

Sekukinumab – anti interleukín 17A; úspešná liečba troch pre-biologicky liečených pacientov so závažnou formou chronickej ložiskovej psoriázy

Secukinumab – Anti-interleukin 17A. Successful Treatment of Three Prebiologically Treated Patients with Severe Plaque Psoriasis

Vorčáková, K., Péčová, T.

Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: karolina.vorcakova@gmail.com

Súhrn

Autori prezentujú tri komplikované prípady závažnej formy chronickej ložiskovej psoriázy; v prvom prípade komplikovanej paradoxnou reakciou vzniku palmoplantárnej pustulóznej psoriázy a alopecia areata, v druhom prípade pľúcnou formou sarkoidózy štádia II; obe vznikli počas biologickej anti-TNF alfa liečby. V treťom prípade išlo o refraktérnu formu závažnej formy chronickej ložiskovej psoriázy, kde zlyhala predchádzajúca liečba cyklosporínom, metotrexátom, adalimumabom aj ustekinumabom. Vo všetkých prípadoch bol liečebne vysoko efektívny sekukinumab.

Kľúčové slová: psoriáza, paradoxné reakcie, anti-TNF alfa molekuly, sekukinumab

Abstract

The authors presented three complicated cases of severe plaque psoriasis. In the first case under the anti-TNF alpha treatment, developed a paradoxical reaction as palmoplantar pustular psoriasis and alopecia areata; in the second case also under the anti-TNF alpha treatment, it was pulmonary sarcoidosis, stage II. The third case of the severe form of plaque psoriasis was refractory where there was a failure of the treatment with ciclosporin, methotrexate, adalimumab and ustekinumab. All the three cases were successfully treated with secukinumab with a great therapeutical effect.

Key words: psoriasis, paradoxical reactions, anti-TNF alpha molecules, secukinumab

Úvod

Interleukín-17 (IL-17, alebo IL-17A) je členom rodiny cytokínov IL-17. Do tejto rodiny patria aj IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (IL-25) a IL-17F. Na vyvolanie reakcie sa IL-17 viaže na IL-17R receptor, ktorý má tri známe varianty IL-17RA, IL-17RB a IL-17RC [1]. Komplex receptora pre IL-17 je zložený z dvoch podjednotiek, IL-17RA a IL-17RC. Tieto podjednotky kódujú SEF/IL-17R (SEFIR) domény. IL-17R viaže SEFIR doménu s adaptorovým ACT1 proteínom. Tento adaptorový proteín je zodpovedný za väzbu ďalších faktorov TRAF6 (*TNF Receptor associated factor family*) a TRAF3, ktoré sú nevyhnutné pri aktivácii kaskády nukleárneho faktora $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) [2].

IL-17 má mnoho prozápalových efektov na rôzne bunky, vrátane keratinocytov, makrofágov a endotelových buniek. Je spájaný prevažne s alergickými reakciami. Spúšťa produkciu IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , TGF- β a GM-CSF, ako aj produkciu antimikrobiálnych peptidov [3, 4]. Taktiež vyvoláva tvorbu prostaglandínov (PGE2) u rôznych typov buniek. V psoriatických léziách bola dokázaná prítomnosť IL-17 mRNA [5].

V patogenéze psoriázy sa uplatňujú mnohé prozápalové cytokíny, ktoré predstavujú liečebný cieľ pre molekuly biologík. Jednou z takýchto biologík je aj na Slovensku registrovaný a kategorizovaný inhibitor interleukínu 17-A – sekukinumab. Sekukinumab je plne humánna monoklonálna protilátka indikovaná na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy, psoriatickej artritídy a ankylozujúcej spondylitídy. Sekukinumab má tiež veľmi dobrý liečebný efekt na palmoplantárnu psoriázu a psoriázu nechťov [6], ktoré často sprevádzajú chronickú ložiskovú psoriázu.

Pre vysoký liečebný efekt sekukinumabu a jeho bezpečnosť sme toto biologikum zvolili v liečbe troch komplikovaných závažných prípadov chronickej ložiskovej psoriázy, ktoré prezentujeme.

