

Zmienny przebieg kliniczny małopłytkowości immunologicznej

Variable clinical course of immune thrombocytopenia

Joanna Zdziarska

Klinika Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

Przedrukowano z: *Hematologia* 2021

Streszczenie

Małopłytkowość immunologiczna odznacza się zmiennym przebiegiem klinicznym, który obejmuje zarówno okresy samoistnych remisji, jak i pogłębienia małopłytkowości. Toksyczność terapii może przewyższać korzyść z leczenia, zwłaszcza w przypadku przewlekłego stosowania kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych. Wprowadzenie na rynek analogów receptora trombopoetyny jest przełomem w leczeniu chorych na (ITP).

Prezentujemy opis przypadku 66-letniego pacjenta chorego na oporną ITP o zmiennym i nieprzewidywalnym przebiegu, który rozpoczął leczenie eltrombopagiem.

Słowa kluczowe: eltrombopag, analogi receptora trombopoetyny, małopłytkowość immunologiczna

Hematologia 2021; 12, supl. B: B7–B10

Abstract

The clinical course of immune thrombocytopenia (ITP) is variable and includes both spontaneous remissions and aggravation phases. Treatment toxicity can sometimes outweigh its benefits, especially in case of chronic corticosteroid therapy or immunosuppression. Introduction of thrombopoietin receptor analogues is a breakthrough in ITP treatment.

I present a case of a 66-year-old patient with refractory ITP and unpredictable platelet count fluctuations, who was treated with eltrombopag.

Key words: eltrombopag, thrombopoietin receptor analogues, immune thrombocytopenia

Hematologia 2021; 12, supl. B: B7–B10

Wprowadzenie

Przebieg kliniczny małopłytkowości immunologicznej (ITP, *immune thrombocytopenia*) jest zmienny i nieprzewidywalny. Choroba może ulegać zaostrzeniom i remisjom — zarówno samoistnym, jak i sprowokowanym, na przykład infekcją lub ciążą. Konieczność terapii oraz jej intensywność również się zmieniają, a nadzorowanie i laborato-

ryjne monitorowanie terapii bywa trudne i czasochłonne [1–3].

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi leczenia małopłytkowości wymagają dorośli pacjenci z liczbą płytek krwi (PLT, *platelets*) niższą od 20 000–30 000/ μ l, niezależnie od obecności krwawień, natomiast w przypadku wyższych wartości o konieczności terapii decydują wywiad krwotoczny oraz obecność czynników ryzyka krwawienia [1, 2]. Rozbieżność

Adres do korespondencji: Joanna Zdziarska, Klinika Hematologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków, e-mail: jzdzarska@su.krakow.pl

w zakresie wyżej wspomnianej progowej liczby PLT, wynoszącej 20 000/ μl według wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ASH, *American Society of Haematology*) [1] oraz 30 000/ μl według wytycznych międzynarodowej grupy roboczej [2], odzwierciedla zmieniającą się praktykę kliniczną, zmierzającą ku tolerowaniu niższej liczby PLT u chorych bez istotnych krwawień i czynników ryzyka.

Toksyczność terapii nierzadko stanowi dla pacjenta większe obciążenie niż sama małopłytkowość, w przebiegu której ryzyko krwawienia jest stosunkowo małe nawet w przypadku bardzo małej liczby PLT, oraz silnie zależne od dodatkowych czynników ryzyka krwawień [3, 4]. W szczególności toksyczność długoterminowego leczenia kortykosteroidami i lekami immunosupresyjnymi stanowi w tej grupie pacjentów poważny problem. Do bezpieczeństwa terapii szczególnie dużą wagę przywiązuje się u dzieci, u których dodatkowo wykazano, że włączenie leczenia przy braku istotnych krwawień nie zwiększa częstości remisji ani nie ogranicza krwawień, niezależnie od wyjściowej liczby PLT [1].

