

ZDRAVLJENJE BOLEZNI HLADNIH AGLUTININOV Z RITUKSIMABOM

TREATMENT OF COLD AGGLUTININ DISEASE WITH RITUXIMAB

Marjana Glaser

Oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Izvleček

- Izhodišča** *Bolezen hladnih aglutininov je redka oblika hemolitične anemije, ki je posledica povečanega nastajanja protiteles proti eritrocitom in je izjemoma posledica B-celičnih limfoproliferativnih novotvorb. Standardni načini zdravljenja so večinoma neuspešni.*
- Bolniki in metode** *Predstavljena je 76-letna bolnica, pri kateri smo ugotovili hudo hemolitično anemijo s hladnimi aglutinini. Kot vzrok smo našli v kostnem mozgu večje število monoklonskih CD 20 B limfocitov. Ker z običajnim zdravljenjem nismo dosegli uspeha, je prejela rituximab. Že po treh odmerkih so znaki hemolize izginili, koncentracija hemoglobina pa se je popolnoma normalizirala. Bolnica vsake 3 mesece prejema vzdrževalni odmerek rituximaba in je v popolni remisiji.*
- Zaključki** *Zdravljenje z rituximabom se vedno bolj uporablja tudi za zdravljenje imunih citopenij. Opisanih je tudi nekaj primerov zdravljenja boleznih hladnih aglutininov, pri katerih sicer s standardnim zdravljenjem večinoma ne dosežemo uspeha. Ker gre za redko bolezen, je le malo študij in le nekaj prikazov primerov, ki so do sedaj dokazali ugoden učinek zdravljenja pri tej vrsti anemije. Kljub visoki ceni ima rituximab veliko prednosti: hitro in dolgotrajno učinkovanje ter malo stranskih učinkov.*
- Ključne besede** *rituksimab; bolezen hladnih aglutininov; limfoproliferativna bolezen*

Abstract

- Background** *Cold agglutinin disease is an uncommon hemolytic anemia associated sometimes with low-grade B-cell lymphoproliferative disorders. The disease results from increased production of anti erythrocyte antibodies. Standard treatment is mostly unsuccessful.*
- Patient and methods** *A 76-years-old patient is presented who was diagnosed with hemolytic anemia caused by cold agglutinins. Later a bone marrow located B cell CD 20 non Hodgkin lymphoma was diagnosed. Standard treatment was unsuccessful, so she received rituximab. After 3 cycles the signs of hemolysis disappeared and the hemoglobin level normalized. The patient is treated every 3 months with rituximab and is in complete remission.*
- Conclusions** *Treatment with rituximab is used also for treating immune cytopenias. There are some reports of treating cold agglutinin anemia, where standard treatment is mostly without success. As this is a rare disease only some small studies and case reports have demonstrated the beneficial effect of rituximab on this type of anemia. Despite its high price, rituximab has numerous advantages: immediate and long lasting effect and relatively few side effects.*
- Key words** *rituximab; cold agglutinin anemia; non Hodgkins lymphoma*
-

Uvod

Imunske bolezni, med katerimi sta najpogostejši avtoimunska hemolitična anemija (AIHA) in imunska trombocitopenija (IT), so redki zapleti limfomov nizke stopnje malignosti (NHL).¹ Lahko se pojavijo kadar koli v času bolezni ali so posledica zdravljenja s purinskimi analogi.² Redkejša je hemolitična anemija s hladnimi aglutinini, ki je posledica nastajanja avtoprotiteles, ki se vežejo na eritrocite pri temperaturi, nižji od človeške.^{3,4} Hladni aglutinini se vežejo na eritrocite pri temperaturi blizu 37° C, če pa so bolniki izpostavljeni nižjim temperaturam, pride do povezave antigen – protitelo in fiksiranja komplementa. Pojavijo se znaki intravaskularne hemolize (akrocianoza, Raynaudov fenomen, zlatenica). Med laboratorijskimi kazalci poleg anemije in retikulocitoze ugotovljamo indirektno hiperbilirubinemijo, zvišano koncentracijo laktat dehidrogenaze (LDH) in pozitivni direktni Coombsov test.⁵ Ker najdemo na površini eritrocitov veliko število molekul za vezavo komplementa, je hemoliza večinoma huda, zdravljenje pa neuspešno.⁵ Zdravljenje s steroidi je uspešno le pri bolnikih z nizkim titrom protiteles ali pa višjo toplotno amplitudo. Med druge načine zdravljenja sodijo še splenektomija, citostatiki (klorambucil, ciklofosfamid), interferon alfa, danazol in cladribin.^{3,6-8} Transfuzije segretilih in opranih eritrocitov dajemo le izjemoma.

V zadnjih letih je bilo objavljenih nekaj prispevkov o uspešnem zdravljenju odpornih imunskih citopenij z rituximabom (RTX).

