

Američtí autoři popsali v souboru 93 pacientů s pokročilým onkologickým onemocněním léčených pembrolizumabem dysfunkci štítné žlázy ve 13 případech, z toho se 7× jednalo o autoimunitní tyreoiditu a 3× o nově vzniklou hypotyreózu. Medián rozvoje poruchy funkce štítné žlázy byl 6 týdnů. Protilátky proti tyreoperoxidáze byly přítomny u čtyř jedinců, v sedmi případech bylo patologicky zvýšené vychytávání 18-fluorodeoxyglukózy na pozitronové emisní tomografii. Úprava funkce štítné žlázy do normy byla zaznamenána v polovině případů. Tato studie potvrdila, že porucha funkce štítné žlázy je u onkologických pacientů léčených pembrolizumabem častá a že se nejčastěji manifestuje jako reverzibilní destruktivní tyreoiditida anebo hypotyreóza (5).

Hematologické nežádoucí účinky jsou v literatuře referovány spíše výjimečně – např. kazuisticky popsané možnosti rozvoje autoimunitní hemolytické anémie při léčbě pembrolizumabem (6, 7), imunitní trombocytopenie (8, 9) anebo aplázie červené řady (10).

Obdobně byla jen zcela raritně zaznamenána tromboembolická komplikace u pacienta léčeného pembrolizumabem, na jejímž vzniku se s největší možností podílela právě terapie (10). Patofyziologicky se zde pravděpodobně uplatňuje komplexní aktivace mechanismů zánětu po stimulaci T-lymfocytární odpovědi vlivem pembrolizumabu, což potencie již tak protrombogenní terén při onkologickém onemocnění a případně i chemoterapii (11). Francouzští autoři popsali Raynaudův fenomén a pozitivní průkaz tzv. antifosfolipidových protilátek u pacienta léčeného pembrolizumabem pro maligní melanom (12). Jelikož se však antifosfolipidový syndrom primárně manifestuje především tromboembolickými komplikacemi, nebyla v prezentovaném případě shledána klinická indikace k vyšetření panelu antifosfolipidových protilátek. Z krvácivých projevů byly u pacientů léčených pembrolizumabem kazuisticky popsány hemorhagická gastritida (13), intraalveolární plicní krvácení (14) a masivní hemoptýza (15), ve všech případech lze však přímý vliv léčby na krvácivé komplikace rozporovat, neboť se mohlo jednat o prostou komplikaci základního onemocnění a celkového stavu nemocných.

Dysfunkce štítné žlázy může mít dalekosáhlé a komplexní hemostazeologické důsledky v oblasti aktivity jednotlivých koagulačních faktorů (nejčastěji je zmiňován kvantitativní deficit von Willebrandova faktoru a získaná hemofilie A), aktivity fibrinolytického systému a počtu a funkce trombocytů, klinicky manifestní poruchy jsou však spíše raritní. Autoři se všeobecně shodují, že při hypertyreóze a subklinické hypotyreóze je aktivita koagulačního systému spíše vyšší, čili působí protrombogenně, zatímco při manifestní hypotyreóze byly zaznamenány spíše hypokoagulační abnormality. Dostupnými laboratorními metodami však nemusí být příčina poruchy hemostázy při poruše funkce štítné žlázy jednoznačně objasněna (16–20). Do komplexní mozaiky informací by mohla přispět i zobrazovací vyšetření štítné žlázy, jež však nebyla v daném případě provedena.

LITERATURA

1. Si X, Song P, Ni J et al. Management of immune checkpoint inhibitor-related adverse events: a review of case reports. *Thoracic Cancer* 2020; 11: 498–504.

V prezentovaném případě byl cíleně vyloučen kvantitativní deficit koagulačního faktoru VIII (vyloučena získaná hemofilie A), kvantitativní deficit von Willebrandova faktoru (vyloučen von Willebrandův syndrom), kvantitativní deficit koagulačního faktoru XIII nezbytného pro adekvátní pevnost vznikajícího koagula, a navíc nebyly laboratorní známky aktivované fibrinolýzy ani porušené funkce trombocytů. Hypofibrinogenemie mírného stupně v době rozvoje plošných podkožních hematomů byla v tomto případě s největší pravděpodobností konzumpční s rychlou úpravou do fyziologických mezí během následujících šesti dnů – zaznamenaná minimální fibrinogenemie byla jen mírně pod dolní referenční mezí, čili hemostaticky ještě s rezervou sufficientní. Normální trombinový čas a normální koncentrace antigenu fibrinogenu současně svědčily proti případné dysfibrinogenemii. Při zevrubném studování případu se nabízí časová koincidence spontánního vzniku rozsáhlých sufuzí a nápadného poměrně prudkého zvratu z původní subklinické hypertyreózy do těžké hypotyreózy v klinicky predisponovaném terénu malnutrice a atrofického podkoží. Pro tuto hypotézu *per exclusionem* navíc nepřímě svědčí i absence jakýchkoli dalších krvácivých projevů během následujícího 6měsíčního sledování a podávání pembrolizumabu, kdy došlo k pozvolnému poklesu koncentrace tyreostimulačního hormonu na polovinu. Nutno zdůraznit, že první podrobnější hemostazeologické vyšetření proběhlo až čtyři dny po rozvoji krvácivých projevů, čímž je limitováno posuzování vývoje jednotlivých parametrů v čase. Nicméně krvácivé projevy vedly k oddálení podání dalšího cyklu pembrolizumabu, a proto je třeba tyto klinické komplikace hodnotit jako závažné, i když přímý vztah k léčivu je méně pravděpodobný.

Závěr

Prezentovaný případ dokládá nutnost komplexní diferenciální diagnostiky a cílené vylučování jednotlivých možností při komplikacích nově dostupných léčebných modalit. Krvácivé projevy u hypotyreózy jsou v literatuře popisovány spíše obecně či kazuisticky, jednoznačné potvrzení kauzální souvislosti mezi nimi však nemusí být vždy možné, a proto bude jejich řešení vždy mezioborové. Přesto lze doporučit preventivní podrobnější hemostazeologický screening v případě záchytu výrazné oscilace koncentrací hormonů štítné žlázy u pacientů léčených ICI, současně dbát na adekvátní nutriční podporu a na šetrné zacházení s léčivými indukujícími trombocytopenii (např. nesteroidní antiflogistika a metamizol). V daném případě byla vzhledem k charakteru krvácivých projevů cíleně vyloučena především získaná hemofilie (mohla by představovat bezprostřední ohrožení na životě), trombocytopenie a porucha na úrovni fibrinolytického systému. Pacienti léčení ICI by měli být poučeni o nutnosti časné konzultace lékaře při rozvoji krvácivých projevů.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705)

2. Presotto EM, Rastrelli G, Desideri I et al. Endocrine toxicity in cancer patients treated with nivolumab or pembrolizumab: results of a large multicentre study. *J Endocrinol Invest* 2020; 43 (3): 337–345.