

Psoriatická erythrodermia a liečba anti-TNF-alfa

Psoriatic Erythroderma and Anti-TNF-alfa

Uhrín T., Martinásková K.

Dermatovenerologické oddelenie, FNŠP J. A. Reimana, Prešov

Súhrn

Autori prezentujú kazuistiku 47-ročnej pacientky, ktorá bola prijatá na Dermatovenerologické oddelenie FNŠP Prešov pre generalizované kožné prejavy exantému typu erythema exsudativum multiforme. Nakoľko v predchorobí pre bolesti zubov a zápal užívala Ibalgin a Dalacin, kožné prejavy lekár prvého kontaktu pripisoval liekovej etiológii. Po celkovej liečbe antihistaminikami a pulznej steroidnej terapii kožný nález progredoval v zmysle erytému s výraznou deskvamáciou akrálnych častí, postupne prešiel až do erythrodermie. Histologické vyšetrenie aj imunohistologické vyšetrenie z kože vylúčilo imunobulózne ochorenie, histologický nález v popise svedčil pre psoriaziformné zmeny. Genetické vyšetrenie pozitivity Cw6-heterozygot v jednej z alel sa priklonilo k diagnóze psoriatickej erythrodermie. Nakoľko v ďalšej liečbe pacientka len veľmi slabo reagovala na celkovú liečbu retinoidmi a aj imunosupresívnu liečbu, po kompletnej príprave bola nastavená na biologickú liečbu etanerceptom (Enbrel v dávke 2 x 50 mg s.c. týždenne). Po prvých podaniach, pri dobrej tolerancii a za súčasného podávania retinoidov v nízkych dávkach a aj imunosupresívnej liečby cyklosporínom došlo k zmierneniu erytému aj ošupovaniu.

Kľúčové slová: Psoriáza, psoriatická erythrodermia, etanercept

Abstract

The authors present a case report of a 47-year-old female patient who was admitted to the Department of Dermatology, the University Hospital in Prešov because of generalised skin rash type symptoms of the erythema multiforme.

Before the onset of the disease the patient suffered from the toothache with inflammation that she treated with Ibalgin and also Dalacin. This made her primary care general practitioner attribute the cutaneous manifestations to the drugs etiology.

After undergoing a thorough treatment with antihistamines and steroid pulse therapy, the cutaneous findings progressed in terms of the erythema with marked desquamation of the acral parts, gradually proceeding to the erythroderma. The histological and immunohistochemical examinations of the skin excluded immunobullous disease; histology in the description testified to psoriasis changes.

Genetic examination of positivity Cw6-heterozygote in one of the alleles is inclined to the diagnosis of the psoriatic erythroderma. Since during the additional treatment the patient responded only very weakly to the overall treatment with retinoids and also to the immunosuppressive therapy, after the complete preparation she was set to the biological treatment with etanercept (Enbrel dose of 2 x 50 mg s.c. weekly).

With good tolerability after the first administrations, there occurs alleviation of erythema and there is also peeling during the concomitant administration of low doses of retinoids and also the cyclosporine immunosuppressive therapy.

Key words: psoriasis, psoriatic erythroderma, etanercept

Úvod

Psoriáza je chronické zápalové ochorenie s typickými kožnými prejavmi. Manifestácia ochorenia nastane pri zložitej súhre imunitných pochodov u osôb s genetickou predispozíciou, s asociáciou HLA antigénov (Cw6, B13, Bw57, DR7) a vplyvmi vonkajšieho prostredia.

Psoriáza spĺňa kritériá autoimunitného ochorenia, klasifikuje sa ako systémové autoimunitné ochorenia „like“, najsprávnejšie ako imunologicky mediované ochorenie. Psoriáza je chronické ochorenie na celý život a je sprevádzané závažnými komorbiditami. Každý prípad psoriázy je nutné posudzovať individuálne, problematiku riešiť interdisciplinárne a v liečbe využívať všetky možnosti systémovej terapie. Dôležité je defokalizovať ložiská infekcií v organizme pacienta [1].

Medzi hlavné patofyziologické rysy patrí hyperproliferácia epidermis s poruchou diferenciácie keratinocytov, zvýšená angiogenéza a imunopatologický zápal. Pri liečbe je cieľom zmiernenie aktivity a klinických prejavov pri súčasnej minimalizácii vedľajších účinkov.

Psoriatická erythrodermia má aj dnes osobitne ťažký priebeh [2]. Je to závažná forma psoriázy, koža je červená a olupuje sa, preto je tiež označovaná ako dermatitis exfoliativa. Tvorí menej ako 3 % prípadov psoriázy a postihuje takmer celý kožný povrch [3]. Skutočný výskyt erythrodermie v populácii nie je známy [4].