Prikaz bolnice

76-letna bolnica je bila sprejeta na naš oddelek zaradi hude anemije. Zbolela je 3 dni pred sprejemom s slabostjo, postala je zlatenična, imela je vročino. Prej je bila zdrava, jemala ni nobenih zdravil. Pri pregledu smo opazili močno zlatenico, bledico kože, ni pa imela povečanih bezgavk, jeter ali vranice. Pri pregledu krvi smo ugotovili hudo anemijo: hemoglobin (Hb) 59 g/L, eritrociti (E) $1,81 \times 10^{12}$ /L, retikulociti 278×10^9 /L, trombociti (T) 541×10^9 /L, levkociti (L) $12,2 \times 10^9$ /L, razmaz normalen. Od ostalih kazalcev so bili patološki: celotni bilirubin 55 μ mol/L, (LDH) 9,7 μ kat/L, titer hladnih aglutininov pri 4° C 1: 262 144, direktni Coombsov test pozitiven (anti C3d), topla in Donald Landsteinerjeva protitelesa so bila negativna. Testi na viruse (citomegalovirus, Epstein-Barrov virus, parvovirus, virus hepatitisa), imunološke preiskave (ANA, ANCA) in tumorski označevalci so bili negativni. Opravili smo punkcijo kostnega mozga, kjer smo ugotavljali razrast (70 %) CD 20+ limfocitov B. Zdraviti smo jo pričeli z glukokortikoidi in klorambucilom. Zaradi hude anemije je dobila 400 mL segretilih filtriranih eritrocitov. Ker nismo zabeležili nobene odgovora, smo se na podlagi hude klinične slike odločili za zdravljenje z RTX štiri tedne zapored. Že po prvi infuziji smo ugotavljali porast Hb na 77 g/L, po tretji na 90g/L, po četrti pa normalizacijo Hb. Z istimi odmerki smo nadaljevali naslednja dva meseca enkrat mesečno, po čemer je Hb narasel na 117g/L, titer hladnih aglutininov pa se je znižal na 1: 1024. Bolnico zdravimo vzdrževalno z RTX vsake 3 mesece. Spremljamo jo skoraj 24 mesecev. Pri kontrolni punkciji kostnega mozga CD 20+ limfocitov ni bilo najti, Hb je 143 g/L, titer hladnih aglutininov pa 1 :512.

Razpravljanje

Namen prispevka je prikazati nov način zdravljenja bolnikov z imunskimi citopenijami, ki so odporni na običajno zdravljenje. Antigen CD 20 je namreč idealna tarča za imunoterapijo, saj razen na limfocitih B ni izražen ne na hematopoetskih matičnih celicah, ne na drugih tkivih, ne kroži po plazmi in se ne odcepi s površine celice po vezavi s protitelesom CD 20.¹¹

V zadnjih letih se je njegova uporaba razširila na zdravljenje bolezni, kjer so vpleteni limfociti B. Opisanih je tudi nekaj primerov uspešnega zdravljenja bolnikov s hudo obliko bolezni hladnih aglutininov.^{12, 13} Običajno zdravljenje te anemije je večinoma neuspešno. Ker hladne aglutinine izloča klon limfocitov B, je po definiciji nizkomaligna limfoproliferativna bolezen vedno prisotna. Že po prvi infuziji RTX smo opazovali dvig koncentracije Hb, ki se je z vzdrževalnim zdravljenjem popolnoma normaliziral, titer hladnih aglutininov pa močno znižal. Zaja je pri izolirani bolezni hladnih aglutininov opazil znižanje titra hladnih aglutininov po dajanju RTX v 2 do 4 tednih.¹¹

Do sedaj je le malo prospektivnih študij in kliničnih primerov, ki bi prikazale dober uspeh zdravljenja bolezni z RTX.¹⁴ Berentsen je pri 6 bolnikih s klonsko CD 20 + B-celično limfoproliferativno boleznijo in prisotno anemijo s hladnimi aglutinini po 7 tedenskem zdravljenju z RTX ugotovil pri enem bolniku popoln odgovor, pri 3 delni odgovor, pri dveh pa ni bilo uspeha. Camou pa je opisal uspešno zdravljenje pri 5 bolnikih s 4-tedenskim zdravljenjem z RTX.^{15, 16} Običajno zdravimo z RTX štirikrat zapored.¹⁷

Mehanizem delovanja RTX pri imunih citopenijah ni jasen. Prevladuje mnenje, da izboljšanje citopenije ni posledica hitrega padca ravni avtoprotiteles, ampak vezave makrofagov na z RTX obložene B limfocite.¹⁷ Možno je, da deplecija limfocitov B prepreči imunsko pogojeno razgradnjo avtoprotiteles, ki oblagajo eritrocite ali trombocite in tako prispeva k hitremu povečanju števila celic.¹⁸

