

# Liečebný rébus extrémne ťažkej formy psoriázy (kazuistika) Extremely Severe Form of Psoriasis - Rebus of Therapy (Case Report)

Pěčová, T.<sup>1</sup>, Vorčáková, K.<sup>1</sup>, Adamicová, K.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

<sup>2</sup>Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: tpecova@gmail.com

## Súhrn

Nová humanizovaná monoklonálna protilátka ixekizumab má veľmi dobrý liečebný efekt s rýchlym nástupom účinku v liečbe chronickej ložiskovej psoriázy, ako aj psoriázy nechtov a kapilícia, ktorý pretrváva aj po 60 týždňoch liečby.

Autori prezentujú pacienta s 35-ročnou anamnézou ťažkej formy psoriázy, opakovane s prechodom do erythrodermie, ktorá začala po imunomodulačnej liečbe levamizolom. Za celé obdobie bol pacient liečený prakticky všetkými molekulami využívanými v liečbe psoriázy, tak ako boli postupne kategorizované do liečby psoriázy v podmienkach Slovenska.

**Kľúčové slová:** psoriáza, erythrodermia, metotrexát, acitretín, cyklosporín, efalizumab, infliximab, adalimumab, sekukinumab, ixekizumab

## Abstract

The new humanized monoclonal antibody ixekizumab has a very good therapeutic effect with a fast onset of action in the treatment of chronic plaque psoriasis, as well as of the psoriasis of nails and scalp or in biologically pre-treated patients. The therapeutic effect of ixekizumab is maintained or even increases during and even after 60 weeks of treatment.

The authors present a patient with 35 years lasting history of severe psoriasis with repeated exacerbations to the acute erythroderma started which the immunomodulating treatment with levamisole. The patient was treated with all the antipsoriatic molecules in the way they have been gradually registered in Slovakia.

**Key words:** psoriasis, erythroderma, methotrexate, acitretin, cyclosporin, efalizumab, infliximab, adalimumab, secukinumab, ixekizumab

## Úvod

Na prípade extrémne ťažkej formy psoriázy chceme upozorniť na liečebný rébus takýchto stavov, kde každá nová molekula uvedená do liečby psoriázy je prijímaná s veľkým očakávaním. V súčasnosti poslednou takouto molekulou v poradí, kategorizovanou do liečby psoriázy, je inhibitor interleukínu 17A - ixekizumab.

## Kazuistika

46-ročný pacient (hmotnosť 80 kg, výška 170 cm) je od veku 11 rokov liečený na psoriázu, s pozitívnou rodinnou anamnézou; otec má psoriatickú artrídu. Od svojich 18 rokov je invalidným dôchodcom. Vo veku 16 rokov pre deficit subpopulácie T-lymfocytov bola zahájená imunomodulačná liečba levamizolom v dennej dávke 100 mg. Po mesiaci psoriáza akútne progredovala až do psoriatickej erythrodermie. Ďalšie 2 roky bol liečený metotrexátom až do dávky 15 mg 1-krát týždenne v kombinácii s kyselinou listovou a prednisonom 20 mg denne. Po 2 rokoch liečby vznikla toxická pankreatitída a diabetes mellitus 2. typu a bol liečený inzulinoterapiou. Po retrakcii metotrexátu na 7,5 mg 1-krát

týždenne a ukončení liečby prednisonom opakovane vznikla erythrodermia. Nasledovala 2-ročná liečba acitretínom až do dávky 50 mg denne, kedy vznikla hypertriacylglyceronémia (hodnota triacylglycerolu bola 18,6) a cholesterolemia (hodnota nad 5,0). Nakoľko liečbu pacient netoleroval, bola zahájená 5 rokov trvajúca liečba cyklosporínom až do dávky 5 mg/kg hmotnosti denne (spočiatku s vynikajúcim liečebným efektom (Obr. 1), na konci liečby s renálnou insuficienciou, hypertenziou, hyperpláziou gingív a hypertrichózou (Obr. 2). Nasledovala 1-ročná liečba efalizumabom s dobrým liečebným efektom. Po stiahnutí efalizumabu z trhu bol pacient nastavený na anti-TNF-alfa liečbu – infliximab (40 mg i.v. každých 8 týždňov), zo začiatku s vynikajúcim liečebným efektom, neskôr s progresiou psoriázy vždy už 4 týždne po podaní infliximabu, a to aj napriek kombinovanej liečbe infliximab/cyklosporín – 2 mg/kg hmotnosti, neskôr infliximab/metotrexát v dávke 7,5 až 10,0 mg 1-krát týždenne p. o. Po 9-tej aplikácii infliximabu bola liečba ukončená a pacient si začal podávať adalimumab 40 mg s.c. 1-krát za 2 týždne v trvaní 9 rokov. Liečba adalimumabom bola spočiatku s vynikajúcim liečebným efektom (PASI do 3), neskôr, v 9-tom roku liečby napriek kombinácii