Kazuistika 1

Prezentujeme 64-ročnú pacientku (výška 156 cm, hmotnosť 78 kg) s negatívnou rodinnou anamnézou výskytu psoriázy, liečenou na autoimunitnú tyreoiditídu

s generalizovanou chronickou ložiskovou psoriázou (PASI 21,0), refraktérnou na liečbu acitretínom, cyklosporínom a metotrexátom. Metotrexát, pre slabý liečebný efekt (PASI 10) bol postupne zvyšovaný z iniciálnej dávky 7,5 mg až na dávku 12,5 mg, aplikovaný vždy 1-krát týždenne s.c., podávaný s kyselinou listovou, musel byť pre hemoragickú kolitídu vysadený. Asi po 5 mesiacoch liečby psoriázy anti-TNF alfa molekulou adalimumabom, v tom čase s PASI 0, sa dostavila paradoxná reakcia v podobe palmoplantárnej pustulóznej psoriázy (Obr. 1, 2) a v kapilíciu s vypadávaním vlasov typu alopecia areata. Pacientka mala pocit edému hrdla a slinných žliaz a suchosti očí a pier. Pre uvedené komplikácie liečba biologikom od februára 2016 do júla 2016 pauzovala, pričom toto obdobie bolo vykryté liečbou cyklosporínom v dennej útočnej dávke 150 mg, s postupnou detrakciou dávky. Liečba cyklosporínom bola neefektívna s progresiou chronickej ložiskovej psoriázy až do PASI 21,0 a s progresiou palmoplantárnej psoriázy v podobe tvorby nových suchých ložísk veľkolamelóznej deskvamácie, ragád a novej pustulácie. Rovnako progredovali aj dve alopetické ložiská v temporálnej oblasti kapilícia. Genetické vyšetrenie HLA metódou PCR potvrdilo pozitivitu HLA A 3, 31(19); HLA B 35, 39(16); HLA C 4, 12; negativitu HLA Bw; pozitivitu HLA DR 1, 11; HLA DQ 5, 7(3); a pozitivitu HLA DRB 52. Parametre autoimunitného panelu vrátane ANA celkové, anti-ds DNA boli všetky v rámci referenčných hodnôt, Quantiferon Gold test bol negatívny. Po zahájení liečby sekukinumabom v štandardnej liečebnej schéme trvajúcej doteraz došlo k úplnej regresii všetkých prejavov psoriázy a zarasteniu alopetických ložísk vlasmi.

Kazuistika 2

Druhým pacientom je 36-ročný muž (výška 191 cm, hmotnosť 95 kg) so závažnou chronickou ložiskovou psoriázou v štádiu generalizácie, s diabetes mellitus I. typ, na inzulínoterapii s diabetickou nefropatiou a polyneuritídou a diabetickou neproliferatívnou retinopatiou, hepatosplenomegáliou a s hemangiómom v sakrálnej oblasti chrbtice. Matka pacienta prekonala tuberkulózu pľúc a je liečená na autoimunitnú tyreoiditídu, rovnako ako jeho sestra, ktorá je ešte liečená na *asthma bronchiale*. Psoriáza sa v rodine pacienta nevyskytla. Prvé prejavy psoriázy v podobe guttátnej formy začali vo veku 32 rokov. Pred biologickou liečbou bol liečený acitretínom, pre suchosť slizníc a vypadávanie vlasov bola liečba acitretínom ukončená, nasledovala liečba cyklosporínom v dennej dávke 225 mg v trvaní 2 rokov. Napriek tejto liečbe pre PASI 12 bola liečba zmenená a bola zahájená biologická liečba adalimumabom s vynikajúcim liečebným efektom a PASI 0. Približne po 2 rokoch anti-TNF alfa (adalimumab) liečby sa vytvorila sarkoidóza pľúc, najprv štádium I., neskôr progredovala do štádia II. (verifikované v NUTPCHaHCH Vyšné Hágy), považovaná za paradoxnú reakciu a lichenoidná stomatitída histologicky verifikovaná. Odporúčané epikutánne testy Trolab - rutinná sada, dentálna sada, parfém a príchute sa pre imunosupresiu zatiaľ nerealizovali. V tomto štádiu progredovala tiež psoriáza z pôvodného PASI 0 na PASI



