

Łuszczyca indukowana adalimumabem w trakcie leczenia nieswoistego zapalenia jelit – opis przypadku

Adalimumab induced psoriasis during the treatment of inflammatory bowel disease – case report

Edyta Lelonek, Magdalena Dębicka, Joanna Maj, Anita Hryncewicz-Gwóźdź, Łukasz Matusiak

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Przeł Derm 2015, 102, 331–335

DOI: 10.5114/dr.2015.53422

SŁOWA KLUCZOWE:

łuszczyca, inhibitory TNF- α , adalimumab, choroba Leśniowskiego-Crohna.

KEY WORDS:

psoriasis, anti-TNF agents, adalimumab, Crohn's disease.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Edyta Lelonek
Katedra i Klinika Dermatologii,
Wenerologii i Alergologii
Uniwersytet Medyczny
we Wrocławiu
ul. Chałubińskiego 1
50-368 Wrocław
tel.: +48 605 109 979
e-mail: elelonek@gmail.com

STRESZCZENIE

Wprowadzenie. Inhibitory czynnika martwicy nowotworów α (ang. *tumor necrosis factor α – TNF- α*) znajdują zastosowanie w leczeniu wielu chorób z kręgu IMID (ang. *immune-mediated inflammatory disease*), do których należą m.in. nieswoiste zapalenia jelit czy łuszczyca. Wśród działań niepożądanych, które mogą powodować leki anti-TNF- α , znajduje się także indukcja zmian skórnych typowych dla łuszczycy.

Cel pracy. Przedstawienie 2 przypadków łuszczycy, która pojawiła się w trakcie leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem (ADA).

Opis przypadków. U 2 kobiet leczonych ADA z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna wystąpiła łuszczyca, którą rozpoznano na podstawie obrazu klinicznego i potwierdzono badaniem histopatologicznym. W pierwszym przypadku kontynuowano iniekcje ADA oraz zastosowano miejscowe preparaty przeciwłuszczycowe z dobrym efektem terapeutycznym. U drugiej pacjentki leczenie ADA zostało przerwane, a zmiany skórne uległy remisji w wyniku wdrożenia terapii miejscowej.

Wnioski. Współwystępowanie chorób z kręgu IMID stwarza trudności terapeutyczne i wymaga ponownego spojrzenia na ich etiopatogenezę, która może mieć wspólne podłoże. Konieczne są dalsze badania nad mechanizmami działania leków biologicznych.

ABSTRACT

Introduction. Anti-tumor necrosis factor α (anti-TNF- α) antibodies are used to treat immune-mediated inflammatory diseases (IMID), which include inflammatory bowel diseases or psoriasis. In the group of adverse events induced by anti-TNF agents we can observe psoriatic lesions.

Case report. We present two women who in the course of therapy of Crohn's disease with adalimumab (ADA) developed psoriasis. Diagnosis was based on the clinical picture and confirmed by histopathological examination. In the first case, treatment with ADA was continued

and topical therapy was started, with a good effect. The second patient abandoned ADA therapy and the skin lesions resolved due to the external treatment, too.

Conclusions. The comorbidity of IMID creates therapeutic difficulties and requires further study to elucidate pathophysiology of these diseases, as well as to clarify the mechanism of action of anti-TNF agents.

WPROWADZENIE

Poznanie roli czynnika martwicy nowotworów α (ang. *tumor necrosis factor α* – TNF- α) w patogenezie chorób z kręgu IMID (ang. *immune-mediated inflammatory disease*), takich jak łuszczyca, reumatoidalne zapalenie stawów czy nieswoiste zapalenia jelit, pozwoliło na wdrożenie terapii selektywnie blokujących tę cytokinę. Pomimo obserwowanych pozytywnych efektów leczniczych inhibitory TNF- α nie są pozbawione działań niepożądanych, do których należą m.in. zmiany skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona/toksyczna nekroliza naskórka, świąd skóry, choroby pęcherzowe, wyprysk, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, łysienie plackowate czy toczeń polekowy. Zaskakujące jest jednak pojawianie się kolejnych opisów przypadków łuszczycy indukowanej lekami biologicznymi, np. adalimumabem (ADA), u pacjentów stosujących ten preparat z powodu schorzeń reumatologicznych czy gastroenterologicznych [1, 2].

