

Potyczki z pierwotną małopłytkowością immunologiczną

Skirmishes with primary immune thrombocytopenia

Justyna Gil

Oddział Hematologii Szpitala Specjalistycznego w Brzozowie

Streszczenie

W artykule przedstawiono opis przypadku pacjenta z oporną na leczenie pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Mimo zastosowania steroidoterapii, splenektomii, a następnie azatiopryny i mykofenolanu mofetylu nie uzyskano bezpiecznej liczby płytek krwi. Dopiero włączenie do leczenia eltrombopagu przyniosło pożądany efekt. Chory w październiku przebył infekcję COVID-19. Ze względu na zapalenie płuc wymagał hospitalizacji. Czasowo, w wyniku steroidoterapii systemowej skutkującej wzrostem liczby płytek krwi, odstawiono agonistę trombopoetyny. Chory opuścił oddział chorób zakaźnych w dobrym stanie i ponownie przyjmuje eltrombopag.

Słowa kluczowe: pierwotna małopłytkowość immunologiczna, splenektomia, azatiopryna, mykofenolan mofetylu, eltrombopag, COVID-19

Hematologia 2021; 12, supl. B: B11–B14

Abstract

The article presents a case report of a patient with refractory primary immune thrombocytopenia. Despite the use of steroid therapy, splenectomy followed by azathioprine and mycophenolate mofetil, safe platelet values were not achieved. Only the inclusion of eltrombopag in the treatment brought the desired effect. In October, the patient was infected with COVID-19. He required hospitalization due to pneumonia. Temporarily, as a result of systemic steroid therapy resulting in an increase in platelet values, the thrombopoietin agonist was discontinued. The patient left the Department of Infectious Diseases in a good condition and is now taking eltrombopag again.

Key words: immune thrombocytopenia, splenectomy, azathioprine, mycophenolate mofetil, eltrombopag, COVID-19

Hematologia 2021; 12, supl. B: B11–B14

Wprowadzenie

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP, *primary immune thrombocytopenia*) jest chorobą autoimmunologiczną, w której dochodzi do przyspieszonego niszczenia opłaszczonych przeciwciałami płytek krwi (PLT, *platelets*) w układzie siateczkowo-śródbłonkowym, co pro-

wadzi do małopłytkowości i niebezpieczeństwa wystąpienia zagrażających życiu krwawień [1–3]. U około 10% pacjentów ITP może ulec samoistnej remisji [1].

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna występuje u pacjentów obu płci bez względu na wiek. Szacuje się, że choroba ta jest stwierdzana rocznie u około 3,3 osoby dorosłej na 100 tys.

Adres do korespondencji: Justyna Gil, Oddział Hematologii Onkologicznej, Szpital Specjalistyczny, ul. ks. Bielawskiego 18, 36–200 Brzozów, e-mail: gils@interia.pl

Zapadalność na ITP zwiększa się z wiekiem, a w grupie osób dorosłych w wieku od 18 do 65 lat jest nieco wyższa wśród kobiet niż wśród mężczyzn [4].

Podstawowy cel leczenia to osiągnięcie bezpiecznej liczby PLT (powyżej której u pacjenta nie występują epizody krwawienia), co określa się indywidualnie w każdym przypadku [5, 6]. Typowe terapie pierwszego rzutu obejmują kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny (IVIg, *intravenous immunoglobulin*) i immunoglobuliny anty-D (immunoglobulina Rho [D] dożylnie) [7, 8]. Nawrót choroby lub brak odpowiedzi na te objawy mogą wymagać leczenia drugiego rzutu, które może obejmować splenektomię lub różnorodne terapie medyczne, z których większości nie zatwierdziły do leczenia ITP organy regulacyjne, ale metody te stosowano ze względu na skuteczność wykazaną w innych chorobach autoimmunologicznych lub jako leki immunosupresyjne [7, 9].

