

Anagrelid v terapii trombocytózy u myeloproliferativního onemocnění – Kazuistika

Pelková J.

Hematogicko-transfuzní oddělení, Batova krajská nemocnice Zlín

Souhrn

Anagrelid jako specifický perorální netoxický inhibitor trombopoézy je dnes již lékem volby u pacientů s histologicky ověřeným myeloproliferativním syndromem (MPS) typu esenciální trombocytémie. Tato léčba výrazně zlepšuje jak kvalitu života, tak prognózu onemocnění. V odborné literatuře však nacházíme popisy případů příznivého účinku této léčby i u dalších typů myeloproliferativních syndromů včetně primární polycytemie, idiopatické myelofibrózy a chronické myeloidní leukemie. Autorka popisuje případ využití anagrelidu jako třetí volbu léčby u pacientky s diagnózou MPS, podle kritérií PVSG zařazené jako esenciální trombocytémie, ale podle nových klasifikačních kritérií WHO jako praefibrotické stadium myelofibrózy. Anagrelid je u této choroby velmi efektivním způsobem léčby, dokonce v relativně nízkých dávkách 1,0–1,5 mg denně.

Klíčová slova: anagrelid, myeloproliferativní onemocnění, esenciální trombocytémie, idiopatická myelofibróza

Summary

Pelková J.: Anagrelide in the treatment of thrombocytosis in myeloproliferative disease – case report

There is presented a case report of using anagrelide hydrochloride as a non-toxic oral inhibitor of thrombopoiesis in chronic myeloproliferative disorders (MPD). It is the first medicament to use for patients with histopathologically verified MPD – essential thrombocytosis. This treatment carries very good benefit for the quality of life. In medical literature we find reports where this therapy is used also in other types of MPD such as polycythaemia vera, chronic myelogenous leukaemia and myelofibrosis with myeloid metaplasia. We report our experience with using anagrelide as the third line therapy in patient with a diagnosis of MPD – by the PVSG rules – the essential thrombocytosis, but by the new WHO classification is as praefibrotic phase of chronic idiopathic myelofibrosis. In conclusion – anagrelide is an effective drug in the treatment of this disease, even in relatively low dose 1.0–1.5 mg per day.

Key words: anagrelide, chronic myeloproliferative disorders, essential thrombocytosis, chronic idiopathic myelofibrosis

Trans. Hemat. dnes, 12, 2006, No. 2, p. 104–106.

Úvod

Trombocytémie, ať už se jedná o reaktivní zvýšení trombocytů (nazývané někdy jako trombocytózy), či v rámci klonálních myeloproliferativních onemocnění, jsou často se vyskytující diagnózou a prakticky denně je řešíme v interních a hematologických ambulancích. Jedná se o trvalé zvýšení trombocytů nad $400\text{--}450 \times 10^9/l$. V rámci diferenciální diagnostiky se podle dřívějších požadavků PVSG (Polycythemia vera Study Group) diagnóza primární trombocytémie stanovovala prakticky „per exclusionem“ až po vyloučení reaktivních a sekundárních trombocytóz. Dnes je požadavek ke stanovení této diagnózy dle WHO klasifikace pouze na základě histopatologického nálezu v kostní dřeni. V klinické praxi, zvláště u dlouhodobě léčených pacientů, je však někdy velmi těžké spolehlivě a jednoznačně stanovit přesnou klasifikaci v rámci myeloproliferativního onemocnění (MPO).

Léčebné postupy u různých typů MPO jsou poněkud odlišné, vyplývají z různých klinických projevů a zejména z odlišné prognózy esenciální trombocytémie a myelofibrózy. Ale pokud je přítomna trombocytémie, je třeba zvážit analogické postupy ovlivnění počtu trombocytů i u různých forem MPO.

V léčbě uplatňujeme tromboreduktivní a antiagregační terapii, kdy hlavním cílem je předejít život ohrožujícím trombotickým nebo krvácivým komplikacím. Je potvrzeno, že právě tromboreduktivní léčba významně snižuje výskyt trombotických komplikací a podle nejnovějších standardů by měla být snaha o úplnou normalizaci počtu trombocytů, což se ne vždy uspokojivě daří.

Popis případu

Pacientka, narozená v roce 1937, je od července 1999 v dispenzarizaci hematologické ambulance se zvýšeným počtem trombocytů.

Rodinná anamnéza je bezvýznamná, bez projevů tromboembolické nemoci (TEN) v příbuzenstvu a bez výskytu sledovaných chorob u příbuzných mladších 60 let.