**Obr. 1** • Úspešná liečba chronickej ložiskovej psoriázy cyklosporínom



**Obr. 2** • Hypertrichóza chrbta a hypertrofia gingív, nežiaduce účinky liečby cyklosporínom

s cyklosporínom až do dávky 3 mg/kg hmotnosti denne a zmenou na intenzifikovaný liečebný režim s podávaním adalimumabu 40 mg s.c. 1-krát týždenne, bola neefektívna (PASI 30). Počas liečby adalimumabom bol pacientovi z 2 rôznych miest kože tváre 2-krát excidovaný bazocelulárny karcinóm (Obr. 3). Pre neúspech uvedenej liečby bola zahájená liečba sekukinumabom v dávkovacej schéme

300 mg s.c. (2-krát 150 mg) so začiatocnými dávkami v 0., 1., 2., a 3. týždni, po ktorých nasledujú počnúc 4. týždňom mesačné udržiavacie dávky. Na naše veľké prekvapenie bola liečba aj po približne roku kontinuálnej aplikácie sekukinumabu neefektívna, s pretrvávaním PASI nad 30, čo nás viedlo k ukončeniu liečby sekukinumabom a k zahájeniu liečby ixekizumabom v dávke 160 mg (dve

80 mg injekcie) v 0., 80 mg v 2., 4., 6., 8., 10. a 12. týždni a potom udržiavacie dávky 80 mg s.c. každé 4 týždne, podľa indikačných kritérií. V prípade, že sa nedostaví očakávaný liečebný efekt, je potrebné

po 16 – 20 týždňoch liečbu ixekizumabom prehodnotiť. V súčasnosti po 3 mesačnej liečbe lézie psoriázy ustupujú, PASI sa zatiaľ pohybuje do 8 (Obr. 4).



**Obr. 3** • Adalimumab – intenzifikovaná liečba 40 mg s.c. 1-krát týždenne v kombinácii s 10 mg metotrexátu 1-krát týždenne, PASI 36, liečba neefektívna



**Obr. 4** • Súčasný stav, liečba ixekizumabom (PASI do 8)

Biochemicky bola pacientovi diagnostikovaná monoklonálna gamapatia IgG a IgA, pričom IgG za posledných 10 rokov z negatívnych hodnôt 14,5 stúpili na 24,46 s tendenciou ďalšieho vzostupu. Rovnako tak to je v triede IgA, tiež celkový beta-2 mikroglobulín, ako aj celkové IgE, nízkych sérových hodnôt magnézia, pretrvávajúci mierne elevovaný CRP, ako aj permanentne zvýšených glykémii (Tabuľka č. 1). Na druhej strane sa normalizovali hodnoty triacylglycerolu (pri liečbe acitretínom až 18,38 mmol/l; norma 0,4-1,7), cholesterolu (pri liečbe acitretínom 5,8 mmol/l; norma menej ako 5,17), tiež hepatálnych enzýmov (ALT – 2,71 ukat/l; norma menej ako 0,87; AST – 1,4 ukat/l; norma menej ako 0,85), aj pankreatickej amylázy (z 2,2 ukat/l na 0,86; norma 0,36-1,33 ukat/l), normalizovali sa tiež hodnoty kyseliny močovej z 563 na súčasných 273 umol/l (norma 208-428), za pretrvávania zvýšených sérových hladín kreatinínu. V súčasnosti sú v rámci referenčných hodnôt parametre mineralogramu (Na, K, Cl, P, Ca, FE), ferritin, vitamín B12, urea, kyselina močová, celkové bielkoviny, elektroforéza bielkovín - ELFO alfa 1, ELFO alfa 2, lipidogram

(celkový cholesterol, HDL cholesterol, triacylglycerol), hepatálne enzýmy (celkový bilirubín, GMT, AST, ALT, laktikodehydrogenáza, amylázy), kreatinín fosfokináza, fibrinogén, fagocytárna aktivita – FA-SC (mikroskopicky kvasinky), fagocytárna aktivita FA-PC (oxidačné vzplanutie, stimulačný index), parametre krvného obrazu diferenciálu a koagulácie, pANCA, cANCA, cirkulujúce imunokomplexy, antinukleárne protilátky ANA, hormóny štítnej žľazy (FT3, FT4, TRH), negatívny Quantiferonový test, testy na HIV 1/2, HBsAg, HCV, TPHA, ale aj cytomegalovírus (CMV), vírus Epstein Barrovej (EBV) a borelióza, ako aj vyšetrenie moču chemicky. V sére zatiaľ nebola vyšetovaná frakcia paraproteínu ani hladiny ľahkých reťazcov kappa a lambda, vrátane indexu kappa/lambda. Ultrasonografia orgánov abdomenu nepotvrdila patologický nález na pečeni, slezine, pankrease, ani na obličkách. Vyšetrenie cytokínového profilu v sére pacienta metodikou prietokovej cytometrie dokázalo nulové hodnoty TNF-alfa (norma 1,2-14,7), v rámci referenčných hodnôt boli interferón gama, interleukín 10 – IL-10, IL-5, IL-4 a IL-2.

