

Současný pohled na roli inhibitorů TNFα v terapii pacientů s toxickou epidermální nekrolýzou

Břetislav Lipový^{1,2}, Jakub Holoubek¹

¹Klinika popálenin a rekonstrukční chirurgie FN Brno

²Lékařská fakulta, Masarykova univerzita Brno

Toxická epidermální nekrolýza (TEN) představuje nejzávažnější syndrom ze skupiny SCARs (Severe Cutaneous Adverse Reactions). Jde tedy o polékovou toxoalergickou reakci, u které dochází k rozvoji apoptózy v oblasti dermo-epidermální junkce. Dodnes není spolehlivě vysvětlena komplexní patofyziologická podstata tohoto syndromu, což vede k jistým zmatečnostem v terapii. Výsledkem je stále neuspokojivě vysoká mortalita. Vzhledem k tomu, že TNFα hraje důležitou roli v doposud popsané patofyziologii TEN, zdá se být podávání inhibitorů TNFα logickou volbou v terapii těchto pacientů. Ovšem situace není tak jednoznačná, jak se může na první pohled zdát.

Klíčová slova: toxická epidermální nekrolýza, biologická léčba, TNFα.

Current perspective on the role of TNFα inhibitors in treating patients with toxic epidermal necrolysis

Toxic epidermal necrolysis (TEN) represents the most severe syndrome of the SCARs (Severe Cutaneous Adverse Reactions) group. It is a drug-induced toxic-allergic reaction in which apoptosis develops in the area of the dermoepidermal junction. To date, the complex pathophysiological nature of this syndrome has not been elucidated reliably, which has resulted in certain confusion in the treatment. As a result, the mortality rate is still unsatisfactorily high. Given the fact that TNFα plays an important role in the hitherto described pathophysiology of TEN, the administration of TNFα inhibitors appears to be a logical choice in treating these patients. However, the situation is not as unequivocal as it may seem at first sight.

key words: toxic epidermal necrolysis, biological therapy, TNFα.

Úvod

Toxická epidermální nekrolýza (TEN) představuje nejzávažnější syndrom ze skupiny tzv. SCARs (Severe Cutaneous Adverse Reactions) (1). První popis tohoto syndromu provedl v roce 1956 skotský dermatolog Alan Lyell, proto se někdy TEN označuje jako Lyellův syndrom (2). Základní podstatou TEN je masivní indukce apoptózy v oblasti dermo-epidermální junkce. Vzniká tak různě rozsáhlá kožní exfoliace, přičemž kritéria pro diagnózu TEN jsou splněna v případě, že minimální rozsah postižení kožního povrchu je 30 % TBSA (total body surface area). Velmi často bývají u TEN postiženy také sliznice (3). Indukce apoptózy je iniciována pří-

tomností cizorodého antigenu. V případě TEN se jedná typicky o medikamenty, přesto u asi 5–10 % případů TEN se nepodaří najít přímá souvislost mezi tímto syndromem a podáváním nějakého léku (4). TEN je celosvětově velmi raritní syndrom, jehož incidence se pohybuje kolem 0,5–1 případ na milion obyvatel a rok (v České republice je každoročně evidováno přibližně 5–10 případů). Nejsou zaznamenány výraznější geografické rozdíly ve výskytu tohoto onemocnění. Závažnost syndromu spočívá ve vysoké mortalitě, která se pohybuje mezi 30–50 % (5).

Přestože patofyziologie TEN není doposud spolehlivě objasněna, pokroky které byly

zaznamenány na poli imunologie, zejména za poslední dekádu, velmi přispěly k pochopení podstaty samotného syndromu. Podle aktuálních poznatků dochází k reakci imunitního systému a interakci mezi HLA antigeny I. třídy s následnou klonální produkcí CD8+ T lymfocytů (cytotoxické T lymfocyty). Tyto lékové specifické klony mohou následně různými mechanismy iniciovat apoptózu keratinocytů. Samotné CD8+ T lymfocyty by ovšem v tomto množství nebyly schopny způsobit extenzivní kožní a slizniční postižení, proto se v této fázi velmi intenzivně zapojují také CD4+ T lymfocyty (pomocné lymfocyty). CD4+ T lymfocyty transmigrují do tkání a mohou způsobovat

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Břetislav Lipový, Ph.D.

