

Pemfigoidin İlaçla Uyarılımı

Emel Fetil*, Turna İlknur*, Melda Ökmen*, Hamiyet Demirkaya**, Çiğdem Gökçe**, Selcan Keşan**, Mahmut Uzut**, Şebnem Özkan*, Ali Tahsin Güneş*

* Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem III Aktif Eğitim Öğrencileri

Özet

Pemfigoidi tetkikleyen çeşitli etmenler arasında ilaçlar önemli bir role sahiptir. Bu retrospektif çalışmada da pemfigoid hastalarımızda uyarıcı ilaç kullanımının yaygınlığının araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmada konu ile ilgili kaynaklar incelenerek pemfigoidi uyardığı bildirilmiş ilaçların listesi oluşturulmuş, daha sonra kliniğimizde 1987-2004 yılları arasında yatarak sağaltım gören 22 pemfigoid olgusu tarafından kullanılan ilaçlar incelenmiş ve karşılaştırılmıştır. Bu olgular arasında 11'inin (%50) pemfigoidi uyardığı bildirilmiş ilaçları kullandığı, 8'inin (%36.36) pemfigoidi uyardığı bildirilmemiş olan ilaçları kullandığı, 3'ünün ise (%13.64) herhangi bir ilaç kullanmadığı belirlenmiştir. Pemfigoid olgularımızın yarısında dermatozu uyardığı bildirilen ilaçların kullanıldığı belirlenmiş ve pemfigoid hastalarının bu ilaçlardan kaçınmalarının önemi belirtilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Pemfigoid, ilaç

Fetil E, İlknur T, Ökmen M, Demirkaya H, Gökçe Ç, Keşan S, Uzut M, Özkan Ş, Güneş AT. Pemfigoidin ilaçla uyarılımı. TÜRKDERM 2005; 39: 98-102

Summary

Background: Drugs have an important role among various triggering factors for pemphigoid. In this retrospective study, the frequency of provoking drug usage in our pemphigoid patients have been determined.

Material and Method: A list of drugs that have been indicated as provoking pemphigoid was arranged. Then, drugs that have been used by 22 pemphigoid patients who were hospitalized in our clinic between years 1987-2004 were determined and they were compared.

Results: Among these patients 11 patients (%50) used drugs that have been indicated as provoking pemphigoid, 8 patients (%36.36) used drugs that have not been indicated as provoking pemphigoid and 3 patients (%13.64) did not use any drug.

Conclusion: The usage of provoking drugs for pemphigoid have been determined in half of our patients and the importance of avoiding provoking drug usage for pemphigoid patients was emphasized.

Key Words: Pemphigoid, drug

Fetil E, İlknur T, Ökmen M, Demirkaya H, Gökçe Ç, Keşan S, Uzut M, Özkan Ş, Güneş AT. Drug induced pemphigoid. TÜRKDERM 2005; 39: 98-102

Pemfigoid, hedef antijenlere otoantikorların bağlanması ile başlayan ve subepidermal kabarcık oluşumu ile seyreden bir dermatozdur¹. Pek çok otoimmün sayrılıkta olduğu gibi otoantikor oluşum nedenleri kesin olarak belirlenmemektedir^{2,3}. Sayrılığı uyarıcı etmenler arasında ise ultraviyole, X-ışınları ve ilaçlar sayılmaktadır^{1,2}.

Pemfigoid dışında, aralarında lupus eritematosus ile pemfigusun da sayılabileceği

ilaçla uyarılan pek çok otoimmün sayrılık mevcuttur³. "İlaçla uyarılan pemfigoid" kavramı içinde hem daha önce pemfigoidi olup remisyonda olan kişilerde, hem de pemfigoid saptanmamış sağlam kişilerde lezyonları başlatan ya da mevcut lezyonları alevlendiren ilaç uyarıları dahil edilmektedir. Pemfigoidi uyardığı bildirilen ilaçların listesi, konu ile ilgili çalışmalar incelenip derlenerek Tablo I'de sunulmaktadır⁴⁻²⁸.

