

Rituximab a mepolizumab v léčbě eozinofilní granulomatózy s polyangiitidou u pacienta trpícího závažným multiorgánovým postižením

MUDr. Zdeněk Lys¹, MUDr. Jana Vopasková², MUDr. David Homola³, prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D.¹

¹ Interní a kardiologická klinika LF OU a FN Ostrava

² Interní a kardiologická klinika FN Ostrava

³ Klinika plicních nemocí a tuberkulózy FN Ostrava

KLÍČOVÁ SLOVA: akutní poškození ledvin – ANCA asociovaná vaskulitida – eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou – imunosupresivní léčba – srdeční selhání

Kazuistika

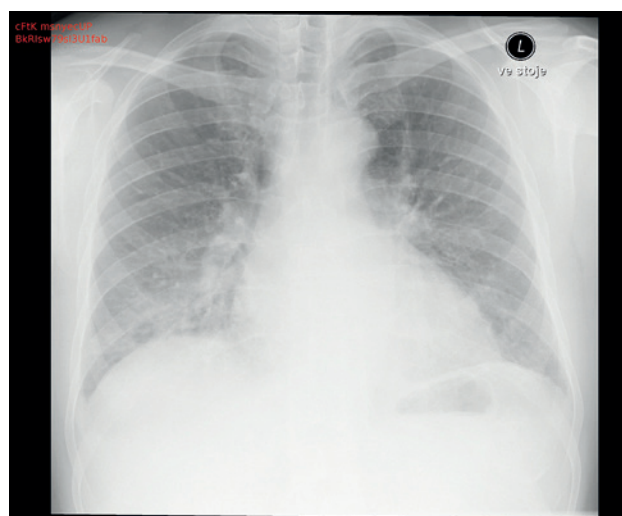
Dvaatřicetiletý pacient s anamnézou rok trvajícího perzistujícího bronchiálního astmatu byl přijat na naše pracoviště pro několik dní progredující dušnost, kašel, akutní poškození ledvin (AKI) a narůstající zánětlivou aktivitu nereagující na antibiotickou terapii.

Pacient byl rok léčen pro asthma bronchiale, v anamnéze udával alergii na penicilin (kožní projevy), jinak bez sledovaných onemocnění, rodinná anamnéza bez pozoruhodností, dlouholetý exkuřák, v medikaci kromě inhalačních kortikoidů a bronchodilancií bez další pravidelné terapie.

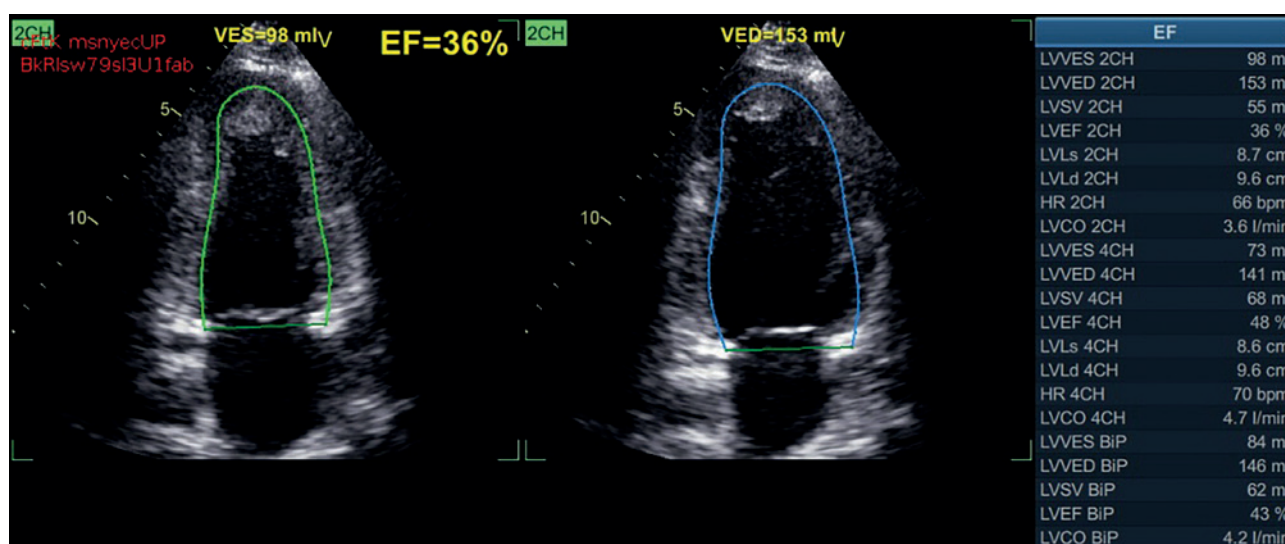
Pacient popisoval nevýrazné, asi dva měsíce trvající, migrující myalgie a občasné přechodné zhoršení dechových obtíží. Týden před hospitalizací se objevil neproduktivní kašel, v úvodu netypické bolesti na hrudi a progredující potíže s dušností. Praktickým lékařem byla nasazena empiricky antibiotika (cefprozil) a po několika dnech pro progresi obtíží bylo doplněno laboratorní vyšetření krve s nálezem elevace hodnot C-reaktivního proteinu (CRP) 57 mg/l, leukocytózy 23 tisíc, kreatininu 155 $\mu\text{mol/l}$ a s výsledky byl pacient odeslán na plicní kliniku Fakultní nemocnice Ostrava k došetření a léčbě. Vstupně byl doplněn rentgenový snímek plic s nálezem pneumonických změn vpravo (obr. 1), byla vyloučena virová infekce včetně covidu-19 a následující den, kdy došlo k progresi stavu klinicky (dušnost až ortopnoe, potřeba oxygenoterapie s nízkým průtokem) i laboratorně (CRP 116 mg/l, kreatinin 191 $\mu\text{mol/l}$, leukocytóza 25 tisíc s 52,8 % eozinofilů, abso-