Z osobní anamnézy vybíráme: stp. hysterektomii a adnexotomii v r. 1991 pro myom děložní a benigní thekofibrózu levého ovaria, asi od svých 40 let chronická žilní insuficience, bez prodělané flebotrombózy či plicní embolie, bez projevů TEN, stp. bércovém vředu I. dx. před lety, cholelitiáza, od r. 1992 léčená hypertenze, angiosclerosis retinae hypertonica II. gr., stp. interferonem indukované thyreoiditidy, tč. bez známek aktivity či alterace funkčního stavu štítné žlázy, TSH a fT4 v normě. Z léků užívá Tenoretic a Renpress. Alergii

neudává. Nekouří, ani nikdy nekouřila.

Hodnoty *krevního obrazu* při vstupním vyšetření: leukocyty $5,4 \times 10^9/l$, erytrocyty $4,27 \times 10^{12}/l$, hemoglobin 119 g/l, hematokrit 0,35 l/l, trombocyty $845 \times 10^9/l$.

Diferenciální rozpočet leukocytů: neutrofilní segment 0,75; lymfocyty 0,16; monocyty 0,09; eozinofilní segmenty 0,02; výrazná anizocytóza.

Koagulace: protrombinový čas, aPTT, trombinový čas – v normě.

Scintigrafie jater a sleziny metodou SPECT: mírná hepatomegalie.

Sono břicha: susp. cholelitiáza. V *kostní dřeni* bez nálezu výrazné patologie, megakaryocyty zastoupeny v přiměřeném počtu, část ve formě holých jader, anizocytóza trombocytů. Dále reaktivní změny v bílé řadě. Přítomno barvitelné železo v normoblastech i v makrofázích.

Feritin a metabolismus železa v normě.

Biochemie: hraniční hodnota konjugovaného bilirubinu 5,0 $\mu\text{mol/l}$ (norma do 4,3 $\mu\text{mol/l}$), celkový cholesterol lehce zvýšený – 5,18 mmol/l (norma do 5,0 mmol/l), ostatní v normě, euthyreoidní.

Cytogenetické vyšetření: bez nálezu Ph chromozomu, normální karyotyp 46 XX.

Alkalická fosfatáza v neutrofilech: 28 bodů (norma: 20–130 bodů).

Diferenciálně diagnosticky vyloučen také myelodysplastický syndrom: normální morfologie megakaryocytů, nepřítomnost mikromegakaryocytů, není přítomna granulocytová či erytrocytová dysplázie.

Výše uvedenými vyšetřeními byla podle kritérií PVSG vyloučena reaktivní trombocytóza a byla stanovena diagnóza *esenciální trombocytémie* per exclusionem. Byla zavedena antiagregační léčba Anopyrinem 100 mg denně, rheologická léčba Agapurinem retard a po 3 měsících zahájena cytoreduktivní léčba – nejdříve melfalanem 10 mg denně po 5 dní. Po 3 kúrách dochází k poklesu trombocytů na $470 \times 10^9/l$.

Až do srpna 2000 byla pacientka ponechána bez chemoterapie, hodnoty trombocytů kolísají kolem $500\text{--}800 \times 10^9/l$, dostává pouze vazoaktivní a antiagregační léčbu.

V říjnu 2000 došlo ke zvýšení počtu trombocytů na $900 \times 10^9/l$, proto byla do terapie zavedena hydroxyurea 500–1500 mg denně. Hodnoty trombocytů se při této terapii pohybují kolem $400\text{--}700 \times 10^9/l$.

Pacientka byla začátkem roku 2003 převedena na imunomodulační léčbu interferonem alfa v dávce 3 mil. j. s. c. 2x týdně, v kombinaci s hydroxyureou (500–1000 mg).

Léčbu interferonem komplikuje flu-like syndrom, po 4 měsících této léčby dochází k výraznější intolanci interferonu. Pacientka hubne, objevuje se dyspeptický syndrom, depresivní stavy. Anemizuje, hodnoty hemoglobinu jsou 101 g/l. Trombocyty i při této terapii nebyly zcela uspokojivě redukovány – zůstávaly kolem $500 \times 10^9/l$. Proto byla aplikace interferonu přerušena a v terapii ponechána pouze hydroxyurea.

V březnu 2005 byla vzhledem k celkovému stavu

a intermitentně lehkému poklesu leukocytů zahájena terapie *anagrelidem* 0,5 mg denně. Pacientka léčbu výborně tolerovala, bez významných vedlejších účinků. Po kontrole za týden jsme vysadili hydroxyureu a zvýšili anagrelid na $2 \times 0,5$ mg denně. Při této dávce klesly hodnoty trombocytů poprvé po dlouhé předchozí léčbě k normálnímu počtu. Zároveň byla vysazena antiagregační terapie Anopyrinem.

