



Ακροφλυκταίνωση Παλαμών Πελμάτων σε ασθενή με Πολλαπλή Σκλήρυνση μετά τη χορήγηση anti-CD20 μονοκλωνικού αντισώματος

Θεοδώρα Δούβαλη¹, Αικατερίνη Ζαχαροπούλου², Μαρία Γεροχρήστου¹, Ευθυμία Σουρά², Βασιλική Χασάπη¹, Μαρία-Ελευθερία Ευαγγελοπούλου³, Αλέξανδρος Στρατηγός², Κλειώ Μαυραγάνη⁴

¹Κρατική Κλινική ΕΣΥ Δερματικών Νόσων Νοσοκομείο “Ανδρέας Συγγρός”

²Α' Πανεπιστημιακή Κλινική Δερματικών Νόσων Νοσοκομείο “Ανδρέας Συγγρός”

³Πανεπιστημιακή Κλινική, Τμήμα Απομυελινωτικών Νοσημάτων, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

⁴Εργαστήριο Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή Αθηνών, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Palmoplantar pustulosis in a patient with multiple sclerosis after treatment with anti-CD20 monoclonal antibody

Theodora Douvali, Aikaterini Zacharopoulou, Maria Gerochristou, Eythimia Soura, Vasiliki Chasapi, Maria-Eleftheria Evaggelopoulou, Alexandros Stratigos, Clio Mavragani

¹State Dermatology Department, Andreas Sygros Hospital

²1st Dermatology Department, University of Athens, Andreas Sygros Hospital

³University Department, Demyelinating Diseases Unit, Aeginition University Hospital, Athens

⁴Department of Physiology, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ακροφλυκταίνωση παλαμών-πελμάτων (Palmo-plantar pustulosis-PPP) αποτελεί μια σχετικά σπάνια μορφή εντοπισμένης ψωρίασης με κύρια εντόπιση σε παλάμες – πέλματα. Η νόσος παρατηρείται στο 10-25 % των ασθενών με κοινή κατά πλάκας ψωρίαση, δύναται να συνυπάρχει σε ασθενείς που πάσχουν από άλλα αυτοάνοσα νοσήματα και ενδέχεται να πυροδοτηθεί μετά από λοιμώξεις ή λήψη φαρμάκων. Η θεραπεία της PPP αποτελεί πρόκληση καθώς αρκετές περιπτώσεις ανθίστανται στη θεραπεία. Στο παρόν άρθρο παρουσιάζεται η περίπτωση μιας γυναίκας που εκδήλωσε PPP, κατά τη διάρκεια λήψης θεραπευτικής αγωγής με anti-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα για την αντιμετώπιση πολλαπλής σκλήρυνσης.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: Ακροφλυκταίνωση παλαμών- πελμάτων, πολλαπλή σκλήρυνση, anti-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα

ABSTRACT

Palmo-plantar pustulosis is a rare form of psoriasis that primarily affects the palms and soles. It is found in 10-25% of patients with plaque psoriasis and can coexist with other autoimmune diseases. The condition can be triggered by infections or drug intake. Treatment of PPP is challenging and there are several cases resistant to treatment. Herein, we report a case of a woman who developed PPP after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody for multiple sclerosis.

KEYWORDS: Palmo-plantar pustulosis, multiple sclerosis, anti-CD20 monoclonal antibody



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ακροφλυκταίνωση παλαμών – πελμάτων (Palmo-plantar pustulosis - PPP) χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση ενός χρόνιου, επίμονου, υποτροπιάζοντος, ανθεκτικού στη θεραπεία εξανθήματος με σημαντικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Άσηπτες φλύκταινες, διαμέτρου 2-5 χιλιοστών, αποτελούν τη στοιχειώδη βλάβη της νόσου με κύρια εντόπιση σε φυσιολογικό δέρμα ή σε έδαφος ερυθρηματολεπιδωδών πλακών στο θέναρ, οπισθοθέναρ, κεντρική παλάμη και ραχιαία επιφάνεια δακτύλων, αφήνοντας ελεύθερες τις άκρες των δακτύλων, ενώ στα πέλματα εντοπίζονται κυρίως στην ποδική καμάρα και στην πτέρνα. Οι φλύκταινες εκθύνονται διαδοχικά και αποξηραίνονται σε 8-10 ημέρες. Η ονυχία προσβολή παρατηρείται στο 30-76% των περιπτώσεων με κύριες εκδηλώσεις την εμφάνιση ονυχόλυσης, βοθρίων, ονυχοδυστροφίας, υπονύχιας υπερκεράτωσης, ονυχοδυσχρωμίας δίκην σταγόνας ελαίου. Η νόσος συναντάται στο 10-25 % των ασθενών με κοινή κατά πλάκας ψωρίαση, δύναται να συνυπάρχει σε ασθενείς που πάσχουν από άλλα αυτοάνοσα νοσήματα και μπορεί να πυροδοτηθεί μετά από λοιμώξεις ή λήψη φαρμάκων. Στο παρόν άρθρο παρουσιάζεται η περίπτωση μιας γυναίκας που εκδήλωσε PPP ως ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη διάρκεια λήψης θεραπευτικής αγωγής με αντι-CD 20 μονοκλωνικό αντίσωμα για την αντιμετώπιση πολλαπλής σκλήρυνσης.

