

Pyoderma gangrenosum u pacientky s morbus Crohn úspešne liečenou ustekinumabom

Pyoderma Gangrenosum in a Female Patient with Morbus Crohn Sanated by Ustekinumab Treatment

Rajcigelová, T.¹, Vorčáková K.¹, Kozárová A.¹, Nemilová Š.¹, Pěčová, K.jr.¹, Bukovinská, Z.¹,
Pěč, J.¹, Stázelová, D.², Adamicová, K.³

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

²Klinika stomatológie a maxilofaciálnej chirurgie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

³Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: tana.pappova@gmail.com

Súhrn

Autori prezentujú prípad 24-ročnej pacientky s vytvorením rozsiahlej ulcerácie retroaurikulárne vpravo s fistuláciou v oblasti arcus zygomaticina pri biologickej liečbe adalimumabom pre morbus Crohn (ďalej MC). Po zmenení biologickej liečby na ustekinumab sa podarilo udržať MC v remisii a zhojiť ložisko pyoderma gangrenosum (ďalej PG).

Kľúčové slová: pyoderma gangrenosum, m. Crohn, anti-IL12/23, ustekinumab

Abstract

The authors present a case report of a 24-years-old female patient with the development of ulceration in the retroauricular area with a fistula opening in the zygomatic area on the right side. This ulceration developed as a complication during the biologic treatment – anti-TNF-alpha – adalimumab used for MC. The biologic treatment was switched to ustekinumab with obtaining the complete resolution of PG and maintenance of MC remission.

Key words: pyoderma gangrenosum, m. Crohn, anti-IL12/23, ustekinumab

Úvod

Pyoderma gangrenosum (PG) je so svojou prevalenciou 0.3–1.0/100,000 extrémne zriedkavá neutrofilná dermatóza prejavujúca sa bolestivými sterilnými ulceráciami, ktoré sa môžu vyskytnúť solitárne alebo diseminovane [1].

Najmenej 50 % prípadov je asociovaných s iným ochorením, predovšetkým IBD (*inflammatory bowel diseases*), hematologickými ochoreniami, endokrinopatiami či malignitami. Kým IBD (MC, colitis ulcerosa) patria k najčastejším komorbiditám (6 – 36 %), samotná PG tvorí približne 1 – 3 % všetkých extraintestinálnych prejavov IBD [2, 3]. Genetické variácie asociované s IBD a reumatoidnou artritídou boli zmapované na chromozóme 15 [4]. Manažment pacientov s PG veľaokrát predstavuje terapeutickú výzvu s prihliadnutím na pridružené komorbidity. V prvej línii liečby sa uplatňujú predovšetkým systémové kortikosteroidy, podľa možnosti v kombinácii s kortikosteroidmi šetriacimi liekmi, najmä cyklosporín A, azatioprin, mykofenolát mofetil či metotrexát. V druhej línii terapie sa môžu uplatniť intravenózne imunoglobulíny či rôzne biologiká, predovšetkým molekuly zo skupiny

anti-TNF- α (infliximab, adalimumab, etanercept). PG má tendenciu k vytváraniu rezistencie na podávané liečivo, a tak prehlbovať terapeutický problém [5]. Z nových možností sa dostávajú do popredia antagonisti receptoru IL1 (anakinra), IL1 β (canakinumab) a látky, ktoré ovplyvňujú Th17/Treg rovnováhu – antagonisti IL12/23 (ustekinumab) a IL-17A (sekukinumab). Recentne, taktiež inhibítor fosfodiesterázy 4 (apremilast) bol úspešne použitý v liečbe PG [5, 6]. Z dostupných štúdií sa ako najlepšia možnosť u pacientov so súbežne prebiehajúcou ulceróznou kolitídou javí terapia cyklosporínom A, prednisonom a infliximabom [6].

