

# Biologická léčba těžké atopické dermatitidy u adolescentního pacienta

**MUDr. Radana Zachová**

Ústav imunologie – dětská ambulance, 2. LF UK a FN Motol, Praha

Popisujeme případ chlapce s těžkou atopickou dermatitidou, refrakterní na systémovou imunosupresivní léčbu, s poruchou růstu, sekundárním hypokortikalismem po opakovaném podání systémových kortikosteroidů. V léčbě jsme s úspěchem podali monoklonální protilátku proti alfa podjednotce receptoru pro interleukin 4 (IL-4Rα) dupilumab.

**Klíčová slova:** atopická dermatitida, systémová imunosupresivní léčba, dupilumab, zánět typu 2.

## Biological treatment of severe atopic dermatitis in an adolescent patient

We are presenting a case report of a boy with severe atopic dermatitis refractory to systemic immunosuppressive treatment with growth retardation, secondary hypocorticalism after repeated systemic corticotherapy. Treatment with monoclonal antibody inhibiting alpha subunit of interleukin 4 receptor (IL-4Rα) dupilumab was successful.

**Key words:** atopic dermatitis, systemic immunosuppressive therapy, dupilumab, type 2 inflammation.

## Úvod

Atopické choroby představují značnou a rostoucí zátěž, postihující miliony pacientů na celém světě. Atopická dermatitida (AD) je chronické onemocnění charakterizované recidivujícími chronickými kožními zánětlivými projevy a svěděním. AD je jedním z nejčastějších neinfekčních onemocnění, které postihuje 10–30 % dětí a 2–10 % dospělých po celém světě (1). AD způsobují poruchy v oblasti kožní bariéry a v regulaci imunitních mechanismů, jejichž důsledkem je vznik zánětlivé reakce. Podstatou patologického kožního procesu je zánětlivá reakce 2. typu. Klíčovými buňkami zánětlivé odpovědi 2. typu jsou Th2 lymfocyty, přirozené lymfoidní buňky 2. typu (type 2 innate lymphoid cells, ILC2), žírné buňky, folikulární pomocné T lymfocyty Tfh, bazofily, eosinofily. Th2 lymfocyty tvoří interleukiny (IL) IL-4, IL-5 a IL-13, které vyvolávají aktivaci eozinofilů v kostní dřeni (IL-5), degranulaci bazofilů a žírných buněk. Buňky vrozené imunity,

žírné buňky a bazofily také tvoří interleukiny IL-4, IL-5, IL-13. Oba typy buněk přispívají svými mediátory k zánětlivé odpovědi a rozvoji alergického onemocnění (2, 3).

## Popis případu

Pacient je chlapec, narozen v srpnu 2007 z druhé fyziologické gravidity. Porod proběhl v termínu, spontánní, záhlavím. Porodní hmotnost chlapce byla 3 720 g, délka 51 cm, poporodní adaptace byla dobrá, nebyl křížen. V chlapcově rodině se objevuje atopie – u matky asthma bronchiale (AB) s polyvalentní senzibilizací na řadu alergenů, otec má projevy atopie a AB. Starší sestra chlapce má projevy AD.

Prvním projevem onemocnění, manifestujícím se ihned po porodu, byl toxoalergický exantém. Od šesti týdnů věku se u chlapce rozvinula rozsáhlá AD. Chlapec byl plně kojen celkem 8 měsíců, po zavedení mléčného příkrmu v osmi měsících věku se objevily průjemové stolice. Ve čtrnácti měsících věku byla

diagnostikována alergie na bílkovinu kravského mléka. Po zavedení extenzivního hydrolyzátu a hypoalergenní diety průjem vymizel, ale nadále přetrvával kožní nález AD. Opakovaně se objevovaly obstruktivní bronchitidy charakteru AB s potřebou dlouhodobé inhalační kortikoterapie. V laboratorních nálezech byly v roce 2009 zjištěny vysoké hodnoty celkového IgE 18 968 IU/ml, vysoké hodnoty specifických IgE protilátek > 100 IU/ml proti alergenům psa, kočky, bílku, kuřete, kaseinu, mléka, pylů stromů, arašídů. Absolutní počet eozinofilů byl v normě. Molekulárně genetické vyšetření mutací genu kódujícího transkripční faktor STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3), jako příčiny autozomálně dominantního hyper IgE syndromu (AD-HIES), neprokázalo patogenetické mutace v genu AD-HIES.

