

Pemfigus uzrokovan lijekovima

Branka Marinović

Klinika za dermatovenerologiju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb i Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

SAŽETAK Još od sredine 20. stoljeća poznato je da lijekovi mogu uzrokovati pemfigus ili pogoršati njegovu kliničku sliku. Mnogi se lijekovi smatraju mogućim uzročnim čimbenicima, od kojih neki uzrokuju nastanak protutijela, posljedica čega je nastanak akantolize, dok druga skupina lijekova dovodi do nastanka akantolize bez prethodnoga nastanka protutijela. Ovaj oblik pemfigusa mogu uzrokovati lijekovi s terminalnom sulfhidrilnom (SH) skupinom (tiolska skupina lijekova i lijekovi koji sadržavaju SH skupinu, koji se metaboliziraju u tiole), fenolska skupina lijekova i lijekovi koji ne pripadaju ni fenolskoj niti tiolskoj skupini lijekova. Ne postoji precizna metoda kojom bi se sa sigurnošću mogla postaviti dijagnoza pemfigusa uzrokovanog lijekom, te ga na bilo koji način razlikovati od „idiopatskog“ pemfigusa, kao što je vrlo teško predvidjeti ishod u bolesnika nakon ukidanja inkriminiranog lijeka. Prvi korak u terapiji bolesnika u kojeg se posumnja na dijagnozu pemfigusa uzrokovanog lijekom jest ukidanje lijeka na koji se posumnjalo da je uzrokovao nastanak bolesti. Ako nakon ukidanja lijeka ne dođe do remisije bolesti, potrebno je u terapiju kao prvu liniju terapije uvesti peroralnu kortikosteroidnu terapiju. Upravo zbog činjenice da lijekovi mogu uzrokovati nastanak pemfigusa, u svakog je bolesnika od osobite važnosti uzeti vrlo detaljnu anamnezu s posebnim osvrtom na sve lijekove koje je bolesnik uzimao posljednjih mjeseci.

KLJUČNE RIJEČI ACE-inhibitori; akantoliza; pemfigus; penicilamin; protutijela

Pemfigus je skupina autoimunskih buloznih dermatoza obilježena mjehurima i/ili erozijama na koži i/ili na sluznicama, a koji nastaju kao posljedica djelovanja autoprotutijela usmjerenih prema strukturnim komponentama međustaničnih veza, dezmosoma.¹ Ovisno o vrsti protutijela moguć je nastanak separacije na različitim razinama epidermisa te se na temelju toga ova skupina bolesti dijeli na dvije skupine i to na vulgarni pemfigus, karakteriziran suprabazalnom separacijom i *pemphigus foliaceus* koji karakterizira subkornealna separacija.² Na nastanak bolesti djeluju genetički čimbenici, kao i čimbenici okoliša, koji među ostalim uključuju i različite lijekove.³

Od sredine dvadesetog stoljeća poznat je podatak da lijekovi mogu uzrokovati, kao i pogoršati pemfigus. Kao mogući uzročnici spominju se različiti lijekovi, među kojima najčešće penicilamin i inhibitori enzima angiotenzin-konvertaze.^{3,4} Ovaj oblik pemfigusa, lijekovima uzrokovan pemfigus, izuzetno je rijetka bolest te se glavina našega znanja o ovoj bolesti temelji na prikazima slučaja objavljenima u literaturi, gdje su opisani različiti lijekovi koji mogu dovesti do nastanka bolesti.

Do sada je u literaturi opisano oko 200 bolesnika s ovim oblikom bolesti. Zanimljiv je podatak da je u oko 50% bolesnika uzrok nastanka bolesti bio penicilamin.⁵ Upravo se ovom činjenicom može objasniti i podatak da je bolest češća u žena, jer je i reumatoidni artritis, u terapiji kojeg se često primjenjuje penicilamin, češći u

žena. Iz literature je poznat podatak da oko 7% bolesnika koji su na terapiji penicilaminom dulje od 6 mjeseci razvije pemfigus. Bolest se obično pojavljuje 8–13 mjeseci nakon početka terapije penicilaminom. Prognoza je u ovih bolesnika slična onoj u bolesnika s *pemphigus vulgaris* i *pemphigus foliaceus*.¹

ETIOPATOGENEZA

Različiti se lijekovi, odnosno skupine lijekova, spominju kao mogući uzročnici nastanka pemfigusa uzrokovanog lijekovima. Neki od tih lijekova uzrokuju stvaranje protutijela te akantolizu kao posljedicu djelovanja tih protutijela, dok drugi lijekovi uzrokuju akantolizu izravno, bez posredovanja protutijela.⁵

