

Liečba hidradenitis suppurativa infliximabom a adalimumabom komplikovaná leukocytoklastickou vaskulitídou ako paradoxnou reakciou

The Treatment of Hidradenitis suppurativa with Infliximab and Adalimumab Complicated by Leukocytoclastic Vasculitis as a Paradoxical Reaction

Vorčáková K.¹, Péčová, K. jr.¹, Bukovinská, Z.¹, Péc, J.¹, Adamicová, K.²

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

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

Súhrn

Autori prezentujú prípad leukocytoklastickej vaskulitídy u pacienta s hidradenitis suppurativa liečeného infliximabom a adalimumabom ako paradoxnú reakciu. Pacient má tiež syndróm MGUS s monoklonálnou gamapatiou IgG a IgA s vysokou hodnotou sérového amyloidu. Autori analyzujú problematiku vaskulitíd u reumatologických, gastroenterologických a dermatovenerologických pacientov liečených molekulami skupiny anti-TNF-alfa, u ktorých jedna z paradoxných reakcií je aj leukocytoklastická vaskulitída.

Kľúčové slová: hidradenitis suppurativa, infliximab, adalimumab, leukocytoklastická vaskulitída, paradoxná reakcia

Abstract

The authors present a case history of leukocytoclastic vasculitis in a patient with hidradenitis suppurativa treated with infliximab and adalimumab as a paradoxical reaction. The patient also suffers from MGUS syndrome with monoclonal gammopathy IgG and IgA and with a high value of serum amyloid.

The authors analyse the problems of vasculitis in rheumatological, gastroenterological and dermatovenerological patients treated with the molecules of the anti-TNF alfa group. One of the paradoxical reactions in these patients is also leukocytoclastic vasculitis.

Key words: hidradenitis suppurativa, infliximab, adalimumab, leukocytoclastic vasculitis, paradoxical reaction

Úvod

Prejavy vaskulitídy sú ochorením, ktoré sa spájajú s liečbou antagonistami TNF-alfa. V literatúre bolo popísaných viacero kauzistických prípadov a skupín pacientov. Takmer u polovice prípadov bola histologicky verifikovaná leukocytoklastická vaskulitída, u ostatných pacientov boli popísané prípady nekrotizujúcej vaskulitídy a urticaria vasculitis [1].

Prezentujeme ťažký prípad hidradenitis suppurativa liečenej molekulou anti-TNF-alfa adalimumabom a komplikovanú leukocytoklastickou vaskulitídou.

Kazuistika

57-ročný pacient (výška 184 cm, hmotnosť 115 kg, obvod pásu 112 cm), s negatívnou rodinnou anamnézou. Na pilonidálny sínus nebol liečený a 5 rokov je nefajčiari. Prvé prejavy hidradenitis suppurativa (ďalej HS) začali súčasne vo všetkých 7 lokalitách (axily – Obr. 1, ingviny

obojsstranne, gluteá aj perianálne, skrótum) vo veku 49 rokov. Lézie HS rýchlo progredovali až do štádia Hurley III s fistuláciou, secernáciou sangvinopurulentného obsahu, tvorbou podkožných splývajúcich abscesov v prostredí inflamovanej kože. Lézie intenzívne bolia. V minulosti boli prejavy HS opakovane incidované, pričom proces v krátkej dobe recidivoval. Pred 2 rokmi bola zahájená liečba HS isotretinoinom v dávke 0,5 mg/kg hmotnosti denne. Pre neúspech bola liečba ukončená. Nasledovala liečba infliximabom so slabým liečebným efektom. V tomto období sa začali tvoriť na predkoleniach lézie typu vaskulitídy v centre ložísk s nekrozami a tvorbou ulcerácií. V tomto období pre monoklonálnu gamapatiu IgG a IgA a pozitivitu Bence Jonesovej bielkoviny a sérového amyloidu (SSA – 510 norma do 6,4), v moči bol sledovaný hematológom, avšak bez trepanobiopsie kostnej drene (Tabuľka č. 1). Biologická liečba pokračovala podávaním adalimumabu v liečebnej schéme HS, počas ktorej sa opakovane objavili klinické prejavy vaskulitídy, napriek liečbe prednisolonom, postupne

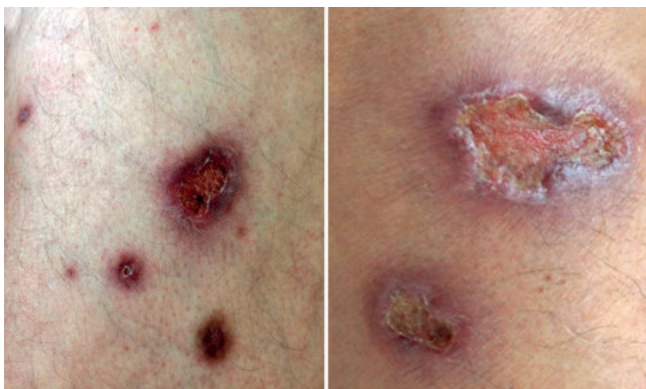
generalizované prakticky na celé telo, predovšetkým však na dolných končatinách, trvajúce dodnes (Obr. 2, 3). V súčasnosti lézie na končatinách sú histologicky verifikované ako leukocytoklastická vaskulitída. Ďalšia perspektívna liečba je aplikácia secukinumabu resp. ustekinumabu ako „off label“ liečba a následné operačné riešenie za sledovania pacienta hematológom.



