

# Kontrowersje wokół rozpoznania toczenia rumieniowatego indukowanego lekami anty-TNF- $\alpha$ u pacjentki leczonej z powodu łuszczycy\*

Anti-TNF- $\alpha$ -induced lupus erythematosus in a patient with psoriasis – diagnostic controversy

Michał Sobjanek, Aleksandra Wilkowska, Małgorzata Sokołowska-Wojdyło, Igor Michajłowski, Jadwiga Roszkiewicz

Katedra i Klinika Dermatologii, Alergologii i Wenerologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jadwiga Roszkiewicz

Przegl Dermatol 2012, 99, 605–610

## STRESZCZENIE

### SŁOWA KLUCZOWE:

toczeń rumieniowaty indukowany lekami, leki anty-TNF- $\alpha$ , adalimumab, łuszczycza, łuszczycowe zapalenie stawów.

### KEY WORDS:

drug-induced lupus erythematosus, anti-TNF- $\alpha$ , adalimumab, psoriasis, psoriatic arthritis.

### ADRES DO KORESPONDENCJI:

dr n. med. Michał Sobjanek  
Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny  
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk  
tel.: +48 58 349 25 80  
e-mail: sobjanek@wp.pl

**Wprowadzenie.** Toczeń indukowany lekami (ang. *drug induced lupus erythematosus* – DILE) definiuje się jako wystąpienie objawów toczenia rumieniowatego wywołane przez lek. Schorzenie ma związek z ponad 80 różnymi preparatami. Występowanie DILE podczas terapii lekami anty-TNF- $\alpha$  ocenia się na mniej niż 0,5%. Dotychczas w piśmiennictwie opisano około 130 przypadków tego typu. Większość dotyczy infliksymabu i etanerceptu, pojedyncze natomiast adalimumabu.

**Cel pracy.** Przedstawienie trudności diagnostycznych i terapeutycznych u pacjentki leczonej lekami anty-TNF- $\alpha$ , u której w trakcie terapii obserwowano objawy sugerujące DILE.

**Opis przypadku.** Kobieta 47-letnia z 20-letnim wywiadem łuszczycowym oraz 15-letnim w kierunku łuszczycowego zapalenia stawów była leczona infliksymabem, etanerceptem i adalimumabem. W trakcie terapii adalimumabem obserwowano zaostrzenie zmian skórnych i stawowych oraz pozytywną zmianę przeciwciał przeciwjądrowych i wybitnie dodatni *lupus band test*. Dolegliwości ustąpiły po odstawieniu leków i włączeniu ustekinumabu.

**Wnioski.** W trakcie leczenia lekami anty-TNF- $\alpha$  stosunkowo często obserwuje się pozytywną zmianę ANA, natomiast rzadko DILE. Toczeń indukowany lekami prowokowany anty-TNF- $\alpha$  przebiega zazwyczaj łagodnie.

## ABSTRACT

**Introduction.** Drug-induced lupus erythematosus (DILE) is defined as lupus-like syndrome related to drug exposure. DILE is associated with more than 80 different medications. Anti-TNF- $\alpha$ -induced lupus is reported in less than 0.5% of all treated patients. About 130 cases of DILE connected with anti-TNF- $\alpha$  therapy have been described. Most of them are associated with infliximab or etanercept; only a few cases are adalimumab induced.

\*Praca nagrodzona w konkursie PTD w ramach grantu edukacyjnego firmy Stiefel, spółka GSK.

**Objective.** To present diagnostic and therapeutic problems with a patient with psoriasis treated with anti-TNF- $\alpha$  drugs in whom symptoms similar to DILE were observed.

**Case report.** A 47-year-old woman with a 20-year history of psoriasis and 15-year history of psoriatic arthritis was treated with infliximab, etanercept and adalimumab. During the treatment with adalimumab exacerbation of cutaneous lesions and joint symptoms was noted. Antinuclear antibodies (ANA) and lupus band test were strongly positive. Adalimumab therapy was discontinued and treatment with ustekinumab was introduced. The cutaneous and joint symptoms progressively faded.