Klinika popálenin a rekonstrukční chirurgie FN Brno

Lékařská fakulta, Masarykova univerzita Brno

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2016; 30(4): 24–27

Článek přijat redakcí: 22. 11. 2016

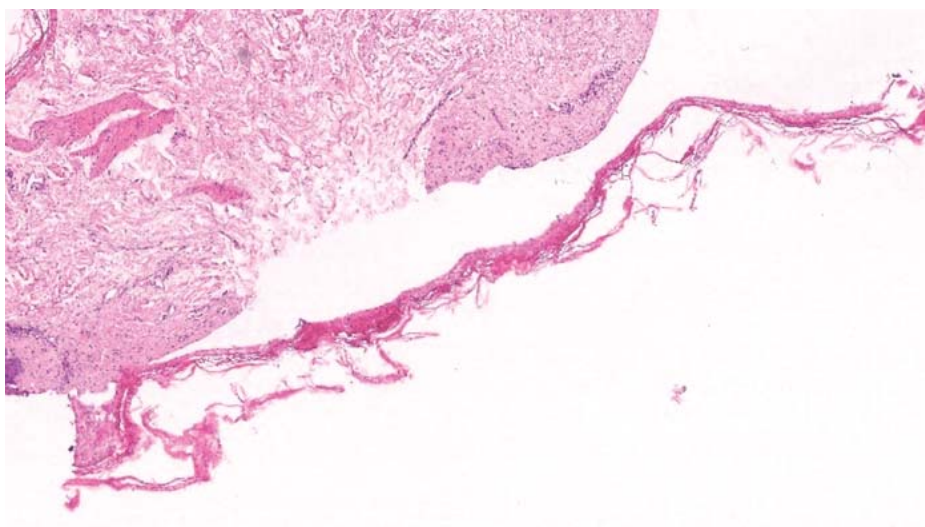
Článek přijat k publikaci: 11. 12. 2016

Obr. 1. Lokální nález exfoliace v oblasti pravé horní končetiny**Obr. 2.** Lokální nález exfoliace v oblasti hýždí a zad

apoptózu keratinocytů přímo (FasR-FasL vazba), nebo také nepřímým zvyšováním produkce CD8+ T lymfocytů a také ovlivňováním NK buněk (6).

V případě TEN se při rozvoji apoptózy epidermálních buněk uplatňují dva hlavní systémy – kaspázový a nekaspázový (7). V případě kaspázového apoptotického mechanismu se dále hovoří o dvou drahách indukce. Vnější dráha je aktivována vazbou specifického ligandu (FasL, CD95L) na receptor FasR (CD95R). Následně dochází k aktivaci apoptotické dráhy přes iniciační kaspázu (kaspáza-8) až ke kaspáze efektorové (kaspáza-3) (8). Identickou dráhu spouští také vazba TNFα na specifický receptor (TNFR1 – Tumor necrosis factor receptor 1). Vnitřní dráha aktivace kaspázového apoptotického mechanismu je iniciována dysregulací vnitřního prostředí buňky. Předpokládá se, že vnitřní dráha se v patofyziologii TEN uplatňuje zcela minoritně. U nekaspázových proteáz se v rozvoji apoptózy epidermálních buněk uplatňuje zejména granzym B produkovaný specifickými klony CD8+ a také NK buňkami (9).

Jak již bylo zmíněno dříve, základním klinickým příznakem TEN je poškození kůže v podobě exfoliace s následnou tvorbou rozsáhlých erozí v rozsahu minimálně 30 % TBSA (obr. 1, 2). Vzhledem k tomu, že TEN může imitovat celou řadu jiných závažných bulózních onemocnění, je před samotným zavedením terapie nezbytně nutná precizní diagnostika. Ta se v současné době opírá o pozitivitu některých klinických znamení (pseudo-Nikolského fenomén – při drobném tlaku na postižené místo epidermis dochází k jejímu posunutí proti dermis, Asboe-Hansenovo znamení – při vertikálním tlaku na bulu se její obsah šíří do okolí buly), kožní biopsii a také o podrobnou anamnézu, především farmakologickou (10).

