

Infliximabterápia mellett jelentkező lupus erythematosus

Gyöngyösi Nóra dr. ■ Lőrincz Kende dr.
Kárpáti Sarolta dr. ■ Wikonkál Norbert dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

Az infliximab egy tumornekrózis-faktor- α -blokkoló rekombináns monoklonális antitest, amely hatékony terápiás lehetőséget biztosít psoriasisban és még számos immunmediált gyulladásos betegségben. Jól tolerálható és jelentősen javítja a beteg életminőségét. A szerzők célja az egyik lehetséges mellékhatás, a gyógyszer indukálta lupus erythematosus bemutatása egy eset kapcsán. A beteg psoriasisra kilenc éve jelentkezett béta-receptor-blokkoló gyógyszer szedése folyamán. A kezdetben alkalmazott lokális, majd szisztémás kezelés, illetve fényterápia ellenére tünetei súlyosbodtak, ezért a beteg biológiai terápia indítására szorult. A kezelés harmadik évében jelentkező általános panaszok kivizsgálásakor lupuszerű szindrómát diagnosztizáltak. A biológiai terápia elhagyása és alacsony dózisoszteroidkúra indítása után a beteg tünetei és kóros laboratóriumi paraméterei javulást mutattak. A szerzők kiemelik, hogy a biológiai terápia hatékony, de nem veszélytelen eljárás psoriasis kezelésében. Az esetlegesen fellépő mellékhatások csökkentése csak a betegek gondos követése mellett lehetséges. Bármilyen általános tünet alapos kivizsgálást igényel, mert háttérében esetenként a biológiai terápiával összefüggő súlyos mellékhatások vagy betegségek állhatnak. *Orv. Hetil.*, 2013, 154, 590–598.

Kulcsszavak: gyógyszerindukált lupus erythematosus, SLE, psoriasis, TNF- α -gátló kezelés, infliximab

Development of lupus erythematosus during infliximab treatment

Infliximab is a TNF α inhibiting recombinant monoclonal antibody, which provides an efficient therapeutic opportunity in the treatment of psoriasis and other immune-mediated inflammatory diseases. It is well tolerated and improves quality of life significantly. The authors present a case of drug-induced lupus erythematosus as a possible side effect of this medication. The patient developed psoriasis 9 years ago when she was on beta-receptor blocker therapy. The symptoms deteriorated despite topical and systemic treatments and, therefore, biological therapy was introduced. In the third year of treatment drug-induced lupus erythematosus was diagnosed on the background of general symptoms. After cessation of the biologic treatment a low dose corticosteroid therapy was introduced which proved to be effective. Symptoms as well as pathological laboratory parameters showed an improvement. The authors conclude that biologicals are effective and safe in the treatment of psoriasis, nevertheless, they have risks too. To reduce side effects a meticulous follow-up of patients is essential. Any general symptom requires careful examination since they might be linked to serious side effects of the biological therapy. *Orv. Hetil.*, 2013, 154, 590–598.

Keywords: drug-induced lupus erythematosus, SLE, psoriasis, anti-TNF α therapy, infliximab

(Beérkezett: 2013. február 21.; elfogadva: 2013. március 14.)

Rövidítések

ANA = antinukleáris antitest; anti-HCV = hepatitis C-vírus elleni antitest; AP = arthritis psoriatica; ARA = American Rheumatism Association; CLA = cutaneous lymphocyte-associated antigen; DILE = gyógyszerindukált lupus erythematosus; DLQI = Dermatology Life Quality Index; dsDNS At = dupla

szálú DNS elleni antitest; ENA = extractable nuclear antigen; HBsAg = hepatitis B-vírus surface antigén; MTX = metotrexate; NSE = neuronspecifikus enoláz; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PPD = purified protein derivate; SLE = szisztémás lupus erythematosus; TNF- α = tumornekrózis-faktor-alfa

A szisztémás lupus erythematosus (SLE) sokarcú, poliszisztémás, krónikus autoimmun betegség. Az immunkomplex betegségek prototípusa, amelyre fokozott B-sejt-aktivitás, a T-sejt-szabályozás zavara, autoantitestek, illetve immunkomplexek képződése, valamint azok lerakódása következtében jelentkező szövet- és szervkárosodás jellemző. A betegség familiáris halmozódása a genetikai háttér fontosságát támasztja alá, azonban számos exogén faktor járulhat hozzá a kórkép manifesztálódásához. Ezek közül fontos az UV sugárzás, bizonyos infekciós ágensek és egyes gyógyszerek megemlítése, amely utóbbiak hatására kialakuló betegség a lupus-like szindróma, gyógyszer indukálta lupus vagy angol némenklatúra szerint drug-induced lupus erythematosus (DILE) [1]. Tünetei igen változatosak, az SLE-ben megfigyeltekhez képest későbbi életkorban jelentkeznek, eltérő arányban számíthatunk hiszton elleni, valamint dsDNS elleni antitestek megjelenésére, kisebb arányban (25%-ban) típusos bőrtünetek, valamint Raynaud-fenomén társulására. A gyógyszer indukálta SLE csoportján belül is egyedi jellemzőkkel bír a TNF- α -gátló kezelés következtében fellépő lupus-like szindróma, azonban közös jellemzőjük, hogy az adott indukáló ágens elhagyását követően hónapokkal, évekkel a tünetek regrediálnak. Így az SLE-re jellemző, élethosszig fennálló akut exacerbatiók és remissziók sorozata többnyire nem figyelhető meg [2]. Esetünkben psoriasis miatt indított infliximabkezelés harmadik évében észlelt általános panaszok kivizsgálása során diagnosztizáltunk 58 éves nőbetegünknel lupus-like szindrómát.