Problém nastal v době, kdy revizní lékař příslušné pojišťovny již postupoval při dalším schvalování pokračující léčby dle vydaných interních směrnic pojišťovny a vyžadoval doporučení z centra vysoce specializované hematologické péče (akreditované centrum pro transplantace krvetvorných buněk). Po konzultaci s tímto centrem byla provedena trepanobiopsie s nálezem výrazného zmnožení megakaryocytů, které byly většinou dysplastické a často i s mitózami a zmnožení retikulárních vláken (avšak méně než bývá patrné u myelofibrózy).

Z dalších výsledků: CRP v normě, LDH 8,08 $\mu\text{kat/l}$ (lehce zvýšená – norma do 7,8 $\mu\text{kat/l}$); jaterní testy, metabolismus železa v normě.

Beta-2-mikroglobulin 3,160 mg/l (norma do 2,4 mg/l) *RT-PCR* – vyšetření fuzního genu BCR/ABL negativní.

Screening trombofilních markerů: hladina C a S proteinu v normě, AT III v normě, APC rezistence negativní, pro-C-global: snížená hladina 0,70 (norma je od 0,80).

Dle konzultace centra vysoce specializované hematologické péče jsme podle WHO klasifikace přehodnotili diagnózu na prefibrotické stadium myelofibrózy a pro nesplňující kritéria příslušné pojišťovny pro schválení léčby anagrelidem byla pacientka převedena zpět na léčbu hydroxyureou.

Po 4měsíční terapii hydroxyureou však dochází opět k elevaci trombocytů na hodnoty kolem $500\text{--}900 \times 10^9/l$ a k výraznějšímu poklesu leukocytů na hodnoty kolem $3,0\text{--}3,3 \times 10^9/l$. Vzhledem k věku, klinickému stavu a chronické žilní insuficienci s vyšším rizikem TEN je po další konzultaci centra vysoce specializované hematologické péče doporučena, schválena a znovu zavedena léčba anagrelidem, na které pacientka výrazně profituje a dochází opět k normalizaci počtu trombocytů při dávce $3 \times 0,5$ mg denně. Anémie zůstává stacionární – hemoglobin 103 g/l, hematokrit 0,30–0,31 l/l, normální MCV a MCH.

Léčbu anagrelidem snáší pacientka dobře, přechodné potíže (točení hlavy, slabost, tlakové tíže na hrudní kosti) na začátku terapie zhruba po týdnu ustoupily po úpravě antihypertenzní terapie.

Diskuse

V popisovaném případě je použit anagrelid jako bezpečná a dobře tolerovaná alternativa klasické léčby interferonem a hydroxyureou u myeloproliferativního onemocnění – původně esenciální trombocytémie překlasiifikované na prefibrotické stadium myelofibrózy. Ve srovnání s předchozí léčbou pozorujeme lepší a žádoucí úči-

nek s normalizací trombocytů a lepší subjektivní snášenlivost.

V terapii jde zejména o maximální snížení výskytu trombózy, které jsou většinou prognosticky daleko rizikovější než případné krvácivé komplikace. Pacientku je možno zařadit do vyššího rizika trombózy vzhledem k věku a přítomnosti sníženého pro-C-global testu, který však bude nutno došetřit – zejména se zaměřením na případný antifosfolipidový syndrom, dále je vhodné došetřit hladiny faktorů II, VIII a XII – jejichž zvýšená, resp. snížená hladina by mohla být dalším rizikovým faktorem trombózy. Je třeba se snažit co nejvíce se přiblížit a udržovat normální počet trombocytů, což se v tomto případě při terapii anagrelidem daří i při poměrně nízké dávce 1,0–1,5 mg denně.

Závěrem je třeba zdůraznit možnosti léčby myeloproliferativních syndromů, přičemž je u každého pacienta potřeba individuálně zvažovat vhodnost léčebného algoritmu. Na výše uvedeném případě si ověřujeme, že i když pacientka teoreticky nespĺňuje formální indikační kritéria pro léčbu, v praktickém použití tuto léčbu velmi dobře snáší a výborně na ni reaguje.

