

CHOMICZ, Malwina, PUSZKARZ, Aleksandra, ŁUKASZEWSKA, Anna, ŁUKASZEWSKA, Ewa, BĄK, Mateusz, GUZIK, Natalia, BIK, Tomasz, GAJ, Łukasz, DROZDOWSKA, Katarzyna and ŁUKASZEWSKA-STANIK, Katarzyna. Is Splenectomy still the best treatment for Autoimmune hemolytic anemia. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;46(1):146-155. eISSN 2391-8306. <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.46.01.010>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/45336>
<https://zenodo.org/record/8284420>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 17.07.2023 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 17.07.2023 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2023;
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 25.07.2023. Revised:21.08.2023. Accepted: 25.08.2023. Published: 29.08.2023.

Is Splenectomy still the best treatment for Autoimmune hemolytic anemia?

Malwina Chomicz

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie, ul. Fryderyka Szopena
2, 35-055 Rzeszów

<https://orcid.org/0009-0001-3950-6485>

malwina.chomicz@gmail.com

Aleksandra Puszkarz

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie, ul. Fryderyka Szopena
2, 35-055 Rzeszów

<https://orcid.org/0009-0001-8772-345X>

olapuszkarz@gmail.com

Anna Łukaszewska

Voxel spółka akcyjna NZOZ Medyczne Centra Diagnostyczne VOXEL w Łąncucie. Ul.
Paderewskiego 5 37-100 Łąncut

<https://orcid.org/0009-0005-7047-5831>

anialukaszewska93@gmail.com

Ewa Łukaszewska

Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie, ul. Lwowska 60,
35-301 Rzeszów

<https://orcid.org/0009-0000-6065-7213>

lukaszewska.ewapaulina@gmail.com

Mateusz Bąk

Szpital Miejski w Żorach, ul. Dąbrowskiego 20, 44-240 Żory

<https://orcid.org/0009-0005-5181-6362>

mateuszbak091992@gmail.com

Natalia Guzik

Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski, al. mjr. W. Kopisto 2a, 35-959
Rzeszów.

<https://orcid.org/0009-0008-1935-2766>

nataliaguzik97@gmail.com

Tomasz Bik

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie, ul. Fryderyka Chopina
2 , 35-055 Rzeszów

<https://orcid.org/0009-0008-2116-7578>

tombik116@gmail.com

Łukasz Gaj

CENTRUM MEDYCZNE W ŁAŃCUCIE SP. Z O.O. ul. Paderewskiego 5, 37-100 Łańcut.

<https://orcid.org/0009-0006-8514-4100>

l.gaj1996@gmail.com

Katarzyna Drozdowska

Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski, al. mjr. W. Kopisto 2a, 35-959 Rzeszów.

<https://orcid.org/0009-0007-7506-7313>

k.drozdowska@poczta.onet.pl

Katarzyna Łukaszewska-Stanik

SP ZOZ MSWIA w Rzeszowie Krakowska 16, 35-111 Rzeszów

<https://orcid.org/0009-0002-1976-1857>

katarzyna.lstanik@gmail.com

Abstract

Introduction:

Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is an acquired, heterogeneous group of diseases that includes AIHA with warm type antibodies, cold agglutinin disease (CAD), mixed type AIHA, paroxysmal cold hemoglobinuria, and atypical AIHA.

Currently CAD is defined as chronic, clonal lymphoproliferative disease, while presence of cold agglutinin in gastrointestinal tract is known as cold agglutinin syndrome. AIHA is mediated by autoantibodies against red blood cells (RBCs), these antibodies cause premature destruction of erythrocytes. The pathogenesis of AIHA is complex and still not yet fully understood.

Aim of study:

The purpose of the study was to review the literature on the treatment options for Autoimmune Hemolytic Anemia

Materials and methods: A systemic review was conducted using PubMed, ScienceDirect, Google Scholar databases. The search strategy was based on following terms: Aiha, splenectomy autoimmune anemia, aiha treatment,

Results and Conclusions:

Based on the review of the medical literature, we believe that Splenectomy is no longer the most effective method of treating any type of AIHA and the Rituximab treatment presented by us seems to be safer and definitely less burdensome for the patient.

