

Nuovi orizzonti terapeutici per l'acrodermatite di Hallopeau *Future prospects for Hallopeau acrodermatitis disease's therapy*

P. SORGI, F. DE MARIA, F. MAGGIO, A. BIDOLI, F. BRUNI, C. CARNEVALE,
S. PANETTA, F. CANTORESÌ

L'Acrodermatite Continua di Hallopeau (ACH) è una patologia cutanea cronica caratterizzata da un'eruzione pustolosa ricorrente, che coinvolge le dita con un marcato interessamento del letto ungueale.

Nel 1890 Hallopeau nella sua prima pubblicazione la definì "polidattilia suppurativa recidivante" e ne descrisse le poussè pustolose (1).

Anche se è considerata una variante della psoriasi pustolosa, alcuni Autori la classificano come un'entità a sé stante (2).

L'ACH insorge, a volte preceduta da un trauma o da una ferita, su uno o più dita delle mani e dei piedi, preferibilmente ai pollici, localizzandosi inizialmente ai polpastrelli, spesso in maniera simmetrica. Gli elementi pustolosi sono miliari o lenticolari, superficiali, piatti e non sopraelevati, di colorito bianco-giallastro e tendono a confluire formando piccole flittene ripiene di pus. Le pustole si rompono dopo 3-4 giorni lasciando superfici erose rossee e brillanti, senza alcuna tendenza all'ulcerazione, circondate da un orletto epiteliale. Altre volte si essiccano dando luogo a squame lamellari secche. Il processo morboso interessa anche le unghie, determinando alterazioni della lamina come fragilità, strie e solchi longitudinali, e in seguito la caduta dell'unghia; sul letto ungueale si osserva di solito la comparsa di nuovi elementi pustolosi. Con il tempo le dita si assottigliano e assumono un aspetto affusolato per l'atrofia delle parti molli e delle ossa. I sintomi sono scarsi e consistono di solito in lieve prurito ed in casi più gravi dolore, a volte anche di tipo nevritico. Manca qualsiasi interessamento delle condizioni generali e non si osservano linfangiti e linfadeniti. La difficoltà principale a cui vanno incontro i pazienti affetti da ACH è il danno funzionale, in particolar modo quando la patologia colpisce le mani e il disagio emotivo che essi provano. Tutto ciò comporta un notevole peggioramento della qualità della vita.

Istologicamente, l'acrodermatite continua di Hallopeau ha l'aspetto di una psoriasi pustolosa, caratterizzata dalla presenza di aggregati di neutrofili che vanno a formare la pustola spongiforme di Kogoj-Lapiere.

In fase iniziale la patologia può essere misconosciuta, confusa con un'onicopatia di natura batterica - a causa dell'aspetto francamente purulento - o fungina, oppure con una dermatite allergica da contatto o con un eczema disidrosiforme.

Trattamenti topici, con corticosteroidi del IV gruppo e con retinoidi, terapie sistemiche con corticosteroidi, retinoidi, ciclosporina, metotrexate, azatioprina, sono stati utilizzati senza alcun successo.

La terapia sistemica di fondo utilizzata in alcuni pazienti con i criteri rotazionali e/o di associazione è frequentemente sospesa per inefficacia clinica e/o comparsa di eventi avversi.

Al momento non esistono studi controllati della patologia.

La letteratura internazionale riporta solo casi singoli di acrodermatite di Hallopeau, per i quali si evidenzia il successo terapeutico con la somministrazione di farmaci biologici anti-TNF- α (3-5).

Il nostro contributo allo studio della patologia è importante in quanto è costituito da una casistica di 5 pazienti, selezionati su 1.500 pazienti psoriasici afferenti nell'Ambulatorio Specialistico e dall'eccellente risultato clinico ottenuto, dopo il fallimento delle terapie sistemiche di fondo, con l'innovativa terapia biologica.

Nel nostro ambulatorio Psoriasi del Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche sono seguiti ben 5 pazienti affetti da acrodermatite continua di Hallopeau, nonostante sia una patologia di rara osservazione, di non facile diagnosi e trattamento.

Tutti i pazienti sono stati, negli anni, sottoposti a terapia topica, a terapia sistemica con farmaci di fondo, in particolare retinoidi e ciclosporina.

Tali terapie hanno avuto un'efficacia solo parziale. La mancata guarigione clinica, il manifestarsi di effetti collaterali (dismetabolismo, ipertensione, ecc.), la teratogenicità, sono state le principali cause di sospensione della terapia sistemica nei nostri pazienti.

Alla luce delle nuove possibilità terapeutiche 3 pazienti in cui la drammaticità della patologia si associava ad una scarsissima qualità di vita, sono stati trattati con farmaci biologici.

Il *Tumor Necrosis Factor-alfa* (TNF-alfa) è una citochina proinfiammatoria coinvolta nella patogenesi dell'acrodermatite di Hallopeau e in altre forme di psoriasi (6-8).