CEL PRACY

Przedstawienie 2 przypadków łuszczycy, która pojawiła się w trakcie leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. *Crohn's disease* – CD) ADA.

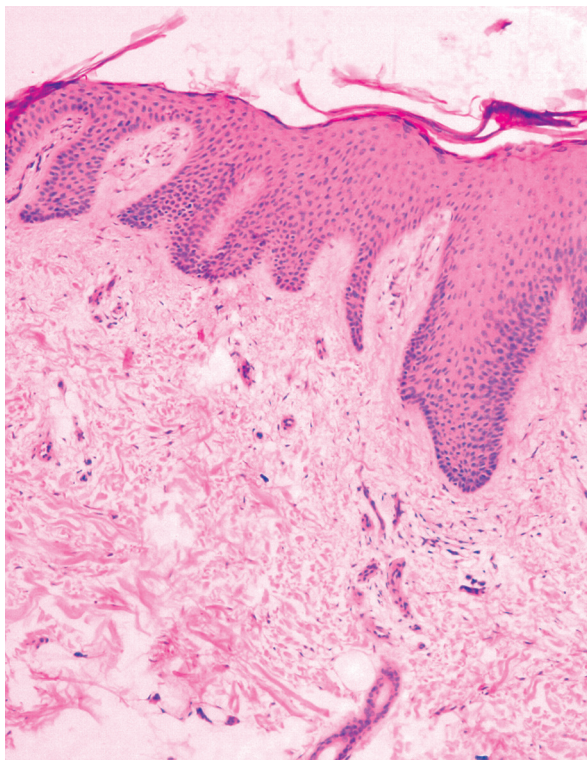


Rycina 1. Zmiany łuszczycowe na tułowiu u pacjentki nr 1
Figure 1. Psoriatic lesions on the trunk in patient no. 1

OPISY PRZYPADKÓW

Przypadek 1.

U 18-letniej kobiety z rozpoznaną ponad 10 lat temu CD z powodu niezadowolającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne (sulfasalazyna w dawce 1,5 g/dobę oraz metotreksat w dawce 10 mg/tydzień przyjmowanych odpowiednio przez 5 i 2 lata) zastosowano leki biologiczne – początkowo 3 iniekcje z infliksymabu w odstępach dwumiesięcznych, jednak nie uzyskano poprawy stanu klinicznego. Następnie pacjentka otrzymała kolejny preparat z grupy inhibitorów TNF- α – ADA – w dawce 20 mg podskórnie co 2 tygodnie, który dobrze tolerowała. Ze względu na zaostrzenie procesu zapalnego w obrębie końcowego odcinka jelita cienkiego po około



Rycina 2. Obraz histopatologiczny zmian skórnych u pacjentki nr 1
Figure 2. Histopathological picture of skin lesions in patient no. 1

5 latach leczenia zwiększono dawkę ADA do 20 mg co 7 dni i osiągnięto zadowalający efekt terapeutyczny. Po 3 miesiącach od modyfikacji dawki ADA na skórze pacjentki pojawiły się zmiany skórne klinicznie odpowiadające łuszczycy.

W badaniu fizykalnym obserwowano liczne rozsiane, dobrze odgraniczone ogniska złonych różowych grudek pokrytych cienką warstwą srebrzystobiałej łuski, lokalizujące się na skórze tułowia, kończyn górnych i dolnych oraz na skórze owłosionej głowy. Obserwowano ponadto pojedyncze krosty na grzbietach rąk i na stopach (ryc. 1). Błony śluzowe i płytki paznokciowe były wolne od zmian chorobowych. Wywiad rodzinny w kierunku łuszczycy był ujemny, a w kierunku chorób dotyczących układu pokarmowego – celiakia u brata pacjentki, wrzodziejące zapalenie jelita grubego u matki.

W badaniach laboratoryjnych odnotowano umiarkowaną niedokrwistość mikrocytarną z niedoboru żelaza – hemoglobina (Hgb) 10,5 g/dl, nadpłytkowość – 580 tysięcy, nieznacznie przyspieszony odczyn Biernackiego (OB) – 25 mm, podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych – aminotransferaza alaninowa (AlAT) – 93 U/l, aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) – 99 U/l.

