

Výsledky a komplikace splenektomie u pacientů s těžkou trombocytopenií při ITP rezistentní na úvodní konzervativní léčbu – zkušenosti centra

Vokurka S., Koza V., Vozobulová V., Svoboda T.
Hematologicko-onkologické oddělení, Fakultní nemocnice v Plzni

Souhrn

Idiopatická trombocytopenická purpura (ITP) je autoimunitní onemocnění charakterizované trombocytopenií způsobenou vazbou specifických anti-trombocytárních autoprotilátek na povrchové antigeny membrány trombocytů. Léčbou první linie je kortikoterapie a při jejím selhání pak splenektomie vedoucí k dosažení remise u 60 % až 70 % pacientů. Je málo informací o časném pooperačním průběhu a delším sledování u selektované skupiny vstupně těžce trombocytopenických pacientů. V souboru 11 pacientů rezistentních na léčbu kortikoidy a s mediánem počtu trombocytů $4 \times 10^9/l$ (0– $15 \times 10^9/l$) před splenektomií bylo při trvající imunosupresivní léčbě nadále v den 14 po splenektomii celkem 3/11 (27 %) pacientů bez léčebné odpovědi, u 5/11 (56 %) došlo po časném vzestupu k poklesu pod $30 \times 10^9/l$ a jen u 3/11 (27 %) byl setrvalý vzestup nad $30 \times 10^9/l$. Při sledování s mediánem 50 měsíců (0,7–73 měsíců) a imunosupresivní léčbě trvající s mediánem 8 měsíců (0,7–67 měsíců) zemřel 1 rezistentní pacient na krvácení v den 22 po splenektomii, 1 pacient zůstává bez léčebné odpovědi a u 9/11 (82 %) bylo dosaženo stabilní remise (5/11, 45% kompletní remise). Medián doby do dosažení nejlepší odpovědi byl 1 (0–27) měsíců a délka trvání remise je zatím 59 měsíců (18–70 měsíců). Recidiva ITP byla u 3/9 (33 %) pacientů po trvání remise s mediánem 32 měsíců (31–60 měsíců). U pacientů s těžkou trombocytopenií po splenektomii byl vyšší výskyt krvácivých komplikací. Pravděpodobnost neúspěchu operace, možnost několikátýdenního trvání těžké trombocytopenie, či potřeba dlouhodobější imunosuprese do dosažení stabilní remise musí být vždy zvažována při indikaci splenektomie.
Klíčová slova: idiopatická trombocytopenická purpura, splenektomie, imunosuprese, komplikace

Summary

Vokurka S., Koza V., Vozobulová V., Svoboda T.: Results and complications of splenectomy in patients with severe thrombocytopenia in ITP resistant to initial conservative therapy – centre experience

Idiopathic thrombocytopenic purpura is an autoimmune disorder characterized by thrombocytopenia caused by anti-platelet autoantibodies bind to platelets membrane antigens. Corticosteroids represent the first-line treatment and in case of their failure, splenectomy leads to remissions in 60% to 70% of patients. A little data are available on early postoperative course and long-term follow-up in selected group of patients with severe thrombocytopenia prior to splenectomy. Two weeks after splenectomy and during still ongoing immunosuppressive therapy, in a group of 11 corticosteroid-resistant patients with the median number of $4 (0-15) \times 10^9/l$ thrombocytes just prior to splenectomy, there were 3/11 (27%) patients with no treatment response, in 5/11 (56%) patients early increased thrombocytes fell down again below $30 \times 10^9/l$ and only in 3/11 (27%) the number of thrombocytes permanently grew over $30 \times 10^9/l$. With the median follow-up of 50 (0,7–73) months and concurrent immunosuppressive treatment given during the median of 8 (0,7–67) months, one patient with refractory ITP died of bleeding on day 22 post splenectomy, one patient remains therapy resistant and stabile remission was reached in 9/11 (82%) patients (5/11, 45% complete remission). Median time from splenectomy to the best therapy-response was 1 (0–27) months and the patients have stayed in remission for 59 (18–70) months, so far. ITP relapsed in 3/9 (33%) patients after median remission-duration of 32 (31–60) months. In patients with severe thrombocytopenia there were more bleeding complications after splenectomy. Probability of the splenectomy failure, several-weeks lasting severe thrombocytopenia or long-time immunosuppressive treatment necessary to reach stabile remission, must be always considered on splenectomy indication.

