

Η χορήγηση της efalizumab (Raptiva) στη θεραπευτική στρατηγική της ακροφλυκταίνωσης

ΧΡΗΣΤΟΣ ΝΑΟΥΜ, ΧΡΥΣΑ ΠΑΥΛΙΔΟΥ
Δερματολογικό Τμήμα, Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός»

Περίληψη

Σε αυτή τη μελέτη χορηγήθηκε υποδόρια efalizumab (Raptiva) σε 5 ασθενείς με ακροφλυκταίνωση. Αν και το στατιστικό δείγμα είναι μικρό, οι ασθενείς απάντησαν θετικά στο φάρμακο. Παρουσιάζονται και σχολιάζονται τα πρώτα θεραπευτικά αποτελέσματα.

Εισαγωγή

Η φλυκταίνωση των παλαμών και των πελμάτων είναι χρόνιο νόσημα αγνώστου αιτιολογίας που χαρακτηρίζεται από περιόδους εξάρσεων και υφέσεων. Οι στοιχειώδεις βλάβες είναι μικρές φλύκταινες που συρρέουν σε ομάδες πάνω σε ερυθηματολεπιδώδεις περιοχές.

Εντοπίζονται εκλεκτικά στις παλάμες και στα πέλματα, γι' αυτό για συντομία η πάθηση αποκαλείται ακροφλυκταίνωση. Κύριο ιστολογικό χαρακτηριστικό είναι η παρουσία καλά σχηματισμένης φλύκταινας, που είναι γεμάτη από πολυμορφοπύρνα λευκοκύτταρα και εντοπισμένη σε διάφορα επίπεδα της ακανθωτικής επιδερμίδας. Επειδή τα πολυμορφοπύρνα ενέχουν βασικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου, σκεφθήκαμε να χορηγήσουμε το βιολογικό παράγοντα efalizumab (Raptiva) με τον ίδιο τρόπο που χορηγείται και στην κοινή ψωρίαση.

Σε αυτή τη μελέτη, που βρίσκεται στα αρχικά στάδια συλλογής ασθενών και πληροφοριών για το φάρμακο, μελετήθηκαν 5 ασθενείς (2 άνδρες και 3 γυναίκες) ηλικίας 35-65 ετών. Η διάγνωση βασίσθηκε στην κλινική εικόνα και στο ιστορικό, αν και σε μία ασθενή ελήφθη ιστολογική εξέταση προς στήριξη της κλινικής διάγνωσης. Από το ιστορικό όλοι οι άρρωστοι ανέφεραν εκδήλωση της νόσου από 10 χρόνια ως 2 χρόνια. Είχαν μάλιστα δοκιμάσει διαφορετικές συστηματικές και τοπικές θεραπείες. Ο λόγος που χορηγήθηκε η efalizumab (Raptiva) ήταν κυρίως η βαριά κατάσταση των ασθενών, καθώς και η μη ανταπόκριση στην τοπική θεραπεία.

Η efalizumab (Raptiva 100mg/ml) είναι κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα. Κάθε φιαλίδιο περιέχει μια ανακτήσιμη ποσότητα 125mg. Η ανασύσταση με το διάλυτη παρέχει διάλυμα με περιεκτικότητα σε efalizumab 100mg/ml. Το efalizumab είναι ανασυνδυασμένο μονοκλωνικό αντίσωμα παραγόμενο από γενετικά τροποποιημένα κύτταρα ωοθηκών από κινεζικούς κρικητούς (Chinese hamster ovary-cho). Είναι IgG1 κ

ανοσοσφαιρίνη, η οποία περιλαμβάνει ανθρώπιες ακολουθίες στις σταθερές περιοχές και μύειες ακολουθίες στις συμπληρωματικές καθοριστικές περιοχές των ελαφρών και βαρέων αλύσεων. Το φάρμακο στοχεύει σε δύο κυρίως βήματα-κλειδιά, που οδηγούν: 1) στην αναστολή της ενεργοποίησης των T κυττάρων στους λεμφαδένες και 2) αναστέλλει τη δέσμευση και κυκλοφορία των T κυττάρων. Χορηγείται μία υποδόρια ένεση ανά εβδομάδα 1mg/kg βάρους σώματος. Να τονισθεί ότι η αρχική εφάπαξ δόση είναι 0,7mg/kg βάρους σώματος. Οι ασθενείς -αν το επιθυμούν- εκπαιδεύονται στην τεχνική της ανασύστασης και της λήψης της ένεσης και έτσι μπορούν να την εφαρμόζουν μόνοι τους. Συνιστώνται εργαστηριακοί έλεγχοι των αιματοπεταλιών κατά την έναρξη και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι κυρίως

οξεία γριπώδης συνδρομή, κεφαλαλγία, πυρετός, ρίγη, ναυτία, μυαλγία. Τα συμπτώματα αυτά εμφανίζονται κατά τη διάρκεια των 2 πρώτων δόσεων και είναι ήπιας ως μέτριας βαρύτητας.

