

Dupilumab a prurigo nodularis při hepatopatii

MUDr. Eva Březinová, Ph.D.

I. dermatovenerologická klinika FN u sv. Anny v Brně, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity v Brně

Kazuistika popisuje 67letou pacientku s dlouhotrvajícím závažným nodulárním prurigem, které vzniklo v souvislosti s hepatopatií. Vzhledem k této komorbiditě byly možnosti systémové terapie omezené. Dupilumab se osvědčil u této pacientky jako účinná a bezpečná léčba. Vliv dupilumabu na metabolismus a regeneraci jater není dosud plně prozkoumán. V praxi však nejsou evidovány případy zhoršení funkce jater či dokonce jaterní selhání po tomto léčivu.

Klíčová slova: prurigo nodularis, hepatopatie, biologická léčba, dupilumab.

Dupilumab and prurigo nodularis in hepatopathy

The case report describes a 67-year-old female patient with long-lasting severe prurigo nodularis, which arose in association with hepatopathy. Due to this comorbidity, the options for systemic therapy were limited. Dupilumab proved to be an effective and safe treatment in this patient. The effect of dupilumab on liver metabolism and regeneration has not yet been fully investigated. In practice, however, there are no recorded cases of liver function deterioration or even liver failure following this drug.

Key words: prurigo nodularis, hepatopathy, biological treatment, dupilumab.

Popis případu

Sedmašedesátiletá pacientka byla odeslána na naši kliniku z alergologie v červnu roku 2023 pro prurigo nodularis a dlouhotrvající hepatopatii. V rodinné anamnéze nikdy kožní obtíže neměl, nebyly zjištěny ani atopické znaky. Pacientka trpěla od roku 1986 výraznými bolestmi zad, užívala vysoké dávky analgetik, posléze byla zjištěna hepatopatie. Stran jaterního poškození byla vyšetřena i na specializovaném pracovišti pro metabolické choroby. Metabolická příčina hepatopatie nebyla nezjištěna. Případ byl uzavřen jako jaterní poškození při nadužívání analgetik. Dále má pacientka v anamnéze hypertenzi, žaludeční vředy, hirsutismus, ureterolitiázu, prodělala operaci karpálního tunelu, hysterektomii s adnexektomií, operaci ramenního kloubu vpravo s titanovou náhradou, dostala 2× transfuzi krve. Prodělala infekci covidu-19, proti covidové infekci je 3× očkována. Alergie neguje. Nekouří, alkohol nepije. Pravidelně užívá perindopril, amilorid hydrochlorid s hyd-

rochlorothiazidem, betaxolol-hydrochlorid. Občas mívá pálení žáhy, trpí dysgezií po covidové infekci, jinak jsou fyziologické funkce v normě, měří 157 cm, váží 78 kg. Pacientka je již ve starobním důchodu, dříve pracovala ve skladě.

První kožní obtíže a svědění začaly v roce 1986, tj. ve 30 letech, kdy se léčila pro bolesti zad, užívala analgetika a byly zjištěny zvýšené jaterní testy. Charakteristické projevy pruriga byly diagnostikovány v roce 1996. Pacientka byla léčena lokálními kortikosteroidy, roku 2003 prodělala fototerapii, lázeňskou léčbu, vše bez výraznějšího pozitivního efektu na kožní onemocnění a svědění kůže. Výrazné zhoršení kožního nálezu nastalo v lednu 2023, kdy prodělala infekci covidu-19 (lehký průběh). Kromě svědění kůže a zhoršení pruriga došlo k výpadku obočí a vzniku šupin ve kštici nad čelem charakteru seboroické dermatitidy a periorální dermatitidy po nadužívání krému s velmi silným kortikosteroidem. V červenci roku 2023 byla přijata k přeshetření a intenzifi-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

Článek vznikl za podpory společnosti Sanofi. MAT-CZ-2400967-1.0-10/2024.