lutně $13,2 \times 109/l$) byl pacient přeložen na interní jednotku intenzivní péče (JIP).

Diagnosticky s ohledem na podezření na eozinofilní granulomatózu s polyangiitidou (EGPA) jsme doplnili výpočetní tomografii s vysokým rozlišením (high resolution computed tomography, HRCT) plic a hlavy (viditelné oboustranné pneumonické infiltrativní změny, pansinusitida, malé pleurální i perikardiální výpotky), echokardiografii (dysfunkce levé komory s ejekční frakcí levé komory



OBŘ. 1 Pravostranné pneumonické změny, dilatace srdečního snímku při přijetí



OBR. 2 Echokardiografie při časně kontrole se zlepšením EF LK (36 % 2CH – two-chamber, 43 % při biplanárním měření)

EF LK – ejekční frakce levé komory.

[EF LK] 35 % a suspektním trombem v hrotu levé komory) a imunologické vyšetření, které bylo negativní (anti-PR3/proteináza 3, anti-MPO/myeloperoxidáza, anti-GBM / protilátky proti glomerulární bazální membráně). Hodnoty komplementu byly normální, signifikantně zvýšené byly sérové koncentrace protilátek imunoglobulinu E (IgE) (701 kU/l, norma v laboratoři do 158 kU/l). V dalších dnech s ohledem na echokardiografický nález a vysoké hodnoty N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) převyšující 35 tisíc ng/l byla doplněna magnetická rezonance (MR) srdce s potvrzením trombu v levé komoře a nálezem pankarditidy, s odstupem provedená koronarografie byla negativní. Den po přijetí na JIP dosáhla hodnota kreatininu 263 $\mu\text{mol/l}$, poměr albumin/kreatinin (ACR) v moči 22,8 g/mol, byla zaznamenána mikroskopická hematurie a nečetné hyalinní válce.

S ohledem na vysoce pravděpodobnou EGPA, prognosticky závažné multiorganové postižení včetně srdečního selhávání a AKI (skóre FFS [Five Factor Score] 2) a také rychlou progresi stavu v posledních dnech a hodinách jsme terapii zahájili již v den přijetí na interní JIP (pátek 19. 8. 2022). V rámci indukční terapie jsme podali 1 000 mg metylprednisolonu (celkem po dobu tří dnů) a rituximab v dávce 375 mg/m², celkově pak ve čtyřech dávkách v týdenních intervalech. Klinicky byl pacient již následující den (sobota 20. 8. 2022) výrazně subjektivně i objektivně zlepšen, bez potřeby oxygenoterapie, normotenzní. Laboratorně došlo po 48 hodinách od zahájení terapie k normalizaci počtu leukocytů, eozinofily již byly nulové, hodnoty CRP se normalizovaly po pěti dnech od přijetí a při propuštění po deseti dnech hospitalizace byla hodnota kreatininu 182 $\mu\text{mol/l}$ (nejvyšší hodnota 263 $\mu\text{mol/l}$ druhý den hospitalizace), přetrvává mikroskopická hematurie a albuminurie (ACR 57,4 g/mol), při kontrolní echokardiografii provedené při propuštění bylo již pozorováno zlepšení ejekční frakce

levé komory z 35 % na 43 % (obr. 2). Biopsii ledviny jsme neprovedli v den přijetí (pátek, ortopnoe), ale až v pondělí 22. 8. 2022, vzorek byl malý, prokázal však nekrotizující vasculitidu s jedním srpkem (1/4), eozinofilní materiál v tubulech, jinak eozinofilní infiltráty zachyceny nebyly (v době biopsie již byly nulové eozinofily v krvi po indukční imunopresi). V imunofluorescenci glomerulus nebyl zastižěn.