**Conclusions.** During anti-TNF- $\alpha$  therapy an elevated titre of ANA is frequently observed. However, anti-TNF- $\alpha$  induced DILE is observed rarely and the disease has a benign course. We present diagnostic problems in a patient with psoriasis treated with anti-TNF- $\alpha$  drugs in whom symptoms similar to DILE were observed.

## WPROWADZENIE

Toczeń rumieniowaty indukowany lekami (ang. *drug induced lupus erythematosus* – DILE) jest definiowany jako występowanie objawów tocznia związane z przyjmowaniem leków u chorego bez wywiadu w kierunku tej choroby [1, 2]. Pierwszy, pochodzący z 1945 roku, opis schorzenia związany z przyjmowaniem sulfadiazyny zawdzięczamy Hoffmanowi [3]. W latach 50. XX wieku opisano przypadki tocznia rumieniowatego indukowane hydralazyną [4, 5]. Pojawianie się nowych substancji czynnych spowodowało zwiększenie liczby doniesień poświęconych temu schorzeniu. Dotychczas opisano około 80 leków z potencjałem indukcji DILE [6–8].

Wprowadzenie do leczenia leków biologicznych stanowiło przełom w terapii chorób reumatologicznych, gastroenterologicznych i dermatologicznych. Ze względu na szerokie zastosowanie tych preparatów spektrum ich działań niepożądanych jest dosyć dobrze poznane. W piśmiennictwie światowym istnieją doniesienia o DILE spowodowanym lekami blokującymi czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (ang. *tumor necrosis factor  $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ). W większości dotyczą one infliksymabu oraz etanerceptu, jedynie pojedyncze – adalimumabu [6–8]. W polskojęzycznym piśmiennictwie dermatologicznym nie są znane podobne doniesienia.

## CEL PRACY

Przedstawienie kontrowersji diagnostyczno-terapeutycznych u chorej z łuszczycą leczonej lekami biologicznymi, u której obserwowano objawy mogące odpowiadać DILE.

## OPIS PRZYPADKU

Pacjentka 47-letnia hospitalizowana wielokrotnie w Klinice Dermatologii z powodu łuszczycy. Dermatozę rozpoznano na podstawie obrazu klinicznego w wieku 27 lat, natomiast w wieku 32 lat zdiagnozowano łuszczycowe zapalenie stawów. W rodzinie na łuszczycę chorowali ojciec, siostra oraz syn chorej. Pacjentka cierpiała ponadto na niedokrwistość związaną najprawdopodobniej z zaburzeniami wchłaniania żelaza (okresowo kontrolowana w poradni hematologicznej). Od początku obserwowano ciężki przebieg łuszczycy z nasilonymi dolegliwościami stawowymi i skórnymi (liczne epizody erytrodermii) (ryc. 1.). Pacjentkę leczono ogólnie acyetryną, cyklosporyną A oraz metotreksatem. Nie podjęto fototerapii ze względu na złą tolerancję światła. Wobec progresji dolegliwości stawowych, jedynie częściowej odpowiedzi na leczenie oraz przeciwwskazań do kontynuacji leczenia metotreksatem (stłuszczenie wątroby), chorą w 2006 roku zakwalifikowano do terapii infliksymabem. W szeroko zakrojonych badaniach kwalifikacyjnych nie wykazano obecności przeciwciał przeciwjądrowych (ang. *antinuclear antibody* – ANA). Infliksymab, początkowo z bardzo dobrym rezultatem, podawano do 2009 roku (ryc. 2.). Ze względu na ponowne zaostrzenie dolegliwości stawowych oraz zmian skórnych nieodpowiadające na leczenie infliksymabem podjęto decyzję o wprowadzeniu do terapii etanerceptu. W kwietniu 2010 roku w rutynowych badaniach kontrolnych wykazano u chorej obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ANA-Hep2) w mianie 1280. Poza obserwowaną wcześniej niedokrwistością nie stwierdzono innych odchyień w badaniach laboratoryjnych. Chora podawała dolegliwości stawowe



