

*Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Bőrgyógyászati Klinika  
(igazgató: Remenyik Éva dr., egyetemi tanár)*

## **Autoimmun hepatitises psoriasisos beteg sikeres kezelése ustekinumabbal\***

### **Psoriasis patient with autoimmune hepatitis treated successfully by ustekinumab**

GÁSPÁR KRISZTIÁN DR., SZEGEDI ANDREA DR.

#### **ÖSSZEFOGLALÁS**

A szerzők 33 éves, súlyos, nagypikkos psoriasisban szenvedő nőbeteg biológiai terápiával történő kezeléséről számolnak be. Kezdeti etanercept terápia klinikai hatástalansága után adalimumabot indítottak, melyre a bőr tünetmentessé vált, de autoimmun hepatitis (AIH) kialakulása miatt a kezelést leállították. A laborértékek rendeződése után infliximab kezelést állítottak be, mely mellett újra fellángolt a hepatitis, ezért ustekinumabra váltottak. Az alkalmazott kezelést a beteg jól tolerálta, bőrtünetei javultak, mellékhatás nem jelentkezett. A szerzők felhívják a figyelmet, hogy a tumor nekrosis faktor (TNF)- $\alpha$  gátlók által indukált AIH esetén sikeres alternatíva a psoriasis kezelésében az ustekinumab.

#### **Kulcsszavak:**

**psoriasis - biológiai terápia - autoimmun hepatitis - ustekinumab**

#### **SUMMARY**

Authors present a case of a 33-year-old woman with severe chronic plaque-type psoriasis treated by biologicals. After inefficient etanercept therapy, adalimumab was administered. The patient's skin responded properly, became symptom free, however autoimmune hepatitis (AIH) developed, and treatment was aborted. When liver function tests returned to normal, infliximab was initiated. During this treatment method hepatitis relapsed again, and then ustekinumab was started. The patient tolerated the new treatment well, and there were no adverse effects apparent. The authors suggest that in the case of AIH induced by tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  blocking agents, ustekinumab is a good choice in the treatment of psoriasis.

#### **Key words:**

**psoriasis - biologic therapy - autoimmune hepatitis - ustekinumab**

A psoriasis súlyosságát vizsgálva, a betegséget a klinikai tünetek, és az életminőségre gyakorolt hatása alapján enyhe, és középsúlyos-súlyos állapotokra oszthatjuk. A középsúlyos-súlyos psoriasis (PASI>10; DLQI>10) kezelésében a lokális terápia mellett hagyományos (fényterápia, konvencionális szisztémás és immunszuppresszív terápia), és biológiai terápia alkalmazható (1).

Jelenleg a psoriasis kezelésében hazánkban használatos biológiai terápiás szerek 2 csoportra oszthatók. Tumor nekrosis faktor (TNF)- $\alpha$  gátlók és interleukin (IL) antagonisták. A TNF- $\alpha$  gátló szerek TNF-receptor fúziós proteinek (etanercept), vagy monoklonális antitestek (adalimumab, infliximab) lehetnek, míg a jelenleg egyetlen interleukin antagonistá szer az ustekinumab (Stelara<sup>®</sup>), mely az IL-12 és IL-23 közös p40 alegységét gátló monoklonális antitest.

