

Apremilast v liečbe ťažkej formy psoriázy u pacienta s onkologickým ochorením

Apremilast in the Treatment of the Severe Form of Psoriasis in a Patient with an Oncological Disease

Vorčáková, K.¹, Péčová, T.¹, Adamicová, K.², Bobrovská, M.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

korešpondencia: karolina.vorcakova@gmail.com

Súhrn

Autori prezentujú prípad pacienta s ťažkou formou psoriázy, kde prvé prejavy chronickej ložiskovej psoriázy sa objavili vo veku 18 rokov s rýchlou generalizáciou ochorenia až do psoriatickej erythrodermie a psoriatickej artritídy. V priebehu rokov si stav vyžadoval postupne liečbu acitretínom, metotrexátom, cyklosporínom, fototerapiou UVB 311, ako aj efalizumabom a ustekinumabom. Pacient sa liečil na infarkt myokardu, obliteráciu artérií dolných končatín, metabolický syndróm s diabetes mellitus, hyperlipidémiou, dnou, léziou heparu, insuficienciou obličiek, a v poslednom čase aj spinocelulárnym karcinómom temena vlasatej časti hlavy, čo viedlo k ukončeniu biologickej liečby ustekinumabom. Pre progresiu psoriázy bola po 5-mesačnej pauze zahájená liečba apremilastom s výborným liečebným efektom.

Kľúčové slová: chronická ložisková psoriáza, psoriatická erythrodermia, carcinoma spinocellulare, apremilast

Abstract

The authors present a case of a patient with the severe form of chronic plaque psoriasis, with the onset at 18 years of age, with quick generalisation up to the erythrodermic psoriasis with psoriatic arthritis, later associated with commorbidities such as ischemic heart disease, arterial obliteration, metabolic syndrome, diabetes mellitus, hyperlipidemia, arthritis urica, hepatal steatosis, renal insufficiency. The patient was treated with acitretin, methotrexate, cyclosporine, phototherapy UVB 311, efalizumab and ustekinumab. On the scalp, there developed squamous cell carcinoma, which led to discontinuance of biological treatment with ustekinumab. Due to the progression of psoriatic lesions, after 5 months the patient started treatment with apremilast with a very good therapeutic effect.

Keywords: chronic plaque psoriasis, psoriatic erythroderma, squamous cell carcinoma, apremilast

Úvod

Apremilast inhibuje fosfodiesterázu PDE4 zo subtypov A1A, B1, B2, C1 a D2, čím zásadne ovplyvňuje energetický metabolizmus bunky. Inhibítory PDE4, a teda aj apremilast, predstavujú skupinu molekúl malej molekulovej váhy, ktoré majú protizápalové účinky u rôznych zápalových ochorení ako napríklad psoriáza [1]. Prezentujeme problémového pacienta liečeného apremilastom s ťažkou formou psoriázy a spinocelulárnym karcinómom kože vlasatej časti hlavy.

Kazuistika

Prezentujeme 55-ročného pacienta s chronickou ložiskovou psoriázou (výška 176 cm, hmotnosť 101 kg, obvod pásu 111 cm, index telesnej hmotnosti – BMI 32,6, čo je I. stupeň obezity) s negatívnou psoriatickou rodinnou anamnézou. Prvé prejavy ochorenia vznikli v 18-tich rokoch života s postihnutím vlasatej časti hlavy, sakrálnej oblasti,