Eltrombopag, agonista receptora dla trombo-poetyny, jest lekiem o udowodnionej skuteczności wykorzystywanym w leczeniu ITP. Oprócz wpływu na megakariopoezę wykazywał on również stymulujący wpływ na krwiotwórcze komórki macierzyste ze stałą skutecznością kliniczną u chorych na niedokrwistość aplastyczną (AA, *aplastic anaemia*) i u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi (MDS, *myelodysplastic syndromes*) [10, 11].

Opis przypadku

U pacjenta, obecnie 60-letniego, w 2014 roku zdiagnozowano ITP. Uzyskano prawidłowe wyniki badań: trepanobiopsji, oznaczenia tyreotropiny (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) oraz ujemne wyniki testów na obecność wirusa wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*), antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B (HbsAg, *hepatitis B surface antigen*), przeciwciał przeciwjądrowych (ANA1 [*anti-nuclear antibodies*], przeciw cytoplazmie neutrofilów [ANCA, *anti-neutrophil cytoplasm antibodies*], przeciw dwuniciowemu DNA [dsDNA, *double stranded DNA*]), testu na obecność *Helicobacter pylori*. Liczba PLT w weryfikacji mikroskopowej i na Tromboexact mieściła się w przedziale 70–85 tys. Otrzymane wyniki badań pozwoliły na wykluczenie innych przyczyn małopłytkowości. W wywiadzie u chorego stwierdzono nadciśnienie tętnicze oraz otyłość olbrzymią (wskaźnik masy ciała [BMI, *body mass index*] 42 kg/m²). Przez 3 lata chory nie wymagał leczenia; był objęty okresową kontrolą w poradni hematologicznej. W październiku 2017 roku zgłosił się do Poradni Hematologicznej

w Brzozowie ze względu na skazę małopłytkową — wybroczyny na błonie śluzowej jamy ustnej oraz na skórze kończyn dolnych. Chorego skierowano na oddział hematologii, gdzie w związku z obecnością skazy oraz otyłości olbrzymią w pierwszej kolejności zastosowano u niego wlew IVIg w dawce 1 g/kg mc., odstępując od podawania dużych dawek steroidów. Tolerancja leczenia była dobra. Wskutek zastosowanego postępowania uzyskano wzrost liczby PLT z 14 do 101 tys. i ustąpienie objawów skazy. Pacjentowi zalecono stosowanie pulsów steroidowych w postaci deksametazonu w dawkach 40 mg przez 4 dni w odstępie 14 dni. W trakcie leczenia zdiagnozowano cukrzycę wymagającą podawania insuliny.

Pacjent ponownie został przyjęty na oddział hematologii po 8 tygodniach z powodu nawrotu skazy małopłytkowej na błonie śluzowej jamy ustnej i skóry kończyn dolnych, z liczbą PLT wynoszącą 4 tys. Wdrożono steroidoterapię (prednizon 120 mg/d.) z immunoglobulinami. Uzyskano szybki wzrost liczby PLT do 149 tys. Ze względu na to, że po pierwszym epizodzie stosowano steroidy w postaci pulsów, zdecydowano o steroidoterapii ciągłej i zależnie od jej efektywności pozostawiono do rozważenia splenektomię. Mimo wdrożonego leczenia prednizonem nie udało się uzyskać stałych wartości PLT powyżej 30 tys. Chorego 3-krotnie przyjmowano na oddział w grudniu i styczniu w celu podania IVIg.

Podjęto próbę leczenia przeciwciałem monoklonalnym anty-CD20 w dawce 750 mg (375 mg/m²) podawanym co tydzień (4 podania) [12, 13]. Niestety, nie uzyskano efektu. Zakwalifikowano chorego do zabiegu usunięcia śledziony metodą klasyczną (z uwagi na znaczną otyłość) po uprzednim przygotowaniu wlewami immunoglobulin [13, 14]. Pacjent wyraził zgodę jedynie na zabieg metodą laparoskopową w Klinice Chirurgii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Operację przeprowadzono 28 lutego 2018 roku przy liczbie PLT 108 tys. Po operacji u chorego wystąpiło powikłanie w postaci krwiaka w łożu pooperacyjnej, który usunięto (relaparotomia) 6 marca 2018 roku. Po zabiegu nie obserwowano poprawy w zakresie liczby PLT — pacjent wymagał przetaczania 10 jednostek koncentratu krwinek płytkowych (kkp) i podania po raz kolejny 2 razy 120 g IVIg oraz 10 jednostek koncentratu krwinek czerwonych (kkcz). W czasie relaparotomii nie ustalono miejsca krwawienia. Chorego wypisano do domu 12 marca 2018 roku.

