

PRAEINANČIOJI AKANTOLIZINĖ DERMATOZĖ (GROVER LIGA) KAIP PADIDĖJUSIO JAUTRUMO DIMETILFUMARATUI (TECFIDERA) RAIŠKA IŠSĖTINE SKLEROZE SERGANČIOS PACIENTĖS ODOJE. KLINIKINIS ATVEJIS

Inesa Ponelytė¹, Agnė Ramonaitė², Raminta Šulskienė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas

²VšĮ Respublikinės Klaipėdos ligoninės Dienos chirurgijos centras

Raktažodžiai: dimetilfumaratas, išsėtinė sklerozė, praeinančioji akantolizinė dermatozė, Grover liga, padidėjusio jautrumo reakcija į vaistą.

Santrauka

Išsėtinė sklerozė (IS) - tai lėtinė demielinizuojanti uždegiminė centrinės nervų sistemos (CNS) liga, pasireiškianti recidyvuojančia remituojančia (RR) ar nuolat progresuojančia neurologinė disfunkcija, sukeliančia negalią. Klinikiniai ligos simptomai polimorfiški ir priklauso nuo IS plokštelių lokalizacijos galvos ir nugaros smegenyse. Siekiant sustabdyti ligos progresavimą bei užkirsti kelią pažintinei ir fizinei negaliai, kuo anksčiau skiriami ligos eigą modifikuojantys medikamentai [1]. Vienas iš tokių vaistų yra dimetilfumaratas (DMF), pasižymintis antiuždegiminiu ir imunomoduliuojančiu poveikiu [2]. Straipsnyje aprašomas pirmasis klinikinis atvejis recidyvuojančia remituojančia išsėtine skleroze (RR IS) sergančios pacientės, kuriai krūtinės srityje atsirado niežintis bėrimas, kliniškai ir histologiškai būdingas Grover ligai, tikėtina, indukuotas DMF vartojimo.

Įvadas

Dimetilfumaratas (prekinis pavadinimas Tecfidera), yra fumaro rūgšties metilo esteris, vartojamas tokioms autoimuninėms ligoms, kaip išsėtinė sklerozė ir psoriazė, gydyti. Tikslus RR IS skiriamo peroralinio vaisto veikimo mechanizmas nėra aiškus, tačiau tyrimų duomenimis, DMF slopina imuninės sistemos ląstelių aktyvinimą ir mažina uždegiminių citokinų atpalaidavimą [3]. Be to, DMF aktyvina branduolio faktorius (eritroidinės kilmės 2)-tipo 2 (Nrf2) transkripcijos mechanizmą. Nrf2 yra pagrindinis transkripcijos faktorius genams, dalyvaujantiems antioksidaciniuose procesuose, todėl DMF pasižymi citoprotekcinio poveikiu

[2]. Dimetilfumaratas Azijos šalyse plačiai naudojamas ir tekstilės pramonėje, nes DMF balti kristaliniai milteliai pasižymi priešgrybelinėmis savybėmis [4]. Mokslinėje literatūroje aprašyta sunkių alerginio kontaktinio dermatito ir kontaktinės dilgėlinės klinikinių atvejų, kuriuos sukėlė įsijautrinimas DMF, aptiktam odiniuose balduose, avalynėje, drabužiuose [5–7].

Tyrimo tikslas – pristatyti pirmąjį klinikinį atvejį RR IS sergančios ir geriamuoju Tecfidera gydytos pacientės, kuriai praėjus 8 mėn. nuo vaisto vartojimo pradžios pasireiškė praeinančioji akantolizinė dermatozė. Stebėtas Raudonojo žmogaus sindromas po atlikto provokacinio peroralinio mėginio.