Cit. zkr: Dermatol. praxi. 2024;18(4):202-205

<https://doi.org/10.36290/der.2024.040>

Článek přijat redakcí: 3. 10. 2024

Článek přijat k tisku: 15. 10. 2024

MUDr. Eva Březinová, Ph.D.

eva.brezinova@fnusa.cz

kaci terapie na naši kliniku. V době přijetí měla pacientka na horních i dolních končetinách uzlíky chronického pruriga středně těžké až těžké závažnosti, výrazné hyperpigmentace a nadměrné ochlupení, subjektivně pociťovala svědění, ale naučila se s prurigem „žít“ (Obr. 1, 2, 3).

Provedeno celkové přešetření: v krevním obraze snížení trombocytů ($87 \times 10^9/l$), v biochemickém vyšetření séra mírná elevace jaterních testů (AST 0,73 $\mu\text{kat/l}$, ALT 0,77 $\mu\text{kat/l}$, GGT v normě), mírná elevace IgE (253,3 kU/l). Hladiny hormonů (TSH, testosteron, DHEAS) v normě. RRR, TPHA negativní. Protilátková a buněčná imunita v normě. Sérologie borrelií negativní. Dále vyloučena porfyria cutanea tarda (porfyriny negativní, biodóza UVA negativní). Rentgen srdce a plic v normě, na ultrazvuku břicha potvrzena steatóza jater, cysty jater a levé ledviny, vyšší echogenita jater při steatóze. Vyloučeny infekční fokusy. Kardiologické vyšetření včetně ECHO srdce se závěrem: atypické setrvalé pálení na hrudníku a v ústech, kardiologická etiologie obtíží nepravděpodobná. Po konzultaci s hematologem pro trombocytopenii odebrán vitamin B_{12} a kyselina listová – hladiny v normě, kontrolní odběr trombocytů v normě ($157 \times 10^9/l$).

Kožní excize nodulu z pravé paže k histologickému vyšetření včetně přímé imunofluorescence potvrdila prurigo nodularis.

Obr. 1. Prurigo nodularis s hyperpigmentacemi a hypertrichózou – před zahájením terapie dupilumabem (polovina listopadu 2023)



Mikroskopický nálezn byl bez známek bulózního onemocnění, vč. porfyria cutanea tarda. Plísňe neprokázány (PAS-). Absence dysplazie či malignity.

Vzhledem k rozsahu a závažnosti onemocnění bylo rozhodnuto o zahájení celkové terapie. Pro hepatopatii a hypertenzi byl kontraindikován cyklosporin. Po schválení žádosti o úhradu přípravku revizním lékařem jsme zahájili léčbu dupilumabem v polovině listopadu 2023 ve standardním schématu (vstupně 600 mg inj. s.c., dále 300 mg po 14 dnech). Již po dvou měsících terapie dupilumabem (leden 2024) pacientka udává ústup svědění a v objektivním nálezu je patrné oplošťování pruriginózních uzlíků, nové léze se netvoří. Pacientka chodí na pravidelné kontroly včetně odběrů krve. Přetrvává stacionární lehké zvýšení jaterních testů (AST 0,65 $\mu\text{kat/l}$, ALT 0,88 $\mu\text{kat/l}$, GGT 1,01 $\mu\text{kat/l}$ z poloviny června 2024), normalizace celkových IgE (28,0 kU/l). V lokální terapii používá intermitentně krém s obsahem středně silného kortikosteroidu a emolencia. Po 10 měsících terapie dupilumabem jsou uzlíky pruriga již vyhlazené, hyperpigmentace zvolna regredují, přetrvává hypertrichóza (Obr. 4, 5, 6). Subjektivně je pacientka zcela bez svědění, bez očních potíží při terapii dupilumabem. Pacientka je s terapií velmi spokojená, prurigo ji již neobtěžuje a chce v zavedené terapii pokračovat.