Ugotovitve na majhnem številu bolnikov kažejo, da je RTX nov, uspešen način v primerjavi z običajnimi, večinoma neuspešnimi načini zdravljenja. Delovanje RTX je hitrejša in dolgotrajnejša, z mnogo manj stranskimi učinki, v primerjavi s transfuzijo krvi pa je zdravljenje z RTX manj nevarno.¹⁹ Ne glede na visoko ceno bi moral RTX postati zdravilo prve izbire predvsem pri tistih, kjer je hemoliza huda, kjer ni učinkovitega zdravljenja z običajnimi zdravili in bolnik potrebuje hitro pomoč. Število takih bolnikov je prav tako zelo majhno. Na ta način bi lahko postavili tudi smernice glede odmerkov in trajanju zdravljenja.

Literatura

- Jardin F, Levesque H, Tilly H. Manifestations dysimmunitaires associees aux lymphomes. *La Revue De Medecine Interne* 2005; 26: 557 -71.
- Foon KA, Rai KR, Gale RP. Chronic lymphocytic leukemia: new insight into biology and therapy. *Ann Intern Med* 1990; 113: 525-39.
- Packmann CH. Cryopathic hemolytic syndromes. In Beutler A, Lichtmann MA, Coller BS, Kipps TJ eds. *Williams Hematology*, 6th Ed. New York, St Louis, San Francisco: Mc Graw Hill; 2001.

4. Sallah S, Sigounas G, Vos P, Wan JY, Nguyen NP. Auto immune hemolytic anemia in patients with non Hodgkins lymphoma: characteristics and significance. *Ann Oncol* 2000; 11: 1571-7.
5. Gertz MA. Cold agglutinin disease and cryoglobulinemia. *Clinical Lymphoma* 2005; 5: 290-3.
6. O Connor BM, Clifford JS, Lawrence WD, Logue GL. Alpha interferon for severe cold agglutinin disease. *Ann Intern Med* 1989; 111: 255-6.
7. Lugassy G, Reitbatt T, Ducach A, et al. Severe autoimmune hemolytic anemia with cold agglutinin and sclerodermic features: favourable response to danazol. *Ann Hematol* 1993; 67: 143-4.
8. Berensen S, Tjonnfjord GE, Shammas FV, et al. No response to cladribine in five patients with chronic cold agglutinin disease. *Eur J Haematol* 2000; 65: 88-90.
9. Bauduer F. Rituximab: a very efficient therapy in cold agglutinins and refractory autoimmune haemolytic anemia associated with CD 20 positive, low grade non Hodgkins lymphoma. *Brit J Haematol* 2001; 112: 1085-6.
10. Glaser M. Hematološka maligna limfoproliferativna obolenja in monoklonska protitelesa. In: Hojs R, Krajnc I, eds. 18. srečanje internistov in zdravnikov splošne medicine »Iz prakse za prakso« z mednarodno udeležbo, Maribor, 1. in 2. junij 2007. Zbornik predavanj in praktikum. Maribor: Univerzitetni klinični center; 2007. p. 35-48.
11. Zaja F, Iacona I, Masolini P, Russo D, Sperotto A, et al. B cell depletion with rituximab as treatment for immune hemolytic anemia and chronic thrombocytopenia. *Haematologica* 2002; 87: 189-95.
12. Siddiqui K, Cahalane E, Keogan M, Hardiman O. Chronic ataxic neuropathy with cold agglutinins: atypical phenotype and response to anti CD 20 antibodies. *Neurology* 2003; 61: 1307-8.
13. Engelhardt M, Jakob A, Ruter B, Trepel M, Hirsch FI, et al. Severe cold hemagglutinin disease (CHD) succesfully treated with rituximab. *Blood* 2002; 100: 1922-3.
14. Robak T. Monoclonal antibodies in the treatment of autoimmune cytopenias. *Br J Haematol* 2004; 72: 79-88.
15. Berentsen S, Tjonnfjord GE, Brudevold R, et al. Favourable response to therapy with the anti CD 20 monoclonal antibody rituximab in primary chronic cold agglutinin disease. *Br J Haematol* 2001; 115 : 79-83.
16. Camou F, Viallard IF, Pellegrin JL. Rituximab in cold agglutinin disease. *Rev Med Interne* 2003; 24: 501-4.
17. Hedge UP, Wilson WH, White T, Cheson BD. Rituximab treatment of refractory fludarabine associated immune thrombocytopenia in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002; 100: 2260-2.
18. Liu NS, O'Brien S. Monoclonal antibodies in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Med Oncol* 2004; 21: 297-304.
19. Maloney DG, Lies TM, Czerwinski DK, et al. Phase I clinical trials using escalating single dose infusion of chimeric anti CD 20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8) in patients with recurrent B cell lymphoma. *Blood* 1994; 84: 2457-66.

Prispelo 2008-03-03, sprejeto 2008-03-06