Rycina 1. Zaawansowane zmiany w przebiegu łuszczycy przed leczeniem infliksymabem

Figure 1. Psoriatic lesions before infliximab therapy



Rycina 2. Całkowita remisja zmian skórnych w trakcie leczenia infliksymabem

Figure 2. Complete remission of skin lesions during infliximab treatment

o umiarkowanym nasileniu. Wykonany *lupus band test* (LBT) był negatywny. Kontynuowano leczenie etanerceptem. W czerwcu 2010 roku, ze względu na znaczne obniżenie efektywności terapii, zdecydowano o zamianie etanerceptu na adalimumab. Uzyskano znaczną poprawę. Pacjentka otrzymała 12 dawek leku. W lutym 2011 roku ponownie zanotowano pogorszenie stanu chorej. Pacjentka podawała dolegliwości bólowe wszystkich stawów o znacznie większym niż dotychczas nasileniu, ponadto obserwowano obrzęk okolicy stawów skokowych. Zlewno zapalne zmiany rumieniowo-złuszczające obejmowały cały tułów oraz kończyny górne (ryc. 3.). W obrębie kończyn dolnych stwierdzono typowe dla łuszczycy, zlewające się w większe ogniska grudki z drobnopłatowym złuszczeniem. Na skórze podudzi obserwowano obrączkowate zmiany grudkowe i rumieniowo-obrzękowe (ryc. 4.). W badaniach laboratoryjnych stwierdzono ANA-Hep2 1 : 2560 o homogennym typie świecenia, a w wykonanym LBT ze skóry grzbietu ręki masywne ziarniste i włóknikowe złoże IgM i składowej C1q dopełniacza na granicy skórno-naskórkowej. W pobranym do badania histopatologicznego wycinku ze zmiany na skórze podudzia zaobserwowano obraz typowy dla łuszczycy. W pozostałych badaniach laboratoryjnych, poza niedokrwistością, nie wykazano istotnych odchyień. Adalimumab odstawiono, włączono niesteroidowe leki przeciwzapalne i uzyskano nieznaczne ustąpienie dolegliwości stawowych. W marcu 2011 roku rozpoczęto leczenie ustekinumabem



Rycina 3. Zaostrzenie zmian skórnych w trakcie leczenia adalimumabem

Figure 3. Exacerbation of skin lesions during adalimumab treatment





Rycina 4. Grudkowe i obrączkowe zmiany rumieniowo-obrzętkowe zlokalizowane na skórze podudzi

Figure 4. Popular and erythematous-edematous annular lesions located on the lower extremities



Rycina 5. Częściowa remisja zmian skórnych po zastosowaniu ustekinumabu

Figure 5. Partial remission of skin lesions after ustekinumab treatment

w schemacie rekomendowanym przez Polskie Towarzystwo Dermatologiczne [9]. Po 2 tygodniach obserwowano ustąpienie dolegliwości stawowych, a po 4 – znaczną poprawę stanu skóry (ryc. 5.). W wykonanych po 6 miesiącach badaniach stwierdzono

ANA-Hep2 1 : 1256 o homogennym typie świecenia. Leczenie jest kontynuowane.