A pikkelysömör, a psoriasis gyakori, a lakosság hozzávetőleg 2%-át érintő, minden korosztályban előforduló, genetikai hátterű, krónikus gyulladásos bőrbetegség. A tünetek kifejlődéséhez gyakran egy kiváltó hatás vezet, amely lehet fizikai, kémiai, biológiai vagy pszichés eredetű. Esetünkben a pikkelysömör kialakulása β -blokkoló gyógyszer szedéséhez köthető, amelynek ismert ilyen jellegű mellékhatása [3]. A betegség hátterében az immunrendszer zavara áll, kórosan aktivált T-lymphocyták miatti gyulladás a bőr rétegeiben és a felszabaduló citokinek miatti keratinocytahiperproliferáció az epidermisben. Emiatt alakul ki a jellegzetes pikkelyesen hámló, száraz, gyulladt bőrelváltozás. Kiterjedése változó, és ettől függően rendkívül negatívan hathat mind a beteg önértékelésére, mind pedig a társadalmi megítélésére vonatkozóan. Emellett az életminőséget nagyfokban rontó szövődmény a pikkelysömörhöz társuló krónikus sokízületi gyulladás. Az arthritis psoriatica a pikkelysömörrel élő betegek 20–30%-át érinti. Kialakulása a bőrtünetekéhez hasonló immunpatológiai mechanizmuson alapul. Az érintett bőrfelület mértékétől függően hagyományosan lokális készítmények (1. táblázat) és fényterápia (2. táblázat), illetve súlyos esetben szisztémás gyógyszerekkel történő kezelés jön szóba. A klasszikus szisztémás terápiák (3. táblázat) a bőrtüneteket jelentősen mérsékelhetik, ám az ízületi érintettséget csak korlátozott mértékben és kedvezőtlen

1. táblázat | Psoriasis kezelésében alkalmazott lokális készítmények rövid összefoglalása

| Lokális kezelés | Hatásmechanizmus |
|-------------------|---|
| Szalicilsav 5–10% | Keratolysis |
| Calcipotriol | Keratinocytadifferenciáció-serkentő, antiproliferatív, gyulladáscsökkentő |
| Lokális szteroid | Keratinocytahiperproliferáció-csökkentő, erős gyulladásgátló |
| Dithranol | Keratinocytaproliferáció-gátlás apoptózisindukción keresztül |
| Lokális retinoid | Antiproliferatív |

2. táblázat | Psoriasis kezelésében alkalmazott fényterápiák rövid összefoglalása

| Fényterápia | Hatásmechanizmus |
|---------------------------------|--|
| PUVA (psoralen+UVA) | DNS-keresztkötések képzése, osztódásgátlás |
| Keskeny hullámsávú UVB (311 nm) | Antigén-prezentáló sejtek, NK-sejtek és lymphocyták osztódásának, aktivitásának és citokintermelésének csökkentése |

3. táblázat | Psoriasis kezelésében alkalmazott szisztémás készítmények rövid összefoglalása

| Szisztémás kezelés | Hatásmechanizmus | AP esetén hatásos |
|--------------------------|--|-------------------|
| Retinoid | | |
| Acitretin | A-vitamin-származék, keratinocytaproliferáció-gátlás | Nem |
| Immunszuppresszív | | |
| Cyclosporin A | T-sejt-gátló, gyulladáscsökkentő | Nem |
| Methotrexate | Folsav-antagonista, gyulladáscsökkentő | Igen |

mellékhatásprofil mellett csökkentik. Szisztémás szteroidterápia a súlyos rebound effektus miatt a mindennapi gyakorlatban nem alkalmazható.

Amennyiben a hagyományos szisztémás kezelések hosszabb idejű alkalmazása mellett sem érhető el a páciens állapotának javulása, közepesúlyos-súlyos psoriasis esetén (PASI ≥ 15), illetve ízületi tünetek és az életminőség súlyos csökkenése esetén (DLQI ≥ 10) indokolt lehet a biológiai terápia bevezetése. A gyulladásos citokinek, illetve receptorok blokkolása mára széleskörűen alkalmazott terápiás lehetőséget nyújt számos autoimmun- és immunbetegségben. Pikkelysömör esetén két fő támadáspont van, a tumornekrozis-faktor- α (TNF- α), illetve az interleukin-12 és -23 blokkolása (4. táblázat). Ezek a fő gyulladásos citokinek közé tartoznak, termelésükért főleg aktivált makrofágok, valamint dendritikus sejtek felelnek. Magyarországon psoriasis terápiájában három törzskönyvezett TNF- α -gátló hatóanyaggal kapcsolatban rendelkezünk tapasztalattal: infliximab, adalimumab és etanercept. Hatékonyságú-

4. táblázat | Psoriasis biológiai terápiájában alkalmazott szerek rövid összefoglalása

| Hatóanyag | Indikációk | Hatásmechanizmus | Gyakoribb mellékhatások |
|--------------------|---|--|---|
| Infliximab (iv.) | Rheumatoid arthritis Crohn-betegség Colitis ulcerosa Bechterew-kór Arthritis psoriatica Psoriasis vulgaris | Specifikus TNF- α -kötő egér kiméra monoklonális antitest | Infliximabellenes antitest → transzfúziós reakciók Autoantitest-képződés (DILE) Tbc-reaktiváció Fertőzések és daganatos megbetegedések rizikója emelkedik |
| Adalimumab (s.c.) | Rheumatoid arthritis Bechterew-kór Arthritis psoriatica | Specifikus TNF- α -kötő humán monoklonális antitest | Beadás helyén lokális reakció Fertőzések (bakteriális, virális, mikotikus) Lympho-neutropenia Fejfájás, szédülés, paresthesia Májenzim-emelkedés Exanthema, pruritus, izomfájdalom |
| Etanercept (s.c.) | Rheumatoid arthritis Juvenilis idiopathiás arthritis Arthritis psoriatica Bechterew-kór Psoriasis vulgaris | Solúbilis TNF- α -hoz kötődő fúziós protein | Beadás helyén lokális reakció (erythema, duzzanat, viszketés) Fertőzések és daganatos megbetegedések rizikója emelkedik |
| Ustekinumab (s.c.) | Plakk psoriasis | Specifikus interleukin-12/23 kötő humán monoklonális antitest | Beadás helyén lokális reakció Felső légúti fertőzések Fejfájás, szédülés, izomfájdalom Gastrointestinalis panaszok Pruritus, fáradtság |

kat és mellékhatásaikat randomizált, kontrollált vizsgálatokban tanulmányozták nagyszámú beteganyagon hosszú távú nyomon követéssel klasszikus gyógyszerek (methotrexate) és placebo hatásaival összevetve [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12].

