

# Erythrodermická psoriáza liečená apremilastom

## Erythrodermic Psoriasis Treated with Apremilast

Breznická, M., Urbanček, S., Breznický J.

Dermatovenerologická klinika, Fakultná nemocnica F.D. Roosevelta Banská Bystrica

korešpondencia: surbancek@nspbb.sk

### Súhrn

Autori prezentujú prípad ťažkej recidivujúcej erythrodermickej psoriázy u 28-ročného pacienta, ktorý od 10 rokov života trpel generalizovanou psoriázou s častými epizódami erythrodermie, ktoré si vyžadovali akútnu hospitalizáciu na dermatovenerologickej klinike. Pacient bol okrem lokálnej liečby antipsoriatickými externami liečený aj systémovou terapiou – glukokortikoidmi, acitretínom a cyklosporínom A, avšak bez dostatočného efektu. Pacient jedenkrát absolvoval kúpeľnú liečbu, ktorá pre nepriaznivý vplyv fototerapie a balneoterapie na erythrodermiu bola predčasne ukončená. U pacienta bola zahájená liečba apremilastom s veľmi dobrým efektom a pacient je takmer rok bez recidívy psoriatickej erythrodermie s minimálnymi psoriatickými prejavmi na predkoleniach.

**Kľúčové slová:** psoriatická erythrodermia, apremilast

### Abstract

The authors present a case report of severe recurrent erythrodermic psoriasis in a 28-year-old patient who suffered from generalized psoriasis with the onset at 10 years of age, with frequent episodes of erythroderma, requiring several admissions at the Department of Dermatovenerology. In addition to the topical treatment, the patient was also treated with systemic therapy - glucocorticoids, acitretin and cyclosporin A, but without sufficient disease control. The patient once underwent a spa treatment that was prematurely terminated because of the adverse effect of phototherapy and balneotherapy on erythroderma. The apremilast treatment was initiated and had a very good effect; almost for a year the patient has been without relapse of psoriatic erythroderma with minimal psoriatic manifestations on his legs.

**Key words:** erythrodermic psoriasis, apremilast

### Úvod

Apremilast je perorálna malá molekula inhibítora fosfodiesterázy 4, ktorá účinkuje intracelulárne. Fosfodiesteráza 4 (PDE 4) sa podieľa na regulácii zápalovej reakcie odbúraním cyklického adenosín 3', 5' monofosfátu (cAMP), kľúčového druhého posla. Blokovaním degradácie cAMP dochádza k zvýšeniu intracelulárnych koncentrácií cAMP v bunkách exprimujúcich PDE4. Selektívna expresia PDE 4 v bunkách imunitného systému vedie k ich aktivácii pri psoriáze a iných zápalových stavoch. Uvedená inhibícia má za následok zníženie expresie prozápalových mediátorov, ako sú TNF-alfa, IL-12, IL-17 A, IL- 22, IL-23. Na druhej strane má za následok zvýšenie expresie protizápalových mediátorov, ako je IL-10 [1].

Vychádzajúc z uvedeného mechanizmu účinku má apremilast skôr protizápalový, ako aj imunosupresívny účinok, ktorý býva označovaný ako imunomodulačný. Hradenú liečbu môže indikovať dermatológ u dospelých pacientov:

1. s ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou s PASI nad 12 alebo DLQI nad 12;
2. u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ložiskovou psoriázou, u ktorých je zahrnuté postihnutie nechtov aj kapilícia alebo palmoplantárnej oblasti s DLQI nad 12, u ktorých iná liečba nebola dostatočne účinná, má

kontraindikácie, intoleranciu alebo nemožno aplikovať inú systémovú liečbu účinnými látkami skupín anti-TNF-alfa, anti IL-12/23 alebo inhibítory receptoru interleukínu [2].

Apremilast je efektívny v liečbe u pacientov so psoriázou aj psoriatickou artritídou [3]. Autori prezentujú prípad mladého pacienta so psoriatickou erythrodermiou úspešne liečeného apremilastom.