Key words: idiopathic thrombocytopenic purpura, splenectomy, immunosuppression, complications

Trans. Hemat. dnes, 13, 2007, No. 1, p. 23–26.

Úvod

Idiopatická trombocytopenická purpura (ITP) je autoimunitní onemocnění, při kterém se specifické antitrombocytární protilátky váží na povrchové antigeny (Gp) membrány trombocytů. Ty jsou pak destruovány především ve slezině, ale také v játrech, kostní dřeni, či difuzně, s následným rozvojem trombocytopenie. Dolní limit normální hodnoty trombocytů je udáván $150 \times 10^9/l$ (5). Volbou léčby první linie je kortikoterapie, která vede

k dosažení remise až u tří čtvrtin pacientů, nicméně dlouhodobá odpověď bývá mnohem horší. Při selhání kortikoterapie bývá doplňována splenektomií a tímto postupem je pak pravděpodobnost dosažení dlouhodobé remise 60 % až 70 % (1, 2).

Přestože je otázce splenektomie u ITP věnována řada sdělení, zůstává nadále řada nejistých, nejednoznačných nebo neuzavřených otázek, včetně výsledků a průběhu časného pooperačního období, několikaletého sledování (3) a nebo jsou popisovány soubory pacientů s poměrně širokým rozsahem hodnot trombocytů v době aktuálně

před splenektomií. Cílem naší práce je proto především zmapovat časný pooperační průběh, dlouhodobý efekt a komplikace splenektomie u selektované skupiny pacientů rezistentních na úvodní léčbu kortikoidy a s těžkou trombocytopenií před splenektomií.

Soubor a metodika

Do retrospektivní analýzy bylo zařazeno celkem 11 pacientů, 6 mužů a 5 žen, s mediánem věku 49 (30–70) let, u kterých byla v období let 2000–2003 prokázána ITP (4) rezistentní na úvodní konzervativní imunosupresivní léčbu, a u kterých byly současně v době aktuálně před splenektomií hodnoty trombocytů nižší než $20 \times 10^9/l$.

Stav nemoci a imunosupresivní léčba

U 8/11 (73 %) pacientů se jednalo o prvozáchyt ITP, u 3/11 (27 %) pak o první recidivu po konzervativní léčbě v minulosti. U 10/11 (91 %) pacientů šlo o primární onemocnění, u jedné pacientky byla ITP v koincidenci s revmatoidní artritidou. Všechny 11 pacientů bylo v úvodu léčeno prednisonem v dávce 1 mg/kg/den minimálně po dobu třech týdnů. U 7/11 (63 %) pacientů pak byl při selhání této kortikoterapie navíc aplikován imunoglobulin (2/7 pacientů), azathioprin (2/7 pacientů) nebo cyklosporin A (3/7 pacientů). Při mediánu trvání této úvodní léčby 2 (1–3) měsíce nedošlo u žádného pacienta k trvalému a dostatečnému vzestupu trombocytů nad $20 \times 10^9/l$ a byla indikována splenektomie.

Splenektomie

Medián počtu trombocytů v souboru v době aktuálně 24 hodin před splenektomií (den -1), bez substituce trombocytovými transfuzními přípravky, byl $4 \times 10^9/l$ ($0–15 \times 10^9/l$). U všech pacientů bylo nadále pokračováno v poslední zavedené imunosupresivní léčbě. V úvodu do anestezie byla aplikována jedna transfuzní jednotka afe-retických trombocytů a v průběhu vlastní operace druhá. U 10/11 (91 %) pacientů byla provedena laparotomická a u jednoho pak laparoskopická splenektomie.

V rámci prevence infekčních komplikací, včetně OPSI (overwhelming postsplenectomy infection, postsplenektomický septický stav), byla zajištěna dlouhodobá aplikace penicilinových ATB a dále doplněna vakcinace proti kmenům *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* a *Neisseria meningitidis*.