Wprowadzenie na rynek analogów receptora trombopoetyny całkowicie zmieniło obraz leczenia ITP, dostarczając metod o nieporównywanie większej skuteczności i bezpieczeństwie w stosunku do dotychczasowych terapii farmakologicznych i splenektomii.

Opis przypadku

Do poradni, w celu odbycia konsultacji, zgłosił się 66-letni mężczyzna z rozpoznaną 2,5 roku wcześniej ITP. W momencie diagnozy stwierdzono izolowaną skazę skórą o niewielkim nasileniu (bez krwawień śluzówkowych ani innych objawów krwotocznych) oraz małopłytkowość 28 000/ μl . Nie stwierdzono innych odchyień w morfologii ani w rozmazie krwi obwodowej. Wykluczono małopłytkowość rzekomą, infekcje wirusami wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*) i wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*) oraz ludzkim wirusem nabytego niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*). Nie zaobserwowano również organomegalii ani odchyień w badaniach biochemicznych. Pacjent pozostawał pod opieką specjalistyczną z powodu nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca (II klasa niewydolności wg *New York Heart Association* [NYHA]) oraz przerostu prostaty. Przyjmował bisoprolol, amlodipinę z ramiprilem, spironolakton oraz doksazosynę. W badaniach obrazowych stwierdzono stłuszczenie wątroby.

Pacjent 15 lat wcześniej przeżył cholecystektomię bez powikłań krwotocznych. Przed rozpoznaniem małopłytkowości w regularnie wykonywanych badaniach (pacjent był honorowym dawcą krwi) liczba PLT pozostawała prawidłowa.

Na podstawie obrazu klinicznego dokonano rozpoznania ITP i rozpoczęto leczenie kortykosteroidem (prednizonem, następnie metyloprednizolonem) oraz cyklofosfamidem. Liczba PLT utrzymywała się około 100 000/ μl , jednak według relacji pacjenta ulegała obniżeniu przy próbach zmniejszania dawek leków. Jednokrotnie stosowano dożylny kortykosteroid (metyloprednizolon) z powodu spadku liczby PLT do 9000/ μl . Nie obserwowano istotnych krwawień. W mielogramie nie stwierdzono odchyień od normy, megakariocyty były prawidłowe, jedynie ich czynność płytkotwórcza była nieznacznie osłabiona.

Trzy miesiące po rozpoznaniu ITP pacjent przeżył splenektomię przy liczbie PLT 179 000/ μl (uzyskanej wskutek stosowania 16 mg/d. metyloprednizolonu oraz 50 mg cyklofosfamidu co 2 dni). W efekcie operacji uzyskano remisję choroby, która utrzymywała się przez ponad rok. Pacjent nie wymagał w tym czasie leczenia hematologicznego. Liczba PLT początkowo stale przekraczała 200 000/ μl , jednak po pół roku od operacji obniżyła się do 30 000–50 000/ μl i utrzymywała się w tym przedziale bez konieczności leczenia. Po 14 miesiącach małopłytkowość pogłębiła się do 4000/ μl i pojawiła się skaza skórna. Po zastosowaniu metyloprednizolonu w postaci dożylnej (łącznie 160 mg przy masie ciała 95 kg) liczba PLT wzrosła do 123 000/ μl i pacjenta wypisano do domu z zaleceniem przyjmowania metyloprednizolonu w dawce 32 mg/dobę oraz cyklofosfamidu w dawce 100 mg/dobę. W kontrolnej tomografii komputerowej nie stwierdzono obecności śledzion dodatkowych. Wykonano ponowne badanie szpiku, w którym również nie stwierdzono odchyień od normy.