Klinikinis atvejis

43 metų pacientė, serganti RR IS, 2018 m. liepos mėn. kreipėsi į alergologijos dienos stacionarą dėl niežtinčių bėrimų krūtinės srityje, atsiradusių 2018 m. sausio mėnesį. Pacientė nuo 2017 m. gegužės mėn. vartojo DMF, 2017 m. birželio mėn. jai diagnozuota *Clostridium difficile* infekcija, 2017 m. rugpjūčio mėn. – juostinė pūslelinė. Objektiviai apžiūrint, krūtinės ir pilvo srityse stebėtos pavienės rožinės, rusvos spalvos aštrios papulės su šašeliais viršuje. Simptomams slopinti pacientė vartojo geriamųjų antihistamininių vaistų, vietiškai tepė deksantenolio, hidrokortizono. Iš greututinių ligų pacientė serga alerginiu rinitu. Anamnezėje IS gydyti skirtas glatiramerio acetatas, tačiau po metų pasireiškė eksudacinė žiedinė eritema, kuri nutraukus gydymą išnyko. Tuo metu kelis kartus taikytas gydymas prednizolonu. Stebėta specifinė sensibilizacija namų dulkių erkėms. Epizodams trukti iki pusės metų, 2014 m. atlikti odos lopo mėginiai su glatiramerio acetatu, bromazepamu, amitriptilinu buvo neigiami. Pakeitus gydymą į beta-1b interferoną, IS progresavo. Šio epizodo metu būklei įvertinti pacientei atliktas BKT su diferenciacija, ENG, kepenų fermentų AST, ALT, inkstų

funkcijos, bendrojo IgE kiekio ištyrimas, tačiau žymesnių pakitimų nenustatyta. Rekomenduota nutraukti Tecfidera vartojimą. Po 1 mėn. bėrimai krūtinės srityje išnyko be papildomo gydymo, buvusių papulių vietoje stebėta hiperpigmentacija. Atlikti aplikaciniai mėginiai su kontaktiniais alergenais nevertinti dėl generalizuotos iritacijos, galimai sukeltos specifinės sensibilizacijos kobaltui, todėl nuspręsta tyrimą kartoti ramybės būsenoje. Įtariant alerginę reakciją, 2018 m. rugsėjo mėn. atlikta peroralinė provokacija su Tecfidera, skirta 240 mg DMF kas 1 val. iki 480 mg suminės dozės. Praėjus 1 val. po antros dozės, atsirado generalizuota eritema bei intensyvus galvos, kūno niežėjimas, AKS 113/63, ŠSD 73 k./min. Skyrus deksametazoną 12 mg i/r, infuzoterapiją 0,9 proc. NaCl, cetiriziną 20 mg p/os, simptomai išnyko per 4 val. Pacientei patvirtinta alergija DMF, todėl nuo 2018 m. rugsėjo keistas gydymas į teriflunomidą (Aubagio) 14 mg per parą su 20 mg cetirizino priedanga. Po 10 dienų krūtinės srityje atsirado pirmosios blizgiu paviršiumi, rausvai violetinės, kietos, niežtinčios bei eigoje plintančios papulės. Siekiant įvertinti būklę bei patikslinti diagnozę, pacientei atliktas BKT su diferenciacija, kepenų fermentų ALT, AST, GGT, krešumo rodiklių DATL, SPA, INR ištyrimas. Tyrimų rezultatams esant normos ribose, vietinėje lidokaino nejauroje iš krūtinės srities paimta 2 mm odos prakalo biopsija. Histologiškai bioplate stebima epidermio akantozė su fokaline hiperkeratoze (parakeratoze) ir hipergranulioze, suprabazalinė spongiozė su ertmių formacija. Odos biopsijos išvadoje pokyčiai labiausiai būdingi praeinančiai akantolizinei dermatozei (Grover ligai). 2018 m. spalio mėn. nutrauktas teriflunomido vartojimas, tačiau remisijos nebuvo, bėrimai krūtinės srityje išliko, vargino niežėjimas, intensyvesnis suprakaitavus. Paciente simptomams slopinti tepė vietinio kortikosteroido metilprednizolono aceponato (Advantan). Atlikti odos lopo mėginiai su kontaktiniais alergenais ir vaistais: Europos standartiniu rinkiniu (S-1000) + Akrilatų serija (MN-1000) + Mangano chloridu 2 proc. + Polisorbatu 80 2 proc. + Tecfidera 0,1 proc. + Aubagio 10 proc. + Aubagio 5 proc. + Aubagio 1 proc. Po 48 ir 96 val. stebėta specifinė sensibilizacija kobalto (II) chlorido heksahidratui (3+) ir Tecfidera (3+). Medikamentinei alergijai teriflunomidui atmesti atlikta peroralinė provokacija su Aubagio iki 14 mg suminės dozės, kuri buvo neigiamą. Remiantis atliktais tyrimais, pacientei diagnozuota medikamentinė alergija DMF, glatiramerio acetatui, kobalto sukeltas alerginis kontaktinis dermatitas bei Grover liga, tikėtina provokuota DMF. Rekomenduota tęsti Aubagio vartojimą pagal indikaciją po 14 mg 1k./d., vengti DMF, glatiramerio acetato, kontakto su kobalto jonais. Po savaitės pacientei atvykus kontrolei, pablogėjimo ir reikšmingų nepageidaujamų reakcijų nestebėta, klinikinis atsakas į gydymą teriflunomidu