Smatra se da ovaj oblik pemfigusa mogu uzrokovati tri skupine lijekova s različitim kemijskom strukturom: lijekovi sa sulfhidrilnim (SH) radikalom (tiolski lijekovi kao i lijekovi koji sadržavaju SH-skupinu koja se metabolizira u tiole), fenolski lijekovi te lijekovi koji ne sadržavaju ni fenolsku niti tiolsku skupinu.³

Za tiolsku se skupinu lijekova smatra da uzrokuje nastanak akantolize različitim biokemijskim mehanizmima, bez stvaranja protutijela. Postoji nekoliko hipoteza o putevima nastanka akantolize u pemfigusu uzrokovanom tiolskom skupinom lijekova. Prva je da tiolski lijekovi interferiraju s enzimima, npr. transglutaminazom smještenom u keratinocitima, što rezultira

gubitkom stanične kohezije, druga je teorija da tiolski lijekovi aktiviraju endogene proteolitičke enzime, npr. aktivatore plazminogena, što rezultira razdvajanjem dezmosomskih antigena, treća teorija tumači da se tiolski lijekovi vjerojatno vežu za dezmoglein 1 i 3, te stvaraju neoantigen, a posljednja teorija je da vezanje pemfigusnih antigena od strane tiolskih lijekova može interferirati s normalnom funkcijom te dolazi do nastanka akantolize.^{3,6,7} Za lijekove koji sadržavaju sulfhidrilnu skupinu (npr. kaptopril, penicilamin, soli zlata, itd.) smatra se da uzrokuju akantolizu izravnom interakcijom SH-skupine i dezmogleina ili vezanjem navedene skupine za proteine, što dovodi do stvaranja novih epitopa. Neki lijekovi mogu povećati aktivnost B-stanica i stvaranje autoprotutijela. Ova teorija ima uporište i u činjenici da penicilamin može uzrokovati i miasteniju gravis, sistemski eritemski lupus i dermatomiozitis.¹

Netiolski lijekovi uključuju lijekove koji sadržavaju sumpor i lijekove bez sumpora u svojoj strukturi. Kod lijekova koji sadržavaju sumpor, npr. penicilina, cefalosporina i prioksikama može doći do hidrolitičke razgradnje te se mogu stvoriti tioli. To je i razlog zašto neki autori ove lijekove nazivaju „maskiranim tiolima“. Posljedično, ako dođe do toga, u daljnjem mehanizmu djelovanja oni slijede teorije koje se odnose na tiole. Mnogi drugi netiolski lijekovi imaju aktivnu amidnu skupinu, te se stoga nameće zaključak da bi ta skupina mogla biti odgovorna za nastanak bolesti.⁶ Za netiolske lijekove se smatra da uzrokuju akantolizu s pomoću imunskih mehanizama. U prikazima slučajeva pemfigusa uzrokovanog netiolskom skupinom lijekova, opisano je postojanje autoprotutijela koja prepoznaju dezmoglein 3. To je vjerojatno razlog zašto ovi bolesnici imaju kliničku i imunsku sliku gotovo identičnu vulgarnom pemfigusu.⁷ Za fenolske lijekove (npr. rifampin, levodopa i heroin) pretpostavlja se da uzrokuju pemfigus otpuštanjem citokina (TNF- α , IL-1- α) iz keratinocita, koji onda sudjeluju u regulaciji i sintezi komplementa i aktivatora plazminogena koji nalikuju proteazama, a koji uzrokuju nastanak akantolize. Postoje i pretpostavke o genskoj predispoziciji za nastanak pemfigusa uzrokovanog lijekom.^{1,3}

Osim sustavnih lijekova, postoje pojedinačni prikazi u literaturi o tzv. „kontaktnom“ pemfigusu za koji se smatra da ga mogu uzrokovati različiti oftalmološki pripravci. Kontroverzno je u ovoj teoriji: kako bi topički pripravak mogao uzrokovati nastanak akantolize. Moguće tumačenje temelji se na perkutanoj apsorpciji aktivne supstancije iz lokalnog pripravka, dok druga teorija govori o izravnom utjecaju na kožu i stvaranje neoantigena.³ U literaturi se navodi podatak o *pemphigus foliaceus* uzrokovanom imikvimodom, koji je doveo do lokaliziranog imunskog odgovora na mjestu aplikacije te do stvaranja protutijela usmjerenih na dezmoglein 1.⁸

