

Penisilaminle İndüklenen Pemfigus Foliyaseus Olgusu

A CASE OF PENICILLAMINE-INDUCED PEMPHIGUS FOLIACEUS

Dr. İrem YILDIRIM,^a Dr. Emel GÜNGÖR,^a Dr. Elif ÖZER,^b
Dr. Ayşegül OKSAL,^c Dr. Meral EKŞİOĞLU^a

aDermatoloji Kliniği, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
bPatoloji Kliniği, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
cPatoloji Kliniği, Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi, ANKARA

Özet

Pemfigus keratinosit hücre yüzeyine karşı oluşan otoantikörlerle karakterize otoimmün büllöz bir deri hastalığıdır. İdyopatik olgular yanında, ilaçlarla indüklenen pemfigus olguları da mevcuttur. D-penisilamin tedavisiyle pemfigus gelişme insidansı %1.5-2.9 arasında olup, gelişen tablo sıklıkla pemfigus foliyaseus, daha seyrek olarak pemfigus vulgarisin klinik, histopatolojik ve immünolojik özelliklerini taşır.

57 yaşında bayan hasta skleroderma tanısıyla D- penisilamin tedavisine başlandıktan dokuz ay sonra kollardan başlayıp, boyun ve yüze yayılan içi su dolu kabarcıklar ve kaşıntı şikayeti ile başvurdu. Dermatolojik muayenesinde boyun, her iki omuz ve kol ekstansör yüzeylerde normal deri üzerinde 0.3-0.6 cm. çaplarında veziküller, büller ve yüzeyi hemorajik kurutlu erode lezyonlar saptandı. Büllöz lezyonlarda Nikolsky fenomeni pozitif. Klinik, histopatolojik ve direk immünfloresan incelemeyle D-penisilaminle indüklenen pemfigus foliyaseus tanısı konuldu ve penisilamin kesildi. 60 mg/gün dozda oral prednizolon tedavisi başlandı. Tedavinin beşinci gününde lezyonlar gerilemeye başladı. Hastada takip altında olduğu üç ay süresince yeni lezyon izlenmedi.

Anahtar Kelimeler: Penisilamin, pemfigus foliyaseus, skleroderma

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2004, 14:209-212

Abstract

Pemphigus is an autoimmune blistering disease characterized by circulating autoantibodies directed against the keratinocyte cell surface. In some patients, idiopathic pemphigus and in others drug-induced pemphigus develops. The incidence of penicillamine induced pemphigus appears to be between 1.5-2.9 %, and it has the clinical, histological and immunological characteristics of pemphigus foliaceus in most cases, and of pemphigus vulgaris rarely.

A 57-year-old woman presented with pruritus and fluid-filled bubbles which began from the arms , disseminated to neck and face , nine months after the treatment of scleroderma with D-penicillamine. Dermatologic examination showed 0.3-0.6 cm vesicles, bullae and hemorrhagic crusted, eroded lesions on the neck, shoulders and the extensor surfaces of the arms. Nikolsky phenomenon was found to be positive. D-penicillamine induced pemphigus foliaceus was diagnosed on the basis of clinical, histopathological features and direct immunofluorescence examination and penicillamine therapy was stopped. Oral prednisolon therapy with a dose of 60 mg/day was started. Lesions began to regress on the fifth day of the therapy. During the follow-up period of three months new lesions were not observed.

Key Words: Penicillamine, pemphigus foliaceus, scleroderma

Pemfigus, keratinosit hücre yüzeyine karşı oluşan otoantikörlerle karakterize otoimmün büllöz bir deri hastalığıdır.¹ İdiyopatik olguların yanısıra, ilaçlarla indüklenen pemfigus olguları da söz konusudur.² Bu makalede, skleroderma tanısıyla D-penisilamin tedavisi gördüğü dönemde pemfigus foliyaseus gelişen bir olguyu sunuyoruz.