#### **Esetismertetés**

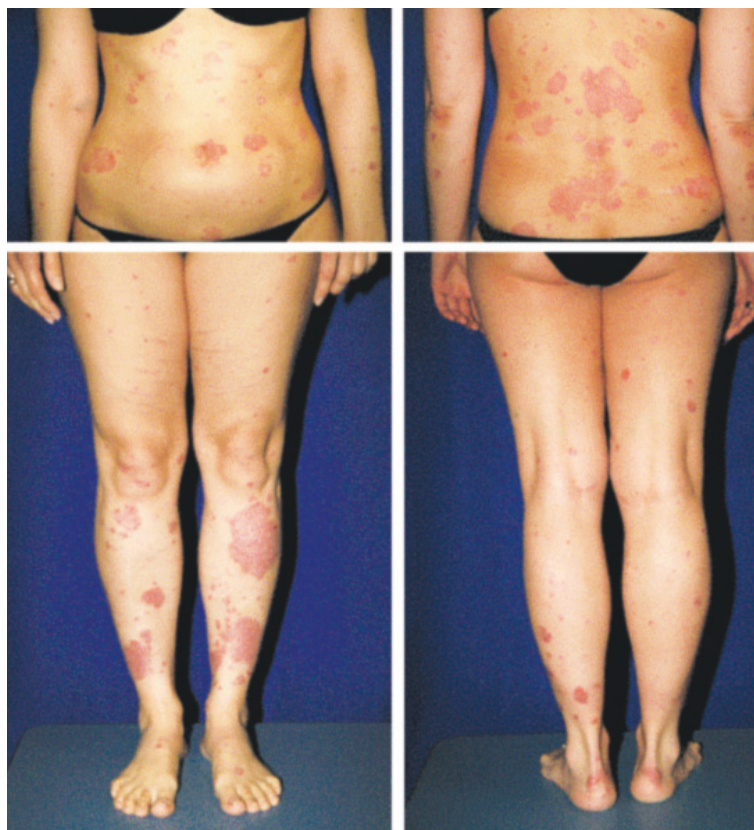
Harmincöt éves nőbetegnek 1988 óta ismert krónikus nagypikkos psoriasis, arthritis psoriatica nélkül. Távlabbi anamnézisében tonsillectomia mellett egyéb krónikus, vagy fertőző betegség, alkohol abusus nem szerepel, a beteg gyógyszereket nem szed. Családi anamnézise negatív. Egy évtizeden át helyi kezeléssel kontrollálható volt psoriasis, majd több alkalommal fototerápiás (311 nm UVB), és fotokemoterápiás (PUVA) kezelésben részesült, kezdetben sikeresen, majd ineffektív lett ez a kezelési forma. Területi bőrgondozóban methotrexátot indítottak, de rövid idő múlva gastrointestinalis mellékhatások miatt adását leállították. Klinikánkra 2008-ban érkezett. 2008. április és december között cyclosporin A kezelést (kezdetben 3mg/tskg/nap, majd 4mg/tskg/nap dózisban) alkalmaztunk, mely ugyan hatásos volt, de mellékhatások (arci szőrnövekedés, ínygyulladás) alakultak ki, így termináltuk a kezelést. 2009. februárban kivizsgálás után (PASI: 22, DLQI: 25, tuberculin teszt, tüdőgyógyászati vizsgálat, vírus szerológia negatív, májfunkciós vizsgálatok, hasi ultrahang, mellkas röntgen vizsgálatok eltérést nem mutattak) etanercept indult 2x50 mg/hét dózisban (1. ábra). A 12. heti értékeléskor PASI: 18, DLQI: 23 volt, ezért adalimumab kezelésre váltottunk. In-

