

Manažment pacienta s autoimunitnou trombocytopéniou s diagnózou SM relaps remitujúca forma liečenou alemtuzumabom

MUDr. Silvia Laurincová

II. neurologická klinika FNsP FDR Banská Bystrica

Úvod

Alemtuzumab je rekombinantná humanizovaná monoklonálna protilátka. Viaže sa na povrchový antigén CD52, ktorý je prítomný vo vysokých hladinách na T (CD3+) a B (CD19+) lymfocytových bunkách a v nižších hladinách na NK bunkách, monocytoch a makrofágoch. Po naviazaní na povrch T a B lymfocytov pôsobí prostredníctvom celulárnej cytolyzy závislej od protilátky a komplementom vyvolanej lýzy.



Alemtuzumab spôsobuje depléciu cirkulujúcich T a B lymfocytov po každom cykle liečby, pričom najnižšie hodnoty sa pozorovali mesiac po cykle. Lymfocyty časom repopulujú, pričom k obnove B-buniek dôjde v priebehu 6 mesiacov. Počet lymfocytov CD3+ a CD4+ stúpa pomalšie, vo všeobecnosti sa nevráti na pôvodnú hodnotu do 12 mesiacov.

Táto vysokoúčinná liečba v štúdiách, ktoré sledovali pacientov päť rokov, znížila riziko progresie zneschopnenia až o 69 % a ročnú mieru relapsov o 66 % oproti prvolíniovému lieku INFB-1a. Liečba môže viesť k tvorbe autoprotílátok a k zvýšeniu rizika autoimunitných stavov. Medzi ne patria poruchy funkcie štítnej žľazy, imunitná trombocytopenická purpura a zriedkavo nefropatie (anti-GBM), neutropénia, hemolytická anémia, získaná hemofília, ochorenie anti-GMB.

V súbore našich pacientov liečených alemtuzumabom sa vyskytli poruchy funkcie štítnej žľazy a jeden pacient s autoimunitnou trombocytopéniou, ktorému sa budem podrobnejšie venovať.

Kazuistika

32-ročný pacient s dg. sclerosis multiplex relaps remitujúca forma od roku 2012. V osobnej anamnéze bez iného ochorenia, z rodinnej anamnézy sa sestra lieči na hypofunkciu štítnej žľazy, mama na autoimunitné ochorenie GITu.

V auguste 2012 prekonal retrobulbárnu neuritídu I. sin , na MRI mozgu tri demyelinizačné lézie

supratentoriálne, C miecha bola bez ložiskových zmien. Pacient bol preliečený kortikoterapiou.

Vo februári 2013 prekonal atak ochorenia s prejavom ľavostrannej ľahkej hemiparézy, mal mikčné ťažkosti, ale bez progresie na MRI. V januári 2014 začatá DMT liečba preparátom INF beta -1b.

Po dvoch rokoch liečby v roku 2016 zaznamenaná progresia v klinickom aj MRI obraze, pridružila sa diplopia, únavový syndróm, preto zmena DMT liečby na INF beta-1a (**Obrázok 1**).

Obrázok č. 1: MRI mozgu z 6/2016 Axial Flair sekvencia

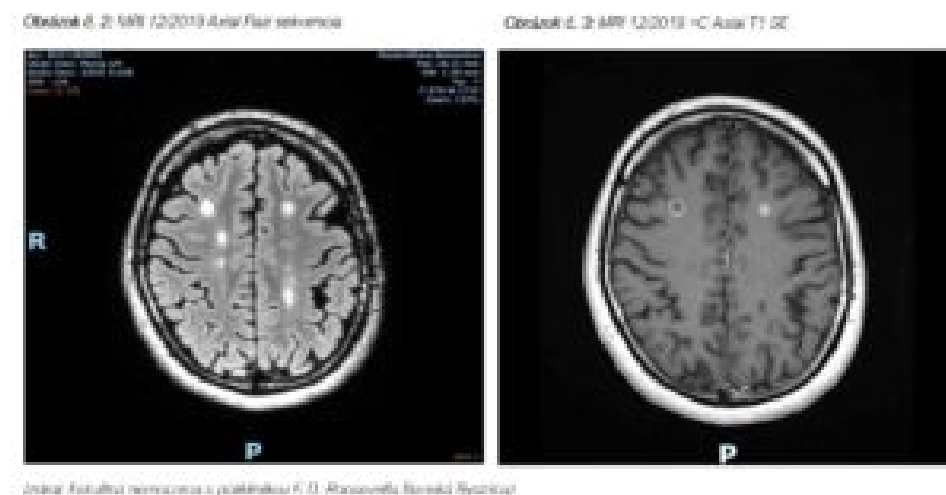


(zdroj: Fakultná nemocnica s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica)

Po roku liečby dochádza opäť k progresii v MRI obraze, pribudlo päť lézií, jedna aj s postkontrastným sýtením, preto zmena na DMT liečbu 2. línie preparátom fingolimod.

Napriek zmene liečby na preparát 2.línie bola zaznamenaná ďalšia progresia v MRI obraze s pribudnutím piatich T2 lézií a jednej enhansujúcej. Pre vysoké titry anti JCV sme sa rozhodli pre eskaláciu liečby preparátom 3. línie aletuzumabom, 1 cyklus podaný 2/2019.