Obr. 1 • Hidradenitis suppurativa Hurley III – lokalizovaná v axilách



Obr. 2 • Leukocytoklastická vaskulitída



Obr. 3 • Mnohopočetné lézie leukocytoklastickej vaskulitídy ako paradoxnej reakcie na dolnej končatine - detail

Tabuľka č. 1 • Patologické biochemické parametre

Parameter	Hodnota	Referenčné hodnoty	Jednotky
ELFO gamma	38,5	7,1 – 19,5	%
IgG	18,97	7,0 – 16,0	g/l
IgA	12,66	0,63 – 4,84	g/l
Kappa	82,21	3,30 – 19,40	mg/l
Lambda	56,86	5,71 – 26,30	mg/l
Paraproteín	Pozit. 11,6	0,0	g/l
Beta2-mikroglobulín	2,25	0,8 – 1,8	mg/l
Albumín	32,1 – 29,2	35,6 – 50,0	g/l
CRP	9,4 – 138,8	0,0 – 5,0	mg/l
Sérum Fe	6,9 – 3,3	7,2 – 21,5	µmol/l
Transferín-TRF	1,83	2,00-3,60	g/l
Saturácia FE-STR	14,37	20,0 – 50,0	%
Leukocyty-WBC	10,7 – 19,4	3,9 – 10,0	10 ⁹ /l
Erythrocyty-RBC	3,72 – 4,62	4,5 – 6,0	10 ¹² /l
Hemoglobín-HGB	100 – 126	140 – 179	g/l
Trombocyty-PLT	558 – 400	140 – 400	10 ⁹ /l
Zinok	4,9	10,7 – 24,4	µmol/l
Vitamín D (25-OH)	17,2	30,0 – 100,0	nmol/l

Diskusia

Súborná práca 118 prípadov vaskulitíd novovzniknutých na liečbe anti-TNF-alfa (99 prípadov reumatoidnej artritídy, 8 m. Crohn choroby, 5 juvenilnej reumatoidnej artritídy, 3 ankylozujúcej spondylitídy, 3 psoriázy) prezentovala kožné manifestácie u 86 % pacientov. Prejavy purpury malo 63 % pacientov, ostatní mali iné kožné prejavy vaskulitídy, napr. ulcerácie, nodozity, makulopapulózne prejavy a iné. Systémové postihnutie bolo u 24 % pacientov. Z imunologických vyšetrení na antinukleárne protilátky ANA boli pozitívne u 27 pacientov, antineutrofilné cytoplazmatické protilátky ANCA u 11 pacientov (pANCA u 5 pacientov a cANCA u jedného pacienta). Liečba ukončením podávania molekúl anti-TNF-alfa bola úspešná u 11 pacientov. V 71 prípadoch kompletne sanovaných 41 % malo pridanú imunosupresívnu liečbu [2, 3] a popisujú 50 pacientov s vaskulitídou, u ktorých 63 % bolo úplne sanovaných po vysadení anti-TNF-alfa liečby.

Diskutabilné sú prejavy vaskulitídy u pacientov s ťažkou séropozitívnou reumatoidnou artritídou, pretože prejavy môžu byť hodnotené ako reumatická vaskulitída, ktorá je extraartikulárnym prejavom reumatoidnej artritídy a nie liekom indukovanou vaskulitídou. V takýchto prípadoch niektorí autori odporúčajú prerušenie liečby anti-TNF-alfa preparátom s prípadným opakovaným nasadením pacienta na danú liečbu [1]. Rovnaká situácia je aj u pacientov s IBD, kde môže byť výskyt leukocytoklastickej vaskulitídy asociovaný so samotným ochorením [4].

Patogenéza vaskulitídy asociovanej s anti-TNF-alfa liečbou nie je kompletne vysvetlená. Imúnne komplexy viazané na steny ciev môžu byť tvorené protilátkami proti anti-TNF-alfa antigénom. Etanercept je fúzny proteín proti solubilnému receptoru a menej sa spája s vaskulitídami, pretože sa neindukuje menej protilátok ako v prípadoch monoklonálnych protilátok. Môže to byť aj nadprodukcia rôznych typov interferónu, vzniknutá dysbalanciou medzi Th1 a Th2 cytokínov v dôsledku inhibície TNF a čo môže navodiť vznik autoimunitného ochorenia ako vaskulitídy.

Záver

Prezentovaný prípad leukocytoklastickej vaskulitídy považujeme za zriedkavú avšak mimoriadne závažnú paradoxnú reakciu biologickej liečby molekulami anti-TNF-alfa, ktorá si v mnohých prípadoch vyžaduje ukončenie biologickej liečby. Na diskusiu ostáva pokračovanie biologickej liečby u pacientov s MGUS syndrómom, ktorý perspektívne môže prejsť do mnohopočetného myelómu. Otázkou je, či biologická liečba môže zabrániť alebo pomôcť uvedenému prechodu.

Literatúra

1. Marcoux BS, De Bandt M. Vasculitides induced by TNF- α antagonists: A study in 39 patients in France. *Joint Bone Spine* 2006; 73: 710-713.
2. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies. *Autoimmunity reviews. Best Practice Research. Clinical Rheumatology* 2008;22(5):847-861. DOI: 10.1016/j.berh.2008.09.008.
3. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Lee JH, Siegal JN, Braun MM. Leukocytoclastic vasculitis associated with tumor necrosis factor- α blocking agent. *J Rheumatol* 2004;31:1955-1958.
4. Tsiamoulos Z, Karamanolis G, Polymeros D, Triantafyllou K, Oikonomopoulos T. Leukocytoclastic vasculitis as an onset symptom of Crohn's disease. *Case Reports in Gastroenterology* 2008;2: 410-414.