

Úskalia liečby COVID-19 u hematoonkologickej pacientky s preexistujúcou pľúcnou komorbiditou

MUDr. Zuzana Rusiňáková, MUDr. Miriam Ladická, doc. MUDr. Luboš Drgoňa, CSc., MHA

Klinika onkohematológie LF UK a NOÚ, Bratislava

Úvod: Na prelome rokov 2019 – 2020 začala vo svete pandémia vyvolaná koronavírusom, neskôr označeným ako SARS-CoV-2. Tento vírus spôsobuje ochorenie COVID-19. Naše poznatky o liečbe infekcie, mechanizme vzniku a riešení hyperinflamačného syndrómu (resp. cytokínovej búrky) sú stále veľmi obmedzené.

Cieľ: Kazuistika ukazuje komplexný liečebný prístup u pacientky s preexistujúcim pľúcnym ochorením a súčasne výrazne narušenou imunitnou odpoveďou po liečbe s využitím CAR-T buniek (T-lymfocyty s antigénovým chimérickým receptorom), u ktorej došlo k rozvoju COVID-19 a neskôr i k masívnej zápalovej reakcii – pravdepodobne v dôsledku zlyhania imunitného systému pri odstraňovaní vírusovej nálože. Z tohto dôvodu sme základné terapeutické postupy rozšírili o podanie tocilizumabu a rekonvalescentnej plazmy. To viedlo k stabilizácii klinického stavu, regresii zápalového pľúcneho procesu a nakoniec i k vymiznutiu SARS CoV-2 (stanoveného pomocou PCR).

Záver: Hyperinflamačný syndróm pri ochorení COVID-19 môžeme definovať ako stav deregulácie a pretrvávajúcej aktivácie lymfocytov a makrofágov, ktorý vedie k uvoľneniu veľkého množstva cytokínov spôsobujúcich systémový zápal s rizikom multiorgánového zlyhania. Aktuálne sa rozširujú možnosti antivírusovej liečby, ktorá sa odporúča podať pred rozvojom závažnej formy ochorenia COVID-19 (napr. bamlanivimab). Sú dostupné i nástroje pre moduláciu imunitnej odpovede, avšak u hematoonkologických pacientov musíme individualizovať všetky liečebné možnosti s prihliadnutím k ich rizikám a benefítom.

Kľúčové slová: SARS-CoV-2, COVID-19 infekcia, tocilizumab, rekonvalescentná plazma, CAR-T bunková terapia, hyperinflamačný syndróm

The complexity of COVID-19 treatment in hematooncological patient with pre-existing pulmonary comorbidity

Introduction: Pandemic induced by coronavirus, later known as SARS-CoV-2, began worldwide at the turn of 2019-2020. This virus causes COVID-19 disease. Our knowledge about the treatment of infection, the mechanism of origin and management of hyperinflammatory syndrome (or cytokine storm) is very limited.

Aim: The case report shows a comprehensive treatment approach in a patient with pre-existing lung disease and at the same time a significantly impaired immune response (after CAR-T cell therapy). Patient developed COVID-19 disease and later a massive inflammatory response - probably due to a failure of immune system when removing the viral load. Therefore, we have extended the basic therapeutic procedures, tocilizumab and convalescent plasma were administered. This led to stabilization of the clinical condition, regression of the inflammatory lung process and ultimately to the clearance of SARS CoV-2 (determined by PCR).

Conclusion: Hyperinflammatory syndrome in COVID-19 disease can be defined as a state of deregulation and persistent activation of lymphocytes and macrophages, which leads to the release of large amounts of cytokines causing systemic inflammation with the risk of multiorgan failure. Antiviral treatment options recommended before the development of a serious COVID-19 disease are expanding (eg bamlanivimab). Modulation of the immune response is also available, but in hematooncologic patients we must individualize all treatment options considering their risks and benefits.

Key words: SARS-CoV-2, tocilizumab, convalescent plasma, CAR-T cell therapy, hyperinflammatory syndrome

Onkológia (Bratisl.), 2021;16(2):112-115

Úvod

Infekcia vírusom SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus) predstavuje dnes výzvu pre všetky odvetvia medicíny. Napriek už viac ako rok prebiehajúcej pandémie sú naše znalosti o koronavírusе rovnako ako aj informácie o liečbe infekcie a mechanizme vzniku komplikácií nedostatočné. Ešte menej informácií máme v prípade skupiny hematoonkologických pacientov, ktorí s prihliadnutím k určitým špecifikám (chemoterapia, biologická/imunosupresívna liečba, (pan)cytopenia, vyso-

ký podiel liekových interakcií) vyžadujú individualizovaný prístup.