Obr. 3. Histologické vyšetření s obrazem odlučující se epidermis a chabým zánětlivým infiltrátem dermis, typický obraz pro TEN

Charakteristický histopatologický obraz TEN zahrnuje přítomnost četných nekrotických keratinocytů a rozvolnění v oblasti dermo-epidermální junkce (11) (obr. 3). Právě v oblasti tohoto rozvolnění dochází k postupné tvorbě bulózních formací. V dermis je přítomen pouze chudý zánětlivý infiltrát. Alan Lyell sám popsal tento stav jako tzv. dermal silence (12).

Role TNFα a jeho receptoru v patofyziologii TEN

TNFα hraje v rozvoji TEN pravděpodobně důležitou úlohu, přesto by se jeho patogenetická role neměla přeceňovat. Jeho přítomnost byla popsána u pacientů s TEN v epidermis, kde byla jeho koncentrace daleko vyšší nežli v plazmě (13). V obsahu bul byla zjištěna přítomnost solubilní formy tzv. sTNFα. Dnes jsou známy 2 typy receptorů pro TNFα – TNFR-1 a TNFR-2. Při vzniku apoptózy se uplatňuje pouze receptor TNFR-1. TNFR-2 má opačnou úlohu, tedy zajištění dostatečné intracelulární produkce řady antiapoptotických mediátorů cestou nukleárního fakto-

ru kappa B (NF-κB). Přesto samotná vazba TNFα na TNFR-1 nevede pouze ke spuštění kaspázami zprostředkované apoptózy (14).

Zajímavé je srovnání úlohy jednotlivých proinflatorních cytokinů při vzniku TEN a termického traumatu. Zatímco při rozvoji TEN hraje důležitou roli TNFα, u termického traumatu se v oblasti dermis nachází daleko vyšší koncentrace IL-1 (15).

Thalidomid a jeho efektivita u pacientů s TEN

O patogenetické roli TNFα v patofyziologii TEN se spekulovalo již v 90. letech minulého století. Tehdy nebyly ještě, nejen pro pacienty s TEN, k dispozici selektivní inhibitory, resp. biologika. Ovšem byl již dobře známý preparát, který měl výraznou anti-TNFα aktivitu, thalidomid. Thalidomid je nechvalně známý preparát, který byl vyvinut v 50. letech minulého století v Německu jako sedativum a hypnotikum (16). Používal se až do roku 1961, kdy byla naznačena příčinná souvislost mezi užíváním tohoto

preparátu a vývojovými abnormalitami novorozenců.

Určitou renesancí zažil thalidomid v 90. letech minulého století, kdy se začalo využívat jeho inhibičního účinku na TNFα. S částečným úspěchem byl využit např. při terapii Behcetovy choroby, GVHD (graft versus host disease) nebo SLE (systémový lupus erythematoses) (17, 18).

Velké naděje se také přikládaly thalidomidu v rámci terapie pacientů s TEN. Proto v roce 1998 proběhla studie, která byla designovaná jako zaslepená s cílem zhodnotit superioritu v přežití pacientů ve skupině s thalidomidem, proti skupině užívající placebo. Studie byla provedena nejprogresivnější skupinou zabývajících se závažnými bulózními stavy pod vedením Pierra Wolkensteina (19). Samotná studie byla předčasně ukončena, protože byla zaznamenána excesivní mortalita v thalidomidové skupině (zemřelo 10 z 12 probandů), zatímco ve skupině s placebem zemřeli 3 z 10 probandů. Výsledkem této studie tedy bylo zjištění, že použití thalidomidu u pacientů s TEN je nejen neefektivní, ale naopak škodlivé, proto se další použití tohoto preparátu v terapii pacientů s TEN nedoporučuje.

Paradoxně byly zaznamenány případy rozvoje TEN u pacientů, kteří medikovali thalidomid z jiných příčin. Colagrande et al. reportovali případ rozvoje TEN u pacienta s primární myelofibrózou, který užíval thalidomid (20). Eo et al. popsali případ rozvoje TEN u pacienta, který medikoval thalidomid z důvodu mnohočetného myelomu (21).

