

Refrakter pyoderma gangraenosum sikeres visilizumabkezelése colitis ulcerosás betegben

LŐRINCZ MAGDOLNA DR.¹ ■ KLESZKY MIKLÓS DR.² ■ SZALÓKI TIBOR JR.³
SZALÓKI TIBOR DR.¹

Jávorszky Ödön Kórház, ¹Gasztroenterológiai Osztály, ²Bőr- és Nemibeteg-gondozó, Vác
³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, V. évfolyam, Budapest

A pyoderma gangraenosum a legismertebb IBD-vel asszociált bőrbetegség, leggyakrabban az IBD aktív fázisában alakul ki. A visilizumab (Nuvion, PDL Bio Pharma, Amerikai Egyesült Államok) egy IgG2 típusú monoklonális antitest, amely a T-lymphocyták felszíni CD3 receptorának epsilon-láncához kötődik, csökkenti a perifériás vérben lévő nyugvó T-sejteken a CXCR-3-mediált kemotaxist, valamint az aktivált T-sejtek gyors apoptózisát idézi elő. *Esetismertetés:* a 40 éves férfi beteget az utóbbi közel 20 évben több mint 30 alkalommal kezelték bőrgyógyászaton ekzemának, illetve mycosisnak vélt alsó végtagi bőrelváltozások miatt. 1996 óta ismert colitis ulcerosája. Orális vagy szisztémás szteroidkezelésben 1997 óta részesül, amelynek az évek során számos szövődménye alakult ki. A pyoderma gangraenosum diagnózisát 2005-ben állították fel. 2006-ban a beteg egy gyógyszervizsgálatban vett részt, amelynek során két alkalommal 375 mcg visilizumabot kapott (5 mcg/ttkg) intravénásan. Hat hónappal a kezelés után a bőrelváltozások csaknem teljesen behámosodtak. Pyodermás bőrtünetek azóta sem jelentkeztek. *Következtetés:* az eset alapján felmerül, hogy a pyoderma gangraenosum etiológiájában kóros T-sejt-válasz játszhat szerepet. Súlyos colitis ulcerosa kezelésében a visilizumab nem váltotta be a hozzá fűzött reményeket, azonban a pyoderma gangraenosum esetében egy új terápiás lehetőséget jelenthet.

Kulcsszavak: pyoderma gangraenosum, colitis ulcerosa, visilizumab

Pyoderma gangrenosum treated successfully with visilizumab in patients with ulcerative colitis

Pyoderma gangrenosum is a misleading designation for an idiopathic ulcerating cutaneous disease. The activity of pyoderma gangrenosum may or may not follow the activity of the inflammatory bowel disease. Visilizumab (Nuvion, PDL Bio Pharma, USA), a humanized IgG2 monoclonal antibody that binds to the human CD3 epsilon chain expressed on human T cells, induces the rapid production of selective chemokines, and reduces the CXCR3-mediated chemotaxis of the resting peripheral blood lymphocytes. In activated, but not resting T cells, visilizumab leads to rapid apoptosis. *Case report:* During a period of 20 years, a 40-year-old male took part in more than 30 courses of treatment for a dermatological condition misdiagnosed as crural eczema, mycosis and infected wounds. This ulcerative process was very severe in both crural regions. Ulcerative colitis was diagnosed a decade ago. He has been steroid-dependent since 1997. In 2005, pyoderma gangrenosum was diagnosed. In 2006, the patient participated in the visilizumab study and received 2x375 mcg study drug (5 mcg/kg/dose) intravenously. Six months after visilizumab administration, his leg ulcers healed. After the administration of visilizumab, pyoderma gangrenosum had not relapsed. *Conclusion:* In this severe pyoderma case, visilizumab also treated the skin disease. Although the colitis later worsened, the pyoderma gangrenosum has not recurred to date in this steroid-dependent patient. Pyoderma gangrenosum may be a T cell-mediated disease. The fact that biological therapy proved dramatically effective in this patient may suggest the use of these agents as first line of therapy in such cases.

