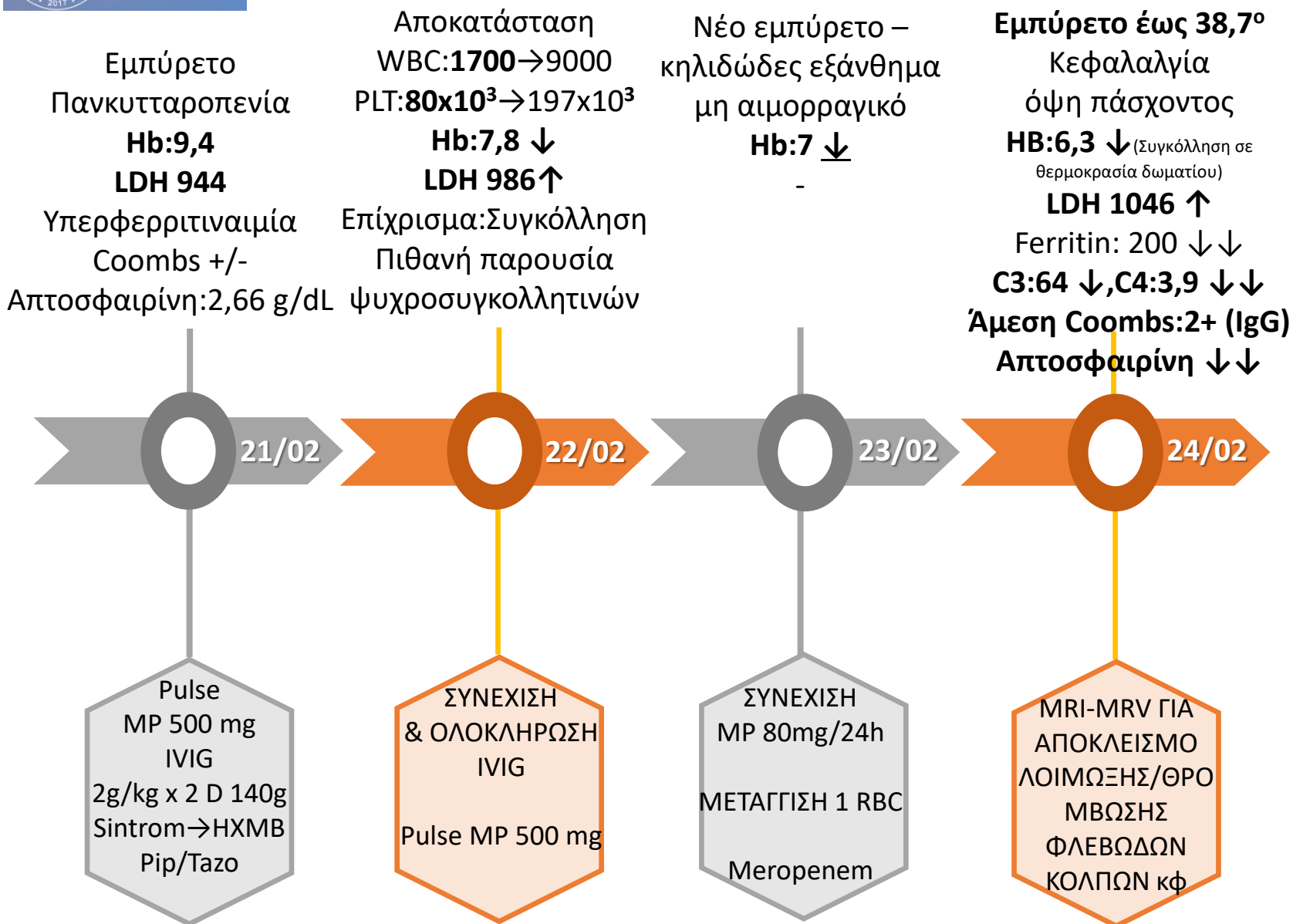
ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ



ΥΠΕΡΧΡΩΣΗ ΟΥΡΩΝ

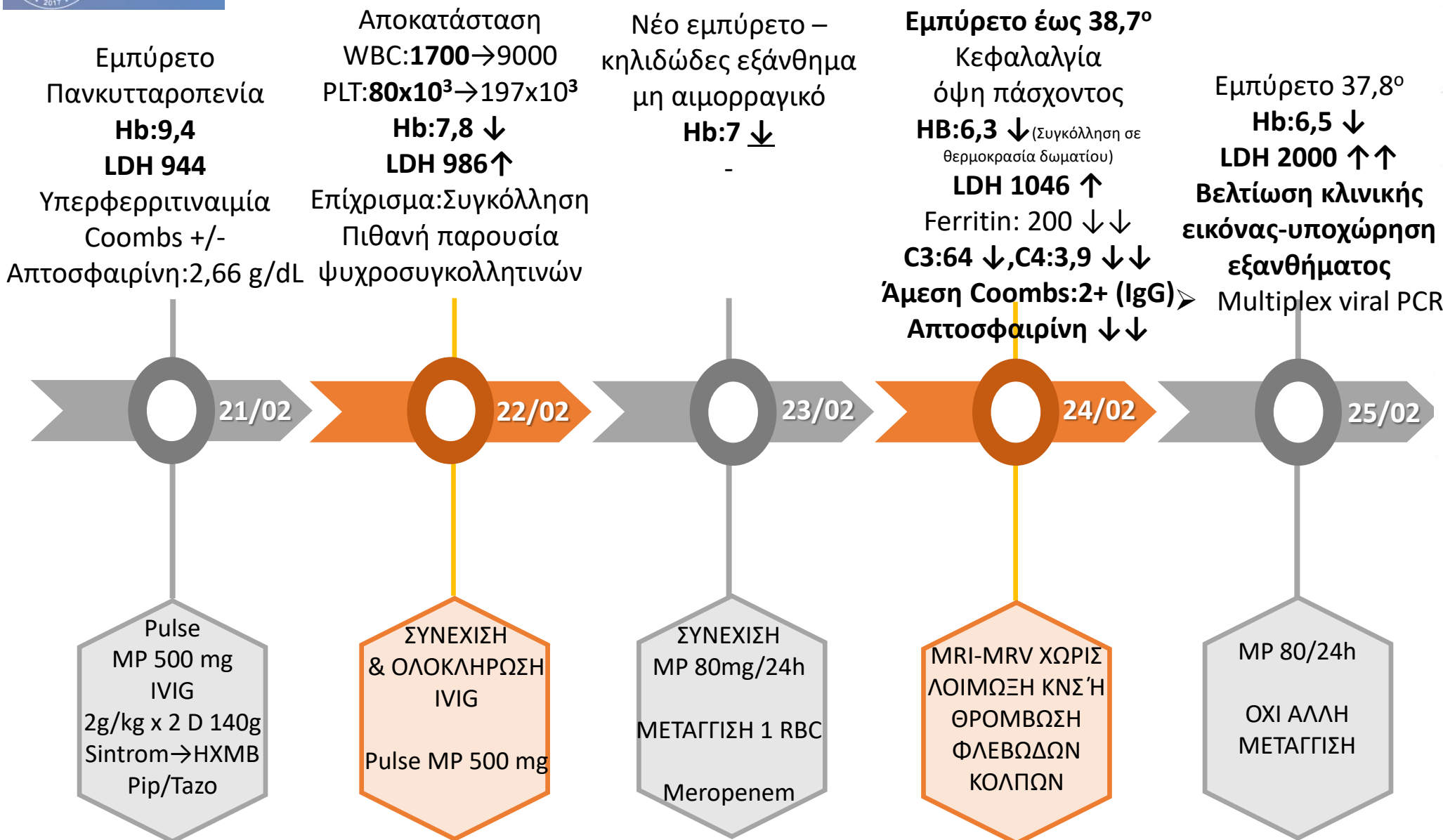
ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΥΡΙΑ

ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ



MRI-MRV
ΑΠΟΥΣΙΑ ΠΑΡΕΓΧΥΜΑΤΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ
Ή ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ ΦΛΕΒΩΔΟΥΣ ΚΟΛΠΟΥ
ΑΠΟΥΣΙΑ ΜΗΝΙΓΓΙΚΟΥ ΕΜΠΛΟΥΤΙΣΜΟΥ
↓
ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ - ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ

ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ



Πολυπλεκτική PCR για ιούς και βακτήρια

Mumps virus
Measles virus
Human enterovirus
Parechovirus
Herpes simplex virus type 1 (HSV-1)
Herpes simplex virus type 2 (HSV-2)
Varicella zoster virus (VZV)
Epstein-Barr virus (EBV)
Cytomegalovirus (CMV)
Human herpesvirus 6
Human herpesvirus 7 → *det*
Human herpesvirus 8
Listeria monocytogenes
Staphylococcus aureus
Haemophilus influenza
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus agalactiae
Neisseria meningitidis
Borrelia burgdorferi sensu lato/Borrelia miyamotoi
Escherichia coli K1
Cryptococcus neoformans sensu lato
Cryptococcus gattii sensu lato

PCR: HHV 7 (+)

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ασθενής με SLE/APS σοβαρά ανοσοκατεσταλμένη υπο υψηλές δόσεις GCs και 2 courses CYC

- Επεισόδιο Εμπυρέτου – Πανκυτταροπενίας με υψηλές τιμές φερριτίνης
(ιογενής/άλλη λοίμωξη – Αρχόμενο MAS ?)
- ✓ Αντιμετώπιση με IVIG (πλήρης αποκατάσταση WBC/PLT και πτώση Φερριτίνης-επιδείνωση αναιμίας)
- Σοβαρή Αιμόλυση (Άμεση Coombs 2+ έναντι IgG) υπό στεροειδή (Pulses)
Υψηλές δόσεις IVIG (140g σε 2 H) – πτώση Hb <7 g/dL – Απτοσφαιρίνη, c3, c4 ↓
Εμπύρετο/εξάνθημα/όψη πάσχοντος - εικόνα ορονοσίας??

Δ/Δ Σοβαρή Αναιμία - Αιμόλυση

- ☐ Αυτοάνοση Αιμολυτική Αναιμία σε έδαφος λοίμωξης (Mycoplasma, Ερπητοϊοί?, Parvo B19), έξαρσης SLE ή συνύπαρξης λεμφοπερπλαστικής δχης
- ☐ DIC/TMA σε έδαφος αιματολογικού νοσήματος/SLE (όχι σχιστοκύτταρα, όχι νεφρική βλάβη)
- ☐ Φαρμακοεπαγόμενη αιμόλυση (IVIG?, άλλο?)

ΑΙΜΟΛΥΣΗ

- ΕΠΕΙΤΑ ΑΠΟ IVIG (Σάββατο-επόμενη ημέρα)
- Άμεση Coombs +/- έναντι C3d → 2+ έναντι IgG
- ✓ Αποκατάσταση WBC & PLT , Φερριτίνη :220 ↓↓ CT ΘΑΚΚΟ – χωρίς αξιόλογα ευρήματα
- Συνέχιση ↓Hb, LDH ↑, πιθανή παρουσία ψυχροσυγκολλητινών (σε θερμοκρασία δωματίου, χαμηλός τίτλος, όχι σε 37° ούτε σε 4°)
- Έμμεση bil:1,2 , απτοσφαιρίνη απροσδιόριστα ↓↓, με φυσιολογικά WBC & PLT
Υψηλά Εμπύρετα έως 38,7°
- Κλινικά σημαντική αιμόλυση (και ενδοαγγειακή) - C3,C4 ↓↓ (ενεργοποίηση συμπληρώματος) ισχυρά + D.Coombs
- ✓Καλλιέργειες αίματος αρνητικές, ορολογικός μη αξιόπιστος έπειτα από IVIG
- ✓PCR(αίμα): HHV + ,CMV,EBV και λοιποί (-) , Mycoplasma (-)
- ✓Απεικονίσεις: Χωρίς εστία λοίμωξης/θρόμβωσης
- Φερριτίνη ↓, cd163 , SR II-2 οριακός (MAS/HLH λιγότερο πιθανό) – PNH (-), ADAMTS-13: 100%

Εξέταση	24/02/25 09:37	21/02/25 12:18	30/01/25 10:25
COOMBS Άμεση (-)			
Άμεση Coombs	ΘΕΤΙΚΗ	ΑΣΘΕΝΩΣ ΘΕΤΙΚΗ	ΑΣΘΕΝΩΣ ΘΕΤΙΚΗ
IgG	2+	-	-
IgA		-	-
IgM		-	-
C3c		-	-
C3d	-	+/-	+/-
c+I	-	-	-

Εξέταση	24/02/25 09:39	30/01/25 08:44
ΝΕΦΕΛΟΜΕΤΡΟ (Ορός)		
IgA ανοσοσφαιρίνη	75,4	147,8
IgM ανοσοσφαιρίνη	110,0	264,0
IgG ανοσοσφαιρίνη	7600	826
κ-free άλυστοι ορού		
λ-free άλυστοι ορού		
sFLC Ratio		
C3	68,3	87,3
C4	3,9	10,1
RA-TEST		<20.0

Εξέταση	24/02/25 10:47	24/02/25 10:25	21/02/25 12:46	Φυσ. Τιμές	Μονάδες
Απτοσφαιρίνη Ορού	<0.0662 g/l (Φ.Τ.: 0.40 -2.5 g/l)	[Παραγγ.]	2.66 g/l (Φ.Τ.: 0.40 - 2.5 g/l)	0.40 -2.5 g/l	g/l

IVIG INDUCED HEMOLYTIC ANEMIA

RESEARCH

Open Access



Hemolytic anemia associated with intravenous immunoglobulin in Kawasaki disease

Eun Jung Cheon^{1*} and Jun Suk Oh²

Case presentation We report the development of hemolytic anemia in seven children receiving repeated doses of IVIG. The children were aged 3–44 months and included 4 girls and 3 boys. All children received 10% IVIG and Peripheral blood smears showed normochromic normocytic anemia, and anisopoikilocytosis. All children were positive for warm-type antibodies with IgG+, C3d+ in direct antiglobulin test, and the blood group was A+ in five and B+ in two. None of the patients received immunomodulatory therapy or red blood cell transfusions. They were

Case Reports > Br J Haematol. 2013 Mar;160(5):570. doi: 10.1111/bjh.12182. Epub 2013 Jan 7.

