

Φαρμακοεπαγόμενο γαγγραινώδες πυόδερμα από κλοζαπίνη

Πίκου Όλγα¹, Καραμπάς Ανδρέας², Αργίτης Πέτρος³, Κατσούλας Νικόλαος⁴,
Απάλλα Ζωή⁵

¹ Δερματολογικό Ε.Ι, Γενικό Νοσοκομείο Κέρκυρας, Κέρκυρα

² Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική- Κέντρο Ψυχικής Υγείας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

³ Ψυχιατρική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Κέρκυρας, Κέρκυρα

⁴ Α΄ Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α «Λαϊκό», Αθήνα

⁵ Β΄ Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Εισαγωγή & Σκοπός

Το γαγγραινώδες πυόδερμα (ΓΠ) είναι μια σπάνια ουδετεροφιλική δερματοπάθεια, η διάγνωση της οποίας είναι κατά βάση κλινική. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία μιας ή περισσότερων επώδυνων φλυκταινών που επεκτείνονται, σχηματίζοντας έλκη με ιώδη νεκρωτικά υποσκαμμένα χείλη και επηρμένη περιφέρεια. Η αιτιοπαθογένειά του παραμένει άγνωστη, εντούτοις το γαγγραινώδες πυόδερμα συνήθως εμφανίζεται σε έδαφος υποκείμενης νόσου, συχνότερα στα πλαίσια ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου, ρευματοειδούς αρθρίτιδας και αιματολογικών κακοηθειών. Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν σπάνιες αναφορές φαρμακοεπαγόμενου γαγγραινώδους πυοδέρματος, οι οποίες αποδίδονται σε συγκεκριμένες φαρμακευτικές ουσίες (ισοτρετινοΐνη, προπυλθειουρακίλη, αναστολείς TNF- α , κ.α).



Υλικό & μέθοδος

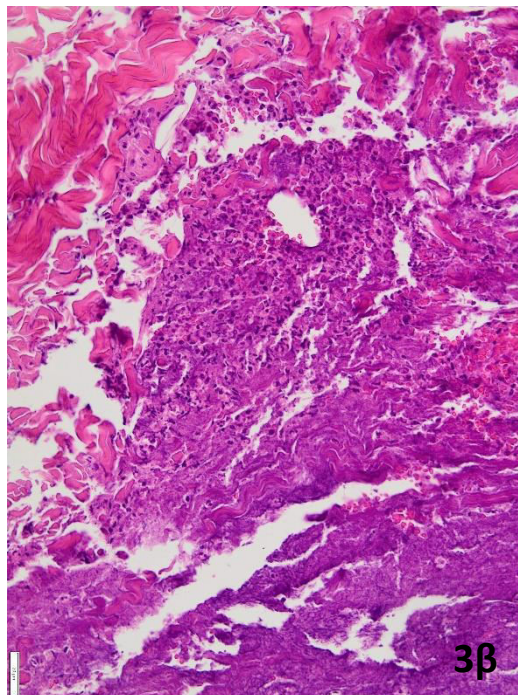
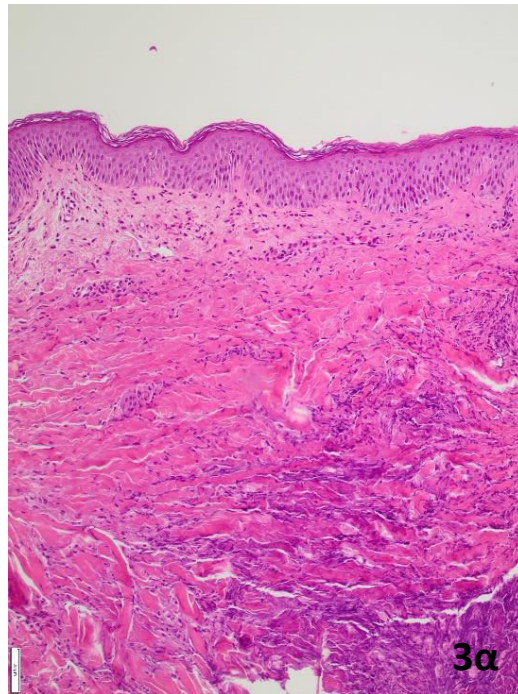
Γυναίκα ηλικίας 56 ετών διακομίσθηκε στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών εξαιτίας λιποθυμικού επεισοδίου, το οποίο αποδόθηκε σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Κατά την γενική κλινική εξέταση διαπιστώθηκε γενικευμένο εξάνθημα εντοπιζόμενο σε κορμό, περιγεννητική περιοχή, γλουτούς, άνω και κάτω άκρα άμφω. Η ασθενής είχε ιστορικό ανθεκτικής στη θεραπεία σχιζοφρένειας από το 2001, για την οποία ελάμβανε κλοζαπίνη (100mg-0-250mg) από τετραμήνου, ενώ το υπόλοιπο ατομικό αναμνηστικό ήταν ελεύθερο. Κλινικά το εξάνθημα αποτελούταν από επώδυνες διάσπαρτες, πολλαπλές ερυθματώδεις κηλίδες και βλατίδες με κεντρική νέκρωση, κατά τόπους συρρέουσες σε πλάκες (εικόνα 1), καθώς και επώδυνα πολυάριθμα, διάσπαρτα έλκη με ερυθροϊώδη υποσκαμμένα χείλη (εικόνα 2). Στα πλαίσια διερεύνησης του εξανθήματος διενεργήθηκε πλήρης εργαστηριακός έλεγχος, καθώς και βιοψία δέρματος από βλάβη.