Keywords: pyoderma gangrenosum, ulcerative colitis, visilizumab

(Beérkezett: 2009. november 23.; elfogadva: 2009. december 7.)

Rövidítések

IBD = gyulladós bélbetegség; EIM = extraintestinalis manifesztáció; PG = pyoderma gangraenosum; CD = Crohn-betegség; CU = colitis ulcerosa; V = visilizumab

A gyulladós bélbetegségek (IBD) extraintestinalis manifesztációi (EIM) szinte bármely szervrendszerben je-

lentkezhetnek. Leggyakrabban bőr-, szem-, száj-, ízületi és hepatobiliaris tüneteket látunk. Jelenlétük szignifikánsan befolyásolja a betegek életminőségét. Negatívan befolyásolja a morbiditást, sőt még a mortalitásra is hathat. Néhány EIM – axiális arthritis, pyoderma gangraenosum (PG) és primer sclerotizáló cholangitis – az IBD aktivitásától független klinikai lefolyást mutathat, míg más



1. ábra | Pyoderma gangrenosum a kezelés előtt



2. ábra | Hat hónappal a kezelés után

EIM fellángolása és elmúlása párhuzamos az IBD aktivitásával.

A bőrmanifesztációk incidenciája Crohn-betegségben (CD) 15–20%-ra, colitis ulcerosában (CU) 10%-ra tehető. Az IBD-hez asszociált bőrelváltozások két fő csoportját különböztetjük meg. Az úgynevezett specifikus laesiók szoros összefüggést mutatnak a bélbetegséggel, szövettanilag a bőrelváltozások is a belekéhez hasonló epitheloid sejttes, granulomatosus gyulladás képét mutatják (metasztatikus CD, perianalis fissurák). A bőrelváltozások másik csoportját képező úgynevezett reaktív laesiók (PG, erythema nodosum) az átlagnál gyakrabban fordulnak elő IBD-ben, de egyéb szisztémás betegséghez is társulhatnak [1]. A cutan laesiók megelőzhetik, kísérhetik, egyes esetekben pedig évekkal követhetik a gyulladásos bélbetegség kialakulását. Előfordul, hogy a bőrtünet hívja fel a figyelmet a háttérben meghúzódó tünetszegény IBD-re. A gyulladásos bélbetegség aktivitása és a bőrtünetek lefolyása közötti kapcsolat változó. Egyes esetekben a bőrtünetek megjelenése a bélbetegség fellángolását jelzi (erythema nodosum), míg más esetekben (metasztatikus CD) a bőrtünetek lefolyása független az IBD aktivitásától [1, 2]. A PG a legismertebb IBD-vel asszociált bőrbetegség, amelynek pontos etiológiája tisztázatlan. Rendszerint szisztémás betegségekhez társul és leggyakrabban 20 és 50 év közötti nőket érint. IBD-ben az előfordulása 0,5–2%-ra tehető. A PG-ben szenvedő betegek 36–50%-a gyulladásos bélbetegségben szenved [1, 2, 3]. A PG leggyakrabban az IBD aktív fázisában alakul ki, de esetenként évekkal megelőzheti az első béltünetek kialakulását, sőt total colectomia után is felléphet.

