

Kazuistika pacientky s kožními komplikacemi biologické léčby Crohnovy choroby, úspěšně léčenými risankizumabem

MUDr. Jiří Horažďovský, Ph.D.

Dermatovenerologické oddělení, Nemocnice České Budějovice, a. s.

Cílená biologická terapie přinesla dramatickou změnu v léčbě autoimunitních zá-
nětlivých onemocnění. Široké spektrum využití těchto léčiv je ve spojení s novou
třídou vedlejších účinků léčby, také někdy nazývaných paradoxní reakce. Cílovým
orgánem těchto reakcí je velmi často kůže. Článek prezentuje pacientku s Morbus
Crohn, léčenou biologiky, s postupnou tvorbou 3 kožních autoimunitních onemoc-
nění a jejich úspěšnou léčbou risankizumabem.

Klíčová slova: biologická léčba Morbus Crohn, kožní vedlejší projevy, léčba risanki-
zumabem.

Case report of a patient with skin complications of biological therapy Crohn's disease, successfully treated with risankizumab

Targeted biological therapy has brought about a dramatic change in the treatment
of autoimmune inflammatory diseases. The wide spectrum of use of these drugs is
associated with a new class of treatment side effects, also sometimes called paradoxical
reactions. The target organ of these reactions is very often the skin. The article presents
a patient with Crohn's disease, treated with biologics, with the gradual development
of 3 skin autoimmune diseases and their successful treatment with risankizumab.

Key words: biological treatment of Crohn's disease, skin side effects, risankizumab
treatmentem.

Úvod

Biologická léčba je všeobecně vnímána jako účinná a bezpečná ve srovnání s klasickou systémovou imunosupresivní terapií. Může však způsobit celou řadu různých kožních vedlejších reakcí, stejně tak jako infekční, autoimunitní nebo nádorové povahy (1). Navíc je cílená biologická léčba asociována s novou třídou vedlejších projevů, které se označují jako paradoxní, imunitně zprostředkované zánětlivé reakce (PR). Kůže je často postiženým orgánem těmito paradoxními reakcemi, typickým příkladem je rozvoj psoriázy u revmatologických pacientů, léčených inhibitory tumor necrosis faktor TNF alfa (2). Klinických případů postupně narůstá tak, jak se rozšiřuje spektrum biologik o anti in-

terleukin IL-17, anti IL-12/23, anti IL-23 a biosimilární léky (3). Odhadovaná prevalence kožních PR kolísá mezi 0,6–5,3 % pacientů, léčených anti TNF alfa (4). Kožní PR se mohou objevit kdykoli během biologické léčby, v 60 % se však toto děje v prvním roce léčby (5). Zahrnují klinicky psoriázu v celém jejím fenotypickém spektru, hidradenitis suppurativa, neutrofilní dermatózy (pyoderma gangrenosum, Morbus Sweet), granulomatózní kožní onemocnění (granuloma annulare, sarcoidosis, necrobiosis lipoidica). Psoriáza je relativně častý vedlejší efekt anti TNF léčby s manifestací u 1,5–5 % pacientů s Crohnovou chorobou (6). Nejčastěji jsou postiženy ženy, 2–6 měsíců po zahájení léčby (7). Výsledky posledních studií vykazují ještě vyšší

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: Dermatol. praxi. 2024;18(3):154-158

<https://doi.org/10.36290/der.2024.030>

Článek přijat redakcí: 30. 6. 2024

Článek přijat k tisku: 29. 7. 2024

MUDr. Jiří Horažďovský, Ph.D.

horazdovsky.jiri@nemcb.cz

INZERCE

Obr. 1. Před léčbou risankizumabem



incidenci, a sice až 10,5 % (8). Etiopatogeneticky se uplatňuje zvýšená exprese interferonu (IFN) alfa v kůži. Anti IL-12/23 ustekinumab je využíván k léčbě Crohnovy choroby i psoriázy, i když i zde jsou známy případy indukovaného paradoxního zhoršení psoriázy (7). De novo výskyt onemocnění hidradenitis suppurativa (HS) byl opakovaně publikován po podávání biologické léčby jako PR (9–11). Reakce se může vyskytnout nejen jako komplikace léčby anti