\* Szponzorált közlemény

dukció után 2 hetente 40 mg dózisú adalimumab kezelésben részesült a beteg, melyet jól tolerált, és a kezelés megkezdését követő 12. hétre tünetmentessé vált (PASI: 0, DLQI: 0). A kezelés 4. hónapjától a beteg kezdetben normál glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT) valamint glutamát-piruvát aminotranszferáz (GPT) értékei (kiindulási értékek: GOT: 17 U/l, GPT: 18 U/l) fokozatos emelkedést mutattak (3. ábra), majd a 9. kezelési hónapra már az eredeti szintek öt- illetve hatszorosára emelkedtek (GOT: 84 U/l, GPT: 116 U/l). Egyéb májfunkciós értékei normál tartományban voltak. A laboratóriumi eltéréseket klinikai tünetek nem kísérték. A beteget hepatológiai szakrendelésre küldtük, ahol fizikális vizsgálattal eltérést nem találtak. Vírus szerológia ismételten negatív, szérum IgG és IgM emelkedett, IgA szint jelentősen csökkent, simaizom ellenes antitest (SMA), anti-nukleáris antitest (ANA), és metafázis kromoszóma elleni antitest pozitív, hasi ultrahang vizsgálat negatív volt, májbiopszia nem történt. A hepatológus a Nemzetközi Autoimmun Hepatitis Tudományos Csoport (IAIHSG) által létrehozott pontozási rendszer alapján a betegnél autoimmun hepatitis (AIH) diagnózisát állította fel (2). Kiváltó okként a gyógyszerrel valószínűsítette, a kismértékű májenzim érték emelkedés, és a klinikai tünetek hiánya miatt specifikus kezelést nem, csak obszervációt javasolt. Az adalimumab kezelést leállítottuk. Recidiváló bőrtünetei miatt a hepatológussal konzultálva methotrexát (MTX) kezelést indítottunk 10 mg/hét dózisban, melyet 2 hónap alatt 17,5 mg/hét dózissra emeltünk, de a beteg bőrtünetei tovább romlottak. Közben 3 hónap elteltével, alkalmazott célzott terápia nélkül, májenzim értékei (GOT, GPT), és immunglobulin szintek spontán normalizálódtak, autoantitestet nem tudunk kimutatni. A hepatológus szakorvos a beteg AIH habitusa miatt szoros májfunkció kontroll mellett a biológiai kezelés folytatásától nem zárkózott el. 2010. augusztusban (klinikailag PASI: 24, DLQI: 23) 10 mg/hét MTX megtartása mellett 5 mg/tskg infliximab indult. Az indukciós periódus után a beteg bőre tünetmentessé vált, MTX dózist csökkentettük (5 mg/hét). A 4. infliximab infúzió idejére a májenzim értékek ismét a kiindulási értékek ötszörösére emelkedtek, ANA ismét pozitívvá vált, ezért az infliximabot leállítottuk. A bőrtünetek hamarosan bekövetkezett súlyos recidívája miatt, a hepatológussal történt előzetes konzultáció után, 45 mg ustekinumab kezelést indítottunk, azonban a második injekció beadását a májenzim értékek javulásáig felfüggesztettük. A második ustekinumab injekció idejére a májenzim értékek normalizálódtak. Jelenleg, tíz hónappal az ustekinumab indítása után, PASI: 3, DLQI: 2, májenzimek továbbra is normál tartományban, autoantitestek negatívak, a betegnek májpanaszai továbbra sincsenek (2. ábra). A májenzim értékek és PASI változásának dinamikáját, és az alkalmazott kezeléseket a 3. ábra szemlélteti.