Tabuľka č. 1 • Patologické biochemické parametre

Parameter	Hodnota	Referenčné hodnoty	Jednotky
CRP	9,1 – 22,6	0,0 – 5,0	mg/l
IgG	24,46 – 14,5	7,0 – 16,0	g/l
IgA	10,34 – 6,61	0,7 – 4,0	g/l
IgE	987,2 – 217,0	menej ako 100	IU/ml
ELFO beta	9,6		
ELFO gama	24,4		
Beta-2-mikroglob	3,18 – 1,9	0,80 – 1,80	mg/l
Kreatinín	134 – 142	74 – 110	umol/l
Korig. rezorpcia	97,244		
Tubul. rezorpcia	1,05		
Glykémia	7,5 – 12,6	4,1 – 5,9	mmol/l
Magnézium	0,68 – 0,61	0,73 – 1,06	mmol/l
Homocysteín	22,04	5,0 – 15,0	umol/l
Reumatoid. faktor	21,8 – 37,9	menej ako 14,0	U/ml

### Diskusia

Ixekizumab je rekombinantná humanizovaná IgG4 monoklonálna protilátka, ktorá špecificky neutralizuje IL-17A, čím ovplyvňuje proliferáciu a aktiváciu keratinocytov, dendritických buniek a T-lymfocytov. Výsledkom týchto pochodov je útlm zápalovej reakcie, čo sa klinicky prejaví kompletnou regresiou psoriatických ložísk.

Protilátky, ktoré sa môžu proti ixekizumabu vytvoriť (imunogenita) môžu viesť ku zníženiu efektivity a účinnosti

cestou neutralizácie liečivej látky. V štúdiách síce boli protilátky diagnostikované u 9 – 17 % pacientov, v klinickej praxi však bolo pozorované zníženie efektu (neutralizačný efekt protilátok) len u 1-2% pacientov. Súvislosť medzi imunogenitou a nežiaducimi účinkami nebola nájdená [1,2].

V prezentovanom prípade bola príčinou vzniku prvého ataku erythrodermie imunomodulačná liečba levamisolom, ktorá je v prípade liečby psoriázy absurdná a neuvádza ju nijaký *guidelines* liečby psoriázy. Pretrvávajúci zápalový

proces s permanentne zvýšeným CRP a súčasne prítomnou psoriatickou artritídou mohol byť príčinou vzniku monoklonálnej gamapatie IgG, a IgA, čo môže vyústiť do tzv. MGUS syndrómu (*Monoclonal Gammopathy of Undertermined Significance*) [3]. Nález monoklonálnej gamapatie s tendenciou permanentného vzostupu IgG aj IgA môže byť prvým signálom možného plynulého prechodu do mnohopočetného plazmocytómu, čo nás núti zaoberať sa uvedenou problematikou s perspektívnym vyšetrením trepanobiopsie kostnej drene. Na druhej strane vysoké hodnoty imunoglobulínov IgG, IgA a tiež IgE môžu signalizovať tvorbu protilátok proti molekulám biologík skupiny anti-TNF-alfa, ale tiež IL-17A, ktoré sme doteraz u pacienta nevyšetrovali. Pre účinnú liečbu adalimumabom však hovoria nulové sérové hladiny protilátok proti TNF-alfa.

Pri náleze monoklonálneho imunoglobulínu v sére a podozrení na myeloproliferačnú je okrem trepanobiopsie kostnej drene potrebné vždy vyšetriť krvný obraz, kvalitatívne imunoglobulíny, beta-2 mikroglobulín, kvantitatívne imunoglobulíny v sére, röntgenové vyšetrenie skeletu, laktát dehydrogenázy a základnú biochémiu vrátane sérových hodnôt kreatinínu a vápnika. Vyšetrenia je potrebné opakovať v cykle 6 mesiacov až jeden rok [4, 5].

### Záver

Na prezentovanom prípade chceme upozorniť na závažnosť niektorých prípadov ťažkej formy psoriázy, kde okrem hľadania optimálnej a účinnej liečby takýchto stavov je potrebné sledovať všetky so psoriázou asociované ochorenia a takýmto pacientom venovať mimoriadnu lekársku pozornosť.

### Literatúra

1. Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, et al.: Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet* 2015;386:541-551.
2. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, et al.: Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *NEJM* 2016;375:345-356.
3. Landgren O, Kyle RA, Hoppin JA, Beane Freeman LE, Cerhan JR, Katzmann JA: Pesticide exposure and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance in the Agricultural Health Study. *Blood* 2009;113: 6386-6391.
4. Adam Z, Krejčí M, Hájek R, Pour L, Neubauer J, Trbušek M: Monoklonální gamapatie obecně a monoklonální gamapatie nejistého významu, dřívějším termínem benigní gamapatie. s.203-208. In: Adam Z, Krejčí M, Vorlíček J a kol. Hematologie. Přehled maligních hematologických nemocí. 2. doplněné a zcela přepracované vydání. Grada Publishing a.s. Praha 2008;390.
5. Agarwal A, Ghobrial IM: Monoclonal gammopathy of undertermined significance and smoldering multiple myeloma: a review of the current undstanding of epidemiology, biology, risk stratification and management of myeloma precursors disease. *Clin Cancer Ris* 2012; 19(5): 985-994.