Esetismertetés

A 43 éves férfi beteg anamnézisében lényeges megbetegedés nem szerepelt. 1996 óta ismert pancolitis ulcerosája. Kezdetben salazopyrint, majd 2000-től mesalazit szedett. Oralis vagy parenteralis szteroidkezelés-

ben 1997 óta részesül. Rectalis alkalmazás az incontinencia miatt nem volt lehetséges. Szteroidrefrakteritás miatt 1999-ben azathioprinkezelést kényszerültünk bevezetni maximális dózisban. Állapota gyakran fluktuált, több alkalommal kezeltük osztályunkon vérzéses panaszok miatt. Az évek során a szteroidkezelés következményeként számos szövődmény alakult ki: cataracta, glaucoma, osteoporosis, bordatörések, potenciaproblémák. A beteget 1990 óta több mint harminc alkalommal kezelték bőrgyógyászatban mindkét alsó végtagot érintő – mycosisnak, illetve ekzémának vélt – fekélyes bőrelváltozások miatt. 2006 októberében a bőrtünetek progressióra, a fekélyek átmérője nőtt (1. ábra), emiatt a beteget a Semmelweis Egyetem Bőrgyógyászati Klinikáján vizsgálták, ahol PG-t vélelmeztek. Sebváladéktenyésztés *Pseudomonas aeruginosa*-, illetve *Streptococcus agalactiae*-infekciót igazolt. Érzékenységi vizsgálat alapján szájon át ofloxacin-terápiát, valamint lokális hidrogénperoxid-kezelést kezdtek, azonban állapota lényeges javulást nem mutatott. 2006 novemberében ismételt osztályunkon jelentkezett gyakori véres hasmenés, bal alhasi fájdalom, jelentős fogyás miatt. Statusából holdvilágarc, enyhe szigmatáji nyomásérzékenység, valamint mindkét alsó végtag kiterjedt, fekélyes, nedvedző bőrelváltozásai emelendő ki. Az ekkor végzett kolonoszkópiánál a rectumot, valamint a szigmatát érintő súlyos CU-t láttunk (MTWSI 15, Mayo-score 11 volt), amelyet a szövettani vizsgálat is alátámasztott.

2006 novemberében a beteget egy gyógyszervizsgálatba randomizáltuk, amelynek során visilizumab (V) – egy humanizált, monoklonális CD3-antitest – hatását vizsgáltuk súlyos szteroidrefrakter CU-ban. A vizsgálat során a beteg két egymást követő napon a 375 mcg V-t kapott (5 mcg/ttkg/nap). Mellékhatásként egy alkalommal lázas reakciót észleltünk, amelyet feltehetően citokinrelease-szindróma okozhatott. A kezelést követő hónapokban mind a CU, mind a PG jelentős javulást mutatott. AZ MTWSI a kezdeti 15-ről két hónap alatt 8-ra csökkent. A pyodermás bőrelváltozás hat hónap

alatt csaknem teljesen behámosodott (2. ábra). Később a CU ismételtén progrediált, egy év múlva az MTWSI 14, a Mayo-score ismét 11 volt. Bőrtünetek három évvel a kezelést követően sem jelentkeztek újra, amelynek köszönhetően a beteg életminősége jelentős mértékben javult.

Megbeszélés

A PG-t *Brunsting és munkatársai* írták le 1930-ban, akik a laesiókat streptococcalis/staphylococcalis infekciónak vélték [4]. Az elváltozás oka ismeretlen, néhányan abnormis neutrofil kemotaxist tételeznek fel elsődleges folyamatként [5].

PG-t főleg felnőttekben látni, de ritkán gyermekkorban is jelentkezhet [6]. A laesio gyakran fájdalmas papulával, pustulával vagy vesicopustulával kezdődik, amely kifeléyesedik és gyorsan terjed. A széleken lilás vagy mély vörhenyes, a környezetében erythema látszik. Kiváltásában vagy romlásában gyakran szerepel minimális sérülés, vágás, tűszúrás vagy sebészi bemetszés [7, 8]. *Powell és Collins* [9] a PG 3 fő klinikai variációját különböztetik meg, amelyeknek ismerete a háttérben húzódo vagy társuló betegségek szempontjaiból lehet fontos.