Of course, splenectomy is still used in AIHA - but nowadays it is more limited due to the very high effectiveness of the described non-surgical treatment

Keywords: Autoimmune hemolytic anemia, aiha, Splenectomy, Rituximab

Is Splenectomy still the best treatment for Autoimmune hemolytic anemia?

AIHA wprowadzenie

Niedokrwistość hemolityczna autoimmunologiczna (AIHA) to nabyta, heterogenna grupa chorób, która obejmuje AIHA z przeciwciałami typu ciepłego, chorobę zimnych aglutynin (CAD), mieszaną AIHA, napadową zimną hemoglobinurię i atypową AIHA. Obecnie CAD definiuje się jako przewlekłą, klonalną chorobę limfoproliferacyjną, podczas gdy obecność zimnych aglutynin leżących u podstaw innych chorób jest znana jako zespół zimnych aglutynin. W AIHA pośredniczą autoprzeciwciała skierowane przeciwko krwinkom czerwonym (RBC), powodując przedwczesne zniszczenie erytrocytów. Patogeneza AIHA jest złożona i nadal nie do końca poznana.[1]

Rodzaje AIHA

Obecnie szacuje się, że zapadalność na AIHA wynosi 1,77 przypadków na 100 000 rocznie[2]

CAD zajmuje drugie miejsce pod względem częstości, stanowiąc około 15–20% przypadków AIHA[3]

Przebieg AIHA może być przewlekły lub nawracający, a bardzo rzadko epizodyczny. Szacuje się, że śmiertelność w AIHA wynosi około 10% [4]

Cel leczenia pacjentów z hemolizą

Celem leczenia pacjentów z niedokrwistością hemolityczną jest zabezpieczenie przed przedwczesnym rozpadem erytrocytów. W leczeniu stosuje się kortykosteroidy i/lub immunoglobuliny, plazmaferezy oraz przetaczanie KKCz. Przy braku odpowiedzi na leczenie, stosuje się splenektomię, która w znacznym stopniu zmniejsza nasilenie hemolizy, zmniejszając tym samym niedokrwistość w postaci umiarkowanej i ciężkiej. Ponadto zmniejsza ryzyko kamicy żółciowej. Spośród wszystkich metod terapii niedokrwistości największe szanse trwałego wyleczenia stwarza splenektomia. Jednak usunięcie śledziony może prowadzić do niebezpiecznych i poważnych powikłań, związanych z zabiegiem jak i powikłań odległych. Leki, takie jak glikokortykosteroidy czy rytuksymab mogą z jednej strony ograniczyć konieczność wykonania splenektomii lub ją odroczyć, a z drugiej strony mogą być skuteczną opcją leczenia pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii.[5]

Historia stosowania splenektomii

Zastosowanie technik laparoskopowych do wybranych chorób śledziony rozpoczęło się w roku 1990. Pierwsze laparoskopowe splenektomie przeprowadzone były przez chirurgów: Phillips i Carroll [6], Cuschieri i in. [7], Thibault i in. [8] oraz Delaitre i in. [9].

To, co z początku wydawało się technicznie niemożliwe, biorąc pod uwagę skomplikowane i delikatne unaczynienie śledziony, ostatecznie okazało się wykonalne dzięki dużej sprawności i wiedzy chirurgów laparoskopowych. Obecnie głównymi wskazaniami do techniki laparoskopowej są: ITP, torbiele śledziony, wrodzona niedokrwistość sferocytarna i autoimmunologiczna oraz niedokrwistość hemolityczna.

Powikłania Splenektomii

-Splenektomia powoduje zwiększone ryzyko sepsy z powodu bakterii (takich jak *S. pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*). Stwierdzono, że ryzyko zachorowania na posocznicę jest 10 do 20 razy wyższe u pacjenta po splenektomii w porównaniu z pacjentem, który nie przeżył takiego zabiegu.

-Wzrost liczby leukocytów we krwi [10]

-Wzrost liczby płytek krwi (trombocytoza), może prowadzić do zwiększonego ryzyka potencjalnie śmiertelnej zakrzepicy.

-Wzrost produkcji płytek krwi w szpiku kostnym.