Popis prípadu

Priebeh ochorenia pred infekciou SARS-CoV-2

U 39-ročnej ženy s preexistujúcou perzistujúcou ťažkou bronchiálnou astmou diagnostikovanou už v puberte (v 15 rokoch) bol diagnostikovaný CD20⁺ difúzny veľkobunkový lymfóm B pôvodu – DLBCL (NOS), non-GCB fenotyp, Ki-67 90 %, bez prestavby N-myc génu. Bolo určené

klinické štádium – IIIB (výrazná abdominálna lymfadenopatia s útlakom žlčových ciest, v. portae a obličky vpravo – bez dilatácie dutého systému, s hepatosplenomegáliou; infiltrácia kostnej drene a likvoru nebola potvrdená). Pacientka celkovo absolvovala 6 cyklov chemoterapie R-CHOP (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicín, vinkristín, prednizón). Prvý cyklus bol komplikovaný obojstrannou pneumóniou s nutnosťou prechodnej umelej pľúcnej ventilácie a rozvojom perzistujúcej polyneuropatie s chabou paraparézou dolných končatín. Po ukončení liečby bola pozoro-

vaná progresia ochorenia podľa PET/CT (uzlinové oblasti supraklavikulárne vľavo, retroperitoneálne, v oblasti mezentéria a parailicky vpravo). Následne bola indikovaná záchranná liečba pomocou dvoch cyklov ICE (ifosfamid, etopozid, karboplatina) s dosiahnutím kompletnej remisie ochorenia (komplikáciou bola hlboká žilová trombóza pri zavedenom centrálnom žilovom katétri s nutnosťou dlhodobej antikoagulácie) a realizovaná autológna transplantácia krvotvorných kmeňových buniek po prípravnom režime BeEAM (bendamustín, etopozid, cytozínarabinozid, melfalan). Na PET/CT dva mesiace po transplantácii bol obraz pretrvávajúcej kompletnej remisie choroby. O 4 mesiace si pacientka nahmatala infiltrát v pravom prsníku (histologicky bol verifikovaný relaps DLBCL). Vzhľadom na prognosticky nepriaznivý priebeh ochorenia a vyššie riziko postihnutia CNS bola indikovaná liečba HD-MTX+AraC (metotrexát, cytozínarabinozid) vrátane intratekálnej profylaxie, ktorá bola komplikovaná v 2. cykle výraznou hematologickou toxicitou a bakteriovou perirektálnou infekciou. Pacientka bola indikovaná na bunkovú terapiu CAR-T lymfocytmi. Absolvovala zber autológnych mononukleárných buniek, preosťujúcu liečbu gemcitabínom a po lymfodeplečnej terapii FluCy (fludarabín, cyklofosfamid) podanie CAR-T lymfocytov (tisagenlecleucel) – 20 mesiacov od vstupnej diagnózy. CAR-T bunková liečba prebehla bez komplikácií (syndróm z uvoľnenia cytokínov gr 1), bez neurotoxicity. CT vyšetrením bola potvrdená druhá remisia ochorenia. Dva mesiace od ukončenia CAR-T bunkovej terapie bola pacientka hospitalizovaná so symptomatickým ochorením COVID-19 (febrilita, Ag/PCR pozitívna). Boli podávané širokospektrálne ATB, substitúcia IVIG a podporná liečba. Pacientka bola klinicky stabilizovaná a preferovala ambulantnú starostlivosť s rešpektovaním karanténnych opatrení pri stálom pretrvávajúcom PCR pozitívnom SARS-CoV-2, pričom Ag testy boli negatívne, ambulantne boli podávané ATB (levofloxacin a cefixim).