Léčebně jsme kromě indukční terapie kortikoidy (dávky dle doporučení KDIGO [Kidney Disease: Improving Global Outcomes] 2021) a rituximabem v „lymfomovém“ protokolu (4× 375 mg/m² po týdnu) postupně eskalovali terapii srdečního selhávání (sakubitril/valsartan, dapagliflozin, metoprolol, spironolakton, furosemid) a pro trombus v levé komoře jsme nastavili antikoagulační terapii warfarinem. Další průběh již byl klinicky i laboratorně příznivý. Subjektivně byl pacient bez potíží, systolická dysfunkce levé komory se normalizovala po třech měsících terapie, přetrvávala diastolická dysfunkce I. stupně, funkce ledvin se během týdnů postupně zlepšila a přetrvávala na úrovni chronického onemocnění ledvin (CKD) stadia G2–3a (kreatinin 125–141 $\mu\text{mol/l}$, odhadovaná glomerulární filtrace [eGFR] 0,94–1,05 ml/s/1,73 m²), mikroskopická hematurie nebyla přítomna, ACR 5,4 g/mol, ANCA protilátky (protilátky proti cytoplazmě neutrofilů) nebyly pozitivní ani při průběžných vyšetřeních (imunofluorescenčně ani enzymatickou metodou).

Po šesti měsících od stanovení diagnózy onemocnění přetrvávala remise onemocnění a kompletní deplece CD19 lymfocytů. Po domluvě s pneumology jsme po schválení žádosti pojišťovnou přešli na udržovací imunosupresivní terapii mepolizumabem (monoklonální protilátka proti interleukinu 5). Léčba probíhá subkutánní aplikací 300 mg mepolizumabu každé čtyři týdny a je tolerována dobře. Pokračuje léčba prednisonem v dávce 5 mg, z další medikace pokračujeme v podávání maximálních dávek kombinace

sakubitril/valsartan, dapagliflozinu, metoprololu a atorvastatinu, warfarinu zvykle, inhalační léčbou astmatu a anti-biotickou profylaxí, diuretika byla vysazena.

Po 12 měsících léčby je pacient subjektivně bez potíží, normotenzní, terapii toleruje dobře, z komplikací se vyskytla pouze jedenkrát slizniční mykotická infekce, funkce

ledvin stagnuje s eGFR kolem 1,0 ml/s/1,73 m² (poslední eGFR 1,13 ml/s/1,73 m², kreatinin v séru 121 μmol/l), ACR je 5,4 g/mol a mikroskopická hematurie není přítomna. Dysfunkce levé komory se upravila (EF LK 55 %), kontrolní magnetická rezonance srdce neprokázala aktivitu onemocnění a poslední hodnota NT-proBNP je 424 ng/l.

KOMENTÁŘ

Eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (dříve nazývána syndrom Churgův–Straussův) je vzácné onemocnění s udávanou incidencí 0,5–4,2 případů na milion obyvatel, jež patří mezi vaskulitidy malých cév, spolu s GPA (granulomatóza s polyangiitidou) a mikroskopickou polyangiitidou ji řadíme mezi ANCA asociované vaskulitidy.¹ Prevalence je obdobná u žen i mužů a průměrný věk při stanovení diagnózy choroby je 50 let.²

Diagnózu zvažujeme především u pacientů s bronchiálním astmatem, rinosinusitidou, významnou eozinofilií v periferní krvi a případně s postižením dalších orgánů (srdce, ledviny, kůže, zažívací trakt, periferní a centrální nervový systém). S ohledem na absenci jednoznačných diagnostických kritérií u tohoto onemocnění s velmi heterogenní klinickou prezentací je diagnóza stanovena po komplexním, často multioborovém zhodnocení všech klinických, laboratorních a případně i histologických nálezů. Dostupná kritéria American College of Rheumatology (ACR, 1990) / European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR, 2022) jsou určena především ke klasifikaci onemocnění a stanovují specifitu a senzitivitu pro jednotlivé typy vaskulitidy. Skóre FFS z roku 1996 je používáno při stanovení diagnózy ke zhodnocení rizika úmrtí a zohledňuje hlavní nepříznivé faktory (AKI s koncentrací kreatininu v séru 140 μmol/l a více, proteinurie nad 1 g/den, kardiomyopatie, postižení zažívacího traktu a postižení centrálního nervového systému). I přes aktualizaci kritérií v roce 2011 se zohledněním vyššího věku (nad 65 let) a postižením horních cest dýchacích (ear-nose-throat symptoms, ENT) jako nepříznivých známek jsou ve studiích používána především původní kritéria.³ Ve studiích i běžné praxi používané Birminghamské skóre (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS) je užíváno i u pacientů s EGPA.