TNF alfa, ale také po léčbě anti IL-17, což jsou skupiny léčiv, indikované k léčbě samotné HS (12–13). Nedávno byly popsány případy HS jako komplikace léčby ustekinumabem, postižení bylo lehké, kolísalo mezi Hurley I–II (9). Případy alopecia areata (AA) se mohou vyskytnout při léčbě anti TNF alfa, zvláště adalimumabem, průměrně po 16,7 měsíci (kolísání mezi 0,04–89) (14). Obvykle se vyskytuje s dalšími typy PR. Pět, respektive 4 případy byly

popsány i během léčby ustekinumabem nebo anti-IL-23 a anti IL-17, průměrně po 6,2 měsíci terapie (kolísání mezi 3–10 měsíci) respektive po 6,8 měsíci terapie (kolísání mezi 2–13 měsíci). Případy alopecia areata byly paradoxně publikovány i v souvislosti s léčbou dupilumabem. Dupilumab je představitelem první cílené biologické léčby atopického ekzému. Navzdory jeho významnému bezpečnostnímu profilu byly nedávno prezentovány studie zhoršení nebo novotvoření ložisek alopecia areata u pacientů léčených dupilumabem (15). Risankizumab je humanizovaná monoklonální protilátka IgG1, která se selektivně a s vysokou afinitou váže na unikátní podjednotku (p19) IL-23, čímž inhibuje interakci IL-23 s receptorovým komplexem IL-23 a dostředivou buněčnou signalizaci závislou na IL-23. IL-23 je významným regulátorem diferenciaci, přežívání a aktivity různých imunitních buněk, zejména Th17-lymfocytů, Th22-lymfocytů či přirozených lymfoidních buněk (ILC), které produkují prozánětlivé cytokiny (např. IL-17, IL-22 či TNF α). Jedná se pouze o selektivní blokádu IL-23, která neovlivňuje diferenciaci nepatogenních Th-17 lymfocytů. Tímto zůstává zachována fyziologická homeostáza na sliznicích.

Popis případu

Předkládám klinický případ mladé pacientky ročník 1995. V rodině se žádná zánětlivá autoimunitní onemocnění nevyskytují. Pacientka předávána do mé péče s gastroenterologického oddělení, kde je v péči od roku 2015 s těžkou formou Morbus Crohn (MC). Kromě tohoto onemocnění vážněji nestonala a s ničím se

Obr. 2. Po 16 týdnech terapie risankizumabem



Obr. 3. Po 28 týdnech terapie risankizumabem



neléčí, nemá žádnou dermatologickou anamnézu. O tíži onemocnění svědčí to, že je od roku 2022 v částečném invalidním důchodu. V souvislosti s onemocněním nelze nezmínit, že je pacientka kuřačka, kouří 10 let 5 elektronických cigaret denně. Pacientka měří 160 cm a váží 59 kg, BMI 23,5. Pacientka neodpovídala na léčbu azathioprinem, proto byla indikována na biologickou léčbu pro vysokou aktivitu MC tlustého střeva. Zahájena standardně terapie anti TNF alfa – biosimilární infliximab (IFX), po 2 aplikacích pacientka vykazuje známky neefektivity, podložené laboratorním stanovením nulové koncentrace IFX v séru a přítomností protilátek proti IFX. Pacientka je převedena na další biosimilární IFX Remsima ve standardním dávkování 3 mg/kg váhy intravenózně. Po 2 aplikacích léčiva, tj. po 2 měsících terapie se objevuje u pacientky dermatologická symptomatologie: nánosy stříbřitých šupin ve kštici, dále postižení dlaní a ploskek erytémem, šupením s tvorbou pustulí, dále na trupu s převahou na zádech makulopapulózní infiltrovaná ložiska s nánosem šupin, do velikosti čočky. Dermatologický závěr: prvovýsev psoriasis vul-

