

**HOT
NEWS**

IN HEMATOLOGY

Sindromi
linfoproliferative
ed oltre...

CASO CLINICO: LLC e AEA

GAETANO DE SANTIS

EMATOLOGIA BARLETTA

BARI

7 luglio 2022

Villa Romanazzi Carducci



IN HEMATOLOGY
Sindromi linfoproliferative
ed oltre...

Bari, 7 Luglio 2022
Villa Romanazzi Carducci

Disclosures of Name Surname

Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other

- Maschio 74 anni
- Diagnosi Gennaio 2019
 - Leucemia Linfatica Cronica stadio 0/A
 - Hb 12,4 GB 29.330 (linfociti 25.190) Pst 199.000
 - LDH 380 B2 microglobulina 3,7
 - No adenomegalie No organomegalie
- Comorbidità
 - IRC IV stadio
 - Diabete Mellito insulino dipendente
- Monitoraggio periodico
 - Gennaio 2021
 - Hb 12,5 GB 34.800 (linfociti 25.850) Pst 170.000
 - No adenomegalie No organomegalie

- Luglio 2021 76 anni

Laboratorio

- Hb 10,6 GB 94.970 (linfociti 86.660) Pst 134.000
- LDH 416 B2 microglobulina 4,7
- IGHV unmutated TP53 wild type FISH 13q-

HIGH RISK CLL-IPI 6

Clinica

- Adenomegalie ascellari ed inguinali bilaterali diametro 2 cm
- Splenomegalia (3 cm a.c.)

Rivalutazione malattia

Leucemia Linfatica Cronica stadio III/B

Laboratorio

29/7

Hb 7,8 GB 128.160 (linfociti 119.680) Pst 111.000 Ret. 15%

- TAD e TAI positivi
- Aptoglobina < 5
- LDH 980
- Bilirubina indiretta 3,7

Complicanza

4/8

anemia emolitica autoimmune

Hb 6,8 GB 133.160 (linfociti 121.680) Pst 105.000

Trattamento

- Metilprednisolone 1 mg /Kg

Scopenso diabete

Valutazione endocrinologica: sconsigliato trattamento steroideo

Trattamento

- Acalabrutinib 200 mg die
- Rasburicase (TLS)
- Idratazione (monitoraggio nefrologico)

Laboratorio

- Creatininemia 2,38 Cl.Cr. 29.9

ACALABRUTINIB

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Compromissione renale

- Non è stato condotto alcuno studio specifico in pazienti con compromissione renale.
- Pazienti con compromissione renale lieve o moderata sono stati trattati in studi clinici con Acalabrutinib.
- *Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata (clearance della creatinina uguale o superiore a 30 ml/min). È necessario mantenere l'idratazione e monitorare periodicamente i livelli di creatinina nel siero.*
- Acalabrutinib deve essere somministrato ai pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina <30 ml/min) solo se il beneficio supera il rischio e questi pazienti devono essere monitorati attentamente per verificare la presenza di segni di tossicità.
- Non vi sono dati relativi a pazienti con compromissione renale severa o a pazienti in dialisi