Biologika v terapii pacientů s TEN

V souvislosti s terapií TEN jsou dnes zmiňovány tři preparáty ze skupiny tzv. biologické léčby – etanercept, infliximab, adalimumab. Vývoj těchto preparátů na přelomu století vedl k možné renesanci použití anti-TNFα preparátů v terapii pacientů s TEN. Mezi jednotlivými zástupci této skupiny jsou odlišnosti. Zatímco etanercept představuje fúzní protein lidského receptoru p75 tumor nekrotizujícího faktoru a Fc proteinu, infliximab je chimerická IgG1 monoklonální protilátka (75 % humánní a 25 % myší komponenta) a adalimumab je plně humánní IgG monoklonální protilátka. V terapii pacientů s TEN byly doposud použity etanercept a infliximab (22, 23). Jedná se pouze o jednotlivé kazuistiky nebo série kazuistik v řádově jednotkách pacientů. Výsledky nejsou ovšem

přesvědčivé. Jediná doposud publikovaná studie zahrnující početnější skupinu pacientů (n = 10) byla publikována v roce 2014 (24). U všech pacientů bylo jednorázově podáno 50 mg etanerceptu s.c. Nikdo ze souboru pacientů nezemřel a u všech byla zaznamenána rychlá regrese základního onemocnění. Přesto počáteční nadšení bylo opět vystřídáno pochybnostmi. Pozitivní výsledky byly většinou publikovány pouze z center v Itálii s vazbou na jednu skupinu výzkumníků, což budí drobné rozpaky. Konstruktivní metaanalýza o použití biologické léčby u pacientů s TEN v jiných zemích doposud chybí.

Proti použití biologické léčby v terapii pacientů s TEN hovoří také současně reportované případy rozvoje Stevens-Johnsonova syndromu (SJS) u pacientů medikujících chronicky biologika, zejména adalimumab, z důvodu jiného základního onemocnění. Mounach et al. nebo Owczarczyk-Saczonek et al. publikovali případ rozvoje SJS u pacientů s revmatoidní artritidou užívajících dlouhodobě etanercept nebo adalimumab (25, 26). Salama et al. poukazují na rozvoj SJS po podání adalimumabu u pacienta s Crohnovou chorobou (27).

Rozvoj TEN při terapii inhibitory TNFα sice zatím nebyl popsán, podstata SJS a TEN je ale velmi podobná, a rozdíl mezi těmito syndromy je pouze v intenzitě a rozsahu postižení kůže a sliznic (TEN více než 30 % TBSA, SJS méně nebo rovno 10 %) (28).

Možné patofyziologické vysvětlení nežádoucího potlačení produkce TNFα v průběhu léčby pacientů TEN

Jak již bylo zmíněno výše, má TNFα a jeho vazba zejména na TNFR1 nejen apoptotický, ale také antiapoptotický efekt na danou buňku. Samotná vazba TNFα na TNF-R1 způsobí trimerizaci receptoru, který následně aktivuje TNFR1-associated death domain protein (TRADD). Tento protein slouží dále jako jakási platforma pro aktivaci nejméně 3 dalších mediátorů, RIP1 (receptor interacting protein 1), Fas-associated death domain protein (FADD) a TNF-receptor associated factor 2 (TRAF-2). Jistá kontroverze v případě rozvoje TEN připadá v úvahu zejména proto, že každý z těchto mediátorů má odlišnou funkci. Při aktivaci RIP1 a FADD přes již aktivovaný TRADD dojde k následnému rozvoji apoptózy

cestou iniciačních a efektorových kaspáz, které jsou identické s intracelulárními pochody po aktivaci FasR (stejná receptorová rodina).

Pokud dojde k aktivaci RIP1 a TRAF2 přes již aktivovaný TRADD, tato cesta vede k transkripci NF-κB (nukleárního faktoru kappa B), respektive dojde k primární aktivaci komplexu IKK podjednotek (inhibitor of nuclear factor kappa B kinase). Pro aktivaci IKK podjednotek je zapotřebí součinnosti obou mediátorů, tedy jak RIP1, tak i TRAF-2. Dráha NF-κB způsobuje výslednou mnohočetnou antiapoptotickou aktivitu. Dominantní v tomto smyslu je zejména antiapoptotický protein BCL-2 a další nitro-buněčné inhibitory apoptózy, resp. inhibitory aktivity specifických kaspáz, např. c-IAP1 (The cellular inhibitor of apoptosis 1), XIAP (X-linked inhibitor of apoptosis protein) (29).

