

טיפול יעיל באומליזומאב כנגד בולוס פמפיגואיד

תקציר:

בולוס פמפיגואיד היא מחלה שלפוחיתית אוטואימונית שכיחה המתאפיינת בהפרדה תת אפידרמית ופוגעת בעיקר בקשישים. מדווח במאמרנו על חולה בן 78 שנים הלוקה בבולוס פמפיגואיד, לאחר כישלון טיפולים מקובלים למחלה זו בסטרואידים מקומיים פוטנטיים, בטטראציקלינים, בפרדניזון ובאזאטיופורין. לאחרונה, דווח על טיפול מוצלח באומליזומאב לחולי בולוס פמפיגואיד. אומליזומאב הוא נוגדן חד שבטי ל-IgE המשמש לטיפול בנגחת הסימפונות ובחלת כרונית, וידוע בפרופיל הבטיחות הגבוה שלו. טיפול באומליזומאב בחולה זה עם בולוס פמפיגואיד עמיד, הביא לנסיגה משמעותית ומהירה במחלתו.

מיכל נוימרק¹
יובל טל²
אברהם זלוטגורסקי¹
ורד מולכרפסח¹

¹מחלקת עור, ²היחידה לאלרגיה ואימונולוגיה קלינית, האגף לרפואה פנימית, המרכז הרפואי הדסה, האוניברסיטה העברית, הפקולטה לרפואה, ירושלים

מילות מפתח: מחלות שלפוחיתיות אוטואימוניות; בולוס פמפיגואיד; נוגדנים עצמיים; אומליזומאב.
:KEY WORDS: Autoimmune blistering disorders; Bullous pemphigoid; IgE; Autoantibodies; Omalizumab

הקדמה

בולוס פמפיגואיד היא מחלה שלפוחיתית אוטואימונית שכיחה המתאפיינת בהפרדה תת אפידרמית ופוגעת בעיקר בקשישים. קיימות עדויות להיארעות מוגברת של המחלה בשני העשורים האחרונים [1]. ההסתמנות הקלינית מתאפיינת בבוועיות (בולות) מתוחות המופיעות על פני עור תקין או אדמנתי (אריתמי) וברבדי חרלת (urticaria). בשונה מפמפיגוס, לרוב הסימן על שם ניקולסקי שלילי, ומעורבות ריריות אינה שכיחה. גרד בעור ותפרחת דמוית חרלת מקדימים פעמים רבות את הופעת התפרחת השלפוחיתית. בפתולוגיה אופיינית שלפוחיתית תת אפידרמית עם תסנין דלקתי אאוזינופילי. המחלה נגרמת על ידי נוגדנים עצמיים מסוג IgG כנגד אנטיגנים של ממברנת הבסיס, בעיקר BP 180/BPAg2 ו-BP 320/BPAg1 שהם חלבוני ההמידמזום החשובים לחיבור התקין בין האפידרמיס ובין ממברנת הבסיס. באימונופלורסנציה ישירה (Direct immunofluorescence, DIF) מעור תקין סמוך לנגע ניתן לראות משקעים ליניאריים של C3 ושל IgG [2-4]. בשנים האחרונות מצטברות עדויות לכך שגם נוגדנים מסוג IgE ממלאים תפקיד בפתוגנזה של בולוס פמפיגואיד [3]. הטיפולים המקובלים למחלה כוללים סטרואידים פוטנטיים למריחה מקומית, אנטיביוטיקה מסוג מינוציקלין או דוקסיציקלין ובמקרים עמידים סטרואידים מערכתיים, תרופות מדכאות חיסון ואף ריטוקסימאב [4]. לאחרונה, דווח על יעילות אומליזומאב, נוגדן חד שבטי כנגד IgE, במספר חולים הלוקים בבולוס פמפיגואיד עמיד לטיפול [5].