-Zatorowość płucna, zakrzepica żyły wrotnej i zakrzepica żył głębokich. [11]

-Istnieją również przypuszczenia, że u pacjentów po splenektomii istnieje podwyższone ryzyko późniejszego rozwoju cukrzycy [12]

-Splenektomia może prowadzić do przewlekłej neutrofilii [5]

-Splenektomia powoduje również znacznie zmniejszoną liczbę komórek B pamięci. [13]

Historia stosowania Rytuksymabu

Rytuksymab jest ludzko-mysim chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20 o ustalonej skuteczności oraz korzystnym i dobrze zdefiniowanym profilu bezpieczeństwa u pacjentów z różnymi nowotworami układu limfatycznego wykazującymi ekspresję CD20, w tym łagodnymi i agresywnymi postaciami chłoniaka nieziarniczego z komórek B. Od pierwszej rejestracji 20 lat temu rytuksymab podawany dożylnie zrewolucjonizował leczenie nowotworów z komórek B i stał się standardowym elementem leczenia chłoniaka grudkowego, rozlanego chłoniaka z dużych komórek B, przewlekłej białaczki limfocytowej i chłoniaka z komórek płaszczka.

W przypadku wszystkich tych chorób badania kliniczne wykazały, że rytuksymab nie tylko wydłuża czas do progresji choroby, ale także wydłuża całkowite przeżycie[14]. Jedno z pierwszych badań porównawczych stosowania rytuksymabu w leczeniu opornej na leczenie AIHA przeprowadzili Heideł i wsp. Ich seria obejmowała 12 pacjentów z AIHA (typ nieokreślony), którzy nie reagowali na początkowe leczenie różnymi schematami immunosupresyjnymi, które obejmowały steroidy, azatioprynę, środki cytotoksyczne i immunoglobuliny. Trzech z tych pacjentów otrzymało rytuksymab (375 mg/m² tygodniowo do ośmiu dawek). Odsetek odpowiedzi (zdefiniowany jako utrzymanie poziomu hemoglobiny powyżej 10 g dl⁻¹ przy obniżeniu poziomu dehydrogenazy mleczanowej i wzroście poziomu haptoglobiny w surowicy >0,3 g l⁻¹) wyniósł 100% u wszystkich trzech pacjentów, którzy otrzymywali rytuksymab oprócz standardowej (odsetek odpowiedzi wyniósł 66,7% dla standardowej terapii bez rytuksymabu). Nie odnotowano żadnych istotnych działań niepożądanych innych niż przejściowe epizody wysypki skórnej i gorączki w czasie infuzji.[15]

Powikłania Terapii Rytuksymabem

-W trakcie leczenia lub po jego zakończeniu mogą wystąpić poważne zakażenia grzybicze, bakteryjne oraz nowe lub reaktywowane zakażenia wirusowe (np. wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, półpasiec).[16] Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia [17]

AIHA u starszych lub obciążonych pacjentów

Rituksymab jest pierwszym wyborem jako leczenie drugiego rzutu w opornym na leczenie AIHA, szczególnie u starszych pacjentów z ciężkimi chorobami współistniejącymi, ze względu na jego bezpieczeństwo. Używa się go także w celu uniknięcia zabiegu chirurgicznego u Pacjentów z dużym ryzykiem powikłań w czasie takiej procedury (wiek > 60 lat lub obecność chorób współistniejących).

Chociaż wprowadzenie nowych terapii celowanych zmieniło sposób leczenia opornej na leczenie AIHA u osób starszych, splenektomie laparoskopową wciąż można uznać za dobrą opcję terapeutyczną z całkowitym odsetkiem remisji wynoszącym 81% przy średnim czasie obserwacji 35,6 miesiąca u pacjentów, którym nie można podać Rituksimabu lub leczenie Rituksimabem okazało się nieskuteczne. [6]

AIHA z przeciwciałami typu ciepłego(wAIHA)

W wAIHA jedynie 50 % pacjentów osiąga remisje przy zastosowaniu cyklu sterydoterapii [18]

Jednak przy zastosowaniu Rituksymabu skuteczność leczenia wzrasta już do ok. 70% co stanowi wartość podobną do leczenia splenektomią.[19]

