

Závažná sekundární imunitní trombocytopenie u nemocné s chronickou lymfocytární leukemií

Dominika ěcsiová¹, Pavel Vodárek¹, Petra Rozsivalová^{2,3}, Filip Vrbacký¹, Kateřina Hrochová⁴, Petr Hoffmann⁵, Pavel Žák¹, Lukáš Smolej¹, Martin Šimkovič¹

¹IV. interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice v Hradci Králové, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

²Oddělení klinické farmacie, Fakultní nemocnice v Hradci Králové

³Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

⁴Ústav klinické biochemie a diagnostiky, Fakultní nemocnice v Hradci Králové

⁵Radiologická klinika, Fakultní nemocnice v Hradci Králové

Chronická lymfocytární leukemie (CLL) je nejčastější leukemií dospělých v euroamerické populaci a bývá často komplikována autoimunitními cytopeniemi. U nemocných s anémií a trombocytopenií jsou jednou z možných příčin autoimunitní hemolytická anémie (AIHA) a imunitní trombocytopenie (ITP), vzácně také čistá aplázie červené řady (PRCA). Posledních několik let máme při léčbě CLL k dispozici nové cílené perorální inhibitory, jejichž použití významně zlepšilo prognózu nemocných. Naše kazuistické sdělení popisuje úspěšné podání agonisty trombopoetinového receptoru eltrombopagu před cílenou terapií inhibitorem Brutonovy tyrosinkinázy ibrutinibem u nemocné se sekundární ITP.

Klíčová slova: chronická lymfocytární leukemie, imunitní trombocytopenie, ibrutinib, eltrombopag, agonisté trombopoetinového receptoru.

Severe secondary immune thrombocytopenia in a patient with chronic lymphocytic leukemia

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common adult leukemia in Euro-American population and is often complicated by autoimmune cytopenias. In patients with anemia and thrombocytopenia, one of the possible causes is autoimmune hemolytic anemia (AIHA), immune thrombocytopenia (ITP), and rarely pure red cell aplasia (PRCA). For the last few years, oral targeted inhibitors have been available for the treatment of CLL. The use of these molecules has significantly improved the prognosis of patients. Our case report describes the successful administration of thrombopoietin receptor agonist eltrombopag before targeted therapy with the Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib in a patient with secondary ITP.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, immune thrombocytopenia, ibrutinib, eltrombopag, thrombopoietin receptor agonists.

Úvod

Chronická lymfocytární leukemie (CLL) se vyskytuje převážně u starších pacientů, s mediánem věku v době diagnózy mezi 68 a 72 lety. Onemocnění je častější u mužů (1). Na diagnózu imunitní trombocytopenie (ITP) je nutno pomýšlet při jinak nevysvětleném a náhlém poklesu počtu trombocytů

pod $100 \times 10^9/l$ a současně při vyloučení jiné příčiny trombocytopenie (polékové, poinfekční, trombotické mikroangipatie a další) (2). Diagnostika ITP asociované s CLL může být obtížná, protože trombocytopenie se častěji objevuje v důsledku masivní infiltrace kostní dřene leukemickými buňkami. Diagnózu určujeme per exclusionem.

Pomocným vyšetřením je stanovení frakce nezralých trombocytů (immature platelet fraction, IPF), které je dostupné ve většině laboratoří. Vysoká hodnota IPF nám dává informaci o zvýšené tvorbě trombocytů v kostní dřeni a nepodporuje diagnózu trombocytopenie v důsledku infiltrace kostní dřene. Při cytologickém vyšetření



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: MUDr. Dominika ěcsiová, ecsiovdo@lfhk.cuni.cz

IV. interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice v Hradci Králové, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové – Nový Hradec Králové