Massive intravascular haemolysis after high dose intravenous immunoglobulin therapy

Muhajir Mohamed¹, Gerald Bates, Brett Eastley

> Transfusion. 2008 Aug;48(8):1598-601. doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.01721.x. Epub 2008 May 2.

Hemolytic transfusion reactions after administration of intravenous immune (gamma) globulin: a case series analysis

Zohra Daw¹, Ruth Padmore, Doris Neurath, Nancy Cober, Melanie Tokessy, Diane Desjardins, Bernhard Olberg, Alan Tinmouth, Antonio Giuliani

Case Reports > Transfus Clin Biol. 2023 Feb;30(1):11-15. doi: 10.1016/j.tracbi.2022.08.144.

Epub 2022 Aug 23.

Don't neglect the rare adverse event with intravenous immunoglobulin: Hemolytic anemia

İsmail Ucar¹, Mahmut Bakir Koyuncu², Ali Alper Solmaz³, Adil Can Ugurludogan⁴, Seda Mercan⁵, Mehmet Kucuk⁵, Tufan Unal⁵, Semir Mazman⁶, Erden Atilla⁷

- Σπάνια (<1,6%), αλλά αναγνωρισμένη ανεπιθύμητη ενέργεια της IVIG, ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις, 1^η χορήγηση, ομάδα αίματος εκτός 0.
- Πιο συχνή σε ασθενείς με υποκείμενες αυτοάνοσες ή φλεγμονώδεις καταστάσεις.

Ασθενής (ομάδα αίματος A+, ιστορικό SLE/APS, ιογενής λοίμωξη-αρχόμενο MAS?)

Έναρξη εντός 1 ημέρας από τη χορήγηση υψηλής δόσης IVIG (1^η χορήγηση)

- Κατακόρυφη πτώση Ht/Hb – συγκόλληση σε 25° C
- ↑ LDH, ↓ απτοσφαιρίνη, θετική άμεση Coombs 2+ (έναντι IgG), μη συμβατή με ψυχρού/μεικτού τύπου ΑΙΗΑ.
- Εικόνα συμβατή με αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία με ενεργοποίηση του συμπληρώματος.

Product-related risk factors for hemolysis include high-dose infusions (1 to 2 grams per kg per day), high IVIG doses (eg, >100 grams), female sex, and non-O blood group [70,86-88]. This was illustrated in a series of 1000 patients receiving IVIG in which 16 cases of hemolysis were identified (1.6 percent) [86]. Factors present in more than half the patients with hemolysis included a large dose of IVIG, non-O blood group, increased inflammatory markers such as increased erythrocyte sedimentation rate (ESR), and female sex. The onset of hemolysis ranged from 12 hours to 10 days, and the mean decrease in hemoglobin was 3.2 g/dL. Some primary immune deficiencies are associated with increased risk of autoimmune hemolytic anemia (AIHA). (See "Autoimmunity in patients with inborn errors of immunity/primary

IVIg-induced AIHA

Διφασική πορεία:

- Παθητική μεταφορά αιμολυτικών αντισωμάτων (κυρίως ισοσυγκολλητίνες anti-A και anti-B) IVIG (εντός 24-48h)



Άμεση, συμπληρωματοεξαρτώμενη ή εξωαγγειακή αιμόλυση

- Ανοσολογικά μεσολαβούμενη αιμόλυση (ενδογενής παραγωγή αυτοαντισωμάτων (π.χ. IgG anti-RBC) (ημέρες 4–10):



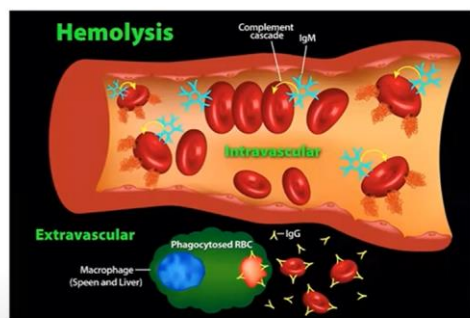
Κυρίως λύση των ερυθρών από μακροφάγα μέσω Fc υποδοχέων.

2^η φάση : παρατεταμένη Coombs +, Hb ↓

The role of inflammation in intravenous immune globulin-mediated hemolysis

Jacob Pendergrast¹, Kezia Willie-Ramharack¹, Lorna Sampson¹, Vincent Laroche², Donald R Branch³

IVIg-Associated Hemolysis is Extravascular



Mediated by IgG2 isoagglutinins interacting with FcγRIIA on macrophages

54 Transfusion 2015;55 Suppl 2:S74–S79



Συχνά απαιτεί στοχευμένη ανοσοκαταστολή, όπως κορτικοστεροειδή, rituximab ή πλασμαφαίρεση.

Observational Study > Transfusion. 2021 Apr;61(4):1053-1063. doi: 10.1111/trf.16232. Epub 2021 Jan 12.

A prospective observational study of the incidence, natural history, and risk factors for intravenous immunoglobulin-mediated hemolysis

Jacob Pendergrast^{1,2}, Chantal Armani^{1,3}, Jeannie Callum^{2,3}, Christine Cserti-Gazdewich^{1,2}, Aziz Jiwajee⁴, Lani Lieberman^{1,2,3}, Wendy Lau^{2,5}, Yulia Lin^{2,3}, Nagina Parmar¹, Katerina Pavenski^{2,4}, Lorna Sampson Riden¹, Nadine Shehata^{2,6}, Kezia Willie-Ramharack¹, George Tomlinson^{7,8}, Tik Nga Tong^{2,9}, Beth Binnington⁹, Donald R Branch^{2,9}; QUEST Research Program¹⁰

> Transfusion. 2008 Aug;48(8):1598-601. doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.01721.x. Epub 2008 May 2.

Hemolytic transfusion reactions after administration of intravenous immune (gamma) globulin: a case series analysis

Zohra Daw¹, Ruth Padmore, Doris Neurath, Nancy Cober, Melanie Tokessy, Diane Desjardins, Bernhard Olberg, Alan Tinmouth, Antonio Giulivi

> Transfusion. 2019 May;59(5):1882-1883. doi: 10.1111/trf.15229.

Eluates from DAT-positive patients with or without hemolysis after high-dose IVIG yield predominantly IgG isoagglutinins of IgG₂ subclass

Gisella Puga Yung¹, Joerg D Seebach¹, Natasha Baerenzung¹, Jacob Pendergrast^{2,3}, Christine Cserti-Gazdewich^{2,3}, Donald R Branch^{3,4}

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΑΥΤΟΑΝΟΣΗΣ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

B-cell and plasma cell inhibitors

Complement inhibitors



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Autoimmunity Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/autrev



Review

Efficacy and safety of rituximab in auto-immune hemolytic anemia: A meta-analysis of 21 studies



Quitterie Reynaud ^{a,*}, Isabelle Durieu ^{a,d}, Marine Dutertre ^a, Stanislas Ledochowski ^b, Stéphane Durupt ^a, Anne-Sophie Michallet ^c, Denis Vital-Durand ^a, Jean-Christophe Lega ^{a,d}

Conclusions: Rituximab seems to be a safe and effective therapy for AIHA in this meta-analysis of observational studies. The authors suggest that it could be used at an earlier point in therapy, before more toxic immunosuppressive drugs, or in place of splenectomy in some cases.