È stato dimostrato che l'inibizione del TNF-alfa porta ad un notevole beneficio in alcune patologie di natura infiammatoria come l'artrite reumatoide, l'artropatia psoriasica e la psoriasi (9). Ustekinumab, è un anticorpo monoclonale umanizzato anti IL-23 e IL-12 (10) che ha ottenuto recentemente l'approvazione per la terapia della psoriasi a placche.

Casistica clinica

La prima paziente, di 57 anni, affetta dalla patologia dal 1989, giunge alla nostra osservazione con una storia clinica di circa 20 anni di malattia, riferendo numerosi fallimenti terapeutici topici e sistemiche e con una notevole compromissione della qualità e dello stile di vita (11). Nel settembre 2004, presso il nostro Dipartimento, la paziente ha iniziato il trattamento con etanercept 25 mg bisettimanali, proteina di fusione che funge da recettore per il TNF- α , mostrando un rilevante miglioramento clinico già dopo soli 2 mesi di terapia. La gravità del quadro morboso, l'eccellente risposta clinica, l'assenza di eventi avversi ed il miglioramento della qualità di vita privata e relazionale, giustificano a tutt'oggi il proseguimento della terapia con etanercept 25 mg (12-14).

La seconda paziente, affetta da psoriasi a placche di grado moderato-severo e artrite psoriasica, ha sviluppato l'acrodermatite nel corso della patologia, peraltro durante trattamento sistemico con metotrexate. La compromissione della qualità di vita della paziente è stata totale, con stato depressivo. È stata associata con successo, in questo caso di particolare gravità, al MTX terapia con adalimumab 40 mg ogni 14 giorni, anticorpo monoclonale umanizzato anti-TNF- α (15), realizzando il perfetto controllo clinico della malattia.

Il terzo paziente, affetto da acrodermatite di Hallopeau da circa 15 anni, con un coinvolgimento quasi totale delle falangi distali di entrambe le mani, con un punteggio DLQI (Dermatology Life Quality Index) molto elevato (Punteggio DLQI = 28), ha iniziato nel 2006 terapia con etanercept 25 mg bisettimanali, sospesa dopo 6 mesi perché inefficace. Dopo *wash out* di 4 settimane si è passati ad adalimumab 40 mg ogni 14 giorni, ma anche questa terapia è stata interrotta per perdita di efficacia dopo circa sei mesi di trattamento. Per tale motivo, nel novembre 2009 il paziente ha iniziato terapia con ustekinumab 45 mg alla posologia standard, anticorpo monoclonale umanizzato anti IL-23 e IL-12, con pressoché totale scomparsa delle chiazze eritematosquamose e delle tipiche lesioni pustolose a carico delle falangi distali (16). Tale farmaco, somministrato ogni 3 mesi, a tutt'oggi continua con successo a controllare il quadro clinico del paziente. Il punteggio DLQI attuale è 4.

Considerazioni e conclusioni

Come si può evincere dalla nostra esperienza, la terapia dell'acrodermatite continua di Hallopeau presenta numerose difficoltà, in parte dovute all'assenza di linee-guida basate sull'evidenza.

Spesso, per ridurre i rischi di tossicità cronica legata al singolo farmaco, i farmaci sistemici di fondo sono stati utilizzati con nuovi approcci posologici:

- *rotazionale*, che prevede il cambiamento da un farmaco sistemico all'altro ogni 1-2 anni per tornare al regime iniziale dopo 4-8 anni (17);
- *combinatorio*, che associa due terapie sistemiche per utilizzare i farmaci a dosaggi inferiori al fine di ridurre i rischi di tossicità cronica legata al singolo farmaco;
- *sequenziale*, che consiste nell'utilizzare per primo un farmaco sistemico ad azione rapida per ottenere una veloce remissione della patologia e poi passare gradualmente a un altro farmaco più adatto per la fase di mantenimento.

Tuttavia, a volte non si ha risoluzione del quadro clinico e il paziente presenta notevole compromissione della qualità di vita, che in taluni casi può tradursi anche con ipotesi e/o realizzazione di suicidio, come evidenziato dalla *National Psoriasis Foundation*.

Oggi con la terapia biologica si sono aperte nuove prospettive per la gestione di questa forma di psoriasi pustolosa così particolare; alcuni casi di acrodermatite di Hallopeau insensibili al trattamento sistemico tradizionale rispondono in maniera soddisfacente al trattamento biologico, con un netto miglioramento del quadro clinico e, proporzionalmente, della qualità di vita".

Per tale motivo, alla luce della nostra esperienza, possiamo sostenere che la terapia biologica può essere considerata una valida alternativa terapeutica nel trattamento dell'acrodermatite di Hallopeau in caso di fallimento dei farmaci sistemici tradizionali.

I diversi farmaci biologici anti-TNF α , pur avendo lo stesso target terapeutico, nella nostra esperienza hanno realizzato una risposta clinica eterogenea; in particolare etanercept ed adalimumab al dosaggio standard si sono dimostrati efficaci nel primo e nel secondo caso, nel terzo caso il fallimento degli stessi ci ha condotto ad uno *switch* terapeutico a favore di ustekinumab.

