

# Hallazgo inmunohematológico anticipa la refractariedad al tratamiento con daratumumab en paciente con mieloma múltiple

Immunohematological finding anticipates refractoriness to treatment with daratumumab in a patient with multiple myeloma

Andrade Vera K<sup>1</sup>, Fischman L<sup>2</sup>, Bambés G<sup>1</sup>,  
Bartolomeo S<sup>1</sup>, Carreras Vescio LA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Transfusional e Inmunohematología y  
<sup>2</sup>Servicio de Hematología, Sanatorio Mater Dei,  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina

karina.andrade@smdei.com

Fecha recepción: 10/05/2018  
Fecha aprobación: 31/07/2018



CASO CLÍNICO

HEMATOLOGÍA  
Volumen 22 n° 2: 185-187  
Mayo - Agosto 2018

**Palabras claves:** daratumumab,  
mieloma múltiple,  
interferencia inmunohematológica por anti-CD38,  
anticuerpos inhibidores.

**Keywords:** daratumumab,  
multiple myeloma,  
anti-CD38 immunohematologic interference,  
inhibitor antibodies.

## Resumen

El daratumumab (DARA) es un anticuerpo monoclonal humano de especificidad anti-CD38, utilizado en el tratamiento de pacientes que padecen mieloma múltiple recaído/refractario. Es conocido que este medicamento interfiere en las pruebas inmunohematológicas séricas, positivizando en medio antiglobulínico tanto la investigación de anticuerpos irregulares como las pruebas de compatibilidad transfusional, desde el inicio del tratamiento hasta varios meses después de su finalización.

Se describe el caso de una paciente de 65 años con diagnóstico de mieloma múltiple en recaída, que fue sometida a tratamiento con DARA. Se constató en sus pruebas inmunohematológicas séricas que se habían positivizado según es habitual, una prematura e inesperada negativización.

La paciente fue refractaria al tratamiento con DARA. Se piensa que nuestro hallazgo inmunohematológico atípico podría haber estado vinculado al desarrollo de anticuerpos anti-DARA.

**Abstract**

Daratumumab (DARA) is a human monoclonal antibody that targets CD38. It is used for the treatment of patients with refractory/relapse multiple myeloma. DARA interferes with immunohematological tests, causing positive agglutination reactions in indirect antiglobulin tests, antibody screening tests and crossmatches, from the beginning of the treatment until several months after finished.

We describe the case of a 65-years old patient with relapsed multiple myeloma treated with DARA. It was confirmed positivization in its immunohematological tests as planned, but evolving with a premature and unexpected negativization.

The patient was refractory to this treatment. This atypical immunohematological finding could be due to the development of anti-DARA antibodies.

Se describe el caso de una paciente de 65 años con diagnóstico de mieloma múltiple IgG kappa en 2015, con compromiso óseo y renal, asociado a anomalías del cromosoma 1. Realizó tratamiento de primera línea con esquema CYBORD 6 ciclos y trasplante autólogo de médula ósea logrando muy buena remisión parcial. Posteriormente consolidó con 3 ciclos de CYBORD conservando la misma respuesta. A continuación recibió mantenimiento con lenalidomida, logrando la remisión completa, con inmunofijación negativa. En el contexto de una infección por herpes zoster y leucopenia, se suspendió el tratamiento, evidenciándose en ese momento recaída bioquímica y clínica de su enfermedad. Recibió 3 ciclos de esquema KRd (carfilzomib/lenalidomida/dexametasona), siendo refractaria al mismo, pues presentó aumento del componente monoclonal, progresión de su anemia con requerimiento transfusional y lesiones osteolíticas nuevas. Se decidió entonces iniciar tratamiento con daratumumab (anti-CD38) asociado a lenalidomida/dexametasona.

El daratumumab (DARA) es un anticuerpo monoclonal de origen humano con especificidad anti-CD38, de tipo IgG1 kappa, utilizado en el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple refractario o recaído. La molécula CD38, contra la cual está dirigido el DARA, no sólo está presente en las células plasmáticas sino también, aunque más débilmente, en la membrana de los hematíes. En el transcurso de los estudios clínicos previos a su comercialización se evidenció la interferencia del anti-CD38 en las pruebas de detección de anticuerpos séricos irregulares (DAI) así como en las pruebas cruzadas de compatibilidad transfusional. El anti-CD38 fue causante de panreactividad en dichas pruebas en medio antiglobulínico, imitando a un autoanticuerpo caliente débil<sup>(1-3)</sup>. Además, se vio que tal anomalía