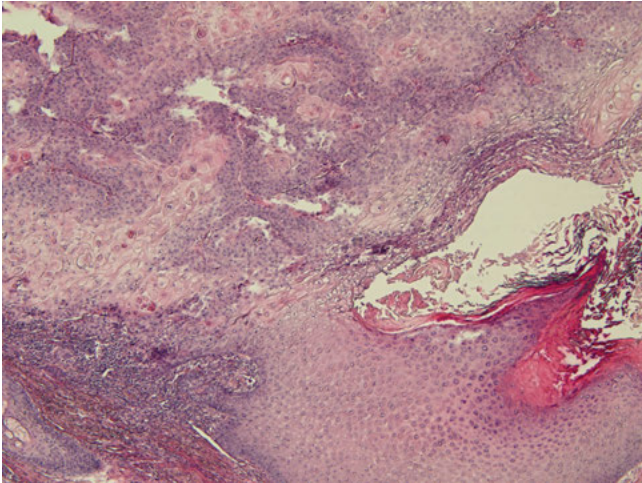
lakt'ov, kolien a predkolení, ktorá postupne postihla všetky nechty rúk a nôh, genitálnu oblasť, a v 20-tich rokoch progredovala do psoriatickej erythrodermie s postihnutím viac ako 90 % povrchu tela. Pacient sa opakovane opaľoval, slnko v minulosti znášal veľmi dobre (fototyp III – hnedé oči, tmavé vlasy). Okrem toho bol aktívny športovec, hrával futbal. Prvé prejavy psoriázy začali po prekonanej streptokokovej angíne, a preto v 20-tich rokoch bola pacientovi vykonaná tonzilektómia. Zo začiatku bol pacient liečený iba lokálne aplikovanými emolienciami, keratolytikami, kortikosteroidnými externami, ditranolom, analógmi vitamínu D3 so slabým liečebným efektom, fototerapiou UVB 311 s krátkodobým efektom. Pre progresiu psoriázy bola zahájená systémová konvenčná liečba v poradí acitretín do dávky 0,5 mg/kg hmotnosti denne dva roky, nasledovala 2-ročná liečba metotrexátom až do dávky 12,5 mg p.o. jedenkrát týždenne a ďalej 8-ročná liečba cyklosporínom

v dávke až do 4,0 mg/kg hmotnosti denne. Všetky uvedené systémové lieky mali zo začiatku dobrý liečebný efekt s regresiou psoriázy na 5 – 10 % postihnutia tela. Po určitej dobe sa však liečba stala menej účinnou. U pacienta sa postupne prejavili nežiaduce účinky systémovej konvenčnej liečby psoriázy, ako hypertenzia, retencia dusíkatých látok so vzostupom kreatinínu aj urey, hepatálna lézia, hyperlipidémia – lipidový fenotyp IV (triacylglycerol nad 3,0 $\mu\text{mol/l}$ a celkový cholesterol menej ako 5,6 mmol/l). Pre popísané komplikácie, ale aj pre nedostatočný účinok liečby cyklosporínom, molekulou, ktorá nasledovala ako posledná v rade konvenčnej systémovej liečby (psoriázou postihnutých 30 % povrchu tela napriek dávke cyklosporínu 3,5 mg/kg hmotnosti denne), bola v jeho veku 44 rokov (r. 2005) zahájená biologická liečba efalizumabom s vynikajúcim liečebným efektom a prakticky s úplným ústupom psoriatických lézií kože. Pacient bol liečený efalizumabom až do roku 2009, kedy bol efalizumab rozhodnutím EMA stiahnutý z trhu. U pacienta nastal ťažký *rebound* fenomén s rýchlym prechodom do psoriatickej erythrodermie. Nasledovala liečba etanerceptom v intezifikovanej schéme 2 x 50 mg s.c. etanerceptu týždenne v kombinácii s 10,0 mg metotrexátu p.o. 1-krát týždenne kombinované s kyselinou listovou. Po ústupe prejavov psoriázy bola postupne kombinovaná liečba ukončená a nasledovala kontinuálna liečba etanerceptom v dávke 1-krát 50 mg týždenne s.c. ako monoterapia. V roku 2012 však liečba etanerceptom začala zlyhávať s progresiou psoriázy s postihnutím až 50 % povrchu tela, a preto bola zahájená liečba ustekinumabom v saturačnej fáze 90 mg ustekinumabu s.c. o mesiac 90 mg s.c., a ďalej už ako monoterapia v dávke 90 mg s.c. každé 3 mesiace. Liečba ustekinumabom mala výborný efekt, nakoľko pacient mal iba ojedinelé prejavy psoriázy, s postihnutím maximálne do 3 % povrchu tela. S odstupom času sa pacient liečil na ďalšie so psoriázou asociované ochorenia. Počas liečby ustekinumabom pacient prekonal infarkt myokardu s následnou implantáciou intrakoronárneho stentu. Ďalej bol liečený na metabolický syndróm spojený s diabetes mellitus, hyperurikémiou, hepatálnou léziou a poruchou funkcie obličiek. V septembri 2015 sa pacientovi na temene vlasatej časti hlavy vytvorila krusta, ktorú si odškrabol. O mesiac sa v danom mieste traumaticky poranil o kapotu auta. Pri kontrole sme spozorovali ložisko kryté hemoragickou krustou, ktoré bolo lokálne ošetrené masťou s obsahom kyseliny fusidovej. Posledné podanie ustekinumabu bolo začiatkom decembra 2015. Pri najbližšej kontrole sledované ložisko významne narástlo, okraje boli navalitité, v centre prítomná nekróza. Nález klinicky imponoval ako spinocelulárny karcinóm (Obr.1), preto bol pacient okamžite odoslaný na plastickú chirurgiu za účelom radikálneho riešenia. Nádor bol kompletne