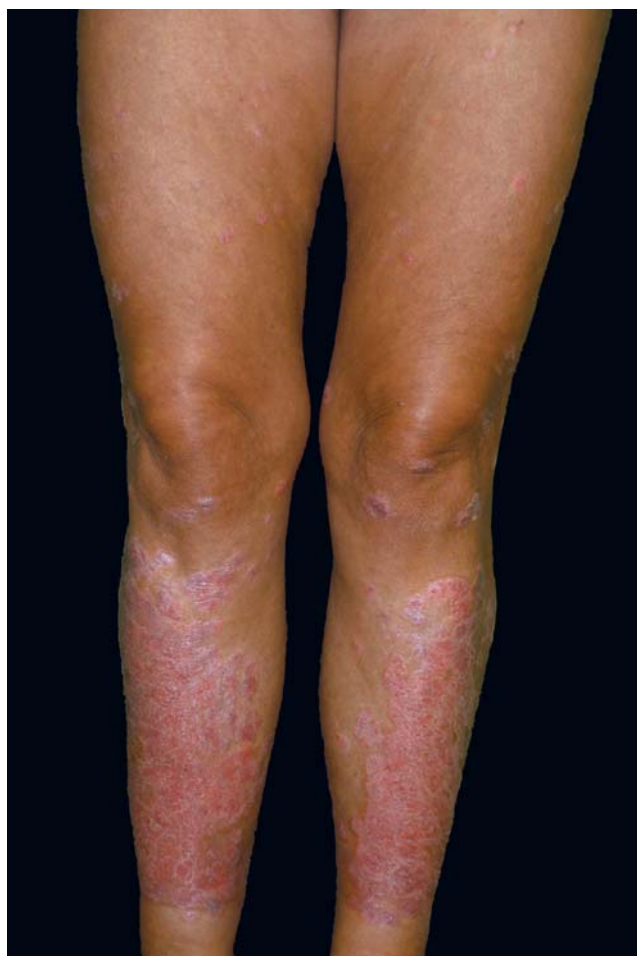
A különböző anti-TNF-kezelések klinikai hatásai a vizsgálatok alapján lényegében megegyeznek: gyors klinikai válasz, 8–12 héten belül csökkenő gyulladásoaktivitás és fenntartó kezelés alatt is megmaradó hatás. Statisztikailag nincs szignifikáns hatékonyságbeli különbség a vizsgált terápiák között. Ezenfelül a biológiai szerek off-label alkalmazása számos eset közlése alapján ígéretesnek tekinthető egyéb bőrbetegségek terápiájában, mint pyoderma gangrenosum [13], cutan vasculitis [14], atopiás dermatitis [15], hidradenitis suppurativa [16], szisztémás sclerosis [17], pemphigus vulgaris [18] és lichen ruber planus [19]. Egyes esetekben akár súlyos bőrérzettséggel járó lupus kezelése is eredményes lehet [20]. Mellékhatásként leggyakrabban légúti fertőzés és fejfájás léphet fel. A subcutan beadandó szereknél gyakran fordul elő az injekció helyének reakciója, de a terápia általában folytatható. A légúti fertőzések mellett kialakuló egyéb bakteriális és gombás fertőzések miatt, illetve latens tbc vagy hepatitis B-reaktíválás lehetősége miatt előzetes góckutatás, tuberkulózis- és hepatitisszűrés indokolt. Akut fertőzés alatt, valamint PPD, QuantiFERON- vagy HBsAg-pozitivitás esetén nem adható anti-TNF- α terápia. Ritkább esetekben beszámoltak hematológiai eltérésekről, mint aplasticus anaemia, leukopenia, thrombocytopenia, pancytopenia, valamint cardiovascularis eltérésekről, mint szívelégtelenség, továbbá a májenzimértékek növekedéséről. Kialakulhatnak még akut és késői típusú transz-

fúziós reakciók, illetve viszonylag gyakran jelenik meg autoantitest-pozitivitás. Esetenként a laboratóriumi eltéréseket általános tünetek kísérik: fejfájás, hányinger, hasi fájdalom. Ehhez társulhatnak még a szisztémás lupus erythematosus egyéb tünetei, mint fényérzékenység és típusos bőrelváltozások. Az SLE-hez képest azonban a gyógyszer indukálta lupus erythematosus egy eltérő lefolyást mutató, sokszor spontán javuló betegség [1, 2].

Esetbemutató

Az 58 éves nőbeteg távoli anamnézisében cholecystectomy, coxarthrosis, kezelt hypertonia és gastrooesophagealis refluxbetegség szerepel. Psoriasis 11 évvel ezelőtt β -blokkoló kezelés bevezetését követően jelentkezett.

2005-ig a döntően predilekciós helyen jelentkező bőrtüneteit lokális kortikoszteroid-externákkal kezelték. Ezenfelül több alkalommal részesült nbUVB-kezelésben, amelyre érdemi javulás nem következett be. 2006-ban kezdtek szóródnai tünetei, majd 2008-ban történt nőgyógyászati műtétjét követően kifejezetten progrediáltak, PASI-értéke 19,6, DLQI-értéke pedig 15 volt. Ekkor acitretin (Neotigason) -terápiát vezettünk be, amely látásromlás és időközben mindkét oldali csukló-, illetve csípőízületben jelentkező fájdalom miatt elhagyásra került. Ezt követően methotrexatkezelést indítottunk, amelyre a tünetek javulást nem mutattak, mellékhatásként azonban hányinger, hányás jelentkezett. A klasszikus kezelések hatástalansága miatt biológiai terápia bevezetése mellett döntöttünk (1. ábra). Góckutatást, valamint tbc-fertőzöttség kizárására írá-



1. ábra | 2008-ban, a biológiai terápia indítása előtt megfigyelt klinikai kép: törzsön, combokon, felső végtagokon szóródó, guttált tünetek, lábszárakon közép-nagy plakk psoriasis