Chao et al. *Exp Hematol Oncol* (2020) 9:6
<https://doi.org/10.1186/s40164-020-00163-5>

Experimental Hematology &
Oncology

RESEARCH

Open Access



Efficacy and safety of rituximab in autoimmune and microangiopathic hemolytic anemia: a systematic review and meta-analysis

Shih-Hsuan Chao¹, Yuh-Lih Chang², Jiin-Cherng Yen¹, Hsien-Tzung Liao³, Tsai-Hung Wu⁴, Chia-Li Yu⁵, Chang-Youh Tsai^{3*} and Yueh-Ching Chou²

Conclusion: RTX is more effective than the treatments without RTX for AIHA and MAHA and is well-tolerated.



Frontiers in Medicine

TYPE Review
PUBLISHED 09 January 2023
DOI 10.3389/fmed.2022.1097426

Rise of the planet of rare anemias: An update on emerging treatment strategies

Bruno Fattizzo^{1,2*} and Irene Motta^{3,4}

Complement modulation is the most promising drug under study for CAD: sutimlimab, a monoclonal antibody against complement protein C1s, demonstrated a short time to response, rapid normalization of hemolysis, and good

The anti-C5 MoAb eculizumab was the first drug to reduce hemolysis, improve anemia, and abate thrombotic risk in PNH patients.

anti-C5 ravulizumab has been studied and shown not inferior to eculizumab in two phase 3 trials in PNH naïve or

plasma exchange

RESEARCH ARTICLE

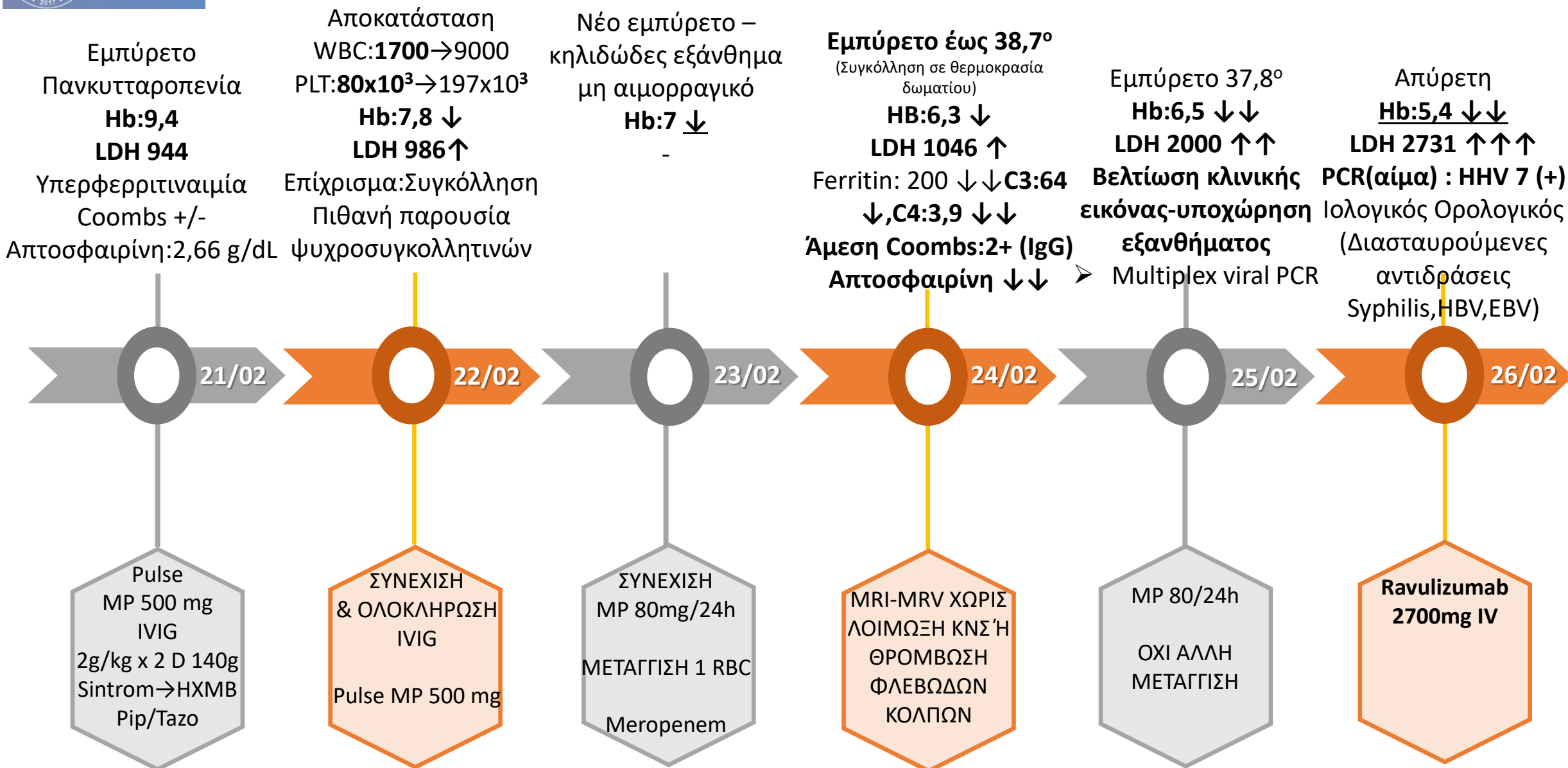


WILEY

Efficacy of therapeutic plasma exchange for treatment of autoimmune hemolytic anemia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Jiawen Deng¹ | Fangwen Zhou¹ | Chi Yi Wong¹ | Emma Huang¹ | Elena Zheng²