### Kazuistika

28-ročný pacient (hmotnosť 70 kg, výška 180 cm, BMI 21,6) s pozitívnou rodinnou anamnézou psoriázy u otca a starého otca, okrem psoriázy sa na iné ochorenie neliečil. Prvé prejavy psoriázy sa u pacienta objavili v desiatich rokoch života v podobe generalizovaného gutátneho psoriatického prvovýsevu. U pacienta bola prítomná vždy generalizovaná gutátno-numulárna psoriáza, ktorú striedali prechody psoriázy do erythrodermie. Pacient bol od detstva liečený lokálnymi antipsoriatickými – glukokortikoidnými, keratolytickými externami, externami s obsahom vitamínu D a emolienciami. Jedenkrát absolvoval kúpeľnú liečbu v Smrdákoch, ktorá pre sklon k erythrodermii po balneoterapii a fototerapii bola predčasne ukončená. V spádovej kožnej ambulancii bol liečený 12 mesiacov

acitretínom 35 mg denne bez dostatočného efektu, preto bola liečba ukončená. Následne bol pacient pre erythrodermické zhoršenie psoriázy s febrilitami, artralgiami, tachykardiou a s epizódou depresie akútne odoslaný na hospitalizáciu na Dermatovenerologickú kliniku SZU v Banskej Bystrici. Generalizácii bezprostredne predchádzala strata zamestnania v dôsledku psoriázy, keďže pracoval ako čašník. Ťažká psoriáza mala výrazný dopad na jeho kvalitu života, index kvality života (DLQI) dosahoval 30. Odporúčané psychiatrické vyšetrenie pacient opakovane odmietol. Krčné aj stomatologické vyšetrenie bolo bez nálezu fokusov, laboratórne vyšetrenia krvi boli až na eleváciu zápalových markerov bez výraznejších patologických posunov.

V úvode hospitalizácie bola pacientovi podávaná intravenózna pulzná liečba glukokortikoidmi s prechodom na perorálny metylprednisolon v dávke 16 mg denne v kombinácii s cyklosporínom A v dávke 2,5 mg/kg/deň. Na uvedenej terapii došlo ku regresii erythrodermie a pacient bol prepustený do ambulantnej starostlivosti. Po prepustení z hospitalizácie bola pacientovi postupne znižovaná dávka metylprednisolону, až bola liečba metylprednisolonom ukončená a pacient pokračoval v monoterapii cyklosporínom A v dávke 2,5 mg/kg/deň. Počas uvedenej liečby cyklosporínom A dochádzalo postupne ku pribúdaniu

nových gutátno-numulárnych psoriatických ložísk na celom tele, preto bola navýšená dávka cyklosporínu A na 3,5 mg/kg/deň. Po niekoľkých týždňoch došlo ku generalizácii psoriázy s prechodom do psoriatickej erythrodermie (Obr. 1). Pacient bol opäť akútne hospitalizovaný na Dermatovenerologickej klinike SZU v Banskej Bystrici. Znovu boli podávané parenterálne pulzy glukokortikoidov s prechodom na perorálny metylprednisolon, pri uvedenej liečbe bola erythrodermia parciálne redukovaná, pretrvávali však psoriatické prejavy na celom tele. Zvažovanú biologickú liečbu pacient odmietol pre panický strach z ihliel. Po dohode bola ambulantne zahájená liečba apremilastom v úvode s titračnou dávkou a následne 2 x 30 mg denne v kombinácii s metylprednisolonom. Postupne sa detrahovala dávka metylprednisolonu, až bol pacient ponechaný na monoterapii apremilastom s výrazným liečebným efektom. Po 3 mesiacoch terapie apremilastom došlo ku regresii erythrodermie a psoriázy až na PASI 1 (Obr. 2). Aktuálne je pacient viac ako 11 mesiacov liečený apremilastom bez ďalšej progresie psoriázy a bez recidívy psoriatickej erythrodermie. Index kvality života (DLQI) aktuálne dosahuje u pacienta hodnotu 0. Depresie, ktoré sprevádzali akútne vzplanutia psoriázy sa viac neobjavili. Pacient si našiel novú prácu aj partnerku a žije plnohodnotný život.



**Obr. 1** • Psoriatická erythrodermia pred zahájením liečby apremilastom



**Obr. 2 • Regresia psoriatickej erythrodermie počas liečby apremilastom**

### Diskusia

Erythrodermia je definovaná ako generalizované difúzne začervenanie kože. Predstavuje postihnutie celého, alebo takmer celého (90 %) kožného povrchu [4]. Môže byť následkom mnohých zápalových ochorení kože, ako atopická dermatitída, psoriáza, liekové exantémy, pityriasis rubra pilaris, lichen ruber planus, lymfómy a iné. Psoriatická erythrodermia je najčastejšou príčinou erythrodermie a je zodpovedná za 25 % všetkých prípadov erythrodermie [5].