Biopsja wykonana ze skóry zmienionej chorobowo wykazała w obrazie histopatologicznym cechy typowe dla łuszczycy – hiperkeratozę, parakeratozę, papillomatozę oraz nacieki limfocytarne w górnej warstwie skóry właściwej (ryc. 2).

U pacjentki kontynuowano terapię ADA, a w leczeniu łuszczycy zastosowano preparat miejscowy – kalcypotriol – z dipropionianem betametazonu, w wyniku czego uzyskano remisję zmian skórnych.

Przypadek 2.

Kobieta 49-letnia z rozpoznaną CD, na którą choruje od ponad 20 lat, dotychczas trzykrotnie operowana z powodu nawrotowych zwężeń w obrębie przewodu pokarmowego. W trakcie leczenia nieswoistego zapalenia jelit (ang. *inflammatory bowel disease* – IBD) pacjentka przyjmowała przez 12 miesięcy mesalazynę w dawce 2 g/dobę oraz azatioprynę w dawce 2,2 mg/kg m.c./dobę, nie osiągnięto jednak zadowalającego efektu terapeutycznego. Z tego powodu u pacjentki wdrożono dodatkowo leczenie biologiczne ADA w dawce 40 mg/dobę co 2 tygodnie. Po 6 tygodniach stosowania ADA na skórze obserwowano wykwity charakterystyczne dla łuszczycy.

W badaniu przedmiotowym stwierdzono rozległe blaszki łuszczycowe w okolicy łonowej, ogniska grudkowo-rumieniowo-złuszczające na plecach, klatce piersiowej i kończynach dolnych, złone blaszki łuszczycowe pokryte znaczną ilością łuski na skórze owłosionej głowy oraz nadżerki na grzbietach i pęk-



Rycina 3. Zmiany skórne u pacjentki nr 2

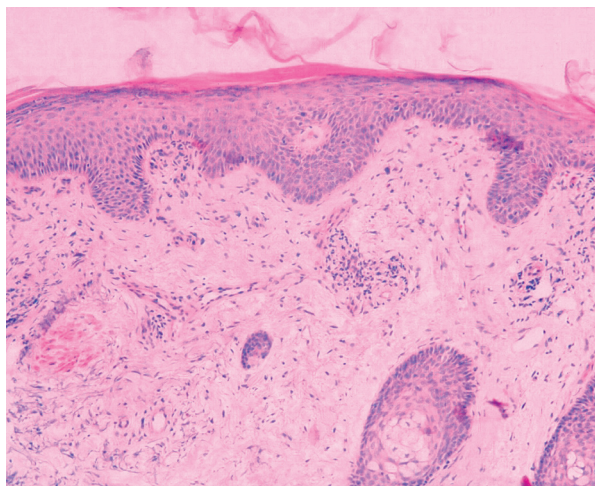
Figure 3. Skin lesions in patient no. 2

nięcia na podszewkach stóp (ryc. 3). Wywiad rodzinny w kierunku łuszczycy był ujemny.

W wykonanych badaniach dodatkowych z nieprawidłowości stwierdzono podwyższone parametry stanu zapalnego – leukocytoza – 10,74 tysięcy i przyspieszony OB – 26 mm.

Wykonano biopsję ze skóry zmienionej chorobowo i poddano ocenie histopatologicznej, w której wykazano cechy odpowiadające łuszczycy – hiperkeratozę, agranulozę oraz nieznaczną spongiozę (ryc. 4).

U pacjentki, podobnie jak w pierwszym przypadku, kontynuowano terapię ADA, a w leczeniu miejscowym zmian łuszczycowych zastosowano początkowo kalcypotriol z dipropionianem betametazonu oraz dodatkowo propionian klobetazolu, nie uzyskano jednak remisji zmian skórnych. Pacjentka z powodu braku poprawy stanu miejscowego, znacznego obniżenia jakości życia oraz nietolerancji choroby zaniechała dalszej terapii ADA w 14. tygodniu od pojawienia się pierwszych zmian łuszczycowych. U chorej obserwowano stopniową redukcję wykwitów łuszczycowych, utrzymując powyżej opisane leczenie zewnętrzne.



