

Léčba monoklonální protilátkou alemtuzumab – vliv na manifestaci poruch štítné žlázy

prof. MUDr. Petr Vlček, CSc., RNDr. Dana Nováková

Klinika nukleární medicíny a endokrinologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

Alemtuzumab je humanizovaná monoklonální protilátka namířená proti povrchovému znaku CD52, který je exprimován na buněčném povrchu buněk imunitního systému. Tato protilátka působí rychlé a dlouhotrvající odstranění populací lymfocytů z oběhu. Léčba alemtuzumabem se používá hlavně u pacientů s roztroušenou sklerózou (RS). U pacientů s relabující-remitující formou RS významně snižuje riziko recidivy a zlepšuje zdravotní stav. Tato protilátka se využívá také v léčbě pacientů s chronickou lymfatickou leukémií a při transplantaci ledvin. Alemtuzumab má vliv na imunitní funkce. U pacientů léčených alemtuzumabem dochází následkem léčby ke zvýšenému výskytu autoimunitních onemocnění a k mírnému zvýšení infekcí. Nejčastějším autoimunitním poškozením ve spojení s léčbou alemtuzumabem je onemocnění štítné žlázy. Méně častý je výskyt idiopatické trombocytopenické purpury a autoimunitní glomerulonefritidy.

Klíčová slova: štítná žláza, autoimunitní nemoci, alemtuzumab, hypotyreóza, hypertyreóza.

Treatment with the monoclonal antibody alemtuzumab: effect on the manifestation of thyroid disorders

Alemtuzumab is a humanized monoclonal antibody directed against the CD52 surface marker that is expressed on the cell surface of immune cells. This antibody induces a rapid and long-lasting removal of lymphocyte populations from the circulation. Treatment with alemtuzumab is particularly used in patients with multiple sclerosis (MS). In those with the relapsing-remitting form of MS, it significantly reduces the risk of relapse and improves their health condition. This antibody is also used in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukaemia and in kidney transplantation. Alemtuzumab has an effect on immune functions. In patients treated with alemtuzumab, there is an increased rate of autoimmune diseases and a mild increase in infections resulting from the treatment. The most frequent autoimmune damage associated with alemtuzumab treatment is thyroid disease. Less frequent is the occurrence of idiopathic thrombocytopenic purpura and autoimmune glomerulonephritis.

Key words: thyroid gland, autoimmune disease, alemtuzumab, hypothyroidism, hyperthyroidism.

Úvod

V posledních letech nabývá na významu léčba monoklonálními protilátkami. Indikace pro použití zahrnují širokou škálu onemocnění. Používají se pro léčbu neoplazií, jako je leukemie a non-Hodgkinův lymfom. Léčbu autoimunitních onemocnění, například revmatoidní artritidy, Crohnovy choroby a roztroušené sklerózy (MS), také při transplantaci orgánů. Monoklonální protilátky mají velmi odlišný způsob působení. Zahrnují různé přístupy, jako je například odstranění populací různých buněk,

včetně buněk imunitního systému, nebo maligních buněk. Mohou také blokovat některé molekuly na povrchu buněk, nebo neutralizovat cirkulujícího rozpustné faktory například cytokiny (Klotz, Mueth et Wiendl, 2012).

Alemtuzumab, monoklonální protilátka proti lidskému CD52

Alemtuzumab je humanizovaná monoklonální protilátka, která je namířena proti lidskému povrchovému znaku CD52 (Tsourdi et al., 2015; Willis et Robertson, 2016). Jde o léčivo schválené FDA (Food

and Drug Administration). Podávání alemtuzumabu vede k depleci B a T lymfocytů. Znak CD52 je přítomen na povrchu zralých lymfocytů, ale také na monocitech a dendritických buňkách.