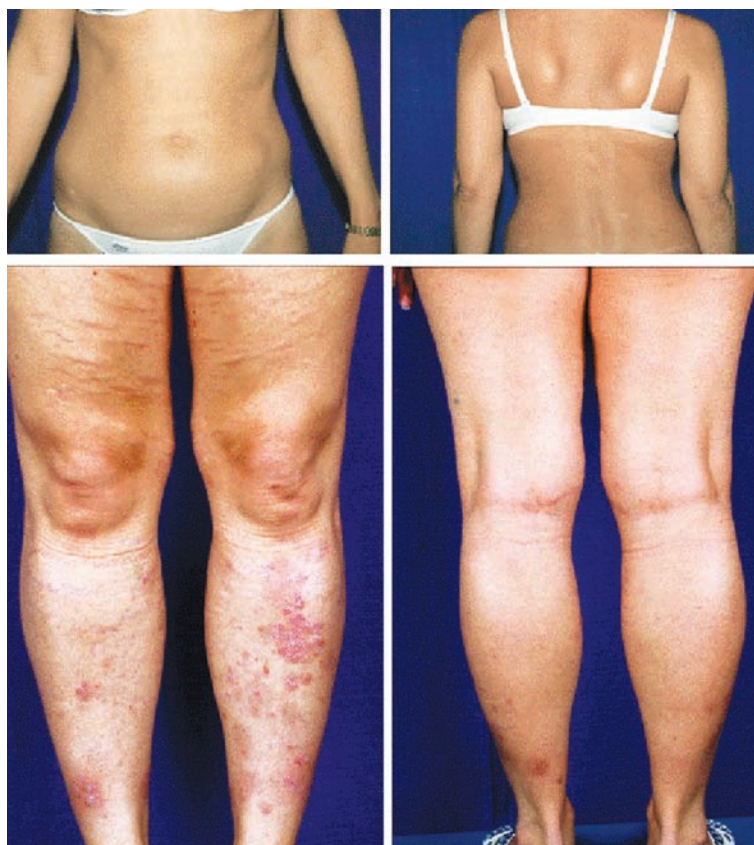
## Megbeszélés

A TNF- $\alpha$  gátló kezelések mellett ritkán ugyan, de előfordulhat májkárosodás, melynek háttérben többféle etiológiai és patogenetikai folyamat szerepelhet. Egyrészt állhat a háttérben hepatikus vírusfertőzés aktiválódása nem megfelelően kivizsgált betegnél. Másrészt a kezelés kiválthat átmeneti nem ismert mechanizmusú, direkt hepatotoxikus hatáson alapuló, de később rendeződő máj-



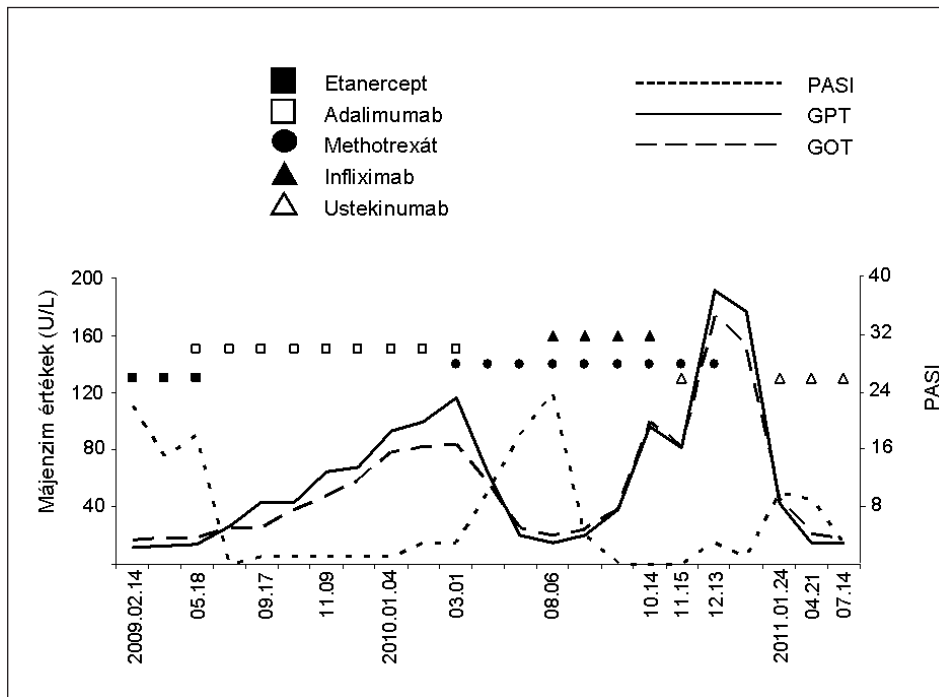
1. ábra

A beteg klinikai tünetei a biológiai terápia kezdetekor



2. ábra

Ustekinumab kezelés hatására csaknem tünetmentessé vált a beteg



3. ábra

A beteg PASI, GPT és GOT értékeinek időbeli változása psoriasis kezelése során az egyes terápiák alatt

funkció emelkedést, továbbá okozhatnak autoimmun hepatitist (pl. AIH) is (3). A folyamatok háttere nem tisztázott.

