

Chronická imunitní trombocytopenická purpura – úspěšná léčba protilátkami anti-CD 20

V. Fiamoli, J. Blatný

Oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště FDN J. G. Mendela, vedoucí lékař MUDr. Jan Blatný, Ph.D., a Centrum pro trombózu a hemostázu MU Brno, přednosta prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

Souhrn: Imunitní trombocytopenická purpura je časté získané krvácivé onemocnění dětského věku, které se projevuje krvácením do kůže a sliznic. U pacientů nacházíme izolovanou trombocytopenii způsobenou antitrombocytními protilátkami. Za standard se v léčbě považují kortikosteroidy a intravenózní imunoglobuliny. Alternativní léčbou mohou být anti-CD 20 protilátky. Při selhání výše uvedené terapie můžeme přistoupit ke splenektomii a u dospělých pacientů lze nově podat trombopoetinové analogy. V květnu roku 2009 byla do naší ambulance odeslána dívka s nízkou hodnotou trombocytů a difúzním výsevem petechií a hematomů. Dívce byly aplikovány intravenózní imunoglobuliny, u kterých však nedošlo k dostatečné odpovědi na léčbu. Pro další pokles trombocytů byla zahájena léčba prednisonem. Na této léčbě poklesly trombocyty ještě výrazněji, proto byla dávka prednisonu zvýšena. Po dvou týdnech došlo k remisi, která trvala pouze osm týdnů. Pro opakované relapsy jsme u pacientky v dalším kroku zvolili alternativní léčbu protilátkami anti-CD 20 podávanými jednou týdně po dobu šesti týdnů. Na této terapii došlo k postupnému vzestupu trombocytů, který přetrvává doposud. Prognóza u pacientů s chronickou formou akutní imunitní trombocytopenické purpury je nejistá. Alternativní léčba anti-CD 20 protilátkami může navodit remisi, oddálit splenektomii, a tím zvýšit kvalitu života pacientů.

Klíčová slova: imunitní trombocytopenie – děti – prednison – intravenózní imunoglobuliny – anti-CD 20 protilátky

Chronic immune thrombocytopenic purpura – successful treatment with anti-CD 20 antibodies

Summary: Immune thrombocytopenic purpura is common bleeding disorder in children characterized by skin and mucous bleeding. There is an isolated thrombocytopenia caused by antithrombotic antibodies. The standard treatment is corticosteroids and intravenous immunoglobulins. The alternative treatment might be anti-CD 20 antibodies. Splenectomy should be considered when treatment mentioned above failed. In adult patients we can use also trombopoetin analogs as a novel approach in the therapy. We describe the case of five-year-old girl sent to our clinic with low platelet count and diffuse bruising. The intravenous immunoglobulins administered did not lead to sufficient response. Due to further decrease of thrombocytes count we commenced her on prednisone. As the initial dose of 1 mg/kg/day was not sufficient for clinical response, we doubled the dose. Remission was reached in two weeks after the dose change, however remained only for eight weeks. Thus we decided for alternate treatment with anti-CD 20 antibodies to prevent repeated frequent relapses. The platelet count increased progressively during this treatment and stayed stable until now. The prognosis in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura is uncertain. The alternate treatment with anti-CD 20 antibodies might lead to the remission, prevent or at least postpone splenectomy and thus improve the quality of life.

Key words: immune thrombocytopenia – children – prednisone – intravenous immunoglobulins – anti-CD 20 antibodies

Úvod

Imunitní trombocytopenická purpura (ITP) je získané krvácivé onemocnění klinicky se projevující krvácením do kůže a sliznic [1]. Kromě izolované trombocytopenie, kterou nacházíme v krevním obraze, mají pacienti pozitivní antitrombocytní protilátky, které výrazně zkracují přežívání trombocytů. V kostní dřeni může být zvýšený nebo normální počet megakaryocytů.

Incidence tohoto onemocnění je 4–8/100 000 dětí/rok. U dětských pacientů převažuje forma akutní, která se vyskytuje nejčastěji mezi 2 a 8 lety [2]. Chronická forma postihuje většinou

děti starší 10 let. Anamnesticky projevům ITP předchází respirační nebo GIT infekce, a to 2–3 týdny před poklesem destiček. Diagnózu stanovujeme vyšetřením krevního obrazu včetně mikroskopického diferenciálu a též s výhodou hodnot IPF (immature platelet fraction). Dále u pacientů vyšetřujeme protilátky proti trombocytům a v případě diagnostických rozpaků i kostní dřev. Za standard se v léčbě považují kortikosteroidy, a to buď prednison 1–2 mg/kg po dobu 2–3 týdnů, nebo 4 mg/kg/den 4 dny. Z řady steroidů lze také aplikovat metylprednison 15–30 mg/kg/den po dobu

3–7 dní. V poslední době se před kortikosteroidy často preferují intravenózní imunoglobuliny 1 g/kg po dobu 2 dní. Alternativní léčbou jsou anti-CD 20 protilátky, které se podávají jednou týdně po dobu 4–6 týdnů. V případě, že selže výše uvedená terapie, můžeme přistoupit ke splenektomii, kterou je ale zejména u dětských pacientů velmi pečlivě zvážit. Novým „boomem“ v léčbě ITP jsou nyní trombopoetinové analogy.