2. ábra | 2011-ben, a biológiai terápia elhagyását követően látható klinikai kép: lábszárakon megfigyelhető szerény kiterjedésű plakk psoriasis, mellékletként orron, arcon észlelt diffúz erythema

5. táblázat | Laboratóriumi értékek

| Paraméter | 2011. május | 2011. október | 2011. november | 2012. január | 2012. március | 2012. szeptember |
|---------------------------------|-------------|---------------|----------------|--------------|---------------|------------------|
| We (mm/h) | 100 | 127 | 73 | 45 | | 28 |
| CRP (mg/l) | 184 | 107 | 4,9 | | 20,3 | 6,3 |
| RBC (T/l) | 3,48 | 3,42 | 3,6 | 4,52 | 4,5 | 4,2 |
| Hgb (g/l) | 99 | 94 | 98 | 134 | 136 | |
| Htk (l/l) | 0,3 | 0,29 | 0,32 | 0,4 | | |
| Fe (μmol/l) | 2,3 | 4,8 | | 18,6 | | |
| TVK (μmol/l) | 33,3 | 31 | | | | |
| Transf (g/l) | 1,48 | 1,7 | | | | |
| Thrc (G/l) | 459 | 569 | 469 | 414 | 361 | |
| Chol (mmol/l) | 2,7 | 2,7 | | | | |
| Kreat (μmol/l) | 81 | 90 | 81 | 93 | | |
| GGT (U/l) | 101 | 97 | 64 | 30 | 26 | 23 |
| LDH (U/l) | 260 | 214 | | 492 | | |
| Alb (g/l) | 31,5 | 33 | | | | |
| Proteinuria TP kivál. (mg/24 h) | | 232 | 171 | | 80 | |
| Hisztion elleni At | | Pozitív | | Negatív | | |
| dsDNS elleni At | | Pozitív | | Negatív | | |
| ANA-pozitivitás | | Erős pozitív | | Negatív | | |

nyuló PPD- és QuantiFERON-teszteket végeztünk, amelyek negatív eredményt mutattak, így betegünket 2008 decemberétől 2011 márciusáig infliximabbal kezeltük. A tünetek jelentős mértékben regrediáltak (2. ábra), érdemi mellékhatás nélkül. Ekkor PASI-értéke 2,5, DLQI-indexe pedig 1 volt.

Betegünket 2011 áprilisától panaszolt fáradékonyságot, gyengeséget, alkalmanként jelentkező subfebrilitást, febrilitást, valamint három hónap alatt 7 kg-os súlyvesztést. Hospitalizációja során a laborleletekben (5. táblázat) jelentősen gyorsult süllyedés, emelkedett CRP, korábban nem ismert hypochrom, microcytaer anaemia, mérsékelten emelkedett alkalikusfoszfátáz- és gamma-glutamil-transzferáz-érték volt megfigyelhető. Ekkor részletes kivizsgálást kezdtünk, részben a korábbi vizsgálatokat újra elvégeztük. A HBsAg-, anti-HCV-szerológia negatív volt, szöveti transzglutamináz értéke normális tartományban volt, immunszerológia eltérést nem mutatott, a direkt Coombs-teszt szintén negatív volt. Neoplasia keresése részeként történt gasztroszkópia, kolonoszkópia, mellkasröntgen és hasi ultrahangvizsgálat negatív eredményt mutatott.

A tumormarkerek közül a neuronspecifikus enoláz (NSE) mérsékelten emelkedett volt, emiatt és az észlelt emelkedett cholestaticus enzimek miatt 2011 augusztusában mellkasi, hasi CT-vizsgálat történt. A jobb emlőben benignusnak tűnő képletek voltak láthatóak, valamint a tüdőparenchymában residualisnak vélt eltérések kerültek leírásra. A malignitást mammográfiával zártuk ki, valamint megismételtük a QuantiFERON-tesztet, amely negatív eredményt mutatott. Ekkor epe-

úti infekció gyanúja miatt ex juvantibus antibiotikus és antimycoticus kezelés történt, amelyre a szubjektív panaszok és laboreltérések mérsékelt javulást mutattak, azonban az egyértelmű diagnózis hiányában a biológiai terápia felfüggesztésre került.

2011 októberében ismételt hospitalizáció történt továbbra is fennálló általános panaszok, étvágytalanság, fáradékonyság és febrilitás miatt. Ekkor a psoriasisnak megfelelő bőrtünetek szerény kiterjedést mutattak, az infliximabkezelés elhagyása után nem progrediáltak számottevően, PASI-értéke 4,8 volt, mellékleletként azonban az orron és orcákon diffúz erythemát észleltünk.

A laboratóriumi leletekben ismételten jelentősen gyorsult süllyedés, emelkedett CRP-érték, vashiányos anaemia, thrombocytosis, hypocholesterinaemia, kissé emelkedett kreatinin- és GGT-szint, csökkent LDH- és albuminérték volt megfigyelhető, normális fehérvérsejtszám, ALP-, amiláz- és lipázérték mellett. A pajzsmirigyhormonok normális tartományban voltak, az anti-HCV, HBsAg jelenleg is negatív volt. Az immunszerológiai vizsgálat kifejezett ANA-pozitivitást, kromatin elleni At-pozitivitást és dsDNS elleni At (Crithidia luciliae) pozitivitást mutatott. Így a felmerült gyógyszer indukált lupus erythematosus gyanúja miatt további célzott vizsgálatokat végeztünk, amelyek közül a direkt Coombs-vizsgálat jelenleg pozitívnak bizonyult, valamint a gyűjtött vizelet vizsgálata kóros mértékű proteinuriát bizonyított. Immunelfo-vizsgálat csökkent albuminértéket és poliklonális gamma-szaporulatot jelzett, a C3- és C4-szint normális tartományban volt. Szemészeti vizsgálat során végzett Schirmer-teszt fizio-



3. ábra | Szteroidterápiát követő rebound effektus

lógias mértékű könnytermelést igazolt. Az ARA-kritériumoknak megfelelően az ANA-pozitivitás, a dsDNS elleni antitest pozitivitása, a haemolyticus anaemia és a kóros mértékű proteinuria alapján egyértelműen felállítható volt az SLE diagnózisa, az észlelt arci bőrtünetek és mérsékelt arthralgia figyelembevétele nélkül is. Tartva a psoriasisban ismert szteroid rebound effektus kialakulásától, alacsony dóziszú (24 mg/nap) metilprednizolonterápiát vezettünk be, majd egyheti kezelést követően kontrollvizsgálatot végeztünk. A süllyedés értéke csökkent, az anaemia mérséklődött, a gyűjtött vizelet vizsgálata során kisebb mértékű proteinuria volt megfigyelhető. A beteg szubjektív panaszai mérséklődtek, súlya gyarapodott, közérzete lényegesen javult.

