

Podkožní krvácení při hypotyreóze indukované pembrolizumabem

Pavel Polák^{1,3,4}, Jana Špeldová², Monika Bratová², Jiřina Zavřelová^{1,3}, Miroslav Penka¹

¹Oddělení klinické hematologie, Fakultní nemocnice Brno

²Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, Fakultní nemocnice Brno

³Katedra laboratorních metod, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno

⁴Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno

Pembrolizumab patří mezi inhibitory imunitních kontrolních bodů protinádorové imunity (immune checkpoint inhibitors). Porucha funkce štítné žlázy představuje častý nežádoucí účinek této léčby. Autoři předkládají kazuistiku pacienta léčeného pembrolizumabem pro nemalobuněčný karcinom plic, u něž došlo po přechodné fázi subklinické hypertyreózy k poměrně rychlému rozvoji těžké hypotyreózy – a v té době i ke spontánnímu vzniku rozsáhlých podkožních hematomů. V rámci hematologické diferenciální diagnostiky byly cíleně vyloučeny: von Willebrandův syndrom, získaná hemofilie A, dysfibrinogenemie, aktivovaná fibrinolýza a trombocytopenie. Současně byly vyloučeny laboratorní projevy přidruženého autoimunitního onemocnění a myozitidy. Po intenzifikaci substituční terapie levothyroxinem nebyly navzdory pokračování léčby pembrolizumabem zaznamenány nové krvácivé komplikace. Souvislost podkožních hematomů s těžkou polékovou hypotyreózou se nabízí *per exclusionem*.

Klíčová slova: hematomy, hypotyreóza, pembrolizumab.

Pembrolizumab-induced hypothyreosis and subcutaneous bleeding

Pembrolizumab belongs to so called immune checkpoint inhibitors. Frequent adverse event of this therapy is hypothyroidism. The authors present a case report of patient treated with pembrolizumab for non-small cell lung carcinoma, in whom severe hypothyroidism followed quite rapidly after transient phase of subclinical hyperthyroidism – at this time point new and spontaneous onset of large subcutaneous hematomas was observed. Acquired von Willebrand syndrome, acquired hemophilia A, dysfibrinogenemia, activation of fibrinolysis and thrombocytopeny were all actively ruled out in hematological differential diagnosis. Concomitantly, laboratory markers of secondary autoimmune disease and myositis were excluded. Despite continuous pembrolizumab treatment, there were no other bleeding complications seen after intensification of endocrine substitution therapy with thyroid hormones. Causal relationship between subcutaneous hematomas and severe drug-induced hypothyroidism is established *per exclusionem*.

Key words: hematomas, hypothyroidism, pembrolizumab.

Úvod

Inhibitory imunitních kontrolních bodů protinádorové imunity (immune checkpoint inhibitors, ICI) jsou revolučními přípravky v léčbě maligních onemocnění. Používají se například k léčbě metastazujícího maligního melanomu, nemalobuněčného karcinomu plic a renální-

ho karcinomu, pokud exprimují protein programované smrti-1 (programmed death-1, PD-1) a/nebo antigen 4 cytotoxických T-lymfocytů (CTLA4). Zjednodušeně řečeno oslabují svou vazbou na uvedené povrchové buněčné receptory inhibičně působící signály pro T-lymfocyty, čímž umožňují jejich aktivní zapojení v protinádorových imunitních