Popis infekčnej komplikácie – ochorenie COVID-19

Pacientka bola prijatá 5 mesiacov po ukončení CAR-T bunkovej terapie

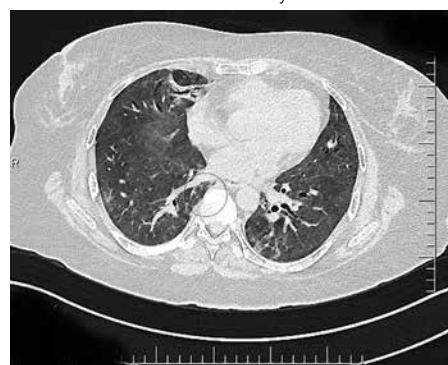
pre celkové zhoršenie stavu v domácom prostredí (prekolapsové stavy s hypotenziou, tachykardia 145/min a febrília). V doplnenom CT hrudníka bola vylúčená embolizácia do a. pulmonalis a v pľúcnom parenchýme dominoval obraz bilaterálnych škvrnitých splyvajúcych infiltrátov a opacit mliečneho skla (podozrenie na COVID-19 pneumóniu, obrázok 1). Iničiálne bola pacientka kardiopulmonálne stabilná, bez nutnosti oxygenoterapie, vzhľadom na dlhotrvajúce horúčky a rozvoj pancytopenie (dominantne neutropenie) bola podaná (okrem štandardnej podpornej liečby) i širokospektrálna antibiôtická a antimykotická terapia, ktorá bola neskôr upravená podľa aktuálnych kultivačných záchytov (polyrezistentná *Klebsiella pneumoniae*) – meropenem, linezolid, kaspofungín. Zrealizovali sme bronchoskopiu s bronchoalveolárnou lavážou (BAL) s morfológicky negatívnym nálezom. Odbery z BAL boli kompletne negatívne (bakteriológia, mykológia, aspergilový/kandidový antigén, PCR *Pneumocystis jirovecii*, PCR CMV, EBV, HSV, PCR - Chlamydie, Mycoplasma) potvrdila sa iba PCR pozitívna SARS-CoV-2. Napriek antiinfekčnej liečbe a podpornej terapii ochorenia COVID-19, antikoagulačnej profylaxii a substitúcii imunoglobulínov pretrvávali horúčky, rozvíjala sa respiračná insuficiencia a dochádzalo k progresii zápalových parametrov – elevácia CRP, IL-6 a feritín (graf 1, 2). Realizovali sme kontrolné vyšetrenie kostnej drene k vylúčeniu relapsu choroby i príp. hemofagocytovvej lymfohistiocytózy. Empiricky sme upravili ATB liečbu (ceftazidim/avibactam, kolistín, levofloxacin, kaspofungín). Tieto opatrenia nevedli k stabilizácii stavu pacientky, preto bol podaný tocilizumab v dávke 600 mg. V ďalšom priebehu hospitalizácie sa prehĺbila respiračná insuficiencia s desaturáciou ($SpO_2 = 70\%$) a nutnosťou napojenia high flow oxygenácie (HFNO) (iniciálne $FiO_2 1,0$, flow 60 l/min), na ktorej bola pozorovaná rýchla stabilizácia stavu s možnosťou postupného zníženia ventilačných parametrov bez nutnosti napojenia na UPV. Stav pacientky sa stabilizoval i bez úpravy antimikrobiálnej terapie, takže nepredpokladáme rozvoj infekčnej komplikácie po aplikácii tocilizumabu. Liečbu sme ešte rozšírili

Obrázok 1. CT vstupný nález



Bilaterálne v pľúcnom parenchýme vo všetkých segmentoch obraz škvrnitých splyvajúcych infiltrátov a zhrubnutých bronchiálnych stien s maximom nálezu v ľavom dolnom pľúcnom laloku

