

*ANNA ADAMOWICZ-SALACH, MICHAŁ MATYSIAK

Zastosowanie eltrombopagu w leczeniu przewlekłej małopłytkowości immunologicznej u dziecka – doświadczenia własne

Eltrombopag in therapy of chronic immune thrombocytopenia in child – own experience

Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Michał Matysiak

Summary

Immune thrombocytopenia purpura (ITP) is a rare autoimmune disorder but it is one of the most common bleeding disorder in childhood. Most children with this disease have acute form of ITP with self-limiting thrombocytopenia. A small subset of children with ITP has clinically significant disease with severe thrombocytopenia. We presented the case of a boy with a severe form of chronic immune thrombocytopenia who was treated for the first time six years before presented. At first autoimmune hemolytic anaemia was recognized. Next in therapeutic procedure, multi-drug treatment, including intravenous corticosteroids, intravenous immunoglobulins, and cyclosporine were used to achieve permanent improvement. Due to a chronic ITP and significant decrease platelets counts and severe symptoms of nose bleeding and anaemia, eltrombopag, thrombopoiesis stimulating factor, was used. After 16 weeks of treatment, as a result of triple therapy consisting of eltrombopag, prednisone and azathioprine, the platelets counts were normalized and the symptoms of bleeding resolved.

Keywords

chronic immune thrombocytopenia,
eltrombopag

WSTĘP

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ang. *primary immune thrombocytopenia* – ITP) należy do grupy chorób o charakterze autoimmunologicznym, w przebiegu której dochodzi do izolowanego zmniejszenia liczby płytek krwi poniżej $100,0 \times 10^9/l$. Proces ten związany jest z niszczeniem w śledzionie płytek krwi opłaszczonych skierowanymi do nich przeciwciałami. Dodatkowo może dochodzić do upośledzenia lub zahamowania produkcji płytek w szpiku kostnym wobec oddziaływania przeciwciał na megakariocyty. ITP może przebiegać w sposób ostry lub przewlekły. W okresie pierwszych 3 miesięcy mówimy

o nowo rozpoznanej małopłytkowości immunologicznej. Małopłytkowość utrzymująca się od 3 do 12 miesięcy nazywa się przetrwałą ITP, powyżej 12 miesięcy – przewlekłą małopłytkowością immunologiczną. W około 75% przypadków w ciągu 6 miesięcy następuje samoistne wyleczenie (1, 2). Ciężka postać ITP i zagrażające życiu krwawienia występują u dzieci rzadko, nawet w przewlekłej postaci choroby.

W Polsce zapadalność na ITP wynosi 4:100 000, w przypadku około 10% dzieci choroba ma charakter przewlekły (3, 4).

Przy braku nasilonych objawów klinicznych niejednokrotnie wystarczy obserwacja pacjenta. Przy znacznym spadku

liczby płytek krwi, zwykle poniżej $10,0 \times 10^9/l$, i wystąpieniu objawów skazy krwotocznej lub krwawień konieczne jest włączenie leczenia farmakologicznego. W leczeniu podstawowym stosuje się kortykosteroidy i immunoglobuliny we wlewach dożylnych (IgGiv) (1, 2, 5). W terapii drugiego rzutu zastosowanie mają leki immunosupresyjne i cytostatyki, np. cyklosporyna, mykofenolan mofetilu, azatiopryna (Imuran), danazol, cyklofosfamid, rytuksymab (1, 2).

W 2016 roku na terenie Unii Europejskiej i w Polsce eltrombopag został zarejestrowany jako lek do stosowania w populacji pediatrycznej powyżej 1. roku życia u pacjentów, którzy wykazali niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (6).

Eltrombopag (Revolate) jest agonistą receptora trombopoetyny, zwiększa liczbę płytek poprzez stymulację wytwarzania ich w szpiku. Stosowany jest w drugiej linii leczenia ITP u pacjentów, u których nie uzyskano trwałego zwiększenia liczby płytek pozwalającego na zapewnienie hemostazy (7, 8).