Hodnocení léčebné odpovědi

Sledovány a zaznamenány byly hodnoty trombocytů po splenektomii v den výkonu (den 0), den následující (den +1) a dále za tři (den +3), sedm (den +7) a čtrnáct dní (den +14) po operaci. Dále již byly sledovány hodnoty trombocytů v rámci rutinních ambulantních kontrol.

Celková doba sledování označuje období od splenektomie do posledního kontaktu s pacientem. Časné pooperační období je doba v rozsahu čtrnácti dní po sple-

nektomii – od dne 0 do dne +14. Stabilní kompletní remise (CR) je definována jako dosažení počtu trombocytů nad $150 \times 10^9/l$ po dobu alespoň dvou měsíců. Stabilní parciální remise (PR) je definována jako dosažení počtu trombocytů v rozmezí $30–150 \times 10^9/l$ po dobu alespoň dvou měsíců. Rezistence na léčbu je definována jako nedosažení alespoň stabilní parciální remise. Recidiva ITP je definována jako stav ztráty dosažené CR nebo PR. Doba do dosažení nejlepší odpovědi je doba mezi splenektomií a stavem dosažení případně první stabilní PR nebo CR. Doba trvání nejlepší stabilní léčebné odpovědi je doba trvání první stabilní PR nebo CR do posledního kontaktu nebo relapsu.

Výsledky

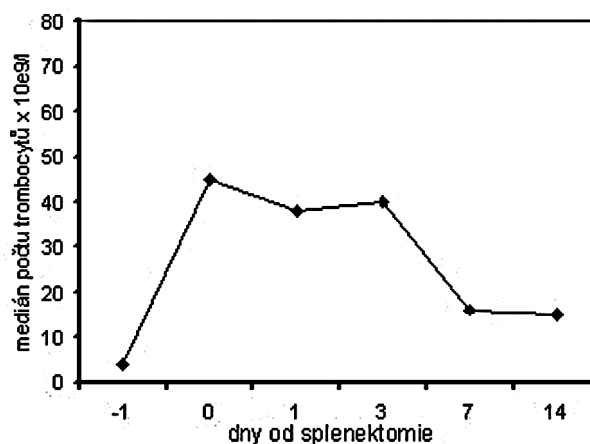
Do retrospektivní analýzy bylo zařazeno celkem 11 pacientů s akutní ITP rezistentní na úvodní konzervativní imunosupresivní léčbu a s mediánem aktuálního počtu trombocytů $4 \times 10^9/l$ ($0–15 \times 10^9/l$) bez předchozí substituce trombocytů v době aktuálně před splenektomií.

Vývoj mediánu počtu trombocytů do dne +14 po splenektomii

Po splenektomii bylo v den 0, +1, +3, +7 a +14 dosaženo mediánu počtu trombocytů 45 (5–100), 38 (6–252), 40 (5–403), 16 (2–455) a 15 (1–194) $\times 10^9/l$ (viz graf 1). Počet trombocytů s hodnotou $30 \times 10^9/l$ a výše mělo celkem 7/11 (63 %) pacientů v den 0, +1, +3, a dále pak již jen 4/11 (36 %) pacientů ve dnech +7 a +14. V časném pooperačním období do dne +14 byly hodnoty trombocytů $30 \times 10^9/l$ a výše setrvale přítomny u 3/11 (27 %) pacientů. Naopak u 3/11 (27 %) pacientů nedošlo ani k vzestupu nad $20 \times 10^9/l$. U 5/11 (56 %) pacientů byl po přechodném časném vzestupu trombocytů pozorován s mediánem v den +9 (7–14) jejich pokles pod hodnotu $20 \times 10^9/l$.