Jednak leczenie Splenektomią daje dłużej trwającą remisję niż rytuksymab czy sterydy Kuter DJ. Warm autoimmune hemolytic anemia and the best treatment strategies.[20]

Choroba zimnych Aglutynin (CAD)

W CAD leczenie splenektomią jest nieefektywne i zazwyczaj stosuje się rytuksymab[21]

Chociaż można spotkać doniesienia o tym, że splenektomia może być skuteczna w leczeniu CAD[22]

Podsumowanie

Na podstawie przedstawionego powyżej przeglądu literatury medycznej, uważamy, że Splenektomia nie jest już najskuteczniejszą metodą leczenia żadnego z typów AIHA i przedstawione przez nas leczenie Rytuksymabem wydaje się być bezpieczniejsze i zdecydowanie mniej obciążające dla Pacjenta.

Splenektomia ma oczywiście wciąż swoje zastosowanie w AIHA – jednak w dzisiejszych czasach już bardziej ograniczone z uwagi na bardzo dużą skuteczność opisanego leczenia niechirurgicznego

Wkład autorski

Konceptualizacja, Malwina Chomicz;

metodologia, Aleksandra Puszkarcz;

oprogramowanie Anna Łukaszewska;

analiza formalna, Ewa Łukaszewska;

dochodzenie, Mateusz Bąk;

zasoby, Natalia Guzik;

przechowywanie danych, Tomasz Bik;

pismo - przygotowanie zgrubne, Łukasz Gaj;

pisanie - recenzja i redakcja, Katarzyna Drozdowska;

wizualizacja, Katarzyna Łukaszewska- Stanik;

nadzór, Malwina Chomicz. Wszyscy autorzy przeczytali i zgodzili się z opublikowaną wersją manuskryptu.

Oświadczenie o finansowaniu

Badanie nie otrzymało finansowania.

Oświadczenie instytucjonalnej komisji rewizyjnej

Nie dotyczy.

Oświadczenie o świadomej zgodzie

Nie dotyczy.

Oświadczenie o dostępności danych

Nie dotyczy.

Oświadczenie o konflikcie interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Źródła:

1. Michalak SS, Olewicz-Gawlik A, Rupa-Matysek J, Wolny-Rokicka E, Nowakowska E, Gil L. Autoimmune hemolytic anemia: current knowledge and perspectives. *Immun Ageing*. 2020 Nov 20;17(1):38. Doi: 10.1186/s12979-020-00208-7. PMID: 33292368; PMCID: PMC7677104.

2. Hansen DL, Möller S, Andersen K, Gaist D, Frederiksen H. Increasing incidence and prevalence of acquired hemolytic Anemias in Denmark, 1980-2016. *Clin Epidemiol*. 2020;12:497–508. doi: 10.2147/CLEP.S250250, z czego wAIHA jest najczęstszą postacią i odpowiada za około 2/3 przypadków . Packman CH. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies. *Blood Rev*. 2008;22(1):17–31. doi: 10.1016/j.blre.2007.08.001

3. Berentsen S, Röth A, Randen U, Jilma B, Tjønnfjord GE. Cold agglutinin disease: current challenges and future prospects. *J Blood Med*. 2019;10:93–103. doi: 10.2147/JBM.S177621

4. Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A. Management of refractory autoimmune hemolytic anemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: current perspectives. *J Blood Med*. 2019;10:265–278. doi: 10.2147/JBM.S190327.

5. Barcellini W, Fattizzo B. The Changing Landscape of Autoimmune Hemolytic Anemia. *Front Immunol*. 2020 Jun 3;11:946. doi: 10.3389/fimmu.2020.00946. PMID: 32655543; PMCID: PMC7325906.