Alındığı Tarih: 12.11.2004 **Kabul Tarihi:** 24.03.2005

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Emel Fetil, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, İnciraltı, 35340, İzmir
Faks: 232 2771217

Bu araştırmada kliniğimizde yatarak sağaltım gören olguların sayrılık aktivasyonu öncesi ve sonrasında kullandıkları tüm ilaçların dökümü yapılarak, bu ilaçlar pemfigoidi uyardığı bildirilen ilaçlarla karşılaştırılıp değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda 1987-2004 yılları arasında klinikte yatarak izlenen 22 pemfigoid olgusu retrospektif olan çalışma kapsamına dahil edilmiştir. Olguların 13' ka-

dın ve 9'u erkek olup, yaşlarının 28-85 arasında değiştiği ve yaş ortalamasının 63.86 olduğu belirlenmiştir.

İnceleme kapsamına alınan olguların tümünde pemfigoid tanısı histopatolojik incelemeyle doğrulanmış ve direkt immunofloresan inceleme sonuçları pemfigoid ile uyumlu bulunmuştur. Olguların sayrılığın aktivasyonu öncesinde ve sayrılık süresince aldıkları tüm ilaçların dökümü yapılarak kaynaklardaki "pemfigoidi uyardığı bildirilen ilaçlar" listesi ile karşılaştırma yapılmıştır. Ayrıca olgular pemfigoidin klinik özellikleri ve sağaltım yöntemleri açısından da değerlendirilmiştir.

Tablo I: Pemfigoidi uyardığı bildirilen ilalar⁴⁻²⁸.