Kazuistika

Pacientkou bola 24-ročná žena (hmotnosť 67 kg, výška 174 cm) so základnou diagnózou MC, po resekcii terminálneho ilea, céka a colon ascendens s ileotransverso anastomózou, od 11/2012 nastavená na biologickú liečbu anti-TNF- α (adalimumab). Po 4 rokoch biologickej liečby pacientka podstúpila antikomastoitidektómiu vpravo pre malígnu externú otitídu a o rok neskôr bola realizovaná resekcia tumoru nosohltana, s histologickým nálezom rozsiahleho

nekrotizujúceho granulomatózneho zápalu. Postupne došlo k vytvoreniu abscesu *regio zygomatici et intraparotici* l. dx. s komplikovaným hojením pri nízkej zápalovej aktivite. Chronická otomastoiditída a abscesy l. dx. boli hodnotené ako komplikácia biologickej liečby, pre ktoré bola uvedená liečba adalimumabom v roku 2017 ukončená. Pacientka pokračovala v liečbe mesalazínom. Aj napriek vysadeniu biologika a širokej škále antibiotickej terapie nález progredoval a bola realizovaná subtotalná petrosektómia vpravo s aplikáciou tukového štepu z oblasti podbruška. Pooperačný priebeh bol komplikovaný dehiscenciou hornej časti retroaurikulárneho rezu a vytvorením fistuly vyúsťujúcej v pravej zygomatickej oblasti (Obr. 1), bez odpovede na imunostimulačnú liečbu. Histopatologické spracovanie troch vzoriek granulačného tkaniva potvrdilo "sterilné" zápalové granulomatózne lézie kože nešpecifického charakteru s prítomnosťou eozinofilov. Nešpecifický histopatologický obraz lézií, spolu s anamnézou deštruktívnej kolitídy typu IBD, poukázal na možný obraz PG (Obr. 2 – 4). Po stanovení diagnózy PG bola zahájená parenterálna imunosupresívna liečba metylprednisolonom v kombinácii s kyselinou mykofenolovou p.o. až do zahájenia biologickej liečby anti-IL12/23 – ustekinumabom v liečebnej schéme: prvá dávka pri hmotnosti pacientky 67 kg 390 mg i.v. s nasledujúcou liečbou 90 mg s.c. každých 8 resp. 12 týždňov kontinuálne podľa rozhodnutia ošetrojúceho lekára (schéma 1). Imunosupresívna liečba bola prvých 16 týždňov kombinovaná s antibioticou liečbou klindamycínom p.o. v dávke 3-krát 300 mg. Lokálna terapia bola podporená 30 sedeniami v hyperbarickej komore. Laboratórne boli ENA a ANA panel, cANCA, pANCA v rámci referenčných hodnôt, v sére bola prítomná normoglobulinémia. Biochemické parametre ako mineralogram, glukóza, močovina, kreatinín, kyselina močová, celkové bielkoviny, albumín, celkový aj konjugovaný bilirubín, pečenevé enzýmy, laktátdehydrogenáza, beta2 mikroglobulín, reumatoidný faktor, antistreptolýzín O a C reaktívny proteín boli v medziach normy. Bola zistená len hraničná hodnota cholesterolu a ľahká sideropénia bez anémie. V diferenciáli krvného obrazu bola prítomná neutrofilia bez leukocytózy. Quantiferonový Gold test bol negatívny. Krátko po zahájení imunosupresívnej terapie v klinickom obraze dochádzalo k postupnému uzatváraniu fistuly v oblasti arcus zygomaticus, spodina retro aurikulárneho defektu sa vyzdvihla, vyčistila a postupne boli prítomné známky epitelizácie. Po 3 mesiacoch liečby sa defekt zmenšil na 1/3 pôvodného nálezu a na biologickej liečbe došlo k jeho úplnej sanácii (Obr. 5).