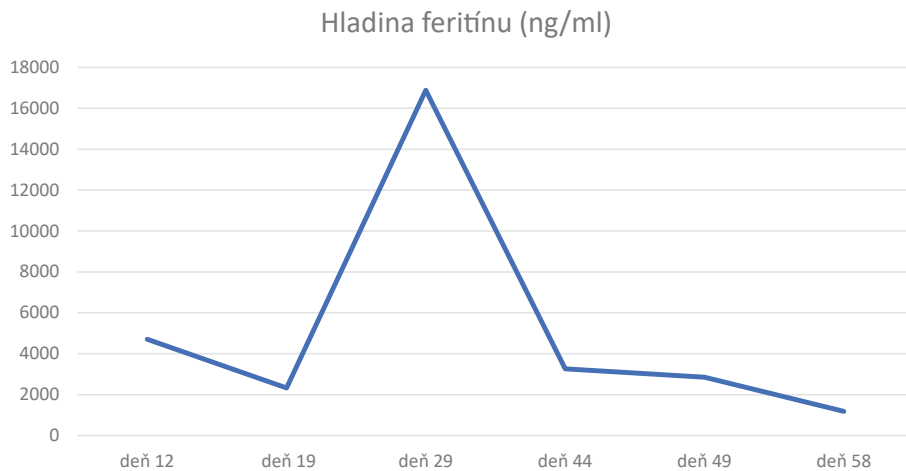
Obrázok 2. HRCT kontrolné vyšetrenie



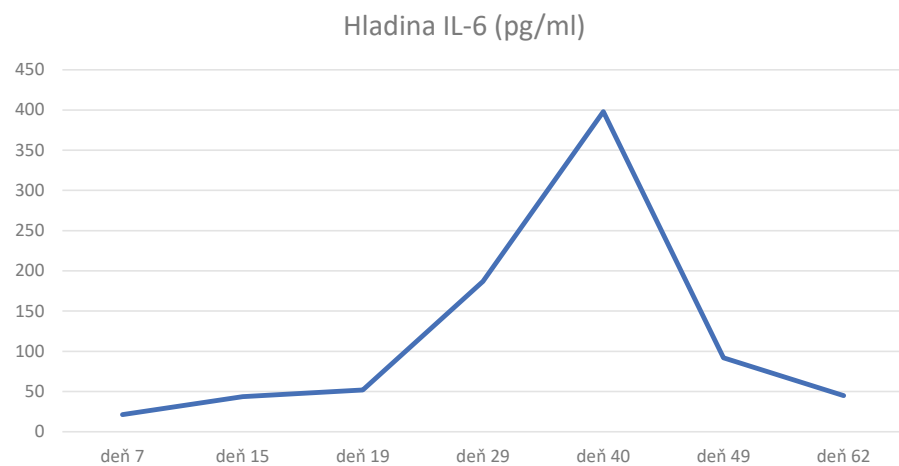
V pľúcnom parenchýme bilaterálne postupná regresia infiltrátov s pretrváváním hrubých fibrotických pruhov, subpleurálnych opacit mliečneho skla a akcentovaného interstícia

o podanie ivermektínu. V laboratórnych odberoch dochádza k pozvoľnému poklesu zápalových parametrov i ústupu horúčky. Štyri mesiace od prvého záchytu pozitívity SARS-CoV-2 (PCR) bolo pozorované pretrvávajúce nálezu, pričom neboli detegované anti SARS-CoV-2 protilátky. Podali sme rekonvalescentnú plazmu. Po 14 dňoch HFNO bolo možné ventilačnú podporu ukončiť a pokračovať v rehabilitácii, realimentácii i redukcii glukokortikoidov. Pacientke sa zlepšil klinický stav, bez horúčok s potrebou intermitentnej oxygenoterapie 2 – 3l/min pri námahe (požičaný O_2 koncentrátor na domácu oxygenoterapiu), čo nám umožňuje ju po 7 týždňoch od prijatia prepustiť do ambulantnej starostlivosti. Vzhľadom na trvajúcu PCR pozitívitu SARS CoV-2 je pacientke následne po 3 týždňoch od prepustenia opäť podaná rekonvalescentná plazma a zrealizované kontrolné HRCT pľúc. Na HRCT je obraz postupnej regresie infiltrátov s perzistenciou fibrotických

Graf 1. Vývoj hladiny feritínu



Graf 2. Vývoj hladiny IL-6



pruhov a subpleurálnych opacít mliečného skla (obrázok 2). Po 5 mesiacoch od diagnózy COVID-19 má pacientka pri kontrolnom vyšetrení prvýkrát negatívny PCR výsledok.