Obr. 1 • Paradoxná reakcia v podobe pustulózných prejavov na dlaniach rúk



Obr. 2 • Paradoxná reakcia v podobe pustulózných prejavov na chodidlách dolných končatín

11, v podobe tvorby veľkých mapovitých splývajúcich ložísk na predkoleniach, predlaktiach, lakťoch, kolenách, na trupe a stehnách v podobe guttátnych ložísk, a to aj napriek pokračujúcej liečbe adalimumabom. Biochemické parametre autoimunitného panelu boli všetky v rámci referenčných hodnôt až na hodnoty anti-ds DNA, ktoré boli pozitívne 40,5 IU/ml (norma od 0,0 – 20,0 IU/ml), Quantiferon Gold test opakovane negatívny. V súčasnosti pretrvávajú pozitívita ASLO pôvodne s hodnotami až do 1256,7 U/ml (norma do 200,0), ktoré prolongovanou liečbou penicilínom klesli na súčasných 416, 0. Fokusy zubného pôvodu boli vylúčené a otorinolaryngológ neodporučil tonzilektómiu. Po zmene biologika a zahájení liečby sekukinumabom trvajúcej doteraz došlo ku výraznej regresii všetkých prejavov psoriázy s PASI 0, pľúcny nález sarkoidózy čiastočne regredoval do štádia I, čo si aj naďalej vyžaduje úzku interdisciplinárnu spoluprácu.

Kazuistika 3

Tretím pacientom je 51-ročný muž (výška 175 cm, hmotnosť 83 kg) so závažnou generalizovanou formou psoriázy, ktorý bol v minulosti neúspešne liečený cyklosporínom (200 mg denne), metotrexátom (metoject 15 mg s.c. 1-krát týždenne v kombinácii s acidum folicum), adalimumabom, ustekinumabom. Prvé prejavy psoriázy sa objavili vo veku 19 rokov vo vlasatej časti hlavy, ktoré následne progredovali. V rodine pacienta sa psoriáza nevyskytla. Psoriáza u pacienta varíovala napriek uvedenej biologickej liečbe v rozmedzí PASI 11 – 26. Liečbou sekukinumabom v štandardnej liečebnej schéme trvajúcej doteraz prejavy psoriázy úplne regredovali tak, že v súčasnosti je PASI 0. V základnom biochemickom profile nemá pacient nijaké patologické posuny, Quantiferon Gold test je negatívny.

Diskusia

Psoriáza podľa súčasných poznatkov jej patogenézy patrí do novo klasifikovanej skupiny imunologicky mediovaných ochorení. Lieky patria medzi najvýznamnejší spúšťači faktor psoriázy. Veľkým prekvapením však boli prvé prípady psoriázy indukovanej anti-TNF alfa molekulami, ktoré sa používajú na samotnú liečbu ochorenia. Preto sa vznik psoriázy indukovanej TNF alfa inhibítormi nazýva aj paradoxná reakcia. Všetky zo spomínaných TNF alfa antagonistov - adalimumab, infliximab a etanercept môžu indukovať psoriázu. Prejavy sa môžu vyskytnúť v ktoromkoľvek časovom období liečby, od týždňov, mesiacov, až po roky, v priemere za 10 mesiacov od prvého podania anti-TNF alfa biologika [7, 8].