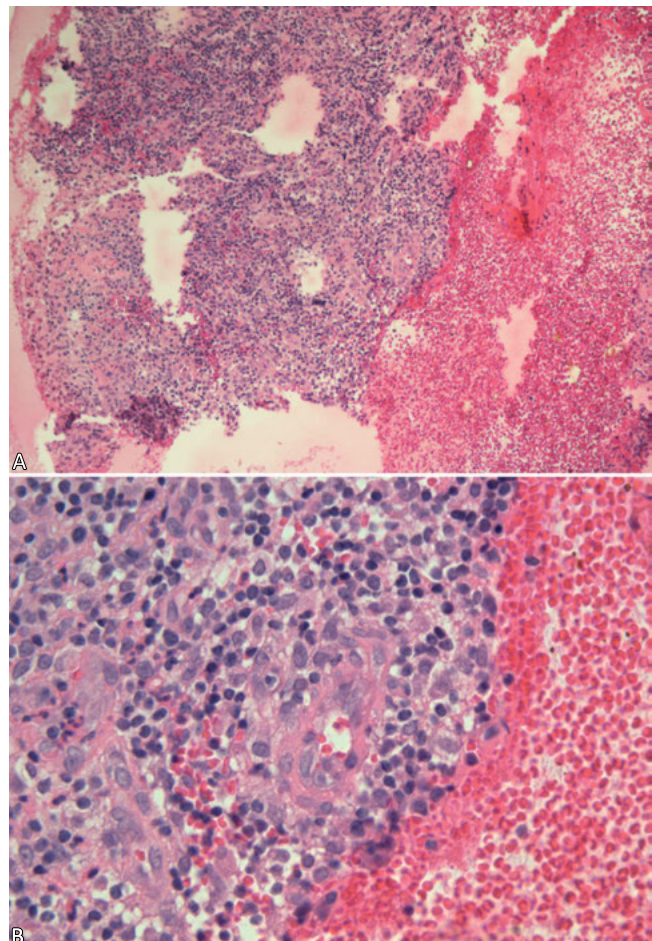
Diskusia

V súčasnosti sa PG radí medzi autoinflamačné ochorenia, čo podporuje aj jej výskyt v súvislosti s autoinflamačnými syndrómami ako sú PAPA (pyogénna artritída, PG, akné), PASH (PG, akné, hidradenitis suppurativa) alebo PAPASH (pyogénna artritída, akné, PG, hidradenitis suppurativa) [5, 7]. Aj napriek tomu, že etiológia PG nie je dostatočne objasnená, boli zdokumentované niektoré signálne dráhy,