A szteroidterápiát 2011 decemberében kezdtük csökkenteni, majd folyamatosan javuló általános állapot mellett 2012 áprilisára sikerült teljesen leépíteni és abbahagyni. A szteroidokra jellemző rebound effektus a gondosan megtervezett gyógyszer elhagyása ellenére is jelentkezett (3. ábra). Betegünk psoriasisos tünetei fel-lángoltak, amely miatt azóta szoros követés mellett methotrexate kezelése folyik lokális készítményekkel kiegészítve.

Megbeszélés

A DILE patomechanizmusa nem tisztázott, maga a gyógyszer, illetve a gyógyszer bomlástermékei (immunológiailag aktív bioproduktumok, haptének) autoantitest-termelődést válthatnak ki elsősorban lassú acetiláló fenotípussal rendelkező egyéneknél, de akár a gyógyszer okozta fényérzékenység is felelőssé tehető a kórkép indukálásában. TNF- α -blokkoló szerek esetén feltehetően, hogy azok befolyásolhatják az apoptózist, és ezáltal csökkenthetik az autoreaktív T- és B-sejtek eliminálódását. A felhalmozódó sejt- és magmaradványok pedig autoantitestek képződéséhez vezethetnek. Egy másik hipotézis szerint poliklonális B-lymphocytaktiváció vezethet autoantitestek kialakulásához [1, 21]. Esetünkben figyelemre méltó megfigyelés volt, hogy az évekkel korábban alkalmazott nbUVB-kezelés lényegében hatástalan volt, ez előre vetíthette a fényérzékenységet.

A klasszikus gyógyszer indukálta lupus erythematosus leggyakrabban hydralazin-, procainamid-, quinidin-, isoniazid-, diltiazem-, minocyclinkezelést követően hónapok, akár évek múlva jelentkezik. Az adott kiváltó ágensztől függően eltérő immunológiai sajátosságokkal találkozhatunk, például procainamidterápiában része-

6. táblázat | SLE- és DILE-jellegzetességek összehasonlítva esetünkkel

| | SLE | DILE (TNF- α -inhibitor esetén) | Esetünk |
|---------------------|-----------|--|---------------------|
| Klinikum | | | |
| Kor | 20–30 év | 50–70 év (45–51) | 56 |
| Nő/férfi arány | 9:1 | 1:1 (5:1) | Nő |
| Láz | 80% | 40% (50%) | Subfebrilitás |
| Myalgia | 80% | >57% | Mérsékelt |
| Arthralgia | 80% | >63% (>51%) | Mérsékelt |
| Szervi érintettség | Általános | Ritka | Proteinuria |
| Bőrintettség | >75% | 25% (67% fényérzékenység) | Arc diffúz erythema |
| Raynaud-fenomén | 50% | 25% | Nem volt |
| Labor | | | |
| Hisztion elleni At | 50% | >95% (ritkán) | Pozitív |
| dsDNS elleni At | >80% | Ritkán (50%) | Pozitív |
| ANA-pozitivitás | >99% | >99% | Erős pozitivitás |
| Hypocomplementaemia | 51% | 1% (59%) | Nem jelentkezett |

sülő páciensek 90%-ában ANA-pozitivitás, valamint egy éven belül 30%-uknál SLE-nek megfelelő tünetek figyelhetők meg, míg hydralazinszedők 40%-ában található ANA-pozitivitás, s köztük 6%-ban alakulnak ki SLE-re jellemző eltérések [22]. A TNF- α -gátlók az egyik legújabb, a DILE háttérében leírt gyógyszercsoport. Az ANA- és a dsDNS-ellenes antitestek képződése általánosan megfigyelt jelenség [23, 24, 25, 26]. Az egyes gyógyszereket vizsgálva az ANA-emelkedés inkább az infliximabra jellemző, az etanerceptre kevésbé [27]. A dsDNS-ellenes antitesttiter ezzel szemben egyformán emelkedik mindegyik hatóanyag esetén [28]. Érdekes, hogy bár magas arányban detektálható az anti-nukleáris antitest képződése, a klinikai vizsgálatokban viszonylag alacsony számban számolnak be gyógyszer indukálta lupusról TNF- α -gátló kezelés kapcsán [29]. A kémiai gyógyszerek által indukált lupushoz képest TNF- α -gátlók esetében nagyobb arányban érintettek a nők, és a betegség általában fiatalabb pácienseknél jelentkezik [30, 31]. További különbség, hogy dsDNS elleni antitestek, ENA-k és hypocomplementaemia jelenlétét inkább TNF- α -inhibitorok esetén, míg antihisztion-antitestek képződését inkább kémiai gyógyszerek által indukált lupusban írták le [32, 33]. A szisztémás lupus erythematosushoz viszonyítva az anti hisztion antitestek gyakrabban (95% feletti arányban) figyelhetők meg gyógyszer indukálta lupusban, míg dsDNS elleni antitest ritkán van jelen. A Raynaud-fenomén és a bőrtünetek is ritkábban észlelhetők gyógyszer indukálta lupusban, azonban az ANA-pozitivitás aránya nem különbözik [31, 34, 35, 36, 37, 38] (6. táblázat).