Αποτελέσματα

Ο εργαστηριακός έλεγχος ανέδειξε ουδετεροφιλία (89%) και αυξημένη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (24,922, με φ.τ < 5). Ο ορολογικός έλεγχος (ANA, cANCA, pANCA κτλ) ήταν αρνητικός, καθώς επίσης και οι καλλιέργειες αίματος και υγρού βλάβης. Η ιστολογική εξέταση ανέδειξε μορφολογικά χαρακτηριστικά γαγγραινώδους πυοδέρματος με εστίες νεκρωτικής φλεγμονής, με παρουσία κατά τόπους πυρηνικής σκόνης, συνοδευόμενες από μέτρια πυκνή φλεγμονώδη διήθηση μικτού τύπου στο χόριο και εστιακή επέκταση και σε υποεπιδερμική θέση (εικόνα 3α,β). Το τεστ παθεργίας, το οποίο διενεργήθηκε εξ ανάγκης κατά τη φλεβοκέντηση, ήταν θετικό. Με βάση το ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό της ασθενούς, τον εργαστηριακό έλεγχο και την κλίμακα αξιολόγησης φαρμακευτικής αντίδρασης Naranjo, η εμφάνισή του γαγγραινώδους πυοδέρματος στην ασθενή αποδόθηκε στη χορήγηση κλοζαπίνης. Η αγωγή με κλοζαπίνη διακόπηκε και η ασθενής τέθηκε σε συστηματική αγωγή με ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή και αντιβιοτικά ευρέως φάσματος. Παρόλο που το εξάνθημα άρχισε να βελτιώνεται, η ασθενής κατέληξε λόγω του καρδιολογικού συμβάματος.

Συμπεράσματα

Το γαγγραινώδες πυόδερμα θεωρείται μια σπάνια αυτοφλεγμονώδης δερματοπάθεια αγνώστου αιτιολογίας. Ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί, αλλά ως κύριος μηχανισμός θεωρείται η αυτοφλεγμονή που μπορεί να προκύψει από τραύμα, υπερέκφραση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-1β, IL-8, IL-17, TNF-α, κ.α) και τροποποίηση της επίκτητης ανοσίας.



Οι φαρμακοεπαγόμενες περιπτώσεις είναι σπάνιες και πιθανολογείται ότι προκαλούν τη νόσο μέσω δυσλειτουργίας και διαταραχής της μετανάστευσης των ουδετεροφίλων, μέσω διαταραχής της φυσικής ανοσιακής απάντησης, αυξημένης απόπτωσης των κερατινοκυττάρων και επιγενετικών αλλαγών. Η κλοζαπίνη είναι ένα αντιψυχωσικό φάρμακο, το οποίο έχει ένδειξη στη θεραπεία της ανθεκτικής σχιζοφρένειας. Έχει αποδειχτεί ότι αυξάνει τα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-8, IL-1β κ.α) ενώ επιδρά και στα επίπεδα του TNF-α στο πλάσμα. Η ανοσοτροποιοτική της δράση θεωρείται υπεύθυνη τόσο για την αποτελεσματικότητα της, όσο και για την εκδήλωση κάποιων από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλεί. Έχει συσχετιστεί με διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες από το δέρμα (σύνδρομο Steven- Johnson, σύνδρομο DRESS κ.α), εντούτοις το περιστατικό μας είναι το πρώτο που περιγράφει την εκδήλωση γαγγραινώδους πυοδέρματος στα πλαίσια αγωγής με κλοζαπίνη.

Βιβλιογραφία

1. Maverakis E, Marzano AV, Le ST, Callen JP, Brüggem MC, Guenova E, Dissemond J, Shinkai K, Langan SM. Pyoderma gangrenosum. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Oct 8;6(1):81.
2. Wu BC, Patel ED, Ortega-Loayza AG. Drug-induced pyoderma gangrenosum: a model to understand the pathogenesis of pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol*. 2017 Jul;177(1):72-83.
3. Wang JY, French LE, Shear NH, Amiri A, Alavi A. Drug-Induced Pyoderma Gangrenosum: A Review. *Am J Clin Dermatol*. 2018 Feb;19(1):67-77.
4. Røge R, Møller BK, Andersen CR, Correll CU, Nielsen J. Immunomodulatory effects of clozapine and their clinical implications: what have we learned so far? *Schizophr Res*. 2012 Sep;140(1-3):204-13.
5. Sárvári AK, Veréb Z, Uray IP, Fésüs L, Balajthy Z. Atypical antipsychotics induce both proinflammatory and adipogenic gene expression in human adipocytes in vitro. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014 Aug 8;450(4):1383-9.