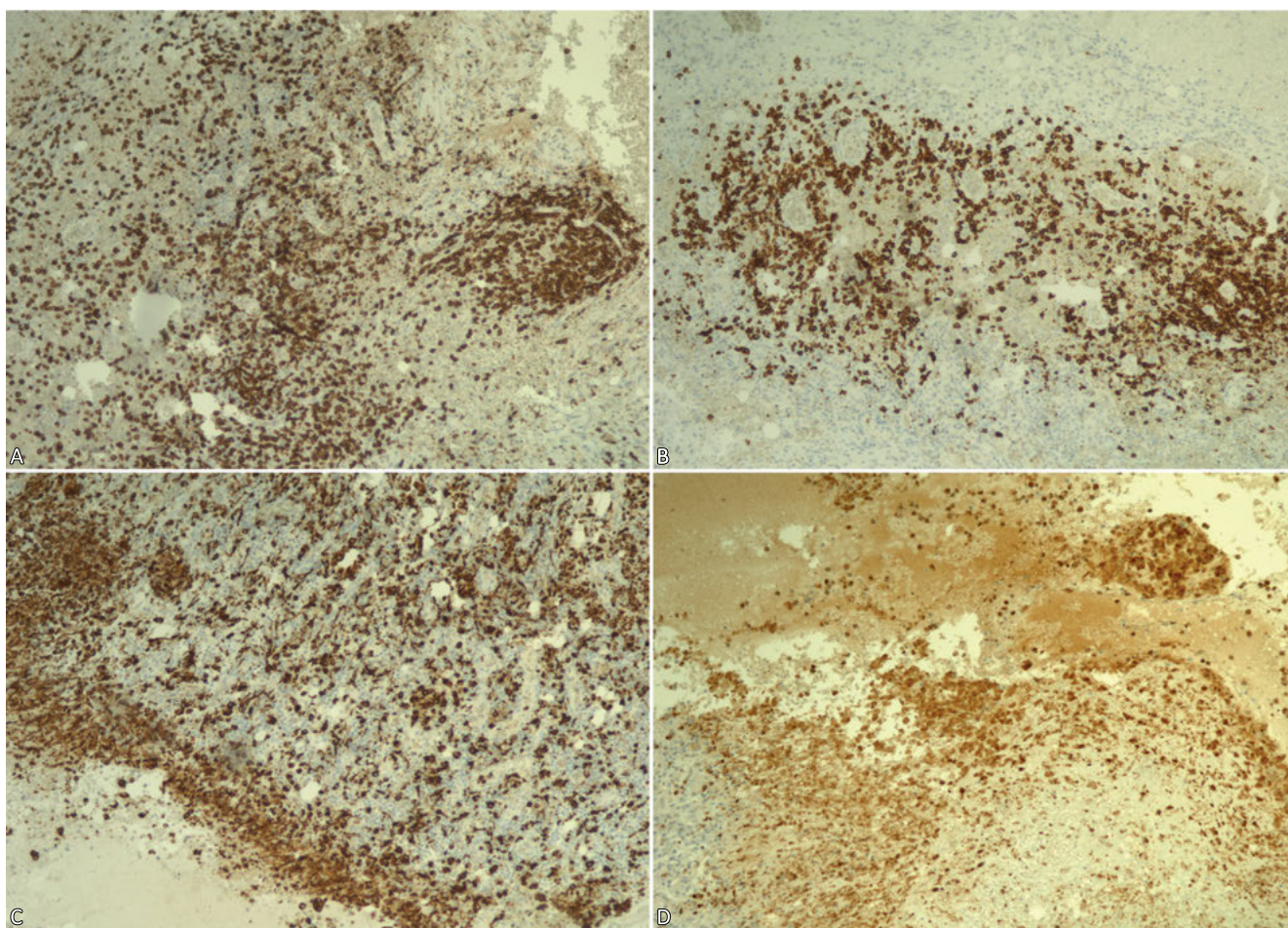
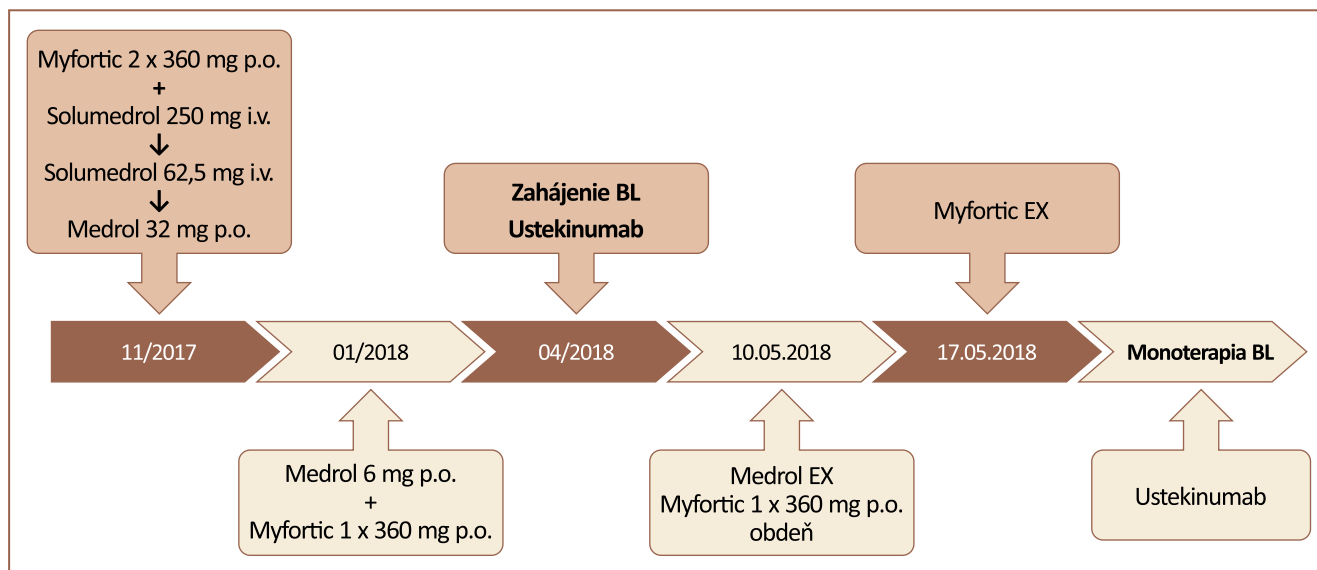
v ktorých zohráva hlavnú úlohu aktivácia inflamazómu. Dôležitými mediátormi aktivácie inflamazómu sú IL-1 α a IL-1 β , TNF- α , IL-8, IL-17 a IL-23. Tieto poznatky otvárajú nové možnosti liečby PG [8].