Erythrodermická psoriáza (EP) je zriedkavým a závažným variantom psoriázy s odhadovanou prevalenciou u psoriatických pacientov v rozmedzí 1 % – 2,25 % [6]. Psoriasis pustulosa generalisata má väčšiu tendenciu k prechodu do akútnej erythrodermie, ale aj psoriasis vulgaris sa môže napríklad pri veľmi intenzívnej lokálnej liečbe tiež vyvíjať do erythrodermie, pričom sa stráca jej typický klinický psoriatický obraz. V klinickom obraze je generalizovane prítomná intenzívne zápalovo začervenaná koža s rôznym stupňom deskvamácie, koža je palpačne hypertermická, sprevádzaná pálením a svrbením.

Stav býva sprevádzaný artralgiami, tachykardiou, febrilitami, lymfadenopatiou (dermatopatická lymfadenitída), v laboratórnych vyšetrenia krvi sa môžeme stretnúť s leukocytózou, eleváciou CRP, hypoproteinémiou ale aj minerálovou dysbalanciou. Komplikáciou erythrodermie môže byť dehydratácia, srdcové zlyhávanie, porucha termoregulácie, edém z hypoproteinémie, anémia, až môže dochádzať ku multiorgánovému zlyhaniu s letálnym koncom. Vzhľadom na celotelový zápal kože ako aj možné komplikácie si erythrodermia vyžaduje akútnu hospitalizáciu a liečbu.

Spúšťačom erythrodermie môže byť náhle vysadenie systémovej liečby, insolácia, lokálna liečba (dehtové extrená), niektoré lieky (lítium, antimalariká, infliximab, acitretín), rebound fenomén po náhlom vynechaní perorálnych glukokortikoidov a metotrexátu, podanie CT kontrastnej látky, nevynímajúc fokálnu infekciu, alkohol, fajčenie a emocionálny stres.

Len málo štúdií skúmalo etiopatogenetické mechanizmy stimulujúce vývoj tohto variantu ochorenia. Imunopatogenéza nie je úplne objasnená, preto aj súčasné liečebné možnosti nie sú vždy uspokojivé. Štúdia z Michiganskej University prezentovaná Xing X. a spol. [6] hodnotila profily géovej expresie postihnutej kože u pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou a erythrodermickou variantou psoriázy a našla podobnosť medzi týmito variantmi, čo naznačuje spoločnú cestu rozvoja ochorenia [7]. Tiež boli popísané rozdiely v populáciách pomocných T buniek (Th) a zápalových cytokínov izolovaných z krvi pacientov s erythrodermickou psoriázou v porovnaní s chronickou ložiskovou psoriázou [8, 9].

Zatiaľ neexistujú komplexné odporúčania, o ktoré by sme sa mohli pri liečbe psoriatickej erythrodermie opierať. Liečba je limitovaná závažnosťou ochorenia ako aj komorbiditou pacienta. Medzi najčastejšie používané lieky patrí cyklosporín, acitretín a metotrexát. Z biologík sa uplatňujú infliximab, adalimumab, etanercept, a pribúdajú štúdie s ustekinumabom, ixekizumabom a grolimumabom [10]. Údaje o komparatívnej účinnosti týchto liekov stále chýbajú.

Od 1.9.2016 je na Slovensku schválený nový non-biologický liek na liečbu stredne ťažkej až ťažkej psoriázy - apremilast. Štúdia Lapis-PSO z reálnej klinickej praxe s liečbou apremilastom u pacientov so psoriázou z Nemecka [11] tiež zahŕňa pacientov so psoriatickou erythrodermiou.

Účinnosť apremilastu bola preukázaná v randomizovanej kontrolnej štúdii III. fázy, ktorá preukázala štatisticky a klinicky významnú redukciu oproti placebo v základnej hodnote PASI u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou [12]. V publikovanej literatúre nie sú zatiaľ k dispozícii kazuistiky ani štúdie zamerané na použitie apremilastu pri erythrodermickej psoriáze.