Léčebná odpověď při dlouhodobém sledování

V celém souboru pacientů s mediánem sledování 50



Graf 1. Vývoj mediánu počtu trombocytů před (den -1) a v den splenektomie po operaci (den 0) a dále po splenektomii ve dnech +1, +3, +7 a +14.

měsíců (0,7–73 měsíců) žije nadále 10/11 (91 %) pacientů a 1 pacient zemřel v den +22 (0,7 měsíce) po splenektomii na krvácení do gastrointestinálního a urogenitálního traktu a plic při hodnotě trombocytů $1 \times 10^9/l$ při kompletní rezistenci na léčbu, včetně po operaci opakovaných aplikací imunoglobulinů, kortikoidů, cyklosporinu a trombocytových transfuzních přípravků.

Ve sledovaném období bylo dosaženo u 9/11 (82 %) pacientů stabilní léčebné odpovědi – CR u 5/11 (45 %) a PR u 4/11 (37 %) pacientů. CR bez aktuální potřeby imunosuprese byla dosaženo u 4/11 (36 %) pacientů, s potřebou imunosuprese u 1/11 (9 %), PR bez aktuální potřeby imunosuprese u 2/11 (18 %) pacientů a s potřebou imunosuprese rovněž u 2/11 (18 %). Nedostatečná léčebná odpověď, respektive setrvalé hodnoty trombocytů pod $20 \times 10^9/l$ byly přítomny u 2/11 (18 %) pacientů.

Medián doby do dosažení nejlepší léčebné odpovědi (CR nebo PR) po splenektomii byl 1 měsíc (0–27 měsíců), přičemž u 3/11 (27 %) pacientů bylo dosaženo takové remise již ihned po splenektomii (tj. v měsíci 0). V době sledování je medián délky trvání této nejlepší odpovědi 59 měsíců (18–70 měsíců). K recidivě ITP ve sledovaném období došlo u 3/9 pacientů (33 %) po trvání remise s mediánem 32 měsíců (31–60 měsíců), přičemž u dvou pacientů bylo následně po nové sérii imunosupresivní léčby dosaženo druhé kompletní a partiální remise a u jednoho pacienta léčba probíhá.

Medián a rozsah počtu měsíců, během kterých byla u všech 11 pacientů po splenektomii nadále zajišťována imunosupresivní léčba, byl 8 měsíců (0,7–67 měsíců). Z léků se uplatnil prednison podávaný u 6/11 pacientů, cyklosporin u 6/11, azathioprin u 4/11, anti-CD20 rituximab u 3/8, dexamethason u 1/11 a imunoglobulin u 1/11 pacientů. U 6/9 (66 %) pacientů s dosaženou stabilní CR nebo PR byla imunosupresivní léčba ukončena po mediánu trvání 5 měsíců (2–33 měsíců). U 2/9 (22 %) pacientů s CR a PR trvá dlouhodobá imunosupresivní léčba (60 a 67 měsíců) pro udržení dosažené remise a 1/9 (11 %) pacient je léčen již 59 měsíců cyklosporinem s nízkou dávkou prednisonu z důvodu revmatoidní artritidy.

Na konci sledování u žijících pacientů je medián počtu trombocytů $110 \times 10^9/l$ ($3–377 \times 10^9/l$).

Komplikace

Nejvíce komplikací bylo zaznamenáno v časném pooperačním období: hematomy podkoží břicha 3/11 (27 %), serom v jizvě 2/11 (18 %), protrahované krvácení z rány 1/11 (9 %), pneumonie pooperační vlevo bazálně 1/11 (9 %), herpes simplex 1/11 (9 %), epistaxe 1/11 (9 %). Dále pak došlo k úmrtí v den +22 při krvácení do gastrointestinálního a urogenitálního traktu a plic při rezistenci ITP na léčbu 1/11 (9 %). U pacienta s protrahovanou trombocytopenií pod $20\,000$ docházelo po dobu měsíce po splenektomii k opakovaným epistaxím a výsevu rozsáhlého operu rtu. Nebyl zaznamenán rozvoj OPSI.

