

古塞奇尤单抗治疗斑块状银屑病伴湿疹患者 1 例

赵卉 张楠*

北京市隆福医院皮肤性病科

DOI:10.12238/bmtr.v7i3.14476

[摘要] 老年男性斑块状银屑病患者,给予司库奇尤单抗治疗30周后,患者出现湿疹样皮损及药效减弱,严重影响患者生活,更换生物制剂予古塞奇尤单抗治疗,第一针注射3天后,双手、双足及双下肢出现红斑、脓疱,一周后皮疹消退,肿胀消失。继续治疗30周后银屑病皮损得到控制且无不良反应发生。

[关键词] 斑块状银屑病; 古塞奇尤单抗; 司库奇尤单抗

中图分类号: R758.23 **文献标识码:** A

A case of continued treatment with Guselkumab for plaque psoriasis resistant to Secukinumab.

Hui Zhao Nan Zhang*

Dermatology Department of Longfu Hospital in Beijing, China

[Abstract] Elderly male patients with plaque psoriasis experienced immune drift and weakened efficacy after 30 weeks of treatment with Secukinumab. They were replaced with Guselkumab. Three days after the first injection, erythema and pustules appeared on their hands, feet, and lower limbs. One week later, the rash subsided and swelling disappeared. After continuing treatment for 12 weeks, the effect was good and no adverse reactions occurred.

[Key words] Plaque psoriasis; Guselkumab; IL-23; Secukinumab

引言

银屑病是一种免疫介导的慢性复发性炎症性疾病,主要累及人的皮肤,可伴有内脏、关节等其他系统的损害,其中大部分表现为斑块状银屑病^[1]。生物制剂因其靶向精准的作用优势,为银屑病治疗带来了更高更好的临床有效性及安全性,大大提高了银屑病患者的生活质量,现笔者就一例古塞奇尤单抗治疗经司库奇尤单抗治疗后复发的斑块状银屑病伴湿疹患者报告如下。

1 临床资料

患者男性,64岁,全身红斑、鳞屑,双手甲凹点、脆裂20年余。患者20年前,外伤后全身出现片状肥厚红斑,部分融合,表面覆少量白色鳞屑,Auspitz征阳性,无脓疱、渗出,就诊于外院,诊断为“斑块状银屑病”,予外用药物治疗(具体不详),皮疹反复发作。15年前,患者双手指甲出现点状凹陷、脆裂、增厚变色,甲板剥离,予口服药及外用药治疗后病情反复。2023年3月于我院就诊,诊断为“斑块状银屑病”、“甲银屑病”。生物制剂使用前感染筛查合格后,予司库奇尤单抗皮下注射单药治疗,分别于第1、2、3、4、5周皮下注射300mg,治疗五周后患者全身皮疹大部分消退,双手指甲点状凹陷变小,指甲质地变硬,随后每4周注射300mg,治疗20周后全身皮疹完全消退,未见新发皮疹,双手指甲点状凹

陷消失,指甲健康有光泽。治疗30周后患者病情出现反复,双手及双下肢开始出现散在的红斑、鳞屑,触之出血,后皮损面积进一步扩大至双足、双手,可见散在分布的脓疱,未见破溃及渗出,甲母质增厚变白,患者银屑病面积与严重程度指数(PASI)评分20.3,体表面积(BSA)评分32%,皮肤病生活质量指数(DLQI)评分18。双下肢出现散在红斑、丘疹,瘙痒剧烈,嗜酸性粒细胞 $30.2 \times 10^9/L$,IgE410IU/ml,瘙痒VAS评分6分;双下肢银屑病皮损面积及严重程度指数(PASI)5.4,湿疹面积及严重程度评分(EASI)2.7分。考虑诊断:斑块状银屑病、湿疹。停用司库奇尤单抗治疗,口服依巴斯汀20mgqd一周,患者病情未见好转,瘙痒难耐,且出现情绪低落,严重影响日常生活。患者使用司库奇尤单抗后出现湿疹样皮损且银屑病皮损反复,故换用古塞奇尤单抗注射液皮下注射100mg,连续治疗3天后患者双手及双下肢出现大量红斑、其表面可见大量脓疱,伴角化、鳞屑,双足大面积皮肤剥脱,双手、双足肿胀伴疼痛,因严重影响生活质量,鉴于生物制剂治疗存在个体差异性,目前治疗已经无法满足患者需求,暂停司库奇尤单抗注射液治疗,暂予莫匹罗星软膏及卡泊三醇软膏对症治疗,继续观察。