Cit. zkr: Onkologie. 2022;16(3):151-154

Článek přijat redakcí: 20. 3. 2022

Článek přijat k publikaci: 4. 4. 2022

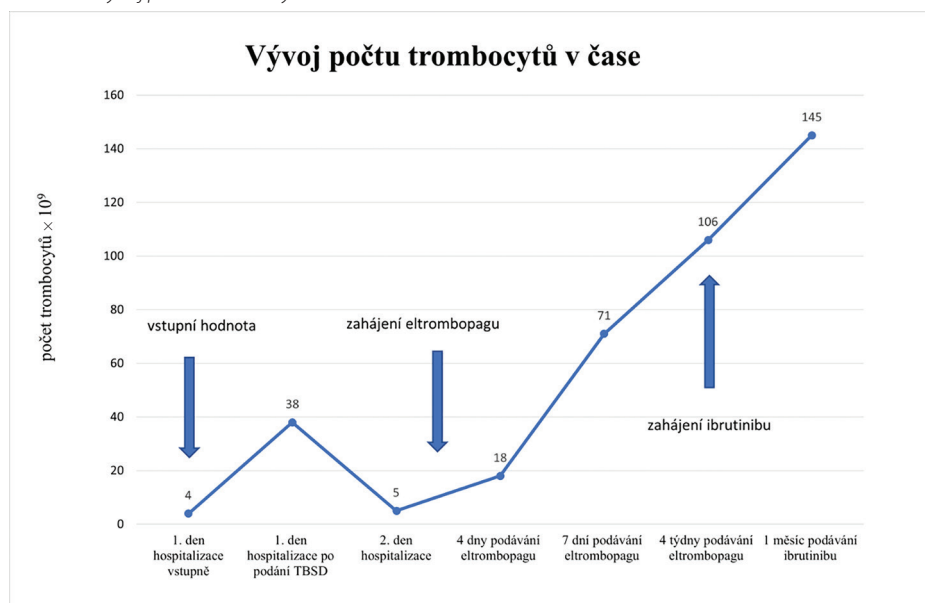
aspirátu kostní dřeně posuzujeme stav megakaryopoézy, která je při sekundární ITP zpravidla zachována.

Imunitní trombocytopenie jsou komplikací u 1–2 % pacientů s CLL (2). V léčbě sekundární AIHA nebo ITP související s CLL je v rámci první linie indikována imunosupresivní terapie. Z léčebných možností máme k dispozici zejména kortikoterapii. Kombinovaná chemoimunoterapie typu R-dex (rituximab + dexametazon) a RCD (rituximab + cyklofosfamid + dexametazon) je zpravidla využívána při selhání kortikoterapie či relabující AIHA/ITP. Při současném splnění indikačních kritérií k zahájení cytoredukční terapie CLL (3) lze využít chemoimunoterapii, nebo terapii cílenými léky – BCR inhibitory a BCL-2 inhibitory (v našich podmínkách idelalisib, ibrutinib, akalabrutinib a venetoklax).

Kazuistika

V říjnu 2021 byla 72letá žena odeslána praktickým lékařem na ambulanci IV. interní hematologické kliniky FN Hradec Králové pro nově zjištěnou trombocytopenii. Krevní obraz byl původně zhotoven pro makroskopickou hematurii. Nemocná zhubla 4 kilogramy za půl roku a zpozorovala větší výskyt hematomů na končetinách. Rodinná anamnéza nebyla významná. Nemocná se léčí dlouhodobě s uzlovou hyperfunkční strumou od roku 2018 na terapii imidazolovým derivátem thiamazolem a dyslipidemií na terapii statinem. Dále je sledována s chronickou žilní insuficiencí dolních končetin, hiátovou hernií a osteoporózou na terapii bisfosfonáty s aplikací 1× měsíčně. Pacientka podstoupila hysterektomii v roce 1989, důvodem nebylo nádorové onemocnění. Skóre komorbidit CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) bylo 7, jednalo se tedy o nemocnou s významnými přidruženými onemocněními, ale v uspokojivém stavu (4, 5). Ve vstupních odběrech dominovala leukocytóza $138 \times 10^9/l$ s 90 % lymfocytů a 3 % prolymfocytů, dále střední normocytární normochromní anémie s hemoglobinem 107 g/l a významná trombocytopenie $4 \times 10^9/l$ s 48 % nezralé frakce trombocytů (IPF). Ještě ambulantně byly podány 1× směsné deleukotizované trombocyty z buffy coatu (TBSD) a nemocná byla hospitalizována. V rámci diferenciální diagnostiky mezi cytopenií v důsledku infiltrace kostní dřeně

Graf. 1. Vývoj počtu trombocytů v čase



Tab. 1. Tabulka vstupních nálezů

CIRS	7
leukocyty	$138 \times 10^9/l$
lymfocyty	$124 \times 10^9/l$
trombocyty	$4 \times 10^9/l$
hemoglobin	107 g/l
TP53	mutovaný
IGHV	nemutovaný