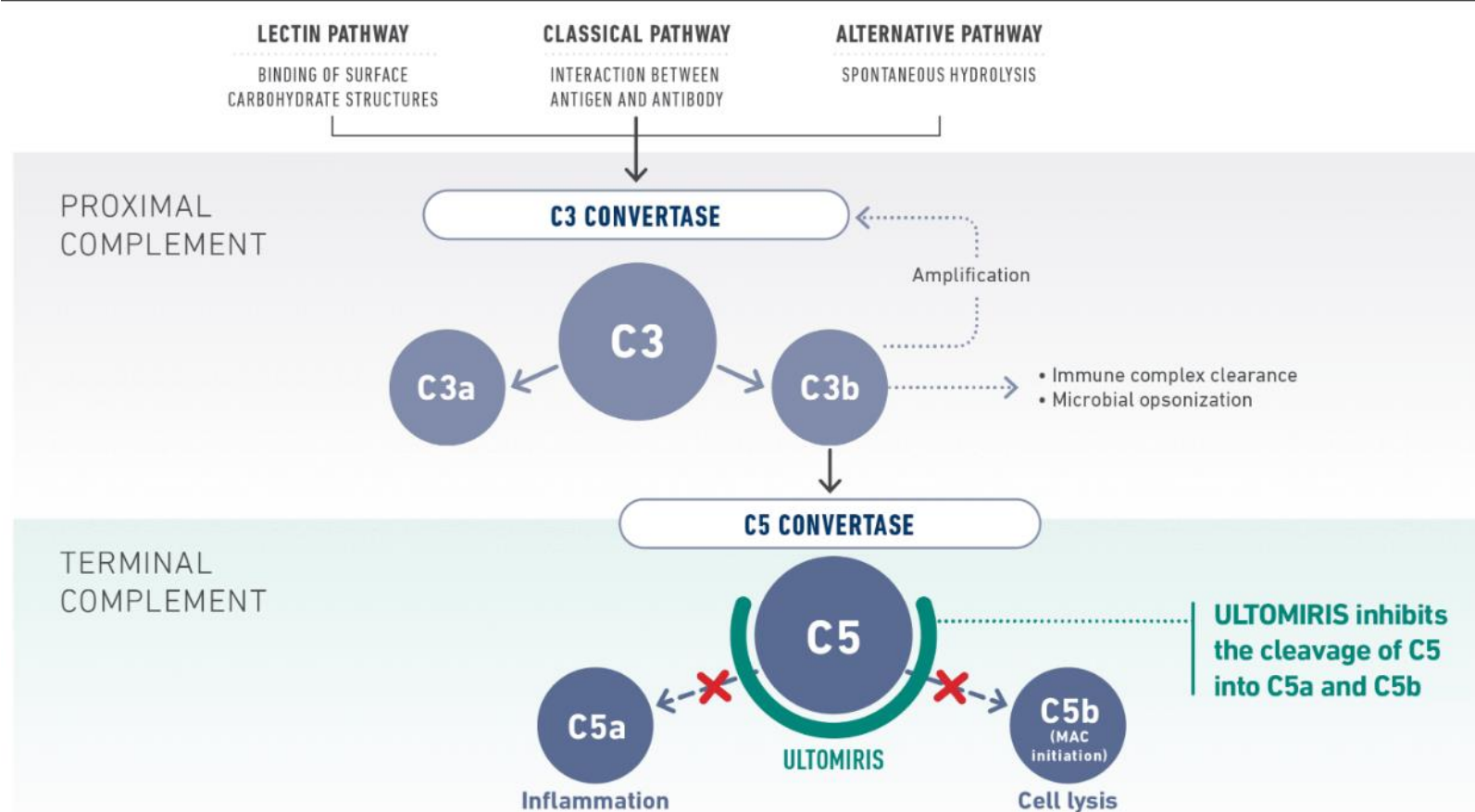
ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ



ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ c5a (Eculizumab/Ravulizumab)

TABLE 2 Novel drugs in patients with rare, acquired anemias.

Disease	Drug	Phase/Status	Target
wAIHA	Parsaclisib	Phase 3	PI3K inhibitor
	Ibrutinib/ Rilzabrutinib	Phase 2	BTK inhibitor
	Bortezomib	Phase 2/Case reports	Proteasome inhibitor
	Daratumumab/ Isatuximab	Case reports/Phase 1	Anti-CD38 MoAb
	Pegcetacoplan	Phase 2	C3 inhibitor
	ANX005	Phase 2	Anti-C1q MoAb
	Fostamatinib	Phase 3	SyK inhibitor
	Nipocalimab/RVT-1401	Phase 3/Phase 2	Anti-FcRn MoAb
CAD	Sutimlimab	FDA and EMA approved	Anti-C1s MoAb
	Pegcetacoplan	Phase 3	C3 inhibitor
PNH	Ravulizumab	FDA and EMA approved	Anti-C5 Moab
	Crovalimab	Phase 3	Anti-C5 Moab
	Pegcetacoplan	FDA and EMA approved	C3 inhibitor



Απύρετη
Αποδρομή
αιμοσφαιρινουρίας
Χωρίς υπέρχρωση
ούρων
Hb: 5,3 g/dl↓

LDH 2395 ↓

27/02

Εμβολιασμός
έναντι Neisseria M
Συνέχιση MP 80
mg/24h
Χημειοπροφύλαξη
Azithromycin

ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ

Centers for Disease Control and Prevention

MMWR

Morbidity and Mortality Weekly Report

Recommendations and Reports / Vol. 69 / No. 9

September 25, 2020

Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020

- **Persons who use complement inhibitors:** Use of complement inhibitors (e.g., the currently licensed eculizumab [Soliris] and its long-acting derivative ravulizumab [Ultomiris] monoclonal antibody therapies that block C5) is associated with a substantially increased risk for meningococcal disease (39,40). Eculizumab use is associated with an approximately 2,000-fold increased incidence of meningococcal disease (41). Complement inhibitor recipients remain at risk for meningococcal disease even after meningococcal vaccination; therefore, CDC guidance indicates that providers could consider treating patients with antimicrobial prophylaxis for the duration of complement inhibitor treatment (42).

PNH patients. The risk of Neisseria meningitidis infections mandated the vaccination with anti-Meningococcus ACYW135 and B before starting therapy, along with life-long education and monitoring of infectious risk. Additionally, the drug

ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ

Review

Efficacy and safety of rituximab in auto-immune hemolytic anemia: A meta-analysis of 21 studies



Quitterie Reynaud ^{a,*}, Isabelle Durieu ^{a,d}, Marine Dutertre ^a, Stanislas Ledochowski ^b, Stéphane Durupt ^a, Anne-Sophie Michallet ^c, Denis Vital-Durand ^a, Jean-Christophe Lega ^{a,d}

3.3.3. Predictors of response to rituximab

Investigating heterogeneity in patient characteristics, we found that covariates were date of publication, sample size, follow-up duration, age, sex, duration of AIHA, splenectomy, type of AIHA (primary/secondary or WAIHA/CAD). In univariate mixed-effect meta-regressions, ORR and CR were significantly associated with type of AIHA (i.e. WAIHA versus CAD) ($p = 0.002$), mean age ($p < 0.001$), and marginally for disease duration (WAIHA $p = 0.06$; CAD $p = 0.005$). Younger patients, shorter duration of AIHA, and WAIHA patients had a better response to RTX treatment. CR was marginally associated with splenectomy ($p = 0.07$), with better response to RTX treatment after splenectomy. The associations between sample size, date of publication, sex, splenectomy, follow-up and ORR or CR were not significant (Table 8).