garis gutatta a pustulosis palmoplantaris jako PR při léčbě infliximabem. BSA hodnoceno jako postižení 10 % povrchu těla, index PASI jako 8,6. Pacientce aplikována ještě 1 dávka Remsima, ale dochází k dalšímu zhoršování kožního nálezu ve kštici, ve dlaních a ploskách, přibývají ložiska na končetinách, PASI zhoršeno na 15,5. Jako novum se objevují po 3. aplikaci Remsima bolestivé, hnisavé, recidivující projevy v axilách, tříslích a perigenitálně, které jsou dermatologem uzavírány jako hidradenitis suppurativa, celkem 10 zánětlivých nodulů, 4 abscesy a 2 píštěle, hodnocení tíže postižení dle Hurley II–III, dle IHS4 = 26, tedy těžká forma HS. Po domluvě s gastroenterologem je indikována změna biologické léčby. Dalším lékem volby je pro gastroenterologa ustekinumab, dermatolog souhlasí a pacientka je po převedení dále sledována. Podávání ustekinumabu z gastroenterologické indikace je vyšší než z dermatologické, jednalo se o udržovací dávku 90 mg podkožně každých 8 týdnů. Při kolonoskopické kontrole po 1 měsíci terapie vykazuje příznivou klinickou odezvu na léčbu. Kožní nález však stagnuje, z hnisavých projevů perigenitálně vykul-

tivován *Stafylokok aureus*, pacientce po 14 dní podáván Duracef 2 × 500 mg/den per os, dále po konzultaci s gastroenterologem pokračováno v antibiotické terapii Doxyhexal 2 × 100 mg/den per os v kombinaci s Prednisonem 10 mg/den per os. Lokální léčba psoriázy a HS denně. Nově se v ložiscích psoriázy ve kštici, ale s postupným šířením i mimo tato ložiska, objevují projevy alopecie areata ve frontoparietální oblasti. Tíže postižení hodnoceno SALT skóre = 32. Po 4 měsících terapie ustekinumabem, při stacionárních projevech HS a AA dochází k dalšímu zhoršování pustulózní psoriázy dlaní a ploskek, tentokrát pod obrazem Acrodermatitis continua Hallopeau-Siemens některých prstů rukou. S ohledem na všechny tyto skutečnosti zvažována nová změna biologické léčby tak, s očekáváním efektu terapie, pokud možno na všechny výše zmíněné diagnózy gastrodermatologické. Po konzultaci s gastroenterologem zvolena varianta anti IL-23, risankizumab. Jak dermatolog, tak gastroenterolog by musel žádat o léčbu v režimu paragrafu 16, neboť ani z gastroenterologické indikace nemá léčivo v květnu 2023 úhradu. Vzhledem k převaze diagnóz dermatologických jsem o tuto léčbu zažádal já a sice v dávce intenzifikované. Startovací dávka při PASI = 20,7 byla v polovině července 2023 risankizumab 150 mg podkožně, stejná dávka v týdnu 4, ale už od další dávky v týdnu 16, se jednalo v dávku 300 mg podkožně v indikaci gastroenterologické, dále každých 8 týdnů. Intenzifikaci dávky revizní lékař pojišťovny povoluje. Po 16. týdnech terapie, tj. před 3 aplikacemi léčiva risankizumab je pacientka stran alopecie kompletně zhojena, SALT = 0, stran Hidradenitis suppurativa kompletně zhojena, Hidradenitis suppurativa Clinical Response HiSCR = 100, projevy psoriázy na trupu a končetinách zhojeny, trvá erytém a olupování ložisek ve dlaních a ploskách, ale bez pustulí, postižené nehtové ploténky jsou z 25 % odrostlé. PASI hodnoceno 2,5. Po 28 týdnech terapie risankizumabem je pacientka po dermatologické stránce kompletně zhojena. Tento stav trvá doposud, pacientka léčbu toleruje bez komplikací, je vyhovující aplikační schéma i v intenzifikované dávce. Pacientka subjektivně spokojená, nepravidelně 2 kašovitě stolice denně. Laboratorně jen zcela bez odchylek, ultrazvukové vyšetření břicha se stacionárním nálezem na tlustém střevě, kolonoskopická kontrola pacientky plánovaná.