Od roku 2009 byl chlapec opakovaně hospitalizovaný pro relapsy AD. Subjektivně trpěl nesnesitelným pruritem a insomnií. Velká citlivost kůže komplikovala lokální léčbu. Pro

erythrodermii byla v dubnu 2010 zahájena imunosupresivní léčba cyklosporinem. Průběh léčby se zkomplikoval stafylokokovou coxitidou s nutností parenterálního podání antibiotik. Léčba cyklosporinem pokračovala do roku 2013, kdy opět došlo k dalšímu zhoršení stavu kůže. Chlapec byl kolonizován methicilin rezistentním zlatým stafylokokem (MRSA) a léčba cyklosporinem byla ukončena. Po přechodném ukončení imunosupresivní léčby byl převeden na terapii azathioprinem a byla zahájena substituční léčba lidským imunoglobulinem pro nízkou hladinu imunoglobulinu G (IgG). Stav kůže byl stále neupokojivý. Od září 2013 byla zahájena celková léčba pravidelnými bolusy kortikosteroidu methylprednisolonu v měsíčních intervalech v dávce 10 mg/kg/den, vždy po dobu tří dnů, do června 2014. Od června 2014 byl chlapec převeden na perorálně podávaný methylprednisolon v dávce 0,2 mg/kg v obdenním podávání, při zhoršení kožního nálezu se dávka methylprednisolonu navyšovala. V roce 2015 pozorovali rodiče u chlapce zpomalení růstového tempa a cushingoidní vzhled. Endokrinologické vyšetření v květnu 2016 prokázalo zástavu růstu s významným poklesem růstové křivky pod 3. percentil. Růstová retardace se rozvíjela od tří let věku, od pěti let došlo téměř k zástavě růstu. Chlapec byl významně pod predikčním pásmem výšky podle výšek rodičů. Při vyšetření byl zjištěn sekundární hypokortikalismus z útlumu osy hypothalamus-hypofýza-kůra nadledvin se sníženou hodnotou kortizolu i adrenokortikotropního hormonu (ACTH), rozvoj cushingoidního habitu a osteoporózy. Osteoporóza byla popsána na laterogramu páteře a v duální rentgenové absorptometrii (Dual X-ray absorptiometry DEXA), kde Z-skóre bylo -1,6. Zahájili jsme substituci hydrokortizonem a ukončili podávání methylprednisolonu. V červnu 2017 jsme zahájili terapii injekčními bisfosfonáty podávanými v šestiměsíčních intervalech. Stav AD kolísala a došlo k dalšímu relapsu kožních projevů s nutností dalších hospitalizací. Od roku 2018 jsme znovu zahájili systémovou imunosupresivní terapii cyklosporinem v dávce 5 mg/kg/den bez většího efektu. Chlapce jsme převedli na azathioprin v dávce 3 mg/kg/den na základě terapeutických zvyklostí pracoviště a pokračovali jsme v léčbě subkutánními imunoglobuliny. Pro neuspokojivé výsledky terapie těžké formy AD a vysokou hodnotu skóre v hodnotícím sys-

tému pro atopickou dermatitidu Eczema Area and Severity Index (EASI; výchozí hodnota EASI skóre pacienta byla 63,6) jsme v červnu 2019 požádali zdravotní pojišťovnu o schválení úhrady moderní biologické terapie plně humánní monoklonální protilátkou proti alfa podjednotce receptoru pro interleukin 4 (IL-4Rα) (4, 5).