Diskusia

Kazuistika dokumentuje komplikovaný prípad hematoonkologickej pacientky s preexistujúcou pľúcnou komorbiditou krátko po podaní CAR-T bunkovej terapie. U pacientky nedochádza k zhoršeniu klinického stavu ihneď pri záchyťe prvej pozitivity PCR SARS-CoV-2, ale až postupne v priebehu dlhšieho časového úseku, pričom iniciálnym dominujúcim problémom nebolo zhoršovanie dýchavičnosti, ale kontinuálne febrilie. Intenzívna oxygenoterapia (HFNO) je použitá až o 3 mesiace od stanovenia diagnózy COVID-19. Na postupnom zhoršovaní stavu sa pravdepodobne nepodieľala iba vlastná infekcia, ale najmä

imunitné/zápalové procesy, ku ktorým dochádza z dôvodu narušenia imunitnej odpovede (hyperinflamačný syndróm). Je to stav deregulácie a pretrvávajúcej aktivácie lymfocytov a makrofágov, ktorý vedie k uvoľneniu veľkého množstva cytokínov, čo spôsobí systémový zápal s rizikom multiorgánového zlyhania s vysokou úmrtnosťou (1). Niektoré práce sa prikláňajú k názoru, že tento syndróm je dôsledkom poruchy imunitného systému pri odstraňovaní vírusovej náložky a má 2 stupne. V prvom nedôjde k zvládnutiu infekcie z dôvodu imunodeficitu, v druhom sa rozvinie výrazne zvýšená kompenzačná imunitná odpoveď s prejavom cytokínovej búrky (2). Naša pacientka bola po predchádzajúcej liečbe nádorového ochorenia, ktorá obsahovala imunochemoterapiu, autológnu transplantáciu periférnych kmeňových buniek a následne i podanie CAR-T bunkovej liečby. Stav pacientky sa ani po mesiaci

hospitalizácie nezlepšoval a nepodarilo sa (okrem záchyťu *Klebsiella pneumoniae*) potvrdiť inú infekciu. Boli výrazne zvýšené zápalové parametre a progredovala i hodnota feritínu, ktorý je v niektorých prácach považovaný za jeden z prvých parametrov cytokínovej reakcie (3). Preto sme sa aj napriek obavám z možných nežiaducich účinkov (septický stav, riziko perforácie čreva) rozhodli podať tocilizumab – monoklonovú protilátku proti receptoru pre IL-6. Používa sa v liečbe reumatoidnej artritídy a aktuálne v liečbe CRS pri podávaní CAR-T bunkovej terapie. IL-6 ako prozápalový cytokín hrá zásadnú úlohu pri vyvolaní zápalových reakcií a pri aktivácii adaptívnej imunity proti infekcii alebo poraneniu. Hladina IL-6 pravdepodobne môže byť aj prediktorom nepriaznivého vývoja infekcie. Bolo publikovaných viacero štúdií, ktoré ukazujú na zníženie mortality pri použití tocilizumabu pri závažných infekciách COVID-19 (4, 5), ako aj výsledky prvých randomizovaných štúdií, ktoré tento efekt nepotvrdili (6, 7). Tocilizumab je i súčasťou niektorých odporúčených postupov pre liečbu COVID-19 (8). Aktuálne prebiehajú ďalšie randomizované štúdie, ktoré sledujú efektivitu i bezpečnosť u pacientov s COVID-19, hematoonkologickí pacienti sú však minimálne zastúpení. Z nášho pohľadu je ešte stále málo dostupných informácií, preto je k jeho podaniu nutné pristupovať výrazne individuálne s prihliadnutím k rizikám. Pacientke bola podaná jedna dávka (600 mg) tocilizumabu, došlo k prechodnému zvýšeniu hladiny IL-6 (tocilizumab blokuje receptor pre IL-6), po ktorej už nasledoval postupný výrazný pokles. Pacientke sme opakovane podali rekonvalescentnú plazmu (plazmu darcov po prekonaní infekcie COVID-19). Rekonvalescentná plazma s dostatočným titrom neutralizujúcich protilátok by mohla mať priaznivý efekt na priebeh infekcie. Aktuálne najnovšie publikované randomizované štúdie tento jav všeobecne nepotvrdili (9), boli však cieleňé na iné skupiny pacientov s COVID-19. Stále panuje názor, že nemáme dostatok validných informácií proti ani za podanie plazmy. Avšak v našom prípade sme predpokladali, že imunosuprimovaná pacientka s narušenou protilátkovou odpoveďou a prolongova-