Η πολλαπλή σκλήρυνση (Multiple Sclerosis- MS) είναι μια δύσκολη στη διαχείριση, χρόνια, φλεγμονώδης αυτοάνοση, απομυελινωτική και νευροεκφυλιστική νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος με μεγάλο εύρος συμπτωμάτων, με κύριο παθολογικό χαρακτηριστικό τον σχηματισμό εστιακών ή απομυελινωτικών βλαβών στον εγκέφαλο και νωτιαίο μυελό. Πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα επιβεβαιώνουν τη διήθηση ανοσοκυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των T, B- λεμφοκυττάρων και των μυελοειδών κυττάρων, στις εστιακές βλάβες του ΚΝΣ. Νέα φάρμακα που στοχεύουν τα B-κύτταρα έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία της MS, μεταξύ των οποίων βρίσκεται ένα νέο αντι-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα, το ocrelizumab εγκεκριμένο από τον FDA το 2017, με το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών να μην έχει τεκμηριωθεί πλήρως.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Το περιστατικό αφορά μια γυναίκα 44 ετών που προσήλθε στο τμήμα αυτοάνοσων νοσημάτων του «Νοσο-

κομείου Ανδρέας Συγγρός» λόγω έκθυσης φλυκταινιδίων επί ερυθρηματώδους βάσης σε παλάμες και πέλματα, με συνοδό κνησμό το διάστημα του τελευταίου μήνα (Εικόνες 1, 2).

Σύμφωνα με το ατομικό της αναμνηστικό, η ασθενής πάσχει από διαπυητική ιδρωταδενίτιδα από 12ετίας, Συστηματικό Ερυθρηματώδη Λύκο και Πολλαπλή Σκλήρυνση από 4ετίας, με κύρια εκδήλωση καταβολής, μυϊκής αδυναμίας, αιμωδιών, δυσκαμψίας, εμφάνιση θάμβους οράσεως και σημαντικής έκπτωσης της όρασης. Η ασθενής αρχικά θεραπευτικά αντιμετωπίστηκε με μεθυλπρεδνιζολόνη, αζαθειοπρίνη και υδροξυχλωροκίνη σε δόσεις 24mg/d, 50mg/d, 400mg/d αντίστοιχα, με σταδιακή μείωση της δόσης και αναπροσαρμογή βάσει της κλινικής της ανταπόκρισης, μέχρι την κλινική επιδείνωσή της, όπου επί μη ανταπόκρισης επί 6μήνου στην συμβατική αγωγή, χορηγήθηκε ενδοφλεβίως ocrelizumab, σε δοσολογία 300mg/10ml στις εβδομάδες 0, 2.

Λίγες ημέρες μετά την πρώτη έγχυση του ocrelizumab η ασθενής παρουσίασε φλυκταινίδια σε παλάμες και πέλματα (Εικόνες 1, 2), με ιδιαίτερη επιδείνωση μετά τη δεύτερη έγχυση του μονοκλωνικού αντισώματος. Με σκοπό τη διαγνωστική προσέγγιση του εξανθήματος διενεργήθηκε punch biopsy 4mm, η οποία ανέδειξε PPP και χορηγήθηκε τοπική αγωγή με προπιονική κλομπεταζόλη συνδυαστικά με καλσιποτριόλη-βηταμεθαζόνη, με μικρή βελτίωση. Επί μη ανταπόκρισης συμπληρωματικά χορηγήθηκε μεθοτρεξάτη σε δόση 15mg/εβδομάδα με καλή κλινική ανταπόκριση και εξάλειψη των βλαβών 2 μήνες μετά την έναρξή της.