Celem pracy jest przedstawienie pierwszych doświadczeń w zastosowaniu eltrombopagu w leczeniu dziecka z ciężką przewlekłą postacią ITP.

OPIS PRZYPADKU

Chłopiec obecnie 10-letni pozostaje pod opieką Kliniki Pediatrii, Hematologii i Onkologii WUM od 2010 roku. Wielokrotnie hospitalizowany był na oddziale hematologii z powodu niedokrwistości autoimmunohemolitycznej i małopłytkowości.

W przebiegu klinicznym choroby obserwowano występowanie przełomów hemolitycznych i małopłytkowości, które wymagały zastosowania leczenia immunosupresyjnego. Dotychczas stosowano kortykosteroidy (pulsy z Solu-Medrolu, prednison (Encorton), mykofenolan mofetilu (CellCept)), danazol oraz wlewy z immunoglobulin (IgGiv). W czerwcu 2012 roku w trakcie terapii Cyklosporyną A wystąpił u niego napad uogólnionych drgawek z utratą świadomości, z tego powodu wymagał leczenia na oddziale intensywnej opieki medycznej. Chłopiec pozostawał pod obserwacją immunologiczną z powodu podejrzenia zaburzeń odporności, ale dotychczas nie potwierdzono ich występowania.

Z powodu nawrotu małopłytkowości po raz ostatni leczony był w Klinice w listopadzie 2015 roku. Otrzymywał wówczas pulsę z Solu-Medrolu, IgGiv oraz Encorton. Sterydoterapię ze stopniową redukcją dawki leku kontynuowano przez około 3 miesiące.

W maju 2016 roku chłopiec zgłosił się do Kliniki z powodu ponownego wystąpienia objawów skazy krwotocznej w postaci wybroczyn i wylewów podskórnych. W morfologii krwi obwodowej wykonanej ambulatoryjnie, poza obniżeniem liczby płytek krwi do $4,0 \times 10^9/l$ nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości. Przy przyjęciu do szpitala w badaniu fizykalnym na skórze całego ciała stwierdzono obecność licznych wybroczyn, na kończynach dolnych widoczne były wylewy podskórne. Chłopiec miał cechy cushingoidalne oraz przerost tkanki tłuszczowej, węzły chłonne były niepowiększone, serce i płuca bez zmian osłuchowych, brzuch miękki, niebolesny, perystaltyka słyszalna, wątroba i śledziona niepowiększone. W morfologii krwi obwodowej liczba płytek krwi obniżona była do $1,0 \times 10^9/l$, poza tym z odchyłen od nor-

my stwierdzono neutropenię $0,59 \times 10^9/l$, bez anemizacji. Zastosowano pulsę z Solu-Medrolu, a wobec braku poprawy wlewy IgGiv, jednocześnie stosując Encorton p.os. Od czerwca 2016 roku pojawiły się u chłopca obfite krwawienia z przewodów nosowych, przy nadal utrzymującej się niskiej liczbie płytek krwi. Konieczne było stosowanie koncentratu płytek oraz rekombinowanego preparatu czynnika VII (Novoseven). Chłopiec pozostawał pod opieką laryngologiczną.

Pomimo prowadzenia od lipca do września 2016 roku intensywnego leczenia hematologicznego (Solu-Medrol, CellCept, IgGiv, cykle z deksametazonem) nie uzyskano wzrostu liczby płytek krwi. Przez cały ten okres występowały obfite, zagrażające życiu krwawienia z przewodów nosowych wymagające zaopatrzenia laryngologicznego (Merocele, następnie RhinoRapid). Leczenie kilkakrotnie uzupełniano przetoczeniami koncentratu płytek krwi oraz preparatem Novoseven. Z powodu niedokrwistości pokrwotocznej chłopiec wymagał wielokrotnych transfuzji koncentratu krwinek czerwonych.

W sierpniu 2016 roku wykonano u chłopca badanie w kierunku obecności przeciwciał przeciwplatek – wynik był negatywny. W biopsji szpiku kostnego stwierdzono liczne nieplatekotwórcze megakariocyty.