Kazuistika

V květnu roku 2009 byla do naší ambulance odeslána pětiletá dívka s dva

měsíce trvajícím difúzním výsevem hematomů a petechií a hodnotou trombocytů $47 \times 10^9/l$. V únoru téhož roku dívka prodělala tracheitidu a byla přeléčena Klacidem. Maminka pacientky trpěla zvýšenou tvorbou hematomů, ale nebyla prozatím vyšetřena. Předchozí anamnéza stran krvácení byla u naší pacientky negativní. Ve vstupním vyšetření měla pacientka destičky $52 \times 10^9/l$, hodnota IPF nebyla ani při tromboopenii zvýšená. Byla naopak v normě – 4,5 %. Protilátky proti trombocytům metodou ELISA a DIFT byly negativní, sérologie viru Epstein-Barrové, cytomegaloviru a parvoviru B 19 také. Flowcytometrické vyšetření ukázalo zvýšené zastoupení B-lymfocytů zralého typu – 33 %. Vzhledem k dostatečné hladině trombocytů jsme zatím dívku neléčili a pozvali si ji za měsíc na kontrolu. Při kontrolním vyšetření si pacientka stěžovala na zhoršení krvácivých projevů. Hodnota trombocytů klesla na $32 \times 10^9/l$. Vzhledem k zhoršení klinického stavu jsme pacientku přijali a aplikovali jí intravenózní imunoglobuliny v dávce 1 g/kg po dobu dvou dní. Bohužel nedošlo k dostatečné odpovědi na léčbu, zvýšila se pouze hodnota IPF, hladina destiček však zůstala stacionární. Za 10 dní došlo k dalšímu snížení trombocytů, proto byla u pa-

cientky zahájena léčba prednisonem v dávce 1 g/mg/den. Během tří týdnů však došlo k dalšímu poklesu destiček až na $9 \times 10^9/l$ a odpovídajícímu zhoršení výsevu petechií a hematomů. Protilátky proti destičkám měřené metodou DIFT a ELISA byly již tehdy pozitivní. Pro nedostatečnou odpověď na léčbu jsme zvýšili dávku prednisonu na 2 mg/kg a den. Za dva týdny na této dávce došlo ke kýžené remisi a my jsme postupně začali kortikosteroidy vysazovat. Remise trvala celkem osm týdnů. Během této doby neměla pacientka krvácivé potíže a maximální hodnota trombocytů byla $145 \times 10^9/l$. Protilátky proti trombocytům stanovené metodou DIFT byly již negativní, metodou ELISA a flowcytometrem byly stále pozitivní. Na začátku října roku 2009 se však pacientka dostavila ke kontrole pro zhoršení krvácivých projevů. Trombocyty jí poklesly až k $27 \times 10^9/l$. Nasadili jsme prednison v dávce 4 mg/kg po dobu 4 dní, abychom zjistili, zda bude na léčbu steroidy reagovat. K odezvě však nedošlo. Pro opakované relapsy jsme u pacientky zahájili alternativní léčbu Rituximabem 375 mg/m² podávaným jednou týdně po dobu šesti týdnů. Na této terapii došlo k postupnému vzestupu trombocytů. Flowcytometrické vyšetření potvrdilo de-

pleci CD 20 B-lymfocytů po léčbě až na 0,2 % z celkového počtu lymfocytů. Při poslední kontrole v naší ambulanci v polovině února roku 2010 byla hladina trombocytů pacientky uspokojivá $90 \times 10^9/l$. Protilátky proti trombocytům stanovené flowcytometrem měla pacientka stále pozitivní, jejich hladina však již byla nižší.

Závěr

Akutní imunitní trombocytopenická purpura je časté dětské onemocnění. Prognóza u většiny pacientů je velmi dobrá. Prognóza u pacientů s chronickou formou je nejistá. Alternativní léčba Rituximabem může navodit remisi, oddálit splenektomii, a tím zvýšit kvalitu života pacientů.

Literatura

1. Pospíšilová D. Idiopatická trombocytopenická purpura. Dětská hematologie. Praha: Galén 2005: 122–134.
2. Starý J, Smíšek P, Spoustová L et al. Imunní (idiopatická) trombocytopenická purpura – incidence, diagnostické a léčebné postupy v České republice. Čes Slov Pediat 2001; 96: 111–115.

MUDr. Veronika Fiamoli, Ph.D.
www.fnbrno.cz
e-mail: v.fiamoli@gmail.com

Doručeno do redakce: 30. 3. 2010