16 marca 2018 pacjenta przyjęto do Szpitala Powiatowego w Strzyżowie z bólem brzucha i epizodem gorączki. W badaniu tomografii kom-

puterowej wykonanej tego samego dnia w łoży po śledzienie stwierdzono ciągnący się niejednorodny zbiornik płynowy; podejrzewano ropień łoży śledziony. Pacjent gorączkował powyżej 39°C, stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) przekraczało 300 mg/l, a objawy bólowe ze strony jamy brzusznej nasiliły się. W badaniach wykazano małopłytkowość (liczba PLT ok. 50 tys.) oraz niedokrwistość (stężenie hemoglobiny [Hb] < 10 g/dl, liczba krwinek białych [WBC, *white blood count*] 14,7 tys.).

Pacjenta w ciężkim stanie ogólnym, z gorączką, silnymi dolegliwościami bólowymi oraz z dodatkim objawem otrzewnowym i oligurią (stężenie kreatyniny 224 mmol/l) przeniesiono na Oddział Hematologii w Brzozowie. Tam poproszono o konsultację chirurgiczną; rozpoznano zapalenie otrzewnej, a chorego zakwalifikowano do zabiegu operacyjnego w trybie pilnym. W ramach przygotowania do zabiegu podano 120 g immunoglobulin oraz przetoczono 15 j. kkp napromieniowanych i filtrowanych. Następnie chorego przeniesiono na Oddział Chirurgii Ogólnej w Brzozowie, gdzie 19 marca 2018 roku wykonano zabieg operacyjny laparotomii z resekcją fragmentu jelita krętego i wykonaniem zespolenia krętniczno-wstępniczego. Stwierdzono rozlane zapalenie otrzewnej w przebiegu zastarzałej perforacji jelita cienkiego. W leczeniu zastosowano dożylną antybiotykoterapię: wankomycynę, piperacylinę z tazobaktamem. Uzyskano poprawę stanu ogólnego i 13 kwietnia 2018 roku chorego wypisano do domu w dość dobrym stanie ogólnym, z liczbą PLT 197 tys. po wlewie IVIg.

27 kwietnia 2018 roku pacjenta ponownie przyjęto na oddział hematologii ze względu na niską liczbę PLT (8 tys.) z towarzyszącą skazą. Chory otrzymał (27 i 28.04.2018 r.) immunoglobuliny we wlewie w dawce 1 g/kg mc. i uzyskano wzrost liczby PLT do 211 tys. Po podaniu immunoglobulin zawsze dochodziło do szybkiego zwiększenia wartości PLT, ale stan ten utrzymywał się tylko kilka dni. Z powodu braku poprawy tego parametru, począwszy od 30 kwietnia 2018 roku, do leczenia włączono azatioprynę w dawce początkowej 100 mg/dobę, zwiększając ją następnie od 2 maja 2018 do 150 mg/dobę.

Pacjenta przyjmowano na oddział 2-krotnie (15.05 i 22.05.2018 r.) w związku z obniżeniem wartości PLT, by mu podać wlew immunoglobulin. W maju, podczas drugiej hospitalizacji, stwierdzono infekcję dróg moczowych pałeczką ropy błękitnej, którą — według antybiogramu — leczono piperacyliną z tazobaktamem w dawce 3 razy 4,5 g przez 10 dni.