ANCA protilátky jsou přítomny u 30–40 % pacientů, ve většině případů se jedná o protilátky proti myeloperoxidáze (MPO).⁴ ANCA negativní pacienti mají častěji kardiovaskulární postižení, což se zdá být hlavní příčinou jejich horší prognózy při porovnání s ANCA pozitivními pacienty. Pacienti s renálním postižením jsou téměř vždy ANCA pozitivní. V popisované kazuistice je však u pacienta raritní ANCA negativita přes zjevnou nekrotizující glomerulonefritidu, a to i při opakovaném testování. Pacienti s protilátkami proti proteináze 3 mají častěji plicní infiltráty a kožní projevy, méně často pak astma a eozinofilii. Genetické studie ukázaly odlišnosti u ANCA

pozitivních a negativních pacientů s možným budoucím dopadem na volbu optimální léčby dle typu nalezených mutací.

Léčba ANCA asociovaných vaskulitid včetně EGPA je popsána v doporučeních KDIGO z roku 2021 nebo nověji v doporučeních EULAR z roku 2022 a poznatky pro praxi je možno/nutno čerpat i z výsledků publikovaných výzkumů po zhodnocení jejich relevance.^{5,6} Od roku 2018 funguje evropská skupina pro studium EGPA a s její podporou byla skupinou expertů nedávno (květen 2023) publikována v Nature Reviews Rheumatology doporučení a stanoviska zohledňující aktuální poznatky.² Pro zhodnocení léčby je zásadní závažnost stavu a orgánové postižení.

Základem indukční terapie je vždy kortikoterapie (pulsní léčba s přechodem na perorální terapii) a u pacientů se závažným postižením (skóre FFS 1 více) pak terapie cyklofosfamidem, který je upřednostněn z důvodu dostupnosti dat podporujících tuto léčbu u pacientů s EGPA. Optimální délka léčby není jasná, ale pulsni léčbu cyklofosfamidem je obecně doporučeno podávat delší dobu než u jiných ANCA vaskulitid, minimálně šest měsíců, při pomalejším dosažení remise až 12 měsíců, a to z důvodu vyšší frekvence relapsů. Léčba rituximabem se zdá stejně efektivní pro dosažení remise, a to jak u pacientů ANCA pozitivních, tak i negativních. Mepolizumab (anti-IL-5 monoklonální protilátka) byl efektivní v indukci relabujících nebo refrakterních lehkých forem onemocnění (studie MIRRA), a to opět u ANCA pozitivních i negativních pacientů.

Pro udržovací léčbu máme dle zmíněných recentních doporučení k výběru rituximab, mepolizumab nebo antirevmatické léky modifikující chorobu (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD), azathioprin zde uváděn není. Pro pacienty se závažným onemocněním je doporučen rituximab (500 mg každých šest měsíců), ke zvažení je i mepolizumab. S ohledem na absenci silných dat ze studií jsou v běžné praxi používány i DMARD.

V popisované kazuistice jsou přítomny jak typické rysy onemocnění (astma, pansinusitida, eozinofilie, postižení srdce a ledvin), tak i atypické projevy, jako je ANCA negativita při přítomném renálním postižení. Léčba s použitím rituximabu v indukci u mladého pacienta ve fertilním věku vedla k rychlé remisi včetně úpravy orgánových funkcí, především pak ke zmírnění vstupně závažné dysfunkce levé komory a započatá terapie mepolizumabem má dobrou toleranci i efektivitu.

LITERATURA

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1–11.
2. Emmi G, Bettiol A, Gelain E, et al. Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol* 2023;19:378–393.
3. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, et al. The Five-Factor Score Revisited: Assessment of Prognoses of Systemic Necrotizing Vasculitides Based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) Cohort. *Medicine* 2011;90:19–27.
4. Trivioli G, Terrier B, Vaglio A. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: understanding the disease and its management. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(Suppl 3):iii84–iii94.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021;100: S1–S276.
6. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2023 Mar 16:ard-2022-223764. doi: 10.1136/ard-2022-223764. Epub ahead of print.