A gyógyszer indukálta lupus erythematosus diagnosztizálása esetenként igen nehéz, hiszen az SLE nem a klasszikus formában jelentkezik. A már tárgyalt antitestképződés mellett általános tünetek rendszerint csak

hosszabb TNF- α -gátló kezelés után jelentkeznek. Gyakorta láz, lymphadenopathia, arthralgia, fáradékonyság jellemzi a kórképet, gyakran idősebb életkorban és nőkben. Emellett több esetben írták le a vese érintettségét [39, 40], valamint hematológiai eltéréseket, cytopeniákat [32, 33]. Ezenfelül a szisztémás lupusra jellemző bőrtünetek és fényérzékenység is megjelenhet [41].

2008-ban a *Seminars in Arthritis and Rheumatism*-ban megjelent közleményben 53 anti-TNF- α -kezelést követően kialakult DILE-esetet áttekintő összefoglalót publikáltak. Az esetek közül 30 felelt meg a szisztémás DILE kritériumrendszerének, a szerzők ezt egészítették ki három új esettel. Az így kapott 33 esetből 21 alkalommal infliximab, 10-szer etanercept és két páciensnél adalimumabterápiát követően figyelték meg a kórkép jelentkezését. A tüneteket és laborparamétereiket vizsgálva azt a megállapítást tették, hogy bőrtünet, láz, dsDNS elleni antitestek, hypocomplementaemia, valamint renalis eltérés nagyobb arányban volt megfigyelhető az egyéb, gyógyszer által kiváltott DILE-hez képest [32]. 2009-ben a Mayo Klinika által végzett retrospektív tanulmány szerint a 2000 és 2008 közötti időszakban 14, anti-TNF- α -kezelésben részesülő páciensnél (13 esetben infliximab, egy betegnél adalimumabterápiát követően) jelentkezett lupus-like szindróma, átlagéletkoruk 46 év volt, a pácienseket egyértelmű női dominancia jellemezte (12/14). A betegek 100%-ában észleltek ANA-pozitivitást, 93%-ukban arthritis jelenlétét, 71%-ban voltak megfigyelhetők dsDNS elleni antitestek és csupán 29%-uknál voltak jelen bőrtünetek. A kezelés befejezését követően átlagosan 2,9 hónap elteltével következett be javulás az állapotukban. Ismételt TNF- α -gátló kezelést vezettek be öt páciensnél, amelyet négyen jól toleráltak (3: adalimumab, 1: etanercept) [42]. A 2011-ben az *Inflammatory Bowel Diseases* című

folyóiratban közölt vizsgálat egyrészt az infliximab indukálta lupus erythematosus jellegzetességeit összegezte 13 eset kapcsán, és azt a megállapítást tette, hogy minden alkalommal észlelhető ANA és dsDNS elleni antitest-pozitivitás, valamint arthralgia. Másrészt, arra a kérdésre kereste a választ, hogy ezen páciensek egy másik anti-TNF- α -kezelést tolerálnak-e. Nyolc beteg ismételt kezelése történt, hat esetben certolizumab pegollal, két esetben pedig adalimumabbal. Két páciensnél három hónapos kezelés után ismét kialakult DILE, egy beteg két hónap után nem folytatta a terápiát mellékhatástól tartva, öt beteg öt hónapos követés után továbbra is tünetmentes [30]. Más szerzők további sikeres esetekről számoltak be, amelyek során TNF- α -gátló hatóanyag cseréje történt [43, 44]. Megállapították azonban, hogy az ANA-titer monitorozása nem alkalmas a gyógyszer indukálta lupus újbóli kialakulásának előrejelzésére egy másik anti-TNF- α hatóanyag alkalmazása esetén [30]. Egy tavalyi közlemény szerint, amelyben 57, anti-TNF- α -terápiában részesülő reumatológiai betegségben szenvedő egyént vizsgáltak, a páciensek 7%-ánál volt detektálható ANA-titer-emelkedés, 3,5%-uknál dsDNS elleni antitest és csupán egy személynél alakult ki DILE-ra jellemző tünetek. Érdekességként megemlítendő az autoantitest-képződés és DILE alacsony incidenciája mellett, hogy egyedül a klinikai tüneteket mutató beteg szenvedett psoriasisban és ahhoz társuló ízületi bántalomban [45]. Amennyiben az immunszerológiai eltérések nem regrediálnak a terápia felfüggesztését követően, illetve a DILE szisztémás tünetei fennállnak, alacsony dóziszú szteroidterápia mellett jelentős javulás detektálható [43, 44, 45, 46]. A biológiai terápia folytatása más hatóanyaggal az eddigi adatok alapján jól tolerálható. A kezelés során esetlegesen perzisztáló kóros autoantitest-titerek egyes szerzők szerint a terápia hatékonyságára nézve rossz előjelnek tekinthetőek. Psoriasisos és Beçhet-kórban szenvedő betegek biológiai terápiája kapcsán megfigyelték, hogy az emelkedett ANA-titer a kezelés csökkenő hatásosságával korrelál [24, 47, 48]. Újabb felvetődik speciális markerek használatának lehetősége a biológiai terápia várható eredményességének becslésére. A CLA- (cutaneous lymphocyte-associated antigen) kutatások alapján alkalmas lehet a TNF- α -gátló kezelés hatásosságának előrejelzésére súlyos tünetekkel bíró psoriasisos páciensek esetében [49].