## OMÓWIENIE

Ocenia się, że DILE stanowi około 10% wszystkich rozpoznawanych przypadków układowego toczenia rumieniowatego [8]. O ile prokainamid i hydralazyna bardzo często powodują DILE (odpowiednio 15–20% i 5–8%), to biorąc pod uwagę liczbę chorych leczonych preparatami anti-TNF- $\alpha$  (ponad 1,5 miliona), leki te prowokują objawy toczenia rzadko [6–11]. W analizie 91 doniesień przeprowadzonej przez Moustou i wsp. [11] w 2009 roku występowanie DILE oceniono na poniżej 0,5% leczonych. W badaniu francuskim De Bandt i wsp. [12] wśród 11 tysięcy pacjentów leczonych infliksymabem lub etanerceptem z powodu chorób reumatologicznych DILE rozpoznano zaledwie u 25 osób. Obecnie w anglojęzycznym piśmiennictwie medycznym można odnaleźć około 130 przypadków toczenia rumieniowatego indukowanego lekami anti-TNF- $\alpha$  [10]. Większość z nich dotyczy infliksymabu i etanerceptu, natomiast tylko pojedyncze przypadki – adalimumabu [6–8]. Zwraca uwagę fakt, że jedynie nieliczne doniesienia dotyczą chorych leczonych lekami biologicznymi z powodu łuszczycy.

Ze względu na brak jednoznacznych kryteriów diagnostycznych DILE oraz symptomatologię schorzeń leczonych lekami anti-TNF- $\alpha$  (szczególnie łuszczycy) rozpoznanie DILE może być trudne. Kryteria diagnostyczne układowego toczenia rumieniowatego mają ograniczone zastosowanie w przypadku toczenia rumieniowatego prowokowanego lekami. W przytoczonym już badaniu francuskim jedynie 12 z 25 osób z DILE spełniało cztery kryteria rozpoznania toczenia rumieniowatego zaproponowane przez Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne [12].

U pacjentów z DILE stwierdza się słabo lub umiarkowanie nasilone objawy ogólne: gorączkę (50%), bóle mięśniowe (29%), bóle stawów (31–51%). Zapalenie błon surowiczych występuje u 3–24% chorych, a zmiany nerkowe u 7%. Wykwity skórne opisywane są u około 67% pacjentów. Mogą one mieć charakter *malar rash*, a także przypominać zmiany obserwowane w podostrej skórnej postaci toczenia lub w odmianach przewlekłych. Niekiedy stwierdza się nadwrażliwość na promieniowanie słoneczne [2, 6–8]. W przedstawionym przypadku głównym objawem były dolegliwości stawowe. Ich charakter oraz nasilenie w odczuciu chorej różniły się od dolegliwości notowanych wcześniej w przebiegu choroby podstawowej. Trudny do interpretacji był charakter obserwowanych zmian skórnych. Zwracały uwagę rumieniowo-obrzętkowe, obrączkowe zmia-

ny przypominające obserwowane w podostrej skórnej postaci tocznia. Podobne wykwity nie występowały wcześniej u chorej. Ostatecznie na podstawie obrazu histopatologicznego włączono je do obrazu klinicznego łuszczycy. Wydaje się, że w podobnych przypadkach zachodzi potrzeba pobierania wielu wycinków, tym bardziej że zmiany w przebiegu podostrego skórniego tocznia rumieniowatego mogą być klinicznie niemożliwe do zróżnicowania z łuszczycą.

Duże znaczenie dla rozpoznania tocznia rumieniowatego indukowanego preparatami anty-TNF- $\alpha$  mają badania immunologiczne. Obecność ANA stwierdza się bowiem prawie w 100% przypadków, przeciwciała przeciwko natywnemu DNA wykrywa się u 70–90% chorych, natomiast nieco rzadziej (60%) przeciwko histonom. Hipokomplementem obserwuje się u około 50% pacjentów, a tylko u około 10% przeciwciała przeciwko rozpuszczalnemu antygenom jądrowym [2, 8]. Należy dodać, że wytwarzanie ANA jest jednym z najczęstszych objawów niepożądanych towarzyszących terapii lekami biologicznymi, co obserwowano u przedstawianej chorej podczas terapii etanerceptem. Pozytywizację ANA stwierdza się u 10–50% pacjentów. Benucci i wsp. [13] u 29 osób leczonych przez 24 tygodnie adalimumabem wykazali zwiększenie odsetka pozytywnych wyników ANA z 3,4% do 44,8%, natomiast przeciwko natywnemu DNA z 0 do 3,4%.