Az AIH ismeretlen etiológiájú, krónikus, progresszív májgyulladás, melynek ismert akut formája is, ami súlyos állapotokban májelégtelenséghez vezethet (4). A betegséget női dominancia, emelkedett máj GPT, GOT szintek, autoantitestek megjelenése, emelkedett immunoglobulin szint (különösen IgG) jellemzi. Az autoantitestek jelenléte alapján az AIH 2 típusra osztható. Az I. formát (esetek 80-95%-a) ANA és SMA, a II. formát máj/vese mikroszomális fehérjék elleni antitest pozitívitás jellemzi (5). A diagnózis felállításának alapja az IAIHSG által készített pontrendszer, mely a genetikai, epidemiológiai, anamnesztikus, és laboratóriumi adatokat veszi figyelembe (2). A betegek 1/3-ban az AIH klinikai tünetek nélkül jelentkeznek, de terhelő anamnesztikus adatok, és a májsejtek FAS-indukálta apoptosist jelző emelkedett transzamináz értékek a betegség gyanúját vethetik fel (4). Feltételezik, hogy a TNF- $\alpha$  gátló kezelések által kiváltott autoantitest termelés és következményes AIH kialakulás mögött többféle mechanizmus is állhat, mint pl. CD8+ sejtek apoptózisának gátlása vagy regulatorikus T sejtek fokozott pusztulásának előidézése (6). Bár spontán remisszió és nyugalmi állapot is ismert a betegség dinamikájában, az AIH kezelésében alkalmazott standard terápia a kortikoszteroid, és/vagy azathioprin alkalmazása. Alternatív terápiás beavatkozás lehet a mycophenolat mofetil, tacrolimus, budesonid (4).

Betegünk esetében a kiváló klinikai válasz mellett először adalimumab, majd infiximab adásakor is AIH je-

lentkezett. A nemzetközi irodalom 1 esetet közöl adalimumab indukálta AIH kialakulásáról, amikor psoriasis mellett arthritis psoriatica, hypothyreosis, és Crohn betegség is egyidejűleg előfordult a betegben (7). Az AIH súlyos klinikai tünetekkel (hányinger, hasi panaszok, fájdalom) jelentkezett ennél a betegnél az adalimumab indítása után 3 hónappal, és az adalimumab leállítását követően, azathioprinrel kombinált kortikoszteroid terápia mellett a beteg tünetmentessé vált. Infiximab kezelés mellett jelentkező AIH kialakulásáról az irodalomban 8 eset számol be. Ezek közül 3 psoriasisban, a többi eset más indikációban alkalmazott kezelés során jelentkezett. Érdekes azonban az az eset, amely terápia-re-

zisztens AIH kezelésében sikeresen alkalmazta az infiximabot (8).

Adalimumab kezelés mellett kialakuló AIH extrém ritka, mindössze az idézett 1 eset számol be erről. A psoriasis biológiai terápiájának kezelési irányelveiben az adalimumab esetén nem sorolják fel a májfunkciós károsodásokat, vagy AIH megjelenését a fontos mellékhatások közt (9). Infiximab psoriasisban történő klinikai alkalmazása során kb. az esetek 8%-ban a transzamináz szintek emelkedése megfigyelhető mellékhatás, de csak ritkán észlelt esemény a súlyos májtoxicitás (0,01%) (9). Az infiximabbal kezelt betegekben a májelváltozások tünetei a kezelés kezdete után 2 hét-1 év között jelentkezhetnek (5). Mindezek miatt javasolt a transzaminázok szintjének követése. Ha az értékek a kiindulási érték 3x-nál magasabbak, akkor a kezelés folytatható, ha 3-5x emelkedést mutatnak, fokozott elővigyázatosság szükséges, és 5x feletti emelkedés esetén a kezelés leállítása, átmeneti felfüggesztése javasolt.

Az ustekinumab egy teljesen humán IgG1 monoklonális antitest, mely szelektív IL-12/IL-23 inhibitor. Nagy affinitással, specifikusan kötődik az IL-12 és IL-23 közös p40 alegységéhez. Megakadályozza az interleukinok kötődését receptoraikhoz, ezáltal gátolva a psoriasis patogenezisében fontos Th1 és Th17 aktiválódási útvonalat (10). A készítmény alkalmazása során a kezdeti indukció után (0. és 4. héten 1-1 subcutan injekció) 12 hetente szükséges az injekció adása. A beteg testsúlyához igazítható az adagolása (100 kg alatt 45 mg, 100 kg felett 90 mg adható). Az eddigi irodalmi adatok alapján nem ismert a szer májkárosító hatása (10, 11).