Diskuze

Prurigo nodularis (PN) je chronické zánětlivé kožní onemocnění projevující se silně svědivými, symetricky distribuovanými hyperkeratotickými papulami, uzly či plaky, které se

Obr. 2. Prurigo nodularis na stehnech – před zahájením terapie dupilumabem (polovina listopadu 2023)



vyškytují na trupu a extenzorových plochách končetin, v okcipitální oblasti hlavy. Léze mohou být lokalizované nebo generalizované. Charakteristickým znakem PN je intenzivní svědění, které vede k výraznému snížení kvality života. PN postihuje převážně dospělé osoby středního až staršího věku, přičemž vyšší frekvence a intenzita onemocnění je pozorována u žen. PN může vzniknout bez jakýchkoli doprovodných komorbidit nebo samostatných základních onemocnění. Přibližně 50 % pacientů s PN nemá v anamnéze žádné atopické komorbidity.

Literatura naznačuje, že AD je spíše zánětlivé onemocnění, zatímco PN je více zapříčiněno opakujícím se cyklem svědění-škrábání, který způsobuje zánět a fibrózu. V patofyziologii PN a pruritu hraje klíčovou roli IL-4 a IL-13. Expresí cytokinů typu 2 (IL-4, IL-17, IL-22 a IL-31) je vyšší v kůži lézí PN ve srovnání s normální kůží. Cirkulující hladiny IL-13 jsou také vyšší u pacientů s PN oproti zdravým kontrolám. Cytokiny typu 2 (IL-4, IL-13 a IL-31) přímo aktivují senzorické neurony a mohou senzibilizovat neurony na dříve podprahové hladiny jiných pruritogenů nebo mediátorů svědění, včetně IL-31, což je sám o sobě pruritogen. Dále se hyperaktivní signalizace IL-4 a IL-13 podílí na patogenezi kožní fibrózy, která je klíčovým histologickým znakem PN.

PN vzniká často v souvislosti s různými systémovými, kardiovaskulárními a psychiatrickými komorbiditami. K takovým onemocněním patří srdeční selhání, diabetes, deprese, malignity, infekční onemocnění, chronické selhání ledvin, HIV a onemocnění jater.

Jaterní onemocnění se zcela zásadně podílí na chronickém svědění kůže. Prevalence svědění u chronického onemocnění jater byla

Obr. 3. Prurigo nodularis v dolní části zad a na pažích – před zahájením terapie dupilumabem (polovina listopadu 2023)



Obr. 4. Hojení pruriga – po 10 měsících terapie dupilumabem (začátek září 2024)

hlášena u 53 % nemocných, až u 70 % pacientů s primární biliární cholangitidou. V poslední době přibývá zpráv o tzv. „ose kůže-játra“ zprostředkávající systémový zánět jater a kožních obtíže. Přestože pruritus je významným symptomem spojeným s onemocněním jater, máme k dispozici jen omezené údaje charakterizující specifický vztah PN a jaterních komplikací. PN je popisováno u osob s jaterní fibrózou a cirhózou, akutním a subakutním selháním jater, zánětlivým onemocněním jater, nealkoholickou steatohepatitidou, portální hypertenzí, steatózou jater, chronickou pasivní kongescí a hepatocelulárním karcinomem. Ačkoli je svědění u onemocnění jater běžné, jen málo studií zkoumalo vztah mezi onemocněním jater a svěděním do hloubky. Bylo prokázáno, že cholestáza způsobená hepatitidou nebo cirhózou způsobuje svědění související se zvýšenou hladinou žluči. V případě PN na základě jaterních onemocnění je patofyziologie odlišná (1).