Sistemik

Penisilamin^{4,5,6}

Valsartan⁷

Dönüştürücü enzim inhibitörü

Enalapril^{4,8}

Kaptopril^{4,8}

Beta adrenerjik reseptör blokerleri

Nadolol⁴

Praktolol^{4,9}

Diüretikler

Bumetanid¹⁰

Furosemid^{4,11}

Spironolakton¹²

Fosinopril¹³

Steroid dışı antiinflatifler

Azapropazon⁴

Fenasetin^{4,8}

İbuprofen^{4,14}

İndometasin^{4,9}

Mefenamik asit⁴

Antibiyotikler

Penisilinler

Amoksisilin^{14,15}

Ampisilin^{4,14}

Prokain penisilin G¹⁴

Fenoksimetil penisilin⁴

Sefaleksim¹⁶

Siprofloksasin¹⁷

Sulfonamidler⁴

Nalidiksik asit⁸

Ivermektin¹³

Klorokin¹⁸

Salisilazosulfapiridin^{4,8}

Klonidin^{4,9}

Altın sodyum tiyosulfat⁴

Nifedipin¹⁹

Antipsikotikler

Flupentiksol⁴

Risperidon⁴

Gabapentin²⁰

Fluoksetin²¹

Diazepam²²

Metil dopa^{4,23}

Omeprazol⁴

Terbinafin²⁴

Tiopronin⁴

Tolbutamid⁴

Aldesleukin¹³

Daktinomisin (Aktinomisin D)⁴

İnterleukin-2⁴

Aşılarda

İnfluenza⁴

Hepatit B²⁵

Difteri-tetanus-boğmaca-polio²⁶

Tetanus toksoidi²⁵

Potasyum iyodr⁴

Arsenik⁴

PUVA^{4,5}

UVA²²

UVA1²⁷

Radyoterapi²⁸

Plasental ekstrler⁴

Topikal

Antralin⁴

Benzil benzoat⁴

Kömür katranı⁴

5-fluorourasil⁴

İyodofor yapışkan band⁴

Epinefrin⁴

İdoksuridin⁴

Pilokarpin⁴

Timolol⁴

Ekotiyofat iyodr⁹

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen olgulardan 6'sı tekrarlayan pemfigoid nedeniyle başvururken, 16 olguda pemfigoidin ilk olarak geliştiği izlenmiştir. Tüm olgular arasında "pemfigoidi uyardığı bildirilen ilaçlar"ı kullanan 11 (%50), liste dışında kalan ilaçları kullanan 8 (%36.36) ve herhangi bir ilaç kullanmayan 3 (%13.64) olgu belirlenmiştir. "Pemfigoidi uyardığı bildirilen ilaçlar"ı kullanmanın ardından 11 olgunun 9'unda pemfigoidin ilk olarak geliştiği, 2'sinde ise tekrarlayan pemfigoid atağı olduğu saptanmıştır.

Tüm olguların 13'ünde mukoza tutulumu saptanmıştır ve bunlardan 7'sinin (%53.8) "pemfigoidi uyardığı bildirilen ilaçlar"ı kullandığı belirlenmiştir. Mukoza tutulumu saptanmayan 9 olgunun ise 4'ü (%44.4) "pemfigoidi uyardığı bildirilen ilaçlar"ı kullanmıştır. Sağaltımda 14 olguda sistemik kortikosteroid kullanılmıştır. Sistemik kortikosteroid sağaltımı yapılan 14 olgunun 7'sinin (%50) "pemfigoidi uyardığı bildirilen ilaçlar"ı kullandığı belirlenmiştir. Sistemik kortikosteroid sağaltımı uygulanmayan 8 olgunun da 4'ünün (%50) "pemfigoidi uyardığı bildirilen ilaçlar"ı kullandığı saptanmıştır.

"Pemfigoidi uyardığı bildirilen ilaçlar"ı kullanan 11 olgudan 3'ü (%27.27) dönüştürücü enzim inhibitörü kaptopril ve enalapril, 2'si (%18.18) penisilin grubu antibiyotik, 1'i (%9.09) furosemid, 1'i (%9.09) salisilazosulfopiridin, 1'i (%9.09) valsartan, 1'i (%9.09) omeprazol, 1'i (%9.09) enalapril ile risperidon, 1'i (%9.09) furosemid ile penisilin grubu antibiyotiği birlikte kullanmıştır.

Tartışma

Pemfigoidin ilaçla uyarılması kavramı her geçen yıl gelişerek, uyarıcı ilaçlar listesi zamanla zenginleşmekte^{4,28} ve uyarıcı ilaçların hastalar tarafından kullanımı önemli bir problem oluşturmaktadır. Olgularımız arasında da %50 gibi yüksek oranda "pemfigoidi uyardığı bildirilen ilaçlar" kullanılmıştır. İlaçla uyarılan pemfigoidin literatürde bildirilen ilk olgularından biri salisilazosulfapiridin ile uyarılan 11 yaşında bir pemfigoid olgusudur¹⁴. Olgularımız arasında ise 75 yaşında bir hastada bu ilacın kullanıldığı belirlenmiştir. Pemfigoidi uyarıcı ilaçların çoğunun pemfigusta olduğu gibi sulfhidril grubu içerdiği bildirilmekte-

dir^{3,4,14,29} ve serbest sulfhidril grupları pemfigoidin ilaçla uyarılmasında önemli bir etken sayılmaktadır⁵. Uyarıcı ilaçlar arasında sistemik kullanılanlar yanında topikal ajanlar da saptanmaktadır^{4,14}.

"İlaçla uyarılan pemfigoid" tanımı klinik, histolojik ve immunopatolojik özellikleri idyopatik sayrılık ile aynı veya çok benzer olan fakat bazı ilaçlarla başlatılan pemfigoid olguları için kullanılmaktadır⁴. Bu tanım içinde iki ayrı tip belirlenmiştir. Akut tipte sağaltımla ya da sağaltımsız uyarıcı ilaç kesildiğinde lezyonlar hızla gerilemekte ve nüks olmamaktadır. Kronik tipte ise ilaçla uyarılan pemfigoid klasik pemfigoidin özelliklerini göstermektedir^{5,15}. İlaçlar hem sağlam kişilerde ilk olarak pemfigoidi başlatabilmekte, hem de mevcut sayrılığı alevlendirebilmektedir⁴. Olgularımız arasında da pemfigoidi uyarıcı ilaçları kullanan hastalarda her iki tip uyarılma saptanmıştır.