Erythrodermia môže vzniknúť ako primárna na predtým nezapálenej koži, alebo ako sekundárna, generalizáciou inej dermatózy, ktorá pritom stráca svoj pôvodný charakter. Sekundárne erythrodermie sa najčastejšie vyvíjajú pri

psoriáze, atopickej dermatitíde, seboroickej dermatitíde, pityriasis rubra pilaris, lichen planus a pemphigus foliaceus [5].

Psoriatická erythrodermia vzniká buď spontánne nepretržitým zväčšovaním sa ložísk pri erupтивно-exantematickej alebo chronicko-stacionárnej psoriáze, môže sa zjaviť aj po náhlom vysadení liečby glukokortikoidmi [2]. Ide spravidla o závažný stav sprevádzaný teplotami, zväčšením lymfatických uzlín, hypoalbuminémiou a bakteriálnou superinfekciou [6]. Priebeh psoriázy je nepredvídateľný, obvykle chronický, s veľkou tendenciou k recidívam po pôsobení provokačných faktorov [7].

Psoriaziformné prejavy môžu indukovať aj niektoré lieky a môžu byť na nerozoznanie od idiopatickej psoriázy. V klinickom obraze pozorujeme chronické ložiskové zmeny, ale aj závažné prejavy s prechodom do erythrodermie [8]. Poliekový priebeh môže byť závažný, napr. ak pacient nemal v anamnéze užívanie β -blokátorov, po ich užití do 72 hodín môže nastať akútne zhoršenie psoriázy. [9]. Lítium je základom liečby bipolárnej poruchy a je spojená s celým radom kožných nežiaducich účinkov, vrátane psoriázy [10].

Vlastné pozorovanie

Popisujeme kazuistiku 47-ročnej pacientky. V rodinnej anamnéze kožné ochorenia neudáva. Otec zomrel na rakovinu žalúdka, liečil sa na štítnu žľazu, matka sa liečila na problémy so srdcom, dve sestry sa liečia na štítnu žľazu. V osobnej anamnéze pacientky dominovalo vitiligo, autoimunitná tyreoiditída v štádiu hypothyreózy.

Terajšie ochorenie charakterizoval generalizovaný makulózny – makulopapulózny spľývavý exantém, miestami s naznačenou vezikuláciou, až erythema exudativum multiforme spojený s pruritom. Pacientka udávala v predchorobí bolesť zubov a užívala Ibalgin a Dalacin, preto bol pri prijímaní počiatkový stav hodnotený ako liekový exantém. Papulovezikulózny výsev dominoval v solárnej lokalizácii, ako aj v axilách v miestach vitiliga, ktorý ďalej v priebehu hospitalizácie progredoval. Počas hospitalizácie nastala výrazná dynamika kožného nálezu od prejavov typu pityriasis rubra pilaris až erythrodermie s masívnou deskvamáciou celého tela a tvorbou pustúl na akrálnych častiach.

U pacientky boli uskutočnené stomatologické, ORL, gynekologické, interné, pľúcne, infektologické, neurologické, endokrinologické a hematologické konziliárne vyšetrenia, USG abdomenu, krčných oblastí, axil a ingvín, RTG hrudníka, laboratórne a mikrobiologické vyšetrenia. Vyšetreniami bola vylúčená fokálna infekcia a malignita nezistená, kolonizácia iba bežnou flórou, sledované laboratórne parametre boli bez výraznejšieho posunu mimo referenčného rozmedzia.

Pacientke bola odobraná probatórna excízia kožného tkaniva. Imunohistologické vyšetrenie: reakcia na Abb proti : - koža : IgA, IgG, IgM, C3 : epiderma - ICS neg., BM neg., - cievy : IgA, IgG, IgM, C3 : negat. Pre úplnosť uvádzame celý histologický obraz.

V excízii je koža s nepravidelnou akantózou, iregulárnymi a zanárajúcimi sa interpapilárnymi epidermálnymi čapmi, miernou hyperkeratózou. Fokálne sú nevýrazné náznaky parakeratózy. V rozsahu horného kória je mierny edém a perivaskulárne chronické zápalové infiltráty. V povrchovej

vrstve epidermy je drobný subkorneálny pľuzgierik s malým množstvom tekutiny, bez spongiózy, bez známok akantolýzy. Nekrotické bunky sa v epiderme nevyskytujú. Vyšetrenie v špeciálnom farbení na plesne (PAS) bolo negatívne. Pre histologický obraz psoriázy je typické pravidelné predĺženie epidermálnych čapov, hyperkeratóza s parakeratózou [11].