Klasszikus PG

Jellegzetes fekélyek a lábakon. Lehet másutt is a laesio (has, genitáliák, törzs, fej és nyak). Ezekben az esetekben főleg IBD és rheumatoid arthritis a társuló betegség. A bőrelváltozások megelőzhetik, követhetik vagy szimultán társulhatnak e betegségekkel. Néhány IBD-asszociált esetben a bélbetegség javulásával a pyoderma tünetei is javulnak [1, 10].

Atípusos PG

Felületesebb fekélyek, leggyakrabban a felső végtagon (főleg a kéz hát), fej és a nyak területén. Ekkor leggyakrabban myeloid leukaemia, myelodysplasia, refrakter anaemia és IgA-paraproteinaemia együttes előfordulására kell gondolnunk. Néhány betegben vak bélkacs vagy bélbypassműtét történt előzőleg.

Peristomalis PG

Sebészi stomaképzés után a stoma körül fellépő PG. A stomaképzés oka lehet IBD, de gastrointestinalis vagy húgyúti malignitás is. Ekkor aktív CD-t vagy a malignus betegség rekurralását kell feltételezni.

A PG-s betegek 40–50%-ában nincs társuló betegség, ebben az esetben idiopathiás PG-ről van szó [11]. A másik 50%-ban társuló szisztémás betegségekre is kell gondolnunk.

A PG lefolyása lehet akut (egyfázisú), relaptáló vagy krónikus. Utóbbi kettő esetében javasolt társuló betegséget keresni.

A betegség differenciáldiagnózisában azon betegségek jönnek szóba, amelyek erozív vagy fekélyes bőrelváltozásokat okoznak és PG-re emlékeztető ulcerációkkal járnak [12]. Ilyenek: vasculitis, malignomák, egyéb gyulladásozó folyamatok, fertőzések, thrombophilia stb. A PG diagnosztikájában a hisztológia nem specifikus, nem diagnosztikus, inkább más betegségek kizárását szolgálja. Elliptikus incisiót javasolnak, amely magában foglalja a gyulladt peremet, az ulcus szélét úgy, hogy subcutan zsírt is tartalmazzon a minta [13].

Rutinfestéseket és speciális festéseket is javasolnak az esetlegesen jelen lévő mikroorganizmusok felfedezéséhez. Szövettanban nagy neutrofil infiltrátumot találunk, abscessusképződéssel és nekrozissal [14].

Ha felmerül egy betegben PG lehetősége, akkor a szokásos kórelőzmény és fizikális vizsgálat során fordítsunk figyelmet különösen a gastrointestinalis, ízületi betegség vagy malignoma jeleire. Kérdezzünk rá a thrombophilia tüneteire is. A laesio biopsziája mellett a sebből tenyésztéshez (baktériumok, mycobacteriumok, gombák és esetlegesen vírusok) vegyünk mintát. A laboratóriumi vizsgálatok közül különösen fontos a teljes vérkép, vizelet, vérszécsüllyedés, máj- és vesefunkció, proteinelektroforézis, koaguláció vizsgálata (beleértve az antifoszfolipidantitest-szűrést), a krioglobulin és az antineutrofil citoplazmatikus antitestek (ANCA), hepatitiszserológia, antinukleáris antitest és reumafaktor meghatározása is. Mellkas-röntgenvizsgálat szükséges a fertőzések, valamint a szisztémás vasculitisek pulmonalis érintettségének kizárásához. Teljes kolonoszkópia indokolt minden PG-s betegben, hiszen a PG-esetek felében CU-t találni! Férfiak és nők egyforma mértékben érintettek. A malignitás is felmerül, ha peristomalis PG-t látunk.

A PG kezelése részben helyi, részben szisztémás terápiát jelent. Az ulcusokra nedves gézlapokat helyezünk. Agresszív debridement nem javasolt, a folyamat romlását is okozhatja, de kiterjedt nekrozis vagy látható inak, ligamentumok esetén alkalmazása indokolt. Helyi kezelésként tacrolimus, pimecrolimus, erősebb lokális glükokortikoidok, nikotin, kromolin-nátrium kerültek kipróbálásra szerény eredménnyel. Főleg enyhe vagy korai esetekben voltak sikerek. Kipróbálták glükokortikoid-injekciók helyi adását is, de ilyenkor jelentős rizikó a romlás lehetősége.