Olgu Sunumu

Elli yedi yaşında bayan hasta, her iki koldan başlayarak boyun ve yüze yayılan, içi su dolu kabarcıklar ve kaşıntı şikayetiyle polikliniğimize başvurdu. Özgeçmişinden, skleroderma tanısıyla dokuz aydır D-penisilamin tedavisi aldığı öğrenildi. Dermatolojik muayenesinde; boyun, her iki omuz ve kol ekstansör yüzeylerinde, normal deri üzerinde, 0.3-0.6 cm çaplarında, veziküller, büller ve yüzeyi hemorajik kurutlu erode lezyonlar saptandı (Şekil 1). Nikolsky fenomeni pozitif bulundu.

Ayrıca, sistemik skleroderma hastalığının deri bulguları olan maske yüz görünümü, perioral radyal çizgilenme, ellerde sklerodaktili ile boyun

Geliş Tarihi/Received: 08.12.2003 **Kabul Tarihi/Accepted:** 26.11.2004

XIX.Ulusal Dermatoloji Kongresinde yazılı bildiri olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Emel GÜNGÖR
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Dermatoloji Kliniği, ANKARA

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri



Şekil 1. Vezikülobüllöz ve yüzeysel hemorajik kurutulmuş eroze lezyonlar.

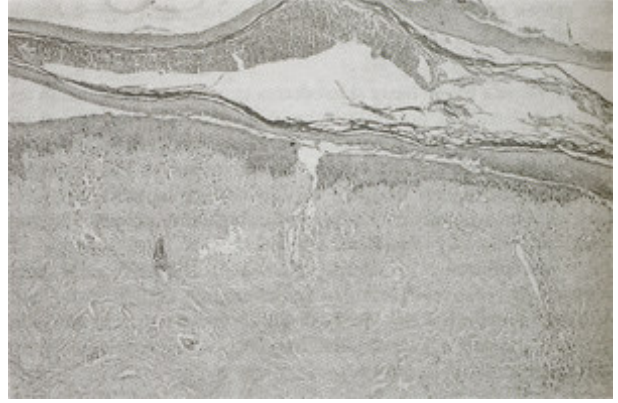
çevresinde yoğun hipopigmentasyon ve hiperpigmentasyon, gövde ön yüzünde telenjiyektaziler izlendi. Yüzde, daha evvelden tanısı konan rozasea ile uyumlu olarak yaygın eritem, papülopüstüller lezyonlar ve telenjiyektaziler mevcuttu.

Tam kan, sedimentasyon hızı, tam idrar tetkiki, biyokimyasal test sonuçları normal sınırlardaydı. Scl-70, ANA, Anti ds-DNA değerleri (-) idi. Hastadan alınan deri biyopsisinin histopatolojik incelemesinde, epidermiste yer yer granüler tabaka seviyesinde, yer yer subkorneal tabaka seviyesinde ayrılma, intraepidermal bül oluşumu ve dermiste perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu saptandı (Şekil 2). Direk immünfloresan incelemede, IgG ile intersellüler pozitif boyanma saptandı (Şe-

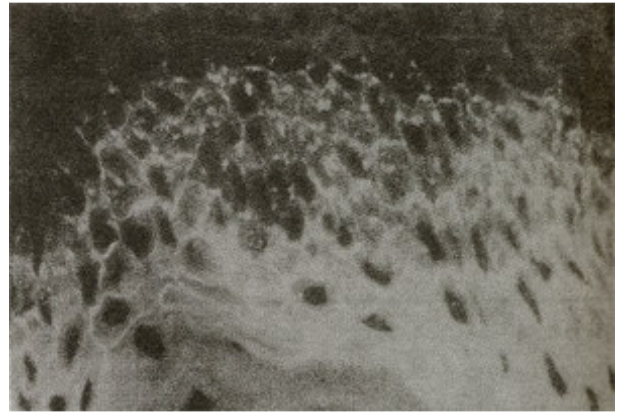
kil 3). Bu bulgularla hastaya D-penisilaminle indüklenen pemfigus foliyaseus tanısı konuldu. D-penisilaminin tedavisi kesildi. Lezyonların üst ve alt ekstremitelerde çıkmaya devam etmesi üzerine 60 mg/gün dozunda oral prednizolon tedavisi başlandı. Tedavinin beşinci gününde lezyonlar gerilemeye başladı. Takip altında olduğu üç ay süresince yeni lezyon izlenmedi.