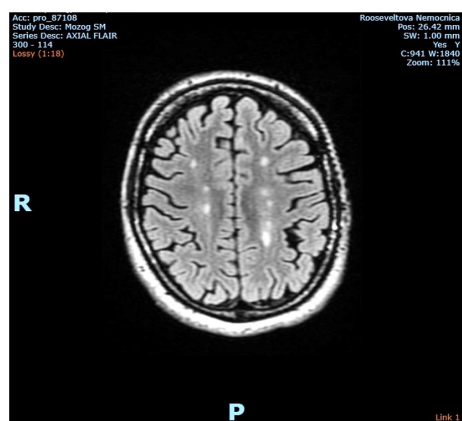
V 12/2019 zaznamenaná významná progresia na MRI, až 11 enhansujúcich a 4 neaktívne lézie, preto bol pacient preliečený pulzom kortikoidov (**Obrázky 2 a 3**).



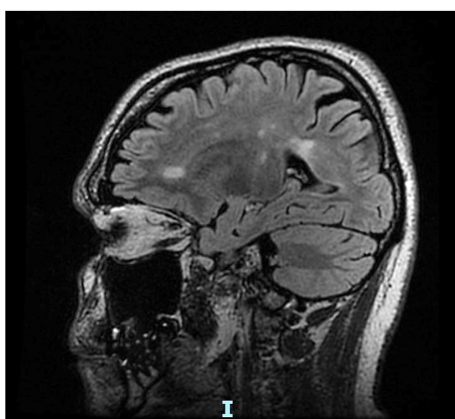
(zdroj: Fakultná nemocnica s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica)

V 2/2020 podaný 2. cyklus alemtuzumabu bez komplikácií. Pacient doteraz bez klinickej aktivity ochorenia, v objektívnom náleze pretrvávajú frustrná hypestéza LHK bez mikčných ťažkostí EDSS 1, na MRI mozgu z 12/2020 a 12/2021 nález stacionárny supra aj infratentoriálne bez aktivity ochorenia (**Obrázky 4 a 5**).

Obrázok č. 4: MRI 12/2021 Axial Flair sekvenca



Obrázok č. 5: MRI 12/2021 Sag 3D T2 Flair



(zdroj: Fakultná nemocnica s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica)

Pacient bol pravidelne mesačne kontrolovaný, opakované laboratórne odbery vrátane trombocytov a hormónov štítnej žľazy boli v norme.

Pacient bol v 4/2021 zaočkovaný 1.dávkou vakcíny Comirnaty proti ochoreniu COVID -19.

Približne po dvoch týždňoch dochádza k poklesu počtu trombocytov na 61 109/l bez krvácajúcich prejavov.

Na odporúčanie hematológa s diagnózou v. s. autoimunitná trombocytopénia po liečbe alemtuzumabom v kombinácii s očkovaním proti COVID-19 dokázané pozitívne viazané antierytrocytárne protilátky bez AIHA.

Od 5/2021 nasadená kortikoterapia – prednison v dávke 0,5 mg/kg – 40 mg denne.

Na tejto dávke došlo po dvoch týždňoch k vzostupu Tr na 96 109/l, ale potom opäť k progresii trombocytopénie na Tr 30 109/l aj s krvácajúcimi komplikáciami – najmä petechie v mieste nosenia bremien, preto bol pacient ponechaný na liečbe prednisonom v dávke 0,25 g/kg 10 mesiacov až do 4/2022.

Pacient je klinicky stabilizovaný a pravidelne kontrolovaný neurológom a hematológom, súčasné hodnoty trombocytov sú v norme.

Diskusia

Závažné udalosti idiopatickej trombocytopenickej purpury (ITP) sa pozorovali v klinických štúdiách SM na liečbe alemtuzumabom približne u 1 % liečených pacientov. U jedného pacienta sa vyvinula ITP, ktorá nebola odhalená pred zavedením mesačného monitorovania krvi a pacient umrel na intracerebrálne krvácanie. K nástupu ITP vo všeobecnosti dochádza 14 až 36 mesiacov po prvej expozícii alemtuzumabom.

Symptómy ITP sú väčšinou: ľahšia tvorba krvných podliatin, petechie, spontánne mukokutánne krvácanie a silnejšie alebo nepravidelné menštruačné krvácanie. Hemoptýza môže poukazovať aj na ochorenie anti-GBM.

U nášho pacienta sa rozvinula ITP 27 mesiacov po prvej expozícii alemtuzumabom a v tesnej nadväznosti na očkovanie vakcínou proti COVID-19. Schopnosť vyvolať imunitnú odpoveď na akúkoľvek vakcínu po liečbe alemtuzumabom nebola skúmaná. Z odporúčaní pre očkovanie proti COVID-19 je známe, že po aplikácii anti CD52 liečby je možné očkovanie 6 mesiacov po ukončení tejto liečby, redukcia odpovede po očkovaní môže byť až 12 – 24 mesiacov po tejto liečbe. U nášho pacienta je ťažké posúdiť, akú úlohu zohrala vakcinácia v rozvoji ITP.

Záver

Na záver chcem zdôrazniť, že aj keď táto naozaj vysokoúčinná liečba má svoje nežiaduce účinky, dôsledné pravidelné monitorovanie pacienta a laboratórnych nálezov môže predchádzať závažným komplikáciám pri neodhalení autoimunitných ochorení.

Literatúra u autorky

**Obrázky MRI vyšetrenia použité so súhlasom Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica.*

Kazuistika je prípadom z reálnej klinickej praxe. Odpoveď na liečbu sa môže u konkrétneho pacienta líšiť.