Di fatto ciò ripropone due evidenti problematiche:

- le particolari possibili diversità farmacocinetiche e farmacodinamiche dei farmaci utilizzati;
- la complessità eziopatogenetica che sottende l'acrodermatite continua di Hallopeau.

È auspicabile che la ricerca e gli studi clinici osservazionali, sinergicamente, possano riuscire a chiarire i meccanismi eziopatogenetici della malattia ed ottenere così una terapia specifica risolutiva (18,19).

Bibliografia

1. Hallopeau MH. Sur une asphyxie locale des extremités avec polydactylite suppurative chronique et poussees ephemerées de dermatitae pustuleuse disseminee et symetrique. Soc Fr Dermatol Syph Bull 1,1890; pp. 39-45.
2. Gluckman SJ, Heyman W. Diagnosis: Acrodermatitis continua of Hallopeau. Clin Infect Dis 2001; 32:505.
3. Sotiriadis D, Patsatsi A, Sotiriou E, Sotiriou E, Papagaryfallou I, Chrysomallis F. Acrodermatitis continua of Hallopeau on toes successfully treated with a two-compound product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate. J Dermatolog Treat 2007;18(5):315-8.
4. Bordignon M, Zattra E, Albertin C, Belloni-Fortina A. Successful treatment of a 9-year-old boy affected by acrodermatitis continua of Hallopeau with targeted ultraviolet B narrow-band phototherapy. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2010 Feb;26(1):41-3.
5. Durmazlar SP, Akpınar H, Eren C, Eskioglu F, Tatlıcan S. Treatment of acrodermatitis continua with topical 8-methoxypsoralen plus local narrowband ultraviolet B phototherapy. Eur J Dermatol 2009 Sep-Oct;19(5):478-80. Epub 2009 Jun 5.
6. Puig L, Barco D, Vilarrasa E, Alomar A. Treatment of acrodermatitis continua of Hallopeau with TNF-blocking agents: case report and review. 2010;220(2):154-8. Epub 2010 Jan 26.
7. A.M. Thielen. Long-term control with Etanercept of severe acrodermatitis continua of Hallopeau refractory to infliximab. Dermatology 2008; 217:137-139.
8. Bonish B, Rashid RM, Swan J. Etanercept responsive acrodermatitis continua of Hallopeau: is a pattern developing? J Drugs Dermatol 2006 Oct;5(9):903-4.
9. Jo SJ, Park JY, Yoon HS, Youn JI. Case of acrodermatitis continua accompanied by psoriatic arthritis. J Dermatol 2006 Nov;33(11):787-91.
10. Krulig E, Gordon KB. Ustekinumab: an evidence-based review of its effectiveness in the treatment of psoriasis. Core Evid. 2010 Jul 27;5:11-22.
11. Ludwig MW, Oliveira Mda S, Muller MC, Moraes JF. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - Porto Alegre (RS), Brasil. Quality of life and site of the lesion in dermatological patients. An Bras Dermatol. 2009 Mar-Apr;84(2):143-50.
12. Adışen E, Oztas M, Güner MA. Lack of efficacy of etanercept in acrodermatitis continua of Hallopeau. Int J Der

- matol 2007 Nov;46(11):1205-7.
13. Nikkels AF, Piérard GE. Etanercept and recalcitrant acrodermatitis continua of Hallopeau. *J Drugs Dermatol.* 2006 Sep;5(8):705-6.
 14. Weisshaar E, Diepgen TL. Successful etanercept therapy in therapy refractory acrodermatitis continua suppurativa Hallopeau. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007 Jun;5(6):489-92. English, German.
 15. Ryan C. Treatment of acrodermatitis continua of Hallopeau with adalimumab. *British Journal of Dermatology* 2009; 160: 203-205.
 16. Bulai Livideanu C, Lahfa M, Mazereeuw-Hautier J, Paul C. Efficacy of ustekinumab in palmoplantar psoriasis. *Dermatology* 2010;221(4):321-3. Epub 2010 Oct 27.
 17. Kazinski K, Joyce KM, Hodson D. The successful use of Etanercept in combination therapy for treatment of Acrodermatitis Continua of Hallopeau. *J Drug Dermatol* 2005 May-Jun; 4(3):360-4
 18. Kurooka S, Tsuruta D, Hino M, Yanagihara S, Ishii M. Acrodermatitis continua of Hallopeau appearing at specific, high leucocyte counts. *Br J Dermatol* 2010 Aug;163(2):428-30. Epub 2010 Apr 2.
 19. Waller JM, Wu JJ, Murase JE, Dyson SW, Kelly KM. Chronically painful right thumb with pustules and onycholysis. Diagnosis: acrodermatitis continua of Hallopeau. *Clin Exp Dermatol* 2007 Sep;32(5):619-20. Epub 2007 May 14.

Per richiesta estratti:

Dott.ssa Paola Sorgi
Clinica Dermatologica
Viale del Policlinico, 155
00161 Roma
Tel: +39 06 49975668
E-mail: paolasorgi@gmail.com