ΕΙΚΟΝΑ 1



ΕΙΚΟΝΑ 2

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η PPP είναι μια χρόνια, υποτροπιάζουσα, φλεγμονώδης νόσος που μπορεί να εμφανιστεί μόνη της ή σε συνδυασμό με αρθρίτιδα. Η παθογένειά της δεν είναι πλήρως κατανοητή και η γνώση των αποδεδειγμένων παραγόντων κινδύνου είναι περιορισμένη. Γενετικές μεταλλάξεις στα γονίδια CARD14, AP1S3 και ATG16 L1, καθώς και η υπό συζήτηση μετάλλαξη στο γονίδιο IL36RN (2–14,3%) έχουν συσχετιστεί με την εκδήλωση της νόσου. Εκτός από τους γενετικούς παράγοντες, ενοχοποιούνται αρκετοί περιβαλλοντικοί παράγοντες και διαταραχές της ανοσολογικής απόκρισης. Η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού, το γυναικείο φύλο, το κάπνισμα, η παχυσαρκία, οι θυρεοειδοπάθειες και η λήψη φαρμακευτικών σκευασμάτων, όπως οι b-blockers, το λίθιο, ο αναστολέας του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF)-α (κυρίως σε άνδρες) και προσφάτως σύμφωνα με βιβλιογραφικές αναφορές το αντι-CD 20 μονοκλωνικό αντίσωμα, έχουν αναγνωριστεί ως παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ή την επιδείνωση της νόσου.

Το Ocrelizumab είναι ένα εξανθρωπισμένο αντι-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα με καλό προφίλ ασφάλειας. Καθώς η χρήση του διευρύνεται, η χορήγηση του συσχετίζεται με την εμφάνιση δερματικών βλαβών, όπως ψωριασική δερματίτιδα, ακροφλυκταίνωση παλαμών πελμάτων, σε διάφορες ηλικίες και στάδια θεραπείας, ενώ περιγράφονται και άλλα φλεγμονώδη εξανθήματα, όπως έκζεμα και γαγγραινώδες πυόδερμα. Πρόσφατα δεδομένα αναδεικνύουν τη συσχέτιση ψωρίασης σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας που έλαβαν αγωγή με αντι-CD20 θεραπείες. Είναι δύσκολο να καθοριστεί και να αποσαφηνιστεί η αιτιώδης σχέση για το αν πρόκειται για φαρμακευτική αντίδραση, για προηγούμενη ευπάθεια ή δευτερογενή αυτοανοσία. Η ψωρίαση δεν απαντάται πιο συχνά σε άτομα με Πολλαπλή Σκλήρυνση, αν και μοιράζονται κοινούς γενετικούς επιτόπους. Η φλεγμονή στην ψωρίαση κατά πλάκας διατηρείται μέσω διακριτών υποομάδων T-κυττάρων, Th17, που ενεργοποιούν τον πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων. Υπάρχουν διάφοροι μηχανισμοί, με τους οποίους η θεραπεία με αντι-CD20 θα μπορούσε να προκαλέσει ψωρίαση, συμπεριλαμβανομένης της δυσρύθμισης των Th-17 κυττάρων λόγω της εξάντλησης των B-κυττάρων. Άλλες οδοί σηματοδότησης, συμπεριλαμβανομένων των TNF-alpha, IL-12 και IL-23, μπορεί να εμπλέκονται. Τέλος, μια πιθανή υπόθεση είναι ότι οι θεραπείες αντι-CD20 μπορεί να απορυθμίσουν την έκφραση της Πρωτεΐνης ωρίμανσης 1 που προκαλείται από B-λεμφοκύτταρα

(BLIMP-1). Η εξάντληση του BLIMP-1 μπορεί να προκαλέσει αυξημένη έκκριση IL-9 από τα Th-9 κύτταρα, συμβάλλοντας στην παθογένεση του ψωριασικών δερματικών βλαβών.