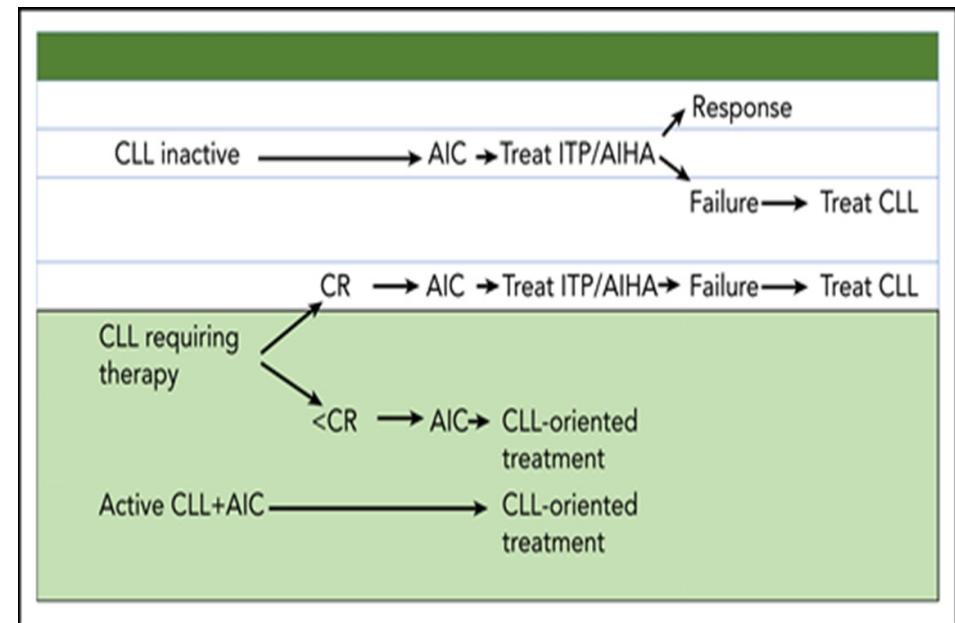
AUTOIMMUNE CYTOPENIA AND CLL RIDE TOGETHER**Carol Moreno, June 2021 Blood 137(25):3464-3465**Comment on Vitale et al. Preexisting and treatment-emergent autoimmune cytopenias in patients with CLL treated with targeted drugs. *Blood*. 2021;137(25):3507-3517.

➤ When no CLL therapy is needed, AIC should be treated according to existing guidelines for AIHA and ITP. Nonresponding patients should be given CLL therapy.

➤ In CLL patients in need of therapy who do not achieve a complete response (CR) and subsequently develop AIC, and in those with concomitant active CLL and AIC, a front-line “CLL-oriented treatment” approach should be considered.

➤ A reasonable approach consists of a short course (2 to 4 weeks) of corticosteroids followed by effective CLL therapy

- What do we know about targeted therapies (B-cell antigen receptor inhibitors [BCRi's], BCL-2 inhibitors), and CLL-related AIC?
- BCRi's (ie, inhibitors of Bruton tyrosine kinase) are being investigated as potential therapy in a wide range of autoimmune disorders. Therefore, in patients receiving targeted therapies, CLL and AIC could be considered a single target.



VITALE C, SALVETTI C, GRIGGIO V, ET AL. PREEXISTING AND TREATMENT-EMERGENT AUTOIMMUNE CYTOPENIAS IN PATIENTS WITH CLL TREATED WITH TARGETED DRUGS. Blood. 2021;137(25):3507-3517.

- In this issue Vitale et al. report that treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL) with targeted therapies (ibrutinib, idelalisib, and venetoclax) does not change the prevalence of autoimmune cytopenia (AIC) compared with untreated patients.
- Moreover, targeted therapies are effective in the management of both underlying CLL and AIC
- Is the largest retrospective series of patients with CLL-related AIC managed with ibrutinib-based therapy (n = 572), idelalisib plus rituximab (n = 143), and venetoclax with or without rituximab (n = 100)
- Overall, treatment with ibrutinib, idelalisib, or venetoclax seems to have a beneficial impact on CLL-associated AICs, inducing an improvement or even a resolution of preexisting AICs in most cases.

BRUTON'S KINASE INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF IMMUNOLOGICAL DISEASES: CURRENT STATUS AND PERSPECTIVES.

Ewa Robak and Tadeusz Robak J. Clin. Med. 2022, 11, 2807.

- Bruton's tyrosine kinase plays a critical role in the B-cell receptor (BCR) signaling pathway.
- BTK influences the production of messenger molecules, which can abnormally activate the BCR signaling pathway and transform B cells into self-reactive B cells responsible for autoimmune diseases.
- The increased activity of BTK has been observed in several autoimmune disorders.
- Acalabrutinib, a second-generation selective BTK inhibitor, reduced concomitant AIHA in patients with relapsed/refractory CLL.