Να τονισθεί ότι το συγκεκριμένο φάρμακο δίνεται στην ακροφλυκταίνωση για πρώτη φορά στην Ελλάδα.

Αποτελέσματα

Τα αποτελέσματα συνοψίζονται αναλυτικά στον πίνακα 1. Η απάντηση της φλυκταίνωσης σε όλους τους ασθενείς άρχισε από την πρώτη εβδομάδα και σε δύο ασθενείς από τη δεύτερη.

Η χορήγηση ήταν υποδόρια και σε όλους η αρχική δόση ήταν 0,7mg/kg βάρους σώματος. Η κλινική παρατήρηση των βλαβών επισημαίνεται στον πίνακα 1. Όλοι οι ασθενείς απάντησαν θετικά στο θεραπευτικό σχή-



Εικόνα 1. Μέτρια φλυκταίνωση αμφοτέρων των παλαμών πριν την έναρξη της θεραπείας.



Εικόνα 3. Πριν την έναρξη της θεραπείας (περίπτωση 5).



Εικόνα 2. Στο τέλος του πρώτου μήνα οι βλάβες είχαν ήδη ιαθεί (περίπτωση 4).



Εικόνα 4. Στο τέλος της 17ης εβδομάδας (περίπτωση 5).

► μα, οι τρεις (1, 4 και 5) από την πρώτη εβδομάδα, οι άλλοι δύο από τη δεύτερη. Εκτός της αρχικής γριπώδους συνδρομής (*) και της κεφαλαλγίας (*) δεν παρατηρήσαμε άλλο σύμπτωμα.

Συζήτηση

Τα θεραπευτικά μέσα που έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία αυτού του νοσήματος είναι τα εξής: μεθοτρεξάτη¹², κορτικοστεροειδή τοπικά ή συστηματικά¹³, ακτινοβολία Χ^{13,14}, αβλοσουλφόνη-δαψόνη¹⁴, ε-τρετινάτη¹⁵, ΡUVA¹⁵, τετρακυκλίνες¹⁶, κολχικίνη¹⁷, κυκλοσπορίνη. Τα αποτελέσματα όμως από τη χρήση αυτών των θεραπειών ποικίλλουν και πολλές φορές οι παρενέργειες που εμφανίζονται επιβάλλουν τη διακοπή τους. Η efalizumab (Raptiva) χορηγήθηκε πάνω από έξι μήνες υποδόρια ανά εβδομάδα. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς εκπαιδεύτηκαν να κάνουν μόνοι τους την ένεση κατ' οίκον εξοικονομώντας χρόνο.

Η αρχική δόση ήταν 0,7mg/kg βάρους σώματος. Τη δεύτερη εβδομάδα η δόση γινόταν 1mg/kg βάρους σώματος και παρέμενε μέχρι τη συνέχιση της θεραπείας. Όλοι οι ασθενείς εμφάνισαν γρήγορη βελτίωση ώστε στο τέλος της τέταρτης εβδομάδας να έχουν λευκανθεί όλες οι δερματικές βλάβες. Δύο ασθενείς κατά την εβδομάδα έναρξης παρουσίασαν γριπώδη συνδρομή και κεφαλαλγία που αντιμετωπίστηκαν με αντιφλεγμονώδη. Τόσο γρήγορη απάντηση των φλυκταινών στην Efalizumab συνήθως δε συμβαίνει σε φυσικές εξάρσεις της νόσου. Οι οροφές των αποδραμουσών φλυκταινών και οι δημιουργούμενες εφελκίδες αποδείχθηκε ότι περιέχουν χημειοτακτικούς παράγοντες οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για τη μετανάστευση των πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων. Φαίνεται λοιπόν ότι κατά κάποιον τρόπο εμποδίζεται η μετανάστευσή τους, μειώνοντας έτσι το σχηματισμό φλυκταινών.

Σύμφωνα με ορισμένους μελετητές, η ανάπτυξη των πρωτοπαθών βλαβών είναι διφασική. Αρχικά αναπτύσσεται μια σπογγωτική φυσαλίδα η οποία περιέχει μονοπύρνηνα. Κατόπιν μεταναστεύουν πολυμορφοπύρνηνα με χημειοτακτικούς παράγοντες και μεταπίπτει σε φλύκταινα. Είναι σαφές ότι η efa-

Πίνακας 1. Απάντηση στην υποδόρια χορήγηση efalizumab (Raptiva).