Ponieważ po 3 miesiącach intensywnej terapii nie uzyskano u chłopca oczekiwanego wzrostu liczby płytek krwi, od końca września 2016 roku wprowadzono do leczenia eltrombopag w początkowej dawce 50 mg/dobę, z jednoczesną kontynuacją kortykosteroidoterapii. W 4. tygodniu wobec braku spodziewanych efektów leczniczych zmodyfikowano dawkę leku, podnosząc ją do 75 mg/dobę. Jednak nie uzyskano spodziewanej poprawy. Nadal utrzymywała się niska liczba płytek, w granicach $1,0-4,0 \times 10^9/l$, powtarzały się krwawienia z przewodów nosowych. Wobec takiego obrazu klinicznego w 6. tygodniu od wprowadzenia eltrombopagu podjęto decyzję o zastosowaniu terapii trójlekowej, dołączając azatioprynę. W wyniku takiego leczenia zaobserwowano stopniowy wzrost liczby płytek krwi. Po 2 tygodniach od wprowadzenia terapii trójlekowej liczba płytek krwi początkowo wzrosła do $42,0 \times 10^9/l$, a następnie stopniowo do wartości prawidłowych. W grudniu 2016 roku nastąpił szybki wzrost liczby płytek krwi do $1310,0 \times 10^9/l$. Konieczne było natychmiastowe odstawienie eltrombopagu. Nadal stosowano Encorton i Imuran. Po 5 dniach uzyskano zmniejszenie liczby płytek krwi. Jednak po 3 dniach liczba płytek krwi obniżyła się do wartości $55 \times 10^9/l$. Ponownie włączono eltrombopag, w dawce 50 mg/dobę. Lek stosowano krótko, tylko przez 2 tygodnie, z powodu szybkiej normalizacji liczby płytek krwi.

Łącznie eltrombopag stosowano przez okres 16 tygodni, z 7-dniową przerwą w okresie znacznego wzrostu liczby płytek krwi.

Od stycznia 2017 roku rozpoczęto stopniową redukcję dawek Encortonu, nie obserwując tendencji do małopłytkowości. Następnie odstawiono Imuran. Krwawienia z nosa ustąpiły całkowicie. Leczenie szpitalne powikłane było zapaleniem płuc, które wystąpiło w grudniu 2016 roku, a w styczniu 2017 roku rozpoznano zakażenie wirusem paragrypy.

W dniu wypisu, po ponad 8 miesiącach od początku hospitalizacji, chłopiec był w dobrym stanie ogólnym, w kontrolnej

morfologii utrzymywała się niedokrwistość mikrocytarna. Liczba płytek krwi była w granicach normy i wynosiła 308,0 x 10⁹/l. Nie stwierdzono neutropenii. W kolejnych miesiącach nie obserwowano występowania małopłytkowości.

DYSKUSJA

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna należy do najczęstszych autoimmunologicznych izolowanych cytopenii u dzieci. W większości przypadków choroba ma charakter samoograniczający i ustępuje w przeciągu 6 miesięcy od zachorowania. Wylewy do ośrodkowego układu nerwowego opisywane są niezwykle rzadko, najczęściej obserwuje się objawy skazy krwotocznej ograniczone do skóry, czasami krwawienia śluzówkowe. Problem terapeutyczny stanowią przypadki dzieci z przewlekłą postacią ITP, u których występuje niestabilizowana liczba płytek oraz nasilone objawy skazy krwotocznej. Według piśmiennictwa przewlekła ITP dotyka około 25% dzieci, w Polsce u około 10% (4, 7, 9).

Eltrombopag jest dobrze tolerowanym agonistą receptora trombopoetyny, do podawania drogą doustną, który w 2015 roku został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych przez Food and Drug Administration (FDA) do stosowania u dzieci (9). Dotychczasowe badania wykazały dużą efektywność leku w zwiększaniu liczby płytek krwi i znacznego ograniczenia krwawień. Z ubocznych efektów leczenia zwraca się uwagę na możliwość hepatotoksyczności oraz ryzyko zwióknienia szpiku, a także powikłania zakrzepowo-zatorowe. Możliwe jest także wystąpienie zmian w oku w postaci zaćmy (7-9).