Wartość diagnostyczna LBT w DILE nie jest określona. W przypadku układowego tocznia rumieniowatego pozytywny wynik testu obserwuje się u 70–90% pacjentów. Jego czułość ocenia się na 95%, natomiast swoistość na 87% [14–16]. Jedynie w pojedynczych doniesieniach poświęconych rozpoznaniu DILE wykonywano LBT. W opisanym przez Swale i wsp. [17] przypadku, podobnie jak u przedstawionej chorej, uzyskano wybitnie pozytywny wynik testu.

Zidentyfikowanie leku odpowiedzialnego za indukcję obserwowanych u pacjentki zmian jest bardzo trudne. Wynika to z ciągłości stosowanego leczenia biologicznego oraz podobnego mechanizmu działania preparatów. Trudno wykluczyć ponadto ujawnienie się idiopatycznego tocznia, ale poprawa po odstawieniu adalimumabu przemawia za związkiem patogenetycznym z tym lekiem.

Wydaje się, że mechanizm indukcji tocznia rumieniowatego przez leki blokujące TNF- $\alpha$ , mimo że nie w pełni poznany, jest inny niż w klasycznym DILE. Sugeruje się, że przeciwciała skierowane przeciwko TNF, łącząc się z powierzchnią komórek, indukują ich apoptozę, przez co dochodzi do uwolnienia składowych jąder komórkowych. Inne teorie skupiają się wokół „torowania” odpowiedzi immunologicznej wywołanej przez limfocyty pomocnicze Th2 poprzez wywołaną przez leki supresję limfocytów Th1. Postuluje się ponadto rolę infekcji bakteryjnych, któ-

re stymulują poliklonalną aktywację limfocytów B oraz produkcję auto-przeciwciał [2, 6–8].

W przedstawionym przypadku, mimo wybitnie dodatnich wykładników immunologicznych, ze względu na trudności w jednoznacznym zakwalifikowaniu zmian skórnych przy braku jasnych kryteriów diagnostycznych rozpoznanie DILE jest kontrowersyjne, natomiast za jego wystąpieniem przemawia poprawa stanu chorej oraz spadek miana ANA po odstawieniu adalimumabu.

Nie ma konsensusu dotyczącego postępowania w przypadku tocznia rumieniowatego indukowanego lekami anty-TNF- $\alpha$ . Zaleca się odstawienie preparatu, zastosowanie glikokortykosteroidów oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Nie jest jasno określone, czy wystąpienie schorzenia jest przeciwwskazaniem do kontynuowania terapii lekami z tej grupy. W piśmiennictwie istnieją doniesienia potwierdzające możliwość kontynuacji terapii preparatami anty-TNF- $\alpha$  u chorych, u których odnotowano DILE [2, 18].

U przedstawionej chorej ze względu na ciężki przebieg schorzenia zdecydowano o włączeniu do terapii ustekinumabu. Jego zastosowanie w przypadku tocznia rumieniowatego indukowanego lekami anty-TNF- $\alpha$  wydaje się uzasadnione z powodu odmiennego mechanizmu działania (blokowanie interleukin 12 i 23). W piśmiennictwie nie opisano dotychczas przypadku tocznia rumieniowatego indukowanego przez ustekinumab [9, 19].

Podsumowując – przedstawiony przypadek ilustruje problemy terapeutyczne występujące u chorych z ciężką, źle reagującą na leczenie łuszczycą. Leki biologiczne stosowane w dermatologii nie spełniają wszystkich pokładanych w nich nadziei, natomiast optymizmem napawa wprowadzanie do lecznictwa coraz to nowych preparatów o różnym mechanizmie działania. Mimo że pozytywizację ANA podczas terapii obserwuje się często, leki anty-TNF- $\alpha$  charakteryzują się stosunkowo niskim potencjałem indukcji DILE. Toczeń rumieniowaty prowokowany przez leki anty-TNF- $\alpha$  przebiega najczęściej łagodnie i wydaje się, że nie jest on przeciwwskazaniem do kontynuacji terapii lekami biologicznymi. Zdaniem autorów częstość występowania DILE wśród pacjentów leczonych z powodu łuszczycy jest niedoszacowana.