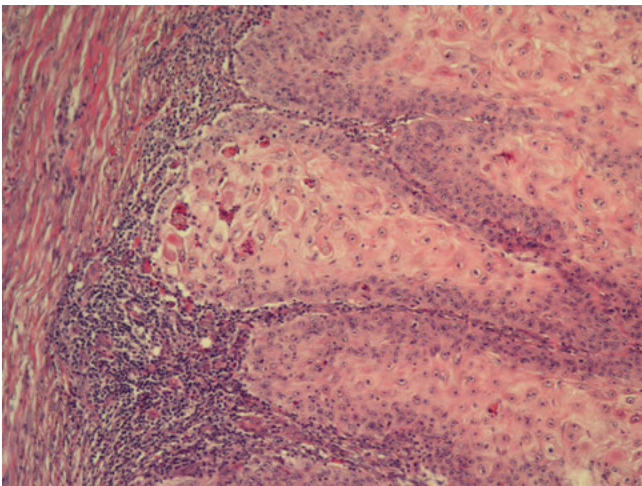
excidovaný plastickým chirurgom. Histológia excidovaného tkaniva potvrdila obraz exulcerovaného spinocelulárneho karcinómu G2 so známkami prevažne monocelulárnej keratinizácie (Obr. 2, 3, 4). Okraje a spodina excízie boli bez nádorovej infiltraácie. Vyšetrenie regionálnych lymfatických uzlín ultrasonograficky nepotvrdilo lymfadenopatiu a nevyhovovalo podozreniu na metastázovanie nádoru. Ďalšie podávanie biologickej liečby pre uvedený nález nebolo možné realizovať. Pacient bol iba na intenzívnej lokálnej liečbe silnými kortikosteroidmi. Letné obdobie a slnko mu v danom období prejavy zhoršovalo. Od posledného podania ustekinumabu uplynulo 9 mesiacov, keď sme pacienta nastavili na liečbu apremilastom. Pred zahájením liečby sme realizovali ešte kontrolné USG regionálnych lymfatických uzlín. Pred nastavením liečby apremilastom mal pacient hodnoty mineralogramu (Na, K, Cl, Ca, Mg), urey, celkových bielkovín, albumínu, celkového bilirubínu, reumatoidného faktora, ASLO, AST, aj krvného obrazu diferenciálu v rámci referenčných hodnôt. Negatívne bolo tiež pľúcne vyšetrenie s negatívnym QuantiFERON TB Goldtestom, negatívnym HIV 1/2, HIV p24 Ag, anti-HCV aj HBsAg ako aj TPHA. Liečba apremilastom bola zahájená v nasycovacej fáze v iniciačnej dávke 10 mg p.o. prvý deň a potom každý deň navýšená o 10 mg až do dávky 2 x 30 mg v šiesty deň liečby, ktorá kontinuálne pokračovala v dennej dávke 2 x 30 mg p.o. Pacient liečbu dobre toleroval. V prvom týždni liečby mal dva dni hnačky. Na tento prechodný nežiaduci účinok bol vopred upozornený, preto v liečbe kontinuálne pokračoval. V ďalších týždňoch sa už gastrointestinálne ťažkosti neobjavovali. Po mesačnej kontrole pacient subjektívne udával zlepšenie kožného nálezu, výrazný ústup svrbenia, zastavenie progresie ochorenia s postupnou regresiou psoriatických ložísk. Hodnotenie zlepšenia PASI skóre však nemôžeme uvádzať z dôvodu veľmi krátkeho časového intervalu od zahájenia liečby.