Podávání této monoklonální protilátky vede k modifikaci specifické imunity. Cílem léčby je zmírnit závažné zdravotní obtíže. Používání tohoto léku může mít vedlejší účinky. Zásah do imunitního systému může vést k infekcím, malignitě a k manifestaci autoimunitních onemocnění. Autoimunitní onemocnění se manifestují až do pěti let po ukončení léčby s maximem výskytu dva roky po léčbě.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Petr Vlček, CSc., petr.vlcek@fnmotol.cz

Klinika nukleární medicíny a endokrinologie 2. LF UK a FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Cit. zkr: Neurol. praxi 2017; 18(4): 271–273

Článek přijat redakcí: 11. 2. 2017

Článek přijat k publikaci: 24. 4. 2017

Nejvíce publikovaných prací o preparátu alemtuzumab se věnuje pacientům s roztroušenou sklerózou (RS). U 20–30 % pacientů, léčených alemtuzumabem pro diagnózu roztroušené sklerózy se rozvine autoimunitního postižení štítné žlázy. U 3 % pacientů se rozvine idiopatická trombocytopenická purpura a u 0,3 % glomerulonefritida. Nelze vyloučit, že manifestace nových autoimunitních onemocnění u léčených pacientů s RS závisí na faktorech pacienta, například na genetické dispozici pro autoimunitní onemocnění štítné žlázy (Jones et Coles, 2014). Mechanismy toho onemocnění budou v budoucnu nadále objasňovány a je nezbytné aktivně vyhledávat tyto autoimunity u všech pacientů, nejen u nemocných s vysokým rizikem, a to nejlépe ještě před zahájením léčby alemtuzumabem. Následně by měli být sledováni a při pozitivních nálezech by u nich měla být včas zahájena léčba.

Nově manifestovaná autoimunitní onemocnění štítné žlázy při léčbě alemtuzumabem u pacientů s RS

Jak již bylo uvedeno, nejdůležitějším nežádoucím účinkem alemtuzumabu je nově manifestované autoimunitní postižení štítné žlázy. Řada studií prokázala zvýšenou prevalenci Graves-Basedowovy nemoci mezi příbuznými pacientů s RS (Broadley et al., 2000; Heinzlef et al., 2000). Jde tedy o rodinou dispozici k autoimunitním onemocněním. Vysoký výskyt nových autoimunitních onemocnění je v současné době považován za hlavní závažný nežádoucí účinek alemtuzumabu. Toto riziko může omezit jeho potenciální využití v léčbě MS.

Jak je vysvětlován negativní vliv alemtuzumabu, jaký je mechanismus, jímž dojde k rozvoji autoimunitního onemocnění? Jedno z vysvětlení tohoto vedlejšího negativního účinku je jeho schopnost indukovat dlouhodobé snížení T lymfocytů. Autoimunitní onemocnění ale vyplývají z poruchy homeostázy imunitního systému, za který odpovídá nerovnováha mezi populacemi jednotlivých lymfocytů, klíčovou roli tu hraje porucha rovnováhy subpopulací Th1/Th2/Threg. Působení alemtuzumabu není omezeno jen na T lymfocyty, ale i na ostatní imunitní buňky. Jednotliví pacienti reagují na podávání alemtuzumabu individuálně. Týká se to změn ostatních buněk imunitního systému a hladin cytokinů, hlavně interleukinu-21 (IL-21). To vysvětluje, proč

se autoimunitní onemocnění rozvine jen u některých pacientů (Tsourdi et al., 2015).