Következtetések

A biológiai terápia új lehetőségeket teremtett a psoriasis és az arthritis psoriatica kezelésében. Tapasztalatunk szerint, amely egybevág a nemzetközi és egyéb hazai terápiás centrumokéval, ez egy igen hatásos és emellett jól tolerálható, biztonságos eljárás. Súlyos, a terápia megszakítását igénylő mellékhatás viszonylag ritkán lép fel. A beteg szoros követése ezzel együtt elengedhetetlen. Bármilyen, a kezelés alatt fellépő tünet és panasz gondos kivizsgálást igényel. TNF- α -gátló kezelés mellett

hónapok vagy akár évek múlva jelentkező általános panaszok, fáradékonyság, esetleges arci bőrtünetek, fokozódó ízületi fájdalom, emelkedett gyulladásos paraméterek mellett fel kell merülnön a gyógyszer indukálta lupus erythematosus gyanúja. A diagnózis felállításában döntő szerepe van az immunszerológiai vizsgálatnak. Nehézséget okozhat azonban, hogy az SLE-re jellemző ismérvek, mint a betegség lefolyása, a fellángolásokból és remissziókból álló periodicitás, a típusos bőrtünetek és az ARA kritériumrendszerben foglaltak nem mindig mutatkoznak. A TNF- α -gátló gyógyszer elhagyása általában spontán javuláshoz vezet. Ez egyrészt megerősíti a diagnózist, másrészt felveti a kérdést, hogy szükséges-e a gyógyszer indukálta lupus erythematosus kezelése. Irodalmi adatok alapján elmondható, hogy a TNF- α -inhibitor mellett jelentkező ANA-titer-emelkedés önmagában vagy enyhe társuló tünetekkel nem feltétlenül indokolja a biológiai terápia felfüggesztését. Súlyos esetben, belszervi érintettség mellett szisztémás kortikoszteroid az elsőként választandó szer, de egyes esetekben egyéb szteroidspóroló immunszuppresszív terápia is szóba jöhet, mint methotrexat, azathioprin vagy cyclosporin A. Bár a bőrgyógyászati alkalmazás során az infliximabterápia megkezdése esetén nem kötelező az egyidejű alacsony dóziszú methotrexate adása, ez mégis előnyös lehet nemcsak a szekunder hatástalanság, hanem a gyógyszer indukálta lupus erythematosus kivédése szempontjából is.

Irodalom

- [1] Chang, C., Gershwin, M. E.: Drug-induced lupus erythematosus: incidence, management and prevention. *Drug Saf.*, 2011, 34, 357–374.
- [2] Marzano, A. V., Vezzoli, P., Crosti, C.: Drug-induced lupus: an update on its dermatologic aspects. *Lupus*, 2009, 18, 935–940.
- [3] Fry, L., Baker, B. S.: Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin. Dermatol.*, 2007, 25, 606–615.
- [4] Reich, K., Burden, A. D., Eaton, J. N., et al.: Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Br. J. Dermatol.*, 2012, 166, 179–188.
- [5] Viguier, M., Pagès, C., Aubin, F., et al.: Efficacy and safety of biologics in erythrodermic psoriasis: a multicentre, retrospective study. *Br. J. Dermatol.*, 2012, 167, 417–423.
- [6] Bagel, J., Lynde, C., Tyring, S., et al.: Moderate to severe plaque psoriasis with scalp involvement: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of etanercept. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2012, 67, 86–92.
- [7] Atteno, M., Peluso, R., Costa, L., et al.: Comparison of effectiveness and safety of infliximab, etanercept, and adalimumab in psoriatic arthritis patients who experienced an inadequate response to previous disease-modifying antirheumatic drugs. *Clin. Rheumatol.*, 2010, 29, 399–403.
- [8] Barker, J., Hoffmann, M., Wozel, G., et al.: Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *Br. J. Dermatol.*, 2011, 165, 1109–1117.
- [9] Saurat, J. H., Stingl, G., Dubertret, L., et al.: Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br. J. Dermatol.*, 2008, 158, 558–566.