a imunitní trombocytopenii (ITP) byla doplněna sternální punkce. Z vyšetření aspirátu kostní dřeně byla provedena průtoková cytometrie, která potvrdila diagnózu CLL. Bylo přítomno 90 % monoklonálních lymfocytů s typickým profilem exprimovaných povrchových diferenciálních antigenů lymfocytů (CD znaků), Royal Marsden skóre bylo 5/5. V aspirátu kostní dřeně byla velká příměs periferní krve, proto nebylo možné zhodnotit stav megakaryopoézy. Pro anémii byly vyšetřeny sérové koncentrace feritinu, kyseliny listové a vitamínu B12, které byly v normě. V biochemickém vyšetření byla přítomna mírná elevace bilirubinu $17 \mu\text{mol/l}$ a zvýšení laktátdehydrogenázy na $4,38 \mu\text{kat/l}$; sérový haptoglobin byl pod mezí detekce. V kontrolních odběrech krevního obrazu jsme zaznamenali jen dočasný vzestup trombocytů na $38 \times 10^9/l$ těsně po aplikaci TBSD. Po 24 hodinách od podání trombokoncentrátu byl počet trombocytů $5 \times 10^9/l$. Etiologie trombocytopenie byla kombinovaná s významným podílem imunitní složky a nebylo možné vyloučit klinicky nevýznamnou autoimunitní hemolytickou anémii (AIHA). Přímý antiglobulinový test byl pozitivní v IgG na ++ v titru 1:10. IgM,

komplement a nepřímý antiglobulinový test byly negativní. Na stagingovém CT trupu byla popsána generalizovaná lymfadenopatie s maximem v retroperitoneu do velikosti $45 \times 27 \times 68 \text{ mm}$. U nemocné jsme zahájili kortikoterapii methylprednisolonem v dávce 1 mg/kg hmotnosti po dobu 10 dní. Během kortikoterapie nedošlo ke vzestupu trombocytů, nicméně nemocná neměla krvácivé projevy. Vzhledem k refrakternosti ITP na kortikoidy byla zahájena léčba rituximabem 375 mg/m^2 1. den v režimu R-dex společně s dexametazonem 40 mg 1.–4. den. Rituximab byl podán celkem 3× v týdenních intervalech zcela bez efektu na počet trombocytů. Zvažovaný cyklofosfamid podáván nebyl pro riziko prohloubení cytopenie. Pro absenci krvácivých projevů nebyly nemocné podávány další trombocytární kon-

Obr. 1. Stagingové CT (koronární řez): lymfadenopatie v retroperitoneu



centráty. V rámci standardních odběrů před léčbou byly zjištěny negativní prognostické znaky, konkrétně nemutovaný gen pro IGHV a mutace *TP53*, které byly vyšetřeny metodou Sangerova sekvenování a pomocí fluorescenční in situ hybridizace (FISH) byla nalezena delece 13q. Pro nález masivní lymfadenopatie, refrakterní ITP a vysoce rizikového genetického profilu CLL s přítomností mutace *TP53* a současně absenci kardiálních komorbidit bylo rozhodnuto o zahájení terapie inhibitory Brutonovy tyrozinikázy ibrutinibem. Jedním ze specifických nežádoucích účinků ibrutinibu je krvácení, které se může vyskytovat až u 9% nemocných (6), proto ke zvýšení bezpečnosti cílené terapie bylo 24 dní od určení diagnózy zahájeno podávání agonistou trombopoetinového receptoru eltrombopagu v dávce 50 mg/den. Efekt byl velmi příznivý, 4 dny po zahájení eltrombopagu byl zaznamenán nárůst trombocytů na $18 \times 10^9/l$ a za 7 dní na $71 \times 10^9/l$. Pacientka byla propuštěna z nemocnice s plánem časně ambulantní kontroly, byly ponechány kortikoidy v deeskalačním režimu. Při dalším vyšetření se počet trombocytů zvýšil až na $106 \times 10^9/l$, proto byla terapie eltrombopagem snížena na 50 mg obden a později zcela ukončena. Dle plánu byla ambulantně zahájena léčba ibrutinibem ve standardním dávkování 420 mg denně. Při kontrole na začátku ledna 2022 byla v krevním obraze popsána téměř normalizace trombocytů $145 \times 10^9/l$, trvala leukocytóza $83 \times 10^9/l$ a mírná anémie 116 g/l. Byla ukončena kortikoterapie. Poslední kontrola proběhla v polovině února 2022, pacientka snáší ibrutinib zcela bez nežádoucích komplikací.