Závěr

Prezentovaná mladá pacientka s těžkou formou Crohnovy nemoci od roku 2015. V průběhu biologické léčby vykazala celkem

3 typy paradoxních kožních reakcí při této léčbě. Všechny reakce zvládnuty biologickou léčbou – rizankizumab, aplikace podkožně. Efekt terapie hodnocen lékaři obou odbor-

ností jako výborný. Otázkou do diskuze může být dávkování léčiva, ale zde bylo dáno diagnózou, která je v popisovaném případě dominantní.

LITERATURA

1. Hernandez MV, Sanmarti R, Canete JD, et al. Cutaneous adverse events during treatment of chronic inflammatory rheumatic conditions with tumor necrosis factor antagonists: study using the spanish registry of adverse events of biological therapies in rheumatic diseases. *Arthritis Care Res.* 2013;65:2024-2031. doi: 10.1002/acr.22096.
2. Viguier M, Richette P, Bachelez H, et al. Paradoxical adverse effects of anti-TNF- α treatment: onset or exacerbation of cutaneous disorders. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2009;5:421-431. doi: 10.1586/eci.09.18.
3. Toussiot É, Aubin F. Paradoxical reactions under TNF- α blocking agents and other biological agents given for chronic immune-mediated diseases: an analytical and comprehensive overview. *RMD Open.* 2016; 2:e000239. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000239.
4. Bae JM, Kwon HS, Kim GM, et al. Paradoxical psoriasis following anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis: a population-based cohort study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018;142:1001.e2-1003.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2018.05.015.
5. Brown G, Wang E, Leon A, et al. Tumor necrosis factor- α inhibitor-induced psoriasis: systematic review of clinical features, histopathological findings, and management experience. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017;76:334-341. doi: 10.1016/j.jaad.2016.08.012.
6. Iborra M, Beltrán B, Bastida G, et al. Infliximab and adalimumab-induced psoriasis in Crohn's disease: a paradoxical side effect. *J. Crohns Colitis.* 2011;5:157-161.
7. Moran GW, Lim AW, Bailey JL, et al. Review article: dermatological complications of immunosuppressive and anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:1002-1024.
8. Weizman AV, Sharma R, Afzal NM, et al. Stricturing and fistulizing Crohn's disease is associated with anti-tumor necrosis factor-induced psoriasis in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2018;63:2430-2438.
9. Faivre C, Villani AP, Aubin F, et al. French Society of Dermatology and Club Rheumatism and Inflammation. Hidradenitis suppurativa (HS): An unrecognized paradoxical effect of biologic agents (BA) used in chronic inflammatory diseases. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2016;74:1153-1159.
10. Viguier M, Richette P, Bachelez H, et al. Paradoxical adverse effects of anti-TNF- α treatment: Onset or exacerbation of cutaneous disorders. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2009;5:421-431.
11. Toussiot É, Aubin F. Paradoxical reactions under TNF- α blocking agents and other biological agents given for chronic immunemediated diseases: An analytical and comprehensive overview. *RMD Open.* 2016;15:1-12.
12. Martina E, Campanati A, Gioliodori K, et al. Hidradenitis suppurativa in Crohn's disease during adalimumab therapy: A paradox? *Acta Dermatovenereol. Alp. Pannonica Adriat.* 2017;26:21-23.
13. Navarro-Triviño FJ, Sanchez-Parera R, Ruiz-Villaverde R. Secukinumab-induced paradoxical hidradenitis suppurativa. *Dermatol. Ther.* 2020;33:e13150.
14. Murphy MJ, Cohen JM, Vesely MD, et al. Paradoxical eruptions to targeted therapies in dermatology: a systematic review and analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(5):1080-1091.
15. Marks DH, Mesinkovska N, Senna MM. Cause or cure? Review of dupilumab and alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* 2019. doi:10.1016/j.jaad.2019.06.010.