Laboratorio

30/8

- Hb 8,3 GB 79.850 (linfociti 74.800) Pst 141.000 Ret. 12%
- Creatininemia 2,28 Cl.Cr 31,2
- Aptoglobina < 5
- LDH 1180
- Bilirubina indiretta 2,9

Clinica

- No adenomegalie
- Splenomegalia immodificata

Trattamento

- Acalabrutinib 200 mg die
- Febuxostat 80 mg die (TLS)

Laboratorio

30/9

- Hb 9,6 GB 139.850 (linfociti 131.800) Pst 153.000 Ret. 7%
- Creatininemia 2,33 Cl.Cr 30,4
- Aptoglobina 12 ←
- LDH 780
- Bilirubina indiretta 1,7 ←

Clinica

- No adenomegalie
- Milza all'a.c.

Trattamento

- Acalabrutinib 200 mg die
- Febuxostat 80 mg die (TLS)

Laboratorio

17/11

- Hb 11,6 GB 45.850 (linfociti 39.650) Pst 161.000 Ret. 3%
- Creatininemia 2,78 Cl.Cr. 25,6 TAD positivo TAI negativo
- Aptoglobina 32 ←
- LDH 540
- Bilirubina indiretta 1,5 ←

Clinica

- No adenomegalie
- No organomegale

Trattamento

- Acalabrutinib 200 mg die
- Febuxostat 80 mg die (TLS)

Laboratorio

11/2/22

- Hb 12,1 GB 9.940 (linfociti 6.920) Pst 205.000 Ret. 0,9 %
- Creatininemia 2,24 Cl.Cr. 31,7
- Aptoglobina 52
- LDH 470
- Bilirubina indiretta valore nella norma

Clinica

- No adenomegalie
- No organomegale

Trattamento

- Acalabrutinib 200 mg die
- Febuxostat 80 mg die (TLS)

Laboratorio

20/6

- Hb 13,9 GB 8.670 (linfociti 4980) Pst 250.000 Ret. 0,8 %
- Creatininemia 2,28 Cl.Cr. 31,2
- Aptoglobina valore nella norma
- LDH 390
- Bilirubina indiretta valore nella norma

Clinica

- No adenomegalie
- No organomegale

Trattamento

- Acalabrutinib 200 mg die Sospeso per 15 giorni (maggio) per polipectomia vescicale
- Febuxostat 80 mg die (TLS)

Maschio 69 anni

Diagnosi 2014

Leucemia Linfatica Cronica stadio B (altra sede)

• Trattamento

R - Bendamustina

• Recidiva 2019 74 anni

Ibrutinib 420 mg al giorno

➤ Progressione 77 anni

Aprile 2022 (nostra osservazione)

• Comorbidità

Ipertensione arteriosa

Bronchite asmatica

Diverticolosi del sigma

Diabete mellito insulino dipendente

➤ Rivalutazione

Leucemia Linfatica Cronica stadio III/C

Hb 9,7 GB 101.780 (linfociti 89.650) Pst 132.000

Adenomegalie laterocervicali bilaterali ed ascellare sx d.max 2 cm

Milza 2 cm a.c.

Laboratorio	LDH 1135
	Beta 2 microglobulina 3,71
	Creatinina 1,30
	IGHV unmutated TP53 wild type FISH 11q- HIGH RISK CLL-IPI 6
Maggio	Hb 7,6 GB 123.560 (linfociti 115.470) Pst 119.000 Ret. 16%
	<ul style="list-style-type: none">• TAD e TAI positivi• Aptoglobina < 5• LDH 980• Bilirubina indiretta 4.8 anemia emolitica autoimmune
Trattamento	VENETOCLAX Maggio: ramp up
	Giugno: 400 mg al giorno

Laboratorio

LDH 735

Beta 2 microglobulina 3,2

Creatinina 1,25

Monitoraggio settimanale funzionalità renale

30/6

Hb 9,9

GB 43.560 (linfociti 55.470)

Pst 170.000 Ret. 4%

- TAD e TAI positivi
- Aptoglobina 10
- Bilirubina indiretta 1.8



CONCLUSIONI

- ✓ Cosa sappiamo delle targeted therapies (B-cell antigen receptor inhibitors [BCRi's], BCL-2 inhibitors) nella LLC associata ad AEA?
- ✓ Nei casi clinici descritti non si sono manifestati particolare tossicità d'organo e/o eventi avversi responsabili di eventuale sospensione del trattamento.
- ✓ I trattamenti hanno mostrato un efficace risultato nel bloccare il processo autoimmune e controllare la malattia attiva.