Etiopatogenéza vzniku paradoxnej psoriázy nie je objasnená, existujú viaceré názory a teórie. Predpokladá sa súvislosť s možným výrazným zásahom do imunitného systému anti-TNF alfa molekulou, ktorá následne vyvolá tzv. paradoxné reakcie, ako napr. hypersenzitívnu reakciu na liek, ale nie klasické novovzniknuté ochorenie. Na druhej strane vzhľadom na imunogenitu molekúl anti-TNF alfa a v dôsledku toho zvýšenú produkciu protilátok proti biologikám sa popisujú prejavy indukovanej generalizovanej pustulózy, ktorá by tiež mohla zapadať do spektra hypersenzitívnych reakcií. Neodlúčiteľná je však individuálna genetická predispozícia jedinca, ktorá môže byť zásadnou pri odhaľovaní etiológie imunologicky mediovaných reakcií. Genetická predispozícia u pacientov s paradoxnými reakciami nie je úplne objasnená. Existuje veľká skupina tzv. kandidátnych génov, ktoré sú navzájom charakteristické pre viaceré ochorenia a kódujú spoločné zápalové cesty. Medzi komorbiditu psoriázy, teda ochorenia súčasne sa vyskytujúce so psoriázou, patrí aj veľká skupina ochorení liečených tak ako psoriáza, teda tiež molekulami anti-TNF alfa. Veľmi dobrým príkladom je gén pre receptor IL-23, ktorý vysvetľuje zvýšenú incidenciu psoriázy u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou, Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou. Na objasnenie presných patomechanizmov pri vzniku paradoxných reakcií sú nutné ďalšie podrobné genetické a imunologické štúdie a poznatky [9].

V prípade tzv. paradoxných reakcií ide o širokú skupinu nielen kožných ochorení, ako sú lupus-like syndróm, autoimunitné artralgie, psoriáza, sarkoidóza, dermatomyozitída, hepatitída, vaskulitída, neurologické demyelinizačné ochorenia a iné.

Paradoxné reakcie sa najčastejšie vyskytujú v oblasti dlani a stupajú vo forme palmoplantárnej pustulózy, ktorá sa uvádza až v 56 % prípadoch všetkých paradoxných reakcií. Medzi ďalšie najčastejšie formy paradoxných reakcií patrí chronická ložisková forma psoriázy vyskytujúca sa u 50 % pacientov, guttátne prejavy má 12 % pacientov. Pacienti môžu mať súčasne aj viaceré formy ochorenia (15 %) [10].

Palmoplantárna pustulózná psoriáza

Výskyt palmoplantárnej pustulóznnej psoriázy v bežnej populácii psoriatikov je výrazne nižší - 1,7 % v porovnaní so 46,2% – 56 % výskytom u pacientov s paradoxnou reakciou. Tento fakt podporujú teórie, že by sa nemalo jednať o novovzniknutú klasickú formu psoriázy [10].

Sarkoidóza

Medzi tzv. paradoxné reakcie môžeme zaradiť aj novovzniknutú sarkoidózu na liečbe anti-TNF alfa. Anti-TNF alfa liečba bola popísaná ako možná úspešná terapeutická modalita pri závažných prejavoch sarkoidózy, ale na druhej strane sú tiež známe prípady sarkoidózy, ktoré paradoxne anti-TNF alfa liečba vyvolala. V klinickom obraze anti-TNF alfa indukovanej sarkoidózy dominujú pľúcna a kožná forma ochorenia. Literárne údaje uvádzajú možný výskyt sarkoidózy u 0,04 % pacientov liečených TNF alfa inhibítormi [11].

Areálna alopécia

Patogenéza areálnej alopécie je spojená s cytokínom TNF alfa, ktorý, ako bolo dokázané na štúdiách *in vitro*, inhibuje rast vlasového folikulu. V klinických štúdiách s etanerceptom nebola potvrdená efektívnosť anti-TNF alfa liečby areálnej alopécie. V literatúre sú však popisované prípady novovzniknutých prejavov areálnej, totálnej, ale aj univerzálnej alopécie, novovzniknutých na liečbe anti-TNF alfa [12, 13]. Etiopatogenézu vzniku areálnej alopécie si niektorí autori vysvetľujú podobne ako u anti-TNF alfa molekulou indukovanej psoriázy. Pri tlmení TNF alfa dôjde k dysregulácii cytokínov a následnej produkcii INF alfa, ktorý má za následok spustenie patologického procesu [13]. Na lepšie pochopenie etiopatogenézy vzniku areálnej alopécie pri anti-TNF alfa liečbe je však potrebný ďalší výskum.