inmunohematológica podía persistir hasta 6 meses luego del cese de la terapia con DARA. Se hizo necesario entonces desarrollar una técnica inmunohematológica para salvar dicha interferencia y, si bien se ensayaron diferentes técnicas alternativas, la más práctica y accesible fue el tratamiento de los eritrocitos “*in vitro*” con ditiotreitól (DTT), agente que resultó capaz de desnaturalizar el antígeno CD38 por reducción de puentes disulfuro. Dicha técnica fue rápidamente difundida en los servicios de medicina transfusional y su aplicación fue validada en un importante ensayo multicéntrico internacional<sup>(4)</sup>. Gracias a esta técnica con empleo de DTT, las pruebas de DAI y de compatibilidad sanguínea recuperaron su confiabilidad habitual en los pacientes que reciben DARA.

La paciente era de grupo “0” Rh positivo (CcDee), Fy(a+b+), Jk(a+b-), Kell(-) y S(+). La prueba antiglobulínica directa (PAD), así como la DAI frente a panel globular comercial (Panocell, Immucor, USA) fueron negativas previamente a la administración de DARA.

Una vez iniciado el tratamiento con DARA, luego de la primera infusión, se evidenció en suero de la paciente una actividad panaglutinante reactiva (2+) frente a panel globular comercial identificador (Panocell-16, Immucor, USA) en medio PEG-IgG, atribuible al anticuerpo monoclonal anti-CD38.

Dicha actividad persistió luego de las 4 primeras aplicaciones de DARA administradas a intervalos de 7 días. En dicho lapso, la paciente recibió 4 unidades de glóbulos rojos desplasmatizados, hallados compatibles mediante tratamiento “*in vitro*” de los hematíes con DTT.

Luego de la cuarta aplicación, la DAI se volvió inesperadamente negativa en medio PEG-IgG y así permaneció hasta el final del tratamiento con DARA

(en total, 12 aplicaciones). La PAD nunca llegó a positivizarse.

La paciente no respondió a la terapéutica con DARA, con empeoramiento clínico progresivo y franco aumento en la concentración de su componente M (nivel inicial 0.76 g/dl, nivel final 5.19 g/dl).

La negativización prematura de la DAI luego de las primeras infusiones de DARA nos hizo pensar en la posibilidad de que la paciente podría haber desarrollado anticuerpos inhibidores neutralizantes anti-DARA, situación mencionada en un reporte previo<sup>(5)</sup>.

En apoyo a esta hipótesis pudimos demostrar que el suero de nuestra paciente (y no un suero control de un donante de sangre normal) fue capaz de inhibir la actividad panaglutinante (1+) en medio PEG-IgG del suero de otro paciente tratado con DARA, luego de una incubación a 37°C durante 60 minutos, empleando una relación 3:1.

Este hallazgo permite postular que el desarrollo de anticuerpos inhibidores del anti-CD38, manifestado indirectamente por la negativización de la DAI inicialmente reactiva, haya tenido relación con la refractariedad al tratamiento con DARA observado en nuestra paciente.

El seguimiento inmunohematológico seriado de los pacientes sometidos a tratamiento con DARA parece recomendable para monitorear esta terapéutica y pesquisar casos excepcionales como el aquí descrito, donde podría ocurrir un fracaso terapéutico debido a la eventual formación de anticuerpos inhibidores anti-DARA.

#### **Declaración de conflictos de interés**

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés.

#### **Bibliografía**

1. Hannon JL, Caruk B, Clarke G. Serological findings related to treatment with a human monoclonal antibody (daratumumab) in patients with advanced plasma cell myeloma [abstract]. *Transfusion*. 2014;54:162A.
2. Hannon JL, Clarke G. Transfusion management of patients receiving daratumumab therapy for advanced plasma cell myeloma. *Transfusion*. 2015;55:2770.
3. Oostendorp M, Lammerts van Bueren JJ, Doshi P y col. When blood transfusion medicine becomes complicated due to interference by monoclonal antibody therapy. *Transfusion*. 2015;55:1555-62.
4. Chapuy CI, Aguard MD, Nicholson RT y col. International validation of a dithiothreitol (DTT)-based method to resolve the daratumumab interference with blood compatibility testing. *Transfusion*. 2016;56:2964-2972.
5. European Medicines Agency. Darzalex, concentrate for solution for infusion: EU summary of product characteristics. 2017. <http://www.ema.europa.eu>.