Przez 5 miesięcy w trakcie stosowania azatiopryny wystąpił wzrost PLT do wartości 180 tys., jednak pod koniec października doszło do utraty odpowiedzi na lek. Zakończono wtedy terapię azatiopryną i rozpoczęto leczenie mykofenolanem mofetylu w dawce 2 razy 1000 mg/dobę. Po 6 tygodniach, z powodu nieskuteczności leczenia mykofenolanem mofetylu, a wcześniej azatiopryną, do leczenia włączono eltrombopag w dawce 50 mg/dobę w ramach programu lekowego leczenia ITP (przy liczbie PLT 72 tys. po wlewie immunoglobulin). Dwa tygodnie później dawkę tego leku zwiększono do 75 mg/dobę, uzyskując wzrost liczby PLT do 200 tys. po kolejnych 14 dniach. Eltrombopag odstawiono na kilka dni, a następnie jego dawkę zredukowano do 50 mg. Po 7 tygodniach chory stosował agonistę naprzemiennie w dawce 25/50 mg. Wartość PLT wahała się w granicach 50–120 tys. Kolejne zmniejszenie dawki, do 25 mg/dobę, nastąpiło po 5 miesiącach (lipiec 2019 r.). Chory co 4 tygodnie odbywał wizyty kontrolne w poradni hematologicznej, a co 3 miesiące w poradni okulistycznej zgodnie z zaleceniami programu lekowego.

Od stycznia 2020 roku lek stosowano w dawce 25 mg co drugi dzień; liczba PLT wahała się w zakresie 60–100 tys. Nie obserwowano działań niepożądanych eltrombopagu.

W październiku 2020 roku u chorego stwierdzono infekcję SARS-CoV2 (*severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2*) skutkującą rozwojem COVID-2019 (*coronavirus disease 2019*). Początkowo występował kaszel z gorączką do 39°C. Po 5 dniach od pojawienia się objawów pacjenta hospitalizowano na Oddziale Chorób Zakaźnych Szpitala w Łańcucie ze względu na narastającą duszność i znaczne osłabienie. W badaniu tomografii komputerowej uwidoczniło zmiany zapalne o umiarkowanym nasileniu charakterystyczne dla COVID-19. Zastosowano leczenie remdesivirem, steroidami systemowo (deksametazon 6 mg/d.) i tlenoterapię bierną. Chorego w dobrym stanie ogólnym po 12 dniach wypisano do domu. Na 9 dni (w tym 3 ostatnie dni hospitalizacji) odstawiono eltrombopag z powodu wzrostu liczby PLT do 525 tys. Wzrost ten wiązał się ze steroidoterpią systemową. Eltrombopag ponownie włączono przy wartości PLT 72 tys. w dawce 25 mg co drugi dzień. Obecnie pacjent czuje się dobrze.

Podsumowanie

W przedstawionym opisie przypadku uzyskano bardzo dobrą odpowiedź na leczenie eltrombopa-

giem, nawet stosując małą dawkę leku. Wcześniej, mimo podawania czterech różnych leków i wykonania zabiegu splenektomii, nie udało się u tego chorego uzyskać bezpiecznych wartości PLT. Wskutek zastosowanych terapii doszło do wystąpienia działań niepożądanych — cukrzycy po steroidoterapii oraz krwiaka w łoży po splenektomii, który wymagał reoperacji. Dopiero wdrożenie eltrombopagu przyniosło pożądany efekt. Do tej pory nie zaobserwowano u chorego działań niepożądanych leku.

Pacjent niedawno przeszedł COVID-19. Szczęśliwie, mimo czynników obciążających, tj. wieku, patologicznej otyłości, nadciśnienia tętniczego i cukrzycy, udało mu się wrócić do pełnego zdrowia. Pacjenci z ITP niewymagający leczenia w ostatnich 12 miesiącach lub przyjmujący leki nieimmunosupresyjne, takie jak agoniści trombo-poetyny, nie są uważani za obciążonych zwiększonym ryzykiem zakażenia SARS-CoV-2 i powinni przestrzegać zasad samoizolacji. Eltrombopag, po czasowym odstawieniu, włączono do leczenia z dobrym skutkiem w uprzednio stosowanej dawce [15].