Záver

Na troch prezentovaných prípadoch môžeme dokázať, že sekukinumab je novou vysoko účinnou molekulou v liečbe stredne závažnej až závažnej formy chronickej ložiskovej psoriázy, v našich podmienkach zaradený do druhej línie

biologickej liečby. Ako vysoko efektívny sa ukázal aj v liečbe tzv. paradoxných reakcií navodených biologickou anti-TNF alfa liečbou psoriázy. Cílená liečba chronickej ložiskovej psoriázy sekukinumabom sa ukazuje ako vhodná alternatíva pri nežiaducich účinkoch liečby inhibítormi TNF-alfa a IL 12/23 [14].

IL-17 chráni ľudský organizmus pred patogénnymi baktériami a kvasinkovitými organizmami a má tiež význam v patogenéze zápalových črevných ochorení (IBD), ako sú ulcerózna kolitída a m. Crohn. Pri blokáde IL-17 môžu vzniknúť uvedené komplikácie, na čo je potrebné v klinickej praxi myslieť [15].

Literatúra

1. Starnes T, Broxmeyer HE, Robertson MJ, Hromas R: "Cutting edge: IL-17D, a novel member of the IL-17 family, stimulates cytokine production and inhibits hemopoiesis". *J Immunol* 2002;169:642–646.
2. Gaffen SL: Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol* 2009;9:556-567.
3. Liang SC, Tan XY, Luxenberg DP, Karim R, Dunussi-Joannopoulos K, Collins M, Fouser LA: Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *J Exp Med* 2006; 203:2271-2279.
4. Shen F, Hu Z, Goswami J, Gaffen SL: Identification of common transcriptional regulatory elements in interleukin-17 target genes. *J Biol Chem* 2006;281:24138-24148.
5. Chan WL, Pejnovic N, Liew TV, Lee CA, Groves R, Hamilton H: NKT cell subsets in infection and inflammation. *Immunol Lett* 2006;85:159-163.
6. Part M, Šimaljaková M: Účinnosť sekukinumabu pri liečbe palmoplantárnej a nechtovej psoriázy. *LDVO* 2016;4:4-7.
7. Wollina U, Hansel G, Koch A, Schonlebe J, Kostler E, Jaroske G: Tumor necrosis factor-alpha inhibitor induced psoriasis or psoriasis form exanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol* 2008;9:1-14.
8. Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski J.: Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: a review and analysis of 127 cases. *J Dermatol Treat* 2009;20:100-108.
9. Vorčáková K: Nežiaduce účinky liečby adalimumabom, etanerceptom a infliximabom. *LDVO* 2014;2:18-27.
10. Collamer AN, Batafarano DF: Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 2010;40:233-240.
11. Daien CI, Monnier A, Claudepierre P, Constantin A, Eschard JP, Houvenagel E: Club Rheumatismes et Inflammation (CRI). Sarcoid-like granulomatosis in patients treated with tumor necrosis factor blockers: 10 cases. *Rheumatology* 2009;48:883-886.
12. Beccastrini E, Squatrito D, Emmi G, Fabbri P, Emmi L: Alopecia areata universalis during off-label treatment with infliximab in a patient with Behcet disease. *Dermatol Online J* 2010;16(9):256-259.
13. Hernández MV, Meineri M, Sanmartí R. Skin lesions and treatment with tumor necrosis factor antagonists. *Reumatol Clin* 2013;9(1): 53-61.
14. Pěčová T, Vorčáková K: Sekukinumab – terapeutická možnosť pre pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou (kazuistika). *LDVO* 2016;3:10-13.
15. Rob F, Hercogová J: Ixekizumab (TALTZ) nový liek pro léčbu psoriázy. *Čes Dermatovenerol* 2017;7(1):35-42.