Η διάγνωση της PPP που προκαλείται από φάρμακα καθίσταται δύσκολη σε περιπτώσεις ασθενών που λαμβάνουν πολλαπλά φάρμακα. Η έναρξη των συμπτωμάτων της νόσου μπορεί να παρατηρηθεί μήνες ή χρόνια μετά την έναρξη του υπεύθυνου φαρμάκου. Στην περίπτωση της ασθενούς μας η εμφάνιση των βλαβών παρατηρήθηκε 1 εβδομάδα μετά τη 1^η χορήγηση του αντι-CD20 μονοκλωνικού αντισώματος, με κύρια επιδείνωση των συμπτωμάτων μετά τη 2^η έγχυση του φαρμάκου. Η λήψη λεπτομερούς ιατρικού ιστορικού είναι απαραίτητη σε κάθε ασθενή που παρουσιάζει PPP και πρέπει να περιλαμβάνει τόσο την παρούσα, κατά τη στιγμή της εξέτασης, φαρμακευτική αγωγή όσο και την εκτίμηση άλλων πιθανών προδιαθεσικών παραγόντων.

Η θεραπεία της PPP αποτελεί πρόκληση, καθώς υπάρχουν περιπτώσεις που ανθίστανται στη θεραπεία. Στην περίπτωση PPP φαρμακευτικής αιτιολογίας θα πρέπει να εξετάζεται σοβαρά ακόμη και η πιθανότητα διακοπής του υπεύθυνου φαρμάκου. Τοπικές θεραπείες με κορτικοστεροειδή, ανάλογα βιταμίνης D και η φωτοθεραπεία αποτελούν θεραπείες πρώτης γραμμής ή χορηγούνται επικουρικά. Σε περιπτώσεις παρενεργειών ή μη ανταπόκρισης, προστίθενται συμβατικές θεραπείες όπως τα ρετινοειδή, το φουμαρικό οξύ, ή ανοσοτροποποιητικές θεραπείες όπως η μεθοτρεξάτη, η μυκοφαινόλη και η κυκλοσπορίνη με ποικίλη ανταπόκριση. Σε άλλες περιπτώσεις, βιολογικοί παράγοντες, όπως οι αναστολείς TNF-α, της IL-17 και της IL-23 και μικρά μόρια, όπως η απρεμιλάστη και οι Jak αναστολείς, μπορούν να αποτελέσουν αποτελεσματική θεραπεία σε ορισμένους ασθενείς.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Στην εποχή της Ιατρικής ακριβείας, των μονοκλωνικών αντισωμάτων και των στοχευμένων εξατομικευμένων θεραπειών, οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να έχουν γνώση αυτής της πιθανής παρενέργειας σε ασθενείς που λαμβάνουν ocrelizumab, ως θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης. Η περίπτωσή μας και οι λοιπές βιβλιογραφικές αναφορές υποδηλώνουν ότι η χορήγηση αντι-CD20 μονοκλωνικών αντισωμάτων μπορεί να συσχετίζεται με την εμφάνιση φλεγμονωδών δερματικών παθήσεων, ιδίως ψωριασιόμορφων εξανθημάτων, γεγονός που καθιστά απαραίτητη την τακτική δερματολογική εξέταση αυτών των ασθενών.



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kristine Heidemeyer, Marco May Lee, Simone Cazzaniga, Nikhil Yawalkar and Luigi Naldi . Palmoplantar Pustulosis: A Systematic Review of Risk Factors and Therapies. Dovepress-Psoriasis: Targets and Therapy ,2023; 13: 33–58.
2. Rahmanzadeh R, Weber MS, Bruck W, Navardi S, Sahraian MA. B cells in multiple sclerosis therapy-A comprehensive review. Acta Neurol Scand. 2018.
3. Erik Ellwardt, Leoni Rolfes, Julia Klein et al. Ocrelizumab initiation in patients with MS Neurol. NeuroimmunolNeuroinflamm. 2020 Jul; 7(4):e719.
4. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al.. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2017;376:221–234.
5. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al.. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. N Engl J Med 2017;376:209–220.
6. Menge T, Dubey D, Warnke C, Hartung HP, Stüve O. Ocrelizumab for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. Expert Rev Neurother 2016;16:1131–1139.
7. Abel, EA. Diagnosis of drug-induced psoriasis. Semin Dermatol 1992;11: 269–74. PubMed.
8. Kim GK, del Rosso JQ. Drug-induced psoriasis: is it drug-induced or drug-aggravated? J Clin Aesthet Dermatol 2010; 3: 32–8. PubMed Central.

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

Θεοδώρα Δούβαλη
tdouvali@gmail.com