A/a	Φύλο Ηλικία (έτη)	Αρχή βελτίωσης (εβδομάδες)	Διάρκεια θεραπείας (εβδομάδες)	Κλινική εξέλιξη πριν τη θεραπεία	Κλινική εξέλιξη μετά τη θεραπεία
1	A 35	1	24	4	0
2*	Θ 57	2	20	4	0
3	Θ 29	2	20	3	0
4	Θ 65	1	18	3	0
5*	A 37	1	18	4	0

1=Απουσία φλυκταινών, 2=μικρός αριθμός φλυκταινών, 3=μέτριος αριθμός φλυκταινών, 4=μεγάλος αριθμός φλυκταινών.

Στον παρόντα πίνακα παρατηρούμε το γένος, την ηλικία, την εβδομάδα βελτίωσης, τη διάρκεια θεραπείας σε εβδομάδες και την κλινική εξέλιξη της νόσου.

*Γριπώδης συνδρομή και κεφαλαλγία την πρώτη εβδομάδα.

lizumab επεμβαίνει με κάποιο μηχανισμό και εμποδίζει τη μετανάστευση των πολυμορφοπύρηνων. Το φάρμακο μέχρι τώρα έχει δοκιμασθεί στην ψωρίαση για τρία συνεχή χρόνια. Στην ακροφλυκταίνωση όμως δεν υπάρχει εμπειρία. Αυτός ήταν κι ο λόγος χορήγησης. Επειδή όμως το στατιστικό δείγμα είναι μικρό, πρέπει να συλλεχθούν μελέτες και εμπειρίες παγκοσμίως. Καθώς όλοι οι βιολογικοί παράγοντες και η efalizumab έχουν υψηλό κόστος, ευελπιστούμε οι φαρμακοβιομηχανίες να παρασκευάσουν φθηνότερα και πιο προσιτά φάρμακα.

Abstract

Ch. Naoum, Ch. Pavlidou
Department of Dermatology,
General Hospital "Evaggelismos"

In this paper we gave intradermally efalizumab (Raptiva) in 5 patients with pustulosis of palms and soles. The patients responded positively to the medicine, even though the sample was small. We present and comment the first therapeutical results.

Βιβλιογραφία

- Hazen PG, Michel B. Management of necrotizing vasculitis with colchicine. Arch Derm 1979; 115:1303-1306.
- Mori S, Hino K, Izumi H et al. Clinical manifestations and treatments

- of pustulosis palmaris et plantaris. Jpn J Derm 1976; 86:671-676.
- Tagigava N, Miyachi Y, Vehara M, Tagami H. Treatment of Pustulosis palmaris et plantaris with oral doses of colchicine. Arch Derm 1982; 118:458-460.
- Allenby CF. Relapsing pustular eruptions of the hands and feet treated with local methotrexate. Brit J Derm 1966; 78:154-157.
- Robinson TW. The treatment of pustular dermatoses of the extremities with oral triamcinolone. Brit J Derm 1966; 78:158-160.
- Ashurst PC. Relapsing pustular eruptions of the hands and feet. Brit J Derm 1964; 76:169-180.
- White SI. Eretinate in the management of pustular psoriasis of the palms and soles, Retinoids Today and Tomorrow. London 1987, Vol. 7, 9-29.
- Elewski BE et al. In vitro suppression of neutrophil chemotaxis by systemically and topically administered tetracycline. J Am Acad Derm 1983; 8:807.
- Tagami H, Ofugi S. A leukotactic factor in the stratum corneum in pustulosis palmaris et plantaris. A possible mechanism for the formation of intra-epidermal sterile pustules. Acta Derm Ven 1978; 58:401-405.
- Woodbury DM, Fingle E. Anagelsic-antipyretics, anti-inflammatory agents and drugs employed in the therapy of gout. In: Goodman LS, Gilman A (eds): The Pharmacological Basis of Therapeutics, 5th ed., McMillan Publishing Co. Inc., N. York 1975, pp. 325-358.
- Wallace SL, Ertel NH. Colchicine: Current problem. Bull Rheum 1969; 20:582-587.
- Malkinson FD, Lynfield YL. Colchicine alopecia. J Invest Derm 1959; 33:371-384.
- Zemer D, Pras M, Sohar J et al. Colchicine in Familial Mediterranean Fever. N Engl J Med 1976; 294:170-171.
- Mizushima Y, Matsamura N, Mori M et al. Colchicine in Behçet's disease. Lancet 1977; 2:1037.
- Merlin HE. Azoospermia caused by colchicine: A case report. Fertil Steril 1972; 23:180-181.
- Vehara M, Ofugi S. The morphogenesis of pustulosis palmaris et plantaris. Arch Derm 1974; 109:518-520.
- Ναούμ Χ., Καρασούθας Κ., Φανουράκη Δ., Νούτσος Κ., Περίσσιος Α. Η κολχικίνη στη θεραπεία της φλυκταίνωσης παλάμων-πυλμάτων. Κλινική μελέτη. ΕΔΑΕ, Αρχεία 1987-89.