- [10] Saurat, J. H., Langley, R. G., Reich, K., et al.: Relationship between methotrexate dosing and clinical response in patients with moderate to severe psoriasis: subanalysis of the CHAMPION study. *Br. J. Dermatol.*, 2011, 165, 399–406.
- [11] Lin, V. W., Ringgold, S., Devine, E. B.: Comparison of ustekinumab with other biological agents for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: a bayesian network meta-analysis. *Arch. Dermatol.*, 2012, 148, 1403–1410.
- [12] Reich, K., Signorovitch, J., Ramakrishnan, K., et al.: Benefit-risk analysis of adalimumab versus methotrexate and placebo in the treatment of moderate to severe psoriasis: comparison of adverse event-free response days in the CHAMPION trial. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2010, 63, 1011–1018.
- [13] Brooklyn, T. N., Dunnill, M. G., Shetty, A., et al.: Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut*, 2006, 55, 505–509.
- [14] Uthman, I. W., Touma, Z., Sayyad, J., et al.: Response of deep cutaneous vasculitis to infliximab. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2005, 53, 353–354.
- [15] Jacobi, A., Antoni, C., Manger, B., et al.: Infliximab in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2005, 52 (3 Pt 1), 522–526.
- [16] Sullivan, T. P., Welsh, E., Kerdel, F. A., et al.: Infliximab for hidradenitis suppurativa. *Br. J. Dermatol.*, 2003, 149, 1046–1049.
- [17] Bargagli, E., Galeazzi, M., Bellisai, F., et al.: Infliximab treatment in a patient with systemic sclerosis associated with lung fibrosis and pulmonary hypertension. *Respiration*, 2008, 75, 346–349.
- [18] Pardo, J., Mercader, P., Mahiques, L., et al.: Infliximab in the management of severe pemphigus vulgaris. *Br. J. Dermatol.*, 2005, 153, 222–223.
- [19] Holló, P., Szakonyi, J., Kiss, D., et al.: Successful treatment of lichen planus with adalimumab. *Acta Derm. Venereol.*, 2012, 92, 385–386.
- [20] Günther, C., Aringer, M., Lochmo, M., et al.: TNF-alpha blockade with infliximab in a patient with lupus erythematosus profundus. *Acta Derm. Venereol.*, 2012, 92, 401–403.
- [21] Chang, C., Gershwin, M. E.: Drugs and autoimmunity – a contemporary review and mechanistic approach. *J. Autoimmun.*, 2010, 34, J266–J275.
- [22] Vedove, C. D., Del Giglio, M., Schena, D., et al.: Drug-induced lupus erythematosus. *Arch. Dermatol. Res.*, 2009, 301, 99–105.
- [23] Atzeni, F., Sarzi-Puttini, P., Dell'Acqua, D., et al.: Adalimumab clinical efficacy is associated with rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody titer reduction: a one-year prospective study. *Arthritis Res. Ther.*, 2006, 8, R3.
- [24] Poulalhon, N., Begon, E., Lebbé, C., et al.: A follow-up study in 28 patients treated with infliximab for severe recalcitrant psoriasis: evidence for efficacy and high incidence of biological autoimmunity. *Br. J. Dermatol.*, 2007, 156, 329–336.
- [25] Bacquet-Deschryver, H., Jouen, F., Quillard, M., et al.: Impact of three anti-TNF-alpha biologics on existing and emergent autoimmunity in rheumatoid arthritis and spondylarthropathy patients. *J. Clin. Immunol.*, 2008, 28, 445–455.
- [26] Dalle Vedove, C., Simon, J. C., Girolomoni, G.: Drug-induced lupus erythematosus with emphasis on skin manifestations and the role of anti-TNF- α agents. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.*, 2012, 10, 889–897.
- [27] Atzeni, F., Turiel, M., Capsoni, F., et al.: Autoimmunity and anti-TNF-alpha agents. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2005, 1051, 559–569.
- [28] Zirwas, M. J., Kress, D. W., Deng, J. S.: The utility of antihistone antibody screening in the diagnosis of drug-induced lupus erythematosus. *Arch. Dermatol.*, 2004, 140, 494–495.
- [29] De Bandt, M., Sibilia, J., Le Loët, X., et al.: *Club Rhumatismes et Inflammation*: Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumor necrosis factor alpha therapy: a French national survey. *Arthritis Res. Ther.*, 2005, 7, R545–R551.
- [30] Subramanian, S., Yajnik, V., Sands, B. E.: Characterization of patients with infliximab-induced lupus erythematosus and outcomes after retreatment with a second anti-TNF agent. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2011, 17, 99–104.
- [31] Williams, V. L., Cohen, P. R.: TNF alpha antagonist-induced lupus-like syndrome: report and review of the literature with implications for treatment with alternative TNF alpha antagonists. *Int. J. Dermatol.*, 2011, 50, 619–625.
- [32] Costa, M. F., Said, N. R., Zimmermann, B.: Drug-induced lupus due to anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Semin. Arthritis Rheum.*, 2008, 37, 381–387.
- [33] Williams, E. L., Gadola, S., Edwards, C. J.: Anti-TNF-induced lupus. *Rheumatology (Oxford)*, 2009, 48, 716–720.
- [34] Marzano, A. V., Vezzoli, P., Crosti, C.: Drug-induced lupus: an update on its dermatologic aspects. *Lupus*, 2009, 18, 935–940.
- [35] Antonov, D., Kazandjieva, J., Etugov, D., et al.: Drug-induced lupus erythematosus. *Clin. Dermatol.*, 2004, 22, 157–166.
- [36] Rubin, R. L.: Drug-induced lupus. *Toxicology*, 2005, 209, 135–147.
- [37] Almoallim, H., Al-Ghamdi, Y., Almaghrabi, H., et al.: Anti-tumor necrosis factor- α induced systemic lupus erythematosus. *Open Rheumatol. J.*, 2012, 6, 315–319.
- [38] Vasoo, S.: Drug-induced lupus: an update. *Lupus*, 2006, 15, 757–761.
- [39] Stokes, M. B., Foster, K., Markowitz, G. S., et al.: Development of glomerulonephritis during anti-TNF-alpha therapy for rheumatoid arthritis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2005, 20, 1400–1406.
- [40] Chadha, T., Hernandez, J. E.: Infliximab-related lupus and associated valvulitis: a case report and review of the literature. *Arthritis Rheum.*, 2006, 55, 163–166.
- [41] Ramos-Casals, M., Brito-Zerón, P., Muñoz, S., et al.: Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)*, 2007, 86, 242–251.
- [42] Wetter, D. A., Davis, M. D.: Lupus-like syndrome attributable to anti-tumor necrosis factor α therapy in 14 patients during an 8-year period at Mayo Clinic. *Mayo Clin. Proc.*, 2009, 84, 979–984.
- [43] Ye, C., Sholter, D., Martin, L., et al.: Successful switch of patients with rheumatoid arthritis developing anti-tumor necrosis factor (anti-TNF)-induced lupus to another anti-TNF agent. *J. Rheumatol.*, 2011, 38, 1216. Author reply 1217–1218.
- [44] Williams, V. L., Cohen, P. R.: TNF alpha antagonist-induced lupus-like syndrome: report and review of the literature with implications for treatment with alternative TNF alpha antagonists. *Int. J. Dermatol.*, 2011, 50, 619–625.
- [45] Puertas-Abreu, E., Polanco, E. R., Azocar, M., et al.: Onset of lupus like syndrome in patients with spondyloarthritis treated with anti-TNF- α . *Int. Arch. Med.*, 2012, 5, 7. Doi: 10.1186/1755-7682-5-7.
- [46] Sifuentes Giraldo, W. A., Abijón Lana, M., García Villanueva, M. J., et al.: Chilblain lupus induced by TNF- α antagonists: a case report and literature review. *Clin. Rheumatol.*, 2012, 31, 563–568.
- [47] Pink, A. E., Fonia, A., Allen, M. H., et al.: Antinuclear antibodies associate with loss of response to antitumor necrosis factor-alpha therapy in psoriasis: a retrospective, observational study. *Br. J. Dermatol.*, 2010, 162, 780–785.
- [48] Iwata, D., Namba, K., Mizuuchi, K., et al.: Correlation between elevation of serum antinuclear antibody titer and decreased therapeutic efficacy in the treatment of Behçet's disease with infliximab. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 2012, 250, 1081–1087.
- [49] Jókai, H., Szakonyi, J., Kontár, O., et al.: Cutaneous lymphocyte-associated antigen as a novel predictive marker of TNF-alpha inhibitor biological therapy in psoriasis. *Exp. Dermatol.*, 2013., 22, 221–223.

(Wikonkál Norbert dr.,
Budapest, Mária u. 41., 1085
e-mail: wikonkal@gmail.com)