W momencie zgłoszenia się do poradni pacjent przyjmował oba wspomniane leki, jak również omeprazol oraz suplementację potasu. Liczba PLT wynosiła 107 000/ μl . Poza chorobami stwierdzanymi wyjściowo był leczony z powodu cukrzycy i osteopenii posterojowej (gliklazidem, alfakalcydolem oraz węglanem wapnia). Zaplanowano włączenie pacjenta do programu lekowego z zastosowaniem eltrombopagu, zalecono konsultację okulistyczną i rozpoczęto zmniejszanie dawek metyloprednizolonu oraz cyklofosfamidu. W trakcie odstawiania leków liczba PLT wahała się między 80 000 a 360 000/ μl nie wykazując korelacji z dawkami obu leków. Okulista rozpoznał obuustronną

zaćmę, która prawdopodobnie również była działaniem niepożądanym przewlekłej kortykoterapii (przed rozpoznaniem małopłytkowości w badaniu okulistycznym nie stwierdzano odchyłeń od normy). Pacjenta zakwalifikowano do operacji; pierwszy zabieg wykonano przy liczbie PLT około 300 000/ μ l.

Po odstawieniu metyloprednizolonu i cyklofosfamidu liczba PLT przejściowo wzrosła do 500 000–600 000/ μ l (po przebyciu infekcji półpaścem). Przez kolejnych 9 miesięcy pacjent nie wymagał leczenia, ponieważ liczba ta utrzymywała się samodzielną powyżej 100 000/ μ l. W styczniu 2019 roku obniżyła się do 9000/ μ l bez wyraźnego czynnika sprawczego (infekcji, stanu zapalnego). Pacjent był hospitalizowany w trybie pilnym, w szpitalu przetoczono koncentrat krwinek płytkowych, nie uzyskując zamierzonego efektu. Nie stwierdzano krwawień, pojawiła się jedynie skaza skórna o niewielkim nasileniu. Po włączeniu prednizonu i cyklofosfamidu liczba PLT w ciągu kilku dni wzrosła do wartości prawidłowych. Pacjent zgłosił się do poradni około 6 tygodni po wypisaniu ze szpitala; nadal przyjmował oba leki w dużych dawkach mimo liczby PLT 450 000/ μ l (prednizon 40 mg/d., cyklofosfamid 100 mg/d.). Zalecono szybkie zmniejszenie dawki kortykosteroidu oraz odstawienie cyklofosfamidu, jednak pacjent zgłosił się do poradni po raz kolejny dopiero po upływie dalszych 6 tygodni; nadal stosował leki mimo liczby PLT utrzymującej się w przedziale 300 000–490 000/ μ l (prednizon 30 mg/d. oraz cyklofosfamid 100 mg/d.).

Omówiono z chorym strategię dalszego postępowania, informując go o zmiennym przebiegu klinicznym ITP i możliwości samoistnych, nawet długotrwałych, remisji, ryzyku kumulacji działań niepożądanych leków oraz celowości kwalifikacji do leczenia analogiem receptora trombopoetyny w przypadku nawrotu choroby niereagującego na leczenie lub wymagającego przedłużonej terapii. Poinformowano o niskim ryzyku krwawienia w przebiegu przewlekłej ITP, nawet przy spadku liczby PLT poniżej 30 000/ μ l, oraz o celowości ograniczenia ekspozycji na leki immunosupresyjne, aby uniknąć powikłań terapii. Wy tłumaczono pacjentowi mechanizm działania stosowanych przez niego leków i zasugerowano uważną obserwację, częste kontrole morfologii i krótkotrwałe leczenie nawrotów choroby najmniejszymi skutecznymi dawkami kortykosteroidu w monoterapii. Wcześniej pacjent zgłaszał się do poradni jedynie epizodycznie, w celu konsultacji. Obecnie ustalono schemat regularnych badań kontrolnych oraz kontaktów zdalnych w celu bieżącej modyfikacji zaleceń. Odstawiono cyklo-

fosfamid i stopniowo, w ciągu 2 tygodni, również prednizon. Kolejna remisja ITP trwała 4 miesiące, w czasie których liczba PLT pozostawała w przedziale 500 000–600 000/ μ l. Rozważano włączenie kwasu acetylosalicylowego w dawce profilaktycznej, jednak odstąpiono od tego mimo wskazań kardiologicznych, ze względu na nieprzewidywalny przebieg małopłytkowości (gwałtowne spadki liczby PLT do wartości, przy których stosowanie leków przeciwplatek jest przeciwwskazane). Pacjenta poddano w tym okresie operacji zaćmy drugiego oka.