Przy kwalifikacji do leczenia eltrombopagiem niezbędne jest wykonanie podstawowych badań laboratoryjnych: morfologia krwi z rozmazem, parametry czynności wątroby: AspAT, AlAT, fosfataza alkaliczna, bilirubina całkowita. Konieczna jest ocena rozmazu szpiku kostnego, a także badanie okulistyczne dna oka. Dnia 4 kwietnia 2018 roku wprowadzono program lekowy MZ: Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (10).

Przedstawiony przypadek pacjenta z przewlekłą ciężką ITP, niepoddającą się dotychczas stosowanym metodom leczenia, dotyczył pierwszego w Polsce zastosowania eltrombopagu u dziecka, wkrótce po dopuszczeniu leku do terapii dzieci w Polsce. Podczas leczenia, ze względu na ciężki przebieg choroby, nie stosowano monoterapii. Efekt leczniczy uzyskano dopiero po zastosowaniu wyższej dawki leku oraz terapii trójlekowej. Jednak po 8 miesiącach od przyjęcia do szpitala i po 16 tygodniach od początku leczenia eltrombopagiem chłopiec mógł zostać wypisany do domu w dobrym stanie i z prawidłową liczbą płytek krwi.

WNIOSKI

Zastosowanie eltrombopagu u dzieci z ciężką ITP pozwala na uzyskanie wzrostu liczby płytek krwi, ale wymaga systematycznego badania morfologii krwi obwodowej i modyfikacji dawki leku w zależności od uzyskanego wyniku. Czasami, wobec braku poprawy, konieczne jest jednoczesne stosowanie terapii wielolekowej w celu otrzymania normalizacji liczby płytek.

Konflikt interesów Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres do korespondencji

*Anna Adamowicz-Salach
Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Żwirki i Wigury 63A, 02-091 Warszawa
tel.: +48 (22) 317-96-16
anna.adamowicz@litewska.edu.pl

nadesłano: 20.07.2018
zaakceptowano do druku: 10.08.2018

Piśmiennictwo

1. Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P et al.: Bleeding manifestation and management of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia: data from International Cooperative ITP Study Group (ICIS). *Blood* 2013; 121(22): 4457-4462.
2. Łąguna P: Diagnostyka i leczenie małopłytkowości u dzieci. *Stand Med, Pediatr* 2015; 12(6): 992-1022.
3. Zawilska K: Samoistna plamica małopłytkowa – skala problemu. *Acta Haematol Pol* 2009; 40(4): 843-849.
4. Richert-Przygońska M, Bartoszewicz N, Przygoński F, Wysocki M: Pierwotna małopłytkowość immunologiczna u dzieci w świetle współczesnych definicji. *Acta Haematol Pol* 2014; 45(1): 69-75.
5. Klukowska A, Wielopolska M: Zastosowanie wysokich dawek metyloprednizolonu oraz immunoglobulin w leczeniu samoistnej małopłytkowości u dzieci. *Pediatr Pol* 1993; LXVIII(11): 13-18.
6. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT): <http://www.aotm.gov.pl/> – rejestracja leku dla pacjentów pediatrycznych (wrzesień 2016).
7. Grainger JD, Locatelli F, Chotspancharoen T et al.: Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomized, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 1649-1658.
8. Mazza P, Minoia C, Melpignano A et al.: The use of thrombopoietin-receptor agonists (TPO-Ras) in immune thrombocytopenia (ITP): a "real life" retrospective multicenter experience of the Rete Ematologica Pugliese (REP). *Ann Hematol* 2016; 95: 239-244.
9. Kim TO, Despotovic J, Lambert MP: Eltrombopag for use in children with immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2018; 2(4): 454-461.
10. <https://www.gov.pl/zdrowie/choroby-nieonkologiczne>. Załącznik B.98. Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3).