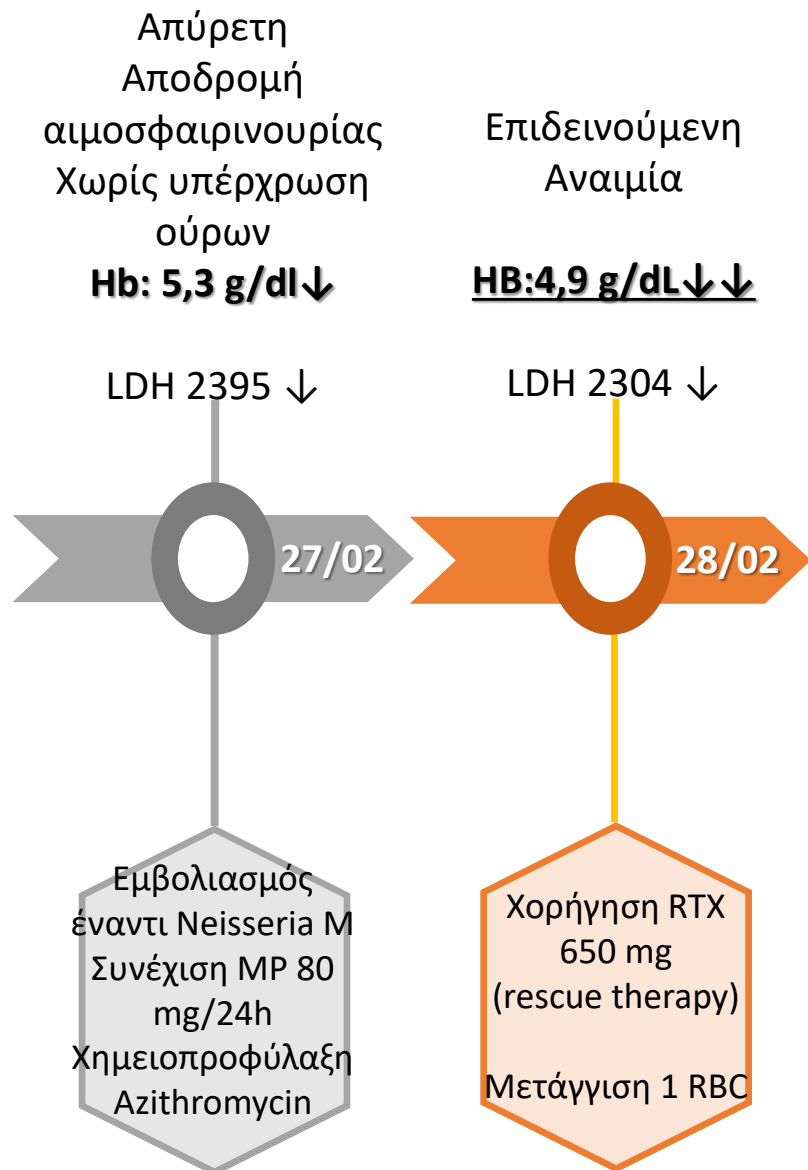
Table 8

Univariate metaregression of response to rituximab in AIHA.

	Number of studies	ORR <i>P</i> -value	CR <i>P</i> -value
Sample size	20	0.64	0.15
Date of publication	20	0.28	0.89
% Male	18	0.23	0.37 ^a
Mean age	17	0.0008	0.0002
% Splenectomy	12	0.52	0.07 ^a
% CAD	18	0.002	0.002 ^a
% WAIHA	18	0.002	0.002 ^a
% Primary AIHA	19	0.74	0.68 ^a
% Secondary AIHA	19	0.74	0.68 ^a
Disease duration	12	0.06	0.0046 ^a
Follow-up	16	0.79	0.17 ^a

AIHA: autoimmune hemolytic anemia, CAD: cold agglutinin disease, CR: complete response; ORR: overall response rate; %: percent.

^a Number of studies = $n - 1$.



ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ & ANTI-CD20

- **Ravulizumab** : αναστέλλει τη διάσπαση του C5 → εμποδίζει τον τελικό σχηματισμό του συμπληρώματος (MAC).
- **Rituximab**: anti-CD20 → κυτταρικός θάνατος :
 - ADCC (antibody-dependent cellular cytotoxicity),
 - CDC (complement-dependent cytotoxicity),
 - απευθείας απόπτωση.
- **Θεωρητική σύγκρουση:**
 - Η αναστολή του συμπληρώματος από το **ravulizumab** μπορεί να μειώσει την ενεργοποίηση του συμπληρώματος για την καταστροφή των αντισωμάτων, επηρεάζοντας τη δράση του rituximab.
 - Ωστόσο, η **ADCC** και η **απευθείας απόπτωση** παραμένουν λειτουργικές.
- **Κλινικά δεδομένα:**
 - Υπάρχουν ενδείξεις αλλά όχι αποδείξεις ότι το ravulizumab αναστέλλει τη δράση του rituximab.
 - Αποφυγή συγχρορηγής λόγω σοβαρής ανοσοκαταστολής
 - Πιθανή συμπληρωματική δράση, σε **πολυπαραγοντική ΑΙΗΑ** με σημαντική **ενδαγγειακή και εξωαγγειακή αιμόλυση**