W czerwcu 2019 roku w rutynowym badaniu kontrolnym morfologii, wykonywanym co miesiąc, stwierdzono obniżenie liczby PLT do 12 000/ μ l, bez objawów klinicznych poza męczliwość i osłabieniem. Włączono prednizon w dawce 40 mg/dobę, uzyskując zwiększenie liczby PLT do 75 000/ μ l po 3 dniach i do 294 000/ μ l po 2 tygodniach. Po kolejnym nawrocie małopłytkowości (po 2 miesiącach, we wrześniu 2019 r.), gdy liczba PLT wyniosła 33 000/ μ l, zdecydowano o rozpoczęciu leczenia eltrombopagiem, mając na uwadze coraz krótsze okresy remisji choroby. Ostatnia kontrola okulistyka nie wykazała przeciwwskazań do leczenia (stan po 2-krotnej operacji zaćmy, z bardzo dobrym efektem w zakresie ostrości widzenia, bez powikłań ani cech nawrotu). Wydano pacjentowi do domu jedno opakowanie leku w dawce 50 mg, edukując go w zakresie zaleceń dietetycznych oraz konieczności częstych kontroli okulistycznych (zgodnie z wymogiem programu lekowego co 3 miesiące). Zalecono kontakt po południu w celu potwierdzenia spadku liczby PLT do wartości mniejszych niż 30 000/ μ l. Ze względu na niespełnienie tego warunku (liczba PLT 33 000/ μ l) oraz dalszy, samoistny wzrost liczby PLT do maksymalnie 328 000/ μ l, odroczone włączenie leku o 2 tygodnie, po których doszło do ponownego spadku liczby PLT (10 000/ μ l).

Po tygodniu stosowania eltrombopagu w dawce 50 mg/dobę liczba PLT wyniosła 348 000/ μ l, w efekcie czego leczenie przerwano. Po kolejnym tygodniu liczba ta obniżyła się do 136 000/ μ l, natomiast po upływie 4 dni, w morfologii wykonanej z powodu pojawienia się licznych wybroczyn na całym ciele oraz niewielkiego krwawienia z dziąseł, stwierdzono małopłytkowość wynoszącą 3000/ μ l. Zalecono ponowne włączenie leku w dawce 50 mg/dobę (niezgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego *Revolade*[®], jednak ze względu na pandemię COVID-19 [*coronavirus disease 2019*] i brak własnego transportu pacjent nie mógł zgłosić się do poradni w celu wydania leku w tabletkach po 25 mg). Po 3 dniach liczba PLT nadal wynosiła

4000/ μ l, zanikały jednak objawy skazy skórnej i ustąpiły krwawienia z dziąseł. Po 7 dniach od ponownego włączenia leku liczba PLT zwiększyła się do 103 000/ μ l, a po kolejnym tygodniu — do 472 000/ μ l. Zdecydowano o zmniejszeniu dawki eltrombopagu do 25 mg/dobę zamiast jego odstawienia, kierując się dotychczasowym przebiegiem leczenia (po odstawieniu leku wystąpił gwałtowny spadek liczby PLT) oraz intencją ustabilizowania liczby PLT. Mimo tego po tygodniu liczba PLT obniżyła się do 12 000/ μ l, w efekcie czego ponownie zalecono stosowanie dawki 50 mg/dobę, a następnie redukcję do 25 mg/dobę oraz 25 mg co 2 dni z powodu nadpłytkowości wynoszącej 600 000–800 000/ μ l. W kontrolnych badaniach biochemicznych nie stwierdzano nieprawidłowości.