U pacientky bolo uskutočnené aj rebiopické vyšetrenie. Koža bola so zmiešanými zápalovými infiltrátmi a zvýšenou vaskularizáciou v hornom kóriu, epiderma s nepravidelnou akantózou, náznakmi spongiózy a mierne elongovanými interpapilárnymi čapmi. Evidentné boli areály parakeratózy a povrchové denzné infiltráty neutrofilov, až s tvorbou subkorneálnych pustúl. Záver: nález podporuje dg. psoriasis pustulosa. Cytogenetické vyšetrenie: Cw6-heterozygot v jednej z alel.

Diagnostický záver a terapia

Psoriatická reakcia, s ktorou sa bežne stretávame, je pozorovaná v širokej palete nepríbuzných ochorení [12]. V rámci diferenciationálnej diagnostiky erythrodermie je potrebné zvažovať tieto príčiny: psoriasis, ekzém (kontaktný, atopický, seboroický), pemphigus foliaceus a erythematosis, pityriasis rubra pilaris, liekové reakcie, lymfómy (vrátane Sézaryho syndrómu), ichtyziformné erythrodermie, Reiterov syndróm, idiopatickú psoriázu [13].

Na základe anamnesticky získaných údajov, klinického obrazu, priebehu ochorenia v korelácii s histologickým, PIF, genetickým vyšetrením (Cw6-heterozygot v jednej z alel) vrátane dostupných vyšetrovacích a laboratórnych metód bol stav hodnotený ako psoriatická erythrodermia.

Pacientka bola nastavená na kombinovanú imunosupresívnu liečbu (kombinácia retinoidov, cyklosporínu A a kortikoidov) za pravidelného sledovania. Postupne nastalo zmiernenie prejavov v oblasti tváre a dlaní. Erythrodermia tela ale stále pretrvávala, celková liečba bola bez uspokojivého efektu. Vzhľadom na ťažký priebeh ochorenia a slabú odozvu na kombinovanú imunosupresívnu liečbu sa pristúpilo k nasadeniu biologickej liečby etanerceptom 2 x 50 mg týždenne. Pri tejto liečbe je kožný nález vo výraznej regresii, stav pacientky je stabilizovaný 8 mesiacov, preto bol etanercept redukovaný na 1 x 50 mg týždenne za súčasného podávania acitretinu (Neotigason) v dávke 10 mg, za intenzívnej miestnej terapie. Pacientku naďalej sledujeme.

Biologiká sú biotechnologicky vyrábané lieky, zasahujúce cielene na molekulárnej úrovni do patogenetických mechanizmov vzniku psoriázy. Z doterajších skúseností vyplýva, že majú ďaleko menej nežiaducich účinkov než súčasne podávané celkové lieky. Biologiká predstavujú finančne náročnú terapiu, ale na druhej strane nevyžadujú nákladné laboratórne kontrolné vyšetrenia v priebehu liečby, znižujú pracovnú neschopnosť i počet hospitalizácií a riziko vzniku invalidity [14].

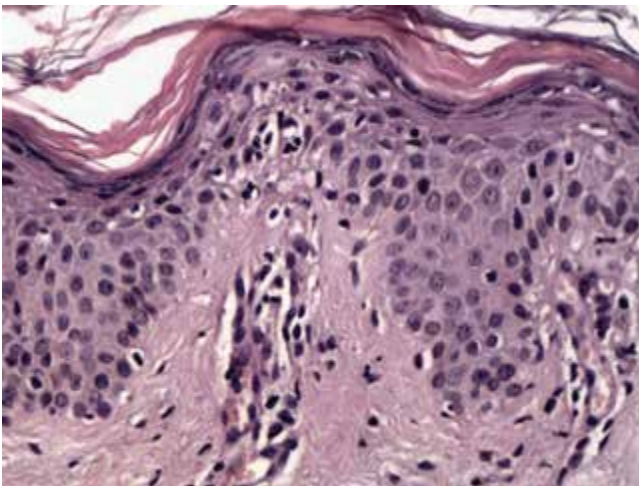
Etanercept je indikovaný na liečbu psoriázy a psoriatickej artritídy. Podáva sa 25 mg 2-krát týždenne, resp. 50 mg 1-krát týždenne, pri ťažkých stavoch 50 mg 2-krát týždenne podkožne 12 týždňov. Po zhodnotení výsledku liečby sa rozhoduje o jej ďalšom pokračovaní respektíve o jej ukončení. V prípade ukončenia liečby nastane postupné zhoršovanie klinického obrazu a psoriáza sa vráti o niekoľko týždňov do pôvodného rozsahu [15].