6. Carroll B, Phillips E (1991) Laparoscopic splenectomy. *Surg Endosc* 6:183-185

7. Cuschieri A, Shimi S, Banting S, Vander Valpen G (1992) Technical aspects of laparoscopic splenectomy: hilar segmental devascularization and instrumentation. *J R Coll Surg Edinb* 37(6):414-416

8. Thibault C, Mamazza J, Letourneau R, Poulin E (1992) Laparoscopic splenectomy: operative technique and preliminary report. *Surg Laparosc Endosc* 2(3):248-253
9. Delaitre B, Maignien B (1992) Laparoscopic splenectomy - technical aspects. *Surg Endosc* 6:305-308
10. Working Party of the British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Task Force (February 1996). "Guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen". *BMJ*. 312 (7028): 430–4. doi:10.1136/bmj.312.7028.430. PMC 2350106. PMID 8601117.
11. Tarantino G, Scalera A, Finelli C (June 2013). "Liver-spleen axis: intersection between immunity, infections and metabolism". *World Journal of Gastroenterology*. 19 (23): 3534–42. doi:10.3748/wjg.v19.i23.3534. PMC 3691032. PMID 23801854
12. Kolata G (9 November 2004). "A Diabetes Researcher Forges Her Own Path to a Cure". *The New York Times*.
13. Kruetzmann S, Rosado MM, Weber H, Germing U, Tournilhac O, Peter HH, Berner R, Peters A, Boehm T, Plebani A, Quinti I, Carsetti R (April 2003). "Human immunoglobulin M memory B cells controlling *Streptococcus pneumoniae* infections are generated in the spleen". *The Journal of Experimental Medicine*. 197 (7): 939–45. doi:10.1084/jem.20022020. PMC 2193885. PMID 12682112.
14. Salles G, Barrett M, Foà R, Maurer J, O'Brien S, Valente N, Wenger M, Maloney DG. Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience. *Adv Ther*. 2017 Oct;34(10):2232-2273. doi: 10.1007/s12325-017-0612-x. Epub 2017 Oct 5. PMID: 28983798; PMCID: PMC5656728.
15. Heidel F, Lipka DB, von Auer C, Huber C, Scharrer I, Hess G. Addition of rituximab to standard therapy improves response rate and progression-free survival in relapsed or refractory thrombotic thrombocytopenic purpura and autoimmune haemolytic anaemia. *Thromb Haemost*. 2007;97:228–233.
16. Leandro M, Isenberg DA. Rituximab - The first twenty years. *Lupus*. 2021 Mar;30(3):371-377. doi: 10.1177/0961203320982668. Epub 2021 Jan 17. PMID: 33459161.
17. Carson KR, Evens AM, Richey EA, Habermann TM, Focosi D, Seymour JF, Laubach J, Bawn SD, Gordon LI, Winter JN, Furman RR, Vose JM, Zelenetz AD, Mamtani R, Raisch DW, Dorshimer GW, Rosen ST, Muro K, Gottardi-Littell NR, Talley RL, Sartor O, Green D, Major EO, Bennett CL. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood*. 2009 May 14;113(20):4834-40. doi: 10.1182/blood-2008-10-186999. Epub 2009 Mar 5. PMID: 19264918; PMCID: PMC2686134.
18. Murakhovskaya I. Rituximab Use in Warm and Cold Autoimmune Hemolytic Anemia. *J Clin Med*. 2020 Dec 13;9(12):4034. doi: 10.3390/jcm9124034. PMID: 33322221; PMCID: PMC7763062.
19. Dierickx D, Kentos A, Delannoy A. The role of rituximab in adults with warm antibody autoimmune hemolytic anemia. *Blood*. 2015 May 21;125(21):3223-9. doi: 10.1182/blood-2015-01-588392. Epub 2015 Mar 31. PMID: 25827833.

20. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2022 Dec 9;2022(1):105-113. doi: 10.1182/hematology.2022000405. PMID: 36485114; PMCID: PMC9821065.
21. Cold Agglutinin Disease. In: Papadakis MA, McPhee SJ, Bernstein J. eds. Quick Medical Diagnosis & Treatment 2022. McGraw Hill; 2022. Accessed May 15, 2023. <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3109§ionid=261297259>
22. Okamoto S, Urade T, Yakushijin K, Kido M, Kuramitsu K, Komatsu S, Gon H, Yamashita H, Shirakawa S, Tsugawa D, Terai S, Yanagimoto H, Toyama H, Fukumoto T. Successful Management of Refractory Autoimmune Hemolytic Anemia with Cold Agglutinin Disease with Splenectomy: A Case Report with Review of Literature. Kobe J Med Sci. 2023 Jan 11;68(1):E30-E34. PMID: 36647084; PMCID: PMC10117625.