Na rozdíl od mnoha jiných diagnóz neexistují rozsáhlejší studie a léčebné režimy schválené regulačními agenturami speciálně přizpůsobenými pro PN. Dosavadní terapeutický přístup často spočíval na off-label použití léků. Terapie u pacienta s PN musí být zvolena individuálně, je nutné vzít v úvahu faktory, jako je intenzita svědění, věk, komorbidity, medikace, doprovodné nemoci (např. úzkost,

Obr. 5. Hojení pruriga na dolních končetinách – po 10 měsících terapie dupilumabem (začátek září 2024)

deprese), předchozí terapie a potenciální vedlejší účinky. Mezinárodní doporučení zahrnují lokální léčbu s kortikosteroidy a inhibitory kalcineurinu, fototerapii a systémovou léčbu zahrnující antihistaminika, gabapentinoidy, antagonisty opioidních receptorů, antidepresiva, imunosupresiva, malé molekuly a biologická léčiva (2).

Dupilumab je biologický přípravek schválený k léčbě prurigo nodularis. Jedná se o lék, který je účinný jak u pacientů s anamnézou atopické dermatitidy, tak u pacientů, u kterých se v dospělosti vyvinulo prurigo nodularis bez atopie v anamnéze. Ve studiích s dupilumabem byla prokázána signifikantní regrese pruriginózních uzlů, zmírnění svědění, zlepšení spánku a celkové zlepšení kvality života (2).

Dupilumab je plně humánní monoklonální protilátka, která se specificky váže na IL-4Rα, který je přítomen v imunitních buňkách, kožních fibroblastech a periferních neuronech a inhibuje duální signální dráhy IL-4 a IL-13, klíčových hnacích sil zánětu zprostředkovaného pomocnými T-buňkami typu 2. Tento lék je proto považován za imunomodulační a nikoli imunosupresivní kvůli svému mechanismu účinku.

Není dosud zcela objasněno, jakým způsobem dupilumab působí na výše zmiňovanou osu „kůže-játra“ při léčbě PN v souvislosti s hepatopatií. IL-4 je pleiotropní cytokin, o kterém je známo, že hraje důležitou roli v modulaci jaterního imunitního systému. Bylo zjištěno, že α podjednotka receptoru IL-4 podporuje

Obr. 6. Hojení pruriga v oblasti hýždí – po 10 měsících terapie dupilumabem (začátek září 2024)

regeneraci jater prostřednictvím proliferace hepatocytů a reguluje jak progresi, tak zvrát jaterní fibrózy, a specifické genotypy IL-4 jsou spojovány například s rozvojem chronické HBV po počáteční infekci HBV. Kromě toho se IL-4 také podílí na progresi cirhózy u pacientů s HBV.

Signalizace prostřednictvím IL-4Rα v makrofázích, které se podílejí na opravě tkáně, je pro proliferaci hepatocytů a život nepostradatelná (3).

Weng et al. zkoumali roli makrofágů v progresi a zvrátu fibrózy. Signály, které určují fibrogenní vs. fibrolytickou funkci makrofágů, nejsou jasně definované. Ve studii byla zkoumána role receptoru pro interleukin-4 α (IL-4Rα), potenciálního centrálního přepínače polarizace makrofágů, v progresi a reverzi jaterní fibrózy. Závěrem této studie prováděné na myších je, že signalizace IL-4Rα reguluje funkční polarizaci makrofágů způsobem závislým na kontextu. Alternativní aktivace makrofágů (typu M2) prostřednictvím IL-4Rα podporuje zánět jater a progresi fibrózy, ale urychluje také zvrát fibrózy. To demonstruje kontextově závislé, protichůdné role makrofágů typu M2. Během reverze IL-4Rα indukuje fibrolytické matrixmetaloproteinázy (MMP), zejména MMP-12, prostřednictvím STAT6. Játrově specifické antisense oligonukleotidy účinně blokují expresi IL-4Rα a tlumí progresi fibrózy (4).