Kierując się doświadczeniem klinicznym i biorąc pod uwagę przebieg małopłytkowości u innych pacjentów leczonych eltrombopagiem, u pacjenta podjęto próbę ustabilizowania liczby PLT za pomocą stopniowych, niewielkich zmian dawki leku w celu określenia najmniejszej skutecznej dawki, utrzymującej stabilną liczbę PLT w zalecanym przedziale (50–150 000/mcl). Tolerancja leczenia jest bardzo dobra. Obostrzenia dietetyczne nie są w ocenie pacjenta uciążliwe i nie ma trudności z ich przestrzeganiem. Z powodu objawów polineuropatii obwodowej (najpewniej o etiologii cukrzycowej) pacjent przyjmuje dodatkowo pregabalinę oraz tramadol z paracetamolem.

Dyskusja

Omówiony przypadek dobrze obrazuje zmienność przebiegu ITP, w którym okresy głębokiej małopłytkowości są przedzielone remisjami przebiegającymi okresowo z nadpłytkowością. Obraz kliniczny choroby u pacjenta jest łagodny; nawet w okresach głębokiej małopłytkowości nie występowały istotne objawy krwotoczne. Dzięki właściwej komunikacji z pacjentem i intensywnemu nadzorowi terapii (okresowo pacjent wykonywał oznaczenia morfologii 1–2 razy w tygodniu i kontaktował się zdalnie z hematologiem w celu ustalenia dalszych zaleceń) zakończono przewlekłe leczenie

immunosupresyjne i znacznie ograniczono ekspozycję na kortykosteroidy.

Wielu chorych na ITP pozostaje pod jednocześnie opieką kilku ośrodków, podobnie jak opisany pacjent, który doraźnie korzystał z pomocy najbliższego oddziału hematologii, na stałe zaś — z pomocy hematologa w miejscu zamieszkania oraz poradni przy ośrodku referencyjnym, do której został skierowany z intencją kwalifikacji do programu lekowego z zastosowaniem eltrombopagu. Może to powodować brak konsekwencji w leczeniu i niemożność utrzymania spójnej strategii postępowania, jak również niezamierzone kumulowanie działań niepożądanych leków (w opisywanym przypadku: osteopenia, cukrzyca i polineuropatia, zaćma).

W trakcie stosowania eltrombopagu obserwowano znaczne wahania liczby PLT, które prawdopodobnie ustąpią w toku dalszego leczenia. Jest to zjawisko dość często obserwowane w początkowej fazie terapii analogami receptora trombopoetyny, być może częściej u pacjentów, u których naturalny przebieg choroby charakteryzuje się dużą zmiennością. Pojedyncze obserwacje mogą sugerować, że u takich pacjentów mogą być pomocne mniejsze od zalecanych modyfikacje dawki eltrombopagu; wymaga to jednak dalszych obserwacji.

Piśmiennictwo

1. Neunert C, Terrell D, Arnold D, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019; 3(23): 3829–3866, doi: [10.1182/bloodadvances.2019000966](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000966), indexed in Pubmed: [31794604](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31794604/).
2. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019; 3(22): 3780–3817, doi: [10.1182/bloodadvances.2019000812](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000812), indexed in Pubmed: [31770441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31770441/).
3. Zawilska K, Podolak-Dawidziak M, Chojnowski K, et al. Polskie zalecenia postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, opracowane przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Transfuzjologów i Hematologów. *PAMW.* 2010; 120(Suppl).
4. Matzdorff A, Neufeld EJ, Roganovic J. To treat or not to treat — from guidelines to individualized patient management. *Semin Hematol.* 2013; 50(Suppl 1): S12–S17, doi: [10.1053/j.seminhematol.2013.03.004](https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2013.03.004), indexed in Pubmed: [23664509](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23664509/).