buvo geras, todėl desensibilizacija DMF netaikyta.

Diskusija

Grover liga yra reta, pracinanti, niežtinti papulinė ir (ar) papulovezikulinė dermatozė, kuriai histopatologiškai būdinga akantolizė. Dažniausiai bėrimas pasireiškia vidutinio amžiaus baltaodžiams vyrams, lokalizuojasi viršutinėje liemens, pečių, krūtinės, proksimalinėse galūnių srityse [8]. Nors praeinančiosios akantolizinės dermatozės etiopatogenezė nėra žinoma, ligos pradžia ir paūmėjimai siejami su endogeniniais ir egzogeniniais veiksniais, tokiais kaip karštis, prakaitavimas, saulės šviesa, jonizuojančioji radiacija, mechaninis odos dirginimas, galutinė lėtinė inkstų ligos stadija, hemodializė, solidinių organų transplantacija, onkologinė liga [9]. Mokslinėje literatūroje aprašyta atvejų, kuriuose Grover ligos atsiradimas asocijuojamas su tam tikrų medikamentų, tokių kaip antivirusinio vaisto ribavirino, aromatazės inhibitoriaus anastrozolo, BRAF inhibitorių vemurafenibo, dabrafenibo, imuninės patikros slopiklių (ipilimumabo) ir kitų vartojimu [10–13]. Šiame straipsnyje aptariamu atveju pacientė minėtų medikamentų vartojimą anamnezėje neigė. 2021 m. literatūros apžvalgos duomenimis, morfologiškai bėrimai, esant vaisto indukuotai ar idiopatinei Grover ligai, panašūs, tačiau pirmajai būdingas greitas bėrimų regresavimas ir išnykimas po provokuojančio vaisto vartojimo nutraukimo, dažniausiai be papildomo gydymo, kaip stebėta ir mūsų tiriamuoju atveju. Idiopatinės Grover ligos eiga gali varijuoti, todėl galimas savaiminis papulių išnykimas po keleto mėnesių ar perėjimas į lėtinę formą su paūmėjimais ir remisijomis [8]. Etiopatogenezinio gydymo nėra, simptomams slopinti dažniausiai vartojami vietiniai kortikosteroidai ar vitamino D analogai, svarbus rizikos veiksnių vengimas bei gretutinių ligų gydymas. Kaip antro pasirinkimo medikamentai pasikartojančiai ar persistuojančiai ligos formai skiriami sisteminiai retinoidai ar sisteminiai kortikosteroidai su ar be vietinių kortikosteroidų [14].

Išvada

Straipsnyje pristatomas pirmasis klinikinis atvejis praeinančiosios akantolizinės dermatozės (Grover ligos), kurią indukavo dimetilfumaratas (Tecfidera), skirtas recidyvuojančiai remituojančiai išsėtinei sklerozei gydyti.