Obr. 1 • Klinický obraz pred zahájením imunosupresívnej liečby: A) pyoderma gangrenosum v retroaurikulárnej oblasti, B) fistula vyúsťujúca v oblasti arcus zygomatici



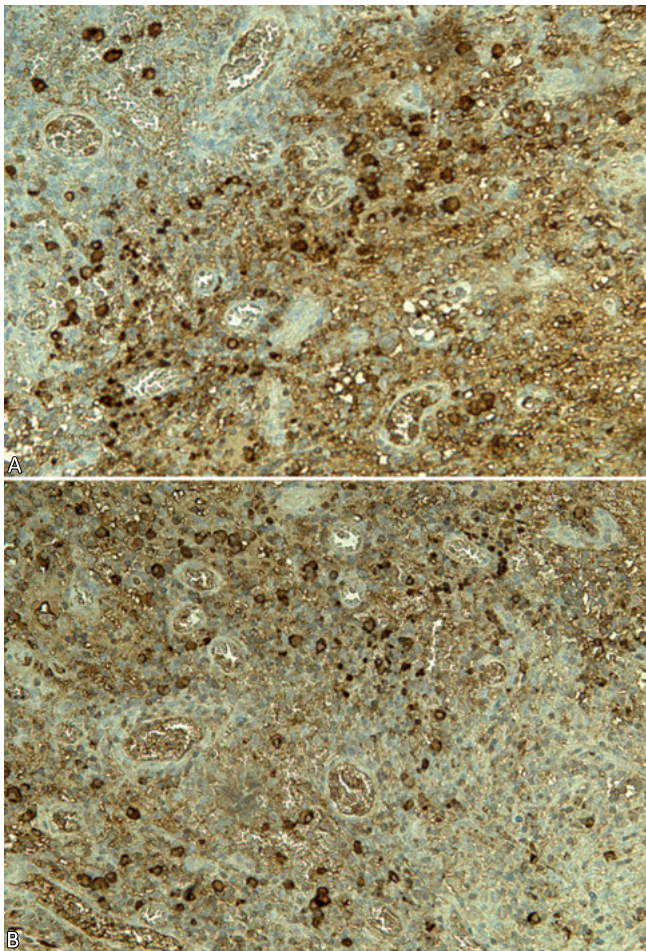
Obr. 2 • Histologický obraz: A) Pohľad na ulcer s hemorágiou, HE objektív 10x, B) Zápal a hyalinizované cievy, HE objektív 10x

Schéma 1 • Prehľad imunosupresívnej liečby vrátane zahájenia biologickej liečby ustekinumabom**Obr. 3** • Histologický obraz A) CD3T-Ly, objektív 10x, B) CD20+B-Ly, objektív 10x, C) CD68+histiocyty objektív 10x, D) 6 MPO+ leukocyty, objektív 10x

V súčasnosti sú cytokíny ako IL-23 a IL-17 predmetom mnohých štúdií. V prípade IBD boli zistené zvýšené hladiny oboch týchto cytokínov, avšak ich samostatnou blokádou dochádza k protichodnej odpovedi. IL-17 je produkovaný Th17, NKT, $\gamma\delta$ T bunkami a ILC s bunkami [9, 10].

Keďže IL-23 prispieva k udržiavaniu a expanzii Th17, je produkcia IL-17 neodmysliteľne spojená s IL-23. Aj napriek inflamačnému potenciálu IL-17, ako je tomu pri mnohých autoimunitných ochoreniach, pri IBD je jeho základnou úlohou chrániť intestinálnu epiteliálnu bariéru a udržiavať

stabilitu intercelulárnych spojení [9, 11]. Regulátorom týchto rozdielnych charakteristík IL-17 sa zdá byť IL-23. Podľa Maxwella et al. [9] intestinálny protektívny IL-17 produkovaný $\gamma\delta$ T bunkami je nezávislý od IL-23 a tak blokádu IL-23 nedochádza k oslabeniu jeho produkcie. Výsledkom inhibície IL-17 je exacerbácia kolitídy oslabením intestinálnej epiteliálnej bariéry. V prípade zablokovania IL-23 dochádza k poklesu zápalovej aktivity a navodeniu remisie IBD. IL-23 je heterodimér, ktorý je prostredníctvom podjednotky p40 spojený s IL-12. Z biologik je na trhu rekombinantná humánna monoklonálna protilátka IgG1 κ proti IL12/IL23 p40 – ustekinumab, pomocou ktorého bolo dosiahnuté zmiernenie symptómov MC aj u pacientov refraktérnych na liečbu anti-TNF- α [12].