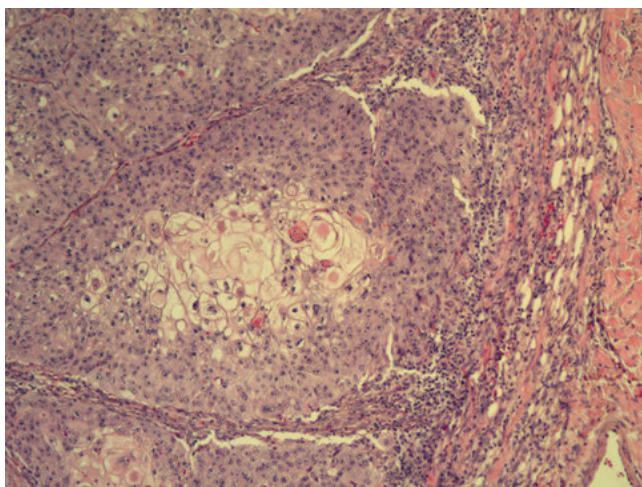
Obr. 1 • Klinický obraz spinocelulárneho karcinómu temena vlasatej časti hlavy



Obr. 2 • Hranica prechodu epidermy do spinocelulárneho karcinómu (HE, 120 x)



Obr. 3 • Periféria spinocelulárneho karcinómu s ložiskami monocelulárnej keratinizácie a s výraznou stromálnou reakciou (HE, 120 x)



Obr. 4 • „Clear cell“ metaplázia v ložiskách spinocelulárneho karcinómu, pomerne často diagnostikovaná v kapilácii (HE, 120 x)

Tabuľka č. 1 • Patologické biochemické parametre

Parameter	Hodnota	Referenčné hodnoty
CRP	15,5 mg/l	0,0 – 5,0 mg/l
Glukóza	19,1 mmol/l	4,1 – 5,9 mmol/l
Kyselina močová	530 μ mol/l	208 – 428 μ mol/l
Triacylglyceroly	4,39 μ mol/l	0,40 – 1,70 μ mol/l
Cholesterol celkový	4,9 mmol/l	<5,17 mmol/l
GMT	2,1 μ kat/l	<0,92 μ kat/l
ALT	1,07 μ kat/l	<0,85 μ kat/l
ALP	2,48 μ kat/l	0,50 – 2,00 μ kat/l
Kreatinín	161,0 μ kat/l	72 – 127 μ kat/l
Lymfocyty	8,4 %	25,0 – 46,0 %

Diskusia

Apremilast významne a dlhodobo zlepšuje kožné prejavy chronickej ložiskovej psoriázy aj v problematicky manažovaných lokalitách ochorenia. Apremilast má dlhodobý priaznivý bezpečnostný profil a preto nie je potrebný špecifický monitoring pacientov pred, ani počas liečby. Dokonca nie je potrebné ani vyšetrenie QuantiFERON TB Goldtestom. Apremilast sa viaže na PDE4, zvyšuje intracelulárne koncentrácie cAMP, neinhibuje B-bunky a nepodieľa sa na ko-stimulácii T-buniek a NK zabíjačov, ale T a NK bunky inhibuje [2]. Fosfodiesteráza 4 (PDE4) je selektívne produkovaná epiteliálnymi bunkami, dendritickými aj T-bunkami, a tiež makrofágmi, monocytmi, keratinocytmi, mezenchymálnymi bunkami hladkého svala, endotéliami ciev, chondrocytmi v kĺboch, bunkami centrálného nervového systému a pod. [3]. Inhibíciou PDE4 stúpajú intracelulárne koncentrácie cAMP a preferenčne sa blokuje tvorba proinflamačných cytokínov a stúpajú protizápalové mediátory [4]. Ukazuje sa teda, že apremilast môže byť aplikovaný pacientom so psoriázou a súčasným onkologickým ochorením, ak onkologické ochorenie je v stabilizovanom štádiu, bez progresie. V dôsledku progresie psoriázy u pacienta bola zahájená liečba chronickej ložiskovej psoriázy apremilastom, v súčasnosti s veľmi dobrým liečebným efektom, ako jediná možná liečba psoriázy v danom prípade.

Literatúra

1. Schafer PH: Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis. *Biochemical Pharmacology* 2012; 83:1581-1590.
2. Schafer PH, Parton A, Capone L, Cedzik D, Brady JF, Ma HW, Muller GW, Stirling DI, Chopra R: Apremilast in a selective PDE4 inhibitor with regulatory effects on innate immunity. *Cellular Signalling* 2014; 26:2016-2029.
3. Houslay MD, Schafer PH, Zhang KY: Keynote review: phosphodiesterase-4 as a therapeutic target. *Drug Discov Today* 2005; 10: 1503-1519.
4. Eigler A, Siegmund B, Emmerich U, Baumann KH, Hartman G, Endres S: Anti inflammatory activities of cAMP-elevating agents: enhancement of IL-10 synthesis and concurrent suppression of TNF production. *J Leukoc Biol* 1998; 63:101-107.