Literatūra

1. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol* 2019;26(1):27-40. <https://doi.org/10.1111/ene.13819>
2. Montes Diaz G, Hupperts R, Fraussen J, Somers V. Dimethyl fumarate treatment in multiple sclerosis: Recent advances in clinical and immunological studies. *Autoimmun Rev*

- 2018;17(12):1240-50.
<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.07.001>
3. Callegari I, Derfuss T, Galli E. Update on treatment in multiple sclerosis. *Press Medicale* 2021;50(2):104068.
<https://doi.org/10.1016/j.lpm.2021.104068>
 4. Basketter DA, White IR, Burleson FG, Burleson GR, Kimber I. Dimethylfumarate: Potency prediction and clinical experience. *Contact Dermatitis* 2013;68(5):269-72.
<https://doi.org/10.1111/cod.12007>
 5. Doumit J, Gavigan G, Pratt M. Allergic Contact Dermatitis from Dimethyl Fumarate after Contact with a Chinese Sofa. *J Cutan Med Surg* 2012;16(5):353-6.
<https://doi.org/10.1177/120347541201600514>
 6. Švecová D, Šimaljaková M, Doležalová A. Footwear contact dermatitis from dimethyl fumarate. *Int J Dermatol* 2013;52(7):803-7.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2012.05512.x>
 7. Stingeni L, Neve D, Tondi V, Bacci M, Lisi P. Immunological contact urticaria caused by dimethyl fumarate. *Contact Dermatitis* 2014;71(3):180-3.
<https://doi.org/10.1111/cod.12230>
 8. Awe O, Pavlidakey P, Kole L, Kissel R. Drug-induced Grover's disease: a case report and review of the literature. *Int J Dermatol* 2022;61(5):591-4.
<https://doi.org/10.1111/ijd.15803>
 9. Bellinato F, Maurelli M, Gisondi P, Girolomoni G. Clinical features and treatments of transient acantholytic dermatosis (Grover's disease): a systematic review. *JDDG - J Ger Soc Dermatology* 2020;18(8):826-33.
<https://doi.org/10.1111/ddg.14202>
 10. Antunes I, Azevedo F, Mesquita-Guimarães J, Resende C, Fernandes N, Macedo G. Grover's disease secondary to ribavirin. *Br J Dermatol* 2000;142(6):1257-8.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2000.03574.x>
 11. Crockett JS, Burkemper NM. Grover disease (transient acantholytic dermatosis) induced by anastrozole. *Cutis* 2011;88(4):175-7.
 12. Singh AG, Tchanque-Fossuo CN, Elwood H, Durkin JR. BRAF inhibitor and hairy cell leukemia-related transient acantholytic dermatosis. *Dermatol Online J* 2020;26(2):1-4.
<https://doi.org/10.5070/D3262047420>
 13. Munoz J, Guillot B, Girard C, Dereure O, Du-Thanh A. First report of ipilimumab-induced Grover disease. *Br J Dermatol* 2014;171(5):1236-7.
<https://doi.org/10.1111/bjd.13058>
 14. Aldana PC, Khachemoune A. Grover disease: review of subtypes with a focus on management options. *Int J Dermatol* 2020;59(5):543-50.
<https://doi.org/10.1111/ijd.14700>

**TRANSIENT ACANTHOLYTIC DERMATOSIS
(GROVER'S DISEASE) AS A CUTANEOUS
MANIFESTATION OF HYPERSENSITIVITY TO
DIMETHYL FUMARATE (TECFIDERA) IN
A PATIENT WITH MULTIPLE SCLEROSIS.
CLINICAL CASE**

I. Ponelytė, A. Ramonaitė, R. Šulskienė

Keywords: Dimethyl fumarate, multiple sclerosis, transient acantholytic dermatosis, Grover's disease, drug hypersensitivity reaction.

Summary

Multiple sclerosis (MS) is a chronic demyelinating inflammatory disease of the central nervous system (CNS) characterized by relapsing remitting (RR) or persistently progressive neurological dysfunction leading to disability. The clinical symptoms of the disease are polymorphic and depend on the localization of MS plaques in the brain and spinal cord. In order to stop the progression of the disease and prevent cognitive and physical disability, medications that modify the course of the disease are prescribed as early as possible [1]. One such drug is dimethyl fumarate (DMF), which has anti-inflammatory and immunomodulatory effects [2]. This article describes the first clinical case of a patient with relapsing remitting multiple sclerosis (RR MS) who developed a chest rash clinically and histologically characteristic of Grover's disease, most likely induced by DMF administration.

Correspondence to: inesaponelyte@gmail.com

Gauta 2022-09-27