Amikor a PG-ból vett tenyésztés kevert Gram-negatív és Gram-pozitív baktériumokat mutat, ezek általában nem patogének, hanem kolonizálók, és így nem szükséges antibakteriális kezelés [10]. Terápiára refrakter esetekben, CU és PG társulása esetén lehetőség van granulocita- és monocitaapheresis módszerének igénybevételére, amely a japán szerzők szerint biztonságos és hatékony [15]. Ezen kezelés hatására a keringő gyulladásozó citokinek közül az interleukin-8 és a granulocyta-

kolonia-stimuláló faktorok szintjének csökkenését találták, amely alapján felmerül, hogy fentiek részt vehetnek a PG kialakulásában [16].

Az utóbbi években számos irodalom foglalkozik a PG biológiai kezelésében elért sikerekkel. Az infliximab – egy monoklonális tumornekrózis-faktor- α -antitest (TNF- α) – hatékonyan bizonyult a PG kezelésében, IBD-asszociált bőrlaesiók esetében mind a PG, mind pedig az IBD tüneteiben javulást eredményezett [17]. A kezelés mellékhatásai (bőrpír, infúziós reakció) csak kevés számban jelentkeztek [18]. A legnagyobb klinikai vizsgálat *Brooklyn és munkatársai* nevéhez fűződik [19], akik harminc beteget – köztük 19 IBD-asszociált PG – vizsgáltak. Kéthetente adott 5 mg/ttkg infliximab adásával már a második hét után jelentős javulást értek el mind az önálló kórképként előforduló, mind az IBD-asszociált PG esetében. *Barrie és munkatársai* [20] is kedvezőnek találták a biológiai kezelést az EIM kezelésében. A PG pontos patomechanizmusa ismeretlen, de feltételezik, hogy mind az IBD, mind a bőrtünetek kialakulásában egy kóros T-sejt-válasz kiváltotta TNF- α - és egyéb proinflammatorikus citokin termelés játszhat szerepet [21].

Az utóbbi egy évben vizsgálatokat folytattak az alefacept hatékonyságával kapcsolatban is. Az alefacept egy rekombináns fehérje, amely az LFA-3/CD2 kölcsönhatást gátolja, megakadályozva ezzel a T-lymphocyták aktivációját in vitro és in vivo egyaránt. A legújabb klinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy az alefacept hatékonyan bizonyul a PG kezelésében, amely hatékony és biztonságos alternatívát jelenthet a szisztémás immunosuppresszív terápia mellett [22]. Számos vizsgálatot folytattak egyéb biológiai szerek hatékonyságával kapcsolatban is. A visilizumab (V) egy humanizált, monoklonális antitest, amely a T-sejtek felszíni CD3 receptorához kötődve apoptózist indukál, valamint szelektív kemokinek (CXCL-10) termelődését váltja ki, ezzel csökkentve a CXCR3 mediálta kemotaxist, amely a perifériás vérben lévő T-sejteket mobilizálja [23]. A V a CU kezelésében nem váltotta be a hozzá fűzött reményeket, azonban, ahogy esetünk is bizonyítja, a PG kezelésében új terápiás lehetőséget jelenthet.