מפרשת החולה

קשיש בן 78 שנים, ברקע לימפומה מסוג הודג'קין לפני 35 שנים, אי ספיקת כליות כרונית, יתר לחץ דם, יתר לחץ דם

ריאתי והגדלה טבה (benign) של הערמונית. נוטל בקביעות indapamide, bisoprolol fumarate, tamsulosin hydrochloride, apixaban, amlodipine. פנה למרפאתנו לראשונה לפני כשש שנים בשל גרד משנה טרם פנייתו ובהמשך תפרחת שלפוחיתית. הוא החל ליטול lercandipine ו-bisoprolol זמן קצר לפני הופעת התפרחת. בקבלתו על פני האמות והזרועות המרוחקות פפולות ארוזיביות, רבדים אדמנתיים (אריתמיים) בצקתיים, שלפוחיות ובוועיות מתוחות המכילות נוזל סרוטי. בגו ובגפיים התחתונים נמצאו קשריות ורבדים אדמנתיים בודדים. בביופסיה נקב מנגע שלפוחיתי הודגמו הפרדה תת אפידרמית ותסנין אאוזינופילי. באימונופלורסנציה ישירה נמצאה זריחה ליניארית של C3 ו-IgG בצומת הממברנה הבזאלית והאפידרמיס. הממצאים הקליניים והמעבדתיים התאימו לאבחנה של בולוס פמפיגואיד. הטיפול ב-lercandipine הופסק, והוחל טיפול בדוקסיציקלין. לאחר מספר שבועות הטיפול הופסק בשל היעדר הטבה והוחלף למינוציקלין, שהופסק בשל החמרה בתפקודי הכליות. בשל החמרה נוספת במצב העור הוחל טיפול בפרדניזון במינון 40 מ"ג ליום עם ירידה הדרגתית, והוסף אזתיופרין (אימורן) במינון 50 מ"ג ליום. תחת טיפול זה החלו הפרעות שינה קשות שיוחסו לפרדניזון, אך הגרד והתפרחת נסוגו. הטיפול בפרדניזון ובאזתיופרין הופסק לחלוטין כעבור שלוש שנים.

כשנה לאחר הפסקת הטיפול שב החולה למרפאה בשל גרד ותפרחת שלפוחיתית בעיקר בגפיים. ניסיונות לטיפול מקומי בסטרואידים פוטנטיים לא צלחו ועל כן חודש הטיפול באזתיופרין. הפעם לא היה ניתן לעלות מעבר למינון יומי של 25 מ"ג ליום עקב לימפופניה. לנוכח היעדר שיפור ובשל הרצון להימנע מטיפול מדכא חיסון בחולה מבוגר, הוחלט להעדיף טיפול באומליזומאב על פני ריטוקסימאב. מספר ימים לאחר מתן המנה הראשונה של 300 מ"ג אומליזומאב במתן לתת עור חלפו הגרד והתפרחת. בנוסף, חלה ירידה באאוזינופיליה

ברמות האאוזינופילים [9,8,5]. בסקירה עדכנית הודגמה תגובה מלאה ב-84% מחולי בולוס פמפיגואיד שטופלו באומליזומאב [5]. יחד עם זאת, בכ-80% מהמטופלים המחלה התפרצה עם הפסקת הטיפול, ונראתה תגובה טובה עם חידוש הטיפול [9,5]. אומליזומאב נמצא בטיפול נרחב בחולי גנחת הסימפונות (אסתמה) ובחרלת כרונית, וידוע בפרופיל הבטיחות הגבוה שלו.

לסיכום

מדווח במאמרנו על פרשת חולה שלקה בבולוס פמפיגואיד עמיד לטיפולים שונים, והגיב היטב ובאופן דרמטי לטיפול באומליזומאב. על סמך דיווחי פרשות חולים מהספרות ומניסיוננו עם החולה שהוצג, נראה כי אומליזומאב הוא טיפול יעיל ובטוח לבולוס פמפיגואיד. המינון ומשך הטיפול המומלצים בחולי בולוס פמפיגואיד עדיין אינם ברורים, ונדרש מחקר קליני מבוקר על מנת לקבוע זאת. בחולי בולוס פמפיגואיד קשישים העמידים לטיפולים המקובלים למחלה, יש לשקול טיפול באומליזומאב, בשל יעילותו ולנוכח פרופיל הבטיחות המצוין של תרופה זו. ●