Obr. 4 • Histologický obraz A) Kappa-plazmocyty, objektív 10x, B) Lambda-plazmocyty, objektív 10x

V popísanom prípade sa PG vytvorila na terapii anti-TNF- α , ktorá na základe štúdií patrí medzi často využívané liečivá s takmer 100 % odpoveďou na lézie PG [13]. Na druhej strane, podobne ako u prezentovanej pacientky boli zdokumentované prípady, kedy sa PG vytvorila u pacientov so psoriázou na liečbe adalimumabom [14]. Keďže nebolo ďalej možné pokračovať v pôvodnej biologickej liečbe, s prihliadnutím na komorbidity v prezentovanom prípade MC bolo potrebné zahájiť liečbu, ktorá by navodila remisiu oboch klinických jednotiek. Vzhľadom na popísané patomechanizmy, v spolupráci s gastroenterológmi bola zvolená liečba ustekinumabom s dosiahnutím kompletnej sanácie lézie PG a pretrvávajúcim remisie MC.

Záver

Postupné odhaľovanie patogénnych mechanizmov v jednotlivých klinických jednotkách prináša stále nové možnosti terapie, vrátane biologickej liečby. Ich zavedením do liečby sa môžu dosiahnuť výsledky, s ktorými je spokojný nielen lekár, ale aj samotný pacient. Na druhej strane pri zablokovaní jedného cytokínu či jeho receptora sa blokuje celá kaskáda nasadajúcej imunitnej odpovede, ktorá okrem benefitov môže priniesť aj množstvo komplikácií. Na zmapovanie bezpečnosti nových terapeutických postupov, predovšetkým pri biologickej liečbe je potrebné pokračovať v klinických štúdiách, podľa možnosti s väčšími súbormi pacientov.



Obr. 5 • Lokálny nález na liečbe ustekinumabom: A) takmer zhojená pyoderma gangrenosum B) uzavretie fistuly

Literatúra

1. Al Ghazal P, Herberger K, Schaller J. et al. Associated factors and comorbidities in patients with pyoderma gangrenosum in Germany: a retrospective multicentric analysis in 259 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8: 136.
2. Zippi M, Pica R, De Nitto D, Paoluzi P. Biological therapy for dermatological manifestations of inflammatory bowel disease. *World J ClinCases* 2013; 1(2): 74-78.
3. Hewitt D et Tait C. Use of infliximab in pyoderma gangrenosum. *Australas J Dermatol* 2007; 48(2): 95-98.

4. Wise CA, Gillum JD, Seidman CE, et al. Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. *Hum Mol Genet* 2002; 11(8): 961-969.
5. Wollina U. Emerging treatments for pyoderma gangrenosum. *Expert Opinion on Orphan Drugs* 2017;5(10): 827-832.
6. Quist SR, Kraas L. Treatment options for pyoderma gangrenosum. *JDDG* 2017; 15(1): 34-40.
7. Wollina U, Haroske G. Pyoderma gangraenosum. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23(1):50-56.
8. Gurung P, Kanneganti TD. Autoinflammatory skin disorders: the inflammasome in focus. *Trends Mol Med* 2016;22(7): 545-564.
9. Maxwell JR, Zhang Y, Brown WA, et al. Differential roles for Interleukin-23 and Interleukin-17. *Intestinal Immunoregulation Immunity* 2015; 43: 739-750.
10. Gaffen SL, Jain R, Garg AV, et al. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 585-600.
11. Lee J, Tato C, Joyce-Shaikh B, et al. Interleukin-23-Independent IL-17 Production Regulates Intestinal Epithelial Permeability. *Immunity* 2015;43(4): 727-738.
12. Whibley N, Gaffen SL. Gut-Busters: IL-17 ain't Afraid of No IL-23. *Immunity* 2015; 43: 620-622.
13. Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, Gómez-Ulloa D, et al. Systematic review of tumor necrosis factor antagonists in extra intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15(1): 25-36.
14. Benzaquen M, Monnier J, Beaussault Y, et al. Pyoderma gangrenosum arising during treatment of psoriasis with adalimumab: effectiveness of ustekinumab. *Australas J Dermatol* 2017; 58(4): 270-271.