"İlaçla uyarılan pemfigoid" farklı klinik bulgular gösterebilmektedir^{5,14}. Lezyonlar sıklıkla polimorfik özellikte olup ilaçla uyarılan başka kabarcıklı sayrılıkları taklit edebilir⁴. Klinik olarak kabarcıklı eritema multiforme benzeri lezyonlar tarif edilmiştir^{5,14,15}. Klasik olarak urtikaryal, eritemli zeminde büyük gergin kabarcık ve orta derecede oral tutulum gösteren formlar yanında, eritemi gözlenmeyen az sayıda kabarcıklı ile karakterize hafif formlar veya daha çok saçlı deri ile ekstremiteelerde lokalize ekskoriyasyon ve kabarcıklı içeren papular formlar görülebilir⁵. Ayrıca ilaçla uyarılan çok sayıda sikatriyel pemfigoid de bildirilmiştir^{4,9,23}. Ayırt edici klinik özellikler olmamakla birlikte bazı klinik özellikler ilaçla uyarılmayı ima edebilmektedir. İlaçla uyarılan pemfigoid idyopatik forma göre daha genç yaşta görülebilmektedir^{4,14} ve Nikolsky belirtisinin sıklıkla pozitif olduğu bildirilmiştir¹⁵. İlaçla uyarılan olgularda mukozaların sıklıkla tutulduğu bildirilse de bu görüşü desteklemeyenler de vardır¹⁴. Olgularımız arasında da "pemfigoidi uyarıcı ilaçlar"ı kullanan 11 hastanın 7'si (%63.64) ile uyarıcı ilaç kullanmayan 11 hastanın 6'sında (%54.55) mukoza tutulumu saptanmıştır. Ayrıca pemfigoid ile pemfigusun kombine klinik ve immunohistolojik özelliklerinin varlığı ilaçla uyarılan olgularda seyrek değildir^{4,14}.

İlaçla uyarılan pemfigoidde histopatolojik olarak az sayıda eozinofil ve nötrofil içeren perivasküler lenfosit infiltrasyonu, nekrotik keratinositlerin saptandığı intraepidermal kabarcıklar görülebilir⁵. Direkt immu-

nofloresan tetkikte de bazal membranda fibrin tabakası saptanmıştır¹⁴.

İlacın rolünü belirlemede en önemli faktör suçlanan ilacın kesilmesi ile spontan gerilemenin veya kısa süreli sağaltımla ani iyileşmenin saptanmasıdır¹⁹. Fakat, bu bulgular ilaçla uyarılmayı ima etse de ispatlamamaktadır³⁰. Genellikle ilaçla uyarılmada sağaltıma cevap iyi olsa da, bazı ilaçla uyarılan olgularda uzun süreli immunsupresif sağaltım gerekebilmektedir^{4,14}. Bizim olgularımızda sistemik kortikosteroid sağaltımı oranı "pemfigoidi uyaran ilaçlar"ı kullanan ve kullanmayan hastalar arasında farklı olmamıştır. Her iki gruptaki hastalarda sistemik kortikosteroid kullanım oranı %63.64'tür. İlaçla tekrar karşılaşma sonucu yeni lezyonların oluşumu ise ilaçla uyarılmayı destekleyici önemli bir bulgu olmaktadır^{11,14,15}.