Pro léčbu jsme zvolili doporučené dávkování dupilumabu dle souhrnu údajů o přípravku (SPC) (4). V průběhu šestnácti týdnů léčby se kožní nálezy zásadně zlepšily, EASI skóre pokleslo z původní hodnoty 63,6 na 0, bez projevů ekzému. Léčba probíhala zcela bez vedlejších účinků. Chlapec se nadále léčí dupilumabem a jeho klinický stav je stabilizovaný, prakticky bez projevů AD.

## Diskuze

AD je chronické zánětlivé onemocnění, které významně ovlivňuje kvalitu života. Vedení léčby AD je komplexní a odráží individuální variabilitu nemoci. Systémová imunosupresivní léčba cyklosporinem, methotrexátem, azathioprinem, mofetil mykofenolátem je určena pro závažné refrakterní případy. Použití perorálních glukokortikosteroidů je limitováno jejich četnými vedlejšími účinky (2, 3). V dětském věku vzniká riziko poruchy růstu, osteoporózy (6). Dlouhodobá systémová léčba kortikosteroidy musí být vedena s nejvyšší opatrností a nedoporučuje se (2, 3). Chlapec vykazoval velmi těžkou generalizovanou formu AD. Přes komplexní léčbu, zahrnující lokální protizánětlivou léčbu, dietní opatření, emolienca, koupele, antipruriginózní léčbu, antimikrobiální léčbu antibiotiky a virostatiky a celkovou systémovou imunosupresivní léčbu, byl stav neuspokojivý. Chlapec měl častá akutní vzplanutí AD. V době akutních vzplanutí jsme podávali systémové kortikosteroidy ve formě bolusů methylprednisolonu. Důsledkem dlouhodobé kortikoterapie byla závažná porucha růstu s rozvojem osteoporózy a sekundárního hypokortikalismu (6).

Pro léčbu těžké AD u dospělých je od roku 2019 a od roku 2020 i u dětí od 12 let v ČR schválena první plně humánní monoklonální protilátka dupilumab, která blokuje IL-4/IL-13 signální dráhu (5, 7, 8, 9). IL-4 a IL-13 jsou klíčovými cytokiny v zánětlivé odpovědi typu 2. Inhibicí IL-4/IL-13 signální dráhy je inhibována JAK-STAT dráha. Blokáda uvedené signální dráhy normalizuje poruchy bariérové funkce

kůže a Th2 diferenciaci. Výsledky klinických studií prokázaly výbornou účinnost a bezpečnost dupilumabu (8, 9). Zvážili jsme předpokládaný přínos nové terapie a požádali jsme zdravotní pojišťovnu o schválení úhrady léčby dle §16 Zákona č. 48/1997 Sbírky (tehdy ještě dupilumab pro tuto věkovou kategorii nebyl hrazen). V současné době patří dupilumab dle anatomicko-terapeuticko-chemické klasifikace léčiv (ATC) do skupiny D11AH05 – látky k terapii dermatitidy, kromě kortikosteroidů. Preskripce je omezena na specializovaná pracoviště – centra se Zvláštní smlouvou se zdravotními pojišťovnami. Aktualizovaný seznam specializovaných pracovišť – center se Zvláštní smlouvou, která mohou léčbu poskytovat, vede Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky (VZP ČR) a uveřejňuje jej na svých webových stránkách.

V době zahájení léčby vykazoval chlapec závažnou aktivitu onemocnění, vyjádřenou vysokou hodnotou EASI skóre. Po prvním měsíci podávání již byl jednoznačně zřejmý efekt léčby, v průběhu čtyř měsíců EASI skóre kleslo na hodnotu 0 (obr. 1–5).