V roce 2014 byla publikována studie kolektivu autorů z několika amerických a evropských pracovišť: „Alemtuzumab, anti-CD52 monoklonální protilátka, zvýšené riziko dysfunkce štítné žlázy v CAMMS223, v studijní fázi 2 relaps-remitující roztroušené sklerózy“ (Daniels et al., 2014). Cílem studie byl podrobný popis dysfunkce štítné žlázy při léčbě RS. Pacienti s relaps-remitující RS (n = 334) byli randomizováni v poměru 1: 1: 1. Skupina A – léčba 44 ug SC interferon-β-1a, skupina s ročními dávkami alemtuzumabu 12 mg i.v. (skupina B) nebo ročními dávkami alemtuzumabu 24 mg i.v. (skupina C). Autoři vyšetřovali funkci štítné žlázy (TSH, volný T 3, volný T 4) a tyreotropin-vazebný inhibiční imunoglobulin (TBII). Tyto hodnoty byly stanovovány na počátku studie, po prvním měsíci a poté každého čtvrt roku. Protilátky proti tyreoidální peroxidáze (anti TPO) byly stanoveny na počátku a později každých šest měsíců. Dysfunkce štítné žlázy byla posuzována endokrinologem. Během střední doby sledování (57,3 měsíců) mělo dysfunkce štítné žlázy 34 % pacientů ve skupině s alemtuzumabem a 6,5 % pacientů léčených IFNB- a (P<0,0001). Deset procent pacientů s alemtuzumabem a 3 % pacientů se SC IFNB-1a mělo více než jednu epizodu dysfunkce štítné žlázy. Ve skupině s alemtuzumabem se vyskytla Graves-Basedowova nemoc u 22 %, hypothyreóza u 7 % a subakutní tyreoiditida u 4 % pacientů. 23 % pacientů se zjevnou Graves-Basedowovou nemocí se stalo spontánně eutyroidní a u dalších 15 % se spontánně vyvinula hypothyreóza. U pacientů se zjevnou hypothyreózou byla u 74 % TBII pozitivita. Roční incidence první epizody dysfunkce štítné žlázy se zvyšuje každý rok do tří let léčby a poté se snižuje. Autoři studie vysvětlují vysoký stupeň spontánní remise konverzí protilátek proti TSH receptoru ze stimulačních na inhibiční. Závěr studie: dysfunkce štítné žlázy byla běžnější u pacientů s alemtuzumabem než ve skupině s SC IFNB-1a. Bylo zaznamenáno několik vážných epizod. Pravidelné sledování usnadnilo včasnou detekci. Mezi pacienty byl vysoký výskyt Graves-Basedowovy nemoci. V práci však není žádná zmínka o tom, zda byl typický laboratorní nález doprovázen i jinými typickými známkami pro Graves-Basedowovu nemoc, jako je alespoň mírná endokrinní orbi-

topatie či vysoké prokrvení parenchymu žlázy při dopplerovské sonografii.

Při léčbě alemtuzumabem je vrchol incidence autoimunitních onemocnění ve třetím roce po podání iniciální léčby lékem riziko vzniku přetrvává šest let po poslední infuzi (Coles et al., 2012).

Diagnostika a léčba onemocnění štítné žlázy

Hypothyreóza – nedostatečná produkce hormonů štítné žlázy

Hypothyreóza v důsledku autoimunitní tyreoiditidy je nejčastější příčinou poruchy funkce štítné žlázy v České republice. Typické pro tuto chorobu je pozvolný pokles produkce hormonů štítné žlázy, přechod od subklinické fáze až do závažné hypothyreózy. Onemocnění je provázeno nálezem protilátek anti-TPO a/nebo anti-TG. Výskyt protilátek předchází manifestaci onemocnění. Protilátky mohou upozornit na riziko vzniku tyreoidální dysfunkce. Laboratorní diagnostika poruch funkce štítné žlázy vychází ze stanovení hladin hormonů štítné žlázy – hypofyzárního tyreostimulačního hormonu (TSH) a volné frakce tyroxinu (fT4) v séru. Sonografie prokáže probíhající zánět štítné žlázy.

Léčba hypothyreózy: provádí se substituce levothyroxinem (T4). U nekomplikované hypothyreózy je normalizace hladiny TSH dosaženo obvykle za 2–3 měsíce. Po stabilizaci stavu postačí kontroly 1x ročně. Při léčbě kombinovanými léky T4+T3 se TSH normalizuje rychleji, fT4 bývá na dolní hranici či snižené.

Hypertyreóza – nadměrná produkce tyreoidálních hormonů

Nejčastěji jde o autoimunitní onemocnění, Graves-Basedowovu nemoc (GB).

Příčinou je autoimunitní stimulace receptoru proti TSH (anti TSHR). Protilátky Anti-TSHR u GB toxikózy mají hyperstimulující efekt na TSH receptor, méně často se vyskytují i blokující anti – TSHR, které způsobují hypofunkci štítné žlázy spojenou s exoftalmem endokrinní orbitopatií.