מחברת מכותבת: ורד מולכו פסח

מחלקת עור, המרכז הרפואי האוניברסיטאי הדסה,

קריית הדסה, ת.ד. 12000, ירושלים 9112001

טלפון: 02-6777111

דוא"ל: rverem@hadassah.org.il

שנצפתה בספירת הדם טרם התחלת הטיפול וברמת IgE שהייתה מוגברת, מעל 1,000 יח/מ"ל. החולה ממשיך בטיפול באומליזומאב 300 מ"ג לתת עור מדי 4-8 שבועות תוך שמירה על הפוגה במחלתו, ללא כל השפעות לוואי. סך הכול החולה טופל עד כה ב-4 מנות של אומליזומאב במינון 300 מ"ג.

דיון

בשנים האחרונות, מצטברות עדויות לכך שלנוגדני IgE יש פעילות מעבר לתפקידים המוכר במצבי אלרגיה. זוהתה פעילות של נוגדני IgE במספר מצבים אוטואימוניים כמו דלקת ענבייה (uveitis), דלקת מפרקים שגרונית, זאבת אדמנתית מערכתית (SLE), טרשת נפוצה ומחלות בלוטת התריס [6]. בנוסף נמצא, כי ברוב החולים הלוקים בבולוס פמפיגואיד היו רמות IgE מוגברות וכי יש נוגדנים עצמיים לא רק מסוג IgG, אלא גם מסוג IgE כנגד BP 180/BPAg2 וכנגד BP 320/BPAg1. כמו כן הודגם שחזור של נגעי חרלת של בולוס פמפיגואיד על ידי נוגדני IgE עצמיים אלה. רמות נוגדני IgE עצמיים מוגברות בנסיוב (serum) החולים נמצאו בהתאמה לחומרת המחלה, ומכאן תימוכין לכך שנוגדנים אלה תורמים לפתוגנזה של המחלה, ככל הנראה על ידי שפעול אאוזינופילים ותאי פיטום [7,3].

ההיגיון העומד מאחורי הטיפול בבולוס פמפיגואיד באמצעות אומליזומאב, מתבסס על הפתוגניות המשוערת של נוגדני IgE עצמיים אלה. משנת 2009 דווח על מספר חולים עם בולוס פמפיגואיד, שהטיפול המוצלח שעברו באומליזומאב הביא לנסיגה בגרד ובתפרחת וכן לירידה

ביבליוגרפיה

1. Kridin K & Ludwig RJ, The growing incidence of bullous pemphigoid: Overview and potential explanations. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:220.
2. Hammers CM & Stanley JR, Mechanisms of disease: Pemphigus and bullous pemphigoid. *Annu Rev Pathol*, 2016;11:175-197.
3. Saniklidou AH, Tighe PJ, Fairclough LC & al, IgE autoantibodies and their association with the disease activity and phenotype in bullous pemphigoid: a systematic review. *Arch Dermatol Res*, 2018;310:11-28.
4. Bernard P & Antonicelli F, Bullous pemphigoid: A review of its diagnosis, associations and treatment. *Am J Clin Dermatol*, 18:513-528;2017.
5. Kremer N, Snast I, Cohen E & al, Rituximab and omalizumab for the treatment of bullous pemphigoid: A systematic review of the literature. *Am J Clin Dermatol*, 2018. doi: 10.1007/s40257-018-0401-6.
6. Sanjuan MA, Sagar D & Kolbeck R, Role of IgE in autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol*, 137:1651-1661;2016.
7. Van Beek N, Lüttmann N, Huebner F & al, Correlation of serum levels of IgE autoantibodies against BP180 with bullous pemphigoid disease activity. *JAMA Dermatol*, 2017;153:30-38.
8. Fairley JA, Baum CL, Brandt DS & Messingham KA, Pathogenicity of IgE in autoimmunity: Successful treatment of bullous pemphigoid with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*, 2009;123:704-705.
9. Yu KK, Crew AB, Messingham KA & al, Omalizumab therapy for bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*, 2014; 71:468-474.