Literatura

1. **Schwarz J, Penka M.** Trombocytózy a trombocytemie. *Vnitř Lék* 2005; 51(7&8): 861–872.
2. **Penka M, Schwarz J, Pytlík R, et al.** Doporučený postup diagnostiky a terapie esenciální trombocytemie a trombocytemie provázející jiné myeloproliferativní choroby. *Vnitř Lék* 2005; 51(6): 741–751.
3. **Thiele J, Kvasnicka HM.** Chronic myeloproliferative disorders with thrombocythemia: a comparative study of two classification systems (PVSG, WHO) on 839 patients. *Ann Hematol* 2003; 82: 148–152.
4. **Indrák K, Adam Z, Čermák J, et al.** Doporučené postupy – minimální doporučená léčebná strategie u nejčastějších hematologických malignit. *Transfuzie a hematologie dnes* 2005; 2: 70–80.
5. **Bain JB, Clark MD, Lampert IA.** Myeloproliferative disorders. *Bone Marrow Pathology*; Third edition; Blackwell Science Ltd., Oxford; 2002.

MUDr. Jana Pelková
Hematologicko-transfuzní oddělení
Baťova krajská nemocnice
Havlíčkovo nábřeží 600
762 75 Zlín
e-mail: pelkova@bnzlin.cz

Došlo do redakce: 1. 2. 2006

Přijato: 4. 4. 2006

Outcomes of reduced-intensity transplantation for chronic myeloid leukemia: an analysis of prognostic factors for the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT Charles Crawley et al. *Blood*, 1 November 2005, Volume 106, Number 9, p. 2969–2976

Alogenní transplantace hematopoetických kmenových buněk (allo-HSCT) je neúspěšněji používána u chronické myeloidní leukemie (CML) a zůstává přes poslední pokroky v terapii neúčinnější strategií pro indukci trvalé molekulární remise. Imunologická aktivita je nyní považována za primární mechanismus, kterým alo-ASCT dosahuje antileukemický efekt. Klinická odpověď po infuzích dárcovských lymfocytů je nejjasnějším důkazem síly účinku tohoto imunitního mechanismu. Je zvláště vyjádřen u CML. Redukované přípravné režimy (reduced-intensity conditioning – RIC) jsou ve srovnání s konvenčními myeloablativními režimy méně myelosupresivní, ale zůstávají silně imunopresivní. Účelem této studie bylo zjistit účinnost RIC alogenních štěpů u CML v neselektované skupině pacientů formou retrospektivní analýzy pacientů hlášených pracovní skupině pro CML při Evropské skupině pro krev a transplantaci kostní dřeně (EBMT), která shromažďuje data z více než 500 transplantacních center v Evropě i mimo Evropu. Od ledna 1994 do října 2002 bylo zařazeno do studie 186 pacientů ze 33 center, kde bylo k dispozici minimum základních dat. průměrný věk nemocných byl 50 roků, 64 % bylo v první chronické fázi onemocnění (CP1), 13 % ve druhé fázi chronického onemocnění (CP2), 17 % v akcelerované fázi a 6 % v blastické krizi. Většina dárců byli kompatibilní sourozenci (61 %), malý počet nesouhlasní

nebo jiní dárci z rodiny (11 %), nepřibuzných dárců bylo 28 %. K ujmoutí dřeně (engraftment) došlo u 94 % nemocných bez ohledu na zdroj kmenových buněk. Střední doba úpravy neutrofilů (nad $0,5 \times 10^9/l$) a destiček (nad $50 \times 10^9/l$) bylo 16 dní, resp. 17 dní. Významný rozdíl byl mezi nemocnými, kteří dostali kmenové buňky z periferní krve (PBSC) nebo z kostní dřeně, při úpravě neutrofilů 15,5 proti 17 dnům, při úpravě destiček 16 proti 22 dnům. Akutní GvHD vznikla u 92 nemocných (49 %), z nich u 35 (19 %) stupně 1, u 40 (21 %) stupně 2 a u 17 (9 %) stupně 3 a 4. Alemtuzumab, ATG, způsob GvHD profylaxe nebo použití periferní krve ve srovnání s použitím kostní dřeně neovlivnily výskyt nebo závažnost akutní GvHD. Chronická GvHD byla hodnotitelná u 137 nemocných z nich 26 (19 %) mělo omezenou a 32 (23 %) rozsáhlou formu. K transplantaci vztahovaná mortalita v den 100 byla 6,1 %, vzrostla na 23,3 ve 2 letech. Práce obsahuje podrobná klinická a statistická data získaná v souvislosti s redukovaným přípravným režimem (fludarabin, busulfan, ATG), který by mohl být považován za východisko pro další prospektivní studie.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.
FN Motol Praha