

naopak excesivně zvýšená koncentrace TSH v séru při fyziologické koncentraci FT4, což odpovídalo přechodu do subklinické hypotyreózy, a proto byla zahájena hormonální substituční terapie levothyroxinem v jedné denní dávce 50 µg. Dne 22. 2. došlo ke spontánnímu vzniku rozsáhlých plošných podkožních hematomů charakteru sufuzí na obou stranách hrudníku (Obr. 1, Obr. 2). Klinickému vyšetření dominovala kachexie (hmotnost 51 kg, výška 171 cm, body mass index 24,3 kg/m² – a to navzdory udávanému váhovému přírůstku 4 kg za poslední 4 měsíce), bledší kolorit atrofické křehčí pokožky, s výjimkou uvedených hematomů zcela bez jiných krvácivých projevů, bez klinických známek trombózy na dolních končetinách, bez hmatné strumy, lymfadenopatie či hepato-spleno-megalie, nebyly klinické známky probíhajícího infektu. V krevním obraze byla jen hraniční leukocytóza s mírnou relativní i absolutní neutrofilii, mírná makrocytární normochromní anémie a nově zjištěná mírná hypofibrinogenemie 1,83 g/l; počet trombocytů byl setrvale v referenčním rozmezí (Tab. 1). Byly fyziologické hodnoty základních koagulačních časů (protrombinový čas, aktivovaný parciální tromboplastinový čas, trombinový čas), renálních parametrů, aktivita aminotransferáz i koncentrace C-reaktivního proteinu v séru. V rámci diferenciální diagnostiky spontánně vzniklých krvácivých projevů byl vyloučen kvantitativní deficit koagulačních faktorů VIII, XIII a von Willebrandova faktoru, byla normální fibrinolýza, aktivita inhibitoru plazminogenu (PAI) a retrakce koagula a nebyl zjištěn deficit antitrombinu ani porucha agregace trombocytů po expozici adenosindifosfátu (ADP), kolagenu, epinefrinu a ristocetinu. Dále byly

sérologicky vyloučeny virové hepatitidy B a C a nákaza lidským virem imunitní nedostatečnosti (HIV), nebyly prokázány autoprotilátky (ANA, anti-dsDNA, anti-ssDNA, anti-ENA, anti-Ro, revmatoidní faktor, protilátky proti thyreoglobulinu), nebyly laboratorní známky rhabdomyolýzy (normální aktivita kreatinkinázy a myoglobinu). Byla zjištěna mírná hypoproteinemie (57,2 g/l) a hypoalbuminemie, což odpovídalo klinickému stavu malnutrice. Močový sediment neprokázal hematurii. Pro exacerbaci bronchospazmu byly přechodně podávány kortikoidy parenterálně (24.–25. 2. v dávce 80 mg methylprednisolonu s přechodem na 20 mg prednisonu denně), jež mohly příznivě ovlivnit další klinický vývoj, potažmo hemostázu, svým imunitně-modulačním účinkem. Během dalších dnů a týdnů byla zaznamenána pozvolná regrese sufuzí na hrudníku s reziduálními hyperpigmentacemi, bez rozvoje nových krvácivých projevů, a proto bylo pokračováno v onkologické léčbě pembrolizumabem (desátý cyklus podán se zpožděním 7 dnů oproti původnímu plánu), která byla nadále velmi dobře tolerována.

Diskuze

Pembrolizumab (Keytruda®) je monoklonální protilátka proti receptoru programované buněčné smrti PD-1, jež může vykazovat četné nežádoucí účinky, které se mohou vyskytovat izolovaně, ale i v kombinaci (1, 2). Mezi nejčastější endokrinopatie při této léčbě se řadí právě dysfunkce štítné žlázy, jež se v některých studiích vyskytuje ve více než 80% případů během prvních dvou měsíců léčby, přičemž častěji jsou tyto komplikace zaznamenány u pacientů s anamnézou tyreopatie (3, 4).

Tab. 1. Vývoj markerů funkce štítné žlázy a data aplikace pembrolizumabu

| | 16. 7. 2019 | 12. 8. 2019 | 2. 9. 2019 | 23. 9. 2019 | 29. 10. 2019 | 10. 12. 2019 | 20. 1. 2020 | 20. 2. 2020 | 4. 3. 2020 | 27. 4. 2020 | 7. 9. 2020 |
|---------------|-------------|-------------|------------|-------------|--------------|--------------|--------------|-------------|-------------|-------------|------------|
| TSH (mU/l) | 1,50 | 1,57 | 1,32 | 0,49 | 0,22 | 0,07 | 71,60 | 54,80 | 58,90 | 45,30 | 36,1 |
| ft4 (pmol/l) | 16,50 | 16,30 | 16,40 | 20,70 | 23,40 | 18,4 | 2,00 | 6,60 | 8,8 | 14,0 | 12,3 |
| pembrolizumab | 22. 7. 2019 | 12. 8. 2019 | 2. 9. 2019 | 7. 10. 2019 | 29. 10. 2019 | 19. 11. 2019 | 10. 12. 2019 | 2. 1. 2020 | 10. 2. 2020 | 27. 4. 2020 | |

TSH – tyreostimulační hormon; ft4 – volný tetraiodtyronin
referenční meze: TSH 0,27–4,20 mU/l; ft4 12,0–22,0 pmol/l

Tab. 2. Vývoj laboratorních parametrů v čase

| | 20.2. | 26.2. | 4.3. | 27.4. | referenční rozmezí |
|---|-------|---------|-------|--------|-------------------------------|
| leukocyty (×10 ⁹ /l) | 12,8 | 10,3 | | 11,0 | 4,0–10,0 × 10 ⁹ /l |
| erytrocyty (×10 ¹² /l) | 4,53 | 3,52 | | 4,34 | 4,0–5,8 × 10 ¹² /l |
| hemoglobin (g/l) | 152,0 | 117,0 | | 138,00 | 135,0–175,0 g/l |
| hematokrit | 0,46 | 0,36 | | 0,45 | 0,4–0,5 |
| trombocyty (×10 ⁹ /l) | 221,0 | 227,0 | 228,0 | 246,0 | |
| PT-R | | 0,93 | | 0,78 | 0,8–1,2 |
| aPTT-R | | 0,85 | | 0,87 | 0,8–1,2 |
| fibrinogen (g/l) | | 1,83 | 2,79 | 3,0 | 1,8–4,2 g/l |
| fibrinogen-antigen (g/l) | | | 2,22 | | 1,8–4,2 |
| trombinový čas (s) | | 23,5 | | 22,7 | 19,0–24,0 s |
| C-reaktivní protein (mg/l) | 1,7 | | | 1,6 | 0,0–5,0 |
| F.VIII (%) | | 208,0 | | | 50,0–150,0 % |
| vWF:Ac (%) | | > 150,0 | | | 50,0–150,0 % |
| vWF:Ag (%) | | 158,0 | | | 50,0–150,0 % |
| F.XIII (%) | | 81,0 | | | 60,0–130,0 % |
| fibrinolýza (min) | | 180,0 | | | 181,0–360,0 min |
| retrakce koagula (%) | | 92,6 | | | 88,0–100,0 |
| inhibitor aktivátoru plazminogenu (PAI-1) | | 0,0 | | | 0,0–10,0 kIU/l |