Diskuse

V dlouhodobém výhledu představuje léčba ITP prostřednictvím splenektomie dosti účinnou léčbu s efektem v rozsahu 60–70 % (1, 2) a výsledky našeho souboru jsou s tímto prakticky srovnatelné. Naše pozorování u původně těžce trombocytopenických pacientů však jasně ukazují na to, že ihned po splenektomii byl takový stabilní a dlouhodobý efekt s dosažením alespoň PR (trombocyty $30–100 \times 10^9/l$) nebo CR přítomen jen u menšiny (3/11, 27 %) pacientů, a že naopak většina pacientů dosáhla stabilní remise až po několika týdnech i měsících (6/11, 55 %) nebo byla setrvalě rezistentní (2/11, 18 %) s počtem trombocytů pod $20 \times 10^9/l$. V této skupině pacientů s opožděnou remisí nebo trvalou rezistencí byl také vyšší výskyt krvácivých komplikací. Navíc i přes dosažení dlouhodobě (desítky měsíců) stabilní CR nebo PR po splenektomii nelze zcela vyloučit možnost recidivy ITP v budoucnosti.

V souvislosti se vzestupem hodnot trombocytů pozorovaných v časném období po splenektomii je nutné v rámci objektivitu upozornit na fakt aplikace trombocytových transfuzních přípravků podaných před operačním výkonem, což mohlo rovněž následně hodnoty trombocytů v periferní krvi ovlivnit.

S ohledem na malý a selektovaný soubor nebyly prováděny případné analýzy zaměřené na určení faktorů umožňujících předem odhadnout výsledný efekt splenektomie.

Přestože s ohledem na velikost našeho souboru není možné zajistit spolehlivé srovnání s jinými pozorováními nebo činit jednoznačné závěry, pokládáme za hodnotný především fakt ukazující na případná úskalí a rizikovitost splenektomie, obzvláště pak u pacientů, kteří budou nadále pooperačně rezistentní s těžkou trombocytopenií. V této skupině pacientů je nutno počítat s vyšším výskytem krvácivých a případně i fatálních komplikací. S ohledem na možnost dlouhodobějšího přetrvávání těžké trombocytopenie po splenektomii a potřebu několikaměsíční imunosupresivní léčby do dosažení stabilní remise ITP, je vždy nutné pečlivě zvážit poměr případných rizik a naopak prospěchu splenektomie – obzvláště u pacientů starších a s jinými dalšími chorobami. V této souvislosti je jistě vhodné upozornit i na trend odkládání splenektomie za alespoň 6–12 měsíců od iniciální léčby (6–8), což nebylo v našem souboru s ohledem na jeho relativní historicitu původně zohledňováno.

Literatura

1. **McMillan R., Durette C.** Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure. *Blood* 2004; 104: 956–960.
2. **Kvapil F, Doubek M, Brychtová Y, et al.** Splenektomie v diagnostice a léčbě hematologických onemocnění – indikace, komplikace a výsledky jednoho pracoviště. *Hematologie a transfuze* dnes 2006; 12: 146–152.
3. **Kojouri K, Vesely S, Terrell D, et al.** Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic

- review to assess long-term platelet count responses, prediction of response and surgical complications. *Blood* 2004; 104: 2623–2634.
4. **George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al.** Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88: 3–40.
 5. **Penka M, Buliková A, Matýšková M, et al.** Normální hodnoty krevního obrazu a koagulace in Hematologie I – neoncologická hematologie. Grada 2001, 191.
 6. **Beardsley D.** ITP in the 21st Century. *Hematology* 2006; 402–407.
 7. **Cines D., Bussel J.** How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) *Blood* 2005; 106: 2244–2251.
 8. **Geore JN.** Idiopathic thrombocytopenic purpura in adults: current issues for pathogenesis, diagnosis and management. *Hematol J* 2004; 5: S12–14.

MUDr. Samuel Vokurka

Fakultní nemocnice v Plzni, Hematologicko-onkologické odd.
Alej Svobody 80
304 60 Plzeň

Došlo do redakce: 19. 12. 2006

Přijato: 29. 1. 2007

Impaired megakaryocytopoiesis in type 2B von Willebrand disease with severe thrombocytopenia

Paquita Nurden, Najet Debili, William Vainchenker et al.