Tartışma

Pemfigusun ortaya çıkışı ve progresyonu endojen ve ekzojen faktörlerin etkileşimine bağlıdır.³ İdyopatik pemfiguslu hastalarda olduğu gibi, ilaçla indüklenen pemfiguslu hastalarda da genetik yatkınlığın söz konusu olduğu düşünülmekte-



Şekil 2. Epidermiste yer yer granüler tabaka seviyesinde, yer yer subkorneal ayrılma ve intraepidermal bül oluşumu (HEEx50).



Şekil 3. Direk immünfloresan incelemede IgG ile intersellüler pozitif boyanma.

dir.²

Penisilamin ilk kez bakır bağlayıcı ajan olarak Wilson hastalığında kullanılmıştır. Daha sonra farklı etki mekanizmaları keşfedildikçe romatoid artrit, sistinüri, skleroderma gibi hastalıklarda da kullanılmaya başlanmıştır.⁴

Uzun dönem penisilamin tedavisiyle deride ciddi yan etkiler görülebilmektedir. İlacın lupus eritematozus, epidermolizis bülloza, psödoksantoma elastikum, elastozis perforans serpijinoza, pemfigus benzeri tablolara yol açabildiği bildirilmiştir.⁵ Penisilamin ile oluşan büllöz erüpsiyonlar sık olarak pemfigus foliyaseus, pemfigus eritematozus, daha seyrek olarak pemfigus vulgarisin klinik, histolojik ve immünolojik özelliklerini taşırlar.⁶

Pemfigusun ortaya çıkışına veya relapsına neden olan çoğu ilacın (penisilamin, kaptopril, tiyopronine gibi) moleküler yapısında tiyol (-SH) grubu bulunur. Tiyol grubu içeren ilacın keratinosit membranına bağlanması sonucunda, hücre adezyonuna uygun olmayan anormal disülfid bağları oluşur ve biyokimyasal akantolizis gelişir. Tiyol olmayan çoğu ilaç moleküler yapısında sülfür içermekte ve bazılarında sülfür metabolik değişime uğrayarak aktif tiyol grupları oluşturmaktadır. Bu grup ilaçlar 'maskelenmiş' tiyoller olarak adlandırılır (penisilinler, sefalosporinler, piroksikam). Kimyasal yapısında sülfür içermeyen, tiyol olmayan ilaçlar arasında pirazolon deriveleri ve enalapril, ilaçla indülenen pemfigustan sorumlu tutulmaktadır. 'Maskelenmiş' tiyol grubundan bazı ilaçlar da dahil, birçok tiyol olmayan ilacın kimyasal yapısı incelendiğinde aktif amid grubu gösterilmiş ve bunların da ilaçla indülenen olgulardan sorumlu olabileceği düşünülmüştür.⁷

D-penisilaminle indüklene pemfigus ilk olarak 1969'da Degos ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır.⁸ Skleroderma ve pemfigus birlikteliği seyrekdir. Penisilamine bağlı pemfigus, daha sıklıkla romatoid artritli hastalarda görülür. Sklerodermalı hastalarda ise D-penisilamin tedavisiyle pemfigus gelişme insidansı %1.5-%2.9 arasındadır.⁹ D-penisilaminle indüklene pemfigus ürtikeryal, anüler veya morbiliform eritematöz

prodrom dönemiyle başlar. Ardından kepekli yama tarzı lezyonlar, vezikül ve bül oluşumu izlenir.⁹