Obr. 1. Stav ekzému 2014



Obr. 2. Stav ekzému 2014





Nová terapie velmi příznivě ovlivnila nejen stav kůže, ale i celkovou kvalitu života chlapce. Od zahájení léčby dupilumabem neměl žádné nové vzplanutí onemocnění a nebylo nutné podat systémové kortikosteroidy. Zlepšilo se růstové tempo, celkový stav a body mass index (BMI). Endokrinní profil se normalizoval. V průběhu léčby dupilumabem neměl chlapec dosud žádnou nežádoucí reakci. Příklad ukazuje výborný efekt podání biologické léčby anti IL-4Ra adolescentovi s diagnózou těžké refrakterní AD, komplikované závažným nežádoucím účinkem systémových kortikosteroidů s poruchou růstu, osteoporózou a sekundárním hypokortikalismem.

## Závěr

Léčba AD monoklonální protilátkou dupilumabem je přínosná v případě těžké refrakterní formy onemocnění, probíhá většinou bez nežádoucích účinků. Při doporučené frekvenci podávání přípravku ve dvou až čtyřtýdenních intervalech lze očekávat dobré dodržování léčby s významně zlepšenou kvalitou života. Současně případ chlapce ukazuje na rizika jiných systémových terapií AD. Prolongovaná léčba akutních exacerbací AD systémovými kortikosteroidy může dětského pacienta poškodit a měla by se minimalizovat. V případě velmi těžké AD s četnými relapsy je na místě brzy zvážit podání dupilumabu jako bezpečné vysoce účinné terapie.

*Článek vznikl za podpory společnosti  
sanofi-aventis, s. r. o.,  
MAT-CZ-2100362-1.0-05/2021*

## LITERATURA

1. Weidinger S, Novak N. Atopic Dermatitis. Lancet 2016; 387 (1023): 1109–1122.
2. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gielier U, Girolomoni G, Lau S, Muraro A, Czarnecka-Operacz M, Schäfer T, Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Szalai Z, Szepletowski JC, Taieb A, Torrelo A, Werfel T, Ring J; European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA), the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists (UEMS). Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018; 32(5): 657–682. Erratum in: J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019; 33(7): 1436.
3. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gielier U, Girolomoni G, Lau S, Muraro

**Obr. 3.** Stav ekzému 2019 před terapií dupilumabem



**Obr. 4.** Stav ekzému 2019 před terapií dupilumabem



**Obr. 5.** Stav ekzému 2019 před terapií dupilumabem



**Obr. 6.** Zlepšení stavu ekzému 2020 po zahájení léčby dupilumabem



- A, Czarnecka-Operacz M, Schäfer T, Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Szalai Z, Szepletowski JC, Taieb A, Torrelo A, Werfel T, Ring J; European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA), the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists (UEMS). Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018; 32(6): 850–878.
4. Souhrn údajů o přípravku: Dupixent 2021 dostupné na [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_en.pdf).
  5. Agache I, Akdis CA, Akdis M, Brockow K, Chivato T, del Giacco S, Eiwegger T, Eyerich K, Giménez-Arnau A, Guterma J, Guttman-Yassky E, Maurer M, Ogg G, Ong PY, O'Mahony L, Schwarze J, Warner A, Werfel T, Palomares O, Jutel M. EAACI

- Biologics Guidelines – dupilumab for children and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. Allergy 2021; 76: 988–1009.
6. Avoli LV. Glucocorticoid Effects on Statural Growth, Rheumatology 1993; 32(suppl 2): 27–30.
  7. Wang FP, Tang XJ, Wei CQ, Xu LR, Mao H, Luo FM. Dupilumab treatment in moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. J Dermatol Sci. 2018; 90(2): 190–198.
  8. Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, Wollenberg A, Cork MJ, Arkwright PD, Gooderham M, Beck LA, Boguniewicz M, Sher L, Weisman J, O'Malley JT, Patel N, Hardin M, Graham NMH, Ruddy M, Sun X, Davis JD, Kamal MA, Khokhar FA, Weinreich DM, Yancopoulos GD, Beazley B, Bansal A, Shumel B. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. J Am Acad Dermatol. 2020; 83(5): 1282–1293.
  9. Seegreber M, Srouf J, Walter A, Knop M, Wollenberg A. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. Expert Rev Clin Pharmacol. 2018; 11(5): 467–474.