体检:各系统检查无异常。

皮肤科检查: 双手、双下肢可见片状红斑、其上可见小而深的脓疱, 边界清楚, 部分脓疱互相融合, 周围伴角化及鳞屑, 未见渗出, (图1; 图2), 双足皮肤大面积剥脱 (图3) 双手指甲甲母质增厚变白 (图4), 双足趾甲未见改变。

辅助检查: 血尿常规、肝肾功能、血脂、血糖均正常, 外周血嗜酸性粒细胞 $4.2 \times 10^9/L$ 及 IgE $20U/ml$, 均已正常。双手、双足及双下肢真菌免疫荧光镜检和培养均为阴性。胸部CT及结核菌素实验均正常。

诊断: 斑块状银屑病; 掌跖脓疱病; 甲银屑病

治疗: 予保湿及一般对症治疗, 一周后患者双手及双下肢皮疹消退, (图5-7)、双手指甲较前明显改善 (图8)。

继续治疗30周后治疗效果良好且无不良反应发生。

2 讨论

生物制剂的出现大大提高了银屑病的治疗目标, 目前可供使用治疗斑块状银屑病的生物制剂包括TNF- α 抑制剂、IL-17A 抑制剂、IL-12/23抑制剂及IL-23p19抑制剂。

司库奇尤单抗使用过程中出现皮炎, 嗜酸性粒细胞绝对值及IgE升高的原因: 一方面, IL-17抑制剂Th1/Th17通路会导致Th2通路的激活, 从而导致了皮炎的出现^[2], 另一方面, IL-17C代偿性高表达也可能导致了皮炎的发生。若选择性阻断IL-17A导致了IL-17C的高表达, 则有可能导致湿疹皮炎类疾病的发生。此外, IL-17抑制剂会抑制皮肤屏障功能的修复作用, 导致角质形成细胞产生皮肤抗菌肽减少, 增加金黄色葡萄球菌或者真菌的定植, 从而引发湿疹样皮损发生^[3]。

单纯外用或联合口服抗组胺药物治疗或者停用生物制剂不能满足患者的治疗需求。生物制剂治疗失败时, 可通过生物制剂加量、联合其他治疗方法或更换其他靶向分子相同或不同的生物制剂以达到满意的疗效。因此我们决定更换其他生物制剂。

古塞奇尤单抗作为一种全人源化IgG1 λ 单克隆抗体的IL-23抑制剂, 可选择性结合IL-23的p19亚基, 阻断IL-23与Th17细胞表面受体结合, 破坏IL-23介导的信号转导和激活细胞因子的级联反应, 从而抑制Th17细胞产生的效应因子。IL-23抑制剂在治疗中重度斑块状银屑病中比TNF- α 抑制剂阿达木单抗和IL-12/23抑制剂乌司奴单抗更加有效、安全且耐受性良好^[4]。此外古塞奇尤单抗具有较好的持续性, 古塞奇尤单抗撤药后仍能持续抑制下游效应因子IL-17A、IL-17F和IL-22^[5], 综上所述, 与患者沟通后选择古塞奇尤单抗替代司库奇尤单抗继续治疗。

此病例中患者出现短暂反应可能是由于司库奇尤单抗治疗后出现耐药和顽固性湿疹样损害, TNF- α -IL23-Th17炎症途径失衡, 导致“旁路激活”, 出现一过性反应。银屑病存在三个相互关联的自我循环的炎症回路: (1) Th17和Tc17响应回路: 这一回路由IL17和IL23驱动, 促进Th17和Tc17的活化和扩增。它可以促进CCL20的表达, 进一步吸引Th17细胞至炎症部位^[6]。(2) I型和