Diskuze

Naše kazuistika dokumentuje úspěšné podání agonistů trombopoetinového receptoru (TPO mimetika) u nemocné s velmi závažnou sekundární imunitní trombocytopenií při CLL. Eltrombopag je v naší zemi hrazen v terapii chronické formy ITP, která je refrakterní k jiným způsobům léčby (kortikosteroidy, imunoglobuliny) (7). Naopak u nemocných se sekundární ITP při CLL není jejich efekt dostatečně zdokumentován, a proto není TPO mimetikum v této indikaci registrováno. K dispozici máme 1 malou studii a kazuistická sdělení. Ve studii fáze II z roku 2018 byl hodnocen efekt eltrombopagu u nemocných s trombocytopenií při CLL. Do

studie bylo zařazeno 24 nemocných, z nichž pouze 11 mělo trombocytopenii v důsledku ITP, u ostatních byla trombocytopenie způsobena infiltrací kostní dřeně. Léčebná odpověď byla pozorována u 82% nemocných se sekundární ITP, 7 nemocných dosáhlo plné úpravy počtu trombocytů (8). Kazuistická sdělení popisují specifické situace. V případě z roku 2014 byl lék podáván ve vyšším dávkování 75 mg/den u 61letého nemocného s refrakterní sekundární ITP po selhání vysokodávkovaného metylprednisolonu a 2 cyklech FCR (fludarabin, cyklofosfamid, rituximab) jako přemostující terapie před provedením splenektomie. Použití léku mělo velmi dobrý efekt se vzestupem trombocytů na $139 \times 10^9/l$ z původních $4 \times 10^9/l$ (9). Další kazuistické sdělení popisuje použití eltrombopagu u 69letého muže, který měl sekundární ITP refrakterní na léčbu kortikoidy a intravenózními imunoglobuliny a současně fibrilaci síní. Po nasazení TPO mimetika vzrostl dostatečně počet trombocytů a nemocný mohl být adekvátně antikoagulován (10). Poslední kazuistika popisuje použití eltrombopagu u nemocného s CLL, u kterého se rozvinula recidivující ITP a život ohrožující plicní krvácení v důsledku trombocytopenie. Po terapii TBSd, kortikoidy, imunoglobulinech a rituximabu nedošlo k dostatečnému vzestupu trombocytů a krvácení se zastavilo s adekvátním vzestupem trombocytů 13 dnů po léčbě eltrombopagem v dávce 25 mg denně (10). U naší nemocné jsme zvolili off-label léčbu eltrombopagem z důvodu plánované terapie ibrutinibem, jehož komplikací může být krvácení v důsledku snížení agregace trombocytů přes kolagenový receptor glykoprotein VI a ovlivnění adheze trombocytů na von Willebrandův faktor (12, 13). Podání TPO mimetika mělo výborný efekt a vedlo k rychlému navýšení počtu trombocytů.

Léčba autoimunitních cytopenií u jinak asymptomatické CLL je zaměřena primárně proti imunitním projevům. Při refrakterní autoimunitních cytopenií, nebo v případě splnění dalších kritérií k léčbě (3), je indikována terapie zaměřená na potlačení aktivity CLL. Léčba ITP u CLL je obvykle zahájena při přítomnosti krvácivých projevů nebo při poklesu trombocytů pod $30 \times 10^9/l$. Standardní léčbou první linie je kortikoterapie, obvykle metylprednisolon 1 mg/kg/den po dobu 2–4 týdnů. Alternativou metylprednisolonu mohou být 2–3 cykly dexametazonu 40 mg/den

po dobu 4 dnů (14,15). Intravenózní imunoglobuliny (IVIG) mohou být u ITP spojené s CLL méně účinné ve srovnání s léčbou pacientů s primární ITP (16). U naší pacientky nebyly IVIG podány pro absenci závažného krvácení.

Po selhání kortikoterapie byl nemocné podán 1 cyklus režimu R-dex (rituximab 375 mg/m² 1. den + dexametazon 40 mg 1.–4. den) s cílem současného ovlivnění aktivity základního onemocnění. Bylo zvažováno použití kombinace cyklofosfamidů s režimem R-dex, ale pro riziko prohloubení trombocytopenie nebyl využit (17).

Pokud režimy zaměřené primárně na imunitní projevy selžou, nebo jsou-li splněna indikační kritéria k léčbě dle iwCLL (3), je namístě terapie zaměřená na CLL. Proto je u pacientů s imunitní cytopenií potřeba doplnit staging CLL a zjistit profil prognostických ukazatelů včetně mutačního stavu IGHV a *TP53*. U naší nemocné byla zjištěna prognosticky nepříznivá mutace *TP53*. Efekt imunochemoterapie u pacientů s mutací *TP53* není zpravidla dostatečný, a proto byl k léčbě v souladu s platnými doporučeními (18) zvolen inhibitor Brutonovy kinázy ibrutinib, který má i u nemocných s touto vysoce nepříznivou abnormalitou výbornou účinnost ve smyslu vysoké míry léčebné odpovědi a dlouhého období do progresu (19, 20). Mezi možné nežádoucí účinky patří krvácení, proto byla nemocná zaléčena TPO mimetikem. Alternativou k terapii ibrutinibem bylo podání akalabrutinibu, mezi jehož nežádoucí účinky patří také krvácení a který v ČR v době terapie neměl úhradu ze zdravotního pojištění. Další variantou byla léčba režimem venetoklax + obinutuzumab (21), jehož podání je časově omezené a mohlo by znamenat kratší čas do progresu s ohledem na přítomnost mutace *TP53*. Venetoklax bychom nejspíše využili v případě progresu na terapii ibrutinibem.