Studie také ukázaly, že Th2 cytokiny hrají roli při tkáňové fibróze postihující další orgány, jako jsou plíce a kůže. Některá data naznačují, že k těmto profibrotickým účinkům IL-4 (a IL-13) dochází prostřednictvím dráhy transformujícího růstového faktoru-beta (TGF-β) a produkce a sekrece periostinu. Dupilumab může mít příznivý účinek u pacientů s PN a určitým stupněm jaterní fibrózy i díky tomuto mechanismu.

Z výše uvedených poznatků není zcela jasné, jakým způsobem může dupilumab ovlivňovat metabolismus jater a jejich regenerační schopnost. Pacienti s akutní či chronickou hepatitidou B a C či HIV byli vyloučeni z klinických studií. Z dosavadních publikací však vyplývá, že i v těchto případech je dupilumab účinnou a bezpečnou léčbou (5, 6). Mezinárodní rada pro ekzémy (IEC) zařadila dupilumab jako první volbu v preferované systémové léčbě dospělých s AD, kteří mají chronickou virovou hepatiti-

du B a/nebo C. Z dostupných informací nebylo hlášeno zvýšení jaterních enzymů jako nežádoucí účinek dupilumabu. Dupilumab není formálně kontraindikován u pacientů se změnami jaterních funkcí. Nebyly však dosud provedeny žádné studie, které by hodnotily účinky poškození jater na farmakokinetiku dupilumabu (7, 8, 9).

Závěr

Kazuistika uvádí příklad starší pacientky s úporným PN, které vzniklo v souvislosti

s hepatopatií. Dupilumab je pro tuto pacientku první účinnou léčbou, která jí pomohla nejen v hojení kožních lézí, ale výrazně zlepšila svědění kůže a celkovou kvalitu života. Vzhledem k patogenezi chronických hepatopatií, souvisejících komplikací a potenciálně nižší imunokompetentnosti pacientů užívajících biologika by mělo být rozhodnutí o zahájení léčby dupilumabem učiněno vždy po pečlivém zvážení ošetřujícího dermatologa a v závažnějších případech ve spolupráci s hepatologem.

LITERATURA

1. Marani M, Madan V, Le TK, et al. Dysregulation of the Skin-Liver Axis in Prurigo Nodularis: An Integrated Genomic, Transcriptomic, and Population-Based Analysis. *Genes (Basel)*. 2024;15(2):146.
2. Paganini C, Talamonti M, Maffei V, et al. Dupilumab for Treatment of Prurigo Nodularis: Real-Life Effectiveness for up to 84 Weeks. *J Clin Med*. 2024;13(3):878.
3. Goh YP, Henderson NC, Heredia JE, et al. Eosinophils secrete IL-4 to facilitate liver regeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(24):9914-9.
4. Weng SY, Wang X, Vijayan S, et al. IL-4 Receptor Alpha Signa-

- ling through Macrophages Differentially Regulates Liver Fibrosis Progression and Reversal. *EBioMedicine*. 2018;29:92-103.
5. Ly K, Smith MP, Thibodeaux Q, et al. Dupilumab in patients with chronic hepatitis B on concomitant entecavir. *JAAD Case Rep*. 2019;5(7):624-626.
 6. Mota F. Atopic Dermatitis Patient With Hepatitis C Treated With Dupilumab-A Case Report. *Actas Dermosifiliogr*. 2024;115(4):T420-T421.
 7. Drucker AM, Lam M, Flohr C, et al. Systemic Therapy for Atopic Dermatitis in Older Adults and Adults With Comor-

- bidities: A Scoping Review and International Eczema Council Survey. *Dermatitis*. 2022;33(3):200-206.
8. Dupixent in AD, European Public Assessment Report. Sanofi-aventis groupe; July 2017, accessed via, last access on 13. 05. 2022. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/004390/WC500236509.pdf.
 9. Čapková Š. Těžká forma atopické dermatitidy u chlapce po transplantaci jater a dvou následných retransplantacích. *Dermatol. praxi*. 2022;16(3):153-156.