Diskusia a záver

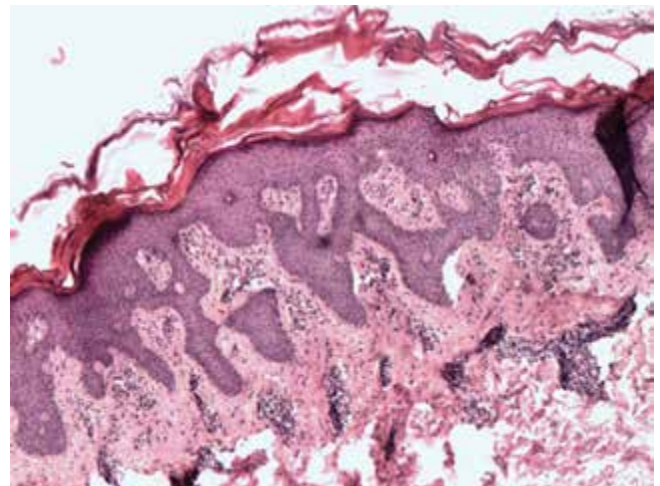
Autori poukazujú na generalizované exantémové prejavy s postupným prechodom do erythrodermie v teréne pacientky s predispozíciou k autoimunitným ochoreniam (autoimunitné postihnutie štítnej žľazy, vitiligo, pozitivita jednej z aliel Cw6). Autori zdôrazňujú dôležitosť dôkladnej anamnézy v korelácii s prvotným klinickým obrazom, ale aj dynamikou kožných zmien a reaktibilitou na systémovú liečbu.

V rámci diferenciálnej diagnostiky erythrodermie je potrebné zvažovať aj ďalšie ochorenia: ekzém (kontaktný, atopický, seboroický), pemphigus foliaceus a erythematosus, pityriasis rubra pilaris, liekové reakcie, lymfómy (vrátane Sézaryho syndrómu), ichtyzioformné erythrodermie, Reiterov syndróm. Autori poukazujú na výborný terapeutický efekt anti-TNF-alfa prípravku etanercept v kombinácii s retinoidmi. Uvedená liečba bola dobre tolerovaná bez vedľajších topických alebo systémových komplikácií.

Obrázková príloha



Obr. 1 • Histologický obraz (prim. MUDr. L. Straka, PhD)



Obr. 2 • Histologický obraz (prim. MUDr. L. Straka, PhD)



Obr. 3 • Priebeh ochorenia

Literatúra

1. Pěč J, Martinásková K. Psoriáza ako imunologicky mediované ochorenie so znakmi autoimunity. Biologická liečba, 2011, roč. 4, č. 3, 97-100.
2. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. Dermatológia a venerológia. Martin, Vydavateľstvo Osveta, 2001, 500.
3. Benáková N, Ettlér K, Štork J, Vašku V. Psoriáza nejen pro praxi. Praha, Vydavateľstvo Triton, 2007, 24.
4. Okoduwa C, Lambert WC, Schwartz RA, Kubeyinje E, Eitokpah A, Smeeta Sinha, Chen W. Indian J Dermatol., 2009 Jan-Mar; 54(1): 1–6. doi: 10.4103/0019-5154.48976.
5. Buchvald J, Buchvald D. Dermatovenerológia. Bratislava, Vydavateľstvo SAP, 2002, 207.
6. Tichý M. Psoriáza – základní charakteristika častého onemocněni. Dermatologie pro praxi, 2011; 5(4): 228.
7. Hercogová J. Psoriasis. Česká dermato-venerologie, 2011; 1: 8-20.
8. Grace K. Kim, DO and James Q. Del Rosso, DO. Drug-Provoked Psoriasis: Is It Drug Induced or Drug Aggravated? The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology. Jan 2010; 3(1): 32-38.
9. Waqar S, Sarkar P. Exacerbation of Psoriasis with Beta Blocker Therapy. CMAJ. 2009;181: 1-2.
10. Jafferany M. Lithium and Psoriasis: What Primary Care and Family Physicians Should Know. Prim Care Companion J Clin Psychiatry, 2008;10: 435-439.
11. Štork J. Dermatovenerologie. Praha, Vydavateľstvo Galén, Karolinum, 2008, 190.
12. Sehgal V, Dogra S, Srivastava G, et al. Psoriasiform dermatoses. Indian J Dermatol Venereol Leprol., 2008;74: 94-99.
13. Vlašín Z, Jedlíčková H. Praktická dermatologie v obrazech a schématech. Brno, Vydavateľstvo Vladerma, 2001, 113.
14. Drozenová H. Dermatol. prax, 2009, 3(4): 143-146.
15. Šimaljaková M. Psoriáza – etiopatogenéza, klinický obraz a súčasné možnosti terapie. Dermatol. prax, 2008; 2: 50-55.