İlaçla uyarılan pemfigoidin patogenezi için çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüş olmakla birlikte hiçbir olayların başlangıcından sonuna kadar olan süreci izah edememektedir. İmmun olmayan bir mekanizma ele alındığında bazı ilaçlardaki tiol grubunun antikor oluşumundan bağımsız olarak biokimyasal yolla deride ayrılmayı başlatabildiği bildirilmektedir^{4,14,19}. İleri sürülen bir başka mekanizmada ise uyaran ilacın haptan olarak davranıp lamina lüsudada proteine bağlanıp idyopatik pemfigoiddekine benzer şekilde otoantikor oluşumuna neden olduğu belirtilmektedir^{4,14,18}. Bazı ilaçların da immün sistemde CD8 hücrelerini etkileyerek baskılayıcı hücre aktivitesini azaltıp böylece B-hücrelerini etkileyip otoantikor yapımını arttırdığı bildirilmiştir^{4,5,14,15}.

Deride lokal irritasyon ve hasarın pemfigoid kabarcıkları oluşturabildiği bilinmekte ve ultraviyole ile radyoterapi dışında çeşitli travma şekilleri, yanıklar, yaralar ve deri grefti pemfigoid oluşturabilmektedir²⁰. Topikal ilaçların uyarıcı mekanizması açıklanırken deri ve/veya mukozanın kontakt ekzema mekanizması yoluyla yanıt verdiği ve olayda Langerhans hücreleri ile T lenfositleri ve sitokinlerin dahil olduğu bildirilmektedir⁴.

Pemfigoidi uyaran çeşitli gruplara ait ilaçlar vardır. Tiol içeren D-penisilamin pemfigoidi uyaran ilaçlar arasında baş sırayı alırken⁴, steroid dışı antienflamatuarlar, penisilin grubu antibiyotikler, antihipertansifler ve diüretikler sıklıkla saptanmaktadır^{1,4}. Antihiper-

tansif ve diüretiklerin sık saptanmasının hem pemfigoid hastalarının hem de bu ilaçları kullanan hastaların daha çok yaşlı grup olması ile ilişkili olabileceği üzerinde durulmuştur¹. Sulfonamid grubundan bir diüretik olan furosemid çok sık saptanan uyarıcı ilaçtır^{4,14}. Penisilin ile uyarılan pemfigoid olgularının ise daha genç yaşta oldukları tespit edilmiştir. 3 yaşında bir olguda ampisilin ile başlatılan pemfigoid bildirilmiştir⁴. Steroid dışı antienflamatuarlar ile penisilin grubu antibiyotiklerin sık görülmesi ise bu ilaçların çok sık kullanılmaları nedeni ile olabilir. Hastalarımızda da en sık uyarıcı olarak dönüştürücü enzim inhibitörü ile penisilin grubu antibiyotikler saptanmıştır.

Her geçen gün "pemfigoidi uyardığı bildirilen ilaçlar" listesi genişlemektedir. Bu nedenle hastaların sağaltımlarının başarıyla yapılabilmesi, residiv ve şiddetlenme riskinin azaltılabilmesi amacıyla önemli uyarıcı etmenlerden biri olduğu kabul edilen ilaçların her olguda araştırılması ve hastaların uyarıcı ilaçları kullanmaması konusunda uyarılması çok önemlidir.

Kaynaklar

1. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC: *Dermatology*. 2 nd ed. Berlin, Springer-Verlag, 2000; 675-680.
2. Stanley JR: Bullous pemphigoid. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. 6th ed. Philadelphia, McGraw-Hill Co, 2003: 574-581.
3. Garin SB, Joly P, Dahan CP, Bernard P, Vaillau L, Pawwels C et al.: Drugs associated with bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1996; 132: 272-276.
4. Vassileva S: Drug-induced pemphigoid: Bullous and cicatricial. *Clinics in Dermatology* 1998; 16: 379-387.
5. Ruocco V, Sacerdoti G: Pemphigus and bullous pemphigoid due to drugs. *Int J Dermatol* 1991; 30: 307-312.
6. Weller R, White MI: Bullous pemphigoid and penicillamine. *Clin Exp Dermatol* 1996; 21: 121-122.
7. Femiano F: Mucous-cutaneous bullous pemphigoid induced by valsartan. A clinical case. *Minerva Stomatol* 2003; 52: 187-190.
8. Smith EP, Taylor TB, Meyer LJ, Zone JJ: Antigen identification in drug-induced bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 879-882.
9. Van Joost T, Van't Veen AJ: Drug-induced cicatricial pemphigoid and acquired epidermolysis bullosa. *Clinics in Dermatology* 1993; 11: 521-527.
10. Boulinguez S, Bernard P, Bedane C, Le Brun V, Bonnetblanc JM: Bullous pemphigoid induced by bumetanide. *Br J Dermatol* 1998; 138: 548.
11. Fellner MJ, Katz JM: Occurrence of bullous pemphigoid after furosemide therapy. *Arch Dermatol* 1976; 112: 75-77.