Klinički, lijekovima uzrokovani pemfigus u 80% bolesnika odgovara kliničkoj slici *pemphigus foliaceus*, dok u ostatka odgovara kliničkoj slici vulgarnoga pemfigusa s mogućim zahvaćanjem oralne sluznice. Sukladno tomu, najčešće identificirani antigen je dezmoglein 1, dok se dezmoglein 3 utvrdi znatno rjeđe.⁹

DIJAGNOSTIČKI POSTUPAK

Dijagnoza pemfigusa u svakog se bolesnika temelji na anamnezi, kliničkoj slici, histopatologiji, izravnoj i posrednoj imunofluorescenciji, kao i dokazu protutijela usmjerenih prema dezmogleinu 1 i 3, ELISA-metodom. Osobitu pozornost pri uzimanju anamneze treba posvetiti podatku o uzimanju različitih lijekova, uključujući vitamine, minerale, hormone, koje bolesnici često ne smatraju lijekovima, i to u razdoblju od 8 mjeseci prije pojave simptoma.^{1,3}

Najveći broj bolesnika s ovim oblikom pemfigusa razvije lezije nekoliko tjedana nakon početka liječenja inkriminiranim lijekom, ali treba imati na umu da se lezije mogu razviti 8 i više mjeseci nakon početka liječenja. Bolesnici u kojih je uzrok nastanka bolesti penicilamin lezije razvijaju najčešće 6 mjeseci nakon početka uzimanja lijeka.¹⁰

Ne postoji pouzdana dijagnostička metoda za postavljanje dijagnoze tog oblika pemfigusa, kao niti za davanje pouzdane prognoze bolesti nakon ukidanja lijeka.⁴

Histološka slika odgovara kliničkoj slici vulgarnoga pemfigusa ili *pemphigus foliaceus*, međutim, na temelju histološke slike nije moguće reći radi li se o pemfigusu uzrokovanom lijekom ili nekom drugom obliku pemfigusa.¹¹

Izravna imunofluorescencija još je uvijek zlatni standard u dijagnostici različitih oblika pemfigusa. U oko 75–90% bolesnika s ovim oblikom pemfigusa utvrde se međustanična IgG-protutijela, dok se cirkulirajuća autoprotutijela mogu utvrditi u oko 70% bolesnika. Osim vrste protutijela, ovom se metodom može utvrditi i titar tih protutijela. Titar je u ovih bolesnika obično nizak, ali je bitno napomenuti da titar ne korelira s težinom bolesti.¹ Autoprotutijela se uglavnom pojavljuju u bolesnika u kojih je pemfigus uzrokovan lijekovima u kojima nema tiolske skupine. U ove skupine bolesnika imunopatološka i klinička slika najčešće nalikuju na vulgarni pemfigus. U bolesnika u kojih se ne mogu utvrditi autoprotutijela prepostavlja se da do akantolize dolazi vezanjem SH-skupine. Ova je teorija još uvijek kontroverzna i zahtijeva dodatna istraživanja i pojašnjenja.^{1,9}

U literaturi se spominje još jedan test kao moguća pomoć u dijagnostici pemfigusa uzrokovanog lijekovima, a to je test otpuštanja interferona- γ . U ovom se testu proučava otpuštanje interferona- γ iz bolesnikovih limfocita nakon *in vitro* inkubacije sa suspektnim lijekom i bez njega.³

LIJEČENJE

Prvi stupanj u liječenju ovog oblika pemfigusa jest ukidanje primjene inkriminiranog lijeka. U nekih bolesnika nakon ovog dolazi do remisije, međutim, drugi zahtijevaju sustavnu terapiju koja je gotovo identična onoj kod drugih oblika pemfigusa. U gotovo svih oblika pemfigusa, prva terapija izbora su kortikosteroidi, s dozom prilagođenom kliničkoj slici i mehanizmima uključenim u nastanak akantolize. Ipak, doza potrebna kod ovog oblika pemfigusa nešto je niža nego kod „idiopatskog pemfigusa“. Osim kortikosteroida u terapiju

se mogu uvesti i imunosupresivi, dapson, intravenski imunoglobulini i drugi lijekovi.¹

U bolesnika u kojih je pemfigus uzrokovan tiolskom skupinom lijekova i bolesnika bez autoprotutijela usmjerenih prema dezmosomima prognoza je bolja. U 50% ovih bolesnika dolazi do spontane remisije nakon ukidanja terapije inkriminiranim lijekom, dok u drugih bolesnika do remisije dolazi samo u 15% slučajeva.^{1,3,7,10}