Klinický obraz u Graves-Basedowovy nemoci je charakterizován derivačním syndromem (akropachie, orbitopatie a pretibiální myxedém), hubnutím i při zvýšeném příjmu potravy, průjmami, termofobií, lámavostí vlasů, opocenou, vlhkou pokožkou, jemným třesem rukou, hyperaktivitou s podrážděností, poruchami spánku, depresemi, tachykardií, fibrilací síní a myopatií. Sonograficky

bývá patrná difuzně zvětšená žláza s vysokými průtoky při měření Dopplerem, v závislosti na fázi onemocnění je parenchym skvrnitě hypoechogenní až anechogenní.

V laboratorním nálezu prokážeme vzestup fT4, nízké TSH až k neměřitelným hodnotám, vzestup fT4 a /nebo fT3, bývá hypcholesterolémie, vyšší titr anti-TSHR dobře koreluje s aktivitou choroby.

Léčba hypertyreózy spočívá v podání zpočátku útočné dávky tyreostatik.

Normalizaci hladin fT4 lze očekávat do 4–6 týdnů, v závislosti na závažnosti tyreotoxikózy a na dávce léků. Definitivní léčba je obvykle chirurgická (totální tyreoidektomie) nebo radioizotopová aplikace tyreostatické dávky radiojodu ¹³¹I. I po dosažení eufunkce normalizace fT4 a fT3 může dlouho přetrvávat suprese TSH.

Závěr

Je prokázáno, že při léčbě monoklonální protilátkou alemtuzumab je u pacientů zvýšené

riziko autoimunitního onemocnění štítné žlázy, převážně hyperfunkce štítné žlázy,

Tato autoimunitní onemocnění je možné diagnostikovat již v ranných stádiích onemocnění.

Z výše uvedených poznámek je zřejmé, že léčba funkčních poruch štítné žlázy je v současné době velmi dobře korigovatelná medikací, proto není třeba se obávat této nežádoucí komplikace léčby alemtuzumabem. Je však nezbytné, aby po celou dobu léčby tímto preparátem byla monitorována funkce štítné žlázy vyšetřením TSH každé tři měsíce.

LITERATURA

1. Broadley SA, Deans J, Sawcer SJ, Clayton D, Compston DA. Autoimmune disease in first-degree relatives of patients with multiple sclerosis. A UK survey. *Brain*. 2000; 123(Pt 6): 1102–1111.
2. Coles AJ, Fox E, Vladic A, Gazda SK, Brinar V, Selmaj KW, Skoromets A, Stolyarov I, Bass A, Sullivan H, Margolin DH, Lake SL, Moran S, Palmer J, Smith MS, Compston DA. Alemtuzumab more effective than interferon β -1a at 5-year follow-up of CAMMS223 Clinical Trial. 2012; *Neurology* 78(14): 1069–1078.
3. Daniels GH, Vladic A, Brinar V, Zavalishin I, Valente W, Oyuela P, Palmer J, Margolin DH, Hollenstein J. Alemtuzumab-related thyroid dysfunction in a phase 2 trial of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(1): 80–89.
4. Heinzllef O, Alamowitch S, Sazdovitch V, Chillet P, Joutel A, Tournier-Lasserre E, Rouillet E. Autoimmune diseases in families of French patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2000; 101(1): 36–40.
5. Jones LJ, Coles AJ. Mode of action and clinical studies with alemtuzumab *Experimental Neurology*, 2014; 262(A): 37–43.
6. Klotz L, Meuth SG, Wiendl H. Immune mechanisms of new therapeutic strategies in multiple sclerosis-A focus on alemtuzumab *Clinical Immunology*, 2012; 142(1): 25–30.
7. Tsourdi E, Gruber M, Rauner M, Blankenburg J, Ziemssen T, Hofbauer LC. Graves' disease after treatment with alemtuzumab for multiple sclerosis. *Hormones (Athens)*. 2015; 14(1): 148–53.
8. Willis MD, Robertson NP. Alemtuzumab for multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016; 16(9): 84.