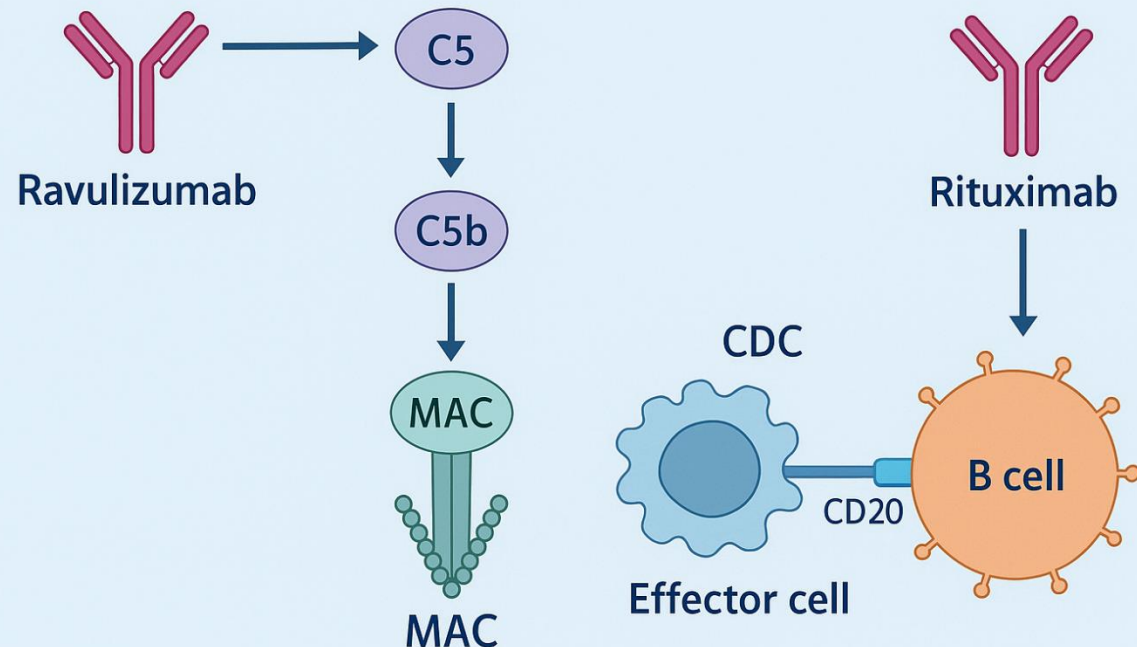
antibodies



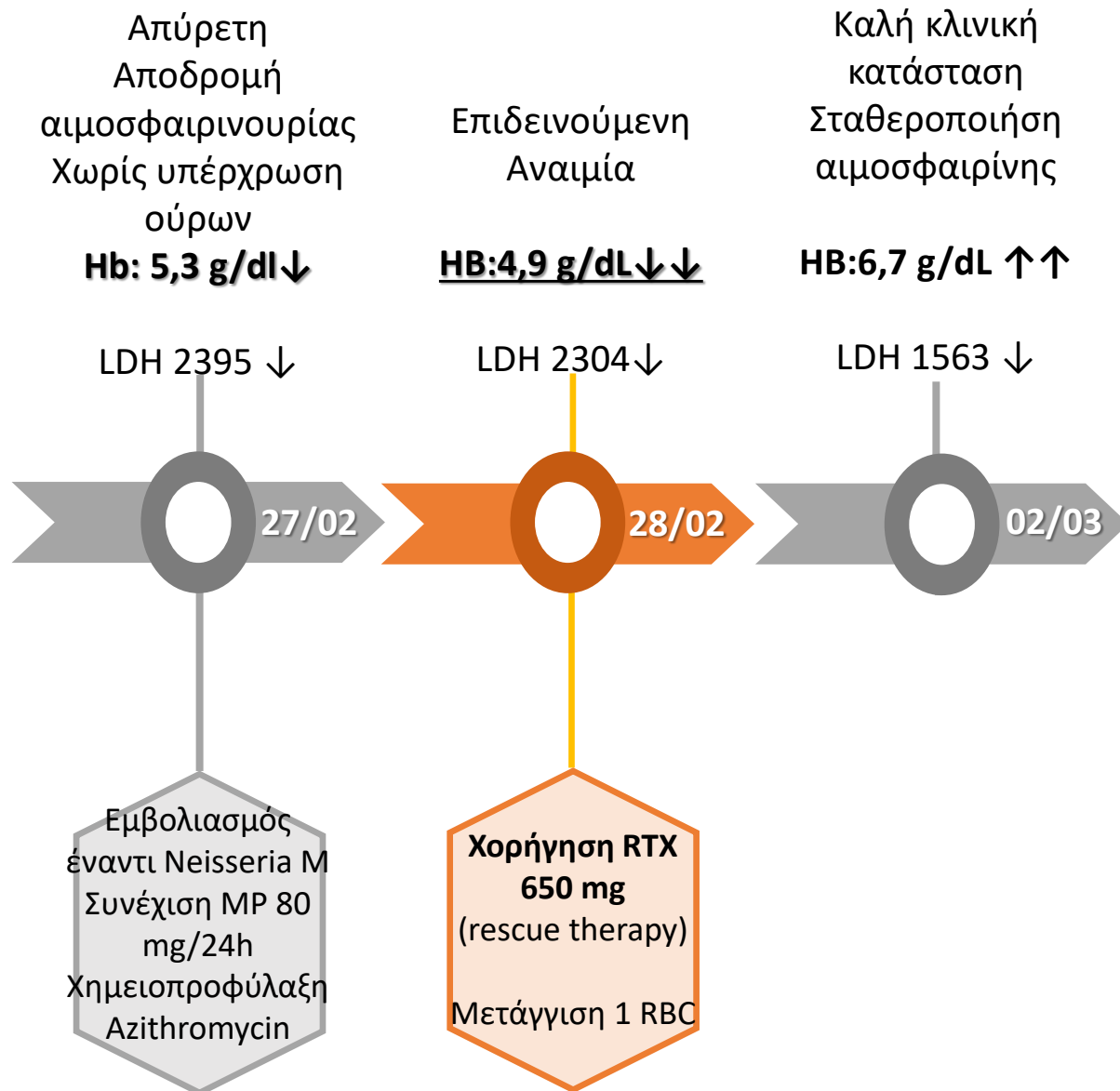
Review

The Role of Complement in the Mechanism of Action of Therapeutic Anti-Cancer mAbs

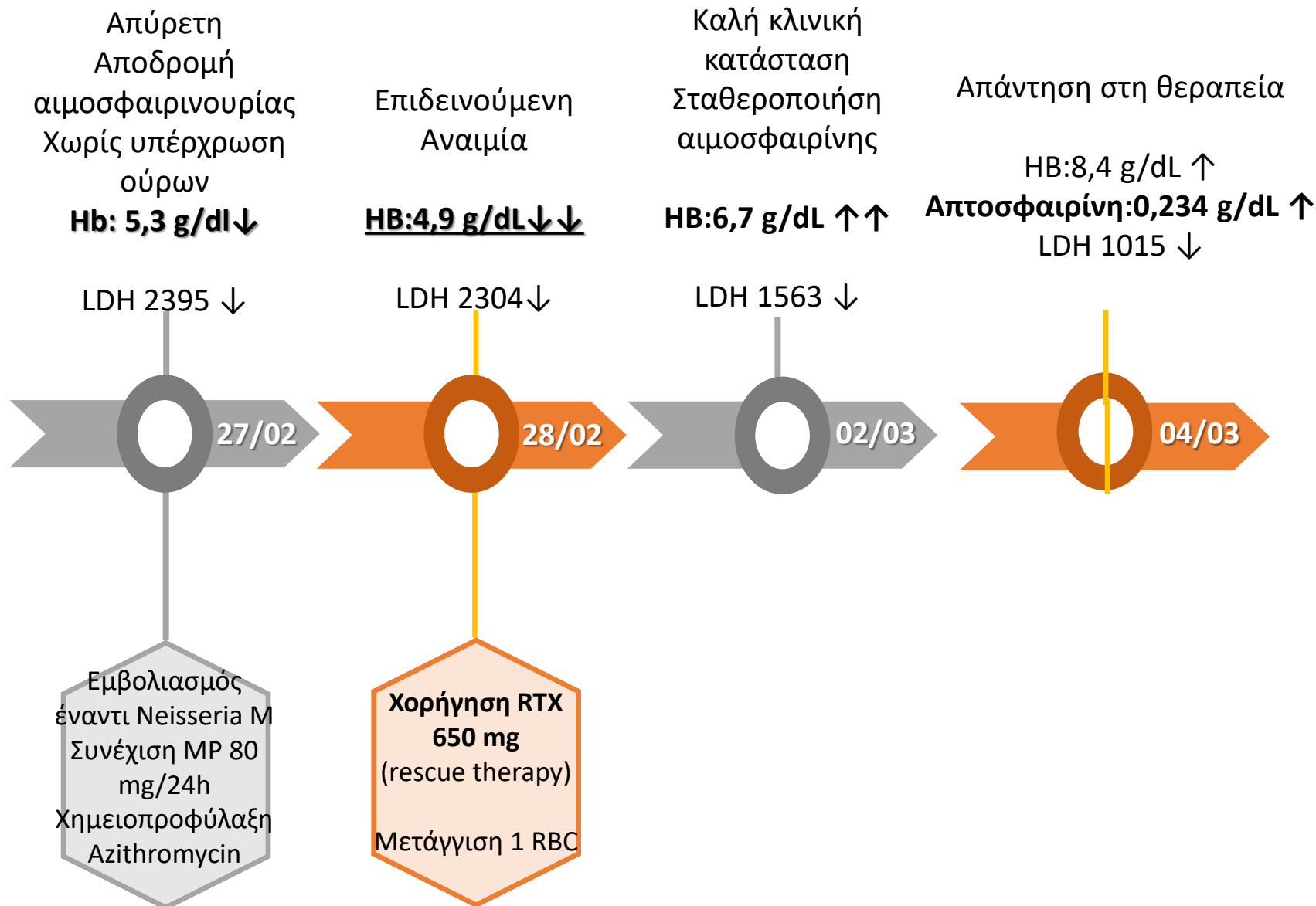
Potential Blockade of Rituximab by Ravulizumab



ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ



ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ



Λύση αιμόλυσης
Hb ↑
LDH ↓
Βελτίωση της αναιμίας

IVIG 140 g

Pulse 500 mg

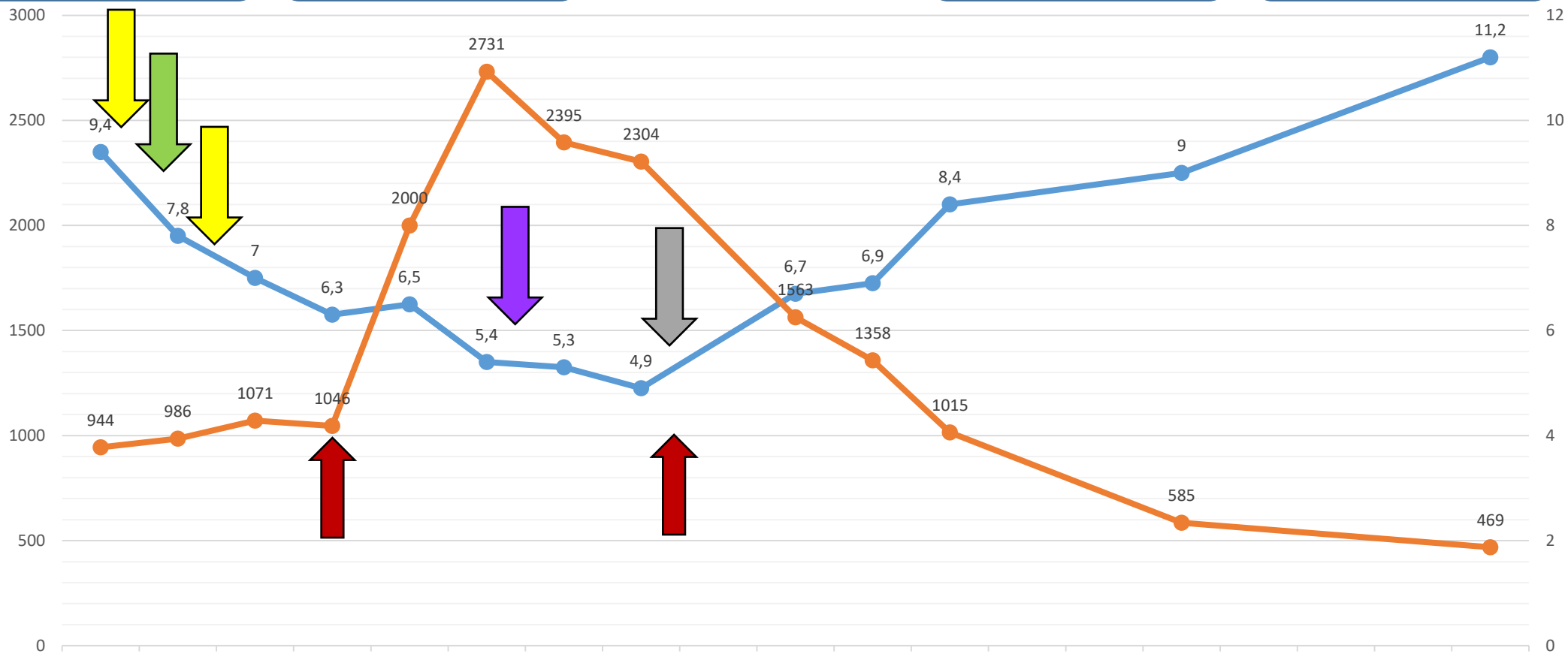
ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ

Ravulizumab

Rituximab

Hb (g/dL) LDH (U/L)

ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ
1 RBC



	21-Φεβ	22-Φεβ	23-Φεβ	24-Φεβ	25-Φεβ	26-Φεβ	27-Φεβ	28-Φεβ	1-Μαρ	2-Μαρ	3-Μαρ	4-Μαρ	5-Μαρ	6-Μαρ	7-Μαρ	8-Μαρ	9-Μαρ	10-Μαρ	11-Μαρ
Hb (g/dL)	9,4	7,8	7	6,3	6,5	5,4	5,3	4,9	6,7	6,9	8,4	9	11,2						
LDH (U/L)	944	986	1071	1046	2000	2731	2395	2304	1563	1358	1015	585	469						
C3 (81-157 mg/dL)	87				68			103								158	133		
C4 (12,9-39,2 mg/dL)	10,1				3,9			5,6								11,4	16		
Haptoglobin (0,4-2,5 g/dL)	2,66				0,662											0,234		0,992	

Direct Coombs	(+/-) C3d		(2+) IgG			(2+) IgG		(1+) IgG		(+/-) C3d
---------------	-----------	--	----------	--	--	----------	--	----------	--	-----------

ΕΞΙΤΗΡΙΟ & FOLLOW UP

✓ Εντυπωσιακή ανταπόκριση στη θεραπεία

✓ MP tapering 24 mg/24^h

✓ Ravulizumab (maintenance) στις 12/3 (επαναχορήγηση σε 8 weeks) και εξιτήριο

✓ Hb σταθερά >10g/dL – LDH, C3, C4, Απτοσφαιρίνη εφο

➤ 24/3 Επεισόδιο κοιλιακού άλγος – διακομιδή από Περ. Νοσοκομείο

✓ Χολοκυστίτιδα λιθιασικής αιτιολογίας

✓ Χωρίς Λοιμώξεις

✓ Εξιτήριο - Tapering MP 16 mg/dL

➤ Αλλεργικό εξάνθημα σε HCQ → Διακοπή

➤ Πλάνο για MMF (?) και νέα χορήγηση Ravulizumab (5/5) με σταθερή εργαστηριακή εικόνα

ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ

➤ IVIG: Χρήσιμη και αποτελεσματική σε αιματολογικό SLE & AIHA

✓ Αυτοάνοση Αιμολυτική Αναιμία επαγόμενη από IVIG

Σπάνια επιπλοκή μέσω παθητικής μεταφοράς ισοσυγκολλητινών και ανοσοδιέγερσης σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου

- υποκείμενο φλεγμονώδες/αυτοάνοσο νόσημα
 - υψηλή δόση
 - 1^η χορήγηση
 - ομάδα αίματος διαφορετική από 0
-
- ✓ Ανθεκτική στη θεραπεία με στεροειδή – αντιμετώπιση με αναστολή συμπληρώματος (Ravulizumab) και B cell depletion (Rituximab)
 - ✓ Εξαιρετική ανταπόκριση – συνέχιση Ravulizumab και στεροειδών σε tapering
-
- όχι νέα χορήγηση Rituximab (αποφυγή περαιτέρω ανοσοκαταστολής)
-
- ✓ Χωρίς λοιμώξεις ή κλινικές εκδηλώσεις SLE στο follow-up

ΣΑΣ ΕΥΧΑΡΙΣΤΟΥΜΕ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