## Piśmiennictwo

1. **Błaszczyk M.:** Leki jako czynnik prowokujący choroby tkanki łącznej. *Przegl Dermatol* 2010, 97, 159-170.
2. **Kulczycka L., Kierstan M.K., Sysa-Jędrzejowska A., Robak E.:** Toczeń indukowany lekami a układowy toczeń rumieniowaty. *Przegl Lek* 2007, 64, 509-514.
3. **Hoffman B.J.:** Sensitivity to sulfadiazine resembling acute disseminated lupus erythematosus. *Arch Derm Syphilol* 1945, 51, 190-192.

4. **Dustan H.P., Taylor R.D., Corcoran A.C.:** Rheumatic and febrile syndrome during prolonged hydralazine treatment. *JAMA* 1954, 154, 23-29.
5. **Perry H.M., Schroeder H.A.:** Syndrome simulating collagen disease caused by hydralazine (Apresoline). *JAMA* 1954, 154, 670-673.
6. **Katz U., Zandman-Goddard G.:** Drug-induced lupus: update. *Autoimm Rev* 2010, 10, 46-50.
7. **Marzano A.V., Vezzoli P., Crosti C.:** Drug-induced lupus: an update on its dermatological aspects. *Lupus* 2009, 18, 935-940.
8. **Vedove C.D., Del Giglio M., Schena D., Girolomoni G.:** Drug-induced lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res* 2009, 301, 99-105.
9. **Szepietowski J., Adamski Z., Chodorowska G., Głiński W., Kaszuba A., Placek W. i inni:** Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwykłej i stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów) *Przegl Dermatol* 2010, 97, 1-13.
10. **Levine D., Switlyk S., Gottlieb A.:** Cutaneous lupus erythematosus and anti-TNF-alpha therapy: a case report with review of the literature. *J Drugs Dermatol* 2010, 9, 83-87.
11. **Moustou A.E., Matekovits A., Dessinoti C., Antoniou C., Sfikakis P.P., Stratigos A.J.:** Cutaneous side effects of anti-tumor necrosis factor biologic therapy: a clinical review. *J Am Acad Dermatol* 2009, 61, 486-504.
12. **De Bandt M., Sibilia J., Le Loët X., Prouzeau S., Fautrel B., Marcelli C. i inni:** Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumour necrosis factor alpha therapy: a French National Survey. *Arthritis Res Ther* 2005, 7, R545-R545.
13. **Benucci M., Saviola G., Baiardi P., Cammelli E., Manfredi M.:** Anti-nucleosome antibodies as prediction factor of development of autoantibodies during therapy with three different TNFalpha blocking agents in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008, 27, 91-95.
14. **Reich A., Marcinow K., Bialynicki-Birula R.:** The lupus band test in systemic lupus erythematosus patients. *Ther Clin Risk Manag* 2011, 7, 27-32.
15. **George R., Kurian S., Jacob M., Thomas K.:** Diagnostic evaluation of LBT in discoid and systemic lupus erythematosus. *Int J Dermatol* 2007, 34, 170-173.
16. **Mehta V., Sarda A., Balachandran C.:** Lupus band test. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010, 76, 298-300.
17. **Swale V.J., Perrent C.M., Denton C.P., Black C.M., Rustin M.H.A.:** Etanercept-induced systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol* 2003, 28, 604-607.
18. **Kocharla L., Mongey A.B.:** Is the development of drug-related lupus a contraindication for switching from one TNF alpha inhibitor to another? *Lupus* 2009, 18, 169-171.
19. **Salomon J., Szepietowski J.:** Ustekinumab – nowy lek biologiczny w leczeniu łuszczycy *Przegl Dermatol* 2010, 97, 61-67.

**Otrzymano:** 10 VIII 2011 r.

**Zaakceptowano:** 10 VIII 2012 r.