ZAKLJUČAK

Pemfigus uzrokovan lijekovima vrlo je rijetka bolest koja može biti uzrokovana različitim skupinama lije-

kova, među kojima se kao najčešći uzrok navode penicilamin i inhibitori enzima angiotenzin-konvertaze. Pemfigus uzrokovan lijekovima veliki je dijagnostički izazov, osobito s obzirom na činjenicu da bolesnici često uzimaju mnogo lijekova istodobno i da neki od tih lijekova imaju produljeno vrijeme izlučivanja iz organizma, te s obzirom da ne postoji pouzdani dijagnostički test koji bi omogućio razlikovanje ovog oblika pemfigusa od „idiopatskog“ oblika. Stoga je od osobitog značenja pažljiva anamneza o uzimanju lijekova.

Međutim, zbog brojnih kontroverzi u etiopatogenetskim mehanizmima nastanka bolesti, u ovom području ima još dosta prostora za daljnja istraživanja.

Drug-induced pemphigus

SUMMARY Since the mid-20th century, it has been known that drugs can cause or exacerbate pemphigus. Different drugs are suspected as potential causes of drug-induced pemphigus. Some of these drugs induce antibody production, which results in acantholysis, whereas others are inducing acantholysis directly without antibody production. Three groups of chemical structures are suspected to have the potential to cause pemphigus, including sulfhydryl radical (thiol drugs and drugs containing sulfur groups (-SH), which then metabolize to thiols), phenol drugs and non-thiol-non-phenol drugs. There is no validated method available to diagnose drug-induced pemphigus, distinguish it from "idiopathic" pemphigus and predict its outcome after withdrawal of the culprit drug(s). The first step in therapy of drug-induced pemphigus is withdrawal of the suspected/offending drug. If the disease does not go into remission, corticosteroids should be introduced. Because of awareness of the possibility that drugs can cause pemphigus, it is important, in each patient diagnosed with pemphigus, to take detailed history of drug intake over the previous months.

KEY WORDS acantholysis; antibodies; angiotensin-converting enzyme inhibitors; pemphigus; penicillamine

LITERATURA

1. Zillikens D. Autoimmune bullous diseases. In: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, eds. Braun-Falco's Dermatology. Heidelberg: Springer, 2009;641-668.
2. Korman NJ, Eyre RW, Zone J, Stanley JR. Drug-induced pemphigus: autoantibodies directed against the pemphigus antigen complexes are present in penicillamine and captopril-induced pemphigus. *J Invest Dermatol.* 1991;96(2):273-6.
3. Brenner S, Goldberg I. Drug-induced pemphigus. *Clin Dermatol.* 2011;29(4):455-7.
4. Maruani A, Machet MC, Carlotti A, Giraudeau B, Vaillant L, Machet L. Immunostaining with antibodies to desmoglein provides the diagnosis of drug-induced pemphigus and allows prediction of outcome. *Am J Clin Pathol.* 2008;130(3):369-74.
5. Feng S, Zhou W, Zhang J, Jin P. Analysis of 6 cases of drug-induced pemphigus. *Eur J Dermatol.* 2011;21(5):696-9.
6. Wolf R, Brenner S. An active amide group in the molecule of drugs that induce pemphigus: a casual or causal relationship? *Dermatology.* 1994;189(1):1-4.
7. Brenner S, Bialy-Golan A, Anhalt GJ. Recognition of pemphigus antigens in drug-induced pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36(6 Pt 1):919-23.
8. Lin R, Ladd DJ Jr, Powell DJ, Way BV. Localized pemphigus foliaceus induced by topical imiquimod treatment. *Arch Dermatol.* 2004;140(7):889-90.
9. Hertl M, Eming R. Autoimmune bullous skin disorders. Pemphigus. In: Hertl M, ed. Autoimmune Diseases of the Skin: Pathogenesis, Diagnosis, Management. Wien, New York: Springer; 2011;33-63.
10. Venugopal SS, Murrell DF. Diagnosis and clinical features of pemphigus vulgaris. *Dermatol Clin.* 2011;29(3):373-80.
11. Landau M, Brenner S. Histopathologic findings in drug-induced pemphigus. *Am J Dermatopathol.* 1997;19(4):411-4.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Prof. dr. sc. Branka Marinović, dr. med.

Klinika za dermatovenerologiju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb i Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Šalata 4, 10000 Zagreb

E-mail: branka.marinovic@kbc-zagreb.hr

Telefon: +385 1 2368 913