12. Modeste AB, Cordel N, Courville P, Gilbert D, Lauret P, Joly P: Bullous pemphigoid induced by spironolactone. *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129: 56-58.
13. Litt JZ: Drug eruptions and interactions. 3rd ed. Boca Raton, The Parthenon Publishing Group, 2004; 598.
14. Fellner MJ: Drug-induced bullous pemphigoid. *Clinics in Dermatology* 1993; 11: 515-520.
15. Miralles J, Barnadas M, Baselga E, Gelpi C, Rodriguez JL, Moragas JM: Bullous pemphigoid-like lesions induced by amoxicillin. *Int J Dermatol* 1997; 36: 37-58.
16. Czechowicz RT, Reid CM, Warren LJ, Weightman W, Whitehead FJ: Bullous pemphigoid induced by cephalixin. *Australas J Dermatol* 2001; 42: 132-135.
17. Kimyai-Asadi A, Usman A, Nousari HC: Ciprofloxacin-induced bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 847.
18. Millard TP, Smith HR, Black MM, Barker JN: Bullous pemphigoid developing during systemic therapy with chloroquine. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24: 263-265.
19. Brenner S, Ruocco V, Golan AB, Tur E, Flaminio C, Ruocco E, et al.: Pemphigus and pemphigoid-like effects of nifedipine on in vitro cultured normal human skin explants. *Int J Dermatol* 1999; 38: 36-40.
20. Zachariae CO: Gabapentin-induced bullous pemphigoid. *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 396-397.
21. Rault S, Grosieux-Dauger C, Verraes S, Bernardeau K, Durlach A, Bernard P: Bullous pemphigoid induced by fluoxetine. *Br J Dermatol* 1999; 141: 755-756.
22. Pfau A, Hohenleutner U, Hohenleutner S, Eckert F, Landthaler M: UV-A-provoked localized bullous pemphigoid. *Acta Derm Venereol* 1994; 74: 314-316.
23. Laskaris G, Satriano RA: Drug-induced blistering oral lesions. *Clinics in Dermatology* 1993; 11: 545-550.
24. Aksakal BA, Ozsoy E, Arnavut O, Gürer AM: Oral terbinafine-induced bullous pemphigoid. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1625-1627.
25. Erbağcı Z: Childhood bullous pemphigoid following hepatitis B immunization. *J Dermatol* 2002; 29: 781-785.
26. Baykal C, Okan G, Sarica R: Childhood bullous pemphigoid developed after the first vaccination. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 348-350.
27. Sacher C, König C, Scharffetter KK, Krieg T, Hunzelmann N: Bullous pemphigoid in a patient treated with UVA-1 phototherapy for disseminated morphea. *Dermatology* 2001; 202: 54-57.
28. Folliero G, Zurlo A, Amanti C, Tombolini V, Di Paola M: Bullous pemphigoid induced by radiation therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1995; 7: 266-267.
29. Brenner S, Wolf R, Ruocco V: Drug-induced pemphigus. I. A Survey. *Clin Dermatol* 1993; 11: 501-505.
30. Spivak D, Orion E, Brenner S: Bullous pemphigoid possibly triggered and exacerbated by ophthalmic preparation. *Int J Dermatol* 2000; 39: 554-555.