Rycina 4. Obraz histopatologiczny zmian skórnych u pacjentki nr 2
 Figure 4. Histopathological picture of skin lesions in patient no. 2

OMÓWIENIE

Etiopatogeneza łuszczycy i IBD nie jest do końca poznana. Postuluje się udział m.in. czynników genetycznych, immunologicznych czy środowiskowych, przy czym wydaje się, że komponenta immunologiczna odgrywa znaczącą rolę w długotrwałym przebiegu procesów zapalnych w tych chorobach oraz odpowiada za ich progresję. Przewlekły proces zapalny spowodowany uruchomieniem kaskady cytokin angażuje m.in. TNF- α . Badania nad patogenizacją tych chorób umożliwiły wprowadzenie do leczenia bardziej selektywnych form terapii, m.in. inhibitorów TNF- α , takie jak infliksymab, etanercept czy ADA. Terapia ta opiera się na hamowaniu produkcji prozapalnej cytokiny TNF- α przez komórki dendrytyczne [3]. Nie jest ona jednak pozbawiona działań niepożądanych, m.in. wzmożonego ryzyka infekcji, pogłębienia istniejącej niewydolności serca, zapalenia nerwu wzrokowego czy anemii aplastycznej. W trakcie leczenia inhibitorami TNF- α odnotowuje się także wiele powikłań skórnych – choroby pęcherzowe, zespół Stevensa-Johnsona/toksyczną nekrolizę naskórka, świąd skóry, wyprysk, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, łysienie plackowate, toczkę polekową i paradoksalnie nawet wystąpienie lub nasilenie się łuszczycy [1].

W piśmiennictwie opisano dotąd pojedyncze przypadki łuszczycy indukowanej inhibitorami TNF- α , ich częstość występowania szacuje się na 2,3–5% [4]. Przyczyna tego procesu nadal nie jest do końca poznana. Wśród proponowanych mechanizmów powyższego fenomenu znalazła się m.in. swoista dysproporcja spowodowana działaniem inhibitorów TNF- α . Nadmierna inhibicja cytokiny TNF- α , zwłaszcza u osób predysponowanych genetycznie, może indukować proces dojrzewania plazmocyto-

idalnych komórek dendrytycznych odpowiedzialnych za produkcję interferonu α (IFN- α). Blokowanie działania TNF- α może w ten sposób skutkować zwiększoną produkcją IFN- α i wzbudzać migrację komórek T do skóry. Ponadto w pracy Włodarczyka i wsp. [5] stwierdzono korelację między znaczącym zwiększeniem stężenia interleukiny 17A (IL-17A) i IL-23 u chorych z łuszczycą indukowaną inhibitorami TNF- α . W wyniku zastosowanego leczenia biologicznego i zablokowania działania TNF- α prekursorowe komórki T CD4⁺ pod wpływem działania transformującego czynnika wzrostu β (ang. *transforming growth factor- β* – TGF- β) oraz IL-6 mogą wstąpić na szlak zależny od IL-23. Zwiększone wartości IL-23 stymulują limfocyty Th17, które – wydzielając głównie IL-17A – inicjują reakcję zapalną. Interleukiny IL-17A i IL-23 odgrywają istotną rolę w powstawaniu zmian skórnych, tj. łuszczycy i zmian łuszczycopodobnych. Nadal jednak zrozumienie szlaków immunologicznych związanych z IL-23/IL-17A i TNF- α jest niepełne [6].

Wykwity łuszczycowe powstałe na skutek działania inhibitorów TNF- α u pacjentów z IBD charakteryzują się częstszym występowaniem zmian o typie krostkowicy dłoni i stóp. Ponadto zjawisko to częściej dotyczy kobiet i pacjentów bez wywiadu rodzinnego w kierunku łuszczycy. Większość opisanych przypadków łuszczycy indukowanej przez inhibitorów TNF- α odnosi się do schorzeń reumatologicznych, jednak wystąpienie łuszczycy podczas terapii biologicznej w IBD nie jest rzadkie i stwierdza się je w około 15% wszystkich doniesień. Czas pojawienia się zmian łuszczycowych od rozpoczęcia leczenia jest bardzo zróżnicowany – od kilku dni do kilku lat [4, 7–9].