Összefoglalva, hazánkban először dokumentáltuk, hogy nemcsak egy, hanem két TNF- $\alpha$  gátló kezelés alatt is AIH

alakult ki egy súlyos, plakkos psoriasisban szenvedő betegnél. A biológiai szerek leállítását követően a hepatitis spontán gyógyult. Az időközben romló bőrtünetekre alkalmazott ustekinumab hatására a beteg csaknem tünetmentessé vált, májkárosodás nem jelentkezett.

#### IRODALOM

1. *Mrowietz U., Kragballe K., Reich K. et al.*: Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res* (2011) *303*, 1-10.
2. *Alvarez F., Berg P.A., Bianchi F.B. et al.*: International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* (1999) *31*, 929-38.
3. *Mancini S., Amorotti E., Vecchio S. et al.*: Infliximab-related hepatitis: discussion of a case and review of the literature. *Intern Emerg Med* (2010) *5*, 193-200.
4. *Mayo M. J.*: Management of autoimmune hepatitis. *Curr Opin Gastroenterol* (2011) *27*, 224-230.
5. *Goujon C., Dahel K., Berard F. et al.*: Autoimmune hepatitis in two psoriasis patients treated with infliximab. *J Am Acad Dermatol* (2010) *63*, 43-4.
6. *Eriksson C., Engstrand S., Sundqvist K.G. et al.*: Autoantibody formation in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF alpha. *Ann Rheum Dis* (2005) *64*, 403-7.
7. *Adar T., Mizrahi M., Pappo O. et al.*: Adalimumab-induced autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* (2009) *44*, 20-2.
8. *Weiler-Normann C., Wiegand C., Schramm C. et al.*: A case of difficult-to-treat autoimmune hepatitis successfully managed by TNF-alpha blockade. *Am J Gastroenterol* (2009) *104*, 2877-8.
9. *Pathirana D., Ormerod A.D., Saiag P. et al.*: European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2009) *23 Suppl 2*, 1-70.
10. *Szegedi A., Bodnár E., Remenyik É.*: Ustekinumabmal szerzett tapasztalatok a debreceni Bőrgyógyászati Klinikán. *Bőrgy. Ven. Szemle* (2011) *87*, 102-106.
11. *Weger W.*: Current status and new developments in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with biological agents. *Br J Pharmacol* (2010) *160*, 810-20.

## Hazai Hírek

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle szerkesztőbizottsága a lap  
**2010. évi Nívódíját**  
az alábbi közleményeknek ítélte:

#### Legjobb összefoglaló közlemény:

**Herédi Emese dr., Emri Gabriella dr., Remenyik Éva dr., Szegedi Andrea dr.**: Új szerepben a D vitamin (86. évf. 2010/1. szám 3-7.)

#### Legjobb kazuisztika:

**Bajor Klára dr. és mtsai**: Brook-Spiegler szindróma hat generációban (86. évf. 2010/2. szám 40-45.)

#### Legjobb kísérletes munka:

**Pónyai Györgyi dr., Németh Ilona, Husz Sándor dr., Jurcsik Ágnes dr., Nebenführer László dr., Dinnyés Mária dr., Némethy Pálma dr., Kohánka Valéria dr., Temesvári Erzsébet dr.**: Magyar Dermatológiai Társulat Kontakt Dermatitis Munkacsoport multicentrikus vizsgálata epoxy gyanta, MDBGN, tixocortol-pivalat és budesonid kontakt szenzibilizáció tesztelésére 2007-2008 (86. évf. 2010/3. szám 71-76.)

#### Legjobb terápiás közlemény:

**Solymosi Ágnes dr., Csitos Ágnes dr., Tasnádi Géza dr., Kiss András dr., Harkányi Zoltán dr., Szalai Zsuzsanna dr.**: Nem szelektív béta blokkolók alkalmazása infantilis kapilláris hemangiómában (86. évf. 2. szám 51-55.)