Tabuľka 1. Základné hodnoty krvného obrazu a koagulácie

	Prijatie (deň 1)	Tocilizumab (deň 30)	Plazma (deň 43)	Prepustenie (deň 54)
Leukocyty ($10^9/l$)	2,21	6,81	4,47	7,33
Erytrocyty ($10^{12}/l$)	3,07	3,7	2,7	2,93
Hemoglobín (g/l)	92	106	91	106
Hematokrit (%)	0,269	0,347	0,286	0,315
Trombocyty ($10^{12}/l$)	131	45	67	74
Neutrofilý – abs. počet ($10^9/l$)	1,25	5,91	2,81	4,47
Protrombínový čas (%)	80	70	120	103
Aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (sec)	25,4	25,3	24,40	22,08
Fibrinogén (g/l)	5,4	12,26	2,37	3,86
D-diméry (mg/l)	0,4	1,1	0,4	0,27

Tabuľka 2. Základné biochemické parametre

	Prijatie (deň 1)	Tocilizumab (deň 30)	Plazma (deň 43)	Prepustenie (deň 54)
Urea (mmol/l)	1,9	4,4	3,6	5,5
Kreatinín (umol/l)	41,3	48,8	37,3	51,2
Sodík (mmol/l)	131	141	138	130
Draslík (mmol/l)	3,5	5,3	3,4	5,0
Chloridy (mmol/l)	96,1	107	99	96,2
Vápnik (mmol/l)	2,18	2,39	2,20	2,51
Albumín (g/l)	39	29,4	36	47
Glykémia (mmol/l)	5,1	7,6	5,3	5,1
Bilirubín (umol/l)	15,8	13,1	8,9	8,8
Alanínaminotransferáza (ukat/l)	1,19	0,45	0,50	0,54
Aspartátaminotransferáza (ukat/l)	0,88	0,97	0,63	0,42
Alkalická fosfatáza (ukat/l)	2,47	2,57	1,52	1,92
Gamaglutamyltransferáza (ukat/l)	3,98	2,32	1,92	2,68
Laktátdehydrogenáza (ukat/l)	6,84	9,64	7,74	5,74
C-reaktívny proteín (mg/l)	82,6	318	0,5	13,88
Prokalcitonín (ng/l)	0,01	0,25	0,04	0,07
IL-6 (pg/l)	23	187	300	45

nou pozitívou PCR SARS-CoV-2 môže profitovať z jej podania, čo podporujú aj štúdie s rekonvalescentnou plazmou pre pacientov s B-bunkovou depléciou (10).

Záver

Liečba COVID-19 u pacientov s hematoonkologickou malignitou, ktorí

súčasne podstupujú imunochemoterapiu či inú liečbu, predstavuje komplexný problém, v ktorom je zatiaľ stále veľa neznámych, pričom preexistujúce narušenie fyziologickej imunitnej odpovede má v priebehu i prognóze infekcie zásadnú úlohu. K štandardným postupom liečby infekcie SARS-CoV-2 je preto v tejto

skupine pacientov potrebné individuálne zvažovať ďalšie terapeutické možnosti.

Podakovanie za hodnotenie zobrazovacích vyšetrení patrí MUDr. Jane Rusnákovej a MUDr. Marekovi Makovníkovi (Národný onkologický ústav).

Literatúra

- England JT, Abdulla A, Biggs CM, et al. Weathering the COVID-19 storm: Lessons from hematologic cytokine syndromes. *Blood Rev.* 2021;45:100707. doi: 10.1016/j.blre.2020.100707.
- Kim JS, Lee JY, Yang JW, et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics.* 2021;11(1):316-329.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-1034.
- Campochiaro C, Della-Torre E, Cavalli G et al. Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study. *Eur J Intern Med.* 2020;76:43-49.
- Toniati P, Piva S, Cattalini M, et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev.* 2020;19(7):102568.
- Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2021;181(1):32-40.
- Cortegiani A, Ippolito M, Greco M, et al. Rationale and evidence on the use of tocilizumab in COVID-19: a systematic review. *Pulmonology.* 2021;27(1):52-66.
- Gulick RM, Lane HC, Masur H. National Institute of Health; 2020. Guidelines for management of COVID-19. Dostupné na: <<https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/>>.
- Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;384(7):619-629.
- Hueso T, Poudereux C, Péré H, et al. Convalescent plasma therapy for B-cell-depleted patients with protracted COVID-19. *Blood.* 2020;136(20):2290-2295.

MUDr. Zuzana Rusnáková

Klinika onkohematológie LF UK a NOÚ
Klenová 1, 831 03 Bratislava
zuzana.rusinakova@nou.sk