Piśmiennictwo

1. Szczeklik A. ed. Choroby wewnętrzne. Tom II. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2005: 1558–1561.
2. Puavilai T, Thadanipon K, Rattanasiri S, et al. Treatment efficacy for adult persistent immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Haematol.* 2020; 188(3): 450–459, doi: [10.1111/bjh.16161](https://doi.org/10.1111/bjh.16161), indexed in Pubmed: 31423574.
3. Bylsma LC, Fryzek J, Cetin K, et al. Systematic literature review of treatments used for adult immune thrombocytopenia in the second-line setting. *Am J Hematol.* 2018; 94(1): 118–132, doi: [10.1002/ajh.25301](https://doi.org/10.1002/ajh.25301), indexed in Pubmed: 30264861.
4. Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood.* 2017; 129(21): 2829–2835, doi: [10.1182/blood-2017-03-754119](https://doi.org/10.1182/blood-2017-03-754119), indexed in Pubmed: 28416506.
5. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010; 115(2): 168–186, doi: [10.1182/blood-2009-06-225565](https://doi.org/10.1182/blood-2009-06-225565), indexed in Pubmed: 19846889.
6. Provan D. Characteristics of immune thrombocytopenic purpura: a guide for clinical practice. *Eur J Haematol Suppl.* 2009(71): 8–12, doi: [10.1111/j.1600-0609.2008.01207.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2008.01207.x), indexed in Pubmed: 19200302.
7. Nomura S. Advances in diagnosis and treatments for immune thrombocytopenia. *Clin Med Insights Blood Disord.* 2016; 9: 15–22, doi: [10.4137/CMBD.S39643](https://doi.org/10.4137/CMBD.S39643), indexed in Pubmed: 27441004.
8. Cooper N. Intravenous immunoglobulin and anti-RhD therapy in the management of immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009; 23(6): 1317–1327, doi: [10.1016/j.hoc.2009.09.002](https://doi.org/10.1016/j.hoc.2009.09.002), indexed in Pubmed: 19932436.
9. Provan D, Newland AC. Current management of primary immune thrombocytopenia. *Adv Ther.* 2015; 32(10): 875–887, doi: [10.1007/s12325-015-0251-z](https://doi.org/10.1007/s12325-015-0251-z), indexed in Pubmed: 26499177.
10. Fattizzo B, Levati G, Cassin R, et al. Eltrombopag in immune thrombocytopenia, aplastic anemia, and myelodysplastic syndrome: from megakaryopoiesis to immunomodulation. *Drugs.* 2019; 79(12): 1305–1319, doi: [10.1007/s40265-019-01159-0](https://doi.org/10.1007/s40265-019-01159-0), indexed in Pubmed: 31292909.
11. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet.* 2011; 377(9763): 393–402, doi: [10.1016/S0140-6736\(10\)60959-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60959-2), indexed in Pubmed: 20739054.
12. Arnold DM, Heddle NM, Carruthers J, et al. A pilot randomized trial of adjuvant rituximab or placebo for non-splenectomized patients with immune thrombocytopenia. *Blood.* 2012; 119(6): 1356–1362, doi: [10.1182/blood-2011-08-374777](https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-374777), indexed in Pubmed: 22223819.
13. Cuker A, Cines DB, Neunert CE. Controversies in the treatment of immune thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol.* 2016; 23(5): 479–485, doi: [10.1097/MOH.0000000000000270](https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000270), indexed in Pubmed: 27380558.
14. Chaturvedi S, Arnold DM, McCrae KR. Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out. *Blood.* 2018; 131(11): 1172–1182, doi: [10.1182/blood-2017-09-742353](https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-742353), indexed in Pubmed: 29295846.
15. Pavord S, Thachil J, Hunt BJ, et al. Practical guidance for the management of adults with immune thrombocytopenia during the COVID-19 pandemic. *Br J Haematol.* 2020; 189(6): 1038–1043, doi: [10.1111/bjh.16775](https://doi.org/10.1111/bjh.16775), indexed in Pubmed: 32374026.