Výše zmíněná skutečnost vede k domněnce, že TNFα má v případě rozvoje TEN možná důležitou úlohu, přesto jeho nezastupitelná role je také v případě významné protekce buňky před apoptotickými působky. Bohužel ani dnes stále nevíme, která patofyziologická dráha je v případě vazby TNF u pacientů s TEN aktivnější, jestli je to proapoptotická RIP1 a FADD, nebo naopak antiapoptotická RIP1 a TRAF-2.

Přesto by se dalo namítnout, že míra exprese FasL na T lymfocytech a také keratinocytech je výrazně ovlivněna aktivitou TNFα. Při supresi produkce TNFα by tedy mělo dojít k potlačení i druhé, významné patofyziologické dráhy uplatňující se v rozvoji TEN. Situace kolem exprese FasL je ovšem daleko složitější, ovlivňují ji mimo TNFα také jiné cytokiny, např. INFγ nebo také produkce samotného oxidu dusného. A právě míra oxidativního a nitrosativního stresu je dnes v souvislosti s patofyziologií TEN velmi intenzivně zkoumána (30).

Závěr

V reflexi na současně patofyziologické poznání, a ne zcela přesvědčivé výsledky týkající se efektivity biologik v terapii pacientů s TEN, se dnes použití jednotlivých preparátů z této skupiny nedá doporučit. Přesto k definitivnímu závěru povede ještě dlouhá cesta, přes pochopení samotné role TNFα v iniciační a amplifikační fázi TEN, po provedení multicentrické metaanalýzy, která nám přinese dostatečně robustní data o účinnosti, nebo naopak škodlivosti podávání biologik u pacientů s TEN.