Irodalom

- [1] Károlyi Zs., Erős N., Újszászy L. és mtsai: Gyulladásos bélbetegségek bőr- és nyálkahártyatünetei. *Orv. Hetil.*, 2000, 141, 1391–1395.
- [2] Rothfuss, K. S., Stange, E. F., Herrlinger, K. R.: Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.*, 2006, 30, 4819–4831.
- [3] Wollina, U.: Pyoderma gangrenosum – a review. *Orphanet J. of Rare Diseases*, 2007, 2, 9.
- [4] Brunsting, L., Goeckman, W., O’Leary, P.: Pyoderma gangrenosum: clinical and experimental observations in five cases occurring in adults. *Arch. Dermatol. Syph.*, 1930, 22, 655–680.
- [5] Adachi, Y., Kindzelskii, A. L., Cookingham, G. és mtsai: Aberrant neutrophil trafficking and metabolic oscillations in severe pyoderma gangrenosum. *J. Invest. Dermatol.*, 1998, 111, 259–268.
- [6] Torreló, A., Colmenero, I., Serrano, C. és mtsai: Pyoderma gangrenosum in an infant. *Pediatr. Dermatol.*, 2006, 23, 338–41.
- [7] Banga, F., Schuitemaker, N., Meijer, P.: Pyoderma gangrenosum after caesarean section: a case report. *Reprod. Health*, 2006, 3, 1–5.
- [8] Provost, T. T.: Pyoderma gangrenosum. *Adv. Stud. Med.*, 2003, 3, 116–118.
- [9] Powell, F. C., Collins, S.: Pyoderma gangrenosum. *Clin. Dermatol.*, 2000, 18, 283–293.
- [10] Callen, J. P., Jackson, J. M.: Pyoderma gangrenosum: An update. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.*, 2007, 33, 787–802.
- [11] Powell, F. C., Su, W. P., Perry, H. O.: Pyoderma gangrenosum: classification and management. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1996, 34, 395–409.
- [12] Wewig, R. H., Davis, M. D., Dahl, P. R. és mtsai: Skin ulcers misdiagnosed as pyoderma gangrenosum. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 347, 1412–1418.
- [13] Habif, T. P.: *Clinical dermatology*, 4th ed. Mosby, 2004. Box 18–8.
- [14] Hurwitz, R. M., Haseman, J. H.: The evolution of pyoderma gangrenosum: a clinicopathologic correlation. *Am. J. Dermatopathol.*, 1993, 15, 28–33.
- [15] Seishima, M., Mizutani, Y., Shibuya, Y. és mtsai: Efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis for three cases of refractory pyoderma gangrenosum. *Ther. Apher. Dial.*, 2007, 11, 177–182.
- [16] Okuma, K., Mitsuishi, K., Hasegawa, T. és mtsai: A case report of steroid and immunosuppressant-resistant pyoderma gangrenosum successfully treated by granulocytapheresis. *Ther. Apher. Dial.*, 2007, 11, 387–390.
- [17] Kouklakis, G., Moschos, J., Leontiadis, G. és mtsai: Infliximab for treatment of pyoderma gangrenosum associated with clinically inactive Crohn’s disease. A case report. *Romanian J. of Gastroenterology*, 2005, 14, 401–403.
- [18] Ramesh, M.: Management of pyoderma gangrenosum – An update. *Indian J Dermatol*, 2004, 70, 329–336.
- [19] Brooklin, T. N., Dunnill, G., S., Shetty, A. és mtsai: Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut*, 2006, 55, 505–509.
- [20] Barrie, A., Regueiro, M.: Biologic therapy in the management of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2007, 13, 1424–1429.
- [21] Reguiari, Z., Grang, F.: The role of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2007, 8, 67–77.
- [22] Ruocco, E., Sangiuliano, S., Gravina, A. G. és mtsai: Pyoderma gangrenosum: an update review. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.*, 2009, 23, 1008–1017.
- [23] Yu, Q. T., Saruta, M., Papadakis, K. A.: Visilizumab induces apoptosis of mucosal T-lymphocytes in ulcerative colitis through activation of caspase 3 and 8 dependent pathways. *Clin. Immunol.*, 2008, 127, 322–329.

(Lőrincz Magdolna dr.,
Vác, Argenti Döme tér 1–3., 2600
e-mail: magdolna.lorincz@upcmail.hu)