Blood, 15 October 2006, Volume 108, Number 8, pp. 2587–2595

Von Willebrandova choroba (VWD) je nejčastější porucha interakce destiček a cévní stěny. Zahrnuje jak kvantitativní tak kvalitativní defekty von Willebrandova faktoru (VWF), který je klíčovým mediátorem adheze destiček a nosičem proteinu faktoru VIII. U typu 1 a typu 3 VWD je za krvácivý syndrom zodpovědná deficiencie nebo chybění proteinu VWF, u typu 2 je to funkčně abnormální protein nebo specifické chybění velkých multimerů VWF. V normální hemostáze zprostředkuje adhezi destiček na poškozeném subendotelu destičkový glykoprotein Ib α (GPIb α) svým N-zakončením na A1 doménu VWF, vystavenému subendoteliálním proteinům. U typu 2B VWD jsou přítomny mutace, které vedou k selektivním substitucím aminokyselin v A1 doméně. To způsobuje poruchu funkce tím, že multimery VWF se spontánně vážou na destičky cestou přímé interakce s GPIb α . Ve svém důsledku to znamená ztrátu největších multimerů z plazmy, i když mohou být v některých případech zachovány alespoň částečně. Trombocytopenie, která doprovází toto onemocnění v některých případech (ačkoliv ne ve všech), může být tak faktorem, který určuje závažnost krvácení. Stupeň trombocytopenie je u tohoto typu 2B VWD velmi variabilní, někdy s obrovskými, morfoloicky abnormálními destičkami.

Práce vychází z Referenčního centra pro patologie destiček a z dalších ústavů v Paříži INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale). Analyzuje dříve nepopsanou rodinu s autozomálně dominantním postižením, kde těžká trombocytopenie byla spojena s přítomností aglutinátů abnormálních destiček. Analýza genu VWF pomocí DNA u postižených jedinců identifikovala heterozygotní R1308P substituci na VWF. Prokázána byla abnormální megakaryopoéza, která v této rodině může být součástí fenotypu choroby.

Jednalo se o dva sourozence, bratra a sestru ve věku 58 a 57 roků. Po celý život trpěli těžkou krvácivou chorobou s těžkou trombocytopenií a cirkulujícími aglutinát-

ty destiček. Jejich počet byl vždy pod $25 \times 10^9/l$. Při studiu molekulárních abnormalit VWF bylo prokázáno chybění multimerů VWF o vysokomolekulární hmotnosti pomocí SDS-PAGE elektroforézy. Aktivita ADAMTS 13 byla v plazmě normální. Heterozygotní mutace v A1 doméně VWF ukázala substituci v interaktivním místě pro glykoprotein Ib α . Elektronovou mikroskopií byly prokázány skupiny destiček v těsném kontaktu bez známek aktivace; granula nebyla centralizována a pseudopodia byla velmi řídká. Další postupy prokázaly typické změny pro nezralé megakaryocyty při kultivaci CD 34+ buněk z periferní krve. Imunologické lokalizování prokázalo VWF nikoliv pouze v destičkách, ale také na povrchu megakaryocytů, v intracelulárních kanálcích a granulích. Byly studovány též proteiny podílející se na Ca²⁺ homeostáze. Výsledky podrobné analýzy jednoznačně ukázaly, že tato rodina s typem 2B VWD může být jednoznačně posuzována jako rodina s familiární trombocytopenií.

K práci se vztahuje také komentář prof. Dr. Augusto B. Federici (University of Milan, School of Medicine): Impaired megakaryocytopoiesis in type 2B von Willebrand disease. *Blood* Vol. 108, Number 8, pp. 2498–2499. Autor v závěru uvádí, že takovéto podrobné studie VWF, jeho mutací, funkčního a fenotypického dopadu otvírají nové obzory pro výzkum základních mechanismů u 2B typu VWD a megakaryocytopoézy. Poněvadž však počet destiček u tohoto typu může být normální, bude třeba dále zkoumat více případů VWD tohoto typu se současnou trombocytopenií, aby bylo lepší poznání, zda tyto nálezy jsou výjimkou nebo pravidlem. Významnost interakcí VWF A1-GPIb ovlivňující megakaryocytopoézu je nové pozorování, které poskytuje nové pohledy na tvorbu destiček.

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