D-penisilamin hücre yüzey moleküllerinin antijenitesini değiştirerek veya normal T hücre fonksiyonunu bozarak otoantikor üretimine neden olmaktadır. Otoantikorlar dezmoglein 3'e bağlanmakta ve akantolizis oluşmaktadır.⁹ Penisilaminin in-vitro otoantikor yokluğunda da akantolizise neden olduğu gösterilmiştir.¹ Hem bu antikorların, hem de idyopatik pemfigus antikorlarının sebep olduğu bülün patolojik süreci benzerdir.⁸

Sklerodermalı hastalarda penisilaminle indüklene pemfigus haricinde, otoimmün mekanizmayla akiz epidermolizis bülloza, inflamatuvar mekanizmayla liken sklerozus et atrofikus benzeri paternde lezyonlar, fibrotik/obstrüktif mekanizmayla lenfanjiyomatöz paternde büllöz lezyonlar tanımlanmıştır ve ayırıcı tanıda düşünülmelidir.¹⁰

Genel olarak, ilaçla indüklene pemfigus daha benign seyirli olup, ilacın kesilmesini takiben sekiz hafta içerisinde deri lezyonları gerilemektedir. Ancak, çoğu zaman penisilamin tedavisinin kesilmesi hastalık progresyonunu önleyemez.¹¹ Oral steroidler, immünsüpresif ajanlar, plazmaferez tedavide kullanılabilir.^{9,5}

İdyopatik pemfigus olguları gibi penisilaminle indüklene pemfigus da agresif olarak seyredebilir, hatta bazı olgularda fatal olabilir.¹² Yaygın hastalık tedaviye daha dirençli olmaktadır, bu nedenle tedaviye erken dönemde başlanmalıdır.⁹ Hastamızdaki Nikolsky bulgusu, histopatolojik ve direk immünfloresan bulguları pemfigus foliyaseus tanısını desteklemekteydi. Penisilamin kesildikten sonra lezyon çıkışının devam etmesi üzerine hastamıza 60mg/gün dozunda oral prednizolon tedavisi başlandı ve takip altında olduğu dönemde yeni lezyon saptanmadı. Steroid dozu halen tedricen düşülmektedir.

KAYNAKLAR

1. 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;96:273-6.
2. Penas PF, Guadalupe FB, Caruajal I, Dauden E, Lopez A et al. D penicillamine induced pemphigus foliaceus with

- autoantibodies to desmoglein-1 in a patient with mixed connective tissue disease. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:121-3.
3. Brenner S, Bialy-Golon A, Anhalt GJ. Recognition of pemphigus antigens in drug induced pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *J Am Acad Dermatol* 1997;36: 919-23.
 4. Bialy-Golan A, Brenner S. Penicillamine-induced bullous dermatoses. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:732-42.
 5. Walton S, Keczen K, Robinson AE. A case of penicillamine induced pemphigus, successfully treated by plasma exchange. *Clin Exp Dermatol* 1987;12:275-6.
 6. Velthuis PJ, Hendriks JC, Nefkens JJ. Combined features of pemphigus and pemphigoid induced by penicillamine. *Br J Dermatol* 1985;112:615-9.
 7. Brenner S, Bialy-Golan A, Ruocco V. Drug-induced Pemphigus. *Clin Dermatol* 1998;16:393-7.
 8. Hashimoto K, Singer K, Lazarus GS. Penicillamine-induced pemphigus. *Arch Dermatol* 1984;120:762-4.
 9. Shapiro M, Jimenez S, Werth V. Pemphigus vulgaris induced by D-penicillamine therapy in a patient with systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:297-9.
 10. Rencic A, Goyal S, Mofid M, Wigley F, Noursari C. Bullous lesions in scleroderma. *Int J Dermatol* 2002;41:335-9.
 11. Blanken R, Doeglas MG, De Jong MCJM, Kardaun SH, van Leeuwen M. Pemphigus like eruption induced by d-penicillamine and captopril in the same patient. *Acta Derm Venereol* 1988;68:456-7.
 12. Bauer-Vinassac D, Menkes CJ, Muller JY, Escande JP. HLA system and penicillamine-induced pemphigus in nine cases of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1992;21: 17-9.