II型干扰素回路: 这一回路由浆细胞样树突细胞pDCs和分泌IFN γ 的T细胞(Th1和Tc1)驱动。I型干扰素和II型干扰素通过CXCL9和CXCL10等趋化因子的反馈循环来增强Th1和Tc1细胞的招募和活化^[7]。(3) IL36和中性粒细胞轴: IL36通过与中性粒细胞相关的趋化因子CXCL1、CXCL2和CXCL8(IL8)相互作用, 促进中性粒细胞的活化和招募, 从而推动炎症反应。这三个细胞因子回路在银屑病的发病机制中相互作用, 共同维持和放大炎症反应, 导致了银屑病的典型临床表现。IL23和IL17反应在斑块型银屑病中占主导^[8], 干扰素与矛盾型银屑病的发生有关^[9], IL-36脓疱性银屑病的发生密切相关。这三个细胞因子回路在银屑病的发病机制中相互作用, 共同维持和放大炎症反应。

此不良反应发生在使用古塞奇尤单抗三天后, 此时体内药物还未完全起效, 作用较弱。暂不考虑使用古塞奇尤单抗后的不良反应。此外, 有研究表明IL-23抑制剂对脓疱性银屑病的治疗具有良好效果。日本一项III期临床试验显示第16周时泛发性脓疱型银屑病患者和红皮病型银屑病患者治疗成功率分别为77.8%和90.0%, 第52周时治疗成功率均达100%^[10]。这也正好与患者三天后脓疱消失的现象相符合。

总的来说, 各种临床试验及临床使用均证实, IL-23抑制剂古塞奇尤单抗具有良好的长期疗效和安全性。



图 1~4



图 5~8

[参考文献]

- [1]张学军.中国银屑病诊疗指南(2018完整版)[J].中华皮肤科杂志,2019,52(10):667-695,696.
- [2]Napolitano M, Megna M, Fabbrocini G, et al. Eczematous eruption during anti-interleukin 17 treatment of psoriasis: an emerging condition[J]. Br J Dermatol, 2019, 181: 604-606.
- [3]Munera-Campos M, Balleca F, Richarz N, et al. Paradoxical eczematous reaction to ixekizumab[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2019, 33: e40-e42.
- [4]Tang H et al. A large-scale screen for coding variants predisposing to psoriasis. Nat Genet. 2014 Jan; 46(1): 45-50.
- [5]Gordon KB, Armstrong AW, Foley P, et al. Guselkumab efficacy after withdrawal is associated with suppression of serum IL-23-regulated IL-17 and IL-22 in psoriasis: VOYAGE 2 study [J]. J Invest Dermatol, 2019, 139(12): 2437-2446.e1.

[6]Harper EG, Guo C, Rizzo H, et al. Th17 cytokines stimulate CCL20 expression in keratinocytes in vitro and in vivo: implications for psoriasis pathogenesis. J Invest Dermatol 2009; 129: 2175-83.

[7]Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. Lancet. 2021 Apr 3; 397(10281): 1301-1315.

[8]Xing X, Liang Y, Sarkar MK, et al. IL-17 responses are the dominant inflammatory signal linking inverse, erythrodermic, and chronic plaque psoriasis. J Invest Dermatol 2016; 136: 2498-501.

[9]Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, et al. Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon- α production. J Exp Med 2005; 202: 135-43.

[10]Sano S, Kubo H, Morishima H, et al. Guselkumab, a human interleukin-23 monoclonal antibody in Japanese patients with generalized pustular psoriasis and erythrodermic psoriasis: efficacy and safety analyses of a 52-week, phase 3, multicenter, open-label study [J]. J Dermatol, 2018, 45(5): 529-539.

作者简介:

赵卉(1988-),女,汉族,山西省太原市人,医学硕士,皮肤科,主治医师,研究方向:为真菌感染及生物膜耐药,曾参加军队十二五高科技重大项目的研究工作。擅长中西医结合治疗湿疹、痤疮、顽固瘙痒性皮肤病。