Aktuálne sú na Dermatovenerologickej klinike v Banskej Bystrici apremilastom liečení traja pacienti s erythrodermickou psoriázou s veľmi dobrým efektom a regresiou erythrodermie. Jedným z nich je aj nami prezentovaný pacient, ktorému bola po zlyhaní terapie acitretínom a cyklosporínom A zahájená liečba apremilastom s kompletnou remisiou erythrodermie a generalizovanej psoriázy. PASI u tohto pacienta dosiahlo hodnotu 1.

### Záver

Podobne, ako iné varianty psoriázy, erythrodermická psoriáza je výsledkom komplexnej interakcie medzi kožou, environmentálnymi, genetickými faktormi a imunitným systémom. Možnosti liečby pre psoriatickú erythrodermiu sa v posledných rokoch výrazne rozšírili. Aby bolo možné lepšie porozumieť patofyziológii erythrodermickej psoriázy sú však potrebné dodatočné kontrolované štúdie s rozšírenými sledovaniami, určiť presnú úlohu, bezpečnosť a účinnosť nových non-biologických i biologických liekov v liečbe tohto ochorenia a obnoviť/vytvoriť odporúčania pre liečbu erythrodermickej psoriázy.

Erythrodermická psoriáza sa etiopatogeneticky približuje vystupňovanej chronickej ložiskovej psoriáze, preto predpokladáme, že u tejto ťažkej formy psoriázy apremilast funguje analogicky ako pri chronickej ložiskovej psoriáze. Apremilast má významnú úlohu v liečbe pacientov so psoriázou, ktorí neodpovedajú na tradičné systémové lieky alebo majú kontraindikácie ich podávania, alebo ak pacient či lekár majú obavy z biologickej liečby [13]. Liečba by mala byť založená na stupni závažnosti ochorenia a komorbidite pacienta. Dostupné sú obmedzené údaje na porovnanie možností liečby erythrodermickej psoriázy a preto sú potrebné ďalšie štúdie na preskúmanie optimálneho liečebného algoritmu pre týchto pacientov.

### Literatúra

1. Schafer PH, Parton A, Capone L, Cedzik D, Brady H, Evans JF, et al: Apremilast is a selective PDE4 inhibitor with regulatory effects on innate immunity. *Cell Signal*. 2014;26: 2016-2029.
2. Rozhodnutie Ministra zdravotníctva Slovenskej republiky 10.06.2016 číslo: Z23714-2016 OF/K305\_N460.
3. Tiago Torres, Luis Puig: Apremilast: a Novel Oral Treatment for Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2017; doi:10.1007/s40257-017-0302-0.
4. Meier M, Sheth PB: Clinical spectrum and severity of psoriasis. *Curr Probl Dermatol*. 2009;38:1-20. Epub 2009 Jul 28.
5. Burton J, Rook A, Wilkinson D: In: Rook A, Wilkinson D, Ebling F, editors. *Eczema, Lichen Simplex, Erythroderma and Prurigo*. In: *Textbook of Dermatology*. 4th ed. Boston: Blackwell; 1986: 367-418.
6. Boyd AS, Menter A: Erythrodermic psoriasis. Precipitating factors, course, and prognosis in 50 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1989;21 (5 pt 1): 985-991.
7. Xing X, Liang Y, Sarkar MK, et al: IL-17 Responses Are the Dominant Inflammatory Signal Linking Inverse, Erythrodermic, and Chronic Plaque Psoriasis. *J Invest Dermatol* 2016; 136: 2498.
8. Zhang P, Chen HX, Duan YQ, et al: Analysis of Th1/Th2 response pattern for erythrodermic psoriasis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2014; 34: 596.
9. Abdallah MA, Abdel-Hamid MF, Kotb AM, Mabrouk E.: Serum interferon-gamma is a psoriasis severity and prognostic marker. *Cutis* 2009; 84: 163.

10. Rosenbach M, Hsu S, Korman NJ, et al: Treatment of erythrodermic psoriasis: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 655.
11. Reich K, et al: 75th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology; March 3–7, 2017; Orlando FL, poster 5137.
12. Papp K, Reich K, Leonardi CL, et al: Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). *J Am Acad Dermatol* 2015;73:37-49.A)
13. Paul C, Cather J, Gooderham M, Poulin Y, Mrowietz U, Ferrandiz C, et al: Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM). *Br J Dermatol*. 2015;173: 1387-1399.