W trakcie diagnostyki pacjentów ze zmianami o charakterze łuszczycowym indukowanymi inhibitorami TNF- α zaleca się wykonanie biopsji skóry zmienionej chorobowo w celu oceny histopatologicznej, która pomaga w potwierdzeniu rozpoznania. Ocena stopnia zaawansowania łuszczycy oraz wpływu, jaki wywiera ona na jakość życia, będzie determinować dalsze postępowanie terapeutyczne. Gdy zmiany skórne nie są rozległe (< 5% powierzchni ciała), można się ograniczyć do terapii miejscowej i/lub fototerapii (UVB 311 nm lub PUVA), co było możliwe w ponad połowie (55%) dotychczas opisanych przypadków [10]. Przy nieskuteczności takiego postępowania i/lub znaczącego obniżenia jakości życia należy wdrożyć inny lek immunomodulujący, w tym inny niż inhibitor TNF- α , lub leczenie konwencjonalne po przerwaniu dotychczasowego leczenia biologicznego [11].

Odstawienie inhibitorów TNF- α nie we wszystkich przypadkach jest wskazane w związku z możliwością progresji IBD, a w następstwie nierzadko ko-

niecznością wdrożenia postępowania chirurgicznego. Z tego względu należy skrupulatnie rozważyć przerwanie terapii inhibitorami TNF- α , a wszystkie decyzje terapeutyczne powinny być podejmowane indywidualnie po uwzględnieniu bilansu zysków i strat.

WNIOSKI

Łuszczyca indukowana inhibitorami TNF- α jest rzadkim zjawiskiem, które powinno być dokładnie raportowane, by umożliwić lepsze poznanie działania inhibitorów TNF- α oraz patogenezy chorób z kręgu IMID.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. **Iborra M., Beltran B., Bastida G., Aguas M., Nos P.:** Infliximab and adalimumab-induced psoriasis in Crohn's disease: a paradoxical side effect. *J Crohn's Colitis* 2011, 5, 157-161.
2. **Al-Mutairi A., Elkashlan M., Al-Fayed M.H., Swayed M.:** TNF- α inhibitor (adalimumab) induced psoriasis: a case report. *Australas J Dermatol* 2012, 55, 157-160.
3. **Cullen G., Kroshinsky D., Cheifetz A.S., Korzenik J.R.:** Psoriasis associated with anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: a new series and a review of 120 cases from the literature. *Aliment Pharmacol Ther* 2011, 34, 1318-1327.
4. **Guerra I., Algaba A., Lazaro Perez-Calle J., Chaparro M., Marin-Jimenez I., Garcia-Castellanos R. i inni:** Induction of psoriasis with anti-TNF agents in patients with inflammatory bowel disease: a report of 21 cases. *J Crohn's Colitis* 2012, 6, 518-523.
5. **Włodarczyk M., Sobolewska A., Wójcik B., Loga K., Fichna J., Wiśniewska-Jarosińska M.:** Correlations between skin lesions induced by anti-tumor necrosis factor-alpha and selected cytokines in Crohn's disease patients. *World J Gastroenterol* 2014, 20, 7019-7026.
6. **Angleucci E., Cocco A., Viscido A., Vernia P., Caprilli R.:** Another paradox in Crohn's disease: new onset of psoriasis in a patient receiving tumor necrosis factor-alpha antagonist. *Inflamm Bowel Dis* 2007, 13, 1059-1061.
7. **Denadai R., Teixeira F.V., Steinwurz F., Romiti R., Saad-Hossne R.:** Induction or exacerbation of psoriatic lesions during anti-TNF-alpha therapy for inflammatory bowel disease: a systemic literature review based on 222 cases. *J Crohns Colitis* 2012, 7, 517-524.
8. **Glenn J.C., Kobraei B.K., Russo J.J.:** Letter: New-onset psoriasis associated with adalimumab: a report of two cases. *Dermatol Online J* 2011, 17, 15.
9. **Fiorino G., Allez M., Malesci A., Danese S.:** Review article: anti-TNF-alpha induced psoriasis in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009, 29, 921-927.
10. **Salgueiro P., Lago P., Pedroto I.:** Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor therapy in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2013, 7, 325-325.
11. **Mostou A.E., Matekovits A., Dessinoti C., Antoniou C., Sfikakis P.P., Stratigos A.J.:** Cutaneous side effects of anti-tumor necrosis factor biologic therapy: a clinical review. *J Am Acad Dermatol* 2009, 61, 485-504.

Otrzymano: 26 III 2015 r.

Zaakceptowano: 11 V 2015 r.