LITERATURA

- Chung WH, Wang CW, Dao RL. Severe cutaneous adverse drug reactions. *J Dermatol*. 2016; 43(7): 758–766. doi: 10.1111/1346-8138.13430.
- Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol*. 1956; 68(11): 355–361.
- Lipový B, Říhová H, Kempný T, Suchánek I. Fulminantní průběh lamotriginem indukované toxické epidermální nekrolýzy. *Neurol. praxi* 2015; 16(5): 299–301.
- Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69(2): 173.e1–13; quiz 185–186.
- Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Steven-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2010; 5: 39–50.
- Le Cleach L, Delaire S, Boumsell L, Bagot M, Bourgault-Villada I, Bensussan A, Roujeau JC. Blister fluid T lymphocytes during toxic epidermal necrolysis are functional cytotoxic cells which express human natural killer (NK) inhibitory receptors. *Clin Exp Immunol*. 2000; 119(1): 225–230.
- Hoetzenecker W, Mehra T, Saulite I, Glatz M, Schmid-Grendelmeier P, Guenova E, Cozzio A, French LE. Toxic epidermal necrolysis. *F1000Res*. 2016 May 20; 5. pii: F1000 Faculty Rev-951. doi: 10.12688/f1000research.7574.1. eCollection 2016.
- Budihardjo I, Oliver H, Lutter M, Luo X, Wang X. Biochemical pathways of caspase activation during apoptosis. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 1999; 15: 269–290.
- Saeed HN, Chodosh J. Immunologic Mediators in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Semin Ophthalmol*. 2016; 31(1–2): 85–90. doi: 10.3109/08820538.2015.1115255.
- Lipový B. A potential new sign in patients with toxic epidermal necrolysis. *Burns*. 2016; 42(7): 1618–1620. doi: 10.1016/j.burns.2016.07.014.
- Quinn AM, Brown K, Bonish BK, Curry J, Gordon KB, Sinacore J, Gamelli R, Nickoloff BJ. Uncovering histologic criteria with prognostic significance in toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol*. 2005; 141(6): 683–687.
- Lyell A. Toxic epidermal necrolysis (the scalded skin syndrome): a reappraisal. *Br J Dermatol*. 1979; 100(1): 69–86.
- Nassif A, Moslehi H, Le Gouvello S, Bagot M, Lyonnet L, Michel L, Boumsell L, Bensussan A, Roujeau JC. Evaluation of the potential role of cytokines in toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2004; 123(5): 850–855.
- Chen G, Goeddel DV. TNF-R1 signaling: a beautiful pathway. *Science*. 2002; 296(5573): 1634–1635.
- Correia O, Delgado L, Roujeau JC, Le Cleach L, Fleming-Torinha JA. Soluble interleukin 2 receptor and interleukin 1alpha in toxic epidermal necrolysis: a comparative analysis of serum and blister fluid samples. *Arch Dermatol*. 2002; 138(1): 29–32.
- Lasagna L. Thalidomide—a new nonbarbiturate sleep-inducing drug. *J Chronic Dis*. 1960; 11: 627–631.
- Hatemi I, Hatemi G, Pamuk ON, Erzin Y, Celik AF. TNF-alpha antagonists and thalidomide for the management of gastrointestinal Behçet's syndrome refractory to the conventional treatment modalities: a case series and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2015; 33(6 Suppl 94):S129–S137.
- Wu JJ, Huang DB, Pang KR, Hsu S, Tying SK. Thalidomide: dermatological indications, mechanisms of action and side-effects. *Br J Dermatol*. 2005; 153(2): 254–273.
- Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, Duguet C, Boudeau S, Vaillant L, Maignan M, Schuhmacher MH, Milpied B, Pilorget A, Bocquet H, Brun-Buisson C, Revuz J. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet*. 1998; 352(9140): 1586–1589.
- Colagrande M, Di Ianni M, Coletti G, Peris K, Fargnoli MC, Moretti L, Lapecorella M, Tabilio A. Toxic epidermal necrolysis in a patient with primary myelofibrosis receiving thalidomide therapy. *Int J Hematol*. 2009; 89(1): 76–79. doi: 10.1007/s12185-008-0220-2.
- Eo WK, Kim SH, Cheon SH, Lee SH, Jeong JS, Kim YS, Chang HK, Suh KS, Kim HY. Toxic epidermal necrolysis following thalidomide and dexamethasone treatment for multiple myeloma: a case report. *Ann Hematol*. 2010; 89(4): 421–422. doi: 10.1007/s00277-009-0810-y.
- Didona D, Paulino G, Garcovich S, Caposiena Caro RD, Didona B. Successful use of etanercept in a case of toxic epidermal necrolysis induced by rituximab. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Oct; 30(10): e83–e84. doi: 10.1111/jdv.13330.
- Zárate-Correa LC, Carrillo-Gómez DC, Ramírez-Escobar AF, Serrano-Reyes C. Toxic epidermal necrolysis successfully treated with infliximab. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013; 23(1): 61–63.
- Paradisi A, Abeni D, Bergamo F, Ricci F, Didona D, Didona B. Etanercept therapy for toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71(2): 278–283. doi: 10.1016/j.jaad.2014.04.044.
- Mounach A, Rezzqi A, Nouijai A, Ghazlani I, Achemlal L, Maghraoui AE, Bezza A. Stevens-Johnson syndrome complicating adalimumab therapy in rheumatoid arthritis disease. *Rheumatol Int*. 2013; 33(5): 1351–1353. doi: 10.1007/s00296-011-2212-4.
- Owczarczyk-Saczonek A, Zdanowska N, Znajewska-Pander A, Placek W. Stevens-Johnson syndrome in a patient with rheumatoid arthritis during long-term etanercept therapy. *J Dermatol Case Rep*. 2016 Mar 31; 10(1): 14–16. doi: 10.3315/jdcr.2016.1224. eCollection 2016.
- Salama M, Lawrance IC. Stevens-Johnson syndrome complicating adalimumab therapy in Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2009; 15(35): 4449–4452.
- Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol*. 1993; 129(1): 92–96.
- Chen, Guoqing, and David V. Goeddel. „TNF-R1 signaling: a beautiful pathway.” *Science*. 2002; 296(5573): 1634–1635.
- Peter D, Amirtharaj GJ, Mathew T, Pulimood S, Ramachandran A. Role of Oxidative and Nitrosative Stress in Pathophysiology of Toxic Epidermal Necrolysis and Stevens Johnson Syndrome-A Pilot Study. *Indian J Dermatol*. 2015; 60(5): 427–431. doi: 10.4103/0019-5154.159617.