Závěr

Kazuistika demonstrovuje úspěšné použití TPO mimetika v léčbě nemocné se sekundární ITP před léčbou BTK inhibitory.

Práce byla podpořena projektem MZ ČR – RVO (FNHK, 00179906) a programem Cooperatio, vědní oblast ONCO. PharmDr. Petra Rozsivalová byla podpořena grantem Univerzity Karlovy (SVV 260 551).

LITERATURA

1. Hallek M, Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *Am J Hematol.* 2021;96(12):1679-1705.
2. Moreno C, Hodgson K, Ferrer G, et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: prevalence, clinical associations, and prognostic significance. *Blood.* 2010;116(23):4771-4776.
3. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood.* 2018;131(25):2745-2760. doi:10.1182/blood-2017-09-806398.
4. Parmelee PA, Thuras PD, Katz IR, Lawton MP. Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population. *J Am Geriatr Soc.* 1995;43(2):130-137.
5. Salvi F, Miller MD, Grilli A, et al. A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(10):1926-1931.
6. Mato AR, Nabhan C, Thompson MC, et al. Toxicities and outcomes of 616 ibrutinib-treated patients in the United States: a real-world analysis. *Haematologica.* 2018;103(5):874-879.
7. Bussell JB, Cheng G, Saleh MN, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2007;357(22):2237-2247.
8. Paul S, Jain N, Ferrajoli A, et al. A phase II trial of eltrombopag for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) and thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2019;185(3):606-608.
9. Jolliffe E, Romeril K. Eltrombopag for resistant immune thrombocytopenia secondary to chronic lymphocytic leukaemia. *Intern Med J.* 2014;44(7):697-699.
10. Luis Miguel JS, Juan José GF. Successful Long-Term Use of Eltrombopag in a Patient with Refractory Severe Thrombocytopenia Associated with Chronic Lymphocytic Leukemia That Allowed Oral Anticoagulant Treatment for Severe Cardiomyopathy. *Case Rep Hematol.* 2017;2017:9538920.
11. Chang H, Shih LY. Chronic lymphocytic leukemia-associated refractory immune thrombocytopenia successfully treated with eltrombopag. *Tumori.* 2015;101(2):e49-50.
12. Kamel S, Horton L, Ysebaert L, et al. Ibrutinib inhibits collagen-mediated but not ADP-mediated platelet aggregation. *Leukemia.* 2015;29(4):783-787.
13. Levade M, David E, Garcia C, et al. Ibrutinib treatment affects collagen and von Willebrand factor-dependent platelet functions. *Blood.* 2014;124(26):3991-3995.
14. De Back TR, Kater AP, Tonino SH. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia: a concise review and treatment recommendations. *Expert Rev Hematol.* 2018;11(8):613-624.
15. Fattizzo B, Barcellini W. Autoimmune Cytopenias in Chronic Lymphocytic Leukemia: Focus on Molecular Aspects. *Front Oncol.* 2019;9:1435.
16. Visco C, Ruggeri M, Laura Evangelista M, et al. Impact of immune thrombocytopenia on the clinical course of chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2008;111(3):1110-1116.
17. Kaufman M, Limaye SA, Driscoll N, et al. A combination of rituximab, cyclophosphamide and dexamethasone effectively treats immune cytopenias of chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2009;50(6):892-899.
18. Smolej L, Špaček M, Pospíšilová Š, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronické lymfocytární leukemie. *TaH.* 2021; No.1: p. 91-106.
19. Allan JN, Shanafelt T, Wiestner A, et al. Long-term efficacy of first-line ibrutinib treatment for chronic lymphocytic leukaemia in patients with TP53 aberrations: a pooled analysis from four clinical trials. *Br J Haematol.* 2022;196(4):947-953. doi:10.1111/bjh.17984.
20. Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):43-56.
21. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(9):1188-1200.